

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.008
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.008>

小牛脾提取物辅助化疗对中晚期胃癌患者肿瘤负荷和免疫功能的影响

蔡培培，祁永军，缪敏

(江都人民医院肿瘤内科，江苏 扬州 225200)

[摘要] 目的：探讨小牛脾提取物辅助化学药物治疗(以下简称化疗)对中晚期胃癌患者肿瘤负荷和免疫功能的影响及不良反应评估。方法：选取2014年1月至2016年9月扬州市江都人民医院收治的中晚期胃癌患者82例，随机分为观察组和对照组，各41例。对照组应用FOLFOX4方案化疗，观察组在此基础上使用小牛脾提取物治疗。于治疗前后比较两组肿瘤负荷、免疫因子水平的差异，并观察两组临床疗效、不良反应及预后情况。结果：观察组缓解率为68.29%，显著高于对照组的39.02%，差异有统计学意义($\chi^2=7.062$, $P=0.008$)。观察组治疗后CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺水平与治疗前比较，差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)；对照组治疗后CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺水平均显著低于治疗前，且均显著低于观察组治疗后水平，CD8⁺明显高于治疗前，且高于观察组治疗后水平，差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后，两组TK1, Cyclin D1, angiopoietin-2和pentraxin-3水平均显著低于治疗前(均 $P<0.01$)；且观察组各肿瘤负荷因子水平较对照组下降程度更显著(均 $P<0.01$)。观察组总不良反应发生率为36.59%，显著低于对照组的63.41%，差异有统计学意义($\chi^2=7.062$, $P=0.008$)。观察组2年生存率为51.22%，显著高于对照组的34.15%，差异有统计学意义($\chi^2=5.342$, $P=0.021$)。结论：小牛脾提取物可改善中晚期胃癌化疗患者的免疫功能，减轻患者的肿瘤负荷，减少不良反应的发生，延长患者的生存时间。

[关键词] 小牛脾提取物；胃癌；肿瘤负荷；免疫功能；不良反应

Effect of calf spleen extract adjuvant chemotherapy on tumor burden and immune function in patients with advanced gastric cancer

CAI Peipei, QI Yongjun, MIAO Min

(Department of Oncology, Jiangdu People's Hospital, Yangzhou Jiangsu 225200, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of calf spleen extract adjuvant chemotherapy on tumor burden, immune function and adverse reactions in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** Eighty-two cases of advanced gastric cancer patients admitted to our hospital from January 2014 to September 2016. They were randomly divided into an observation group and a control group, 41 cases in each. Patients in the control group were

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-17

通信作者 (Corresponding author): 蔡培培, Email: caipeipei121@163.com

treated with FOLFOX4 regimen, and patients in the observation group were treated with calf spleen extract. The differences of tumor burden and immune factor levels between the two groups were compared before and after treatment, and the clinical efficacy, adverse reactions and prognosis of the two groups were observed. **Results:** The response rate of the observation group was 68.29%, which was significantly higher than that of the control group (39.02%). The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were significantly lower than those before treatment (all $P>0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the control group were significantly lower than those before treatment and also lower than those in the observation group ($P<0.05$). CD8⁺ level was significantly higher after the treatment than before the treatment, and higher than the post-treatment level in the observation group ($P<0.05$). After the treatment, the levels of TK1, Cyclin D1, angiopoietin-2 and pentraxin-3 in the two groups were significantly lower than those before the treatment ($P<0.01$). The level of tumor load factor in the observation group was more significant than the control group ($P<0.01$). The overall adverse reaction rate was 36.59% in the observation group, which was significantly lower than the 63.41% in the control group ($\chi^2=7.062$, $P=0.008$). The 2-year survival rate of the observation group was 51.22%, which was significantly higher than that of the control group (34.15%, $\chi^2=5.342$, $P=0.021$). **Conclusion:** Calf spleen extract can improve the immune function in patients with advanced gastric cancer chemotherapy, reduce the tumor burden of patients, reduce the occurrence of adverse reactions, and prolong the survival time of patients.

Keywords calf spleen extract; gastric cancer; tumor burden; immune function; adverse reactions

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤，其发病率与病死率逐渐升高，已严重影响人们的身心健康。早期胃癌患者症状不典型，中晚期患者则失去手术治疗的机会，化学药物治疗(以下简称化疗)成为主要的治疗方案^[1]。伴随着消化道功能受到严重抑制，化疗也会引起患者恶心、呕吐、白细胞降低、神经毒性等不良反应，因此患者的免疫功能和生活质量均受到严重的影响^[2]。小牛脾提取物是从健康乳牛脾脏提取的活性肽和核糖，有提高患者免疫力、抑制癌细胞糖原供能、改善化疗效果等作用，已越来越多应用于肿瘤患者的辅助治疗中，如肺癌、乳腺癌、宫颈癌等^[3-4]。本研究对中晚期胃癌患者采用小牛脾提取物辅助常规化疗，观察其对患者的肿瘤负荷、免疫功能以及不良反应发生情况的影响，旨在为中晚期胃癌患者的治疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2014年1月至2016年9月扬州市江都人民医院收治的中晚期胃癌患者82例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各41例。两组性别、年

龄、肿瘤分化程度、肿瘤大小、肿瘤分期、肿瘤类型、肿瘤部位等一般资料比较见表1。纳入标准：经病理检查符合胃癌《NCCN胃癌临床实践指南》的诊断标准^[5]者；胃癌分期为II, III, IV期者；患者及家属均知情同意。排除标准：合并其他原发性恶性肿瘤的患者；合并其他严重心、肺、肝或肾功能不全的患者；对患者不耐受的患者。本研究已通过扬州市江都人民医院医学伦理委员会批准，患者均签署知情同意书。

1.2 方法

对照组应用FOLFOX4方案化疗：第1天，静脉滴注奥沙利铂(武汉费森尤斯卡比医药有限公司，50 mg/瓶，国药准字H20093892)2 h，剂量为85 mg/m²，静脉滴注亚叶酸钙(山西普德药业有限公司，50 mg/支，国药准字H20090046)2 h，剂量为200 mg/m²；第1天和第2天静脉推注5-氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司，10 mL:0.25 g × 5支/盒，国药准字H31020593)，剂量为400 mg/m²，静脉滴注22 h5-氟尿嘧啶，剂量为600 mg/m²。每14天重复1次，共化疗12次。观察组在对照组患者的基础上应用小牛脾提取物，用法为静脉滴注，1次/d，10 mL/次，连续应用10 d。

表1 两组一般资料比较(n=41)**Table 1 Comparison of general data between the two groups (n=41)**

组别	性别/例		年龄/岁		肿瘤大小/cm		浸润深度/例		分期/例		
	男	女	≥60	<60	≥5	<5	T1~T2	T3~T4	II	III~IV	
对照组	23	18	22	19	11	30	13	28	16	25	
观察组	21	20	24	17	16	25	15	26	19	22	
χ^2	0.196			0.198			1.380			0.449	
P	0.658			0.656			0.240			0.503	
组别	肿瘤部位/例			分化程度/例			淋巴结转移/例		病理类型/例		
	胃窦	胃底贲门	胃体	高·中分化	低未分化		无	有	腺癌	黏液腺癌	印戒细胞癌
对照组	19	10	12	17	24		15	26	15	19	7
观察组	21	9	11	20	21		13	28	11	21	9
χ^2	0.196			0.443			0.217			0.965	
P	0.907			0.506			0.641			0.617	

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效观察

根据实体肿瘤治疗效果评价标准，分为完全缓解，部分缓解，稳定及进展。缓解率=(完全缓解+部分缓解)/(全部患者)×100%。

1.3.2 治疗前后患者细胞免疫因子和肿瘤负荷因子比较

于治疗前和化疗4个周期后，采集两组患者晨起静脉血10 mL，采用BD FACSCalibur流式细胞仪检测患者外周血T淋巴细胞亚群(CD3⁺，CD4⁺，CD8⁺)，并计算CD4⁺/CD8⁺值；采用酶联免疫吸附法检测患者外周血中胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)、周期蛋白D1(cyclin D1)、angiopoietin-2，血清penetrates-3水平。

1.3.3 两组不良反应发生情况

记录两组化疗过程中发生的恶心、呕吐、皮疹、骨髓抑制、肝肾损伤、白细胞减少等不良反应。不良反应发生率为不良反应发生的例数与总例数的比值。

1.4 随访

两组化疗进行后，开始随访，记录患者的生存时间。随访方式包括住院复查、电话等。随访时间为24个月。

1.5 统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计数

资料比较采用 χ^2 检验。计量资料比较采用独立样本t检验。对生存时间曲线的绘制采用Kaplan-Meier法，并以Log-rank检验进行比较。单因素及多因素分析采用Cox比例风险模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期、肿瘤类型、肿瘤部位等方面比较，差异均无统计学意义($P>0.05$ ，表1)。

2.2 两组临床疗效比较

观察组缓解率为68.29%，显著高于对照组的39.02%，差异有统计学意义($\chi^2=7.062$ ， $P=0.008$ ，表2)。

2.3 治疗前后两组免疫因子水平比较

观察组治疗后CD3⁺，CD4⁺，CD8⁺，CD4⁺/CD8⁺水平较治疗前比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；对照组治疗后CD3⁺，CD4⁺，CD4⁺/CD8⁺水平均显著低于治疗前，且均显著低于观察组治疗后水平，CD8⁺明显高于治疗前，且高于观察组治疗后水平，差异均有统计学意义($P<0.05$ ，表3)。

表2 两组临床疗效比较(n=41)**Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups (n=41)**

组别	完全缓解/ [例(%)]	部分缓解/ [例(%)]	稳定/[例(%)]	进展/[例(%)]	缓解率/[例(%)]
观察组	10 (24.39)	18 (43.90)	7 (17.07)	6 (14.63)	28 (68.29)
对照组	6 (14.63)	10 (24.39)	14 (34.15)	11 (26.83)	16 (39.02)
χ^2					7.062
P					0.008

表3 治疗前后两组免疫因子CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺水平比较(n=41)**Table 3 Comparison of immunological factors CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ levels between the two groups before and after treatment (n=41)**

组别	CD3 ⁺ /%				CD4 ⁺ /%			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	53.39 ± 7.61	54.62 ± 7.95	0.795	0.605	24.23 ± 4.33	23.90 ± 4.17	0.977	0.463
对照组	53.82 ± 7.22	49.51 ± 7.34	3.746	<0.001	24.49 ± 4.67	20.18 ± 3.93	4.221	<0.001
t	0.459	3.963			0.197	4.103		
P	0.612	<0.001			0.744	<0.001		
组别	CD8 ⁺ /%				CD4 ⁺ /CD8 ⁺			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	29.32 ± 3.66	28.83 ± 3.28	0.609	0.771	1.25 ± 0.36	1.22 ± 0.31	1.368	0.313
对照组	28.91 ± 3.25	33.76 ± 4.12	5.628	<0.001	1.31 ± 0.32	1.06 ± 0.29	5.281	<0.001
t	0.490	5.797			0.535	4.824		
P	0.705	<0.001			0.742	<0.001		

2.4 治疗前后两组各肿瘤负荷因子水平比较

治疗前两组TK1, cyclin D1, angiopoietin-2和pentraxin-3水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组TK1, cyclin D1, angiopoietin-2和pentraxin-3水平均显著低于治疗前(均 $P<0.01$), 且观察组各肿瘤负荷因子水平下降程度较对照组更显著($P<0.01$, 表4)。

2.5 两组不良反应发生情况比较

观察组总不良反应发生率为36.59%(15/41),

显著低于对照组的63.41%(26/41), 差异有统计学意义($\chi^2=7.062$, $P=0.008$, 表5)。

2.6 两组预后情况比较及相关因素分析

观察组2年生存率为51.22%, 显著高于对照组的34.15%, 差异有统计学意义($\chi^2=5.342$, $P=0.021$, 图1)。

影响患者预后的单因素和多因素分析显示:浸润深度、分期、淋巴结转移是影响患者预后的危险因素($P<0.05$, 表6)。

表4 治疗前后两组TK1, cyclin D1, angiopoietin-2和pentraxin-3水平比较**Table 4 Comparison of TK1, cyclin D1, angiopoietin-2 and pentraxin-3 levels between the two groups before and after treatment**

组别	TK1/(pmol·mL ⁻¹)				Cyclin D1/(ng·mL ⁻¹)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	5.11 ± 1.36	3.23 ± 1.14	6.539	<0.001	1.93 ± 0.38	1.37 ± 0.35	5.264	<0.001
对照组	5.18 ± 1.23	4.38 ± 1.25	4.615	0.009	1.86 ± 0.41	1.62 ± 0.31	4.681	<0.001
t	0.694	5.732			0.912	5.711		
P	0.571	<0.001			0.643	<0.001		
组别	Angiopoietin-2/(ng·mL ⁻¹)				Pentraxin-3/(ng·mL ⁻¹)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	10.51 ± 2.23	6.13 ± 1.76	7.255	<0.001	5.63 ± 1.25	2.28 ± 1.03	8.362	<0.001
对照组	10.45 ± 2.19	8.50 ± 1.91	5.538	0.005	5.59 ± 1.21	3.52 ± 1.06	6.146	<0.001
t	0.797	6.619			0.895	4.964		
P	0.460	<0.001			0.719	0.009		

表5 两组不良反应发生情况比较(n=41)**Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups of patients (n=41)**

组别	皮疹/[例(%)]	消化道反应/[例(%)]	骨髓抑制/[例(%)]	肝肾损伤/[例(%)]	总不良反应/[例(%)]
观察组	1 (2.44)	5 (12.20)	8 (19.51)	1 (2.44)	15 (36.59)
对照组	2 (4.88)	8 (19.51)	13 (31.71)	3 (7.32)	26 (63.41)
χ^2					5.902
P					0.015

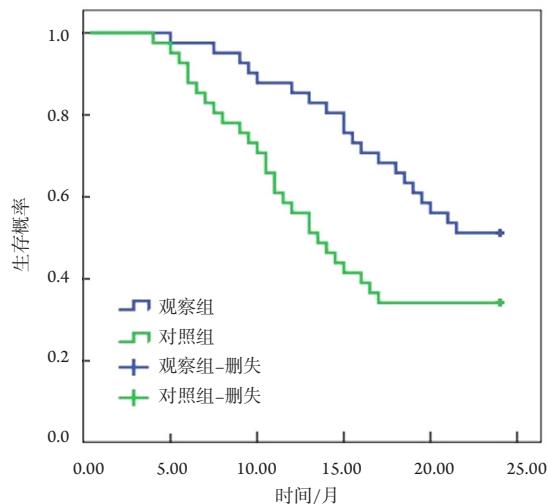
**图1 两组预后情况比较****Figure 1 Comparison of prognosis between the two groups**

表6 影响患者预后的单因素和多因素分析**Table 6 Univariate and multivariate analysis of patients' prognosis**

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95%CI	P
性别(男vs女)	0.931	0.580~1.531	0.811	0.883	0.452~1.751	0.731
年龄(≥60岁 vs <60岁)	1.576	0.971~2.552	0.192	1.615	0.811~3.172	0.185
肿瘤大小(≥5 cm vs <5 cm)	0.765	0.479~1.253	0.299	0.684	0.343~1.327	0.252
浸润深度(T1~T2 vs T3~T4)	2.134	1.215~3.755	0.007	2.159	1.036~4.539	0.012
分期(II期 vs III~IV期)	0.931	0.564~1.697	0.015	3.697	1.282~7.472	0.009
淋巴结转移(有 vs 无)	0.243	0.086~0.671	0.003	3.290	1.422~7.295	0.002
部位(胃窦 vs 胃底贲门+胃体)	0.939	0.581~1.533	0.912	0.672	0.315~1.453	0.281
病理类型(腺癌vs黏液腺癌+印戒细胞癌)	1.265	0.773~2.132	0.381	1.163	0.756~1.770	0.825

3 讨论

胃癌的发生发展与饮食习惯、幽门螺杆菌侵袭、癌基因或抑癌基因的突变等多种方面有关^[6]。此外,免疫功能的变化也在胃癌进展中发挥重要作用^[7]。中晚期胃癌的治疗主要以化疗为主,化疗可以有效改善患者的预后,延长患者的生存时间,但化疗在抑制肿瘤生长繁殖的过程中,也会对患者的免疫功能产生抑制^[8]。辅助化疗药物可增强化疗的临床疗效,减少不良反应的发生,提高患者生存质量^[9]。小牛脾提取物是从健康乳牛(出生24 h内)脾提取而成的无菌水溶液,主要成分为多肽及核糖,有提高机体免疫力的功效。

机体的抗肿瘤过程,主要与患者的细胞免疫功能密切相关。因此,本研究以CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺水平变化研究胃癌患者的细胞免疫功能^[10]。CD3⁺仅存在于T细胞表面,由6条肽链组成,含免疫受体酪氨酸活化基序,与T细胞抗原受体结合形成复合体后,使酪氨酸蛋白激酶p56lck磷酸化,募集其他含有Scr homology 2结构域的酪氨酸蛋白激酶(如ZAP-70),引发下游信号转导。CD4⁺T细胞是细胞免疫机制中发挥主要免疫效应的T细胞,巨噬细胞吞噬病原体后即释放抗原信息,呈递给CD4⁺T细胞,因此CD4⁺T细胞是细胞免疫系统的前哨站,同时起着免疫监视的作用,是细胞免疫系统不可缺少的环节。CD8⁺T细胞称之为细胞毒T细胞,起源于骨髓,成熟于胸腺,随淋巴循环到全身各处,识别MHC I类分子递呈的抗原发挥免疫效应,可分泌抑制因子,与CD4⁺T细胞保持动态平衡。正常情况

下,CD4⁺/CD8⁺水平维持稳定,当机体免疫水平变化时,CD4⁺/CD8⁺同时发生变化,是反应细胞免疫水平的灵敏指标。化疗后胃癌患者的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著改变,提示化疗会影响患者的免疫功能,加用小牛脾提取物的胃癌患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于常规化疗的胃癌患者,CD8⁺水平显著低于常规化疗的胃癌患者。因此,本研究认为:小牛脾提取物辅助化疗中晚期胃癌患者,可有效改善患者的免疫功能,这与周晓华等^[11]的研究结果一致。该研究结果发现小牛脾提取物辅助消化道肿瘤患者化疗中,不仅可提高患者的免疫功能,而且可减少患者的不良反应,减轻化疗的骨髓抑制、胃肠毒性。Lu等^[12]的研究认为:小牛提取物可激活造血和增殖相关因子ELK1和c-Myc的表达,促进转录因GATA-1, GATA-2的分化和成熟,改善免疫功能。本研究结果同样发现小牛脾提取物辅助化疗中晚期胃癌患者,可减少总不良反应情况的发生。Chu等^[13]的研究纳入了接受小牛脾提取物辅助治疗的5 163名癌症患者,93.0%的患者获得了改善的临床结果,且不良反应发生情况明显减少。

TK1是细胞周期依赖酶,催化胸苷成为1-磷酸胸苷酸,是癌变细胞DNA合成必需的前体物,一旦发生癌变,伴随着肿瘤细胞的急剧增殖,TK1的活性及含量都将升高。Cyclin D1与CDK4或CDK6形成复合物并作为它们的调节亚基,这两种周期蛋白依赖性激酶对于癌细胞从G₁到S期的转变是不可或缺的。Angiopoietin-2是肿瘤血管生成的重要因子,可促进肿瘤血管的生成。Pentraxin-3属于穿透素家族,在肿瘤的发生中发挥重要作用。上述

指标均是国际公认的肿瘤负荷的评价指标。本研究结果显示：经小牛脾提取物辅助化疗胃癌患者的TK1, cyclin D1, angiopoietin-2和pentraxin-3水平显著低于常规化疗的胃癌患者，提示小牛脾提取物可显著降低患者的肿瘤负荷。

本研究结果显示：经小牛脾提取物治疗的胃癌患者的缓解率显著高于常规化疗患者，且患者的2年生存率显著高于常规化疗患者，差异均有统计学意义。因此本研究认为：小牛脾提取物可改善中晚期化疗患的临床疗效和预后。Milasiene等^[14]的研究也发现：当CD3⁺T细胞的绝对数量升高时，胃癌患者的生存率更高。关于小牛脾提取物抗肿瘤的机制，Jia等^[15]的研究发现：小牛脾提取物可降低癌细胞的活力，增强癌细胞的凋亡率，引起活性氧积累，抑制癌细胞的迁移能力，诱导caspase级联和线粒体膜电位耗散。另外小牛脾提取物增加了促凋亡蛋白的激活，包括caspase 8, caspase 9和caspase 3，促进癌细胞的凋亡。

综上所述，小牛脾提取物可改善中晚期胃癌化疗患者的免疫功能，减轻患者的肿瘤负荷，减少不良反应的发生，延长患者的生存时间。

参考文献

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1): 1-19.
2. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 309-318.
3. 兰四友, 张德芬, 邓述恺, 等. 小牛脾提取物联合化疗治疗小细胞肺癌的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 401-403.
LAN Siyou, ZHANG Defen, DENG Shukai, et al. Clinical efficacy of calf spleen extract combined with chemotherapy in the treatment of small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(2): 401-403.
4. 李多, 胡燕, 李冬琼, 等. 小牛脾提取物注射液联合胸膜腔局部化疗治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(23): 107-110.
LI Duo, HU Yan, LI Dongqiong, et al. Clinical observation of calf spleen extract combined with intrapleural chemotherapy in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2016, 26(23): 107-110.
5. Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(Suppl 5): v50-v54.
6. Manzoni GD, Marrelli D, Baiocchi GL, et al. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1): 1-11.
7. Kang B W, Kim JG, Lee IH, et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes for gastric cancer in the era of immunology[J]. World J Gastrointest Oncol, 2017, 9(7): 293-299.
8. Takahashi D. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(3): 395-406.
9. Chang SC, Liu KH, Hung CY, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival in stage III gastric cancer after D2 surgery[J]. J Cancer, 2018, 9(1): 81-91.
10. Glassman CR, Parrish HL, Lee MS, et al. Reciprocal TCR-CD3 and CD4 engagement of a nucleating pMHCII stabilizes a functional receptor macrocomplex[J]. Cell Rep, 2018, 22(5): 1263-1275.
11. 周晓华, 崔海宁. 小牛脾提取物注射液辅助化疗对结直肠癌术后患者免疫功能影响[J]. 中国药师, 2015, 18(5): 809-811.
ZHOU Xiaohua, CUI Haining. Influence on immune function in patients in postoperative colorectal carcinoma by the treatment of calf spleen extractive injection combined with chemotherapy in postoperative colorectal carcinoma[J]. Chinese Pharmacist, 2015, 18(5): 809-811.
12. Lu W, Jia D, An S, et al. Calf spleen extractive injection protects mice against cyclophosphamide-induced hematopoietic injury through G-CSF-mediated JAK2/STAT3 signaling[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8402-8415.
13. Chu QB, Wang X, Sun SG, et al. A nationwide epidemiological study of calf spleen extractive injection (CSEI) use in the Chinese population: Direction for biochemical drugs[J]. Nanosci Nanotech Let, 2017, 9(5): 817-823.
14. Milasiene V, Stratilatovas E, Norkiene V. The importance of T-lymphocyte subsets on overall survival of colorectal and gastric cancer patients[J]. Medicina (Kaunas), 2007, 43(7): 548-554.
15. Jia D, Lu W, Zhang X, et al. Calf Spleen Extractive Injection (CSEI), a small peptides enriched extraction, induces human hepatocellular carcinoma cell apoptosis via ROS/MAPKs dependent mitochondrial pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2016, 132(2): 122-130.

本文引用：蔡培培, 祁永军, 缪敏. 小牛脾提取物辅助化疗对中晚期胃癌患者肿瘤负荷和免疫功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1203-1209. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.008

Cite this article as: CAI Peipei, QI Yongjun, MIAO Min. Effect of calf spleen extract adjuvant chemo-therapy on tumor burden and immune function in patients with advanced gastric cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(6): 1203-1209. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.008