

胸腺肽 α_1 联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能与生存质量的影响

田升^{1*}, 邹晓平² (1. 邳州东大医院消化内科, 江苏 邳州 221300; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 南京 210008)

中图分类号 R782.31 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4115-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.29

摘要 目的:探讨胸腺肽 α_1 联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能与生存质量的影响。方法:将90例晚期胃癌患者根据随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。对照组患者选择FOLFOX4化疗方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶),观察组患者在FOLFOX4方案基础上加用胸腺肽 α_1 1.5 mg皮下注射,每天1次。3周为1个疗程,两组均治疗3个疗程。评价两组患者的免疫功能和生存质量。结果:观察组患者有效率为57.8%,对照组患者有效率为53.3%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者白细胞减少发生率为24.4%,显著低于对照组的55.6%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者化疗前的CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞含量比较差异均无统计学意义($P>0.05$);化疗后,观察组患者上述指标含量均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者化疗后的癌症患者生命质量测量(EORTC QLQ-C30)评分高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:胸腺肽 α_1 联合化疗可显著提高患者的免疫功能和生存质量。

关键词 胸腺肽 α_1 ;化疗;胃癌;免疫功能;生存质量

Effect of Thymosin α_1 Combined with Chemotherapy on Immune Function in Patients with Advanced Gastric Cancer and Quality of Life

TIAN Sheng¹, ZOU Xiao-ping² (1. Dept. of Gastroenterology, Pizhou Dongda Hospital, Jiangsu Pizhou 221300, China; 2. Dept. of Gastroenterology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effect of thymosin α_1 combined with chemotherapy on immune function in patients with advanced gastric cancer and quality of life. METHODS: 90 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into observation group and control group with 45 cases in each group. Control group was treated with FOLFOX4 chemotherapy plan (sodium oxaliplatin+calcium folinate+fluorouracil), and observation group was additionally treated with thymosin α_1 1.5 mg subcutaneously, once a day, on the basis of control group. A treatment course lasted for 3 weeks, and both received 3 courses of treatment. The immune function and quality of life were evaluated in 2 groups. RESULTS: The effective rate of observation group was 57.8%, and that of control group was 53.3%; there was no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). The incidence of leukopenia in observation group was 24.4%, which was significantly lower than control group (55.6%), with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in CD4⁺, CD8⁺ and NK score between 2 groups before chemotherapy ($P>0.05$). After treatment, above index of observation were all higher than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). The total health QLQ-C30 EORTC score in observation group was higher than in control group after chemotherapy, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Thymosin α_1 combined with chemotherapy can significantly improve the immune function and quality of life.

KEYWORDS Thymosin α_1 ; Chemotherapy; Gastric cancer; Immune function; Quality of life

胃癌属于消化道常见的恶性肿瘤,全球范围内其致死率高居恶性肿瘤的第3位^[1],严重影响患者的生存质量。据临床资料统计显示,胃癌好发于50岁及以上年龄段^[2],治疗方法主要以手术和化疗为主,晚期患者需要采用化疗的方法以延长生存期。化疗在抑制恶性肿瘤细胞的同时也对机体正常细胞产生一定的副作用,疗效不够显著^[3]。本研究采用胸腺肽 α_1 联合化疗的方法来治疗晚期胃癌患者,使患者的免疫功能和生存质量均得到了提高。

1 资料与方法

*副主任医师。研究方向:胃肠病学。电话:0516-86999878。
E-mail: tianshengjiangsu@163.com

1.1 研究对象

选取2014年2月—2015年2月就诊于邳州东大医院的晚期胃癌患者90例作为研究对象,均经病理学诊断确诊为胃癌。按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组,各45例。两组患者的性别、年龄、病理分型、TNM分期等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

①根据病理学检查及影像学检查,符合晚期胃癌诊断;②无化疗禁忌证;③无严重肝肾功能障碍;④无凝血功能障碍;⑤无急性感染性疾病;⑥临床资料完整;⑦排除其他部位原发

表1 两组患者一般资料比较[例(%),n=45]

Tab 1 Comparison of clinical data between 2 groups[case(%),n=45]

组别	性别		年龄,岁	病理分型				TNM分期	
	男	女		低分化腺癌	中分化腺癌	黏液性癌	印戒细胞癌	ⅢB期	Ⅳ期
观察组	25(55.56)	20(44.44)	53.62±4.27	9(20.00)	12(26.67)	17(37.78)	7(15.56)	28(62.22)	17(37.78)
对照组	24(53.33)	21(46.67)	55.34±4.82	6(13.33)	15(33.33)	19(42.22)	5(11.11)	31(68.89)	14(31.11)
t/χ^2	0.56		0.25	0.82				0.91	
P	>0.05		>0.05	>0.05				>0.05	

性恶性肿瘤。

1.3 治疗方法

对照组患者的化疗方案选择FOLFOX4,具体用法为^[4]:第1天采用奥沙利铂(L-OHP)85 mg/m²静脉滴注3 h,同时采用亚叶酸钙注射液(CF)100 mg/m²静脉滴注2 h;在接下来的第2~6天,每天采用氟尿嘧啶(5-FU)注射液300 mg/m²静脉滴注5 h。3周为1个疗程,共治疗3个疗程。

观察组患者在FOLFOX4化疗基础上,加用胸腺肽 α_1 (苏州天马医药集团天吉生物制药有限公司,批准文号:国药准字H20103207)1.5 mg皮下注射,1次/d。3周为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效及不良反应 观察两组患者化疗后疗效及不良反应。疗效判断标准^[4]——完全缓解:所有可见病变完全消失并至少维持4周以上;部分缓解:肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少50%以上;稳定:肿瘤病灶两径乘积减少>25%且<50%,无新病灶出现;进展:肿瘤病灶两径乘积>25%或出现新病灶。

1.4.2 免疫功能 通过测定T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)和自然杀伤(NK)细胞含量来评价患者的免疫功能。采用流式细胞测定仪测定CD4⁺、CD8⁺,采用乳酸脱氢酶(LDH)法测定NK。

1.4.3 生存质量 采用癌症患者生命质量测定量表(EORTC QLQ-C30)^[5]来评价患者的生存质量。总共15个类别,其中总

体健康、躯体、情绪、角色、认知、社会6个类别评分越高,代表生存质量越好,其余类别分值越低表示生存质量越好。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件包对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效及不良反应比较

化疗后,观察组患者完全缓解、部分缓解、稳定及进展分别为12、14、12、7例,有效率57.8%;对照组患者完全缓解、部分缓解、稳定及进展分别为11、13、13、8例,有效率53.3%。两组患者有效率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.18, P > 0.05$)。

观察组患者白细胞减少发生率为24.4%,显著低于对照组的55.6%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.07, P < 0.05$)。两组患者血小板减少(11.1% vs. 15.6%)、恶心呕吐(77.8% vs. 84.4%)、肝肾功能损伤(24.4% vs. 28.9%)等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者免疫功能指标含量比较

化疗前两组患者各项免疫指标含量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。化疗后,观察组患者CD4⁺、CD8⁺、NK含量均高于化疗前和对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者化疗前后免疫功能指标含量比较见表2。

2.3 两组患者生存质量评分比较

表2 两组患者化疗前后免疫功能指标含量比较(% , $\bar{x} \pm s, n=45$)Tab 2 Comparison of immune function index between 2 groups before and after chemotherapy (% , $\bar{x} \pm s, n=45$)

组别	CD4 ⁺		CD8 ⁺		NK细胞	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
观察组	31.26±4.25	37.45±4.18	22.61±1.63	29.32±1.57	8.69±2.34	15.18±2.16
对照组	31.64±4.11	29.15±4.09	21.48±1.58	20.26±1.62	8.56±2.41	8.23±1.89
t	0.75	8.41	0.62	10.81	0.74	12.45
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

化疗后,观察组患者总体健康评分显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中,观察组患者在情绪、认知、疼痛、呕吐恶心、食欲下降上的评分均优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者生存质量评分比较见表3。

3 讨论

胃癌的发病率近年来呈现上升趋势,临床研究表明,生活习惯、饮食差异、遗传等均是引起胃癌的主要病因。胃癌早期患者无显著临床症状,晚期患者以疼痛及体质量减轻为主要临床症状。因目前多数国家尚未进行早期胃癌筛查,所以多数确诊患者已属于晚期胃癌。化疗是晚期胃癌的主要治疗手段,FOLFOX4是常见的化疗方法^[6]。该化疗方法虽耐受性好,但化疗的同时也会伤及正常细胞及出现胃肠道和骨髓抑制反应,影响患者的免疫功能和生存质量。因此,如何提高患者的免疫功能和生存质量成为胃癌治疗的热点。

机体的免疫功能与肿瘤细胞之间紧密相连,肿瘤细胞恶性增殖时,免疫系统调节作用降低,对肿瘤细胞的调控作用降低,从而进一步降低机体免疫功能。临床研究表明,机体抗肿瘤免疫主要通过抗细胞免疫完成,其中起主要作用的细胞为T淋巴细胞,它的状态直接影响肿瘤细胞的整个增殖过程^[7-8]。临床上根据T淋巴细胞表明的抗原将其分为CD4⁺和CD8⁺两大细胞亚群,所以CD4⁺和CD8⁺以及NK细胞活性是反映机体免疫功能的主要指标,通过测定胃癌患者体内CD4⁺、CD8⁺、NK含量可以评价机体的免疫功能。

胸腺肽 α_1 是由胸腺素第5组分(TF5)化出的一种小分子生物活性多肽^[9],是一种免疫增强剂,主要由28个氨基酸组成,可促进细胞因子分泌,增强淋巴细胞功能,主要作用体现在:(1)促进和加速胸腺内骨髓干细胞向T淋巴细胞转化,T淋巴细胞

表3 两组患者生存质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$, $n=45$)

Tab 3 Comparison of quality of life between 2 groups (score, $\bar{x} \pm s$, $n=45$)

类别	观察组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
总体健康	76.62 ± 10.68	60.29 ± 8.72	7.67	<0.05
躯体	71.23 ± 11.58	70.71 ± 10.67	0.23	>0.05
情绪	81.95 ± 14.83	68.27 ± 9.64	9.39	<0.05
角色	46.82 ± 5.96	44.88 ± 5.41	0.43	>0.05
认知	84.39 ± 19.52	64.29 ± 8.37	7.62	<0.05
社会	52.97 ± 6.98	51.06 ± 6.57	0.31	>0.05
疲乏	29.94 ± 4.59	30.58 ± 5.18	-0.38	>0.05
疼痛	18.64 ± 2.94	38.26 ± 3.12	-6.20	<0.05
呕吐恶心	11.61 ± 2.03	32.09 ± 3.94	-7.46	<0.05
呼吸困难	29.67 ± 4.21	30.49 ± 3.21	-0.03	>0.05
睡眠障碍	19.74 ± 3.09	20.09 ± 3.82	-0.14	>0.05
食欲下降	22.75 ± 1.16	36.09 ± 4.21	-10.64	<0.05
便秘	18.67 ± 2.64	20.73 ± 2.78	-0.51	>0.05
腹泻	35.93 ± 3.37	34.28 ± 4.28	0.63	>0.05
经济困难	49.27 ± 4.58	50.32 ± 4.69	-0.31	>0.05

进一步分化为CD4⁺和CD8⁺两大细胞亚群;(2)刺激和促进干细胞增殖,提高机体NK细胞含量;(3)刺激外周血液淋巴细胞丝裂,促进T淋巴细胞分泌干扰素 α 、 γ 以及白介素2、3等,提高机体免疫功能。本研究通过对比研究的方法,观察胸腺肽 α_1 联合化疗的效果。由表2可看出,两组患者化疗前各指标含量比较差异无统计学意义($P>0.05$);化疗后,观察组患者CD4⁺、CD8⁺、NK细胞含量均高于化疗前和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明胸腺肽 α_1 联合化疗可显著提高患者的免疫功能,与王维民等和石志蓉等^[10-11]研究结果一致。由表3可看出,两组患者化疗后总体健康评分差异具有统计学意义($P<0.05$),表明胸腺肽 α_1 联合化疗还可显著提高患者的生存质量。本研究不足之处在于观察样本量较小、随访时间较短,有待大样本资料进一步探讨。

参考文献

[1] 黄智芳,韦劲松,黎汉忠,等.健脾扶正汤择时用药联合时辰化疗对晚期胃癌患者生存质量及免疫功能的影响[J].

世界中西医结合杂志,2012,7(7):590.

- [2] 尹偲偲.替吉奥联合奥沙利铂对比单用替吉奥治疗晚期胃癌的临床观察[J].中国药房,2014,25(44):4160.
- [3] 郑建臣.胸腺肽联合化疗对老年胃癌患者免疫功能及Th₁、Th₂细胞因子含量的影响[J].中国现代医学杂志,2014,24(36):51.
- [4] 国家“863”重大项目“胃癌分子分型与个体化诊疗”课题组.胃癌病理分型和诊断标准的建议[J].中华病理学杂志,2010,39(4):266.
- [5] 叶海波,孙维建,卢明东,等.改良FOLFOX4和DOF方案新辅助化疗治疗Ⅲ期胃癌的对比研究[J].中华普通外科杂志,2014,29(6):429.
- [6] 郑永法,徐慧琳,戈伟,等.参芪扶正注射液联合FOLF-
OX4方案与FOLFOX4方案对晚期胃癌患者疗效影响分析[J].中国医药导报,2014,11(3):79.
- [7] 朱建军,刘英,赵树,等.EORTC QLQ-C30量表在肝癌患者生存质量评价中的应用[J].河北医药,2014,36(24):3740.
- [8] 王沛.参芪扶正注射液联合化疗对晚期胃癌患者临床疗效和免疫功能的影响[J].临床医学,2014,34(8):124.
- [9] 李艳君.胸腺肽 α_1 联合顺铂、高聚金葡素治疗胃癌合并恶性腹腔积液的临床观察[J].中国药房,2014,25(20):1856.
- [10] 王维民,周炎,汤月华,等.晚期胃癌患者化疗中胸腺肽 α_1 治疗疗效的临床研究[J].现代生物医学进展,2011,11(24):4920.
- [11] 石志蓉,宫满成,董文静,等.胸腺肽 α_1 辅助化疗对结肠癌患者免疫功能的影响[J].中国医药科学,2013,3(4):15.

(收稿日期:2015-06-18 修回日期:2015-07-23)

(编辑:胡晓霖)

国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟赴贵州省毕节市调研推进健康扶贫工作

本刊讯 为贯彻落实党中央、国务院关于全面实施精准扶贫方略的要求,推进健康扶贫工作,切实提高贫困地区医疗服务能力,保障农村贫困人口享有基本医疗卫生服务,提高农村贫困人口健康水平。2015年9月12-13日,国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟带领办公厅、财务司、医政医管局负责人赴贵州省毕节市开展调研并召开座谈会,研究进一步加强卫生计生精准扶贫的措施。贵州省政府副省长何力出席座谈会。

调研组深入毕节市赫章县人民医院和野马川镇车浪村卫生室了解医疗救助、农村贫困人群医疗保障“一站式”服务、基本公共卫生服务、基本药物制度、居民健康档案等工作,看望当地贫困户,为贫困户体检并赠送健康扶贫保健药盒。9月13日上午,马晓伟副主任在毕节市主持召开健康扶贫工作座谈会,

研究讨论健康扶贫工作的具体措施。国务院扶贫办、贵州省政府、国家卫生计生委和国家中医药局有关司局负责人,广西、四川、贵州、云南、甘肃、陕西等省区卫生计生部门负责人、毕节市及部分贫困县主要负责人等出席会议。马晓伟副主任、国务院扶贫办郑文凯副主任分别作了讲话。

马晓伟副主任指出,阻断“因病致贫、因病返贫”是确保农村贫困人口到2020年如期脱贫的必要举措,是农村贫困人口共享改革发展成果、与全国人民同步实现小康的迫切愿望。卫生计生部门和有关单位要切实增强责任感、使命感,出实招,使全力,补短板,明确目标,摸清情况,精准施策,制定实施好健康扶贫工作的各项政策措施,确保农村贫困人口人人享有基本的医疗卫生服务,为如期全面建成小康社会奠定基础。