

复方苦参注射液联合紫杉醇脂质体用于乳腺癌新辅助化疗的疗效与安全性评价

戴玉娜^{1*}, 高照宇¹, 史素芳¹, 何建超¹, 许忠新², 熊南燕², 刘惠民³

¹河北工程大学附属医院乳腺外二科, 河北 邯郸

²河北工程大学医学院, 河北 邯郸

³河北工程大学附属医院病理科, 河北 邯郸

收稿日期: 2024年4月19日; 录用日期: 2024年5月12日; 发布日期: 2024年5月20日

摘要

目的: 探究苦参注射液联合紫杉醇脂质体方案在乳腺癌新辅助化疗中的疗效与安全性。方法: 选取新辅助治疗的60例乳腺癌患者, 随机被分成观察组和对照组, 每组各30例。对照组进行单纯紫杉类药物化疗, 观察组接受同步化疗的基础上加用复方苦参注射液。观察比较两组患者肿瘤消退水平、外周血CEA、CA-153水平、化疗消化道不良反应及生存质量评价。结果: 两组患者临床疗效比较: 观察组临床治疗有效率及稳定率较对照组水平显著提高, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比, 观察组肿瘤标志物CEA、CA-153水平显著下降, 两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃肠道不良反应: 两组患者消化道不良反应比较, 观察组明显低于对照组, 提示苦参注射液对紫杉类药物化疗副作用存在潜在的预防及治疗效果, 结果具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者生存质量评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者生存质量评分均优于治疗前($P < 0.05$), 且观察组各项得分均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 复方苦参注射液联合紫杉醇脂质体方案较单纯使用紫杉醇方案, 在乳腺癌新辅助化疗中可显著提高临床疗效, 并减轻不良反应、有效改善患者的生存质量。

关键词

乳腺癌, 新辅助化疗, 复方苦参注射液, 紫杉醇脂质体, 安全性

Evaluation of the Efficacy and Safety of Compound *Sophora flavescens* Injection Combined with Paclitaxel Liposome in Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

*通讯作者。

文章引用: 戴玉娜, 高照宇, 史素芳, 何建超, 许忠新, 熊南燕, 刘惠民. 复方苦参注射液联合紫杉醇脂质体用于乳腺癌新辅助化疗的疗效与安全性评价[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1165-1170. DOI: 10.12677/acm.2024.1451538

Yuna Dai^{1*}, Zhaoyu Gao¹, Sufang Shi¹, Jianchao He¹, Zhongxin Xu², Nanyan Xiong², Huimin Liu³

¹The Second Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan Hebei

²Medical College, Hebei University of Engineering, Handan Hebei

³Department of Pathology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan Hebei

Received: Apr. 19th, 2024; accepted: May 12th, 2024; published: May 20th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and safety of *Sophora flavescens* injection combined with paclitaxel liposome regimen in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Methods:** A total of 60 patients with breast cancer treated with neoadjuvant therapy were randomly divided into an observation group and a control group, with 30 cases in each group. The control group was treated with taxane chemotherapy alone, and the observation group was treated with compound *Sophora flavescens* injection on the basis of concurrent chemotherapy. The tumor regression level, peripheral blood CEA, CA-153 levels, gastrointestinal adverse reactions and quality of life evaluation were observed and compared between the two groups. **Results:** Comparison of clinical efficacy between the two groups: The effective rate and stable rate of clinical treatment in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of tumor markers CEA and CA-153 in the observation group decreased significantly, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Gastrointestinal adverse reactions:** The gastrointestinal adverse reactions in the observation group were significantly lower than those in the control group, suggesting that Kushen injection had potential preventive and therapeutic effects on the side effects of taxane chemotherapy, and the results were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the quality of life score between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the quality of life scores of the two groups was better than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of the observation group were significantly higher than those of the control group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compound *Sophora flavescens* injection combined with paclitaxel liposome regimen can significantly improve the clinical efficacy, reduce adverse reactions, and effectively improve the quality of life of patients with breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Compound *Sophora flavescens* Injection, Paclitaxel Liposome, Safety

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，发病率占全身各种恶性肿瘤的 7%~10%，已成为威胁妇女健康的主要病因[1]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)是乳腺癌治疗的重要手段之一，已成为

局部晚期乳腺癌患者的首选治疗方案，可以为手术切除争取机会并取得较好的远期疗效[2]。但乳腺癌新辅助化疗的毒副作用会使治疗效果受到局限，并严重影响患者的生存质量。复方苦参注射液(岩舒)主要用于肿瘤疼痛、出血等，有研究表明，复方苦参注射液在改善造血功能、增加机体免疫力等方面表现出明显的作用，同时药代动力学良好，毒副作用低，为肿瘤患者康复提供了可靠手段，有效提高患者的生存质量[3]。本研究为进一步探究苦参注射液联合紫杉醇脂质体方案在乳腺癌新辅助化疗中的疗效与安全性，以探索乳腺癌新辅助化疗新路径，减轻化疗给患者带来的不良反应，提高其生存质量。

2. 方法

2.1. 临床资料与实验方法

临床资料：选取 2022 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日在河北工程大学附属医院乳腺外科进行新辅助化疗的 60 例可手术的原发性女性乳腺癌患者，该 60 例患者随机被分成观察组和对照组，每组各 30 例。纳入标准① 女性，年龄 18~75 岁；② 预计生存期 > 3 月者；③ 进行治疗前，血液学指标、心功能及肾功能可耐受治疗。④ 患者的相关资料需完整，自愿参与本研究的治疗方案观察，在被告知本研究内容的基础上签署知情同意书。排除标准① 未达到准入标准患者；② 无法进行药物治疗患者；③ 药物过敏、精神障碍患者；④ 心功能、肾功能无法耐受者。对照组采用单纯紫杉醇脂质体化疗方案，观察组接受同步化疗的基础上加用复方苦参注射液。患者最大年龄和最小年龄分别为 72 岁、31 岁，中位年龄 48 岁，治疗前均经病理学确诊，化疗前临床分期 II 期 22 例，III 期 38 例，乳腺癌分期按美国肿瘤联合会 AJCC 分期标准(2002 年第 6 版)。观察组和对照之间，2 组患者年龄、病理类型及肿瘤分期等无显著差异($P > 0.05$)，具有可比性。

2.2. 治疗方案

对照组采用紫杉醇脂质体新辅助化疗方法，单纯 T 方案化疗组，用药方案：紫杉醇脂质体 30 mg/m^2 iv d1 3w，4 周期治疗后，观察患者治疗效果和不良反应。观察组患者在对照组治疗方案基础上给予复方苦参注射液(国药准字 Z14021231) 20 mL qd iv ，4 周期治疗后，观察患者治疗效果和不良反应。

2.3. 评价指标

① 临床疗效：在治疗前后分别检测两组患者外周血中 CEA、CA-153，判定标准为下降、稳定和上升。依据肿瘤消退程度的疗效评价分为四个等级：完全缓解(CR, CT 和/或 MRI 未查及病灶，即病灶完全消失；部分缓解 PR, 即病灶体积缩小 50% 以上)；病变稳定(SD, 即病灶体积缩小不到 50% 或增大不超过 25%)；病变进展(PD, 即治疗后病灶体积增大超过 25% 以上)。肿瘤反应被定义为 CR + PR。客观缓解率(ORR, Objective Response Rate)指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例，包括 CR + PR 的病例。以(CR + PR)计算有效率，(CR + PR + SD)计算稳定率[3]。② 不良反应：按照世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性不良反应分度评价标准，每周化疗结束后评价毒性，分为 0~IV 度。③ 生存质量：参照《汉化简版健康调查表》[4]评价，评价指标分别为躯体疼痛、社会功能、活力、总体健康，每一指标总分 10 分，得分越高，表示预后生存质量越好。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 t 检验；计数资料以%表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。(计量资料以均数 \pm 标准差表示并进行正态性检验和方差齐性检验，根据数据分布特征选择配对 t 检验、独立 t 检验、近似 t 检验或秩和检验进行组间组内

比较。计数资料采用卡方检验，等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义， $P > 0.05$ 为差异无统计学意义。)

3. 结果

3.1. 临床疗效比较

根据可测量的瘤体大小评价化疗的治疗水平，与对照组相比，观察组瘤体治疗有效率及稳定率显著高于对照组(表 1)，经秩和检验($Z = -2.280, P < 0.05$)，差异有统计学意义。

Table 1. Comparison of clinical efficacy

表 1. 临床疗效比较

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | 有效率 | 稳定率 | Z | P |
|-----|----|----|----|----|----|-------|-------|--------|-------|
| 观察组 | 30 | 11 | 15 | 3 | 1 | 86.7% | 96.7% | -2.280 | 0.023 |
| 对照组 | 30 | 7 | 9 | 11 | 3 | 53.3% | 90.0% | | |

3.2. 肿瘤标志物 CEA、CA-153 变化水平

两组患者肿瘤标志物水平与化疗前相比均下降，观察组下降水平明显高于对照组，两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。如表 2 所示，经 Wilcoxon 秩和检验，观察组外周血 CEA 下降水平较对照组明显提升($Z = -2.685, P < 0.05$)；观察组外周血 CA-153 水平与对照组相比下降明显，结果有统计学意义($Z = -2.269, P < 0.05$)

Table 2. Tumor marker level

表 2. 肿瘤标志物水平

| 肿瘤标志物 | 组别 | 上升 | 稳定 | 下降 | Z | P |
|--------|-----|----|----|----|--------|-------|
| CEA | 观察组 | 1 | 11 | 18 | -2.685 | 0.007 |
| | 对照组 | 4 | 18 | 8 | | |
| CA-153 | 观察组 | 1 | 10 | 19 | -2.269 | 0.023 |
| | 对照组 | 2 | 18 | 10 | | |

3.3. 消化道不良反应

根据化疗副反应消化道评分标准，对观察组及对照组出现消化道副反应的患者进行分级和评估(表 3)，结果显示观察组消化道副反应严重程度小于实验组，提示苦参注射液对紫杉类药物化疗副反应存在潜在的预防及治疗效果，结果具有统计学意义($Z = -2.140, P < 0.05$)。

Table 3. Gastrointestinal adverse reactions

表 3. 消化道不良反应

| 组别 | 0 度 | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 | Z | P |
|-----|------|-----|------|-------|------|--------|-------|
| 观察组 | 17 例 | 7 例 | 5 例 | 1 例 | 0 例 | -2.140 | 0.032 |
| 对照组 | 6 例 | 9 例 | 12 例 | 2 例 | 1 例 | | |

3.4. 两组患者治疗前后生存质量评分比较

治疗前两组患者生存质量评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者生存质量评分均优于治疗前($P < 0.05$), 在躯体疼痛、社会功能、活力及总体健康等四项生活质量指标中的得分均高于治疗前, 治疗后两组患者生存质量都有所提高, 且观察组各项得分均明显高于对照组(表 4), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

Table 4. Quality of life score

表 4. 生存质量评分

| 组别 | 躯体疼痛 | | 社会功能 | | 活力 | | 总体健康 | |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 6.03 ± 0.79 | 8.7 ± 70.03 | 6.19 ± 0.04 | 9.10 ± 0.43 | 7.02 ± 0.61 | 9.02 ± 0.14 | 6.40 ± 0.30 | 9.29 ± 0.09 |
| 对照组 | 6.02 ± 0.74 | 7.72 ± 0.58 | 6.21 ± 0.06 | 7.18 ± 0.42 | 7.01 ± 0.57 | 7.86 ± 0.22 | 6.38 ± 0.33 | 8.5 ± 0.04 |

4. 讨论

乳腺癌近年来在世界范围内发病率呈逐年上升趋势[5]。新辅助化疗已成为治疗局部晚期乳腺癌的标准治疗, 目前已在临床上广泛应用[6]。紫杉醇是提炼自红豆杉的天然抗肿瘤药物, 广泛用于乳腺癌、卵巢癌、肺癌、头颈部肿瘤等治疗。紫杉醇可以使微管蛋白失去动态平衡, 诱导微管蛋白聚合、微管装配等, 使微管稳定并抑制癌细胞分裂起到抗癌作用[7]。对于乳腺癌的患者出现了淋巴结的转移, 可以通过紫杉醇这种药物来控制, 有一些患者也能够延长生存时间。但紫杉醇脂质体很容易诱发过敏反应的发生, 不仅会增加细胞毒性还会导致患者骨髓抑制, 白细胞下降, 免疫力降低, 可引起患者肌肉、骨骼疼痛, 出现呕吐、腹泻、恶心生存质量差等不良反应发生。中医学认为, 对恶性肿瘤的治疗, 宜扶正培本, 改善患者机体内环境, 减轻化疗对机体免疫功能的抑制及不良反应[8]。复方苦参注射液(CKI), 商品名为岩舒注射液, 是通过药用草本植物苦参(*Radix Sophorae Flavescentis*)和白土苓(*Rhizoma smilacis Glabrae*)制成的混合制剂。其主要化合物组成是苦参碱, 氧化苦参碱及槐定碱等。临床研究表明岩舒注射液与其他化疗药物联合应用, 能够抑制癌痛、增强疗效, 减少化疗药物的不良反应, 并且可以改善生活质量, 提高人体免疫力[9] [10]。现代药理学研究已证实其成苦参碱有提升白细胞、抗感染及抑制肿瘤细胞生长的功能[11]。此类生物碱通过抑制癌细胞脱氧核糖核酸生物合成, 调控癌基因及相关酶来影响肿瘤细胞生长周期及增殖过程, 诱导癌细胞凋亡, 起到抑癌作用[12] [13]。

本研究中, 观察组患者在常规新辅助化疗基础上联合应用复方苦参注射液治疗, 与使用单纯化疗方案的对照组相比, 观察组临床治疗有效率及稳定率明显高于对照组, 同时观察组较对照组乳腺癌病理缓解率更高, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在判断预后的肿瘤标志物方面, 观察组与对照组相比, 观察组乳腺癌特异性指标 CEA 及 CA-153 水平较对照组显著下降($P < 0.05$)。应用紫杉类药物进行乳腺癌新辅助治疗往往会为患者带来较为严重的胃肠道不良反应, 影响患者的生存质量, 在本实验中, 在单纯紫杉药物治疗基础上加上苦参注射液的观察组出现消化道不良反应的数量及严重程度明显低于对照组($P < 0.05$), 同时治疗前两组患者生存质量评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者生存质量评分均优于治疗前($P < 0.05$), 且观察组各项得分均明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。这些结果显示, 复方苦参注射液联合紫杉醇脂质体用于乳腺癌新辅助化疗可以提高中晚期乳腺癌的临床疗效, 并能有效缓解癌痛和降低患者在新辅助化疗过程中产生的恶心、呕吐等不良反应, 对机体有良好的保护功能, 提高了患者的化疗耐受性和生存质量, 有利于化疗顺利进行, 为后期综合治疗奠定

了基础, 值得在临床中推广应用。但同时, 虽然已有充分的数据支持其疗效, 但复方苦参注射液在临床中的应用形式与实验中常用的苦参生物碱有所区别, 对于成分更为复杂的复方苦参注射液是否有更多的作用机制和潜在风险还需要更多和进一步的临床研究支持。

参考文献

- [1] 孙小慧, 游蓉丽, 李志远, 等. 复方苦参注射液(岩舒)联合新辅助化疗对中晚期乳腺癌患者临床疗效、血清肿瘤标志物及不良反应的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(8): 1670-1673.
- [2] 李凡, 任国胜. 乳腺癌诊治现状与展望[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26(12): 1393-1397.
- [3] 董俊, 晏菲, 邓洁, 等. 复方苦参注射液抗肿瘤机制及其临床应用进展[J]. 天津药学, 2019, 31(1): 71-74.
- [4] Manitz, J., Kan-Dobrosky, N., Buchner, H., et al. (2022) Estimands for Overall Survival in Clinical Trials with Treatment Switching in Oncology. *Pharmaceutical Statistics*, 21, 150-162. <https://doi.org/10.1002/pst.2158>
- [5] 张盼, 王晓东, 李博, 耿刚. 乳腺癌癌因性疲乏相关性因素探讨[J]. 新疆中医药, 2023, 41(4): 115-119.
- [6] 乔亚梅, 董新芬. 超声对乳腺癌患者术前分期的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2017, 10(32): 1638-1640.
- [7] 施赛健, 张文, 厉廷有, 等. 抗肿瘤多药耐药微管蛋白调节剂的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(5): 385-393+397.
- [8] 鞠仙莉, 袁修学, 阎红琳, 袁静萍. 乳腺癌新辅助化疗疗效预测指标的研究进展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2023, 32(3): 323-327.
- [9] 田太华. 复方苦参注射液联合新辅助化疗治疗乳腺癌的价值研究[J]. 中国农村卫生, 2021, 13(11): 54-55+57.
- [10] 许天兴, 蔡景辉, 宋建宁. 258 例肿瘤患者中医治疗疗效观察[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(7): 19+21.
- [11] 王俊壹, 李柳, 沈卫星, 吴勉华, 周仲瑛, 程海波. 恶性肿瘤中西医结合治疗模式探索[J]. 南京中医药大学学报, 2024(3): 217-222.
- [12] 齐元琳, 尹传华, 李辉, 王利宁, 钟延法, 李克明, 伦志彩, 张晓云, 刘永涛, 张相珍, 袁从芳. 苦参碱逆转肿瘤多药耐药及抑制侵袭转移的研究进展[J]. 中外医学研究, 2022, 20(21): 177-180.
- [13] 许文婧, 周波, 高丽萍. 苦参素抗肿瘤及减轻放化疗不良反应的研究进展[J]. 中医临床研究, 2020, 12(17): 141-144.