

固本抑瘤 II 号联合化疗治疗晚期乳腺癌 28 例临床观察

杨国旺 徐咏梅 富琦 韩冬 于洁 杨中 唐武军 王笑民 郁仁存

(首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010)

[摘要] **目的** 观察中药固本抑瘤 II 号在晚期乳腺癌治疗中的作用。 **方法** 55 例复发或转移性乳腺癌患者随机分为治疗组和对照组, 两组均采用 NP(去甲长春花碱+顺铂) 方案化疗, 治疗组同时加服中药固本抑瘤 II 号。观察治疗前后瘤体变化、中医证候改善情况、肿瘤标记物和生活质量评分。 **结果** 治疗组肿瘤缓解率、临床获益率分别为 50.0% 和 92.9%, 对照组两指标分别为 40.7% 和 81.5%; 两组中医证候总评分比较差异无统计学意义, 但治疗组在乏力、肢体麻木、腰膝酸软 3 个证候的改善及稳定率优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组生活质量评分无明显变化, 对照组呈现下降趋势; 两组治疗后肿瘤标记物均有不同程度下降, 其中治疗组甲胎蛋白下降水平较对照组更为明显, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 固本抑瘤 II 号在晚期乳腺癌的治疗中可以发挥增效减毒作用, 益气活血解毒中药可能作为化疗增敏剂。

[关键词] 乳腺癌; 中医药疗法; 化疗; 固本抑瘤 II 号

Clinical Observation on Guben Yiliu II Combined with Chemotherapy in the Treatment of 28 Cases of Advanced Breast Cancer

YANG Guo-wang, XU Yong-mei, Fu Qi, et al.

(Beijing TCM Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Chinese herbal medicine Guben Yiliu (Reinforce Physical Constitution to Resist Tumor) II in the treatment of advanced breast cancer. **Methods** The 59 cases of recurrent or metastatic breast cancer were randomly divided into treatment and control groups. Both groups were treated with NP (Navelbine + cisplatin). The treatment group took Guben Yiliu II as well. The changes in the scores of size of tumor, TCM symptoms, tumor markers and quality of life before and after treatment were observed. **Results** In the treatment group, the remission rate was 50.0% and the clinical benefit rate 92.9%, while in the control group, it was 40.7% and 81.5% respectively. The total scores of TCM symptoms of two groups were not significantly different from each other, but the improvement and stabilization rate of hypodynamia, numbness of limbs and soreness in lumbus and knees in treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, there was no significant change of quality of life in treatment group but a clear descendent in control group. The tumor markers of both groups were reduced to different degrees, of which, the CEA reduction of treatment group was more than that in control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Guben Yiliu II plays a role in synergy and toxin-removing in the treatment of advanced breast cancer. Chinese herbal medicines replenishing qi, activating blood and detoxication might be as the sensitizer of chemotherapy.

Key Words Breast cancer; Chinese medicine treatment; Chemotherapy; Guben Yiliu (Reinforce Physical Constitution to Resist Tumor) II

乳腺癌是一类化疗相对敏感的肿瘤, 但是对于治疗后复发或失败的患者, 如何进一步提高化疗效果, 是目前肿瘤学界研究的难点和热点之一。北京中医医院肿瘤科自 2003 年 2 月~2007 年 7 月, 采用益气活血中药联合化疗治疗晚期乳腺癌患者, 现将临床结果报告如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准

参照国内同期其他同类研究^[1,2]: (1) 有病理证实的转移或局部复发的乳腺癌; (2) 既往使用过包括紫杉类和/或蒽环类药物化疗方案; (3) 既往所接受的化疗方案 ≤ 2 个; (4) 有可测量或可评价的观察指标; (5) 入组前 1 个月之内未接受放疗、化疗; (6) 年龄 18~72 岁;

(7) 卡氏评分(KPS) 在 60 分以上; (8) 签署知情同意书者; (9) 预计生存期 ≥ 3 个月。

1.2 排除标准

(1) 伴有心、肝、肾等重要脏器功能严重损害者; (2) 孕妇及精神病患者; (3) 未按规定用药, 无法判定疗效; (4) 中途放弃治疗, 自动退出; (5) 治疗期间因毒副反应严重, 被迫中断治疗; (6) 开始治疗前 1 个月内或治疗过程中应用内分泌治疗者。

1.3 一般资料

符合上述纳入标准的患者共计 59 例, 经核对脱落和排除 4 例, 最终可供统计学分析的有效病例 55 例, 由计算机生成随机数字表, 按照入组先后顺序, 将患者按 1:1 比例随机分为两组, 其中治疗组 28 例, 对照组 27 例。治疗组平均年龄(54.61 $\pm$ 8.69) 岁, 其中绝经前 12

例,绝经后 16 例;既往接受过 1 个化疗方案的 16 例,2 个化疗方案的 12 例;存在单个肿瘤病灶的 8 例,多个肿瘤病灶的 20 例;雌激素受体为阳性 18 例,阴性 6 例,不详的 4 例;既往接受过内分泌治疗的 19 例,未接受过内分泌治疗的 9 例;分期为Ⅲ_B 期的 3 例,Ⅳ 期的 25 例。对照组平均年龄(52.33±9.26)岁,其中绝经前 9 例,绝经后 18 例;既往接受过 1 个化疗方案的 13 例,2 个化疗方案的 14 例;存在单个肿瘤病灶的 11 例,多个肿瘤病灶的 16 例;雌激素受体为阳性 15 例,阴性 8 例,不详的 4 例;既往接受过内分泌治疗的 15 例,未接受过内分泌治疗的 12 例;分期为Ⅲ_B 期的 4 例,Ⅳ 期的 23 例。两组的人口学特征、病情等基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均采用 NP 标准化疗方案(去甲长春花碱 25mg/m²,第 1、8 天;顺铂总量 70mg/m²,第 2~4 天),21~28 天为 1 个周期,连续 3 个周期为 1 个疗程,完成 2 个周期以上可以评价疗效。去甲长春花碱由江苏豪森制药有限公司生产(国药准字 H19990278);顺铂由山东齐鲁制药公司生产(国药准字 H37021358)。治疗组从化疗第 1 天开始加用固本抑瘤Ⅱ号协定方,组成:党参 15g,茯苓 15g,白术 10g,生黄芪 30g,女贞子 15g,枸杞子 15g,淫羊藿 10g,川芎 10g,鸡血藤 10g,莪术 10g,浙贝母 10g,苦参 10g。由本院制剂室统一水煎后真空包装,每剂中药煎煮成 200ml 药液,分 2 次口服,每日 1 剂,直至化疗疗程结束。

2.2 观察指标及方法

观察瘤体变化,计算肿瘤客观缓解率,按世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准进行评估^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD)。中医证候疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制订中医证候指标分级量化评估标准和疗效评价标准。各单项中医证候计分和评定方法是:证候未见计 0 分,轻度计 1 分,中度计 2 分,重度计 3 分。治疗后主证分值下降 $\geq 2/3$ 为显效, $\geq 1/3$ 但 $< 2/3$ 为有效,积分值下降或增加 $< 1/3$ 为稳定,积分值增加 $\geq 1/3$ 为进展。进行评估的中医证候包括气短、神疲、乏力、懒言、自汗、疼痛、肢体麻木、舌象、脉象等 18 项。中医证候(症状)总积分计算公式为尼莫地平法,分为痊愈:中医证候(症状)全部消失,积分减低 $\geq 95\%$;显效:中医证候(症状)明显减轻,积分减低 $\geq 70\%$;有效:中医证候(症状)部分减轻,积分减低 $\geq 30\%$;无效:中医证候(症状)无明显变化,或加重,积分减低不足 30%。肿瘤

标记物评估:采用自身治疗前后对照,治疗后较治疗前增加 $\geq 10\%$,或由正常转变到异常判定为升高;治疗后较治疗前减少 $\geq 10\%$,或由异常恢复到正常范围判定为下降;若治疗后较治疗前增加或减少不足 10%,或维持在正常范围,则判为稳定。生活质量(KPS)评分,参照 Karnofsky 行为状况评分^[3]。安全性指标:心、肝、肾功能及血液系统,周围神经损害等。

2.3 不良反应及处理

化疗期间常规预防性给予镇吐药物,参照 WHO 化疗不良反应分级标准^[3],出现Ⅱ度及以上骨髓抑制或肝、肾功能损伤则暂停化疗,给予对症处理。若出现Ⅳ度骨髓抑制或Ⅲ度及以上肝肾功能损伤,除上述措施外,调整用药剂量并给予相应记录。

2.4 统计学方法

数据统计分析按照符合方案数据分析(PP),采用 SPSS 13.0 统计软件进行计算。所有数据均采用双侧统计检验方法, $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。计量资料采用均数±标准差表示,采用配对 t 检验;两组治疗前后的变化采用卡方检验或非参数检验;有效性统计采用方差分析或 Wilcoxon 秩和检验。

3 结果

3.1 肿瘤客观疗效比较

治疗组 28 例中 CR 3 例(10.7%),PR 11 例(39.3%),SD 12 例(42.9%),PD 2 例(7.1%),总有效率(CR+PR)为 50.0%,临床获益率(CR+PR+SD)为 92.9%;对照组 27 例中 CR 2 例(7.4%),PR 9 例(33.3%),SD 11 例(40.7%),PD 5 例(18.5%),总有效率(CR+PR)为 40.7%,临床获益率(CR+PR+SD)为 81.5%。治疗组的总有效率及临床获益率高于对照组,但经等级秩和检验,两组差异无统计学意义($P=0.142$)。

3.2 中医证候指标分析

治疗组中医证候总积分评价为痊愈 0 例,显效 5 例(17.9%),有效 14 例(50.0%),无效 9 例(32.1%);对照组痊愈 0 例,显效 2 例(7.4%),有效 9 例(33.3%),无效 16 例(59.3%)。与对照组比较,治疗组患者中医证候总积分有改善趋势,但经等级资料的秩和检验,两组差异无统计学意义($P=0.104$)。

对两组全部 18 个单项中医证候的治疗前后评分进行比较,两组各单项证候均有不同程度改善。表 1 示,经等级资料的秩和检验,治疗组在乏力、肢体麻木、腰膝酸软方面改善或稳定较对照组为优,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其余各证候变化两组差异无统计学意义。

表1 两组患者治疗前后主要单项中医证候变化比较(例)						
中医证候	组别	例数	显效	有效	稳定	进展
乏力	治疗组	26	1	6	11	8
	对照组	26	0	1	10	15
肢体麻木	治疗组	14	1	6	5	2
	对照组	13	0	2	4	7
腰膝酸软	治疗组	21	2	12	5	2
	对照组	18	0	7	5	6

3.3 两组治疗前后肿瘤标志物比较

治疗组22例甲胎蛋白(CEA)升高的患者中,14例(63.6%)下降,4例(18.2%)稳定,4例(18.2%)升高;对照组26例CEA升高的患者中,8例(30.8%)下降,10例(38.4%)稳定,8例(30.8%)升高;治疗组较对照组降低更为明显($P<0.05$),差异有统计学意义。而两组CA125、CA153、CA199治疗前后变化比较差异无统计学意义。

3.4 两组患者治疗前后生活质量比较

表2示,对照组治疗后KPS有明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$),而治疗组治疗前后差异无统计学意义。治疗后对照组KPS评分低于治疗组($P<0.01$)。

表2 两组患者治疗前后KPS评分变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	28	74.64 $\pm$ 7.44	73.21 $\pm$ 6.69
对照组	27	74.81 $\pm$ 8.02	68.5 $\pm$ 5.57* Δ

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与治疗组治疗后比较, $\Delta P<0.01$

3.5 安全性分析

对两组化疗相关不良反应进行比较,治疗组患者的白细胞、中性粒细胞减少程度较轻微,集中在Ⅰ、Ⅱ度,对照组出现骨髓抑制集中在Ⅱ、Ⅲ度,两组有统计学差异($P<0.05$)。两组化疗后周围神经损伤有明显差异,治疗组发生率较对照组低($P<0.05$)。治疗组血红蛋白及血小板减少例数较对照组有所减少,但两组比较差异无统计学意义。

4 讨论

晚期乳腺癌的主要治疗手段是以化疗为主的综合治疗,由于蒽环类或紫杉类药物基本在乳腺癌一线化疗中已经使用,往往产生耐药。Shamseddine等^[1,5,6]报道,以NP(去甲长春花碱+顺铂)方案治疗曾经接受化疗后失败的晚期乳腺癌,总有效率为49%~61%。虽然乳腺癌属于化疗相对敏感肿瘤,但经过多程化疗后,会出现化疗药物的耐药或抗拒。因此,开发或寻找肿瘤化疗增敏药物成为研究热点。

既往研究表明^[7-9],中晚期肿瘤患者普遍存在气虚血瘀证,气虚血瘀的机体内环境是导致肿瘤复发、转

移的重要病理基础,并且与肿瘤不良预后相关。固本抑瘤Ⅱ号是郁仁存教授以中医理论为指导,经多年临床实践和大量基础研究总结出的治疗恶性肿瘤有效方剂,以益气活血、化痰散结为组方原则。方中党参、茯苓、白术、生黄芪具有健脾益气的功能,主要目的是保护中焦正常的脾胃功能,为维护机体水谷化精微、精微养脏器的生理功能提供保障;女贞子、枸杞子、淫羊藿具有滋补肝肾的作用,通过补益肾气、调节先天之本,增强机体对损伤性疗法的耐受性;通过健脾补后天之本、益肾固先天之本,达到改善内虚环境、稳定阴阳平衡的目的。川芎、鸡血藤、莪术活血化瘀,浙贝母、苦参化痰散结,体现肿瘤治疗中应用“祛瘀”、“化痰”的中医普遍原则。诸药合用共奏益气活血、消积散结功效。

本研究结果显示,中药固本抑瘤Ⅱ号在化疗期间能够稳定患者的生活质量;部分减轻化疗的血液学毒性和神经毒性;能够改善晚期乳腺癌患者的某些常见证候;中药配合化疗与单纯化疗对于肿瘤的疗效虽然没有统计学意义,但从肿瘤缓解率绝对值可以看出,治疗组高于对照组,而且治疗组肿瘤标记物CEA的改善情况较对照组为优,提示中药固本抑瘤Ⅱ号有增强化疗效果的趋势,有待扩大临床研究加以验证。

参考文献

[1]徐兵河,李维廉,邸立军,等. 诺维本联合顺铂治疗晚期乳腺癌的多中心临床研究. 中国肿瘤临床, 2004, 31(23) : 1340~1342.

[2]徐兵河,李凯,刘端祺,等. 吉西他滨联合顺铂治疗50例蒽环类耐药性晚期乳腺癌. 中国癌症杂志, 2003, 13(6) : 579~581.

[3]孙燕主编. 内科肿瘤学. 北京:人民卫生出版社, 2001:994~996.

[4]郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社, 2002:207~224.

[5]Shamseddine AI, Taher A, Dabaja B, et al. Combination cisplatin+vinorelbine for relapsed and chemotherapy-pre-treated metastatic breast cancer. Am J Clin Oncol, 1999, 22(3) : 298~302.

[6]Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. Ann Oncol, 2000, 11(9) : 1155~1160.

[7]王笑民,胡玉芳,郁仁存,等. 益气活血法对癌症血瘀证影响的临床与实验研究. 实用中西医结合杂志, 1996, 9(5) : 318~319.

[8]王笑民,郁仁存,王禹堂,等. 益气活血法散结法配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2) : 86~87.

[9]张青,郁仁存,唐武军,等. 固本抑瘤Ⅱ号抗肿瘤的临床研究. 中国中医信息杂志, 2000, 7(7) : 41~42. <http://www.cnki.net>

(收稿日期:2008-10-08;修回日期:2008-10-14)

[编辑:邓媛]