

## 艾愈胶囊联合 ET 方案治疗三阴乳腺癌的临床研究

李玥婷<sup>1</sup>, 施鹏旭<sup>2</sup>, 英子伟<sup>1</sup>, 姜大庆<sup>1</sup>

1. 中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院 乳腺外科, 辽宁 沈阳 110042

2. 辽宁省人民医院 骨外二科, 辽宁 沈阳 110042

**摘要:** **目的** 探讨艾愈胶囊联合 ET 方案(多西他赛注射液和盐酸表柔比星注射液)治疗三阴乳腺癌临床疗效。**方法** 选取 2015 年 7 月—2017 年 8 月中国医科大学肿瘤医院收治的 96 例三阴乳腺癌患者为研究对象, 患者根据治疗方式的不同分为对照组(48 例)和治疗组(48 例)。对照组在第 1 天静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m<sup>2</sup> 与生理盐水 500 mL 溶解; 同时静脉滴注盐酸表柔比星注射液, 80 mg/m<sup>2</sup> 与生理盐水 500 mL 溶解。治疗组在对照组治疗的基础上口服艾愈胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。21 d 为 1 个疗程, 两组患者均治疗 4 个疗程。观察两组患者的近期疗效, 同时比较两组治疗前后的 SF-36 评分、血清可溶性 Fas (sFas)、雌二醇 (E<sub>2</sub>)、促卵泡生长激素 (FSH) 水平和毒副作用发生情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 64.58%、81.25%, 疾病控制率分别为 72.92%、87.50%, 两组临床疗效比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的生理职能、躯体功能、躯体疼痛、生命活力、生理健康、睡眠质量评分均明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 SF-36 评分均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者血清 sFas、E<sub>2</sub> 水平均明显下降, FSH 水平明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组血清 sFas 水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 血清 E<sub>2</sub>、FSH 水平比较均无差异。治疗后, 治疗组白细胞减少发生率显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 艾愈胶囊联合 ET 方案治疗三阴乳腺癌的临床疗效显著, 可有效的提高患者生活质量, 抑制血清 sFas 水平, 具有一定的临床应用价值。

**关键词:** 艾愈胶囊; ET 方案; 多西他赛注射液; 盐酸表柔比星注射液; 三阴乳腺癌; SF-36 评分; 可溶性 Fas; 雌二醇

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)12-3254-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.039

## Clinical study of Aiyu Capsules combined with ET regimen in treatment of triple negative breast cancer

LI Yue-ting<sup>1</sup>, SHI Peng-xu<sup>2</sup>, YING Zi-wei<sup>1</sup>, JIANG Da-qing<sup>1</sup>

1. Department of Breast Surgery, Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang 110042, China

2. Department of Bone Surgery, People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110042, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect of Aiyu Capsules combined with ET regimen (Docetaxel Injection and Epirubicin Hydrochloride Injection) in treatment of triple negative breast cancer. **Methods** Women (96 cases) with triple negative breast cancer in Cancer Hospital of China Medical University from July 2015 to August 2017 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups, according to different treatment methods. Women in the control group were iv administered with Docetaxel Injection at the first day, 75 mg/m<sup>2</sup> dissolved with normal saline 500 mL, then were iv administered with Epirubicin Hydrochloride Injection, 80 mg/m<sup>2</sup> dissolved with normal saline 500 mL. Women in the treatment group were po administered with Aiyu Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. A course had 21 d, and Women in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the short-term efficacy was evaluated, and SF-36 scores, the levels of sFas, E<sub>2</sub>, and FSH, toxic and side effect in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy rates in the control and treatment groups were 64.58% and 81.25%, respectively, and disease control rates in the control and treatment groups were 72.92% and 87.50%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the physiological functions, physical function, body pain, life, physical health, sleep quality scores in two groups were significantly increased, and the

收稿日期: 2018-05-08

作者简介: 李玥婷(1984—), 女, 主治医师, 博士, 主要从事乳腺肿瘤临床诊治工作。E-mail: yueting8941@sina.com

difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the SF-36 scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of sFas and  $E_2$  in two groups were significantly decreased, but the levels of FSH in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, sFas levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ), but the  $E_2$  and FSH levels had no difference between two groups. After treatment, the incidence of leukocyte reduction in the treatment group were significantly lower than those in the control group, there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Aiyu Capsules combined with ET regimen has clinical curative effect in treatment of triple negative breast cancer, can effectively improve the quality of life of patients, and inhibit the level of serum sFas, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Aiyu Capsules; ET regimen; Docetaxel Injection; Epirubicin Hydrochloride Injection; triple negative breast cancer; SF-36 score; serum sFas;  $E_2$

乳腺癌是威胁女性生命健康的发病率排名第一的恶性肿瘤,而三阴乳腺癌是指人表皮生长因子受体2、孕激素受体、雌激素受体均为阴性的乳腺癌。三阴乳腺癌发病率占整个乳腺癌的15%~25%,其具有转移、复发率高、预后差等特点<sup>[1]</sup>。使用内分泌、分子靶向药物治疗无明显效果,故在临床治疗上有一定的难度,且治疗方式受限,临床上也尚未统一治疗方案<sup>[2]</sup>。新辅助化疗是提高手术疗效、延长癌症患者生存时间的有效治疗方式,其中ET方案(多西他赛联合表柔比星)是常见的新辅助化疗方案,疗效公认。但是长期的化疗可增加毒副反应和药物的耐受性,从而对患者的生活质量造成影响。随着抗肿瘤药物的日益更新,中药抗肿瘤药物也逐渐应用于临床,往往带来超过预期的效果,且毒副作用较少。艾愈胶囊具有解毒散结、补气养血的功效,用于乳腺癌中晚期癌症的辅助治疗以及癌症放化疗引起的白细胞减少症<sup>[3]</sup>。本研究选取中国医科大学肿瘤医院收治的96例三阴乳腺癌患者为研究对象,探讨艾愈胶囊联合ET方案的临床疗效,为治疗三阴乳腺癌提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年7月—2017年8月中国医科大学肿瘤医院收治的96例三阴乳腺癌患者为研究对象,年龄26~60岁,平均 $(40.35 \pm 3.72)$ 岁;TNM分期:II期42例,III期54例;病理类型:浸润性导管癌82例,浸润性小叶癌10例,髓样癌4例。

纳入标准:(1)所有患者均经病理、细胞学检查和免疫组化化学检查确诊为三阴乳腺癌;(2)所有患者均能正常的交流和沟通。

排除标准:(1)伴有血液性、自身免疫疾病者;(2)对艾愈胶囊、多西他赛、表柔比星药物过敏者;

(3)术前使用过其他化疗药物或抗肿瘤药物者;(4)伴有严重肝肾功能不全者;(5)伴有异位妊娠、功能性子宫出血影响性激素水平者。

### 1.2 药物

艾愈胶囊由贵州益佰女子大药厂有限责任公司生产,规格0.35 g/粒,批号150521、160718、170328;多西他赛注射液由江苏奥赛康药业股份有限公司生产,规格20 mg/支,产品批号150417、160820、170413;盐酸表柔比星注射液由辉瑞制药(无锡)有限公司生产,规格10 mg/支,产品批号150609、161130、170126。

### 1.3 分组和治疗方法

患者根据治疗方式的不同分为对照组(48例)和治疗组(48例)。其中对照组年龄27~60岁,平均年龄 $(41.12 \pm 3.85)$ 岁;TNM分期:II期22例,III期26例;病理类型:浸润性导管癌42例,浸润性小叶癌5例,髓样癌1例。治疗组年龄26~59岁,平均年龄 $(39.89 \pm 3.69)$ 岁;TNM分期:II期20例,III期28例;病理类型:浸润性导管癌40例,浸润性小叶癌5例,髓样癌3例。两组患者一般资料比较无显著差异,具有可比性。

所有患者在化疗期间均给予止吐处理。对照组患者在第1天静脉滴注多西他赛注射液,75 mg/m<sup>2</sup>与生理盐水500 mL溶解;同时静脉滴注盐酸表柔比星注射液,80 mg/m<sup>2</sup>与生理盐水500 mL溶解。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服艾愈胶囊,3粒/次,3次/d。21 d为1个疗程,两组患者均治疗4个疗程。

### 1.4 疗效评估标准

肿瘤缓解率按照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1版)<sup>[4]</sup>分类。完全缓解(CR):经乳腺B超检查示肿瘤体积较前缩小 $\geq 75\%$ 或未见癌肿;部分缓解

(PR): 经乳腺 B 超检查示肿瘤体积较前缩小 50%~75%, 病情稳定; 疾病稳定 (SD): 经乳腺 B 超检查示肿瘤体积较前缩小 <50%; 疾病进展 (PD): 经乳腺 B 超检查示肿瘤体积无变化或增大、出现新的病灶。

临床总有效率 = (CR+PR) / 总例数

疾病控制率 = (CR+SD+PR) / 总例数

## 1.5 观察指标

**1.5.1 生活质量<sup>[5]</sup>** 采用 SF-36 生活质量简表对患者治疗前后的生活质量进行评估, 主要包括生理职能、躯体功能、躯体疼痛、生命活力、生理健康、睡眠质量等方面, 每项总分为 0~100 分, 分数越高表明生活质量越高。

**1.5.2 生化指标** 所有患者在治疗前后清晨空腹抽取静脉血 5 mL, 2 500 r/min 离心, 放入冷藏室待测, 采用酶联免疫吸附法对血清可溶性 Fas (sFas) 水平进行检测。采用化学发光法对血清雌二醇 (E<sub>2</sub>)、促卵泡生长激素 (FSH) 水平进行检测。

## 1.6 毒副作用

毒副作用参照美国国家癌症研究所常见毒性分级评估标准 (NCI-CTC)<sup>[6]</sup>, 主要包括消化不良

反应、血液性毒性、心脏毒性、脱发等。

## 1.7 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述, 治疗前后的血清 sFas、E<sub>2</sub> 和 FSH 水平变化比较采用 *t* 检验; 治疗疗效、毒副反应率比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 19 例, PR 为 12 例, SD 为 4 例, 临床总有效率 64.58%, 疾病控制率为 72.92%; 治疗组 CR 为 22 例, PR 为 17 例, SD 为 3 例, 临床总有效率为 81.25%, 疾病控制率为 87.50%, 两组近期疗效比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者 SF-36 评分比较

治疗后, 两组患者的生理职能、躯体功能、躯体疼痛、生命活力、生理健康、睡眠质量评分均明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 SF-36 评分均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组患者近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	临床总有效率/%	疾病控制率/%
对照	48	19	12	4	13	64.58	72.92
治疗	48	22	17	3	6	81.25*	87.50*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者 SF-36 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on SF-36 scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	生理职能评分	躯体功能评分	躯体疼痛评分
对照	48	治疗前	49.01 ± 12.76	51.98 ± 8.83	49.63 ± 6.71
		治疗后	62.53 ± 16.58*	62.33 ± 10.37*	61.35 ± 8.36*
治疗	48	治疗前	48.35 ± 12.53	52.51 ± 8.91	49.52 ± 6.56
		治疗后	71.51 ± 24.53*▲	69.52 ± 15.36*▲	67.53 ± 10.56*▲
组别	n/例	观察时间	生命活力评分	生理健康评分	睡眠质量评分
对照	48	治疗前	55.36 ± 8.71	56.79 ± 12.89	49.53 ± 7.72
		治疗后	62.53 ± 11.01*	69.53 ± 14.36*	61.08 ± 8.96*
治疗	48	治疗前	56.35 ± 8.69	57.51 ± 13.01	49.11 ± 7.56
		治疗后	70.68 ± 12.56*▲	78.56 ± 15.63*▲	68.33 ± 11.76*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.3 两组患者血清生化指标水平比较

治疗后, 两组患者血清 sFas、E<sub>2</sub> 水平均较治疗前下降, FSH 水平均较治疗前上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组血清 sFas 水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组患者毒副作用发生情况比较

治疗后, 两组患者恶心呕吐、血小板减少、贫血、心脏毒性、脱发等毒副作用发生率比较均无显著差异, 但治疗组患者白细胞减少发生率显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 两组患者血清生化指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum biochemistry levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	sFas/(pg·mL <sup>-1</sup> )	E <sub>2</sub> /(pmol·L <sup>-1</sup> )	FSH/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	48	治疗前	216.58 ± 34.01	180.23 ± 23.51	8.81 ± 2.33
		治疗后	171.65 ± 23.24*	124.62 ± 16.37*	18.21 ± 4.54*
治疗	48	治疗前	215.52 ± 33.67	179.63 ± 22.31	8.76 ± 2.31
		治疗后	131.25 ± 10.67* <sup>▲</sup>	123.63 ± 15.36*	18.38 ± 4.52*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组患者毒副作用发生情况比较

Table 4 Comparison on toxic and side effect between two group

组别	n/例	恶心呕吐/例	血小板减少/例	白细胞减少/例	贫血/例	心脏毒性/例	脱发/例
对照	48	20	19	24	14	15	18
治疗	48	22	18	16*	15	16	20

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

三阴性乳腺癌是以人类表皮生长因子、雌孕激素阴性为特点的特殊乳腺癌类型, 占乳腺癌发病率的 15%~25%, 具有侵袭性、复发率高等特点, 因此三阴性乳腺癌患者往往 5 年生存率不高<sup>[6]</sup>。三阴性乳腺癌患者对内分泌、分子靶向药物敏感性不高, 故治疗方式较为受限, 给临床治疗带来一定难度。加之其在临床上无特异性诊断指标, 大多患者一经诊断已到中晚期, 影响预后<sup>[7]</sup>。

因三阴性乳腺癌疾病特点, 化疗成为其主要的全身性治疗方式。新辅助化疗是手术治疗、放疗前应用的全身化疗, 可用于提高手术、放疗疗效<sup>[8]</sup>。ET 方案是常用的新辅助治疗方案, 其中多西他赛是各新辅助化疗方案的主要化疗药物, 属于半合成紫杉类抗肿瘤药物, 表柔比星属于蒽环类抗肿瘤药物, 两者合用的 ET 方案能够抑制肿瘤细胞内微管的解聚, 促进其聚合, 进而对肿瘤细胞的有丝分裂过程造成破坏, 阻止肿瘤细胞的增殖, 从而达到抗肿瘤的作用, 能够有效地降低各肿瘤根治术后复发率, 延长生命时间<sup>[9-10]</sup>。但是长期化疗存在毒副反应、

药物的耐受性问题。

中医治疗肿瘤具有独特的优势, 中医认为正气存内, 邪不可干, 正气亏损是三阴乳腺癌发生的重要原因。加之手术、化疗、疾病日久缠身可引起正气亏损, 为肿瘤细胞的转移复发提供基础<sup>[11]</sup>。艾愈胶囊由淫羊藿、人参、山慈菇、白术、白英、当归、苦参等中药提取制备的中药制剂, 常用于肿瘤的辅助治疗<sup>[12]</sup>。艾愈胶囊具有降低肿瘤细胞黏附性, 诱导肿瘤细胞分化和凋亡作用, 能够提高患者免疫功能、缓解癌痛症状, 减少化疗导致的白细胞减少症等毒副反应<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 治疗组的近期疗效、生活质量均优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 提示艾愈胶囊联合 ET 方案可提高三阴乳腺癌患者近期疗效和生活质量。两组患者毒副作用发生情况比较无明显差异, 提示艾愈胶囊并不会增加治疗的毒副反应。

sFas 是一种分泌型肿瘤标志物, 其在机体中的功能主要通过各种形式阻断细胞凋亡, 因此可使得肿瘤细胞异常增殖, 逃避免疫系统监控, 可作为诊断乳腺癌患者的特异性分泌型肿瘤标志物<sup>[14]</sup>。E<sub>2</sub> 水平降低、FSH 水平升高, 提示卵巢功能低下、卵巢

早衰,而治疗后两组患者  $E_2$  水平均降低、FSH 水平均升高,且无明显差异,提示化疗对于三阴乳腺癌患者卵巢功能有一定的抑制作用,可能导致未闭经的患者发生闭经<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者血清 sFas、 $E_2$  水平均较治疗前下降,而 FSH 水平均较治疗前上升 ( $P<0.05$ );且治疗组血清 sFas 水平低于对照组 ( $P<0.05$ ),治疗后两组患者血清  $E_2$ 、FSH 水平比较均无差异,提示艾愈胶囊联合 ET 方案治疗可有效地抑制血清 sFas 水平,侧面反映了抑制肿瘤细胞的增殖。这也符合临床既往大多研究观点,而艾愈胶囊并不能改善患者卵巢功能。

综上所述,艾愈胶囊联合 ET 方案治疗三阴乳腺癌的临床疗效显著,可有效提高患者的生活质量,抑制血清 sFas 水平,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 陈琛,郭满,高金亮,等. 南阳地区妇女三阴乳腺癌临床特征及预后分析 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(7): 1205-1207.
- [2] 徐倩倩,王常琨,孙强. 三阴性乳腺癌分子分型与个体化靶向治疗现状 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(11): 788-794.
- [3] 徐胜昔,张利群,郭翔取,等. 艾愈胶囊辅助治疗乳腺癌的有效性、安全性及经济性研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(9): 780-783.
- [4] 刘秋华,林榕波. 实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版 [C]. 第十二届全国临床肿瘤大会暨 2009 年 CSCO 学术年会. 厦门: 中国抗癌协会, 2009.
- [5] 柏广涛,马跃文,姜亮. 生活质量评定简表 SF-36 的国内外应用进展 [J]. 医学临床研究, 2009, 26(12): 2367-2369.
- [6] Wang D, Duan L, Tu Z, et al. The glasgow prognostic score predicts response to chemotherapy in patients with metastatic breast cancer [J]. *Chemotherapy*, 2016, 61(4): 217-222.
- [7] 秦岩,石岩,赵明慧,等. 三阴性乳腺癌的分子分型及靶向治疗进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(11): 1027-1031.
- [8] 张明,高嫦娥,邹天宁,等. 不同新辅助化疗方案对三阴性乳腺癌治疗疗效临床分析 [J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(1): 65-68.
- [9] 朱明华,常振宇,胡朔枫,等. EC-T 与 ET 方案在乳腺癌新辅助化疗中的近期疗效观察 [J]. 西南国防医药, 2016, 26(11): 1256-1259.
- [10] 王勇,刘自威,卢慧民. ET 方案新辅助化疗对三阴乳腺癌患者的疗效及对血浆 miRNA-1 水平的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(2): 188-190.
- [11] 鹿竞文,徐力. 三阴乳腺癌中西医研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(5): 237-241.
- [12] 杨坤. 艾愈胶囊联合 CAF 化疗方案治疗乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1980-1983.
- [13] 尹哲,綦俊. 艾愈胶囊预防肺癌放疗化疗并发症的临床疗效 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(2): 192-195.
- [14] 黄国民,佟芷宜,乔士兴,等. 乳腺癌患者血清可溶性 Fas 水平变化及其意义 [J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(1): 57-59.
- [15] 徐琳,任莉,韩雪松,等. AMH、FSH、 $E_2$  在卵巢早衰诊断中的价值 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(3): 96-98.