

## 甲地孕酮联合沙利度胺辅助治疗晚期乳腺癌对脂糖代谢及免疫功能的影响

薛辉<sup>1</sup>, 阚炳华<sup>2</sup>, 朱宏财<sup>1</sup>, 高燕<sup>3\*</sup>

1. 陕西省汉中市中心医院肿瘤内科, 陕西 汉中 723000

2. 陕西省汉中市中心医院肿瘤外科, 陕西 汉中 723000

3. 陕西省汉中市铁路中心医院外科, 陕西 汉中 723000

**摘要:** 目的 探讨沙利度胺联合甲地孕酮辅助治疗晚期乳腺癌对脂糖代谢及免疫功能的影响。方法 收集2013年10月—2017年10月, 陕西省汉中市中心医院接受治疗的61例晚期乳腺癌患者, 根据治疗方法不同, 分为联合组( $n=31$ )和对照组( $n=30$ ), 对照组给予沙利度胺及常规化疗, 联合组在对照组的基础上给予甲地孕酮治疗, 均连续治疗3个月。比较两组临床疗效、治疗期间不良反应的发生率, 分析两组治疗前后脂糖代谢功能及免疫指标水平变化。结果 联合组和对照组的客观缓解率(ORR)分别为54.84%和30.00%, 联合组的ORR明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 但两组病情控制率(DCR)相比差异无统计学意义。与治疗前相比, 治疗后两组IgG、IgA水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而联合组治疗后IgG、IgA水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经过3个月的治疗后, 联合组有9例(29.03%)出现糖代谢异常, 4例(12.90%)诊断为2型糖尿病, 糖代谢异常率为41.94%, 明显低于对照组的66.67%( $P<0.05$ ); 治疗期间, 两组均出现不同程度的胃肠道反应和骨髓抑制, 其中联合组不良反应发生率明显低于对照组( $P<0.05$ )。结论 甲地孕酮联合沙利度胺辅助治疗晚期乳腺癌, 疗效显著, 可减少不良反应及晚期乳腺癌患者糖代谢异常的发生, 改善患者免疫功能。

**关键词:** 沙利度胺; 甲地孕酮; 乳腺癌; 脂糖代谢; 免疫功能

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)10-1847-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.019

## Effects of thalidomide combined with megestrol on lipid metabolism and immune function in patients with advanced breast cancer

XUE Hui<sup>1</sup>, KAN Binghua<sup>2</sup>, ZHU Hongcai<sup>1</sup>, GAO Yan<sup>3</sup>

1. Department of Oncology, Hanzhong City Central Hospital, Hanzhong 723000, China

2. Department of Cancer surgery, Hanzhong City Central Hospital, Hanzhong 723000, China

3. Department of surgery, Hanzhong railway central hospital, Hanzhong 723000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of thalidomide combined with megestrol on lipid metabolism and immune function in patients with advanced breast cancer. **Methods** Selected 61 patients with advanced breast cancer were treated in Hanzhong Central Hospital of Shaanxi Province, from October 2013 to October 2017. All patients were divided into control group ( $n=30$ ) and combined group ( $n=31$ ) by treatment method. The control group was treated with thalidomide and conventional chemotherapy. The combined group was given megestrol on the basis of the control group. The clinical efficacy and the incidence of adverse reactions during the treatment between two groups were compared. To analyse the changes of Metabolic function and immune Indexes of Lipid and glucose in two groups. **Results** The ORR of the combined group and the control group were 54.84% and 30.00%. The ORR of the combined group was significantly higher than control group ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in DCR between the two groups. After treatment, the level of IgG, IgA in both groups decreased significantly ( $P<0.05$ ), while the level of IgG, IgA in the combined group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). After 3 months of treatment, 9 patients in the combined group (29.03%) showed abnormal glucose metabolism, and 4 patients with type 2 diabetes mellitus, the abnormal rate of glucose metabolism was 41.94%, which was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). During

收稿日期: 2018-03-29

第一作者: 薛辉(1982—),男,陕西汉中人,汉族,本科,主治医师,研究方向为肿瘤学。E-mail: xuehui\_198204@163.com

\*通信作者: 高燕(1983—),女,陕西渭南人,汉族,本科,主管护师,研究方向为外科及肿瘤护理。E-mail: gaoyan\_198307@163.com

the treatment period, gastrointestinal reaction and bone marrow suppression occurred on different degrees in both groups, and the incidence of adverse reactions in the combined group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Megestrol acetate combined with thalidomide for advanced breast cancer, have a significant effect, and can reduce the incidence of adverse reactions in patients with advanced breast cancer and sugar metabolism, improve immune function of patients.

**Key words:** thalidomide; megestrol; advanced breast cancer; lipid metabolism; immune function

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,死亡率较高,是女性恶性肿瘤死亡率第二位,男性中也有少数病例,但女性发病率远远高于男性,严重威胁女性生命安全,影响患者工作、生活、学习<sup>[1-2]</sup>。对于晚期乳腺癌患者而言,大多数患者已失去手术治疗的机会,只能通过化学治疗、放射治疗、综合治疗等控制病情,延长患者寿命,改善患者生活质量<sup>[3-4]</sup>。但是常规化疗均具有一定的不良反应,例如患者乏力、恶心、呕吐、食欲不振等;导致患者耐受力低下,影响放化疗治疗效果<sup>[5-6]</sup>。因此本研究以61例晚期乳腺癌患者为研究对象,采用甲地孕酮联合沙利度胺辅助治疗晚期乳腺癌,分析患者治疗前后免疫功能和脂糖代谢变化,为晚期乳腺癌治疗提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2013年10月—2017年10月,在汉中市中心医院接受治疗的61例晚期性乳腺癌患者,所有患者均经超声、MRI等影像学及病理检查确诊,根据乳腺癌TNM标准判定均属于IIIB~IV期。所有患者均自愿参与本研究,并且签署知情同意书。根据治疗方法不同分为两组,对照组( $n=30$ )和联合组( $n=31$ )。比较两组患者基线病例资料,差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合诊断标准<sup>[7]</sup>;经影像学、病理检查确诊;无手术指征,无糖代谢异常,无糖尿病史。

排除标准:其他脏器原发性恶性肿瘤;合并心、肾、肺等严重疾病;妊娠期孕妇;精神障碍或异常;失访者。

### 1.3 治疗方法

对照组给予沙利度胺治疗,口服沙利度胺片(常州制药厂有限公司,国药准字H32026129,规格25 mg,生产批号:13101531、14021931、15012031、15112431、16060331)50 mg/d,1次/d,治疗7 d后,剂量追加到200 mg/d,常规化疗方案采用吉西他滨+顺铂(GP化疗方案),21 d为1个治疗周期,连续治疗3个月。

联合组在对照组的基础上给予甲地孕酮治疗。方法:口服醋酸甲地孕酮分散片(西安德天药业股份有限公司,国药准字H20040001,规格40 mg,生产批号:120101、131202、140502、151103、05170101)160 mg/d。连续治疗3个月。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 临床疗效判定标准** 参照实体瘤评价标准评估两组治疗效果:分为完全缓解(CR);部分缓解(PR);病情稳定(SD);病情进展(PD),计算客观病情缓解率(ORR)=(CR+PR)/例数;病情控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/例数

**1.4.2 免疫指标及血糖含量** 统计两组治疗后不良反应,测定两组治疗前后免疫球蛋白IgA、IgG表达水平,两组在治疗前1 d和治疗后1 d采集患者空腹血,行空腹血糖及糖化血红蛋白测定。

血糖异常判断标准:参照人民卫生出版社第七版《内科学》:空腹血糖受损(IFG)5.6~6.9 mmol/L或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)餐后2 h血糖糖耐量(IGT)降低7.8~11.0 mmol/L,符合任意一项均为糖代谢异常。

### 1.5 统计学分析

用SPSS 20.0,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 $t$ 检

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	病程/月	病理分期/例		KPS评分
				III	IV	
对照	30	48.41±10.10	7.12±2.20	18	12	69.71±4.24
联合	31	49.73±9.88	6.97±2.04	16	15	68.84±4.05

验,计数资料以(%)表示,进行 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效的比较

联合组和对照组的 ORR 分别为 54.84% 和 30.00%, DCR 分别为 87.10% 和 80.00%, 联合组的 ORR 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但两组 DCR 相比差异无统计学意义, 见表 2。

### 2.2 两组治疗前后免疫指标的变化

与治疗前相比, 治疗后两组 IgG、IgA 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而联合组治疗后 IgG、IgA 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.3 两组治疗后糖代谢异常率比较

经过 3 个月的治疗后, 联合组有 9 例 (29.03%) 出现糖代谢异常, 4 例 (12.90%) 诊断为 2 型糖尿病, 糖代谢异常率为 41.94%, 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.4 不良反应

治疗期间, 两组均出现不同程度的胃肠道反应

和骨髓抑制, 其中联合组不良反应发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

## 3 讨论

目前, 晚期乳腺癌的主要治疗手段为化疗, 吉西他滨+顺铂(GP 化疗方案)是治疗乳腺癌常用的化疗方案之一<sup>[7]</sup>, 吉西他滨是一种破坏细胞复制的二氟核苷类抗代谢物抗癌药, 是核糖核苷酸还原酶的一种抑制性酶的替代物<sup>[8]</sup>。顺铂是中心以二价铂同两个氯原子和两个氨分子结合的重金属络合物, 类似于双功能烷化剂, 可抑制 DNA 的复制过程, 两者联用是临床治疗多种恶性肿瘤的常规方案<sup>[9]</sup>。近年来, 研究者发现沙利度胺具有抗炎、抗血管生成等作用, 与常规化疗联合可显著改善治疗效果, 但是这些抗癌药物均具有一定的细胞毒性, 容易引起患者胃肠反应, 骨髓抑制, 同时引起糖代谢异常, 甚至诱发糖尿病, 降低患者耐受力, 影响治疗效果<sup>[10-11]</sup>。而对于晚期乳腺癌治疗的根本目标不仅仅是控制疾病, 更重要的要保证患者的生存质量。研究表明, 甲地孕酮可刺激患者食欲, 促进蛋白质等营养的吸收, 在临床治疗中已被广泛应用在晚期肿

表 2 两组临床疗效对比

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	30	0	9	15	6	30.00	80.00
联合	31	0	17	10	4	54.84*	87.10

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组治疗前后免疫指标的变化比较

Table 3 Comparison on immunological indexes before and after treatment between two groups

组别	n/例	IgG/(g·L <sup>-1</sup> )		IgA/(g·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	12.43±1.40	10.46±1.05*	2.86±0.87	2.10±0.48*
联合	31	12.67±1.77	11.31±1.42**	2.97±0.82	2.36±0.53**

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组治疗后糖代谢异常率比较

Table 4 Comparison on abnormal rate of glucose metabolism after treatment between two groups

组别	n/例	正常		异常		糖尿病		总异常率/%
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	
对照	30	10	33.33	15	50.00	5	16.67	66.67
联合	31	18	58.06	9	29.03	4	12.90	41.94*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	纳差/例	腹泻/例	骨髓抑制/例	不良反应率/%
对照	30	7	11	6	6	46.67
联合	31	2	2	1	5	25.81*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

瘤的治疗中,其目的是增加患者食欲,促进患者体力恢复,提高患者对常规化疗的耐受力,进而改善临床治疗效果<sup>[12-13]</sup>。

在本研究中,对照组和联合组的ORR分别为54.84%和30.00%,DCR分别为87.10%和80.00%,联合组的ORR明显高于对照组( $P < 0.05$ ),但两组DCR相比差异无统计学意义;表明甲地孕酮联合沙利度胺辅助治疗晚期乳腺癌疗效显著,可有效控制疾病。李文文<sup>[14]</sup>发现甲地孕酮联合TCF化疗可改善晚期胃癌治疗效果,提高患者生活质量,与本文结果相似。另外,在治疗期间,两组均出现不同程度的胃肠道反应和骨髓抑制,其中联合组不良反应发生率明显低于对照组( $P < 0.05$ ),表明甲地孕酮联合沙利度胺辅助治疗可减少化疗后不良反应的发生,赵瑾等<sup>[15]</sup>发现奥氮平联合醋酸甲地孕酮可有效治疗晚期癌症性厌食症,且不良反应小。

目前,大量研究表明,乳腺癌患者具有较高的糖尿病发生率,卢林捷等<sup>[16]</sup>发现无糖尿病病史的乳腺癌患者系统治疗后,有65%左右的患者糖代谢异常,其中有近20%并发糖尿病。而糖尿病是一类消耗类疾病,晚期乳腺癌患者合并糖尿病,其预后极差。在本研究中,经过3个月的治疗后,联合组有9例(29.03%)出现糖代谢异常,4例(12.90%)诊断为2型糖尿病,糖代谢异常率为41.94%,明显低于对照组( $P < 0.05$ ),表明甲地孕酮联合沙利度胺辅助治疗可有效预防或降低晚期乳腺癌患者糖代谢异常的发生。同时,还发现甲地孕酮联合沙利度胺辅助治疗可改善患者免疫功能,有利于患者恢复。

总之,甲地孕酮联合沙利度胺辅助治疗晚期乳腺癌,疗效显著,可减少不良反应及晚期乳腺癌患者糖代谢异常的发生,改善患者免疫功能。

#### 参考文献

- [1] Cardiff R D. Validity of mouse mammary tumour models for human breast cancer: Comparative pathology [J]. Microsc Res Tech, 2015, 52(2): 224-230.
- [2] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.
- [3] Juhl A A, Christiansen P, Damsgaard T E. Persistent pain after breast cancer treatment: A questionnaire-based study on the prevalence, associated treatment variables, and pain type [J]. J Breast Cancer, 2016, 19(4): 447-454.
- [4] 董鹏欣, 俞淑文. 晚期乳腺癌维持治疗研究进展 [J]. 新医学, 2017, 48(9): 595-599.
- [5] 顾立学. 健脾消积汤联合化疗对晚期乳腺癌患者免疫功能及生活质量的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015(6): 177-179.
- [6] Mamounas E P. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(5): 1425-1433.
- [7] 王西礼, 单建华. 吉西他滨联合卡培他滨与顺铂治疗耐药性晚期乳腺癌的近期疗效及不良反应比较 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(12): 149-150.
- [8] Yao G, Cao L, Liu M, et al. Gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and / or taxanes [J]. Chemotherapy, 2016, 61(4): 171.
- [9] Ak G, Metintas S, Akarsu M, et al. The effectiveness and safety of platinum-based pemetrexed and platinum-based gemcitabine treatment in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 510.
- [10] 杨瑞玲, 张迎舟, 耿翠芝, 等. TA方案与TC方案在乳腺癌保乳术后辅助化疗中的比较 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015(3): 226-229.
- [11] 田雪, 殷艳艳, 何金珠. 循证护理对乳腺癌患者化疗期间不良反应的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015(6): 747-749.
- [12] 刘太锋, 陈香梅. 甲地孕酮在恶性肿瘤治疗中的作用 [J]. 世界临床医学, 2017, 11(21): 73, 75.
- [13] Buzdar A U, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group [J]. Cancer, 2015, 83(6): 1142-1152.
- [14] 李文文. 甲地孕酮与TCF化疗联合治疗晚期胃癌的临床效果及其对患者生活质量的影响分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 147-149.
- [15] 赵瑾, 李兴德, 何文志, 等. 奥氮平联合醋酸甲地孕酮治