

## 艾愈胶囊联合 CAF 化疗方案治疗乳腺癌的临床研究

杨 坤

宜昌市第二人民医院 肿瘤外二科, 湖北 宜昌 443000

**摘 要:** **目的** 探讨艾愈胶囊联合 CAF 化疗方案治疗乳腺癌患者的临床疗效。**方法** 选取 2013—2015 年宜昌市第二人民医院收治的女性乳腺癌患者 89 例, 随机分为对照组 (44 例) 和治疗组 (45 例)。对照组静脉推注注射用盐酸多柔比星  $60 \text{ mg/m}^2$ , 注射用环磷酰胺  $600 \text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注氟脲嘧啶注射液  $500 \text{ mg/m}^2$ , 第 1、8 天各 1 次, 21 d 为 1 个疗程。治疗组在对照组的基础上口服艾愈胶囊, 3 粒/次, 3 次/d, 21 d 为 1 个疗程。两组均连续治疗 2 个疗程。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后血清血管内皮生长因子 (VEGF)、CA125、CA153 和癌胚抗原 (CEA) 水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组总有效率和稳定率分别为 34.09% 和 56.82%, 分别低于治疗组的 57.78% 和 77.78%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 VEGF、CA125、CA153 和 CEA 水平均有一定程度降低, 与治疗前相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。且治疗组上述指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 对照组患者白细胞和血红蛋白减少发生率高于治疗组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 艾愈胶囊联合 CAF 化疗方案可以更好控制乳腺癌患者的 VEGF 以及相关肿瘤标志物水平, 取得更好治疗效果, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 艾愈胶囊; CAF 化疗方案; 乳腺癌; 癌胚抗原; 肿瘤标志物

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)12-1980-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.026

## Clinical study on Aiyu Capsules combined with CAF chemotherapy in treatment of breast cancer

YANG Kun

Department of NO.2 Cancer Surgery, The Second People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, China

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical effect of Aiyu Capsules combined with CAF chemotherapy in treatment of breast cancer. **Methods** Female patients (89 cases) with breast cancer in the Second People's Hospital of Yichang from 2013 to 2015 were randomly divided into control (44 cases) and treatment (45 cases) groups. The patients in the control group were iv administered with Doxorubicin Hydrochloride for injection  $60 \text{ mg/m}^2$  and Cyclophosphamide for injection  $600 \text{ mg/m}^2$ , and were iv administered with Fluorouracil Injection  $500 \text{ mg/m}^2$ , each time at the first and eighth day, 21 d for a course of treatment. in the treatment group were *po* administered with Aiyu Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily, 14 d for a course of treatment. The patients in two groups were treated for two courses of treatment. After treatment, the efficacy was observed, and the levels of VEGF, CA125, CA153, and CEA, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the total efficacies and stable rate in the control group were 34.09% and 56.82%, respectively, and which were significantly lower than those (57.78% and 77.78%) in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of VEGF, CA125, CA153, and CEA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). During the treatment, white blood cell and hemoglobin decrease rate in the control group were significantly higher than those in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Aiyu Capsules combined with CAF chemotherapy can control VEGF and the related tumor markers of patients with breast cancer, achieve a better therapeutic effect, and which has a certain clinical application value.

**Key words:** Aiyu Capsules; CAF chemotherapy; breast cancer; CEA; tumor marker

收稿日期: 2016-08-19

作者简介: 杨 坤 (1980—), 男, 主治医师, 研究方向是肿瘤的手术治疗以及化疗。Tel: 13872497565 E-mail: zztgyx@163.com

近年来,乳腺癌在我国的发病率不断升高,已成为女性首位癌症死因,严重威胁着女性的生命健康<sup>[1]</sup>。目前对乳腺癌的常规治疗还是在手术的基础上进一步结合放疗、化疗,同时辅以内分泌治疗,最近分子靶向治疗技术也开始用于乳腺癌治疗<sup>[2]</sup>。化疗对原发灶、转移灶和亚临床转移灶均有治疗作用,是早期肿瘤以及需要保乳的乳腺癌患者的首选。在众多化疗方案中环磷酰胺与氨甲喋呤联合 5-氟尿嘧啶(CMF)及环磷酰胺与阿霉素联合 5-氟尿嘧啶(CAF)被公认为一线首选方案<sup>[3-4]</sup>,其中环磷酰胺是细胞周期非特异性药物,可作用于细胞有丝分裂任何周期,其代谢物与 DNA 发生交联,抑制 DNA 合成。阿霉素通过嵌入 DNA 干扰转录过程,对 S 期最敏感。5-氟尿嘧啶通过阻碍胸腺嘧啶核苷酸合成酶干扰 DNA 合成而起作用,作用于 S 期细胞<sup>[5-6]</sup>。然而与化疗方案相比,中医药在改善患者生活质量方面有着很好的辅助作用。艾愈胶囊主要由山慈菇、白英、苦参、淫羊藿、人参、当归、白术等组成,研究表明其可用于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。研究结果提示艾愈胶囊配合针刺治疗胃癌化疗后白细胞减少症有更好的临床疗效<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨艾愈胶囊联合化疗方案对控制乳腺癌患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、CA125、CA153 和癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物的情况,为中医在乳腺癌治疗中的应用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2013—2015 年宜昌市第二人民医院收治的女性乳腺癌患者 89 例,所有患者均签署知情同意书。其中年龄 47~80 岁,平均年龄(61.08±11.32)岁。按美国癌症联合委员会(AJCC)分期标准:I 期 31 例,II 期 23 例,III 期 26 例,IV 期 9 例;病理分型:浸润性导管癌 44 例,导管内癌 31 例,浸润性小叶癌 14 例。标本均经 10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm 连续切片,所有病例均由两位高资历病理医生复核病理诊断。

### 1.2 药物

注射用盐酸多柔比星由海正辉瑞制药有限公司生产,规格 10 mg/支,产品批号 13000311、14000322、15000255;注射用环磷酰胺由江苏盛迪医药有限公司生产,规格 0.2 g/支,产品批号 13071225、14062335、15072446;氟尿嘧啶注射液由天津金耀氨基酸有限公司生产,规格 10 mL:0.25 g,产品批

号 1307031、1408022、1506053;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,产品批号 20130602、20140602、20150803。

### 1.3 分组及治疗方法

将入选患者随机分为对照组和治疗组,其中对照组 44 例,平均年龄(61.08±11.32)岁,伴肝转移 20 例,肺转移 12 例,其他脏器转移 12 例;治疗组 45 例,平均年龄(58.23±9.56)岁,伴有肝转移 22 例,肺转移 13 例,其他脏器转移 10 例。两组患者在年龄和疾病严重程度差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉推注注射用盐酸表柔比星 60 mg/m<sup>2</sup>,注射用环磷酰胺 600 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注氟尿嘧啶注射液 500 mg/m<sup>2</sup>,第 1、8 天各 1 次,21 d 为 1 个疗程。治疗组在对照组的基础上口服艾愈胶囊,3 粒/次,3 次/d,21 d 为 1 个疗程。两组患者均连续治疗 2 个疗程。

### 1.4 疗效评价标准

依据 WHO 关于实体瘤疗效评价标准<sup>[8]</sup>进行评价。完全缓解:所有目标病灶消失;部分缓解:病灶长径总和缩小>30%;无变化:病灶长径缩小,但未达到 30%;进展:病灶长径总和增加>20%,或出现新病灶。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

稳定率=(完全缓解+部分缓解+无变化)/总例数

### 1.5 观察指标

采用酶联免疫吸附实验法使用上海生工酶联免疫检测试剂盒测定所有患者治疗前后晨起空腹静脉血清 VEGF、CEA、CA125 和 CA153。

### 1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的乏力、头晕、皮疹及恶心呕吐等药物不良反应进行比较。

### 1.7 统计学分析

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  $\bar{x} \pm s$  表示,比较用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解 2 例,部分缓解 13 例,无变化 10 例,总有效率 34.09%,稳定率 56.82%;治疗组完全缓解 9 例,部分缓解 17 例,无变化 9 例,总有效率 57.78%,稳定率 77.78%,两组总有效率和稳定率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

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 | 无变化/例 | 进展/例 | 总有效率/%             | 稳定率/%              |
|----|-----|--------|--------|-------|------|--------------------|--------------------|
| 对照 | 44  | 2      | 13     | 10    | 19   | 34.09              | 56.82              |
| 治疗 | 45  | 9      | 17     | 9     | 10   | 57.78 <sup>▲</sup> | 77.78 <sup>▲</sup> |

与对照组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group

## 2.2 两组患者血清 VEGF 比较

治疗后, 两组患者血清 VEGF 水平均有不同程度降低, 与治疗前相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组 VEGF 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表2 两组患者 VEGF 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison on VEGF between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | VEGF/(U·mL <sup>-1</sup> ) |                             |
|----|-----|----------------------------|-----------------------------|
|    |     | 治疗前                        | 治疗后                         |
| 对照 | 44  | 137.68 ± 13.65             | 121.53 ± 10.25 <sup>*</sup> |
| 治疗 | 45  | 138.56 ± 15.36             | 96.35 ± 9.65 <sup>*▲</sup>  |

与同组治疗前比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ <sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.3 两组患者相关肿瘤标志物分析

治疗后, 两组患者 CA125、CA153 和 CEA 水平均有一定程度降低, 与治疗前相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 CA125、CA153 和 CEA 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生 I、II 度白细胞减少分别为 8、7 例, 明显多于治疗组 (3、1 例), 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 对照组出现 I、II 度血红蛋白减少分别为 12、7 例, 显著多于治疗组 (6、2 例), 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组患者在脱发、呕吐、腹泻、神经毒性和心脏毒性方面没有统计学意义, 见表 4。

表3 两组患者肿瘤标志物分析

Table 3 Comparison on tumor markers analysis between two groups

| 组别 | n/例 | CA153/(U·mL <sup>-1</sup> ) |                             | CA125/(U·mL <sup>-1</sup> ) |                             | CEA/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |                           |
|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
|    |     | 治疗前                         | 治疗后                         | 治疗前                         | 治疗后                         | 治疗前                        | 治疗后                       |
| 对照 | 44  | 70.25 ± 12.65               | 61.12 ± 11.25 <sup>*</sup>  | 93.54 ± 13.87               | 75.63 ± 15.98 <sup>*</sup>  | 16.25 ± 7.86               | 11.87 ± 4.38 <sup>*</sup> |
| 治疗 | 45  | 71.23 ± 15.63               | 38.45 ± 10.58 <sup>*▲</sup> | 95.36 ± 14.61               | 45.36 ± 11.65 <sup>*▲</sup> | 15.42 ± 8.32               | 5.38 ± 1.58 <sup>*▲</sup> |

与同组治疗前比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ <sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparisons on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 白细胞减少/例        |                | 血红蛋白减少/例       |                | 脱发/例 | 呕吐/例 | 腹泻/例 | 神经毒性/例 | 心脏毒性/例 |
|----|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|--------|--------|
|    |     | I              | II             | I              | II             |      |      |      |        |        |
| 对照 | 44  | 8              | 7              | 12             | 7              | 11   | 27   | 3    | 0      | 4      |
| 治疗 | 45  | 3 <sup>▲</sup> | 1 <sup>▲</sup> | 6 <sup>▲</sup> | 2 <sup>▲</sup> | 12   | 27   | 3    | 0      | 5      |

与对照组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

目前乳腺癌患者早期治疗以手术为主, 伴放疗、化疗、内分泌治疗、分子靶向以及中医治疗等<sup>[9]</sup>, 这对改善患者临床症状, 提高患者生存质量等均有积极意义。本研究在单纯化疗的基础上联合艾愈胶

囊治疗, 结果显示治疗后, 治疗组总有效率和稳定率分别为 56.82%、77.78%, 且均高于对照组, 说明单纯化疗联合艾愈胶囊可以改善患者症状, 取得更好治疗效果。

CA125、CA153、CEA 和 VEGF 是乳腺癌常见

肿瘤标志物<sup>[10]</sup>。CA153 最早发现于乳腺癌上皮细胞,常在乳腺癌中表达上升,并由肿瘤细胞向血液中释放<sup>[11]</sup>。血清 CA125 是肿瘤相关抗原,在卵巢癌的筛查、诊断、疗效监测、预后判定及卵巢癌随访中起重要作用,在非卵巢癌如乳腺癌细胞、肺癌中表达也会升高<sup>[12]</sup>。CEA 是一种广谱的肿瘤标志物,由于该指标的非特异性,常与其他肿瘤标志物联合应用,也有报道称 CEA 是乳腺癌独立预后指标之一<sup>[13]</sup>。VEGF 是重要的生长因子,主要刺激血管内皮细胞增殖,及乳腺肿瘤的血管直径、面积、子宫肌层血管面积增加<sup>[14]</sup>。单项肿瘤标志物检测在乳腺癌的诊断中应用价值不高。联合检测 CA153、CA125、CEA 和 VEGF 可以互为补充,有效提高乳腺癌诊断的各项性能指标,对乳腺癌的早期诊断、治疗具有重要价值。本研究选用对乳腺癌敏感性和特异性相对较高的 CA125、CA153、CEA 和 VEGF 作为艾愈胶囊联合单纯化疗治疗乳腺癌患者治疗效果评价指标。结果显示治疗后,两组患者各项指标均有不同程度降低,与治疗前相比差异均具有统计学意义。且治疗后治疗组 CA125、CA153、CEA 和 VEGF 水平显著低于对照组,说明艾愈胶囊联合单纯化疗可以更好地控制相关肿瘤标志物水平,从而达到更好的临床效果。

综上所述,乳腺癌患者在单纯化疗基础上联合艾愈胶囊可以更好控制 VEGF 以及相关肿瘤标志物,毒副反应更小,取得更好治疗效果,值得在临床上推广使用。

#### 参考文献

- [1] Li T, Mello-Thoms C, Brennan P C. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 159(3): 395-406.
- [2] Ellis M J, Perou C M. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(1): 27-34.
- [3] Buyukhatipoglu H, Babacan T, Kertmen N, *et al*. A retrospective analysis of adjuvant CAF, AC-T and TAC regimens in triple negative early stage breast cancer [J]. *J BUON*, 2015, 20(1): 22-27.
- [4] Kim H A, Seong M K, Kim E K, *et al*. Evaluation of the survival benefit of different chemotherapy regimens in patients with T1-2N0 triple-negative breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2015, 18(3): 271-278.
- [5] Tecza K, Pamula-Pilat J, Lanuszezwska J, *et al*. Genetic polymorphisms and response to 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 66790-66808.
- [6] AL-Tweigeri T, AlSayed A, Alawadi S, *et al*. A multicenter prospective phase II trial of neoadjuvant epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil (FEC100) followed by cisplatin-docetaxel with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(1): 147-153.
- [7] 邓建辉, 童小燕, 刘秋江. 艾愈胶囊配合针刺治疗胃癌化疗后白细胞减少症临床观察 [J]. *中国医学创新*, 2015, 12(32): 103-105.
- [8] Eisenhaurea E A, Therasseb P, Bogaertsc J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumors-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [9] 孙 飞. 中医药联合化疗治疗乳腺癌临床疗效的 Meta 分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [10] Duffy M J, Walsh S, McDermott E W, *et al*. Biomarkers in breast cancer: where are we and where are we going [J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 71: 1-23.
- [11] Tang S, Wei L, Sun Y, *et al*. CA153 in breast secretions as a potential molecular marker for diagnosing breast cancer: a Meta analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163030.
- [12] Morgado M, Sutton M N, Simmons M, *et al*. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  stimulate MUC16 (CA125) expression in breast, endometrial and ovarian cancers through NF $\kappa$ B [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 14871-14884.
- [13] Shao Y, Sun X, He Y, *et al*. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 24: 10(7): e0133830.
- [14] Vasta S, Di Martino A, Zampogna B, *et al*. Role of VEGF, nitric oxide, and sympathetic neurotransmitters in the pathogenesis of tendinopathy: a review of the current evidences [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 186.