

西黄胶囊联合白蛋白紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌临床研究

张晓宇, 李泽钊, 白杰, 武峰, 张辉, 靳丽君, 康晓宁, 贾志军, 王遵义*

沧州市中心医院, 河北 沧州 061001

摘要:目的 探讨西黄胶囊联合白蛋白紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效。方法 选择于本院就诊的80例晚期三阴性乳腺癌患者作为研究对象。所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组40例。对照组给予白蛋白紫杉醇, 21 d为1个疗程, 治疗3个疗程; 治疗组在对照组治疗方案的基础上给予6粒/次的西黄胶囊, 每日2次, 21 d为一个疗程, 治疗3个疗程。对比分析两组患者治疗后的临床效果; 评估两组的卡氏(KPS)和视觉模拟评分(VAS)分值, 并评价两组患者的肿瘤标志物水平, 以及服药后不良反应的发生率。结果 两组患者治疗后, 客观缓解率(ORR)对照组为60.0%, 治疗组为75.0%; 疾病控制率(CBR)对照组为77.5%, 治疗组为87.5%, 两组差异显著($P < 0.05$)。两组治疗后, KPS评分明显升高, VAS评分明显下降; 治疗后治疗组的KPS评分和VAS评分明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组肿瘤标志物CA-153、CEA水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率与对照组比较显著降低($P < 0.05$)。结论 晚期三阴性乳腺癌患者给予西黄胶囊和白蛋白紫杉醇联合治疗, 具有较高的临床疗效, 且安全性较高。

关键词: 西黄胶囊; 白蛋白紫杉醇; 乳腺癌; 肿瘤标志物; 不良反应

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)24-6324-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.24.022

Clinical study of Xihuang Capsule combined with albumin paclitaxel in treatment of advanced triple negative breast cancer

ZHANG Xiao-yu, LI Ze-zhao, BAI Jie, WU Feng, ZHANG Hui, JIN Li-jun, KANG Xiao-ning, JIA Zhi-jun, WANG Zun-yi

Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xihuang Capsule combined with albumin paclitaxel in the treatment of advanced triple negative breast cancer. **Methods** A total of 80 patients with advanced triple negative breast cancer admitted to Cangzhou Central Hospital were selected as the study subjects. All patients were randomly divided into the control group and the treatment group, with 40 patients in each group. Patients in the control group were given albumin paclitaxel for a cycle of 21 d, and received continuous treatment for at least three cycles. The difference between the treatment group was given six capsules of Xihuang Capsules twice a day for one course of treatment for 21 d based on the treatment of control group. The clinical effects of the two groups were compared and analyzed. The KPS and VAS scores of the two groups of patients were evaluated, and the tumor markers and the incidence of adverse reactions after taking the drug were recorded for statistical analysis. **Results** After treatment, the objective remission rate (ORR) was 60.0% in the control group and 75.0% in the treatment group. The disease control rate (CBR) was 77.5% in the control group and 85.7% in the treatment group. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, KPS score and VAS score in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CA-153 and CEA levels of tumor markers in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), while CA-153 and CEA levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**

收稿日期: 2020-09-10

基金项目: 河北省中医药管理局科技计划项目(2020521)

作者简介: 张晓宇(1983—), 男, 河北省沧州市人, 硕士, 副主任医师, 河北医科大学硕士研究生导师, 研究方向为乳腺癌综合治疗。

E-mail: 93956466@qq.com

*通信作者 王遵义 E-mail: 181176788@qq.com

Xihuang Capsule combined with albumin paclitaxel has higher clinical efficacy and safety in patients with advanced triple negative breast cancer.

Key words: Xihuang Capsule; albumin paclitaxel; breast cancer; tumor markers; adverse reactions

乳腺癌的发病率在中国女性恶性肿瘤中居首位,严重威胁着女性的健康^[1]。乳腺癌作为全身性疾病,其治疗手段仍以手术为主的综合治疗,如放化疗,化学疗法作为绝大多数乳腺癌的基本治疗方法,在大大改善患者预后的同时,也应注意化疗的副作用及相应的不良反应。由于药物治疗引起的不良反应不仅给临床疗效带来负面影响,而且对患者的预后和生活质量产生重要影响^[2]。白蛋白紫杉醇在原紫杉醇的基础上对其进行改进,可以在一定程度上提高疗效,但是机制尚未清楚。西黄胶囊的主要组成成分为人工麝香、人工牛黄,主要治疗功效为解毒、消炎、镇痛。本研究旨在探讨西黄胶囊与白蛋白紫杉醇联合对晚期三阴性乳腺癌的临床效果,为乳腺癌的临床治疗提供依据。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月至 2019 年 8 月本院收治的 80 例晚期三阴性乳腺癌患者,均符合《乳腺癌临床实践指南》诊断标准^[3]。80 例患者随机分为观察组和对照组,观察组 40 例,年龄 35~60 岁,平均(47.8±4.3)岁,病程 0.7~7.0(1.12±0.21)年;对照组 40 例,年龄 36~58 岁,平均(48.5±4.2)岁,病程 0.7~7.5(1.17±0.18)年。治疗组和对照组的患者一般资料比较差异无统计学意义。此研究经医院伦理委员会批准(批准文号 2015-011-01),所有患者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准

(1)符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2008 版)》中乳腺癌诊断标准^[4],随后经病理确诊为Ⅱb 及Ⅲ期;(2)所有患者通过麦默通或空心针进行活检;(3)取得完整的病理结果和淋巴结转移结果。

1.3 排除标准

(1)人表皮生长因子受体 2(Her-2)和/或激素受体 HR 表达阳性者;(2)严重脏器如心、肝、肾功能障碍,急慢性传染病及恶性肿瘤患者;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)转移性乳腺癌或远处转移;(5)过敏体质,对研究药物存在禁忌症者;(6)预

计生存期低于 3 个月者;(7)临床资料不全或不愿签署知情同意书者。

1.4 治疗方法

对照组患者给予白蛋白紫杉醇(石药集团欧意药业有限公司,批号 B041912067,规格 100 mg/支),静脉滴注 30 min,每 3 周给药 1 次,每次 260 mg/m²,1 个疗程 21 d,连续治疗 3 个疗程;治疗组在对照组基础上给予西黄胶囊(河北万邦复临药业有限公司,批号 2009118,规格 0.25 g×24 粒)6 粒/次,2 次/d,1 个疗程 21 d,3 个疗程。

1.5 临床疗效判定

完全缓解(CR):治疗后靶病灶全部消失,持续时间超过 4 周;部分缓解(PR):治疗后,两个靶病灶之和较基线水平减少 30%以上;进展(PD):基线病灶长度增加超过 20%或治疗后出现新的病灶;稳定(SD):治疗后,基线病变长度未达到 PR 或增加未达到 PD^[3]。

疾病控制率(CBR)=(CR+PR+SD)/总病例数

客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总病例数

1.6 KPS 评分

参照卡氏(Karnofsky, KPS)功能状态评分标准,得分越高,健康状况越好,越能忍受治疗给身体带来的副作用。总分为 100 分,得分越高,患者的生活质量和体力越好;80 分以上为自我护理水平;50~70 判定为半自我照顾水平;50 分以下为生活中需要帮助的人群^[4]。

1.7 视觉模拟评分(VAS)

在纸上面划一条 10 cm 的横线,横线的一端为 0,表示无痛;另一端为 10,表示剧痛;中间部分表示不同程度的疼痛^[5]。让病人根据自我感觉在横线上划一记号,表示疼痛的程度。

1.8 肿瘤标志物水平测定

所有患者均于清晨行空腹静脉采血 3~5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后收集血清,并于-20 ℃低温保存。采用电化学发光法检测糖类抗原 153(CA153)和癌胚抗原(CEA)水平。

1.9 不良反应分析

分别观察两组患者不良反应发生状况如恶心

呕吐、腹泻、腹痛、白细胞减少、肝功能异常等，计算不良反应发生率。

1.10 统计分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 临床疗效分析

对照组 10 例患者为 CR，14 例患者为 PR，7 例患者为 SD，ORR 为 60.0%，CBR 为 77.5%；治疗组 13 例患者为 CR，17 例患者为 PR，5 例患者为 SD，ORR 是 75.0%，CBR 为 87.5%，两组比较差异显著 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy of two groups

分组	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	40	10	14	7	9	60.0	77.5
治疗	40	13	17	5	5	75.0*	87.5*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 KPS 及 VAS 评分

两组患者在完成所需疗程后 KPS 评分明显升高，而相对应 VAS 评分则呈明显下降趋势，均优于治疗前 ($P < 0.05$)；同时治疗组的 VAS 及 KPS 评分均优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组肿瘤标记物水平比较

两组治疗后 CA153、CEA 水平均呈明显下降趋

表 2 两组 KPS 及 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on KPS and VAS scores of two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	KPS 评分		VAS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	70.74 $\pm$ 7.63	79.14 $\pm$ 10.45*	6.35 $\pm$ 1.19	3.67 $\pm$ 0.61*
治疗	40	70.87 $\pm$ 7.88	88.12 $\pm$ 12.75* [▲]	6.45 $\pm$ 1.02	2.27 $\pm$ 0.47* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$ ，表 3 同

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment, same as table 3

势，与治疗前比较差异显著 ($P < 0.05$)；而与对照组比较，治疗组 CA153、CEA 水平下降程度更明显 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较

治疗后，与对照组比较，治疗组各类不良反应发生率均明显降低，差异显著 ($P < 0.05$)，见表 4。

3 讨论

目前，乳腺癌的临床治疗是以手术为主的综合治疗，但是化疗、放疗、内分泌治疗和免疫治疗在晚期三阴性乳腺癌的治疗中占据了重要位置^[5]。随着分子分型的引入，内分泌治疗和靶向治疗已成为部分乳腺癌的主要治疗方法。虽然近年来乳腺癌的发病率总体上升，但随着乳腺癌治疗的迅速发展，乳腺癌患者的总体预后较好，发展中国家乳腺癌患者的平均治疗率已上升到新的水平，达到 57%^[6]，但形势仍不容乐观，克服这一难题已成为乳腺癌治

表 3 两组肿瘤标记物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	CEA/(ng·mL ⁻¹)		CA153/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	41.55 $\pm$ 7.64	19.85 $\pm$ 4.45*	4.75 $\pm$ 1.12	2.94 $\pm$ 0.91*
治疗	40	41.76 $\pm$ 7.23	10.95 $\pm$ 2.34* [▲]	4.86 $\pm$ 1.03	2.10 $\pm$ 0.77* [▲]

表 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on adverse reactions rat of two groups

组别	恶心呕吐		腹泻腹痛		白细胞计数下降		肝功能异常	
	例数	发生率/%	例数	发生率/%	例数	发生率/%	例数	发生率/%
对照	12	30.0	11	27.5	10	25.0	9	22.5
治疗	7	17.5*	6	15.0*	6	15.0*	5	12.5*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

疗更为现实的目标。化疗作为一种全身治疗方法,对转移性肿瘤的治疗效果良好,弥补了手术和放疗仅局部的缺陷,具有较强的细胞毒性是化疗药物的重要特点^[7],化疗药物目前是非选择性的,对人体造血系统细胞的损害有很强的抑制作用,因此大大降低了患者的免疫功能。

紫杉醇是从短叶紫杉中提取的,能抑制微管解聚,引起微管排列异常,引起癌细胞死亡,已被广泛用于癌症治疗。纳米技术制造的结合白蛋白紫杉醇可以迅速分布到组织中,使药物在肿瘤组织中积累。白蛋白结合的紫杉醇分布较快,药物浓度高于常规聚氧乙烯-蓖麻毒素紫杉醇制剂^[8]。静脉滴注时间可缩短至 30 min,无需抗过敏预处理。研究指出,合理调整给药方式和剂量,结合病情可提高疗效,减少不良反应^[8]。王芬^[9]应用白蛋白紫杉醇治疗晚期乳腺癌,一年生存率达到 77.5%,具有较好临床效果。西黄胶囊的主要构成组分为人工麝香、人工牛黄,主要功效为解毒、消炎、镇痛。本研究采用西黄胶囊联合白蛋白紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌。治疗后,治疗组 ORR、CBR 均明显高于对照组,说明西黄胶囊联合应用具有较高的临床效果。治疗后两组 VAS 评分均明显降低。治疗组不良反应发生率明显下降,提示西黄胶囊和白蛋白紫杉醇两者联合用药具有较高的安全性,值得临床推广应用。

乳腺癌患者血清中 CA153 和 CEA 水平明显升高^[10-15]。检测 CA153 和 CEA 水平对乳腺癌的预后和复发有重要价值。本研究中,两组患者治疗后 CA153、CEA 水平均显著降低,治疗组患者治疗后 CA153、CEA 水平降低更加明显,以上说明联合应用西黄胶囊可以有效降低肿瘤分子标记物水平。

综上所述,西黄胶囊联合白蛋白紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌具有较好的临床效果,可明显改善患者生活质量,显著降低不良反应的发生率,具有较好的安全性。

参考文献

- [1] Fang H Y, Li M T, Liu Q Y, *et al.* Ultra-sensitive nanoprobe modified with tumor cell membrane for UCL/MRI/PET multimodality precise imaging of triple-negative breast cancer [J]. *Nano Micro Lett*, 2020, 12(1): 1-14.
- [2] 刘青,张英,周馨,等.注射用紫杉醇(白蛋白结合型)多线治疗晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J].癌症进展,2019,17(23): 2781-2784.
- [3] 江泽飞,李健斌.乳腺癌诊疗指南和临床实践历程[J].中华外科杂志,2020(2): 85-90.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2008版)[J].中国癌症杂志,2009,19(06): 48-474.
- [5] 王灿,江华,徐其锋,等.复方丹参滴丸对乳腺癌术后化疗患者抗氧化能力及心脏保护作用分析[J].中华中医药学刊,2020,38(11): 56-58.
- [6] Hu Z H, Zheng B Bn, Xu J J, *et al.* An albumin-bound drug conjugate of paclitaxel and the indoleamine-2,3-dioxygenase inhibitor for enhanced cancer chemo-immunotherapy. [J]. *Nanotechnology*, 2020, doi: 10.1088/1361-6528/ab824d.
- [7] 马飞,罗扬,李逸群.乳腺癌中紫杉类药物临床应用专家共识[J].中国医学前沿杂志:电子版,2020,12(3): 31-40.
- [8] Potthoff K, Stötzer O, Söling U, *et al.* Effectiveness and tolerability of nab-paclitaxel in younger versus elderly patients with metastatic HR-positive/HER2-negative breast cancer: Results from the noninterventional, prospective study NABUCCO [J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(3): e315-e326.
- [9] 王芬.白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的临床效果观察[J].北方药学,2019,16(10): 94-95.
- [10] 周燕.白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期复发乳腺癌的疗效及安全性分析[J].河北医药,2020,42(2): 289-291.
- [11] 戴丹菁,胡川,景奕奕,等.白蛋白结合型紫杉醇在HER2阴性原发性乳腺癌新辅助化疗中的疗效和安全性[J].癌症进展,2019,17(23): 2785-2788.
- [12] Mubarak Jannathul Firdhouse, Pottail Lalitha. Facile synthesis of anisotropic gold nanoparticles and its synergistic effect on breast cancer cell lines [J]. *Inst Eng Technol*, 2020, 14(3):224-229.
- [13] Sharma M R, Mehrotra S, Gray E, *et al.* Personalized management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy based on a patient reported outcome: CALGB 40502 (alliance) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(4): 444-452.
- [14] Tanaka M, Hattori Y, Ishii T, *et al.* The efficacy of carboplatin plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel after cisplatin plus pemetrexed in non-squamous non-small-cell lung cancer patients [J]. *Respir Investig*, 2020, 58(4): 269-274.
- [15] 杨锐,顾鸿莉,丁红华,等.帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗 1 例转移性乳腺癌患者致指甲脱落案例报道[J].中南药学,2019,17(8): 1375-1377.