

# 卡培他滨与替吉奥对HER-2阳性乳腺癌抑癌基因表达及血清CA125、CA199、CEA水平的影响

梁劲文, 白 剑, 苏少琴, 何淑媚, 梁凤兴 (佛山市南海区妇幼保健院, 广东佛山 528200)

**摘要:**目的 比较卡培他滨与替吉奥治疗对人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌的抑癌基因表达及血清糖类抗原199(CA199)、CA125、癌胚抗原(CEA)水平的影响。方法 86例HER-2阳性乳腺癌患者分别采用替吉奥(对照组)或卡培他滨(观察组)化疗,比较两组总有效率、生存率、肿瘤标志物、抑癌基因表达及毒性反应。结果 治疗2、4周期后,观察组疗效与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组I~II级毒性反应及CA199、CA125、CEA水平明显低于对照组( $P<0.01$ 或 $0.05$ ),生存率及Caspase-3、FasL、ARID1A、Bax、PTEN mRNA表达高于对照组( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。结论 卡培他滨化疗可提高HER-2阳性乳腺癌患者生存率,改善血清肿瘤标志物及抑癌基因表达情况。

**关键词:** 乳腺癌; 卡培他滨; 替吉奥; 人表皮生长因子受体-2

中图分类号: R711

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0424-05

## Effect of capecitabine versus tegafur-gimeracil-oteracil on tumor suppressor genes and serum CA125/199 and CEA levels in HER-2 positive breast cancer

LIANG Jing-wen, BAI Jian, SU Shao-qing, HE Shu-mei, LIANG Feng-xing (Nanhai Maternal and Child Health Hospital, Foshan 528200, China)

**Abstract:** Objective To compare the effect of capecitabine and tegafur-gimeracil-oteracil (TGO) on tumor suppressor genes and serum carbohydrate antigen (CA) 125/199 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive breast cancer. Methods Eighty-six patients with HER-2 positive breast cancer were treated with TGO (control group) or capecitabine (observation group) chemotherapy. Overall effective rate, survival rate, tumor markers, tumor suppressor genes and toxicity were compared between 2 groups. Results The overall effective rate was comparable between 2 groups ( $P>0.05$ ) after 2 and chemotherapy cycles. Compared with control group, grade I-II toxic reactions and serum CA125/199 and CEA levels were lower ( $P<0.01$  or  $0.05$ ), while survival rate and expression of Caspase-3, FasL, ARID1A, Bax, and PTEN mRNA were higher ( $P<0.01$  or  $0.05$ ) in observation group. Conclusion Capecitabine chemotherapy can improve survival rate and expression of serum tumor markers and tumor suppressor genes in patients with HER-2 positive breast cancer.

**Key words:** breast cancer; capecitabine; tegafur-gimeracil-oteracil; human epidermal growth factor receptor 2

乳腺癌具有较高病发率、病残率和病死率,若治疗不及时,可出现脑、肝、肺、骨等脏转移。临床常用治疗手段包括手术、内分泌治疗、化疗等<sup>[1]</sup>。由于乳腺癌早期症状不具有特异性,确诊时大多为中晚期,故已错失最佳手术时机,常以化疗为主。替吉奥是一种口服的氟尿嘧啶类药物,具有耐受良好、副毒作用轻等优势,可减少5-氟尿嘧啶的分解代谢,维持体内较高血药浓度,增强抗肿瘤活性<sup>[2]</sup>。卡培他滨也是口服氟尿嘧啶类化疗药,常用于治疗转移性乳腺癌,口服后经肠黏膜迅速吸收,并在肝脏内转化为无活性的

中间体5'-脱氧-5'氟胞苷<sup>[3-4]</sup>。虽然卡培他滨、替吉奥均属于氟尿嘧啶类化疗药,但两者作用机制和成分有一定区别。为了探索乳腺癌更有效的化疗方案,本研究对比了卡培他滨、替吉奥的疗效及对改善肿瘤标志物水平和抑癌基因表达的影响。

### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

选取2018年1月至2019年1月我院人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌患者86例。纳入标准:(1)符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》<sup>[5]</sup>中关于HER-2阳性乳腺癌临床诊断标准,经CT检测,肿瘤最大直径 $\geq 10$  mm;(2)为中晚期乳腺癌,接受解救

收稿日期:2021-02-10; 修订日期:2021-04-09

作者简介:梁劲文(1978-),女,学士,主管药师

化疗干预;(3)无其他伴随恶性肿瘤和脑转移等严重并发症;(4)无本次化疗药过敏史。排除标准:(1)5 a内患有其他恶性肿瘤;(2)正在使用其他氟尿嘧啶类药物进行化疗者;(3)存在活动性胃十二指肠溃疡者;(4)存在严重无法控制的全身性疾病者;(5)合并肝肾衰竭或代谢性疾病者。患者均为女性,年龄30~64岁,平均(46.48±11.36)岁;病程2~6个月,平均(4.15±1.16)个月;临床分期:IIIa期36例,IIIb期30例,IV期20例;病理分型:浸润性小叶癌36例,浸润性导管癌50例;病灶位置:左侧45例,右侧41例。根据治疗方法分为2组,每组43例。观察组患者年龄(46.7±11.3)岁,病程(4.28±1.12)个月;对照组患者年龄(46.4±11.3)岁,病程(4.31±1.15)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

## 1.2 方法

两组均予以双靶治疗。对照组采用替吉奥单用或联用三代化疗药,替吉奥(日本/Taiho Pharmaceutical Co.,Ltd.Tokushima Plant;H20130816)。用药方案:体表面积 $\geq 1.5 \text{ m}^2$ 时,2次/d,60 mg/次;1.25  $\text{m}^2 \leq$ 体表面积 $< 1.5 \text{ m}^2$ 时,2次/d,50 mg/次;体表面积 $< 1.5 \text{ m}^2$ 时,2次/d,40 mg/次。观察组采用卡培他滨单用或联用三代化疗药,卡培他滨(墨西哥/Productos Roche S.A.de C.V.;H20073023)。用药方案:2次/d,每次口服1 000~1 250  $\text{mg}/\text{m}^2$ 。三代化疗药:第1、8天,静脉滴注1 000  $\text{mg}/\text{m}^2$ 吉西他滨(哈尔滨誉衡制药;H20040958);第1、8天,静脉滴注25  $\text{mg}/\text{m}^2$ 长春瑞滨(杭州民生药业;H20051605);第1天,75~80  $\text{mg}/\text{m}^2$ 多西紫杉醇(海口市制药厂;H20043045)或175  $\text{mg}/\text{m}^2$ 紫杉醇(北京协和药厂;H10980069)。两组治疗以3~4周为1个周期,连续治疗4个周期。

## 1.3 观察指标

(1)对比两组患者的肿瘤标志物。抽取受检者治疗前及治疗2、4周期后的5 mL肘静脉血,血清分离,离心15 min,3 000 r/min,放于冰箱( $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ )待检,使用博科BIOBASE公司提供的BK-200型号全自动分析仪检测糖类抗原199(CA199)、糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA),以酶联免疫吸附法检测。(2)对比两组患者的抑癌基因表达情况。收集患者乳

腺癌病灶标本,提取RNA,反转录合成cDNA,引物选择抑癌基因凋亡相关因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、凋亡相关因子配体(FasL)、ARID1A(AT rich interactive domain 1A)、血清B淋巴细胞瘤基因-2相关X蛋白(Bax)、磷酸酶张力蛋白同源物基因(PTEN)的特异性引物,采用荧光定量PCR试剂盒对cDNA进行扩增处理,计算各基因的mRNA表达量。(3)对比两组患者的毒性反应分级标准(NCIC-CTC),分为I~IV级,分级越高代表副毒反应越严重。(4)随访。分别统计12、24个月的生存率,计算统计期间患者的平均生存时间。

## 1.4 疗效评价<sup>[6]</sup>

完全缓解(CR):所有病灶消失,且持续时间超过4周;部分缓解(PR):持续4周以上的可测量病灶最大直径总和和缩小30%以上;无变化(NC):出现新病灶或原本病灶测量最大直径总和 $\leq 20\%$ ;病变进展(PD):出现新病灶,甚至靶病灶直径之和增加 $\geq 30\%$ 。

## 1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件处理,以K-M生存曲线分析生存时间,计量资料采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效的比较

观察组治疗2、4周期后的临床疗效与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组肿瘤标志物水平的比较

治疗前两组肿瘤标志物的表达水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的CA199、CA125、CEA水平均明显降低,且观察组改善更显著( $P<0.01$ )。见表3。

### 2.3 两组抑癌基因表达情况的比较

观察组治疗4周期后病灶内的Caspase-3、FasL、ARID1A、Bax、PTEN mRNA表达量均高于对照组( $P<0.01$ )。见表4。

### 2.4 两组毒性反应的比较

与对照组比较,观察组的I~II级毒性反应较弱

表1 两组一般资料的比较

组别	n	例(%)						
		临床分期			病理分型		病灶位置	
		III a期	III b期	IV期	小叶癌	导管癌	左侧	右侧
观察组	43	17(39.5)	16(37.2)	10(23.3)	17(39.5)	26(60.5)	23(53.5)	20(46.5)
对照组	43	19(44.2)	14(32.5)	10(23.3)	19(44.2)	24(55.8)	22(51.2)	21(48.8)

( $P < 0.05$ ); III~IV级毒性反应强度则两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

### 2.5 两组生存率和生存时间的比较

观察组12、24个月的生存率均高于对照组,随访期间内的生存时间亦长于对照组( $P < 0.01$ 或 $0.05$ ),见表6。K-M生存曲线如图1所示。

## 3 讨论

乳腺癌是女性患病率最高的恶性肿瘤。近年来

随着女性生活节奏的加快和工作压力增加,乳腺癌的患病率明显上升,且呈年轻化发展趋势<sup>[7]</sup>。研究发现,20%乳腺癌患者HER-2阳性,而长时间的HER-2阳性高表达,可导致HER-2受体活化,促进肿瘤细胞表面过度表达,引起肿瘤细胞增殖<sup>[8-9]</sup>。这不仅增加了治疗的难度,还可发生远处转移,出现多器官病变,危及患者的生命安全。为了降低病死、病残率,需尽早开展治疗。目前最常用的两类化疗药为替吉奥和卡培他滨,其中替吉奥由奥替拉西钾、吉美嘧啶、替加氟组

表2 两组临床疗效的比较

(例)

组别	n	治疗2周期后				治疗4周期后			
		CR	PR	NC	PD	CR	PR	NC	PD
对照组	43	9	14	10	10	25	9	6	3
观察组	43	11	14	12	6	28	10	4	1

两组比较均 $P > 0.05$

表3 两组肿瘤标志物水平的比较

( $\bar{x} \pm s, n=43$ )

组别		CA199/(U/mL)	CA125/(U/mL)	CEA/( $\mu\text{g/L}$ )
观察组	治疗前	85.46 $\pm$ 10.29	79.13 $\pm$ 6.68	32.23 $\pm$ 4.59
	治疗2周期后	56.87 $\pm$ 4.35 <sup>ac</sup>	45.91 $\pm$ 5.23 <sup>ac</sup>	17.75 $\pm$ 2.62 <sup>ac</sup>
	治疗4周期后	26.41 $\pm$ 2.39 <sup>abc</sup>	27.98 $\pm$ 3.63 <sup>abc</sup>	9.28 $\pm$ 1.68 <sup>abc</sup>
对照组	治疗前	85.38 $\pm$ 10.31	79.26 $\pm$ 6.54	32.41 $\pm$ 4.62
	治疗2周期后	64.42 $\pm$ 5.68 <sup>a</sup>	59.66 $\pm$ 4.69 <sup>a</sup>	25.54 $\pm$ 3.31 <sup>a</sup>
	治疗4周期后	37.28 $\pm$ 4.45 <sup>ab</sup>	38.49 $\pm$ 5.45 <sup>ab</sup>	14.74 $\pm$ 2.33 <sup>ab</sup>

与同组治疗前比较:<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与同组治疗2周期后比较:<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较:<sup>c</sup> $P < 0.01$

表4 两组抑癌基因表达情况的比较

( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}, n=43$ )

组别	Caspase-3	FasL	ARID1A	Bax	PTEN
观察组	1.79 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	1.85 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	1.68 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	1.76 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>	1.85 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>
对照组	1.03 $\pm$ 0.11	0.68 $\pm$ 0.12	1.02 $\pm$ 0.09	0.98 $\pm$ 0.10	1.03 $\pm$ 0.07

与对照组比较:<sup>a</sup> $P < 0.01$

表5 两组毒性反应的比较

(例)

毒性反应	观察组( $n=43$ )		对照组( $n=43$ )	
	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级
肝功能异常	1	0	2	1
神经毒性	0	0	1	0
白细胞减少	2	1	3	1
中粒细胞减少	0	0	1	0
胃肠道反应	1	0	3	1
手足综合征	2	1	4	1
脱发	1	0	2	0
总计	7 <sup>a</sup>	2	16	4

与对照组比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$

表6 两组生存率和生存时间的比较

组别	n	生存时间/ 个月	12个月生存 率/例(%)	24个月生存 率/例(%)
观察组	43	20.79±1.04 <sup>b</sup>	39(90.70) <sup>a</sup>	36(83.72) <sup>a</sup>
对照组	43	18.96±1.19	32(74.42)	28(65.12)

与对照组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

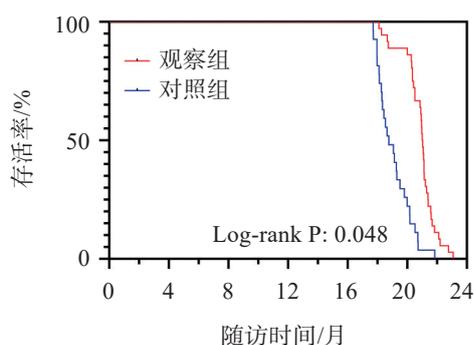


图1 两组患者生存曲线

成,属第四代氟尿嘧啶类口服抗癌药,可阻断氟尿嘧啶的磷酸化,抑制二氢嘧啶脱氢酶,维持长时间有效浓度,更好抑制肿瘤增殖<sup>[10]</sup>。卡培他滨属氟尿嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯,口服后能够在肝脏内代谢转化为5-脱氧氟苷,发挥靶向性杀伤肿瘤细胞作用,获取满意抗癌作用<sup>[11]</sup>。

李江涛等<sup>[12]</sup>发现,CA199、CA125和CEA水平在乳腺癌术后肿瘤转移、复发、预后评估中均具有一定的预测价值。其中CA199和CA125能够在恶性肿瘤增殖期间被裂解后进入血液循环;CEA为肿瘤细胞增殖活力敏感指标,一旦患者进入病情恶化阶段,其水平可呈明显上升趋势。本研究结果显示,治疗前两组患者的CA199、CA125、CEA均处于较高水平,治疗后则明显降低,且观察组变化更显著,说明卡培他滨与替吉奥两类化疗药均可起到一定的作用,且卡培他滨对乳腺癌肿瘤细胞更具杀伤力,与罗静等<sup>[13]</sup>研究结果一致。主要是因为卡培他滨能够在体内转化为5-氟尿嘧啶,在肿瘤细胞内保持高浓度,发挥特异性抗肿瘤效果,有效杀灭肿瘤细胞<sup>[14]</sup>。此外,梅林等<sup>[15]</sup>发现HER-2阳性乳腺癌细胞异常增殖与多种抑癌基因的表达缺失或减少存在一定的相关性。其中Caspase-3为细胞凋亡机制中下游效应分子,可促进细胞凋亡,阻碍细胞增殖;ARID1A为上游调节信号分子,可通过结合FasL,启动细胞凋亡途径;PTEN能够促使P13K/AKT通路中信号分子失去活性,减弱肿瘤细胞增殖效应。本研究结果发现,观察组患者抑癌基因

的mRNA表达量均高于对照组,说明卡培他滨能够有效增加HER2阳性乳腺癌患者抑癌基因的表达,阻止癌细胞持续异常增殖,利于诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[16]</sup>。从远期疗效分析,本研究中观察组的生存时间长于对照组,生存率亦高于对照组,且I~II级毒性反应较弱。

综上所述,卡培他滨与替吉奥均可发挥一定的抗癌作用,对于HER-2阳性乳腺癌患者,卡培他滨效果更为显著,可降低肿瘤标志物水平,获取满意抑癌效果。

#### 参考文献:

- [1] 张远起,黄海林,黄胜超,等. I~III期乳腺癌术后乳房重建50例回顾性分析[J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(5): 588-590.
- [2] 陆向东,赵韬,陈业,等. 吉西他滨联合卡培他滨或替吉奥治疗蒽环类和紫杉类耐药的晚期乳腺癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(17):75-79.
- [3] 单宏杰,肖迎利,李红,等. 低剂量阿帕替尼联合卡培他滨在多线治疗失败的晚期乳腺癌中的疗效观察[J]. 重庆医学, 2019, 48(16):2800-2803.
- [4] 胡鑫,周晓,杨华伟,等. 卡培他滨联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(5): 721-723.
- [5] 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(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679.
- [6] 谢博文,臧璐,马君俊,等. 奥沙利铂联合卡培他滨或联合替吉奥新辅助化疗方案在进展期胃癌治疗中的安全性和有效性[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(2): 138-144.
- [7] 李传书,葛述科,高伟,等. 替吉奥与卡培他滨对晚期乳腺癌有效性和安全性比较及药物疗效相关影响因素研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(4):78-81.
- [8] LINDA T, VAHDA T, RACHEL L, et al. Randomized phase II study of ramucirumab or icrucumab in combination with capecitabine in patients with previously treated locally advanced or metastatic breast cancer[J]. Oncologist, 2017, 22(3):245-254.
- [9] 黄钰,李长江,袁启东,等. 细胞色素P4501A1基因多态性对多西他赛联合卡培他滨治疗转移性乳腺癌的临床疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(10):14-17.
- [10] 王俊松. 替吉奥和卡培他滨治疗晚期乳腺癌的疗效比较研究[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(1):67-69.
- [11] NISHIJIMA T F, SUZUKI M, MUSS H B, et al. A comparison of toxicity profiles between the lower and standard dose capecitabine in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(2): 227-236.
- [12] 李江涛,刘薇. 乳腺癌切除术后血清TSGF、CA153、

- CA199、CA125水平与其预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(3):378-380.
- [13] 罗静, 陈杰, 庾有林. TAC方案联合卡培他滨对晚期乳腺癌患者的疗效分析及对血清肿瘤标志物的影响[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(5):125-128.
- [14] 谢宁, 田璨, 刘莉萍, 等. 含卡培他滨联合化疗方案序贯卡培他滨维持治疗转移性乳腺癌患者的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(1):1-5.
- [15] 梅林, 许扬, 徐少华, 等. 卡培他滨治疗对HER-2阳性乳腺癌患者肿瘤标志物、抑癌基因表达及心肌损伤的影响[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(2):317-320.
- [16] WELT A, MARSCHNER N, LERCHENMUELLER C, et al. Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(1):97-107.

## 简易回收自体血装置在脾切除术中的应用

许晓桃, 莫美珍\*, 张秀芹, 周云霞 (广东医科大学附属第一医院手术室, 广东湛江 524001)

**摘要:** **目的** 观察简易回收自体血装置在脾切除术中应用效果。**方法** 80例脾切除术患者随机分为对照组(自体-3000P型血液机回收)和试验组(简易回收自体血装置回收), 比较两组手术时间、术中输血量 and 失血量、术后血红蛋白和血细胞比容、输血不良反应情况。**结果** 试验组手术时间短于对照组( $P < 0.01$ ), 术中输血量、失血量少于对照组( $P < 0.01$ ), 术后血红蛋白、血细胞比容水平高于对照组( $P < 0.01$ ), 输血不良反应低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 脾切除术中应用简易回收自体血装置可缩短手术时间, 减少术中输血量、失血量及输血不良反应。

**关键词:** 脾切除术; 简易回收自体血装置; 自体血回输

中图分类号: R477.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0428-03

### Application of simple autotransfusion device in splenectomy

XU Xiao-tao, MO Mei-zhen\*, ZHANG Xiu-qin, ZHOU Yun-xia (Operating Room, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the application of simple autotransfusion device (SAD) in splenectomy. **Methods** Eighty patients undergoing splenectomy randomly received autotransfusion using 3000P autotransfusion device (control group) or SAD (experimental group). Operation time, intraoperative blood transfusion and loss, postoperative hemoglobin and hematocrit, and adverse transfusion reactions were compared between two groups. **Results** Compared with control group, operation time, intraoperative blood transfusion and loss, and adverse transfusion reactions were lower ( $P < 0.01$  or  $0.05$ ), while postoperative hemoglobin and hematocrit were higher ( $P < 0.01$ ) in experimental group. **Conclusions** SAD can shorten operation time, and reduce intraoperative blood transfusion, loss and adverse transfusion reactions in splenectomy.

**Key words:** splenectomy; simple autotransfusion device; autotransfusion

近年,脾切除术在临床治疗中的运用渐趋广泛,脾切除术出血量较大,手术时间相对较长,每一个环节都确保其安全<sup>[1-3]</sup>。有效处理出血为脾切除术的重要环节,必须给予高度重视。常规自体血回输一般采

用自体血回收血液机进行处理,但这种方式加重患者的术后负担,影响患者凝血功能<sup>[4-5]</sup>。为了进一步确保患者在脾切除术治疗中的用血安全,减少并发症,本研究采用简易回收自体血装置结合系统的综合护理干预,取得满意效果,现报道如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例与分组

选取2017年1月-2021年1月本院收治的80例

基金项目:湛江市科学技术局项目(No.2020B01464)

收稿日期:2021-04-03;修订日期:2021-06-15

作者简介:许晓桃(1973-),女,本科,副主任护师

通信作者:莫美珍(1973-),女,本科,主任护师