

复方苦参注射液联合 ET 方案治疗乳腺癌的临床研究

王 君, 任 毅

邳州市中医院, 江苏 徐州 221300

摘 要: **目的** 探讨复方苦参注射液联合 ET 方案(表柔比星联合多西他赛)治疗乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月邳州市中医院收治的 94 例晚期乳腺癌患者作为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组。每组各 47 例。对照组患者给予 ET 方案治疗, 静脉滴注注射用盐酸表柔比星 70 mg/m², 连续 3 d, 4 周后重复 1 次; 静脉滴注多西他赛注射液 75 mg/m², 1 次/周, 连用 6 周, 停 2 周。治疗组患者在对照组治疗的基础上第 1~10 天静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL 用氯化钠注射液 200 mL 稀释。8 周为 1 个疗程, 两组患者均治疗 2 个疗程。观察两组近期临床疗效, 比较两组患者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、生存质量测定量表简表(QOL-BREF)评分、肿瘤标志物和免疫因子水平。**结果** 治疗后, 对照组的临床缓解率为 38.3%, 疾病控制率为 72.3%, 分别显著低于治疗组的 57.4%、89.4%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者的 PFS、OS 显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的 QOL-BREF 评分显著升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 QOL-BREF 评分显著高于对照组, 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)、糖类抗原 153(CA153)和糖类抗原 125(CA125)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的肿瘤标志物水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高, CD8⁺水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组免疫因子水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合 ET 方案治疗晚期乳腺癌疗效确切, 能降低肿瘤标志物水平, 提高免疫功能, 延长患者 PFS 和 OS, 提高患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方苦参注射液; 注射用盐酸表柔比星; 多西他赛注射液; 乳腺癌; 无进展生存期; 肿瘤标志物; 免疫功能

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)07-2137-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.045

Clinical study on Compound Kushen Injection combined with ET regimen in treatment of breast cancer

WANG Jun, REN Yi

Pizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou 221300, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Compound Kushen Injection combined with ET regimen (epirubicin and docetaxel) in treatment of breast cancer. **Methods** Patients (94 cases) with breast cancer in Pizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 47 cases. Patients in the control group were given ET regime, and were iv administered with Epirubicin Hydrochloride for injection 75 mg/m² for 3 d, and repeated every 4 weeks. And patients in the control group were also iv administered with Docetaxel Injection 75 mg/m², once weekly for 6 weeks, and stopped for 2 weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Kushen Injection on the basis of control group on the first to tenth day, and 20 mL was diluted with 200 mL sodium chloride injection. A course of treatment had 8 weeks, and patients in two groups were treated for 2 courses of treatment. After treatment, the short-term clinical efficacy was evaluated, and the PFS, OS, QOL-BREF score, tumor markers and immune factors levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical remission rate and disease control rate in the control and treatment groups were 38.3% and 72.3%, respectively, which were significantly lower than 57.4% and 89.4% in the treatment group, there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PFS and OS in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, QOL-BREF score in the treatment group were

收稿日期: 2019-04-06

作者简介: 王 君 (1972—), 男, 副主任医师, 硕士, 研究方向为普外科肿瘤。E-mail: wangjun27feng@163.com

significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And QOL-BREF score in the treatment group after treatment was significantly higher than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA153, and CA125 in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the tumor markers levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were significantly increased, but the $CD8^+$ level was decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the immune factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Compound Kushen Injection combined with ET regimen has a definite therapeutic effect in treatment of breast cancer, can reduce the level of tumor markers, improve immune function, prolong PFS and OS, and improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Kushen Injection; Epirubicin Hydrochloride for injection; Docetaxel Injection; breast cancer; PFS; tumor markers; immune function

乳腺癌是女性中常发生的恶性肿瘤, 据统计全球每年因乳腺癌死亡的患者高达 40 万以上, 严重威胁着女性生活质量和身体健康^[1]。目前临床对于乳腺癌进行了深入研究, 多种辅助化疗药物已用于乳腺癌的治疗, 以蒽环类药物为基础的化疗方案是目前的标准治疗方法之一, 在含蒽环类药物方案基础上联合或序贯使用药物显示出更好的临床疗效^[2]。ET 方案(表柔比星+多西他赛)应用于乳腺癌的治疗具有较高的有效率, 能缩短治疗周期^[3]。但 ET 方案临床疗效尚不满意, 因此仍在探索更有效的辅助化疗方案。复方苦参注射液是一种中药制剂, 能通过抑制肿瘤细胞增殖和诱导分化, 发挥协助抗肿瘤的作用^[4]。本研究选取邳州市中医院收治的 94 例晚期乳腺癌患者作为研究对象, 采用复方苦参注射液联合 ET 方案进行治疗, 观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月邳州市中医院收治的 94 例晚期乳腺癌患者作为研究对象, 年龄 32~68 岁, 平均 (46.9 ± 5.6) 岁。根据 TNM 肿瘤分期标准: T2 期 22 例, T3 期 49 例, T4 期 23 例; 临床分期: II 期 39 例, III 期 55 例。

纳入标准: 经病理组织活检确诊为晚期乳腺癌, 均可进行手术治疗, 没有发生远处转移者; 既往没有接受过内分泌治疗和放射治疗者。

排除标准: 合并有其他恶性肿瘤者; 有化疗禁忌证者; 心、肝、肾脏等重要器官病变者。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组。每组各 47 例。其中对照组年龄 32~65 岁, 平均 (45.3 ± 4.9) 岁。根据 TNM 肿瘤分期标准: T2 期 12 例, T3 期

25 例, T4 期 10 例; 临床分期: II 期 18 例, III 期 29 例。治疗组年龄 35~68 岁, 平均 (47.2 ± 5.3) 岁。根据 TNM 肿瘤分期标准: T2 期 10 例, T3 期 24 例, T4 期 13 例; 临床分期: II 期 21 例, III 期 26 例。两组患者年龄、TNM 分期和临床分期等一般资料差异均无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者给予 ET 方案治疗, 静脉滴注注射用盐酸表柔比星(辉瑞制药有限公司生产, 规格 10 mg, 产品批号 T16462、T28193、T27659) 70 mg/m^2 , 连续 3 d, 4 周后重复 1 次; 静脉滴注多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格 1 mL: 20 mg, 产品批号 161102、170516、171022) 75 mg/m^2 , 1 次/周, 连用 6 周, 停 2 周。治疗组患者在对照组治疗的基础上第 1~10 天静脉滴注复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司生产, 规格 5 mL/支, 产品批号 20161007、20161013、20171002), 20 mL 用氯化钠注射液 200 mL 稀释。8 周为 1 个疗程, 两组患者均治疗 2 个疗程。

1.3 临床疗效评价标准

应用国际抗癌联合会(UICC)实体瘤疗效评定标准评估患者的疗效^[5]。完全缓解(CR): 患者的肿瘤病灶消失, 没有可触及的肿块; 部分缓解(PR): 经治疗后肿瘤体积减小超过 50%; 疾病稳定(SD): 患者的肿瘤体积增加小于 15%或减小低于 50%; 疾病进展(PD): 肿瘤体积增加超过 15%。

临床缓解率 = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$

疾病控制率 = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$

1.4 观察指标

1.4.1 无进展生存期(PFS)和总生存期(OS) PFS 指开始对肿瘤进行治疗到肿瘤进一步发生进展的时间, OS 指患者纳入研究到肿瘤进展或死亡的时间。

记录并比较两组患者的 PFS 和 OS。

1.4.2 生存质量测定量表简表^[6] (QOL-BREF) 评分 应用 QOL-BREF 评估患者的生活质量,该量表包含与生活质量有关的 4 个领域:生理领域、心理领域、社会关系领域、环境领域,共 25 个问题条目,合计总分 100 分,分数越高则生活质量越高。

1.4.3 肿瘤标志物和免疫因子水平 患者均在治疗前后采集外周血,使用罗氏 E170 全自动免疫分析仪检测血清肿瘤标志物癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 153 (CA153) 和糖类抗原 125 (CA125) 水平,使用美国 BD FRCS-Calibur 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平。

1.5 毒副作用观察

比较两组患者治疗过程中毒副作用的发生情

况。按照世界卫生组织 (WHO) 抗癌药物常见毒副作用分级标准进行评价,分为 I、II、III、IV 度^[7]。

1.6 统计学方法

全部数据均使用 SPSS 18.0 统计软件处理,计量资料数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用 t 检验,两组之间率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床近期疗效比较

治疗后,对照组 CR 7 例,PR 11 例,SD 16 例,PD 13 例,临床缓解率为 38.3%,疾病控制率为 72.3%;治疗组 CR 10 例,PR 17 例,SD 15 例,PD 5 例,临床缓解率为 57.4%,疾病控制率为 89.4%,两组临床缓解率和疾病控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	临床缓解率/%	疾病控制率/%
对照	47	7	11	16	13	38.3	72.3
治疗	47	10	17	15	5	57.4*	89.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 PFS、OS 比较

治疗后,治疗组患者的 PFS、OS 显著高于对照组,两组 PFS、OS 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 PFS、OS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PFS and OS between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PFS/月	OS/月
对照	47	8.28 ± 2.03	12.74 ± 1.79
治疗	47	10.52 ± 2.76*	15.18 ± 2.98*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组 QOL-BREF 评分比较

治疗后,治疗组的 QOL-BREF 评分均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),且治疗后治疗组 QOL-BREF 评分显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后,两组患者血清 CEA、CA153 和 CA125

水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组的肿瘤标志物水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组 QOL-BREF 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of QOL-BREF score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	QOL-BREF 评分	
		治疗前	治疗后
对照	47	63.05 ± 5.17	65.75 ± 3.78
治疗	47	64.15 ± 6.32	83.86 ± 4.19*▲

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

2.5 两组免疫因子水平比较

治疗后,治疗组患者 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高,CD8⁺水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组免疫因子水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组毒副作用比较

治疗期间, 两组毒副作用表现为恶心、呕吐、

白细胞降低、肝功能损伤和周围神经毒性, 两组各项毒副作用发生率比较差异无统计学意义, 见表6。

表4 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on tumor markers levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA153/(U·mL ⁻¹)	CA125/(U·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	13.58±1.26	42.71±7.13	27.16±4.76
		治疗后	9.52±1.02*	33.16±5.97*	22.81±3.02*
治疗	47	治疗前	13.25±1.34	43.58±6.59	28.75±3.17
		治疗后	5.31±0.76*▲	22.38±3.67*▲	14.47±2.61*▲

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 两组免疫因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on levels of immune factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%
对照	47	治疗前	56.28±5.93	29.83±6.17	29.35±5.36	1.12±0.35
		治疗后	57.35±6.08	30.06±7.16	28.71±4.52	1.03±0.27
治疗	47	治疗前	58.27±6.31	30.67±5.36	28.67±6.75	1.05±0.21
		治疗后	65.76±7.82*▲	37.22±4.78*▲	21.38±5.76*▲	1.65±0.36*▲

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 两组毒副作用比较

Table 6 Comparison on incidence of toxic and side effects between two groups

毒副作用	对照组			治疗组		
	I~II度	III~IV度	总发生率/%	I~II度	III~IV度	总发生率/%
恶心	28	10	80.9	29	11	85.1
呕吐	32	7	83.0	30	8	80.9
白细胞降低	32	8	85.1	32	9	87.2
肝功能损伤	13	0	27.7	14	1	31.9
周围神经毒性	9	1	21.3	9	2	23.4

3 讨论

乳腺癌严重威胁着女性生活质量和身体健康, 给予乳腺癌患者实行辅助化疗措施能控制晚期乳腺癌的转移灶, 提高乳腺肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 延长患者的无病生存时间和总体生存率^[8]。多西他赛是一种紫杉烷类衍生物, 具有广谱的抗肿瘤作用, 对晚期和转移性肿瘤均具有抗肿瘤作用^[9]。含蒽环类药物是辅助化疗联合用药方案中的常见组分, 其中表柔比星是蒽环类的代表药物, 通过抑制反转录酶发挥抗肿瘤作用^[10]。研究显示紫杉醇联用蒽环类药物(ET化疗方案)能缩短乳腺癌的治疗周期, 具有较高的有效率, 逐渐用于乳腺癌的一线治

疗中^[3]。复方苦参注射液是中药制剂, 主要组分是苦参、白土苓, 具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛的功效^[11], 此外复方苦参注射液还具有保护造血系统的作用, 可提高机体淋巴细胞和巨噬细胞的免疫功能, 降低化疗对患者的细胞毒性作用^[12]。

本研究采用复方苦参注射液联合ET方案(表柔比星和多西他赛)治疗晚期乳腺癌, 结果显示治疗组的临床缓解率和疾病控制率显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者PFS和OS显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组QOL-BREF评分显著升高($P < 0.05$), 且治疗后治疗组QOL-BREF评分显著高于对照组($P < 0.05$)。提示在ET

方案化疗的基础上辅助应用复方苦参注射液能显著提高乳腺癌患者的临床近期疗效和远期疗效,改善患者生活质量。此外,毒副作用研究结果显示,两组患者在治疗过程中发生的不良反应均表现为消化道反应、肝功能损害、骨髓抑制和周围神经毒性,给予对症支持治疗后均可恢复,治疗组毒副作用的发生率与对照组比较无显著差异。

CA153 是从乳腺组织和细胞质中提取的一种糖类抗原物质;CA125 在乳腺肿瘤患者血清中水平显著升高;CEA 是一种非特异性肿瘤标志物,常用于与其他肿瘤标志物联合检测^[13]。因此本研究将 CA125、CA153, CEA 作为检测乳腺肿瘤的指标。结果显示,治疗后,两组患者的血清 CA125、CA153、CEA 水平均显著降低 ($P<0.05$),且治疗后治疗组的肿瘤标志物水平均显著低于对照组 ($P<0.05$)。

肿瘤的发生、发展与机体的免疫功能密切相关,T 淋巴细胞在抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用,主要包括 CD4⁺和 CD8⁺两个细胞亚群,其数量和比例能反映机体抵抗肿瘤的能力^[14]。本研究观察了两组患者免疫因子水平,结果显示治疗后,治疗组患者的 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高,CD8⁺水平显著降低 ($P<0.05$);且治疗后治疗组患者 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于对照组,CD8⁺水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。提示复方苦参注射液在联合化疗药物治疗乳腺癌时,能增强机体淋巴细胞和巨噬细胞的免疫功能,且具有保护骨髓的作用,能提高肿瘤患者的免疫功能。

综上所述,复方苦参注射液联合 ET 方案治疗晚期乳腺癌疗效确切,能降低肿瘤标志物水平,提高免疫功能,延长患者 PFS 和 OS,提高患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Desantis C E, Fedewa S A, Goding Sauer A, *et al.* Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 31-42.
- [2] 胡夕春, 张 剑, 陈德滇, 等. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(3): 120-125.
- [3] 范扬帆, 吴智勇, 黄建豪, 等. 多西他赛联合表柔比星新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌疗效观察 [J]. *广东医学*, 2011, 32(8): 1059-1061.
- [4] 邹锦前, 张志琼, 何文基. 复方苦参注射液在进展期乳腺癌患者中的临床应用 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2010, 10(10): 913-914.
- [5] Miller A B, Hoogstraten B, Staquet M, *et al.* Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
- [6] 郝元涛, 方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明 [J]. *现代康复*, 2000, 4(8): 1127-1129.
- [7] 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.
- [8] Telli M L, Kurian A W, Chang E T, *et al.* Asian race and breast cancer subtypes: A study from the California cancer registry [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 431-436.
- [9] 宋沁馨, 于立洁. 多西他赛的临床应用进展 [J]. *中国新药杂志*, 2001, 10(12): 900-903.
- [10] 朱 辉, 李 娟, 唐小琴, 等. 紫杉醇+表柔比星治疗晚期乳腺癌的临床分析 [J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2018, 6(19): 188.
- [11] 孙竹萍, 王 杨, 张 岩. 复方苦参注射液配合化疗治疗老年非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(8): 1027-1028.
- [12] 张溪若. 乳腺癌治疗中 TE 方案新辅助化疗的应用效果分析 [J]. *中国医药指南*, 2018, 16(22): 167-168.
- [13] 田满福, 韩 波. 检测 CA199、CA125、CA153 及 CEA 在肿瘤诊断中的意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(7): 483-485.
- [14] 王宝珏, 潘法雷. 乳腺肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群分析及其临床价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(10): 1230-1232, 1237.