

胸腺肽对晚期宫颈癌化疗后骨髓抑制患者的疗效

曹晖¹, 梁慧霞²

1. 厦门大学附属翔安医院妇产科, 福建 厦门 361101;

2. 中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院妇产科, 福建 泉州 362008

摘要: **目的** 探讨胸腺肽治疗晚期宫颈癌化疗后骨髓抑制对患者生存期以及生存质量的影响。**方法** 选取 2012 年 7 月至 2015 年 6 月接受手术及同步化疗的晚期宫颈癌患者 96 例,按照治疗方法分为观察组($n=48$)和对照组($n=48$)。对照组给予同步化疗;观察组给予同步化疗+胸腺肽治疗。治疗 4 周后比较治疗效果,记录治疗前、治疗 4 周后免疫球蛋白 G(Ig)G、IgA、IgM 和 生活质量、C 反应蛋白(CRP)、自然杀伤细胞(NK)的变化,对比两组患者治疗后骨髓抑制情况以及生存率。**结果** 治疗后,观察组总有效率高于对照组(85.42% vs 62.50%, $P<0.05$);治疗后,两组患者 IgG、IgA、IgM 等水平均有升高,且观察组明显高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);治疗后,两组患者躯体功能、情绪功能、认知功能、整体生活质量指标评分均有升高,且观察组明显高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后,两组患者 CRP 水平均有降低,观察组低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);治疗后,两组患者 NK 细胞水平均有升高,且观察组高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);治疗后,观察组患者骨髓抑制改善效果优于对照组($P<0.01$);对患者进行为期 3 年随访,观察组患者 1 年、2 年、3 年生存率均高于对照组($P<0.05$)。**结论** 胸腺肽辅助化疗治疗晚期宫颈癌,可调节患者免疫功能,抑制炎症因子表达,减轻患者骨髓抑制,提高疗效和患者生活质量,改善患者生存率。

关键词: 胸腺肽; 晚期宫颈癌; 骨髓抑制; 生存质量

中图分类号: R 737.33 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)12-1653-04

Effect of thymosin in patients with advanced cervical cancer after chemotherapy with myelosuppression

CAO Hui*, LIANG Hui-xia

* *Obstetrics and Gynecology Department, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361101, China*

Abstract: Objective To investigate the effect of thymosin on survival rate and quality of life of advanced cervical cancer patients with myelosuppression after chemotherapy. **Methods** A total of 96 patients with advanced cervical cancer who received chemotherapy from July 2012 to June 2015 were selected and divided into observation group ($n=48$) and control group ($n=48$) according to the treatment method. The control group was given synchronous chemotherapy, the observation group was given synchronous chemotherapy and thymosin treatment. The therapeutic effect was compared 4 weeks after treatment, and the changes of immunoglobulin (Ig) G, IgA, IgM, quality of life, C-reactive protein (CRP), natural killer cell (NK) were recorded before and 4 weeks after treatment. The bone marrow suppression and survival time of the two groups were compared. **Results** After treatment, the levels of IgG, IgA, and IgM in the two groups increased, and those were significantly higher of observation group than of control group ($P<0.05$, $P<0.01$). After treatment, the physical function, emotional function, cognitive function, and overall quality of life index scores in the two groups increased, and those were significantly higher in observation group than in control group ($P<0.05$, $P<0.01$). After treatment, the CRP levels of the two groups decreased, and that was lower of observation group than of control group ($P<0.05$, $P<0.01$). After treatment, the NK cell levels of the two groups increased, and that was higher of observation group than of control group ($P<0.05$, $P<0.01$). After treatment, the levels of NK cells in the two groups were increased, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). After treatment, the improvement effect of bone marrow suppression in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). The 1-year, 2-year and 3-year survival rates of observation group were higher than those of control group ($P<0.05$). **Conclusion** Thymosin adjuvant chemotherapy in patients with advanced cervical cancer has significant effect, can regulate the immune function of patients, inhibit the expression of

inflammatory factors, reduce myelosuppression, improve the quality of life and survival rate of patients.

Key words: Thymosin; Advanced cervical cancer; Myelosuppression; Quality of life

Fund program: Project of Natural Science Foundation of Fujian Province (13161134)

宫颈癌是临床常见的恶性肿瘤,发病率仅次于乳腺癌,好发于中年妇女,大约 85% 的死亡病例发生在发展中国家,给患者及其家庭带来极大痛苦,威胁患者生命安全^[1]。因女性患者生理结构特殊,疾病处于早期临床症状不明显,容易被漏诊,一旦确诊多处于中晚期,临床治疗难度增大,患者死亡率增加^[2]。宫颈癌发病率逐年增加,且趋于年轻化^[3]。目前,临床治疗该疾病的方式主要有:手术、化疗、放疗等^[4]。化疗是治疗中晚期宫颈癌的主要手段之一,但其在抑制和杀死肿瘤细胞的同时,也会导致肝肾功能损害、骨髓抑制,影响后续治疗^[5]。因此,本研究选用胸腺肽辅助治疗晚期宫颈癌,观察其对患者骨髓抑制、生存期以及生活质量的影响,为临床更好的治疗宫颈癌提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 7 月至 2015 年 6 月在中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院接受手术及同步化疗治疗的晚期宫颈癌患者 96 例,采用随机数表法分为观察组($n=48$)和对照组($n=48$)。观察组患者年龄 36~48(42.12±2.08)岁;对照组年龄 37~49(42.09±2.07)岁;所有患者均接受宫颈癌手术治疗后 14~21 d,术后切口愈合良好。诊断标准^[6]:参照《临床肿瘤内科手册》进行评价:接触性出血,阴道排液增多,稀薄如水样,伴有腥臭味,经病理活检确诊。纳入标准^[7]:(1)符合宫颈癌诊断标准;(2)均为初次接受治疗;(3)预计生存期>6 个月以上;(4)可正常交流,无认知障碍;排除标准:(1)肝、肾功能障碍;(2)合并其他系统恶性肿瘤;(3)凝血功能障碍;(4)合并严重感染患者。本研究经患者知晓后签署知晓同意书,经医院伦理委员会批准同意。对比患者临床资料,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组:给予铂+紫杉醇方案治疗,第 1 天给予患者 150 mg/m² 剂量的紫杉醇(江苏新世通制药,5 ml/支;批号:H20110121)静脉滴注治疗,第 2 天给予奥沙利铂(江苏恒瑞制药,5 ml/支;批号:H20110323)130 mg/m² 静脉滴注治疗。观察组:胸腺肽+同步化疗治疗。选取胸腺肽注射液(上海宜兴药业,5 ml/支;批号:20110627)20 mg 溶于 0.9% 氯化钠溶液或者 5% 葡萄糖 250 ml 中,给予患者静脉滴注治疗,每天 1 次,共 4 周。

1.3 观察指标 比较治疗后效果,记录治疗前、治疗 4 周后免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM 和生活质量、C 反应蛋白(CRP)、自然杀伤细胞(NK)的变化,对比两组患者治疗后骨髓抑制情况以及生存期。

抽取患者治疗前、治疗后空腹静脉血 4 ml,经离心处理后分离血清,放置于-45℃冰箱中等待检测;采用速率散射比浊法检测血清免疫球蛋白;采用酶联免疫吸附法检测血清 CRP 水平;试剂盒由上海宏盛科技提供,操作步骤根据说明书进行。

化疗后,每周对患者进行 1 次血常规检查,记录患者骨髓抑制时间和骨髓抑制恢复时间。

1.4 疗效评定标准 治疗 4 周后判断疗效。完全缓解^[8]:病灶动脉期增强显影病灶均消失;部分缓解:肿瘤最长直径之和缩小 $\geq 30\%$,并维持 4 周以上;稳定:肿瘤最长直径缩小未达到 $\geq 30\%$;进展:肿瘤最大直径增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶。癌症生命质量测定量表^[9]:包括躯体功能、情绪功能、认知功能、整体生活质量等四个条目,每个条目 0~100 分,患者得分越高表示生存质量越高。

1.5 统计学方法 选择 SPSS 18.0 统计数据。IgG、IgA、IgM、生活质量、CRP、NK 等计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 治疗后,观察组总有效率高于对照组(85.42% vs 62.50%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 IgG、IgA、IgM 变化情况比较 治疗前,两组患者 IgG、IgA、IgM 等免疫功能指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 IgG、IgA、IgM 水平均升高,且观察组明显高于对照组($P<0.05, P<0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后生活质量比较 治疗前,两组患者躯体功能、情绪功能、认知功能、整体生活质量等生活质量指标评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者躯体功能、情绪功能、认知功能、整体生活质量指标评分均有升高,且观察组明显高于对照组($P<0.05, P<0.01$)。见表 3。

2.4 两组患者外周血 CRP、NK 细胞比较 治疗前, 两组患者 CRP、NK 细胞水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 CRP 水平均有降低, 观察组低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$); 而两组患者 NK 细胞水平均有升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

2.5 治疗后患者骨髓抑制情况 治疗后, 观察组患者骨髓抑制改善效果优于对照组 ($P < 0.01$)。见表 5。

2.6 两组患者生存率比较 对患者进行为期 3 年随访, 观察组患者 1 年、2 年、3 年生存率均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 1 两组患者治疗效果比较 [例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
观察组	48	20(41.67)	21(43.75)	4(8.33)	3(6.25)	41(85.42)
对照组	48	12(25.00)	18(37.50)	13(20.83)	5(10.42)	30(62.50)
χ^2 值						6.544
P 值						0.010

表 2 两组患者治疗前后 IgG、IgA、IgM 变化情况比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgA		IgM		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	2.19 ± 0.45	4.52 ± 1.02 ^a	1.56 ± 0.21	3.19 ± 0.41 ^a	8.23 ± 2.12	13.12 ± 2.56 ^a
对照组	48	2.15 ± 0.52	3.89 ± 0.67 ^a	1.58 ± 0.32	2.54 ± 0.32 ^a	8.29 ± 2.18	10.28 ± 2.78 ^a
t 值		0.403	3.576	0.362	8.658	0.136	5.206
P 值		0.687	0.000	0.718	0.000	0.891	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后生活质量比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	躯体功能		情绪功能		认知功能		整体生活质量	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	51.23 ± 4.12	71.56 ± 5.29 ^a	50.23 ± 7.12	68.23 ± 7.02 ^a	52.12 ± 4.78	70.23 ± 6.89 ^a	51.89 ± 4.78	69.23 ± 8.25 ^a
对照组	48	51.29 ± 4.23	63.57 ± 5.38 ^a	50.49 ± 6.59	61.12 ± 6.29 ^a	52.37 ± 5.13	64.28 ± 7.02 ^a	50.98 ± 5.29	62.18 ± 7.29 ^a
t 值		0.070	7.336	0.185	5.226	0.247	4.190	0.884	4.436
P 值		0.944	0.000	0.853	0.000	0.805	0.000	0.378	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者外周血 CRP、NK 细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		NK(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	23.18 ± 2.45	15.12 ± 2.10 ^a	8.56 ± 1.28	14.23 ± 3.02 ^a
对照组	48	23.42 ± 2.78	18.20 ± 2.19 ^a	8.50 ± 1.78	11.19 ± 2.88 ^a
t 值		0.440	7.032	0.189	5.047
P 值		0.654	0.000	0.850	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 5 治疗后患者骨髓抑制情况 例(%)

组别	例数	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
观察组	48	21(43.75)	20(41.67)	5(10.42)	2(2.60)	0
对照组	48	10(20.83)	15(31.25)	10(20.83)	13(27.08)	0
U 值				3.563		
P 值				0.000		

表 6 两组患者生存率比较 例(%)

组别	例数	1 年	2 年	3 年
观察组	48	40(83.33)	35(72.92)	30(62.50)
对照组	48	31(64.58)	24(50.00)	20(41.67)
χ^2 值		4.380	5.321	4.173
P 值		0.036	0.021	0.041

3 讨论

宫颈癌是临床最常见的女性生殖系统恶性肿瘤^[10]。大约每年有 20 万的女性因宫颈癌而死

亡^[11], 临床多采用手术、放疗化疗治疗, 但化疗过程中在杀伤癌细胞的同时也对正常组织细胞造成损害, 导致患者免疫功能受损, 难以耐受化疗产生的毒副作用, 故克服化疗的骨髓抑制是临床经常面对的困扰。

宫颈癌治疗主要以手术切除中心病灶及周围邻近组织, 术后常采用化疗同步治疗, 以提高宫颈癌治疗效果^[12]。胸腺肽主要是由胸腺分泌的一类多肽类激素, 可作为一种免疫调节剂, 促进 T 细胞成熟, 用于治疗各种原发性或继发性 T 细胞缺陷病、各种细胞免疫低下的疾病以及肿瘤疾病的辅助治疗^[13-14], 能够提高治疗效果, 促进患者免疫功能恢复。本研究观察组胸腺肽辅助治疗患者治疗总有效率为 85.42%, 明显高于单一化疗患者(62.50%), 免疫指标水平明显高于采用单一化疗治疗患者。提示胸腺肽能够在一定程度上激活并增强机体细胞免疫功能, 发挥局部免疫调节作用, 从而改善肿瘤微环境的免疫抑制状态, 发挥抗肿瘤作用。宫颈癌手术由于躯体、精神、物质等方面原因影响患者生活质量, 因此在提高治疗效果的同时更应该关注患者生活质量^[15]。Cerit 等^[16]研究表明, 胸腺肽能够通过改善局部病灶的免疫抑制微环境, 增强细胞免疫活性, 发挥抗肿瘤作用, 从而改善患者生活质量。本研究两组患者治疗

后生活质量均得到改善,且胸腺肽辅助治疗患者生活质量改善效果优于采用单一化疗患者。

CRP 水平的高低与宫颈癌患者病情密切相关,晚期宫颈癌患者 CRP 水平明显高于正常患者^[17]。NK 细胞在肿瘤细胞的免疫应答反应中具有重要地位,能够通过细胞毒性因子产生杀伤抗原分子表达低下以及缺失的肿瘤细胞^[18]。胸腺肽辅助治疗的观察组患者 CRP、NK 细胞水平均有改善,效果优于采用单一化疗治疗患者。提示胸腺肽能够减轻化疗应激反应,调整机体免疫状态;可增强细胞免疫功能,抑制促炎因子分泌。骨髓抑制等不良反应是化疗严重并发症之一,可影响化疗继续进行,从而影响患者整体治疗效果^[19]。本研究观察组患者胸腺肽辅助治疗后骨髓抑制程度轻于单一化疗治疗患者;3 年生存率明显高于采用单一化疗患者,表明胸腺肽辅助治疗,可提高化疗患者生存率。

综上所述,胸腺肽辅助化疗治疗晚期宫颈癌患者,可调节患者免疫功能,抑制炎症因子表达,减轻患者骨髓抑制,提高疗效和患者生活质量,改善患者生存率。

参考文献

- [1] 李松,王运贤. 宫颈癌化疗后骨髓抑制与免疫水平和生存质量的相关性研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 31(59): 1332-1339.
- [2] Wolf GT, Peterson KA. In vitro immune modulation by thymosin alpha 1 in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. Head Neck Surg, 2019, 7(5): 350-356.
- [3] Wolf GT, Kerney SE, Chretien PB. Improvement of impaired leukocyte migration inhibition by thymosin in patients with head and neck squamous carcinoma[J]. Am J Surg, 2019, 140(4): 531-537.
- [4] 吴建华,梁国华,凌志琴,等. 同步放化疗致中晚期宫颈癌患者骨髓抑制发生的危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(5): 127-138.
- [5] Wara WM, Ammann AJ, Wara DW. Effect of thymosin and irradiation on immune modulation in head and neck and esophageal cancer patients[J]. Cancer Treat Rep, 2017, 62(11): 1775-1778.
- [6] 隋东江,刘小静,李海燕,等. 血清 CEA、CYFRA21-1 表达与晚期 NSCLC 患者化疗效果的关系及疗效影响因素分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(2): 69-71, 75.
- [7] Tripathi SC, Matta A, Kaur J, et al. Overexpression of prothymosin alpha predicts poor disease outcome in head and neck cancer. [J]. PLoS One, 2020, 6(5): e19213-e19215.
- [8] 柯小林,王剑峰. 胸腺肽在宫颈癌术后同步放化疗中的辅助治疗效果观察[J]. 当代医学, 2018, 21(29): 135-142.
- [9] Baik SH, Seo JW, Kim JH, et al. Prognostic value of cervical nodal necrosis observed in preoperative CT and MRI of patients with tongue squamous cell carcinoma and cervical node metastases: a retrospective study[J]. Am J Roentgenol, 2019, 213(2): 437-443.
- [10] 侯永兰. 胸腺肽在宫颈癌术后同步放化疗中的应用[J]. 青海医药杂志, 2017, 41(19): 128-135.
- [11] Ishimaru N, Kanzawa Y, Seto H, et al. Syphilitic cervicitis with cervical cancer presenting as oropharyngeal syphilis [J]. Intern Med, 2019, 58(15): 2251-2255.
- [12] 罗惠娟,肖小敏,徐建平,等. 中药多糖、胸腺肽对 U14 宫颈癌荷瘤鼠外周血 TLC 亚群及 NK 细胞的影响[J]. 海南医学, 2016, 23(23): 15-18.
- [13] Kanyina EW, Kamau L, Muturi M. Cervical precancerous changes and selected cervical microbial infections, Kiambu County, Kenya, 2014: a cross sectional study. [J] BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 647-648.
- [14] 陈广莉,徐又先,李立,等. 注射用胸腺肽 $\alpha 1$ 联合艾迪注射液对宫颈癌术后 HPV 清除的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 20(23): 2892-2893.
- [15] Bumrunghai S, Ekakalsananan T, Evans MF, et al. Up-regulation of miR-21 is associated with cervicitis and human papillomavirus infection in cervical tissues [J]. PLoS One, 2018, 10(5): e0127109-e0127112.
- [16] Cerit ET, Yalçın MM, Altınova AE, et al. Guided intraoperative scintigraphic tumor targeting of metastatic cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a single-center report[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(5): 495-500.
- [17] 杨利,王骞,陈仙,等. 宫颈癌同步放化疗期间骨髓抑制的特点及影响因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 26(23): 1051-1054.
- [18] Gupta P, Goyal S, Kaushal M. Concomitant aspergillus species infection and squamous cell carcinoma diagnosed on pap smear[J]. Turk Patoloji Derg, 2017, 32(1): 54-56.
- [19] Adurthi S, Krishna S, Mukherjee G, et al. Regulatory T cells in a spectrum of HPV-induced cervical lesions: cervicitis, cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma[J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 60(1): 55-65.

收稿日期: 2020-03-14 编辑: 王娜娜