

• 临床研究 •

来曲唑片联合顺铂在中晚期乳腺癌患者中的应用及对血清 CA15-3、CA125、CEA 的影响

吴洪娟¹, 赵国廷², 李顺延³, 马海英⁴, 鲁 雪¹

(青海省第五人民医院:1. 药剂科;2. 口腔科;3. 肿瘤科;4. 心内科, 西宁 810006)

摘要:目的 探讨来曲唑片联合吉西他滨和顺铂(GP)在中晚期乳腺癌患者中的应用及对血清糖类抗原 153(CA15-3)、糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)的影响。方法 80 例乳腺癌患者分为对照组与研究组,每组 40 例,对照组给予 GP 方案治疗,研究组在对照组基础上加用来曲唑片治疗,比较两组临床疗效,检测 CA15-3、CA125、CEA、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 水平,并记录不良反应。结果 研究组有效率高于对照组(85.00% vs. 65.00%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后研究组 CA15-3、CA125、CEA 水平低于对照组[(35.26±7.05)U/mL vs. (44.72±5.59)U/mL、(38.20±4.79)U/mL vs. (55.73±6.96)U/mL、(4.93±0.62)g/L vs. (8.60±1.08)g/L],差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后研究组 MMP-2、MMP-9 水平低于对照组[(41.6±5.20)mg/L vs. (51.95±6.47)mg/L、(31.74±3.96)mg/L vs. (52.11±6.50)mg/L],差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 来曲唑片联合 GP 治疗中晚期乳腺癌的效果确切,可降低血清 CA15-3、CA125、CEA 水平。

关键词:乳腺癌; 来曲唑片; 吉西他滨; 顺铂; 肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.048 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)18-2626-03

乳腺癌作为女性常见恶性肿瘤,恶性程度高,预后多不良,放化疗是中晚期乳腺癌的常用治疗手段,其中吉西他滨联合顺铂(GP)可起到不错的临床效果,但长时间使用可产生多种不良反应,降低临床效果^[1]。相关研究发现乳腺癌发展与性激素紧密相关,性激素可促进肿瘤细胞发生有丝分裂,刺激肿瘤进展,加用内分泌治疗可利于肿瘤的控制^[2-3]。来曲唑可使芳香酶产生抑制,减少雌激素的合成与分泌,从而发挥治疗效果^[4]。基础研究发现糖类抗原 153(CA15-3)、糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物可客观预测乳腺癌的进展,评估预后^[5]。本研究旨在探讨来曲唑片联合 GP 在中晚期乳腺癌中的应用及对血清 CA15-3、CA125、CEA 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2016 年 3 月于本院就诊的 80 例乳腺癌患者为研究对象,本研究患者及家属均签署知情同意书,且经过医院伦理委员会许可,随机分组。纳入标准^[6]:(1)经影像学及病理组织诊断为乳腺癌,且伴病灶转移;(2)无手术指征;(3)TNM 临床分期为Ⅱ~Ⅳ期;(4)紫杉醇及蒽环化疗后复发者,且既往未接受吉西他滨治疗;(5)距离上次化疗时间在 4 周以上;(6)孕激素及雌激素受体呈阳性;(7)自然绝经;(8)可测量病灶在 1 个以上。排除标准:(1)预计生存期在 3 个月以下;(2)肝肾功能等不全;(3)化疗相关禁忌证;(4)卡氏评分低于 70 分。80 例乳腺癌患者分为对照组和研究组,每组 40 例。对照组年龄 43~69 岁,平均(55.64±4.68)岁;转移部位:12 例非内脏转移,28 例内脏转移;转移部位数:12 例 1 个,21 例 2 个,7 例 3 个以上。研究组年龄 44~71 岁,平均(56.23±4.21)岁;转移部位:14 例非内脏转移,26 例内脏转移;转移部位数:11 例 1 个,23 例 2 个,6 例 3 个以上。比较两组一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组给予 GP 方案治疗,于每周期第 1、8 天静脉滴注 800~1 000 mg/m² 吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司,1.0 g,国药准字 H200030105,批号 120215),于每周期第 1、2、3 天静脉滴注 25 mg/m² 顺铂(齐鲁制药有限公司,10 mg,

国药准字 H37021358,批号 120211),21 d 为 1 个周期,至少治疗 2 个周期。化疗前予以地塞米松、5-羟色胺受体拮抗剂预处理,避免消化道等反应。研究组基于对照组加用来曲唑片治疗,口服 2.5 mg 来曲唑片(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格 2.5 mg,国药准字 H19991001,批号 120208),每天 1 次,持续服用至疾病进展时停药。化疗 2 个周期时评估临床疗效及不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效观察^[7] 完全缓解:病灶全部消失,同时维持时间在 1 个月以上;部分缓解:病灶最长直径减小超过 30%,同时维持时间在 1 个月以上;疾病稳定:于部分缓解与疾病进展之间;疾病进展:病灶最长直径增大在 20%以上。有效率(%)=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总例数×100%。

1.3.2 指标检测 于治疗前及第 2 周期时抽取患者 2 mL 空腹静脉血,以 3 000 r/min 分离 10 min,保留上清液待检。CA15-3、CA125、CEA 按酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测。基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 按放射免疫法检测。

1.3.3 不良反应 用药期间对血常规、肝肾功能等进行定期检查,并依据世界卫生组织拟定的不良反应评价标准评估不良反应^[8]。

1.4 统计学处理 选择 SPSS18.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]						
组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率
对照组	40	1(2.50)	15(12.50)	10(25.00)	14(35.00)	26(65.00)
研究组	40	3(7.50)	12(30.00)	13(32.50)	6(15.00)	34(85.00) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 CA15-3、CA125、CEA 水平比较 治疗前两组 CA15-3、CA125、CEA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 CA15-3、CA125、CEA 均降低,研究组下降更明显($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 CA15-3、CA125、CEA 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	CA15-3(U/mL)	CA125(U/mL)	CEA(g/L)
对照组	40	治疗前	68.40±8.50	83.11±10.39	14.11±2.06
		治疗后	44.72±5.59 ^b	55.73±6.96 ^b	8.60±1.08 ^b
研究组	40	治疗前	67.98±8.49	82.79±10.33	13.75±1.72
		治疗后	35.26±7.05 ^{ab}	38.20±4.79 ^{ab}	4.93±0.62 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 MMP-2、MMP-9 水平比较 治疗前,两组 MMP-2、MMP-9 比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,

两组 MMP-2、MMP-9 均降低,研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 MMP-2、MMP-9 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,mg/L)				
组别	<i>n</i>	时间	MMP-2	MMP-9
对照组	40	治疗前	77.53±9.69	97.80±12.23
		治疗后	51.95±6.47 ^b	52.11±6.50 ^b
研究组	40	治疗前	78.20±9.75	98.25±12.26
		治疗后	41.61±5.20 ^{ab}	31.74±3.96 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 两组不良反应比较 两组均有肝肾功能异常、恶心呕吐、血小板减少、白细胞减少、贫血、脱发、食欲降低发生,但不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	肝肾功能异常	恶心呕吐	血小板减少	白细胞减少	贫血	脱发	食欲降低
对照组	40	8(20.00)	13(32.50)	10(25.00)	11(27.50)	6(15.00)	12(30.00)	10(25.00)
研究组	40	7(17.50)	11(27.50)	9(22.50)	10(25.00)	5(12.50)	10(25.00)	8(20.00)

3 讨 论

乳腺癌是指乳腺细胞出现基因突变,导致细胞发生混乱,无限制增生,乳腺肿块及疼痛,乳头溢液,腋窝淋巴结肿大及皮肤改变是其主要临床症状,且可出现骨、脑、肺等全身重要脏器的转移^[9]。紫杉醇及蒽环类药物是乳腺癌的首选化疗方案,可明显降低患者的病死率及复发率,但对两者均耐药的乳腺癌是临床治疗难点^[10]。

吉西他滨是一种核苷酸还原酶抑制剂,能够透过细胞膜在细胞内转化成二磷酸盐,可使 DNA 链的延长受到抑制,阻止 DNA 的合成,影响细胞增殖,进而造成肿瘤细胞损伤、凋亡^[11]。顺铂抗癌谱比较广泛,是多种实体瘤的常用化疗药物,作用于癌细胞后可使氯分离,并于 DNA 结合,阻止 DNA 复制,并对细胞膜结构形成破坏,起效快速,经过滤后大部分可由肾脏排出^[12]。但有关研究发现,中晚期乳腺癌患者接受 GP 方案化疗后虽可起到一定疗效,但不良反应比较明显,从而降低临床效果,本研究也证实此结论^[13]。

现代研究发现,性激素为乳腺癌的独立危险因素,可促进癌细胞的增殖、分化,并抑制其坏死、凋亡^[14]。乳腺癌生长中雌激素可起到主导作用,长期刺激可诱导肿瘤坏死因子 α、胰岛素生长因子 1、血管生长因子等合成,促进肿瘤进展,且可与孕激素起到协同作用,加速乳腺癌的进展^[15-16]。内分泌治疗是中晚期乳腺癌治疗的关键手段,雌激素可经芳香酶作用诱导雄激素转化成雌激素,芳香酶抑制剂可使雌激素生成受到阻断,控制肿瘤细胞的进展,从而治疗疾病^[17]。来曲唑片是芳香酶抑制剂的新型药物,对芳香酶存在较高的特异性及选择性,造成机体雌二醇水平降低,控制肿瘤进展^[18]。本研究结果显示,联合来曲唑片治疗组有效率明显高于单用 GP 者,表明二者联合对乳腺癌的疗效肯定,可有效控制肿瘤进展。

临床研究表明,血清肿瘤标志物多由肿瘤细胞自身合成,与肿瘤患者病情有着密切的联系,正常组织中水平很低,CA15-3 是乳腺癌的典型肿瘤标志物,正常状态下水平极低,可

一定程度反映疾病预后^[19]。CA125 虽为卵巢癌一种特异性标志物,但乳腺癌中 CA125 水平可上升,从而对疾病进展起到辅助判断作用^[20]。CEA 作为一种癌细胞膜上的特异性糖蛋白,能够反映肿瘤的浸润深度及淋巴结转移情况^[21]。本研究结果显示,联合来曲唑片治疗后 CA15-3、CA125、CEA 水平均较单用 GP 方案组低,表明二者联合治疗可明显缓减病情,减轻瘤负荷,改善肿瘤微环境。

肿瘤细胞的侵袭及转移是晚期恶性肿瘤的主要特征,能够引起细胞外基质与基底膜的多次降解,MMP-2 由多种细胞所分泌,是依赖性蛋白水解酶,能够破坏细胞组织成分,诱导新生血管形成^[22]。MMP-9 是锌离子依赖性的一种内肽酶,能够使肿瘤细胞透过正常组织,甚至穿透淋巴管、血管,引起肿瘤转移^[23]。本研究结果显示,联合来曲唑片治疗后 MMP-2、MMP-9 水平显著降低,表明二者联合治疗可抑制肿瘤的侵袭、转移,进一步控制肿瘤的进展。

同时,本研究结果显示,两组均有肝肾功能异常、恶心呕吐、血小板减少、白细胞减少、贫血、脱发、食欲降低发生,但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),表明来曲唑并未增加不良反应。但由于本研究纳入样本量较小,均为近期疗效观察,结果可能存在一定偏差,因此,长期疗效有待进一步考察。综上所述,来曲唑片联合 GP 治疗中晚期乳腺癌的效果确切,可降低血清 CA15-3、CA125、CEA 水平。

参考文献

[1] 李春艳,张芳,李庆云,等. GP 方案与 NP 方案治疗蒽环类及紫杉类耐药晚期乳腺癌的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2012,6(18):7-9.

[2] 付小娜,王丽,康欣梅. 乳腺密度、性激素和乳腺癌关系的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(1):136-138.

[3] 蒋一维,周力恒. 乳腺癌内分泌治疗进展[J]. 肿瘤学杂志,2011,17(5):335-338.

[4] 罗娜. 他莫昔芬序贯来曲唑与来曲唑单药治疗乳腺癌的临床对比研究[J]. 医学综述, 2015, 21(18): 3410-3412.

[5] 蒲瑞雪, 赵芹. 癌胚抗原(CEA)与糖类抗原(CA125、CA15-3)对乳腺癌的诊断价值[J]. 医学检验与临床, 2016, 27(1): 60-61.

[6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-684.

[7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[8] Shimizu T, Saijo N. Common toxicity criteria; version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment[J]. Nihon Rinsho, 2003, 61(6): 937-942.

[9] Abiltayeva A, Myssayev A. Clinical, histopathological and molecular characteristics of metastatic breast cancer in North-Eastern Kazakhstan; a 10 year retrospective study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(10): 4797-4802.

[10] 傅玲, 王明玉, 曾洪生. 含蒽环类或紫杉类化疗失败晚期乳腺癌 GP 与 GX 方案治疗的对比观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(8): 613-615.

[11] 崇乐, 田金徽, 杨克虎. GP 对比 NP 方案治疗复发转移性乳腺癌的系统评价[J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(1): 36-40.

[12] 柏方, 陈青, 吴克瑾, 等. GP 方案与 NP 方案治疗晚期乳腺癌疗效的 Meta 分析[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(4): 259-264.

[13] 王远鹤. 吉西他滨加顺铂与吉西他滨加紫杉醇方案治疗复发转移性乳腺癌的疗效和安全性[J]. 中国肿瘤临床与临床研究.

康复, 2014, 21(3): 296-298.

[14] Duggan C, Stanczyk F, Campbell KA, et al. Associations of sex steroid hormones with mortality in women with breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 155(3): 559-567.

[15] 刘昭国, 廖永德, 唐和孝. 雌激素受体在乳腺癌中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(7): 869-871.

[16] 刘钊, 王水. 孕激素及雌激素对乳腺癌细胞 RANKL 及其受体的调节作用[J]. 江苏医药, 2011, 37(16): 1874-1876.

[17] 郑飞. 乳腺癌内分泌治疗研究进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(1): 84-88.

[18] 杨卓涛, 杨景先, 陈晓峰. 来曲唑在绝经后 ER 阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗中的效果观察[J]. 临床医学, 2016, 36(1): 91-92.

[19] 易琳, 刘兴明, 林丁, 等. 血清 CA15-3、CA125、CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(9): 802-805.

[20] 焦路阳, 郭庆合, 鲁广建. 血清 TSGF、CA15-3、CA125、CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的应用[J]. 现代预防医学, 2012, 39(18): 4692-4693.

[21] 李凤巧. 乳腺癌患者血清 PSA、CYFRA21-1、CA15-3、CEA 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2012, 52(38): 54-56.

[22] 黄榕权, 谢燕清, 张雅洁. MMP-2、MMP-9 和 VEGF-D 在乳腺癌中的表达及其与肿瘤淋巴管新生的关系[J]. 广东医学, 2014, 35(13): 2072-2074.

[23] 钱红, 曹桂明, 牛国梁, 等. MMP-9、MMP-14、MMP-2 和 VEGF-C 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(3): 223-226.

(收稿日期: 2017-04-17 修回日期: 2017-06-05)

产前孕妇凝血 4 项联合抗凝血酶、D-二聚体检测的临床意义

罗 萍, 毛继明

(武汉市汉口医院检验科 430012)

摘 要:目的 探究产前孕妇凝血 4 项联合抗凝血酶、D-二聚体(D-D)检测的临床意义。方法 回顾性分析 2015 年 6—10 月收治的 30 例在该院进行产前检查的正常妊娠孕妇临床资料, 分析不同孕期产妇血液中凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、抗凝血酶(AT)、D-D 数值。结果 D-D 水平在孕早期、孕中期、孕晚期至临产过程中呈进行性升高, 且差异具有统计学意义($P<0.05$); 孕早期 PT 显著高于孕晚期, 且差异具有统计学意义($P<0.05$); APTT 在孕早期、孕中期、孕晚期至临产过程中不断减少, 且差异具有统计学意义($P<0.05$); FIB 水平在孕早期、孕中期、孕晚期至临产期呈进行性升高, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。AT 水平在孕晚期明显降低。结论 产前孕妇凝血 4 项联合抗凝血酶、D-D 检测可有效监测孕妇的凝血及止血功能, 有效预防大出血及产后并发症的发生, 在临床应用中具有重要的意义。

关键词:抗凝血酶; D-二聚体; 凝血 4 项; 产前孕妇

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.049 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2017)18-2628-03

孕妇在妊娠过程中体内各项激素水平升高, 对孕妇肝脏等脏器代谢均造成影响^[1-2]。孕妇产前进行血液检查分析凝血状态及血栓、止血功能是必要的, 且孕前检查可有效预防孕妇在生产过程中出现紧急情况, 避免意外的发生^[3]。本研究探究产

前孕妇凝血 4 项联合抗凝血酶、D-二聚体(D-D)检测的临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 6—10 月收治的 30 例在