

临床研究

调肝补肾消积分期疗法治疗晚期乳腺癌的临床疗效

孙学然 杨 克 吕玲玲 陈敬贤 郭元彪 阮 铭 应海峰 沈小珩 郑 岚

(上海交通大学医学院附属瑞金医院,上海,200025)

摘要 目的:探讨中医调肝补肾消积分期疗法对稳定期晚期乳腺癌患者生命质量、免疫功能、疾病进展的影响。方法:采用单中心、前瞻性队列设计的研究方法,收集2014年9月至2017年9月上海交通大学医学院附属瑞金医院收治的一线化疗结束后病情稳定的晚期乳腺癌患者100例,分为观察组和对照组,对照组采用西医常规治疗,观察组在西医治疗的基础上配合中医调肝补肾消积分期疗法。分析比较2组治疗后卡氏评分(Kanofsky Score, KPS)、生命质量评分(EORTC-QLQ-C30)、汉密尔顿抑郁量表评分(HAMD)、中医证候积分、外周血细胞免疫、体液免疫水平、无进展生存期(PFS)、中位无进展生存期(M-PFS)。结果:观察组KPS评分好转率优于对照组($P < 0.05$),生命质量(EORTC-QLQ-C30)评分中躯体、角色、情绪功能及总体生命质量评分高于对照组($P < 0.05$),HAMD评分有效率优于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后中医证候积分明显下降,证候总分、情志抑郁、不寐、心烦易怒、自汗盗汗、五心烦热、腰膝酸软、肢体麻木、口干舌燥中医证候积分低于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组 $CD3^+$ 水平、 $CD4^+$ 水平、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、NK细胞水平、免疫球蛋白IgG、IgM、IgA水平高于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组PFS、M-PFS较对照组延长($P < 0.05$)。结论:中医调肝补肾消积分期疗法能缓解稳定期晚期乳腺癌患者的中医证候及抑郁状态,提高生命质量,改善免疫功能,延缓疾病进展。

关键词 调肝补肾消积分期疗法;乳腺癌;生命质量;免疫功能;无进展生存期

Evaluation on Clinical Efficacy of Liver-regulating, Kidney-tonifying and Mass-eliminating Therapy by Stage for Advanced Breast Cancer

Sun Xueran, Yang Ke, Lyu Lingling, Chen Jingxian, Guo Yuanbiao, Ruan Ming, Ying Haifeng, Shen Xiaoheng, Zheng Lan
(Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract Objective: To explore the effects of liver-regulating, kidney-tonifying and mass-eliminating therapy by stage on life quality, immune function and disease progression in patients with advanced breast cancer in stable period. **Methods:** A total of 100 patients admitted to Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine with advanced breast cancer who were in stable period after the first-line chemotherapy from September 2014 to September 2017 were randomly divided into treatment group (50 cases) and control group (50 cases). The control group was treated with routine therapy of Western medicine, on the basis of which the treatment group was combined with traditional Chinese medicine (TCM) therapy to regulate liver, tonify kidney and eliminate the mass by stage. Analysis and comparison of post-treatment Kanofsky score (KPS), quality of life score (EORTC-QLQ-C30), Hamilton Depression Scale score (HAMD), TCM syndrome score, peripheral blood cell immunity, humoral immunity, progression-free survival (PFS), and median progression-free survival (M-PFS) of two groups were made. **Results:** The improvement rate of KPS score in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). The physical, character, emotion function and overall quality of life scores were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The effective rate of HAMD score was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). In terms of TCM syndrome scores, the scores of the treatment group decreased significantly after treatment. The total syndrome scores, depression, insomnia, upset, irritability, spontaneous sweating, night sweating, dysphoria with feverish sensation in chest, palms and soles, soreness and weakness of waist and knees, limb numbness, and dry mouth symptoms scores were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, NK cells, immunoglobulin IgG, IgM, IgA were higher in the treatment group than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, PFS and M-PFS in the treatment group were longer than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** TCM liver-regulating, kidney-tonifying and mass-eliminating therapy by stage can alleviate TCM syndromes and depression in patients with advanced breast cancer in stable period, improve quality of life, improve immune function, and delay

基金项目:上海市科委基金项目(14401971100)——基于“同病异治”理论的晚期乳腺癌中医干预方案研究及疗效评价

作者简介:孙学然(1993.08—),女,硕士研究生在读,研究方向:中西医结合防治肿瘤研究, E-mail:578926107@qq.com

通信作者:郑岚(1969.07—),女,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤临床及研究, E-mail:windy9453@126.com

disease progression.

Key Words Traditional Chinese medicine therapy of regulating liver and tonifying kidney and eliminating mass by stage; Advanced breast Cancer; Life quality; Immune function; Progression-free survival

中图分类号:R242;R739.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.023

在全球范围内,乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其死亡率也位居女性恶性肿瘤的首位^[1-4]。据我国癌症中心数据资料显示:2013 年我国女性乳腺癌为 41.28/10 万,中标率为 30.69/10 万,并且城市高于农村^[5]。6%~10% 的乳腺癌患者初诊即为晚期,20%~50% 的早期乳腺癌患者最终发展为转移性乳腺癌,而晚期乳腺癌的 5 年生存率仅为 26%,对于提高晚期乳腺癌的疗效十分迫切^[6]。内分泌治疗、靶向治疗和蒽环类或紫杉醇方案是晚期乳腺癌一线治疗的常用方案,但都无法达到根治效果,治疗后易发生复发、进展^[7]。而且化疗在杀伤肿瘤细胞的同时也会杀伤正常的细胞,造成患者机体免疫功能低下和各种不良反应的发生^[8-9]。近年来中医中药治疗晚期乳腺癌的研究层出不穷,中医药在抗乳腺癌研究上取得了可喜的成就,特别是配合化疗方案在增效减毒、抑瘤、防止复发和转移方面,显著弥补了化疗的不足^[10-11]。比较而言,对于晚期乳腺癌一线化疗后,进入稳定期的研究却很少。化疗结束后病情虽然相对稳定,但这又是患者治疗的“空窗期”,极易复发和进展。如何有效地改善长期化疗导致的免疫功能紊乱,提高稳定期晚期乳腺癌患者的生命质量、改善免疫功能、防止疾病复发和进展至关重要。

“调肝补肾消积分期疗法”是上海市名中医沈小珩主任医师多年的临床经验总结,已开展实施多年,临床疗效明显,有效提高了晚期乳腺癌患者的生命质量、改善免疫功能,延缓疾病的进展。本研究通过收集临床病例,将西医稳定期乳腺癌常规治疗和中医“调肝补肾消积分期疗法”联用与单纯西医治疗进行比较,以验证“调肝补肾消积分期疗法”对晚期乳腺癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2017 年 9 月上海交通大学医学院附属瑞金医院一线化疗结束后病情稳定的晚期乳腺癌患者共 100 例,脱落 5 例,有

效病例共 95 例。观察组 48 例,对照组 47 例。对于年龄,ER/PR、Her-2 分型,中医证候积分,卡氏评分(KPS),汉密尔顿抑郁量表评分(HAMD),观察组与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究获得瑞金医院医学伦理委员会批准[(2016)临伦审第(154)号]。所有患者及家属对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 上述入组的晚期稳定期乳腺癌患者,均符合《中医抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)》中医诊断标准和《中药新药临床研究指导原则》中医诊断标准^[12-13]。

1.3 纳入标准 1)符合西医乳腺癌的诊断标准,保证基线平衡(激素受体状况、Her-2 状况);2)符合中医乳岩的诊断标准;3)年龄 ≥ 18 岁, ≤ 75 岁;4)KPS 评分 >60 分;5)病历资料证实晚期乳腺癌、乳腺癌术后复发或转移进入一线治疗结束后。

1.4 排除标准 1)5 年内确诊过乳腺癌以外的恶性肿瘤;2)肝肾功能异常(按《WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准》一项指标大于正常值上限的 2.5 倍);3)严重的重要脏器功能不全(NYHA 心功能分级 3~4 级;肺功能减退 3~4 级;肝功能 Child-Pugh 分级 C 级;肾功能 CKD 分级 3-5 级)

1.5 脱落与剔除标准 1)正参与其他治疗性研究;2)意识与精神障碍,缺乏独立判断能力;3)妊娠期或哺乳期女性,未采取避孕措施的育龄期妇女。

1.6 治疗方法 对照组根据患者病情需要采用内分泌治疗、双磷酸盐等常规西医治疗方法。观察组在对照组的基础上进行调肝补肾消积分期疗法,给以稳定期基础方,由黄芪、灵芝草、白术、知母、橘叶、白花蛇舌草、全蝎、夏枯草、莪术 9 味中药组成;随证加味:乳房作胀加八月札、郁金、延胡索;糖类抗原升高加蜈蚣、蛇莓;骨转移(关节疼痛)加补骨脂、骨碎补、蛇床子;五心烦热、盗汗加知母、黄柏、龟甲、鳖甲、糯稻根、瘪桃干;脱发加首乌、墨旱莲、桑葚子;肢

表 1 2 组一般资料比较

组别	年龄($\bar{x} \pm s$)	ER/PR 分型(例)		Her2 分型(例)		总分($\bar{x} \pm s$,分)	KPS 评分(例)			HAMD($\bar{x} \pm s$,分)
		(-)	(+)	(-)	(+)		70	80	90	
对照组($n=47$)	56.23 $\pm$ 7.59	25	22	26	21	15.77 $\pm$ 4.36	19	21	7	16.62 $\pm$ 1.71
观察组($n=48$)	54.73 $\pm$ 6.89	23	25	24	24	15.73 $\pm$ 4.30	21	23	4	16.10 $\pm$ 1.69

体麻木加地龙、水蛭；上肢伸举不利加伸筋草、桑枝、水蛭。中药由医院中药房统一进货（为地道药材），水煎成 200 mL 药液，每人每日 2 袋，早晚各一袋温服。1 个月为 1 个周期，连服 6 个周期。出现不良反应时，允许患者停药。

1.7 观察指标 观察指标为卡氏评分（KPS）、生命质量评分、中医证候积分、汉密尔顿抑郁量表评分（HAMD）、细胞免疫、体液免疫、无进展生存期（PFS）和不良反应等。

1.8 疗效判定标准

1.8.1 卡氏评分（KPS） 根据患者的体力状态，有无临床症状和体征，是否需要他人帮助或照料是否需要治疗等因素进行评分，0 分为死亡，100 分为体力正常。卡氏评分增加 ≥ 10 分为好转，减少 ≥ 10 分为恶化，增加或减少均 < 10 分为稳定^[15]。

1.8.2 生命质量评分 采用中文版欧洲癌症研究机构与治疗协会对肿瘤患者制定的生命质量调查问卷（EORTC-QLQ-C30），项目包括：躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能、整体生命质量。为便于分析，将 EORTC-QLQ-C30 量表中的各领域得分采用极差化方法进行线性变换，将粗分（Raw Score, RC）转化为 0 ~ 100 内的标准化分值，得分越高，说明功能越好，生命质量越高^[16]。

1.8.3 中医证候积分 主要观察记录患者治疗前后中医证候积分的变化。观察条目为：情志抑郁、不寐、心烦易怒、五心烦热、自汗盗汗、腰膝酸软、骨节酸痛、肢体麻木、脱发、口干舌燥。根据患者症状的轻重不同，分别计以 0、1、2、3 分。

1.8.4 汉密尔顿抑郁量表评分（HAMD） 参照 Fazel^[17] 的划分界限，HAMD 总分 > 35 分为重度抑郁，20 ~ 35 分为中度抑郁，8 ~ 19 分为轻度抑郁，如小于 8 分，患者就没有抑郁症状。根据 HAMD 减分率评价疗效^[18]，HAMD 减分率 = (用药前 - 用药后) / 用药前 $\times 100\%$ ，痊愈率（减分率 $> 75\%$ ），显效率（减分率 50% ~ 75%），进步率（减分率 25% ~ 50%），无效率（减分率 $< 25\%$ ）。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 进步例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.8.5 细胞免疫、体液免疫相关免疫球蛋白指标检测 研究起点和终点分别采集患者 10 mL 外周血，用流式细胞术检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及自然杀伤（NK）细胞水平，通过散射比浊法来检测免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM。

1.8.6 无进展生存期（PFS） 从入组之日起至首次出现肿瘤进展的时间^[14]。患者入组前和入后每

3 个月进行 CT，观察疾病是否发生进展。时间以月为单位，保留至小数点后 1 位。其中出现疾病进展或死亡者视为完全数据；研究终点时仍无疾病进展者视为截尾数据。

1.8.7 不良反应 治疗后对患者血、尿、粪常规和肝肾功能水平进行检测；观察患者骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应的发生情况。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计分析软件对资料进行基线均衡性分析后，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 Kolmogorov-Smirnov 和 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验，若呈正态性分布则采用 t 检验，否则行非参数检验；计数资料采用 χ^2 检验，有序等级资料采用秩和检验；应用 Kaplan-Meier 法绘制无疾病进展期的生存曲线，组间比较采用 Log-rank 检验。所有统计分析的显著性水准均为 $\alpha = 0.05$ ，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 KPS 评分比较 对照组好转率为 21.3%，观察组为 45.8%，高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；对照组恶化率为 6.3%，观察组为 19.1%，低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

表 2 2 组 KPS 评分比较

组别	好转 (例)	稳定 (例)	恶化 (例)	好转率 (%)	恶化率 (%)
对照组 ($n = 47$)	10	28	9	21.3	19.1
观察组 ($n = 48$)	22	23	3	45.8*	6.3*

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

2.2 2 组生命质量（EORTC-QLQ-C30）量表评分比较 与本组治疗前比较，观察组的躯体功能、角色功能、情绪功能、总体生命质量评分升高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），对照组的躯体功能、总体生命质量评分升高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后 2 组比较，观察组躯体功能、角色功能、情绪功能、总体生命质量评分明显高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 3。

2.3 2 组中医证候积分比较 与本组治疗前比较，观察组中医证候总积分、情志抑郁、不寐、心烦易怒、自汗盗汗、五心烦热、腰膝酸软、口干舌燥中医证候积分明显降低，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；对照组肢体麻木中医证候积分明显升高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，观察组中医证候总积分、情志抑郁、不寐、心烦易怒、自汗盗汗、五心烦热、腰膝酸软、肢体麻木、口干舌燥等中医证候积分明显低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 4。

2.4 2 组 HAMD 评分比较 对照组有效率为 57.4%,观察组为 77.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 2 组细胞免疫学指标、免疫球蛋白指标比较
与本组治疗前比较,观察组 CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞数量增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

与对照组比较,观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞数量增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

与本组治疗前比较,观察组 IgG、IgA、IgM 指标升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组 IgA 指标降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组 IgG、IgA、IgM 指标都明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6、7。

表 3 2 组 EORTC-QLQ-C30 量表评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	EORTC-QLQ-C30 功能领域评分					总体生命质量评分
	躯体功能	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能	
对照组 ($n = 47$)						
治疗前	73.04 ± 6.22	69.53 ± 7.54	62.72 ± 9.38	81.91 ± 10.09	67.09 ± 7.75	58.49 ± 7.43
治疗后	75.06 ± 6.00 [△]	71.13 ± 5.09	61.75 ± 6.16	81.57 ± 9.27	67.28 ± 6.41	62.91 ± 8.06 [△]
观察组 ($n = 48$)						
治疗前	72.42 ± 6.76	71.04 ± 8.90	62.98 ± 9.10	82.30 ± 9.22	67.77 ± 7.39	57.88 ± 7.92
治疗后	80.54 ± 6.40 ^{* △}	73.54 ± 6.23 ^{* △}	71.23 ± 8.52 ^{* △}	82.44 ± 8.28	68.15 ± 7.19	70.06 ± 8.77 ^{* △}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 4 2 组中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	总分	情志抑郁	不寐	心烦易怒	自汗盗汗	五心烦热
对照组($n = 47$)						
治疗前	15.77 ± 4.36	2.34 ± 0.79	1.94 ± 0.76	1.72 ± 0.83	1.26 ± 0.94	1.43 ± 0.80
治疗后	16.26 ± 4.45	2.13 ± 0.58	1.85 ± 0.72	1.47 ± 0.72	1.62 ± 0.87	1.49 ± 0.72
观察组($n = 48$)						
治疗前	15.73 ± 4.30	2.23 ± 0.83	2.0 ± 0.80	1.65 ± 0.86	1.35 ± 0.76	1.23 ± 0.93
治疗后	10.88 ± 3.90 ^{*△}	1.85 ± 0.74 ^{*△}	1.35 ± 0.70 ^{*△}	0.69 ± 0.83 ^{*△}	0.71 ± 0.74 ^{*△}	0.83 ± 0.78 ^{*△}
组别	腰膝酸软	骨节酸痛	肢体麻木	脱发	口干舌燥	
对照组($n = 47$)						
治疗前	1.68 ± 0.84	1.28 ± 0.97	0.96 ± 1.02	1.66 ± 1.01	1.51 ± 0.95	
治疗后	1.64 ± 0.79	1.26 ± 0.67	1.55 ± 0.75 [*]	1.81 ± 0.85	1.45 ± 0.77	
观察组($n = 48$)						
治疗前	1.63 ± 0.84	1.29 ± 0.99	1.21 ± 0.97	1.60 ± 0.92	1.54 ± 0.82	
治疗后	1.04 ± 0.87 ^{*△}	1.15 ± 0.74	1.13 ± 0.84 [△]	1.67 ± 0.78	0.46 ± 0.68 ^{*△}	

表 5 2 组 HAMD 评分比较

组别	痊愈(例)	显效(例)	进步(例)	无效(例)	有效率(%)
对照组($n = 47$)	1	4	22	20	57.4
观察组($n = 48$)	4	8	25	11	77.1 [*]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 6 2 组细胞免疫学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	NK 细胞
对照组($n = 47$)					
治疗前	57.58 ± 9.01	32.86 ± 5.77	27.84 ± 3.89	1.20 ± 0.24	8.34 ± 2.09
治疗后	56.15 ± 8.33 [*]	31.46 ± 5.03 [*]	25.95 ± 3.64 [*]	1.23 ± 0.25	8.38 ± 1.97
差值	-1.43 ± 2.18	-1.40 ± 2.29	-1.89 ± 0.75	0.04 ± 0.44	0.05 ± 1.82
观察组($n = 48$)					
治疗前	57.17 ± 7.96	32.63 ± 5.05	28.22 ± 4.25	1.19 ± 0.30	8.25 ± 1.76
治疗后	61.29 ± 6.56 ^{*△}	38.56 ± 4.45 ^{*△}	27.86 ± 3.34 [△]	1.41 ± 0.25 ^{*△}	10.90 ± 2.19 ^{*△}
差值	3.95 ± 2.62 [▲]	5.78 ± 2.33 [▲]	-0.34 ± 4.33 [▲]	0.53 ± 0.64 [▲]	2.66 ± 1.60 [▲]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$;与对照组差值比较,[▲] $P < 0.05$

2.6 2 组 PFS、M-PFS 及按分子分型 M-PFS 比较

治疗后 2 组 PFS、M-PFS 比较,观察组较对照组延长 2.1 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 8,图 1。

表 7 2 组免疫球蛋白比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

组别	IgG	IgA	IgM
对照组($n=47$)			
治疗前	6.61±1.58	0.93±0.58	0.58±0.45
治疗后	6.80±1.23	0.79±0.37*	0.63±0.34
差值	0.19±1.46	-0.14±0.38	0.05±0.22
观察组($n=48$)			
治疗前	6.59±1.42	0.95±0.60	0.60±0.42
治疗后	8.65±1.60*△	1.32±0.60*△	0.79±0.42*△
差值	2.06±1.03▲	0.37±0.32▲	0.19±0.17▲

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$;与对照组差值比较,▲ $P<0.05$

表 8 2 组 PFS 比较($\bar{x}\pm s$,月)

组别	平均 PFS	M-PFS
对照组($n=47$)	6.14±0.45	5.9±0.64
观察组($n=48$)	7.88±0.46	8.0±1.38*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

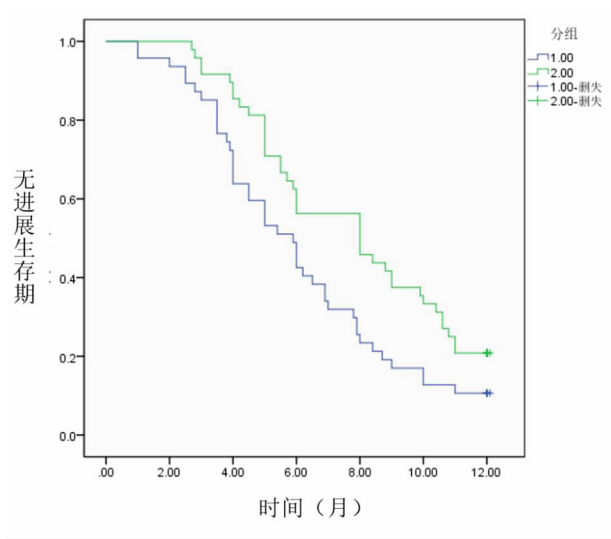


图 1 2 组 PFS 生存曲线比较($P<0.05$)

注:1. 对照组;2. 观察组

表 9 2 组不同分型的 M-PFS 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ER(-)/PR(-)	ER(+)/PR(+)	Her-2(-)	Her-2(+)
对照组($n=47$)	5.0±1.19	6.0±0.70	6.2±0.36	4.0±0.39
观察组($n=48$)	6.0±0.79	10.4±1.33*	10.6±0.29*	5.5±0.52

注:与对照组比较,* $P<0.05$

治疗后 2 组比较,ER(+)/PR(+)型观察组较对照组延 4.4 个月,差异有统计学意义($P<0.05$); Her-2(-)型观察组较对照组延长 4.4 个月,差异有统计学意义($P<0.05$);Her-2(+)型、ER(-)/PR(-)型观察组 M-PFS 都长于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 9,图 2、3、4、5。

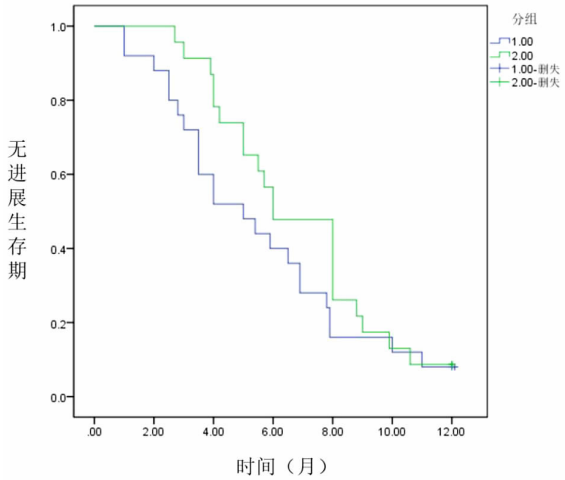


图 2 2 组 ER(-)/PR(-)患者 PFS 生存曲线比较($P>0.05$)

注:1. 对照组;2. 观察组

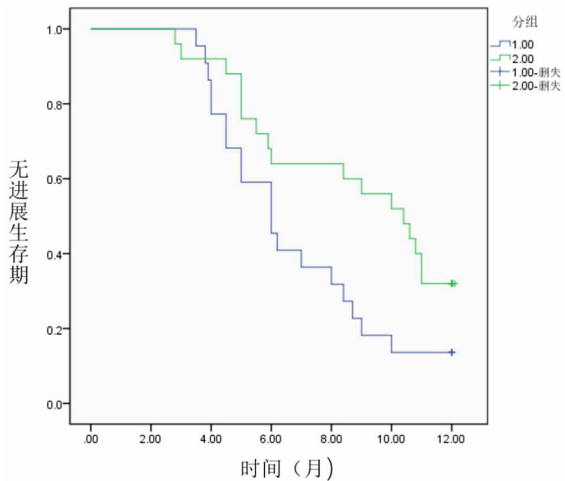


图 3 2 组 ER(+)/PR(+)患者 PFS 生存曲线比较($P<0.05$)

注:1. 对照组;2. 观察组

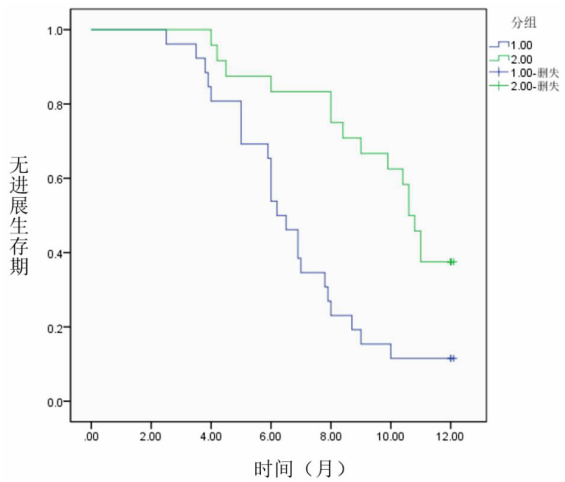


图 4 2 组 Her-2(-)患者 PFS 生存曲线比较($P<0.05$)

注:1. 对照组;2. 观察组

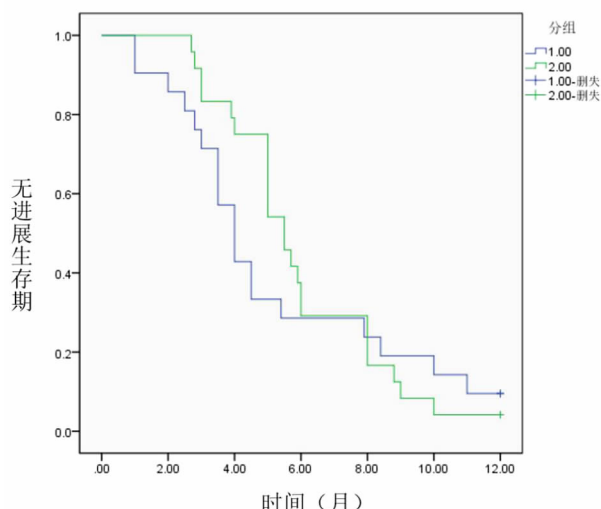


图5 2组 Her-2(+)患者 PFS 生存曲线比较
($P>0.05$)

注:1. 对照组;2. 观察组

2.7 不良反应及安全性评价 2组均未出现严重不良反应。

3 讨论

近年来对乳腺癌的研究目标不单是着眼于生存时间、生存率等指标,而是更加重视临床症状的缓解,提高生命质量,增强免疫力,防止复发。目前临床上对于晚期乳腺癌患者的治疗以化疗、内分泌治疗为主,长期西医药物治疗在抑瘤的同时,严重影响患者的免疫功能,降低患者的生命质量^[19],使患者不能耐受,化疗结束后,由于免疫功能的紊乱,使肿瘤更容易进展。中医治疗作为乳腺癌综合治疗的一部分可以贯穿乳腺癌治疗的全过程,弥补西医的不足,可有效的延缓疾病的进展,改善患者的生命质量^[20]。中医药在晚期乳腺癌的综合治疗方面,有其独特的作用与优势,且日益受到大家的重视^[21-22]。

中医将乳腺癌归为“乳岩”范畴,属本虚标实之证,病机在于肝肾不足、阴虚内热、气滞血瘀等。本研究是基于上海市名中医沈小珩主任医师多年临床经验而创立的“调肝补肾消积分期疗法”来实施的,针对乳腺癌患者的不同阶段采用不同的治疗方案,并根据患者的具体症状和疗效评价进行加减辨证,充分体现了中医同病异治、随证治之的思想。本研究入组一线化疗结束后病情评估稳定的晚期乳腺癌患者,故采用稳定期治疗方案。稳定期基础方由黄芪、灵芝草、白术、知母、橘叶、白花蛇舌草、全蝎、夏枯草、莪术9味中药组成。全方以黄芪大补元气为君,灵芝草、知母、白花蛇舌草补益肝肾、清热解毒三要相配为臣,白术、橘叶、全蝎、夏枯草、莪术相配健

脾化湿、理气化痰、解毒散结为佐,全方共奏补益肝肾、理气化痰、清热解毒、消瘤散结之功效。现代研究证明,黄芪中的活性成分黄芪甲苷可抑制肺癌 SPC-A-1 细胞的增殖^[23] 和人卵巢癌 HO-8910 细胞原位移植瘤的转移^[24]。灵芝可以抑制人乳腺癌细胞的增殖^[25]。知母可以抑制人胰腺癌 PANC-1 细胞移植瘤增殖,促进癌细胞凋亡^[26]。夏枯草提取物可以抑制肺癌、子宫内膜癌、淋巴瘤细胞的增殖^[27]。莪术的有效成分莪术二酮、莪术醇具有抑制人乳腺癌 MCF-7、MDA-MA-231 细胞的增殖,其作用机制可能与细胞凋亡相关^[28-29]。这些都提示本方中的药物具有明显抗肿瘤的作用,与本方在临床中效果相符,可有效的延缓晚期乳腺癌疾病的进展,延长无进展生存期。

肿瘤发生、发展与机体免疫功能的下降密切相关,肿瘤细胞通过抑制机体正常细胞而导致免疫功能异常。马红芳等研究发现乳腺癌患者长期化疗导致细胞免疫、体液免疫紊乱,CD3⁺、CD4⁺百分比,CD4⁺/CD8⁺比值,NK 细胞水平下降,免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平下降。本研究患者皆为一线化疗后,入组时细胞与体液免疫状况与此相符。现代药理研究发现,黄芪可以提高机体免疫力,黄芪中含量最高的有效成分黄芪多糖具有抗病毒免疫、增强肿瘤免疫的作用,还能增加网状内皮系统的吞噬功能,提高 NK 细胞的活性^[30]。本研究中治疗后观察组细胞免疫以及体液免疫相关免疫球蛋白水平显著提升,以增强免疫力,而免疫功能的改善,又能起到抑制肿瘤进展的作用。

本研究采用 KPS 评分、针对肿瘤患者的 EORTC-QLQ-C30 生命质量量表评价患者生命质量,中医证候积分评价患者中医证候情况,并用 HAMD 评分来评价患者抑郁状态。治疗后观察组各项症状明显改善,从多个角度全面的说明观察组对稳定期晚期乳腺癌患者生命质量的改善情况。

总之,“调肝补肾消积分期疗法”是对乳腺癌不同阶段采用不同的治疗方案的治疗方法,基础方中诸药合用,补中有泻,泻中有补,既能扶助正气,改善机体免疫功能,间接抑制肿瘤进展,又有直接的抗肿瘤作用,明显改善了稳定期晚期乳腺癌患者的生命质量,增强免疫功能,延缓肿瘤进展,对中医药干预治疗晚期乳腺癌有指导意义,有助于乳腺癌中西医结合诊疗路径的形成。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics [J]. CA Cancer J

- Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Dianatinasab M, Fararouei M, Mohammadianpanah M, et al. Impact of social and clinical factors on diagnostic delay of breast cancer: A Cross-sectional Study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (38): e4704.
- [3] Dimitrakopoulos FI, Kottorou A, Antonacopoulou AG, et al. Early-Stage Breast Cancer in the Elderly: Confronting an Old Clinical Problem [J]. J Breast Cancer, 2015, 18(3): 207-217.
- [4] Dianatinasab M, Mohammadianpanah M, Daneshi N, et al. Socioeconomic Factors, Health Behavior, and Late-Stage Diagnosis of Breast Cancer: Considering the Impact of Delay in Diagnosis [J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(3): 239-245.
- [5] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1): 1-7.
- [6] Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) [J]. Ann Oncol, 2017, 28(12): 3111.
- [7] Siu AL; U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer; U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. Ann Intern Med, 2016, 64(4): 279-296.
- [8] Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, et al. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy [J]. Cancer, 2015, 121(1): 8-16.
- [9] 徐咏, 高鑫. 多西他赛和表柔比星联合用于乳腺癌化疗的用药顺序对疗效的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 745-747.
- [10] 吴涛, 阿布都瓦哈甫·阿布拉. 乳岩汤联合 GP 化疗治疗晚期乳腺癌对免疫功能与血管内皮功能的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 846-849.
- [11] 许炜茹, 张青, 富琦, 等. 疏肝健脾法联合化疗治疗晚期乳腺癌临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(6): 815-818.
- [12] 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 (2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-684.
- [13] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 74-77.
- [14] 崔巍, 刘飒, 杨敏, 等. 熊胆粉联合环磷酰胺用药通过调控肿瘤微环境抑制结直肠癌肝转移作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(7): 1036.
- [15] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 996.
- [16] 王建平, 陈仲庚, 林文娟, 等. 中国癌症病人生活质量的测定——EORTC QLQ-C30 在中国的试用 [J]. 心理学报, 2000, 32(4): 438-442.
- [17] Fazel M. Proactive depression services needed for at-risk populations [J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3(1): 6-7.
- [18] Sharpe M, Strong V, Allen K, et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs [J]. Br J Cancer, 2004, 90(2): 314-320.
- [19] 吴庭安. TAC 与 FAC 方案治疗晚期乳腺癌的近期疗效比较 [J]. 医学新知杂志, 2010, 20(3): 156-157.
- [20] 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.
- [21] 贾立群. 乳腺癌中西医结合治疗进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(10): 942-943.
- [22] 彭博, 贺蓉, 徐启华, 等. 筋骨草提取物抑制乳腺癌转移与 MMPs 和 TIMPs 表达的关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(24): 3511.
- [23] 杨晶源, 王立宏, 王利. 黄芪甲苷抗人肺癌 SPC-A-1 细胞增殖作用及其机制 [J]. 中成药, 2016, 38(8): 1818-1820.
- [24] 杨苏钰, 唐德才, 曹子丰, 等. 黄芪甲苷配伍姜黄素对人卵巢癌 HO-8910 原位移植瘤转移的抑瘤作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 155-160.
- [25] 谢明, 谭玉林, 张伟, 等. 黄芪多糖的抗肿瘤作用及其机制研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5728-5730.
- [26] 潘会君, 聂绪强, 刘朵, 等. 4 种中药单体对人胰腺癌 PANC-1 细胞移植瘤生长的影响及分子机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 245-248.
- [27] 沈亚芬, 丁勤霞, 宋利斌, 等. 夏枯草对 3 种肿瘤细胞抑制作用的实验研究 [J]. 新中医, 2015, 47(5): 273-275.
- [28] Huang L, Li A, Liao G, et al. Curcumin triggers apoptosis of p53 mutant triple-negative human breast cancer MDA-MB 231 cells via activation of p73 and PUMA [J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 1080-1088.
- [29] Li J, Bian WH, Wan J, et al. Curdione inhibits proliferation of MCF-7 cells by inducing apoptosis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(22): 9997-10001.
- [30] 桂海涛, 韦劲松, 黄智芬, 等. 参芪泻白散联合化疗对晚期非小细胞肺癌生存质量的影响 [J]. 中医学报, 2013, 28(5): 629-631.

(2018-08-03 收稿 责任编辑: 张雄杰)