

## 改良多柔比星脂质体 TAC 方案治疗 HER2 阴性乳腺癌的临床研究

赵辉<sup>1</sup>, 王秋梅<sup>2</sup>, 冯跃庆<sup>1</sup>

1. 新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院) 头颈乳腺科, 河南 新乡 453000
2. 新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院) 皮肤科, 河南 新乡 453000

**摘要:** **目的** 探究改良多柔比星脂质体 TAC 方案治疗 HER2 阴性乳腺癌的临床效果。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月新乡市中心医院收治的 98 例 HER2 阴性乳腺癌患者进行前瞻性研究。随机分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组患者采用 TAC 方案治疗, 第 1 天静脉滴注注射用盐酸多柔比星, 50 mg/m<sup>2</sup>; 多西他赛注射液, 75 mg/m<sup>2</sup>; 注射用环磷酰胺, 500 mg/m<sup>2</sup>。治疗组患者采用改良多柔比星脂质体 TAC 方案, 第 1 天静脉滴注盐酸多柔比星脂质体注射液, 30 mg/m<sup>2</sup>; 多西他赛注射液, 75 mg/m<sup>2</sup>; 注射用环磷酰胺, 500 mg/m<sup>2</sup>。21 d 为 1 个周期, 两组均治疗 6 个周期。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者肿瘤标志物糖类抗原 19-9 (CA19-9)、癌胚抗原 (CEA) 和糖类抗原 15-3 (CA15-3) 水平, 左室射血分数 (LVEF) 水平, 心肌酶谱心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶 (CK) 和肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平, 血清胸苷激酶 1 (TK1)、组织多肽特异性抗原 (TPS) 和微小核糖核酸-132 (miR-132) 水平, 生活质量核心量表 (QLQ-C30) 评分及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组疾病控制率 (85.71%) 较对照组 (67.35%) 明显升高 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清 CA19-9、CEA、CA15-3 水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组较对照组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 LVEF 水平较治疗前降低, 而 cTnI、CK、CK-MB 较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ ), 但治疗组 LVEF 较对照组更高, cTnI、CK、CK-MB 较对照组更低 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 TK1、TPS 水平均较治疗前明显下降, 而 miR-132 明显升高 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组血清 TK1、TPS 和 miR-132 水平明显好于对照组高 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 QLQ-C30 评分均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组较对照组更低 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组脱发发生率较对照组明显降低 ( $P < 0.05$ )。**结论** 相较于 TAC 方案, 采用改良多柔比星脂质体 TAC 方案治疗 HER2 阴性乳腺癌效果更为显著, 可有效调节血清 TK1、TPS、miR-132 水平, 降低肿瘤标志物水平, 减轻心肌损伤, 提高生活质量, 安全性更高。

**关键词:** 注射用盐酸多柔比星; 多西他赛注射液; 注射用环磷酰胺; 盐酸多柔比星脂质体注射液; HER2 阴性乳腺癌; 胸苷激酶 1; 组织多肽特异性抗原; 微小核糖核酸-132; TAC 方案

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)08-1793-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.019

## Clinical study on modified doxorubicin liposome TAC regimen in treatment of HER2-negative breast cancer

ZHAO Hui<sup>1</sup>, WANG Qiu-mei<sup>2</sup>, FENG Yue-qing<sup>1</sup>

1. Department of Head, Neck and Breast, Xinxiang Central Hospital (The Fourth Clinical College of Xinxiang Medical College), Xinxiang 453000, China
2. Department of Dermatology, Xinxiang Central Hospital (The Fourth Clinical College of Xinxiang Medical College), Xinxiang 453000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of modified doxorubicin liposome TAC regimen in treatment of HER2-negative breast cancer. **Methods** Patients (98 cases) with HER2-negative breast cancer in Xinxiang Central Hospital from January 2019 to January 2020 were randomly divided into control and treatment group, and each had 49 cases. Patients in the control group were treated with TAC regimen for the first day, they were iv administered with 50 mg/m<sup>2</sup> of Doxorubicin Hydrochloride for injection, and 75 mg/m<sup>2</sup> of Docetaxel Injection, 500 mg/m<sup>2</sup> of Doxorubicin Hydrochloride for injection. Patients in the treatment group were treated with modified doxorubicin liposome TAC regimen for the first day, they were iv administered with 30 mg/m<sup>2</sup> of Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection, and 75 mg/m<sup>2</sup> of Docetaxel Injection, 500 mg/m<sup>2</sup> of Doxorubicin Hydrochloride for injection. 21

收稿日期: 2022-01-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGG20190806)

作者简介: 赵辉, 男, 主治医师, 研究方向是头颈和乳腺肿瘤的综合治疗。E-mail: 396741815@qq.com

days was a cycle, and the two groups were treated for 6 cycles. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the levels of tumor marker levels CA19-9, CEA and CA15-3, LVEF levels, the levels of myocardial enzyme spectrum cTnI, CK and CK-MB, the levels of serum TK1, TPS and miR-132, QLQ-C30 scores, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the disease control rate in the treatment group (85.71%) was significantly higher than that in the control group (67.35%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of CA19-9, CEA and CA15-3 in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the reduction in the treatment group was more obvious than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of LVEF in the two groups were lower than those before treatment, while the levels of cTnI, CK and CK-MB were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), but the levels of LVEF in the treatment group were higher than those in the control group, and the levels of cTnI, CK and CK-MB were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum TK1 and TPS levels of the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, while Mir-132 was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The serum levels of TK1, TPS and Mir-132 in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the QLQ-C30 scores of the two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the QLQ-C30 scores of the treatment group were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the incidence of hair loss in the treatment group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with TAC regimen, modified doxorubicin liposome TAC regimen is more effective in the treatment of HER2 negative breast cancer, which can effectively regulate the levels of serum TK1, TPS and miR-132, reduce the level of tumor markers, reduce myocardial injury, improve the quality of life, and have higher safety.

**Key words:** Doxorubicin Hydrochloride for injection; Docetaxel Injection; Cyclophosphamide for injection; Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection; HER2 negative breast cancer; thymidine kinase 1; tissue polypeptide-specific antigen; microribonucleic acid-132; TAC regimen

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤,近年来随生活方式改变、工作压力增加,其发生率呈逐年递增趋势,严重威胁女性生命健康<sup>[1-2]</sup>。20世纪80年代含蒽环类药物的化疗方案逐渐应用于乳腺癌的治疗中,至今仍为乳腺癌化疗的基石药物。TAC方案构成中的多柔比星是常用蒽环类药物,作为RNA、DNA合成抑制药物,尤其对RNA合成的抑制效果最强,能通过阻断细胞增殖过程而抑制肿瘤增长,其与多西他赛、环磷酰胺联合治疗乳腺癌的效果确切<sup>[3]</sup>。但临床应用显示,应用多柔比星会出现心脏毒性、骨髓抑制等毒副作用,限制了多柔比星的使用<sup>[4]</sup>。因此为保障疗效,降低心脏毒性等,多柔比星脂质体研发上市,其在多柔比星包裹一层脂质体外壳,外层再经聚乙二醇长链分子修饰,不仅保留多柔比星效果,还可降低对正常组织毒性,已逐渐应用于各种癌症的治疗中<sup>[5]</sup>。基于此,本研究选取新乡市中心医院收治的98例HER2阴性乳腺癌患者作为研究对象,采用改良多柔比星脂质体TAC方案治疗,从多方面探究其治疗效果。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般临床资料

选取2019年1月—2020年1月新乡市中心医院收治的98例HER2阴性乳腺癌患者作为研究对象进行前瞻性研究,年龄39~70岁,平均年龄

(54.03±5.26)岁;体质量指数18.2~27.2 kg/m<sup>2</sup>,平均指数(23.21±1.51) kg/m<sup>2</sup>;临床分期:IIIb期58例,IV期40例;肿瘤类型:非浸润性癌13例,浸润性特殊癌15例,浸润性非特殊癌70例;肿瘤直径1~8 cm,平均直径(4.13±1.04) cm;淋巴结转移情况:有48例,无50例;体力状态(Eastern cooperative oncology group, ECOG)评分0~2分,平均评分(1.05±0.32)分。

纳入标准:(1)均符合乳腺癌诊断标准<sup>[6]</sup>,并经病理组织检查确诊,临床分期为IIIb~IV期,免疫组化确定为HER2阴性;(2)预计生存期≥3个月;(3)卡氏(KPS)评分>60分;(4)依从性良好,均完成相关治疗、检查;(5)化疗前心功能、心肌酶谱正常;(6)均知情本研究,签订同意书。

排除标准:(1)血液、免疫系统疾病;(2)精神异常、认知功能障碍;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)既往放化疗治疗史;(5)合并重要器官功能障碍;(6)远处转移;(7)对本研究所用药物存在使用禁忌症。

剔除标准:中途退出、失访、更换治疗方案者。

### 1.2 药物

注射用盐酸多柔比星由瀚晖制药有限公司生产,规格50 mg/支,产品批号20180925、20191013;注射用环磷酰胺由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格

0.5 g/支(按  $C_7H_{15}C_{12}N_2O_2P$  计), 产品批号 20181016、20190308; 盐酸多柔比星脂质体注射液由石药集团欧意药业有限公司生产, 规格 5 mL: 10 mg, 产品批号 180361、190573; 多西他赛注射液由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 产品批号 20181123、20191207。

### 1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法按 1:1 比例分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。治疗组年龄 39~69 岁, 平均年龄 ( $54.58 \pm 5.17$ ) 岁; 体质量指数 18.2~26.7  $kg/m^2$ , 平均指数 ( $23.14 \pm 1.49$ )  $kg/m^2$ ; 临床分期: IIIb 期 30 例, IV 期 19 例; 肿瘤类型: 非浸润性癌 8 例, 浸润性特殊癌 7 例, 浸润性非特殊癌 34 例; 肿瘤直径 1~7 cm, 平均直径 ( $4.05 \pm 0.98$ ) cm; 淋巴结转移: 有 23 例, 无 26 例; ECOG 评分 0~2 分, 平均评分 ( $1.01 \pm 0.36$ ) 分。对照组年龄 41~70 岁, 平均年龄 ( $53.47 \pm 5.38$ ) 岁; 体质量指数 18.4~27.2  $kg/m^2$ , 平均指数 ( $23.28 \pm 1.56$ )  $kg/m^2$ ; 临床分期: IIIb 期 28 例, IV 期 21 例; 肿瘤类型: 非浸润性癌 5 例, 浸润性特殊癌 8 例, 浸润性非特殊癌 36 例; 肿瘤直径 1~8 cm, 平均直径 ( $4.21 \pm 1.09$ ) cm; 淋巴结转移: 有 25 例, 无 24 例; ECOG 评分 0~2 分, 平均评分 ( $1.08 \pm 0.30$ ) 分。两组年龄、体质量指数、临床分期、肿瘤类型、肿瘤直径、淋巴结转移情况、ECOG 评分比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者采用 TAC 方案治疗, 具体如下: 第 1 天静脉滴注注射用盐酸多柔比星, 50  $mg/m^2$ ; 多西他赛注射液, 75  $mg/m^2$ ; 注射用环磷酰胺, 500  $mg/m^2$ 。治疗组患者采用改良多柔比星脂质体 TAC 方案, 具体如下: 第 1 天静滴盐酸多柔比星脂质体注射液, 30  $mg/m^2$ ; 多西他赛注射液, 75  $mg/m^2$ ; 注射用环磷酰胺, 500  $mg/m^2$ 。21 d 为 1 个周期, 两组均治疗 6 个周期。

### 1.4 疗效评估标准

参照《实体瘤疗效评价标准简介》<sup>[7]</sup>评估: 病灶消失, 并维持 1 个月以上为完全缓解; 肿瘤病灶缩小  $\geq 30\%$ , 并维持 1 个月以上为部分缓解; 肿瘤病灶肿瘤缩小  $< 30\%$  或增大  $< 20\%$  为疾病控制; 肿瘤病灶增大  $\geq 20\%$  为病灶进展。

疾病控制率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 疾病控制例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

#### 1.5.1 肿瘤标志物水平 比较两组治疗前后肿瘤标

志物水平[癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 15-3 (CA15-3)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)], 取晨起空腹静脉血约 4 mL, 离心 (时间 15 min, 转速 3 500 r/min, 半径 8 cm), 分离, 取血清, 采用全自动生化分析仪 (BS-220 型) 以电化学发光法测定血清 CA19-9、CEA、CA15-3 水平, 试剂盒由上海美轩生物公司提供。

1.5.2 左室射血分数 (LVEF) 和心肌酶谱水平 比较两组治疗前后 LVEF、心肌酶谱[心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)], 采用电化学发光法测定血清 cTnI、CK、CK-MB 水平; 采用飞利浦公司生产的彩色多普勒超声诊断仪 (iu Elite) 测定 LVEF 水平。

1.5.3 血清胸苷激酶 1 (TK1)、组织多肽特异性抗原 (TPS)、微小核糖核酸-132 (miR-132) 水平 采用酶联免疫吸附法测定血清 TK1、TPS 水平, 试剂盒购自华瑞同康生物公司; 采用美国 Digma-Aldrich 提供的 RNA 试剂盒分离总 RNA, 日本 TaKaRa 提供的反转录试剂盒行反转录, 采用扩增仪行 PCR 反应, 以 PCR 法测定, 并以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-132 相对表达水平。

1.5.4 生活质量评分 比较两组治疗前后生活质量, 以生活质量核心量表 (QLQ-C30)<sup>[8]</sup>评估, 分值 28~112 分, 得分与生活质量成反比。

### 1.6 不良反应观察

比较两组不良反应发生率。

### 1.7 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 25.0 处理数据, 计数资料以例数描述, 采用  $\chi^2$  检验, 计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态布, 以  $\bar{x} \pm s$  描述, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内对比采用配对 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者疾病控制率为 85.71%, 较对照组 (67.35%) 显著升高, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者血清 CA19-9、CEA、CA15-3 水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组较对照组降低更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 LVEF 和心肌酶谱水平比较

治疗后, 两组 LVEF 水平较治疗前降低, 而 cTnI、CK、CK-MB 较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ ),

但治疗组 LVEF 较对照组更高, cTnI、CK、CK-MB 较对照组更低 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

#### 2.4 两组血清 TK1、TPS 和 miR-132 水平比较

治疗后, 两组血清 TK1、TPS 水平均较治疗前明显下降, 而 miR-132 明显升高 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组血清 TK1、TPS 和 miR-132 水平明显好于对照组高 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

#### 2.5 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组 QLQ-C30 评分显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组较对照组更低 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

#### 2.6 两组不良反应发生率比较

治疗期间, 两组肝功能受损、白细胞减少、血小板减少、贫血、胃肠道反应比较差异无统计学意义, 而治疗组脱发发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病控制/例	病灶进展/例	疾病控制率/%
对照	49	2	17	14	16	67.35
治疗	49	5	20	17	7	85.71*

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

表 2 两组肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on tumor marker levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CA19-9/(U·L <sup>-1</sup> )	CEA/(μg·L <sup>-1</sup> )	CA15-3/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	49	治疗前	91.15 ± 10.18	29.89 ± 5.96	143.98 ± 30.19
		治疗后	43.58 ± 7.24*	16.87 ± 2.89*	96.02 ± 14.32*
治疗	49	治疗前	88.94 ± 11.02	31.05 ± 5.08	148.02 ± 26.98
		治疗后	40.26 ± 6.52* <sup>▲</sup>	15.14 ± 2.54* <sup>▲</sup>	90.56 ± 12.54* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 LVEF 和心肌酶谱水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on LVEF and myocardial enzyme spectrum levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CK/(U·L <sup>-1</sup> )	cTnI/(ng·L <sup>-1</sup> )	CK-MB/(μg·L <sup>-1</sup> )	LVEF/%
对照	49	治疗前	107.19 ± 21.26	111.79 ± 13.66	707.18 ± 48.73	69.98 ± 6.01
		治疗后	136.34 ± 30.71*	142.68 ± 18.59*	832.42 ± 60.33*	58.85 ± 5.73*
治疗	49	治疗前	103.62 ± 19.15	115.25 ± 15.56	715.82 ± 43.65	68.53 ± 5.48
		治疗后	123.70 ± 27.54* <sup>▲</sup>	134.29 ± 16.77* <sup>▲</sup>	801.85 ± 58.62* <sup>▲</sup>	61.15 ± 5.04* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清 TK1、TPS 和 miR-132 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum TK1, TPS and miR-132 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	TK1/(pmol·L <sup>-1</sup> )	TPS/(ng·L <sup>-1</sup> )	miR-132
对照	49	治疗前	2.61 ± 0.89	313.15 ± 50.36	0.48 ± 0.14
		治疗后	1.77 ± 0.72*	276.95 ± 39.84*	0.70 ± 0.24*
治疗	49	治疗前	2.48 ± 0.96	321.19 ± 45.62	0.45 ± 0.15
		治疗后	1.48 ± 0.67* <sup>▲</sup>	257.45 ± 33.48* <sup>▲</sup>	0.83 ± 0.27* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组 QLQ-C30 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	QLQ-C30 评分	
		治疗前	治疗后
对照	49	91.89 ± 8.53	69.28 ± 7.22*
治疗	49	93.65 ± 7.42	65.79 ± 6.83*▲

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 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	脱发			肝功能受损			白细胞减少		
		I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%
对照	49	10	3	26.53	8	1	18.37	18	3	42.86
治疗	49	3	1	8.16	6	0	12.24	16	2	36.73

  

组别	n/例	血小板减少			贫血			胃肠道反应		
		I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%
对照	49	6	1	14.29	11	3	28.57	17	3	40.82
治疗	49	4	0	8.16	10	2	24.49	14	3	34.69

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

者在接受含蒽环类药物的化疗方案治疗时,有一半以上患者左心室功能、结构会发生改变,心功能出现异常,且在第 1 次使用后心肌损伤即可出现,呈不可逆进行性加重,影响患者生存质量<sup>[11]</sup>。因此临床仍需优化治疗方案,减轻心脏毒性。新型蒽环类药物多柔比星脂质体在 1995 年于美国问世,其通过在多柔比星外层裹上一层脂质体,再以聚乙二醇长链分子修饰,具有保留或提高疗效、毒性小等优势,已在美国、欧洲先后批准用于治疗艾滋病相关的多发性骨髓瘤、卵巢癌、卡波西肉瘤、转移性乳腺癌等<sup>[12-13]</sup>。国外有研究指出,与传统多柔比星相比,多柔比星脂质体可使心脏毒性风险降低 7 倍,同时多柔比星累积剂量在 500 mg/m<sup>2</sup> 时,继续使用多柔比星脂质体仍可保证用药安全性<sup>[14]</sup>。基于此,本研究分别采用 TAC 方案、改良多柔比星脂质体 TAC 方案治疗 HER2 阴性乳腺癌患者发现,治疗组疾病控制率 85.71% 较对照组 67.35% 高,治疗后治疗组 LVEF 较对照组高, cTnI、CK、CK-MB、脱发发生率较对照组低 ( $P < 0.05$ ),由此说明相较于传统 TAC 方案,采用改良多柔比星脂质体 TAC 方案

### 3 讨论

TAC 方案为治疗 HER2 阴性乳腺癌的最常用化疗方案,其由多柔比星、多西他赛、环磷酰胺组成,均具有显著抗肿瘤效果,其中多柔比星属蒽环类药物,是一种非特异性细胞周期药物,能抑制 DNA、RNA 合成,发挥细胞毒性作用,其剂量与效果呈线性关系,剂量越多,疗效越好,但同样不良反应也越高,最常见为心脏毒性,其具有累积性,因此限制了多柔比星的长期使用<sup>[9-10]</sup>。有研究指出,癌症患

治疗 HER2 阴性乳腺癌效果更为显著,可减轻心肌损伤,安全性更高。多柔比星脂质体经结构修饰后,其药代动力学特征相较于多柔比星发生明显变化,半衰期延长至 55~70 h,同时血浆中的多柔比星以脂质体形式存在,且在同等剂量下,与多柔比星相比,多柔比星以脂质体在血浆中浓度更高;此外,肿瘤组织由于微血管排列紊乱、不规则扩张,因此血管内皮细胞疏松、不连续间隙可达 0.4~0.5 μm,因此脂质体多柔比星能从血管渗透至肿瘤内部,加之肿瘤内缺乏功能性淋巴引流,使脂质体药物在病灶内被动蓄积、富集,发挥强滞留、高通透性效应,进而药物持续聚集在肿瘤组织,使病灶中具有更高的药物浓度,从而有效杀死肿瘤细胞,同时减轻其他组织毒性<sup>[15-16]</sup>。动物实验指出,荷瘤裸鼠在注射多柔比星脂质体 72 h 后,在体内药物浓度分布由高到低分别为肝、血浆、肿瘤、皮肤、心脏,其中皮肤药物浓度较肿瘤中少 20% 作用,而心脏中药物浓度仅为肿瘤的 25% 左右<sup>[17]</sup>。由此证实多柔比星脂质体可有效降低心脏、皮肤等药物浓度,提升肿瘤内药物浓度,增加肿瘤靶向性,进而更有利于发挥抗

肿瘤作用,减轻心肌损伤,安全性更高。

血清 CA19-9、CEA、CA15-3 均为与乳腺癌发生发展密切相关的肿瘤标志物,通过监测其水平变化可评估病情程度和治疗效果<sup>[18]</sup>。本研究数据显示,治疗后治疗组血清 CA19-9、CEA、CA15-3 水平较对照组低 ( $P < 0.05$ ),进一步证实改良多柔比星脂质体 TAC 方案治疗的良好疗效,这可能与多柔比星脂质体可在肿瘤组织中大量聚集,进而发挥良好的治疗效果。此外,治疗后治疗组 QLQ-C30 评分较对照组低 ( $P < 0.05$ )。由于相同条件下,多柔比星脂质体可躲避单核吞噬细胞吞噬作用,使肿瘤组织中的有效浓度升高,滞留时间延长,更加彻底、全面的杀伤肿瘤细胞,因此复发、转移率更低,同时毒副反应较少,有助于提升生活质量<sup>[19]</sup>。

研究指出,TK1 为机体嘧啶循环系统中的关键酶,作为 DNA 合成的重要材料,与肿瘤细胞生长、增殖密切相关<sup>[20]</sup>; TPS 属于上皮类肿瘤分子标志物,可反映肿瘤细胞增殖活性<sup>[21]</sup>; miR-132 可阻断某些蛋白激酶信号通路,从而抑制肿瘤细胞增殖<sup>[22]</sup>。本研究创新性发现,治疗后治疗组血清 TK1、TPS 水平较对照组低,miR-132 较对照组高 ( $P < 0.05$ ),可见改良多柔比星脂质体 TAC 方案可调节血清 TK1、TPS、miR-132 水平,进而发挥抗肿瘤效果,这可能是治疗组效果显著的原因之一,但具有相关机制尚未明确,可作为后续研究重点。

综上所述,采用改良多柔比星脂质体 TAC 方案治疗 HER2 阴性乳腺癌患者相较于传统 TAC 方案效果更佳,可通过调节血清 TK1、TPS、miR-132 水平发挥抗肿瘤效果,降低肿瘤标志物水平,能有效减轻心肌损伤,提高生活质量,是一种安全有效的治疗方式。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 师金,梁迪,李道娟,等.全球女性乳腺癌流行情况研究[J].中国肿瘤,2017,26(9):683-690.  
 [2] Yang K, Kim H, Choi D H, et al. Optimal radiotherapy for patients with internal mammary lymph node metastasis from breast cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 16.  
 [3] John P, Osani M C, Kodali A, et al. Comparative effectiveness of adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: A network Meta-analysis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(1): e22-e37.  
 [4] 胡夕春,张剑,陈德滇,等.中国蒽环类药物治疗乳腺

癌专家共识[J].中国肿瘤临床,2018,45(3):120-125.  
 [5] 吕一骏,陈娅娅,吴伟主.脂质体多柔比星联合环磷酰胺与表柔比星联合环磷酰胺治疗晚期乳腺癌的效果比较[J].现代实用医学,2018,30(2):183-185.  
 [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(2017年版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):695-759.  
 [7] 张百红,岳红云.实体瘤疗效评价标准简介[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(11):845-847.  
 [8] Aaronson N K, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5): 365-376.  
 [9] 薛梦圆,刘柳荫,谷元廷.聚乙二醇多柔比星脂质体与表柔比星在乳腺癌新辅助化疗中的疗效比较[J].河南医学研究,2021,30(13):2353-2357.  
 [10] Nohara Y, Ono S, Tanaka M, et al. Comparison of the incidence of febrile neutropenia in doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and docetaxel/cyclophosphamide (TC) perioperative chemotherapies for primary breast cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020, 47(11): 1589-1591.  
 [11] 张艳蕊.蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性及其防治分析[J].心血管康复医学杂志,2019,28(2):207-211.  
 [12] Yao J, Pan S B, Fan X, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as neoadjuvant therapy for stage II-III locally advanced breast cancer[J]. *J Chemother*, 2020, 32(4): 202-207.  
 [13] Ansari L, Shiehzadeh F, Taherzadeh Z, et al. The most prevalent side effects of pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in women with metastatic breast cancer: A systematic review of clinical trials[J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(5): 189-193.  
 [14] Verma S, Dent S, Chow B J, et al. Metastatic breast cancer: The role of pegylated liposomal doxorubicin after conventional anthracyclines[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(5): 391-406.  
 [15] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组.聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理中国专家共识(2020版)[J].中华肿瘤杂志,2020,42(8):617-623.  
 [16] 李南林,张强,刘红.多柔比星脂质体治疗乳腺癌青海会议专家共识[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(19):1405-1409.  
 [17] 张颖,马玉奎,戴晓莉.多柔比星脂质体注射液与多柔比星注射液大鼠重复给药毒性的比较[J].中国比较医学杂志,2016,26(6):23-27.  
 [18] 刘一雄,郝跃文.血浆 ER、PR、VEGF、CA15-3、CA125 及 CEA 联合检测在乳腺癌预后评估中的作用[J].山

- 东医药, 2018, 58(25): 60-62.
- [19] 杨清默, 黄于凡, 陈双龙, 等. 聚乙二醇多柔比星脂质体及表柔比星在乳腺癌新辅助化疗中的应用比较 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(8): 1221-1224.
- [20] McCartney A, Malorni L. Thymidine kinase-1 as a biomarker in breast cancer: Estimating prognosis and early recognition of treatment resistance [J]. *Biomark Med*, 2020, 14(7): 495-498.
- [21] Svobodova S, Kucera R, Fiala O, *et al.* CEA, CA 15-3, and TPS as prognostic factors in the follow-up monitoring of patients after radical surgery for breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 465-469.
- [22] Wang D, Ren J, Ren H, *et al.* microRNA-132 suppresses cell proliferation in human breast cancer by directly targeting FOXA1 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(1): 124-131.

[责任编辑 金玉洁]