

防己黄芪汤对乳腺癌术后水肿及免疫的影响

王伟 孔刘明 姜明强

(河南中医药大学第一附属医院乳腺科, 郑州, 450003)

摘要 目的: 观察防己黄芪汤对乳腺癌术后水肿的临床疗效, 同时评价其对患者免疫功能的影响。方法: 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月河南中医药大学第一附属医院收治的乳腺癌术后水肿患者 60 例纳入研究, 随机分为对照组和观察组, 每组 30 例。对照组患者口服呋塞米, 20 mg/次, 1 次/d, 地奥司明, 0.45 g/片, 2 片/次, 1 次/d。观察组在对照组治疗基础上加服防己黄芪汤, 200 mL 早晚分服温服, 1 剂/d。2 组均连续治疗 14 d, 比较治疗前后上臂周径、FCAT-B + 4 量表评分、临床总有效率、生命质量评分(QOL)以及 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th17、IL-17 的水平变化。结果: 1) 治疗后观察组上臂周径为 (19.28 ± 1.12) cm, 与对照组 (33.12 ± 2.53) cm 比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.19, P < 0.05$)。2) 观察组临床总有效率为 86.67%, 对照组为 66.66%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.14, P < 0.05$)。3) 观察组 FCAT-B + 4 量表评分为 (6.12 ± 0.24) 分, 与对照组 (8.02 ± 1.01) 分, 2 组比较差异有统计学意义 ($t = 3.14, P < 0.05$)。4) 治疗后观察组 QOL 各项评分明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。5) 2 组 CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗前 ($P < 0.05$), CD8⁺、Th17 与 IL-17 的含量低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗后观察组与对照组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 防己黄芪汤可明显改善乳腺癌术后水肿, 提高乳腺癌患者的生命质量, 其作用机制可能与提高患者免疫能力有关。

关键词 乳腺癌; 水肿; 免疫; 术后; 防己黄芪汤; 生命质量

Effects of Fangji Huangqi Decoction on Edema and Immunity of Postoperative Breast Cancer

Wang Wei, Kong Liuming, Jiang Mingqiang

(First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Fangji Huangqi decoction on postoperative edema of breast cancer, and to evaluate the effects on the immunity of patients. **Methods:** A total of 60 patients with postoperative edema of breast cancer included into the research, were randomly divided into the control group (30 cases) and the observation group (30 cases). The patients of the control group had Furosemide, 20 mg/time, 1 time/day, oral furosemide, 20 mg/tablet, 1 time/day. The observation group had Fangji Huangqi decoction on the basis of control group, 200 mL warm-taken separately in the morning and evening, 1 agent/day, with continuous treatment for 14 d. Upper-arm circumference, FCAT-B + 4 scale scores, clinical total effective rate, quality of life scores (QOL) and the levels changes of CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, Th17, IL-17 of two groups before and after treatment were compared. **Results:** 1) After treatment, the upper-arm circumference of the observation group was (19.28 ± 1.12) cm. Compared with (33.12 ± 2.53) cm of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05, t = 2.19$). 2) The clinical total effective rate of observation group was 86.67%, and that of control group was 66.66%. The differences were statistically significant ($P < 0.05, \text{chi-square} = 3.14$). 3) FCAT-B + 4 scale of the observation group graded (6.12 ± 0.24) points, and the control group graded (8.02 ± 1.01) points. The differences between the two groups had statistical significance ($P < 0.05, t = 3.14$). 4) the QOL scores of the observation group was obviously higher than that of control group after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). 5) CD4⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in the two groups were both higher than before treatment ($P < 0.05$), and the content of CD8⁺, Th17 and IL-17 levels was lower than that before treatment ($P < 0.05$). The differences between the treatment group and control group were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Fangji Huangqi decoction could obviously improve postoperative edema of breast cancer, improve the quality of life in patients with breast cancer, and the mechanism may be related to the improvement of the patients' immunity.

Key Words Postoperative breast cancer; Edema; Immunity; Postop; Fangji huangqi decoction; Quality of life

中图分类号: R273 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.017

乳腺癌是临床常见女性恶性肿瘤之一, 发病率呈逐年上调趋势, 手术仍是乳腺癌的首选治疗方案,

但患侧上肢肿胀是乳腺癌术后常见并发症之一, 导致患侧肢体不同程度肿胀、疼痛等, 甚至出现反复感

染,严重影响疗效及生命质量^[1-2]。术后水肿属于中医“水肿”“脉痹”等范畴,对其病机的描述始载于《素问·至真要大论》,书中描述:“诸湿肿满,皆属于脾”,《丹溪心法》中认为:“水肿因脾虚不能制水,水渍妄行”,于是我们认为脾虚湿盛是乳腺癌术后上肢水肿的根本原因,故健脾祛湿是关键^[3-4]。防己黄芪汤源自《金匮要略》,以健脾利水为著,临床不乏其可改善水肿的报道,但其作用机制目前尚无定论,有文献证实改善癌症患者的免疫能力可有效改善相关并发症,基于此我们设想,防己黄芪汤可改善乳腺癌术后上肢水肿是否与改善患者的免疫能力有关?我们进行一系列研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2017年1月河南中医药大学第一附属医院收治的乳腺癌术后水肿患者60例纳入研究,所有患者接受乳腺癌改良根治术19例,保乳+腋窝淋巴结清扫术+术后放疗41例。随机分为对照组和观察组,每组30例,观察组30例,年龄39~52岁,平均年龄 (41.23 ± 5.34) 岁,病程5个月至2年,平均病程 (11.43 ± 2.11) 个月,轻度水肿10例,中度水肿15例,重度水肿5例。对照组30例,年龄40~55岁,平均年龄 (44.62 ± 5.39) 岁,病程4个月至2.5年,平均病程 (12.52 ± 2.11) 个月,轻度水肿9例,中度水肿16例,重度水肿5例。2组患者在年龄、病程、水肿分级等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 乳腺癌诊断标准参照1999年李佩文所著《乳腺癌综合诊断学》中关于乳腺癌的诊断。水肿诊断参照李树玲编撰的《乳腺肿瘤学》中相关诊断及水肿分级^[5-6]。

1.3 纳入标准 1)符合1.2者;2)Karnofsky评分 ≥ 60 分;3)患者或其家属知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)合并心、脑、肾等重大脏器疾病者;2)处于妊娠期患者;3)对中药过敏者;4)同时参加2个临床研究项目者。

1.5 剔除与脱落标准 1)未完成全部治疗疗程者;2)同期间参与其他研究者;3)治疗过程中出现严重并发症者;4)治疗依从性差者。

1.6 治疗方法 2组患者均接受物理治疗,包括穿弹力袖套,功能操,口服呋塞米(远大医药(中国)有限公司,国药准字H42021912),20 mg/次,1次/d;地奥司明(成都亚中生物制药有限责任公司,国药准字H20143088),2片/次,1次/d。2组均连续治疗14

d。观察组在上述治疗方法基础上加用防己黄芪汤:薏苡仁25 g、黄芪20 g、白术15 g、茯苓皮15 g、泽泻15 g、党参12 g、当归12 g、防己12 g、地龙9 g、莪术9 g、桃仁9 g、桂枝9 g、陈皮9 g、柴胡9 g。200 mL煎煮温服,早晚分服,1剂/d。

1.7 观察指标

1.7.1 上臂周径 上臂周径 = 患侧上肢腕横纹上10 cm处周径 + 肘横纹上10 cm处周径总和/2。

1.7.2 FCAT-B + 4量表评分 对患者患侧上肢的主观症状进行询问,主要包括肿胀感觉、力量、活动后疼痛、活动受限程度、皮肤麻木程度及皮肤硬化感等方面,分为5个级别,分别是“一点也不”代表0分、“有点”代表1分、“有些”代表2分、“相当”代表3分、“非常”代表4分。分数越高功能障碍越明显^[7]。

1.7.3 QOL 对患者食欲、精神状态、体力情况、睡眠状态、疼痛程度等12个方面进行询问,共60分,分数越高代表生命质量水平越高^[8]。

1.7.4 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17型细胞因子、白细胞介素(IL-17)的水平变化 采用流式细胞检测法对患者治疗前后 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、Th17细胞表达频率进行检测,抽取2组患者清晨空腹肘静脉血10 mL,用人淋巴细胞液将单核细胞提取出来,随后用相应的抗体进行充分反应20 min,再将样本置于流式细胞仪进行检测。使用酶联免疫吸附测定(ELISA)患者治疗前后IL-17浓度进行测定,操作过程按照说明书进行,以酶标仪检测出的吸光值进行IL-17浓度表达。

1.8 疗效判定标准 以治疗后患侧上臂周径 - 健侧上臂周径的差值/治疗前患侧上臂周径 - 健侧上臂周径的差值作为临床总有效率的评定,差值 $> 3/4$ 视为显效, $1/4 \leq$ 差值 $< 3/4$ 视为有效,差值 $< 1/4$ 视为无效。临床总有效率(%) = (显效 + 有效)/60 $\times 100\%$ ^[9]。

1.9 统计学方法 本研究所有数据均录用Excel表格,采用SPSS 20.0软件进行统计,所有数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式进行表示,符合正态分布予 t 检验,不符合正态分布予秩和检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前后患侧上臂周径变化 2组治疗后患侧上臂周径均有不同程度缩小,其中观察组缩小得更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组临床总有效率比较 观察组临床总有效率为86.67%,对照组为66.66%,2组比较差异有统

计学意义($\chi^2 = 3.14, P < 0.05$)。

表 1 2 组治疗前后患侧上臂周径($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	上臂周径
观察组($n = 30$)	
治疗前	47.89 $\pm$ 5.34
治疗后	19.28 $\pm$ 1.12 * Δ
对照组($n = 30$)	
治疗前	48.01 $\pm$ 4.83
治疗后	33.12 $\pm$ 2.53 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$,与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 2 组临床总有效率比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 30$)	20(66.67)	6(20)	4(13.33)	26(86.67)
对照组($n = 30$)	16(53.33)	4(13.33)	10(33.34)	20(66.66)
χ^2				3.14
P				0.032

2.3 2 组 FCAT-B + 4 量表评分比较 2 组治疗后 FCAT-B + 4 量表评分均有不同程度下降,其中观察组下降得更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 FCAT-B + 4 量表评分变化($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	FCAT-B + 4 量表评分
观察组($n = 30$)	
治疗前	17.75 $\pm$ 1.27
治疗后	6.12 $\pm$ 0.24 * Δ
对照组($n = 30$)	
治疗前	18.01 $\pm$ 1.19
治疗后	8.02 $\pm$ 1.01 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$,与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2 组治疗前后 QOL 比较 治疗后观察组 QOL 各项评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗后 QOL 评分比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

项目	观察组($n = 30$)	对照组($n = 30$)	t	P
食欲	4.12 $\pm$ 0.39	2.24 $\pm$ 0.23	2.76	0.028
睡眠	4.82 $\pm$ 0.28	1.89 $\pm$ 0.42	4.06	0.044
精神	4.19 $\pm$ 0.43	2.01 $\pm$ 0.18	0.76	0.023
体力	4.24 $\pm$ 0.28	1.78 $\pm$ 0.28	0.74	0.018
毁行情况	4.82 $\pm$ 0.12	1.89 $\pm$ 0.33	0.36	0.017
疼痛	4.21 $\pm$ 0.72	2.02 $\pm$ 0.18	5.09	0.024
家庭理解及支持	3.98 $\pm$ 0.98	2.21 $\pm$ 0.65	2.31	0.032
社会支持	4.12 $\pm$ 0.35	1.98 $\pm$ 0.78	3.14	0.042
对疾病认识	4.02 $\pm$ 0.44	2.17 $\pm$ 0.38	4.12	0.018
对治疗态度	3.89 $\pm$ 0.87	2.22 $\pm$ 0.34	3.17	0.033
活动能力	4.21 $\pm$ 0.35	2.01 $\pm$ 0.56	1.28	0.018
不良反应	3.78 $\pm$ 0.28	2.31 $\pm$ 0.34	2.28	0.025
面部表情	4.02 $\pm$ 0.45	2.27 $\pm$ 0.27	2.73	0.036

2.5 2 组治疗前后免疫指标的比较 2 组 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值均高于治疗前($P < 0.05$), CD8^+ 、 Th17 与 IL-17 的含量低于治疗前($P < 0.05$), 治疗后观察组与对照组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5、图 1。

表 5 2 组治疗前后免疫功能各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	$\text{CD4}^+ (\%)$	$\text{CD8}^+ (\%)$	$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$	$\text{IL-17} (\text{ng/L})$
观察组($n = 30$)				
治疗前	33.52 $\pm$ 17.24	40.64 $\pm$ 2.16	1.04 $\pm$ 0.48	76.83 $\pm$ 3.92
治疗后	63.26 $\pm$ 12.41 * Δ	20.87 $\pm$ 2.42 * Δ	1.65 $\pm$ 0.76 * Δ	14.22 $\pm$ 4.73 * Δ
对照组($n = 30$)				
治疗前	34.01 $\pm$ 16.84	40.44 $\pm$ 2.14	1.07 $\pm$ 0.43	76.34 $\pm$ 4.01
治疗后	46.6 $\pm$ 11.25 *	24.73 $\pm$ 3.35 *	1.15 $\pm$ 0.54 *	26.27 $\pm$ 6.16 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$,与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

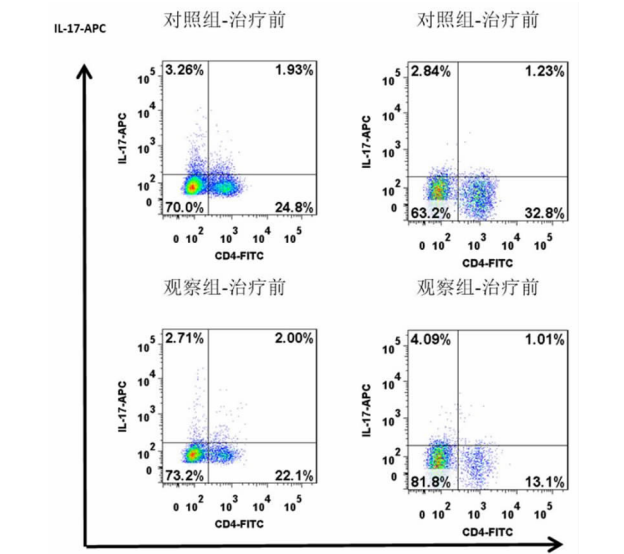


图 1 各组患者外周血中 $\text{CD4}^+ \text{IL-17}^+$ T 细胞百分率变化

3 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,且发病呈年轻化趋势。手术治疗是治疗乳腺癌的主要手段之一,术中常因切断淋巴管而导致患者出现术中患侧上肢水肿,从而导致患者出现疼痛、皮肤硬化、麻木、活动受限等临床症状^[9-11]。中医学认为乳腺癌术后患侧上肢水肿属于“水肿”“脉痹”等范畴,手术创伤耗损机体正气及阴血,累及脾胃,气虚水湿运化失常,且无法推动血行致瘀血内生,津液不循常道而溢于脉外,最终导致肢体肿胀,之外,水肿日久,久病入络,加剧气虚之势,气机不利,血行更瘀,血不利则为水,水溢于脉外行于皮肤之下而成本病^[12]。正如《景岳全书》描述:“肿胀之病,原有内外之分。验之病情,则惟在水气二字足以尽之”,故健运脾气以祛湿消肿是治疗本病的关键。

防己黄芪汤源自《金贵要略》,书中写到:“皮水为病四肢肿,水气在皮肤中……故四肢肿,为防己黄

芪汤主治”,方中防己、黄芪为君药,防己可行水,黄芪益气固表,兼可利水,两者合用除湿而不伤正,益气固表而不恋邪,使得正气得以扶正,水湿得以去除。白术、薏苡仁健脾祛湿,助防己祛湿行水之功,又可增强黄芪益气固表之力,佐以生姜大枣以调和营卫,茯苓皮、泽泻利水消肿,党参加强黄芪益气之功,避免病久体虚留邪之弊端,当归活血化瘀,地龙通络,柴胡及陈皮行气,气行则水湿得运,方中加桂枝可温阳化气以助水行,甘草调和诸药药性。诸药合用,益气健脾以祛湿,佐以化瘀通络,扶正及祛邪兼顾,水湿俱去,病体自安。观察组患者加用防己黄芪汤后不论是在提高临床总有效率,降低患侧上臂周径,还是改善患者日常生命质量方面均明显优于对照组,这说明防己黄芪汤确可明显改善乳腺癌术后上肢水肿的问题。

在对防己黄芪汤改善乳腺癌术后水肿的作用机制研究中我们对2组患者治疗前后的免疫指标进行检测,免疫功能紊乱是癌症患者机体的重要变化,随着癌细胞逐渐侵袭机体,免疫炎性反应介导的效应日趋明显,有文献显示^[13-15]T淋巴细胞为主的免疫系统紊乱与癌症的发生发展存在明显正相关关系,由此我们有理由相信调整癌症患者的免疫是治疗乳腺癌术后水肿的靶点。T淋巴细胞包含多种细胞亚群,其中CD4⁺是重要的分类,主要行使辅助和诱导效应,CD8⁺则是抑制及细胞毒性的主要亚群,CD4⁺与CD8⁺形成的动态平衡是机体免疫系统正常运行的关键。Th17则是另一类重要的CD4⁺T淋巴细胞亚群,以诱导IL-17的分泌介导疾病的发生发展,多数癌症患者存在高频率表达的Th17细胞,介导机体免疫抑制及微炎状态^[16-17],因此抑制Th17的表达,阻断其与IL-17的结合是改善机体免疫能力的关键。本研究中我们证实经过治疗CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺比值均高于治疗前($P < 0.05$),CD8⁺、Th17与IL-17的含量低于治疗前($P < 0.05$),治疗后使用防己黄芪汤的观察组与对照组差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明防己黄芪汤可明显改善乳腺癌患者的免疫功能,由此我们防己黄芪汤可能是治疗乳腺癌术后上肢水肿的新转机,其作用机制与提高患者免疫能力有关。

参考文献

[1]丁玎,张勃,谢瑛.综合康复对乳腺癌术后淋巴水肿的疗效[J].

中国康复理论与实践,2015,21(1):88-90.

- [2]谢玉环,郭旗,刘风华,等.乳腺癌相关上肢淋巴水肿危险因素荟萃分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2014,23(2):93-97.
- [3]姬广伟,丁伟英,王颂歌.逐瘀利湿煎治疗乳腺癌术后上肢肿胀43例疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2010,13(2):277-277.
- [4]朱永军,马文辉.中药治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿的临床效果观察[J].中国医药,2016,11(10):1502-1504.
- [5]李佩文,邹丽琰.乳腺癌综合诊疗学[M].北京:中国中医药出版社,1999:206-261.
- [6]李树玲.乳腺肿瘤学[M].北京:科学技术文献出版社,2000:422.
- [7]赵静,邓新娜,王泽阳,等.补气化瘀通络利水法治疗乳腺癌术后或放疗后上肢淋巴水肿的临床研究[J].解放军医药杂志,2015,27(12):47-50.
- [8]张耀晴,胡金华,朱斌,等.地奥司明对乳腺癌术后淋巴水肿的治疗效果分析[J].中国处方药,2016,(1):55-56.
- [9]陈波,贾实,张文海,等.乳腺癌术后上肢淋巴水肿的危险因素分析[J].中国医科大学学报,2012,41(7):637-641.
- [10]程越,林方才,孙欣.乳腺癌相关上肢淋巴水肿诊疗现状[J].中国微创外科杂志,2016,16(4):370-376.
- [11]李阳,黄立中,龚辉,等.中医情志疗法对三阴性乳腺癌患者术后恢复期的生命质量的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(10):54-56,62.
- [12]郑军然,杨薇,谢雁鸣,等.基于医院信息系统数据的抑郁障碍患者临床特征及病证诊疗分析[J].中医杂志,2014,55(24):2148-2151.
- [13]毛杰,海健,刘少华,等.妊娠期哺乳期乳腺癌12例临床分析[J].中国普通外科杂志,2005,14(4):303-304.
- [14]陈明水,陈强,叶韵斌,等.乳腺癌患者外周血T细胞亚群的变化及意义[J].福建医科大学学报,2003,37(2):210-211.
- [15]高翠红,肖凤艳,高庆双,等.乳腺癌患者的免疫功能分析[J].实用预防医学,2015,22(2):242-244.
- [16]Filippatos G, Farmakis D, Bistola V, et al. Temporal trends in epidemiology, clinical presentation and management of acute heart failure: results from the Greek cohorts of the Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment and the European Society of Cardiology-Heart Failure pilot survey[J]. European Heart Journal Acute Cardiovascular Care, 2014, 517(1):617-621.
- [17]Peck KY, Lim YZ, Hopper I, Krum H. (2014) Medical therapy versus implantable cardioverter-defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: A meta-analysis of >35,000 patients[J]. Int J Cardiol, 2014, 22: S0167-5273.

(2018-01-12 收稿 责任编辑:王明)