

## 替吉奥联合卡培他滨对胆囊癌患者炎症因子和淋巴细胞功能的影响

施骅, 潘俊娣, 叶斌

丽水市中心医院消化科, 浙江 丽水 323000

**摘要:**目的 淋巴细胞及炎症因子在胆囊癌患者中表达异常, 本研究通过研究替吉奥联合卡培他滨对胆囊癌患者炎症因子和淋巴细胞功能的影响, 探讨其临床治疗机制。方法 将丽水市中心医院2014年2月—2015年10月收治的84例胆囊癌患者按照随机数字表法分为试验组(42例)和对照组(42例), 对照组采用卡培他滨口服治疗, 1.5 g/m<sup>2</sup>, 2次/d, 试验组加用替吉奥口服治疗, 50 mg/m<sup>2</sup>, 2次/d, 8周后观察2组患者的临床疗效、临床受益情况和毒副反应。采用ELISA法检测血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8炎症因子水平, 流式细胞仪测定T细胞亚群CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞, 分析其变化情况。结果 试验组的总有效率为52.38% (22/42), 对照组总有效率为33.33% (14/42), 秩和检验差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。试验组的肿瘤控制率为78.57% (33/42), 显著高于对照组的57.14% (24/42), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组患者的TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组患者的T细胞CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组患者主要不良反应为皮疹、恶心呕吐、肝功能损害, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 替吉奥联合卡培他滨治疗胆囊癌患者疗效较好, 降低炎症反应, 增强机体免疫功能, 不良反应较轻, 值得临床推广应用。

**关键词:** 胆囊癌; 替吉奥; 卡培他滨; 炎症因子; 淋巴细胞功能

**中图分类号:** R735.8 R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)06-0954-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.06.013

**The influence of tegafur combined with capecitabine on inflammatory factors and lymphocyte function of patients with gallbladder cancer** SHI Hua, PAN Jun-di, YE Bin. Digestive Department, the Central Hospital of Lishui City, Lishui, Zhejiang 323000, China

**Abstract: Objective** Lymphoid cells and inflammatory factors in patients with gallbladder were abnormal expression, this research study the influence of tegafur combined capecitabine on inflammatory factors and lymphocyte function of patients with gallbladder cancer, to explore its clinical mechanism. **Methods** Eighty-four cases of patients with gallbladder cancer were divided into experimental group ( $n = 42$ ) and control group ( $n = 42$ ) according to random number table method. The control group treated with oral capecitabine, 1.5 g/m<sup>2</sup>, 2 times/day. The experimental group was given tegafur 50 mg/m<sup>2</sup>, 2 times/day combined with oral capecitabine, 1.5 g/m<sup>2</sup>, 2 times/day. After 8 weeks, the clinical efficacy, clinical benefit, toxic and side reaction of two groups of patients would be observed. Serum TNF alpha, IL-6, IL-8 levels of inflammatory factors were detected by ELISA. T cell subgroup CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> cells were detected by Flow cytometry. The clinical effect, inflammatory factors and cellular function were analyzed. **Results** The total effective rate 52.38% (22/42) of experimental group, and the control group was 33.33% (14/42), the differences were no statistically significant of rank sum test ( $P > 0.05$ ). The tumor control rate 78.57% (33/42) of experimental group was higher than the control group 57.14% (24/42), and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Eight weeks after treatment, the levels of TNF alpha, IL-6 and IL-8 in the experimental group were lower than the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The T cell subgroup CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> cells in the experimental group were higher than the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Two groups of patients main adverse reactions were rash, nausea, vomiting, liver function damage. There was no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Treatment methods of tegafur combined capecitabine for Patients with gallbladder had good recent curative effect, can reduce inflammatory reaction, enhance the body's immune function, had a lighter side reaction. It was Worthy of clinical popularization and application.

**Key words:** Gallbladder Cancer; Tegafur; Capecitabine; Inflammatory Factors; Lymphocyte Function

胆囊癌是胆系肿瘤最常见亚型, 病变恶性程度高, 我国胆囊癌位列消化系统肿瘤的第6位, 预后较差。手术和放疗对晚期胆囊癌的作用有限, 化疗是晚期胆囊癌主要的治疗选择。化疗虽有疗效, 但药物不良反

应和并发症较多, 因此, 在确保疗效的同时还应降低不良反应<sup>[1-2]</sup>。研究表明, 胆囊癌患者存在淋巴细胞减少的现象, 而炎症细胞在防御肿瘤的发展中起重要作用<sup>[3-4]</sup>。替吉奥是口服尿嘧啶类抗肿瘤药物, 在体内可转变成5-FU的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物, 对胆囊癌有一定的疗效。本研究选取84例胆囊癌患者, 探讨替吉奥联合卡培他滨对胆囊癌患者的临

**基金项目:** 浙江省科技计划项目(2015C33288)

**通信作者:** 叶斌, E-mail: s7366056690@163.com

床疗效、炎性因子和淋巴细胞功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取于2014年2月—2015年10月我院收治的初次治疗的84例晚期胆囊癌患者为对象,按照随机数字表法分为试验组(42例)和对照组(42例)。对照组男性28例,女性14例,年龄(54.69±6.17)岁,病程(4.43±1.42)年,AJCCⅢ19例,AJCCⅣ23例;试验组男性26例,女性16例,年龄(55.27±5.71)岁,病程(4.56±1.37)年,AJCCⅢ17例,AJCCⅣ25例。2组患者的性别、年龄、病程、肿瘤分期等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经丽水市中心医院伦理委员会审批,所有患者或家属签署知情同意书。纳入标准:①所有患者均因上腹痛或黄疸或上腹部肿块等不适前来就诊;②经腹部彩超、腹部CT检查确诊;③经细胞病理学确诊;④预计生存期>3个月;⑤患者同意进行药物治疗。排除标准:①患有严重的其他全身或感染疾病;②同时患有其他活动性肿瘤;③严重并发症;④活动性胃溃疡和胃肠道梗阻者;⑤具有其他化疗禁忌证患者。

**1.2 药品与试剂** 卡培他滨片,规格:0.5 g/片,生产批号:20140126,美国 Roche Pharma (Schweiz) Ltd.。替吉奥胶囊,规格:替加氟 25 mg,吉美嘧啶 7.25 mg,奥替拉西钾 24.5 mg,生产批号 201312178,江苏恒瑞医药股份有限公司。试剂盒购于南京建成生物科技公司。

**1.3 治疗方法** 对照组采用卡培他滨片口服治疗,剂量根据患者体表面积给药,1.5 g/m<sup>2</sup>,2次/d,连续治疗8周。试验组在对照组口服卡培他滨片的基础上加用替吉奥胶囊口服治疗,根据患者体表面积给药,50 mg/m<sup>2</sup>,2次/d,连续治疗8周。

**1.4 观察指标** 疗效评价参照实体肿瘤 RECIST 1.0 评价标准<sup>[5]</sup>,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),总有效率=(CR例数+PR例数)/患者总例数×100%。依照临床受益反应标准评价临床受益情况<sup>[6]</sup>,即肿瘤控制情况:①止痛药的用量较治疗前减少>50%;②疼痛程度降低>50%;③功能状态评分改善超过20分;④体重增加>7%。至少一项指标好转且持续>4周而无恶化。抽取患者肘静脉血5 ml,室温下3 000 r/min,离心10 min,离心半径7.5 cm,分离血清。-80℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)、白介素6(Interleukin-6, IL-6)、白介素8(Interleukin-8, IL-8);流式细胞仪测定T细胞亚群CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞,并按说明书操作。详细记录患者治疗中出现的所有不适,包括头晕、恶心、呕吐、疲倦、嗜睡等,按照WHO抗癌药物毒性反应及分级标准评

定<sup>[7]</sup>。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计分析,以%表示计数资料,应用秩和检验和 $\chi^2$ 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,采用配对 $t$ 检验和独立 $t$ 检验比较组内和组间差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效比较** 治疗8周后,试验组的总有效率为52.38%,对照组总有效率为33.33%,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 2组晚期胆囊癌患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率(%)
对照组	42	5(11.90)	9(21.43)	21(50.00)	7(16.67)	33.33
试验组	42	8(19.05)	14(33.33)	17(40.48)	3(7.14)	52.38 <sup>a</sup>

注:与对照组比较,经秩和检验,<sup>a</sup> $P>0.05$ 。

**2.2 临床受益情况比较** 治疗8周后,试验组的肿瘤控制率78.57%,显著高于对照组的57.14%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 2组晚期胆囊癌患者临床受益情况比较[例(%)]

组别	例数	止痛药用量	疼痛程度	功能状态	体重	肿瘤控制率
对照组	42	8(19.05)	7(16.67)	7(16.67)	2(4.76)	24(57.14)
试验组	42	12(28.57)	10(23.81)	6(14.29)	5(11.90)	33(78.57)
$\chi^2$ 值		1.050	0.664	0.091	1.403	4.421
$P$ 值		0.306	0.415	0.763	0.236	0.035

**2.3 2组患者炎性因子比较** 治疗后2组患者的血清TNF-α、IL-6、IL-8炎性因子水平低于治疗前,试验组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 2组晚期胆囊癌患者的炎性因子比较( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	例数	时间	TNF-α	IL-6	IL-8
对照组	42	治疗前	241.31±9.72	72.38±8.43	78.43±7.67
		治疗后	191.31±8.85 <sup>a</sup>	54.17±6.02 <sup>a</sup>	59.85±7.13 <sup>a</sup>
试验组	42	治疗前	238.14±9.59	71.76±7.68	79.57±8.37
		治疗后	108.31±7.71 <sup>ab</sup>	45.28±5.23 <sup>ab</sup>	48.23±6.51 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.4 2组患者淋巴细胞比较** 治疗8周后,2组患者的T细胞CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>均高于治疗前,且试验组高于对照组( $P<0.05$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表4 2组晚期胆囊癌患者的淋巴细胞比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

组别	例数	时间	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
对照组	42	治疗前	4.91±1.37	8.23±1.74
		治疗后	8.42±1.61 <sup>a</sup>	12.59±2.02 <sup>a</sup>
试验组	42	治疗前	4.83±1.32	8.51±1.69
		治疗后	12.19±2.01 <sup>ab</sup>	16.43±2.32 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.5 安全性评价** 2组患者无严重不良事件发生,试验组发生皮疹4例、恶心3例、呕吐2例、肝功能损害2例,不良反应发生率为26.19%;对照组发生皮疹5

例、恶心 2 例、呕吐 3 例、肝功能损害 3 例,不良反应发生率为 30.95%。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.233, P = 0.629$ )。

### 3 讨论

胆囊癌在消化道肿瘤的发生率较高,在胆道系统中高居首位,其病变恶性程度极高,早期临床症状不典型,确诊时病变多为晚期,错失根治性切除手术治疗时机,预后极差。药物化疗是晚期胆囊癌患者的主要治疗手段,但单一化疗对胆囊癌的效果欠佳,目前尚无公认有效的联合用药方案。临床报道的化疗方案有替吉奥或顺铂联合吉西他滨、吉西他滨联合替吉奥、卡培他滨联合顺铂等方案<sup>[8-9]</sup>。晚期胆囊癌患者表现为急性炎症反应和细胞免疫功能抑制,免疫细胞可分泌大量炎症细胞因子,导致机体炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  等升高,T 细胞 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 下降。本研究选取 84 例胆囊癌患者,通过探讨临床疗效、临床受益情况、毒副作用,及其对 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 炎症因子和 T 细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞的比较,旨在探讨替吉奥联合卡培他滨对胆囊癌患者炎症因子和淋巴细胞功能的影响,为临床治疗提供依据。

本研究结果显示,替吉奥联合卡培他滨治疗胆囊癌患者的总有效率(52.38%)和肿瘤控制率(78.57%)均明显高于单纯卡培他滨的 33.33% 和 57.14%。说明替吉奥联合卡培他滨治疗胆囊癌具有较好的临床疗效。同时发现,替吉奥联合卡培他滨治疗可降低胆囊癌患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平,提高 T 细胞 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 比率,主要不良反应为皮疹、恶心呕吐、肝功能损害,且无严重不良事件发生。说明替吉奥联合卡培他滨可有效改善胆囊癌患者的炎症反应和机体免疫功能,毒性反应较轻,患者可以耐受。IL-6 为活化的 T 细胞因子产生,可促使 B 细胞成熟、增强自然杀伤细胞的裂解,诱导肝细胞合成各种蛋白,促进原始骨髓源细胞的生长和分化等功能,不仅参与调节机体体液和细胞免疫,也是重要炎症介质。卡培他滨在肿瘤组织中转化成 5-FU 的活性较高,抑制细胞分裂,干扰 RNA 的加工处理和蛋白质的合成,达到杀死肿瘤细胞的作用,降低化疗药物对正常人体组织细胞的损害<sup>[10-13]</sup>。替吉奥是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾组成的氟尿嘧啶类复方口服抗肿瘤药,1999 年批准用于晚期胃癌,2001 年用于头颈部肿瘤,2003 年被用于结肠直肠癌,2004 年用于非小细胞肺癌,2005 年用于转移性乳腺癌和胰腺癌等治疗,目前成为晚期癌症的常用药物。替加氟在体内缓慢转变为 5-FU 而发挥抗肿瘤作用,加快二氢嘧啶脱氢酶降解,所含吉美嘧

啶为二氢嘧啶脱氢酶抑制剂,可延长药物作用时间而提高替加氟的抗肿瘤效力,降低替加氟的个体差异<sup>[14-16]</sup>。替吉奥联合卡培他滨治疗胆囊癌有利于增加药物的抗肿瘤活性,降低药物的不良反应。

综上所述,替吉奥联合卡培他滨治疗胆囊癌可提高患者的总有效率和肿瘤控制效果,降低患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 炎症因子水平,提高 T 细胞 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 含量。替吉奥联合卡培他滨治疗胆囊癌患者近期疗效较好,可降低炎症反应,增强机体免疫功能,毒性反应较轻,患者可以耐受,值得临床推广应用。

### 参考文献

- [1] 崔凯,王焕,魏巍,等. 胆囊癌腹腔镜切除术与根治术后炎症因子的变化[J]. 河南医学高等专科学校学报,2015,27(3):271-273.
- [2] 黄进. 腹腔镜胆囊切除意外胆囊癌的预后影响因素分析[J]. 安徽医学,2014,35(12):1713-1715.
- [3] 杨惊,叶云飞,周海华,等. 胆囊癌患者术后放疗对免疫及炎症状态的综合影响观察[J]. 中国医药导报,2012,9(23):52-54.
- [4] 郭润生,史佩东,陈跃宇,等. 生长抑素受体在胆囊癌组织的表达及临床意义[J]. 中华全科医学,2013,11(1):80-82.
- [5] Gil-Su Jang, Min-Jeong Kim, Hong-Il Ha, et al. Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2013, 25(6):689-694.
- [6] Bernhard J, Dietrich D, Glimelius B, et al. Clinical benefit response in pancreatic cancer trials revisited[J]. Oncol Res Treat, 2014, 37(1-2):42-48.
- [7] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉,等. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤,2012,32(2):142-144.
- [8] 陈祝华,袁科宇,钱光煜,等. 胆囊癌中 PTEN 基因异常表达及甲基化的研究[J]. 浙江医学,2015,34(6):465-468.
- [9] 黄勇,刘峰,姜斌. 替吉奥或顺铂联合吉西他滨治疗进展期胆囊癌临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(14):1134-1137.
- [10] 单本杰,胡冰. 吉西他滨联合替吉奥方案治疗晚期胆囊癌临床观察[J]. 肝胆外科杂志,2015,23(5):336-338.
- [11] 刘传亮,张天鹏,刘明见. 卡培他滨联合顺铂治疗老年胆囊癌的临床疗效观察[J]. 现代药物与临床,2015,30(4):421-424.
- [12] Deboever G, Hiltrop N, Cool M, et al. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil- or capecitabine-induced cardiotoxicity[J]. Clinical colorectal cancer, 2013, 12(1):8-14.
- [13] Demir S, Olgac M, Saglam S, et al. Successful Capecitabine Desensitization for a Delayed-Type Hypersensitivity Reaction [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016, 26(1):66-67.
- [14] 沈东杰,刘涛,赵恩昊,等. 替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的疗效及对癌组织中 MMP-9 和 VEGF 表达的影响[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(5):41-43,47.
- [15] 潘颖,曾灵芝,熊超,等. 替吉奥治疗晚期胆囊癌临床观察[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(1):113-114.
- [16] 张娇儿. 辛伐他汀联合卡培他滨顺铂治疗非手术晚期胃癌患者的效果研究[J]. 中华全科医学,2016,14(4):694-696.

( 本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2016-04-25