

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.22.013

乌苯美司联合 TAC 方案治疗三阴性乳腺癌临床研究*

刘婷婷, 许文婷, 吴莉[△]

(新疆医科大学第三临床医学院·新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 观察乌苯美司联合 TAC 方案治疗三阴性乳腺癌(TNBC)的临床疗效。方法 选取医院 2015 年 1 月至 2017 年 6 月收治的 TNBC 患者 168 例,采用随机数字表法分为研究组与对照组,各 84 例。两组患者均给予 TAC 方案治疗,研究组患者加服乌苯美司片,两组均以 21 d 为 1 个疗程,治疗 4 个疗程。结果 研究组总有效率为 94.05%,明显高于对照组的 73.81% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者各项生活质量评分均明显高于治疗前,且研究组明显高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ 和自然杀伤(NK)细胞水平均较治疗前明显升高, CD_8^+ 水平较治疗前明显降低,且研究组均明显优于对照组 ($P < 0.05$);两组毒副作用发生率相当 ($P > 0.05$)。结论 乌苯美司联合 TAC 方案治疗 TNBC 疗效较好,可有效改善患者的临床症状和生活质量,提高免疫功能。

关键词: 三阴性乳腺癌; TAC 方案; 化学治疗; 乌苯美司; 临床疗效; 生活质量; T 淋巴细胞亚群; 自然杀伤细胞

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)22-0035-03

Clinical Study on Ubenimex Combined with TAC Regimen in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer

LIU Tingting, XU Wenting, WU Li

(The Third Affiliated Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of ubenimex combined with TAC regimen in the treatment of triple-negative breast cancer(TNBC). **Methods** Totally 168 patients with TNBC admitted to our Hospital from January 2015 to June 2017 were selected and divided into the study group and the control group according to the random number table method, 84 cases in each group. The patients in the two groups were treated with TAC regimen, on this basis, the patients in the study group were treated with Ubenimex Tablets. Both groups were treated for 4 courses with 21 d as a course. **Results** The total effective rate of the study group was 94.05%, which was higher than 73.81% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the score of life quality in the two groups was higher than that before treatment, and that in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ and NK cells in the two groups were higher than those before treatment, while the level of CD_8^+ in the two groups was lower than that before treatment, and those in the study group were better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of side effects between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Ubenimex combined with TAC regimen in the treatment of patients with TNBC can effectively improve the clinical symptoms, quality of life and the immune function.

Key words: triple-negative breast cancer; TAC regimen; chemotherapy; ubenimex; clinical efficacy; quality of life; T lymphocyte; NK cells

三阴性乳腺癌(TNBC)具有发病率高、肿瘤组织学分级高、侵袭率高、预后差等独特病理表现^[1-2]。由于患者缺乏内分泌治疗或抗人类表皮生长因子受体 2 (HER-2) 靶向治疗的受体,故临床治疗受限。目前,化学治疗(简称化疗)为 TNBC 唯一有效的治疗方法, TAC 是近年来备受认可和推广的化疗方案,但其在降低副反应方面的效果欠佳,影响了疗效和患者的生活质量。乌苯美司具有免疫调节和抗肿瘤作用,广泛用于恶性肿瘤的治疗^[3],并可有效减轻治疗药物的毒副作用,提升疗效并改善患者的生活质量^[4]。本研究中观察了乌苯美司联合 TAC 方案治疗 TNBC 的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 18~70 岁;女性,且为初次、单侧发病;症状和体征均符合《外科学》中乳腺癌的诊断标准^[5],并经乳腺组织病理活检确诊;免疫学检查指标 HER-2、孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)均为阴性;能配合治疗;临床资料完整。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:严重心、肺、肝、肾、脑等脏器功能不全;对本研究拟用药物过敏或不耐受;免疫系统、血液系统等疾病;妊娠期或哺乳期;其他恶性肿瘤;既往进行过抗

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金[2016D01C137]。

第一作者:刘婷婷,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为肿瘤综合治疗及其并发症的处理,(电子信箱)tt007123@126.com。

[△]通信作者:吴莉,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为肿瘤合并肾脏疾病,(电子信箱)2870288613@qq.com。

肿瘤治疗;中途退出。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 1 月至 2017 年 6 月收治的 TNBC 患者 168 例,按随机数字表法分为研究组与对照组,各 84 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($n = 84$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	肿瘤大小 ($\bar{X} \pm s$, cm)	病理类型(例)			肿瘤分级(例)		
			髓样癌	腺癌	浸润性导管癌	T1 级	T2 级	T3 级
研究组	51.02 ± 9.83	2.44 ± 1.20	13	24	47	33	36	15
对照组	50.67 ± 10.16	2.35 ± 1.13	12	27	45	30	37	17
t/χ^2 值	0.227	0.500	0.260			0.282		
P 值	0.821	0.618	0.878			0.868		

1.2 方法

两组患者入院后均嘱清淡饮食、卧床休息、作息规律,予地塞米松片(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44024469,规格为每片 0.75 mg)抗炎抗过敏及保肝、抑酸等营养支持和对症治疗,并予 TAC 方案治疗,即多西他赛(T)注射液(深圳万乐药业有限公司,国药准字 H2006012,规格为每支 1.0 mL:40 mg)75 mg/m² + 注射用盐酸多柔比星(A,山西普德药业股份有限公司,国药准字 H14023143,规格为每支 10 mg)50 mg/m² + 复方环磷酰胺(C)片(天津金世制药有限公司,国药准字 H12021006,规格为每片含环磷酰胺、人参茎叶总皂苷各 50 mg)600 mg/m²,静脉滴注,每日 1 次。研究组患者加服乌苯美司片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H20100144,规格为每片 10 mg),于化疗首日开始服用,每次 30 mg,每日 1 次。两组均以 21 d 为 1 个疗程,持续治疗 4 个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)生活质量评分,采用 SF-36 简量表^[6]统计,包括躯体功能、躯体疼痛、生命活力、睡眠质量、生理职能、心理健康 6 个维度,每项进行百分制评分,得分越高代表生存质量越好;2)免疫细胞水平,抽取两组患者治疗前后的空腹静脉血各 4 mL,采用 FACSCanto II 流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 T 淋巴细胞亚群(包括 CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₄⁺/CD₈⁺等)和自然杀伤(NK)细胞水平,试剂盒购自上海生物工程技术有限公司,严格按试剂

盒说明书操作;3)毒副作用,包括抑制骨髓、中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、口腔黏膜炎、乏力等发生情况。

疗效判定^[7]:目标病灶全部消失,且持续 4 周以上为完全缓解;可测量病灶长径之和减小 30%,且其他病灶无进展或无新病灶出现,为部分缓解;可测量病灶长径之和减小,但未达 30%,或有扩大而未达到 20%,无新恶性病灶发生,为稳定;可测量病灶长径之和扩增 20%以上,或有新病灶产生,病灶扩增前排除完全缓解、部分缓解和稳定,为进展。总有效 = 完全缓解 + 部分缓解。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 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

TNBC 为乳腺癌的特殊类型,因侵袭性强、术后易复发和转移等特点,治疗难度大,预后较差。TAC 方案为目前治疗 TNBC 的有效方法,三类药物均有细胞毒性,其中,多西他赛可阻断肿瘤细胞的快速有丝分裂过程,从而引起受损凋亡;多柔比星作为一种蒽环类抗生素,可直接嵌入 DNA 双链,抑制核酸的生成,且具有细胞周期非特异性,可杀灭各生长周期的肿瘤细胞;环磷酰胺亦具有细胞周期非特异性,可减弱肿瘤转移灶的增殖活性而抑制残留肿瘤的生长^[8]。该方案虽抗肿瘤作用显著,但毒副作用较强,并可对机体的免疫系统和骨髓产

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 84$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
研究组	46(54.76)	33(39.29)	3(3.57)	2(2.38)	79(94.05)*
对照组	24(28.57)	38(45.24)	10(11.90)	12(14.29)	62(73.81)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 12.753$, * $P = 0.000 < 0.01$ 。

表 3 两组患者毒副作用发生情况比较[例(%), $n = 84$]

组别	乏力	恶心呕吐	中性粒细胞降低	骨髓抑制
研究组	67(79.76)	56(66.67)	73(86.90)	25(29.76)
对照组	63(75.00)	57(67.86)	72(85.71)	24(28.57)
χ^2 值	0.544	0.027	0.050	0.029
P 值	0.461	0.869	0.822	0.865

表 4 两组患者生活质量评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 84$)

组别	躯体疼痛		躯体功能		睡眠质量		生命活力		生理职能		心理健康	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	51.47 ± 8.11	70.63 ± 8.55*	52.57 ± 9.06	68.42 ± 8.37*	48.74 ± 5.18	73.62 ± 6.19*	56.99 ± 8.01	74.31 ± 6.18*	56.33 ± 10.99	79.02 ± 12.41*	57.02 ± 11.12	79.35 ± 11.84*
对照组	52.62 ± 7.32	64.74 ± 7.98*	52.98 ± 8.83	58.60 ± 7.12*	48.05 ± 4.82	60.44 ± 5.61*	57.15 ± 7.67	69.21 ± 5.89*	55.48 ± 10.50	68.67 ± 11.95*	56.36 ± 10.53	66.45 ± 10.82*
t 值	0.965	4.616	0.297	8.190	0.894	14.460	0.132	5.475	0.513	5.506	0.395	7.371
P 值	0.336	0.000	0.767	0.000	0.373	0.000	0.895	0.000	0.609	0.000	0.693	0.000

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 5 同。

表5 两组患者T淋巴细胞亚群和NK细胞水平比较($\bar{X} \pm s, n = 84$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺		NK(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	64.63 ± 1.52	73.42 ± 1.47*	36.11 ± 1.31	43.09 ± 1.43*	35.66 ± 0.84	29.46 ± 1.18*	1.04 ± 0.22	1.78 ± 0.21*	15.31 ± 3.29	20.21 ± 4.26*
对照组	65.06 ± 1.47	66.93 ± 1.61*	35.73 ± 1.28	37.66 ± 1.35*	35.83 ± 0.67	33.75 ± 0.78*	1.02 ± 0.19	1.31 ± 0.23*	15.21 ± 3.18	16.16 ± 3.54*
t值	1.864	27.284	1.902	25.306	1.450	27.797	0.631	13.831	0.200	6.702
P值	0.064	0.000	0.059	0.000	0.149	0.000	0.529	0.000	0.842	0.000

生较大危害,影响治疗的持续性和疗效^[9]。乌苯美司在调节乳腺癌患者的免疫功能和降低化疗药物的不良反应方面效果良好^[10]。故本研究中采用乌苯美司联合TAC方案进行治疗。

本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后的各项生活质量评分均高于治疗前,且研究组高于对照组($P < 0.05$)。说明联合治疗在改善患者的临床症状和生活质量方面均优于单纯TAC方案,这与任宁等^[4]的研究结果相符。这可能与乌苯美司可对亮氨酸氨基肽酶及氨肽酶B活性产生竞争性、选择性拮抗作用,从而抑制癌细胞的增殖,加快癌细胞凋亡有关^[11]。此外,乌苯美司还可通过抑制DNA甲基转移酶,逆转启动子的甲基化沉默基因重新表达。

有研究显示,免疫缺陷为乳腺癌等恶性肿瘤发生、发展的重要机制^[12]。T淋巴细胞亚群作为人体免疫中的重要成分,在维持机体免疫平衡方面至关重要。本研究结果显示,治疗后,两组患者的CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺和NK细胞水平均较治疗前显著升高,且研究组明显高于对照组;而CD₈⁺水平较治疗前降低,且研究组明显低于对照组($P < 0.05$)。说明TAC方案和联合治疗方案均可改善患者的免疫功能,但联合治疗的改善效果更明显。这与以往的研究结果基本一致^[4,10,13],表明乌苯美司对TNBC患者的免疫功能有改善作用。乌苯美司作为一种亮氨酸氨基肽酶抑制剂,作用靶点主要为白细胞分化抗原13(CD13),而CD13与肿瘤血管的生成密切相关,乌苯美司通过抑制CD13的氨肽酶活性,可诱导肿瘤细胞的凋亡,从而增强机体免疫功能;同时,乌苯美司可作用于肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),TAMs具有免疫抑制作用,乌苯美司通过抑制TAMs,从而抵抗其免疫抑制效应;还可促进T淋巴细胞的分裂增殖,通过增强血清白细胞介素2的敏感性和产物水平,增强肿瘤患者的NK细胞活性,并使T细胞亚群比例正常化^[10,14-15]。且联合治疗不增加毒副作用,这与郭涛等^[10]的研究结果有一定差异,

可能与本次研究对象不同及样本量较少有关,后续需要进一步研究。

综上所述,乌苯美司联合TAC方案治疗TNBC疗效较好,可有效改善患者的临床症状和生活质量,提高其免疫功能。

参考文献:

- [1] 陈宏亮,丁 昂,王富文,等. 三阴性乳腺癌TAC方案治疗及预后分析[J]. 复旦学报(医学版),2014,41(6):765-770.
- [2] FENG Y, MICHAELA A, AXEL W, et al. Tissue kallikrein - related peptidase 4(KLK4), a novel biomarker in triple - negative breast cancer[J]. Biol Chem,2017,398(10):1151-1164.
- [3] 邹 群. 乌苯美司胶囊在三阴性乳腺癌化疗中的临床价值[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30(1):65-68.
- [4] 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.
- [5] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:256-260.
- [6] 万崇华. 常用生命质量测量量表简介[J]. 中国行为医学科学,2000,9(1):69-71.
- [7] SASAKI T. New guidelines to evaluate the response to treatment "RECIST"[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2000,27(14):2179-2184.
- [8] 林智蔚,苏 静. 三阴性乳腺癌应用TAC方案术前化疗的临床疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床,2016,29(2):154-156.
- [9] 杨 坤. 艾愈胶囊联合CAF化疗方案治疗乳腺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(12):1980-1983.
- [10] 郭 涛,许 彬,万 越,等. 乳腺癌术后辅助化疗联合乌苯美司治疗对免疫功能及骨髓抑制的影响[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(21):3408-3410.
- [11] 袁昌劲,黄晓东,余 涛,等. 乌苯美司对大肠癌细胞增殖与凋亡影响及其机制探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2014,21(9):665-668.
- [12] 张铁英,康丽花,刘远航,等. 不同分子亚型乳腺癌T淋巴细胞和NK细胞检测的临床意义[J]. 中国妇幼保健,2015,30(21):3594-3595.
- [13] 余秋燕,喻其霞,丁嫦英,等. 三阴性乳腺癌化学治疗中给予乌苯美司片的应用效果评价[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(5):326-328.
- [14] 徐建伟,黄新恩,霍介格. 乌苯美司胶囊对晚期胃癌化疗患者影响的临床研究[J]. 癌症进展,2010,8(5):626-629.
- [15] 董小剑,刘春亮,戈 梅,等. 乌苯美司对小鼠免疫细胞功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(7):607-614.

(收稿日期:2019-04-09)

本栏目
国药控股云南有限公司
协办