

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.20.009

## 吉西他滨联合表柔比星对宫颈癌患者的疗效及血清 Th1/Th2 细胞因子水平的影响

凡 芳,朱艺欣,左泳泳,李 慧<sup>△</sup>

延安大学附属医院药剂科,陕西延安 716000

**摘要:**目的 探讨吉西他滨联合表柔比星对宫颈癌患者临床疗效及血清 Th1/Th2 细胞因子水平的影响。**方法** 选取 2018 年 8 月至 2020 年 4 月该院收治的宫颈癌患者 92 例,根据治疗药物的不同分为对照组和研究组,各 46 例。对照组应用表柔比星治疗,研究组应用吉西他滨联合表柔比星治疗,比较两组血清糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)水平,临床疗效,以及外周血 Th1/Th2 细胞因子水平。**结果** 治疗后,研究组血清 CA125、CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );研究组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );研究组 Th1 细胞因子水平高于对照组,Th2 细胞因子水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 吉西他滨联合表柔比星治疗宫颈癌疗效明显,并可在一定程度上改善血清 Th1/Th2 细胞因子水平。

**关键词:**吉西他滨; 表柔比星; 宫颈癌; 细胞因子; 肿瘤标志物

**中图分类号:**R737.33;R446.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2021)20-2961-04

### Effects of gemcitabine combined with epirubicin on the clinical efficacy and serum Th1/Th2 cytokines in patients with cervical cancer

FAN Fang, ZHU Yixin, ZUO Yongyong, LI Hui<sup>△</sup>

Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of gemcitabine combined with epirubicin on clinical efficacy and serum Th1/Th2 cytokines in patients with cervical cancer. **Methods** A total of 92 patients with cervical cancer admitted to the hospital from August 2018 to April 2020 were selected and divided into control group and study group according to different therapeutic drugs, with 46 cases in each group. The control group was treated with epirubicin, while the study group was treated with gemcitabine combined with epirubicin. The levels of serum CA125, CEA, CYFRA21-1 and SCC-Ag, clinical efficacy and peripheral blood Th1/Th2 cytokines were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of serum CA125, CEA, CYFRA21-1 and SCC-Ag in the study group were lower than those in the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The clinical efficacy of the study group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of Th1 cytokines in the study group were higher than those in the control group, and the level of Th2 cytokines in the study group were lower than those in the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Gemcitabine combined with epirubicin is effective in the treatment of cervical cancer, and could improve the level of serum Th1/Th2 cytokines to a certain extent.

**Key words:** gemcitabine; epirubicin; cervical cancer; cytokines; tumor marker

宫颈癌属于女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,病死率较高,威胁着女性生命安全和身体健康<sup>[1]</sup>。随着人们性观念的转变,宫颈癌的发生率呈现增高趋势,相关数据显示,宫颈癌居全球女性高发恶性肿瘤的第 4 位,也是唯一被认为是人类肿瘤中可知病因的恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。宫颈癌症状包括下肢肿痛、肛门坠胀、阴道排液、下腹疼痛、坐骨神经痛、阴道出血等<sup>[3]</sup>。临

床上,肿瘤分期 0~I a 期的宫颈癌患者一般采用外科手术或者放疗,以延长患者生存时间。随着疾病进展,肿瘤分期 II b 期及以上的宫颈癌患者单纯放疗的控制率及远期生存率降低,还可能发生远处转移或者局部复发,所以需要联合其他药物治疗<sup>[4]</sup>。表柔比星属于抗菌药物,也有一定抗肿瘤能力,吉西他滨属于常见的化疗药物,虽然两种药物常用于各种癌症的治

**作者简介:**凡芳,女,主管药师,主要从事药理学研究。 <sup>△</sup> **通信作者,**E-mail: hjiy198@163.com。

**本文引用格式:**凡芳,朱艺欣,左泳泳,等.吉西他滨联合表柔比星对宫颈癌患者的疗效及血清 Th1/Th2 细胞因子水平的影响[J].检验医学与临床,2021,18(20):2961-2963.

疗中,但是其在宫颈癌中应用的报道较少<sup>[5]</sup>。本研究采用吉西他滨联合表柔比星对宫颈癌患者进行治疗,分析其临床疗效及对血清 Th1/Th2 细胞因子水平的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 8 月至 2020 年 4 月本院收治的宫颈癌患者 92 例,根据治疗药物的不同分为对照组和研究组,各 46 例。纳入标准:(1)生存期超过 6 个月;(2)经病理学检查诊断为宫颈癌;(3)心、肺、肝、肾及骨髓功能正常;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分 $\leq 2$ 分;(5)依从性较高;(6)自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并精神障碍;(2)肿瘤已发生远处转移;(3)合并糖尿病、心脑血管疾病、严重感染或其他系统疾病;(4)有相关的放疗、化疗史;(5)哺乳期或妊娠期女性;(6)对本研究所使用的药物过敏;(7)使用其他影响细胞因子水平的药物。对照组年龄 36~64 岁,平均(50.2 $\pm$ 1.9)岁;国际妇产科联盟分期:IV 期 4 例,III 期 12 例,II 期 16 例,I 期 14 例。研究组年龄 34~65 岁,平均(50.8 $\pm$ 2.0)岁;国际妇产科联盟分期:IV 期 3 例,III 期 10 例,II 期 18 例,I 期 15 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准。

#### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组应用表柔比星[国药准字 H20000497,辉瑞制药(无锡)有限公司]治疗,静脉滴注,剂量为 60~75 mg/m<sup>2</sup>。研究组应用表柔比星联合吉西他滨(国药准字 H20113397,哈药集团生物工程有限公司)治疗,静脉滴注,剂量为 1 250 mg/m<sup>2</sup>。2 个疗程之间间隔 21 d,连续治疗 3 个疗程。

**1.2.2 检测方法** 于治疗前和治疗 3 个疗程后分别采集患者清晨空腹静脉血,3 000 r/min 离心 5 min,

分离血清备测。采用酶联免疫吸附试验检测血清糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)水平,试剂盒由南京建成生物工程公司提供。采用化学发光法检测细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平,试剂盒由美国雅培公司提供,显色酶为碱性磷酸酶,检测波长为 450 nm,参考范围:0.1~3.3 mg/L。采用化学荧光法氮氧化物分析仪检测鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)水平,试剂盒由深圳达科为生物技术股份有限公司提供,检测波长为 450 nm,化学发光底物为 West Dura,参考范围 $\leq 1.5$  mL。采用酶联免疫吸附试验检测外周血 Th1/Th2 细胞因子白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-10 及 IL-2、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,试剂盒由深圳达科为生物技术股份有限公司提供。具体操作均严格按照说明书进行。

**1.3 观察指标** 比较两组治疗前和治疗后血清肿瘤标志物、Th1/Th2 细胞因子水平及临床疗效。临床疗效根据世界卫生组织实体瘤疗效评价标准进行评估。进展:肿瘤最大径增长超过 20%,或者发生新的病变;稳定:症状没有改善,肿瘤最大径减少 20%~30%;部分缓解:症状持续时间超过 4 周,肿瘤最大径减少超过 30%;完全缓解:病变、症状消失,没有发生新的病变,维持时间超过 4 周。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清肿瘤标志物水平比较** 治疗后,研究组血清 CA125、SCC-Ag、CEA、CYFRA21-1 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清肿瘤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | CA125(U/mL)      |                  | CEA( $\mu$ g/L) |                 |
|-----|----|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|     |    | 治疗前              | 治疗后              | 治疗前             | 治疗后             |
| 对照组 | 46 | 55.32 $\pm$ 7.43 | 33.61 $\pm$ 4.75 | 8.68 $\pm$ 1.86 | 4.92 $\pm$ 1.06 |
| 研究组 | 46 | 55.46 $\pm$ 7.53 | 24.72 $\pm$ 3.93 | 8.55 $\pm$ 1.93 | 3.03 $\pm$ 0.88 |
| t   |    | 1.111            | 12.303           | 1.704           | 14.588          |
| P   |    | >0.05            | <0.05            | >0.05           | <0.05           |

  

| 组别  | n  | CYFRA21-1(mg/L) |               | SCC-Ag(mg/L)  |               |
|-----|----|-----------------|---------------|---------------|---------------|
|     |    | 治疗前             | 治疗后           | 治疗前           | 治疗后           |
| 对照组 | 46 | 6.7 $\pm$ 1.2   | 4.5 $\pm$ 0.7 | 5.5 $\pm$ 1.2 | 3.9 $\pm$ 0.8 |
| 研究组 | 46 | 6.6 $\pm$ 0.9   | 2.1 $\pm$ 0.3 | 5.7 $\pm$ 1.0 | 1.7 $\pm$ 0.2 |
| t   |    | 1.084           | 11.216        | 1.627         | 12.033        |
| P   |    | >0.05           | <0.05         | >0.05         | <0.05         |

**2.2 两组临床疗效比较** 研究组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组外周血 Th1/Th2 细胞因子水平比较** 治疗后,研究组 IL-10、IL-5、IL-4 水平低于对照组, TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组临床疗效比较

| 组别  | n  | 完全缓解<br>(n) | 部分缓解<br>(n) | 稳定<br>(n) | 进展<br>(n) | 总有效率<br>[n(%)]        |
|-----|----|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------------------|
| 对照组 | 46 | 17          | 13          | 7         | 9         | 30(65.2)              |
| 研究组 | 46 | 21          | 16          | 8         | 1         | 37(80.4) <sup>a</sup> |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组外周血 Th1/Th2 细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

| 组别  | 时间  | Th2 细胞因子        |                  |                 | Th1 细胞因子         |                  |                    |
|-----|-----|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|
|     |     | IL-10           | IL-5             | IL-4            | TNF- $\alpha$    | IFN- $\gamma$    | IL-2               |
| 对照组 | 治疗前 | 38.3 $\pm$ 11.2 | 529.3 $\pm$ 41.1 | 46.8 $\pm$ 9.7  | 167.3 $\pm$ 30.7 | 527.3 $\pm$ 56.2 | 903.7 $\pm$ 60.2   |
|     | 治疗后 | 29.4 $\pm$ 9.7  | 413.6 $\pm$ 33.7 | 29.2 $\pm$ 7.3  | 198.7 $\pm$ 33.3 | 618.2 $\pm$ 76.5 | 1 093.4 $\pm$ 62.2 |
| 研究组 | 治疗前 | 39.3 $\pm$ 12.2 | 523.2 $\pm$ 39.6 | 47.3 $\pm$ 10.2 | 171.2 $\pm$ 31.3 | 528.6 $\pm$ 69.3 | 906.6 $\pm$ 61.4   |
|     | 治疗后 | 25.7 $\pm$ 7.5  | 383.2 $\pm$ 27.5 | 24.3 $\pm$ 6.4  | 218.3 $\pm$ 40.3 | 693.7 $\pm$ 80.6 | 1 305.8 $\pm$ 72.5 |
| t   |     | 13.254          | 12.366           | 13.742          | 12.302           | 14.299           | 15.701             |
| P   |     | <0.05           | <0.05            | <0.05           | <0.05            | <0.05            | <0.05              |

### 3 讨论

宫颈癌指发生在宫颈管及子宫阴道部的恶性肿瘤,导致宫颈癌发生的原因较多,如性生活紊乱、多产、早育等<sup>[6]</sup>。表柔比星属于细胞周期非特异性药物,可直接嵌入 DNA 碱基对之间,对转录过程进行干扰,阻止 mRNA 形成,抑制 RNA、DNA 合成。吉西他滨是细胞周期特异性抗代谢类药物,在细胞内酶的作用下会形成吉西他滨磷酸盐,其中吉西他滨三磷酸盐、吉西他滨二磷酸盐属于代谢活性产物,可作用于 S 期的肿瘤细胞,抑制细胞 DNA 合成,导致细胞死亡<sup>[7]</sup>。

辅助性 T 细胞可分为 Th1 亚群和 Th2 亚群。Th1 亚群可分泌细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IFN- $\gamma$ ,提高机体细胞免疫功能;Th2 亚群可分泌细胞因子 IL-10、IL-5、IL-4,提高机体体液免疫功能<sup>[8]</sup>。在健康人群体内,Th1/Th2 细胞因子水平处于平衡状态,IFN- $\gamma$  可以诱导 Th1 极化,促进 Th1 产生,抑制 Th2 产生,IL-4 可以诱导 Th2 极化,促进 Th2 产生,Th 各亚群之间相互协调,共同发挥免疫调节作用,维持机体稳态<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,治疗后研究组 Th1 细胞因子水平平均高于对照组,Th2 细胞因子水平平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );研究组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其可能机制是患者免疫平衡状态被破坏后不断向 Th2 转移,导致 Th2 细胞因子水平升高,Th1 细胞因子水平降低。

CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC-Ag 等肿瘤标志物对于宫颈癌的预后判断、疗效观察有重要意义<sup>[10-11]</sup>。本研究结果发现,研究组 CA125、CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示吉西他滨联合表柔比星治疗可以有效降低宫颈癌患者血清肿瘤标志物水平,提高

治疗效果。综上所述,吉西他滨联合表柔比星治疗宫颈癌疗效明显,并可一定程度上改善血清 Th1/Th2 细胞因子水平。

### 参考文献

- [1] 杨德红. 晚期宫颈癌介入与放射治疗的疗效及对 Th1/Th2 细胞因子水平分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2018,37(2):589-595.
- [2] FAGOTTI A, CONTE C, STOLLAGLI F, et al. Radical surgery in advanced cervical cancer patients receiving bevacizumab-containing chemotherapy: a "real life experience"[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018,28(8):1569-1575.
- [3] 邵智慧, 王倩青. 疏肝化郁解毒汤对宫颈癌术后化疗的效果及对血清 Th1/Th2 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020,38(6):248-251.
- [4] SIKORSKA K, ZOLCIAK-SIWINSKA A, KOWALCZYK K A, et al. Dosimetric evaluation of vaginal cuff brachytherapy planning in cervical and endometrial cancer patients[J]. J Contemp Brachytherapy, 2020,12(3):248-251.
- [5] WU S W, CHEN T, PAN Q, et al. Cost analysis of cervical cancer patients with different medical payment modes based on gamma model within a grade a tertiary hospital [J]. Chin Med J (Engl), 2018,131(4):389-394.
- [6] 吕永利, 李沙沙, 李霞, 等. 宫颈癌患者根治术后尿潴留预防及管理的最佳证据总结[J]. 中华护理杂志, 2019,54(7):1097-1102.
- [7] 洪伟, 李福广, 王治伟, 等. 卡培他滨联合表阿霉素治疗晚期三阴性乳腺癌的临床效果及其对血管内皮生长因子-C 的影响[J]. 疑难病杂志, 2016,15(6):610-613.
- [8] UPPAL S, GEHRIG PA, PENG K, et al. Recurrence rates in patients with cervical cancer treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: a multi-institutional retrospective review study (下转第 2966 页)

因素影响,如遗传、生活习惯、炎性反应等。随着年龄的增长,冠心病患者冠状动脉壁内膜会不断增厚,可引发内皮功能障碍,影响脂代谢及毒素排泄,导致血脂黏附在血管内皮,加剧动脉粥样硬化<sup>[8-9]</sup>。hs-CRP 是一种炎性标志物,可能参与冠心病的发生与发展,而 cTnT 是一种心肌损伤标志物,在冠心病的预后评估中作用显著<sup>[10-11]</sup>。因此,本研究探讨血清 cTnT、hs-CRP 在冠心病 PCI 术后患者中的表达水平及其对预后的预测作用。

本研究结果显示,4 组 cTnT、hs-CRP 水平由高到低依次为急性心肌梗死组、不稳定性心绞痛组、稳定性心绞痛组、对照组,且进一步两两比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明冠心病 PCI 术后患者 cTnT、hs-CRP 水平高于健康人。原因可能是,随着冠心病病情发展,患者心肌细胞膜或心肌细胞膜内线粒体结构损害,导致 cTnT 呈不断上升趋势;另外,心脏负荷增大,心肌细胞受损会使血液中的 cTnT 水平快速上升。hs-CRP 是炎症因子刺激巨噬细胞合成分泌的反应蛋白之一,hs-CRP 水平升高可使机体感染加重,细胞凋亡加快,还可以通过损伤冠状动脉管壁来增加血管内皮通透性,导致心肌损伤加剧,促进冠心病进展;而在患者早期心肌缺血缺氧时,hs-CRP 水平会上升,破坏心肌细胞膜完整性,导致心肌细胞收缩和舒张功能障碍,最终加剧冠心病病情<sup>[12]</sup>。

在本研究中,ROC 曲线分析结果显示,cTnT、hs-CRP 水平可作为冠心病 PCI 术后患者预后评估的依据,Spearman 相关性分析显示,血清 cTnT、hs-CRP 水平与冠心病 PCI 术后患者病情严重程度呈正相关,冠心病病情越严重,其 cTnT、hs-CRP 水平越高。此外,本次研究也存在一定不足,如本次研究纳入样本量较少、缺乏长期随访,后期将扩大样本量、延长随访时间进一步深入研究,以期为冠心病患者 PCI 术后患者病情、预后评估提供详细、可靠的临床依据。

综上所述,血清 cTnT、hs-CRP 水平与冠心病 PCI 术后患者病情严重程度密切相关,对冠心病 PCI 术后患者预后具有较高的预测价值。

参考文献

[1] 熊雅明. 经胸超声心动图下的心脏外膜脂肪厚度与老年  
(上接第 2963 页)  
[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(10): 1030-1040.  
[9] 郑莉, 张军, 秦红, 等. 宫颈癌患者保留盆腔自主神经的广泛性子宫颈切除术与传统根治术后尿潴留的综合护理干预[J]. 广东医学, 2018, 39(4): 645-647.  
[10] NAIR N, ZHANG L, KUAN-CELARIER A, et al. Survival differences based on tumor size among stage 1B cervical cancer patients in Louisiana using revised FIGO

冠心病的相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 87-90.  
[2] HERAN B S, CHEN J M, EBRAHIM S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): CD001800.  
[3] 陈丽芳, 宋晓华, 黄于朗. PCI 对冠心病患者血清 MMP-9、hs-CRP、HMGB1 水平的影响及其预后分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(10): 1714-1717.  
[4] 胡文辉, 阮丽仙, 程海涛, 等. hs-CRP、Lp-PLA2 和 DD 在预测冠心病患者预后中的价值研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15): 2180-2181.  
[5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.  
[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409.  
[7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725.  
[8] ZANONI P, KHETARPAL S A, LARACHD B, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease[J]. Science, 2016, 351(6278): 1166-1171.  
[9] SELWANESS M, BOS D, VAN DEN BOUWHUIJSEN Q, et al. Carotid atherosclerotic plaque characteristics on magnetic resonance imaging relate with history of stroke and coronary heart disease[J]. Stroke, 2016, 47(6): 1542-1547.  
[10] 郭莹, 王建军. 经皮冠状动脉介入术对冠心病患者术后血清 hs-CRP、MMP-9 水平变化的影响[J]. 医学临床研究, 2018, 35(1): 103-105.  
[11] 郭红玲, 欧阳艳红, 王圣, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的 hs-CRP/ALB 变化对预后的预测价值[J]. 中国急救医学, 2020, 40(2): 102-107.  
[12] 陈泽江, 黄修献, 曾敏, 等. 血浆 sST2、cTn I、hs-CRP、NT-proBNP 水平对急性心肌梗死患者不良心血管事件的评估价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(5): 843-847.

(收稿日期: 2021-01-07 修回日期: 2021-07-08)

staging system[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15 Suppl): S17017.  
[11] 卢家希, 陈晓品. 紫杉醇联合卡铂化疗同期调强适形放疗对老年晚期宫颈癌患者疗效观察及对患者生活质量和免疫功能影响[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(2): 240-244.

(收稿日期: 2021-01-10 修回日期: 2021-06-09)