

华蟾素胶囊联合 CAF 方案治疗中晚期乳腺癌的临床效果分析

柯红¹ 崔洁¹ 金锦莲² 王磊³

(1 三峡大学第三临床医学院葛洲坝集团中心医院肿瘤科,宜昌,443002; 2 三峡大学第三临床医学院葛洲坝集团中心医院消化内科,宜昌,443002; 3 三峡大学医学院病原生物学教研室,宜昌,443002)

摘要 目的:探讨华蟾素联合 CAF 方案治疗中晚期乳腺癌的临床疗效。方法:选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月三峡大学第三临床医学院葛洲坝集团中心医院收治的中晚期乳腺癌患者中筛选出 41 例,参照随机分配原则将其分为 2 组,联合组(20 例)采用华蟾素联合 CAF 化疗治疗,CAF 化疗组(21 例)单纯给予 CAF 化疗治疗。治疗后 3 个月,评价和比较 2 组的近期和远期疗效、生命质量的改善情况、疼痛缓解率以及不良反应的发生情况。结果:治疗后 3 个月,联合组治疗有效率(75.00%)明显高于 CAF 化疗组(52.38%)($P < 0.05$);联合组平均生存期为 12 个月,CAF 化疗组为 11 个月,2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组的生命质量提高率(45.00%)明显高于 CAF 化疗组(23.81%)($P < 0.05$)。骨髓抑制、脱发和胃肠道反应为 2 组主要的不良反应,联合组胃肠道反应发生率(10.00%)明显低于 CAF 化疗组(23.81%)($P < 0.05$),联合组脱发发生率(20.00%)也明显低于 CAF 化疗组(38.10%)($P < 0.05$)。治疗后联合组疼痛改善率(65.00%)优于 CAF 化疗组(52.81%)($P < 0.05$)。结论:华蟾素联合 CAF 化疗方案治疗中晚期乳腺癌具有较好的近期效果,并能够缓解疼痛、改善患者的生命质量,且不良反应较少。

关键词 华蟾素;CAF 方案;中晚期乳腺癌;临床效果分析

Clinical Analysis of Cinobufotalin Capsule Combined CAF Scheme in Treating Moderate and Advanced Breast Cancer

Ke Hong¹, Cui Jie¹, Jin Jinlian², Wang Lei³

(1 Department of Oncology, The Third Clinical College of China Three Gorges University, Gezhouba Dam Central Hospital, Yichang 443002, China; 2 Department of Gastroenterology, The Third Clinical College of China Three Gorges University, Gezhouba Dam Central Hospital, Yichang 443002, China; 3 Teaching and Research Office of Pathogen Biology, Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of cinobufotalin capsule combined CAF in the treatment of moderate and advanced breast cancer. **Methods:** A total of 41 patients with moderate and advanced breast cancer who were admitted and treated in our hospital from February 2015 to February 2017 were selected and randomly divided into the combined group (20 cases) and CAF chemotherapy group (21 cases). The combined group was treated with cinobufotalin combined with CAF, and the CAF chemotherapy group received chemotherapy only. After 3 months' treatment, the short-term and long-term curative effects, quality of life, pain relief rate and adverse reactions were evaluated and compared between the two groups. **Results:** After 3 months' treatment, the effective rate (75.00%) in combined group was significantly higher than 52.38% in CAF chemotherapy group ($P < 0.05$). The mean survival time of the combined group was 12 months, and the CAF chemotherapy group was 11 months. The difference between two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The improvement rate of life quality in the combined group (45.00%) was significantly higher than that in the CAF chemotherapy group (23.81%) ($P < 0.05$). Myelosuppression, alopecia, and gastrointestinal reactions were the major adverse events in both groups and the incidence of gastrointestinal reaction in the combined group (10%) was significantly lower than that in the CAF chemotherapy group (23.81%) ($P < 0.05$). The incidence of alopecia in the combined group (20.00%) was significantly lower than that in the CAF chemotherapy group (38.10%) ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate of pain in the combined group (65.00%) was better than that in the CAF chemotherapy group (52.81%) ($P < 0.05$). **Conclusion:** Cinobufotalin combined chemotherapy with CAF has better short-term therapeutic effect on moderate and advanced breast cancer, and can relieve pain and improve the quality of life of patients with few side effects.

Key Words Cinobufotalin; CAF scheme; Moderate and advanced breast cancer; Clinical effect analysis

中图分类号:R734.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.022

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81403412)——蜂毒素抑制乳腺癌骨转移及溶骨性骨破坏机制的研究

作者简介:柯红(1966.05—),女,大学本科,主任医师,研究方向:肿瘤内科治疗,E-mail:kh196651@163.com

通信作者:王磊(1965.06—),男,博士,教授,研究方向:肿瘤免疫治疗,E-mail:wl196565@163.com

乳腺癌是临床上常见的一类恶性肿瘤,随着社会环境日益改变,近年来发病率不断上升^[1-2]。乳腺癌不易诊断,需要同乳腺的炎性疾病、结核、增生病变等相鉴别。且早期即可发生腋窝淋巴结转移,严重影响女性的生命健康。目前化学治疗是治疗乳腺癌重要手段之一,其中 CAF 方案是目前常用的一线化疗方案,但该方案不良反应大,常使女性患者难以耐受,限制了该方案在临床的广泛应用。华蟾素具有较强的肿瘤抑制作用,不良反应小,能明显提高患者的生命质量^[3-4]。如今,对于乳腺癌方面研究较少。为探讨华蟾素联合 CAF 化疗方案治疗中晚期乳腺癌的临床疗效,我院自 2015 年 2 月至 2017 年 2 月选取了 41 例乳腺癌患者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选出 2015 年 2 月至 2017 年 2 月在我院住院治疗的中晚期乳腺癌患者 41 例为研究对象,患者均为女性。参照随机分配原则将其分为 2 组,联合组(20 例):年龄 29.5~64.0 岁,平均(38.3±8.9)岁;化疗组:年龄 28.5~66.0 岁,平均(39.5±8.8)岁。2 组患者在一般资料上比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 对患者的诊断均以《乳腺肿瘤 WHO 组织学分类、分级标准》(2012 年版)为依据,最终诊断均经病理学、细胞学检查结果证实。

1.3 纳入标准 1)符合中晚期乳腺癌的诊断标准;2)近 2 个月内未接受其他抗肿瘤药物的治疗;3)对华蟾素不过敏的患者;4)入组患者的 KPS 评分在 60 以上且预计生存期超过 3 个月;5)经本院伦理委员会同意,治疗前每位患者签署书面职权同意书。

1.4 排除标准 1)有其他恶性肿瘤史者;2)有严重心肺、肝脏或肾功能不全等疾病者;3)预计生存期在 3 个月以下的患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)中途退出治疗计划者;2)临床资料缺失者。

1.6 治疗方法

1.6.1 联合组 在 CAF 化疗组给药的基础上,给予华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司,国药准字:Z20050846),2 粒/次,3 次/d,d1~d21,停 7 d,28 d 为 1 个周期,连用 2 个周期。

1.6.2 CAF 化疗组 环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32020857)500 mg/m²,静脉推注,d1;氟尿嘧啶(南通精华制药股份有限公司,国药准字 H32022246)600 mg/m²,静脉滴入,d1、d8;吡柔

比星(深圳万乐药业有限公司,国药准字 H10930105)40 mg/m²,静脉滴入,d1。每 21 d 为 1 个疗程,连用 2 个疗程。

1.7 观察指标 观察比较 2 组近期疗效、远期疗效、KPS 评分、疼痛缓解率及毒性反应情况。

1.8 疗效判定标准 1)近期疗效:根据 WHO 规定的多脏器肿瘤综合疗效判定标准^[5-6],分为四级,完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、疾病进展(PD),治疗有效率=CR+PR 的百分率;2)远期疗效;3)KPS 评分:评分治疗前后的生命质量,评价标准增加≥10 分记为提高;降低≥10 分记为下降;变化 10 分以内为稳定;4)疼痛疗效评估:完全缓解(CR):给药 3 个月后疼痛消失;部分缓解(PR):疼痛较治疗前减轻,可以基本保证睡眠;轻度缓解(MR):疼痛较治疗后稍减轻,睡眠无法得到保证;无效(NR):疼痛与治疗前无明显变化。CR+PR 为疼痛缓解率。5)毒性反应:观察治疗期间是否出现骨髓抑制、心脏毒性、肝肾功能异常、胃肠道反应、脱发等不良反应。

1.9 统计学方法 采用 Excel 录入数据,SPSS 19.0 软件进行数据结果分析。组间比较采用 t 检验计量数据,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;用百分比来表示计数资料,数据比较采取 χ^2 进行校验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗后 3 个月的近期疗效比较 治疗后 3 个月,联合组治疗有效率者 15 例,占 75.00%,CAF 化疗组治疗有效率 11 例,占 52.38%,联合组有效率明显高于 CAF 化疗组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗后 3 个月的疗效比较(例)

组别	CR	PR	SD	PD	有效者
联合组($n=20$)	3	12	4	1	15
CAF 化疗组($n=21$)	2	9	6	4	11*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2 组远期疗效比较 到目前为止,联合组死亡 3 例,生存期最短 4 个月,最长 27 个月,平均 12 个月;CAF 化疗组死亡 5 例,生存期最短 5 个月,最长 22 个月,平均 11 个月。2 组平均生存期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 2 组治疗后生命质量的改善情况比较 联合组生命质量提高率为 45.00%,CAF 化疗组为 23.81%。联合组的生命质量明显高于 CAF 化疗组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗后生命质量的改善情况比较[例(%)]			
组别	提高	稳定	下降
联合组(<i>n</i> = 20)	9(45. 00)	8(40. 00)	3(15. 00)
CAF 化疗组(<i>n</i> = 21)	5(23. 81)	7(33. 33)	9(42. 86)

注:与对照组比较, * *P* < 0. 05

2. 4 2 组疼痛缓解情况 联合组疼痛完全缓解 3 例,疼痛部分缓解 10 例,疼痛无缓解 7 例,改善率为 65. 00%;CAF 化疗组疼痛完全缓解 2 例,疼痛部分缓解 9 例,疼痛无缓解 11 例,改善率为 52. 81%。2 组比较,治疗后联合组疼痛缓解率(45. 00%) 优于 CAF 化疗组(23. 81%), 差异有统计学意义(*P* < 0. 05)。

2. 5 不良反应观察 治疗后 3 个月。骨髓抑制、胃肠道反应和脱发为 2 组主要不良反应。其中,联合组胃肠道反应和脱发发生率明显低于 CAF 化疗组(*P* < 0. 05), 而 2 组骨髓抑制的发生率比较无统计学意义(*P* > 0. 05)。心脏毒性和肝肾功能异常在 2 组均为偶发。见表 3。

3 讨论

乳腺癌是一种严重威胁女性身心健康的恶性肿瘤,由于乳腺内癌细胞易进入淋巴或血液循环,发生扩散转移,以至于发现时,病情已到中晚期,治疗的目的主要是提高生命质量,同时尽可能延长生命。中晚期乳腺癌尤其是已经发生转移的患者不再适合单纯手术治疗或放射,化疗对中晚期乳腺癌十分有效,是主要治疗的手段。但中晚期乳腺癌化疗给药剂量大,杀死癌细胞的同时也损伤正常的组织细胞,带来了严重的不良反应,摧残患者的身心健康,反过来限制了化疗药物的剂量,所以减轻化疗的不良反应、改善患者生命质量成为人们研究的重要课题。

近年来,中西药配合放化疗治疗在提高生命质量及延长生存期等方面显示出较大优势,而华蟾素作为我国传统的野生药材,是从蟾蜍科动物中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍等的皮中提取的脂溶性成份精制而成,为淡黄色的澄明液体,其中所含的蟾蜍甙元及华蟾蜍精等成分具有抗癌作用。大量研究表明华蟾素有明显的增效减毒作用^[7-9]。但此类的临床研究在肝癌方面较多见,关于乳腺癌大多数还停留在相关机制方面。例如许雷来、徐晓武、薛瑞等人^[10-12]从不

同方面探讨华蟾素对乳腺癌的作用机制,为华蟾素的临床应用提供试验依据。本研究中,华蟾素联合 CAF 方案治疗 3 个月后,患者治疗有效率明显高于单纯 CAF 化疗,这一表现符合华蟾素有明显的增效减毒作用,还体现了中药华蟾素在辅助化疗治疗肿瘤方面重要的价值。远期疗效方面,截止到目前为止患者平均生存期比较差异没有统计学意义,这可能是因为入选病例较少,未能对远期疗效作出进一步评估。本研究中,患者应用华蟾素后治疗后联合组疼痛缓解率(65. 00%) 优于 CAF 化疗组(52. 81%)(*P* < 0. 05),体现了华蟾素有一定镇痛的作用。有相关研究证明华蟾素有镇痛作用^[13-15]。从临床来看,当患者疼痛减轻,患者精神状态好转,焦虑抑郁等不良情绪也相应减少,有利于提高患者依从性。

本研究中,联合组生命质量提高率(45. 00%) 明显高于 CAF 化疗组(23. 81%)(*P* < 0. 05),联合组下降率(15. 00%) 明显低于 CAF 化疗组(42. 86%)(*P* < 0. 05),患者病理性症状及体征有明显的减轻,充分体现了华蟾素不良反应较小的特点。华蟾素不良反应虽然小,但也会产生不良反应。如胸闷、心悸、穿刺血管疼痛等问题^[16-17]。由于华蟾素属于国家二级新药,作用机制尚未明确,有可能是由于药物的直接毒性所导致的反应,也有可能是由于中药杂质过多、提炼不纯所导致的变态反应。在本研究中未出现如上反应,但鉴于以往经验,在应用华蟾素胶囊时,应额外注意患者的体征变化。

经过 3 个月的治疗,骨髓抑制、胃肠道反应和脱发为 2 组主要的不良反应,心脏毒性和肝肾功能异常在 2 组均为偶然发生。心脏毒性在 2 组虽为偶然发生,但蒽环类药物确实具有心脏毒性,是由活性氧簇及心肌的氧化应激造成的,其中吡柔比星和表柔比星均属于蒽环类药物。有文献证明华蟾素可减少表柔比星化疗引起的心脏毒性^[18]。由此可见在理论上华蟾素对蒽环类药物的心脏毒性是有效的,但本研究样本过少,即使 CAF 化疗组心脏毒性的发生率小于联合组,2 组数据在统计学上还是无意义的。联合组胃肠道反应发生率(10. 00%) 明显低于 CAF 化疗组(23. 81%)(*P* < 0. 05),联合组脱发发生率

表 3 2 组治疗后生命质量改善情况比较[例(%)]					
组别	骨髓抑制	胃肠道反应	脱发	心脏毒性	肝肾功能异常
联合组(<i>n</i> = 20)	3(15. 00)	2(10. 00)	4(20. 00)	1(5. 00)	1(5. 00)
CAF 化疗组(<i>n</i> = 21)	3(14. 29)	5(23. 81)	8(38. 10)	1(4. 76)	1(4. 76) *

注:与对照组比较, * *P* < 0. 05

(20.00%) 也明显低于 CAF 化疗组 (38.10) ($P < 0.05$)。该结果表明华蟾素对化疗引起的胃肠道反应和脱发有较好的疗效,有利于患者顺利完成化疗,尤其是注重外貌的女性患者,提高其对化疗的依从性。关于其他不良反应,虽差异无统计学意义,但可看出联合组的发生率还是小于 CAF 化疗组的。

如今随着中西医学的发展,中药已经迈入了新的台阶,充分发挥中医药的独特疗效,是今后研究的重点。而华蟾素的抗肿瘤作用具有广阔的临床应用前景,其联合 CAF 化疗方案对中晚期乳腺癌具有较好的近期治疗效果,并能缓解疼痛、改善患者的生活质量,且不良反应较少,值得推广。

参考文献

- [1] 陈燕,姬栋岩. 乳腺癌化疗期护理研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2016,48(1):60-62.
- [2] 李明卉,夏添松,王水,等. 乳腺癌常用化疗药物的作用机制及血液学不良反应的研究进展[J]. 中华乳腺病杂志:连续型电子期刊,2017,11(3):186-190.
- [3] 金京哲. 华蟾素注射液治疗晚期恶性肿瘤临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2016,16(58):178-178.
- [4] 孙璐璐,张璟,刘浩,等. 华蟾酥毒基抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 包头医学院学报,2017,33(5):133-135.
- [5] Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer; an updated meta-analysis of individual participant data[J]. Lancet, 2013, 381(9880):1827.
- [6] Powles T J, Diem S J, Fabian C J, et al. Breast cancer incidence in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mass using arzoxifene[J]. Breast Cancer Research & Treatment, 2012, 134(1):

299-306.

- [7] 李椿莹,邓鑫,陈小聪,等. 华蟾素干预中晚期原发性肝癌的研究概况[J]. 大众科技,2016,18(5):65-67.
- [8] 邓振云,段浩博. 华蟾素联合 TACE 治疗原发性肝癌临床观察[J]. 天津中医药,2015,32(5):275-278.
- [9] 王玲玲,王建清,常小红,等. 华蟾素联合顺铂对非小细胞肺癌作用的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(10):758-761.
- [10] 薛瑞,张青松,张玉洁,等. 华蟾素对乳腺癌 MCF-7 移植瘤裸鼠的抗肿瘤作用及机制研究[J]. 实用药物与临床,2014,17(7):815-817.
- [11] 徐晓武,杨小敏,金洲祥,等. 华蟾素诱导人乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞凋亡与 Bax/Bcl-2 的关系[J]. 中国中西医结合外科杂志,2012,18(6):580-583.
- [12] 许雷来,郎雅丽,谢璐帆,等. 华蟾素注射液对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 E-cad、N-cad 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2017,27(2):107-109.
- [13] 王晓珊,陈琳,何阳科,等. 华蟾素胶囊对消化道恶性肿瘤疼痛的疗效观察[J]. 川北医学院学报,2017,32(1):71-74.
- [14] 王宁军,芦殿荣,杨柳,等. 华蟾素缓解癌性疼痛作用机制的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(4):590-592.
- [15] 林旭. 华蟾素胶囊治疗癌性疼痛的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(12):20-21.
- [16] 杨银盛,何明. 华蟾素注射液的不良反应研究进展[J]. 内蒙古中医药,2011,30(23):111-112.
- [17] 周柳红,候毅梅,黎绣芬,等. 华蟾素注射液治疗中出现的不良反应及护理对策[J]. 广西医科大学学报,2016,33(2):375-376.
- [18] 刘宏杰,束家和,钟慧,等. 华蟾素注射液减轻表柔比星心脏毒性的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(6):761-762.

(2017-09-25 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 2357 页)

- [13] 高步营. 由残余创面形成引发的哲学思考[J]. 中国烧伤创疡杂志,2000,12(2):62-63.
- [14] 肖芙蓉,贾杰. 大叶煎煎剂体外抗菌活性的研究[J]. 中药药理与临床,1990,6(6):33-35.
- [15] 姜功平,魏俊杰,范平,等. 温泉浴对烧伤残余小创面的治疗作用[J]. 实用医药杂志,2002,19(11):828.
- [16] Edwards R, Harding Kg. Bacteria and wound healing[J]. Curr Opin Infect Dis, 2004, 17(2):91-96.
- [17] Francois P, Tu Quoc PH, Bisognano C. Lack of biofilm contribution to bacterial colonization in an experimental model of foreign body infection by Staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2003, 35(2):135-141.

- [18] Rashid MH, Rumbaugh K, Passador L, et al. Polyphosphate kinase is essential for biofilm development, quorum sensing, and virulence of pseudomonas aeruginosa[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(17):9636-9641.
- [19] Harrison-Halestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, et al. A wound-isolated pseudomonas aeruginosa grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy[J]. Dermatol Surg, 2003, 29(6):631-635.
- [20] Silverstein A, Donatucci CF. Bacterial biofilms and implantable prosthetic devices[J]. Int J Impot Res, 2003, 15(Suppl 5):S150-154.

(2016-09-28 收稿 责任编辑:张文婷)