

博尔宁胶囊联合 TP 方案治疗乳腺癌的临床研究

钱钧强¹, 朱宏明², 房志仲³, 齐立强^{1*}

1. 天津医科大学肿瘤医院 药学部 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060
2. 天津医科大学中新生态城医院, 天津 300467
3. 天津医科大学 药学院, 天津 300070

摘要: **目的** 探讨博尔宁胶囊联合 TP (紫杉醇+顺铂) 方案治疗乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取天津市肿瘤医院 2016 年 10 月—2017 年 10 月收治的乳腺癌患者 120 例, 随机分成对照组 (60 例) 和治疗组 (60 例)。对照组患者静脉滴注注射用紫杉醇脂质体, 135 mg/m², 同时静脉滴注顺铂注射液 60 mg/m², 1 次/3 周。治疗组患者在对照组基础上口服博尔宁胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。21 d 为 1 个疗程, 两组均治疗 3 个疗程。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血管内皮生长因子 A (VEGFA)、血管内皮生长因子 B (VEGFB) 和肿瘤细胞凋亡指数 (AIOTC) 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率 (ORR) 和疾病控制率 (CBR) 分别为 40.00%、71.67%, 分别显著低于治疗组的 68.33%、88.33%, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VEGFA 和 VEGFB 水平显著降低, AIOTC 明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时治疗组患者上述指标水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 10.00%, 明显低于对照组的 21.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 博尔宁胶囊联合 TP 方案治疗乳腺癌效果明显, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 博尔宁胶囊; 注射用紫杉醇脂质体; 顺铂注射液; 乳腺癌; 管内皮生长因子 A; 肿瘤细胞凋亡指数; 不良反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3246-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.037

Clinical study on Bo'erning Capsules combined with TP chemotherapy in treatment of breast cancer

QIAN Jun-qiang¹, ZHU Hong-ming², FANG Zhi-zhong³, QI Li-qiang¹

1. Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China
2. Sino-Singapore Eco-City Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300467, China
3. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy Bo'erning Capsules combined with TP chemotherapy in treatment of breast cancer. **Methods** Patients (120 cases) with breast cancer in Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from October 2016 to October 2017 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (60 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Paclitaxel Liposome for injection, 135 mg/m², and at the same time they were iv administered with Cisplatin Injection, 60 mg/m², once every 3 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Bo'erning Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. One course of treatment had 21 d, and patients in two groups were treated for 3 courses of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and VEGFA, VEGFB, AIOTC, adverse reactions 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 40.00% and 71.67%, which were significantly lower than 68.33% and 88.33% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VEGFA and VEGFB levels in two groups were significantly decreased, but AIOTC was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the VEGFA, VEGFB, and AIOTC levels in the treatment group were significantly better than those

收稿日期: 2018-06-12

作者简介: 钱钧强, 男, 主要从事医院药学工作。E-mail: tjmuch_qjq@126.com

in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 10.00%, which was significantly lower than 21.67% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bo'erning Capsules combined with TP chemotherapy has significant effect in treatment of breast cancer, which has a certain clinical application value.

Key words: Bo'erning Capsules; Paclitaxel Liposome for injection; Cisplatin Injection; breast cancer; VEGFA; AIOTC; adverse reaction

乳腺癌作为女性第一癌症,死亡率高达30%,严重威胁着女性的生命健康。一线乳腺癌治疗药物紫杉醇具有独特的抗癌机制,广泛应用于临床,临床效果显著^[1]。紫杉醇脂质体是用磷脂双分子层将紫杉醇包裹起来而形成的一个闭合囊泡,将磷脂酰胆碱、紫杉醇、胆固醇按照一定比例而制成的,比传统紫杉醇具有更强大的细胞毒性和更高的稳定性,不仅能够提高疗效,而且能够降低不良反应^[2]。顺铂可通过抑制癌细胞的DNA复制过程,同时损伤损伤细胞膜上结构,具有抗癌谱广、作用强、与多种抗肿瘤药有协同作用、且无交叉耐药等特点,为当前联合化疗中最常用的药物之一,是治疗多种实体瘤的一线用药^[3]。博尔宁胶囊是由炙黄芪等11味中药材加工而成的复方制剂,收载于国家药品标准新药转正标准,临床上可以作为癌症辅助治疗药物,可配合化疗使用,对多种类型的肿瘤具有治疗作用^[4]。在肿瘤临床治疗中,中药加西药的联合治疗也是经常采用的一种方式,本研究对乳腺癌患者通过博尔宁胶囊联合TP(紫杉醇+顺铂)方案进行治疗,临床效果显著,不良反应小。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年10月—2017年10月天津市肿瘤医院收治的乳腺癌患者120例为研究对象,所有患者均符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)》中对乳腺癌的诊断标准^[5],且均签订知情同意书,其中年龄42~65岁,平均年龄(51.67 ± 5.62)岁。根据美国癌症联合委员会分期标准将120例患者进行分类:其中III期患者99例,IV期患者21例。根据乳腺癌的病理类型分类:浸润性乳腺癌患者71例,早期浸润性乳腺癌患者49例。

1.2 药物

博尔宁胶囊由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20160507;注射用紫杉醇脂质体由南京绿叶制药有限公司生产,规格30 mg/支,产品批号20160704、20161122;顺铂注射液由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格6 mL:30 mg,

产品批号20160116。

1.3 分组及治疗方法

将120例乳腺癌患者随机分为对照组和治疗组,每组各60例。其中对照组平均年龄(48.28 ± 10.37)岁,美国癌症联合委员会分期标准中III期患者49例,IV期患者11例;乳腺癌的病理类型中浸润性乳腺癌患者35例,早期浸润性乳腺癌患者25例。治疗组患者平均年龄(55.52 ± 7.72)岁,美国癌症联合委员会分期标准中III期患者50例,IV期患者10例;乳腺癌的病理类型中浸润性乳腺癌患者36例,早期浸润性乳腺癌患者24例。两组患者在年龄、病情等方面的比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用紫杉醇脂质体,135 mg/m²,同时静脉滴注顺铂注射液60 mg/m²,1次/3周。治疗组患者在对照组基础上口服博尔宁胶囊,4粒/次,3次/d。21 d为1个周期,两组治疗时间为3个周期。

1.4 疗效评价标准

根据世界卫生组织关于实体瘤疗效评价标准^[6]进行评价,分为4个等级:完全缓解(CR):目标病灶完全消失;部分缓解(PR):目标病灶比治疗前缩小>30%;疾病稳定(SD):症状有所改善,目标病灶比治疗前缩小但<30%;疾病进展(PD):目标病灶增加>20%,或者转移。

客观缓解率(ORR) = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率(CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

采用酶联免疫吸附法对血管内皮生长因子A(VEGFA)和血管内皮生长因子B(VEGFB)进行检测。采用肿瘤组织使用免疫组织化学S-P法进行检测,确定肿瘤细胞凋亡指数(AIOTC)。

1.6 不良反应

对两组患者在治疗过程中出现的不良反应症状进行统计,并分别计算两组的不良反应发生率。

1.7 统计学分析

研究数据基于SPSS 20.0统计软件进行分析,

对照组与治疗组比较采用 t 检验的方法, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

治疗后, 对照组患者 CR 13 例, PR 11 例, SD 19 例, PD 17 例, ORR 和 CBR 分别为 40.00%、71.67%; 治疗组 CR 19 例, PR 22 例, SD 12 例, PD 7 例, ORR 和 CBR 分别为 68.33%、88.33%, 两组患者 ORR 和 CBR 分别比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 VEGFA、VEGFB 和 AIOTC 比较

治疗后, 两组患者 VEGFA 和 VEGFB 水平显著降低, AIOTC 明显升高, 同组患者治疗前后比较

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时治疗组患者上述指标的改善水平比对照组更明显, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组不良反应比较

治疗后, 两组患者均有不良反应发生。对照组出现皮疹 1 例, 恶性呕吐 2 例, 脱发 2 例, 肝功能异常 2 例, 心脏毒性 1 例, 白细胞减少 I 级 2 例, II 级 1 例, 血红蛋白减少 I 级 1 例, II 级 1 例, 不良反应发生率为 21.67%; 治疗组出现皮疹 1 例, 恶性呕吐 1 例, 脱发 1 例, 腹泻 1 例, 肝功能异常 1 例, 白细胞减少 I 级 1 例, 不良反应发生率为 10.00%, 两组不良反应发生率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	60	13	11	19	17	40.00	71.67
治疗	60	19	22	12	7	68.33*	88.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 VEGFA、VEGFB 和 AIOTC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VEGFA, VEGFB and AIOTC between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGFA/(ng·mL ⁻¹)		VEGFB/(ng·mL ⁻¹)		AIOTC/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	199.63 ± 10.72	125.37 ± 7.63*	191.25 ± 8.16	116.39 ± 7.11*	15.35 ± 1.04	55.74 ± 3.22*
治疗	60	196.11 ± 9.86	75.99 ± 8.44* [▲]	182.39 ± 15.14	70.57 ± 8.11* [▲]	14.88 ± 1.27	71.28 ± 4.75* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	肌肉痛/例	恶性呕吐/例	脱发/例	腹泻/例	肝功能异常/例	心脏毒性/例	白细胞减少/例		血红蛋白减少/例		发生率/%
									I	II	I	II	
对照	60	1	0	2	2	0	2	1	2	1	1	1	21.67
治疗	60	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	10.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

乳腺癌患者中女性占比为 99%, 随着全球发病率的上升, 乳腺癌已成为威胁女性身心健康的常见肿瘤。随着人们对于乳腺癌治疗认识的不断深入, 乳腺癌的治疗也进入了新的阶段, 治疗手段也更加多样, 如手术、放疗、化疗、内分泌治疗、生

物靶向治疗及中医药辅助治疗等。

紫杉醇作为治疗肿瘤疾病的一线用药, 在乳腺癌治疗中得到广泛的应用, 特别是由于制剂技术的发展, 出现了各种剂型的紫杉醇药物, 其中紫杉醇脂质体可改善紫杉醇的溶解度, 降低紫杉醇的不良反应, 是传统紫杉醇制剂的临床替代品^[2]。顺铂作

为癌症治疗的药物,与紫杉醇有较好的协同作用^[3]。博尔宁胶囊具有很好的抗肿瘤的活性,同时其中的黄芪具有补气的作用,又能提高机体的免疫力,对于紫杉醇与顺铂造成的不良反应具有一定的收敛作用^[7]。博尔宁胶囊联合 TP 方案一方面达到抑制乳腺癌细胞的作用,一方面又能够降低不良反应发生率,提高患者的整体治疗满意度。

治疗后,对照组 ORR 和 CBR 分别为 40.00%、71.67%,均分别明显低于治疗组的 68.33%、88.33%,两组比较差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。肿瘤 AIOTC 是反映肿瘤细胞凋亡数据的指标,指标越高表明肿瘤细胞死亡率越高,进一步也表明肿瘤药物治疗效果显著。VEGF 是肿瘤新生血管生长的特异性细胞因子,具有促进瘤新生血管的形成的作用,其指标越低,表明肿瘤细胞的发展越缓慢,也能反映肿瘤治疗药物的效果。表 2 中,通过 3 个周期的治疗,两组患者的 AIOTC 显著升高,VEGFA 和 VEGFB 均明显降低,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),说明治疗组患者的肿瘤细胞呈下降趋势,治疗组患者的治疗效果优于对照组,博尔宁胶囊联合 TP 治疗乳腺癌效果显著。治疗期间,对照组患者不良反应发生率为 21.67%,显著高于治疗

组患者的 10.00% ($P<0.05$)。

综上所述,博尔宁胶囊联合 TP 方案治疗乳腺癌效果明显,在临床应用方面具有一定的参考价值。

参考文献

- [1] 方 芳,马爱新. 紫杉醇治疗乳腺癌的机制 [J]. 吉林医药学院学报, 2007, 28(2): 113-115.
- [2] 黎 剑. 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇治疗乳腺癌的临床对比分析 [J]. 药品评价, 2017, 14(21): 62-64.
- [3] 刘应荣. 西药顺铂的药理作用和临床应用效果 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(67): 13227-13228.
- [4] 王秀萍, 张莹雯. 博尔宁抑制 S-180 肉瘤细胞增殖抗癌作用机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(1): 11-14.
- [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 (2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-684.
- [6] Eisenhaurea E A, Therasseb P, Bogaertsc J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] 孙立伟, 陈博年, 姜 镒, 等. HPLC-DAD 变波长法同时测定博尔宁胶囊中 12 种指标成分 [J]. 中草药, 2017, 48(15): 3098-3103.