

参一胶囊联合贝伐单抗治疗晚期卵巢癌提高患者免疫功能的临床观察

陆瑞 周雷 吴志兵 李文清 周瑞 孙璐*

(南京中医药大学沭阳附属医院, 宿迁 223600)

摘要 该文旨在探讨参一胶囊联合贝伐单抗治疗晚期卵巢癌的短期疗效及对外周血Th1/Th2类细胞因子的影响。采用随机数表法,把在该院治疗的88例晚期卵巢癌患者分为治疗组和对照组,每组44例。两组采取紫杉醇联合顺铂化疗。对照组于化疗结束后1 h予贝伐单抗。治疗组在对照组基础上加用参一胶囊。9周后,比较两组短期疗效、不良反应、外周血Th1和Th2细胞水平以及血清干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-10水平。通过比较发现,治疗组短期总有效率显著高于对照组而白细胞减少、血小板减少发生率明显少于对照组($P<0.05$);治疗后,治疗组Th1、Th1/Th2及血清IFN- γ 、IL-2水平显著高于对照组, Th2及IL-4、IL-10水平显著少于对照组($P<0.01$)。该研究证实,参一胶囊联合贝伐单抗治疗晚期卵巢癌可提高短期疗效并能降低化疗带来的部分不良反应,其疗效可能与调节患者体内Th1/Th2类细胞因子有关。

关键词 参一胶囊; 贝伐单抗; 卵巢癌; Th1/Th2类细胞因子

Clinical Observation of Shenyi Capsule Combined with Bevacizumab in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer to Improve the Immune Function of Patients

LU Rui, ZHOU Lei, WU Zhibing, LI Wenqing, ZHOU Rui, SUN Lu*

(Shuyang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suqian 223600, China)

Abstract This study was to investigate the short-term effect of Shenyi capsule combined with Bevacizumab in treating advanced ovarian cancer and the effect of peripheral blood Th1/Th2 cytokines. Eighty-eight advanced ovarian cancer cases from our hospital were randomly divided into treatment group and control group with 44 in each group referring to number table method. Both groups were given with chemotherapy of Paclitaxel combined with cisplatin. Control group was treated with Bevacizumab 1 h after chemotherapy. On basis of control group, treatment group was treated with Shenyi capsule. After 9 weeks, the short-term effect, adverse drug reaction, peripheral blood level of Th1/Th2, and serum levels of interferon- γ (IFN- γ), interleukin-2 (IL-2), IL-4, and IL-10 were compared for both groups. The results showed that the short-term effect of treatment group was obviously higher than control group, and the incidence of leukopenia and thrombocytopenia in the treatment group was significantly lower

收稿日期: 2019-04-18

接受日期: 2019-05-19

*通讯作者。Tel: 13812418829, E-mail: luruon@163.com

Received: April 18, 2019

Accepted: May 19, 2019

*Corresponding author. Tel: +86-13812418829, E-mail: luruon@163.com

网络出版时间: 2019-09-29 16:31:37

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.q.20190929.1631.008.html>

than that in the control group ($P<0.05$). Peripheral blood level of Th1 and Th1/Th2 and serum levels of IFN- γ and IL-2 of treatment group were obviously higher, while Th2 and IL-4 and IL-10 were less, than those of the control group after treatment ($P<0.01$). This study confirmed that Shenyi capsule combined with Bevacizumab in treating advanced ovarian cancer can increase the short-term effect, decrease the adverse drug reaction and the regulation of Th1/Th2 cytokines may be related with the efficacy.

Keywords Shenyi capsule; Bevacizumab; ovarian cancer; Th1/Th2 cytokines

75%卵巢癌在就诊时已处于晚期,其5年生存率为30%~40%^[1]。常规化疗及靶向治疗虽疗效可定,但引起的不良反应如恶心呕吐、肝肾功能损伤、神经毒性等发生率较高,影响治疗进程^[2]。中医药辅助治疗晚期卵巢癌的疗效近年得到广泛认可,可提高化疗的疗效,减轻化疗的不良反应^[3]。参一胶囊是中药制剂,具有培元固本、补益气血之功效,与化疗配合用药可提高机体免疫功能,降低不良反应发生率^[4]。文献报道了参一胶囊联合洛铂和吉西他滨治疗复发性卵巢癌,可提高短期和远期疗效,降低不良反应发生率,改善患者的生活质量^[5]。本研究观察了参一胶囊联合贝伐单抗对晚期卵巢癌的短期疗效和安全性,并探讨其对外周血Th1/Th2类细胞因子的调节作用,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

筛选2017年1月至2018年5月在本院住院治疗的符合纳入标准,并经排除标准后的晚期卵巢癌患者88例为研究对象,是采用穿刺结果选取病例。按随机数字表法平均分为治疗组和对照组,期间对照组因疾病恶化脱落1例。对照组(43例):年龄为51~67岁,平均(56.12 \pm 6.21)岁;FIGO分期^[6]: III期41例, IV期2例;病理类型:浆液性囊腺癌36例,黏液性囊腺癌2例,子宫内膜样癌2例,透明细胞癌3例;组织学分级:高级别34例,低级别9例。治疗组(44例):年龄为50~65岁,平均(55.93 \pm 6.41)岁;FIGO分期: III期43例, IV期1例;病理类型:浆液性囊腺癌38例、黏液性囊腺癌2例、子宫内膜样癌2例、透明细胞癌2例;组织学分级:高级别36例、低级别8例。两组患者一般资料(年龄、FIGO分期、病理检查类型)经分析比较无统计学意义($P>0.05$)。所有纳入患者均提交本院医学伦理委员会审查批准。

1.2 晚期卵巢癌诊断标准

参见《妇产科学》^[6]拟定,经病理学确诊为卵

巢恶性肿瘤,影像学诊断为卵巢癌III~IV期。

1.3 纳入标准

(1)符合晚期卵巢癌诊断标准。(2)年龄 \leq 75岁。(3)卡氏评分(KPS)评分 \geq 70分,生存期预计 \geq 6个月。(4)治疗前未接受其他化疗药物或靶向治疗。(5)患者及家属知情,且签署协议。

1.4 排除标准

(1)转移性卵巢癌,或合并其他恶性肿瘤。(2)精神类疾病者。(3)合并心、肺、肝、肾、血液系统等严重功能障碍。(4)不配合治疗者。(5)中途需更换治疗方案者。(6)全身严重感染者。

1.5 治疗方法

基础治疗:两组均采用紫杉醇联合顺铂化疗;紫杉醇(海正辉瑞制药有限公司,批准文号H20059378) 135 mg/m²,静脉滴注,第1天;顺铂(江苏豪森药业股份有限公司,批准文号H20040813), 75 mg/m²,静脉滴注,第1天;21天/周期,1次/周期,共3个周期。化疗前12 h和6 h口服醋酸地塞米松片 75 mg,化疗前30 min口服苯海拉明50 mg、肌内注射地塞米松钠,化疗时予止吐药物、胃黏膜保护剂。对照组:给予贝伐单抗(瑞士罗氏制药公司,批准文号S20120068), 7.5 mg/kg,于化疗结束后1 h用100 mL 0.9%氯化钠溶液稀释后静脉滴注,1次/3周。治疗组:在对照组基础上加用参一胶囊(吉林亚泰制药股份有限公司,批准文号Z20030044),饭前空腹口服,2粒/次,2次/天。

疗程:两组疗程均为9周。

1.6 观察指标

(1)不良反应。参见WHO评级标准分级评价抗癌药物常见不良反应^[7],其中心血管毒性采取监测血压和心电图检查评判,血液学毒性用血常规判断,肝脏毒性用肝功能检查评判,泌尿系统毒性采取尿常规和肾功能检查评价,毒性分为0~4级。(2)两组外周血Th1和Th2细胞水平。外周血收集:所有患者晨起7点空腹下抽取静脉血3 mL左右,肝素抗凝,梯

度离心法分离外周血单个核细胞, 在治疗前后使用流式细胞仪测定, CD4⁺干扰素- γ ⁺(interferon- γ ⁺, IFN- γ ⁺)白介素-2⁻(interleukin 2⁻, IL2⁻)作为Th1细胞, CD4⁺IFN- γ ⁻IL-4⁺作为Th2细胞。(3)两组血清Th1/Th2细胞因子水平。血清采集: 所有患者晨起7点空腹下抽取静脉血, 3 000 r/min离心10 min, 提取血清, 保持于-70 °C; 在治疗前后采取酶联免疫吸附反应(Elisa)测定血清干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-2、IL-4、IL-10水平。

1.7 疗效标准

根据WHO肿瘤控制^[8]标准。完全缓解(complete remission, CR): 肿瘤完全消退, 至少维持4周。部分缓解(partial remission, PR): 病灶缩小 $\geq 50\%$, 维持4周。稳定(stable disease, SD): 病灶缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$, 无新病灶出现。进展(progressive disease, PD): 病灶增大 $\geq 25\%$, 或出现新病灶。总有效率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理

采取SPSS 19.0统计软件分析; 计量数据以 $\bar{x} \pm s$

描述, 采用 t 检验统计分析; 计数资料以百分率描述, 采用 χ^2 分析; $P < 0.05$ 为比较有统计学意义。

2 结果

2.1 两组短期疗效比较

治疗组患者的短期总有效率为60.18%, 显著高于对照组为44.19%($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组不良反应发生比较

治疗组白细胞减少、血小板减少发生率明显少于对照组($P < 0.05$); 治疗组恶性呕吐、腹痛腹泻、肝肾功能异常、周围神经毒性、脱发发生率也呈少于对照组趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 两组外周血Th1和Th2细胞水平比较

流式细胞仪检测发现: 两组治疗后Th1、Th1/Th2水平明显升高, Th2明显减少($P < 0.01$); 治疗组治疗后Th1、Th1/Th2显著高于对照组, Th2显著少于对照组($P < 0.01$)(表3)。

表1 两组短期疗效比较

Table 1 Comparison of the efficacy between two groups

组别 Group	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效率/% Total efficiency/%	χ^2	<i>P</i>
Control group	43	2 (4.65)	17 (39.53)	17 (39.53)	7 (16.30)	19 (44.19)	4.161	0.041
Treatment group	44	8 (18.18)	22 (50)	12 (27.27)	2 (4.55)	30 (60.18)		

表2 两组不良反应发生比较

Table 2 Comparison of adverse reactions between the two groups

组别 Group	例数 <i>n</i>	项目 Symptom	I/例 I/N	II/例 II/N	III/例 III/N	IV/例 IV/N	发生率/% Incidence/%
Control group	43	pernicious vomiting	21	10	2	0	76.74
	43	Abdominal pain and diarrhea	7	2	0	0	20.93
	43	Abnormal liver and kidney function	4	1	0	0	11.63
	43	Leuco penia	6	20	7	2	81.40
	43	Thrombocytopenia	10	4	1	0	34.88
	43	Peripheral neurotoxicity	4	2	0	0	13.95
	43	Lipsotrichia	17	8	3	0	65.12
Treatment Group	44	Pernicious vomiting	18	6	1	0	56.82
	44	Abdominal pain and diarrhea	3	0	0	0	6.82
	44	Abnormal liver and kidney function	2	0	0	0	4.55
	44	Leuco penia	4	15	4	1	54.55*
	44	Thrombocytopenia	5	2	0	0	15.91*
	44	Peripheral neurotoxicity	3	1	0	0	9.09
	44	Lipsotrichia	15	5	2	0	50.00

* $P < 0.05$, 与对照组比较。

* $P < 0.05$ vs control group.

表3 两组外周血Th1和Th2细胞水平比较

Table 3 Comparison of Th1 and Th2 levels in peripheral blood

组别 Group	n	时间 Time	Th1/%	Th2/%	Th1/Th2
Control group	43	Pretherapy	6.31±0.67	4.03±0.43	1.56±0.17
	43	Post-treatment	8.03±0.86*	3.13±0.34*	2.57±0.30*
Treatment group	44	Pretherapy	6.21±0.71	4.09±0.44	1.52±0.18
	44	Post-treatment	10.09±1.15*#	2.56±0.29*#	3.94±0.44*#

* $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; # $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较。

* $P < 0.01$ vs the group before treatment; # $P < 0.01$ vs control group after treatment.

表4 两组血清Th1/Th2细胞因子水平比较

Table 4 Comparison of serum levels of Th1/Th2 in both groups

组别 Group	n	时间 Time	IFN- γ /ng·L ⁻¹	IL-2/ng·L ⁻¹	IL-4/pg·mL ⁻¹	IL-10/ng·mL ⁻¹
Control group	43	Pretherapy	8.26±0.91	9.03±0.98	4.80±0.55	5.12±0.54
	43	Post-treatment	9.65±1.06*	12.15±1.43*	3.66±0.40*	4.09±0.43*
Treatment group	44	Pretherapy	8.22±0.94	9.09±0.96	4.71±0.53	5.09±0.55
	44	Post-treatment	10.44±1.17*#	14.76±2.57*#	3.03±0.35*#	3.14±0.36*#

* $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; # $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较。

* $P < 0.01$ vs the group before treatment; # $P < 0.01$ vs control group after treatment.

2.4 两组血清Th1/Th2细胞因子水平比较

治疗后, 两组血清IFN- γ 、IL-2水平显著升高, IL-4、IL-10水平明显减少($P < 0.01$)。治疗组治疗后血清IFN- γ 、IL-2水平显著高于对照组, IL-4、IL-10水平显著少于对照组($P < 0.01$)(表4)。

3 讨论

诸多研究结果表明, 中西医结合用于多种肝脏疾病较单一西药治疗常具有更好的疗效。卵巢癌属祖国医学“肠覃”、“石瘕”等疾病范畴, 患者发病时多以正气内虚、客邪留滞为主, 耗气伤血, 发病后会引起机体功能发生障碍, 降低人体的免疫功能^[9]。化疗药物在杀伤肿瘤细胞时, 也可损伤正常组织, 损害人体的免疫力, 引起肝肾毒性、恶心呕吐、心脏毒性以及腹泻腹痛等不良反应^[10]。参一胶囊具有抗肿瘤及抑制新生血管生成的作用, 单药或联合化疗治疗恶性肿瘤, 可提高疗效^[11]。参一胶囊的主要成分为人参皂苷Rg3, 可明显抑制碱性成纤维生长因子、内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 减少金属蛋白酶生成, 有效控制肿瘤新生血管的形成, 对肿瘤复发、扩散和转移起到抑制效应^[12]。贝伐单抗是第一个用于抗血管生成的靶向药物, 通过阻断血管VEGF与受体结合以抑制血管内

皮细胞增殖和新生血管生成, 达到抑制肿瘤生长, 贝伐单抗还可促进血管正常化, 提高化疗药物在肿瘤组织内的传递, 增加其抗肿瘤疗效^[13]。本组结果显示: 治疗组短期总有效率显著高于对照组, 白细胞减少、血小板减少发生率明显少于对照组。既往研究报道显示, 参一胶囊可降低卵巢癌术后化疗所致白细胞减少等不良反应的发生率, 也可提高洛铂和吉西他滨治疗复发性卵巢癌的疗效并降低毒副反应^[4-5]。因此在晚期卵巢癌患者的常规化疗联合贝伐单抗靶向治疗中加用参一胶囊可能起到增效减毒的效果。

肿瘤的发生发展与机体免疫状态异常密切相关, 肿瘤患者外周血CD4⁺T细胞亚群的失衡, Th1细胞诱导的免疫应答抑制了恶性肿瘤增生, Th2细胞处于优势会抑制机体细胞免疫功能, 促进肿瘤发生、进展^[14]。王丽华等^[15]的研究发现, 卵巢癌患者外周血中Th2细胞的百分率明显高于健康对照组, 而Th1百分率低于健康对照组, 存在Th1/Th2比值失衡, 且Th1/Th2细胞变化与卵巢癌临床分期相关。卵巢癌患者体内Th1/Th2平衡被打破, 出现Th2细胞极化状态, 且随病情进展Th1细胞向Th2细胞漂移逐渐明显, 极化进一步增强, 机体免疫抑制进一步加重, 导致癌细胞容易逃避细胞免疫监视, 加速肿瘤的进展^[15]。本研究显示: 治疗组治疗后Th1、Th1/Th2显著高于

对照组, Th2显著少于对照组, 说明参一胶囊联合贝伐单抗可能通过改善Th1/Th2比例失衡, 即逆转Th1细胞分化增殖被抑制和Th2细胞的极化状态, 对晚期卵巢癌起到治疗作用。Th1细胞主要通过分泌IL-2、IFN- γ 等介导细胞毒性T细胞、巨噬细胞激活, 抑制B细胞功能。Th2细胞通过释放IL-4、IL-10等促进B细胞激活、分化并产生抗体, 介导机体的体液免疫反应^[16]。肿瘤细胞可激活IL-4转录、释放, IL-4又可促进IL-10等因子分泌, 使Th1向Th2漂移, 同时IL-10抑制T细胞的增殖和Th1类细胞因子IFN- γ 、IL-2等的产生, 使机体不能组织有效的抗肿瘤免疫反应^[17-18]。文献报道, 与健康人群比较卵巢癌患者Th1型细胞因子IL-2、IFN- γ 水平显著减少及Th2型细胞因子IL-4、IL-10明显升高, 与卵巢癌转移、预后等临床参数关系密切^[19]。本研究检测发现治疗后, 治疗组血清IFN- γ 、IL-2水平显著高于对照组, IL-4、IL-10水平显著少于对照组。参一胶囊主要成分人参皂苷Rg3可改善鼻咽癌患者Th1/Th2细胞因子失衡, 抑制肿瘤血管生成, 提高疗效, 减轻不良反应发生^[20]。表明参一胶囊联合贝伐单抗可能通过调节Th1/Th2类细胞因子IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10水平, 对晚期卵巢癌发挥治疗作用。

4 结论

对于晚期卵巢癌患者, 给予参一胶囊联合贝伐单抗这一中西医结合方法有利于提高患者的短期疗效, 减少不良反应发生率, 且可有效调节外周血Th1Th2类细胞因子水平, 值得推广。本研究不足之处纳入的病例数较少, 且尚未统计远期疗效及总生存期, 故后期研究中还需通过加大样本量、设置多中心的临床随机对照研究进行完善。此外, 参一胶囊联合贝伐单抗通过调节Th1/Th2类细胞因子对晚期卵巢癌的治疗作用仍有待于动物实验加以证实。

参考文献 (References)

- 1 马丽芳, 周琦, 李蓉. 贝伐单抗联合化疗对铂敏感型复发性卵巢癌的短期疗效及安全性研究. 重庆医学(Ma Lifang, Zhou Qi, Li Rong. Short-term efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Chongqing Medicine) 2017; 46(11): 1532-5.
- 2 代平, 王于理, 王金辉. 脾多肽对晚期卵巢癌化疗引起骨髓抑制影响. 中华肿瘤防治杂志(Dai Ping, Wang Yuli, Wang Jinghui. Effect of spleen polypeptide on bone marrow suppression induced

- by chemotherapy in advanced ovarian cancer. Chinese Journal of cancer Prevention and Treatment) 2018; 25(6): 437-41.
- 3 陈聪博, 陈星余. 益气活血解毒方对晚期卵巢癌患者免疫功能及生活质量的影响. 中国老年学杂志(Chen Conghui, Chen Xingyu. Effect of Yiqi Huoxue Jiedu Fang on the immune function and quality of life in patients with advanced ovarian cancer. Chinese Journal of Gerontology) 2017; 37(3): 3242-4.
- 4 杨亚光. 参一胶囊联合化疗方案对卵巢癌术后辅助治疗的临床观察. 中国妇幼保健(Yang Yaguang. Clinical observation on postoperative adjuvant therapy of ovarian cancer with Shenyi capsule combined with chemotherapy. Maternal & Child Health care of China) 2009; 24(2): 3083-4.
- 5 陶群, 任微微, 陆志灵. 参一胶囊联合洛铂和吉西他滨治疗复发性卵巢癌的临床研究. 现代药物与临床(Tao Qun, Ren Weiwei, Lu Zhiling. Clinical study on Shenyi capsules combined with lobaplatin and gemcitabine in treatment of recurrent ovarian cancer. Drugs & Clinic) 2018; 33(6): 1457-60.
- 6 谢辛, 苟文丽. 妇产科学, 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 321-33.
- 7 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册, 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 106.
- 8 Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, *et al.* Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors ovariancancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96(6): 487-8.
- 9 陈志刚, 卢宏达, 唐求. 扶正消瘤汤结合紫杉醇辅助治疗晚期卵巢癌. 中国实验方剂学杂志(Chen Zhigang, Lu Hongda, Tang Qun. Fuzheng Xiaoliu Decoction combined with paclitaxel in treating patients with advanced ovarian cancer. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae) 2014, 20(24): 214-6.
- 10 何文静, 伏晓月, 谢兰. 胎盘多肽注射液联合化疗治疗晚期卵巢癌的临床研究. 重庆医学(He Wenjing, Fu Xiaoyue, Xie Lan. Clinical research on placenta polypeptides injection combined with chemotherapy in treating advanced ovarian cancer. Chongqing Medicine) 2017; 46(7): 931-3.
- 11 成远, 陈超, 陈歆妮, 华海清. 参一胶囊对恶性肿瘤患者血清血管内皮生长因子影响的Meta分析. 现代肿瘤医(Cheng Yuan, Chen Chao, Chen Xinni, Hua Haiqing. The influence of serum VEGF by Shenyi capsule in patients with malignant tumor: A system atic review. Journal of Modern Oncology) 2015; 23(6): 844-9.
- 12 刘金林, 易汪洋, 何韵彬, 虞海霞, 绳立珊. 参一胶囊联合FL化疗方案对结直肠癌患者的影响. 实用肿瘤杂志(Liu Jinlin, Yi Wangyang, He Xinbin, Yu Haixia, Sheng Lishan. Chemotherapy combined with Chinese medicine Shenyi capsule for patients with colorectal cancer. Journal of Practical Oncology) 2015; 30(6): 557-60.
- 13 路慧珺, 唐均英, 彭巧. 贝伐单抗在卵巢癌治疗中的进展. 重庆医学(Lu Huijun, Tang Junyin, Peng Qiao. The progress of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. Chongqing Medicine) 2014; 43(32): 4382-4.
- 14 Mielczarek-Palacz A, Sikora J, Kondera-Anasz Z, Mickiewicz P, Mickiewicz A. Effect of Th1/Th2 cytokine administration on pro-inflammatory SKOV-3 cell activation. Arch Med Sci 2016; 12(6): 1337-47.
- 15 王丽华, 王亮亮, 张兢, 张配, 李胜泽. 卵巢癌患者外周血Th1/

- Th2及Treg/Th17细胞平衡关系. 南方医科大学学报(Wang Lihua, Wang Liangliang, Zhang Jing, Zhang Pei, Li Shengze. Th1/Th2 and Treg/Th17 cell balance in peripheral blood of patients with ovarian cancer. Journal of Southern Medical University) 2017; 37(8): 1066-70.
- 16 Obremski K, Wojtacha P, Podlasz P, Żmigrodzka M. The influence of experimental administration of low zearalenone doses on the expression of Th1 and Th2 cytokines and on selected subpopulations of lymphocytes in intestinal lymph nodes. *Pol J Vet Sci* 2015; 18(3): 489-97.
- 17 师龙, 孟桐羽, 李丽, 田溢卿, 周晔, 宫敬伟, 等. 吉西他滨对卵巢癌移植瘤小鼠的免疫调节作用. 中国肿瘤生物治疗杂志(Shi Long, Meng Tongyu, Li Li, Tian Yiqing, Zhou Ye, Gong Jingwei. Immunoregulatory effect of gemcitabine on ovarian cancer xenograft-bearing mice. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*) 2017; 24(10): 1107-11.
- 18 Pichler R, Gruenbacher G, Culig Z, Brunner A, Fuchs D, Fritz J, *et al.* Intratumoral Th2 predisposition combines with an increased Th1 functional phenotype in clinical response to intravesical BCG in bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66(4): 427-40.
- 19 袁少洋, 王爱丽, 庞启贞, 林英姿, 王历, 卢伟英, 等. 上皮性卵巢癌患者外周血Th1/Th2细胞因子表达水平的变化. 第四军医大学学报(Yuan Shaoyang, Wang Aili, Pang Qizhen, Lin Yingzi, Wang Li, Lu Weiyang, *et al.* Levels of Th1 and Th2 type cytokines in peripheral blood of patients with epithelial ovarian cancer. *Negative*) 2008; 29(17): 1625-7.
- 20 赵燕. 人参皂苷Rg3对鼻咽癌Th1/Th2细胞因子表达情况及临床治疗效果分析. 陕西中医(Zhao Yan. Expression of Th1/Th2 cytokines in nasopharyngeal carcinoma treated with ginsenosides Rg3 and its clinical therapeutic effect. *Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*) 2018; 39(1): 101-3.