

博尔宁胶囊联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的临床研究

赵 徽¹, 安雪青¹, 刘 蕾^{2*}

1. 天津市第五中心医院 甲乳科, 天津 300450

2. 天津医科大学肿瘤医院 乳腺科, 天津 300060

摘要:目的 探讨博尔宁胶囊联合吉西他滨和顺铂(GP 方案)治疗晚期乳腺癌的临床疗效。方法 选取 2016 年 5 月—2020 年 1 月在天津市第五中心医院和天津医科大学肿瘤医院治疗的 134 例晚期乳腺癌患者,患者根据抛硬币分组法分为对照组和治疗组,每组各 67 例。对照组给予 GP 化疗方案。第 1、8 天静脉滴注 0.5 h 注射用盐酸吉西他滨,1 000~1 200 mg/m² 溶于 0.9%氯化钠溶液 100 mL。第 1、3 天静脉滴注 1 h 顺铂注射液,25 mg/m² 溶于 0.9%氯化钠溶液 500 mL。治疗组在对照组治疗的基础上口服博尔宁胶囊,0.6 g/次,3 次/d。两组以 21 d 为 1 个周期,持续治疗 6 个周期。观察两组的客观缓解率、疾病控制率,比较两组的免疫功能、肿瘤标志物、生活质量。结果 治疗后,治疗组的客观缓解率 40.30%高于对照组的 28.36%,治疗组的疾病控制率 59.70%高于对照组的 41.79%,组间比较差异显著($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的 KPS 评分改善率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 153(CA153)、血管内皮生长因子(VEGF)水平均较治疗前下降($P < 0.05$),治疗组 CEA、CA153、VEGF 水平较对照组低($P < 0.05$)。治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前下降,CD8⁺均较治疗前升高($P < 0.05$),治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较对照组高,但 CD8⁺较对照组低($P < 0.05$)。结论 博尔宁胶囊联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的效果较好,可提高患者生存质量,减轻免疫抑制,阻止疾病进展,且未见额外不良反应增加。

关键词: 博尔宁胶囊; GP 方案; 注射用盐酸吉西他滨; 顺铂注射液; 晚期乳腺癌; 免疫功能; 肿瘤标志物; 生活质量

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)03-0512-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.019

Clinical study on Boerning Capsules combined with GP chemotherapy regimen in treatment of advanced breast cancer

ZHAO Hui¹, AN Xue-qing¹, LIU Lei²

1. Department of Thyroid and Mammary Gland, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

2. Department of Mammary Gland, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Boerning Capsules combined with GP chemotherapy regimen in treatment of advanced breast cancer. **Methods** Patients (134 cases) with advanced breast cancer in Tianjin Fifth Central Hospital and Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital from May 2016 to January 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 67 cases. Patients of the control group were given GP chemotherapy regimen. Patients in the control group were given Gemcitabine Hydrochloride for injection for 0.5 h on the first and eighth day, 1 000 — 1 200 mg/m² dissolved in 100 mL 0.9% sodium chloride solution. And patients in the control group were intravenously infused with Cisplatin Injection for 1 h on the first and third day, 25 mg/m² dissolved in 500 mL 0.9% sodium chloride solution. Patients in the treatment group were *po* administered with Boerning Capsules on the basis of the control group, 0.6 g/time, three times daily. A course had 21 d, and patients in two groups were treated for 6 courses. After treatment, the objective remission rate and disease control rate were evaluated, and the immune function, tumor markers, and quality of life of the two groups were compared. **Results** After treatment, the objective remission rate of 40.30% in the treatment group was higher than 28.36% in the control group, and the disease control rate of 59.70% in the treatment group was higher than 41.79% in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2020-12-03

基金项目: 天津市科技发展指导性计划(医疗卫生)项目(TJSW2016026)

作者简介: 赵 徽(1985—),女,天津人,主治医师,博士,研究方向为乳腺肿瘤。E-mail: zhaohuizh1985@163.com

*通信作者: 刘 蕾(1986—),女,天津人,主治医师,博士,研究方向为乳腺肿瘤。E-mail: liuleidoc@126.com

treatment, the improvement rate of KPS score in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA153, and VEGF in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of CEA, CA153, and VEGF in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ of two groups were decreased, but the $CD8^+$ of two groups was increased ($P < 0.05$). The $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ of the treatment group were higher than those of the control group, but the $CD8^+$ of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Boerning Capsules combined with GP chemotherapy regimen has a good effect in the treatment of advanced breast cancer, can improve the quality of life, reduce immunosuppression, prevent disease progression, and has no additional adverse reactions.

Key words: Boerning Capsules; GP regimen; Gemcitabine Hydrochloride for injection; Cisplatin Injection; advanced breast cancer; immune function; tumor marker; quality of life

乳腺癌作为女性发病率第一的癌症,全世界每年约有135万人确诊为乳腺癌,死亡率高达35%,给女性生命健康带来严重威胁^[1]。部分乳腺癌患者早期确诊后接受相关手术、放化疗治疗可获得较好的预后。但也有不少患者确诊时已是癌症晚期,由于局部晚期乳腺癌患者原发病灶较大,手术治疗困难,多以化疗为主。目前临床治疗晚期乳腺癌的方法主要为吉西他滨和顺铂(GP)化疗方案,可有效杀灭远端转移癌灶、缩小肿瘤体积,为晚期乳腺癌患者争取生存机会^[2]。然而化疗在有效杀伤肿瘤细胞的同时极易杀伤正常细胞,诱发多种毒副反应,因此,各种毒副反应的发生严重打击了患者的治疗积极性^[3]。相对而言,中药具有作用时间长、毒副反应少、疗效佳等优势,近年来常用于辅助治疗肿瘤。既往临床研究显示博尔宁胶囊在胃癌、肺癌、肝癌等多种肿瘤中疗效显著^[4]。鉴于此,本研究选取在天津市第五中心医院和天津医科大学肿瘤医院治疗的134例晚期乳腺癌患者,探讨博尔宁胶囊联合GP方案的临床疗效,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年5月—2020年1月在天津市第五中心医院和天津医科大学肿瘤医院治疗的134例晚期乳腺癌患者。其中患者年龄48~79岁,平均年龄(61.53 ± 5.26)岁;临床分期:III期69例,IV期65例;体质量指数20~27 kg/m²,平均(22.84 ± 0.93) kg/m²;病理类型:浸润性导管癌53例,黏液癌46例,小叶癌35例;肿瘤直径1~7 cm,平均肿瘤直径(4.50 ± 0.37) cm。患者及其家属均知情方案。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:诊断标准参考《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》^[5]:患者乳房有明显肿块,伴有水肿、胸痛、乳头内陷等症状,经病理学、影像

学检查确诊为晚期乳腺癌;KPS^[6]行为状况评分>80分;预计生存期>3个月者;对本研究涉及用药无相关禁忌症者。

排除标准:出现黄疸腹水、肝昏迷、中枢神经系统转移等临床症状者;合并其他恶性肿瘤者;合并心、肝、肾等脏器病变者;合并免疫性、严重感染、内分泌疾病者;合并血液系统疾病、精神疾病;无法配合化疗和后续观察疗效者。

1.3 分组和治疗方法

上述患者根据抛硬币分组法分为对照组和治疗组,每组各67例。对照组年龄48~77岁,平均年龄(61.48 ± 4.13)岁;临床分期:III期35例,IV期32例;体质量指数20~25 kg/m²,平均(22.94 ± 0.87) kg/m²;病理类型:浸润性导管癌26例,黏液癌24例,小叶癌17例;肿瘤直径2~7 cm,平均肿瘤直径(4.52 ± 0.33) cm。治疗组年龄47~79岁,平均(61.57 ± 5.26)岁;临床分期:III期34例,IV期33例;体质量指数21~27 kg/m²,平均(22.73 ± 1.03) kg/m²;病理类型:浸润性导管癌27例,黏液癌22例,小叶癌18例;肿瘤直径1~7 cm,平均肿瘤直径(4.47 ± 0.34) cm。两组一般资料对比无显著差异,具有临床可比性。

对照组给予GP化疗方案。第1、8天静脉滴注0.5 h注射用盐酸吉西他滨[齐鲁制药(海南)有限公司生产,规格0.2 g/瓶,产品批号20160423、20170418、20191017],1 000~1 200 mg/m²溶于0.9%氯化钠溶液100 mL。第1、3天静脉滴注1 h顺铂注射液(南京制药厂有限公司生产,规格6 mL:30 mg,产品批号20160419、20170526、20191109),25 mg/m²溶于0.9%氯化钠溶液500 mL。治疗组在对照组治疗的基础上口服博尔宁胶囊(石家庄东方药业股份有限公司生产,规格0.15 g/粒,产品批号201603063、20170227、20190924),0.6

g/次, 3 次/d。两组以 21 d 为 1 个周期, 持续治疗 6 个周期。两组患者化疗期间均予以护胃、保肝等常规治疗。

1.4 临床疗效判定依据^[7]

完全缓解 (CR): 全部肿瘤病灶消失, 并维持 4 周。部分缓解 (PR): 缩小 30% 或以上, 维持 4 周。疾病稳定 (SD): 非 PR、PD。疾病进展 (PD): 病灶增加 20%, 病灶增加前非 CR、PR、SD。

疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数

客观缓解率 = (CR + PR) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量改善情况 治疗前后两组患者的生活质量按 KPS 评分评定。总分 100 分, 分数越高表明患者状态越好。其中改善: 较治疗前评分增加 ≥ 10 分; 不变: 增加 < 10 分或减少 < 10 分; 降低: 减少 ≥ 10 分^[6]。

改善 (不变、降低) 率 = 改善 (不变、降低) / 总例数

1.5.2 血清肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群 治疗前后两患者均在空腹状态下抽血 8 mL, 分为 2 管, 1 管经美国 BD 公司 FACSCalibur 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群: CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。另一管室温下静置 30 min, 经西门子公司 6RA7087-6DV62 离心机以 3 100 r/min 离心 12 min, 离心半径 11 cm, 分离上清, 置于冰箱中待测。酶联免疫吸附法检测癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 153 (CA153)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 根据试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司) 说明书操作。

1.6 不良反应观察

记录两组治疗期间不良反应发生情况, 包括恶心呕吐、骨髓抑制、肝功能异常、脱发等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行数据分析, 计数资料以例数、率的形式表示, 行 χ^2 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的客观缓解率 40.30% 高于对照组的 28.36%, 治疗组的疾病控制率 59.70% 高于对照组的 41.79%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生活质量改善情况比较

治疗后, 治疗组的 KPS 评分改善率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清肿瘤标志物比较

治疗后, 两组 CEA、CA153、VEGF 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 治疗组 CEA、CA153、VEGF 水平较对照组低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前下降, CD8⁺ 均较治疗前升高 ($P < 0.05$); 治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较对照组高, 但 CD8⁺ 较对照组低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率对比无差异, 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/%	疾病控制率/%
对照	67	3	16	9	39	28.36	41.79
治疗	67	7	20	13	27	40.30*	59.70*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 KPS 评分改善率比较

Table 2 Comparison on the improvement rate of KPS score between two groups

组别	n/例	改善		不变		降低	
		n/例	改善率/%	n/例	不变率/%	n/例	降低率/%
对照	67	23	34.33	25	37.31	19	28.36
治疗	67	35	52.24*	18	26.87	14	20.90

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s, n = 67$)Table 3 Comparison on serum tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

组别	观察时间	CEA/(ng mL ⁻¹)	CA153/(U mL ⁻¹)	VEGF/(ng mL ⁻¹)
对照	治疗前	16.97 ± 2.21	15.68 ± 2.17	558.64 ± 26.57
	治疗后	11.82 ± 2.03*	11.42 ± 2.25*	462.22 ± 27.54*
治疗	治疗前	17.26 ± 2.17	15.72 ± 2.06	559.36 ± 21.39
	治疗后	7.67 ± 1.28* [▲]	7.76 ± 1.35* [▲]	415.61 ± 24.35* [▲]

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T淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 67$)Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	42.06 ± 5.26	37.98 ± 5.36	28.41 ± 4.05	1.34 ± 0.21
	治疗后	35.13 ± 6.23*	28.31 ± 6.57*	34.19 ± 5.91*	0.83 ± 0.18*
治疗	治疗前	42.11 ± 4.84	38.32 ± 6.75	28.15 ± 4.19	1.36 ± 0.23
	治疗后	37.34 ± 4.38* [▲]	33.67 ± 5.53* [▲]	31.13 ± 5.17* [▲]	1.08 ± 0.17* [▲]

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	骨髓抑制/例	肝功能异常/例	脱发/例	发生率/%
对照	67	4	3	4	5	23.88
治疗	67	4	4	3	4	22.39

3 讨论

现阶段,我国乳腺癌发病率虽没有欧美国家高,但在我国发达城市中,其发病率的增长速度约为3%,且趋于年轻化^[8]。目前临床主要治疗方法为手术、内分泌治疗、放化疗、靶向治疗等。晚期乳腺癌发展迅速且易转移复发,化疗方案仍为主要治疗方式。

目前针对乳腺癌患者的一线治疗方案多为紫杉类药物和(或)含蒽环类,极易出现耐药情况。故在经过一线治疗方案失败后,通常会调整为GP治疗方案,可避免紫杉类、蒽环类药物的交叉耐药情况。吉西他滨进入人体后可在核苷激酶的作用下,促进生成二、三磷酸双氟脱氧胞嘧啶核苷,进而作用于脱氧核糖核酸(DNA)合成期中的S期细胞,导致DNA双链合成终止断裂,起到抗肿瘤作用^[9]。顺铂是一种非细胞周期特异性药物,通过抑制基因复制和合成,进而阻滞细胞有丝分裂和增殖,促进细胞凋亡^[10]。GP方案的有效性使得其已被美国国立综合癌症网络推荐用于治疗诸多晚期恶性肿瘤

中。尽管如此,但大剂量或长时间使用GP治疗方案仍可引起严重不良反应、免疫力下降等情况,导致患者发生共济失调、感觉异常等。基于此,如何有效减轻化疗相关毒副作用,尽可能地减轻免疫抑制,并获取良好的临床疗效一直是临床的研究热点。博尔宁胶囊由黄芪、僵蚕、重楼、龙葵、女贞子、光慈菇、大黄等制成,具有扶正祛邪、益气活血、消肿止痛之功效^[11]。现代药理研究结果显示^[12],博尔宁胶囊可通过抑制肿瘤细胞的核酸蛋白质代谢,进而引起肿瘤细胞死亡;其还可通过刺激淋巴细胞、巨噬细胞产生白细胞介素,促进T细胞转化,继而减轻免疫抑制。本研究通过旨在GP治疗基础上联合博尔宁胶囊治疗,结果显示,相比于单纯的GP治疗,治疗组可有效提高客观缓解率、疾病控制率,阻止肿瘤扩大,减轻免疫抑制。

CEA、CA153、VEGF均是用于肿瘤检测常见标志物之一。CA153是相对分子量较大的糖蛋白,主要由人乳腺癌细胞产生,是提示乳腺癌复发和转移的良好指标^[13]。CEA是具有人类胚胎抗原原状

定簇的一种酸性糖蛋白,当肿瘤细胞过多地合成和分泌时,可导致机体内 CEA 水平升高^[14]。肿瘤血管生成是肿瘤细胞生长、浸润和转移的形态学基础,VEGF 是一个特异性作用于血管内皮的蛋白,在肿瘤组织中,肿瘤细胞侵入的肥大细胞和巨噬细胞可分泌高水平的 VEGF,促使肿瘤转移^[15]。治疗后两组患者 CEA、CA153、VEGF 水平均较治疗前下降 ($P<0.05$),治疗组 CEA、CA153、VEGF 水平较对照组低 ($P<0.05$)。可见博尔宁胶囊联合 GP 方案治疗可有效降低患者血清肿瘤标志物水平,阻止疾病进展。

治疗后治疗组的 KPS 改善率高于对照组,可见博尔宁胶囊联合 GP 方案治疗可有效提高患者生存质量,可能是因为联合中成药治疗后,通过扶助正气,使气血、脏腑、津液功能恢复正常,恢复内环境平衡^[16]。两组不良反应发生率对比差异无统计学意义,可见联合治疗方案可使患者安全耐受。

综上所述,博尔宁胶囊联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的效果较好,可提高患者生存质量,减轻免疫抑制,阻止疾病进展,且未见额外不良反应增加。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 郑莹,吴春晓,张敏璐,等. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征 [J]. 中国癌症杂志, 2013, 22(8): 561-569.

[2] 徐炜,丁少坤,许宁宁,等. 西黄丸联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的疗效观察 [J]. 河北医药, 2020, 42(9): 1358-1361.

[3] 秦学金,韩柯. 氨磷汀联合 GP 方案对晚期乳腺癌患者近期疗效和化疗不良反应的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(12): 1950-1953.

[4] 钱钧强,朱宏明,房志仲,等. 博尔宁胶囊联合 TP 方

案治疗乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3246-3249.

[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 (2019 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679.

[6] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.

[7] 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.

[8] 孙可欣, 郑荣寿, 顾秀瑛, 等. 2000-2014 年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病趋势及年龄变化情况分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(6): 567-572.

[9] 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.

[10] 周广磊, 孙甲甲, 陈立明, 等. TP、NP 以及 GP 方案治疗三阴性乳腺癌的临床疗效对比研究 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(12): 1956-1959.

[11] 李龙斌. 博尔宁胶囊联合 PE 方案治疗乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2949-2953.

[12] 罗湘江, 王宁菊, 刘明放, 等. 博尔宁胶囊治疗晚期肝癌、胃癌 30 例临床观察 [J]. 西北药学杂志, 1998, 13(6): 262.

[13] 王静西, 董晓平, 张雪, 等. CA153 在乳腺癌免疫治疗中的作用 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(6): 566-569.

[14] 腰利云, 施根林. 联合检测 CA153、CA125 和 CEA 对乳腺癌诊断价值的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(1): 54-61.

[15] 吴梓政, 冯凯, 刘银凤, 等. 脂联素和血管内皮生长因子在乳腺癌组织中的表达变化及相关性分析 [J]. 山东医药, 2019, 59(2): 67-69.

[16] 何洁, 张大鹏, 何静. 博尔宁胶囊配合化疗治疗胃癌的临床疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(11): 1016-1017.

[责任编辑 解学星]