

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.022

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.022

ACEI 联合吉西他滨化疗改善晚期胰腺癌预后

王婧, 赵磊, 李卉惠, 车娟娟, 尚昆, 马妮娜

(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心, 北京 100050)

[摘要] 目的: 评价血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACEI)联合吉西他滨化疗治疗改善晚期胰腺癌的疗效和不良反应。方法: 回顾性收集首都医科大学附属北京友谊医院诊治晚期胰腺癌合并高血压患者68例, 按照其服用降压药物的种类分为ACEI+吉西他滨化疗组和钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)+吉西他滨化疗组, 观察两组总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)差异。结果: ACEI+吉西他滨化疗组OS为 12.26 ± 2.81 个月, CCB+吉西他滨化疗组OS为 (9.68 ± 1.65) 个月。ACEI+吉西他滨化疗组FPS为 (7.17 ± 1.54) 个月, CCB+吉西他滨化疗组PFS为 (5.35 ± 1.12) 个月。COX回归分析结果表明: ACEI与CCB的使用以及ECOG评分是OS的独立危险因素, HR分别为3.000(95%CI 1.70~5.29, $P < 0.05$), 3.722(95%CI 2.22~6.24, $P < 0.05$)。PFS的独立影响因素与OS一致。其余年龄、性别、肿瘤部位以及高血压的严重程度均未对OS和PFS构成显著影响($P > 0.05$)。结论: ACEI联合吉西他滨化疗治疗有可能改善晚期胰腺癌的预后, 可在高血压合并胰腺癌患者中尝试应用。

[关键词] 血管紧张素转化酶抑制剂; 化学治疗; 胰腺癌; 高血压

ACEI in combination with chemotherapy improves the prognosis of patients with advanced pancreatic carcinoma

WANG Jing, ZHAO Lei, LI Huihui, CHE Juanjuan, SHANG Kun, MA Nina

(Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the recent curative efficacy and security of angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEI) in combination with chemotherapy treated patients with advanced pancreatic carcinoma and hypertension. **Methods:** Sixty-eight cases of advanced pancreatic cancer treated in Beijing Friendship Hospital were retrospectively collected; according to the types of antihypertensive drugs, the patients were divided into an ACEI + gemcitabine chemotherapy group and a calcium channel blocker (CCB) + gemcitabine chemotherapy group, and the difference in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) between two groups of patients were observed.

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-10

通信作者 (Corresponding author): 马妮娜, Email: manina1970@sina.com

基金项目 (Foundation item): 首都卫生发展科研专项基金 (2016-4-1112), 北京市医院管理局“青苗”计划专项经费 (QML20150107); 北京市中医药科技发展资金项目 (QN2015-08); 首都医科大学附属北京友谊医院启动基金 (yyqdk2014-10)。This work was supported by the Capital Health Research and Development of Special (2016-4-1112), the Administration of Hospitals' Youth Programme (QML20150107), the Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Fund Project of Beijing (QN2015-10), and the Research Foundation of Beijing Friendship Hospital (yyqdk2014-10), China.

Results: The OS of the ACEI + gemcitabine chemotherapy group was (12.26±2.81) months, while (9.68±1.65) months in the CCB + gemcitabine chemotherapy group. The PFS of ACEI + gemcitabine chemotherapy group was (7.17±1.54) months, and (5.35±1.12) months in the CCB + gemcitabine chemotherapy group. The difference in OS and PFS between the two groups was all statistically significant ($P<0.005$). Cox regression analysis showed that the use of CCB and ACEI and ECOG score are independent risk factors of the OS and PFS, HR of OS in the two groups were 3.000 (95% CI 1.70–5.29, $P<0.05$). The independent risk factors of PFS were the same as OS. The age, sex, tumor site, and the severity of hypertension are not of significant value ($P>0.05$) to the OS and PFS. **Conclusion:** ACEI combination gemcitabine chemotherapy may improve the prognosis of advanced pancreatic cancer, and can be applied in patients with pancreatic cancer and hypertension.

Keywords angiotensin-converting-enzyme inhibitor; chemotherapy; pancreatic carcinoma; hypertension

胰腺癌是一种临床表现隐匿、发展迅速、预后很差的消化道恶性肿瘤^[1], 85%的患者就诊时已属晚期, 5年生存率不到5%^[2]。目前化疗仍是晚期胰腺癌治疗的重要手段之一。吉西他滨是胰腺癌的主要化疗药物, 可明显改善患者症状、并延长生存期使患者获益。对于合并高血压等疾病的老年患者, 在吉西他滨化疗的同时服用抗高血压药物。课题组前期研究发现: 血管紧张素转换酶(angiotensin-converting-enzyme, ACE)水平升高与胰腺癌的发生发展相关^[3]。本研究旨在观察服用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACEI)降压药物联合化疗的患者与服用钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)降压药物联合化疗患者的预后差异, 探讨ACEI在抗肿瘤中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性收集2012年1月至2015年12月首都医科大学附属北京友谊医院收治的晚期胰腺癌患者。收集患者一般信息如年龄、性别、原发肿瘤部位、病变范围等。入选标准: 1)经病理和/或细胞学明确诊断的IV期胰腺癌患者, 有化疗适应证; 2)年龄 ≥ 18 岁; 3)ECOG体力状态评分为0, 1或2; 4)患者合并高血压, 并应用ACEI或CCB单一药物降压后血压控制在正常范围; 5)各器官功能符合以下标准: AST, ALT ≤ 1.5 倍正常值上限(upper normal limit, ULN)。血清总胆红素 ≤ 1.5 ULN。中性粒细胞计数绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1\ 500$ 个/ μL , 血小板 $\geq 80\ 000$ 个/ μL , 血红蛋白 ≥ 80 g/L, 肌酐清除率 >60 mL/min。排除标准: 1)化疗的同时, 接受其它抗肿瘤治疗者(包

括放疗); 2)肾功能不全, 肌酐清除率 <60 mL/min; 3)未控制的高血压[收缩压 >150 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压 >100 mmHg]或具有临床意义(如活动性)的心血管疾病; 4)排除使用两种及两种以上降压药物者。

1.2 治疗方案

化疗方案: 根据胰腺癌NCCN指南, 本研究选择吉西他滨+顺铂标准化疗方案。其中吉西他滨 $1\ 000$ mg/ m^2 , 静脉滴注30 min, 第1, 8天给药, 第1天顺铂 75 mg/ m^2 。21 d为1个周期, 4~6个周期。

降压药物: ACEI类, 如福辛普利、雷米普利、培哚普利、贝那普利等。

CCB类: 硝苯地平、氨氯地平、非洛地平、乐卡地平等。纳入研究的患者均使用单一降压药物, 血压控制良好。根据患者的用药情况详细记录。

1.3 疗效评价

按照实体瘤疗效反应的RECIST评价标准^[5-6](response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价客观疗效: 1)完全缓解(complete response, CR), 所有靶病灶均消失, 全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至 <10 mm。2)部分缓解(partial response, PR), 靶病灶的最大直径总和比基线水平减少至少30%。3)疾病进展(progressive disease, PD), 以整个研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参考, 直径和相对增加至少20%, 或出现新病灶, 除此外, 必须满足直径之和的绝对值增加至少5 mm。4)稳定(stable disease, SD), 靶病灶减小的程度没达PR, 增加的程度也没达到PD水平, 介于两者之间。均需维持4周以上。统计两组的OS和PFS。

1.4 统计学处理

采用Kaplan-Meier法评估患者OS和PFS并绘制生存曲线, 并对OS和PFS进行单因素及多因素方差分析。 χ^2 检验或Fisher检验用来比较分类变量。独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验或Kruskal-Wallis检验用来检测连续变量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌患者临床资料

根据入选标准和排除标准, 筛选出68例晚期胰腺导管细胞癌患者, 男33例, 女35例, 年龄47~80岁。化疗+ACEI组34例, 男15例, 女19例, 年龄(71.18±6.79)岁; 化疗+CCE组34例, 男18例, 女16例, 年龄(71.91±1.57)岁。胰头癌37例(54.4%), 胰体部癌20例(29.4%), 胰尾部癌11例(16.18%)。两组间一般资料比较差异无统计学意义($P < 0.05$, 表1)。

2.2 降压药物使用情况

两组每天规律服用降压药物, 血压均控制在140/90 mmHg以下, 为血压正常水平。其中, ACEI用药及剂量: 福辛普利10 mg/d, 共23例; 雷米普利: 2.5~5 mg/d, 共6例; 培哌普利4 mg/d, 共3例; 贝那普利10~20 mg/d, 共2例。

CCB用药及剂量: 硝苯地平30~60 mg/d, 共9例; 氨氯地平5~10 mg/d, 共10例; 非洛地平

5~10 mg/d, 共9例; 乐卡地平10~20 mg/d, 共6例。

2.3 客观疗效

ACEI+化疗组OS为(12.26±2.81)个月, CCB+化疗组为(9.68±1.65)个月, 两组差异有统计学意义($P < 0.001$, 图1)。

ACEI+化疗组PFS为(7.17±1.54)个月, CCB+化疗组为(5.35±1.12)个月, 两组差异有统计学意义($P < 0.001$, 图2)。

2.4 单因素及多因素方差分析

胰腺癌患者中, ACEI与CCB的使用以及ECOG评分是OS的独立危险因素, HR分别为3.00(95%CI 1.70~5.29, $P < 0.05$), 3.72(95%CI 2.22~6.24, $P < 0.05$), 其余年龄、性别、肿瘤部位以及高血压的严重程度均未对OS构成显著影响($P > 0.05$)。PFS的独立影响因素与OS一致, ACEI与CCB的使用HR为3.11(95%CI 1.80~5.40, $P < 0.05$), ECOG评分HR为0.23(95%CI 0.09~0.63, $P < 0.05$), 其余年龄、性别、肿瘤部位以及高血压的严重程度均未对PFS构成显著影响($P > 0.05$, 表2, 3)。

2.5 不良反应

ACEI+化疗组与CCB+化疗组之间不良反应主要为骨髓抑制, 发生率分别为12.3%和13.4%, 两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 胰腺癌患者临床资料

Table 1 Clinical data of pancreatic cancer patients

患者特征	ACEI+ 化疗组	CCB+ 化疗组	P
年龄 / 岁	71.18 ± 6.79	71.91 ± 1.91	0.627
性别			0.474
男	15	18	
女	19	16	
ECOG			0.343
0	3	2	
1	14	11	
2	17	21	
肿瘤原发灶			0.524
胰头	19	18	
胰体	11	9	
胰尾	4	7	
高血压			0.062
I级	9	5	
II级	18	15	
III级	7	14	

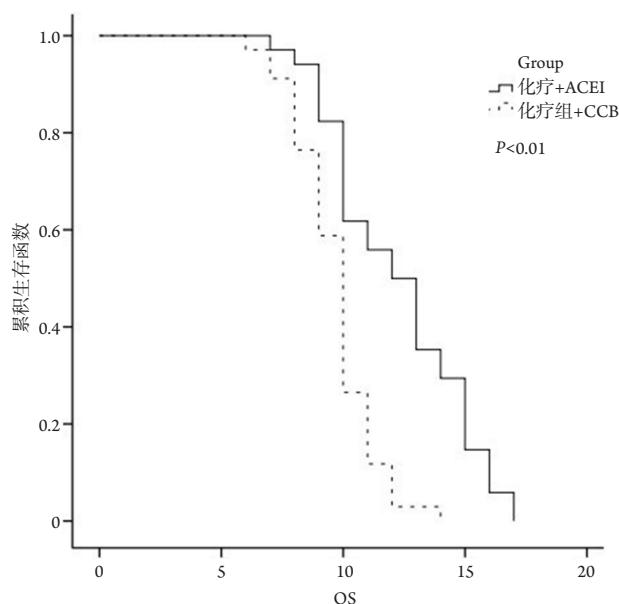


图1 ACEI+化疗组及CCB+化疗组OS生存函数

Figure 1 Kaplan-Meier curve of OS in ACEI + chemotherapy group and CCB + chemotherapy group

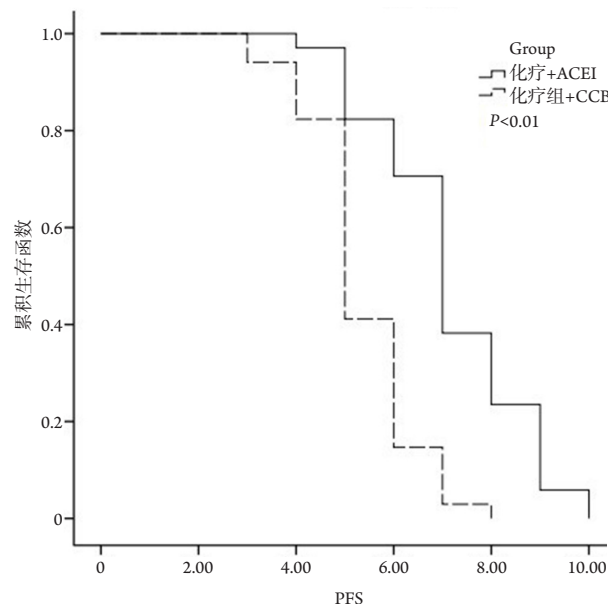


图2 ACEI+化疗组及CCB+化疗组PFS生存函数

Figure 2 Kaplan-Meier curve of PFS in the ACEI + chemotherapy group and the CCB + chemotherapy group

表2 晚期胰腺癌患者OS的COX回归分析

Table 2 Regression analysis of OS in pancreatic cancer patients

因素	单因素COX回归				多因素 COX 回归		
	OS中位数	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
分组		3.00	1.70~5.29	<0.001	4.27	2.23~8.16	<0.001
ACEI	12.26 ± 2.81						
CCB	9.68 ± 1.65						
年龄/岁		0.836	0.506~1.383	0.486	0.843	0.49~1.44	0.531
<70	10.63 ± 2.70						
≥70	11.16 ± 2.60						
性别		0.666	0.409~1.485	0.103	0.916	0.55~1.51	0.731
男	10.33 ± 2.49						
女	11.57 ± 2.65						
ECOG		3.722	2.22~6.24	<0.001	4.56	2.62~7.95	<0.001
0	14.80 ± 2.38						
1	12.64 ± 2.22						
2	9.37 ± 1.49						
肿瘤部位							
胰头	10.92 ± 2.79						
胰体	11.30 ± 2.60	0.848	0.431~1.669	0.633			
胰尾	10.55 ± 2.25	0.766	0.365~1.608	0.481	0.697	0.48~0.98	0.037
高血压							
I	10.07 ± 2.70						
II	11.45 ± 2.70	1.158	0.582~2.307	0.676			
III	10.81 ± 2.40	0.819	0.472~1.421	0.478	0.987	0.67~1.45	0.947

表3 晚期胰腺癌患者PFS的COX回归分析

Table 3 Regression analysis of PFS in pancreatic cancer

因素	单因素COX回归				多因素COX回归		
	OS中位数	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
分组		3.113	1.80~5.40	<0.001	3.742	2.07~6.77	<0.001
ACEI	7.18 ± 1.55						
CCB	5.35 ± 1.12						
年龄/岁		0.705	0.42~1.17	0.179	0.973	0.93~1.01	0.192
<70	7.17 ± 1.55						
≥70	5.35 ± 1.12						
性别		0.716	0.44~1.18	0.188	0.896	0.53~1.52	0.683
男	6.03 ± 1.33						
女	6.48 ± 1.85						
ECOG							
0	8.60 ± 1.14						
1	6.96 ± 1.40	0.234	0.09~0.63	0.004			
2	5.50 ± 1.31	0.455	0.27~0.77	0.004	2.287	1.47~3.56	<0.001
肿瘤部位							
胰头	6.27 ± 1.72						
胰体	6.65 ± 1.60	0.614	0.31~1.23	0.167			
胰尾	7.00 ± 5.55	0.543	0.11~0.54	0.111	0.905	0.64~1.28	0.575
高血压							
I	6.07 ± 1.73						
II	6.48 ± 1.52	1.025	0.52~2.03	0.943			
III	6.04 ± 1.75	0.864	0.50~1.50	0.603	0.905	0.64~1.28	0.575

3 讨论

胰腺癌是在临床常见的一种消化道恶性肿瘤,其恶性程度高、肿瘤进展快,胰腺癌的早期症状具有非特异性,因此多数患者诊断时已经是晚期,失去手术时机,化疗是治疗胰腺癌的重要手段之一。根据NCCN指南推荐,吉西他滨化疗是胰腺癌化疗的标准治疗药物,在一定程度上改善了患者的预后,延长了生存期。但由于胰腺癌是容易发生耐药的恶性肿瘤,目前现有的化疗方案疗效尚不能尽如人意。即使在靶向治疗如火如荼的今天,胰腺癌的治疗未出现大的突破。

肾素-血管紧张素系统(rennin angiotensin system, RAS)是人体重要的激素系统之一,主要用于协调血压及细胞外液量的平衡。RAS家族主要成员之一,ACE可通过血管紧张素II(angiotensin II,

AngII)诱导胰腺癌细胞的异常增殖和迁移,促进胰腺癌的发展^[4]。ACE是一种外肽酶,又称为肽基二肽酶A、羧基组织蛋白酶,其主要功能是催化血管紧张素I转化为血管紧张素II,使缓激肽失活。血管紧张素转化酶抑制剂通过抑制ACE的活性成为治疗高血压、心力衰竭、糖尿病合并高血压等疾病的理想靶点。国外研究有证据表明ACE抑制剂可以改善肿瘤患者的生存,Reddy等^[5]也在基因工程胰腺癌小鼠中证实ACE抑制剂依那普利和阿司匹林能够抑制胰腺上皮内瘤变和肿瘤形成。虽然目前相对主流的观点认为ACEI的使用能够改善肿瘤患者的预后,但亦有部分研究^[6]对此持反对态度,认为在胰腺癌的治疗中,CCB与阿司匹林的联合优于ACEI与阿司匹林的联合。Mc Menamin等^[7]系统综述了ACEI在肿瘤中的应用,发现在进展期胰腺癌及非小细胞肺癌中,ACEI/ARB的应用能够显著改

善患者生存,但在多发性骨髓瘤和乳腺癌中显示相反效果。

本课题组在既往研究中对RAS系统在胰腺疾病中的作用进行过初步分析,胰腺癌患者中ACE为(275.340±247.042) pg/mL,相较非胰腺癌患者(单纯CA199升高组、胰腺炎组和对照组)明显升高,差异具有统计学意义^[3]。提示针对动态监测ACE水平,并对其进行干预有可能能够抑制胰腺癌的进展。在此基础上,本课题回顾性分析合并高血压的胰腺癌患者,比较接受同等化疗方案的情况下,使用ACEI或CCB类降压药物,两组之间OS及PFS的差异有统计学意义。这与Nakai等^[8]的研究结果一致。将数据深入分析发现,除ACEI与CCB的使用外,ECOG评分也是影响OS及PFS的独立危险因素,体能状况差的患者预后相对较差,体能状况相对较好的患者生存期相对较长。

本研究结果提示:胰腺癌患者合并应用ACEI可能延长患者的PFS和OS,延长患者生存时间。但本文系回顾性研究,存在样本量小、无法动态检测ACE水平等不足,拟在今后的研究中,设计随机对照临床试验,严格把控入组标准和排除标准,扩大样本量,同时动态观察胰腺癌患者血清中ACE水平,从而进一步明确ACEI在胰腺癌患者中的应用价值,为临床推广提供理论依据。

参考文献

1. Muranaka T, Kuwatani M, Komatsu Y, et al. Comparison of efficacy and toxicity of FOLFIRINOX and gemcitabine with nab-paclitaxel in unresectable pancreatic cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(3): 566-571.
2. Saif MW. Advancements in the management of pancreatic cancer: 2013[J]. *JOP*, 2013, 14(2): 112-118.
3. 王婧, 赵磊, 车娟娟, 等. ACE、ACE/ACE2对胰腺癌的临床诊断价值初探[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(4): 407-412.
WANG Jing, ZHAO Lei, CHE Juanjuan, et al. Diagnosis value of ACE, ACE/ACE2 as tumor markers in pancreatic cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(4): 407-412.
4. Lau ST, Leung PS. Role of the RAS in pancreatic cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2011, 11(4): 412-420.
5. Reddy MK, Baskaran K, Molteni A. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme modulate mitosis and gene expression in pancreatic cancer cells[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, 210(3): 221-226.
6. Tingle SJ, Moir JA, White SA. Role of anti-stromal polypharmacy in increasing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(4): 235-242.
7. Mc Menamin ÚC, Murray LJ, Cantwell MM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in cancer progression and survival: a systematic review[J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(2): 221-230.
8. Nakai Y, Isayama H, Ijichi H, et al. Inhibition of renin-angiotensin system affects prognosis of advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(11): 1644-1648.

本文引用: 王婧, 赵磊, 李卉惠, 车娟娟, 尚昆, 马妮娜. ACEI联合吉西他滨化疗改善晚期胰腺癌预后[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(10): 2152-2157. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.022

Cite this article as: WANG Jing, ZHAO Lei, LI Huihui, CHE Juanjuan, SHANG Kun, MA Nina. ACEI in combination with chemotherapy improves the prognosis of patients with advanced pancreatic carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(10): 2152-2157. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.022