P-糖蛋白辅助治疗子宫内膜癌的近远期效果观察

蔺 飒¹, 李富慧²

(1. 陕西省山阳县人民医院 妇产科, 陕西 商洛, 726400;

2. 陕西省山阳县中医医院 妇产科, 陕西 商洛, 726400)

摘要:目的 探讨 P-糖蛋白抑制剂对子宫内膜癌的辅助治疗效果。方法 随机选取本院收治的 80 例子宫内膜癌患者为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组和观察组。对照组用常规化疗治疗,观察组加用 P-糖蛋白辅助治疗,对 2 组治疗效果进行比较。结果 观察组疾病治疗总有效率、不良反应发生率分别为 62.50%、7.50%,与对照组的 32.50%、25.00% 相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者治疗前生命质量、肿瘤抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、糖链抗原 19-9 (CA19-9)、甲壳质酶蛋白 (YKL-40) 和人附睾蛋白 (HE4) 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后生命质量显著高于对照组,血清肿瘤标志物、YKL-40 和 HE4 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 P-糖蛋白辅助治疗子宫内膜癌效果显著,安全性高。

关键词: P-糖蛋白; 子宫内膜癌; 生命质量; 血清肿瘤标志物; 不良反应

中图分类号: R 737.33 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)11-049-03 DOI: 10.7619/jcmp.201911014

Observation on short- and long-term effects of P-glycoprotein in the adjuvant treatment of endometrial cancer

LIN Sa¹, LI Fuhui²

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Shanyang County People's Hospital, Shangluo, Shaanxi, 726400;

2. Department of Gynecology and Obstetrics, Shanyang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shangluo, Shaanxi, 726400)

ABSTRACT: Objective To investigate the adjuvant effect of P-glycoprotein inhibitor on endometrial cancer. **Methods** A total of 80 patients with endometrial cancer admitted to our hospital were randomly selected as research objects, and were divided into control group and observation group. The control group was treated with conventional chemotherapy, and the observation group was added P-glycoprotein adjuvant therapy. The therapeutic effects of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of disease treatment, and the incidence of adverse reactions in the observation group were 62.50%, 7.50%, respectively, and were 32.50% and 25.00% in the control group, a significant difference were observed in two groups ($P < 0.05$). Before treatment, quality of life, carbohydrate antigen 125 (CA125), carcino-embryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), chitosan ester enzyme protein (YKL-40) and human epididymis protein (HE4) level of two groups showed no statistically difference ($P > 0.05$), and the quality of life after treatment in the observation group was obviously higher than that of control group, serum tumor markers, YKL-40 and HE4 levels were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** P-glycoprotein is a treatment with high efficacy and safety in the treatment of endometrial cancer.

KEY WORDS: P-glycoprotein; endometrial cancer; quality of life; serum tumor markers; adverse reactions

子宫内膜癌是发病率较高的妇科疾病之一,以围绝经期女性和绝经后女性为主要发病对象,是仅次于卵巢癌和宫颈癌的女性死亡的第 3 位恶

性肿瘤^[1]。目前,临床尚未明确子宫内膜癌发病原因,但可根据发病机制和生物学行为将其分为雌激素依赖型和非雌激素依赖型 2 类。子宫内膜

癌发病初期缺乏典型症状表现,期间可有出血、阴道排液、腹部包块、疼痛等症状表现。多数患者在发病过程中可同时伴随肥胖、糖尿病和(或)高血压等,出血严重者可继发贫血,发展至晚期,可出现下肢水肿、恶病质状态,对患者生命安全构成极大威胁^[2]。子宫内膜癌应根据患者身体状况、年龄、病变程度和组织学类型确定具体的治疗方案^[3],一般化疗与放疗为选择的综合治疗方案。P-糖蛋白是一种由多药抗药基因表达的 ATP 依赖性载体蛋白,广泛分布于人体各个组织中,可使药物外排,降低药物浓度,进而抑制药效的发挥^[4]。尽管化疗方案有利于杀死肿瘤细胞,控制疾病发展进程,但以 P-糖蛋白过度表达为主要特征的多药耐药可使得化疗失败,影响疾病治疗效果。本研究探讨 P-糖蛋白抑制剂对子宫内膜癌的辅助治疗效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 80 例 2014—2018 年入住本院的子宫内膜癌患者为研究对象,根据治疗措施分为对照组和观察组,各 40 例。对照组年龄 35~68 岁,平均(48.24±1.65)岁;病程 0.35~2.40 年,平均(1.52±0.28)年。观察组年龄 36~70 岁,平均(47.68±1.72)岁;病程 0.40~2.50 年,平均(1.56±0.32)年。纳入标准:①临床症状符合子宫内膜癌诊断标准^[5];②年龄 30~70 岁;③无化疗或 P-糖蛋白抑制剂禁忌证;④患者对本次研究知情同意,自愿参与。排除标准:①心、脑、肝、肾等重要脏器功能受损严重者;②合并内分泌系统或免疫系统病变者;③正在接受其他治疗或近期有过其他治疗者;④存在精神病等认知沟通障碍者。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方式

对照组患者根据病情需要和经济条件选择相应化疗方案,观察组在此基础上加用 P-糖蛋白抑制剂,所用药物为托瑞米芬片(生产厂家芬兰 Orion Corporation,批准文号 H20130705,规格 60 mg×30 片),每日 1 次,每次 1 片。2 组患者治疗周期均为 3 个月。

1.3 观察指标

比较 2 组子宫内膜癌治疗总有效率、治疗前后生命质量、肿瘤抗原 125(CA125)、癌胚抗原

(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)等肿瘤标记物水平和不良反应发生率。疗效判定标准^[6]:完全缓解,病灶完全消失,维持时间在 4 周以上,无新发病灶出现;部分缓解,肿瘤最大垂直径乘积之和缩小幅度超过原来的 50%,维持时间在 4 周以上,期间未出现新病灶;稳定,肿瘤最大垂直径乘积之和缩小幅度不超过原来的 50%,或增长幅度不超过 25%,无新病灶出现;进展,肿瘤最大垂直径乘积之和超出原有病灶的 25%,或出现新病灶。治疗总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。参照癌症患者生命质量测定量表(FACT-G)^[7]对 2 组患者治疗前后生命质量进行判定,量表由生理状况、社会/家庭状况、情感状况和功能状况 4 个维度 27 个条目组成,按照程度高低采用 5 级评分法计分:完全不存在该情况为 0 分,稍有一些记为 1 分,有些记为 2 分,情况出现较多时记为 3 分,情况出现非常频繁时记为 4 分。生理状况、社会家庭状况和功能状况得分为 0~28 分,情感状况得分为 0~24 分,量表满分为 108 分。评价正向条目(等级越高生命质量越好的条目)时患者得分越高,生活质量越好,逆向条目相反。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 22.0 录入 80 例子宫内膜癌患者的数据,疾病治疗总有效率和不良反应发生率采用 $[n(\%)]$ 表示,行卡方检验;治疗前后生命质量和肿瘤标记物水平由 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验; $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疾病治疗总有效率对比

观察组子宫内膜癌的治疗总有效率为 62.50%,与对照组的 35.00% 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组疾病治疗总有效率对比 $[n(\%)]$

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
观察组	40	11(27.50)	14(35.00)	9(22.50)	6(15.00)	25(62.50)*
对照组	40	6(15.00)	8(20.00)	15(37.50)	11(27.50)	14(35.00)

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后生命质量对比

对照组和观察组患者治疗前后生命质量无显著差异($P>0.05$);观察组治疗后生命质量评分为(61.60±2.34)分,与对照组的(58.60±2.50)分相比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组治疗前后生命质量对比($\bar{x} \pm s$) 分

项目	组别	治疗前	治疗后
生理状况	对照组($n=40$)	15.78 ± 1.66	13.24 ± 0.78*
	观察组($n=40$)	15.32 ± 1.72	10.38 ± 1.26**
社会家庭状况	对照组($n=40$)	14.28 ± 1.44	16.32 ± 1.80*
	观察组($n=40$)	13.96 ± 1.48	20.18 ± 1.64**
情感状况	对照组($n=40$)	12.42 ± 1.04	11.22 ± 0.56*
	观察组($n=40$)	12.56 ± 1.10	9.78 ± 0.64**
功能状况	对照组($n=40$)	14.08 ± 1.46	15.32 ± 1.86*
	观察组($n=40$)	13.84 ± 1.52	18.92 ± 1.14**
生命质量	对照组($n=40$)	59.36 ± 2.80	58.60 ± 2.50*
	观察组($n=40$)	58.59 ± 2.91	61.60 ± 2.34**

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 2 组血清肿瘤标记物、YKL-40 和 HE4 水平对比

2 组治疗前血清肿瘤标记物、YKL-40 和 HE4 水平无显著差异($P > 0.05$); 观察组治疗后血清肿瘤标记物、YKL-40 和 HE4 水平显著低于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组血清肿瘤标记物、YKL-40 和 HE4 水平对比($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	治疗前	治疗后
CA125/(U/mL)	对照组($n=40$)	59.72 ± 1.65	38.24 ± 5.62*
	观察组($n=40$)	60.14 ± 1.45	30.78 ± 4.15**
CEA/($\mu\text{g/L}$)	对照组($n=40$)	22.14 ± 4.25	17.08 ± 2.51*
	观察组($n=40$)	21.73 ± 4.32	12.36 ± 2.14**
CA19-9/(U/mL)	对照组($n=40$)	70.24 ± 12.45	40.17 ± 6.25*
	观察组($n=40$)	70.75 ± 12.12	33.65 ± 7.42**
YKL-40/($\mu\text{g/L}$)	对照组($n=40$)	79.23 ± 8.52	43.74 ± 5.25*
	观察组($n=40$)	78.89 ± 8.14	35.76 ± 4.81**
HE4/(pmol/L)	对照组($n=40$)	64.27 ± 8.69	41.62 ± 7.65*
	观察组($n=40$)	64.69 ± 9.12	27.45 ± 5.32**

CA125: 肿瘤抗原 125; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖链抗原 19-9; YKL-40: 甲壳质酶蛋白; HE4: 人附睾蛋白。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 2 组不良反应发生率对比

对照组共有 10 例患者出现不良反应, 发生率为 25.00%, 其中 4 例(10.00%) 患者出现消化系统反应, 3 例(7.50%) 出现骨髓抑制反应, 肝肾功能损害 3 例(7.50%); 观察组消化系统反应 2 例(5.00%), 骨髓抑制 1 例(2.50%), 无肝肾功能损害发生, 不良反应总发生率为 7.50%。2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

化疗是现阶段治疗癌症最有效的手段之一, 是一种全身性治疗手段, 化疗药物可经血液循环遍布全身各处组织器官, 对中晚期肿瘤的治疗起着重要作用。研究^[8-12]发现, 化疗药物可缓解或

治愈恶性肿瘤, 选择合适的化疗药物或联合用药方案可使化疗效果得到充分发挥。然而在癌症化疗中, 获得性或内在性耐药的存在仍然会影响肿瘤治疗效果。分子生物学和免疫学的迅速发展使得多药耐药的认知被不断深入, 越快越多的资料支持 P-糖蛋白导致多药耐药。P-糖蛋白是影响药物在人体内吸收、分布和消除过程中的重要影响因素, 它既能结合药物, 也可与 ATP 相结合, 充分发挥药泵功能, 使得细胞内的药物被泵出体外, 使得药物浓度下降, 导致耐药性的产生。近年来, 临床开始对以 P-糖蛋白为靶点的 P-糖蛋白抑制剂进行研究^[13-15], 取得了显著成效。托瑞米芬为第二代 P-糖蛋白抑制剂, 可结合雌激素受体, 产生雌激素或抗雌激素, 妇科疾病的治疗中起着重要作用。

本研究结果显示, 观察组对子宫内膜癌的治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$), 这一结论证明 P-糖蛋白辅助治疗可使子宫内膜癌的治疗效果得到显著提升。2 组治疗前生命质量无显著差异($P > 0.05$), 观察组患者治疗后生命质量评分显著高于对照组($P < 0.05$), 提示 P-糖蛋白辅助治疗有利于提高子宫内膜癌患者的生命质量。2 组患者治疗前血清肿瘤标志物、YKL-40 和 HE4 水平无显著差异($P > 0.05$); 观察组治疗后以上指标显著低于对照组($P < 0.05$), 说明 P-糖蛋白辅助治疗能够帮助子宫内膜癌患者降低血清肿瘤标志物、YKL-40 和 HE4 水平。2 组不良反应发生率对比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 证明 P-糖蛋白辅助治疗子宫内膜癌安全性高, 不良反应少^[16-18]。

综上所述, 给予子宫内膜癌患者 P-糖蛋白辅助治疗方案, 可使疾病治疗效果和患者的生命质量得到显著提升, 也可降低血清肿瘤标志物、YKL-40、HE4 水平和不良反应发生风险。

参考文献

- [1] 刘春花, 江庆萍, 林丹, 等. 子宫内膜癌中 MAP2K4 和波形蛋白的表达及临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(2): 157-164.
- [2] 肖波, 余桂梅, 赵娟. 子宫内膜癌术后性激素补充治疗的安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 30(5): 817-819.
- [3] 夏玲芳, 吴小华. 子宫内膜癌的手术治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 25-29.
- [4] 赵富磊, 李骞, 张峻, 等. ABCB1 基因多态性和 P-糖蛋白表达的相关性[J]. 国际遗传学杂志, 2017, 40(1): 34-38.

(下转第 55 面)

三维质控护理措施能让肝癌 TACE 治疗患者生存质量显著提高。本研究中, 研究组不良反应发生率显著低于对照组, 表明采用三维质控护理措施, 能减少不良反应, 促进患者康复, 改善其预后。

综上所述, 为接受 TACE 治疗的肝癌患者提供三维质控护理措施, 能减少不良反应, 显著提高护理质量和患者生存质量, 显著改善患者预后。

参考文献

[1] 吕晓菲, 申雯. 整体护理干预在 95 例原发性肝癌中晚期患者经皮肝动脉化疗栓塞术治疗中的应用观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(6): 1003-1005.

[2] 庄琳璇, 顾红. 基于奥马哈系统的护理对肝癌介入栓塞治疗患者的影响[J]. 上海护理, 2018, 18(10): 49-51.

[3] 胡文英. 舒适护理在肝癌介入栓塞术后患者并发症预防中的应用[J]. 全科护理, 2018, 16(16): 1989-1990.

[4] 华正博, 孙巧琳, 李艳. 临床护理路径在肝癌患者肝动脉化疗栓塞术中的应用效果[J]. 海峡预防医学杂志, 2018, 24(1): 108-110.

[5] 吕艳, 范云霞. 精细护理干预在肝癌肝动脉插管化疗栓塞术患者中的应用效果[J]. 护理实践与研究, 2017, 14(24): 111-112.

[6] 李蕊. 应用保护动机理论的综合护理干预肝动脉化疗栓塞术后的效果分析[J]. 中国老年保健医学, 2017, 15(5): 124-126.

[7] 胡晓晓, 姜金霞, 邓瑶, 等. 综合护理干预对经皮肝动脉化疗栓塞介入治疗肝癌患者的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(12): 91-93, 97.

[8] 李佳昕, 唐文皓, 张铭光. 循证护理在减少肝癌 TACE 术后并发症中的应用研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(6): 65-67.

[9] 赵逢凤, 金小清, 张爱华, 等. 优质护理对经动脉化疗栓塞术治疗肝癌患者生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(22): 156-157.

[10] 杜金玲. 循证护理在肝癌介入栓塞术后并发症中的应用效果观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(16): 237-237.

[11] 廖旭嘉, 张莉, 李巧云, 等. 肝癌患者术后三级质控下早期离床活动疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2015, 7(3): 144-146.

[12] 张伟伟, 张洪花. 综合护理干预在肝癌患者 TACE 围术期疼痛护理管理中的临床应用效果[J]. 中国老年保健医学, 2018, 16(2): 109-111.

[13] 林丽. 中晚期原发性肝癌肝动脉栓塞化疗术围术期的护理干预及效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(69): 83-84.

[14] 林雪棉, 郑淑华. 疼痛强化管理在原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后肝区疼痛中的应用效果观察[J]. 护理实践与研究, 2017, 14(8): 91-93.

[15] 卢永华. 护理干预经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌 38 例临床观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2013, 29(1): 297-298.

(上接第 51 面)

[5] 张静, 岑尧, 胡玉崇. 子宫内腺癌诊断方法的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2017, 49(8): 41-44.

[6] 高飞. 腹腔镜手术治疗早期子宫内腺癌的效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(19): 3939-3941.

[7] 丁哲宇. 生命质量测量量表体系之胃癌量表(QLICP-ST V2. 0)的修订[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.

[8] 刘琼茹, 杨文丽, 蔡育波, 等. 子宫内腺癌化疗反应相关基因的拷贝数变异分析[J]. 今日药学, 2018, 28(3): 179-183.

[9] 兰瑛, 胡蝶, 何琴. 托瑞米芬对比他莫昔芬治疗乳腺癌安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2017, 28(3): 360-354.

[10] 任昉, 刘惜时. 雌孕激素受体甲基化与子宫内腺癌研究进展[J]. 国外医学: 妇产科学分册, 2005, 32(5): 278-281.

[11] 刘秀芳, 徐浩. mTOR 与 Ki67 在子宫内腺癌组织中的表达及意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(5): 669-669.

[12] 夏伟兰, 沈丹婷, 麦慧芬, 等. eIF4E 和 Ki67 在子宫内腺癌组织中的表达及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(1):

23-25.

[13] 姚微, 花敏慧, 黄华, 等. 子宫内腺癌组织和子宫内腺癌组织中雌激素受体 β 甲基化与 Survivin, Ki-67 的表达研究及临床意义[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2014, 34(12): 1744-1747.

[14] 徐娟, 周明, 张玉泉. 死亡相关蛋白激酶与妇科肿瘤的研究进展[J]. 国外医学: 妇产科学分册, 2007, 34(3): 168-170.

[15] 耿志国. 三种妇科肿瘤同一基因异常[J]. 实用医学进修杂志, 2007, 35(4): 196-196.

[16] 黄丽斯, 梁雪莹, 金海英, 等. PTOV1 在 I 型子宫内腺癌表达的临床病理意义及分子机制研究[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(4): 355-359.

[17] 王雅楠, 孔卫平, 孙冬霞. 子宫内腺癌中 CDK4 和 ki67 的表达及其意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(5): 104-106.

[18] 徐铮, 林嘉盈, 凌定文, 等. 表观遗传学与子宫内腺癌的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(18): 3592-3594.