

博尔宁胶囊联合 PE 方案治疗乳腺癌的临床研究

李龙斌

新疆生产建设兵团第九师医院 中医科, 新疆 额敏 834601

摘要: **目的** 探讨博尔宁胶囊联合表阿霉素和紫杉醇治疗乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年1月在新疆生产建设兵团第九师医院治疗的乳腺癌患者76例,根据用药的差别分为对照组(38例)和治疗组(38例)。对照组静脉滴注紫杉醇注射液,175 mg/m²加入5%葡萄糖注射液500 mL,1次/d,同时肌肉注射注射用盐酸表阿霉素,60 mg/m²,1次/d。治疗组在对照组基础上口服博尔宁胶囊,4粒/次,3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、促血管生长因子水平和QLQ-C30评分。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率(ORR)和临床获益率(CBR)分别为47.37%和55.26%,均显著低于治疗组的63.16%和76.32%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清癌胚抗原(CEA)、糖抗原125(CA125)、糖抗原153(CA153)、恶性肿瘤生长因子(TSGF)水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者上述肿瘤标志物水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗后治疗组促血管生长因子水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者QLQ-C30量表各项目评分均明显升高($P < 0.05$),且治疗组QLQ-C30评分明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 博尔宁胶囊联合表阿霉素和紫杉醇治疗乳腺癌可有效抑制肿瘤新生血管生成,有利于提高患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 博尔宁胶囊;紫杉醇注射液;注射用盐酸表阿霉素;乳腺癌;客观缓解率;临床获益率;癌胚抗原;细胞间黏附分子-1;碱性成纤维细胞生长因子

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-2949-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.042

Clinical study on Boerning Capsules combined with PE scheme in treatment of breast cancer

LI Long-bin

Department of TCM, Xinjiang Production and Construction 9 Agriculture Division of Corps Hospital, Emin 834601, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Boerning Capsules combined with epirubicin and paclitaxel in treatment of breast cancer. **Methods** Patients (76 cases) with breast cancer in Xinjiang Production and Construction 9 Agriculture Division of Corps Hospital from February 2017 to January 2018 were divided into control (38 cases) and treatment (38 cases) groups bases on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Paclitaxel Injection, 175 mg/m² added into 5% Glucose Injection 500 mL, once daily, and at the same time they were intramuscular injection administered with Epirubicin Hydrochloride for injection, 60 mg/m², once daily. Patients in the treatment group were po administered with Boerning Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the tumor markers, angiogenic growth factors levels, and QLQ-C30 scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate (ORR) and clinical benefit rate (CBR) in the control group were 47.37% and 55.26%, which were significantly lower than 63.16% and 76.32% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CEA, CA125, CA153, and TSGF levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these tumor markers levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ICAM-1, HIF-1 α , VEGF, and bFGF levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the angiogenic growth factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment

收稿日期: 2018-05-23

作者简介: 李龙斌(1969—), 副主任医师, 本科, 研究方向为中西医结合诊断治疗实体瘤。E-mail: 18999751288@189.cn

group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Boerning Capsules combined with epirubicin and paclitaxel in treatment of breast cancer can effectively inhibit the formation of neovascularization of the tumor, and improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Boerning Capsules; Paclitaxel Injection; Epirubicin Hydrochloride for injection; breast cancer; ORR; CBR; CEA; ICAM-1; bFGF

2011 年调查发现我国女性乳腺癌发病率占女性所有恶性肿瘤的 17.10%，是发病率最高的女性恶性肿瘤^[1]。乳腺癌早期往往无典型临床表现，也不具有典型的体征，往往被忽略，以至于就诊时，大多已发展至中晚期，临床上主要以乳腺肿块、皮肤的改变、乳头溢液、腋窝或锁骨上淋巴结转移、乳头及乳晕等变化为主要特征，但缺乏特异性^[2]。因此，早期诊断、早期治疗对患者来说有着重要意义。紫杉醇具有促进微管蛋白聚合，抑制解聚，保持微管蛋白稳定，抑制细胞有丝分裂，使癌细胞复制受阻而死亡^[3]。盐酸表阿霉素具有抑制核酸的合成和有丝分裂等作用^[4]。博尔宁胶囊具有扶正祛邪、益气活血、软坚散结、消肿止痛等功效^[5]。因此，本研究对乳腺癌患者采用博尔宁胶囊联合表阿霉素和紫杉醇进行治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 2 月—2018 年 1 月在新疆生产建设兵团第九师医院进行治疗的 76 例乳腺癌患者为研究对象，年龄 32~68 岁，平均年龄 (54.65 ± 1.37) 岁；TNM 分期：I 期 46 例，II 期 30 例；39 例未浸润型导管癌，浸润性小叶 28 例癌，未黏液腺癌 9 例。

纳入标准：符合乳腺癌诊断标准^[6]；所有患者均经手术完整切除；患者生存期大于 3 个月；取得知情同意者。排除标准：不能耐受化疗者；伴有严重肝肾功能不全者；正在接受其他方案治疗者；伴有其他恶性肿瘤及全身严重感染者；过敏体质者；伴有造血系统和自身免疫系统疾病者；不配合治疗者；伴有精神系统疾病者。

1.2 药物

紫杉醇注射液由海口市制药厂有限公司生产，规格 5 mL：30 mg，产品批号 170105；注射用盐酸表阿霉素由 Antibioticos S.p.A 生产，规格 10 mg/支，批号产品 170109；博尔宁胶囊由石家庄东方药业有限公司生产，规格 0.15 g/粒，产品批号 170112。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别将入组患者分为对照组（38 例）和治疗组（38 例）。对照组患者年龄 32~66 岁，

平均年龄 (54.57 ± 1.28) 岁；TNM 分期：I 期 24 例，II 期 14 例；未浸润型导管癌 19 例，为浸润性小叶癌 15 例，未黏液腺癌 4 例。治疗组年龄 32~68 岁，平均年龄 (54.72 ± 1.43) 岁；TNM 分期：I 期 22 例，II 期 16 例；未浸润型导管癌 20 例，为浸润性小叶癌 13 例，未黏液腺癌 5 例。两组患者年龄、TNM 分期、疾病分型等一般临床资料间比较差异没有统计学意义，具有可比性。

入组者均给予止吐、预防过敏、补充维生素等常规治疗。对照组静脉滴注紫杉醇注射液， 175 mg/m^2 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL，1 次/d，同时肌肉注射注射用盐酸表阿霉素， 60 mg/m^2 ，1 次/d。治疗组在对照组基础上口服博尔宁胶囊，4 粒/次，3 次/d。两组均治疗 6 周后进行效果比较。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

完全缓解（CR）：治疗后所有触及的靶病灶均消失；部分缓解（PR）：治疗后所有触及的靶病灶最大直径同垂直径乘积较前减小 $\geq 50\%$ ；稳定（SD）：治疗后所有触及的靶病灶最大直径同垂直径乘积较前减小 $< 50\%$ ，或增大 $\leq 25\%$ ；进展（PD）：治疗后所有触及的靶病灶最大直径同垂直径乘积较前增大 $> 25\%$ ，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

1.5.1 两组 QLQ-C30 评分比较^[8] 包括躯体、认知、情绪、社会功能及角色，满分 100 分，得分越高表示生活质量越好。

1.5.2 两组肿瘤标志物比较 采用迈瑞 BS400 全自动生化分析仪对血清恶性肿瘤生长因子（TSGF）进行测定，检测仪器为瑞士罗氏公司 Cobas601 电化学分析仪。采用电化学发光免疫法检测血清中的癌胚抗原（CEA）、糖抗原 125（CA125）、糖抗原 153（CA153），所用检测试剂均由瑞士罗氏公司提供，所有操作严格按照说明书进行。

1.5.3 两组促血管生长因子水平比较 所有研究对象均在清晨空腹情况下抽取 3 mL 静脉血，放置 20 min 后，3 000 r/min 室温下离心，10 min 后分离血清，

将所得血清放于 -80°C 保存,采用ELISA法测定细胞间黏附分子-1(ICAM-1)(上海超研生物科技有限公司)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)(上海晶抗生物工程有限公司)、血管内皮生长因子(VEGF)(上海基免实业有限公司)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)(上海钰博生物科技有限公司)水平,所有操作均严格按照说明术进行。

1.6 不良反应

毒副反应评定采用CTCAEv4.0评定^[9]。

1.7 统计学分析

数据处理软件为SPSS 18.0,两组治疗前后肿瘤标志物、QLQ-C30功能领域评分、血管生成因子水平的对比行 t 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,ORR和CBR的对比行 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CR 6例,PR 12例,SD 3

例,PD 17例,ORR和CBR分别为47.37%和55.26%;治疗组患者CR 9例,PR 15例,SD 5例,PD 9例,ORR和CBR分别为63.16%和76.32%,两组患者ORR和CBR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CEA、CA125、CA153、TSGF水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组患者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 两组促血管生长因子水平比较

治疗后,两组患者血清ICAM-1、HIF-1 α 、VEGF、bFGF水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组这些促血管生长因子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3。

表1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	38	6	12	3	17	47.37	55.26
治疗	38	9	15	5	9	63.16*	76.32*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison on 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)	CA153/(U·mL ⁻¹)	TSGF/(U·mL ⁻¹)
对照	38	治疗前	13.84 $\pm$ 1.57	87.68 $\pm$ 9.75	64.62 $\pm$ 5.41	98.79 $\pm$ 9.68
		治疗后	8.93 $\pm$ 0.33*	56.48 $\pm$ 6.67*	45.62 $\pm$ 4.35*	57.42 $\pm$ 7.43*
治疗	38	治疗前	13.86 $\pm$ 1.53	87.63 $\pm$ 9.72	64.58 $\pm$ 5.37	98.75 $\pm$ 9.64
		治疗后	4.72 $\pm$ 0.25* Δ	33.54 $\pm$ 6.53* Δ	32.79 $\pm$ 4.26* Δ	48.56 $\pm$ 7.38* Δ

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组促血管生长因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on angiogenic growth factors levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	ICAM-1/(ng·mL ⁻¹)	HIF-1 α /(ng·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	bFGF/(ng·L ⁻¹)
对照	38	治疗前	323.42 $\pm$ 27.35	61.67 $\pm$ 7.36	77.85 $\pm$ 12.42	187.75 $\pm$ 26.34
		治疗后	258.64 $\pm$ 24.52*	47.23 $\pm$ 5.32*	39.74 $\pm$ 8.74*	56.78 $\pm$ 15.63*
治疗	38	治疗前	323.46 $\pm$ 27.32	61.63 $\pm$ 7.34	77.82 $\pm$ 12.47	187.72 $\pm$ 26.36
		治疗后	211.53 $\pm$ 24.37* Δ	32.56 $\pm$ 5.27* Δ	12.27 $\pm$ 8.62* Δ	32.92 $\pm$ 15.45* Δ

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组患者 QLQ-C30 量表各项目评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组 QLQ-C30 评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见

表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组和治疗组不良反应发生率分别为 50.00%、44.74%, 两组患者不良反应发生率比较差异没有统计学意义, 见表 5。

表 4 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	躯体评分	认知评分	情绪评分	角色评分	社会功能评分
对照	38	治疗前	51.48±6.51	62.59±8.41	54.72±5.64	34.73±4.35	32.48±3.45
		治疗后	75.36±7.42*	72.63±9.68*	63.45±7.86*	51.24±7.19*	52.46±5.58*
治疗	38	治疗前	51.45±6.53	62.57±8.46	54.76±5.68	34.76±4.32	32.57±3.42
		治疗后	83.62±7.48* [▲]	83.84±9.72* [▲]	79.54±7.92* [▲]	65.68±7.24* [▲]	62.37±5.63* [▲]

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		血小板减少		中性粒细胞减少		转氨酶升高		总发生率/%
		I~II/例	III~IV/例	I~II/例	III~IV/例	I~II/例	III~IV/例	I~II/例	III~IV/例	
对照	38	3	1	3	2	5	1	3	1	50.00
治疗	38	3	2	2	1	2	2	3	2	44.74

3 讨论

乳腺癌在女性恶性肿瘤中占第 1 位, 对患者生命健康有着严重威胁, 临床常通过病理来明确诊断, 而多数患者在明确诊断时就已经处于中晚期, 失去了最佳治疗时机。临床对其常采用放疗、手术、化疗和生物治疗等措施治疗, 综合治疗在乳腺癌中的治疗有着重要意义^[10]。

紫杉醇是新型抗微管药物, 通过促进微管蛋白聚合, 抑制解聚, 保持微管蛋白稳定, 抑制细胞有丝分裂, 致使快速分裂的肿瘤细胞在有丝分裂阶段被牢牢固定, 使癌细胞复制受阻而死亡^[3]。盐酸表阿霉素为细胞周期非特异性药物, 该药进入细胞核与 DNA 结合, 从而抑制核酸的合成和有丝分裂, 已证实该药具有广谱的抗实验性肿瘤的作用, 并对拓扑异构酶也有抑制作用^[4]。博尔宁胶囊是由炙黄芪、马齿苋、鸡内金、光慈菇、龙葵、大黄、僵蚕、重楼、女贞子、紫苏子和冰片等制成的中药制剂, 具有扶正祛邪、益气活血、软坚散结、消肿止痛等功效^[5]。对照组和治疗组的 ORR、CBR 分别为 47.37%和 55.26%, ORR、CBR 分别为 63.16%和 76.32%, 两组患者 ORR 和 CBR 比较差异具有统计

学意义 ($P<0.05$)。

CEA 是临床常用的一种用于诊断肿瘤、评价预后标志物, 其在乳腺癌中的阳性率高达 47%, 可用于联合检测乳腺肿瘤^[11]。CA125 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^[11]。TSGF 是一种与恶性肿瘤生长相关的物质总称, 是临床检查恶性肿瘤的理想指标^[12]。本研究中, 治疗后两组血清 CEA、CA125、CA153、TSGF 水平均显著降低, 且治疗组降低更明显, 说明博尔宁胶囊联合表阿霉素和紫杉醇可有效降低乳腺癌患者血清肿瘤标志物水平。ICAM-1 为细胞黏附分子, 具有促进内皮细胞向肿瘤病灶黏附并参与新生血管的生成过程^[13]。VEGF 为血管生成因子, 具有促进肿瘤新生血管生成作用^[14]。bFGF 是重要的促血管生长因子, 也是多种细胞的促有丝分裂原并参与肿瘤血管生成, 在许多肿瘤组织中均有较高水平的表达, 与肿瘤的生长、转移关系密切^[15]。HIF-1 α 是缺氧状态下的效应分子, 肿瘤细胞旺盛的增殖活力会造成局部处于微缺氧的状态并刺激其表达, 进而转位细胞核并启动 VEGF 的表达, 促进内皮细胞增殖及血管结构的形成^[16]。本研究中, 治疗

后两组血清 ICAM-1、HIF-1 α 、VEGF、bFGF 水平均显著降低,且治疗组降低更明显,说明博尔宁胶囊联合表阿霉素和紫杉醇可有效抑制乳腺癌患者机体促血管生长因子水平。此外,治疗后治疗组两组疗效明显好于对照组,同时治疗组 QLQ-C30 量表评分明显高于对照组。说明博尔宁胶囊联合表阿霉素和紫杉醇治疗乳腺癌效果显著。

综上所述,博尔宁胶囊联合表阿霉素和紫杉醇治疗乳腺癌可有效降低机体肿瘤标志物,抑制肿瘤新生血管生成,有利于提高患者生活治疗,具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] Chen W Q, Zheng R S, Zeng H W, *et al.* The updated incidences and mortalities of major cancers in China [J]. *Chin J Cancer*, 2015, 33(8): 402-405.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 45-46.
- [3] 李改莲, 罗素琴, 杨树青, 等. 紫杉醇的药理作用及研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2006, 25(6): 53-54.
- [4] 汤佳明, 赵修华, 祖元刚. 盐酸表阿霉素纳米靶向制剂的缓释效应 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(21): 3846-3853.
- [5] 黄景玉. 博尔宁胶囊对晚期恶性肿瘤的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(27): 136.
- [6] 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.
- [7] 周际昌, 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.
- [8] 孟 琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2005, 14(3): 273-274.
- [9] 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.
- [10] 陈 波, 张 磊. 2017 年乳腺癌新辅助治疗进展 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2018, 56(1): 12-16.
- [11] 易 琳, 刘兴明, 林 丁, 等. 血清 CA153、CA125、CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的价值 [J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(9): 802-805.
- [12] 焦路阳, 郭庆合, 鲁广建. 血清 TSGF、CA153、CA125、CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的应用 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(18): 4692-4693, 4695.
- [13] 何俊玲, 陈 力, 任兴昌, 等. ICAM-1 在乳腺浸润性导管癌中表达情况的初步研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 799-801.
- [14] 薄爱华, 芦广萍, 闫爱春, 等. EGFR 和 VEGF 在乳腺癌中表达的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(23): 1324-1326.
- [15] 王 新, 许秋实, 李 壮, 等. 乳腺癌 COX-2、bFGF 的表达及临床意义 [J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(5): 55-56.
- [16] 杨伟强, 钟 鸣, 陈跃宇, 等. HIF-1 α 在乳腺癌中的表达及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(21): 4063-4066.