

斑蝥胶囊对乳腺癌内分泌治疗患者 生命质量影响的临床研究

吴池华¹ 李 一¹ 杨麟翰¹ 贾新建²

(1 四川省医学科学院·四川省人民医院乳腺外科,成都,610000; 2 四川省德阳市人民医院乳腺外科,德阳,618000)

摘要 目的:探讨斑蝥胶囊对乳腺癌内分泌治疗患者生命质量的影响。方法:选取2015年5月至2017年6月四川省人民医院收治的乳腺癌根治术后患者126例为研究对象,以随机数字表法分为对照组63例,观察组63例,对照组给予内分泌药物治疗,观察组在对照组基础上加用纯中药制剂斑蝥胶囊治疗,观察2组患者治疗前后生命质量、免疫功能变化及治疗期间不良反应发生情况。结果:生命质量治疗前2组差异无统计学意义($P > 0.05$),经治疗后,观察组FACT-B、EORTC-QOL-C30评分与对照组比较,均显著较高,差异有统计学意义($P < 0.05$);免疫功能治疗前2组患者差异无统计学意义($P > 0.05$),经治疗后,观察组CD8⁺与对照组比较,明显较低,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺与对照组比较,显著较高,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗期间恶心、潮热、肌肉关节疼痛及阴道流血发生率分别为11.11%、7.94%、6.35%、3.17%,与对照组25.40%、20.63%、19.05%、14.29%比较,均明显较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:在乳腺癌内分泌治疗中加入斑蝥胶囊,可有效提高患者免疫功能,减少不良反应,提高生命质量,值得推广。

关键词 乳腺癌;内分泌治疗;中药;斑蝥胶囊;生命质量

Clinical Study on the Effects of Cantharidis Capsule on the Quality of Life of the Patients with Breast Cancer Endocrine Therapy

Wu Chihua¹, Li Yi¹, Yang Linhan¹, Jia Xinjian²

(1 Department of Breast Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China; 2 Department of Breast Surgery, Sichuan Province Deyang People's Hospital, Deyang 618000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Cantharidis Capsule on the quality of life of the patients with breast cancer endocrine therapy. **Methods:** A total of 126 patients who received radical mastectomy from May 2015 to June 2017 were selected as the subjects. They were randomly divided into 63 cases in the control group and 63 cases in the observation group. The control group was given endocrine drug treatment. The observation group was treated with pure Chinese medicine preparation of Cantharidin Capsule on the basis of the control group. The quality of life, immune function changes and adverse reactions during treatment were observed in the two groups before and after treatment. **Results:** There was no significant difference in the quality of life between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the scores of FACT-B and EORTC-QOL-C30 in the observation group were significantly higher than those in the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the CD. 8⁺ in the observation group was significantly lower than that in the control group, and CD4⁺ and CD4⁺/CD. 8⁺ were significantly higher than those in the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of nausea, fever, muscle joint pain and vaginal bleeding in the observation group were 11.11%, 7.94%, 6.35% and 3.17%, respectively, which were significantly lower than those in the control group 25.40%, 20.63%, 19.05% and 14.29% ($P < 0.05$). **Conclusion:** Adding Cantharidin capsule to endocrine therapy of breast cancer can effectively improve the immune function, reduce adverse reactions and improve the quality of life, and is worthy of promotion.

Key Words Breast cancer; Endocrine therapy; Chinese medicine; Cantharidis capsule; Quality of life

中图分类号:R242;R737.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.029

乳腺癌在临床较为常见,其发病率近年来呈上升趋势,有数据显示^[1],我国每年女性乳腺癌发病患者大16.9万,已成为严重公共卫生问题。手术结合科学化疗方案,可达到根治效果,对延长患者存活

时间具有积极意义。但有研究发现^[2-3],乳腺癌术后仍有复发风险,需给予合理治疗。乳腺癌内分泌治疗是预防术后复发有效方法,但其存在明显不良反应,对患者生命质量有较大影响。中医对乳腺癌治

疗有丰富经验,本研究通过对比,探讨了斑蝥胶囊在乳腺癌内分泌治疗患者中的应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月至 2017 年 6 月收治的乳腺癌根治术后患者 126 例为研究对象,研究经伦理委员会审查并批准,以随机数字表法分组。观察组 63 例,均为女性,年龄 19~58 岁,平均年龄(44.02±5.16)岁;临床分期:18 例为 I 期;36 例为 II 期;9 例为 III 期;病理类型:浸润性小叶癌 9 例;浸润性导管癌 43 例;黏液腺癌 11 例;距离手术时间 3~12 个月,平均(6.12±1.56)个月。对照组 63 例,均为女性,年龄 20~56 岁,平均年龄(44.16±5.19)岁;临床分期:17 例为 I 期;38 例为 II 期;8 例为 III 期;病理类型:浸润性小叶癌 10 例;浸润性导管癌 41 例;黏液腺癌 12 例;距离手术时间 3~15 个月,平均(6.16±1.52)个月。2 组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参考卫生部于 2011 年 8 月 12 日正式发布的《乳腺癌诊断》中的诊断标准。

1.3 纳入标准 年龄≥18 岁;经病理诊断为乳腺癌;完成手术治疗及放化疗;对本研究药物无过敏史;对本研究知情且同意。

1.4 排除标准 术后复发或远处转移;重要脏器严重功能不全者;严重免疫系统疾病患者;精神疾病患者;其他妇科疾病患者。

1.5 脱落与剔除标准 中途退出治疗计划者;临床资料缺失者;依从性差,不能遵医嘱治疗。

1.6 治疗方法 对照组行内分泌药物治疗,给予枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司,H32021472),10 mg/次,口服,2 次/d。观察组在对照组基础上给予斑蝥胶囊(贵州益佰制药股份有限

公司,国药准字 Z52020248),0.75 g/次,口服,2 次/d。2 组患者均治疗 3 个月后观察疗效。

1.7 观察指标 采用乳腺癌生存质量测评量表(FACT-B)^[4]及癌症生命质量核心调查量表(EORTC-QOL-C30)^[5]对患者治疗前后生命质量予以评价,FACT-B 量表包括情感状况、生理状况、家庭/社会状况、功能状况及附加关注 5 个维度,共 36 个条目,均采用 0~4 级评分,满分 144 分,分值同生命质量呈正相关性^[4]。EORTC-QOL-C30 量表包含 30 个条目,满分 100 分,分值越高,生命质量越好。别于手术前、后,抽取患者空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后,分离血清,采用流式细胞仪对 CD4⁺、CD8⁺ 予以测定,并计算 CD4⁺/CD8⁺。记录 2 组患者治疗期间不良反应发生情况,同一患者可出现多种不良反应。

1.8 疗效判定标准 参考乳腺癌生存质量测评量表(FACT-B)^[4]及癌症生命质量核心调查量表(EORTC-QOL-C30)^[5]对患者治疗前后进行疗效评价。

1.9 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 统计软件处理,计量资料以 t 检验, ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料以 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生命质量比较 生命质量治疗前 2 组无统计学意义($P>0.05$),经治疗后,观察组 FACT-B、EORTC-QOL-C30 评分与对照组比较,均显著较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 免疫功能比较 免疫功能治疗前 2 组患者无统计学意义($P>0.05$),经治疗后,观察组 CD8⁺与对照组比较,明显较低,CD4⁺与 CD4⁺/CD8⁺与对照组比较,显著较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者治疗前后 FACT-B、EORTC-QOL-C30 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	FACT-B 评分		EORTC-QOL-C30 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=63$)	83.61±8.42	117.34±9.51	64.73±4.81	78.26±5.04
对照组($n=63$)	84.15±8.46	109.50±9.13	64.12±4.89	73.59±5.08
t	0.359	4.720	0.706	5.180
P	0.720	0.000	0.482	0.000

表 2 2 组患者治疗前后 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=63$)	30.68±4.87	6.24±5.04	33.92±4.67	5.70±4.01	0.91±0.18	1.41±0.32
对照组($n=63$)	30.56±4.81	33.12±4.93	33.68±4.62	28.98±3.87	0.93±0.16	1.14±0.25
t	0.139	3.513	0.290	4.672	0.659	5.277
P	0.890	0.001	0.772	0.000	0.511	0.000

2.3 不良反应比较 观察组治疗期间恶心、潮热、肌肉关节疼痛及阴道流血发生率分别为 11.11%、7.94%、6.35%、3.17%，与对照组 25.40%、20.63%、19.05%、14.29% 比较，均明显较低，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗期间不良反应发生情况比较[例(%)]				
组别	恶心	潮热	肌肉关节疼痛	阴道出血
观察组($n = 63$)	7(11.11)	5(7.94)	4(6.35)	2(3.17)
对照组($n = 63$)	16(25.40)	13(20.63)	12(19.05)	9(14.29)
χ^2	4.308	4.148	4.582	4.881
P	0.038	0.042	0.032	0.027

3 讨论

乳腺癌是临床高发性恶性肿瘤，其发病率近年来呈上升趋势，严重危害女性健康^[6]。目前乳腺癌病因尚未完全明确，家族史、环境、生活习惯等均与该症发生有密切相关性^[7]。手术是治疗乳腺癌首选方案，可达到根治效果，术后辅以保守疗法，对延长患者存活时间有积极意义。内分泌治疗是乳腺癌术后常用辅助治疗方案，由于乳腺癌属激素依赖性肿瘤，雌激素水平对肿瘤细胞生长有重要影响，通过内分泌治疗，降低患者体内雌激素水平，可有效抑制肿瘤细胞生长，从而降低术后复发风险。他莫昔芬是乳腺癌内分泌治疗常用药物，其能通过与雌激素受体竞争性结合，形成稳定复合物，从而降低机体内雌激素水平^[8-9]。但有研究发现^[10]，内分泌治疗使患者激素水平出现明显改变，引发潮热、恶心等多种不良反应，对患者生命质量有较大影响。有研究指出^[11]，乳腺癌内分泌治疗结合中医疗法，对改善患者生命质量有一定作用。

乳腺癌中医病名为“乳岩”，《外科枢要》中有“乳岩属肝脾两脏郁怒，气血亏虚”记载；《诸病源候论》有云“恶核者，内里忽有核累累如梅李，小如豆状……此风邪挟毒所致”，可见中医对该症有较早认识。中医认为乳腺癌为本虚标实之证，病因为七情内伤、正气不足，加之外邪入侵，致肝脾功能障碍，阴阳失衡，气血运行失常，经络阻塞，痰浊癖血凝结。有学者指出^[12]，乳腺癌手术后虽邪气渐消，但余毒蓄留不去，易乘虚复发，且手术会使气血耗损，导致正气亏虚，邪毒瘀滞，而放化疗可加重肝脾损伤，冲任失调。因此中医在乳腺癌内分泌治疗中应用，当以扶正祛邪、破血消瘀、攻毒蚀疮为主。

本研究所用斑蝥胶囊是纯中药制剂，由中药斑

蝥、黄芪、人参、半枝莲、刺五加、山茱萸、三棱、莪术、熊胆粉、女贞子及甘草提纯精制而成。其中斑蝥具有散结消癥，破血逐瘀、攻毒蚀疮功效；黄芪可利尿脱毒、敛疮生肌、补气固表；人参可大补元气、补脾益肺、复脉固脱；半枝莲有活血化瘀、清热解毒、消肿止痛之功效；刺五加能补气安神；山茱萸具有涩精固脱、补益肝肾效果；三棱与莪术均有消积止痛、破血行气功效；熊胆粉有清热解毒之效；女贞子可补益肝肾；甘草可清热解毒、补脾益气、调和诸药。诸药共奏，可起到攻毒蚀疮、破血消瘀功效。

现代药理学研究还发现^[13-15]，斑蝥可抑制白细胞 DNA 与 RNA 合成，具有抗癌作用，同时可升高白细胞数量，起到抗炎效果；人参能增加机体球蛋白含量，对增强机体免疫功能有积极作用；刺五加、山茱萸、半枝莲等均具有一定抗癌功效；黄芪提取物能增强免疫细胞功能，提高人体抵抗力。本研究对观察组患者应用斑蝥胶囊结合乳腺癌内分泌治疗，结果显示其治疗后免疫功能指标明显优于对照组，不良反应发生率明显较对照组低，生命质量得到显著改善。其原因可能为：斑蝥胶囊可扶正却邪，与内分泌治疗协同，提高抗肿瘤效果；另一方面，斑蝥胶囊中部分中药可增强机体免疫力，从而提高患者内分泌治疗耐受度，降低不良反应发生风险，从而使生命质量得到提高。

综上所述，斑蝥胶囊可有效提高乳腺癌内分泌治疗患者生命质量，增强免疫功能，减少不良反应，具有较高临床价值。

参考文献

[1] Hojan, K., Molińska-Glura, M., Milecki, P. et al. Physical activity and body composition, body physique, and quality of life in premenopausal breast cancer patients during endocrine therapy-A feasibility study[J]. Acta Oncologica, 2013, 52(2): 319-326.

[2] Myrick, M. E., Schmid, S. M., Kilic, N. et al. Eligibility, compliance and persistence of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer[J]. Acta Oncologica, 2012, 51(2): 247-253.

[3] Larsen, M. S., Bjerre, K., Giobbie-Hurder, A. et al. Prognostic value of Bcl-2 in two independent populations of estrogen receptor positive breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy[J]. Acta Oncologica, 2012, 51(6): 781-789.

[4] 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) 中文版的修订[J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17(5): 298-300.

[5] 孔秋梅, 张文芳. 复方斑蝥胶囊联合化疗对三阴性乳腺癌患者肿瘤标志物、免疫指标、生命质量的影响及疗效评价[J]. 河北医药, 2017, 39(14): 2128-2131.

持体内内环境的稳定意义非凡^[14]。NK 细胞可抗肿瘤,对肿瘤细胞直接损伤,此外可诱导白介素-2(IL-2)、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子 TNF- α 的产生,进而加强 T 淋巴细胞活性,故本试验以 T 淋巴细胞、NK 细胞、各种细胞炎症反应因子(如白介素、肿瘤坏死因子等)为研究对象,探索青蒿鳖甲汤对肺癌骨转移患者的疗效机制^[14]。本研究发现,观察组患者在接受治疗后,TNF- α 、IL-6、IL-8 水平值显著降低,明显低于对照组患者($P < 0.05$),而 T 淋巴细胞水平升高。

本研究对收住我院的 90 例肺癌并骨转移患者的治疗中发现,青蒿鳖甲汤不仅对肺癌骨转移患者有显著临床疗效,明显缓解癌痛,且能显著提高患者生命质量。本研究发现,青蒿鳖甲汤治疗后的观察组,其血浆中细胞因子,尤其是炎症反应因子,TNF- α 、IL-6、IL-8 水平值显著降低,其免疫因子水平有所提高,因此我们推测,该药对肺癌骨转移患者的疗效机制或是通过降低炎症反应细胞因子水平及提高患者免疫水平来实现。然而,本研究毕竟样本量不够大,且是一个单中心研究,今后有望开展多中心多样本量的前瞻性双盲研究,以进一步探索该药的疗效和作用机制,以期指导临床实践。

参考文献

[1] 吴京,谢惠英,蔡梦洁,等. 肺癌骨转移患者 6 项骨代谢指标的变化[J]. 检验医学,2016,31(10):904-906.
[2] 赵元辰,花宝金. 肺癌合并恶性胸腔积液的中医药治疗进展[J].

中国中医药现代远程教育,2012,10(8):163-164,封3.
[3] 徐生明. 中医药治疗肺癌的研究进展[J]. 中外医学研究,2012,10(21):153-154.
[4] 吴翥镗,李守然. 米逸颖治疗肺癌的临床经验[J]. 北京中医药,2011,30(10):744-746.
[5] 陈婷婷,薛锋. 中医药治疗肺癌的特点及优势[J]. 中国医药实践杂志,2011,1(74):32-34.
[6] 李阳. 肺癌的中医药治疗刍议[J]. 内蒙古中医药,2012,31(5):40-41.
[7] 杜坤一,葛会泉,郑红敏,等. 中医药治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究概况[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(3):147-148.
[8] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2 版. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1999:16-21,10-15.
[9] 王东来,李雅琪,常颖. 肺癌骨转移分子机制研究进展[J]. 实用医学杂志,2014,30(10):1672-1674.
[10] 孙燕,管忠震,廖美琳,等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2014 版)[J]. 中国肺癌杂志,2014,11(2):57-72.
[11] 叶翥飞,王斌,代丽,等. 408 例恶性肿瘤骨转移临床特征分析[J]. 中国肿瘤临床,2013,40(4):217-220.
[12] 高睿. 中药复方对肺癌化疗患者临床并发症改善研究[J]. 中国保健营养,2016,26(7):96.
[13] 余锦秀. 青蒿鳖甲汤临床应用研究进展[J]. 中医临床研究,2012,4(15):118-119.
[14] G Rakovich, J Bussi eres, E Fréchette. Postpneumectomy syndrome[J]. Multimedia manual of cardiothoracic surgery, 2009, 2009(831):3475.

(2017-10-19 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 664 页)

[6] Taira, N., Iwata, H., Hasegawa, Y., et al. Health-related quality of life and psychological distress during neoadjuvant endocrine therapy with letrozole to determine endocrine responsiveness in postmenopausal breast cancer[J]. Breast cancer research and treatment, 2014, 145(1):155-164.
[7] Soiland, H., Hagen, K. B., Gjerde, J., et al. Breaking away: High fracture rates may merit a new trial of adjuvant endocrine therapy in Scandinavian breast cancer patients[J]. Acta Oncologica, 2013, 52(4):861-862.
[8] 付烺, 运强, 朱学明等. 黑逍遥散联合肾四味对他莫昔芬治疗乳腺癌所致类更年期症状患者临床指标及生命质量的影响研究[J]. 癌症进展, 2015, 13(5):541-544.
[9] 王春青, 胡雁, 吴密彬等. 乳腺癌患者内分泌治疗服药监控平台的设计及应用[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(3):261-266.
[10] 刘诗盈, 王爱平, 金锋等. 乳腺癌病人内分泌治疗的副反应对生命质量的影响[J]. 护理研究, 2017, 31(6):686-689.
[11] Palmieri, C., Patten, D. K., Januszewski, A., et al. Breast cancer: Current and future endocrine therapies[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2014, 382(1):695-723.
[12] Hashimoto, K., Shimizu, C., Tsuda, H., et al. Immunohistochemical

detection of breast cancer stem cells in hormone receptor-positive breast cancer and their role in response to endocrine therapy and clinical outcome[J]. Oncology: International Journal of Cancer Research and Treatment, 2012, 82(3):168-174.
[13] Zhu, Y., Li, Q., Gao, J., et al. Clinical features and treatment response of solid neuroendocrine breast carcinoma to adjuvant chemotherapy and endocrine therapy[J]. The breast journal, 2013, 19(4):382-387.
[14] Schiavon, G., Smith, I. E.. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer[J]. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2013, 27(4):715-736.
[15] Delpech, Y., Wu, Y., Hess, K. R., et al. Ki67 expression in the primary tumor predicts for clinical benefit and time to progression on first-line endocrine therapy in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer[J]. Breast cancer research and treatment, 2012, 135(2):619-627.
[16] Charehbili, A., Fontein, D. B. Y., Kroep, J. R., et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: A systematic review[J]. Cancer Treatment Reviews, 2014, 40(1):86-92.

(2018-01-16 收稿 责任编辑:徐颖)