

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.01.036

◆ 论著 ◆

参芪注射液联合吉西他滨治疗胰腺癌的效果观察

谢明容¹, 何海凤¹, 张川²

(雅安市人民医院, 1. 消化内科; 2. 急诊科, 四川 雅安 625000)

【摘要】目的: 探究参芪注射液联合吉西他滨治疗胰腺癌的临床效果。**方法:** 102例中晚期胰腺癌患者根据治疗方法的不同分为对照组和实验组, 每组各51例。对照组采用X射线放疗治疗+吉西他滨化疗, 实验组在对照组基础上联合应用参芪注射液。对比分析两组患者疗效、免疫功能、血清肿瘤标志物以及不良反应。**结果:** 在治疗前, 两组患者T淋巴细胞群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、血清肿瘤标志物(CEA、CA19-9)指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 实验组有效率高于对照组($P < 0.05$); 对照组患者CD3⁺、CD4⁺与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 实验组患者CD4⁺/CD8⁺与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺检测值与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者CEA、CA19-9血清肿瘤标志物与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者CEA、CA19-9血清肿瘤标志物的表达水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者恶心呕吐、贫血、白细胞下降、血小板减少、骨髓抑制等不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:** 胰腺癌患者通过参芪注射液联合吉西他滨治疗后, 可提升临床治疗效果和改善患者的免疫能力, 降低不良反应的发生风险, 具有应用价值。

【关键词】 胰腺癌; 参芪注射液; 吉西他滨; 免疫能力; 血清肿瘤标志物

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effect of Shenqi injection combined with gemcitabine on pancreatic cancer

XIE Ming-rong¹, HE Hai-feng¹, ZHANG Chuan²

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Emergency, Ya'an City People's Hospital, Ya'an 625000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To explore the clinical effect of Shenqi injection combined with gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer. **Methods:** 102 patients with advanced pancreatic cancer were divided into control group and experimental group according to different treatment methods, 51 cases in each. The control group was treated with X-ray radiotherapy and gemcitabine. The experimental group was combined with Shenqi injection on the basis of the control group. The efficacy, immune function, serum tumor markers and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** Before treatment, there were no significant differences in T lymphocyte populations (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) and serum tumor markers (CEA, CA19-9) between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the effective rate of the experimental group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). Compared with before, the CD3⁺ and CD4⁺ in the control group was significantly different ($P < 0.05$). Compared with before, the CD4⁺/CD8⁺ in the experimental group was significantly different ($P < 0.05$). Compared with the control group, the detection values of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the experimental group were significantly different ($P < 0.05$). After treatment, serum tumor markers of CEA and CA19-9 in both groups were significantly different with before ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expression level of serum tumor markers of CEAL and CA19-9 in the experimental group was significantly different ($P < 0.05$). In addition, the experimental group of the incidence adverse reactions in patients with nausea and vomiting, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and myelosuppression were significantly lower than the control group, there was no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** For patients with pancreatic cancer, the combination of Shenqi injection combined with gemcitabine can improve the clinical treatment effect and improve the patient's immunity, reduce the risk of adverse reactions, and has application value.

【Key words】 Pancreatic cancer; Shenqi injection; Gemcitabine; Immunity; Serum tumor markers

胰腺癌属于消化系统恶性肿瘤, 早期患者往往无特殊症状表现, 发现时常已为中晚期^[1-2]。胰腺癌为中医气虚证候, 患者主要表现为偏瘦、盗汗等症状。现代医学对中晚期患者常采用放射治疗联合化

学药物治疗^[3-5], 但放化疗有很大的毒副作用, 会对患者的身心健康造成很大危害。中医药对提高患者免疫力, 缓解患者不良反应方面具有着一定的优势^[6-7]。吉西他滨为细胞特异性周期性抗肿瘤类药

物,能够抑制、杀伤耐受放射性 S 期细胞,并对肿瘤细胞向 S 期进展起到阻断作用,属于广谱抗肿瘤药物,与其他抗肿瘤药之间没有交叉耐药性,且有毒副作用较低等优势^[8-9]。但吉西他滨依然有一定的不良反应,同样会对患者的免疫功能造成影响,导致患者生存时间和生存质量下降。因此,提升患者化疗后的免疫能力对改善患者生活质量具有重要意义。参芪注射液由中药材黄芪和党参通过现代中药提炼技术制成,对于放化疗患者有增效减毒之功效,能有效改善患者的临床症状,提升患者的免疫能力,提高患者的生存期和生存质量^[3-5,7]。本研究应用参芪注射液联合吉西他滨治疗胰腺癌,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

102 例研究对象来自 2016 年 6 月至 2018 年 1 月雅安市人民医院收治的中晚期胰腺癌患者。其中,男性 60 例,女性 42 例;年龄 42 ~ 72 岁;TNM 肿瘤分期 III 期 72 例,IV 期 30 例;出现肝转移 18 例;肿瘤大小(6.93 ± 2.17)cm;KPS 评分(73.43 ± 2.25)分。102 例患者根据治疗方法的不同分为对照组和实验组,每组各 51 例。两组患者在性别、TNM 肿瘤分期、转移率、平均年龄、肿瘤大小以及 KPS 评分等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经院伦理委员会批准,且患者签署了知情同意协议书。

纳入标准^[9-10]:(1)所有患者经 MRI、B 超、CT 以及病理学诊断为胰腺癌患者;(2)患者无法实施胰腺癌根治性手术切除治疗;(3)患者 KPS 评分 ≥ 60 分;(4)患者预估生存时间 ≥ 3 月;(5)治疗前患者未进行过静脉化疗、手术、放疗等抗肿瘤治疗。排除标准^[9-10]:(1)并发其它原发性脏器恶性肿瘤患者;(2)伴有精神异常或者障碍患者;(3)并发肺、肾、心等严重脏器性疾病。

表 1 两组患者基线资料对比($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女	TNM(III/IV)	转移(是/否)	平均年龄(岁)	肿瘤大小(cm)	KPS 评分(分)
对照组(n=51)	31/20	35/16	8/43	52.33 ± 8.87	6.87 ± 2.22	73.16 ± 2.21
实验组(n=51)	29/22	37/14	10/41	53.52 ± 9.03	7.12 ± 2.14	74.02 ± 2.11
χ^2/t 值	0.542	0.372	0.422	0.263	0.265	0.326
P 值	0.069	0.900	0.350	0.210	0.073	0.42

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者放射方法相同,对照组给予吉西他滨化疗,实验组采用参芪注射液联合吉西他滨共同治疗。(1)放射治疗:患者采取仰卧位,通过激光定位系统对病灶位置和患者摆位进行确定,并在皮肤处进行标记。通过 16 排螺旋 CT 扫描逐层

确定肿瘤体积、靶区体积以及计划靶区体积(PTV)。共确定 5 个非共面、共面不对称射野,在 90% ~ 95% 的等剂量曲线下把计划靶区体积实施包围。将 X 射线照射能量确定在 6 mV,1.8 ~ 2.0 Gy/d,每周进行 5 次放射治疗,总放射剂量 DT 在 50.4 ~ 60.0 Gy。(2)化学治疗:在完成放射治疗后第 3 周,对患者静脉滴注吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司),剂量 600 mg/m²,30 min/次,在第 1 天、8 天同步化疗。化疗期间每周均进行血常规、肝肾功能检查,对于异常患者实施针对性治疗;化学治疗 1 月后,复查正常患者继续静脉滴注吉西他滨,剂量 1 000 mg/m²,在第 1 天、8 天、15 天化学治疗,治疗 3 ~ 6 周期;化学治疗期间进行血常规、肝肾功能检查,对于异常者采取针对性治疗。(3)联合用药:实验组患者在对照组吉西他滨化疗基础上,静脉滴注参芪注射液(丽珠集团利民制药厂;规格:250 mL),1 次/d,治疗 3 周,4 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.2.2 评估指标 (1)疗效:根据 2000 年修订版实体瘤治疗效果评估(RECIST)标准对治疗效果进行评价,分为进展(PD)、无效(NC)、部分缓解(PR)和完全缓解(CR)。有效率(%) = [(PR + CR)/总患者数] × 100.0%。(2)免疫功能:在用药治疗前后分别对两组患者进行空腹静脉采血,利用流式细胞仪(型号:DxFLEX;美国贝克曼库尔特)对 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞群进行检测。(3)血清肿瘤标志物:治疗前后空腹采血,3 000 r/min 条件下离心 10 min,制备血清;通过全自动生化分析仪及配套试剂实施检测。(4)不良反应:分别统计分析两组患者治疗期间出现恶心呕吐、贫血、白细胞下降、血小板减少、骨髓抑制等不良反应发生率。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 对数据进行分析处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗有效率比较

实验组有效率与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗后有效率比较[n(%)]

组别	PD	NC	PR	CR	有效率
对照组(n=51)	7(13.73)	25(49.02)	16(31.37)	3(5.88)	19(37.25)
实验组(n=51)	4(7.84)	18(35.29)	22(43.14)	7(13.72)	29(56.86)
χ^2 值					3.935
P 值					0.003

2.2 两组患者免疫功能比较

治疗前两组患者 T 淋巴细胞群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 对照组患者 CD3⁺、CD4⁺ 低于治疗

前 ($P < 0.05$), 实验组患者 CD4⁺/CD8⁺ 高于治疗前 ($P < 0.05$); 实验组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞群检测值与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表3 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞群变化分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=51$)	50.63 ± 9.87	45.52 ± 8.25*	39.12 ± 9.86	32.42 ± 8.11*	32.11 ± 8.02	28.34 ± 7.12	1.20 ± 0.30	1.15 ± 0.23
实验组 ($n=51$)	50.96 ± 9.26	50.16 ± 8.89 [△]	38.81 ± 8.72	38.03 ± 8.32 [△]	31.76 ± 9.02	27.02 ± 6.31 [△]	1.22 ± 0.26	1.39 ± 0.28 ^{#△}
<i>t</i> 值	0.069	2.976	0.115	3.740	0.167	0.972	0.071	5.130
<i>P</i> 值	0.078	0.009	0.194	0.013	0.366	0.832	0.210	0.001

* $P < 0.05$, 与对照组治疗前相比; # $P < 0.05$, 与实验组治疗前相比; $\Delta P < 0.05$, 与对照组相比。

2.3 两组患者血清肿瘤标志物比较

治疗前后两组患者 CEA、CA19-9 血清肿瘤标志物比较, 差异无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 CEA、CA19-9 血清肿瘤标志物与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表4 治疗前后两组患者血清肿瘤标志物对比分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA (ng/mL)		CA19-9 (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=51$)	20.36 ± 3.62	17.43 ± 3.52*	125.37 ± 13.21	87.51 ± 9.26*
实验组 ($n=51$)	20.66 ± 3.16	14.62 ± 2.62*	128.25 ± 14.53	63.72 ± 8.73*
<i>t</i> 值	0.484	4.960	1.136	14.479
<i>P</i> 值	0.291	0.006	0.174	0.031

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗后, 实验组患者恶心呕吐、贫血、白细胞下降、血小板减少、骨髓抑制不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表5 两组患者不良反应发生率对比分析 [n (%)]

组别	恶心呕吐	贫血	白细胞下降	血小板减少	骨髓抑制
对照组 ($n=51$)	23(45.10)	11(21.57)	19(37.25)	10(19.61)	13(25.49)
实验组 ($n=51$)	15(29.41)	6(11.76)	13(25.49)	5(9.80)	6(11.76)
χ^2 值	1.020	1.765	1.639	1.954	3.169
<i>P</i> 值	0.690	0.750	0.064	0.215	0.364

3 讨论

胰腺癌为消化道常见恶性肿瘤, 患者早期临床症状不明显, 确诊时常为中晚期。晚期患者仅有 10% 左右可实施手术切除, 患者术后转移率和复发率较高^[9-10]。因胰腺癌病情诊断较为困难, 病情恶化较快以及目前缺乏有效的根治方式, 患者确诊后 5 年生存率仅为 1% ~ 4%。胰腺癌主要发病群体为

中老年人, 提升中老年患者早期诊断, 并提供综合性的放化疗治疗, 对提升患者的生存时间具有着重要的意义。同步放化疗对于术后局部复发、无法切除与耐受手术患者中较有效的治疗方法。吉西他滨^[8]属于特异性细胞周期类抗肿瘤药物, 对 S 期细胞起到抑制杀伤作用, 具有广谱抗肿瘤、低毒性等优点。参芪注射液由黄芪和党参构成, 黄芪味甘平、性温, 归于脾肺, 在托毒生肌、利尿、补中健脾和升阳举陷等方面表现出较好的效果, 其有效成分黄芪总黄酮在抗氧化、清除自由基和丙二醛、抗辐射等方面表现出较好的效果, 可通过减少胰腺中白细胞的分泌与表达, 减轻胰腺组织充血、实变, 降低胰腺组织中炎性因子的释放, 从而减少放化疗对胰腺组织造成的损伤。此外, 黄芪能够有效的改善胰腺组织结构的微循环, 对胰腺组织的纤维化起到抑制作用, 有助于胰腺功能的恢复, 提升免疫力, 增强患者的抵抗能力^[11-14]。党参具有补中益气、生津养血之功效, 党参中含有大量的微量元素、糖蛋白、氨基酸、皂苷等活性物质, 对超氧化物歧化酶、过氧化物酶等酶的表达具有一定的调节作用, 对自由基损伤起到保护作用。因此, 黄芪、党参功效较为接近, 药物联合应用, 表现出益气养阴之功效。

关于吉西他滨和参芪注射液在胰腺癌临床治疗中的应用, 很多学者进行了相关的研究。刘华群等^[3]对 32 例老年胰腺癌患者进行研究发现, 采用参芪扶正注射液配合 3D-CRT 同步吉西他滨治疗后, 患者近期临床疗效为 52.9%, 高于 3D-CRT 同步吉西他滨临床疗效 (46.7%)。本研究结果表明, 实验组 (56.86%) 有效率显著的高于对照组 (37.25%) ($P < 0.05$); 与上述研究结果存在一定差异, 这可能是因为样本量或治疗方法的差异导致。胡永明^[2]研究表明, 参麦注射液不仅能够显著的提升放化疗胰腺癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的免

疫因子表达水平,还能够显著改善 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10等相关细胞因子,从而提升了患者的免疫力和化疗敏感性。本研究结果表明,实验组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 检测值均显著的高于对照组 ($P < 0.05$);与上述研究结果基本一致。此外,武春涛等^[15]研究也得出类似的结论。以上研究均表明,参芪注射液能够有效的改善胰腺癌放化疗患者的免疫能力。

CA19-9 属于非特异性肿瘤抗原,在很多类别肿瘤中均为高表达,而在胰腺癌患者中的表达量更加显著,目前已经成为胰腺癌临床诊断的标志物^[16]。Cappelli 等^[17]研究发现,CA19-9 在胰腺炎、胰腺内分泌瘤以及胰腺癌鉴定中表现出很强的特异性,而对胰腺癌患者 TNM 肿瘤分期鉴定却不显著。CEA 为胚胎抗原特异性糖蛋白,一般用于晚期肿瘤患者临床诊断^[18]。李翠芬^[16]对胰腺癌血清肿瘤标志物进行联合检测表明,血清中 CEA、CA19-9、CA125 检测水平平均与胰腺癌肿瘤分期之间有着密切的关系。本研究发现,治疗后实验组患者 CEA、CA19-9 血清肿瘤标志物的表达水平均低于对照组。此外,实验组患者恶心呕吐(29.41%)、贫血(11.76%)、白细胞下降(25.49%)、血小板减少(9.80%)、骨髓抑制(11.76%)不良反应发生率均显著的低于对照组 ($P < 0.05$);这表明参芪注射液能够有效的降低放化疗后不良反应发生风险。

综上所述,参芪注射液联合吉西他滨治疗,可提升胰腺癌患者临床治疗效果和改善患者的免疫能力,降低不良反应的发生风险,具有应用价值。

参考文献

- [1] 陆健,王忠敏,陈克敏,等. 125I 粒子植入治疗胰腺癌的疗效及治疗前后血清肿瘤标志物的动态变化[J]. 实用放射学杂志, 2011,27(3):425-430.
- [2] 胡永明. 参芪注射液联合吉西他滨对晚期胰腺癌患者 T 细胞亚群及相关细胞因子的影响研究[J]. 现代实用医学, 2015,27(5):627-629.
- [3] 刘华群,王海波,翟力军,等. 参芪扶正注射液配合 3D-CRT 同步吉西他滨化疗治疗老年胰腺癌的临床观察[J]. 山东医药, 2011,51(5):87-88.
- [4] 郭辉,苏山峰,马方启. 参芪注射液对三维适形放疗、吉西他滨化疗治疗中晚期胰腺癌疗效的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016,25(15):1672-1675.
- [5] 丁纪元. 吉西他滨配合参芪注射液治疗老年胰腺癌患者的临床观察[J]. 中国初级卫生保健, 2011,25(4):106-107.
- [6] 康晓黎,王颖杰,夏廷毅,等. 中药联合靶中靶放射治疗 42 例局部晚期不可手术的胰腺癌临床观察[J]. 世界中医药, 2013,13(10):1202-1204.
- [7] 王桂芬,陈环晓,侯正平,等. 黄芪总黄酮和黄芪甲苷对 H₂O₂ 诱导的 MRC-5 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2014,34(16):4572-4574.
- [8] 崔啸晨,马志亮,王志茹. 吉西他滨为基础的一线联合疗法治疗胰腺癌研究进展[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016,10(2):158-162.
- [9] 王鑫龙,孙备. 中国抗癌协会胰腺癌综合诊治指南(2018 版)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2019,27(1):21.
- [10] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志, 2014,34(11):1011.
- [11] Clark CE, Hingorani SR, Mckr, et al. Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion[J]. Cancer Res, 2007,67(19):9518-9527.
- [12] Stromnes IM, Schmitt TM, Hulbert A, et al. T Cells engineered against a native antigen can surmount immunologic and physical barriers to treat pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Cell, 2015,28(5):638-652.
- [13] 张宏博,单丽珠,张洁. 康艾注射液联合化疗对胰腺癌患者免疫功能的影响[J]. 山西中医, 2013,29(9):23-24.
- [14] 陈丽,焦顺昌. 化疗对肿瘤免疫功能影响的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011,16(9):853-856.
- [15] 武春涛,刘亮,徐永峰,等. 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者细胞免疫功能的影响[J]. 中国癌症杂志, 2014,24(12):906-914.
- [16] 李翠芬. 胰腺癌血清肿瘤标志物联合检测的意义及中医治疗对肿瘤标记物的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2015,42(10):1917-1920.
- [17] Cappelli G, Paladini SD, Agata A. Tumor markers in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. Tumori, 1999,85(Suppl 1):S19-S21.
- [18] 汤厚阔,陈炯. 肿瘤标志物 CA19-9, CA242, CEA 和 CA125 联合检测在胰腺癌诊断中的意义[J]. 肝胆胰外科杂志, 2009,21(2):95-98.

(收稿日期:2019-04-02)

学术编辑:杨国栋