

乌苯美司联合卡培他滨和洛铂治疗转移性乳腺癌的临床研究

郑林静¹, 陈蓉艳²

1. 开封市肿瘤医院 药剂科, 河南 开封 475003

2. 开封市肿瘤医院 肿瘤内科, 河南 开封 475003

摘要: **目的** 探讨乌苯美司胶囊联合卡培他滨片和注射用洛铂治疗转移性乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2018年3月在开封市肿瘤医院治疗的转移性乳腺癌患者78例,根据用药方案的差别分为对照组(39例)和治疗组(39例)。对照组静脉滴注注射用洛铂,50 mg/m²加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d,3周为1个疗程,同时口服卡培他滨片,1.0 g/次,2次/d,连续服用2周,停1周,3周为1个疗程;治疗组在对照组基础上口服乌苯美司胶囊,10 mg/次,3次/d。两组患者均连续治疗两个疗程。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者肿瘤标志物水平、血管内皮生长因子水平、生活质量评分和T淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率和临床获益率分别为43.59%、71.79%,均分别显著低于治疗组的69.23%、87.18%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清血清癌胚抗原(CEA)、糖蛋白125(CA125)、糖蛋白153(CA153)、糖蛋白199(CA199)、血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)、血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3)水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组这些指标水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组QLQ-C30和FACT-B量表评分明显升高($P < 0.05$),且治疗组生活质量评分明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高($P < 0.05$),CD8⁺水平显著降低($P < 0.05$),且治疗组T淋巴细胞亚群水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 乌苯美司胶囊联合卡培他滨片和注射用洛铂治疗转移性乳腺癌能够显著降低机体肿瘤标志物水平,提高免疫功能,促进患者生活质量提高。

关键词: 乌苯美司胶囊;卡培他滨片;注射用洛铂;转移性乳腺癌;肿瘤标志物;血管内皮生长因子;生活质量评分

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)05-1510-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.053

Clinical study on ubenimex combined with capecitabine and lovastatin in treatment of metastatic breast cancer

ZHENG Lin-jing¹, CHEN Rong-yan²

1. Department of Pharmacy, Kaifeng Cancer Hospital, Kaifeng 475003, China

2. Department of Internal Medicine-Oncology, Kaifeng Cancer Hospital, Kaifeng 475003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ubenimex combined with capecitabine and lovastatin in treatment of metastatic breast cancer. **Methods** Patients (78 cases) with metastatic breast cancer in Kaifeng Cancer Hospital from March 2015 to March 2018 were divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Lobaplatin for injection, 50 mg/m² added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. At the same time they were po administered with Capecitabine Tablets, 1 g/time, twice daily, continuous administered for 2 weeks, and stop for 1 week, 3 weeks as a course of treatment. Patients in the treatment group were po administered with Ubenimex Capsules on the basis of the control group, 10 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 courses of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the tumor markers levels, the vascular endothelial growth factor levels, the quality of life and the levels of T lymphocyte subsets in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and clinical benefit rate in the control group were 43.59% and 71.79%, which were significantly lower than 69.23% and 87.18% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum CEA, CA125, CA153, CA199, VEGF-A, VEGF-C, and VEGFR-3 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2018-10-26

作者简介: 郑林静(1970—),女,副主任药师,主要从事医院药学工作。E-mail: tpya4395786jiao@163.com

QLQ-C30 and FACT-B scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but $CD8^+$ were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of T lymphocyte subsets in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ubenimex combined with capecitabine and lovastatin can significantly reduce the level of tumor markers in treatment of metastatic breast cancer, improve the immune function and promote the quality of life.

Key words: Ubenimex Capsules; Capecitabine Tablets; Lobaplatin for injection; metastatic breast cancer; tumor markers; vascular endothelial growth factor; quality of life scores

乳腺癌是乳腺科常见的一种恶性肿瘤, 5年内有20%~60%的乳腺癌发生转移, 并且有50%患者发生肝转移^[1]。有研究指出乳腺癌在发生肝转移后其中位生存时间为24~33个月, 临床对其治疗的目的在于抑制肿瘤进展、延长患者生存时间、提高患者生活质量^[2]。洛铂可阻碍肿瘤细胞DNA的复制和转录过程, 从而对肿瘤细胞周期进行干扰, 发挥抑制肿瘤生长的作用^[3]。卡培他滨在体内转化为具有细胞毒性的5-氟尿嘧啶, 进而抑制肿瘤细胞分裂及DNA合成^[4]。乌苯美司可干扰肿瘤细胞的代谢, 抑制肿瘤细胞增生, 使肿瘤细胞凋亡, 并激活人体细胞免疫功能, 刺激细胞因子生成和分泌, 促进抗肿瘤效应细胞的产生和增殖^[5]。因此, 本研究对转移性乳腺癌患者采用乌苯美司胶囊联合卡培他滨片和注射用洛铂进行治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年3月—2018年3月在开封市肿瘤医院进行治疗的78例转移性乳腺癌患者为研究对象, 均符合转移性乳腺癌诊断标准^[6], 且取得知情同意。年龄36~72岁, 平均年龄(56.84±1.32)岁; 淋巴结转移21例, 肺部转移24例, 肝脏转移25例, 骨组织转移8例。

排除标准 预计生存期低于3月者; 伴有严重肝肾功能不全者; 正在接受其他方案治疗者; 对研究药物过敏者; 伴有造血系统及凝血功能异常者; 伴有自身免疫系统疾病者; 伴有精神障碍者; 未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用洛铂由海南长安国际制药有限公司生产, 规格10 mg/支, 产品批号150205、160409、170509; 卡培他滨片由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格0.5 g/片, 产品批号150207、160403、170508; 乌苯美司胶囊由成都苑东生物制药股份有限公司生产, 规格10 mg/粒, 产品批号150109、

160307、170605。

1.3 分组及治疗方法

根据用药方案的差别分为对照组(39)例和治疗组(39)例, 其中对照组患者年龄36~70岁, 平均年龄(56.72±1.6)岁; 淋巴结转移10例, 肺部转移11例, 肝脏转移13例, 骨组织转移5例。治疗组患者年龄36~72岁, 平均年龄(56.95±1.47)岁; 淋巴结转移11例, 肺部转移13例, 肝脏转移12例, 骨组织转移3例。两组患者一般资料间比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

所有患者均给以补充维生素、抗过敏、止吐等基础治疗。对照组静脉滴注注射用洛铂, 50 mg/m²加入5%葡萄糖注射液250 mL, 1次/d, 3周为1个疗程, 同时口服卡培他滨片, 1.0 g/次, 2次/d, 连续服用2周, 停1周, 3周为1个疗程; 治疗组在对照组基础上口服乌苯美司胶囊, 10 mg/次, 3次/d。两组患者均连续治疗两个疗程后进行效果比较。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全缓解(CR): 患者所有靶病灶完全消失, 所有病理淋巴结直径减少至10 mm以下; **部分缓解(PR):** 靶病灶直径之和较基线水平减少30%以上; **进展(PD):** 以在治疗过程中全部测量的靶病灶直径之和的最小值为参照, 靶病灶直径之和相对增加20%以上, 并且直径之和的绝对值至少增加5 mm, 或有新病灶出现; **稳定(SD):** 靶病灶减小的程度未达到PR, 增加的程度也未达到PD水平。

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

临床获益率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 QLQ-C30 量表评分^[8] 共30个项目, 总分100分, 分数越高, 生活质量越好。

1.5.2 FACT-B 量表评分^[9] 该量表涉及生理状况等5个方面, 有36项内容, 5级评分, 对应0~4分, 总得分越高, 相应生命质量越好。

1.5.3 肿瘤标志物 采用电化学发光法检测两组治

疗前后血清癌胚抗原(CEA)、糖蛋白 125(CA125)、糖蛋白 199(CA199)、糖蛋白 153(CA153)水平,所有试剂盒均购于上海将来实业股份有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.4 血管内皮生长因子 采用 ELISA 法测定血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)、血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3)水平,所有试剂盒均购于武汉博士康生物工程有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.5 T 淋巴细胞亚群 应用流式细胞仪,采用荧光分子标记法测定 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺值。

1.6 不良反应

毒副作用应用 CTCAEv 4.0 评定^[10]。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件,两组肿瘤标志物水平、淋巴细胞亚群水平、血管内皮生长因子水平、QLQ-C30 量表评分、FACT-B 评分对比行 *t* 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,ORR、CBR 对比行用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者 CR 2 例,PR 15 例,SD 11 例,PD 11 例,ORR 为 43.59%,CBR 为 71.79%;治疗组患者 CR 5 例,PR 22 例,SD 7 例,PD 5 例,ORR 为 69.23%,CBR 为 87.18%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗后,两组血清 CEA、CA125、CA153、CA199 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组 CEA、CA125、CA153、CA199 水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血管内皮生长因子水平比较

治疗后两组 VEGF-A、VEGF-C、VEGFR-3 显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组这些指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组生活质量评分比较

与治疗前对比,治疗后两组 QLQ-C30 和 FACT-B 量表评分明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组生活质量评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗后,两组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高,CD8⁺水平显著降低,同组治疗前后比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者 T 淋巴细胞亚群水平明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组不良反应比较

两组均在胃肠道反应、骨髓抑制、皮疹和转氨酶升高等方面存在不同程度的不良反应,但两组不良反应发生率上比较差异均无统计学意义,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	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	39	2	15	11	11	43.59	71.79
治疗	39	5	22	7	5	69.23*	87.18*

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

表 2 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	CEA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CA125/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	CA135/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	CA199/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	39	治疗前	56.38 ± 9.76	43.79 ± 3.57	49.98 ± 3.67	93.39 ± 7.65
		治疗后	21.48 ± 4.62*	15.63 ± 1.54*	20.54 ± 2.46*	34.56 ± 3.69*
治疗	39	治疗前	56.36 ± 9.73	43.75 ± 3.53	49.94 ± 3.62	93.37 ± 7.63
		治疗后	12.27 ± 4.53* [▲]	11.34 ± 1.46* [▲]	13.14 ± 2.32* [▲]	21.24 ± 3.54* [▲]

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3 两组血管内皮生长因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on vascular endothelial growth factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF-A/(pg·mL ⁻¹)	VEGF-C/(pg·mL ⁻¹)	VEGFR-3/(pg·mL ⁻¹)
对照	39	治疗前	103.78 ± 12.61	757.26 ± 38.45	762.23 ± 57.25
		治疗后	75.49 ± 7.52*	563.64 ± 25.47*	583.47 ± 34.56*
治疗	39	治疗前	103.72 ± 12.58	757.24 ± 38.43	762.21 ± 57.23
		治疗后	52.63 ± 7.45* [▲]	434.87 ± 25.36* [▲]	402.94 ± 34.46* [▲]

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 两组生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on quality of life scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	QLQ-C30		FACT-B	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	52.89 ± 6.45	62.34 ± 7.35*	80.86 ± 9.72	89.96 ± 11.23*
治疗	39	52.86 ± 6.42	74.57 ± 7.38* [▲]	81.13 ± 9.46	93.42 ± 10.98* [▲]

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5 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on the levels of T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	39	治疗前	61.29 ± 8.38	26.34 ± 5.46	33.58 ± 6.87	0.76 ± 0.74
		治疗后	69.24 ± 9.69*	33.73 ± 1.28*	30.41 ± 2.48*	1.11 ± 0.52*
治疗	39	治疗前	61.26 ± 8.36	26.32 ± 5.43	33.56 ± 6.85	0.78 ± 0.79
		治疗后	76.35 ± 9.72* [▲]	39.82 ± 1.25* [▲]	25.27 ± 2.52* [▲]	1.58 ± 0.50* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应			骨髓抑制		
		0级/例	I-II/例	III-IV/例	0级/例	I-II/例	III-IV/例
对照	39	14	7	0	13	9	1
治疗	39	12	8	1	10	7	0

组别	n/例	皮疹			转氨酶升高		
		0级/例	I-II/例	III-IV/例	0级/例	I-II/例	III-IV/例
对照	39	11	15	5	23	14	1
治疗	39	9	12	2	21	12	0

3 讨论

转移性乳腺癌是女性恶性肿瘤中最为常见的一种,在女性肿瘤疾病中占据第一位,其中有50%的乳腺癌患者伴有不同程度的转移,给临床治疗带来极大困难。当前临床主要治疗手段是化疗,可有效

缓解病痛,延长生存时间,但对药物的选择仍有很大的争议^[1]。洛铂可阻碍肿瘤细胞DNA复制和转录,从而对肿瘤细胞周期进行干扰,发挥抑制肿瘤生长的作用^[3]。卡培他滨为口服细胞毒性制剂,其可在体内转化为具有细胞毒性的5-氟尿嘧啶,进而

抑制肿瘤细胞分裂及 DNA 合成^[4]。乌苯美司可干扰肿瘤细胞的代谢,抑制肿瘤细胞增生,使肿瘤细胞凋亡,并激活人体细胞免疫功能,刺激细胞因子的生成和分泌,促进抗肿瘤效应细胞的产生和增殖^[5]。

CEA、CA199 是消化道肿瘤诊断常用的一个标志物,其在乳腺癌患者重也呈高表达^[12]。CA125 为肿瘤标志物抗原在乳腺癌患者血清中呈高表达状态,CA153 是诊断乳腺癌的一个特异性标志物^[13]。本研究中,治疗后两组血清 CEA、CA125、CA153、CA199 表达水平均显著降低,且治疗组降低程度更明显,说明乌苯美司胶囊联合卡培他滨片和注射用洛铂治疗转移性乳腺癌,可有效降低机体肿瘤标志物水平。VEGF 是一种促血管生成因子,其在肿瘤的血管生成中起着重要作用,有研究指出,在转移性乳腺癌患者中 VEGF-A、VEGF-C、VEGFR-3 均呈异常高表达水平^[14-15]。本研究中,治疗后两组血清 VEGF-A、VEGF-C、VEGFR-3 水平均显著降低,且治疗组降低程度更明显,说明乌苯美司胶囊联合卡培他滨片和注射用洛铂治疗转移性乳腺癌可有效降低机体血管内皮细胞生长因子水平。此外,经治疗,治疗组 ORR、CBR 分别为 69.23% 和 87.18%,对照组分别为 43.59% 和 71.79%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 QLQ-C30 量表评分、FACT-B 量表评分明显改善,且治疗组改善程度更显著。治疗后,两组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高,而 CD8⁺ 水平显著降低,且治疗组改善更明显。

综上所述,乌苯美司胶囊联合卡培他滨片和注射用洛铂治疗转移性乳腺癌能够显著降低机体肿瘤标志物水平,提高机体免疫功能,降低血管内皮生长因子水平,促进患者生活质量提高,有着很好临床应用价值。

参考文献

- [1] Dick S A, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 159-176.
- [2] Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, *et al*. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(2): 169-176.
- [3] 赖树清, 须 媚. 抗肿瘤药洛铂 (lobaplatin) [J]. *世界临床药物*, 2005, 26(5): 315.
- [4] 安富荣, 戈升荣, 祝德秋. 卡培他滨的药理特性及临床应用进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2002, 21(8): 503-507.
- [5] 任 宁, 程维刚, 卫利民. 乌苯美司联合 XEC 化疗方案治疗三阴性乳腺癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1): 128-133.
- [6] 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] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST [J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [8] 孟 琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2005, 14(3): 273-274.
- [9] 万崇华, 张冬梅, 汤学良. 乳腺癌患者生命质量测定量表 FACT-B 中文版介绍 [J]. *中国肿瘤*, 2002, 11(6): 318-320.
- [10] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(2): 142-144.
- [11] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [12] 冯万锐, 苗立群. 乳腺癌患者血清肿瘤标志物的变化及意义 [J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(8): 66-67.
- [13] 南永刚, 许建林, 李 楠, 等. CA153、CA125 联合 HER-2 检测在乳腺癌各临床分期诊断中的应用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(19): 3070-3073.
- [14] 刘丽娜. 乳腺癌 VEGF-C 和 VEGFR-3 表达与淋巴结转移关系 [J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(8): 29-30.
- [15] 周 源, 刘新梅. VEGF-A 在乳腺癌中的新认知及进展 [J]. *海南医学*, 2015, 26(5): 696-699.