

# 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者 细胞免疫功能的影响

武春涛 刘亮 徐永峰 王文权 徐华祥 项金峰 徐近 倪泉兴 虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** **背景与目的:** 胰腺癌发病隐匿, 恶性程度高, 预后极差。手术切除及术后化疗是最主要的治疗手段, 但易导致患者免疫功能紊乱, 尤其是细胞免疫功能下降。本研究观察胰腺癌患者根治性切除术前、术后、化疗前及化疗后细胞免疫功能的变化以及化疗患者在使用脾多肽后对机体细胞免疫功能的影响。**方法:** 将73例2012年3月—2014年2月在复旦大学附属肿瘤医院行根治性切除的胰腺癌患者随机分为2组: 对照组(A组35例), 采用吉西他滨(健择)单药化疗方案; 用药组(B组38例), 在吉西他滨单药化疗基础上联合脾多肽治疗。观察2组间手术前、后及化疗过程中T淋巴细胞亚群百分率、NK细胞百分率的变化。**结果:** 胰腺癌患者术前细胞免疫功能较健康对照组显著降低, 术后较术前则更显著降低, 外周血CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞百分率显著降低( $P < 0.05$ ), CD4<sup>+</sup>淋巴细胞百分率与术前相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显上升( $P < 0.05$ ), NK细胞百分率反而明显升高( $P < 0.05$ ); 化疗前上述指标逐渐恢复至术前水平; 化疗过程中患者细胞免疫功能再次受到抑制, CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞百分率下降, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值升高, 4个疗程后逐渐恢复, 而脾多肽用药组患者细胞免疫功能较对照组有不同程度的提高( $P < 0.05$ ), 未见明显抑制过程。**结论:** 胰腺癌患者在手术、化疗等治疗过程中, 细胞免疫功能受到抑制, 脾多肽可作为胰腺癌患者术后化疗的辅助用药, 纠正免疫功能紊乱, 改善并促进机体细胞免疫功能恢复。

**[关键词]** 脾多肽; 胰腺癌; 细胞免疫; 化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.12.005

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)12-0906-08

**Effect of lienal polypeptide injection on cellular immunity of patients with chemotherapy after pancreatic radical resection** WU Chun-tao, LIU Liang, XU Yong-feng, WANG Wen-quan, XU Hua-xiang, XIANG Jin-feng, XU Jin, NI Quan-xing, YU Xian-jun (Department of Pancreatic and Hepatobiliary Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xian-jun E-mail: yuxianjunfudan@163.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Pancreatic cancer is one of the most aggressive and lethal human malignant diseases. The effective therapeutic approaches include surgical operation and chemotherapy, which could inhibit immune function of the patients, especially the cellular immunology function. The purpose of this study was to observe the clinical effect of gemcitabine combined with lienal polypeptide injection on cellular immunity activity of patients with chemotherapy after pancreatic radical resection. **Methods:** Seventy-three cases of radical resected pancreatic adenocarcinoma in Fudan University Shanghai Cancer Center during Mar. 2013 to Jan. 2014 were selected and randomized divided into gemcitabine chemotherapy group (Group A, 35 cases) and gemcitabine combined with lienal polypeptide injection chemotherapy group (Group B, 38 cases). The activities of T cells and NK cells were examined in both groups during pre- and post-operation, and chemotherapy process. **Results:** Cellular immunity activity was inhibited in patients with pancreatic adenocarcinoma, and further suppressed after operation, evidenced by the results that CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocytes percentages decreased significantly, the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and percentage of NK cell increased significantly. The cellular immunity activity was inhibited again during the chemotherapy, however

when combined with lienal polypeptide injection during chemotherapy, the activity of cellular immunity was improved ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Lienal polypeptide injection can improve the activity of immunity of the patients during the multimodality therapy of resected pancreatic adenocarcinoma.

[**Key words**] Lienal polypeptide injection; Pancreatic cancer; Cellular immunity; Chemotherapy

胰腺癌在我国发病率逐年升高<sup>[1]</sup>, 由于其恶性程度高, 发病隐匿, 预后极差, 被称为21世纪“癌中之王”<sup>[2]</sup>。手术根治性切除是胰腺癌获得长期生存的治疗手段, 以吉西他滨为主的化疗是术后患者最重要的辅助治疗方法之一, 但其5年生存率也仅能达到20%左右<sup>[3-5]</sup>。大量文献证明, 肿瘤、手术及化疗对患者细胞免疫功能产生严重影响, 主要表现为外周血T淋巴细胞亚群紊乱, 包括CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>淋巴细胞百分率, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值, NK细胞百分率的改变<sup>[6-7]</sup>。本研究观测胰腺癌患者围手术期(术前、术后1周)、化疗前(术后4~6周)、化疗过程中细胞免疫功能改变以及脾多肽的使用对化疗患者细胞免疫功能的影响。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

选择73例2012年3月—2014年2月在复旦大学附属肿瘤医院胰腺肿瘤研究所治疗的胰头癌患者, 所有患者均不伴有梗阻性黄疸, 无自身免疫性疾病, 行胰十二指肠切除术, 术后病理证实为胰腺癌, 术后4~6周给予吉西他滨(健择, 购自美国礼来公司)单药化疗。将上述患者随机分为2组: 对照组(A组35例), 采用吉西他滨单药化疗方案; 用药组(B组38例), 采用吉西他滨+脾多肽治疗。2组患者一般资料及术中情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性(表1)。另外选择同期健康志愿者20名作为健康对照组。

表1 2组胰腺癌患者手术前临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between 2 groups of patients with PDCA

	Lienal polypeptide group (n=38)	Control group (n=35)	P value
Gender (male/female)	15/23	16/19	0.230
Age/year	54.3±13.8	55.0±15.3	0.919
Operation time/min	349.6±85.7	354.6±56.1	0.458
Loss of blood/mL	573.0±122.4	612.0±131.6	0.752
Hospital stay/day	18.1±4.9	16.7±3.1	0.131

### 1.2 用药方法

对照组于术后4~6周内给予吉西他滨单药化疗, 剂量为1.0 g/m<sup>2</sup>(体表面积), 30 min内由外周静脉滴注, 4周为1个疗程, 其中第1、8、15天给药。用药组在对照组用药的同时, 加用脾多肽注射液10 mL, 在吉西他滨用药当天使用, 共持续3 d。其它化疗辅助用药2组相同, 共观测4个疗程。

### 1.3 检测时间与方法

所有入组患者于术前、术后1周、术后4~6周行化疗前及每次化疗周期后1周抽取外周静脉血, 用流式细胞仪检测T细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)百分率和NK细胞百分率, 健康对照组随机抽取外周血进行上述指标检测。所有

荧光标记抗体及流式细胞仪(型号FACSC anto II Mutitest)购自美国BD公司。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 12.0软件对数据进行统计分析, T细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)百分率和NK细胞百分率均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术前、术后1周胰腺癌患者外周血T淋巴细胞亚群百分率和NK细胞百分率

胰腺癌患者术前外周血中, CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T细胞百分率较健康对照组显著降低( $P<0.05$ ), CD4<sup>+</sup> T细胞百分率与健康对照组比较差异

无统计学意义( $P=0.522$ ),  $CD4^+/CD8^+$ 比值升高( $P=0.0036$ ), 而外周血中NK细胞较健康对照组有明显升高( $P=0.023$ , 图1)。术后1

周, 上述所有检测指标较术前均有明显下降( $P<0.05$ , 表2)。

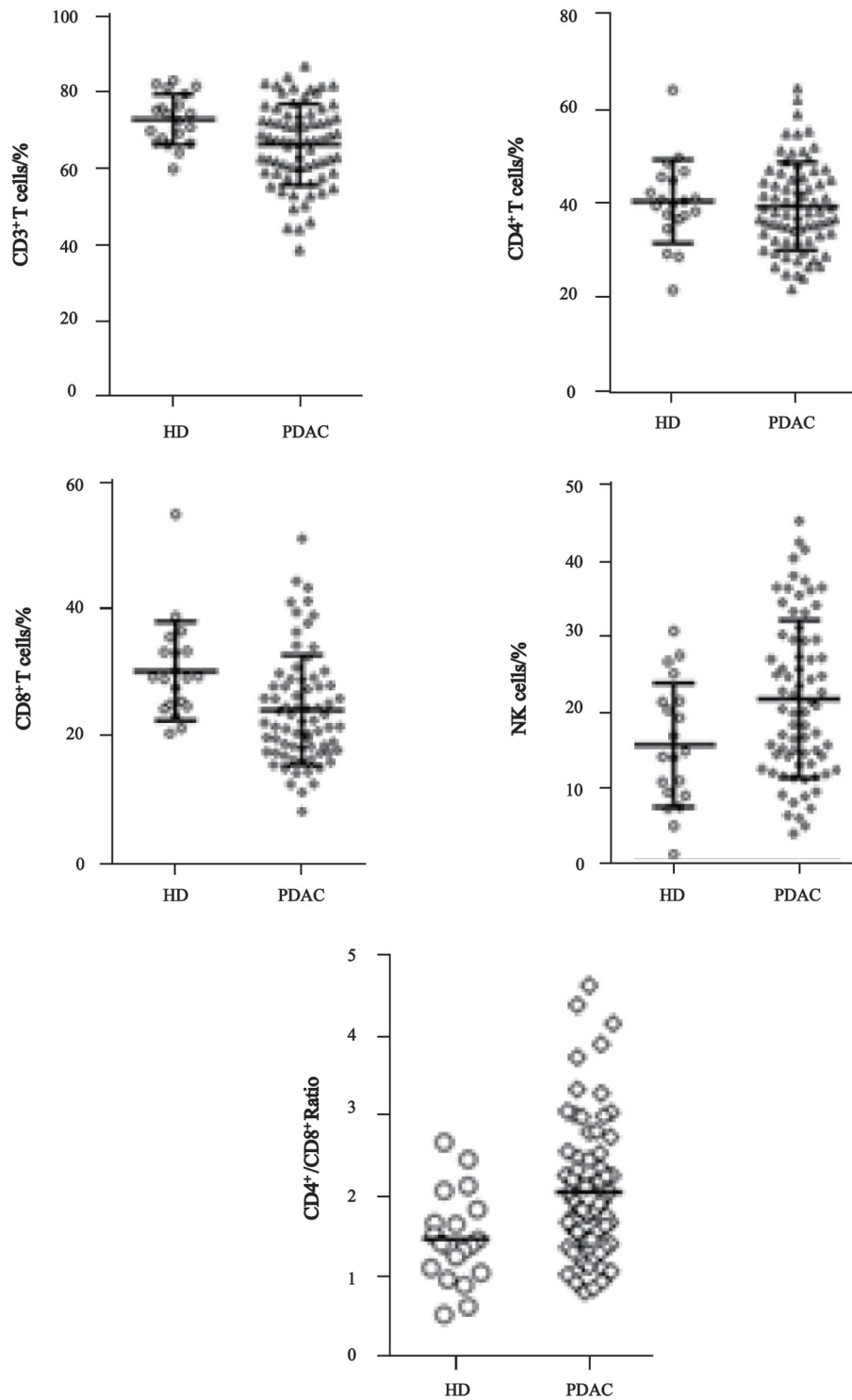


图 1 胰腺癌患者术前与健康人群外周血T淋巴细胞亚群和NK细胞的比较

Fig. 1 Comparison of peripheral T lymphocyte subsets and NK cell between PDAC patients before operation and healthy donor

表 2 2组患者外周血T淋巴细胞亚群和NK细胞在术前与术后1周间的比较

**Tab. 2 Comparison of peripheral T lymphocyte subsets and NK cell between pre- and post-operation**

Group	CD3 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		NK	
	Pre- (%)	Post- (%)	Pre- (%)	Post- (%)	Pre- (%)	Post- (%)	Pre-	Post-	Pre- (%)	Post- (%)
Control	62.08±8.35	61.27±7.37 <sup>*</sup>	38.89±7.29	31.74±8.21 <sup>*</sup>	24.58±7.40	18.61±8.98 <sup>*</sup>	1.62±0.69	1.73±0.59 <sup>*</sup>	19.39±9.14	15.23±11.08 <sup>*</sup>
LP	66.03±9.88	57.04±10.86 <sup>*</sup>	41.72±8.24	32.42±7.85 <sup>*</sup>	20.48±7.60	17.88±8.39 <sup>*</sup>	2.27±0.86	1.81±0.62 <sup>*</sup>	21.62±9.61	16.57±10.48 <sup>*</sup>

Pre-: Before operation; Post-: A week after operation; <sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ , compared with pre-operation; LP: Lialen polypeptide.

### 2.2 术后4~6周(化疗前)患者外周血T淋巴细胞亚群百分率和NK细胞百分率

术后4~6周, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞百分率较术后1周明显升高, 恢复至术前水平, CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞百分率增加, 显著高于术前( $P=0.000$  3), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值较术前降低( $P=0.000$  2), 外周血中NK细胞百分率较术前显著升高( $P=0.007$ )。用药组与对照组各项目之间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表3, 图2)。健康对照组及围手术期患者外周血流式细胞仪检测T细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)百分率和NK细胞百分率结果见图3。

### 2.3 化疗过程中患者外周血T淋巴细胞亚群百分率和NK细胞百分率

2组患者在化疗过程中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T淋巴

细胞百分率无明显改变, NK细胞百分率稍有下降, 第2个疗程结束后恢复至术后化疗前状态, 各阶段用药组与对照组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

对照组中CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞百分率在第一次化疗后降至最低, 后逐渐升高, 第3个疗程结束后才恢复至化疗前水平, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值受化疗影响最为明显, 化疗后明显上升, 直至第4个疗程后才缓慢恢复至化疗前状态(表3, 图2)。而使用脾多肽注射液患者, 其CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞百分率和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值在化疗过程中无明显变化, 与化疗前水平保持一致, 各疗程之间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 2组患者围手术期及化疗过程中外周血T淋巴细胞亚群和NK细胞的比较

**Tab. 3 Comparison of peripheral T lymphocyte subsets and NK cell between perioperation and the course of chemotherapy**

	CD3 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		NK	
	Control Group (%)	Lialen polypeptide Group (%)	Control Group (%)	Lialen polypeptide Group (%)	Control Group (%)	Lialen polypeptide Group (%)	Control Group	Lialen polypeptide Group	Control Group (%)	Lialen polypeptide Group (%)
Pre-	62.08±8.35	66.03±9.88	38.89±7.29	41.72±8.42	24.58±7.40	20.48±7.60	1.62±0.69	2.27±0.85	19.39±9.14	21.62±9.61
Post-	66.83±9.82	65.72±10.99	34.89±7.84	37.42±7.53	29.75±9.19 <sup>*</sup>	26.88±8.26 <sup>*</sup>	1.34±0.66 <sup>*</sup>	1.48±0.67 <sup>*</sup>	23.23±10.38 <sup>*</sup>	25.57±11.13 <sup>*</sup>
Cycle 1	64.77±11.63	63.87±12.87	39.64±8.67	37.97±9.33	22.47±8.31 <sup>#</sup>	23.66±10.82	1.99±0.81 <sup>#</sup>	1.94±0.88	17.92±6.55 <sup>#</sup>	19.87±9.21 <sup>#</sup>
Cycle 2	66.36±11.94	64.43±10.25	35.60±9.78	37.22±8.18	20.97±7.54 <sup>#</sup>	24.60±6.60	2.15±0.96 <sup>#</sup>	1.90±0.98	22.96±9.19	22.07±9.50
Cycle 3	63.36±10.34	64.13±9.34	39.63±10.52	39.31±9.19	24.35±8.50	23.90±9.02	1.70±0.76 <sup>#</sup>	1.71±0.86	22.54±7.56	24.93±9.38
Cycle 4	63.21±9.23	65.43±9.73	36.48±8.43	38.91±8.34	27.67±10.96	25.02±8.35	1.49±0.73	1.91±0.99	24.86±8.81	26.34±9.53

Post-: Four to six weeks after operation; Cycle 1-4: Chemotherapy cycle; <sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ , compared with pre-operation; <sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , compared with post-operation.

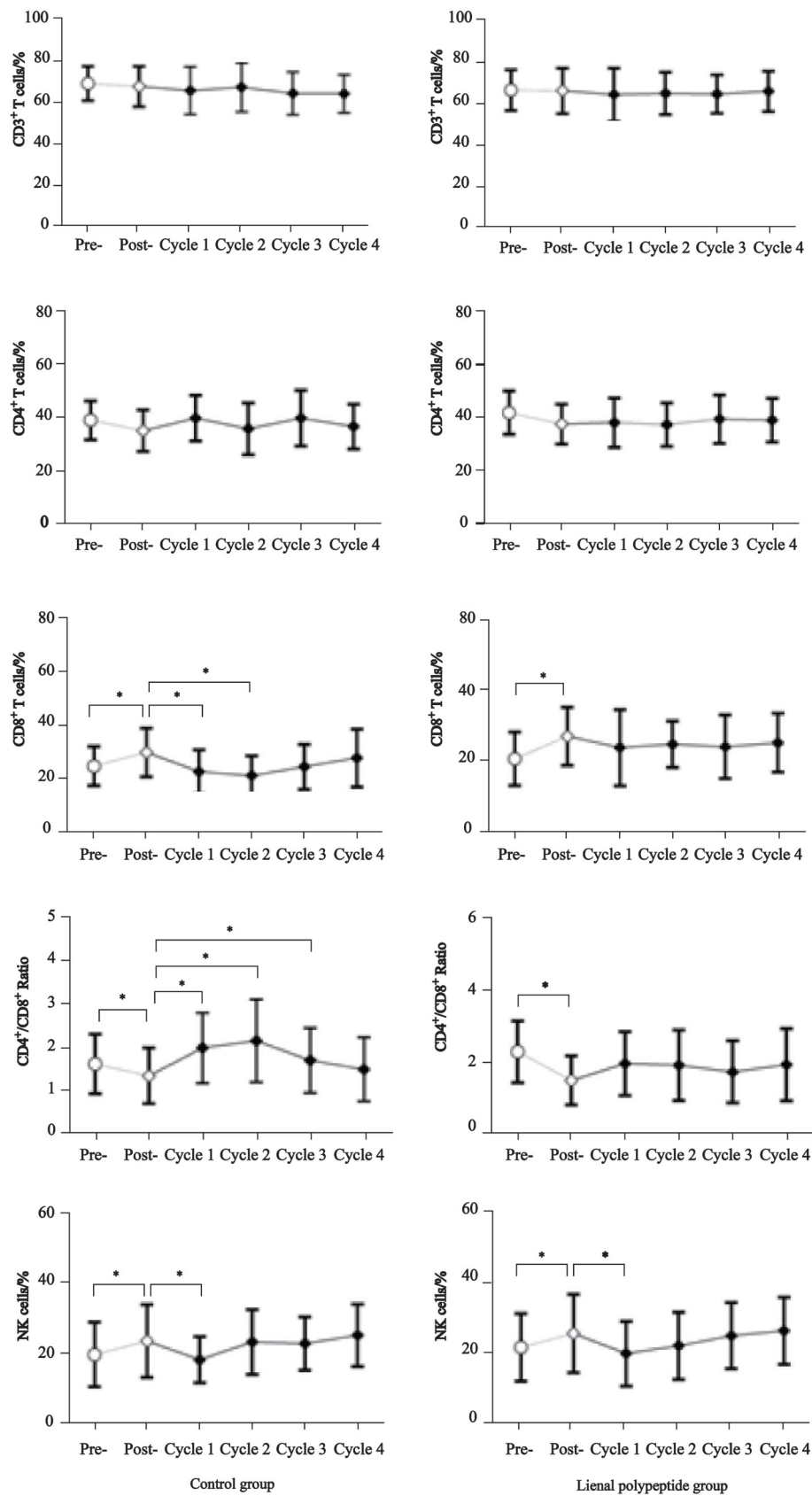


图 2 2组患者围手术期及化疗过程中外周血T和NK细胞的比较

Fig. 2 Comparison of peripheral T lymphocyte subsets and NK cell between perioperation and the course of chemotherapy

\*:  $P < 0.05$ .

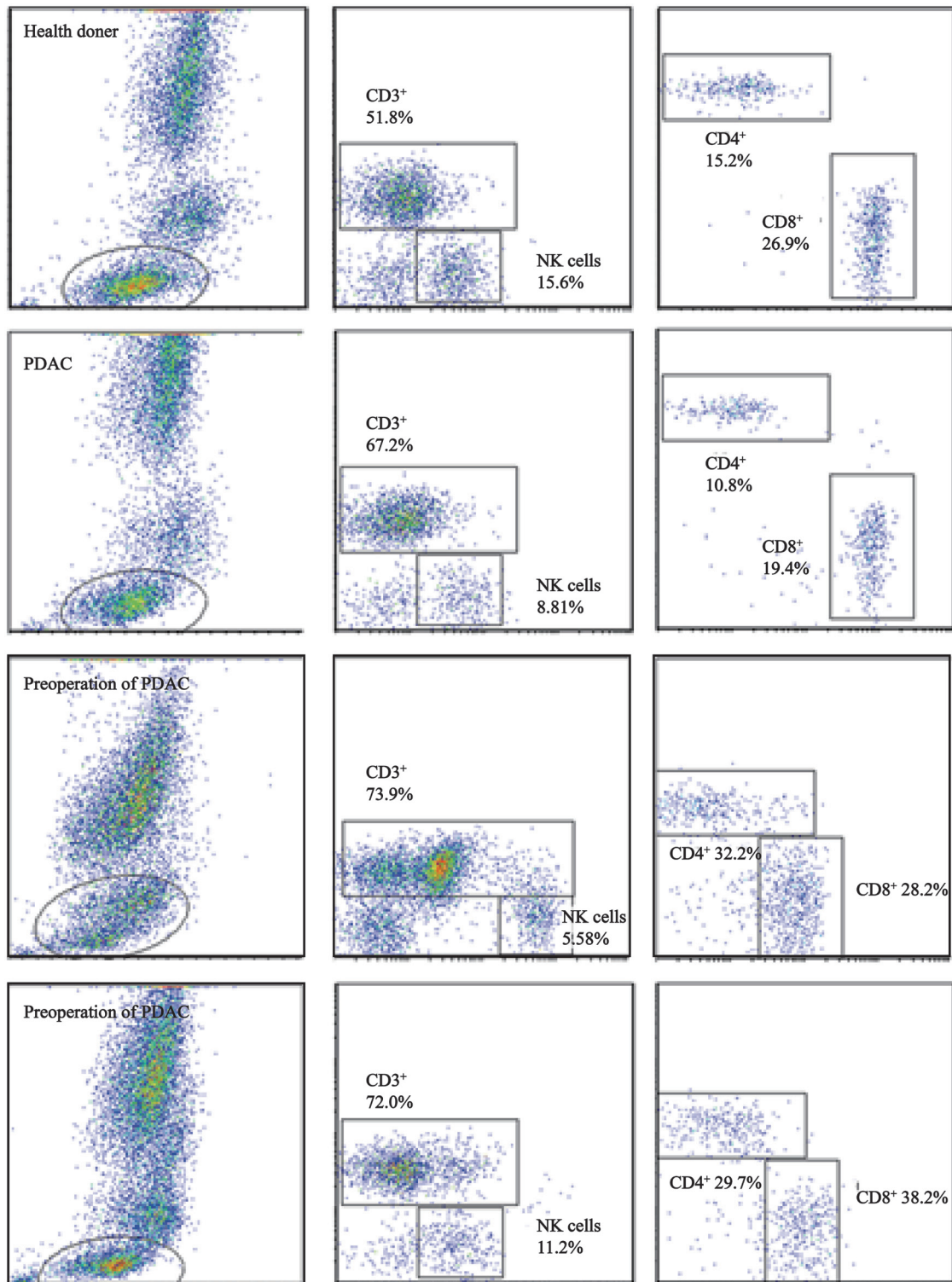


图3 健康人群及围手术期患者外周血流式细胞仪检测结果

Fig. 3 Distribution of peripheral lymphocyte subsets in healthy donor and perioperative patients with pancreatic adenocarcinoma

### 3 讨 论

恶性肿瘤患者免疫系统缺陷是普遍存在的, 并且影响着肿瘤的发生、发展<sup>[8-9]</sup>。在我们的临床观察中同样发现, 胰腺癌患者细胞免疫功能受到明显抑制, 但其中NK细胞百分率较正常人群显著升高, 与部分文献结果相反<sup>[10-11]</sup>, 其原因可能是某些特定恶性肿瘤患者, 分泌或释放特定的物质, 使体内NK细胞异常激活或上调, 其中可能包含有一定比例的无免疫功能的NK细胞, 最终导致患者NK细胞功能受损, 发挥功能的正常NK细胞绝对值可能比正常人群低。手术对患者的细胞免疫功能有显著的抑制作用<sup>[12]</sup>, 此过程可逆<sup>[13]</sup>。本研究通过观察发现, 术后4~6周患者细胞免疫功能逐渐恢复至术前水平。

化疗药物可明显抑制化疗患者细胞免疫功能<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 吉西他滨单药化疗方案主要对CD8<sup>+</sup>淋巴细胞百分率及NK细胞百分率产生影响, 同时CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比率会有相应的变化。化疗过程中, NK细胞百分率恢复较快, 第1个疗程结束后基本恢复到术前水平; 但CD8<sup>+</sup>淋巴细胞百分率, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比率要到3~4个疗程后才缓慢恢复至术前水平。T淋巴细胞亚群和NK细胞是机体抗肿瘤细胞免疫的主要效应细胞, 其中CD8<sup>+</sup>淋巴细胞通过介导的直接杀伤作用, 主要负责对靶细胞的清除, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值则是重要的免疫状态监测指标, 其比例的降低与免疫系统损害的程度相关。

脾多肽是由健康小牛脾脏提取物制成, 对机体免疫机能有双向调节作用, 能够纠正机体免疫功能紊乱, 具有激活和增强机体非特异性免疫功能的作用, 能够促进T淋巴细胞成熟并可使未致敏淋巴细胞激活成为致敏淋巴细胞, 从而提高了淋巴细胞免疫功能, 同时可促进NK细胞的细胞毒活性, 调节淋巴细胞和巨噬细胞功能。

化疗过程中, 用药组患者使用脾多肽后,

与对照组相比, CD8<sup>+</sup>淋巴细胞百分率显著升高, 相应的CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显下降, 与化疗前差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 结果证明脾多肽注射液可改善胰腺癌术后患者化疗过程中的细胞免疫功能并促进其恢复。

综上所述, 胰腺癌患者细胞免疫功能低下, 手术创伤使其进一步受到抑制, 但短期内可恢复。化疗对细胞免疫功能抑制持久, 联合使用脾多肽注射液可保护患者细胞免疫功能, 并促进其恢复, 其进一步调节机制及对NK细胞的影响, 值得临床深入研究与探讨。

### [参 考 文 献]

- [1] LONG J, LUO G P, XIAO Z W, et al. Cancer statistics: current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in Shanghai, China [J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(2): 273-277.
- [2] 倪泉兴, 虞先濬, 刘亮. 中国胰腺癌诊断标准的探讨 [J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(2): 81-87.
- [3] LIU L, XU H X, WANG W Q, et al. Cavin-1 is essential for the tumor-promoting effect of caveolin-1 and enhances its prognostic potency in pancreatic cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33(21): 2728-2736.
- [4] SHI S, YAO W, XU J, et al. Combinational therapy: new hope for pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2012, 317(2): 127-135.
- [5] HIDALGO M. Pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1605-1617.
- [6] KIM R, EMI M, TANABE K, et al. Tumor-driven evolution of immunosuppressive networks during malignant progression [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11): 5527-5536.
- [7] KIM R, EMI M, TANABE K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape [J]. *Immunology*, 2007, 121(1): 1-14.
- [8] CLARK C E, BEATTY G L, VONDERHEIDE R H. Immunosurveillance of pancreatic adenocarcinoma: insights from genetically engineered mouse models of cancer [J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 1-7.
- [9] CLARK C E, HINGORANI S R, MICK R, et al. Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9518-9527.
- [10] YAMAMOTO T, YAMAGIMOTO H, SATOI S, et al. Circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2012, 41(7): 409-415.
- [11] XU Y F, LU Y, CHENG H, et al. Abnormal distribution of peripheral lymphocyte subsets induced by PDAC modulates overall survival [J]. *Pancreatol*, 2014, 14(5): 295-301.

[ 12 ] RASHID O M, NAGAHASHI M, RAMACHANDRAN S, et al. Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reducing overall tumor burden [ J ] . Surgery, 2013, 153(6): 771-778.

[ 13 ] STEELE C W, JAMIESON N B, EVANS T R, et al. Exploiting inflammation for therapeutic gain in pancreatic cancer [ J ] . Br J Cancer, 2013, 108(5): 997-1003.

[ 14 ] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age [ J ] . Nature, 2011, 480(7378): 480-489.

(收稿日期: 2014-08-07 修回日期: 2014-12-01)

## 《肿瘤影像学》杂志2015年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂，1998年经国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开发行正式期刊，刊号：ISSN 1008-617X，CN31-1793/R。杂志由优质铜版纸印制，大16开，80页，暂定为季刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊（遴选）数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性，信息量大具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等院校的学术刊物，是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊季末出版，邮发代号4-653，暂定价每期10元，每年共40元整。

单位全称：《肿瘤影像学》杂志编辑部  
 通讯地址：上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院  
 邮编：200032  
 电话：(021)54244927 (021)64043766  
 传真：(021)54244927  
 E-mail：imaging109@163.com