

## 参附注射液联合表柔比星和紫杉醇治疗三阴性乳腺癌的临床研究

姚 嘉, 李冠乔, 钟晓捷, 汤 鹏

海南省人民医院 乳腺外科, 海南 海口 570311

**摘要:** **目的** 探究参附注射液联合表柔比星和紫杉醇治疗三阴性乳腺癌的临床疗效。**方法** 选择2011年5月—2014年5月在海南省人民医院接受治疗的三阴性乳腺癌患者150例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各75例。对照组在每个化疗周期的第1天静脉滴注注射用盐酸表柔比星 $60\text{ mg/m}^2$ , 1次/d, 同时静脉滴注紫杉醇注射液 $120\text{ mg/m}^2$ , 1次/d, 滴注时间大于3 h。治疗组在每个化疗周期的1~10 d静脉滴注参附注射液50 mL/次, 注射用盐酸表柔比星和紫杉醇注射液的用法用量同对照组。21 d为一个化疗疗程, 两组均连续治疗2个疗程。治疗后, 评价两组的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后肿瘤直径、癌细胞的叉头框蛋白A1 (fork box protein A1, FOXA1)、乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 蛋白水平的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为82.67%、64.00%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的肿瘤直径、FOXA1、BRCA1蛋白均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为18.67%、13.33%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 参附注射液联合表柔比星和紫杉醇治疗三阴性乳腺癌效果较好, 可显著降低患者肿瘤直径, 还可降低FOXA1和BRCA1蛋白水平, 且不良反应较低, 在临床具有一定的推广应用价值。

**关键词:** 参附注射液; 注射用盐酸表柔比星; 紫杉醇; 三阴性乳腺癌; 肿瘤直径

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)08-0979-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.08.017

## Clinical study of Shenfu Injection combined with epirubicin and paclitaxel in treatment of triple negative breast cancer

YAO Jia, LI Guan-qiao, ZHONG Xiao-jie, TANG Peng

Department of Breast Surgery, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical curative effect of Shenfu Injection combined with epirubicin and paclitaxel in treatment of triple negative breast cancer. **Methods** Patients (150 cases) with triple negative breast cancer in Hainan General Hospital from May 2011 to May 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 75 cases. The patients in the control group were iv administered with Epirubicin Hydrochloride for injection  $60\text{ mg/m}^2$  on the first day of each cycle of chemotherapy, once daily. At the same time, they were iv administered with Paclitaxel Injection  $120\text{ mg/m}^2$ , once daily, and the drip time was greater than 3 h. The patients in the treatment group were iv administered with Shenfu Injection 50 mL/time on 1—10 d in each cycle of chemotherapy, the usage and dosage of Epirubicin Hydrochloride for injection and Paclitaxel Injection in the treatment group was the same with the control group. A course of treatment included 21 d, and two groups were continuous treated for two courses. After treatment, the treatment efficacy were evaluated, and the changes of tumor diameter, fork box protein A1 (FOXA1) and protein of breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 82.67% and 64.00%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, tumor diameter, FOXA1 and BRCA1 protein in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant differences between two groups ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the control and treatment groups were 18.67% and 13.33%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenfu Injection combined with epirubicin and paclitaxel has good clinical efficacy in treatment of triple negative breast cancer with

收稿日期: 2015-04-09

作者简介: 姚 嘉 (1982—), 男, 主治医师。Tel: 13976578838 E-mail: yaojiayisheng@163.com

less adverse reaction, and can significantly reduce the tumor diameter, also can reduce FOXA1 and BRCA1 protein, which has certain application value in clinical.

**Key words:** Shenfu Injection; Epirubicin Hydrochloride for Injection; Paclitaxel Injection; triple negative breast cancer; tumor diameter

乳腺癌是一种常见的妇科疾病,死亡率达 50% 左右<sup>[1-2]</sup>。三阴性乳腺癌是指孕激素受体、雌激素受体和人表皮生长因子受体均为阴性的一种特殊类型的乳腺癌<sup>[3]</sup>。三阴性乳腺癌约占所有乳腺癌的 15%,很多生物学特性和基底细胞样型乳腺癌相类似,但是两者之间在某些基因表达谱和免疫表型上存在差异,因此并不是完全等同的。三阴性乳腺癌的临床表现为一种侵蚀性病程,多项研究表明,三阴性乳腺癌的转移风险较高。目前还没有特有的针对三阴性乳腺癌的治疗指南,因此一般按乳腺癌常规标准进行治疗。新辅助化疗中最有效的 2 类药物为蒽环类(吡柔比星、表柔比星)及紫杉类(紫杉醇)<sup>[4]</sup>。选取 2011 年 5 月—2014 年 5 月在海南省人民医院接受治疗的 150 例三阴性乳腺癌患者作为研究对象进行临床研究,以提高对三阴性乳腺癌的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2011 年 5 月—2014 年 5 月海南省人民医院接收治疗的三阴性乳腺癌患者 150 例进行临床研究。所有患者年龄 30~65 岁,平均年龄(44.98±7.32)岁,平均肿瘤直径为(4.01±2.18)cm。入选标准<sup>[5]</sup>:(1)经检测,患者孕激素受体、雌激素受体和人表皮生长因子受体均阴性表达;(2)取得患者的知情同意,患者自愿签署知情同意书。排除标准:(1)患者存在心、肝、脾、肾等重要器官的相关疾病;(2)患者除乳腺癌之外没有其他恶性肿瘤;(3)排除孕产妇、哺乳期妇女。

### 1.2 药物

参附注射液由雅安三九药业有限公司生产,规格 50 mL/支,产品批号 20110101;注射用盐酸表柔比星由辉瑞制药有限公司生产,规格 10 mg/支,产品批号 20100320;紫杉醇注射液由哈药集团生物工程有限公司生产,规格 5 mL:30 mg,产品批号 20100913。

### 1.3 分组和治疗方法

将 150 例患者按随机数字法随机分为对照组和治疗组,每组各 75 例。对照组年龄 30~64 岁,平均年龄(44.64±8.18)岁,平均肿瘤直径(4.02±2.21)cm。治疗组年龄 31~65 岁,平均年龄为(43.75±

9.69)岁,平均肿瘤直径(4.05±2.27)cm。

对照组在每个化疗周期的第 1 天静脉滴注注射用盐酸表柔比星 60 mg/m<sup>2</sup>,1 次/d,同时静脉滴注紫杉醇注射液 120 mg/m<sup>2</sup>,1 次/d,滴注时间大于 3 h。治疗组在每个化疗周期的 1~10 d 静脉滴注参附注射液 50 mL/次,注射用盐酸表柔比星和紫杉醇注射液的用法用量同对照组。为了避免患者的过敏反应,紫杉醇注射液滴注以前需要静脉注射 12.5 mg 地塞米松磷酸钠注射液。21 d 为一个化疗周期,2 个周期后观察治疗效果。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[6]</sup>

完全缓解:患者临床诊断肿瘤完全消失,或乳腺 B 超检查表明肿瘤体积缩小程度超过 75%;部分缓解:乳腺 B 超检查表明肿瘤体积缩小 50%;病情稳定:乳腺 B 超检查表明肿瘤体积缩小 25%~50%。进展:乳腺 B 超检查表明肿瘤体积不变或扩大,甚至出现新的病灶。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

### 1.5 观察指标

采用免疫组化法检测两组患者治疗前后癌细胞的叉头框蛋白 A1 (fork box protein A1, FOXA1)、乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 蛋白水平的变化。采用 B 超检查两组治疗前后肿瘤直径的变化情况。

### 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、腹泻、肝功能损害等不良反应发生。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究中得到的数据进行统计学分析。两组计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  形式表示,比较采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解 18 例,部分缓解 30 例,总有效率为 64.00%;治疗组完全缓解 27 例,部分缓解 35 例,总有效率为 82.67%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组肿瘤直径、FOXA1、BRCA1 蛋白

均较治疗前显著降低，同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组的降低程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表2。

### 2.3 两组不良反应比较

治疗过程中，对照组发生骨髓抑制1例，脱发

3例，恶心呕吐6例，腹泻2例，肝功能损害2例，不良反应发生率为18.67%；治疗组发生骨髓抑制2例，脱发1例，恶心呕吐5例，肝功能损害2例，不良反应发生率为13.33%，两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	病情稳定/例	进展/例	总有效率/%
对照	75	18	30	20	7	64.00
治疗	75	27	35	12	1	82.67*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组观察指标比较比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

组别	肿瘤直径/cm		FOXA1/%		BRCA1 蛋白水平/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.02 ± 2.21	3.24 ± 2.25*	19.33 ± 1.65	14.35 ± 1.24*	21.73 ± 10.65	16.35 ± 8.24*
治疗	4.05 ± 2.27	2.16 ± 2.14*▲	19.36 ± 1.27	9.56 ± 1.14*▲	22.36 ± 10.27	13.26 ± 7.14*▲

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

表3 两组患者治疗后不良反应比较

Table 3 The comparison of adverse reaction after treatment in two groups

组别	n/例	骨髓抑制/例	脱发/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	肝功能损害/例	发生率/%
对照	75	1	3	6	2	2	18.67
治疗	75	2	1	5	0	2	13.33*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

乳腺癌是一种常见的死亡率较高的恶性肿瘤，近年来，乳腺癌的发病率越来越高<sup>[7-8]</sup>。其中，三阴性乳腺癌约占所有乳腺癌的15%。三阴性乳腺癌是指孕激素受体、雌激素受体和人表皮生长因子受体均呈阴性的特殊类型乳腺癌。三阴性乳腺癌多发于40岁以下的妇女，预后差。病理学特征表现为高组织学分级，导管癌，肿瘤侵袭性强，易发生局部复发及转移，内脏转移、脑转移几率很高，严重威胁人类的生命安全。本研究选择在海南省人民医院接受治疗的三阴性乳腺癌患者作为研究对象，探究采用参附注射液联合表柔比星及紫杉醇的治疗效果，以期提高对三阴性乳腺癌患者的治疗效果。

参附注射液来自中医古方参附汤，是由附子和人参2味中药的提取物制成，其有效成分是乌头类

生物碱和人参皂苷<sup>[9]</sup>。参附注射液能够抑制核转录因子NF- $\kappa$ B活化，降低TNF- $\alpha$ 和IL-6水平，从而达到减轻肝脏和肺脏病理损伤的效果，起到保护脏器组织结构的作用；同时参附注射液还具有增强心排血量、心肌收缩量、调节免疫功能和改善血液流变学等作用<sup>[10-11]</sup>。对三阴性乳腺癌的治疗有很好的效果。表柔比星是一种蒽醌类化合物，具有很好的抗肿瘤活性，可以在肿瘤组织达到较高的浓度值，不良反应较少<sup>[12]</sup>。紫杉醇是一种紫杉类药物，有很好的治疗乳腺癌的效果。这3种药物都可以用来治疗三阴性乳腺癌。

在本次研究中，治疗结束后治疗组肿瘤直径由(4.05 ± 2.27) cm降低为(2.16 ± 2.14) cm，而对照组的肿瘤直径仅降低到(3.24 ± 2.25) cm。FOXA1蛋白控制着细胞转变的多种过程，肿瘤细胞的生成

和发展以及细胞生长环境的改变大多是由于 FOXA1 蛋白所导致, 所以 FOXA1 蛋白的表达水平对癌细胞的扩散有重大影响。治疗组 FOXA1 水平平均值由  $(19.36 \pm 1.27)$  降为  $(9.56 \pm 1.14)$ , 降幅远远高于仅使用两种药物治疗的对照组, 说明参附注射液联合表柔比星及紫杉醇的治疗方法有效控制了癌细胞的扩散。乳腺癌发展程度及预后的评估可以由 BRCA1 蛋白水平来判断, 较高的 BRCA1 蛋白水平说明乳腺癌已发展到较为严重的阶段<sup>[13]</sup>。联合使用 3 种药物的治疗组 BRCA1 蛋白平均水平由  $(22.36 \pm 10.27) \%$  降为  $(13.26 \pm 7.14) \%$ , 降幅远远高于对照组。治疗后, 治疗组的总有效率为 82.67%, 对照组的总有效率为 64.00%, 两组比较差异显著, 进一步说明参附注射液联合表柔比星及紫杉醇的治疗方法效果显著。

综上所述, 参附注射液联合表柔比星和紫杉醇治疗三阴性乳腺癌效果较好, 可显著降低患者肿瘤直径, 还可降低 FOXA1 和 BRCA1 蛋白水平, 且不良反应较低, 在临床具有一定的推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 黄丹凝, 周应军. 干预雌激素代谢防治乳腺癌的药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(1): 1-6.
- [2] 胡建修, 曹艳妮, 刘良进, 等. 动态增强 MRI 在乳腺癌新辅助化疗疗效评价中的作用研究 [J]. 临床军医杂志, 2012, 40(1): 238-240.
- [3] 陈洪流. 三阴性乳腺癌患者的临床特征及预后因素 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 33(23): 5840-5841.
- [4] 陈星宇, 王晓蕊, 董国雷, 等. 两种方案治疗转移性乳腺癌的临床评价与药物经济学分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(19): 1160-1164.
- [5] 王新昭, 左文述, 于志勇. 三阴性乳腺癌新的认识与研究进展 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2013, 40(11): 846-849.
- [6] 张莉. 紫杉醇联合表柔比星新辅助化疗方案治疗三阴性乳腺癌的疗效 [J]. 中外医学研究, 2014, 12(25): 4-5.
- [7] 李志刚, 桂林. 青年乳腺癌 VEGF-C 和 VEGFR-3 的表达及其与临床病理关系的研究 [J]. 床和实验医学杂志, 2012, 11(11): 821-824.
- [8] 冯小伟, 叶兆祥. 乳腺癌筛查的现状与进展 [J]. 国际医学放射学杂志, 2012, 35(2): 131-134.
- [9] 蒋国平, 雷李美, 文怀, 等. 参附注射液对多发创伤并发休克患者凝血功能的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(10): 1127-1129.
- [10] Zhang M Y, Ji X F, Wang S, *et al.* Shen-Fu injection attenuates postresuscitation lung injury in a porcine model of cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2012, 83(9): 1152-1158.
- [11] 陈慧萍, 周旦阳. 参附注射液对 II 型糖尿病病人血液流变学的影响 [J]. 中草药, 2006(4): 582-583.
- [12] 田海军, 苏雪. 紫杉醇联合表柔比星与 CAF 方案治疗晚期乳腺癌的对比 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2181-2182.
- [13] 杨庄青, 邹天宁, 刘德权, 等. 表柔比星联合紫杉醇治疗三阴性乳腺癌的效果分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(6): 113-115.