

人参多糖注射液联合表柔比星治疗乳腺癌的临床研究

吴文波¹, 朱伟^{2*}

1. 临沂市肿瘤医院 药学部, 山东 临沂 276001

2. 临沂市肿瘤医院 肿瘤内科, 山东 临沂 276001

摘要: **目的** 探讨人参多糖注射液联合表柔比星治疗乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2017年2月在临沂市肿瘤医院治疗的乳腺癌患者78例, 根据治疗用药的差别分为对照组(39例)和治疗组(39例)。对照组静脉滴注注射用盐酸表柔比星, 每个疗程第1天给予90 mg/m², 1次/3周; 治疗组在对照组基础上静脉滴注人参多糖注射液, 4 mL/次, 2次/d。两组均治疗6周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肿瘤标志物水平、血清细胞因子水平和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率(ORR)和临床获益率(CBR)分别为35.90%和69.23%, 均分别明显低于治疗组的58.97%和87.18%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清糖抗原125(CA125)、糖抗原153(CA153)、癌胚抗原(CEA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性CD105(S-CD105)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平均显著降低($P < 0.05$), 干扰素- γ (IFN- γ)和白细胞介素-12(IL-12)水平显著升高($P < 0.05$), 且治疗组上述肿瘤标志物和细胞因子水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 人参多糖注射液联合表柔比星治疗乳腺癌可有效降低机体肿瘤标志物水平和改善机体细胞因子表达水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 人参多糖注射液; 注射用盐酸表柔比星; 乳腺癌; 客观缓解率; 临床获益率; 癌胚抗原; 转化生长因子- β 1

中图分类号: R984; R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-2036-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.039

Clinical study on Ginseng Polysacchrde Injection combined with epirubicin in treatment of breast cancer

WU Wen-bo¹, ZHU Wei²

1. Department of Pharmacy, Linyi Cancer Hospital, Linyi 276001, China

2. Department of Internal Medicine-Oncology, Linyi Cancer Hospital, Linyi 276001, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Ginseng Polysacchrde Injection combined with epirubicin in treatment of breast cancer. **Methods** Patients (78 cases) with breast cancer in Linyi Cancer Hospital from February 2016 to February 2017 were divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Epirubicin Hydrochloride for injection, 90 mg/m² for the first day of each course of treatment, once every three weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Ginseng Polysacchrde Injection on the basis of the control group, 4 mL/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the tumor markers, the serological indexes and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and clinical benefit rate in the control group were 35.90% and 69.23%, which were significantly lower than 58.97% and 87.18% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CA125, CA153, CEA, TNF- α , S-CD105 and TGF- β 1 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), But IFN- γ and IL-12 levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the tumor markers, the serological indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginseng Polysacchrde Injection combined with epirubicin in treatment of breast cancer can effectively reduce the level

收稿日期: 2017-12-26

作者简介: 吴文波(1974—), 本科, 主要从事医院药学相关工作。E-mail: wuwenbo1999@163.com

*通信作者 朱伟(1974—), 本科, 主要从事肿瘤内科工作。E-mail: 237429386@qq.com

of tumor markers and improve the cytokines expression, which has a certain clinical application value.

Key words: Ginseng Polysacchride Injection; Epirubicin Hydrochloride for injection; breast cancer; ORR; CBR; CEA; TGF- β 1

乳腺癌是女性常见的一种恶性肿瘤,其发病率逐年上升,并趋于年轻化。对乳腺癌主要治疗方法有手术、放疗和化疗,但化疗有着较多不良反应和毒副作用,严重影响患者的耐受性和依从性^[1]。近年来随着医学研究的不断发展以及多学科、多种手段的联合应用,恶性肿瘤的治疗向着生物治疗、中药调理及传统方式相结合体系发展。人参多糖注射液具有增强机体免疫功能、抑制肿瘤生长和降低化疗药物毒副作用的作用^[2]。盐酸表柔比星可阻止核酸合成发挥抗肿瘤作用^[3]。因此,本研究对乳腺癌患者采用人参多糖联合表柔比星进行治疗,获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年2月—2017年2月在临沂市肿瘤医院进行治疗的78例乳腺癌患者为研究对象,所有患者均符合乳腺癌诊断标准^[4]。其中年龄45~68岁,平均年龄(57.84±2.63)岁;按AJCC分期,Ⅰ期36例,Ⅱ期25例,Ⅲ期13例,Ⅳ期4例;病理分型,浸润性导管癌42例,导管内癌27例,浸润性小叶癌9例。排除标准:伴有严重肝肾功能不全者;伴有血液系统疾病和自身免疫系统疾病者;伴有精神系统疾病者;未取得知情同意者。

1.2 药物

人参多糖注射液由山西普德药业股份有限公司生产,规格2 mL:6 mg,产品批号150113;注射用盐酸表柔比星由辉瑞制药(无锡)有限公司生产,规格10 mg/支,产品批号150115。

1.3 分组及治疗方法

入选者根据治疗用药的差别分为对照组(39例)和治疗组(39例),其中对照组年龄45~66岁,平均年龄(57.72±2.58)岁;AJCC分期Ⅰ期19例,Ⅱ期12例,Ⅲ期7例,Ⅳ期1例;浸润性导管癌20例,导管内癌14例,浸润性小叶癌5例。治疗组年龄45~68岁,平均年龄(57.96±2.74)岁;AJCC分期Ⅰ期17例,Ⅱ期13例,Ⅲ期6例,Ⅳ期3例;浸润性导管癌22例,导管内癌13例,浸润性小叶癌4例。两组一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予止吐、补充维生素等常规处置。

对照组静脉滴注注射用盐酸表柔比星,每个疗程第1天给予90 mg/m²,1次/3周;治疗组在对照组基础上静脉滴注人参多糖注射液,4 mL/次,2次/d。两组均治疗6周。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解(CR):治疗后所有病灶目标均消失;部分缓解(PR):治疗后靶病灶最大直径总和较前减小30%以上;疾病稳定(SD):治疗后靶病灶最大直径总和较前减小,但未达30%;疾病进展(PD):治疗后靶病灶最大直径总和较前增加20%以上或出现新病灶。

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

临床获益率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

用电化学发光法检测两组治疗前后血清癌胚抗原(CEA),采用化学发光法测定糖抗原125(CA125)、糖抗原153(CA153)水平;采用ELISA法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生子因子- β 1(TGF- β 1)、可溶性CD105(S-CD105)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-12(IL-12)水平。

1.6 不良反应

采用CTCAEv4.0对毒副反应进行评定^[6]。

1.7 统计学分析

统计分析软件为SPSS 17.0,计量资料采用 t 检验,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者完全缓解3例,部分缓解11例,稳定13例,进展12例,ORR和CBR分别为35.90%和69.23%,治疗组完全缓解6例,部分缓解17例,稳定11例,进展5例,ORR和CBR分别为58.97%和87.18%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗后,两组血清CA125、CA153和CEA水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组上述肿瘤标志物水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组血清细胞因子水平比较

治疗后,两组患者血清TNF- α 、S-CD105和

TGF-β1 水平均显著降低, IFN-γ 和 IL-12 水平显著升高, 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血清细胞因子改善水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均发生白细胞减少、胃肠道反应、血小板减少和转氨酶升高不良反应, 而治疗组各项不良反应发生率均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on the clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	39	3	11	13	12	35.90	69.23
治疗	39	6	17	11	5	58.97*	87.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)	CA135/(U·mL ⁻¹)
对照	39	治疗前	14.32 ± 1.44	90.51 ± 7.42	90.51 ± 7.42
		治疗后	9.67 ± 0.72*	63.47 ± 5.48*	47.95 ± 7.33*
治疗	39	治疗前	14.35 ± 1.42	90.54 ± 7.46	68.45 ± 10.73
		治疗后	5.43 ± 0.34* [▲]	35.82 ± 5.36* [▲]	35.82 ± 5.36* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	TGF-β1/(ng·L ⁻¹)	IL-12/(pg·mL ⁻¹)	IFN-γ/(pg·mL ⁻¹)	S-CD105/(ng·mL ⁻¹)
对照	39	治疗前	927.39 ± 64.36	945.81 ± 78.42	1.57 ± 0.68	3.78 ± 0.38	103.21 ± 64.25
		治疗后	379.46 ± 53.39*	812.94 ± 48.73*	5.65 ± 0.67*	10.84 ± 1.53*	93.35 ± 12.94*
治疗	39	治疗前	927.36 ± 64.32	945.85 ± 78.47	1.54 ± 0.63	3.76 ± 0.36	103.26 ± 64.23
		治疗后	286.75 ± 53.28* [▲]	754.35 ± 48.36* [▲]	9.39 ± 0.74* [▲]	18.43 ± 1.65* [▲]	79.52 ± 12.86* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on the adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少			胃肠道反应		
		I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%
对照	39	16	6	56.41	17	5	56.41
治疗	39	11	2	33.33*	8	1	23.08*

组别	n/例	血小板减少			转氨酶升高		
		I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%	I ~ II/例	III ~ IV/例	发生率/%
对照	39	10	3	33.33	12	6	46.15
治疗	39	6	1	17.95*	7	2	23.08*

与对照组比较: * $P < 0.058$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

乳腺癌是女性常见的一种恶性肿瘤，其发病率逐年上升，并趋于年轻化，主要治疗方法有手术、放疗和化疗，而化疗有着较多不良反应和毒副作用，严重影响患者的耐受性和依从性^[1]。人参多糖注射液的主要成分为人参多糖，可促进机体细胞免疫和体液免疫功能，并可促进 NK 细胞活性增强，还可增加淋巴细胞转化率，同时可对多种动物移植肿瘤有着明显抑制性，同化疗药物相联合应用不仅可增强抗肿瘤作用，还可降低毒副作用^[2]。盐酸表柔比星为阿霉素的同分异构体，其可直接嵌入 DNA 核碱基对之间，对转录进行干扰，阻止了 mRNA 形成，进而使得 DNA、RNA 合成受阻，发挥抗肿瘤作用^[3]。

CEA 是临床常用的一种用于诊断肿瘤、评价预后的有个标志物，其在乳腺癌中的阳性率高达 47%，可用于联合检测乳腺肿瘤的一个标志物^[7]。CA125 为肿瘤标志物抗原在乳腺癌患者血清中呈高表达状态，CA153 是诊断乳腺癌的一个特异性标志物^[8]。本研究中，治疗后两组血清 CA125、CA153 和 CEA 水平均显著降低，而治疗组上述指标改善更明显 ($P < 0.05$)。说明人参多糖联合表柔比星可有效降低乳腺癌患者机体肿瘤标记物水平。IL-12、IFN- γ 为 Th1 类细胞因子，具有促进肿瘤细胞对 CIK 杀伤作用的敏感性^[9]。TNF- α 为多功能细胞因子，可诱导细胞增生、促进血管再生、促进肿瘤侵袭及转移^[10]。S-CD105 是血管内皮细胞增殖的一个标志物，可促进血管形成，可以定量区别解剖血管与肿瘤新生血管^[11]。TGF- β 1 为多功能蛋白肽，其不仅具有促进细胞增殖作用，还具有抑制细胞生长作用^[12]。本研究中，治疗后两组血清 TNF- α 、S-CD105、TGF- β 1 水平均降低，而 IFN- γ 和 IL-12 水平均升高，而治疗组上述指标改善明显好于对照组 ($P < 0.05$)。说明人参多糖联合表柔比星可有效改善机体细胞因子表达水平。此外，治疗后，治疗组 ORR、CBR 分别为 58.97% 和 69.23%，显著高于对照组的 35.90% 和 87.18%。治疗组不良反应发生率明显低于对照组

($P < 0.05$)。说明人参多糖联合表柔比星治疗乳腺癌效果显著。

综上所述，人参多糖注射液联合注射用盐酸表柔比星治疗乳腺癌效果显著，可有效降低机体肿瘤标志物水平和改善机体细胞因子表达水平，具有良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 罗年安, 屈亚琦, 董 瑞. 乳腺癌的治疗进展 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(1): 160-162.
- [2] 周树珊, 杨 敏, 张奕珍, 等. 人参多糖注射液联合化疗用于恶性肿瘤的系统评价 [J]. 中国药房, 2016, 27(3): 348-350.
- [3] 刘 超, 张 萍. 盐酸表柔比星药理作用及含量测定研究进展 [J]. 北方药学, 2014, 11(5): 72-73.
- [4] 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.
- [5] 际 昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [6] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [7] 陶 冀, 游 廉, 王锡山. 乳腺癌肿瘤标志物 CEA、CA15-3 表达水平的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(13): 751-754.
- [8] 杨泽安. CEA、CA125 及 CA153 在乳腺癌中的检测价值 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2016, 13(3): 83-84.
- [9] 林华燕, 吴 平, 何惠娟, 等. 乳腺癌患者外周血 Th1/Th2 细胞因子的漂移及其与病理和临床病程的关系 [J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(5): 304-306, 309.
- [10] 丁凯宏. 肿瘤坏死因子在肿瘤研究中的进展 [J]. 吉林医学, 2012, 33(4): 823-824.
- [11] 王刚平, 梁云爱, 张作峰, 等. CD105 标记微血管密度及 HIF-1 α 在乳腺癌及癌前病变中的表达及意义 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(16): 30-34.
- [12] 陈东祥, 田 夫. 转化生长因子 β 1 与乳腺癌的研究现状 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(10): 796-798.