

肠道益生菌在人表皮生长因子受体-2 阳性晚期乳腺癌治疗中对患者的腹泻反应及抗肿瘤疗效的影响

陆琼, 王洁

(上海美中嘉和肿瘤门诊部肿瘤内科, 上海 200020)

【摘要】目的 探讨肠道益生菌对吡咯替尼在人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性晚期乳腺癌治疗中对患者抗肿瘤疗效、腹泻反应、炎症反应、免疫功能的影响。**方法** 以随机数字表法将 2021 年 8 月至 2022 年 8 月上海美中嘉和肿瘤门诊部诊治的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者 (40 例) 分为两组。对照组 (20 例) 患者在常规化疗的基础上接受吡咯替尼治疗, 观察组 (20 例) 患者在对照组的化疗基础上联合双歧杆菌治疗, 两组患者均连续治疗 6 个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后 T 淋巴细胞亚群、炎症因子, 以及腹泻发生情况。**结果** 观察组患者客观缓解率高于对照组; 治疗后两组患者 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值与治疗前比均升高, CD8⁺ 百分比及血清 C-反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 均降低, 且观察组上述指标变化幅度均更大; 观察组患者腹泻总发生率低于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** 肠道益生菌可以增强吡咯替尼对 HER-2 阳性晚期乳腺癌的抗癌疗效, 有效改善患者的免疫功能, 降低炎症因子水平, 并可缓解吡咯替尼治疗所致的腹泻反应。

【关键词】 HER-2 阳性; 晚期乳腺癌; 吡咯替尼; 肠道益生菌; T 淋巴细胞亚群; 腹泻; 炎症因子

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.17.0047.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.17.015

乳腺癌是现代社会的恶性肿瘤, 人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 在乳腺癌中过表达提示预后较差, 因此, HER-2 阳性乳腺癌一直是广大学者的研究热点^[1]。吡咯替尼是一种靶向 HER-1、HER-2、HER-4 的酪氨酸激酶抑制剂, 其抗肿瘤疗效好, 安全可靠, 是一种治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的有效药物。有研究证明, 吡咯替尼可明显延长 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的生存期^[2]。但长期应用吡咯替尼, 会引发一系列不良反应, 其中以腹泻最为常见, 其中 ≥ 3 级的腹泻反应发生率仍处于较高水平, 进而影响患者生活质量。而现阶段针对吡咯替尼引起腹泻的原因、应对方式等研究仍是空白。基于此, 本研究旨在探讨肠道益生菌在 HER-2 阳性晚期乳腺癌治疗中对患者抗肿瘤疗效的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将上海美中嘉和肿瘤门诊部 2021 年 8 月至 2022 年 8 月诊治的 40 例 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者分成对照组和观察组, 各 20 例。对照组患者病程 0.8~4 年, 平均 (2.35 ± 0.25) 年; 年龄 32~78 岁, 平均 (48.18 ± 2.15) 岁; 体质量 40~55 kg, 平均 (48.58 ± 2.58) kg。观察组患者病程 0.5~5 年, 平均 (2.39 ± 0.27) 年; 年龄 31~79 岁, 平均 (48.15 ± 2.14) 岁;

体质量 41~57 kg, 平均 (48.61 ± 2.59) kg。比较两组一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: ①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2019 年版)》^[3] 中的 HER-2 阳性乳腺癌诊断标准; ②癌症晚期; ③美国东部协作肿瘤组体能状况 (ECOG-PS)^[4] 评分 0~1 分; ④拟接受吡咯替尼治疗至少 6 个月; ⑤预计生存期 >0.5 年。排除标准: ①患有肠易激综合征或肠炎; ②具有肠道手术史或腹盆部放疗; ③大小便失禁; ④正在使用活性泻药、抗腹泻、抗生素、抗真菌、抗寄生虫或抗病毒药物; ⑤存在器官功能不全。本研究已经上海美中嘉和肿瘤门诊部医学伦理委员会批准, 患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者均接受常规化疗, 静脉滴注多西他赛注射液 (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 注册证号 H20140086, 规格: 0.5 mL : 20 mg), 75 mg/m², 化疗第 1 天给药, 1 次/3 周, 每 3 周为 1 个治疗周期, 静脉滴注注射用曲妥珠单抗 [Genentech Inc., 注册证号 S20181016, 规格: 440 mg (20 mL)/瓶], 首次 8 mg/kg 体质量, 化疗第 1 天给药, 1 次/3 周, 后续使用剂量为 6 mg/kg 体质量, 每 3 周为 1 个周期, 共治疗 6 个周期。同时, 给予对照组患者马来酸吡咯替尼片 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20180013, 规格: 80 mg/片) 治疗, 400 mg/次, 1 次/d, 依据《化疗相关性腹泻的评价与防治》^[5] 中的

基金项目: 中国乳腺肿瘤青年学者科研项目 (编号: CYBER-2021-007)

作者简介: 陆琼, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 恶性肿瘤的治疗。

相关标准评估腹泻程度，如出现 3 级及以上腹泻，加用止泻药，并依据具体情况进行减量，减量为 320 mg/ 次，1 次 /d，或者停药。观察组在上述治疗的同时联合双歧杆菌三联活菌胶囊（上海上药信谊药厂有限公司，国药准字 S10950032，规格：0.21 g/ 粒）治疗，0.63 g/ 次，3 次 /d。均治疗 6 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。其中完全缓解为患者症状、体征、病灶完全消失，且维持 4 周及以上时间；部分缓解为患者症状、体征部分消失，肿瘤病灶最大长径总和缩小 >30%，且维持 4 周及以上时间；疾病稳定为患者症状、体征无加重，肿瘤病灶最大长径总和缩小 ≤ 30% 或者增大 ≤ 20%；疾病进展为患者症状、体征加重，肿瘤病灶最大长径总和增大 >20% [6]。客观缓解率 = 完全缓解率 + 部分缓解率。② T 淋巴细胞亚群。分别于治疗前后取患者空腹静脉血 5 mL，采用流式细胞仪 [贝克曼库尔特国际贸易 (上海) 有限公司，型号 :CytoFLEX SRT] 测定外周血 CD4⁺、CD8⁺ 百分比，并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。③炎症因子。采血方式同②，血液以 3 500 r/min 离心 15 min 后取血清，以酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素 -6、肿瘤坏死因子 -α 水平，使用免疫透射比浊测定法检测血清 C- 反应蛋白。④腹泻发生情况。依据《化疗相关性腹泻的评价与防治》[5] 中相关腹泻分级的相关标准进行腹泻分

级，每天大便较治疗前增加 <4 次，排出物量轻度增加为 1 级；每天大便次数较治疗前增加 4~6 次，排出物量中度增加，不影响日常生活为 2 级；每天大便次数较治疗前增加 ≥ 7 次，失禁，需 24 h 静脉补液，住院治疗，影响日常生活为 3 级；危及生命（如血液动力学衰竭）为 4 级；死亡为 5 级。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验；计量资料均符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立 t 检验，组内治疗前后比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者客观缓解率高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较 与治疗前比，治疗后两组患者 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均升高，CD8⁺ 百分比降低，且观察组上述指标变化幅度更大，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者炎症因子比较 治疗后两组患者血清炎症因子与治疗前比均降低，且观察组更低，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	客观缓解
对照组	20	0(0.00)	11(55.00)	8(40.00)	1(5.00)	11(55.00)
观察组	20	1(5.00)	16(80.00)	3(15.00)	0(0.00)	17(85.00)
χ^2 值						4.286
P 值						<0.05

表 2 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	33.60 ± 1.62	35.80 ± 1.55*	40.26 ± 1.58	32.10 ± 1.53*	0.83 ± 0.04	1.12 ± 0.05*
观察组	20	33.61 ± 1.57	38.29 ± 1.21*	40.25 ± 1.47	30.63 ± 1.54*	0.84 ± 0.05	1.25 ± 0.03*
t 值		0.020	5.663	0.021	3.028	0.698	9.971
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	C- 反应蛋白 (mg/L)		白细胞介素 -6 (ng/L)		肿瘤坏死因子 -α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	26.60 ± 1.68	15.24 ± 1.75*	5.26 ± 0.22	2.88 ± 0.17*	6.47 ± 1.13	3.15 ± 0.17*
观察组	20	26.52 ± 1.75	10.37 ± 1.81*	5.25 ± 0.25	1.67 ± 0.15*	6.50 ± 1.11	2.12 ± 0.14*
t 值		0.147	8.651	0.134	23.868	0.085	20.916
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者腹泻发生情况比较 观察组患者腹泻总发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者腹泻发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	1 级	2 级	≥ 3 级	总发生
对照组	20	12(60.00)	3(15.00)	2(10.00)	17(85.00)
观察组	20	9(45.00)	1(5.00)	0(0.00)	10(50.00)
χ^2 值					5.584
P 值					<0.05

3 讨论

乳腺癌是危害我国女性健康及生命的主要恶性肿瘤类型, 流行病学调查显示, 乳腺癌女性患者的人数超过 26 万, 在所有女性恶性肿瘤疾病中占比约 15%, 在罹患乳腺癌的患者中近 30% 表现出 HER-2 基因过表达的情况, 且 HER-2 阳性的乳腺癌患者病情严重、临床预后不佳^[7]。近年来, 随着创新药的应用, 新药吡咯替尼在乳腺癌领域中获得显著的科研成果, 采用吡咯替尼靶向药治疗可抑制癌细胞生长、扩散。但吡咯替尼应用的同时, 会产生腹泻等药物不良反应, 因此需要辅以肠道益生菌治疗。

吡咯替尼是一种小分子不可逆酪氨酸激酶抑制剂, 与 HER-1、HER-2、HER-4 的胞内酪氨酸激酶区 ATP 结合位点共价结合, 阻断磷酸化, 从而抑制肿瘤细胞生长。通过观察两组治疗效果及免疫指标发现, 治疗后观察组患者客观缓解率及 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值更高, CD8⁺ 百分比更低, 提示吡咯替尼联合肠道益生菌治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌疗效显著, 可改善患者免疫功能。研究发现, 接受化疗的癌症患者正常细胞也被破坏, 免疫功能下降, 免疫微环境发生改变, 而吡咯替尼在恶性肿瘤免疫应答抑制方面有明显的作用, 可杀死大量癌细胞, 促使更多的新抗原被释放入血, 从而使血液循环中的更多 T 淋巴细胞被激活, 激活后的 T 淋巴细胞可向肿瘤组织周围进行迁移和浸润, 从而增加 T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞的作用, 提高抗肿瘤效果, 延长患者生存时间^[8]。肠道菌群参与形成一种由免疫与化学等多种功能共同构成的微生态屏障系统, 可促进肠道相关淋巴组织发育和维持协助人体代谢。益生菌与吡咯替尼联合治疗, 可能进一步放大肿瘤组织局部的免疫反应, 改善肿瘤的免疫微环境, 增强患者胃肠道免疫功能^[9]。

针对恶性肿瘤患者, 化疗为主要治疗方法, 而各种抗癌药物的应用可引起腹泻等不良反应。腹泻的发生导致胃肠微生物环境失衡, 同时增加了炎症反应刺激, 导致炎症加重, 从而导致实质细胞发生不同程度的变性、坏死, 严重时, 可导致器官功能障碍, 因此, 炎症因子促进了癌细胞的扩散与转移, 加重了乳腺癌的进展, 不利于癌细胞的

控制。益生菌与肠道微生物相互作用, 可维持机体免疫功能, 促进食物消化与吸收; 当肠道微生物群失衡时, 炎症因子升高, 而增加益生菌的摄入, 可起到促进肠道微生物群平衡的作用, 对炎症因子起到显著的抑制作用, 改善肠道炎症反应, 缓解腹泻^[10]。同时, 肠道益生菌 (双歧杆菌) 为肠道的有益菌群, 不会增加药物不良反应, 具有较好的安全性^[11]。本研究中, 治疗后观察组患者炎症因子均低于对照组; 观察组患者腹泻总发生率低于对照组, 提示吡咯替尼联合肠道益生菌治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌可以有效降低患者炎症因子水平, 缓解患者腹泻症状。

综上, 吡咯替尼联合肠道益生菌治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌疗效显著, 可以有效改善患者的免疫功能, 降低炎症因子水平, 缓解吡咯替尼治疗所致的腹泻反应。但本研究对样本观察时间较短, 需进一步完善设计后深入探究。

参考文献

[1] 何思怡, 李贺, 曹毛毛, 等. 全球及我国女性乳腺癌疾病负担年龄分布及变化趋势 [J]. 中国肿瘤, 2023, 32(1): 1-7.

[2] 任文静, 张婉璐, 王慧冰, 等. 吡咯替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌的疗效和安全性 [J]. 中国药物应用与监测, 2023, 20(1): 5-9, 14.

[3] 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.

[4] 林燕, 宋雨, 徐颖, 等. 简化老年综合评估分级在老年女性乳腺癌患者中的应用价值 [J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(3): 395-401.

[5] 张程亮, 桂玲, 刘东. 化疗相关性腹泻的评价与防治 [J]. 药品评价, 2011, 8(14): 27-30, 33.

[6] 柳影, 程颖. 实体肿瘤疗效评价标准的研究 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2004, 18(2): 149-152.

[7] 段帅, 郭晨明, 李慧芳, 等. 1990—2019 年中国女性乳腺癌发病死亡趋势及年龄-时期-队列模型分析 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(10): 586-591.

[8] 左永刚, 刘家才, 郭鑫, 等. 外周血 T 淋巴细胞及双阴性 T 细胞在乳腺癌中的变化及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 5945-5950.

[9] 史晓艳. 双歧杆菌对化疗后肠道菌群紊乱及相关性肠炎的防治 [D]. 大连: 大连医科大学, 2017.

[10] 古晓东, 兰超, 张华一, 等. 吡咯替尼治疗人表皮生长因子受体 2 阳性转移性乳腺癌效果及影响因素研究 [J]. 肿瘤研究与临床, 2023, 35(3): 200-204.

[11] 郑雅琦, 秦子涵, 盛世盈, 等. 微生物群与乳腺癌相关性的研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(5): 581-585.