

复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案治疗三阴性乳腺癌的临床研究

周国平¹, 许淑华^{1*}, 范慧文²

1. 东台市中医院 普外科, 江苏 盐城 224200

2. 盐城市第一人民医院 乳腺外科, 江苏 盐城 224006

摘要: **目的** 探讨复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案治疗三阴性乳腺癌的疗效。**方法** 选取 2020 年 4 月—2023 年 3 月在东台市中医院就诊的 100 例三阴性乳腺癌患者, 根据随机数字表法将 100 例患者分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。对照组给予 TAC 方案治疗, 第 1 天静脉注射多西他赛注射液 75 mg/m²、静脉滴注注射用环磷酰胺 600 mg/m²、静脉注射注射用盐酸表柔比星 80 mg/m²。治疗组在对照组基础上口服复方斑蝥胶囊, 3 粒/次, 2 次/d。以 21 d 为 1 个化疗周期, 两组在持续治疗 6 个周期后分析疗效。比较两组的临床疗效、生活质量、淋巴细胞相关指标、肿瘤标志物、血清指标和不良反应的情况。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (94.00%) 高于对照组 (80.00%), 组间比较差异显著 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的乳腺癌生活质量量表 (QLSBC) 评分低于治疗前 ($P<0.05$), 且治疗组 QLSBC 评分低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 治疗组的 CD8⁺ 比治疗前小, LMR、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比治疗前大 ($P<0.05$); 治疗组的 CD8⁺ 比对照组小, LMR、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比对照组大 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的血清糖蛋白抗原 (CA153)、癌胚抗原 (CEA) 水平均比治疗前低 ($P<0.05$); 治疗组血清 CA153、CEA 水平比对照组低 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的血清脂联素 (ADP) 水平高于治疗前, 血清白细胞介素-8 (IL-8) 水平低于治疗前 ($P<0.05$); 治疗组的血清 ADP 水平高于对照组, 血清 IL-8 水平低于对照组 ($P<0.05$)。治疗期间, 治疗组的不良反应发生率比对照组低, 组间比较差异显著 ($P<0.05$)。**结论** 复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案有助于提高三阴性乳腺癌的疗效, 有助于改善患者的免疫功能和生活质量, 降低肿瘤标志物的水平和药物不良反应的发生。

关键词: 复方斑蝥胶囊; TAC 方案; 多西他赛注射液; 注射用环磷酰胺; 盐酸表柔比星注射液; 三阴性乳腺癌; QLSBC 评分; 糖蛋白抗原; 癌胚抗原; 脂联素; 白细胞介素-8

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0195-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.032

Clinical study on Compound Banmao Capsules combined with TAC regimen in treatment of triple negative breast cancer

ZHOU Guoping¹, XU Shuhua¹, FAN Huiwen²

1. Department of General Surgery, Dongtai Hospital of TCM, Yancheng 224200, China

2. Department of Breast Surgery, Yancheng No. 1 People's Hospital, Yancheng 224006, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Compound Banmao Capsules combined with TAC regimen in treatment of triple negative breast cancer. **Methods** Patients (100 cases) with triple negative breast cancer in Dongtai Hospital of TCM from April 2020 to March 2023 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 50 cases. Patients in the control group was treated with TAC regimen. On the first day, patients in the control group received intravenous injection of 75 mg/m² of Docetaxel Injection, intravenous drip of 600 mg/m² of Cyclophosphamide for injection, and intravenous injection of 80 mg/m² of Epirubicin Hydrochloride Injection. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Banmao Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, twice daily. One chemotherapy cycle had 21 days, and the efficacy of the two groups was analyzed after continuous treatment for 6 cycles. The clinical efficacies, Quality of life, lymphocyte related indicators, tumor markers and serum indicators, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (94.00%) was higher than that of the control group (80.00%), and the difference between

收稿日期: 2023-11-18

基金项目: 盐城市科技项目 (YCBE202235)

作者简介: 周国平 (1974—), 男, 江苏东台人, 主任医师, 本科, 从事乳腺癌、胃肠道恶性肿瘤的外科治疗。E-mail: dtszyyzgp@163.com

*通信作者: 许淑华 (1981—), 男, 江苏东台人, 副主任医师, 本科, 从事肺结节、肺癌诊断治疗。E-mail: jsdtsxsh@163.com

groups was significant ($P < 0.05$). After treatment, the QLSBC score of breast cancer in two groups was lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the QLSBC score in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, $CD8^+$ in the treatment group was smaller than before treatment, but LMR, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were larger than those before treatment ($P < 0.05$). $CD8^+$ in the treatment group was smaller than that in the control group, while LMR, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were larger than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CA153 and CEA in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of CA153 and CEA in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of ADP in two groups were higher than those before treatment, but the serum levels of IL-8 were lower than before treatment ($P < 0.05$). The serum level of ADP in the treatment group was higher than that in the control group, but the serum level of IL-8 was lower than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in the treatment group was lower than that in the control group, and there was a significant difference between the groups ($P < 0.05$).

Conclusion Compound Banmao Capsules combined with TAC regimen is helpful to improve the efficacy of triple negative breast cancer, improve the immune function and quality of life of patients, reduce the level of tumor markers, and reduce the occurrence of adverse drug reactions.

Key words: Compound Banmao Capsules; TAC scheme; Docetaxel Injection; Cyclophosphamide for injection; Epirubicin Hydrochloride Injection; triple negative breast cancer; QLSBC score; CA153; CEA; ADP; IL-8

三阴性乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤，具有特殊生物学的临床特征，临床治疗难度较大^[1]。三阴性乳腺癌常用的化疗药物包括多西他赛、紫杉醇、卡培他滨、多柔比星、环磷酰胺等^[2]。TAC 方案（多西他赛、环磷酰胺联合多柔比星）治疗三阴性乳腺癌能显著提高治疗效果，改善患者的生活质量，延长生存期^[3]。复方斑蝥胶囊是多种恶性肿瘤的辅助治疗药物，不仅具有破血散瘀、攻毒蚀疮、扶正固本的功效，还有助于增强化疗药物作用，能增强免疫功能、杀死癌细胞、促使抑癌基因激活^[4]。本研究对三阴性乳腺癌患者使用复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案治疗，分析治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 4 月—2023 年 3 月在东台市中医院就诊的 100 例三阴性乳腺癌患者。年龄 36~73 岁，平均 (43.50 ± 9.27) 岁；肿瘤最大直径 1.7~6.3 cm，平均 (4.18 ± 1.29) cm；病程 3~8 个月，平均 (5.12 ± 1.73) 个月；临床分期分为 IIa 期 60 例、IIb 期 27 例、IIIa 期 13 例。本研究通过东台市中医院医学伦理委员会批准，批件号 DY2021008。

纳入标准：（1）经病理学确诊为乳腺癌^[5]，且孕激素受体、雌激素受体、人表皮生长因子受体均为阴性；（2）生存期不低于 6 个月；（3）未进行放疗；（4）患者意识清晰，并自愿签订知情同意书。排除标准：（1）对本实验使用的药物明确过敏；（2）其他部位的原发性恶性肿瘤；（3）精神异常，未按医嘱治疗；（4）自身免疫系统、内分泌系统病变；（5）重要脏器肿瘤转移；（6）器官严重功能不全；

（7）卡氏评分低于 60 分。

1.2 药物

复方斑蝥胶囊由贵州益佰制药股份有限公司生产，规格 0.25 g/粒，产品批号 20200208、20210109、20220117。多西他赛注射液由齐鲁制药有限公司生产，规格 20 mg/支，产品批号 20200105、20201101、20211009、20220913。注射用环磷酰胺由江苏恒瑞医药股份有限公司生产，规格 0.2 g/支，产品批号 2002011、2101082、2201032、2301072。盐酸表柔比星注射液由浙江海正药业股份有限公司生产，规格 10 mg/支，批号 20020813、21010401、22020702、23020106。

1.3 分组与治疗方法

根据随机数字表法将 100 例患者分为对照组（50 例）和治疗组（50 例）。其中对照组患者的年龄 36~73 岁，平均 (43.78 ± 9.03) 岁；肿瘤最大直径 1.7~6.3 cm，平均 (4.02 ± 1.17) cm；病程 3~8 个月，平均 (5.22 ± 1.64) 个月；临床分期 IIa、IIb、IIIa 为 31、13、6 例。治疗组患者的年龄 38~72 岁，平均 (43.22 ± 9.51) 岁；肿瘤最大直径 1.9~6.1 cm，平均 (4.34 ± 1.41) cm；病程 3~7 个月，平均病程 (5.02 ± 1.82) 个月；临床分期 IIa、IIb、IIIa 为 29、14、7 例。两组资料之间未见显著差异，有可比性。

对照组给予 TAC 方案治疗。第 1 天静脉注射多西他赛注射液 75 mg/m^2 、静脉滴注注射用环磷酰胺 600 mg/m^2 、静脉注射盐酸表柔比星注射液 80 mg/m^2 。治疗组在对照组基础上口服复方斑蝥胶囊，3 粒/次，2 次/d。以 21 d 为 1 个化疗周期，两组在持续治疗 6 个周期后分析疗效。

1.4 临床疗效评价标准

根据实体瘤 RESICT 标准分级^[6]。CR: 乳腺癌肿瘤病灶均消失, 持续不低于 4 周; PR: 病灶最大直径缩小≥30%, 持续不低于 4 周; SD: 未达到 PR; PD: 病灶最大直径增加至少 20%, 甚至出现新病灶。

总有效率= (CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量 采用乳腺癌生活质量量表 (QLSBC) 评估患者生活质量的变化。QLSBC 量表共 46 个项目, 每个项目采用 0~10 评估, 症状影响越轻则 QLSBC 评分分值越小^[7]。

1.5.2 肿瘤标志物和血清指标 患者在治疗前后取适量外周血标本, 经离心处理后, 在恒美 HM-HFG 化学发光仪上采用化学免疫法测定血清糖蛋白抗原 (CA153)、癌胚抗原 (CEA) 的水平; 按照北京沃莱士生物公司生产的试剂盒采用酶联免疫法测定血清脂联素 (ADP)、白细胞介素-8 (IL-8) 的水平。

1.5.3 淋巴细胞相关指标 患者在治疗前后在检验科采集外周血标本, 使用迈瑞 BC-5180 CRP 型全自动血液分析仪检测外周血中淋巴细胞和单核细胞的水平, 计算 LMR=淋巴细胞/单核细胞; 同时检测主要 T 细胞 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平。

1.6 不良反应观察

记录患者发生胃肠道反应、皮疹、脱发、骨髓移植、泌尿道反应的情况。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 25.0 分析, 计数资料的比较行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 以 t 检验进行计量资料的比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (94.00%) 高于对照组 (80.00%), 组间比较差异显著 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	50	3	11	26	10	80.00
治疗	50	5	13	29	3	94.00*

与对照组相比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

2.2 两组生活质量比较

治疗后, 两组患者的 QLSBC 评分低于治疗前 ($P<0.05$), 且治疗组患者 QLSBC 评分低于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组 QLSBC 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	QLSBC 评分
对照	50	治疗前	65.97±14.25
		治疗后	47.01±11.27*
治疗	50	治疗前	66.51±13.94
		治疗后	37.33±9.48*▲

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 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 两组的血清 CA153、CEA 水平均比治

疗前低 ($P<0.05$); 治疗组血清 CA153、CEA 水平比对照组低 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on tumor markers between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	CA153/(UI mL ⁻¹)	CEA/(ng mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	72.94±17.21	38.87±9.91
		治疗后	49.32±11.07*	26.92±7.34*
治疗	50	治疗前	74.27±16.09	39.65±9.73
		治疗后	37.05±9.88*▲	20.15±6.22*▲

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.

2.4 两组血清指标比较

治疗后, 两组的血清 ADP 水平高于治疗前, 血清 IL-8 水平低于治疗前 ($P<0.05$); 治疗组的血清 ADP 水平高于对照组, 血清 IL-8 水平低于对照组

($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组淋巴细胞相关指标比较

治疗后，治疗组的 $CD8^+$ 比治疗前小，LMR、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比治疗前大 ($P < 0.05$)；治疗组的 $CD8^+$ 比对照组小，LMR、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比对照组大 ($P < 0.05$)，见表 5。

2.6 两组药物不良反应比较

治疗期间，治疗组患者的不良反应发生率为 26.00%，比对照组不良反应发生率 46.00% 低，组间比较差异显著 ($P < 0.05$)，见表 6。

表 4 两组血清 ADP、IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of ADP and IL-8 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ADP/($\mu\text{g L}^{-1}$)	IL-8/(pg mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	8.31 $\pm$ 1.42	72.80 $\pm$ 22.13
		治疗后	9.26 $\pm$ 1.76*	48.34 $\pm$ 11.25*
治疗	50	治疗前	8.19 $\pm$ 1.37	73.92 $\pm$ 21.46
		治疗后	11.04 $\pm$ 2.09*▲	38.15 $\pm$ 9.74*▲

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 两组淋巴细胞相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on lymphocyte-related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LMR	$CD4^+/\%$	$CD8^+/\%$	$CD4^+/CD8^+$
对照	50	治疗前	3.14 $\pm$ 1.02	26.13 $\pm$ 4.29	32.60 $\pm$ 3.81	0.89 $\pm$ 0.24
		治疗后	3.30 $\pm$ 1.11	27.05 $\pm$ 4.58	32.09 $\pm$ 3.25	0.92 $\pm$ 0.25
治疗	50	治疗前	3.11 $\pm$ 1.09	26.09 $\pm$ 4.15	32.98 $\pm$ 3.67	0.84 $\pm$ 0.21
		治疗后	4.37 $\pm$ 1.46*▲	30.22 $\pm$ 6.23*▲	29.47 $\pm$ 3.09*▲	1.18 $\pm$ 0.32*▲

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 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	骨髓移植/例	泌尿道反应/例	皮疹/例	脱发/例	发生率/%
对照	50	5	2	1	3	12	46.00
治疗	50	2	1	1	1	7	26.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

3 讨论

三阴性乳腺癌约占乳腺癌的 15%，具有易复发、易转移、侵袭性高等特点，放化疗敏感性均较弱，约 70% 患者在确诊 5 年内死亡^[7]。三阴性乳腺癌无靶向治疗药物、内分泌治疗药物，化疗是临床最常用的方式^[8]。TAC 方案是临床治疗三阴性乳腺癌的常用治疗方案，其中多西他赛较紫杉醇具有更强的抗癌活性，且生物浓度较高，血管亲和力较大；表柔比星通过结合细胞核内 DNA，阻止核酸形成，发挥广谱抗肿瘤作用；环磷酰胺是一种细胞毒性药物，能迅速与肿瘤细胞中磷酸氢酶相结合，促使其裂解，降低氮原子电子云密度，发挥广谱抗肿瘤作用^[9]。复方斑蝥胶囊由红豆杉、莪术、补骨脂、山茱萸、熊胆粉等多种中药组成，能扶正固本、破血消瘀、攻毒蚀疮，临床可用于乳腺癌的治疗^[10]。本研究结

果显示，治疗组的总有效率高于对照组，QLSBC 评分低于对照组，结果表明，复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案有助于提高三阴性乳腺癌的疗效，进一步控制病情发展，改善患者的生活质量。

CA153 是三阴性乳腺癌的典型肿瘤标志物，与乳腺上皮细胞恶变程度呈正相关，且基底细胞膜通透性越高，CA153 的表达水平越高^[11]。CEA 为胚胎性抗原，其表达升高表明三阴性乳腺癌的分化程度越严重、转移风险越高，与患者预后密切相关^[12]。本研究结果显示，治疗后治疗组的血清 CA153、CEA 水平低于对照组，结果提示复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案可进一步清除三阴性乳腺癌患者的肿瘤细胞，抑制肿瘤细胞生长。

免疫细胞在三阴性乳腺癌的发生、发展占有重要作用，在三阴性乳腺癌患者中， $CD4^+/CD8^+$ 水平

偏低,表明患者免疫受到抑制^[13]。LMR 与乳腺癌的预后密切相关,其水平与乳腺癌患者免疫内环境密切相关,高表达的淋巴细胞能刺激 NK 细胞、巨噬细胞杀死肿瘤细胞^[14]。本研究结果显示,治疗组的 LMR、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组。结果显示,复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案有效改善三阴性乳腺癌患者的免疫功能,促使淋巴细胞清除肿瘤细胞。

IL-8 是一种趋化因子,能刺激肿瘤细胞迁徙,并与相关受体结合,促进血管的形成,加快恶性肿瘤的生长^[15]。ADP 参与乳腺癌的发病和转移,低表达 ADP 与三阴性乳腺癌的病理类型、转移、浸润、临床分期密切相关^[16]。本研究结果显示,治疗后治疗组的血清 ADP 水平高于对照组,血清 IL-8 水平低于对照组,提示复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案有助于抑制三阴性乳腺癌的病情发展,抑制肿瘤细胞生长和转移。本研究还发现,治疗组的不良反应发生率明显低于对照组,提示复方斑蝥胶囊有助于降低 TAC 方案治疗三阴性乳腺癌药物毒副作用。

综上所述,复方斑蝥胶囊联合 TAC 方案有助于提高三阴性乳腺癌的疗效,有助于改善患者的免疫功能和生活质量,降低肿瘤标志物的水平和药物不良反应的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张恒乐,任悦,张晓宇.三阴性乳腺癌治疗动向的研究进展[J].中国医学创新,2022,19(24):171-174.
- [2] 黄涛,刘慧.三阴性乳腺癌药物治疗的研究进展[J].中华乳腺病杂志:电子版,2019,13(4):252-256.
- [3] 杨洁,黄志平,廖萍,等.三阴性乳腺癌新辅助化疗 TAC 方案效果的超声评价[J].中国超声医学杂志,2016,32(10):953-955.
- [4] 孔秋梅,张文芳.复方斑蝥胶囊联合化疗对三阴性乳

腺癌患者肿瘤标志物、免疫指标、生命质量的影响及疗效评价[J].河北医药,2017,39(14):2128-2131.

- [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] 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.
- [7] 张作记.行为医学量表手册[M].北京:中华医学电子音像出版社,2005:144-145.
- [8] 倪晨,李婷,吴振华,等.三阴性乳腺癌化疗进展[J].中国癌症杂志,2014,24(4):316-320.
- [9] 陈宏亮,丁昂,王富文,等.三阴性乳腺癌 TAC 方案治疗及预后分析[J].复旦学报:医学版,2014,41(6):765-770.
- [10] 李新建,陈保华,黄荣,等.复方斑蝥胶囊通过抑制 PKM2/HIF-1 α 通路抑制三阴性乳腺癌生长的机制研究[J].中国现代普通外科进展,2022,25(5):343-346.
- [11] 赵怡欣,管忆楠,张寅,等.血脂、CA153 水平与乳腺癌发生及临床病理特征的关系[J].国际肿瘤学杂志,2020,47(2):70-76.
- [12] 杨洋,彭文丽,房慧颖.三阴性乳腺癌患者 MRI 影像学特征与 CA153、CEA 相关性研究[J].安徽医学,2021,20(4):132-134.
- [13] 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.
- [14] 李才茂.外周血淋巴细胞和单核细胞比值对三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J].现代肿瘤医学,2022,30(5):810-814.
- [15] 李庆,陈守华,顾禾,等.三阴性乳腺癌患者血清白细胞介素 8 和环氧化酶 2 的含量及临床意义[J].中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(6):729-733.
- [16] 张明帅,张晨光,蒋威华,等.血清瘦素及脂联素水平与三阴性乳腺癌的关系[J].中国医药,2018,13(9):1369-1372.

[责任编辑 解学星]