

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)19-0114-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.19.025



注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合高压氧治疗乳腺癌 化学治疗致周围神经病变临床研究*

许彦军, 陈雯, 孙岩, 于秋红, 徐雪峰

(河北省张家口市第一医院, 河北 张家口 075000)

摘要:目的 探讨注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合高压氧治疗乳腺癌化学治疗(简称化疗)致周围神经病变(CIPN)的临床疗效。方法 选取医院2021年1月至2022年12月收治的乳腺癌患者120例,根据入院时间分为观察组和对照组,各60例。两组患者均予注射用紫杉醇(白蛋白结合型),观察组患者加用高压氧。两组患者均以21d为1个周期,治疗4个周期。结果 观察组的客观缓解率为56.67%,显著高于对照组的36.67%($P < 0.05$);观察组的病理完全缓解率为53.33%,显著高于对照组的30.00%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的视觉模拟评分法(VAS)评分均显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者的双侧腓总神经运动神经传导速度和腓肠神经感觉神经传导速度均显著低于治疗前($P < 0.05$),但观察组显著高于对照组($P < 0.05$);两组患者的血清乳腺癌1号基因水平均显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者的叉头框蛋白A₁水平均显著高于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组和对照组的不良反应发生率相当(8.33%比10.00%, $P > 0.05$)。结论 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合高压氧治疗乳腺癌化疗致CIPN的临床疗效良好,可改善患者化疗所致肌电图平均传导速度和肿瘤抑制基因水平,缓解CIPN疼痛程度,且安全性良好。

关键词:注射用紫杉醇(白蛋白结合型);高压氧;乳腺癌;化学治疗;周围神经病变

Clinical Study of Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) Combined with Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Chemotherapy - Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer

XU Yanjun, CHEN Wen, SUN Yan, YU QiuHong, XU Xuefeng
(Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) combined with hyperbaric oxygen in the treatment of chemotherapy - induced peripheral neuropathy (CIPN) in breast cancer. **Methods** A total of 120 patients with breast cancer admitted to the hospital from January 2021 to December 2022 were selected and divided into the observation group and the control group according to the time of admission, with 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Paclitaxel for Injection (Albumin Bound), while the patients in the observation group were treated with hyperbaric oxygen. Both groups were treated for four cycles with 21 d as one cycle. **Results** The objective remission rate (ORR) in the observation group was 56.67%, which was significantly higher than 36.67% in the control group ($P < 0.05$). The pathological complete remission (pCR) rate in the observation group was 53.33%, which was significantly higher than 30.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the visual analogue scale (VAS) score in the two groups was significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the motor conduction velocity (MCV) of the bilateral common peroneal nerve and the sensory conduction velocity (SCV) of the sural nerve in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the serum level of breast cancer 1 (BRCA₁) in the two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the level of recombinant forkhead box protein A₁ (FOXA₁) in the two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was comparable between the observation group and the control group (8.33% vs. 10.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) combined with hyperbaric oxygen has good clinical efficacy and safety in the treatment of chemotherapy - induced CIPN in breast cancer, which can improve the average conduction velocity of electromyography and the level of tumor suppressor genes caused by chemotherapy, and alleviate the pain degree of CIPN.

Key words: Paclitaxel for Injection (Albumin Bound); hyperbaric oxygen; breast cancer; chemotherapy; peripheral neuropathy

乳腺癌的治疗与康复过程较漫长和连续^[1],目前临床多采用靶向治疗、手术治疗联合化学治疗(简称化

*基金项目:河北省张家口市重点研发计划项目[2221212D]。

第一作者:许彦军,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为乳腺癌化学治疗药物的耐药机制,(电子信箱)nzgweb6601864@163.com。

疗)等治疗手段,其中化疗是最主要的治疗手段。紫杉醇是抗病毒强效药物,能给予患者更大的生存期获益^[2]。但紫杉醇水溶性差,临床常用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)注射治疗,以在恶性肿瘤局部达到更高的药物浓度。化疗药物最常见的不良反应为周围神经病变(CIPN),会导致感觉迟钝和睡眠障碍,且因肌纤维失神经可出现纤颤电位、正锋电位,化疗后复查发现肌电图传导速度降低^[3]。高压氧能提高机体血液中的氧分压,改善局部微环境的缺氧状态。本研究中探讨了注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合高压氧治疗乳腺癌化疗致CIPN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:经穿刺活检病理诊断确诊为乳腺癌^[4];化疗前血常规和心电图检查示正常;单用白蛋白紫杉醇类药物。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦理审批号:202112A4),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:合并大肠癌、卵巢癌等恶性肿瘤;合并红细胞疾病等血液系统疾病;精神、表达障碍;术前行新辅助化疗;合并肢体神经性病变;接受其他拮抗肿瘤治疗或其他神经毒性药物。

病例选择与分组:选取我院2021年1月至2022年12月收治的乳腺癌患者120例,根据入院时间分为对照组和观察组,各60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($n = 60$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 60$)

项目	观察组	对照组	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	48.87 $\pm$ 5.24	49.18 $\pm$ 5.37	0.217	0.829
病程($\bar{X} \pm s$,年)	1.35 $\pm$ 0.34	1.42 $\pm$ 0.38	1.063	0.290
肿瘤分期(Ⅱ期/Ⅲ期,例)	23/37	26/34	0.310	0.577
基础疾病(高血压/糖尿病,例)	7/15	9/13	0.393	0.531
病理情况(侵袭性非特异性/侵袭性特异性)	32/28	29/31	0.300	0.584

1.2 方法

对照组患者予注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(湖南科伦制药有限公司,国药准字H20203443,规格为每瓶100 mg),剂量为260 mg/m²,每100 mg加入20 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注30 min,每3周1次。观察组患者在对照组基础上加用高压氧,行胸部X线摄片检查,耳鼻喉专科查体,评估治疗风险因素并告知患者及其家属,调整高压氧舱氧压为240 kPa(由压缩空气在10 min内构成),予面罩吸入纯氧,每周5次,每次90 min。两组患者均以21 d为1个周期,连续治疗4个周期。根据患者的实际情况,化疗期间予常规静脉补充营养。

1.3 观察指标与疗效判定标准

CIPN疼痛程度:采用视觉模拟评分(VAS)^[5]法评估,评分范围为0~10分,评分越高表明疼痛程度越严重。

肌电图传导速度:采用EB NEURO NeMus 2+型肌电仪(深圳英智科技有限公司)评估。刺激电极,将阴极置患者神经远端,阳极置神经近端,阴阳两极相隔2~3 cm;参考电极置肌腱,地线置刺激电极和记录电极两者间,刺激频率为1~2 Hz,持续时间为0.1~0.2 ms;使用超强刺激神经干的近端、远端,实时记录肌肉和电位,测定不同潜伏期双侧腓总神经运动神经传导速度(MCV)、腓肠神经感觉神经传导速度(SCV)。参考标准为腓总神经传导速度>45 m/s,腓肠神经>50 m/s,当低于正常标准2.5 s,则提示神经传导速度减慢。

血清学检查:采集患者治疗前后的肘静脉血各5 mL,置无菌试管中,离心(转速为3 000 r/min)10 min,取血清,采用Glomax 20120型全自动生化分析仪(普洛麦格<北京>生物技术有限公司)和免疫组织化学En Vision法检测乳腺癌1号基因(BRCA₁)和叉头框蛋白A₁(FOXA₁)水平^[6]。试剂盒购于北京中衫金桥生物技术有限公司,严格按试剂盒步骤操作。

疗效判定:采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[7]评估临床疗效。完全缓解(CR):超声检查示患乳侧病灶已完全消失;部分缓解(PR):超声检查示患乳侧病灶直径之和(以最小值作为参照)较基线降低 $\geq 30\%$;进展(PD):超声检查示患乳侧病灶直径之和较基线增加 $\geq 20\%$;稳定(SD):超声检查示患乳侧病灶减小或增大直径之和的程度介于PR与PD。客观缓解(OR) = CR + PR。随访6个月,记录患者的病理完全缓解(pCR)情况,原发乳腺癌肿瘤区域的淋巴结无残留为缓解。

安全性:记录患者骨关节及肌肉酸痛、手足末端麻木、胃肠道反应等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0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。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	CR	PR	PD	SD	OR	pCR
观察组	13(21.67)	21(35.00)	21(35.00)	5(8.33)	34(56.67)	32(53.33)
对照组	7(11.67)	15(25.00)	24(40.00)	14(23.33)	22(36.67)	18(30.00)
χ^2 值					4.821	6.720
P 值					0.028	<0.05

表3 两组患者血清BRCA₁和FOXA₁水平比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)
Tab. 3 Comparison of serum BRCA₁ and FOXA₁ levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	BRCA ₁ (%)		FOXA ₁	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24.17 ± 5.15	9.52 ± 2.34*	8.71 ± 2.16	16.74 ± 4.11*
对照组	23.85 ± 5.07	14.23 ± 3.52*	8.96 ± 2.21	12.65 ± 3.15*
t值	0.343	8.631	0.627	6.119
P值	0.732	< 0.001	0.532	< 0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 and Tab. 5).

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 60$]
Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	骨关节及肌肉酸痛	手足末端麻木	胃肠道反应	合计
观察组	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	5(8.33)
对照组	2(3.33)	3(5.00)	1(1.67)	6(10.00)
χ^2 值				0.100
P值				0.752

3 讨论

乳腺癌发生于乳腺上皮或导管上皮,早期多无明显症状,随病情发展可出现乳头内陷、腋窝淋巴结肿大等症状,严重影响患者的生活质量。目前,临床常用手术联合化疗进行治疗。化疗药物紫杉醇已广泛用于多种恶性肿瘤的治疗,可抑制机体神经细胞内颗粒的释放,但难溶于水,临床常用白蛋白联合紫杉醇进行注射治疗^[8]。在乳腺癌的化疗过程中,由于恶性肿瘤的耐药性常是不同机制共同作用的结果,单一的化疗手段通常难以达到长期逆转耐药的效果。故联用不同机制的药物和方法同时干预而提高化疗敏感性,是保障长期化疗良好预后的关键^[9]。高压氧不仅能提高血氧分压,改善机体微循环,还可促进濒死细胞逆转^[10]。

本研究结果显示,观察组的OR和pCR均显著高于对照组($P < 0.05$),VAS评分显著低于对照组($P < 0.05$)。可能是由于化疗药物进入机体后,通过清除异型老化细胞和恶性细胞来调节机体,使细胞群体保持相对恒定。同时,紫杉类药物也极易进入周围神经细胞,造成

微小管组合异常,当异常微小管堆积在神经轴突,可破坏神经细胞,使患者感到疼痛。在高压氧的辅助治疗下,物理溶氧和血氧量增加,不仅可促进紫杉醇诱导体内更多的癌细胞凋亡,且能持续、稳定地提高新生组织对氧代谢的高需求,促进表皮细胞的再生,加快血液循环,改善患者的疼痛程度。

腓肠神经SCV和腓总神经MCV是下肢感觉神经的主要运动神经,临床可通过刺激两者的信号,反映肌电生物反馈系统的肌电图传导速度,实时调整患者的后续化疗方案。本研究结果显示,观察组治疗后的双侧腓肠神经SCV和腓总神经MCV均显著高于对照组($P < 0.05$),表明注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合高压氧可在抑制肿瘤细胞分裂的同时加速毛细血管的再生,改善感觉神经功能。分析原因,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在注射时无须使用溶剂,可利用转运机制促进更多药物进入肿瘤细胞内,从而增强药物的抗肿瘤效果,但其存在中性粒细胞下降和周围神经感觉异常等不良反应;而高压氧可改善局部微环境的缺氧状态,杀伤细胞并诱导凋亡,且能加速毛细血管的再生,改善周围神经感觉^[11]。

BRCA₁是乳腺癌特异性抑癌基因,参与机体细胞生长、DNA损伤、基因转录调节等,对恶性肿瘤的生长起负调节作用^[12]。FOXA₁可与机体靶基因染色体的启动子相结合,促进靶基因转录^[13]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的BRCA₁水平显著低于对照组($P < 0.05$),FOXA₁水平显著高于对照组,表明注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合高压氧可对恶性肿瘤的生长起调节作用。分析原因,紫杉醇是天然的植物类抗肿瘤药物,直接注射于机体内,具有抑制肿瘤细胞分裂、缩小肿瘤体积等作用;高压氧可通过改善肿瘤组织局部微环境缺氧状态,使化疗药物较易渗透于肿瘤细胞,对细胞直接进行杀伤和诱导分化、凋亡,从而达到抑制恶性肿瘤细胞增殖^[14],且可促进肿瘤内新生血管的形成,增加肿瘤细胞膜的通透性^[15]。

综上所述,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合高压氧治疗乳腺癌化疗致CIPN的临床疗效良好,可改善患者化疗所致肌电图平均传导速度和肿瘤抑制基因水平,缓解CIPN疼痛程度,且安全性良好。

表5 两组患者VAS评分及肌电图传导速度比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)
Tab. 5 Comparison of VAS scores and electromyographic conduction velocity between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	VAS评分(分)		左侧腓肠神经SCV(μV)		右侧腓肠神经SCV(μV)		左侧腓总神经MCV(m/s)		右侧腓总神经MCV(m/s)	
	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
观察组	5.16 ± 1.21	3.35 ± 0.45*	51.12 ± 11.62	48.83 ± 9.13*	52.47 ± 12.11	48.43 ± 9.62*	47.12 ± 9.45	46.97 ± 9.34*	49.36 ± 9.17	48.62 ± 8.15*
对照组	5.32 ± 1.25	3.89 ± 0.62*	50.45 ± 11.46	45.14 ± 8.95*	51.82 ± 12.04	44.51 ± 9.35*	46.63 ± 9.41	43.58 ± 8.84*	48.42 ± 8.84	45.73 ± 7.66*
t值	0.712	5.460	0.318	2.236	0.295	2.263	0.285	2.042	0.572	2.001
P值	0.478	< 0.001	0.751	0.027	0.769	0.025	0.776	0.043	0.569	0.048