

薄芝糖肽注射液联合吡柔比星和多西他赛治疗乳腺癌的临床研究

安雪青¹, 吕健东¹, 苏 锋¹, 赵建勋²

1. 天津市第五中心医院 普外科, 天津 300450

2. 北京大学第一医院 普外科, 北京 100034

摘要: **目的** 探讨薄芝糖肽注射液联合吡柔比星和多西他赛治疗乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取天津市第五中心医院 2013 年 12 月—2016 年 12 月收治的乳腺癌患者 101 例, 随机分成对照组 (50 例) 和治疗组 (51 例)。对照组患者静脉滴注注射用盐酸吡柔比星, 50 mg/m² 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 同时静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m² 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/3 周, 连续治疗 12 周。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注薄芝糖肽注射液, 8 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 连续治疗 1 周, 然后停药 2 周为 1 个周期, 连续治疗 4 个周期。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者肿瘤细胞凋亡指数、新生血管指标、情绪状态和生活质量评分以及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率 (ORR) 和疾病控制率 (CBR) 分别为 46.00%、78.00%, 均分别明显低于治疗组的 68.63%、94.12%, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肿瘤细胞凋亡指数显著升高, 血管内皮生长因子 A (VEGFA) 和 VEGFB 均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述指标改善水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者焦虑自评量表 (SAS) 和抑郁自评量表 (SDS) 评分均明显降低, 卡氏评分 (KPS) 明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述评分显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组患者不良反应发生率为 34.00%, 显著高于治疗组患者的 13.73%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 薄芝糖肽注射液联合吡柔比星和多西他赛治疗乳腺癌患者疗效显著, 同时还能改善患者的情绪状态与生存质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 薄芝糖肽注射液; 注射用盐酸吡柔比星; 多西他赛注射液; 乳腺癌; 临床疗效; 血管内皮生长因子; 不良反应
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)01-0114-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.026

Clinical study on Bozhitang Injection combined with pirarubicin and docetaxel in treatment of breast cancer

AN Xue-qing¹, LÜ Jian-dong¹, SU Feng¹, ZHAO Jian-xun²

1. Department of General Surgery, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

2. Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Bozhitang Injection combined with pirarubicin and docetaxel in treatment of breast cancer. **Methods** Patients (101 cases) with breast cancer in Tianjin Fifth Central Hospital from December 2013 to December 2016 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Pirarubicin Hydrochloride for injection, 50 mg/m² added into 5% Glucose Injection 250 mL, at the same time, they were iv administered with Docetaxel Injection, 75 mg/m² added into 5% Glucose Injection 250 mL, once every 3 weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Bozhitang Injection on the basis of the control group, 8 mL added into 5% Glucose Injection 250 mL, 1 weeks of continuous treatment and withdrawal for 2 weeks was one course of treatment, and they were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the apoptosis index of tumor cells, angiogenesis index, emotional status and quality of life scores, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, ORR and CBR in the control group were 46.00% and 78.00%, which were significantly lower than 68.63% and 94.12% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the apoptosis index of tumor cells in two groups was significantly increased, VEGFA and VEGFB levels were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement level of these indicators in the

收稿日期: 2017-10-16

作者简介: 安雪青 (1973—), 本科, 主治医师, 研究方向为乳腺甲状腺外科。Tel: 15302161799 E-mail: anxueqing@163.com

treatment group was significantly better than that the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SAS and SDS scores in two groups were significantly decreased, but KPS scores were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And these scores in the treatment group were significantly better than that the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control was 34.00%, which was significantly higher than 13.73% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bozhitang Injection combined with pirarubicin and docetaxel has significant effect in treatment of breast cancer, and also can improve the emotional state and quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Bozhitang Injection; Pirarubicin Hydrochloride for injection; Docetaxel Injection; breast cancer; clinical efficacy; VEGF; adverse reaction

目前乳腺癌在女性恶性肿瘤中占据首位^[1],据相关部门统计,全球每年接近有130万乳腺癌患者发病,且其死亡人数接近40万人,严重威胁女性患者生命健康^[2]。临床上治疗乳腺癌的方式包括外科手术、细胞毒性药物化疗、分子靶向药物治疗、内分泌治疗以及放射治疗等,各种方式均有一定优势^[3]。吡柔比星是一种由阿霉素和二氢吡喃合成的兼具抗菌和抗肿瘤活性的细胞周期非特异性药物,临床上常用于乳腺癌的治疗,对膀胱癌、输尿管癌、头颈部癌、卵巢癌、宫颈癌等恶性肿瘤也具有一定的疗效^[4]。多西他赛是一种半合成的紫杉醇衍生物,主要治疗乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等^[5]。薄芝糖肽是一种由灵芝属薄树芝干燥菌丝经发酵培养而制成,主要成分包括多种肽类化合物和多糖,具有抗肿瘤、免疫调节、肝保护及解毒等作用^[6]。本研究根据相关文献报道与临床实践将薄芝糖肽注射液联合吡柔比星和多西他赛应用于乳腺癌的新辅助化疗,希望为乳腺癌的临床治疗找到优势治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取天津市第五中心医院普外科于2013年12月—2016年12月收治的101例ⅡB期和ⅢA期乳腺癌患者作为研究对象,所有患者均符合中国抗癌协会乳腺癌专业委员会制订的《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)》中对乳腺癌的诊断标准^[7],且患者及其家属均自愿签署伦理委员会的知情同意书。入选患者年龄41~64岁,平均年龄(49.68 ± 8.37)岁;病理分型:浸润性导管癌患者97例、浸润性小叶癌患者4例;分子分型:Luminal B型63例、HER2阳性型18例、三阴性20例;肿瘤分期:ⅡB期患者63例、ⅢA期患者38例。

排除标准:(1)肿瘤分期不在ⅡB~ⅢA期的患者;(2)按照2011年St.Gallen国际乳腺癌治疗

专家共识,肿瘤分子分型为Luminal A型的患者;(3)具有严重的肝肾功能不全性疾病者;(4)研究过程中不配合医疗人员的患者。

1.2 药物

注射用盐酸吡柔比星由深圳万乐药业有限公司生产,规格10 mg/支,产品批号20131103、20150712;多西他赛注射液由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格0.5 mL:20 mg,产品批号130601、150903;薄芝糖肽注射液由扬州制药有限公司生产,规格2 mL:5 mg(多糖):1 mg(多肽),产品批号201303124、201506113。

1.3 分组及治疗方法

随机将101例患者分为对照组(50例)和治疗组(51例),其中对照组年龄41~62岁,平均年龄(49.59 ± 8.44)岁,其中按病理分型:浸润性导管癌患者48例、浸润性小叶癌患者2例;分子分型:Luminal B型32例、HER2阳性型10例、三阴性8例;肿瘤分期:ⅡB期患者31例、ⅢA期患者19例。治疗组年龄43~64岁,平均年龄(49.81 ± 8.29)岁,其中按病理分型:浸润性导管癌患者49例、浸润性小叶癌患者2例;分子分型:Luminal B型31例、HER2阳性型8例、三阴性12例;肿瘤分期:ⅡB期患者32例、ⅢA期患者19例;两组患者在年龄、病理分型、分子分型以及肿瘤分期等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用盐酸吡柔比星,50 mg/m²加入5%葡萄糖注射液250 mL,同时静脉滴注多西他赛注射液,75 mg/m²加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/3周,连续治疗12周。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注薄芝糖肽注射液,8 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL,连续治疗1周,然后停药2周为1个周期,连续治疗4个周期。

1.4 临床疗效评价标准

疗效标准根据《实体瘤治疗疗效评价标准:

RECIST》中疗效评价标准自拟^[8]。完全缓解(CR):患者各项临床症状均消失,且肿瘤病灶均完全消失;部分缓解(PR):患者各项临床症状均显著改善,且肿瘤病灶相比治疗前缩小 50%以上;疾病稳定(SD):患者各项临床症状均有所改善,且肿瘤病灶相比治疗前缩小在 25%~50%;疾病进展(PD):患者肿瘤病灶直径增大在 25%以上或出现了新病灶。

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

疾病控制率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肿瘤细胞凋亡指数 两组患者均在治疗前后采用粗针进行穿刺,采取肿瘤组织使用免疫组织化学 S-P 法进行检测。

肿瘤细胞凋亡指数 = 凋亡细胞数/总细胞数

1.5.2 新生血管指标水平 采用血管内皮生长因子 A(VEGFA)检测试剂盒和血管内皮生长因子 B(VEGFB)检测试剂盒(上海超研生物科技有限公司),采取酶联免疫吸附法对其水平进行检测。

1.5.3 焦虑自评量表(SAS)评分^[9] 在治疗前后采用焦虑自评量表对患者的焦虑状况进行评价,评分<50分则认为患者不存在焦虑状态,50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,69分以上为中度焦虑。

1.5.4 抑郁自评量表(SDS)评分^[10] 在治疗前后采用抑郁自评量表对患者的抑郁状况进行评价,评分<53分认为患者不存在抑郁状态,>53分认为其

存在抑郁状态,分数越高,患者抑郁状态越严重。

1.5.5 卡氏评分(KPS)^[11] 在治疗前后采用 KPS 评分量表对患者的功能状态进行评价,总分为 100 分,分数越低,表示患者健康状态越差,若低于 60 分,则认为患者对抗肿瘤的化疗方案难以忍受。

1.6 不良反应

对治疗期间两组患者的毒副反应进行观察,治疗后对其进行统计分析。

1.7 统计学方法

本次研究中的所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 13 例,PR 10 例,SD 16 例,PD 11 例,ORR 和 CBR 分别为 46.00%、78.00%,治疗组 CR 19 例,PR 16 例,SD 13 例,PD 3 例,ORR 和 CBR 分别为 68.63%、94.12%,两组患者 ORR 和 CBR 分别比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肿瘤细胞凋亡指数与新生血管指标比较

治疗后,两组患者肿瘤细胞凋亡指数显著升高,新生血管指标 VEGFA 和 VEGFB 均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者上述指标改善后水平明显优于对照组,两组患者比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	50	13	10	16	11	46.00	78.00
治疗	51	19	16	13	3	68.63*	94.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肿瘤细胞凋亡指数与新生血管指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on apoptosis index of tumor cells and angiogenesis index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肿瘤细胞凋亡指数/%		VEGFA/(ng·mL ⁻¹)		VEGFB/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	19.88±1.75	50.53±4.76*	216.98±27.92	136.58±13.64*	190.97±23.81	110.59±12.84*
治疗	51	19.65±1.83	66.73±5.37*▲	217.37±27.83	81.56±10.89*▲	191.21±23.66	74.35±9.58*▲

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 两组患者情绪状态和生活质量评分比较

治疗后, 两组患者 SAS 和 SDS 评分较治疗前均明显降低, KPS 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

两组乳腺癌患者在治疗期间出现了一系列的毒副反应, 包括心电图异常, 白细胞下降, 恶心、呕吐, 肝肾功能异常等, 其中对照组患者不良反应发生率为 34.00%, 显著高于治疗组患者的 13.73%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组情绪状态和生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on emotional status and quality of life scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SAS 评分		SDS 评分		KPS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	57.26 ± 4.21	43.68 ± 3.66*	59.87 ± 4.33	49.81 ± 3.85*	72.88 ± 8.72	80.75 ± 9.14*
治疗	51	57.34 ± 4.13	32.67 ± 3.28* [▲]	60.08 ± 4.21	33.46 ± 2.82* [▲]	72.67 ± 8.91	89.91 ± 9.86* [▲]

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 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	心电图异常/例	白细胞下降/例	恶心、呕吐/例	肝肾功能异常/例	发生率/%
对照	50	2	6	4	5	34.00
治疗	51	1	2	2	2	13.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

乳腺癌是全球女性的主要恶性肿瘤, 在一些发达国家和我国北京、天津、上海等大城市该病的发病率均在不断增加^[12]。据统计, 乳腺癌的发病占全身各种恶性肿瘤的 7%~10%, 虽然随着乳腺癌早期诊断技术的不断进步, 越来越多的乳腺癌患者被早期发现, 但仍然有一些乳腺癌患者属于局部晚期, 新辅助化疗是一种重要的治疗方法^[13]。

吡柔比星是通过嵌入肿瘤细胞 DNA 双链中, 抑制肿瘤细胞 DNA 聚合酶, 从而抑制肿瘤细胞核酸生成, 其主要作用于细胞 G₂ 期, 引起肿瘤细胞死亡^[14]。多西他赛的作用机制是加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用, 导致形成稳定的非功能性微管束, 因而破坏肿瘤细胞的有丝分裂。灵芝是中药材中的上品, 具有很高的药用价值, 薄芝糖肽注射液就是灵芝属薄树芝菌活体中分离纯化发酵出的活性成分, 具有多种药理活性。药理研究发现, 薄芝糖肽注射液可以显著改善患者的免疫功能, 对非特异性的细胞免疫、体液免疫也有显著促进作用; 另外其对恶性肿瘤患者也有一定的辅助治疗作用, 可改善恶性肿瘤患者细胞毒性药物治疗带来的副作

用^[15]。

肿瘤细胞凋亡指数是监控肿瘤细胞凋亡快慢的指标之一, 其值越高则表明肿瘤细胞消失得越快, 这也与肿瘤治疗效果有密切的相关性^[16]。另外, 血管新生也是乳腺癌周围浸润以及发生远处转移的主要指标之一。血管内皮细胞生长因子是目前已知的肿瘤新生血管生长的特异性细胞因子, 具有通过激活信号通路来促进肿瘤新生血管生长的作用^[17]。本研究中, 治疗组患者肿瘤细胞凋亡指数比对照组患者显著升高, 而 VEGFA 和 VEGFB 却显著性降低, 表明薄芝糖肽注射液可以在吡柔比星和多西他赛治疗的基础上促进肿瘤细胞的凋亡, 同时还能够抑制肿瘤新生血管的形成, 具有显著抑制肿瘤的作用。本研究发现治疗组患者 SAS 评分、SDS 评分以及 KPS 评分均得到显著改善, 与对照组患者比较差异具有统计学意义, 说明吡柔比星多西他赛联合薄芝糖肽注射液可显著改善患者的情绪状态, 对患者治疗后的功能状态改善具有一定作用。同时, 本研究中治疗组患者的 ORR 为 68.63%, CBR 为 94.12%, 分别显著高于对照组的 46.00%、78.00%。因此, 薄芝糖肽注射液可以明显提升吡柔比星和多西他赛治

疗乳腺癌患者的临床疗效,从某种意义上可以认为两种药物之间具有相互辅助,协同增效的作用。两组乳腺癌患者在治疗期间出现了一系列的不良反应,并且治疗组患者不良反应发生率明显低于对照组患者,说明薄芝糖肽注射液联合吡柔比星和多西他赛治疗乳腺癌的安全性较高。

综上所述,薄芝糖肽注射液联合吡柔比星多西他赛治疗乳腺癌患者疗效显著,同时还能改善患者的情绪状态与生存质量,降低治疗的毒副反应,可作为乳腺癌的临床推广治疗方式。

参考文献

- [1] 王 璟, 芦文丽, 王 媛, 等. 中国女性乳腺癌筛查现状分析及优化策略 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(18): 2864-2867.
- [2] 郑 莹, 吴春晓, 吴 凡. 中国女性乳腺癌死亡现况和发展趋势 [J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(2): 150-154.
- [3] 徐武夷, 杨 文. 乳腺癌治疗进展 [J]. 转化医学杂志, 2011, 24(1): 29-33.
- [4] 王肇炎. 吡柔比星的临床应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 68-69.
- [5] 解红武. 多西他赛的合成及临床应用进展 [J]. 天津药学, 2008, 20(6): 68-71.
- [6] 孙仁山, 陈晓红, 李文维, 等. 薄芝糖肽的临床应用 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 2101-2102.
- [7] 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(2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-684.
- [8] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [9] 青少年心理健康编辑部. 焦虑自评量表(SAS) [J]. 青少年心理健康, 2006, 12(3): 14-15.
- [10] 段泉泉, 胜 利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度 [J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(9): 676-679.
- [11] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [12] 王润华, 曾 军, 邓 丹. 乳腺癌流行病学调查危险因素集合的地域特征 [J]. 重庆医学, 2003, 32(3): 259-260.
- [13] 唐金海, 姚宇峰. 早期乳腺癌的诊断和外科治疗进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(9): 913-916.
- [14] 王方形, 庄镇华. 吡柔比星的药理和毒理研究 [J]. 肿瘤研究与临床, 2002, 14(6): 427-429.
- [15] 杨连梅. 薄芝糖肽注射液临床研究进展 [J]. 光明中医, 2017, 32(10): 1528.
- [16] 欧阳高亮, 李祺福, 洪水根. 细胞凋亡与肿瘤的发生发展和治疗 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2000, 27(5): 266-269.
- [17] 李 骏, 刘旭东. 浅谈 VEGF 的相关研究进展 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(9): 201-203.