

· 临床 ·

## 阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对 肿瘤炎症因子, Treg, MDSCs 水平的影响

田同德\*, 杨峰, 岳立云, 王新新, 石变  
(郑州大学附属肿瘤医院, 郑州 450008)

**[摘要]** **目的:**观察阳和汤对晚期胃癌“阳虚证”患者化疗的增效作用,并从肿瘤相关炎症微环境的角度,探讨其作用机制。**方法:**120例表现为“阳虚证”的晚期胃癌患者随机分为两组,观察组(60例)予阳和汤加减联合多柔比星(DOX)方案化疗(3周为1疗程),对照组(60例)则单纯给予同方案化疗,3个疗程化疗结束后,评价两组患者的生活质量、近期疗效,并检测炎症免疫因子的血清水平和外周血髓源性抑制细胞(MDSCs),调节性T细胞(Treg)所占外周血单个核细胞(PMBC)的比率变化。**结果:**观察组患者的Karnofsky评分的改善率和有效率分别为31.7%,85.0%,显著高于对照组13.3%,55.0% ( $P < 0.05$ )。观察组的有效率和疾病控制率分别为45.0%,85.0%,明显优于对照组26.7%,68.3% ( $P < 0.05$ )。与治疗前比较,观察组治疗后外周血缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )显著降低( $P < 0.01$ ),白细胞介素-10(IL-10),转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平及MDSCs,Treg细胞所占比率均明显降低( $P < 0.05$ ),干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )水平显著升高( $P < 0.01$ ),对照组治疗后MDSCs细胞比率明显降低( $P < 0.05$ ),IFN- $\gamma$ 明显升高( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后比较,观察组HIF-1 $\alpha$ ,IL-10,TGF- $\beta_1$ ,TNF- $\alpha$ ,MCP-1水平及MDSCs,Treg细胞比率均明显降低( $P < 0.05$ ),IFN- $\gamma$ 水平明显升高( $P < 0.05$ )。**结论:**阳和汤能够显著提高晚期胃癌阳虚证患者化疗的近期疗效和生活质量,通过改善肿瘤相关炎症微环境,重塑肿瘤免疫可能是其发挥化疗增效的重要机制。

**[关键词]** 阳和汤;胃癌;肿瘤炎症微环境;化疗增效;炎症免疫因子;外周血髓源性抑制细胞;调节性T细胞

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)22-0160-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016220160

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160919.1347.048.html>

**[网络出版时间]** 2016-09-19 13:47

### Effect of Yanghetang in Chemotherapeutic Enhancement Response Among Patients of Advanced Gastric Cancer with Syndrome of Yang Deficiency and Cancer Inflammatory Factors Treg and MDSCs

TIAN Tong-de\*, YANG Feng, YUE Li-yun, WANG Xin-xin, SHI Bian  
(Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Yanghetang in chemotherapeutic enhancement response among advanced gastric cancer with syndrome of Yang deficiency, and investigate its mechanism from the perspective of cancer-related inflammation micro-environment. **Method:** A total of 120 patients of advanced gastric cancer with syndrome of Yang deficiency were randomly divided into two groups, the treatment group (60 cases) that was treated with modified Yanghe Tang plus Doxorubicin (DOX) chemotherapy (3 weeks for a course), and the control group (60 cases) that was treated with the same chemotherapy alone. After three courses of chemotherapy, quality of life, short-term effectiveness of the two groups were valuated, and serum levels of

**[收稿日期]** 20160324(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81373879)

**[通讯作者]** \*田同德,博士,副主任医师,硕士生导师,从事中西医结合肿瘤基础与临床研究, Tel:0371-65587053, E-mail: tian\_tong\_de@163.com

inflammatory immune factors, and changes in ratio of peripheral Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), regulatory T cells (Treg) in peripheral blood mononuclear cell (PBMC) between both groups were detected. **Result:** Improvement rate and effective rate of Karnofsky score in patients of the treatment group were 31.7% and 85.0%, respectively, which were higher than 13.3% and 55.0% of control group ( $P < 0.05$ ). Short-term effectiveness and disease control rate of treatment group were 45.0% and 85.0%, respectively, which were significantly better than 26.7% and 68.3% of control group ( $P < 0.05$ ). Compared with pre-treatment, treatment group showed significant decrease in serum hypoxia induced factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) ( $P < 0.01$ ), interleukin-10 (IL-10), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and MDSCs, and percentage of Treg ( $P < 0.05$ ), and increases in serum IFN- $\gamma$  ( $P < 0.05$ ), whereas control group only showed significant advantage of higher levels of IFN- $\gamma$  and lower percentage of peripheral MDSCs than pre-treatment ( $P < 0.05$ ). In comparison between two groups after treatment, treatment group showed significantly lower serum levels of HIF-1 $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, ratio of peripheral MDSCs, and Treg ( $P < 0.05$ ), and higher serum levels of IFN- $\gamma$  than control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Yanghetang can significantly improve the efficacy and quality of life of gastric cancer patients with syndrome of Yang deficiency treated with chemotherapy. Its effect in chemotherapeutic enhancement response may be correlated with its important mechanisms in remodeling cancer immunity by improving the cancer-related inflammatory micro-environment.

**[Key words]** Yanghetang; gastric cancer; micro-environment of cancer inflammation; chemotherapeutic enhancement response; inflammatory immune factor; myeloid-derived suppressor cells (MDSCs); regulatory T cells (Treg)

近年来研究发现,肿瘤的增殖和转移不仅受自身生物学和表观遗传学的调控,而且还受肿瘤细胞所处微环境的影响,肿瘤相关炎症(CRI)被认为是重要的因素之一。传统观念认为,炎症本身具有自限性,但越来越多的证据证实,肿瘤炎症反应不仅通过释放炎症因子和趋化因子为肿瘤细胞提供充足的增殖和转移动力,而且还通过这些炎症介质不断招募免疫相关细胞,并在炎症微环境的压力下,重新进行编辑,并导致大量免疫抑制细胞如肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),髓源性抑制细胞(MDSCs),调节性T细胞(Treg)等在肿瘤组织部位的大量聚积,促进肿瘤的免疫逃逸,已成为影响肿瘤临床疗效和药物抵抗的关键因素<sup>[1-2]</sup>。

胃癌属我国高发的消化道肿瘤之一<sup>[3]</sup>,其发生、发展与肿瘤炎症的关系密切,尽管目前以化疗为主的治疗手段在临床上取得了一定的疗效,但相对于其他晚期肿瘤来说,疗效仍不理想。通过改善肿瘤炎症微环境,解除肿瘤局部的免疫状态不仅为我们提供了新的思路和对策,也是进一步提高胃癌临床疗效的有效途径。阳和汤出自王洪绪《外科全生集》,是中医治疗外科“阴疽”及“阴毒内陷”之证的经典名方,临床多辨证用于多种慢性炎症性疾病的治疗,效如桴鼓,近几年也有学者试用于肿瘤的治疗,并显示出一定的疗效。在本课题组前期工作中

也验证了阳和汤对裸鼠皮下移植瘤的抑瘤作用<sup>[4-5]</sup>。在肿瘤临床工作中,本课题组认识到阳和汤的主治特点与肿瘤相关炎症的微观辨证具有诸多类似之处,均存在“阳虚寒凝”的病因病机,从肿瘤炎症微环境的角度,进一步探讨具有“温补功效”的阳和汤对晚期胃癌“阳虚证”患者的化疗增效作用,旨在进一步拓展阳和汤的作用机制。

## 1 资料和方法

**1.1 诊断标准** 西医诊断标准,胃癌诊断标准参考2011年卫生部颁布《胃癌诊疗规范(2011年版)》<sup>[6]</sup>,结合患者的临床表现和影像学检查并经内镜病理学证实为胃癌;肿瘤分期标准(TNM)分期参考国际抗癌联盟(UICC)2002国际标准进行分期<sup>[7]</sup>。

中医阳虚证诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》制定。主证为全身或局部畏寒或手足不温,舌淡胖或润,脉沉或迟。次证为便溏或夜尿增多;泛吐清水或喜热饮;胃脘部隐痛或喜温喜按。符合上述标准中主证2条加次证1条即可诊断阳虚证。

**1.2 纳入标准** 符合胃癌诊断标准和中医阳虚证诊断标准;TNM分期为ⅢB-Ⅳ期,无手术适应证且未曾接受过放化疗;具有可评价病灶;年龄18~70岁;Karnofsky评分>60分;有化疗适应证且愿意接

受化疗者;预计生存期 $\geq 6$ 个月;签署知情同意书。

**1.3 排除标准** 有严重的血液系统疾病及心脑血管疾病等不能耐受试验;合并精神障碍性疾病者;妊娠期或哺乳期妇女;依从性较差者。

**1.4 剔除标准** 试验过程中要求退出试验者;试验过程中不能耐受治疗而中止或资料不全者。所有剔除病例亦进行相应的临床评价。

**1.5 一般资料** 以 2014 年 1 月—2015 年 12 月郑州大学附属肿瘤医院中西医结合内科中晚期胃癌住院患者为研究对象。将符合入组条件的患者按入组序号以随机数字表的方法分为观察组和对照组。其中,治疗组 60 例,男 31 例,女 29 例,平均年龄( $51.6 \pm 12.7$ )岁,鳞癌(贲门)21 例,腺癌 37 例,未分化癌 2 例,Ⅲ B 期 23 例,Ⅳ 期 37 例。对照组 60 例,男性 33 例,女性 27 例,平均年龄( $53.8 \pm 10.6$ )岁,鳞癌(贲门)25 例,腺癌 32 例,未分化癌 3 例,Ⅲ B 期 22 例,Ⅳ 期 38 例,两组患者远处转移均以淋巴结、肝、肺、骨转移为主。两组患者治疗前基线资料具有可比性,两组无中途中止和脱落病例。

**1.6 试剂及仪器** 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ),转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(美国 Origene 公司,批号分别为 EA100128, EA100142, EA100124, EA100122);白细胞介素-10(IL-10),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)ELISA 试剂盒(北京四正柏生物科技有限公司,批号分别为 LHK601-2, LHK601-8);FITC 标记的鼠抗人 CD4, CD11b 抗体,PE 标记的鼠抗人 Foxp3, CD33(BD Biosciences 公司,批号分别为 27202, 36434, 70564, 516816);perCP 标记鼠抗人 CD14 及 APC 标记鼠抗人 CD25 抗体(美国 Biolegend 公司,批号分别为 B142533, B142174);ECD 标记的鼠免疫球蛋白(Ig)G 同型对照抗体(Coulter Immunotech 公司,批号 PNIM1255)。FACSCalibur 型流式细胞仪(美国 BD 公司)。

**1.7 治疗方法** 所入组病例均采用多柔比星(DOX)化疗方案,具体用药为多西他赛(浙江万马药业有限公司,国药准字 H20051044)40 mg $\cdot$ m $^{-2}$ 第 1, 8 天,奥沙利铂(深圳海王药业有限公司,国药准字 H20031048)第 1 天,130 mg $\cdot$ m $^{-2}$ 静脉滴注 2 h,卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,国药准字 J20080101)1 g $\cdot$ m $^{-2}$ ,第 1~14 天每日 2 次,休息 7 d,每 3 周为 1 个疗程,共 3 疗程;阳和汤由熟地黄 30 g,麻黄 6 g,肉桂 6 g,鹿角胶 15 g(烊化冲服),白芥

子 10 g,姜炭 10 g,甘草 10 g 组成。中药煎剂由郑州大学附属肿瘤医院中药制剂室制提供,饮片混合后煎煮,浓缩成 200 mL,鹿角胶烊化口服,每日 1 剂,早晚 2 次服用。观察组在化疗方案的基础上口服阳和汤,至化疗结束后 1 周。

**1.8 观察指标**

**1.8.1 生存质量** 参考 Karnofsky 评分标准制定,改善,Karnofsky 评分总分增加 $\geq 10$ 分,持续时间 $> 4$ 周。稳定,Karnofsky 评分总分增加或减少 $< 10$ 分,持续时间 $> 4$ 周。下降,Karnofsky 评分总分减少 $\geq 10$ 分,持续时间 $> 4$ 周。

**1.8.2 疗效判定** 近期疗效根据 RECIST1.1 对实体瘤疗效评价标准制定,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),以 CR+PR 所占百分比为有效率,以 CR+PR+SD 所占百分比为疾病控制率。

**1.8.3 HIF-1 $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta_1$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1 水平** 治疗前后第 1 周空腹静脉采血 2~3 mL, EDTA 抗凝,4 $^{\circ}$ C, 2 000 r $\cdot$ min $^{-1}$ 离心 10 min,取血清,采用 ELISA 法检测炎症因子 HIF-1 $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta_1$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1 水平。

**1.8.4 Treg 和 MDSCs 细胞比率** Treg 细胞测定采用 FITC-CD4/APC-CD25/PE-Foxp3 三色荧光染色, MDSCs 测定则选用 perCP-CD14/PE-CD33/FITC-CD11b 三色荧光染色。取抗凝外周血 2 mL, Ficoll 密度梯度离心法分离和纯化外周血单个核细胞(PBMC),将新鲜分离的 PBMC 配制成 $1 \times 10^6$ 个/ $\mu$ L 的细胞悬液,置于流式管中,每管分别加入用于测定 Treg 和 MDSCs 细胞的荧光标记抗体,2~8 $^{\circ}$ C 孵育 30~60 min,4 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min,洗涤后加入流式缓冲液重悬,充分混匀后上流式细胞仪,分别检测 CD4 $^+$  CD25 $^+$  Foxp3 $^+$  Treg 和 CD14 $^-$  CD33 $^+$  CD11b $^+$  MDSCs 所占 PBMC 比率。

**1.9 安全性评价** 治疗过程中,观察患者的一般情况、症状,并常规检测血常规、肝肾功能、心电图等,进行安全性评价。

**1.10 统计学方法** 采用 SPSS 13.0 软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布时采用  $t$  检验,方差不齐时采用校正  $t$  检验。计数资料采用 $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者生存质量变化比较** 生存质量以 Karnofsky 评分标准为指标,观察组改善率为 31.7%,有效率为 85.0%,单纯化疗组改善率为 13.3%,有效率为 55.0%,观察组优于对照组( $P <$

0.05)。见表 1。

表 1 两组患者生存质量的比较

Table 1 Comparison of quality of life between two groups

组别	改善 /例	稳定 /例	下降 /例	改善率 /%	有效率 /%
观察	19	32	9	31.7 <sup>1)</sup>	85.0 <sup>1)</sup>
对照	8	25	27	13.3	55.0

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ (表 2 同)。

**2.2 两组患者近期疗效比较** 两组患者病例中均无完全缓解病例,观察组与对照组的有效率分别为 45.0%, 26.7%, 疾病控制率分别为 85.0%, 68.3%, 观察组较对照组在有效率和疾病控制率方面均明显提高( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term response between two groups

组别	完全缓解 /例	部分缓解 /例	稳定 /例	无效 /例	有效率 /%	控制率 /%
观察	0	27	24	9	45.0 <sup>1)</sup>	85.0 <sup>1)</sup>
对照	0	16	25	19	26.7	68.3

表 3 两组患者血清炎症免疫因子的水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 3 Comparison of serum level of inflammation immune factor between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	HIF-1 $\alpha$	MCP-1	TNF- $\alpha$	IL-10	TGF- $\beta_1$	IFN- $\gamma$
观察	治疗前	210.3 $\pm$ 33.6	63.7 $\pm$ 6.9	321.8 $\pm$ 29.7	95.7 $\pm$ 10.2	389.2 $\pm$ 42.6	598.5 $\pm$ 49.6
	治疗后	125.2 $\pm$ 23.6 <sup>2,3)</sup>	39.6 $\pm$ 6.7 <sup>1,3)</sup>	228.5 $\pm$ 30.4 <sup>1,3)</sup>	65.8 $\pm$ 8.7 <sup>1,4)</sup>	291.3 $\pm$ 30.5 <sup>1,3)</sup>	978.1 $\pm$ 52.4 <sup>2,3)</sup>
对照	治疗前	203.7 $\pm$ 41.8	69.3 $\pm$ 7.8	319.4 $\pm$ 35.6	84.6 $\pm$ 11.9	359.8 $\pm$ 39.7	603.5 $\pm$ 56.8
	治疗后	184.6 $\pm$ 37.9	75.1 $\pm$ 8.2	327.2 $\pm$ 27.5	93.7 $\pm$ 12.6	348.7 $\pm$ 45.4	789.3 $\pm$ 40.3 <sup>1)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ (表 4 同)。

表 4 两组患者外周血 MDSCs, Treg 细胞所占 PBMC 比率比较( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 4 Comparison of MDSCs, Treg ratio in PBMC between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 60$ ) %

组别	时间	MDSCs	Treg
观察	治疗前	25.18 $\pm$ 6.34	6.93 $\pm$ 0.81
	治疗后	10.35 $\pm$ 4.15 <sup>2,3)</sup>	3.16 $\pm$ 0.37 <sup>2,3)</sup>
对照	治疗前	26.24 $\pm$ 6.59	6.54 $\pm$ 0.72
	治疗后	16.28 $\pm$ 5.98 <sup>1)</sup>	5.83 $\pm$ 0.68

### 3 讨论

幽门螺杆菌感染是促进胃癌发生的关键因素,肿瘤一旦启动,对外源性刺激因素的依赖大大减少,而由肿瘤进展所导致的不可控性组织损伤和炎性通路的激活,及 HIF-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1 炎症启动因子和炎性免疫抑制因子 IL-10, TGF- $\beta_1$  等的聚集释放所导致的炎症损伤和修复的持续进行,决定了肿瘤相关炎症以“慢性炎症”为特征的病理特点<sup>[8-9]</sup>,同

**2.3 两组患者血清炎症免疫因子水平比较** 观察组治疗后较治疗前 HIF-1 $\alpha$ , MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta_1$  均明显降低( $P < 0.05$ ),其中 HIF-1 $\alpha$  下降更为明显( $P < 0.01$ ),观察组 INF- $\gamma$  较对照组显著升高( $P < 0.01$ );对照组治疗后较治疗前 IFN- $\gamma$  明显升高( $P < 0.05$ )。治疗后观察组较对照组 HIF-1 $\alpha$ , MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta_1$  均明显降低( $P < 0.05$ ),IFN- $\gamma$  明显升高( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 两组患者外周血炎症免疫抑制细胞 MDSCs, Treg 比率比较** 观察组治疗后较治疗前外周血 MDSCs, Treg 细胞的比率显著下降( $P < 0.01$ );对照组治疗后 MDSCs 所占比率较治疗前明显下降( $P < 0.05$ )。治疗后观察组较对照组外周血 MDSCs, Treg 比率均明显降低( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 安全性评价** 试验过程中两组患者除消化道反应、周围神经损伤(手足麻木)及血液学毒性等一般化疗不良反应外,未产生明显不良反应,未发生严重不良反应事件。两组患者一般生命体征(血压、心率、体温等)各时点及组间均无明显差异;药物均对患者肝、肾功能等无明显影响,组间无明显差异。

时也充分调动了机体的灭活机制,以加强组织的重塑,对抗炎症的损伤,并最终导致骨髓来源炎症免疫细胞免疫表型的转化和修饰,同时分泌大量免疫抑制因子如 IL-10, TGF- $\beta_1$  等在损伤部位的聚集,促进肿瘤的免疫逃逸、生长和转移<sup>[10-11]</sup>。TAMs 是肿瘤相关炎症的主要细胞成分之一,在 MCP-1 的诱导下首先完成在肿瘤组织的募集,并在肿瘤细胞和炎症免疫抑制因子 IL-10, TGF- $\beta_1$  等的作用下完成 M1 到免疫抑制表型 M2 的转变<sup>[12]</sup>。髓源性抑制细胞和调节性 T 细胞则在炎症的刺激下完成在外周血和肿瘤组织中大量蓄积,并通过抑制 NK, 巨噬细胞及 T 细胞的功能共同参与免疫缺陷的形成<sup>[13-14]</sup>,从而构成了肿瘤相关炎症的免疫缺陷的核心特征。另一方面,细胞凋亡被认为是肿瘤化疗疗效的重要机制之一,肿瘤相关炎症免疫细胞势必会抑制细胞的凋亡,降低化疗的疗效。因此,通过药物改善肿瘤相关

炎症微环境的炎症免疫状态,并在此基础上开展抗肿瘤药物的联合治疗,为目前有效控制肿瘤进展的重要途径之一。

阳和汤由熟地黄、鹿角胶、白芥子、麻黄、肉桂、炮姜和甘草组成,处方精练,法度谨然,以其温补和阳,散寒通滞的功效用于阴疽疮疡(包含了一部分恶性肿瘤)等症,现经长期临床研究发现本方对多种慢性炎症性疾病等有较好的疗效。肿瘤相关炎症属中医“癌毒”的范畴,由其所表现的免疫缺陷特征不仅体现了“慢性炎症”的病理机制,而且符合中医“阳气不足”病机特点。素问《百病始生篇》云:“积之所生,得寒乃生,厥乃成积矣”;《灵枢水胀篇》云:“寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得营,因有所系,癖而内著,恶气乃起,息肉乃成”,客观反映了肿瘤局部炎症微环境“阳虚寒凝”的病因病机。因此,运用阳和汤进行肿瘤相关炎症的干预治疗,不仅符合传统中医药“辨证论治、异病同治”的理论,而且符合中医学对肿瘤相关炎症的认识。从目前的研究来看,阳和汤不仅具有抗炎、调节全身免疫、镇痛和改善微循环的作用,而且能够抑制肿瘤细胞增殖、促进诱导分化和细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用<sup>[15-17]</sup>。

本研究中发现,阳和汤不仅能够显著提高表现为阳虚证的晚期胃癌患者的近期化疗疗效,改善患者的生活质量,而且能够调控 HIF-1 $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta_1$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1 炎症因子和 MDSCs, Treg 免疫抑制细胞的水平,并通过提高 IFN- $\gamma$  免疫杀伤因子的水平,从而达到有效逆转肿瘤相关炎症微环境的免疫抑制状态,不仅进一步验证了阳和汤干预肿瘤炎症微环境的确切疗效,同时也提示,通过改善肿瘤相关炎症重塑肿瘤免疫,增强机体对肿瘤的杀伤能力,促进肿瘤细胞凋亡,可能是阳和汤化疗增效的重要作用机制之一。当前肿瘤中医药治疗中存在“重寒凉、轻温补”的片面认识,一些医家将恶性肿瘤简单地归属于“热毒”,认为温热药会加速肿瘤的生长,而在肿瘤治疗中,往往大量使用清热解毒药,长期使用反伤阳气,使病情转向恶化,从肿瘤相关炎症免疫的角度和本研究的结果来看,阳和汤不仅为较为理想的干预肿瘤相关炎症和提高肿瘤疗效的中药复方,也同时提醒更应重视温补治法在肿瘤中医治疗中的地位和作用。

[参考文献]

[1] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.

[2] Shiao S L, Ganesan A P, Rugo H S, et al. Immune microenviroments in solid tumors; new targets for therapy [J]. Genes Dev, 2011, 25(24): 2559-2572.

[3] 邹文斌,李兆申. 中国胃癌发病率和死亡率研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 108-415.

[4] 王新新,田同德,杨亚琴. 阳和汤抗肿瘤的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(20): 156-157.

[5] 王新新,杨亚琴,沈冰冰,等. 阳和汤对裸鼠皮下移植 SGC7901 抑制作用的实验研究 [J]. 临床医药文献杂志, 2015(24): 4963.

[6] 卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011 年版) [J]. 中国医学前沿: 电子版, 2012, 4(5): 62-71.

[7] 孙燕,石元凯. 临床内科肿瘤手册 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 435-436.

[8] Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor Microenviroment [J]. J Immunol Res, 2014 (1): 149185.

[9] Aggarwal B B, Shishodia S, Sandur S K. Inflammation and cancer: how hot is the link? [J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(11): 1605-1621.

[10] Sandra D, Eli P, Michael K, et al. Cancer and inflammation: promise for biological therapy [J]. J Immunother, 2010, 33(4): 335-351.

[11] Wan W L, Michael K. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer [J]. J Clin Invest, 2007, 117(5): 1175-1183.

[12] Sica A. Role of tumour-associated macrophages in cancer-related inflammation [J]. Exp Oncol, 2010, 32(3): 153-158.

[13] Ostrandrosenberg S, Sinha P. Myeloid-driven suppressor cells: linking inflammation and cancer [J]. J Immunol, 2009, 182(8): 4499-4506.

[14] Theresa L, Whiteside. What are regulatory T cell (Treg) regulating in cancer and why? [J]. Semin Cancer Biol, 2012, 22(4): 327-334.

[15] 叶峥嵘,杨晓航,吴琳. 阳和汤治疗肿瘤的临床应用与实验研究进展 [J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(4): 90-93.

[16] 康红钰,王雁梅,杜钢军,等. 阳和汤血清增强阿霉素对 MCF-7 肿瘤细胞抑制作用机制研究 [J]. 河南大学学报, 2011, 17(18): 95-99.

[17] 陈志伟,唐中焰,程旺群. 阳和汤联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 17 例临床观察 [J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(3): 34-36.

[责任编辑 张丰丰]