

西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌临床研究

牟微娜¹, 邵琰², 李肖亮¹

1. 台州市立医院中西医结合科, 浙江 台州 318000; 2. 台州市中心医院急诊科, 浙江 台州 318000

【摘要】目的: 观察西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗表皮生长因子受体2 (Her-2) 阳性晚期乳腺癌临床疗效及对血清癌胚抗原 (CEA)、糖链抗原 153 (CA153) 的影响。**方法:** 选取 86 例 Her-2 阳性晚期乳腺癌患者为研究对象, 按随机数字表法分为对照组及观察组各 43 例。对照组给予曲妥珠单抗, 观察组在对照组基础上加用西黄胶囊。比较 2 组临床疗效及不良反应发生率, 比较 2 组治疗前后中医证候评分、血清 CEA、CA153 水平、免疫功能的变化。**结果:** 治疗后, 2 组情志抑郁 (或性情急躁)、胸闷胁胀、潮热多汗、面色苍白、苔薄中医证候评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 观察组上述 5 项中医证候评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组临床疗效总有效率为 76.74%, 对照组为 51.16%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 CEA、CA153 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组免疫球蛋白 (Ig) A、IgM、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标值均较治疗前上升, CD8⁺ 指标值均较治疗前下降, 观察组 IgA、IgM、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标值均高于对照组, CD8⁺ 指标值低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组头晕头痛、消化道症状、心脏毒性、肝肾损伤、骨髓抑制等不良反应发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌能提高临床疗效, 改善机体免疫功能, 提高预后, 用药安全性高。

【关键词】 晚期乳腺癌; 西黄胶囊; 曲妥珠单抗; 表皮生长因子受体 2; 癌胚抗原

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 03-0163-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.03.036

Clinical Study on Xihuang Capsules Combined with Trastuzumab for Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer

MOU Weina, SHAO Yan, LI Xiaoliang

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Xihuang Capsules combined with Trastuzumab for epidermal growth factor receptor 2 (Her-2)-positive advanced breast cancer and its effects on carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 153 (CA153) in serum. **Methods:** A total of 86 cases of patients with Her-2-positive advanced breast cancer were selected as the study objects, and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 43 cases in each group. The control group was treated with Trastuzumab, and the observation group was treated with Xihuang Capsules combined with Trastuzumab. Clinical effects and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The changes in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, the levels of CEA and CA153 in serum, and the immune function before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the TCM syndrome scores

【收稿日期】 2021-11-17

【修回日期】 2022-11-25

【作者简介】 牟微娜 (1987-), 女, 主治中医师, E-mail: 156660019@qq.com。

including emotional depression (or irritability), chest oppression and rib-side distension, tidal fever and profuse sweating, pale complexion, and thin coating in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above 5 TCM syndrome scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate of clinical effect was 76.74% in the observation group and 51.16% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA and CA153 in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the index values of immunoglobulin (Ig)A, IgM, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the index values of $CD8^+$ were decreased when compared with those before treatment; the index values of IgA, IgM, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those in the control group, and the index value of $CD8^+$ was lower than that in the control group; differences were significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions including dizziness and headache, digestive tract symptoms, cardiotoxicity, liver and kidney damage, and bone marrow depression in the observation group was lower than that in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xihuang Capsules combined with Trastuzumab for Her-2-positive advanced breast cancer can improve the clinical effect, the immune function of body and prognosis, with high medication safety.

Keywords: Advanced breast cancer; Xihuang Capsules; Trastuzumab; Epidermal growth factor receptor 2; Carcinoembryonic antigen

乳腺癌为女性常见多发疾病,早期缺乏典型临床症状,大部分患者出现症状就诊时已为中晚期,严重威胁女性身体健康。既往研究证实,表皮生长因子受体 2(Her-2)过度表达为乳腺癌预后不良的危险因素,大于 20%的晚期乳腺癌患者 Her-2 呈阳性^[1]。临床常选择肿瘤靶向药物治疗,曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌患者可抑制肿瘤细胞,但是存在心脏毒性,部分患者耐药性差^[2]。乳腺癌归属于中医乳岩、乳石痈等范畴,气虚、气滞为本,瘀血、痰浊为标。西黄胶囊为纯中药制剂,含牛黄、麝香等提取物,有效清热解毒、活血化瘀^[3]。癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 153(CA153)为判断肿瘤存在、生长的临床常用血清肿瘤标志物,目前西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌,对血清 CEA、CA153 的改善作用尚无足够研究证据。本研究观察西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌临床疗效及对血清 CEA、CA153 的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 患者症状及临床病理组织活检诊断均符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)》^[4]中晚期乳腺癌的诊断标准。

1.2 辨证标准 符合肝郁痰凝型辨证标准^[5]。主症:情志抑郁,或性情急躁,胸闷胁胀,或伴经前期乳房作胀或腹胀,乳房部肿块皮色不变;次症:潮热多汗,面色苍白;舌脉诊:舌质紫暗或有瘀点、苔薄,脉弦。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;免疫组织染色显示 Her-2 标记物表达呈阳性;预计生存期 > 3 个月;患者及其家属均签署知情同意书。

1.4 排除标准 严重器质性心肝肺肾功能不全疾病;近期接受过乳腺癌相关治疗;合并其他恶性肿瘤;血液系统、自身免疫系统、代谢障碍;合并药物禁忌证。

1.5 一般资料 选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月台州市立医院收治的 86 例晚期乳腺癌患者,按随机数

字表法分为对照组及观察组各 43 例。对照组年龄 35~71 岁, 平均(50.15±5.19)岁; 病程 4~9 年, 平均(6.30±2.18)年; 平均肿瘤直径(4.61±1.22)cm; 肿瘤分期: III 期 31 例, IV 期 12 例; Her-2(+)5 例, Her-2(++)17 例, Her-2(+++)21 例。观察组年龄 36~68 岁, 平均(50.13±5.21)岁; 病程 3~9 年, 平均(6.26±2.17)年; 平均肿瘤直径(4.62±1.25)cm; 肿瘤分期: III 期 32 例, IV 期 11 例; Her-2(+)6 例, Her-2(++)17 例, Her-2(+++)20 例。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予注射用曲妥珠单抗(Genentech Inc., 注册证号 S20060026), 初次负荷量为 4 mg/kg, 90 min 内静脉输入, 每周用量为 2 mg/kg。

2.2 观察组 在对照组基础上加用西黄胶囊(河北万邦复临药业有限公司, 国药准字 Z20153041, 规格: 0.25 g)口服, 每次 4~8 粒, 每天 2 次。

4 周为 1 个疗程, 2 组均连续治疗 4 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。比较 2 组治疗前后中医证候评分, 包括情志抑郁(或性情急躁)、胸闷胁胀、潮热多汗、面色苍白、苔薄, 评分为 0~6 分, 分数越高代表症状越严重^[5]。②临床疗效。③血清 CEA、CA153 水平。于治疗前后抽取 2 组 5 mL 清晨空腹外周静脉血, 3 000 r/min(离心半径 6 cm)离心 30 min 取上清液, 采用 DX-800i 化学发光仪(美国贝克曼公司)以化学发光免疫法检测血清 CEA、CA153 水平, 严格按照试剂盒说明书操作。血清 CEA>6 ng/mL 为阳性, CA153>28 U/mL 为阳

性。④免疫功能。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测免疫球蛋白(Ig)A、IgM 水平, 静脉血加入肝素钠行抗凝处理裂解红细胞后, 采用美国 BD 公司 FACSCalibur 流式细胞仪检测全血标本中 CD4⁺、CD8⁺ 比例, 计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 操作严格按试剂盒说明书进行。⑤不良反应。包括头晕头痛、消化道症状、心脏毒性、肝肾损伤、骨髓抑制等, 比较 2 组不良反应发生率。

3.2 统计学方法 应用 SPSS24.0 统计学软件进行分析处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较用配对样本 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 完全缓解(CR): 中医症状和体征、肿瘤病灶消失, 血清肿瘤标志物水平正常, 且维持≥4 周; 部分缓解(PR): 中医症状和体征改善, 肿瘤病灶缩小率≥50%, 肿瘤标志物水平下降率>75%, 维持≥4 周; 稳定(SD): 肿瘤病灶缩小率<50%或增大率<25%, 肿瘤标志物水平下降 25%~75%; 进展(PD): 中医症状和体征无变化, 肿瘤病灶体积增大率>25%或有新病灶出现^[6]。总有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。

4.2 2 组治疗前后中医证候评分比较 见表 1。治疗前, 2 组中医证候各项评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组情志抑郁(或性情急躁)、胸闷胁胀、潮热多汗、面色苍白、苔薄中医证候评分均较治疗前下降($P<0.05$), 观察组上述 5 项中医证候评分均低于对照组($P<0.05$)。

表 1 2 组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	时间	例数	情志抑郁(或性情急躁)	胸闷胁胀	潮热多汗	面色苍白	苔薄
对照组	治疗前	43	5.21±0.62	5.13±0.55	4.77±0.44	4.61±0.40	4.31±0.38
	治疗后	43	2.78±0.31 ^①	2.33±0.29 ^①	1.78±0.30 ^①	1.71±0.28 ^①	1.45±0.23 ^①
观察组	治疗前	43	5.23±0.64	5.15±0.54	4.78±0.45	4.62±0.39	4.30±0.37
	治疗后	43	1.58±0.20 ^{①②}	1.35±0.21 ^{①②}	0.89±0.25 ^{①②}	0.83±0.18 ^{①②}	0.77±0.16 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.3 2 组临床疗效比较 见表 2。治疗后, 观察组总有效率为 76.74%, 对照组为 51.16%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.4 2 组治疗前后血清 CEA、CA153 水平比较 见

表 3。治疗前, 2 组血清 CEA、CA153 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组血清 CEA、CA153 水平均较治疗前下降($P<0.05$), 观察组低于对照组($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后免疫功能指标比较 见表4。治疗前,2组各免疫功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组 IgA、IgM、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺指标值均较治疗前上升,CD8⁺指标值均较治疗前下降,观察组 IgA、IgM、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺指标值均高于对照组,CD8⁺指标值低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.6 2组不良反应比较 见表5。观察组头晕头痛、消化道症状、心脏毒性、肝肾损伤、骨髓抑制等不良反应发生率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组临床疗效比较

例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	43	7(16.27)	15(34.88)	12(27.90)	9(20.93)	22(51.16)
观察组	43	16(37.20)	17(39.53)	7(16.27)	3(6.97)	33(76.74) ^①

注:①与对照组比较, $P<0.05$ 表3 2组治疗前后血清 CEA、CA153 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CEA(ng/L)	CA153(U/mL)
对照组	治疗前	43	13.37 $\pm$ 4.37	50.26 $\pm$ 10.31
	治疗后	43	7.56 $\pm$ 2.17 ^①	26.55 $\pm$ 5.67 ^①
观察组	治疗前	43	14.41 $\pm$ 4.31	50.23 $\pm$ 10.29
	治疗后	43	2.44 $\pm$ 1.15 ^{①②}	9.02 $\pm$ 2.13 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 表4 2组治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	IgA(g/L)	IgM(g/L)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	治疗前	43	2.73 $\pm$ 0.68	1.53 $\pm$ 0.22	36.23 $\pm$ 3.17	28.13 $\pm$ 3.30	1.28 $\pm$ 0.21
	治疗后	43	3.29 $\pm$ 0.71 ^①	1.99 $\pm$ 0.51 ^①	40.88 $\pm$ 5.11 ^①	26.27 $\pm$ 3.09 ^①	1.55 $\pm$ 0.43 ^①
观察组	治疗前	43	2.75 $\pm$ 0.64	1.54 $\pm$ 0.21	36.22 $\pm$ 3.19	28.15 $\pm$ 3.32	1.28 $\pm$ 0.22
	治疗后	43	3.78 $\pm$ 0.89 ^{①②}	2.50 $\pm$ 0.87 ^{①②}	47.34 $\pm$ 6.44 ^{①②}	24.07 $\pm$ 1.25 ^{①②}	1.96 $\pm$ 0.71 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表5 2组不良反应比较

例(%)

组别	例数	头晕头痛	消化道症状	心脏毒性	肝肾损伤	骨髓抑制
对照组	43	19(44.18)	15(34.88)	11(25.58)	6(13.95)	10(23.25)
观察组	43	9(20.93) ^①	7(16.27) ^①	3(6.97) ^①	2(4.65) ^①	3(6.97) ^①

注:①与对照组比较, $P<0.05$

5 讨论

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤,患者免疫系统损伤,机体免疫力降低,癌细胞不能及时清理以致堆积、扩散,其和环境、生活方式、工作压力有关,且逐渐年轻化。乳腺癌患者可分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Basal-like、Her-2 表达过度型,不同分子亚型患者治疗方法不同,预后不同,所以确定分型标准,利于诊断、治疗乳腺癌,提高疗效。Her-2 为 17q12 号染色体上的跨膜蛋白,激活后可促进肿瘤细胞生长增殖、加快肿瘤血管、淋巴管新生,监测 Her-2 可评估乳腺癌预后,为肿瘤靶向治疗药物选择的重要靶点。正常乳腺癌组织 Her-2 呈阴性或低表达,部分乳腺癌患者 Her-2 呈阳性或过度表达,Her-2 阳性提示乳腺癌细胞过度表达或扩增、病情迅速进展,晚期乳腺癌患者手术治疗无效,对常规放、化疗不敏感,化疗缓解期短、内分

泌疗效差^[7]。

曲妥珠单抗为重组 DNA 人源性 IgG 型单克隆抗体,可以有选择性地结合 P185 糖蛋白,由 Her-2 基因调控,为以 Her-2 原癌基因为靶点的治疗药物,多用于治疗实体瘤。阻止肿瘤细胞下游信号传递,使 Her-2 受体蛋白降解速度加快,避免肿瘤细胞增殖和血管生成;抗体介导细胞毒性,和癌细胞特异性结合,诱导杀死乳腺癌细胞,缩小肿瘤体积,以控制病情;但安全性低,存在心脏毒性,需和其他药物配合应用,进一步提高疗效。

中医标本兼治,可缓解 Her-2 阳性晚期乳腺癌病情进展,毒副作用轻。西黄胶囊可干扰细胞,诱导乳腺癌细胞凋亡,缩小肿瘤体积;调节免疫功能,缓解症状;阻碍内皮细胞增殖和生成新血管,阻断癌细胞营养供应链,促进肿瘤细胞凋亡^[8]。本研究结果显示,治疗后 2 组情志抑郁(或性情急躁)、胸闷胁胀、潮热多汗、面色苍白、苔薄等中医证候评分均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);与对照组(51.62%)相比,观察组治疗总有效率(76.74%)更高($P<0.05$),提示西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌疗效显著,可降低中医证候评

分。乳腺癌基本病机为本虚标实、虚实相兼,患者肾气不足、气血亏虚,邪毒蕴结、肝郁气滞、脾虚痰凝,气血瘀阻、脏腑失调,浊邪积聚,久发为肿瘤^[2]。本研究患者为肝郁痰凝证型,水湿凝聚、脉络瘀阻为痰,癌毒内生、血气凝滞为瘀,癌毒和痰、瘀互结;晚期乳腺癌患者精神萎靡,形体消瘦,肿块大,破溃糜烂。治疗应以补益肝肾、活血化痰、消肿散结为主,增强免疫力。西黄胶囊由古方犀黄丸改进而来,麝香开经行气、散瘀通络、消痈疽肿毒,没药、乳香可止痛消肿、行气、活血祛瘀,牛黄清热散结、化痰解毒、消肿止痛,共奏清热解毒、止痛化痰、软坚豁痰之效,有效解毒、抗炎、镇痛^[9]。CA153为乳腺癌细胞内的糖蛋白,通过乳腺癌细胞释放进入血液循环,>100 U/mL提示为转移性病变,为非特异性指标,多联合其他指标检测;CEA为具有胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,位于从内胚层细胞分化的癌症细胞表面,通过细胞膜分泌进入周围体液,也是广谱肿瘤标志物。研究表明,乳腺癌患者血清CA153、CEA水平升高,其水平与细胞癌变发生、发展、浸润、转移有关,可纳入乳腺癌患者预后、复发的预测指标^[10]。本研究结果显示,治疗后观察组和对照组血清CEA、CA153水平均降低,观察组低于对照组($P<0.05$),提示西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗Her-2阳性晚期乳腺癌可有效降低抗原类分子标记物血清CEA、CA153水平。免疫细胞、细胞因子组成免疫调节系统,识别、杀灭异常增殖细胞,起到抗肿瘤的免疫作用,乳腺癌患者伴有T淋巴细胞浸润,T淋巴细胞亚群比例失衡,存在免疫抑制。T淋巴细胞为细胞免疫效应细胞,CD4⁺为辅助性T细胞表面标志,促进其他免疫细胞分化和成熟,CD8⁺为细胞毒性T细胞表面标志,可破坏异常细胞;Ig由网状内皮系统成熟浆细胞合成;Ig、CD4⁺/CD8⁺均可反映机体免疫功能状态^[11]。本研究结果显示,治疗后观察组和对照组患者IgA、IgG、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均上升,CD8⁺下降,观察组IgA、IgG、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺低于对照组($P<0.05$),提示西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗

可培本固原,促进淋巴细胞生成,改善机体免疫功能。本研究结果显示,观察组头晕头痛、消化道症状、心脏毒性、肝肾损伤、骨髓抑制等不良反应发生率均低于对照组($P<0.05$),提示西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗可降低不良反应发生率。西黄胶囊安全性好,对机体毒副反应小。

综上,西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗Her-2阳性晚期乳腺癌能提高临床疗效,改善机体免疫功能,改善预后,用药安全性高。

[参考文献]

- [1] 张洋,刘晓菲,朱晴,等.加味生脉饮对HER-2阳性乳腺癌赫赛汀所致心脏毒性防治作用研究[J].现代中西医结合杂志,2020,29(24):2640-2643.
- [2] 张至惠,胡述博,王志峰,等.补肾活血汤联合曲妥珠单抗治疗Her-2阳性晚期乳腺癌临床疗效及对患者免疫功能的影响[J].世界中医药,2019,14(4):993-996.
- [3] 仇克萍,徐力.乳腺癌中医体质与分子分型相关基因的关联性研究[J].中医药信息,2019,36(4):56-59.
- [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治指南与规范(2015版)[J].中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.
- [5] 曾玉珠.200例乳腺癌中医证型分布及用药规律的探讨[D].北京:中国中医科学院,2007:100-103.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:238-253.
- [7] 赵敏,戴成燕,丁平,等.曲妥珠单抗联合TC化疗对HER-2阳性晚期乳腺癌外周血及预后影响[J].现代肿瘤医学,2020,28(14):2431-2435.
- [8] 吾建香,王德华.西黄胶囊联合TEC化疗方案治疗Ⅲ期乳腺癌临床研究及对免疫功能的影响[J].新中医,2020,52(12):117-119.
- [9] 周璇,廖盼丽,吴文英,等.西黄胶囊联合GP方案对中晚期乳腺癌患者血清TNF- α ,VEGF,MMP-2,MMP-9水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(23):4525-4528.
- [10] 张晓宇,李泽钊,白杰,等.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[J].中草药,2020,51(24):6324-6327.
- [11] 王志清,黄莉,张建国,等.乳腺钼靶联合超声和CA153、CEA、CA125在早期乳腺浸润性导管癌中的应用[J].临床与病理杂志,2021,41(3):554-560.

(责任编辑:吴凌,郭雨驰)