

扶正益气方联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌临床研究

孙亚飞, 王振, 何苗

驻马店市中心医院, 河南 驻马店 463000

[摘要] 目的: 观察扶正益气方联合曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性乳腺癌的临床疗效。方法: 对 75 例 HER-2 阳性乳腺癌患者进行回顾性研究, 根据治疗方案分为中医联合组 39 例和对照组 36 例。对照组给予多柔比星脂质体+多西他赛+紫杉醇+曲妥珠单抗静脉注射治疗, 中医联合组在对照组基础上联合扶正益气方治疗, 疗程均为 18 周。比较 2 组患者疗程结束后肿瘤复发和转移情况、无病生存期, 比较 2 组治疗前后中医证候积分、癌症治疗功能评分 (FACT-G) 和血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 153 (CA153) 含量。结果: 中医联合组 (完全缓解+部分缓解) 率 58.97%, 高于对照组 44.44% ($P<0.05$)。治疗前, 2 组中医证候积分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 2 组中医证候积分均降低 ($P<0.05$), 且中医联合组低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后中医联合组无病生存期长于对照组 ($P<0.05$)。治疗前, 2 组 FACT-G 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 2 组 FACT-G 评分均降低 ($P<0.05$), 且中医联合组低于对照组 ($P<0.05$)。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 水平均降低 ($P<0.05$), 且中医联合组低于对照组 ($P<0.05$)。结论: 扶正益气方联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌有助于延长患者术后无病生存期, 延缓病情, 提高患者生活质量。

[关键词] HER-2 阳性乳腺癌; 扶正益气方; 曲妥珠单抗; 无病生存期; 生活质量

[中图分类号] R737.9; R273 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 11-0160-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.11.029

Clinical Study on Fuzheng Yiqi Prescription Combined with Trastuzumab for HER-2 Positive Breast Cancer

SUN Yafei, WANG Zhen, HE Miao

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Fuzheng Yiqi Formula Prescription with Trastuzumab for human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive breast cancer. **Methods:** A total of 75 cases of patients with HER-2 positive breast cancer were retrospectively studied and divided into the Chinese medicine combination group and the control group according to the treatment plan, with 39 and 36 cases in each group respectively. The control group was treated with intravenous injection with Doxorubicin Liposome, Docetaxel, Paclitaxel, and Trastuzumab, and the Chinese medicine combination group was additionally treated with Fuzheng Yiqi Prescription based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 18 weeks. The recurrence and metastasis of tumor, and the disease-free survival after treatment were compared between the two groups. Traditional Chinese medicine syndrome (TCM) scores, Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G), and the contents of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 153 (CA153) in serum in the two groups were compared before and after treatment. **Results:** The rate of complete remission (CR) and partial remission (PR) was 58.97% in the Chinese medicine combination group, higher than that of 44.44% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the

[收稿日期] 2021-09-15

[修回日期] 2023-03-22

[作者简介] 孙亚飞 (1986-), 女, 主治医师, E-mail: mofei20012021@163.com。

comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the score in the Chinese medicine combination group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the disease-free survival time in the Chinese medicine combination group was longer than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of FACT-G scores between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, FACT-G scores in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the score in the Chinese medicine combination group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of CEA and CA153 in serum between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CEA and CA153 in serum in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels in the Chinese medicine combination group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Yiqi Prescription combined with Trastuzumab for HER-2 positive breast cancer can prolong the postoperative disease-free survival, postpone the disease, and improve the quality of life of patients.

Keywords: HER-2 positive breast cancer; Fuzheng Yiqi Prescription; Trastuzumab; Disease-free survival; Quality of life

早中期乳腺癌患者首选手术治疗, 术后根据病理检查结果可分为多种亚型, 不同亚型术后采取不同的辅助治疗方案。其中人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性是人表皮生长因子受体 2 过度表达的一类亚型, 其发生率约 20%^[1]。曲妥珠单抗作为人表皮生长因子受体-2(HER-2)靶向药物, 可有效改善临床疗效, 提高无进展生存率和总生存率。中医治疗癌症有丰富的经验, 乳腺癌患者术后通常脏腑气血功能紊乱, 因此益气养血、扶正固本的治疗方法有较好的疗效。本研究观察扶正益气方联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌对患者术后无病生存期及生活质量的影响, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2020》^[2]中的标准。首诊有乳腺肿块, 肿块多为单发, 质硬, 表面较粗糙且边缘界限不规则, 多数患者无痛感, 少数患者肿块可有不同程度的刺痛或隐痛; 非妊娠期或停止哺乳半年以上仍有乳头溢液; 可见“酒窝征”“橘皮样改变”的皮肤改变体征; 可有乳头皮肤瘙痒、破溃、糜烂、灼痛等异常症状; 经乳腺 X 线检查、乳腺超声或乳腺磁共振等影像学证实。HER-2 阳性标准参考美国临床肿瘤学会(ASCO)/美国病理学家学会(CAP)发布的乳腺癌 HER-2 检测指南^[3]。经免疫组织化学检查表明

HER-2 蛋白存在过表达, HER-2 免疫组化积分阳性(3+)或(2+), 且荧光原位杂交检测(FISH)表达阳性。

1.2 辨证标准 参考《肿瘤中医诊疗指南》^[4]中乳腺癌气血两虚证的辨证标准。症见: 乳房肿块, 与胸壁粘连, 推之不动, 头晕目眩, 气短乏力, 面色苍白, 消瘦纳呆; 舌淡, 脉沉细无力。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准; 原发肿瘤最大径 ≤ 2 cm 的患者; 初发、单侧乳腺癌患者并于驻马店市中心医院行乳腺癌根治术; 参与研究前未行相关辅助治疗的患者; 临床资料记录完整者。

1.4 排除标准 合并严重器官衰竭、内分泌疾病、心脑血管疾病、凝血功能障碍等不适合参与本次研究的疾病; 混合其他组织学类型的乳腺癌患者; 用药依从性较差的患者; 对中药治疗过敏的患者。

1.5 一般资料 选取 2019 年 6 月—2021 年 6 月于驻马店市中心医院妇科住院治疗的 75 例乳腺癌患者纳入本次回顾性分析研究。根据治疗方案分为中医联合组 39 例和对照组 36 例。中医联合组年龄 43~57 岁, 平均(50.45 $\pm$ 7.88)岁; 肿瘤分期: II 期 14 例, III 期 25 例。对照组年龄 44~58 岁, 平均(51.42 $\pm$ 7.69)岁; 肿瘤分期: II 期 10 例, III 期 26 例。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经驻马店市中心医院医学伦理委员

会审查通过(2020-04-KY002)。

2 治疗方法

2.1 对照组 行辅助化疗方案联合靶向治疗。给予盐酸多柔比星脂质体注射液(常州金远药业制造有限公司, 国药准字 H20123273, 规格 10 mL: 20 mg) 40 mg/m²+多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20080366, 规格 1.5 mL: 60 mg) 75 mg/m²+紫杉醇注射液(上海上药新亚药业有限公司, 国药准字 H20113538, 规格 5 mL: 30 mg) 175 mg/m²+注射用曲妥珠单抗(上海复宏汉霖生物制药有限公司, 国药准字 S20217019, 规格: 60 mg/瓶), 首次剂量为 8 mg/kg, 维持剂量为 6 mg/kg, 静脉注射。每周治疗 1 次, 21 d 为 1 个疗程, 连续治疗 6 个疗程。

2.2 中医联合组 在对照组基础上服用扶正益气方。处方: 党参、丹参各 15 g, 白术 10 g, 茯苓、熟地黄、鹿角霜各 8 g, 川芎、黄芪、白花蛇舌草各 20 g, 炙甘草 6 g。由驻马店市中心医院中药房统一煎药。每天 1 剂, 水煎取汁 250 mL, 分早晚 2 次温服。连续用药 6 d 停药 1 d, 连续治疗 18 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。治疗前后根据 2 组胸胁胀痛、头晕目眩、气短乏力、面色苍白、消瘦纳呆等中医症状严重程度分别计 0、1、2、3 分, 总分 15 分, 总分越低则症状改善越好。③无病生存期。患者从首次用药到观察到疾病进展或死亡的时间。④癌症治疗功能评价量表(FACT-G)评分^[5]。评估 2 组治疗前后生活质量, FACT-G 量表包含生理状况、社会/家庭状况、情感状况、功能状况 4 个领域的评估, 共 27 个条目, 总分 108 分, FACT-G 评分越低则患者生活质量越高。⑤血清肿瘤标志物水平。治疗前后采用酶联免疫吸附法检测 2 组癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 153(CA153)水平。

3.2 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用成组 *t* 检验, 同组治疗前后比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以百分比(%)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 根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)》^[6]中 RECIST 评价标准拟定。完全缓解(CR): 可测量病灶全部消失; 部分缓

解(PR): 可测量病灶直径之和减少超过 30%; 疾病稳定(SD): 可测量病灶直径之和增加未至 PD 标准或减少未至 PR 标准; 疾病进展(PD): 可测量病灶直径之和增加超过 20%。以 CR 和 PR 为治疗有效判定标准。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。中医联合组(CR+PR)率 58.97%, 高于对照组 44.44%(*P* < 0.05)。

表 1 2 组临床疗效比较						例
组别	例数	CR	PR	SD	PD	(CR+PR)率(%)
对照组	36	2	14	13	7	44.44
中医联合组	39	4	19	10	3	58.97
χ^2 值						3.921
<i>P</i> 值						0.048

4.3 2 组治疗前后中医证候积分比较 见表 2。治疗前, 2 组中医证候积分比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05); 治疗后, 2 组中医证候积分均降低(*P* < 0.05), 且中医联合组低于对照组(*P* < 0.05)。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)						分
组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i>	
对照组	36	10.25 ± 2.32	7.63 ± 2.15	4.970	< 0.001	
中医联合组	39	10.10 ± 2.48	6.50 ± 1.88	6.940	< 0.001	
<i>t</i> 值		0.270	2.428			
<i>P</i> 值		0.788	0.018			

4.4 2 组无病生存期比较 见表 3。治疗后中医联合组无病生存期长于对照组(*P* < 0.05)。

表 3 2 组无病生存期比较($\bar{x} \pm s$)					年
项目	对照组(<i>n</i> =36)	中医联合组(<i>n</i> =39)	<i>t</i> 值	<i>P</i>	
无病生存期	3.59 ± 0.65	3.94 ± 0.71	2.221	0.029	

4.5 2 组治疗前后 FACT-G 评分比较 见表 4。治疗前, 2 组 FACT-G 评分比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05); 治疗后, 2 组 FACT-G 评分均降低(*P* < 0.05), 且中医联合组低于对照组(*P* < 0.05)。

表 4 2 组治疗前后 FACT-G 评分比较($\bar{x} \pm s$)						分
组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i>	
对照组	36	63.57 ± 11.44	42.71 ± 8.96	8.613	< 0.001	
中医联合组	39	65.64 ± 10.53	34.19 ± 8.35	14.041	< 0.001	
<i>t</i> 值		0.816	4.263			
<i>P</i> 值		0.417	< 0.001			

4.6 2 组治疗前后血清 CEA、CA153 水平比较 见表 5。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水平均降低($P<0.05$)，且中医联合组低于对照组($P<0.05$)。

表5 2组治疗前后血清CEA、CA153水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CEA(ng/mL)		CA153(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	1.79±0.43	1.50±0.41 ^①	11.95±2.49	10.05±1.73 ^①
中医联合组	39	1.85±0.45	1.32±0.35 ^①	12.13±2.64	9.16±1.58 ^①
<i>t</i> 值		0.589	2.050	0.303	2.329
<i>P</i> 值		0.557	0.044	0.763	0.023

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$

5 讨论

西医治疗乳腺癌的首选治疗方案为乳腺癌根治术以及术后的内分泌治疗、放化疗等辅助方案。HER-2阳性乳腺癌患者肿瘤细胞组织学分化低而恶性程度高，预后较差，环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤的化疗方案治疗不敏感。曲妥珠单抗作为一类基因靶向药物，可结合到HER-2蛋白酪氨酸酶受体的细胞外部位进而发挥抗肿瘤效应。研究表明，曲妥珠单抗对于HER-2阳性乳腺癌的治疗有效率可达15%~24%^[7]，其对乳腺癌的术后复发也有较好的抑制疗效^[8-9]。

乳腺癌的发生与七情内伤、冲任失调、虚损、外邪等有关，本质病机在于由虚致实、虚实夹杂的过程。患者正气虚弱，无以抵御外邪，免疫功能下降，外邪侵体后致使气滞痰浊、血瘀凝滞乳络，结成癌毒，加之手术、化疗等治疗伐进一步耗损气血，加重气虚，导致癌毒发展迅速。脾胃为后天之本，气血生化之源，扶正固本、补益脾胃、调节脏腑对于乳腺癌的治疗具有重要意义。扶正益气方中黄芪、党参为益气健脾药，黄芪补气固表，党参补中益气、养血生津，二药合用，脾胃之气通达则气血生化有源，充养脏腑经络，滋养先天，扶助人体正气，增强卫外功能。白术、茯苓、熟地黄为臣药，茯苓、白术常合用以益气健脾、除湿消肿，熟地黄滋阴补血，共奏益气养阴、活血消肿之效。佐之白花蛇舌草清热解毒、利湿通淋，丹参、川芎活血祛瘀、凉血消痈，鹿角霜收敛止血。炙甘草调和诸药药性。全方以扶正固本、益气补血为主，化瘀解毒为辅，标本兼治。现代药理研究表明，白花蛇舌草有抗炎、抗肿瘤效应^[10]；党参多糖可改善Th1/Th2免疫失衡并促进免疫细胞的活化和增殖，进而改善免疫功能^[11]。

本研究结果表明，中医联合组(CR+PR)率高于对照组，说明扶正益气方联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌患者疗效较好，有助于控制肿瘤病情发展。治疗后中医联合组中医证候积分低于对照组，说明扶正益气方有助于缓解乳腺癌患者各项中医临床症状。治疗后中医联合组血清CEA、CA153水平低于对照组，说明扶正益气方可降低血清肿瘤标志物含量，缓解癌症病情发展。中医联合组无病生存期长于对照组，说明扶正益气方可延长患者无病生存期，提高生存率。治疗后中医联合组FACT-G评分低于对照组，说明扶正益气方有助于改善患者生活质量。

综上所述，扶正益气方联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌患者有助于延长患者术后无病生存期，延缓病情，提高生活质量。

[参考文献]

- [1] 陈旂文, 李小凤, 尹国涛, 等. HER-2阳性乳腺癌PET及SPECT靶向探针研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44(4): 456-460.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 11-19.
- [3] WOLFF A C, HAMMOND M, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2013, 31(31): 3997.
- [4] 中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 15.
- [5] BRUCKER P S, YOST K, CASHY J, et al. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)[J]. Eval Health Prof, 2005, 28(2): 192-211.
- [6] 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(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- [7] ROSS J S, FLETCHER J A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy[J]. Stem Cells, 1998, 16(6): 413-428.
- [8] 庞俊芳. 帕妥珠单抗靶向治疗对人表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌患者生活质量及预后的影响[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(15): 1642-1644.
- [9] 刘人杰. 曲妥珠单抗治疗HER-2阳性中晚期乳腺癌的效果及对患者血清CEA、CA153水平的影响[J]. 医学信息, 2021, 34(16): 125-127.
- [10] 王信, 马传江, 杨培民, 等. 白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2420-2427.
- [11] 吴红梅, 荀子强, 胡林海, 等. 纹党参多糖联合环磷酰胺对S180荷瘤小鼠抗肿瘤增效机制的研究[J]. 西部中医药, 2016, 29(4): 17-21.

(责任编辑: 钟志敏)