

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.02.036

❖ 论著 ❖

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

梅林, 许扬, 徐少华, 王慧, 田丰

(中国人民解放军海军安庆医院肿瘤内科, 安徽 安庆 246003)

【摘要】目的: 探讨卡培他滨治疗对 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。**方法:** 根据患者治疗方式差异, 将 70 例 HER-2 阳性乳腺癌患者分成对照组和观察组, 每组各 35 例。对照组接受替吉奥治疗, 观察组接受卡培他滨治疗, 比较两组患者肿瘤标志物、抑癌基因表达、心肌损伤以及炎症因子水平变化。**结果:** 治疗前, 两组患者血清肿瘤标志物、炎症因子及心肌损伤因子水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2 个疗程后, 两组患者血清 CEA、CA153、TPS、CRP、TNF- α 均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 患者血清 CK-MB、cTnI 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$)。其中, 观察组患者血清 CEA、CA153、TPS、CK-MB、cTnI、CRP、TNF- α 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$); 抑癌基因 PTEN、ARID1A、Bax、Caspase-3、FasL 的 mRNA 表达量均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 卡培他滨治疗 HER-2 阳性乳腺癌能更有效地降低患者肿瘤标志物水平、降低患者炎症症状、控制患者心肌损伤, 促进细胞凋亡, 有推广应用价值。

【关键词】 卡培他滨; 乳腺癌; 肿瘤标志物; 心肌损伤; 抑癌基因表达

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

Effects of capecitabine therapy on tumor markers, expression of tumor suppressor genes and myocardial injury in breast cancer patients with HER-2 positive

MEI Lin, XU Yang, XU Shao-hua, WANG Hui, TIAN Feng

(Department of Oncology, Anqing Hospital, PLA Navy, Anqing 246003, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the effects of capecitabine therapy on tumor markers, expression of tumor suppressor genes and myocardial injury in HER-2 positive breast cancer patients. **Methods:** 70 cases of HER-2 positive breast cancer patients were selected. They were randomly divided into two groups according to the treatment methods, including 35 patients receiving tegio treatment in the control group, and another 35 patients receiving capecitabine treatment in the observation group. The levels of tumor markers, tumor suppressor gene expression, myocardial injury and inflammatory factors were compared between the two groups. **Results:** Before treatment, there were no significant differences in serum levels of tumor markers, myocardial injury factors and inflammatory factors between the two groups ($P > 0.05$). After treatment for 2 courses, the levels of serum CEA, CA153, TPS, CRP and TNF- α were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of CK-MB and cTnI were higher than those before treatment ($P < 0.05$). In the observation group, the serum levels of CEA, CA153, TPS, CK-MB, cTnI, CRP and TNF- α were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The mRNA expression of PTEN, ARID1A, Bax, Caspase-3 and FasL was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Capecitabine in the treatment of HER-2 positive breast cancer patients can more effectively decrease the level of tumor markers, reduce the symptoms of inflammation, control myocardial damage, promote cell apoptosis, and it has development application value.

【Key words】 Capecitabine; Breast cancer; Tumor standard substance; Myocardial injury; Tumor suppressor gene expression

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 发病率随着近年来女性工作压力的增加、生活节奏的加快而不断升高, 且呈现出年轻化的发展趋势, 对女性身心健

康与生命安全造成严重威胁^[1-2]。相关研究^[3]显示, 20.0% ~ 30.0% 乳腺癌患者为人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性表达, HER-2 高表达会导致乳

腺癌预后不佳。因此,重视 HER-2 阳性乳腺癌患者的临床治疗对改善乳腺癌预后十分重要。卡培他滨在乳腺癌中的治疗效果已得到证实^[4]。本研究讨论了卡培他滨治疗对 HER-2 阳性乳腺癌患者肿瘤标志物、抑癌基因表达、心肌损伤的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取中国人民解放军海军安庆医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 HER-2 阳性乳腺癌患者 70 例,按照患者治疗方式分为对照组和观察组,每组各 35 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。本研究通过了医院伦理委员会审查,患者及其家属自愿签署知情同意书。

纳入标准:(1)符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》中原发性乳腺癌的诊断标准^[5];(2)经病理学确诊,免疫组化染色证实为 HER-2 表达强度为 ++ 或 +++;(3)女性,年龄 30 ~ 76 岁,预计存活期 > 6 个月。排除标准:(1)合并心、肝、肾功能损伤者,颅脑功能障碍者,患有其他癌症者,存在手术禁忌症、化疗不耐受者,入组前 30 d 内已进行抗肿瘤治疗者;(2)依从性较差者;骨髓功能不全、严重出血性疾病、免疫系统疾病、代谢性疾病或感染者。

表 1 两组患者一般治疗对比

组别	对照组 (n = 35)	观察组 (n = 35)
年龄(岁)	30 ~ 76	31 ~ 75
BMI(kg/m ²)	18.6 ~ 25.3	18.5 ~ 25.5
病理分型		
浸润性导管癌	23	25
浸润性小叶癌	12	10
TNM 分期		
III a 期	12	11
III b 期	14	14
IV 期	9	10
病灶位置		
左侧	19	20
右侧	16	15

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者接受替吉奥(山东新时代药业有限公司,国药准字 H20080802)治疗,具体用药情况如下:根据患者体表面积(BSA),为患者选择适宜药剂量,BSA ≤ 1.25 m², 80 mg/d; 1.25 m² < BSA < 1.5 m², 100 mg/d; BSA ≥ 1.5 m², 120 mg/d。2 次/d,早晚各 1 次,患者在连续用药 4 周后间隔 2 周为 1 个疗程。观察组患者接受卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20073024)

治疗,具体用药情况如下:2 500 mg/(m²·d),口服,2 次/d,早晚各 1 次,患者在连续用药 2 周后间隔 1 周为 1 个疗程。两组患者均各自治疗 2 个疗程后进行疗效评估。

1.2.2 观察指标 (1)血清指标:分别抽取治疗前 1 d、治疗 2 个疗程时两组患者清晨空腹肘静脉血 5 mL,静置凝血后,3 000 r/min,半径 15 cm,离心 15 min,分离上清液, - 20 ℃ 保存待测。①肿瘤标志物:采用酶联免疫吸附法检测两组患者癌胚抗原(CEA)、组织多肽特异性抗原(TPS)、糖类抗原 15-3(CA15-3)水平。试剂盒由北京华大吉比爱生物技术有限公司提供。②心肌损伤因子:采用酶联免疫吸附法检测两组患者血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)含量,试剂盒购自上海奥普生物医药有限公司。③炎症因子:采用酶联免疫吸附法检测两组患者肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,采用免疫比浊法检测两组患者 C 反应蛋白(CRP)水平;试剂盒购自默沙克生物公司,检测步骤严格参照说明书。(2)基因 mRNA 表达量:收集两组患者手术切除的乳腺癌病灶标本,利用试剂盒抽取两组患者病灶中的 RNA,反转录合成 cDNA;采用荧光定量 PCR 试剂盒,引物选择抑癌基因 PTEN、Bax、ARID1A、FasL 以及 Caspase-3 的特异性引物,对 cDNA 进行扩增处理;最后根据 PCR 曲线计算出 PTEN、Bax、ARID1A、FasL 以及 Caspase-3 基因的 mRNA 表达量。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肿瘤标志物比较

治疗前,两组患者血清 CEA、CA153、TPS 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 CEA、CA153、TPS 水平均较治疗前降低,且观察组血清 CEA、CA153、TPS 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA (ng/mL)	CA153 (U/mL)	TPS (U/L)
观察组 (n = 35)			
治疗前	32.11 ± 5.68	72.38 ± 8.04	102.70 ± 16.54
治疗后	9.32 ± 1.21**	18.68 ± 2.72**	34.78 ± 5.44**
对照组 (n = 35)			
治疗前	31.27 ± 5.65	69.69 ± 9.21	101.12 ± 15.50
治疗后	16.16 ± 1.94*	31.68 ± 4.71*	47.46 ± 5.76*

* $P < 0.05$, 与治疗前相比; # $P < 0.05$ 与对照组相比。

2.2 两组患者抑癌基因表达情况比较

观察组患者病灶内 PTEN、Bax、ARID1A、FasL 以及 Caspase-3 基因的 mRNA 表达量均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者抑癌基因表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PTEN	Bax	ARID1A	FasL	Caspase-3
观察组 ($n=35$)	1.77 ± 0.20	1.58 ± 0.23	1.48 ± 0.17	1.90 ± 0.25	1.87 ± 0.28
对照组 ($n=35$)	1.01 ± 0.12	1.00 ± 0.15	1.01 ± 0.13	0.99 ± 0.13	1.01 ± 0.10

2.3 两组患者心肌损伤因子比较

治疗前,两组患者血清 CK-MB、cTnI 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 CK-MB、cTnI 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$),且观察组血清 CK-MB、cTnI 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者心肌损伤因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CK-MB (U/L)	cTnI ($\mu\text{g/L}$)
观察组 ($n=35$)		
治疗前	12.34 ± 2.21	0.33 ± 0.05
治疗后	23.52 ± 3.74 ^{*#}	0.46 ± 0.07 ^{*#}
对照组 ($n=35$)		
治疗前	12.33 ± 2.18	0.35 ± 0.06
治疗后	29.33 ± 4.17 [*]	0.57 ± 0.07 [*]

* $P < 0.05$, 与治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组相比。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清 CRP、TNF- α 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 CRP、TNF- α 水平均较治疗前下降,且观察组血清 CRP、TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP (mg/L)	TNF- α (ng/mL)
观察组 ($n=35$)		
治疗前	13.82 ± 4.64	81.06 ± 8.05
治疗后	2.55 ± 0.91 ^{*#}	10.92 ± 1.79 ^{*#}
对照组 ($n=35$)		
治疗前	16.03 ± 3.25	80.38 ± 8.64
治疗后	5.48 ± 1.02 [*]	19.92 ± 2.10 [*]

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗后相比。

3 讨论

HER2 扩增会促进肿瘤细胞表面过度表达 HER2 蛋白,使 HER2 受体活化,促进肿瘤细胞的增

殖与转移,HER2 阳性晚期乳腺癌患者病情进展迅速、预后差、易转移、易复发且生存期较短,临床治疗困难^[6-8]。既往蒽环类、紫杉类药物毒副作用大、患者耐受低,对患重病请缓解效果不理想^[9]。替吉奥由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成,属第 4 代氟尿嘧啶衍生物类抗癌药物,组分中的替加氟能经肝微粒体的细胞色素 P450 酶系作用,转化为氟尿嘧啶,再进一步转化为 5-氟脱氧嘧啶核苷酸 (5-FU),发挥抗肿瘤的功效;吉美嘧啶对二氢嘧啶脱氢酶具有强效抑制作用,因而可以使血液、肿瘤组织周围的 5-FU 有效浓度维持时间得以明显延长;奥替拉西钾能阻断 5-FU 的磷酸化,从而可以有效减轻磷酸化产物引起的消化不良反应^[10]。卡培他滨作为一种能够在体内转变为 5-氟尿嘧啶,从而抑制细胞分裂、干扰 RNA 与蛋白质的合成的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物,目前广泛应用于蒽环类抗生素治疗无效的晚期原发性乳腺癌^[11]。本研究以替吉奥治疗为对照,旨在探讨卡培他滨在 HER-2 阳性晚期乳腺癌中的应用。

CEA 为肿瘤细胞增殖活力的敏感指标,CA15-3 会在恶性肿瘤增殖期间被裂解后进入血液循环,TPS 为上皮来源恶性肿瘤细胞增殖活力的特异性抗原^[12-14]。周子平等^[12] 研究结果表明,HER2 阳性乳腺癌患者在曲妥珠单抗 + 阿霉素脂质体的方案化疗后,患者血清 CEA、CA15-3、TPS 水平显著较治疗前降低。本研究发现,接受卡培他滨治疗 2 个疗程的观察组患者血清 CEA、CA15-3、TPS 水平明显较治疗前降低,且低于对照组。即卡培他滨治疗能更有效降低 HER2 阳性乳腺癌患者肿瘤标志物水平,对乳腺癌肿瘤细胞的杀伤效果明显优于替吉奥治疗。这是因为卡培他滨作为一种能够在体内转化为 5-氟尿嘧啶并发挥特异性抗肿瘤效果的化疗药物,其能在肿瘤细胞内保持高浓度,因而能够相对更直接有效地杀灭肿瘤细胞^[15]。

乳腺区域及左侧乳腺癌的化疗操作不可避免地会对患者的心脏造成一定程度不良影响,引起心肌毒性、心脏瓣膜病的等多种并发症,引起 CK-MB、cTnI 等分子由胞浆中大量释放到血液循环中^[16]。检测乳腺癌化疗患者血清 CK-MB、cTnI 水平能在一定程度上预测患者心肌损伤程度。本研究发现,观察组患者治疗 2 个疗程后的血清 CK-MB、cTnI 水平较治疗前升高,但均明显低于对照组;患者血清 CRP、TNF- α 水平明显降低且低于对照组。说明卡培他滨治疗会在一定程度上造成 HER2 阳性乳腺癌患者心肌损伤,但损伤程度较轻,且患者全身炎症反应得以明显减轻,对患者病情控制方面具有更积

极的治疗意义。这与卡培他滨作为氟尿嘧啶衍生物,不同于直接 5-氟尿嘧啶化疗,会明确对患者心脏造成损伤;卡培他滨会在肝脏中转化为发挥抗癌作用的 5-氟尿嘧啶,具有靶向杀灭肿瘤细胞的作用,可能会在一定程度上避免由直接服用 5-氟尿嘧啶而引起的不良反应有关^[17]。

此外,乳腺癌细胞的异常增殖与多种抑癌基因的表达减少/缺失关系紧密^[18]。PTEN 能使 PI3K/AKT 通路中的信号分子出现去磷酸化后失去活性,从而有效减弱该通路介导的肿瘤细胞增殖效应^[19]。Bax 具有促细胞凋亡功能^[20]。ARID1A 为死亡受体通路的上游调节信号分子,可以促进 Fas 产生,并且能通过和 FasL 结合的方式启动细胞凋亡途径^[21]。Caspase-3 为细胞凋亡机制的下游效应分子,可阻碍细胞增殖,促进细胞凋亡^[22]。本研究患者均在化疗结束后接受手术切除治疗,经抑癌基因 mRNA 表达量检测后发现,观察组患者病灶内 PTEN、ARID1A、Bax、Caspase-3 及 FasL 基因的 mRNA 表达量均明显增高,即卡培他滨治疗能较有效地增加 HER2 阳性乳腺癌患者癌细胞中抑癌基因的表达,更有利于诱导肿瘤细胞的凋亡,在阻止癌细胞持续性异常增殖方面具有重大意义。

综上所述,卡培他滨治疗 HER-2 阳性乳腺癌能更有效地降低患者肿瘤标志物水平、降低患者炎症症状、控制患者心肌损伤,有推广应用价值。

参考文献

[1] 张伶俐,王彩云,袁勇贵. 乳腺癌病人的心理问题和心理治疗[J]. 实用老年医学,2017,31(10):913-916.

[2] Yang Q, Li L, Zhang J, et al. A computerized global MR image feature analysis scheme to assist diagnosis of breast cancer: a preliminary assessment[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(7):1086-1091.

[3] Asif HM, Sultana S, Ahmed S, et al. HER-2 Positive Breast Cancer-a Mini-Review[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(4):1609-1615.

[4] Natori A, Ethier JL, Amir E, et al. Abstract P5-14-05: Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cancer Res, 2017, 77(4):5-14.

[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(2007 版)[J]. 中国癌症杂志, 2007, 19(5):410-428.

[6] Vandenbergh ME, Scott MLJ, Scorer PW, et al. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7:45938.

[7] Curigliano G, Goldhirsch A. Dual HER2 inhibition and pathological complete response in early breast cancer: increasing success of treatment by improving patient selection[J]. Ann Oncol, 2017,

28(3):441-443.

[8] 权利丰. 曲妥珠单抗并紫杉醇新辅助化疗在 HER2 阳性晚期局部乳腺癌治疗中的应用研究[J]. 成都医学院学报, 2017, 12(4):484-487.

[9] 杨杰,王小勇,丁小宏,等. 蒽环类药物及蒽环序贯紫杉类方案对乳腺癌辅助化疗后心脏毒性的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(12):2049-2051.

[10] 郑婷,钱其军. 替吉奥治疗晚期乳腺癌的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(6):557-560.

[11] 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.

[12] 周子平,陆剑豪. 靶向药物联合阿霉素靶向制剂治疗 Her-2 阳性乳腺癌的效果及安全性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9):1265-1268.

[13] Wang YJ, Huang XY, Mo M, et al. Serum Tumor Marker Levels might have Little Significance in Evaluating Neoadjuvant Treatment Response in Locally Advanced Breast Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(11):4603-4608.

[14] Lin D, Genzen J. Comparison of breast cancer tumor marker test results: a retrospective analysis of paired CA 15-3 and CA 27. 29 testing at a national reference laboratory[J]. Am J Clin Pathol, 2017, 147(2):159-160.

[15] Iizumi S, Shimomura A, Shimoi T, et al. Efficacy of capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer with or without prior treatment with fluoropyrimidine: a retrospective study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(2):275-283.

[16] Mokuyasu S, Suzuki Y, Kawahara E, et al. High-sensitivity cardiac troponin I detection for 2 types of drug-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. Breast Cancer, 2015, 22(6):563-569.

[17] 董岩,宫文欢,付虹,等. 榄香烯与卡培他滨联合多西他赛治疗有心脏高危因素乳腺癌的临床观察[J]. 医学与哲学, 2017, 38(6):31-34, 54.

[18] 何敏,邓丽聪. 赫赛汀联合紫杉醇新辅助化疗对 HER-2 阳性乳腺癌细胞增殖活力的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(17):1603-1606.

[19] 杨剑敏,于海静,何舟. PTEN、mTOR 在 HER2 过表达乳腺导管内癌中的表达及意义[J]. 广东医学, 2017, 38(14):2165-2168, 2172.

[20] Azimian H, Dayyani M, Toossi M, et al. Bax/Bcl-2 expression ratio in prediction of response to breast cancer radiotherapy[J]. Iran J Basic Med Sci, 2018, 21(3):325-332.

[21] Onder S, Fayda M, Karanlik H, et al. Loss of ARID1A expression is associated with poor prognosis in invasive micropapillary carcinomas of the breast: A clinicopathologic and immunohistochemical study with long-term survival analysis[J]. Breast J, 2017, 23(6):638-646.

[22] Yang X, Zhong DN, Qin H, et al. Caspase-3 over-expression is associated with poor overall survival and clinicopathological parameters in breast cancer: a meta-analysis of 3091 cases[J]. Oncotarget, 2018, 9(9):8629-8641.

(收稿日期:2019-11-01)

学术编辑:赵妍丽)