

扶正消瘤汤辅助化疗对乳腺癌患者术后肿瘤标志物水平及免疫功能的影响

周世繁

(河南中医药大学第二附属医院肿瘤, 郑州, 450002)

摘要 目的:探讨扶正消瘤汤辅助化疗对乳腺癌患者术后肿瘤标志物水平及免疫功能的影响。方法:选取乳腺癌患者 74 例,根据电脑产生的随机数字分为观察组和对照组,各 37 例,2 组患者均给予常规化疗方案,观察组在此基础上增加扶正消瘤汤治疗。比较 2 组患者治疗后血清肿瘤标志物水平,治疗前后免疫功能及乳腺癌生命质量测评量表(FACT-B)评分。结果:治疗后观察组血清 CEA、CA125、CA153、TSGF、VEGF-A、IGF-1 及 TK1 水平均明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后对照组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 比例明显低于治疗前,观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 比例及 $CD4^+/CD8^+$ 均明显高于治疗前, $CD8^+$ 比例明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且 2 组间差异有统计学意义($P < 0.01$),NK 细胞比例治疗前后及 2 组间比较均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组 FACT-B 评分明显升高,且明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:乳腺癌患者化疗期间给予扶正消瘤汤可以明显提高机体免疫功能,降低血清肿瘤标志物水平,提高患者生命质量,一定程度上减少患者术后复发或转移。

关键词 乳腺癌;化疗;扶正消瘤汤;肿瘤标志物;免疫功能;生命质量

Adjuvant Effect of Fuzheng Xiaoliu Decoction for Chemotherapy on Tumor Markers and immunity of Postoperative Breast Cancer Patients

Zhou Shifan

(Oncology Department, The Second Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450002, China)

Abstract Objective: To explore adjuvant effect of Fuzheng Xiaoliu Decoction for chemotherapy on tumor markers and immunity of postoperative breast cancer patients. **Methods:** A total of 74 breast cancer patients were selected and divided into treatment group and control group according to the random numbers generated by computer, with 37 cases in each group. The two groups were treated with conventional chemotherapy, while treatment group additionally treated with Fuzheng Xiaoliu Decoction. Levels of tumor markers, immunity and the scores of Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life Instrument (FACT-B) in the two groups before and after the treatment were compared. **Results:** The levels of serum CEA, CA125, CA153, TSGF, VEGF-A, IGF-1 and TK1 in the treatment group after the treatment decreased significantly compared with those before the treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The proportion of $CD3^+$, $CD4^+$ in the control group decreased significantly after the treatment. The proportion of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ increased significantly and the proportion of $CD8^+$ decreased significantly in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), with significant difference between the two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The proportion of NK cell had no significant difference ($P > 0.05$). The FACT-B scores in the treatment group after the treatment increased significantly and were higher than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Fuzheng Xiaoliu Decoction adjuvant to chemotherapy can improve immune function of patients with breast cancer, reduce levels of serum tumor markers, enhance life quality of breast cancer patients and reduce postoperative recurrence or metastasis to some extent.

Key Words Breast cancer; Chemotherapy; Fuzheng Xiaoliu Decoction; Tumor markers; Immune function; Life quality

中图分类号:R285.6;R737.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.015

乳腺癌是女性较为常见的恶性肿瘤之一,晚期乳腺癌患者多采用普通放化疗的保守治疗方案,远期疗效及预后较差,严重影响患者生命质量,并危及女性生命安全。放化疗虽然可以杀灭肿瘤细胞,但是对肿瘤细胞周围正常细胞及组织有一定影响,不良反应较多且可以降低机体免疫功能,此外肿瘤细

胞侵犯机体后也可致免疫功能降低^[1]。中医认为,肝肾不足、冲任空虚、气虚血瘀及气血运行失衡均是乳腺癌发病的病因病机,正虚及邪毒残留是乳腺癌患者术后和放化疗后主要致病机制。研究显示^[2-3]扶正消瘤汤有清热解毒、理气化痰、消瘤散结等功效,对多种恶性肿瘤如卵巢癌、乳腺癌等均有一定的

临床疗效,且可在放化疗期间减毒增效。血清肿瘤标志物是评估乳腺癌患者近远期临床疗效的重要指标,并可以预测患者预后情况,对临床医生有一定的参考价值^[4]。本研究旨在探讨扶正消瘤汤辅助化疗对乳腺癌患者术后肿瘤标志物水平及免疫功能的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月至 2016 年 11 月 74 例于本院住院治疗的乳腺癌患者为研究患者,均经 CT、磁共振成像(MRI)检查并经病理活检确诊。该研究已通过本院医学伦理委员会批准,且所有纳入患者及家属均知情同意。根据电脑产生的随机数字分为观察组和对照组,每组 37 例,观察组年龄 37~63 岁,平均年龄(45.86±4.16)岁;病程 10 个月~7 年,平均病程(3.53±1.24)年;病变部位:左侧 19 例,右侧 18 例;病灶直径 1.0~2.6 cm,平均(1.88±0.42)cm;病理分型:导管内癌 14 例,单纯癌 9 例,乳头状癌 6 例,小叶原位癌 4 例,黏液腺癌 2 例,炎性乳癌 2 例;TNM 分期:I 期 10 例,Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 10 例。对照组年龄 39~65 岁,平均年龄(46.42±6.31)岁;病程 8 个月至 6 年,平均病程(3.38±0.39)年;病变部位:左侧 17 例,右侧 20 例;病灶直径 0.9~2.8 cm,平均(1.81±0.28)cm;病理分型:导管内癌 12 例,单纯癌 11 例,乳头状癌 8 例,小叶原位癌 4 例,黏液腺癌 2 例,炎性乳癌 1 例;TNM 分期:I 期 9 例,Ⅱ期 16 例,Ⅲ期 12 例。2 组主要一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 纳入标准 年龄 35~65 岁;病灶直径<3 cm 者;近 1 个月内未接受过放化疗治疗者;预计生存期>3 个月者;Karnosky 评分>60 分者。

1.3 排除标准 1)伴有其他原发性恶性肿瘤者;2)不能耐受化疗者;3)伴有心肝肾等重要脏器严重疾病者;4)存在血液系统疾病或凝血功能紊乱者;5)妊娠或哺乳期妇女;6)对本研究所用化疗药物或中药过敏者。

1.4 治疗方法 2 组患者均给予常规 AC 方案全身化疗:ADM 60 mg/m² 静注,d1;CTX 600 mg/m² 静注

d1,21 d 为 1 个周期,连续治疗 4 个周期。观察组在此基础上增加扶正消瘤汤治疗:西洋参、灵芝各 15 g,黄芪、猪苓、百合、薏苡仁各 30 g,仙鹤草、白花蛇舌草、三棱、莪术各 18 g,半枝莲、陈皮、半夏、山慈菇、甘草各 10 g。水煎服,取汁服用,早晚顿服,1 剂/d,随化疗连续服用 4 个周期。

1.5 观察指标 1)治疗结束后,抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,离心分离血清,比较 2 组患者治疗后血清肿瘤标志物水平,采用全自动生化分析仪检测并比较癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)、恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF),采用 ELISA 法检测并比较血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、胸苷激酶 1(TK1)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)。2)采用流式细胞仪检测并比较 2 组患者治疗前后全血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞比例,并计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.6 疗效判定标准 采用乳腺癌生命质量测评量表(FACT-B)^[5]评价并比较 2 组手术前后生命质量,该量表包括 5 个领域,共 36 个条目,各条目计 4 分,总分 144 分,评分越高,生命质量越好。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后 2 组血清肿瘤标志物水平变化 与对照组比较,治疗后观察组血清 CEA、CA125、CA153、TSGF、VEGF-A、IGF-1 及 TK1 水平均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 1。

2.2 2 组治疗前后免疫功能比较 治疗前 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞比例差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后对照组 CD3⁺、CD4⁺ 比例明显低于治疗前,观察组 CD3⁺、CD4⁺ 比例及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显高于治疗前,CD8⁺ 比例明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且 2 组间差异有统计学意义($P<0.01$),NK 细胞比例治疗前后及 2 组间均无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 2 组治疗前后血清肿瘤标志物水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA(U/L)	CA125(U/L)	CA153(U/L)	TSGF(U/L)	VEGF-A(pg/mL)	IGF-1(ng/mL)	TK1(ng/mL)
对照组($n=37$)	12.28±2.30	61.83±5.62	37.67±4.61	86.31±5.72	196.37±11.56	224.37±28.37	1.66±0.38
观察组($n=37$)	9.22±1.23**	45.33±4.19**	22.39±3.52**	83.49±4.69*	159.38±13.25**	210.34±22.55*	0.89±0.29**

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

表 2 2 组治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK (%)
对照组 (n = 37)	治疗前	52.38 ± 5.37	30.22 ± 4.29	27.02 ± 3.61	1.23 ± 0.24	15.13 ± 2.37
	治疗后	49.83 ± 5.28 [*]	28.08 ± 4.36 [*]	27.86 ± 3.37	1.29 ± 0.30	15.20 ± 2.08
观察组 (n = 37)	治疗前	51.22 ± 5.19	29.37 ± 4.67	27.36 ± 3.29	1.19 ± 0.31	15.33 ± 2.64
	治疗后	53.65 ± 5.11 ^{*△△}	32.69 ± 4.27 ^{**△△}	25.59 ± 3.61 ^{*△△}	1.34 ± 0.22 [*]	15.46 ± 2.55

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,与对照组比较,^{△△} $P < 0.01$ 。

2.3 2 组治疗前后 FACT-B 评分比较 治疗前 2 组患者 FACT-B 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后观察组 FACT-B 评分明显升高, 且明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 FACT-B 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
对照组 (n = 37)	92.11 ± 24.05	95.31 ± 25.06
观察组 (n = 37)	90.42 ± 25.86	111.28 ± 19.68 ^{**△△}

注:与治疗前比较,^{**} $P < 0.01$,与对照组比较,^{△△} $P < 0.01$ 。

3 讨论

中医理论认为,乳腺癌患者主要表现为毒瘀痰凝、气血阴阳不足及冲任二脉失调等虚实夹杂证^[6]。手术损伤机体元气,放化疗耗气伤津,属热毒,长期放化疗生痰致瘀,导致肿瘤复发或转移^[7],因此术后或放化疗间歇期采用益气养阴、祛瘀化痰中药辅助治疗以扶正祛邪,提高机体免疫力,减少其复发或转移。

扶正消瘤汤方中西洋参辅以灵芝益气养阴、清热安神,黄芪、百合、仙鹤草补气养阴、益气补虚,养阴解毒,共为君药增强扶正之功;白花蛇舌草、半枝莲、山慈姑解毒消肿,三棱、莪术、陈皮、半夏化痰消痰散结,诸药合用,扶正祛邪以消瘤抗癌,共为臣药;猪苓、薏苡仁健脾除湿护胃,拮抗臣药损伤脾胃之弊,为佐药;甘草能解半夏之毒,调和诸药,且清热补中,为使药。全方共用,补益正气、攻毒散结、消瘤抗癌,符合中医已病防变思想,延缓肿瘤进展,预防肿瘤复发或转移,达到扶正祛邪之目的。现代药理研究表明,黄芪中的黄芪多糖具有增强免疫细胞抗癌活性的作用;西洋参、灵芝、猪苓均可以增强机体免疫功能;白花蛇舌草、半枝莲、山慈姑提取物均具有抗肿瘤作用;薏苡仁提取物可以有效抑制肿瘤细胞增殖,杀伤肿瘤细胞,提高机体免疫功能^[8-11]。因此,对于接受放化疗的乳腺癌患者给予扶正消瘤汤可以在一定程度上提高患者机体免疫功能,对预防肿瘤复发和转移有重要意义。本研究中,与治疗前比较,治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺ 比例及 CD4⁺/CD8⁺ 均升高,CD8⁺ 比例降低,且 2 组间差异有统计学意义,NK 细胞比例治疗前后及 2

组间均无明显变化,与张莉等^[12]报道结果相似,提示单纯化疗后机体免疫功能降低,给予扶正消瘤汤可以提高机体免疫力。

血清肿瘤标志物可以对乳腺癌早期病变、治疗效果、转移复发及预后做出有效评估。CEA、CA153 和 TSGF 是常用的检测乳腺癌的肿瘤标志物,CEA 是一种可溶性糖蛋白,在乳腺癌患者血清中阳性率为 24%,在伴有淋巴结转移的乳腺癌患者及晚期乳腺癌患者血清中阳性率约为 44.6% 和 71.43%;CA153 在晚期骨转移乳腺癌患者其阳性率高达 50% 以上,TSGF 可促进肿瘤细胞生长及周围毛细血管大量增生,在乳腺癌患者血清中高表达^[13];VEGF-A 水平与肿瘤血管新生活性呈正相关;IGF-1 可以调控肿瘤细胞增殖分化及凋亡,其水平与癌症发病率密切相关,是恶性肿瘤发生的独立危险因素;TK1 是 DNA 前体物质合成的关键酶,并可以调控细胞周期,是评估细胞增殖最常用的肿瘤标志物^[14-16]。本研究中治疗后观察组血清 CEA、CA125、CA153、TSGF、VEGF-A、IGF-1 及 TK1 水平均明显低于对照组,治疗后观察组 FACT-B 评分明显升高,且明显高于对照组,提示放化疗后给予扶正消瘤汤治疗可以明显减少乳腺癌患者血清肿瘤标志物水平,提高患者生命质量,对预防肿瘤复发及转移有一定的临床意义。

综上所述,乳腺癌患者化疗期间给予扶正消瘤汤可以明显提高机体免疫功能,降低血清肿瘤标志物水平,提高患者生命质量,一定程度上减少患者术后复发或转移。

参考文献

[1] 张毅勋,李耀平,江波,等.新辅助化疗对直肠癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J].肿瘤研究与临床,2015,27(11):773-775.
[2] 陈志刚,卢宏达,唐求.扶正消瘤汤结合紫杉醇辅助治疗晚期卵巢癌[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(24):214-216.
[3] 刘帆.扶正消瘤汤送服西黄胶囊对胃癌患者化疗的增效减毒作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(8):244-246.
[4] 钟锋,杨雅琴,杨非,等.腹腔镜手术对乳腺癌患者血清肿瘤标志物及肿瘤生长相关指标影响的研究[J].腹腔镜外科杂志,2013,18(11):838-840.

植物雌激素,它与脑、前列腺、膀胱、心血管、骨组织这些受体的亲和力强,而对子宫、卵巢、乳腺等的亲和力弱,这样就避免了因补充雌激素可能诱发癌症的危险^[13-14]。另外有研究表明,机体包括卵巢等性器官在老化过程中会产生大量的自由基,而重要黄芩、黄连清解之药可有效清除多余的自由基,改善机体氧化应激状态^[15]。

本研究采用中医调心理气法、补肾法及西药激素治疗,结果显示:与治疗前比较,治疗3个月后,3种方法均能明显下降 Kupperman 评分,差异有统计学意义($P < 0.05$);调心理气法对患者 Kupperman 评分的改善情况明显优于传统中医补肾对照组($P < 0.05$),且总有效率与西药对照组均为 100%。3 组患者治疗前后 FSH 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);调心理气法、补肾法治疗前后的 E_2 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);西药对照组治疗后 E_2 水平较治疗前有明显上升。另外 3 组均未见明显不良反应,西医对照组仅有 4 例出现轻微胃脘不适,调整服药时间后仅 1 例亦见明显缓解;5 例出现乳房肿痛。由此可见,中医调心理气法能够有效改善围绝经期患者症状,有助于患者过度到绝经期的内分泌稳态,且安全性高,值得进一步推广使用,运用于激素依赖性肿瘤术后绝经期症状的改善。至于中医调心理气法是否对 5-羟色胺、血管舒缩因子、儿茶酚胺等的水平有影响,而达到治疗潮热汗出,情绪不稳的临床效果,今后将深入开展研究和论证。

参考文献

[1]董胜莲,刘瑞华,陈长香.22 省(市)女性更年期综合征现状调查

和影响因素分析[J].中国妇幼保健,2010,25(25):3604-3605.

[2]莫培晖.自拟更复安汤联合谷维素治疗绝经综合征临床观察[J].四川中医,2015,33(11):66-67.

[3]Hou N, Hong S, Wang W, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer; heterogeneous risks by race, weight, and breast density [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(18):1365-1372.

[4]Lacey JV, Brinton LA, Lubin JH, et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(7):1724-1731.

[5]滑天,马丽霞,王玮.低剂量雌激素替代疗法治疗围绝经期综合征的有效性及其安全性[J].中国老年学杂志,2014,34(20):5732-5734.

[6]李欣,孙金豹,纪江海,等.更年期激素替代治疗中不同剂型雌激素选择的临床分析[J].中国妇幼保健,2013,28(21):3409-3411.

[7]李春季.性激素补充疗法治疗妇女更年期综合征的临床效果[J].实用临床医药杂志,2014,18(23):193-194.

[8]王莉莉,张丽,庞霞.补肾调更汤治疗女性绝经综合征的临床疗效及对性激素水平的影响[J].四川中医,2016,34(6):118-120.

[9]曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2010:509.

[10]张玉珍.新编中医妇科学[M].北京:人民军医出版社,2001:105.

[11]岑怡,李祥云.李祥云教授治疗围绝经期综合征经验介绍[J].新中医,2013,45(9):179-180.

[12]郭建平,孙其荣,周全,等.葛根总黄酮不同提取工艺探讨[J].中草药,1995,26(10):522-523.

[13]戚本明,王正强,郑明秀,等.葛根总黄酮治疗去势大鼠鼻黏膜萎缩的研究[J].临床耳鼻咽喉杂志,2001,15(8):366.

[14]叶利群.六味地黄汤加味合黄豆苷元片治疗围绝经期综合征 80 例临床观察[J].天津中医药,2010,27(2):114-115.

[15]邱海鹏,张晓璇,申兴斌,等.补肾益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病患者 $A\beta$, GSH-Px, SOD 及 MDA 水平的影响[J].中国实验方剂杂志,2016,22(14):187-191.

(2016-05-09 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1546 页)

[5]万崇华,张冬梅,汤学良,等.乳腺癌患者生命质量测定量表 FACT-B 中文版介绍[J].中国肿瘤,2002,11(6):318-320.

[6]戚益铭,沈敏铭,阮善明,等.乳腺癌病因病机及中医证治的研究进展[J].黑龙江中医药,2014,43(5):81-83.

[7]赵昌林,程少冰,李恒谋.恶性肿瘤放疗对机体损伤的病因病机分析[J].山东中医杂志,2010,29(1):22-23.

[8]刘端勇,黄敏芳,徐荣,等.黄芪多糖对结肠炎大鼠小肠 PP 结中 T 淋巴细胞亚群的调节作用[J].中国药理学通报,2015,31(9):1328-1329.

[9]冯鹏,赵丽,赵卿,等.灵芝孢子多糖对荷瘤小鼠的免疫调节作用[J].中国药科大学学报,2007,38(2):162-166.

[10]陈玉,冯大刚,胡荣,等.半枝莲和白花蛇舌草总多糖对 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J].新中医,2013,45(5):171-174.

[11]周春仙,李素云,刘霞,等.薏苡仁提取物对肠癌细胞 HCT116 的抑制作用及 Akt/NFkB/STAT3 通路的影响[J].中国中医药科技,2015,22(6):639-640.

[12]张莉,张仲海,徐勤,等.扶正消瘤汤对乳腺癌术后患者细胞免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2012,21(3):229-230.

[13]张海平,王凤华,赵会元,等.血清 CA153、CEA、TSGF 联合检测在乳腺癌诊治中的价值[J].山东医药,2006,46(6):49-50.

[14]王大鹏. HIF-1 α 、VEGF-A、MMP-9 与脑膜瘤血管新生及侵袭性关系的研究[D].南昌:南昌大学医学院,2013.

[15]唐泓波,任玉萍,张珊,等.降低血清 IGF-1 水平抑制乳腺肿瘤细胞增殖的实验研究[J].中国医师杂志,2007,9(12):1607-1609.

[16]程晓虎,杨文奇.细胞质胸苷激酶在普外科恶性肿瘤中的研究进展[J].安徽医药,2012,16(8):1051-1052.

(2017-03-10 收稿 责任编辑:张文婷)