

小金丸联合多西他赛、表柔比星、环磷酰胺治疗Ⅲ期乳腺癌的疗效及对患者免疫功能的影响

张超*,冯秀芳,王秀云,刘广寅*(唐山市工人医院,河北唐山 063000)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)15-2059-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.15

摘要 目的:探讨小金丸联合多西他赛、表柔比星、环磷酰胺治疗Ⅲ期乳腺癌的疗效、安全性及对患者免疫功能的影响。方法:102例Ⅲ期乳腺癌女性患者随机分为对照组(51例)和观察组(51例)。所有患者化疗期间均予以水化、碱化及止吐等对症治疗,分别于化疗前12、6 h口服地塞米松片0.75 mg等常规治疗;在此基础上,对照组患者给予注射用多西他赛75 mg/m²,d₁,静脉滴注+注射用盐酸表柔比星60 mg/m²,d₁,静脉注射+注射用环磷酰胺600 mg/m²,d₁,静脉注射;观察组患者在对照组治疗的基础上给予小金丸6 g,口服,每日2次,初次化疗开始至末次化疗结束均需用药。两组均以21 d为1个周期,所有患者均治疗4个周期后观察其近期临床疗效,化疗前后的免疫球蛋白、T细胞亚群(CD4⁺/CD3⁺、CD8⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺)及不良反应发生情况。结果:两组患者近期总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。化疗前,两组患者免疫球蛋白、T细胞亚群比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。化疗后,两组患者免疫球蛋白水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组患者CD4⁺/CD3⁺、CD8⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺及观察组患者CD8⁺/CD3⁺均显著低于同组治疗前,且观察组CD4⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组CD8⁺/CD3⁺比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,小金丸联合多西他赛、表柔比星、环磷酰胺治疗Ⅲ期乳腺癌疗效显著,可提高患者细胞免疫功能,且安全性较好。

关键词 乳腺癌;小金丸;多西他赛;表柔比星;环磷酰胺;疗效;免疫功能;安全性

Efficacy of Xiaojin Pill Combined with Docetaxel, Epirubicin and Cyclophosphamide in the Treatment of Breast Cancer in Stage Ⅲ and Its Effect of Immune Functions

ZHANG Chao, FENG Xiufang, WANG Xiuyun, LIU Guangyin (Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the efficacy and safety of Xiaojin-pill combined with docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide in the treatment of breast cancer in stage Ⅲ and its effect on immune functions. METHODS: 102 patients with breast cancer in stage Ⅲ were randomly divided into control group (51 cases) and observation group (51 cases). All patients were given symptomatic treatments as hydration, alkalization and antiemetic treatments in the duration of chemotherapy, and were given conventional treatments as 0.75 mg Dexamethasone oral tablets in 12 and 6 hours before the chemotherapy respectively. Control group was given 75 mg/m² Docetaxel injection, d₁, intravenous infusion+60 mg/m² Epirubicin hydrochloride for injection, d₁, intravenous infusion+600 mg/m² Cyclophosphamide for injection, d₁, intravenous infusion; observation group was additionally given 6 g Xiaojin pill, orally, twice a day. 21 d was regarded as a treatment course. Short-term clinical efficacy, immunoglobulin, T lymphocyte subsets (CD4⁺/CD3⁺, CD8⁺/CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺) and the incidence of adverse reactions before and after chemotherapy in 2 groups after 2 courses were observed. RESULTS: There were no significant differences in the short-term effective rate and incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). Before chemotherapy, there were no significant differences in the immunoglobulin and T lymphocyte subsets between 2 groups ($P>0.05$). After chemotherapy, immunoglobulin levels in 2 groups were significantly lower than before, the differences were statistically significant ($P<0.05$); but there were no significant differences between 2 groups ($P>0.05$); CD4⁺/CD3⁺, CD8⁺/CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺ in control group and CD8⁺/CD3⁺ in observation group were significantly lower than before, and CD4⁺/CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in observation group were higher than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$), but there was no significant difference in the CD8⁺/CD3⁺ between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, Xiaojin pill combined with docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide shows significant efficacy in the treatment of breast cancer in stage Ⅲ, and can improve immune functions, with good safety.

KEYWORDS Breast cancer; Xiaojin pill; Docetaxel; Epirubicin; Cyclophosphamide; Efficacy; Immune function; Safety

乳腺癌已成为严重威胁女性健康和生命的恶性肿瘤之一,发病率位居女性恶性肿瘤的首位^[1]。全身化疗是治疗乳

* 主管护师。研究方向:乳腺疾病的护理。电话:0315-2821821。
E-mail:912747529@qq.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:乳腺癌。电话:0315-2821821。E-mail:838414630@qq.com

癌的重要方式,乳腺癌的化疗方案主要以蒽环类及紫杉类药物为基础,其中多西他赛+表柔比星+环磷酰胺(TEC)方案是较为常用的乳腺癌化疗方案之一^[2]。小金丸具有散结消肿、化痰止痛等功效,是传统用于乳腺增生性疾病的药物,对腺泡和导管增生有明显抑制作用,目前认为该药在维持免疫及抗肿瘤方面具有一定疗效^[3]。为此,在本研究中笔者探讨了小金丸

联合TEC治疗Ⅲ期乳腺癌的疗效、安全性及对患者免疫功能的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2011年4月—2015年4月我院乳腺外科收治的Ⅲ期乳腺癌且经评估失去手术治疗的102例女性患者,年龄31~63岁,平均(45.21±7.52)岁,经与患者充分沟通,自愿接受保守治疗;均经影像学检查并经空心针穿刺获组织学检查确诊为乳腺癌,且就诊前未经放疗或内分泌治疗的初治患者。按随机数字表法将所有患者分为对照组(51例)和观察组(51例)。对照组患者年龄31~61岁,平均(44.9±8.8)岁,体质量(51.2±6.3)kg;观察组患者年龄33~63岁,平均(45.9±5.8)岁,体质量(48.9±6.1)kg。两组患者年龄、体质量等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)肿块大小可以被测量;(2)化疗前通过腹部B超、胸部CT和全身骨扫描未发现远处转移,但腋窝有肿大的淋巴结,融合成团,活动度小,通过细针穿刺细胞学明确存在肿瘤转移,且经评估失去全切手术机会的Ⅲ期患者;(3)功能状态(Karnofsky)评分 ≥ 80 分。排除标准:(1)严重心肝肾功能不全者;(2)既往接受放疗及其他抗肿瘤治疗者;(3)对紫杉类、厄环类等药物过敏者。

1.3 治疗方案

所有患者化疗期间均予以水化、碱化及止吐等对症治疗,分别于化疗前12、6 h口服地塞米松片0.75 mg等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予注射用多西他赛(江苏奥赛康药业股份有限公司,规格:20 mg/支,批准文号:国药准字H20064301)75 mg/m²,d₁,静脉滴注+注射用盐酸表柔比星(辉瑞制药有限公司,规格:10 mg/支,批准文号:国药准字H20093251)60 mg/m²,d₁,静脉注射+注射用环磷酰胺(浙江海正药业股份有限公司,规格:0.5 g/支,批准文号:国药准字H20093393)600 mg/m²,d₁,静脉注射;观察组患者在对照组治疗的基础上给予小金丸(李时珍医药集团有限公司,规格:6 g/10丸,批准文号:国药准字Z42021267)6 g,口服,每日2次,初次化疗开始至末次化疗结束均需用药。两组均以21 d为1个周期,均接受4个周期的化疗,每周期开始前综合评估患者一般情况,排除禁忌后方可治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 观察两组患者化疗前后的免疫球蛋白水平 免疫球蛋白包括免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白A(IgA)。采用modular p-800生化分析仪(美国罗氏国际制药集团公司)以免疫比浊法测定IgG、IgM、IgA水平。

1.4.2 观察两组患者化疗前后的T细胞亚群水平 T细胞亚群包括CD4⁺/CD3⁺、CD8⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺。采用BECKMAN-FC 500型流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司)测定CD4⁺/CD3⁺、CD8⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺。

1.4.3 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生

情况。

1.5 疗效判定标准

按世界卫生组织(WHO)的实体瘤客观疗效评定标准分为^[4]——完全缓解(CR):乳腺钼靶摄片和/或B超检查结果显示肿瘤消失;部分缓解(PR):乳腺钼靶摄片和/或B超检查结果显示肿瘤直径减小 $>50\%$;疾病稳定(SD):乳腺钼靶摄片和/或B超检查结果显示肿瘤直径减少 $\leq 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$;疾病进展(PD):乳腺钼靶摄片和/或B超检查结果显示肿瘤直径增大 $>25\%$ 。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效比较

两组患者均完成4个周期的化疗。两组患者近期总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者近期临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]						
组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率,%
对照组	51	7(13.73)	31(60.78)	9(17.65)	4(7.84)	74.51
观察组	51	6(11.76)	33(64.71)	9(17.65)	3(5.88)	76.47

2.2 两组患者化疗前后免疫球蛋白水平比较

化疗前,两组患者免疫球蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。化疗后,两组患者免疫球蛋白水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者化疗前后免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of immunoglobulin levels between 2 groups before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgG,g/L		IgM,g/L		IgA,g/L	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组	51	12.84±6.43	10.87±8.41*	1.18±0.39	0.91±0.57*	2.25±0.64	1.57±0.83*
观察组	51	13.09±7.19	11.54±6.37*	1.13±0.51	0.88±0.46*	2.10±0.55	1.62±0.74*

注:与化疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before chemotherapy,* $P<0.05$

2.3 两组患者化疗前后T细胞亚群水平比较

化疗前,两组患者T细胞亚群水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。化疗后,对照组患者CD4⁺/CD3⁺、CD8⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺及观察组患者CD8⁺/CD3⁺均显著低于同组治疗前,且观察组CD4⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组CD8⁺/CD3⁺比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.4 不良反应

对照组患者出现2例发热,1例呕吐,不良反应发生率为5.88%;观察组患者出现2例发热,不良反应发生率为3.92%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>$

0.05)。均经对症处理后,症状得以缓解,均未见严重不良反应发生。

表3 两组患者化疗前后T细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 3 Comparison of T lymphocyte subsets between 2 groups before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ /CD3 ⁺		CD8 ⁺ /CD3 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组	51	0.59±0.05	0.49±0.03*	0.39±0.05	0.31±0.04*	1.52±0.22	1.03±0.27*
观察组	51	0.60±0.04	0.59±0.02**	0.38±0.04	0.30±0.03*	1.56±0.19	1.43±0.25**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$
Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

3 讨论

全身化疗目前仍是晚期及无手术意愿的乳腺癌患者的重要治疗方法。蒽环类和/或紫杉类的二联或三联的化疗方案仍是美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐的乳腺癌化疗方案^[4]。蒽环类药物(表柔比星等)是初治乳腺癌的首选药物,是一种细胞周期非特异性药物,其作用机制与脱氧核糖核酸(DNA)结合有关。单用蒽环类药物化疗有效率约30%~40%^[5]。多西他赛是一种新型抗微管药物,可特异性的作用于微小管β位点,使细胞中微管聚合、稳定,抑制微管网重组,导致细胞周期的M期和G2期受阻,有独特的抗肿瘤作用,此外紫杉醇还可诱导乳腺癌细胞凋亡,单药化疗有效率约60%^[6]。有研究表明,蒽环类药物联合紫杉类药物可使化疗总有效率提高至72%^[7]。在此基础上,联合其他类型化疗药物对提高疾病缓解率有明显促进作用。环磷酰胺是氮芥与磷酰胺基结合而成的化合物,能抑制细胞增殖,非特异性杀伤抗原敏感性小淋巴细胞,对肿瘤发生转移的原发性疾病的控制具有一定的疗效^[8]。

由于目前推荐的化疗药物多为非特异性细胞毒性药物,在杀灭肿瘤细胞的同时,对包括免疫细胞在内的正常细胞和组织均有不同程度的影响;此外,恶性肿瘤的发生可与机体免疫功能紊乱,免疫监视作用的缺失密切相关。因此,促进包括乳腺癌在内的恶性肿瘤患者的免疫功能,调节其抗肿瘤活性是肿瘤治疗的关键。

小金丸由麝香、当归、草乌、乳香、没药、枫香脂、土鳖、地龙、香墨、五灵脂10味中药组成,具有散结消肿、化痰止痛的功^[9]。方中麝香走窜通络、散结开壅,枫香脂调气血,土鳖消肿定痛,地龙通络,制草乌祛风湿、温经散寒,当归活血,香墨消肿化痰,五灵脂、乳香、没药活血化瘀、消肿定痛,诸药合用有温通、活血、消壅、散结之效,可使气旺络通,痰散结消^[10]。有研究表明,小金丸可抑制肿瘤细胞的增殖,其抗肿瘤的作用机制可能是通过诱导肿瘤细胞凋亡,调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,抑制相关炎症因子的表达和肿瘤微血管密度的增加等^[11-12]。

本研究结果发现,两组患者近期总有效率比较,差异无统计学意义。这提示,小金丸对乳腺癌患者的化疗疗效没有抑制或增强作用。化疗后,两组患者免疫球蛋白水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义,但两组间比较差异均无统计学意义。这表明,小金丸对乳腺癌患者化疗前后免疫功

能未见明显影响。化疗后,对照组患者CD4⁺/CD3⁺、CD8⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺及观察组患者CD8⁺/CD3⁺均显著低于同组治疗前,且观察组CD4⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,差异均有统计学意义。这表明,小金丸能显著改善乳腺癌患者化疗后细胞免疫功能。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,小金丸不会增加不良反应的发生,安全性较好。

综上所述,在常规治疗的基础上,小金丸联合TEC治疗Ⅲ期乳腺癌疗效显著,可提高患者细胞免疫功能,且安全性好。但由于本研究纳入的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 高靓,郑晓辉,赵振营,等.卡培他滨或表柔比星联合多西他赛治疗转移性乳腺癌的疗效与安全性Meta分析[J].中国药业,2015,24(1):11.
[2] 曹淼.恩度联合TEC方案对局部晚期乳腺癌新辅助化疗的研究[D].石家庄:河北医科大学,2013.
[3] 蔡伟,陈兴莉,程小平,等.小金丸的安全性评价与合理使用[J].中国医院药学杂志,2013,33(10):819.
[4] 杨学宇,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85.
[5] 周波,谢菲,王思源,等.紫杉类联合蒽环类的新辅助化疗方案治疗三阴乳腺癌的疗效及预后[J].中国癌症杂志,2009,19(2):129.
[6] 李许锋,邹建军,岑东芝,等.乳腺癌蒽环类药物化疗疗效相关基因的生物信息学分析[J].中国肿瘤,2012,21(2):119.
[7] 余靖,邸立军,宋国红,等.多西他赛联合塞替派与多西他赛联合卡培他滨治疗转移性乳腺癌的随机、对照临床研究[J].北京大学学报:医学版,2011,43(1):151.
[8] 尹子毅,王丕琳,张铁,等.表柔比星联用紫杉醇或多西他赛在Ⅲ期乳腺癌新辅助化疗中的疗效[J].中国癌症杂志,2008,18(6):459.
[9] 王丽娜,张崇建,李连方,等.三阴性乳腺癌表柔比星和环磷酰胺联合紫杉醇周疗新辅助化疗临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(3):211.
[10] 郭良.小金丸联合维生素E治疗痰瘀互结型乳腺增生病的临床研究[D].福州:福建中医药大学,2014.
[11] 马瑞,张丹,林从尧.小金丸、逍遥丸及乳癖散结胶囊治疗乳腺增生的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(2):140.
[12] 柳芳,鞠海,苗颖,等.小金丸及其组成药味抗肿瘤作用的研究进展[J].中国药房,2015,26(13):1844.

(收稿日期:2016-01-14 修回日期:2016-03-24)
(编辑:陈宏)