

醋酸亮丙瑞林是一种 GnRH-a, 生物活性较高, 作用约为自然 GnRH-a 的 15 倍, 可促进促性腺激素分泌, 刺激生殖器官分泌类固醇, 故可用于治疗 EMS; 同时其可结合促性腺激素释放素 (GnRH) 受体, 长期应用可使 GnRH 受体逐渐耗尽, 降低 LH、FSH、E₂ 分泌量, 从而可抑制内膜生长, 促进内膜萎缩、蜕化, 减轻临床症状; 另外其对垂体分泌功能有调节作用, 可显著降低甾体类物质含量, 迫使患者闭经, 继而缩小子宫内膜病灶, 缓解临床症状^[7]。有学者指出, EMS 患者以醋酸亮丙瑞林治疗总有效率可达 90.48%, 明显高于达英-35 治疗 64.29%^[8]。因此应用醋酸亮丙瑞林治疗 EMS 患者可进一步降低性激素含量, 缓解临床症状, 增强疗效。综上所述, EMS 患者接受醋酸亮丙瑞林治疗可显著下调血清 E₂、LH、FSH 水平, 改善主观症状, 提升疗效。

参考文献

[1]符琳鑫,陈秀芹.宫-腹腔镜联合 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症合

- 并不孕的临床疗效及影响因素分析[J].中国计划生育学杂志,2018,26(4):286-289.
- [2]区家茵.腹腔镜手术联合肌内注射 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症效果及其对 Th1/Th2 漂移的影响[J].山东医药,2018,58(2):83-86.
- [3]中国中西医结合学会妇产科专业委员会.子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J].中国中西医结合杂志,2019,39(10):1169-1176.
- [4]赵梦丹,李君琴,杨佩磊,等.不同促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的应用情况和疗效分析[J].中国现代应用药学,2020,37(5):604-607.
- [5]张斯斯,金海红,王智文,等.GnRH-a 联合反向添加疗法治疗对子宫内膜异位症手术患者临床疗效、性激素水平和骨密度影响[J].解放军医药杂志,2019,31(5):63-66.
- [6]鄯雪莲,王丽娟,任丽坤,等.活血消异方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J].中医药导报,2018,24(22):80-83.
- [7]陈翠平,徐建锋,马艳娜.醋酸亮丙瑞林与炔雌醇环丙孕酮片治疗子宫内膜异位症的疗效比较[J].中国妇幼保健,2019,34(5):1008-1010.
- [8]王磊,孙海茹,孙丽妍,等.醋酸亮丙瑞林对子宫内膜异位症患者血清雌二醇、孕酮及黄体生成素水平的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(23):4556-4559.

(收稿日期: 2021-01-22)

贝伐珠单抗联合 DC 方案治疗子宫内膜癌的临床研究

高琳立¹ 张亚楠^{2#}

(1 河南科技大学第一附属医院妇科 洛阳 471000;

2 中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院药剂科 洛阳 471003)

摘要:目的:探讨贝伐珠单抗联合 DC 方案在子宫内膜癌治疗中的应用效果。方法:选取 2017 年 2 月~2018 年 8 月收治的 70 例子宫内膜癌患者,按随机数字表法分为对照组和观察组各 35 例。对照组行 DC 方案化疗,观察组行贝伐珠单抗联合 DC 方案治疗。比较两组治疗前、治疗 5 个周期时肿瘤标志物水平(糖类抗原 125、糖类抗原 199、癌胚抗原)及治疗期间毒副反应发生情况,治疗后随访 1 年,对比两组患者生存情况。结果:治疗 5 个周期,两组血清糖类抗原 125、糖类抗原 199、癌胚抗原水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.05$);两组治疗期间化疗毒副反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组平均生存时间长于对照组($P < 0.05$)。结论:贝伐珠单抗联合 DC 方案能够降低子宫内膜癌患者肿瘤标志物水平,延长患者生存时间,且不会增加毒副反应。

关键词:子宫内膜癌;多西他赛;顺铂;贝伐珠单抗;肿瘤标志物;毒副反应

中图分类号:R737.33

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.11.060

子宫内膜癌 (Endometrial Cancer, EC) 为妇科常见恶性肿瘤,多由于内分泌失调、家族遗传等因素综合作用所致,在确诊后需尽早采取有效的治疗措施^[1]。目前,DC 方案为临床治疗 EC 的常用方案,能够杀灭癌细胞,在一定程度上抑制病情进展。但部分癌细胞具有较强的耐药性,仍需进一步探究更有效的治疗方案。贝伐珠单抗属于单克隆抗体,能够抑制血管内皮生长因子,延缓癌细胞的增殖,在其他恶性肿瘤的治疗中应用效果较好^[2]。但有关贝伐珠单抗联合 DC 方案治疗 EC 的报道较为少见,故本研究将贝伐珠单抗与 DC 方案联合应用于 EC 患者,探究其对肿瘤标志物水平、毒副反应的影响。现报道

如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准。选取 2017 年 2 月~2018 年 8 月我院收治的 70 例 EC 患者,按随机数字表法分为对照组和观察组各 35 例。对照组年龄 45~61 岁,平均 (51.14±2.52) 岁;病理分型:局限型 11 例,弥漫型 18 例,息肉型 6 例。观察组年龄 44~63 岁,平均 (51.07±2.49) 岁;病理分型:局限型 10 例,弥漫型 20 例,息肉型 5 例。两组一般资料比较差异不显著 ($P > 0.05$),有可对比性。所有患者及家属已签署知情同意书。

1.2 入组标准 (1)纳入标准:符合 EC 的诊断标准^[3];用药依从性良好;参与研究前未接受化疗。(2)排除标准:预计生存期<3 个月;肝肾功能障碍;心功能不全;国际妇产科协会联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期为 IVB 期^[4]。

1.3 治疗方法 (1)对照组采用 DC 方案化疗:于化疗第 1 天静脉滴注多西他赛注射液(国药准字 J20140039)75 mg/m²,3 h/次;于化疗第 1~4 天静脉滴注注射用顺铂(国药准字 H21020213)70 mg/m²,均以 21 d 为一个周期,均连续治疗 5 个周期。(2)观察组在对照组的基础上行静脉滴注贝伐珠单抗注射液(国药准字 S20200013),15 mg/m²,以 21 d 为一个周期,治疗 5 个周期。

1.4 评价指标 (1)采集两组治疗前、治疗 5 个周期时清晨空腹静脉血 5 ml,以 3 000 r/min 的速度离心处理 5 min,使用罗氏 E601 型全自动化学发光免疫分析仪并采用化学发光免疫分析法测定血清糖类抗原 125 (Carbohydrate Antigen 125, CA125)、糖类抗原 199 (Carbohydrate Antigen 199, CA199),使用赛默飞公司提供的试剂盒并采用电化学发光免疫法检测癌胚抗原 (Carcinoembryonic Antigen, CEA)水平。(2)对比两组治疗期间呕吐、腹泻、贫血发生情况。(3)治疗后随访 1 年,记录两组平均生存时间及生存率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS24.0 软件处理数据,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示计量资料,采用 *t* 检验;计数资料用 % 表示,采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线检验,行 Log-rank 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清肿瘤标志物水平比较 治疗前,两组血清 CA125、CA199、CEA 水平比较,差异无统计学意义 (*P*>0.05);治疗 5 个周期结束时,两组血清 CA125、CA199、CEA 水平均下降,且观察组低于对照组 (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	CA125 (U/ml)	CA199 (U/ml)	CEA (ng/ml)
治疗前	观察组	35	40.89± 4.76	34.98± 3.71	56.98± 5.42
	对照组	35	41.20± 4.63	35.13± 3.85	56.43± 5.77
	<i>t</i>		0.276	0.166	0.411
治疗 5 个周期	观察组	35	29.14± 2.31*	22.23± 2.40*	37.23± 3.65*
	对照组	35	34.78± 3.96*	26.23± 2.61*	46.23± 4.11*
	<i>t</i>		7.278	6.674	9.687
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	

注:与同组治疗前对比,**P*<0.05。

2.2 两组化疗毒副反应比较 治疗期间,两组化疗毒副反应发生率比较,差异无统计学意义 (*P*>0.05)。见表 2。

表 2 两组化疗毒副反应比较 [例 (%)]

组别	n	呕吐	腹泻	贫血	总发生
观察组	35	3(8.57)	2(5.71)	4(11.43)	9(25.71)
对照组	35	2(5.71)	2(5.71)	3(8.57)	7(20.00)
χ^2					0.324
<i>P</i>					0.569

2.3 两组生存状况比较 所有患者随访 1 年,无失访,生存 59 例,生存率 84.29%,其中观察组 32 例 (91.43%),对照组 27 例 (77.14%),组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.697, P=0.101$)。观察组平均生存时间为 11.84[95%CI (11.627~11.980)]个月,对照组平均生存时间为 11.02[95%CI (10.392~11.505)]个月;用 Log-rank 法对 EC 患者生存时间的差异进行检验,结果显示,差异有统计学意义 ($\chi^2=3.145, P=0.003$)。见图 1。

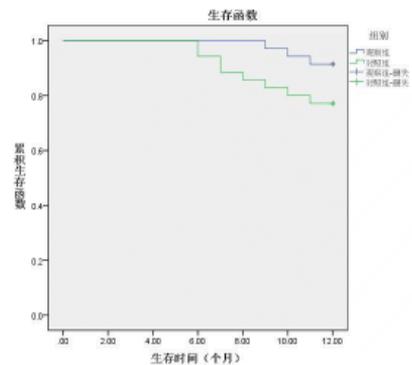


图 1 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

EC 是生殖内分泌失调性疾病,主要由雌激素过度刺激子宫内膜而引起,若未得到及时有效的治疗可发生远处转移,严重影响患者的生存质量。因此,早期采取有效的治疗措施对改善患者预后具有重要意义。

目前,化疗为临床治疗 EC 患者的常用方案,其中以多西他赛+顺铂的 DC 方案在临床应用效果显著,其中前者能够通过作用于微管蛋白,加强微管蛋白聚合并抑制微管解聚,从而破坏肿瘤细胞的有丝分裂^[5-6];而顺铂能够作用于脱氧核糖核酸鸟嘌呤中 O6、N7 原子,引起 DNA 链间及链内交联,最终阻止螺旋解链,干扰脱氧核糖核酸分子合成,从而产生细胞毒作用,抑制肿瘤新生血管与毛细血管的再生^[7]。但部分患者对 DC 化疗药物具有一定耐药性,需进一步探究更合理的治疗措施。本研究结果显示,治疗

5 个周期, 观察组血清 CA125、CA199、CEA 水平均低于对照组, 且平均生存时间长于对照组, 提示贝伐珠单抗联合 DC 方案能够降低 EC 患者肿瘤标志物水平, 延长生存时间。分析原因: 贝伐珠单抗是充足人源化血管内皮生长因子受体 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR) 的单克隆抗体, 能够通过 VEGFR 相结合, 使血管内皮生长因子失去生物活性, 从而减少肿瘤血管形成, 有效抑制肿瘤的生长^[8-9]; 同时, 贝伐珠单抗能够减少肿瘤血供、氧供和其他营养物质的供应, 降低现存血管通透性, 进一步抑制肿瘤细胞的增殖。因此, 贝伐珠单抗与 DC 方案联合使用可产生协同效果, 进一步抑制 EC 肿瘤细胞生长, 延缓病情进展, 从而延长患者生存时间。此外, 本研究还发现两组治疗期间毒副反应发生情况比较无明显差异, 提示贝伐珠单抗联合 DC 方案治疗 EC 安全性好。这可能是由于贝伐珠单抗的代谢与消除同内源性天然免疫球蛋白 G 相似, 主要通过人体的蛋白水解分解代谢, 不容易产生毒副作用。

综上所述, 贝伐珠单抗联合 DC 方案治疗 EC

的效果较好, 能够降低肿瘤标志物水平, 延长患者生存时间, 且不会增加毒副反应。

参考文献

- [1] 曹海敬, 薛嫒, 李芳, 等. 子宫内膜癌靶向药物治疗研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(1): 1-7.
- [2] 潘绵顺, 李勇, 邱书珺, 等. SRT 联合贝伐珠单抗治疗肺腺癌脑转移瘤的疗效评估[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(8): 880-883.
- [3] 沈铿, 马丁. 妇产科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 306-309.
- [4] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 917.
- [5] 谢侣真, 雷刘燕, 赵楚楚. 多西他赛联合伊立替康对卵巢癌患者血清中 Th1/Th2 类细胞因子水平的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(10): 43-46.
- [6] 张蕾, 薛永飞, 冀叶, 等. 氨磷汀联合多西他赛和卡铂治疗卵巢癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 621-624.
- [7] 李瑞玉, 张香兰, 吕君荣. 美洛昔康联合顺铂治疗卵巢癌的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(2): 182-184.
- [8] 马小莲, 郑德友, 何吉庆. 贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射液和顺铂注射液治疗卵巢癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23): 2697-2699, 2703.
- [9] 周军, 米登海, 沈少艳, 等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗卵巢癌腹腔积液的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(1): 153-157, 162.

(收稿日期: 2021-01-17)

乳腺癌 P53 表达与预后生存时间的相关性

赵建鹏

(河南省三门峡市灵宝市第一人民医院 灵宝 472500)

摘要:目的: 探讨乳腺癌 P53 表达与预后生存时间的相关性。方法: 选取 2017 年 8 月~2019 年 4 月诊治的乳腺癌患者 120 例, 取所有患者的病灶组织标本(观察组)与癌旁组织标本(对照组), 采用免疫组化法检测 P53 表达情况, 调查患者的临床特征, 随访患者的生存时间, 分析 P53 阳性表达与患者年龄、发病位置、肿瘤大小、临床分期、组织学分化、淋巴结转移等的相关性, 预后生存时间与 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移等的相关性, 分析患者预后生存时间的影响因素。结果: 观察组的 P53 表达阳性率为 10.00%, 显著低于对照组的 72.50% ($P < 0.05$)。在观察组中, 年龄 ≥ 54 岁与年龄 < 54 岁, 发病位置左侧与发病位置右侧, 肿瘤直径 ≥ 4 cm 与肿瘤直径 < 4 cm 患者 P53 表达阳性率对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 组织学高/中分化与低分化, 临床分期 I 期与 II 期, 淋巴结转移与未转移患者 P53 表达阳性率对比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。所有患者随访时间截至 2020 年 1 月 1 日, 生存 105 例, 死亡 15 例, 生存率为 87.50%, 平均生存时间为 (23.21 \pm 0.24) 个月。Spearman 等级相关分析显示, 预后生存时间与 P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移都存在相关性 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, P53 表达、临床分期、组织学分化、淋巴结转移都可能为影响患者预后生存时间的重要因素 ($P < 0.05$)。结论: 乳腺癌患者 P53 呈现表达较低的情况, 与患者的临床分期、组织学分化、淋巴结转移等存在显著的相关性, 也会对预后生存时间的重要因素产生影响。

关键词: 乳腺癌; P53; 预后; 生存时间; 淋巴结转移

中图分类号: R737.9

文献标识码: B

doi: 10.13638/j.issn.1671-4040.2021.11.061

乳腺癌作为一种常见的恶性肿瘤, 主要见于女性, 我国北方的发病率多于南方。该病的病因包括饮酒、空气污染、遗传、吸烟等因素。近些年来, 虽然治疗水平取得了长足进步, 但乳腺癌 5 年生存率仍无显著提高。究其原因主要是因为手术以及化疗后肿瘤复发和转移导致了乳腺癌的治疗失败, 尤其处于进展期的患者更容易出现复发的现象。在进行根治术后, 大约有一半患者因为发生转移以及复发而

死亡^[1]。因此想要延长患者的生存期及改善患者的预后, 就需要在促进乳腺癌转移和复发机制方面进行着重研究。现代研究表明, 肿瘤细胞的增殖最终导致肿瘤细胞的形成, 其发生和发展会涉及多环节、多中心以及多通路^[2]。目前, 肿瘤组织学分类、淋巴结转移状况、原发肿瘤大小等为传统上判断乳腺癌病情的临床指标, 但其具有异形的局限性, 无法满足对患者预后判断的要求^[3]。P53 是目前研究最为深入的