

# 薏苡仁甘油三酯在吉西他滨三维适形同步放化疗治疗局部晚期胰腺癌中免疫调节功能观察

曹向明,沈伟生\*,舒中琴,邓立春,奚 蕾

(东南大学附属江阴医院肿瘤中心,江苏 江阴 214400)

**[摘要]** 目的:探讨薏苡仁甘油三酯注射液在三维适形放疗同步吉西他滨化疗治疗局部晚期胰腺癌中的免疫调节功能及对生存的影响。方法:56例局部晚期的胰腺癌随机分为治疗组和对照组。对照组:吉西他滨同步三维适形放疗;治疗组:薏苡仁甘油三酯注射液(100 ml/d)联合吉西他滨同步三维适形放疗,连用21、28 d为1个周期,共使用2个疗程,分别测定治疗前后CD3、CD4、CD8、CD4/CD8的值。结果:治疗组CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞治疗后比治疗前显著提高( $P < 0.05$ ),治疗组中位生存期17.2个月,对照组12.4个月( $P < 0.05$ );结论:薏苡仁甘油三酯注射液能提高接受三维适形放疗同步吉西他滨化疗的局部晚期胰腺癌患者的免疫能力,提高患者中位生存期。

**[关键词]** 胰腺癌;薏苡仁甘油三酯注射液;免疫;同步放化疗

**[中图分类号]** R735.9

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2012)10-1414-03

手术切除是唯一有望根治胰腺癌的治疗方式,而不足10%可切除患者的5年生存率徘徊在10%~20%左右<sup>[1]</sup>,回顾性病理分析显示,既往接受胰十二指肠切除者,60%~80%切缘阳性<sup>[2-3]</sup>,80%以上的患者在诊断时已失去手术机会。同步放化疗是局部晚期胰腺癌传统治疗方案,而吉西他滨为基础的放化疗是治疗有效可选择的方法之一<sup>[4]</sup>。近期由于E4201研究结果提示吉西他滨同步放疗疗效显著优于5-Fu同步放疗,但同步放化疗后继续序贯吉西他滨治疗患者不良反应较大<sup>[5]</sup>。而近年国内外频现关于中药提取物薏苡仁在局部晚期胰腺癌治疗中的作用报道<sup>[6]</sup>,为了在不增加不良反应情况下提高疗效,本科2009年4月开始以薏苡仁甘油三酯注射液联合吉西他滨联合同步三维适形放疗治疗局部晚期胰腺癌,取得了较为满意的结果,现对其疗效及免疫调节功能报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

自2009年4月~2012年2月共入组局部晚期胰腺癌患者56例,男31例,女25例,年龄44~73岁,平均年龄56岁,PS评分(WHO/ECOG标准)0~2

分。采用分层区组随机法分成两组,每组各28例。两组患者的一般临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

入组标准:①采用中华医学会外科学分会胰腺外科学组在2007年制定的胰腺癌诊治指南<sup>[7]</sup>,有病理学证实或通过B超、CT、ERCP等辅助检查临床诊断的、经肿瘤外科及影像科会诊均无法手术切除局部晚期胰腺癌患者,体力状况PS(WHO/ECOG标准)0~2级;②治疗前均行胸腹CT或X线检查排除远处转移,有可测量或可评价的病灶,肝肾功能电解质血常规均正常;③无高血压病、糖尿病、心脏疾患、消化道溃疡、呼吸系统慢性疾病等既往病史;④年龄在18~70岁之间,4周内无其他抗肿瘤药物应用史。

排除标准:①既往有肺系疾病如慢性支气管炎、肺气肿、高血压病、糖尿病、消化道溃疡、心脏疾患慢性病等;②PS评分>2级;③近4周内有其他抗肿瘤药物治疗;④有远处转移的患者;⑤合并妊娠。

剔除标准:①治疗依从性差者;②中途改变治疗方案者;③不能耐受本治疗方案者。

### 1.2 方法

对照组:采用同步放化疗进行治疗。化疗:健择800 mg/m<sup>2</sup>,第1、8、15天,28 d为1周期,共2疗程;放疗:采用西门子公司公司的KD-II直线加速器,治疗计划系统(TPS)为美国CMS公司,采用6 MV/15 MV的X线照射,在化疗第1天开始同步放疗,放疗采用三维适形放射治疗技术(3D-CRT),靶区的处方

**[基金项目]** 江苏省卫生厅医学科技发展基金会临床肿瘤学基金项目(P200947)

\*通讯作者, E-mail: sws6288180@126.com

剂量定义 90% 计划靶区 (PTV) 为 45~50 Gy/25 次, 每周 5 次。

治疗组: 在上述同步放化疗基础上, 加用薏苡仁甘油三酯注射液 (康莱特注射液, 浙江康莱特有限公司) 100 ml/d, 第 1~21 天, 28 d 为 1 周期, 用 2 疗程, 所有病例当出现 III 度或 IV 度毒性反应, 化疗时按标准剂量的 25% 递减。

以电话随访为主进行随访。生存时间以患者治疗日为起点, 以死亡日、失访日或随访截止日为终点, 以月为单位计算。末次随访时间为 2012 年 2 月 31 日, 失访 2 例 (4.4%)。分别在治疗前 1 d 和治疗结束后 1 d 抽静脉血, 用流式细胞仪方法监测 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、自然杀伤 (NK) 细胞, 并进行记录统计。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。连续变量均

数间比较采用 *t* 检验, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。运用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线, 并以 Log-rank 检验生存时间之间的差异。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后免疫功能变化

两组患者在治疗前后分别用流式细胞仪法检测各免疫指标。治疗组治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、NK 细胞比例上升, 与治疗前相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 对照组各免疫指标变化不大 (表 1)。

### 2.2 生存期随访结果

治疗组 2 年存活率达 35.71%, 优于对照组 (25%,  $P < 0.05$ ); 治疗组中位生存期 17.2 个月, 高于较对照组 (12.4 个月,  $P < 0.05$ , 表 2), 生存曲线图见图 1。

表 1 两组患者淋巴细胞亚群的变化

( $n = 28$ )

组别		CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK(%)
治疗组	治疗前	43.42 ± 9.43	25.81 ± 4.51	1.32 ± 0.16	21.2 ± 3.58
	治疗后	46.54 ± 5.41*	34.21 ± 3.24*	1.78 ± 0.52*	28.8 ± 4.63*
对照组	治疗前	43.32 ± 10.11	26.11 ± 3.12	1.31 ± 0.22	22.1 ± 2.56
	治疗后	43.21 ± 7.53*	26.23 ± 1.49*	1.29 ± 0.13*	21.5 ± 3.21*

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者生存率、生存期比较 ( $n = 28$ )

组别	1 年(%)	2 年(%)	中位生存期(月)
治疗组	17/28(60.71)	10/28(35.71)*	17.2*
对照组	15/28(53.57)	7/28(25.00)	12.4*

与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

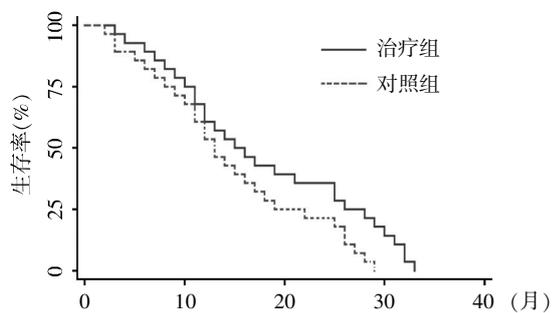


图 1 两组生存曲线图

## 3 讨论

薏苡仁注射液是从中药薏米仁中提取的中成药, 其主要活性成分是薏苡仁甘油酯<sup>[7]</sup>, 可以补气升阳, 补脾益肺, 提高机体免疫功能<sup>[8]</sup>, 有抗癌作用。薏苡仁在抗肿瘤方面的报道很多<sup>[9-10]</sup>, 目前研究提示, 薏苡仁主要在诱导癌细胞凋亡<sup>[11]</sup>、抑制血管生成、调

节免疫<sup>[8]</sup>、缓解疼痛<sup>[12]</sup>等方面起作用。

因胰腺癌发病隐匿, 恶性程度高, 发现时大部分已处中晚期, 仅有 15% 患者能手术切除。近年对于局部晚期胰腺癌的单纯化疗或同步放化疗的研究较多。吉西他滨已被美国 FDA 批准作为治疗晚期胰腺癌的金标准药物。一些临床研究发现吉西他滨是一种很好的放疗增敏剂, E4201 研究结果也表明, 吉西他滨同步放化疗组疗效显著高于 5-Fu 同步放化组<sup>[2]</sup>。随着吉西他滨在治疗局部晚期胰腺癌中地位的确立, 吉西他滨两药联合方案的研究也日益增多, 如 GERCO/GISCAD 的一项 III 期随机临床试验研究、GIP-1 研究<sup>[13]</sup>等一系列研究比较了吉西他滨单药或同奥沙利铂、卡培他滨、顺铂、S1 等药物的联合使用, 结果显示许多两药联合方案略优于单药效果, 但不良反应明显增加。

有关薏苡仁联合吉西他滨同步放化疗的报道较少, 本研究着重观察了薏苡仁在吉西他滨同步放化疗中免疫调节作用及对患者生存期的影响。薏苡仁能激活 NK 细胞活性, 使 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比例上升, 促进 IL-2 分泌, 激活巨噬细胞的吞噬能力, 从而提高机体免疫力。本研究中, 治疗组的 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK

细胞比例均有升高,治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而对照组的CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞均无明显升高,甚至有减少迹象但无统计学意义( $P > 0.05$ )。提示同步放化疗后有免疫力下降趋势,而薏苡仁在吉西他滨同步三维适形放疗治疗局部晚期胰腺癌中,有调节患者免疫能力的功能,与许多薏苡仁在其他肿瘤中的作用报道相似。治疗组的中位生存期显著高于观察组,可能跟患者免疫力提高相关,但不排除薏苡仁的诱导凋亡、抑制血管生长等方面起的作用。

总之,薏苡仁甘油三酯能提高吉西他滨同步三维适形放疗患者的免疫力,提高患者中位生存期,使患者获益。关于薏苡仁甘油三酯注射液如何提高患者免疫力,还需进一步研究。本研究样本量较小,希望能有进一步研究支持。

#### [参考文献]

- [1] Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer; a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 297(3): 267-277
- [2] Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(6): 1651-1660
- [3] Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2010, 251(6): 1003-1010
- [4] 卢珂. 胰腺癌放疗研究进展 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2010, 10(37): 771-773
- [5] Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer; E4201 [R]. *Proc ASCO, Annual meeting*, 2008; a4506
- [6] 王晓东, 李妍延. 康莱特注射液治疗胰腺癌研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(9): 1351-1352
- [7] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南 [J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(9): 671-673
- [8] 张爱琴, 马胜林, 孙在典, 等. 康莱特注射液对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2007, 17(4): 199-200
- [9] Lu Y, Wu LQ, Dong Q, et al. Experimental study on the effect of Kang-Lai-Te induced apoptosis of human hepatoma carcinoma cell HepG2 [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(3): 267-272
- [10] 王广丽, 郑敏. 薏苡仁酯对人喉癌 Hep-2 细胞增殖和凋亡的作用 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(47): 110-111
- [11] 包三裕, 张洪. 康莱特注射液作用机理及临床应用研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2011, 27(1): 139-140
- [12] 谭煌英, 李园, 于莉莉, 等. 康莱特对大鼠的镇痛作用及其对促炎细胞因子的影响 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2007, 13(2): 152-155
- [13] Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2212-2217

[收稿日期] 2012-03-23