

引用本文:陈晓丽,孔祥图,于慧,等.消癌解毒方联合化疗对弥漫大B细胞淋巴瘤外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low}调节性T细胞的影响[J].安徽医药,2023,27(1):164-169.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.036.

◇ 药物与临床 ◇



消癌解毒方联合化疗对弥漫大B细胞淋巴瘤外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low}调节性T细胞的影响

陈晓丽¹,孔祥图¹,于慧¹,姜鹏君¹,刘宁²,倪海雯¹

作者单位:¹南京中医药大学附属医院血液科,江苏 南京210029;

²南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京210023

通信作者:倪海雯,女,主任中医师,硕士生导师,研究方向为中西医结合血液肿瘤治疗,Email:fsyy00654@njucm.edu.cn

基金项目:国家中医药管理局第四批全国中医优秀人才培养项目(国中医药办人教函[2017]24号);江苏省中医药局面上项目(YB2017014);江苏省卫生健康委科研项目(ZD2021040)

摘要: **目的** 检测初诊弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)采用R-CDOP(利妥昔单抗联合环磷酰胺、脂质体多柔比星、长春新碱及泼尼松)方案联合或不联合消癌解毒方治疗前后外周血调节性T细胞(Treg)百分比的变化,探讨Treg对于DLBCL发病及预后可能的影响以及消癌解毒方是否具有调控Treg表达的作用。**方法** 入组2018年1月至2022年1月南京中医药大学附属医院收治的初诊DLBCL病人共47例(治疗组24例,对照组23例)和健康对照45例,治疗组采用消癌解毒方联合R-CDOP方案,对照组单纯采用R-CDOP方案治疗,两组均化疗6个周期,采用流式细胞术检测两组病人治疗前后及健康对照的外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg百分比,观察两组病人的临床疗效以及治疗前后CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg百分比的变化。**结果** 治疗前,治疗组及对照组两组病人和健康对照的CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg百分比中位数分别为6.01%、5.73%、7.32%,两组病人外周血Treg百分比均低于健康人($P<0.05$)。治疗6周期结束后,治疗组及对照组两组病人的CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg百分比中位数分别为7.33%和5.85%,治疗组Treg百分比比较治疗前明显上升($P<0.05$),对照组治疗前后Treg百分比变化差异不明显($P>0.05$)。治疗组和对照组相比,治疗组比对照组的CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg百分比明显上升($P<0.05$)。两组病人临床疗效评估结果比较,治疗组和对照组的总缓解率(ORR)分别为79.17%和69.56%,两组ORR差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 消癌解毒方有可能通过上调DLBCL病人失衡的Treg百分比发挥调控肿瘤免疫环境的作用。

关键词: 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 消癌解毒方; 抗肿瘤联合化疗方案; T淋巴细胞,调节性; CD4阳性T淋巴细胞

Effects of Xiaoi Jiedu prescription combined with chemotherapy regimen on peripheral blood CD4⁺CD25⁺CD127^{low} regulatory T cells in diffuse large B-cell lymphoma

CHEN Xiaoli¹, KONG Xiangtu¹, YU Hui¹, JIANG Pengjun¹, LIU Ning², NI Haiwen¹

Author Affiliations:¹Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China;²The First Clinical School of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China

Abstract: **Objective** To study the changes of regulatory T cell (Treg) percentage in peripheral blood before and after treatment of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with R-CDOP (rituximab, cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine, and prednison) chemotherapy regimen combined with or without Xiaoi Jiedu prescription, and to explore the possible impact of Treg on pathogenesis and prognosis of DLBCL, and whether Xiaoi Jiedu prescription plays a role in regulating Treg expression. **Methods** A total of 47 newly diagnosed DLBCL patients (24 in treatment group and 23 in control group) and 45 healthy volunteers from The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from January 2018 to January 2022 were enrolled. Patients in treatment and control group were given Xiaoi Jiedu prescription combined with 6 cycles of R-CDOP chemotherapy regimen and 6 cycles of R-CDOP chemotherapy regimen alone, respectively. The CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg percentage in patients' peripheral blood of these two groups before and after treatment and that of the healthy controls as well were detected by flow cytometry. The clinical outcome of these two groups of patients and changes in the percentage of CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg before and after treatment were observed. **Results** Before treatment, the median percentages of CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg in treatment group, control group and healthy control group were 6.01%, 5.73% and 7.32%, respectively, and the percentage of these two groups (treatment group and control group) was lower than that of the healthy volunteers ($P<0.05$). After 6 cycles of treatment, the median percentages of CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg in the treatment group and the control group were 7.33% and 5.85%, respectively, and the percentage of Treg in the treatment group was significantly higher than that before treatment ($P<$

0.05). The percentages of Treg in the control group showed no significant difference before and after treatment ($P>0.05$). Compared with the control group, the percentage of $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Treg in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Comparison of clinical efficacy evaluation results between the two groups showed that the overall response rates (ORR) of the treatment group and the control group were 79.17% and 69.56%, respectively, and the ORR of the treatment group was higher than that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Xiaoi Jiedu prescription may play a role in regulating tumor immune environment by upregulating the percentage of imbalanced Treg in DLBCL patients.

Key words: Lymphoma, large B-cell, diffuse; Xiaoi Jiedu prescription; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; T-lymphocytes, regulatory; CD4-positive T-lymphocytes

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)约占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的30%~35%^[1],以R-CHOP(利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱及泼尼松)为基础的一线治疗方案极大地改善了该病的治疗现状,但是依然有约1/3的病人面临耐药或复发^[2],对于R-CHOP+X方案的探索是目前研究的热点及难点^[3]。针对疗效、安全性、生活质量、治疗花费的综合考虑是优化治疗方案探索的重点,治疗后感染事件、并发症均是真实世界中DLBCL治疗管理的难题,也带来了严重的经济和心理负担^[4]。中西整合治疗淋巴瘤是发挥中医药解决疑难疾病的重要举措,本团队继承及发展国医大师周仲瑛教授癌毒病机理论,结合本中心淋巴瘤诊疗实践创立消癌解毒方。在前期研究中,我们观察到消癌解毒方联合R-CHOP方案治疗初诊DLBCL,相比单纯R-CHOP方案化疗组,有助于改善中医证候,减少并发症、提高病人生活质量^[5]。具体作用机制尚需进一步深入探索。有研究显示,以周仲瑛教授“癌毒”理论为指导的消癌解毒方与化学治疗药物联合使用时,能调节病人的免疫功能^[6]。

调节性T细胞(Treg)是一类具有免疫调节功能的T细胞,有维持机体免疫自稳的功能,对调控免疫应答方面也发挥着重要作用^[7]。Treg对包括淋巴瘤在内的肿瘤生存预后的影响以及抗肿瘤免疫方面的作用,已成为肿瘤免疫治疗的研究热点^[8]。淋巴瘤是一组异质性极强的肿瘤,同一病理亚型的淋巴瘤病人预后和疗效也不尽相同,目前,针对初诊DLBCL Treg的研究较少。本研究以初诊DLBCL病人为研究对象,对比消癌解毒方联合R-CDOP(利妥昔单抗联合环磷酰胺、脂质体多柔比星、长春新碱及泼尼松)方案与单纯R-CDOP方案治疗的临床疗效,及外周血Treg百分比的变化,探索Treg在初诊DLBCL病人发病中的意义以及消癌解毒方对于Treg表达的影响,揭示癌毒理论指导下的消癌解毒方对于淋巴瘤免疫调控的可能影响,为进一步形成中西医结合临床新方案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南京中医药大学附属医院2018年1月至2022年1月收治的初诊DLBCL病人

共47例为研究对象,男26例,女21例,中位年龄61岁,年龄范围21~83岁。中医基本病机属正虚痰毒,瘀热互结。47例病人经病理组织活检证实为DLBCL(非特指型),符合2016年修订第4版WHO淋巴瘤组织肿瘤分类标准^[9],且均未合并严重心脑血管、肝、肾、内分泌等其他系统性疾病。47例病人用随机数字表法随机分为治疗组(消癌解毒方联合R-CDOP方案)24例和对照组(单纯R-CDOP方案)23例。治疗组中男14例,女10例,中位年龄59岁,年龄范围25~83岁。对照组中男12例,女11例,中位年龄63岁,年龄范围21~83岁。两组病人一般资料进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组间具有可比性。见表1。本项研究中47例病人均已签署知情同意书,研究内容已经通过了南京中医药大学附属医院医学伦理委员会的批准(批号2017NL-132-02)。按随机数字表法选取健康对照组45例,男21例,女24例,中位年龄40岁,年龄范围12~80岁,均来自门诊健康体检者。

表1 初诊弥漫大B细胞淋巴瘤47例一般资料比较/例

资料	对照组	治疗组	χ^2 值	P值
年龄			0.56	0.454
<60岁	9	12		
≥60岁	14	12		
性别			0.18	0.671
男	12	14		
女	11	10		
Hans分型			0.17	0.676
GCB型	10	9		
非GCB型	13	15		
乳酸脱氢酶升高	12	13	0.02	0.891
Ann Arbor分期			0.60	0.896
I	1	2		
II	6	5		
III	2	3		
IV	14	14		
国际预后指数积分			0.84	0.839
0分或1分	6	6		
2分	6	7		
3分	3	5		
4分或5分	8	6		

注:GCB为生发中心B细胞。

1.2 治疗方案 所有病人给予6个疗程的R-CDOP方案化疗,6个疗程后获得完全缓解的病人,继续予2个疗程利妥昔单抗追加治疗。R-CDOP方案具体为:利妥昔单抗剂量为375 mg/m²,第0天;环磷酰胺750 mg/m²,第1天;脂质体多柔比星25 mg/m²,第1天;长春地辛4 mg,第1天;泼尼松60 mg/m²换算成等量地塞米松第1~5天。治疗可以根据病人年龄和体能评分进行调整。年龄大于80岁或体能状态较差的病人,允许采用R-miniCDOP。所有病人均在每21天进行1次化疗,化疗过程中均使用5-羟色胺3(5-HT₃)受体拮抗剂托烷司琼预防化疗所致的恶心、呕吐,提高病人化疗的耐受性。治疗组的6周期化疗期间及化疗间歇期均口服消癌解毒方。消癌解毒方组成:炙鳖甲15 g、土鳖虫10 g、三棱10 g、莪术10 g、制南星10 g、浙贝母10 g、泽漆10 g、僵蚕10 g、北沙参10 g、天冬10 g、麦冬10 g、太子参15 g、拔契10 g、蛇舌草15 g、半枝莲10 g。每日一剂。煎煮方法:加入500 mL水浸泡1 h,浓煎取药汁150 mL,每次75 mL,每日两次,饭后1 h温服。

1.3 主要试剂及仪器 本研究使用的鼠抗人单克隆抗体CD4-FITC(批号51)、CD25-PC5(批号200068)、CD127-PE(批号200070),红细胞裂解液(批号34)以及流式细胞仪(NAVIOS)购自美国贝克曼库尔特公司。

1.4 外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Treg比例检测 在第1周期治疗前约1周内,及6个周期治疗结束约1月后复诊时,消癌解毒方联合R-CDOP方案的治疗组、单纯R-CDOP方案的对照组,以及健康对照组,均在各组被观察对象清晨空腹时,采取静脉血2 mL,以乙二胺四乙酸二钾(EDTA-2K)抗凝,采用直接免疫荧光标记法进行标记细胞,以流式细胞仪进行分析。本研究中,免疫表型为CD4⁺CD25⁺CD127^{low}的细胞亚群被界定为Treg,并以CD4⁺CD25⁺CD127^{low}细胞占CD4⁺细胞的百分比来表示Treg水平。操作步骤:各取鼠抗人单克隆抗体CD4-FITC、CD25-PC5、CD127-PE 20 μL,加入到100 μL EDTA-2K抗凝的外周血中,在室温下避光孵育15 min后,再加入红细胞裂解液500 μL,继续避光孵育10 min后,加入磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤2次,离心后弃上清,加入适量的PBS上机检测。

1.5 临床疗效评价标准 6个周期治疗结束后,47例病人均行CT或正电子发射断层显像/计算机断层显像(PET/CT)扫描检查进行疗效评估,参照2014版Lugano疗效评价标准中CT评价标准^[10],分为完全缓解(CR):靶病灶(淋巴结)长径≤1.5 cm,无淋巴结外病灶,增大的器官退至正常,无新发病灶;部分

缓解(PR):最多6个可测量靶病灶最大垂直直径乘积之和(SPD)缩小率≥50%,无新发病灶;疾病稳定(SD):最多6个靶病灶SPD增大率<50%,无疾病进展(PD)证据;PD:至少1个病灶进展即可诊断,新发病灶或原有非可测病灶明确进展,新发或复发骨髓受累。总缓解率(ORR)定义为(CR+PR)率。

1.6 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料采用Kolmogorov-Smirnov test进行正态性检验,本研究计量数据因不符合正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 的方式进行统计描述,以非参数检验进行各组间差异的统计学推断。各组治疗前和同组治疗前后差别的比较,均采用Mann-Whitney-U检验。采用Pearson χ^2 检验进行两组疗效分布的比较。以例数对计数资料进行统计描述,组间使用 χ^2 检验来进行统计推断。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊DLBCL病人外周血Treg百分比水平 治疗前,治疗组及对照组两组病人和健康对照的Treg百分比中位数(下、上四分位数)分别为6.01%(4.59%, 7.82%)、5.73%(4.82%, 6.58%)、7.32%(6.03%, 8.71%),治疗组和对照组病人治疗前外周血百分比均低于健康人($Z=2.64, 3.42, P<0.05$)。

2.2 DLBCL病人治疗前后外周血Treg百分比的比较 治疗前,治疗组和对照组初诊DLBCL病人的外周血Treg细胞百分比差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6周期结束后,治疗组外周血Treg百分比比较治疗前明显上升($P<0.05$),对照组治疗前后Treg百分比变化差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组比对照组的Treg百分比明显上升($P<0.05$)。见表2。

表2 弥漫大B细胞淋巴瘤47例外周血Treg百分比的变化比较/ $[\%, M(P_{25}, P_{75})]$

组别	例数	Treg 百分比/%		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后		
对照组	23	5.73(4.82, 6.58)	5.85(3.92, 6.05)	-0.14	0.886
治疗组	24	6.01(4.59, 7.82)	7.33(6.05, 8.91)	2.17	0.030
Z 值		0.49	3.01		
P 值		0.624	0.003		

2.3 两组DLBCL病人临床疗效比较 治疗组可评价病人24例(CR16例、PR3例、SD0例、PD5例),ORR为79.17%;对照组可评价病人23例(CR13例、PR3例、SD2例、PD5例),ORR为69.56%。两组病人疗效比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.57, P=0.450$)。

3 讨论

DLBCL是最常见的侵袭性NHL,R-CHOP方案作为一线治疗历经20年依然是初诊DLBCL病人的

治疗基石。对于R-CHOP方案耐药和治疗后复发的病人治疗选择有限,优化目前治疗方案的探索依然是淋巴瘤研究领域的热点和挑战^[11]。疾病相关、靶向药物治疗相关的免疫缺陷,抗肿瘤免疫的失衡在淋巴瘤的临床及基础研究中受到学者们的关注^[12],开发针对免疫调控环节的有效药物具有非常重要的实践意义。众多的具有补气、化痰、解毒功效的天然药物拥有抗肿瘤及调节免疫的双重作用^[13]。课题组长期致力于探索国医大师经验方的开发应用,开展中西整合优化方案的临床和机制研究,寻找中药疗效评价新靶标。

相比于实体瘤来说,DLBCL免疫微环境调控存在更加复杂的机制,Treg是近年来抗肿瘤免疫研究的热点之一。Treg是CD4⁺T细胞的一个亚群,通过免疫抑制,来维持免疫系统对自身成分的耐受,从而发挥保持机体免疫稳态的作用。大多数的肿瘤免疫研究认为,Treg通过抑制机体的抗肿瘤免疫反应,在肿瘤免疫逃逸机制中发挥着重要的作用。叉头框蛋白P3(FoxP3)是Treg发挥抑制作用的主要调节因子,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺是Treg较为普遍应用的分子标记,但因Foxp3在细胞内表达,在Treg的功能研究中应用受限,多个研究表明,细胞表面蛋白分子IL-7受体(CD127)和Foxp3表达呈现密切的负相关,CD4⁺CD25⁺CD127^{low}与CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺表达高度一致,外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low}可以作为Treg的分子标记^[14]。因此,本研究采用流式细胞仪检测CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg在外周血的百分比,探索Treg在初诊DLBCL中的变化,揭示其在DLBCL免疫调控中的意义。

本研究中我们检测了47例初诊的DLBCL病人和45名健康人的外周血Treg百分比,发现初诊DLBCL病人治疗前的外周血Treg百分比低于健康人,该观察结果与已报道的多种实体肿瘤病人外周血或组织中Treg表达水平偏高的情况不一致。目前在肺癌^[15]、卵巢癌^[16]、肝癌^[17]等实体肿瘤的研究发现,病人的外周血或肿瘤组织中Treg比例较正常人增高,且高水平的外周血或肿瘤组织中Treg往往提示疾病预后不良^[18]。

Treg对淋巴瘤病人生存预后的影响及其机制,目前有不同于实体瘤的研究报道。有研究发现Treg在淋巴系统肿瘤的免疫调控作用与实体瘤相比,体内Treg增多促进非血液系统肿瘤发生,相反,Treg减少促进淋巴瘤发生^[19]。Dehghani等^[20]研究发现Treg对肿瘤性B淋巴细胞的增殖具有抑制作用,外周血中更高比例的Treg以及Treg/Th17(调节性T细胞/辅助性T细胞17)比例与淋巴瘤的预后良好具有相关

性,并与更好的治疗反应以及较低的复发率有关。惰性淋巴瘤中的滤泡性淋巴瘤向DLBCL的转化,也与肿瘤微环境中Treg数量的显著减少有关^[21]。在DLBCL病人中,疾病恶性程度高的常见外周血Treg绝对数减低,且可作为独立于国际预后指数危险度分层的不良预后因素^[22]。DLBCL病人外周血或肿瘤组织中Treg的增多或浸润,与预后良好相关^[20,23]。产生这些现象的机制可能为Treg通过穿孔素/颗粒酶调节恶性B细胞或Fas-FasL相互作用^[24],也可能是通过间接抑制B细胞成熟所必需的Th细胞来间接抑制B细胞^[25]。

淋巴瘤为现代病名,目前中医药研究缺乏统一标准,“癌毒”理论是国医大师周仲瑛结合了近60年的临床经验总结而成的,在临床实践中成为指导肿瘤治疗的权威理论,并得到不断丰富和发展。程海波教授团队发展了癌毒病机学说,创立了以国医大师经验基础上的肿瘤辨治体系指南,以“消癌解毒”贯穿始终的癌毒病机理论突出了“癌毒”的特征,针对各科肿瘤的不同特点以法统方,组成消癌解毒类核心方^[26],并开展临床和基础的深入研究,揭示癌毒病机的本质及在临床研究中的意义和价值^[27]。课题组在癌毒病机理论指导下结合临床实践,以病机要素“痰、热、瘀、毒、虚”为核心,组成消癌解毒方,其中,僵蚕、土鳖虫、鳖甲化痰搜剔;制南星、浙贝母化痰解毒;白花蛇舌草、半枝莲清热解毒。三棱、莪术活血化瘀。癌毒伤正,以气虚、阴虚为多见,故以太子参、北沙参、麦冬气阴双补。

在本研究中发现,消癌解毒方联合化疗组与对照组相比可以提高DLBCL病人外周血Treg百分比。揭示了消癌解毒方有可能通过调控Treg恢复免疫微环境的失衡、从而对于DLBCL的抗肿瘤免疫发挥积极影响。癌毒病机指导下的消癌解毒方联合化疗,具有调控肿瘤病人免疫功能的作用^[28],既往研究报道均以实体瘤较多,淋巴瘤方面鲜有报道。淋巴瘤异质性较强,化疗方案较难统一,但是初诊DLBCL目前标准一线方案仍以R-CHOP方案为主。相比于传统多柔比星,脂质体多柔比星可提高对肿瘤组织的靶向杀伤作用,减弱对心脏的不良反应^[29]。因此,本研究以初诊DLBCL的病人作为研究对象,开展对照研究,采用一线R-CDOP方案联合或不联合消癌解毒方治疗,观察消癌解毒方对于Treg的影响。结果提示初诊DLBCL病人外周血Treg百分比低于健康对照,两组病人6个疗程治疗结束后,治疗组比对照组病人的外周血Treg百分比明显上升($P < 0.05$)。本研究结果与近年来Treg在淋巴瘤肿瘤免疫调控的意义具有一致性。本研究中客观疗效比

较,治疗组总缓解率高于对照组,但差异无统计学意义,考虑与本研究病例数偏少、初诊DLBCL临床疗效的影响因素比较复杂,受疾病分期、分子学异质性等影响有关。另外,本研究观察时间尚短,消癌解毒方调控Treg发挥抗肿瘤免疫的影响尚不足以转化为临床客观疗效的获益。外周血Treg百分比减低是否可以用于判断DLBCL病人预后,能否成为独立于危险度分层的不良预后因素,后续须扩大样本量细化亚组分析并结合包括临床及代谢组学等多指标参数进一步在全程随访管理中观察总结、综合评估。

总之,本研究通过随机对照研究,探索了课题组临床经验方消癌解毒方对于初诊DLBCL病人外周血Treg百分比的影响、部分阐述了消癌解毒方发挥增效解毒的可能原因。目前中药复方临床应用的随机对照研究是中医药现代化研究的方向和难点。基于国医大师理论的中医临床实践指南,开展疑难疾病中西整合优化方案探索,结合客观指标阐释作用机制,开发有效方剂符合国家中医药发展的战略方向。Treg在淋巴瘤领域的相关研究揭示了其与肿瘤细胞、免疫微环境、分子靶向药应用均存在复杂的相互影响^[30],在分子靶向药治疗的时代,积极探索中医药调控Treg发挥抗肿瘤免疫的作用,同时关注中药与分子靶向药的相互作用,可形成中西医结合治疗DLBCL的有效临床新方案。

参考文献

- [1] 拓进宝,任羽,王丽萍. 程序性死亡因子-1、程序性死亡配体-1、TNF家族B细胞活化因子-R在弥漫性大B细胞淋巴瘤组织中的表达[J]. 安徽医药, 2022, 26(4): 729-733.
- [2] MONDELLO P, MIAN M. Frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Beyond R-CHOP[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(4): 333-344.
- [3] PASVOLSKY O, ROZENTAL A, RAANANI P, et al. R-CHOP compared to R-CHOP + X for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Oncol, 2021, 60(6): 744-749.
- [4] PAINSCHAB MS, KOHLER R, KIMANI S, et al. Comparison of best supportive care, CHOP, or R-CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Malawi: a cost-effectiveness analysis [published correction appears in Lancet Glob Health. 2021 Sep;9(9):e1215][J/OL]. Lancet Glob Health, 2021, 9(9): e1305-e1313. DOI:10.1016/S2214-109X(21)00261-8.
- [5] 孔祥图,于慧,陈晓丽,等. 消癌解毒方联合R-CHOP样方案治疗弥漫大B细胞淋巴瘤临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(2): 35-39.
- [6] 周肸,张丹,钱海华,等. 消癌解毒方治疗肠癌术后临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(6): 826-830.
- [7] 胡溢博. 血清趋化素与自身免疫性肝炎的相关性[J]. 安徽医药, 2021, 25(9): 1812-1816.
- [8] WING JB, TANAKA A, SAKAGUCHI S. Human FOXP3(+) regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer[J]. Immunity, 2019, 50(2): 302-316.
- [9] SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th. Lyon: IARC Press, 2017: 291-297.
- [10] CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [11] LUE JK, O'CONNOR OA. A perspective on improving the R-CHOP regimen: from Mega-CHOP to ROBUST R-CHOP, the PHOENIX is yet to rise[J/OL]. Lancet Haematol, 2020, 7(11): e838-e850. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30222-2.
- [12] OHMOTO A, FUJI S. Infection profiles of different chemotherapy regimens and the clinical feasibility of antimicrobial prophylaxis in patients with DLBCL[J]. Blood Rev, 2021, 46: 100738. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100738.
- [13] HUANG Q, LIN J, HUANG S, et al. Impact of qi-invigorating traditional Chinese medicines on diffuse large B cell lymphoma based on network pharmacology and experimental validation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 787816. DOI: 10.3389/fphar.2021.787816.
- [14] LUO L, ZENG X, HUANG Z, et al. Reduced frequency and functional defects of CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 62.
- [15] LA FLEUR L, BOTLING J, HE F, et al. Targeting MARCO and IL37R on immunosuppressive macrophages in lung cancer blocks regulatory T cells and supports cytotoxic lymphocyte function[J]. Cancer Res, 2021, 81(4): 956-967.
- [16] AHMADZADEH M, PASETTO A, JIA L, et al. Tumor-infiltrating human CD4(+) regulatory T cells display a distinct TCR repertoire and exhibit tumor and neoantigen reactivity[J]. Sci Immunol, 2019, 4(31): eaao4310. DOI: 10.1126/sciimmunol.aao4310.
- [17] WANG Z, HE L, LI W, et al. GDF15 induces immunosuppression via CD48 on regulatory T cells in hepatocellular carcinoma[J/OL]. J Immunother Cancer, 2021, 9(9): e002787. DOI: 10.1136/jitc-2021-002787.
- [18] OHUE Y, NISHIKAWA H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target[J]. Cancer Sci, 2019, 110(7): 2080-2089.
- [19] ELKOSHI Z. "High Treg" inflammations promote (most) non-hematologic cancers while "low Treg" inflammations promote lymphoid cancers[J]. J Inflamm Res, 2020, 13: 209-221.
- [20] DEGHANI M, KALANI M, GOLMOGHADDAM H, et al. Aberrant peripheral blood CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells/T helper-17 number is associated with the outcome of patients with lymphoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(9): 1917-1928.
- [21] XIE MX, JIANG Q, ZHAO SQ, et al. Prognostic value of tissue-infiltrating immune cells in tumor microenvironment of follicular lymphoma: a meta-analysis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106684. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106684.

- [22] 包芳, 万文丽, 朱明霞, 等. 初发弥漫大B细胞淋巴瘤外周血Treg绝对数减少与不良预后的相关性[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(1): 91-97.
- [23] CHANG C, CHEN YP, MEDEIROS LJ, et al. Higher infiltration of intratumoral CD25+ FOXP3+ lymphocytes correlates with a favorable prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(1): 76-85.
- [24] CHEN BJ, ZHAO JW, ZHANG DH, et al. Immunotherapy of cancer by targeting regulatory T cells [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 104: 108469. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108469.
- [25] SHIN HJ, KIM DY, CHUNG J, et al. Prognostic impact of peripheral blood T-cell subsets at the time of diagnosis on survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Acta Haematol, 2021, 144(4): 427-437.
- [26] 冯哲, 叶放, 周学平, 等. 病机十九条以病理因素为主导的病机架构模式探微——国医大师周仲瑛病机辨治体系探源[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2362-2366.
- [27] 程海波, 王俊壹, 李柳. 癌毒病机分类及其在肿瘤临床治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 119-122.
- [28] 石文静, 谭佳妮, 沈卫星, 等. 消癌解毒方对结肠癌的抑制作用及机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 69-72.
- [29] 曹怡文, 施晴, 张慕晨, 等. RCDOP方案治疗87例弥漫大B细胞淋巴瘤患者疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(6): 485-490.
- [30] KAMIRA M, ANGIMAR U, EVA S, et al. Regulatory T cells (Tregs) in lymphoid malignancies and the impact of novel therapies [J]. Front Immunol, 2022, 13: 943354. DOI: 10.3389/fimmu.2022.943354.

(收稿日期:2022-08-23, 修回日期:2022-10-07)

引用本文:陈凤娥, 闫博, 史丽华. 头孢曲松钠联合苄星青霉素对不同孕周的妊娠期梅毒孕妇免疫功能及母婴结局的影响[J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 169-173. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.037.



◇ 药物与临床 ◇

头孢曲松钠联合苄星青霉素对不同孕周的妊娠期梅毒孕妇免疫功能及母婴结局的影响

陈凤娥, 闫博, 史丽华

作者单位:衡水市第三人民医院妇产科, 河北 衡水 053000

基金项目:衡水市科技计划项目(20190140132)

摘要: **目的** 探讨头孢曲松钠联合苄星青霉素对不同孕周的妊娠期梅毒孕妇免疫功能及母婴结局的影响。**方法** 选取2016年6月至2019年6月衡水市第三人民医院妇产科收治的妊娠期梅毒病人152例,均给予头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗,按首次治疗时所在孕周分为A组($n=52$,孕周 <13 周)、B组($n=61$,孕周 $13\sim 27$ 周)、C组($n=39$,孕周 >27 周),比较三组免疫功能、母婴结局、氧化应激、母婴甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)阴性率、滴度情况。**结果** 治疗后三组 $CD3+$ (62.85 ± 3.89 、 57.72 ± 4.03 、 57.13 ± 4.11)、 $CD4+/CD8+$ (1.97 ± 0.44 、 1.58 ± 0.41 、 1.46 ± 0.38)均高于治疗前 (51.07 ± 4.54 、 51.35 ± 4.06 、 50.73 ± 4.45 、 1.19 ± 0.38 、 1.14 ± 0.36 、 1.12 ± 0.34) ($P<0.05$), $CD8+$ (22.32 ± 6.68 、 26.68 ± 6.05 、 28.23 ± 5.74)均低于治疗前 (33.01 ± 5.15 、 32.76 ± 5.34 、 33.12 ± 4.95) ($P<0.05$),且治疗后A组 $CD3+$ 、 $CD4+/CD8+$ 均高于B组、C组 ($P<0.05$), $CD8+$ 均低于B组、C组 ($P<0.05$)。A组孕妇分娩孕周均晚于B组、C组 ($P<0.05$),足月分娩率高于B组、C组 ($P<0.05$),不良结局总发生率低于B组、C组 ($P<0.05$),新生儿1 min阿氏(Apgar)评分均大于B组、C组 ($P<0.05$),5 min Apgar评分均大于B组、C组 ($P<0.05$),新生儿窒息发生率与NCS发生率均低于B组、C组 ($P<0.05$)。治疗后三组晚期氧化蛋白产物(AOPP)、丙二醛均低于治疗前 ($P<0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)均高于治疗前 ($P<0.05$),且治疗后A组AOPP、丙二醛均低于B组、C组 ($P<0.05$),SOD均高于B组、C组 ($P<0.05$)。A组新生儿TRUST阴性率高于B组、C组 (均 $P<0.017$)。**结论** 对妊娠期梅毒病人来说,孕早期(孕周 <13 周)给予头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗更利于增强病人免疫功能,改善母婴结局,减轻病人氧化应激水平,提高新生儿TRUST阴性率。

关键词: 妊娠并发症; 感染性; 头孢曲松钠; 苄星青霉素; 孕周; 妊娠期梅毒; 免疫功能; 母婴结局

Effects of ceftriaxone sodium combined with benzathine penicillin on the immune function of pregnant women with syphilis in different gestational weeks and maternal and infant outcomes

CHEN Fenge, YAN Bo, SHI Lihua

Author Affiliation: Department of Obstetrics and Gynecology, Hengshui Third Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China