

贞芪扶正胶囊联合他莫昔芬治疗雌激素受体阳性乳腺癌的临床研究

陈 岚¹, 陈 巍², 李硕果³

1. 河南科技大学第一附属医院 病理科, 河南 洛阳 471000

2. 安康市中医医院 肿瘤科, 陕西 安康 725000

3. 河南科技大学第一附属医院 肿瘤科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 探讨贞芪扶正胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗雌激素受体阳性乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2017年7月河南科技大学第一附属医院收治的雌激素受体阳性乳腺癌患者86例为研究对象,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组口服枸橼酸他莫昔芬片,10 mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服贞芪扶正胶囊,6粒/次,2次/d。两组患者均连续治疗12周。观察两组的临床疗效,比较两组的淋巴细胞、NK细胞和不良反应。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的有效率分别为32.56%、48.84%,两组有效率比较无明显差异。治疗后,对照组和治疗组的控制率分别为51.16%、72.09%,两组控制率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK细胞水平均显著升高($P < 0.05$),同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组不良反应中恶心、头痛和潮热例数较对照组少,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 贞芪扶正胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗雌激素受体阳性乳腺癌具有较好的临床疗效,能改善免疫系统功能,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 贞芪扶正胶囊; 枸橼酸他莫昔芬片; 雌激素受体阳性乳腺癌; 淋巴细胞; NK细胞; 不良反应

中图分类号: R979.1; R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1172-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.037

Clinical study on Zhenqi Fuzheng Capsules combined with tamoxifen in treatment of estrogen receptor positive breast cancer

CHEN Lan¹, CHEN Wei², LI Shuo-guo³

1. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

2. Department of Oncology, Ankang City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, China

3. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Zhenqi Fuzheng Capsules combined with Tamoxifen Citrate Tablet in treatment of estrogen receptor positive breast cancer. **Methods** Patients (86 cases) with estrogen receptor positive breast cancer in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2016 to February 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tamoxifen Citrate Tablets, 10 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhenqi Fuzheng Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and lymphocytes, NK cells, and adverse reaction in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies rates in the control and treatment groups were 32.56% and 48.84%, respectively, and there was no difference between two groups. After treatment, the control rates in the control and treatment groups were 51.16% and 72.09%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{4+}/CD^{8+} , and NK cells in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidence of nausea, headache, and hot flashes in two groups were difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhenqi Fuzheng Capsules combined with Tamoxifen Citrate Tablets has clinical curative effect in treatment of estrogen receptor

收稿日期: 2018-01-29

作者简介: 陈 岚 (1982—), 女, 河南洛阳人, 病理技师, 本科, 研究方向为肿瘤。E-mail: 22723039@qq.com

positive breast cancer, can improve immune system function, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Zhenqi Fuzheng Capsules; Tamoxifen Citrate Tablets; estrogen receptor positive breast cancer; lymphocytes; NK cell; adverse reaction

乳腺癌是临床妇科常见的癌症,近年来发病率呈上升趋势,好发于40~65岁的绝经期妇女。目前主要的临床治疗手段包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗等。对于肿瘤较大或局部晚期的雌激素受体阳性乳腺癌患者,手术麻醉风险较大,放化疗耐受能力较差,内分泌治疗是重要的选择方向。他莫昔芬是雌激素受体阳性乳腺癌患者的标准内分泌治疗药物,可有效抑制癌细胞生长,但会带来不同程度的不良反应,对患者的生存质量造成严重影响^[1]。近年来随着中药在临床癌症研究的不断进步,中成药在减毒增效的优势逐渐得到广大医患的认可。贞芪扶正胶囊具有补气养阴、扶正固本的功效,常用于气阴虚弱、久病虚损等症^[2]。本研究选取2016年1月—2017年7月河南科技大学第一附属医院收治的86例雌激素受体阳性乳腺癌患者在枸橼酸他莫昔芬片治疗的基础上给予贞芪扶正胶囊治疗,取得了良好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年7月河南科技大学第一附属医院收治的雌激素受体阳性乳腺癌患者86例为研究对象。患者年龄52~79岁;肿瘤病灶直径2.1~6.5 cm;临床分期可分为II期44例,III期42例;孕激素受体阳性52例,孕激素受体阴性34例;其中伴有糖尿病9例,高血压12例,冠心病5例。全部患者均为女性,经空心针穿刺活检确诊为雌激素受体阳性乳腺癌,符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2011版)》中相关标准^[3]。

纳入标准:患者的临床资料完整,能配合完成整个疗程和随访;雌激素受体呈阳性,或伴有孕激素受体阳性;肝肾功能、心肺功能基本正常;患者对本研究所有措施均知情同意。

排除标准:心、肝、肺、肾、造血、神经等机体重要器官组织严重功能不全者;对本研究药物过敏者;依从性差,精神异常,无法配合完成疗程者;I期乳腺癌,出现远处转移;内分泌治疗史。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组年龄53~78岁,平均

(63.18±3.79)岁;肿瘤病灶直径2.2~6.3 cm,平均(3.54±1.10) cm;临床分期II期23例,III期20例;孕激素受体阳性28例,孕激素受体阴性15例;其中伴有糖尿病5例,高血压5例,冠心病3例。治疗组年龄52~79岁,平均(63.29±3.76)岁;肿瘤病灶直径2.1~6.5 cm,平均(3.62±1.04) cm;临床分期II期24例,III期19例;孕激素受体阳性25例,孕激素受体阴性18例;其中伴有糖尿病4例,高血压7例,冠心病2例。两组患者的年龄、肿瘤病灶直径、伴有症、临床分期比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号20151209),10 mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服贞芪扶正胶囊(甘肃兰药药业有限公司生产,规格12.5 g/6粒,产品批号20151131),6粒/次,2次/d。两组患者均连续治疗12周。

1.3 临床疗效评价标准

根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)进行疗效评估^[4]。完全缓解(CR):病灶完全消失;部分缓解(PR):病灶缩小≥30%;稳定(SD):病灶缩小<30%,或增加<20%;进展(PD):病灶增大≥20%,或有病灶出现。

有效率=(CR+PR)/总例数

控制率=(CR+PR+SD)/总例数

1.4 观察指标

于治疗前后,采集患者晨起空腹静脉血5 mL,使用德国默克 guava easyCyte 8 型流式细胞仪检测血清CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、自然杀伤细胞(NK细胞)水平。

1.5 不良反应观察

观察并记录两组患者治疗过程中不良反应发生的情况,包括恶心、头痛、潮热、骨关节痛、骨质疏松。

1.6 统计学处理

采用统计软件 SPSS 14.0 处理本研究全部数据,疗效、不良反应等计数资料运用百分率表示,两组间对比行 χ^2 检验,检测指标等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料,两组间对

比采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后对比采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 1 例, PR 为 13 例, SD 为 8 例, 有效率为 32.56%, 控制率为 51.16%; 治疗组 CR 为 3 例, PR 为 18 例, SD 为 10 例, 有效率为 48.84%, 控制率为 72.09%, 两组有效率比较无明显差异, 两组控制率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组淋巴细胞和 NK 细胞比较

治疗后, 两组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK 细胞水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组和治疗组发生恶心分别为 12、4 例, 头痛分别为 8、4 例, 潮热分别 10、3 例, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率%	控制率%
对照	43	1	13	8	21	32.56	51.16
治疗	43	3	18	10	12	48.84	72.09*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组淋巴细胞和 NK 细胞比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on lymphocytes and NK cells between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	$CD^{3+}/\%$	$CD^{4+}/\%$	$CD^{4+}/CD^{8+}/\%$	NK 细胞/ $\%$
对照	治疗前	53.01 ± 4.17	30.62 ± 3.49	1.05 ± 0.36	11.50 ± 2.41
	治疗后	$60.25 \pm 4.76^*$	$38.75 \pm 4.03^*$	$1.38 \pm 0.35^*$	$17.63 \pm 3.08^*$
治疗	治疗前	52.93 ± 4.29	30.49 ± 3.51	1.02 ± 0.37	11.39 ± 2.47
	治疗后	$64.06 \pm 5.38^{*\Delta}$	$43.08 \pm 4.26^{*\Delta}$	$1.61 \pm 0.40^{*\Delta}$	$21.48 \pm 3.16^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心/例	头痛/例	潮热/例	骨关节痛/例	骨质疏松/例
对照	43	12	8	10	5	3
治疗	43	4*	4*	3*	2	1

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

乳腺癌与内分泌激素分泌密切相关, 其发生、发展与雌激素水平有关, 内分泌治疗为乳腺癌的治疗开辟了新的途径^[5]。他莫昔芬是一种非甾体抗雌激素药物, 能竞争性地与肿瘤细胞上的雌激素受体结合, 有效阻断雌激素对癌细胞的刺激作用^[6]。他莫昔芬还能抑制肿瘤相关性血管的生成, 改善机体细胞免疫状态, 抑制肿瘤细胞生长^[7]。贞芪扶正胶

囊由女贞子、黄芪等中药提取制成, 能健脾益气、健运后天之本, 还能滋肝补肾、滋补先天之本。有研究表明, 贞芪扶正胶囊能促进 T 淋巴细胞、B 细胞增殖、分化、成熟, 调节机体免疫反应, 增强吞噬细胞活性, 促进自然杀伤肿瘤细胞; 同时还能抑制肿瘤血管生成, 抑制肿瘤细胞增殖^[8-9]。

免疫系统是机体抵御病原体入侵的主要防卫系统, 主要是由免疫细胞、免疫组织、免疫分子组

成。机体抗肿瘤以细胞免疫反应为主, T 淋巴细胞是细胞免疫反应的重要组成部分^[10]。CD³⁺是 T 淋巴细胞的总称, 主要用于标记 T 淋巴细胞, 根据表面标志物的不同可分为 CD⁴⁺、CD⁸⁺。CD⁴⁺是主要的辅助 T 细胞, 能促进细胞免疫反应, 发挥抗肿瘤作用; CD⁸⁺是主要的毒性 T 细胞, 能抑制机体免疫反应。乳腺癌患者体内组织胺水平明显提高, CD⁸⁺被过度激活, 同时分泌大量的抑制因子, 阻止 B 细胞和 CD⁴⁺增殖、分化、成熟, 导致极易处于免疫抑制状态^[11]。NK 细胞是天然免疫反应的主要效应细胞, 在抗肿瘤中发挥了重要作用, 与细胞毒性 T 细胞扮演着机体抗肿瘤的第一、二道防线的角色。张铁英等^[12]对 309 例不同分子亚型的乳腺癌患者的 T 淋巴细胞、NK 细胞研究表明, 乳腺癌患者早期存在免疫缺陷, 表现为 CD⁴⁺/CD⁸⁺水平降低, NK 细胞水平降低。检测乳腺癌患者的免疫状态对评估治疗效果和预后具有重要意义。本研究结果显示, 治疗后治疗组 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、NK 细胞水平明显高于对照组, 提示贞芪扶正胶囊能进一步改善雌激素受体阳性乳腺癌患者的免疫功能, 有助于提高机体抗肿瘤细胞功能, 此机制可能是治疗组的控制率高于对照组的重要机制之一。本研究结果还发现, 治疗组的不良反应发生低于对照组, 结果提示, 贞芪扶正胶囊能有效减轻他莫昔芬治疗雌激素受体阳性乳腺癌的不良反应, 其可能的原因为贞芪扶正胶囊改善了患者免疫功能, 提高了患者抵抗力, 减轻了不良反应的发生。

综上所述, 贞芪扶正胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗雌激素受体阳性乳腺癌具有较好的临床疗效, 能改善免疫系统功能, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 67-75.
- [2] 张太峰, 侯瑞云, 李 薇, 等. 贞芪扶正胶囊临床疗效观察 [J]. 天津中医药, 2000, 17(1): 20-22.
- [3] 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(2008 版) [J]. 中国癌症杂志, 2011, 19(5): 410-428.
- [4] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [5] 张厚云, 赵凌云. 乳腺癌内分泌治疗研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5): 680-684.
- [6] 李 霞, 孔为民. 三苯氧胺对大剂量孕激素治疗子宫内膜癌的调节作用 [J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(3): 182-184.
- [7] 周绍兵, 刘阳晨, 尹小祥, 等. 三维适形放疗联合三苯氧胺治疗恶性脑胶质瘤术后患者的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(10): 1232-1234.
- [8] 张 燕, 许小凤, 陈 翊, 等. 贞芪扶正胶囊联合化疗对中晚期宫颈癌患者的疗效及免疫功能影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(36): 7117-7120.
- [9] 刘 静, 赵增虎, 杨 文. 替吉奥胶囊联合贞芪扶正胶囊治疗老年非小细胞肺癌临床观察 [J]. 临床误诊误治, 2015, 28(6): 66-69.
- [10] 郭振红, 曹雪涛. 肿瘤免疫细胞治疗的现状及展望 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(2): 149-160.
- [11] 姜 鹏, 刘 凯, 王若峥. T 细胞免疫与肿瘤关系研究进展 [J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(1): 21-25.
- [12] 张铁英, 康丽花, 刘远航, 等. 不同分子亚型乳腺癌 T 淋巴细胞和 NK 细胞检测的临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(21): 3594-3595.