

注射用红花黄色素联合GP方案治疗中晚期乳腺癌的临床观察

刘冉*(南阳医学高等专科学校第一附属医院肿瘤内科,河南南阳 473058)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0231-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.27

摘要 目的:考察红花提取物联合GP(吉西他滨+顺铂)方案对中晚期乳腺癌的临床疗效及安全性。方法:98例中晚期乳腺癌患者按照随机数字表法分成研究组(A组)和对照组(B组),各49例。B组患者仅予以GP方案化疗,3周为1个疗程;A组患者采用GP方案化疗联合注射用红花黄色素100 mg静脉滴注,qd,2周为1个疗程。比较两组患者的临床疗效和治疗前后肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、MMP-9等指标的变化差异,以及不良反应发生情况。结果:A组患者总有效率为83.7%,显著高于B组的63.3%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者TNF- α 、VEGF、MMP-2及MMP-9等指标均较治疗前显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),且A组降幅大于B组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者除恶心呕吐发生率比较差异无统计学意义外,A组患者白细胞计数降低、贫血、脱发、食欲下降、肝功能异常、腹泻等不良反应发生率均显著低于B组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:对中晚期乳腺癌患者予以注射用红花黄色素联合GP化疗方案,可发挥红花提取物抗炎、促进血流灌注、抑制新生血管生成等功效,有效抑制病情发展、减轻化疗毒副反应。

关键词 注射用红花黄色素;GP化疗方案;中晚期乳腺癌;疗效

Clinical Observation of Safflower Yellow for Injection Combined with GP Regimen for Middle-advanced Breast Cancer

LIU Ran(Dept. of Internal Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473058, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and safety of Safflower yellow for injection combined with GP (gemcitabine+cisplatin) regimen for middle-advanced breast cancer. METHODS: 98 patients with middle-advanced breast cancer were randomly divided into study group (group A) and control group (group B), with 49 cases in each group. Group B was only treated with GP regimen, and its treatment course lasted for 3 weeks. Group A was treated with GP regimen combined with intravenous dripping of Safflower yellow for injection 100 mg, qd, and the treatment course lasted for 2 weeks. Clinical efficacy, the variance of TNF- α , VEGF, MMP-2, MMP-9 and other indexes were compared between 2 groups before and after treatment, and the occurrence of ADR were compared. RESULTS: The total effective rate of group A was 83.7%, which was significantly higher than 63.3% of group B, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, TNF- α , VEGF, MMP-2, MMP-9 and other indexes were significantly lower than before, with statistical significance ($P<0.05$); the decrease of group A was more significant than those of group B, with statistical significance ($P<0.05$). Except that there was no statistically significant difference in the incidence of nausea and vomiting between 2 groups, the incidence of ADR as white blood cell count decreasing, anemia, hair loss, loss of appetite, abnormal liver function and diarrhea in group A were significantly lower than those in group B, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: For patients with middle-advanced breast cancer, to adopt Safflower yellow for injection combined with GP regimen can bring the effects of Safflower yellow for injection, such as anti-inflammation, improving blood infusion and inhibiting the generation of new vessel. And it can effectively inhibit the development of disease and alleviate toxic and side effects of chemotherapy.

KEYWORDS Safflower yellow for injection; GP chemotherapy regimen; Middle-advanced stage breast cancer; Curative efficacy

当前临床对中晚期乳腺癌患者多采用化疗等保守疗法来抑制病情发展、延长其生存时间,但相关研究表明,经单纯化疗方案后部分患者未获得满意疗效,甚至少数患者还出现恶化反应^[1],于其预后不利。红花具有活血化瘀、散湿去肿的功效,传统中医常将其应用于“痹证”“中风”等疾病的治疗,获得了理想疗效^[2]。随着研究的深入,越来越多的学者发现红花具有抗癌、抑癌效果,其提取物中含有的红花黄色素(SY)、红花黄色素A(HSYA)及红花多糖(SPS)等物质对抑制肿瘤、缓解化疗毒副反应等有利^[3]。本研究以此为方向,考察了红花提取物——注射用红花黄色素联合GP(吉西他滨+顺铂)方案对中晚期乳腺癌的临床疗效及安全性。

* 主治医师,硕士。研究方向:肿瘤内科。电话:0377-63328157。
E-mail: ranliu46@163.com

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与退出标准

纳入标准:(1)符合中晚期乳腺癌相关诊断及分期标准者^[4-5];(2)临床资料完整者;(3)预计存活期超过3个月者。

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤、肝肾功能不全、心肺功能障碍、脑血管疾病者;(2)合并精神障碍、意识障碍、听力障碍或语言障碍者;(3)相关治疗禁忌证者;(4)入组前1个月接受其他治疗措施或药物者;(5)未成年或年龄超过70岁者;(6)孕期或哺乳期妇女。

退出标准:中途退出治疗、死亡、更改治疗方案或随访期失联者。

1.2 研究对象

选取我院于2011年6月—2013年1月收治的98例中晚期

乳腺癌患者为研究对象,均为女性,且均通过病理检查,符合《Berek & Novak 妇科学》^[4]及《NCCN 乳腺癌临床实践指南(中国版)》^[5]中乳腺癌诊断及分期标准。随机分成研究组(A组)和对照组(B组),各49例。两组患者的年龄、病程、乳腺癌类型、

病灶数、转移及复发情况等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=49$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x}\pm s, n=49$)

组别	年龄,岁	病程,年	乳腺癌类型,例				病灶数,例		转移及复发,例			
			髓样癌	浸润性导管癌	乳头状癌	浸润性小叶癌	硬癌	单灶	多灶	转移	复发	复发并转移
A组	42.5±3.5	1.0±0.3	2	36	3	7	1	14	35	24	15	10
B组	42.4±3.6	1.1±0.2	2	35	2	8	2	15	34	23	16	10
t/χ^2	0.139	1.941	0.000	0.125	0.211	0.079	0.344	0.049		0.041	0.047	0.000
P	0.889	0.055	1.000	0.724	0.646	0.779	0.558	0.825		0.840	0.828	1.000

B组患者予以GP化疗方案:(1)注射用盐酸吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司,批准文号:国药准字H20093403,规格:0.2g),1000mg/m²,静脉滴注30min, d₁、d₈给药;(2)注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H37021358,规格:10mg),20mg/m²,静脉滴注, d₁₋₅给药。3周为1个疗程。

A组患者予以GP化疗联合红花提取物方案:(1)GP化疗方案同B组一致;(2)注射用红花黄色素[浙江永宁药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z20050146,规格:每瓶装50mg(含羟基红花黄色素A 42.5mg)]100mg+250ml生理盐水混合后静脉滴注,qd。2周为1个疗程。

1.4 检测指标

抽取患者晨起肘前静脉血5ml,备注完标签后及时送检;以离心半径为10cm、转速为3000r/min离心15min,取上清液,参考人肿瘤坏死因子(TNF)- α 检测试剂盒(上海基免实业有限公司)说明书,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测TNF- α 水平;参考人血管内皮细胞生长因子(VEGF)检测试剂盒(上海基免实业有限公司)、基质金属蛋白酶(MMP)-9试剂盒(上海通蔚生物科技有限公司)和MMP-2试剂盒(上海研卉生物科技有限公司)说明书,使用免疫组织化学(SP)法分别检测VEGF、MMP-9与MMP-2水平。

1.5 观察指标

观察两组患者的临床疗效,记录其不良反应发生情况。

1.6 疗效评价标准

参考中国抗癌协会拟定的《乳腺癌诊治指南与规范(2011版)》^[6]中相关标准评估临床治疗效果。疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)等4项。以CR+PR评判有效率(RR)。

1.7 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 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。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,A组患者的RR为83.7%,显著高于B组的63.3%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

2.2 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者除恶心呕吐发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)外,A组患者白细胞计数降低、贫血、食欲下降、肝功能异常、腹泻、脱发等不良反应发生率均显著低于B组,差异具有统

计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生情况比较见表3。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=49$]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups[case (%), $n=49$]

组别	CR	PR	SD	PD	RR
A组	19(38.8)	22(44.9)	5(10.2)	3(6.1)	41(83.7)
B组	15(30.6)	16(32.7)	12(24.5)	6(12.2)	31(63.3)
χ^2	0.721	1.547	3.487	1.101	5.235
P	0.396	0.214	0.062	0.294	0.022

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=49$]

Tab 3 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups[case (%), $n=49$]

组别	白细胞计数降低	贫血	恶心呕吐	食欲下降	肝功能异常	腹泻	脱发
A组	29(59.2)	9(18.4)	35(71.4)	8(16.3)	2(4.1)	22(44.9)	31(63.1)
B组	40(81.6)	22(44.9)	42(85.7)	19(38.8)	10(20.4)	41(83.7)	44(89.8)
χ^2	5.926	7.974	2.970	6.186	6.078	16.044	9.601
P	0.015	0.005	0.085	0.013	0.014	0.000	0.002

2.3 两组患者TNF- α 、VEGF、MMP-2与MMP-9水平比较

治疗前,两组患者的TNF- α 、VEGF、MMP-2与MMP-9水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标水平均较治疗前显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);其中,A组患者的降幅大于B组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者TNF- α 、VEGF、MMP-2与MMP-9水平比较见表4。

表4 两组患者TNF- α 、VEGF、MMP-2与MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s, n=49$)

Tab 4 Comparison of TNF- α , VEGF, MMP-2 and MMP-9 levels between 2 groups($\bar{x}\pm s, n=49$)

时期	组别	TNF- α , pg/ml	VEGF, pg/ml	MMP-2, mg/L	MMP-9, ng/ml
治疗前	A组	916.5±106.5	521.6±123.1	77.3±6.3	97.6±12.6
	B组	916.2±106.2	522.0±123.5	77.5±6.1	97.3±12.8
	t	0.014	0.016	0.160	0.117
治疗后	A组	513.2±61.1 [#]	294.6±64.6 [#]	41.6±3.8 [#]	31.5±6.8 [#]
	B组	782.5±88.3 [#]	476.8±65.2 [#]	51.9±3.9 [#]	52.1±10.3 [#]
	t	17.556	13.896	13.241	11.683
P	0.000	0.000	0.000	0.000	

注:与治疗前比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. before treatment, [#] $P<0.05$

3 讨论

乳腺癌是一种临床常见的恶性肿瘤,居于女性恶性肿瘤之首,严重威胁患者的生命健康安全。据国家癌症中心统计

的数据显示,2009—2012年,全国确诊乳腺癌患者比例为42.55/10万,并呈现逐年递增的趋势^[7],其较高的发病率及致死率已引起社会及医学界的广泛关注。目前,临床针对乳腺癌应用范围较广的化疗方案为AT(阿霉素+紫杉醇)方案;随着相关研究的深入,研究者还发现,GP方案作为二线治疗中晚期乳腺癌也能取得较好成效^[8]。尽管当前医学界仍未就乳腺癌的发病机制予以最终定论,但多数研究者认为该疾病的发生同年龄、遗传、月经初潮早、绝经迟、未婚、未育、未哺乳、长期烟酒史等因素相关^[9],积极有效的治疗干预是促进病情转归、改善患者预后的关键。

随着肿瘤学研究的深入,越来越多的学者将研究重点从单纯西医治疗向中西医结合方向转变,试图利用中药标本兼治、毒副作用轻微的特点全面提高临床治疗效果,改善患者预后质量。此前已有学者猜测,红花作为一种活血通经、散瘀止痛的中药材,不仅具有抗血小板凝聚、促进血液微循环的作用^[10],还对抗癌、抑癌具有积极影响^[11]。本研究为探讨红花提取物联合GP方案对中晚期乳腺癌患者的疗效及药物作用机制,选取98例患者为受试对象,发现采用GP化疗联合红花提取物静脉注射方案的A组患者治疗总有效率显著高于单纯化疗的B组,同奚胜艳等^[12]报告结论基本一致。现代药理研究表明,红花的抑癌、抗癌成分主要由SY、HSYA及SPS等构成,对抑制新生血管生成、促进肿瘤细胞凋亡等有利。王冬娜^[13]也在报告中证实,SY及HSYA作为红花的代表活性成分,在抗炎、促进血流灌注、抑制新生血管生成等多方面具有积极影响。HSYA作用于机体动脉内皮细胞后,可促进血小板反应蛋白1生成,以此抑制内皮细胞增殖,达到降低VEGF表达水平、抑制肿瘤新生血管生成、阻断癌细胞营养供应链、促进癌细胞代谢凋亡的目的。马新博等^[14]还指出,注射用红花黄色素作为常见的红花提取物,已被广泛应用于心脑血管疾病的临床治疗中,该药物不仅能抑制血小板凝集以疏通梗死的血管,改善局部组织缺血、缺氧症状,还能抑制MMP-2、MMP-9、VEGF及TNF- α 水平,以此促进病情转归,提高患者预后质量。临床研究证实,MMP-2、VEGF均同乳腺癌的产生密切相关^[15],故可将其作为早期诊断乳腺癌、评估病情发展程度的重要依据,以缩短诊疗时间,为后续治疗工作的顺利开展创造条件。MMP-2能通过降解细胞外基质及基膜中的胶原纤维而打破肿瘤生存微环境,促进其转移扩散,从而加剧患者病情,增加治疗难度。红花提取物中的HSYA及SPS能有效抑制MMP-2表达^[16],减缓肿瘤细胞生长及扩散转移的速度,以此控制病情发展、延长患者生存时间。

除上述结论外,本研究还发现,在GP化疗基础上联合红花提取物治疗,对改善化疗毒副反应、提高患者预后水平等也具有积极意义。此次入组的98例患者除恶心、呕吐发生率对比无明显差异外,A组患者各项化疗后不良反应发生率均显著低于B组,说明红花提取物不仅可抑制肿瘤细胞增殖扩散,还能中和化疗毒副作用,利于减轻患者痛苦,提高其治疗舒适度。该治疗方案对耐受力差、免疫力低下的老年患者的临床应用价值尤其突出,与胡兰等^[17]研究结论一致。此外,本研究仍存在受试样本容量偏少、随访期较短等不足之处,可能使研究结论出现偏差或不全面,可在进一步扩大样本容量并延长随访

期后就该课题予以深入分析。

综上所述,对中晚期乳腺癌患者予以红花提取物联合GP化疗方案,疗效确切,可有效抑制病情发展、减轻化疗毒副反应,对提高患者预后质量具有积极影响。

参考文献

- [1] 唐金海,徐晓明.乳腺癌规范化和个体化治疗进展[J].肿瘤学杂志,2011,17(5):325.
- [2] 彭放,彭嘉灏,唐伟良,等.丹参红花提取物后处理对心肌缺血/再灌注损伤保护的临床研究[J].中国循环杂志,2013,26(Z1):123.
- [3] 张红艳,孙洪胜,傅春升,等.红花及其复方制剂的研究进展[J].中国药师,2010,13(7):1033.
- [4] Jonathan SB. *Berek&Novak* 妇科学[M]. 郎景和,译. 14版. 北京:人民卫生出版社,2008:201-202.
- [5] NCCN乳腺癌临床实践指南(中国版专家组).NCCN乳腺癌临床实践指南:中国版[EB/OL].[2015-05-01]. http://wenku.baidu.com/link?url=BRzSbXssUFQAGmyM-m4Yrx9X1hzm4L326mYNcy6VlhW9ZRzGTUhnpx6IduX-PZsIRSis3qaf9Ko14W1m9vuu0Xh-mo9TbB4icV8PZkj9-P_u.
- [6] 中国抗癌协会.乳腺癌诊治指南与规范:2011版[J].中国癌症杂志,2011,21(5):2371.
- [7] 郑莹,吴春晓,张敏璐,等.乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J].中国癌症杂志,2013,23(8):561.
- [8] 刘少平.GP方案治疗晚期乳腺癌的临床疗效观察[J].山东医药,2010,50(33):96.
- [9] 刘玉红.女性乳腺癌疾病状况及乳腺癌发生危险因素分析[J].现代预防医学,2011,38(3):468.
- [10] 陈梦,赵不文,孙艳玲,等.红花及其主要成分的药理作用研究进展[J].环球中医药,2012,5(7):556.
- [11] 吴秋玲,卢宏达,郭继龙,等.活血化瘀中药治疗恶性肿瘤的探讨[J].世界中西医结合杂志,2010,5(6):530.
- [12] 奚胜艳,张前,王淳,等.红花抗肿瘤之应用与作用机理探析[J].中华中医药学刊,2008,26(9):1916.
- [13] 王冬娜.中药对恶性肿瘤化疗减毒作用的研究进展[J].时珍国医国药,2008,19(1):242.
- [14] 马新博,宫汝飞.红花多糖提取工艺及抑癌药理作用研究进展[J].重庆医学,2014,32(3):364.
- [15] Bates AL, Pickup MW, Hallett MA. Stromal matrix metalloproteinase 2 regulates collagen expression and promotes the outgrowth of experimental metastases[J]. *J Pathol*, 2015, 235(5):773.
- [16] Jaafar H, Sharif SE, Murtey MD. Pattern of collagen fibers and localization of matrix metalloproteinase 2 and 9 during breast cancer invasion[J]. *Tumori*, 2014, 100(5):e204.
- [17] 胡兰,何娜娜.乳腺癌化疗引起恶心、呕吐的药物防治方案及疗效[J].中国药房,2013,24(34):3218.

(收稿日期:2015-06-26 修回日期:2015-09-10)

(编辑:胡晓霖)