·论　著·

洛铂联合方案治疗晚期乳腺癌的临床研究

张　娜,刘　美,曾晓华,辇伟奇△
(重庆市肿瘤研究所乳腺中心　400030)

摘　要:目的　探讨洛铂联合化疗方案在治疗晚期乳腺癌中的疗效与不良反应。**方法**　收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月共 52 例晚期乳腺癌患者,予以洛铂联合化疗方案治疗,21～28 d 为 1 个周期。所有患者至少完成 2 个周期治疗,之后评价疗效及不良反应。**结果**　无 1 例达到完全缓解(CR),部分缓解(PR)16 例,疾病稳定(SD) 21 例,疾病进展(PD)15 例,有效率(RR)为 30.8%,疾病控制率(DCR)为 71.2%。雌激素受体(ER)或人类表皮生长因子 2(HER-2)阳性表达者与阴性表达者比较,RR 差异均无统计学意义($P>0.05$)。一线治疗者与二线及以上治疗者比较,RR 差异有统计学意义($P<0.05$)。三阴性乳腺癌患者中,乳腺癌易感基因 1(BRCA1)突变者与 BRCA1 无突变者的 DCR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。无内脏转移患者 RR 高于有内脏转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。至随访日期止,46 例患者为 PD,中位疾病进展时间为 6.5 个月(95%置信区间为 5.2～7.8 个月)。主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应等,多为 0～Ⅱ度,经对症处理后可缓解,无治疗相关性死亡。**结论**　洛铂联合化疗方案治疗晚期乳腺癌疗效较好,不良反应均可耐受。

关键词:乳腺癌;　洛铂;　联合化疗
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.020　**文献标志码:**A　**文章编号:**1672-9455(2016)19-2749-04

Clinical study of chemotherapy contains Lobaplatin in treating advanced breast cancer

ZHANG Na, LIU Mei, ZENG Xiaohua, NIAN Weiqi△
(*Breast Care Center, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing* 400030, *China*)

Abstract:Objective　To observe the efficacy and adverse reactions of chemotherapy regimens containing Lobaplatin in treatment of advanced breast cancer. **Methods**　From January 2012 to December 2014, a total of 52 cases of advanced breast cancer were collected, who accepted Lobaplatin-containing chemotherapy regimens, 21－28 days as a cycle. All patients completed at least two cycles and then the efficacy and adverse reactions were evaluated. **Results**　No case obtained complete remission(CR), 16 patients achieved part remission(PR), 21 patients achieved stable disease(SD), 15 patients achieved disease progression(PD). The response rate was 30.8%, and the disease control rate was 71.2%. There were no significant differences on the response rate among patients with negative and positive results of estrogen receptors(ER) and human epidermal growth factor receptor-2(HER-2)($P>0.05$). The significant difference was found on RR between the first-line treatment and second-line treatment($P<0.05$). Among triple negative breast cancer patients, Stratification analysis by BRCA1 status, there was significant difference of DCR between negative and positive BRCA1 patients($P<0.05$). The significant difference was found on RR between no visceral metastasis and visceral metastases patients($P<0.05$). Follow-up to the deadline, the disease of 46 patients had progressed, the median time of progression was 6.5 months(95% *CI*: 5.2－7.8 months). The main side effects were myelosuppression, gastrointestinal reactions, which were mostly in degree 0－Ⅱ, and alleviated by symptomatic treatment. No treatment-related deaths occurred. **Conclusion**　Lobaplatin-contained regimens has a significant antitumor effect to advanced breast cancer with manageable toxicities.

Key words:breast cancer;　Lobaplatin;　containing chemotherapy

乳腺癌已成为危及女性健康的重要疾病之一。初治时已为晚期的乳腺癌患者,以及既往经治疗后复发转移的乳腺癌患者往往存在治疗效果欠佳,患者生存质量及生存期不理想等情况。近年来,第三代铂类化疗药物洛铂在乳腺癌的作用得到重视,现就洛铂在晚期乳腺癌中的临床价值研究报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集重庆市肿瘤研究所 2012 年 1 月至 2014 年 12 月收治的晚期乳腺癌患者 52 例,均为女性,年龄 32～76 岁,中位年龄 52.44 岁。入选标准:(1)所有患者均经病理组织学明确诊断为乳腺癌,通过超声、CT、MRI、ECT 等检查明确转移病灶;(2)患者预计生存期大于或等于 3 个月,Karnofsky 功能状态(KPS)评分大于或等于 70 分;(3)入选病例至少有 1 个及以上可测量病灶,每 2 个疗程结束后行对应影像学检查,并在治疗后评估疗效;(4)血常规、肝肾功能、心电图基础检查评估有无化疗禁忌;(5)签署化疗治疗同意书。52 例患者中肝转移 10 例,肺转移 18 例,胸壁转移 30 例,胸膜转移 15 例,淋巴结转移 28 例,卵巢转移 3 例,脑转移 5 例,骨转移 17 例。一线治疗 25 例,二线治疗 18 例,三线治疗 7 例,四线治疗 2 例。晚期乳腺癌患者的一般资料见表 1。

1.2　治疗方案　洛铂 30 mg/m^2 第 2 天,联合化疗药物包括:多西他赛 75 mg/m^2 第 1 天(7 例),紫杉醇脂质体 175 mg/m^2 第 1 天(9 例),吉西他滨 1 000 mg/m^2 第 1 天,第 8 天(15 例),玄甲长春花碱(长春瑞滨) 25 mg/m^2 第 1 天,第 8 天(21 例)。21～28 d 为 1 周期,至少完成 2 个周期。多西他赛治疗时给予地塞米松口服,化疗前 1 d、化疗当日及化疗后 1 d,共 3 d;紫杉醇脂质体使用前给予西咪替丁、苯海拉明、地塞米松预处理;长春瑞滨使用时给予地塞米松冲管。化疗期间常规给予 5-HT3 受体拮抗剂进行止吐处理。

作者简介:张娜,女,医师,主要从事肿瘤基础与临床研究。　△　**通讯作者**,E-mail:nwqone@gmail.com。

表 1　晚期乳腺癌患者的一般资料

临床特点	n	百分比(%)
美国东部肿瘤协作组(ECOG)分级		
0 级	18	34.6
1 级	29	55.8
2 级	5	9.6
雌激素受体(ER)		
＋	27	51.9
－	25	48.1
人类表皮生长因子 2(HER-2)		
＋	19	36.5
－	33	63.5
乳腺癌易感基因 1(BRCA1)		
突变	14	60.9
无突变	9	39.1
转移部位		
肝	10	19.2
肺	18	34.6
脑	5	9.6
淋巴结	28	53.8
骨	17	32.7
胸膜	15	28.8
卵巢	3	5.8
胸壁	30	57.7
内脏转移		
有	28	53.8
无	24	46.2
治疗方式		
一线	25	48.1
二线及以上	27	51.9

1.3　评价标准　采用 RECIST1.1 版标准评价。完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):所有可测量目标病灶的直径总和低于基线大于或等于 30%;疾病进展(PD):所有可测量目标病灶的直径总和增加大于或等于 20%,靶病灶长径总和绝对值增加大于 5 mm 或出现新增病灶;疾病稳定(SD):基线病灶长径总和有缩小但未达 PR,或有增加但未达 PD。以 CR＋PR 计算有效率(RR),以 CR＋PR＋SD 计算疾病控制率(DCR)。以增强 CT、彩超、MRI、ECT 检查作为疗效评估检查手段。化疗 2 个周期后评价为 CR、PR 或 SD 的患者可继续治疗方案,评价 PD 的患者更换治疗方案。根据世界卫生组织(WHO)标准评价不良反应,分 0～Ⅳ度。疾病进展时间(TTP)为开始治疗至末次随访或疾病再次发展的时间。随访日期至 2015 年 12 月 31 日。

1.4　统计学处理　采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行比较,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　疗效　所有患者至少完成 2 个周期以上联合化疗,平均化疗 5.8 个周期。疗效评价为 CR 0 例,PR 为 30.8%(16 例),SD 为 40.4%(21 例),PD 28.8%(15 例),RR 30.8%(16 例),DCR 71.2%(37 例)。ER 阳性表达患者 27 例,获得 PR 9 例(33.3%),SD 12 例(44.4%),RR 为 33.3%,DCR 为 77.7%;ER 阴性表达患者 25 例,获得 PR 7 例(28.0%),SD 9 例(36.0%),RR 为 28.0%,DCR 为 64.0%;两组 RR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HER-2 表达阳性患者 19 例,获得 PR 为 7 例(36.8%),SD 为 7 例(36.8%),RR 为 36.8%,DCR 为 73.6%;HER-2 表达阴性患者 33 例,获得 PR 为 9 例(27.3%),SD 为 14 例(42.4%),RR 为 27.3%,DCR 为 69.7%;两组 RR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。三阴性乳腺癌患者共 23 例,其中 BRCA1 突变者 14 例,获得 PR 为 5 例(35.7%),SD 为 6 例(42.9%),DCR 为 78.6%;BRCA1 无突变者 9 例,获得 PR 为 2 例(22.2%),SD 为 1 例(11.1%),DCR 为 33.3%;两组 DCR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。有内脏转移患者 28 例,PR 为 5 例(17.9%),SD 为 13 例(46.4%),RR 为 17.9%,DCR 为 64.3%;无内脏转移患者 24 例,PR 为 11 例(45.8%),SD 为 8 例(33.3%),RR 为 45.8%,DCR 为 79.2%;两组 RR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。一线治疗患者 25 例,获得 PR 为 11 例(44.0%),SD 为 9 例(36.0%),RR 为 44.0%,DCR 为 80.0%;二线及以上治疗患者 27 例,PR 为 5 例(18.5%),SD 为 12 例(44.4%),RR 为 18.5%,DCR 为 62.9%;两组 RR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。至随访终止日期,46 例患者为 PD,生存曲线显示中位 TTP 为 6.5 个月[95%置信区间(CI):5.2～7.8 个月]。见图 1。

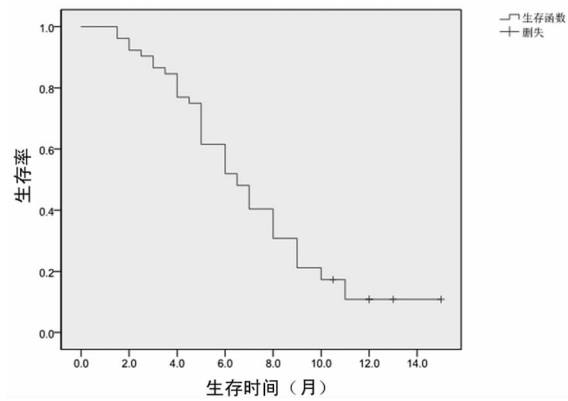

图 1　洛铂联合化疗方案治疗晚期乳腺癌患者的生存曲线

表 2　洛铂联合化疗方案治疗晚期乳腺癌患者的不良反应分度(n)

不良反应	0 度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
中性粒细胞减少	10	14	15	11	2
血小板减少	23	10	13	4	2
恶心、呕吐	12	23	17	0	0
腹泻	42	10	0	0	0
皮疹	45	7	0	0	0
脱发	43	9	0	0	0
周围神经	44	8	0	0	0
肝功能异常	35	12	5	0	0

2.2　不良反应　常见不良反应为骨髓抑制,主要表现为中性粒细胞减少、血小板减少,大多分级为 0～Ⅱ度,患者耐受较好,其他不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、皮疹、脱发、周围神经

受损、肝功能异常等。13 例患者(25.0%)出现Ⅲ、Ⅳ度中性粒细胞减少，7 例患者(13.5%)出现Ⅲ、Ⅳ度血小板减少，给予升白细胞及血小板等对症治疗后好转，均未出现治疗相关性死亡。见表 2。

3　讨　论

晚期乳腺癌治疗以综合治疗为主，以延缓病情，改善患者生活质量，提高患者生存率为主。晚期乳腺癌患者常常病情较复杂，可能存在不止一个部位转移，之前可能已经经历多程化疗，骨髓条件较差，耐受能力较弱，治疗效果可能不佳。乳腺癌诊治规范指出，对于病变发展迅速，有症状的内脏转移，无病生存期小于 2 年，受体阴性或不明，既往内分泌治疗无效的转移性乳腺癌应首选化疗。联合化疗常用药物包括紫杉类、长春瑞滨、吉西他滨、卡培他滨和铂类等。有文献报道转移性乳腺癌联合化疗的有效率为 30%～80%[1]。

ASTA 公司研发的第三代铂类抗肿瘤药物洛铂，化学名为 1,2 二氨甲基-环丁烷-乳酸合铂。通过铂原子结合 DNA 碱基中的氮原子，形成 DNA 链间和(或)链内交联，影响 DNA 的损伤修复功能，延迟或抑制 DNA 修复。洛铂影响 c-myc 等基因的表达，激活肿瘤细胞发生变性、凋亡的通路，发挥抗肿瘤活性[2-4]。不同于顺铂，洛铂使用时无需水化处理，肾毒性不明显。与顺铂相比，洛铂的耳毒性、神经毒性和消化道反应均较轻[5-7]。此外，对经顺铂和卡铂化疗耐药的肿瘤，换用洛铂仍然有效[8-9]。有研究报道，洛铂对乳腺癌、食管癌、胃癌、大肠癌、肝胆管癌、肺癌、卵巢癌等肿瘤均有一定的疗效，主要不良反应为骨髓抑制和消化道反应，特别是剂量限制性血小板减少[10]。

有文献报道洛铂单药治疗晚期乳腺癌的有效率为45.2%，对未曾行化疗的患者有效率为 53.5%，既往有化疗史的患者有效率为 28.5%[11]。刘德林等[12]报道，含洛铂的联合化疗方案治疗晚期复治乳腺癌有效率为 27.7%，疾病控制率为 74.5%，中位疾病进展时间为 4.7 个月。有临床研究报道，培美曲塞联合洛铂治疗转移性乳腺癌，疾病控制率达 42.1%，中位生存时间为 10.3 个月[13]。也有研究报道，长春瑞滨联合铂类在三阴性转移性乳腺癌患者中，CR＋PR 为 34.1%。主要不良反应为骨髓抑制，Ⅲ～Ⅳ度中性粒细胞减少达 48.8%[14]。刘坤等[15]研究报道，吉西他滨联合顺铂治疗晚期乳腺癌患者，总有效率为 50.0%，中位生存期为 12.9 个月。相关研究报道，多西他赛联合洛铂方案治疗晚期乳腺癌 42 例，总有效率为 54.8%[16]。此外，BRCA1 基因属于 DNA 损伤修复基因，正常情况下，化疗药物所致损伤的 DNA，正常的 BRCA1 基因可通过 DNA 损伤修复机制修复，以致肿瘤对化疗药物耐药，而突变的 BRCA1 基因存在 DNA 损伤修复障碍，三阴性乳腺癌可能对使 DNA 修复受损的药物敏感，例如铂类。研究表明 BRCA1 突变的三阴性乳腺癌较非突变者预后更好[17]。

本研究采用洛铂联合方案治疗 52 例晚期乳腺癌患者，RR 为 30.8%，DCR 为 71.2%。在三阴性乳腺癌患者中，洛铂联合方案治疗 BRCA1 突变患者，RR 及 DCR 高于 BRCA1 无突变患者，对于 BRCA1 突变三阴性乳腺癌患者，洛铂联合方案可作为优选方案。无内脏转移患者中，洛铂联合化疗方案 RR 高于有内脏转移组，差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究洛铂联合化疗方案一线治疗晚期乳腺癌，RR 高于二线及以上治疗，可能与初治晚期乳腺癌患者中三阴性乳腺癌患者比率相对较高，无内脏转移患者的比率较高有关。而 ER、HER-2 表达阳性与否与洛铂联合方案疗效无明显关系。本研究患者中位疾病进展时间为 6.5 个月。主要不良反应为骨髓抑制，25.0%出现Ⅲ、Ⅳ度中性粒细胞减少，13.5%出现Ⅲ、Ⅳ度血小板减少，经对症处理后均好转。本研究显示洛铂联合化疗治疗晚期乳腺癌疗效较好，不良反应可耐受，可进一步推广，但本研究例数相对较少，且系回顾性研究，可能结果存在一定偏倚，可进一步扩大研究例数，设计前瞻性研究进一步分析洛铂在晚期乳腺癌治疗中的疗效，特别是结合 BRCA1 基因突变情况，研究洛铂对三阴性乳腺癌的疗效。

参考文献

[1] 申戈，江泽飞，宋三泰，等. NVB 联合 PDD 治疗蒽环类或紫杉类化疗后期乳腺癌[J]. 癌症进展，2004，2(4)：255-257.

[2] Sparano JA. Taxanes for breast cancer：an evidence-based review of randomized phase Ⅱ and phase Ⅲ trials[J]. Clin Breast Cancer，2000，1(1)：32-40.

[3] Xie CY，Xu YP，Jin W，et al. Antitumor activity of lobaplatin alone or in combination with antitubulin agents in non-small-cell lung cancer[J]. Anticancer Drug，2012，23(7)：698-705.

[4] 王启明，谢晓冬. 洛铂对 MCF-7 细胞凋亡及 MTDH 基因表达的影响[J]. 临床肿瘤学杂志，2011，16(2)：109-112.

[5] Wang Z，Tang X，Zhang Y，et al. Lobaplatin induces apoptosis and arrests cell cycle progression in human cholangiocarcinoma cell line RBE[J]. Biomed Pharmacother，2012，66(3)：161-166.

[6] Zhou B，Shan H，Zhu KS，et al. Chemoembolization with lobaplatin mixed with iodized oil for unresectable recurrent hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation[J]. J Vasc Interv Radiol，2010，21(3)：333-338.

[7] Dai HY，Liu L，Qin SK，et al. Lobaplatin suppresses proliferation and induces apoptosis in the human colorectal carcinoma cell line LOVO in vitro[J]. Biomed Phazengrmacother，2011，65(3)：137-141.

[8] Chen MQ，Chen C，Lu HJ，et al. The efficacy and toxicities of combined lobaplatin with paclitaxel as a first-line chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Thorac Dis，2015，7(10)：1749-1755.

[9] Yin CY，Lin LX，Lei T，et al. Lobaplatin inhibits growth of gastric cancer cells by inducing apoptosis[J]. World J Gastroenterol，2014，20(46)：17426-17433.

[10] Gallagher DJ，Konner JA，Bell-McGuinn KM，et al. Survival in epithelial ovarian cancer：a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity[J]. Annals of Oncol，2011，22(5)：1127-1132.

[11] 姜文奇，林桐榆，徐瑞华，等. 洛铂单药治疗乳腺癌的Ⅱ期临床研究[J]. 实用癌症杂志，1998，13(4)：294-295.

[12] 刘德林，孙蔚莉，武渊，等. 含洛铂的联合方案治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志，2013，18(2)：129-132.

[13] Deng QQ，Huang XE，Ye LH，et al. Phase Ⅱ trial of Loubo?(Lobaplatin)and pemetrexed for patients with metastatic breast cancer not responding to anthracycline or taxanes[J]. Asian Pac J Cancer Prev，2013，14(1)：413-417.

(下转第 2754 页)

CRP、WBC、红细胞沉降率等相比，其诊断脓毒症的精确性更好，能够更好地区分感染性发热与非感染性发热[10]。PCT 可作为严重感染及脓毒症的血清学标志物，并将其作为感染性全身炎症反应早期辅助与鉴别诊断、判断疾病严重程度、治疗效果和预后的新指标。Müller 等[11]通过对 101 例内科 ICU 患者进行研究，发现 PCT 比 CRP、白细胞介素-6 及乳酸更适合作为脓毒症的诊断标志物。2012 年国内发表的《降钙素原急诊临床应用的专家共识》（简称《共识》）指出：脓毒症患者的 PCT 水平明显高于非脓毒症患者，细菌性脓毒症患者的 PCT 水平明显高于非细菌性脓毒症；PCT 升高对细菌感染导致的脓毒症特异性很高，因此可作为诊断脓毒症和鉴别严重细菌感染的生物标志物；如怀疑脓毒症者建议立即检查 PCT，PCT 诊断脓毒症的阈值为 0.5 ng/mL[12]。该《共识》基本确认了 PCT 对于急诊患者脓毒症诊断的价值，并将诊断脓毒症的阈值定义为 0.5 ng/mL，而且 PCT 的水平可以区分脓毒症、严重脓毒症与脓毒性休克。

脓毒症患者常伴有血液系统功能紊乱，尤其是 PLT 的变化，在脓毒症早期阶段就出现，且随着病情恶化有下降趋势[4-5]。PLT 减少是脓毒症患者最常见的实验室检查结果之一，其在脓毒症发生、发展过程中具有重要作用，不但能自身调节，而且能调节周围血细胞，全身炎症反应所释放的促炎因子可激活凝血系统。同时还可损伤内皮细胞的抗凝功能，使血液高凝，处于高凝状态的血液又可造成凝血物质消耗，PLT 下降，血液出现低凝，引起出血倾向[4-5]。Guclue 等[13]研究表明，35%～59%的脓毒症患者可发生 PLT 减少，其发病机制可能是免疫学因素所致。PLT 是外周血中对化学与物理因子最敏感的成分，缺氧、酸中毒、内毒素与创伤等因素均可直接激活 PLT，使其聚集性增加；病原体在巨核细胞内繁殖影响 PLT 生成；骨髓受抑制产生抗 PLT 抗体，使 PLT 破坏增加。PLT 是诊断脓毒症和严重脓毒症的重要实验室检查结果。另外，严重脓毒症患者大于 18%正常血小板分布宽度（PDW）水平有更高的死亡风险。

本研究证实，ICU 重症全身炎症反应患者中，脓毒症组 PCT 明显高于对照组，PLT 明显低于对照组，且 PCT 升高，PLT 减少，对脓毒症诊断具有较高的临床意义，尤其 PCT≥2.0 μg/L，PLT≤100×10^9/L 对脓毒症诊断具有较高的灵敏度和特异度。二者之间呈显著负相关，二者均与脓毒症病情严重程度评分显著相关，故临床可将 PCT 与 PLT 联合检测用于诊断脓毒症，并评估脓毒症病情严重程度。

参考文献

[1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intens Care Med, 2013, 39(2): 165-228.

[2] Du B, An Y, Kang Y, et al. Characteristics of critically ill patients in ICUs in mainland China[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 84-92.

[3] Uusitalo SR, Koskinen P, Leino A, et al, Early, detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plamna C-reactive protein, procalcitonin, and interlenkin-6 [J]. Scand J Infect Dis, 2011, 43(11/12): 883.

[4] Becchi C, AlMalyan M, Fabbri LP, et al. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? [J]. Minerva Anestesiol, 2006, 72(9): 749756.

[5] 林孟相，庄荣，戴燕凌. 脓毒症患者血小板计数及体积变化趋势的临床意义[J]. 实用医学杂志，2008，24(11)：19111913.

[6] Marik PE. Fever in the ICU[J]. Chest J, 2000, 117(3): 855-869.

[7] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine[J]. Chest J, 1992, 101(6): 1644-1655.

[8] Povoa P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2006, 10(2): R63.

[9] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review[J]. Crit Care, 2010, 14(1): R15.

[10] Limper M, de Kruif M, Duits A, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever[J]. J Infect, 2010, 60(6): 409-416.

[11] Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2000, 28(4): 977-983.

[12] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志，2012，21.

[13] Guclue E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices[J]. Afr Health Sci, 2013, 13(2): 333-338.

（收稿日期：2016-03-17　修回日期：2016-05-25）

（上接第 2751 页）

[14] Li M, Fan Y, Li Q, et al. Vinorelbine plus platinum in patients with metastatic triple negative breast cancer and prior anthracycline and taxane treatment[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(43): e1928.

[15] 刘坤，江波，徐长玲，等. NP 与 GP 方案治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床，2010，23(2)：139-141.

[16] 张彦，刘英光，孙红. 多西他赛联合洛铂治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌疗效分析[J]. 现代肿瘤医学，2011，19(3)：473-474.

[17] Lips EH, Mulder L, Oonk A, et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers[J]. Br J Cancer, 2013, 108(10): 2172-2177.

（收稿日期：2016-03-19　修回日期：2016-05-28）