

小金片联合 NX 方案治疗紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌的临床研究

刘 柳, 张娜贤, 李 刚, 姬玉涵, 刘丽娜*

南阳市第二人民医院 乳腺肿瘤科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 观察小金片联合 NX 化疗方案(长春瑞滨联合卡培他滨)治疗紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌的临床效果。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月南阳市第二人民医院收治的 100 例紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌患者, 根据信封抽签法分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组给予 NX 化疗方案治疗, 第 1、8 天静脉滴注酒石酸长春瑞滨注射液, 25 mg/m²; 第 1~14 天口服卡培他滨片, 1 000 mg/m², 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服小金片, 2 片/次, 2 次/d。以 21 d 为 1 个周期, 两组患者共治疗 4 个周期。观察两组疗效, 比较两组的 KPS 评分、细胞免疫功能指标、血清肿瘤标志物。**结果** 治疗后, 治疗组的客观缓解率为 64.00%, 较对照组的 44.00% 更高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 KPS 评分升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CD8⁺ 升高, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 下降 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组 CD8⁺ 比对照组高, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比对照组更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 199 (CA199) 水平下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 CEA、CA125 和 CA199 水平比对照组更低 ($P < 0.05$)。**结论** 小金片联合 NX 化疗方案治疗紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌具有较好的疗效, 可有效阻止疾病进展, 提高生活质量, 减轻免疫抑制, 降低患者血清肿瘤标志物水平, 安全较好。

关键词: 小金片; NX 化疗方案; 酒石酸长春瑞滨注射液; 卡培他滨片; 紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌; KPS 评分; 细胞免疫功能指标; 血清肿瘤标志物

中图分类号: R984; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)02-0288-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.016

Clinical study on Xiaojin Tablets combined with NX chemotherapy regimen in treatment of taxane and anthracycline resistant advanced breast cancer

LIU Liu, ZHANG Na-xian, LI Gang, JI Yu-han, LIU Li-na

Department of Breast oncology, Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473000

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Xiaojin Tablets combined with NX chemotherapy regimen (vinorelbine combined with capecitabine) in treatment of taxane and anthracycline resistant advanced breast cancer. **Methods** Patients (100 cases) with taxane and anthracycline resistant advanced breast cancer in Nanyang Second General Hospital from January 2019 to February 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were given NX chemotherapy regimen. Patients in the control group were iv administered with Vinorelbine Tartrate Injection on the first and eighth day, 25 mg/m², and patients were also *po* administered with Capecitabine Tablets from first to fourteenth day, 1 000 mg/m², twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaojin Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, twice daily. A course had 21 d, and patients in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and KPS scores, cellular immune function indexes, and serum tumor markers in two groups were compared. **Results** After treatment, the objective remission rate of the treatment group was 64.00%, which was higher than objective remission rate (44.00%) of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the KPS score of two groups was increased ($P < 0.05$), and the KPS score of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD8⁺ in two groups were increased, but the CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were decreased ($P < 0.05$). After treatment, the CD8⁺ in treatment group was higher than that in control group, but the CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA,

收稿日期: 2020-12-07

基金项目: 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGG20191463)

作者简介: 刘 柳(1988—), 女, 河南南阳人, 住院医师, 本科, 研究方向为乳腺肿瘤。E-mail: 1115136652257@163.com

*通信作者: 刘丽娜(1977—), 女, 河南南阳人, 副主任医师, 研究方向为乳腺肿瘤。E-mail: 610018345@qq.com

CA125, and CA199 in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of CEA, CA125, and CA199 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaojin Tablets combined with NX chemotherapy regimen has clinical curative effect in treatment of taxane and anthracycline resistant advanced breast cancer, can effectively prevent disease progression, improve the quality of life, reduce immunosuppression, and reduce the serum level of tumor markers, with good safety.

Key words: Xiaojin Tablets; NX chemotherapy regimen; Vinorelbine Tartrate Injection; Capecitabine Tablets; taxane and anthracycline resistant advanced breast cancer; KPS score; cellular immune function index; serum tumor marker

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 以往数据报道显示^[1], 全球每年新发的乳腺癌患者约 130 万, 因乳腺癌死亡的病例数达 45 万, 且发病率逐年上升。乳腺癌疾病早期及时确诊并接受相关治疗可获得较好的预后, 但多数患者确诊时已为癌症晚期, 手术治疗效果不明显, 此时多以化疗为主以延长患者的生存期^[2]。蒽环类和紫杉类化疗药物是乳腺癌患者的常用药物, 但同时其耐药情况也屡见不鲜, 导致疗效存在局限性。多项研究证实^[3], 长春瑞滨联合卡培他滨 (NX) 方案应用于紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌患者, 可获得较好的疗效。但单纯的化疗导致的骨髓抑制及免疫抑制仍会影响患者预后。小金片是由多种中药精制而成, 具有化痰止痛、消肿散结的功效^[4]。本研究选取南阳市第二人民医院收治的 100 例紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌患者, 采用小金片联合 NX 化疗方案进行治疗, 取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月南阳市第二人民医院收治的 100 例紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌患者。患者年龄 37~69 岁, 平均 (54.42±4.93) 岁; 病理分期: III 期 57 例, IV 期 43 例; 体质指数 21~28 kg/m², 平均 (24.74±1.35) kg/m²; 病理类型: 管状癌 36 例, 髓样癌 40 例, 浸润性小叶癌 24 例。

纳入标准: (1) 参考《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2008 版)》^[5], 经乳头溢液、影像学检查、乳腺结节穿刺活检术确诊者; (2) 患者及其家属知情本研究且签订知情同意书; (3) 意识清楚, 各项生命体征平稳者; (4) 预计生存期≥3 个月者; (5) 经紫杉类及蒽环类药物化疗失败; (6) 卡氏 (KPS) 评分≥70 分。

排除标准: (1) 无法耐受本次治疗方案者; (2) 有糖尿病、高血压、血液系统疾病患者; (3) 合并心肝肾等脏器病变者; (4) 合并严重感染、免疫性、内分泌疾病者; (5) 合并其他恶性肿瘤者。

1.2 分组和治疗方法

根据信封抽签法分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组年龄 38~67 岁, 平均 (54.92±5.67) 岁; 体质指数 20~28 kg/m², 平均 (24.57±1.36) kg/m²; 病理分期: III 期 28 例, IV 期 22 例; 病理类型: 管状癌 19 例, 髓样癌 21 例, 浸润性小叶癌 10 例。治疗组年龄 37~69 岁, 平均 (54.16±6.09) 岁; 体质指数 21~28 kg/m², 平均 (24.69±1.57) kg/m²; 病理分期: III 期 29 例, IV 期 21 例; 病理类型: 管状癌 17 例, 浸润性小叶癌 15 例, 髓样癌 18 例。两组患者的一般资料比较无显著差异, 具有临床可比性。

对照组给予 NX 化疗方案治疗, 第 1、8 天静脉滴注酒石酸长春瑞滨注射液 (杭州民生药业有限公司生产, 规格 1 mL: 10 mg, 产品批号 20181023、20190416), 25 mg/m²; 第 1~14 天口服卡培他滨片 (上海罗氏制药有限公司生产, 规格 0.5 g/片, 产品批号 20180914、20190521), 1 000 mg/m², 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服小金片 (太极集团重庆桐君阁药厂有限公司生产, 规格 0.36 g/片, 产品批号 20180817、20190319), 2 片/次, 2 次/d。以 21 d 为 1 个周期, 两组患者共治疗 4 个周期。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

全部肿瘤病灶消失且维持 4 周为完全缓解 (CR); 瘤体直径缩小 30%或以上且维持 4 周为部分缓解 (PR); 不符合 CR、PR 的标准, 也不符合疾病进展 (PD) 的标准则为疾病稳定 (SD); 肿瘤病灶增加 20%或以上且增加前非 CR、PR、SD 则为 PD。

客观缓解率 = (CR + PR) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量 采用 KPS 评分评价患者治疗前后的生活质量。KPS 评分总分 100 分, 分值越少, 表明生活自理能力越差^[7]。

1.4.2 免疫功能指标和肿瘤标志物水平 于治疗前后分别抽取两组患者肘静脉血 6 mL, 分为两管, 第一管经美国库尔特公司 EPICS XL 流式细胞仪及其

配套试剂分析 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。另一管在室温下静置 30 min，经离心半径 14 cm，3 200 r/min 离心 13 min，分离血清，置于冰箱（-20 °C）中待测。参考试剂盒（深圳晶美生物工程有限公司）说明书步骤，采用酶联免疫吸附试验检测癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 125（CA125）、糖类抗原 199（CA199）水平。

1.5 不良反应观察

记录两组患者恶心呕吐、白细胞减少、骨髓抑制、肝功能异常等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行数据分析，血清肿瘤指标、免疫功能指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 *t* 检验。疗效等计数资料以率的形式表示，行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后，治疗组的客观缓解率为 64.00%，较对

照组的 44.00% 更高（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组 KPS 评分比较

治疗后，两组患者 KPS 评分升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者 KPS 评分高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后，两组患者 CD8⁺ 升高，CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 下降（ $P < 0.05$ ），治疗后治疗组 CD8⁺ 比对照组高，CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比对照组更低（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后，两组 CEA、CA125 和 CA199 水平下降（ $P < 0.05$ ），且治疗组 CEA、CA125 和 CA199 水平比对照组更低（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者的不良反应发生率对比无显著差异，见表 5。

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	客观缓解率/%
对照	50	4	18	17	11	44.00
治疗	50	6	26	13	5	64.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 KPS 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	观察时间	KPS 评分
对照	50	治疗前	79.64 ± 3.47
		治疗后	85.69 ± 4.51*
治疗	50	治疗前	79.15 ± 4.28
		治疗后	90.73 ± 4.68*▲

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 两组细胞免疫功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 50$ ）

Table 3 Comparison on cellular immune function indexes between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 50$ ）

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	43.40 ± 5.26	39.35 ± 5.29	23.46 ± 4.43	1.68 ± 0.21
	治疗后	39.41 ± 5.24*	35.41 ± 4.32*	27.47 ± 3.54*	1.29 ± 0.24*
治疗	治疗前	43.81 ± 6.28	39.67 ± 6.34	24.25 ± 3.24	1.64 ± 0.32
	治疗后	34.79 ± 6.53*▲	31.72 ± 7.33*▲	31.47 ± 4.28*▲	1.10 ± 0.26*▲

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 两组血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 4 Comparison on serum tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)	CA199/(U·mL ⁻¹)
对照	治疗前	28.71 ± 3.52	51.72 ± 7.69	61.84 ± 6.68
	治疗后	21.38 ± 2.40*	38.73 ± 6.71*	47.08 ± 5.64*
治疗	治疗前	28.59 ± 3.57	51.14 ± 6.38	61.67 ± 8.33
	治疗后	13.06 ± 3.52*▲	29.17 ± 6.41*▲	34.28 ± 6.27*▲

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	白细胞减少/例	骨髓抑制/例	肝功能异常/例	发生率/%
对照	50	1	2	2	1	12.00
治疗	50	2	2	1	0	10.00

3 讨论

晚期乳腺癌发展迅速且易复发转移, 紫杉醇类及蒽环类药物可有效控制肿瘤的复发和转移, 是治疗晚期乳腺癌的基础化疗方案^[8]。但有研究显示单用蒽环类药物化疗的有效率为 30%~40%。尽管其疗效尚可, 但仍有部分患者产生耐药情况, 进一步降低治疗效果^[9]。目前不少研究表示针对紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌患者给予 NX 化疗方案, 可以获得较好的疗效和耐受性^[10]。长春瑞滨可发挥对微管蛋白的解聚作用, 干扰细胞分裂的进程, 阻碍癌细胞增殖, 从而达到抗癌功效^[11]。卡培他滨是一种口服 5-氟尿嘧啶的前体药物, 能进入癌细胞, 在癌细胞各种酶促反应下激发活性, 从而转化成具有细胞毒杀伤作用的 5-氟尿嘧啶, 产生抗癌作用^[12]。化疗药物在杀死癌细胞的同时也损害人体正常细胞, 致使患者免疫功能降低, 生活质量下降, 同时还使得全身感染和癌细胞转移扩散的几率增大。因此, 临床尝试在化疗的基础上采用中药治疗。小金片主要组分包括当归、乳香、枫香脂、香墨、麝香、草乌、没药、木鳖子、地龙、五灵脂等, 其中当归、地龙、麝香开通经络、温经养血, 草乌逐湿通络, 乳香、五灵脂、没药消肿定痛、活血化瘀, 枫香脂和血消痛, 木鳖子消肿祛毒, 香墨消肿化瘀, 并且均具有不同程度的活血化瘀通络的功效, 可减轻乳腺癌术后化疗所致的免疫功能损伤, 不良反应小, 并通过降低患者血清 VEGF 水平改善患者的生活质量^[13]。本研究结果显示, 相较于单纯的 NX 化疗患者, 小金片联合 NX 化疗方案治疗紫杉类及蒽环类

耐药晚期乳腺癌患者可有效阻止疾病进展, 提高生活质量, 疗效肯定。从安全性角度来看, 小金片联合 NX 化疗方案治疗未见明显的不良反应增加情况, 安全可靠。

肿瘤细胞的转移、扩散和预后与机体免疫功能密切相关, 而乳腺癌患者又存在免疫功能紊乱情况。T 淋巴细胞介导的细胞免疫在抗肿瘤效应中起重要作用, 其中 CD8⁺可使机体处于免疫抑制状态, 使机体对癌细胞的识别和杀伤能力减弱; CD3⁺、CD4⁺可促进 B 细胞的分化和抗体的产生, 抑制肿瘤的增殖^[14]。本研究中, 治疗后, 两组患者 CD8⁺升高, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺下降 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组 CD8⁺比对照组高, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比对照组更低 ($P < 0.05$)。结果显示, 小金片联合 NX 化疗方案治疗可有效减轻患者免疫抑制。

CA125 是一种糖类抗原, 与乳腺癌具有重要相关性, 可用于判断疾病进展; CA199 是黏蛋白型糖类蛋白肿瘤标志物, 是临床常见的胃肠道肿瘤相关抗原, 其在乳腺癌疾病中诊断价值较高; CEA 对肝癌、乳腺癌等均具有重要的诊断价值^[15]。本研究中, 治疗后, 两组患者 CEA、CA125 和 CA199 水平下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 CEA、CA125 和 CA199 水平比对照组更低 ($P < 0.05$), 提示小金片联合 NX 化疗方案可降低患者血清肿瘤标志物水平。

综上所述, 小金片联合 NX 化疗方案治疗紫杉类及蒽环类耐药晚期乳腺癌具有较好的疗效, 可有效阻止疾病进展, 提高生活质量, 减轻免疫抑制, 降低患者血清肿瘤标志物水平, 安全较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李奉喜, 吴向华. Nrf2 与乳腺癌耐药性的研究进展 [J]. 广东医学, 2015, 36(23): 3713-3714.
- [2] 程 阳, 田 君, 姚学权, 等. 局部晚期乳腺癌 TEC 方案新辅助化疗的临床疗效分析 [J]. 安徽医学, 2020, 41(9): 1022-1025.
- [3] 胡 鑫, 周 晓, 杨华伟, 等. 卡培他滨联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌的疗效观察 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(5): 721-723.
- [4] 侯文宇, 刘紫朦, 杨华夏. 小金片联合 TEC 方案化疗对晚期乳腺癌患者免疫功能及临床疗效的影响 [J]. 山东医药, 2018, 58(10): 89-91.
- [5] 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(2008 版) [J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(6): 448-474.
- [6] 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.
- [7] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [8] 乔 雪, 李士猛, 杨红梅. 紫杉醇或吉西他滨联合顺铂治疗蒽环类耐药晚期乳腺癌患者临床疗效及安全性观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(12): 1478-1481.
- [9] 何志惠, 陈 喜, 卢彦达, 等. 紫杉醇联合替吉奥治疗蒽环类耐药晚期乳腺癌患者的疗效及安全性评价 [J]. 肿瘤药学, 2019, 9(4): 653-657.
- [10] 伏瑞祥, 林大任, 林秀欣, 等. NCb 与 NX 方案治疗蒽环及紫杉类耐药的乳腺癌的临床研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(2): 295-297.
- [11] 王 妍, 刘海岭, 张春侠, 等. 吉西他滨与长春瑞滨联合顺铂治疗晚期乳腺癌的临床效果分析 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(4): 676-678.
- [12] 张艳丽, 董 伟. 卡培他滨通过 STAT3 信号通路对乳腺癌细胞凋亡、侵袭的机制研究 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(13): 3094-3097.
- [13] 王 逊, 孙桂芝. 小金片联合化疗对乳腺癌根治术患者外周血细胞免疫功能、VEGF 水平及生活质量的影响 [J]. 山东医药, 2019, 59(32): 76-78.
- [14] 苏 芑, 毛晓韵, 关 舒, 等. 三阴性乳腺癌肿瘤微环境特征免疫相关生物学标志物筛选及功能预测分析 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(4): 348-355.
- [15] 孙 丽. 血清 CEA、CA153、CA125、CA199 联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(11): 2072-2073.

[责任编辑 解学星]