

方案，单独应用治疗后患者的1年生存率较低^[3]。因此，寻找治疗效果较好的化疗方案具有积极意义。替吉奥为氟嘧啶类药物，含有替加氟、奥替拉西钾、吉美嘧啶等成分，其中替加氟可抗肿瘤，吉美嘧啶为调节剂，奥替拉西钾可减少消化道反应^[4]。已有研究证实了替吉奥在消化道肿瘤中的疗效^[5]。本研究对晚期胰腺癌患者使用吉西他滨联合替吉奥治疗，并探究其对患者的疗效及对免疫指标的影响，具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河南省人民医院2020年4月至2022年4月收治的晚期胰腺癌患者110例，随机分为单药组和联合组，各55例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，见表1。本研究经河南省人民医院伦理委员会批准〔（2021）伦审第（87）号〕。

表1 两组患者一般资料比较 (n=55)

组别	性别/例		年龄 $\bar{x} \pm s$, 岁	肿瘤位置/例			肿瘤类型/例	
	男	女		胰头	胰体	胰尾	囊腺癌	腺癌
单药组	35	20	66.75 ± 5.43	32	15	8	5	50
联合组	32	23	67.12 ± 5.45	35	14	6	7	48

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 患者均经计算机断层扫描（computer tomography, CT）、血清学检查，均符合《胰腺癌诊治指南》^[6]中胰腺癌相关诊断标准；(2) TNM分期为4期，且预计生存期超过3个月的患者；(3) 卡氏行为状态（Karnofsky performance status, KPS）评分超过70分的患者；(4) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 合并其他肿瘤患者；(2) 合并肝肾功能异常、血液疾病患者；(3) 以往接受过化疗、放疗患者；(4) 有出血倾向、合并精神疾病患者；(5) 随访期间失访患者。

1.3 方法

均给予患者运动、饮食、健康教育等干预，为患者讲解胰腺癌病机、病因，忌食油腻、辛辣、刺激性食物及发物，根据患者情况选择合适运动。单药组患者给予盐酸吉西他滨（浙江海正药业股份有限公司，国药准字H20093418）治疗，每日1000 mg·m⁻²，21 d为1个化疗周期，于第1天、第8天进行静脉滴注。联合组患者给予盐酸吉西他滨联合替吉奥（福州海王福药制药有限公司，国药准字H20140019）治疗，其中盐酸吉西他滨用法用量同单药组。替吉奥进行口服，21 d为1个化疗周期，于化疗第1~14天，每日分2次饭后30 min服用，每日80 mg·m⁻²。两组患者均治疗6个周期。

1.4 观察指标

观察两组患者免疫指标、肿瘤标志物指标及自然杀伤T细胞（natural killer T cell, NKT）水平、生存质量及疼痛情况、临床疗效、无进展生存期及总生存期、不良反应发生情况。(1) 免疫指标。分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血4 mL，使用流式细胞仪检测外周血簇分化抗原（cluster of differentiation, CD）3⁺水平、CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值。(2) 肿瘤标志物指标及NKT水平。分别于治疗前后取空腹静脉血3 mL，分离血清，采用电化学发光法检测患者肿瘤标志物指标：糖类抗原（carbohydrate antigen, CA）CA19-9水平，试剂盒购自南京建成生物工程研究所，按照说明书严格进行操作。以ADC Expo32软件检测NKT水平，试剂盒购自北京盛世中方生物科技有限公司。(3) 生存质量及疼痛情况。分别于治疗前后以欧洲癌调查治疗组织生存质量中心调查表（the European organization for reasearch and treatment of cancer quality of life questionnaire-core 30, EORTC QLQ-C30）^[7]评估患者生存质量，以视觉模拟评分法（visual analogue scales, VAS）^[8]评估患者疼痛情况。其中EORTC QLQ-C30包括疲倦、总健康状况、社会功能、认知功能、情绪功能、角色功能、躯体功能等方面，共30个条目，条目1~28分为4个等级（1~4分），条目29~30分为7个等级（1~7分），各条目评分之和视作为总分，评分越高代表生存质量越差。VAS评分范围为0~10分，评分越高代表疼痛越剧烈。(4) 临床疗效。于治疗结束后以腹部CT进行检查，根据实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST）^[9]评估患者疗效。完全缓解：所有肿瘤消失，维持多于4周；部分缓解：肿瘤至少缩小30%，维持多于4周；稳定：肿瘤缩小不足30%、增大不超过20%，维持多于4周；进展：有新的病灶出现或肿瘤增大超过20%。肿瘤控制率=（完全缓解+部分缓解+稳定）/总例数×100%。(5) 无进展生存期及总生存期。从治疗结束后开始随访，对患者进行为期1年的随访，每3个月随访1次，记录患者无进展生存期及总生存期。(6) 不良反应。记录患者治疗期间皮疹、腹泻、恶心呕吐、白细胞减少及血小板减少等不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后免疫指标比较

治疗后，联合组患者的免疫指标与治疗前比较，差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)，单药组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值低于治疗前，但联合组高于单药组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后免疫指标比较 ($n = 55, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
单药组	治疗前	48.12 ± 3.03	38.01 ± 3.16	1.42 ± 0.36
	治疗后	42.78 ± 2.81 ^a	34.15 ± 2.74 ^a	1.15 ± 0.24 ^a
联合组	治疗前	48.75 ± 3.12	37.53 ± 3.11	1.38 ± 0.31
	治疗后	49.26 ± 3.25 ^b	38.11 ± 2.21 ^b	1.44 ± 0.37 ^b

注：CD 一簇分化抗原。
与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与单药组治疗后比较，^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物指标及 NKT 水平比较

治疗后，两组患者血清 CA19-9 水平均降低、NKT 水平均升高，且联合组患者血清 CA19-9 水平低于单药组，NKT 水平高于单药组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物指标及 NKT 水平比较 ($n = 55, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CA19-9/U · mL ⁻¹	NKT/%
单药组	治疗前	241.78 ± 55.26	6.11 ± 1.53
	治疗后	136.74 ± 13.67 ^c	12.67 ± 1.89 ^c
联合组	治疗前	245.67 ± 56.34	5.89 ± 1.45
	治疗后	95.78 ± 10.51 ^{cd}	17.31 ± 2.42 ^{cd}

注：CA 一糖类抗原；NKT 一自然杀伤 T 细胞。
与同组治疗前比较，^c $P < 0.05$ ；与单药组治疗后比较，^d $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后生存质量及疼痛评分比较

治疗后，两组患者 EORTC QLQ-C30 评分、VAS 评分低于治疗前，且联合组低于单药组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后生存质量及疼痛评分比较 ($n = 55, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	时间	EORTC QLQ-C30 评分	VAS 评分
单药组	治疗前	65.01 ± 4.62	4.35 ± 1.31
	治疗后	52.67 ± 4.01 ^e	2.67 ± 0.85 ^e
联合组	治疗前	65.43 ± 4.78	4.26 ± 1.25
	治疗后	42.57 ± 3.56 ^{ef}	2.11 ± 0.67 ^{ef}

注：EORTC QLQ-C30 一欧洲癌调查治疗组织生存质量中心调查表；VAS 一视觉模拟评分法。
与同组治疗前比较，^e $P < 0.05$ ；与单药组治疗后比较，^f $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者临床疗效比较

联合组患者肿瘤控制率为 54.55%，高于单药组的 32.73%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 5 两组患者临床疗效比较 [$n = 55, n(\%)$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	肿瘤控制
单药组	0(0.00)	8(14.55)	10(18.18)	37(67.27)	18(32.73)
联合组	1(1.82)	12(21.82)	17(30.91)	25(45.45)	30(54.55) ^e

注：与单药组比较，^e $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者无进展生存期及总生存期比较

联合组患者无进展生存期、总生存期长于单药组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 6。

表 6 两组患者无进展生存期及总生存期比较 ($n = 55, \bar{x} \pm s, \text{月}$)

组别	无进展生存期	总生存期
单药组	3.01 ± 0.89	5.42 ± 1.21
联合组	4.56 ± 1.23 ^h	6.75 ± 1.35 ^h

注：与单药组比较，^h $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 7。

表 7 两组患者不良反应发生率比较 [$n = 55, n(\%)$]

组别	皮疹	腹泻	恶心呕吐	白细胞减少	血小板减少	总发生
单药组	6(10.91)	8(14.55)	16(32.76)	3(5.45)	2(3.64)	35(63.64)
联合组	8(14.55)	10(18.18)	15(27.27)	4(7.27)	1(1.82)	38(69.09)

3 讨论

目前认为，胰腺癌可能与遗传、长期接触某些化学药物、糖尿病、慢性胰腺炎病史、高脂饮食、饮酒及吸烟等因素关系密切，病因较为复杂^[10]。早期胰腺癌症状较为隐匿，可能有疲惫、食欲不佳及上腹部异常等表现，且病情进展快，一经确诊即有很大可能为晚期且已发生转移，手术治疗意义已不大，仅可进行保守治疗^[11]。多数患者治疗时选择效用较好且副作用相对更少的药物，可增加生存时日^[12]。吉西他滨为首选药物之一，可促进肿瘤细胞凋亡，一定程度上缓解临床症状并提高生存质量。

替吉奥为效果较好的抗肿瘤复方制剂，但是由于活化的个体化差异明显，产生的 5-氟尿嘧啶不稳定，可使不同患者治疗效果产生较大差异。替吉奥最早用于治疗胃癌，目前，其临床适应证逐渐扩大。吉文伟等^[13]研究显示，替吉奥治疗胰腺癌，可抑制肿瘤细胞分化，延长患者生存周期。本研究对晚期胰腺癌患者使用吉西他滨联合替吉奥治疗，结果显示，联合组患者肿瘤控制率高于单药组，无进展生存期及总生存期较单药组均明显延长，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，且两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析其原因，可能是因为替吉奥中的奥替拉西钾具有磷酸化替加氟的作用，因此胃肠道中的氟尿嘧啶-磷酸脱氧尿

昔相关不良反应发生率降低,而吉美嘧啶能够抑制机体降解氟尿嘧啶,抗肿瘤效果较为稳定,因此治疗效果较好且较为安全。

冯晓飞等^[14]研究显示,胰腺癌的快速进展与机体免疫功能的下降有关。T淋巴细胞主导机体免疫作用,其中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺各自发挥不同作用,共同调节免疫状态,CD4⁺/CD8⁺比值亦可用于免疫状态评估,其比值失衡则可能表示免疫紊乱,有诱发胰腺癌的概率。本研究对患者免疫指标进行探究,结果显示,治疗后,单药组患者外周血CD3⁺、CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前降低,但联合组高于单药组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);提示与吉西他滨单独使用相比,吉西他滨联合替吉奥对患者免疫功能影响较小,具有明显优势,与张志凯等^[15]研究结果一致。

NKT有双重免疫活性,可介导免疫、抗肿瘤,受到抗原刺激时会出现表达水平的升高;CA19-9正常状态下水平较低,为肿瘤标志物,可用于诊断胰腺癌,并评估预后。本研究结果显示,两组患者接受相应治疗后,血清CA19-9水平均得到降低,NKT水平均得到升高,且联用药物者改善程度更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);可能是因为吉西他滨与替吉奥均可抑制恶性细胞活跃度,控制病情恶性进展。此外,与治疗前比较,两组患者治疗后EORTC QLQ-C30评分、VAS评分均降低,且联合组低于单药组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);提示吉西他滨联合替吉奥可有效减轻患者疼痛,改善其生活质量。推测两药联合通过改善患者临床症状,提高临床疗效,调节免疫功能,增强机体抵抗力,减轻疼痛,使患者生活质量得以改善。

综上所述,吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌患者可有效延长生存期,降低血清CA19-9水平,减轻疼痛,提高生存质量,对免疫功能影响较小。但是本研究观察患者生存期的时间较短,还需延长随访时间以进一步观察吉西他滨联合替吉奥的治疗效果。

[参考文献]

- [1] 朱鑫哲,李浩,徐华祥,等. 2021年胰腺癌研究及诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 1-12.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] KUNZMANN V, SIVEKE J T, ALGÜL H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(2): 128-138.
- [4] 张涛,王鑫,王凤良,等. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胰腺癌的效果及对患者免疫细胞水平的影响[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(2): 109-112.
- [5] 周亚月,白利君. 星状神经节阻滞联合替吉奥胶囊在晚期消化道肿瘤中的临床应用[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(21): 3854-3858.
- [6] 杨尹默,刘子文,赵玉沛,等. 胰腺癌诊治指南(2014版)[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(11): 831-837.
- [7] 龚钰,田婧汝,陈盼,等. 脑瘤患者生活质量测定量表EORTC QLQ-C30、QLQ-BN20的中文版评价[J]. 护士进修杂志, 2020, 35(6): 490-494, 500.
- [8] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(2): 125-128.
- [9] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [10] 王沛,李淑萍. 肠道微生态与胰腺癌关系的研究进展[J]. 肿瘤, 2019, 39(5): 414-418.
- [11] 原苑,史英,高声传,等. 丙氨酰谷氨酰胺联合哌拉西林他唑巴坦钠治疗胰腺癌术后腹腔感染患者疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(1): 47-49.
- [12] 邱翔宇,高健伟,王新波,等. 胰腺癌精准分期及临床价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(2): 139-144.
- [13] 吉文伟,魏璐璐,郭胜利,等. 胰头十二指肠切除术联合替吉奥治疗胰腺癌对患者血清MIC-1、REG4水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(2): 308-311.
- [14] 冯晓飞,周禄荣,金迎,等. 膈下逐瘀汤联合吉西他滨对胰腺癌患者细胞免疫功能、血清CEA、CA199、NKT的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(6): 53-56.
- [15] 张志凯,徐克成,牛立志,等. 多种油脂肪乳对胰腺癌患者免疫功能与炎性介质的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(14): 2177-2179.