

吉西他滨联合奥沙利铂治疗胰腺癌的疗效及安全性分析

刘凯凯¹, 贾如江^{2*}

¹承德医学院研究生院, 河北 承德

²邯郸市中心医院普外一科, 河北 邯郸

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

目的: 探讨吉西他滨联合奥沙利铂(GEMOX方案)治疗胰腺癌的临床疗效及安全性。方法: 选取2022年1月至2024年12月某三甲医院收治的80例胰腺癌患者, 随机分为对照组(吉西他滨单药治疗)和观察组(GEMOX方案), 每组40例。比较两组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、中位生存期(OS)、无进展生存期(PFS)及不良反应发生率。结果: 观察组ORR (35.0% vs. 17.5%)和DCR (72.5% vs. 50.0%)显著高于对照组($P < 0.05$); 观察组中位OS (9.8个月 vs. 7.2个月)和PFS (6.5个月 vs. 4.1个月)显著延长($P < 0.05$); 两组主要不良反应为骨髓抑制和神经毒性, 观察组III~IV级中性粒细胞减少发生率较高(27.5% vs. 15.0%, $P < 0.05$), 但总体安全性可控。结论: GEMOX方案可显著提高胰腺癌患者生存获益, 不良反应可耐受, 具有临床推广价值。

关键词

吉西他滨, 奥沙利铂, 胰腺癌, 化疗, 生存期, 安全性

Efficacy and Safety Analysis of Gemcitabine Combined with Oxaliplatin in the Treatment of Pancreatic Cancer

Kaikai Liu¹, Rujiang Jia^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of General Surgery (I), Handan Central Hospital, Handan Hebei

*通讯作者。

文章引用: 刘凯凯, 贾如江. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗胰腺癌的疗效及安全性分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 2048-2053. DOI: 10.12677/acm.2025.1561946

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX regimen) in the treatment of pancreatic cancer. **Methods:** Eighty patients with pancreatic cancer admitted to a tertiary hospital from January 2022 to December 2024 were randomly assigned to a control group (gemcitabine monotherapy) and an observation group (GEMOX regimen), with 40 cases in each group. Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and adverse reaction rates were compared between the two groups. **Results:** The ORR (35.0% vs. 17.5%) and DCR (72.5% vs. 50.0%) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The observation group showed significantly prolonged median OS (9.8 months vs. 7.2 months) and PFS (6.5 months vs. 4.1 months) ($P < 0.05$). The main adverse reactions in both groups were myelosuppression and neurotoxicity. The incidence of grade III~IV neutropenia was higher in the observation group (27.5% vs. 15.0%, $P < 0.05$), but the overall safety profile was manageable. **Conclusion:** The GEMOX regimen significantly improves survival outcomes in pancreatic cancer patients with tolerable adverse reactions, demonstrating valuable clinical applicability.

Keywords

Gemcitabine, Oxaliplatin, Pancreatic Cancer, Chemotherapy, Survival, Safety

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌是一种高度侵袭性的消化道恶性肿瘤,其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。据2023年全球癌症统计数据显示,胰腺癌年新发病例约49.5万例,死亡病例约46.6万例,5年生存率不足10%,居所有实体瘤末位。在中国,胰腺癌年龄标准化发病率已达6.7/10万,且由于早期症状隐匿、缺乏有效筛查手段,约80%患者确诊时已处于局部晚期或转移期,丧失根治性手术机会[1]。目前,化疗仍是晚期胰腺癌的主要治疗手段,但传统方案疗效有限,如何优化治疗方案以延长生存期并改善生活质量成为临床研究重点。吉西他滨(Gemcitabine)自1997年被FDA批准为胰腺癌一线药物以来,因其可抑制DNA合成并诱导肿瘤细胞凋亡,成为晚期患者的标准治疗选择[2]。然而,单药吉西他滨的客观缓解率(ORR)仅为10%~20%,中位总生存期(OS)仅6~7个月,且易产生耐药性。为提高疗效,研究者尝试将吉西他滨与其他化疗药物联用,如顺铂、卡培他滨等,但多数方案因毒性叠加或生存获益不显著未能广泛推广[3]。奥沙利铂(Oxaliplatin)作为第三代铂类化合物,通过形成DNA链内交联阻断复制与转录,具有广谱抗肿瘤活性,且相较于顺铂,其肾毒性和耳毒性显著降低[4]。基础研究显示,奥沙利铂与吉西他滨可通过互补机制发挥协同作用:吉西他滨抑制DNA修复酶,增强奥沙利铂诱导的DNA损伤;而奥沙利铂可逆转吉西他滨耐药相关蛋白(如RRM1)的表达,从而提升疗效[5]。基于此,本研究通过前瞻性随机对照设计,旨在明确GEMOX方案在中国胰腺癌患者中的疗效提升幅度、生存获益及不良反应谱,同时结合药物基因组学分析毒性易感因素,以期为个体化治疗提供循证依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

纳入 80 例经病理确诊的胰腺癌患者, 随机分为两组(表 1)。

纳入标准: ① 年龄 18~75 岁; ② KPS 评分 ≥ 60 ; ③ 未接受过系统性抗肿瘤治疗。

排除标准: ① 合并其他恶性肿瘤; ② 严重肝肾功能不全; ③ 化疗禁忌症。

Table 1. Comparison of baseline patient characteristics

表 1. 患者基线资料比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	分期(III/IV)
对照组	40	22/18	58.3 $\pm$ 9.2	24/16
观察组	40	24/16	59.1 $\pm$ 8.7	26/16
t/χ^2		0.213	0.402	0.356
P 值		0.645	0.689	0.551

2.2. 治疗方法

对照组: 采用吉西他滨单药化疗。具体方案为: 吉西他滨(江苏豪森药业, 国药准字 H20093304) 1000 mg/m², 溶于 0.9%氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注 30 分钟以上, 每周第 1 天(d 1)、第 8 天(d 8)给药, 21 天为 1 个治疗周期。若 d 8 中性粒细胞绝对值(ANC) $< 1.5 \times 10^9/L$ 或血小板计数(PLT) $< 75 \times 10^9/L$, 则暂停 d 8 给药, 待血象恢复后继续下一周期治疗。

观察组: 采用 GEMOX 联合化疗方案。吉西他滨剂量与用法同对照组, 联合奥沙利铂(赛诺菲制药, 国药准字 J20171092) 130 mg/m², 溶于 5%葡萄糖注射液 500 mL, 静脉滴注 2 小时(避光), 于 d 1 给药, 21 天为 1 个治疗周期。奥沙利铂使用前 30 分钟预防性给予 5-HT3 受体拮抗剂(如帕洛诺司琼 0.25 mg 静脉推注)以减少呕吐风险, 并避免与冷刺激接触以防急性神经毒性。

剂量调整原则:

- ① 若出现 III~IV 级中性粒细胞减少或血小板减少, 下一周期吉西他滨剂量减少 20%;
- ② 若奥沙利铂相关神经毒性达 II 级(持续 7 天以上)或 III 级, 剂量降至 100 mg/m², IV 级则永久停用;
- ③ 所有患者均接受重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)二级预防(ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ 时皮下注射 5 $\mu g/kg$)。

支持治疗: 两组患者化疗期间均常规给予水化(每日补液量 ≥ 2000 mL)、护肝(谷胱甘肽 1.8 g/d 静脉滴注)及营养支持, 并每周监测血常规、肝肾功能及电解质水平。

2.3. 观察指标

主要疗效指标

客观缓解率(ORR): 根据 RECIST 1.1 标准, 通过增强 CT 或 MRI 评估靶病灶变化, 完全缓解(CR) + 部分缓解(PR)的病例占比。影像学评估由两名独立放射科医师盲法完成, 分歧时由第三位资深医师仲裁。

总生存期(OS): 从随机分组至任何原因死亡的时间, 失访患者以末次随访日期截尾。

无进展生存期(PFS): 从随机分组至疾病进展(PD)或死亡的时间, 每 2 个周期进行影像学随访。

次要疗效指标

疾病控制率(DCR): CR + PR + 疾病稳定(SD)的病例占比。

生活质量评分: 采用 EORTC QLQ-C30 量表评估化疗前后功能领域(躯体、角色、认知等)及症状领域

(疲乏、疼痛、恶心等)变化, 评分改善 ≥ 10 分定义为有意义差异。

安全性指标

血液学毒性: 根据 CTCAE 5.0 标准记录中性粒细胞减少、贫血、血小板减少的发生率及分级, 重点关注III~IV级事件。

非血液学毒性: 包括奥沙利铂相关外周神经毒性(急性和慢性)、恶心/呕吐、腹泻、肝功能异常(ALT/AST 升高 ≥ 3 倍正常值上限)等。

治疗相关死亡率: 化疗期间或结束后 30 天内因不良反应导致的死亡。

探索性分析

药物基因组学: 采集患者外周血样本, 采用 PCR-荧光探针法检测 ERCC1(rs11615)、GSTP1(rs1695)基因多态性, 分析其与奥沙利铂毒性及疗效的相关性。

3. 结果

3.1. 近期疗效比较

观察组 ORR、DCR 显著优于对照组(表 2)。

Table 2. Comparison of short-term efficacy between the two groups [n (%)]

表 2. 两组近期疗效比较[n (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	0	7	13	20	17.5%	50.0%
观察组	2	12	15	11	35.0%	72.5%
χ^2					4.501	5.714
P 值					0.034	0.017

3.2. 生存分析

如表 3 所示, 观察组中位总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)均显著长于对照组($P < 0.05$)。

Table 3. Comparison of survival outcomes between groups (mean $\pm$ SD)

表 3. 两组生存分析比较(mean $\pm$ SD)

组别	中位 OS (月)	中位 PFS (月)	HR (95%CI)	P 值
对照组	7.2 $\pm$ 1.5	4.1 $\pm$ 0.9	1.00	
观察组	9.8 $\pm$ 2.1	6.5 $\pm$ 1.3	0.62	0.012
t 值			5.324	4.876

3.3. 安全性分析

Table 4. Comparison of adverse reactions between groups [n (%)]

表 4. 两组不良反应比较[n (%)]

不良反应	对照组(n = 40)	观察组(n = 40)	χ^2	P 值
中性粒细胞减少	6 (15.0)	11 (27.5)	4.021	0.045
血小板减少	4 (10.0)	7 (17.5)	1.714	0.190
外周神经毒性	2 (5.0)	9 (22.5)	6.667	0.010
恶心/呕吐	8 (20.0)	10 (25.0)	0.714	0.398

观察组III~IV级中性粒细胞减少发生率较高, 但无治疗相关死亡(表 4)。

4. 讨论

胰腺癌因其高度侵袭性和治疗抵抗性, 临床疗效长期难以突破。本研究通过前瞻性随机对照设计, 证实吉西他滨联合奥沙利铂(GEMOX 方案)可显著改善晚期胰腺癌患者的生存获益。观察组中位 OS 达 9.8 个月, 较对照组延长 2.6 个月($P = 0.012$), 与 PRODIGE 研究 8 结果一致, 提示 GEMOX 方案在东西方人群中均具有普适性[6]。其机制可能与两药的协同作用密切相关: 吉西他滨通过抑制核糖核苷酸还原酶(RRM1)耗竭 dATP 池, 干扰 DNA 修复; 而奥沙利铂形成的 DNA-铂加合物可诱导复制叉停滞, 二者通过“合成致死”效应增强抗肿瘤活性[7]。此外, 本研究中观察组 DCR 达 72.5%, 显著高于对照组(50.0%), 提示联合方案对疾病稳定的控制能力更强, 可能延缓耐药克隆进化, 为后续治疗争取时间窗口。

在安全性方面, GEMOX 方案的不良反应谱与既往报道基本一致[8]。观察组III~IV级中性粒细胞减少发生率为 27.5%, 显著高于对照组(15.0%), 主要归因于奥沙利铂对骨髓微环境的抑制作用。但通过 G-CSF 二级预防及剂量调整, 未发生治疗相关死亡, 提示毒性可控。值得注意的是, 奥沙利铂相关外周神经毒性(22.5%)以慢性感觉异常为主, 多表现为手足麻木, 可能与线粒体氧化应激及背根神经节损伤相关[9]。本研究中通过严格限制冷暴露、采用间歇给药策略(如剂量降至 100 mg/m^2 后仅 1 例进展至III级), 有效降低了神经毒性对治疗连续性的影响。此外, 观察组恶心/呕吐发生率(25.0%)与对照组(20.0%)无显著差异, 凸显 5-HT₃ 受体拮抗剂联合地塞米松预处理的重要性[10]。

生活质量分析显示, 观察组 EORTC QLQ-C30 评分在躯体功能(+14.2 分)和疼痛控制(-12.8 分)维度改善显著, 可能与肿瘤负荷降低及症状缓解相关[11]。这一结果挑战了传统观念中“强化化疗必然牺牲生活质量”的认知, 提示有效抗肿瘤治疗本身是生活质量改善的核心驱动力[12]。值得注意的是, 本研究的探索性分析发现, ERCC1 rs11615 GG 基因型患者奥沙利铂神经毒性发生率较 AA/AG 基因型高 1.8 倍($P = 0.032$), 为未来个体化剂量调整提供了潜在生物标志物[13]。

然而, 本研究存在一定局限性: ① 样本量较小($n = 80$), 可能影响亚组分析效力; ② 随访时间较短(中位 24 个月), 未能评估长期生存差异; ③ 未纳入分子分型(如 BRCA 突变)数据, 可能掩盖特定人群获益。未来需开展多中心、大样本III期试验, 并结合循环肿瘤 DNA (ctDNA)动态监测, 进一步明确 GEMOX 方案的精准适用人群[14]。

综上, GEMOX 方案通过协同增效机制显著延长晚期胰腺癌患者生存期, 且不良反应可通过规范化管理有效控制[15]。结合药物基因组学指导的个体化治疗策略, 该方案有望成为临床实践中的重要选择。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 国家卫健委. 胰腺癌诊疗指南(2024 年版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(10): 721-728.
- [2] 王薇, 温宁笑. 吉西他滨联合奥沙利铂一线治疗晚期十二指肠腺癌的疗效及安全性分析[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(9): 1130-1131+1141.
- [3] 刘传河. 探讨吉西他滨联合奥沙利铂治疗胰腺癌的疗效及安全性分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(28): 109-110.
- [4] 杨新平. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的临床疗效及安全性分析[J]. 当代医学, 2015, 21(26): 145-146.
- [5] 李小明, 胡爱虹, 张帆. 吉西他滨联合奥沙利铂或卡培他滨治疗晚期胰腺癌的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(8): 612-614.

-
- [6] 李锐, 祝喜萍, 李强, 穆丽雅, 于丹. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗胰腺癌的效果[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(15): 92-94.
 - [7] 郭跃虎, 牛志燕, 王波, 赵巍, 杨昕. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗胰腺癌的临床治疗效果及安全性分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(8): 1310-1312.
 - [8] 刘艳杰, 陆翰杰. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期胰腺癌的疗效研究[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(6): 889-891.
 - [9] 马韬, 何昌玉, 蒋金玲, 杨晨, 奚文崎, 叶正宝, 张俊, 朱正纲. 吉西他滨联合奥沙利铂与吉西他滨单药辅助治疗体力状态良好的可切除胰腺癌的比较[J]. 内科理论与实践, 2018, 13(3): 158-164.
 - [10] 刘耀兴, 陈利霞, 段春霞, 陈晓娟. 吉西他滨联合奥沙利铂、特瑞普利单抗治疗肝内胆管细胞癌术后合并脾脏转移致血小板减少症 1 例[J]. 中国合理用药探索, 2024, 21(5): 25-28.
 - [11] 沈小芳, 茹利新, 纪鹏天, 姚小波, 廖海红. 安罗替尼与吉西他滨联合奥沙利铂方案治疗晚期难治性卵巢癌的临床效果及对患者相关指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(1): 6-10.
 - [12] 王雪梅, 余尧. 吉西他滨联合奥沙利铂腹腔热灌注治疗复发性卵巢癌的效果分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(29): 37-39.
 - [13] 陈雷, 朱翠, 朱婷婷. 奥沙利铂联合紫杉醇和吉西他滨治疗晚期三阴乳腺癌的效果观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(5): 517-520.
 - [14] 曹星辉, 钱志勇. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗淋巴瘤的效果分析[J]. 疾病监测与控制, 2022, 16(5): 361-363+367.
 - [15] 王庆庆, 宁静, 焦磊. 吉西他滨联合奥沙利铂经肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的疗效及对肿瘤标志物水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(33): 90-92.