

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

吴涛¹ 阿布都瓦哈甫·阿布拉²

(1 新疆医科大学附属中医医院肿瘤一科, 乌鲁木齐, 830000; 2 新疆维吾尔自治区巴楚县人民医院内科, 巴楚, 843800)

摘要 目的:探讨乳岩汤联合 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。方法:选取 2014 年 11 月至 2016 年 5 月新疆医科大学附属中医医院收治的晚期乳腺癌患者 70 例,随机分为观察组和对照组,每组 35 例。对照组采用常规 GP 化疗,观察组在对照组的基础上加用乳岩汤治疗,21 d 为 1 个疗程,2 组均治疗 3 个疗程并定期随访 1 年。统计 2 组临床疗效及 1 年生存率;比较 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平、血管内皮功能;统计分析 2 组治疗及随访期间不良反应发生情况。结果:治疗后观察组 RR 与 1 年生存率分别为 74.29%、68.57%,显著高于对照组的 51.43%、42.86% ($P < 0.05$);治疗后 2 组患者全血 CD4⁺ 细胞百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均较治疗前显著升高 ($P < 0.01$),且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);2 组 CD8⁺ 细胞百分率均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后 2 组血清 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 水平及全血 CECs 水平均显著下降,且观察组显著低于对照组 ($P < 0.01$);观察组 I ~ II 级 WBC 及 PLT 下降的发生率均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论:乳岩汤联合 GP 化疗治疗晚期乳腺癌可有效增强机体免疫功能,改善其血管内皮功能,提升疗效的同时降低化疗的不良反应,疗效显著优于常规 GP 化疗。

关键词 晚期乳腺癌;乳岩汤;免疫功能;血管内皮功能

Effect of Ruyan Decoction Combined with GP Chemotherapy in the Treatment of Advanced Breast Cancer on Immune Function and Vascular Endothelial Function

Wu Tao¹, Abduwa Habu Abra²

(1 First Department of Tumor, Xinjiang Medical University Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumchi 830000, China; 2 Internal Medicine Department, Xinjiang Bachu County People's Hospital, Bachu 843800, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of ruyan decoction combined with GP chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer on immune function and vascular endothelial function. **Methods:** A total of 70 patients with advanced breast cancer in our hospital from November 2014 to May 2016 were selected and randomly divided into observation group and control group, with 35 cases in each group. Control group was treated with GP chemotherapy, and observation group was treated with ruyan decoction on the basis of the control group. 21 d as 1 cycle, 2 groups were treated for 3 cycles and followed-up for 1 year. The clinical efficacy and 1 year survival rate were calculated; the levels of T lymphocyte subsets levels and vascular endothelial function before and after treatment of 2 groups were compared, and the toxicity in treatment and following-up period of 2 groups was statistically analyzed.

Results: The RR and 1 year survival rate of observation group after treatment were 74.29%, 68.57% respectively, which were significantly higher than the 51.43%, 42.86% of control group respectively ($P < 0.05$); After treatment, the blood cells percentage of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ratio of 2 groups significantly increased than before treatment ($P < 0.01$), and observation group was significantly higher than those of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the blood cells percentage of CD8⁺ of 2 groups decreased significantly, and observation group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); compared with before treatment, the serum VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C levels and CECs levels in whole blood of 2 groups after treatment significantly decreased, and observation group was significantly lower than control group ($P < 0.01$); The incidence of I ~ II level WBC and PLT decline of observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ruyan decoction combined with GP chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer can effectively enhance the body's immune function, improve the vascular endothelial function, enhance the curative effect, and reduce the toxicity of chemotherapy, and the curative effect is superior to that of conventional GP chemotherapy.

Key Words Advanced breast cancer; Ruyan decoction; Immune function; Vascular endothelial function

中图分类号: R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.015

乳腺癌患者主要体征有乳房肿块、乳头和乳晕异常及疼痛等,若未及时治疗则会恶化成晚期乳腺癌,严重影响妇女生命安全。目前临床治晚期乳腺癌的方法主要为GP化疗,但化疗有效杀伤肿瘤细胞的同时极易杀伤正常细胞,造成机体免疫功能低下,各种不良反应的发生更严重打击了患者的治疗积极性^[1-2]。中医将乳腺癌归为“乳岩”范畴,发病之机在于肝郁气滞、脉络不畅、血瘀内阻等,中药辅助化疗不仅可破坏乳腺癌赖以生存及发展的内环境,提高化疗疗效,还可缓解化疗不良反应^[3-4]。本研究旨在探讨乳岩汤联合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。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年11月至2016年5月本院收治的乳腺癌患者70例为研究对象。将所有患者随机分为观察组与对照组,每组35例。观察组年龄37~62岁,平均年龄(45.24±13.68)岁;原发肿瘤直径1~6cm,平均直径(2.57±2.61)cm;治疗前平均功能状态评分(KPS)(70.05±4.31)分;转移脏器:肺14例,肝17例,肝与肺4例。对照组年龄39~60岁,平均年龄(44.30±12.84)岁;原发肿瘤直径1~6cm,平均直径(2.63±2.45)cm;治疗前平均KPS评分(70.14±4.22)分;转移脏器:肺14例,肝18例,肝与肺3例。2组间主要资料经统计学分析无统计学意义($P>0.05$),组间可进行对比研究。我院医学伦理委员会审批通过本研究。

1.2 诊断标准 西医诊断参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[5]中晚期乳腺癌相关诊断标准,并经超声、MRI检查等确诊;中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]中乳岩的诊断要求,患者乳房有明显肿块,伴有胸痛、水肿、乳头内陷等症状。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;经病理检查及实验室检查确诊为TNM分期为IV期的乳腺癌;预计生存期均超过6个月;化疗前骨髓功能及肝肾功能正常者;具有可测量的实体瘤灶;自愿加入研究,患者及其家属均签署知情同意书等。

1.4 排除标准 合并血液系统疾病、精神疾病、局部或全身感染疾病者;伴有其他恶性肿瘤者;对研究所用药物存在过敏反应者;无法配合化疗或进行随访者等。

1.5 脱落与剔除标准 未能严格遵照治疗方案完成治疗者;治疗中途发生严重不良反应或因意外事件死亡者;主动退出研究或治疗中途失联者等。

1.6 治疗方法 对照组采用常规GP化疗,吉他西

滨(江苏奥赛康股份有限公司,国药准字H20093698),使用时以适量生理盐水稀释,1000mg/m²,d1、d8静脉滴注;顺铂(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字H20043888),25mg/m²,d1~3,溶解于5%葡萄糖溶液于4h内静脉滴注完毕,d4~21期间复查2~3次血常规,21d为1个疗程,连续治疗3个疗程,治疗期间给予对症治疗,包括止吐、护胃、营养支持等。

观察组在对照组的基础上加用乳岩汤治疗,取薏苡仁30g、黄芪25g、党参20g、蒲公英15g、女贞子15g、枸杞子15g、黄精15g、白花蛇舌草15g、菟丝子15g、茯苓15g、玄参10g、甘草5g;辨证加减半夏、竹茹、太子参等,诸药加水煎煮50min,滤后取汁300mL,1剂/d,每日早晚餐后口服,服药至化疗结束为止,2组治疗结束后均定期随访1年。

1.7 观察指标 1)统计2组临床疗效及1年生存率;2)分别于治疗前后采集2组适量空腹静脉血,均分为3份,1份血样经流式细胞仪检测循环内皮细胞(CECs)百分率;1份血样检测全血淋巴细胞亚群水平,包括CD4⁺与CD8⁺细胞百分率、计算CD4⁺/CD8⁺比值等;3)另1份血样经离心分离血清后,采用ELISA法检测血清血管内皮生长因子-A、B、C(VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C)水平;4)记录2组消化道、骨髓抑制、肝肾毒性等不良反应发生情况,依据相关文献^[7]将其不良反应将分为0~IV级。

1.8 疗效判定标准 采用实体瘤评价标准^[8]评估2组患者临床疗效:CT、MRI等检查显示可测量病灶完全消失,白细胞计数(WBC)超过 5×10^9 个/L为完全缓解(CR);可测量病灶基本消失,肿瘤最大直径之和缩小 $\geq 50\%$,WBC净增超过 2×10^9 个/L但仍 $<5\times 10^9$ 个/L为部分缓解(PR);可测量病灶部分消失,肿瘤最大直径之和缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$,WBC净增超过 1×10^9 个/L但 $<4\times 10^9$ 个/L为疾病稳定(SD);原有可测量病灶增大或新病灶出现,WBC未出现净增为疾病进展(PD);总缓解率(RR)=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组RR与1年生存率分别为74.29%、68.57%,显著高于对照组的51.43%、42.86%($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	进展	稳定	缓解率	1年生存率
观察组(n=35)	11(31.43)	15(42.86)	6(17.14)	3(8.57)	26(74.29)*	24(68.57)*
对照组(n=35)	5(14.29)	13(37.14)	12(34.28)	5(14.29)	18(51.43)	15(42.86)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表2 2组治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组(n=35)			
治疗前	31.24 ± 5.06	34.65 ± 7.10	0.91 ± 0.45
治疗后	42.53 ± 5.79** $\Delta\Delta$	28.42 ± 6.93** $\Delta\Delta$	1.49 ± 0.38** $\Delta\Delta$
对照组(n=35)			
治疗前	30.85 ± 5.14	34.70 ± 6.99	0.89 ± 0.47
治疗后	38.47 ± 5.02 $\Delta\Delta$	31.09 ± 6.75 $\Delta\Delta$	1.24 ± 0.45 $\Delta\Delta$

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与治疗前比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

表3 2组治疗前后血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF-A(pg/mL)	VEGF-B(pg/mL)	VEGF-C(pg/mL)	CECs(%)
观察组(n=35)				
治疗前	267.41 ± 25.28	212.86 ± 20.25	175.62 ± 23.68	0.39 ± 0.12
治疗后	115.43 ± 16.72** $\Delta\Delta$	132.04 ± 10.42** $\Delta\Delta$	84.30 ± 15.87** $\Delta\Delta$	0.20 ± 0.15** $\Delta\Delta$
对照组(n=35)				
治疗前	268.15 ± 25.19	214.79 ± 21.23	177.73 ± 26.71	0.43 ± 0.10
治疗后	193.50 ± 17.24 $\Delta\Delta$	176.05 ± 13.69 $\Delta\Delta$	145.84 ± 22.37 $\Delta\Delta$	0.35 ± 0.14 $\Delta\Delta$

注:与对照组比较,** $P < 0.01$;与治疗前比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 2组治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较 治疗后2组患者全血CD4⁺细胞百分率及CD4⁺/CD8⁺比值均较治疗前显著升高($P < 0.01$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);2组CD8⁺细胞百分率均较治疗前显著下降($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表2。

2.3 2组治疗前后血管内皮功能比较 与治疗前比较,治疗后2组血清VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C水平及全血CECs水平均显著下降,且观察组显著低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

2.4 2组不良反应发生率比较 观察组I~II级WBC下降及血小板计数(PLT)下降的发生率均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组不良反应发生率比较[例(%)]

级别	恶心	呕吐	WBC下降	PLT下降
观察组(n=35)				
I~II级	7(20.00)	9(25.71)	7(20.00)*	3(8.57)*
III~IV级	5(14.29)	5(14.29)	3(8.57)	1(2.86)
对照组(n=35)				
I~II级	9(25.71)	11(31.43)	15(42.86)	8(22.86)
III~IV级	6(17.14)	7(20.00)	4(11.43)	4(11.43)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

近年来,晚期乳腺癌的首选治疗方法为化疗,化疗药物虽可有效促进肿瘤细胞凋亡,杀伤肿瘤细胞,但同时易对正常细胞及组织造成损伤,由此严重伤害患者机体功能,因此探索安全有效的辅助化疗药物成为临床研究的热点。

中医对乳岩的论述颇多:《外科正宗》曰:“忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得志者,致经络痞涩,聚成结核”;《女科撮要》则有“乳岩属肝脾二脏郁怒,气血耗损”的描述;因此中医认为乳腺癌病机在于“邪之所凑,其气必虚”,内外合邪致痰凝毒结,气滞血瘀形成乳岩,而化疗药物的毒性加重机体正气亏虚,故乳岩治疗的关键在于补气固本、调节妇女的任冲失调^[9-10]。

乳岩汤中黄芪、黄精、党参为君药,可健脾益气、补肾养精;枸杞、女贞子、菟丝子等调节冲任、补肾益气、协同君药以扶正固本,与白花蛇舌草等消肿解毒药共为臣药;玄参、茯苓、蒲公英、薏苡仁共为佐药,擅清热解毒、化痰软坚;甘草为使药调和诸药,全方共奏扶本固正、软坚散结之功效^[11]。已有药理学研究^[12-13]表明,黄芪、黄精、党参等扶本固正类中药可显著调节机体紊乱的内分泌及免疫功能;女贞子、枸

杞等保护骨髓造血功能,提升红细胞与血红蛋白水平,从而增强自然杀伤系统对癌细胞的消除能力;茯苓、薏苡仁祛湿中药也具有显著抗癌效果,在调节 T 淋巴细胞亚群方面有一定效果。本研究中,治疗后观察组 RR 为 68.57%,显著高于对照组的 42.86%;治疗后 2 组患者全血 CD4⁺ 细胞百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组;2 组 CD8⁺ 细胞百分率均较治疗前显著下降,且观察组显著低于对照组,提示乳岩汤联合 GP 化疗可有效提升晚期乳腺癌患者免疫功能,抗癌疗效显著。

VEGF 作为促新血管形成的标志物之一,通过与相应受体结合激活信号通路,促进血管内皮细胞增殖而生成新血管,可明确反映肿瘤恶化或转移的风险^[14]。VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 作为其研究较多的亚型,其在恶性肿瘤患者血清中的含量随病情恶化而升高;CECs 在肿瘤血管新生中具有重要意义,其水平可衡量恶性肿瘤患者血管内皮功能改善效果^[15-16]。乳岩汤中黄芪、党参等中药可抑制异常亢奋的分解代谢,改善其营养状况,进而缓解病灶部位肿瘤细胞缺血缺氧状况,在一定程度上有助于降低促血管生成因子水平,从而改善血管内皮功能^[17-18]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后 2 组血清 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 水平及全血 CECs 水平均显著下降,且观察组显著低于对照组,提示乳岩汤联合 GP 化疗可改善晚期乳腺癌患者血管内皮功能,抑制疾病进展。中医将化疗的不良反应用称为“毒邪”,热毒之邪易伤脏腑、损伤气血。乳岩汤可有效保护化疗患者血象,调节其体液分泌,促进内环境回归平衡,具有一定的减毒效果^[19-20]。本研究中观察组 I ~ II 级 WBC 及 PLT 下降的发生率均显著低于对照组,表明乳岩汤可减少 GP 化疗对晚期乳腺癌患者的不良反应。

综上所述,乳岩汤联合 GP 化疗可有效提升晚期乳腺癌患者免疫功能,改善其血管内皮功能,显著提升临床疗效的同时减少不良反应;其显著的抗癌效果可能与乳岩汤调节血管内皮功能的作用有关,但仍需进行更加深入的研究。

参考文献

[1]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.

- [2]Hortobagyi G N. Developments in chemotherapy of breast cancer[J]. Cancer,2015,88(S12):3073-3079.
- [3]岑东芝,丛鹏,全天一,等.乳腺癌中医辨证分型对新辅助化疗疗效及预后的影响[J].中医杂志,2016,57(10):856-859.
- [4]马云飞,孙旭,杨永,等.乳腺癌的中医证型及用药规律研究[J].西部中医药,2017,30(1):46-48.
- [5]中华人民共和国卫生部医政司编.中国常见恶性肿瘤诊治规范(合订本)[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991.
- [6]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994.
- [7]陈振东.肿瘤治疗效果及毒副作用评价标准的改进[J].现代实用医学,2004,16(5):253-255.
- [8]张贺龙.实体瘤疗效评价标准及演变[J].现代肿瘤医学,2010,18(5):839-841.
- [9]范洪桥,刘丽芳,胡金辉,等.中医药治疗乳腺癌临床与实验研究进展[J].中医药信息,2014,7(4):178-181.
- [10]韩晓雪.乳腺癌病因病机及证治的文献研究[D].北京:北京中医药大学,2012.
- [11]朴明姬.乳岩汤联合化疗治疗IV期乳腺癌患者的临床研究[J].陕西中医,2016,37(2):192-194.
- [12]柳言平,李福广,郝光军,等.扶正消瘤方对乳腺癌患者癌细胞增殖、侵袭及凋亡的影响[J].世界中医药,2016,11(10):1994-1996.
- [13]于颖娟.乳岩消瘤联合化疗治疗乳腺癌术后化疗随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(15):25-27.
- [14]李志刚,黄桂林.青年乳腺癌 VEGF-C 和 VEGFR-3 的表达及其与临床病理关系的研究[J].临床和实验医学杂志,2012,11(11):821-822.
- [15]吴雪莹.阳和化岩汤干预乳腺癌癌前病变 VEGF-C、VEGFR-3 的临床及实验研究[D].济南:山东中医药大学,2014.
- [16]孙艳丽,陈武,陈飞.重组人血管内皮抑素联合化疗对晚期乳腺癌循环血管内皮细胞和血管内皮细胞生长因子的影响[J].中国医师杂志,2015,17(5):735-737.
- [17]梁世杰,张桂娟,马民,等.乳岩内消霜外用对大鼠乳腺癌癌前病变组织 VEGF、FGF2 表达的影响[J].暨南大学学报:自然科学与医学版,2015,36(6):484-489.
- [18]黄建生,黄宏,张立.乳岩汤联合化疗治疗IV期乳腺癌患者 35 例临床研究[J].中医杂志,2013,54(24):2114-2116.
- [19]殷东风,高宏,周文波,等.中药治疗对晚期乳腺癌患者内分泌治疗依从性及生存期影响的临床研究[J].现代肿瘤医学,2013,21(5):1050-1053.
- [20]殷江霞,张永杰.乳岩消积方与 TC 方案联合治疗乳腺癌术后临床观察[J].中医临床研究,2014,4(22):80-81.

(2018-03-07 收稿 责任编辑:徐颖)