

〔文章编号〕 1007-0893(2022)18-0081-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.18.025

多柔比星脂质体在乳腺癌化疗中的疗效及对化疗毒副作用的影响

宋田利¹ 付 莉² 孙永强^{1*}

(1. 郑州市第三人民医院, 河南 郑州 450099; 2. 郑州大学第三附属医院, 河南 郑州 450014)

〔摘要〕 **目的:** 分析多柔比星脂质体在乳腺癌化疗患者中的疗效及对化疗毒副作用的影响。**方法:** 选取 2019 年 9 月至 2021 年 7 月郑州市第三人民医院收治的 74 例乳腺癌化疗患者, 根据化疗方案不同分为观察组 35 例、对照组 39 例。观察组采用多柔比星脂质体方案化疗, 对照组采用表柔比星方案化疗, 比较两组患者临床疗效、毒副反应发生情况、左室射血分数 (LVEF)、心电图检查结果、生活质量。**结果:** 观察组患者的总缓解率 85.71% 高于对照组 64.10%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者 I~II 度的恶心呕吐、心肌酶异常、脱发、中性粒细胞减少发生率均低于对照组, 手足综合征发生率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 化疗后, 两组患者的健康调查量表 (SF-36) 评分均低于化疗前, 但观察组患者的 SF-36 评分高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 化疗后, 对照组患者的 LVEF 低于化疗前, 心电图异常发生率高于化疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 乳腺癌患者化疗中, 与表柔比星相比, 多柔比星脂质体对患者的毒副反应、LVEF 和心电图的影响小。

〔关键词〕 乳腺癌; 表柔比星; 多柔比星脂质体; 毒副反应

〔中图分类号〕 R 737.9 [文献标识码] B

乳腺癌是妇女常见的恶性肿瘤, 是许多国家女性癌死亡的主要原因。我国虽属乳腺癌的低发病区, 但乳腺癌的发病率已超过宫颈癌成为我国妇女癌症发病的第一位。在乳腺癌的治疗中, 外科手术、内分泌治疗、放疗、分子靶向治疗等是主要治疗方式, 其中化疗占有重要地位^[1]。在转移性乳腺癌化疗中, 蒽环类药物是一线药物, 其具有细胞毒性, 能够对自由基损伤细胞膜与脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 进行介导, 与 DNA 拓扑异构酶结合, 造成细胞凋亡, 但是大量应用会蓄积心脏毒性, 引发充血性心力衰竭^[2]。脂质体制剂在脂质体中包封盐酸多柔比星, 能够将其毒副反应降低^[3]。本研究分析了 74 例乳腺癌化疗患者的临床资料, 探讨乳腺癌患者化疗中多柔比星脂质体的疗效及对患者的毒副反应、左室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF) 和心电图的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 9 月至 2021 年 7 月郑州市第三人民医院收治的 74 例乳腺癌化疗患者, 根据化疗方案不同分为观察组 35 例、对照组 39 例。观察组患者年龄 34~61 岁, 平均 (46.25 ± 7.36) 岁; 在月经状态方面, 绝经前 10 例,

绝经后 25 例; 在病理类型方面, 浸润性小叶癌 2 例, 浸润性髓样癌 1 例, 浸润性导管癌 32 例; 在肿瘤分期方面, II 期 23 例, III 期 12 例; 在分子亚型方面, Luminal A 型 4 例, Luminal B 型 6 例, 三阴型 14 例, Her-2 阳性型 11 例; 在伴随疾病方面, 高血压 5 例, 糖尿病 3 例。对照组患者年龄 35~62 岁, 平均 (46.68 ± 7.52) 岁; 在月经状态方面, 绝经前 15 例, 绝经后 24 例; 在病理类型方面, 浸润性小叶癌 3 例, 浸润性导管癌 36 例; 在肿瘤分期方面, II 期 23 例, III 期 16 例; 在分子亚型方面, Luminal A 型 2 例, Luminal B 型 9 例, 三阴型 15 例, Her-2 阳性型 13 例; 在伴随疾病方面, 高血压 4 例, 糖尿病 4 例。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: (1) 均为女性; (2) 均符合乳腺癌的诊断标准^[4]; (3) 预计生存期均在 1 年以上; (4) 患者均知情同意本研究。排除标准: (1) 有化疗禁忌证; (2) 合并其他部位原发性恶性肿瘤; (3) 既往接受过放疗或全身治疗。

1.2 方法

1.2.1 对照组 给予表柔比星联合环磷酰胺序贯多西他赛化疗方案。给予患者静脉滴注 95 mg · m² 表柔比星 (辉瑞制药 (无锡) 有限公司, 国药准字 H20000496),

〔收稿日期〕 2022 - 07 - 24

〔作者简介〕 宋田利, 女, 主治医师, 主要研究方向是乳腺肿瘤的诊治。

〔*通信作者〕 孙永强 (E-mail: hjvin51@126.com; Tel: 19937182508)

静脉滴注环磷酰胺（广州白云山光华制药股份有限公司，国药准字 H44020383）600 mg · m⁻²，3 周为 1 个化疗周期，共化疗 4 个周期。给予患者静脉滴注 90 mg · m⁻² 多西他赛（四川汇宇制药股份有限公司，国药准字 H20193222），3 周为 1 个化疗周期，共化疗 4 个周期。

1.2.2 观察组 给予多柔比星脂质体联合环磷酰胺序贯多西他赛化疗方案。给予患者静脉滴注 35 mg · m⁻² 多柔比星脂质体（上海复旦张江生物医药股份有限公司，国药准字 H20084432），静脉滴注环磷酰胺 600 mg · m⁻²，3 周为 1 个化疗周期，共化疗 4 个周期。给予患者静脉滴注多西他赛 90 mg · m⁻²，3 周为 1 个化疗周期，共化疗 4 个周期。

1.3 疗效标准

完全缓解：治疗后患者患侧乳房及腋窝病灶完全消失，无肿大淋巴结存在于腋窝，也无肿块存在于患侧乳房；部分缓解：治疗后患者肿瘤最大径之和减少 30% ~ 99%；疾病稳定：治疗后患者肿瘤最大径之和减少 20% ~ 29% 或增大 0 ~ 19%；疾病进展：治疗后患者肿瘤最大径之和增大 20% 及以上或可触及淋巴结肿大或有新病灶出现^[5]。

1.4 观察指标

(1) 毒副反应发生情况：依据抗癌药物不良反应分级标准（世界卫生组织），分为 I ~ IV 度^[6]；(2) 统计两组患者 LVEF、心率（heart rate, HR）、心电图异常记录；(3) 生活质量：健康调查量表（36-item short form

health survey, SF-36），包括社会、躯体、角色及认知等功能，每个方面为 100 分，得分 > 116.8 分为良好，72.1 ~ 116.8 分为中等，< 71.1 分为差^[7]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总缓解率 85.71% 高于对照组 64.10%，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 (n(%))

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总缓解
对照组	39	2(5.12)	23(58.97)	10(25.64)	4(10.26)	25(64.10)
观察组	35	3(8.57)	27(77.14)	5(14.29)	0(0.00)	30(85.71) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者毒副反应发生情况比较

观察组患者 I ~ II 度的恶心呕吐、心肌酶异常、脱发、中性粒细胞减少发生率均低于对照组，手足综合征发生率高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），但贫血、肝功能异常、血小板减少发生率组间比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；两组患者 III ~ IV 度的毒副反应发生情况比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05），见表 2。

表 2 两组患者毒副反应发生情况比较 (n(%))

组别	n	分度	恶心呕吐	贫血	脱发	心肌酶异常	手足综合征	肝功能异常	血小板减少	中性粒细胞减少
对照组	39	I ~ II 度	24(61.54)	2(5.13)	35(89.74)	8(20.51)	4(10.25)	8(20.51)	2(5.13)	21(53.85)
		III ~ IV 度	4(10.26)	1(2.56)	2(5.71)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.56)	4(10.25)
观察组	35	I ~ II 度	18(51.43) ^b	1(2.86)	5(14.29) ^b	2(5.71) ^b	15(42.86) ^b	7(20.00)	2(5.71)	12(34.29) ^b
		III ~ IV 度	0(0.00)	0(0.00)	1(2.86)	0(0.00)	1(2.86)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.86)

注：与对照组 I ~ II 度比较，^b*P* < 0.05。

2.3 两组患者化疗前后 LVEF、HR、生活质量比较

化疗后，两组患者的 SF-36 评分均低于化疗前，但观察组患者的 SF-36 评分高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05）；化疗后，对照组的 LVEF 低于化疗前，差异具有统计学意义（*P* < 0.05）；两组患者化疗前后的 HR 比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05），见表 3。

表 3 两组患者化疗前后 LVEF、HR、生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LVEF/%	HR/次 · min ⁻¹	SF-36/分
对照组	39	化疗前	64.90 ± 3.73	70.50 ± 10.54	123.12 ± 7.36
		化疗后	60.25 ± 4.07 ^c	70.85 ± 10.36	92.62 ± 9.41 ^c
观察组	35	化疗前	65.62 ± 3.40	71.07 ± 10.70	124.52 ± 7.36
		化疗后	64.12 ± 3.62	69.23 ± 10.25	108.23 ± 9.35 ^{cd}

注：LVEF—左室射血分数；HR—心率；SF-36—健康调查量表。

与同组化疗前比较，^c*P* < 0.05；与对照组化疗后比较，^d*P* < 0.05。

2.4 两组患者化疗前后心电图异常比较

化疗后，对照组患者的心电图异常发生率高于化疗前，差异具有统计学意义（*P* < 0.05）；观察组患者化疗前后的心电图异常发生率比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05），见表 4。

表 4 两组患者化疗前后心电图异常比较 (n(%))

组别	n	化疗前	化疗后
对照组	39	5(12.82)	12(30.77) ^e
观察组	35	3(8.57)	5(14.29)

注：与同组化疗前比较，^e*P* < 0.05。

3 讨论

乳腺癌的生物学特征为易发血行转移，表柔比星、多柔比星均是抗肿瘤药物，归属于蒽环类，有研究表明^[8]，在晚期乳腺癌化疗中，与多柔比星相比，表柔比星的效

果和安全性更为理想,因此近年来,临床逐渐减少了多柔比星的应用。脂质体药物制剂通过在脂质体中包裹药物,将药物组织分布性质与动力学性质改变,从而将重要作用发挥出来^[9]。药物在血浆中在脂质体的保护下很难被降解失活^[10]。有研究表明^[11-12],多柔比星脂质体比多柔比星更能将患者的生存期延长,同时还能够将患者的毒副反应发生风险显著降低,从而使治疗效果和安全性得到有效保证。

本研究表明,观察组患者的总缓解率 85.71% 高于对照组 64.10%,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),原因为脂质体制剂在相同条件下能够从单核吞噬细胞吞噬躲避,相对升高肿瘤组织中有效药物浓度,相对延长肿瘤组织中有效药物滞留时间,从而更全面彻底地杀伤肿瘤细胞^[13]。本研究结果还表明,观察组患者 I~II 度的恶心呕吐、心肌酶异常、脱发、中性粒细胞减少发生率均低于对照组,手足综合征发生率高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),原因为脂质体表面的聚乙二醇化更能显著降低对心脏功能的损伤、脱发等风险发生^[14]。

本研究表明,化疗前,化疗后,两组患者的 SF-36 评分均低于化疗前,但观察组患者的 SF-36 评分高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);化疗后,对照组患者的 LVEF 低于化疗前,心电图异常发生率高于化疗前,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。原因为多柔比星脂质体的主要生物学作用是通过抑制细胞 DNA 的复制,从而杀死肿瘤细胞,达到抗肿瘤的效果。多柔比星脂质体是蒽环类抗肿瘤药多柔比星的脂质体剂型,即将多柔比星封装于聚乙二醇化的脂质体内,使药物的亲脂性增加,减少了心脏的毒性作用,同时还延长了药物在血液中循环的时间,即延长了药物的半衰期,能够将患者的心脏功能损伤、脱发等风险降低,对患者的生活质量影响相对较小,具有更为理想的安全性^[15]。

综上所述,乳腺癌患者化疗中,与表柔比星相比,多柔比星脂质体的疗效较显著,对患者的脱发等不良反应、LVEF 和心电图的影响小。

〔参考文献〕

(1) 尹红. 多柔比星脂质体与表柔比星在乳腺癌化疗中的应用

效果比较 (J). 临床合理用药杂志, 2022, 15(14): 124-126, 130.

- (2) 王月鹏. 多柔比星脂质体联合环磷酰胺序贯多西他赛在原发性乳腺癌新辅助化疗中的疗效及安全性研究 (J). 中国现代药物应用, 2022, 16(5): 126-129.
- (3) 张改琴, 任毅, 厉锋, 等. 多柔比星脂质体与表柔比星在乳腺癌化疗中的疗效对比 (J). 现代仪器与医疗, 2017, 23(6): 28-29, 37.
- (4) 中国女医师协会乳腺疾病研究中心. 中国进展期乳腺癌共识指南 2020(CABC3) (J). 癌症进展, 2020, 18(19): 1945-1964.
- (5) 王月鹏. 帕妥珠单抗联合多柔比星脂质体治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌的疗效观察 (J). 中国现代药物应用, 2022, 16(6): 144-147.
- (6) 黄涛, 何志贤, 王瞿辉, 等. 盐酸多柔比星脂质体在乳腺癌化学治疗中不良反应观察 (J). 交通医学, 2022, 36(1): 74-76, 80.
- (7) 李宁, 田涛. XT 方案和 CEF 方案治疗乳腺癌的疗效及对 SF-36 评分的影响 (J). 中国医学前沿杂志 (电子版), 2018, 10(7): 50-53.
- (8) 张豆, 孔凡铭, 梅庆云, 等. 养正合剂在乳腺癌根治术后辅助化疗中的疗效观察 (J). 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(3): 14-18.
- (9) 周竹超, 曹玉雪, 郭剑华. 多柔比星脂质体与表柔比星在 Her-2 阴性乳腺癌术后辅助化疗中的比较 (J). 复旦学报 (医学版), 2021, 48(2): 182-187.
- (10) 薛梦圆, 刘柳荫, 谷元廷. 聚乙二醇多柔比星脂质体与表柔比星在乳腺癌新辅助化疗中的疗效比较 (J). 河南医学研究, 2021, 30(13): 2353-2357.
- (11) 张文成, 蒋芳, 庄英, 等. 基于一例乳腺癌患者发生盐酸多柔比星脂质体过敏反应的安全性探讨 (J). 江苏卫生事业管理, 2021, 32(5): 610-611, 621.
- (12) 麦清秀, 陈珺仪, 石梦云, 等. 盐酸多柔比星脂质体治疗乳腺癌的临床反应观察及护理 (J). 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(6): 685-686.
- (13) 张育荣, 范善民, 桑蝶. 血余蛋黄油治疗多柔比星脂质体致手足综合征的疗效观察 (J). 当代医学, 2021, 27(13): 119-120.
- (14) 王海江, 乔丽莉, 乔恩奇. 含脂质体多柔比星的联合化疗方案治疗晚期乳腺癌的临床观察 (J). 中国高等医学教育, 2020, 34(1): 140, 145.
- (15) 董戡. 多柔比星与盐酸多柔比星脂质体对乳腺癌化疗病人心脏毒性的影响 (J). 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(15): 2554-2555.