

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.12.027

二甲双胍联合多西他赛治疗乳腺癌并2型糖尿病临床研究^{*}

高伟聪,李 丽,张中华,朱向辉,刘素巧

(河北省石家庄市第二医院检验科,河北 石家庄 052360)

摘要:目的 探讨二甲双胍联合多西他赛治疗乳腺癌并2型糖尿病的临床效果及对患者血清相关因子的影响。方法 选择医院2015年3月至2016年3月收治的乳腺癌并2型糖尿病患者76例,按治疗方法的不同分为对照组和试验组,各38例。两组患者均予多西他赛,试验组患者在此基础上予二甲双胍。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后血清糖化血红蛋白(HbA_{1c})、癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)、视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平和胱天蛋白酶-3(Caspase-3)表达水平显著降低,胱天蛋白酶-9(Caspase-9)表达水平显著升高($P < 0.05$),且试验组显著优于对照组($P < 0.05$);试验组临床受益率为94.74%,显著高于对照组的78.95%($P < 0.05$);两组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 二甲双胍联合多西他赛治疗乳腺癌合并2型糖尿病可提高临床受益率,改善HbA_{1c}、CEA、VEGF、RBP4、Caspase-3及Caspase-9水平,且不增加不良反应。

关键词:二甲双胍;多西他赛;乳腺癌;2型糖尿病;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977.1⁺5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)12-0081-03

Clinical Study on Metformin Combined with Docetaxel in the Treatment of Patients with Breast Cancer Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus

GAO Weicong, LI Li, ZHANG Zhonghua, ZHU Xianghui, LIU Suqiao

(Department of Clinical Laboratory, Shijiazhuang Second Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 052360)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of metformin combined with docetaxel in the treatment of patients with breast cancer complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its effect on serum related factors. **Methods** Totally 76 patients with breast cancer complicated with T2DM admitted to our hospital from March 2015 to March 2016 were selected and divided into the control group and the experimental group according to different treatment methods, 38 cases in each group. The patients in the two groups were given docetaxel, on this basis, the patients in the experimental group were given metformin. **Results** Compared with before treatment, the levels of serum glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor

^{*}基金项目:2017年河北省石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目[171461463]。

第一作者:高伟聪,大学本科,主管检验师,研究方向为临床检验技术,(电子信箱)771297128@qq.com。

间长,后者起效快,适用于控制人餐后血糖高峰^[12]。三药共用,可产生协同作用,有效改善各指标,提高疗效。本研究结果还显示,两组不良反应发生率差异无统计学意义。

综上所述,地特胰岛素联合二甲双胍及门冬胰岛素治疗2型糖尿病,可有效改善患者胰岛素功能及血糖指标,且不增加不良反应。但本研究样本量较小,也未行长期随访,尚需展开进一步研究,以探讨该联合疗法对2型糖尿病的治疗价值。

参考文献:

- [1] 王 华. 沙格列汀联合甘精胰岛素治疗血糖控制不佳2型糖尿病疗效及对血糖波动的影响[J]. 中国药业,2017,26(8):40-43.
- [2] 肖 康,冯其乡. 二甲双胍联合西格列汀治疗2型糖尿病伴代谢综合征疗效评价[J]. 中国药业,2018,27(7):47-49.
- [3] 焦秀芹,贾艳芳,谢 瑾. 门冬胰岛素泵注治疗妊娠期糖尿病61例临床观察[J]. 中国药业,2018,27(10):22-25.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [5] 蒋 升. 2017年ACP《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》解读[J]. 中国全科医学,2017,20(33):4091-4095.
- [6] 朱伟宏,袁月星. 地特胰岛素治疗老年2型糖尿病疗效和安全性[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(7):840-842.
- [7] 王艳妮,段建芳,彭 燕,等. 老年2型糖尿病患者应用二甲双胍的疗效及安全性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(1):16-20.
- [8] LAI Y, SUN C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer[J]. Oncology Letters, 2018, 15(2):2173-2178.
- [9] 贺中正,王 宏,龙乾发,等. 血清Vaspin与2型糖尿病合并颈动脉粥样硬化病变的关系[J]. 海南医学,2017,28(13):2080-2082.
- [10] 张 倩,李际敏,李琳娜,等. 不同糖化血红蛋白水平的新诊断2型糖尿病患者胰岛功能的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(2):108-112.
- [11] 赵 涛,乐 静,李传静,等. 二甲双胍对2型糖尿病胰岛素抵抗患者糖脂代谢及脂肪因子的影响[J]. 安徽医药,2016,20(7):1382-1385.
- [12] BHARGAVA A, CHAN V, KIMBALL ES, et al. Effects of Age on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated with Insulin Detemir: A Post-Hoc Analysis of the PREDICTIVE™ 303 Study[J]. Drugs & Aging, 2016, 33(2):135-141.

(收稿日期:2018-08-21)

(VEGF), retinol binding protein 4(RBP4) and Caspase-3 in the two groups were significantly lower after treatment, while the levels of Caspase-9 in the two groups were significantly higher after treatment, and those in the experimental group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The clinical benefit rate of the experimental group was 94.74%, which was significantly higher than 78.95% of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Metformin combined with docetaxel in the treatment of with breast cancer complicated with T2DM can increase the clinical benefit rate, improve the levels of HbA_{1c}, CEA, VEGF, RBP4, Caspase-3 and Caspase-9 without increasing the adverse reactions.

Key words: metformin; docetaxel; breast cancer; type 2 diabetes mellitus; clinical effect

乳腺癌与糖尿病紧密相关, 2型糖尿病女性乳腺癌患病率较一般女性高 20.0%, 乳腺癌合并 2 型糖尿病患者预后也较一般乳腺癌患者差^[1]。二甲双胍可通过增加肝脏胰岛素敏感性、抑制肝脏糖异常增加等降低血糖与胰岛素水平^[2]。多西他赛为乳腺癌化学治疗(简称化疗)常用药物, 可促进小管聚合成微管, 并破坏微管网状结构, 从而达到抗肿瘤的效果^[3]。医院近年来以二甲双胍联合多西他赛治疗乳腺癌合并 2 型糖尿病, 疗效较好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准: 乳腺癌参照《乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)》^[4]诊断; 2 型糖尿病参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[5]诊断。

纳入标准: 符合乳腺癌及 2 型糖尿病诊断标准; 预计生存期限长于 6 个月; 有可测量病灶。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

排除标准: 双侧乳腺癌、脑转移、骨转移; 1 型糖尿病; 合并其他严重器官、系统疾病; 长期使用雌激素; 对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组: 选取医院 2015 年 3 月至 2016 年 3 月收治的乳腺癌合并 2 型糖尿病患者 76 例(均为女性), 按治疗方法的不同分为对照组和试验组, 各 38 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n=38$)

组别	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	TNM 分期(例)			病理类型(例)			
		I 期	II 期	III 期	浸导	浸叶	浸乳	黏腺
对照组	62.13 $\pm$ 7.69	14	16	8	10	9	12	7
试验组	63.42 $\pm$ 6.85	13	17	8	9	10	13	6
t/χ^2 值	0.021	0.009			0.171			
P 值	0.652	0.868			0.702			

注: 浸导指浸润性导管癌, 浸叶指浸润性小叶癌, 浸乳指浸润性乳头状癌, 黏腺指黏液腺癌。

1.2 方法

两组患者均予多西他赛注射液(上海创诺制药有限公司, 国药准字 H20113165, 规格为每支 0.5 mL: 20 mg) 70.0 mg/m², 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴

注, 60 min 内滴完, 每天 1 次, 21 d 为 1 个周期, 化疗期间常规予以控血糖、预防不良反应等治疗, 共治疗 2 个周期。试验组患者加服盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023371, 规格为每片 0.85 g), 初始剂量每日 1.70 g, 持续 4 周末达到血糖控制目标者, 增加剂量至每日 2.55 g, 持续 6 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标: 治疗前后采集患者血液标本, 以 GB-90SL 型糖化血红蛋白仪(日本车东株式会社)测定糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平, 以免疫组织化学法测定癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)水平, 以酶联免疫吸附法测定视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平, 以免疫组化法测定胱天蛋白酶-3(Caspase-3)及胱天蛋白酶-9(Caspase-9)表达水平。

疗效判定: 病灶全部消失, 且 1 个月以上未见新病灶为完全缓解(CR); 病灶较化疗前缩小 1/2 且无病灶增大为部分缓解(PR); 病灶无缩小或增大为稳定(SD); 病灶较治疗前增大 1/4, 或可见新病灶为进展(PD)^[6]。临床受益 = CR + PR + SD。

不良反应: 观察患者恶心呕吐、血小板及中性粒细胞计数下降、头晕头痛、脱发、肝肾功能受损等发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

乳腺癌为常见恶性肿瘤, 多发于女性, 近年来发病率不断提升, 且向年轻化发展。其死亡率为 9.63/10 万, 在女性癌症死亡原因中排第 6 位。2 型糖尿病可导致代谢紊乱, 其与多种恶性肿瘤存在关联性, 二者有共同的危险因素, 且 2 型糖尿病可通过多方面机制影响肿瘤的发生、发展^[7]。基于此, 近年来临床治疗乳腺癌时, 逐渐重视乳腺癌与 2 型糖尿病的关系, 联用控糖、抗癌药物治疗乳腺癌合并 2 型糖尿病。

二甲双胍可显著降低 2 型糖尿病患者的血糖、HbA_{1c} 水平^[8]。多西他赛为植物类抗肿瘤药物, 可作用

表2 两组患者 HbA_{1c}, CEA, VEGF, RBP4 水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 38$)

组别	HbA _{1c} (%)		CEA(ng/mL)		VEGF(pg/mL)		RBP4(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.58 ± 1.23	7.12 ± 1.32 [#]	12.97 ± 1.35	7.16 ± 0.34 [#]	267.68 ± 4.52	156.42 ± 3.21 [#]	35.56 ± 2.24	30.36 ± 2.12 [#]
试验组	9.56 ± 1.20	5.36 ± 1.18 [#]	12.98 ± 1.33	5.02 ± 0.17 [#]	267.69 ± 4.53	125.20 ± 3.16 [#]	35.55 ± 2.23	29.72 ± 2.11 [#]
t 值	0.195	17.271	-0.088	15.388	-0.116	25.535	0.096	19.864
P 值	0.431	0.001	0.372	0.003	0.428	0.000	0.271	0.000

注:与本组治疗前比较,[#]P < 0.05。表3同。

表3 两组患者 Caspase-3 和 Caspase-9 表达水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 38$)

组别	Caspase-3		Caspase-9	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	152.88 ± 5.33	141.52 ± 3.25 [#]	125.71 ± 4.33	139.92 ± 3.45 [#]
试验组	152.89 ± 5.34	132.46 ± 3.17 [#]	125.72 ± 4.34	147.46 ± 2.37 [#]
t 值	-0.012	21.387	-0.016	22.736
P 值	0.517	0.000	0.674	0.000

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), n = 38]

组别	CR	PR	SD	PD	临床受益
对照组	5(13.16)	16(42.11)	9(23.68)	8(21.05)	30(78.95)
试验组	11(28.95)	20(52.63)	5(13.16)	2(5.26)	36(94.74) [*]

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.145, ^*P = 0.042 < 0.05$ 。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 38]

组别	恶心呕吐	血小板计数下降	中性粒细胞减少	头晕头痛	脱发	肝肾功能受损
对照组	7(18.42)	6(15.79)	8(21.05)	9(23.68)	10(26.32)	5(13.16)
试验组	8(21.05)	7(18.42)	7(18.42)	10(26.32)	11(28.95)	6(15.79)
χ^2 值	0.083	0.093	0.085	0.072	0.066	0.106
P 值	0.773	0.743	0.771	0.791	0.797	0.744

于微管、微管蛋白系统,使微管处于稳定状态,抑制肿瘤细胞有丝分裂。李云霞^[9]以多西他赛治疗乳腺癌,临床获益率为 86.21%。本研究中发现,二甲双胍联合多西他赛治疗乳腺癌合并 2 型糖尿病,可降低 HbA_{1c}, CEA, VEGF, RBP4 水平,改善 Caspase-3 及 Caspase-9 表达水平,提升临床受益率,且不增加不良反应。

HbA_{1c} 属葡萄糖游离醛基、血红蛋白游离氨基间的非酶发生缩合产生的物质,直接反映血糖水平^[10]。RBP4 由肝脏进行分泌,属新型脂肪信号源,直接参与 2 型糖尿病的发生与发展^[11]。CEA 和 VEGF 均属常见肿瘤标志物,在肿瘤患者中呈高水平表达。Caspase-3 为细胞凋亡效应因子, Caspase-9 为细胞凋亡激活因子,乳腺癌患者的 Caspase-3 表达水平上升, Caspase-9 表达水平下降^[12]。乳腺癌合并 2 型糖尿病患者接受二甲双胍联合多西他赛治疗时,二甲双胍主要发挥控制血糖作用,可有效降低 HbA_{1c} 和 RBP4 水平,减少高血糖对肿瘤细胞增殖的影响,多西他赛主要发挥抗肿瘤作用,可抑制肿瘤细胞的增殖、转移,二者发挥协同作用,可有效

改善 CEA, VEGF, Caspase-3, Caspase-9 水平,达到提高临床受益率的目的^[13]。此外,本研究结果显示,两组不良反应发生率无显著差异。

综上所述,二甲双胍联合多西他赛治疗乳腺癌合并 2 型糖尿病可提高临床受益率,改善 HbA_{1c}, CEA, VEGF, RBP4, Caspase-3 及 Caspase-9 水平,且不增加不良反应。但此次研究仅为回顾性分析,且样本量较小,未行长期随访,尚需展开多项研究,以进一步探讨二甲双胍联合多西他赛治疗乳腺癌合并 2 型糖尿病的临床价值。

参考文献:

- [1] 刘桂红,周卫华,张玉娜,等. 乳腺癌合并 2 型糖尿病患者的临床病理特征及预后分析[J]. 河北医科大学学报,2016,37(3):249-251.
- [2] 肖康,冯其乡. 二甲双胍联合西格列汀治疗 2 型糖尿病伴代谢综合征疗效评价[J]. 中国药业,2018,27(7):47-49.
- [3] 曹秀霞. 多西他赛联合表柔比星治疗中晚期乳腺癌 45 例临床研究[J]. 中国药业,2017,26(15):54-56.
- [4] 中国抗癌协会. 乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [6] 汪颖,贾卫娟,饶南燕,等. 含卡培他滨方案一线或后线治疗晚期乳腺癌的疗效比较[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(15):1006-1010.
- [7] 高梅娟,张丽杰,于春梅. 抗糖尿病药物与乳腺癌相关性研究[J]. 中国预防医学杂志,2016,17(6):442-446.
- [8] 王艳妮,段建芳,彭燕,等. 老年 2 型糖尿病患者应用二甲双胍的疗效及安全性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(1):16-20.
- [9] 李云霞. 多西他赛治疗紫杉醇耐药乳腺癌的疗效[J]. 现代仪器与医疗,2016,22(4):31-32.
- [10] 张曙晴,李洪彬,张路军,等. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与胰岛素分泌及胰岛素抵抗的关系[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(2):108-111.
- [11] 张景岚,周广朋. 2 型糖尿病胰岛素抵抗与 RBP4、游离脂肪酸临床相关研究[J]. 四川医学,2016,37(9):960-962.
- [12] WU J, CAI Y, LI M, et al. Oxymatrine Promotes S-Phase Arrest and Inhibits Cell Proliferation of Human Breast Cancer Cells in Vitro through Mitochondria-Mediated Apoptosis[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2017, 40(8):1232-1239.
- [13] 王琦,刘玉林,翟爱华,等. 二甲双胍治疗多种类型肿瘤的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床,2016,28(1):68-72.

(收稿日期:2018-08-04)