

## 榄香烯注射液联合 TAC 方案治疗中晚期乳腺癌的疗效观察

韩建庚, 关 勇, 张 洁\*

天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

**摘要:** 目的 探讨榄香烯注射液联合 TAC 方案(多西他赛、环磷酰胺联合多柔比星)治疗中晚期乳腺癌的临床疗效。方法 选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月在天津医科大学肿瘤医院治疗的 105 例中晚期乳腺癌患者, 根据患者住院病历号末尾奇偶数分为对照组(49 例)和治疗组(56 例)。对照组患者接受 TAC 化疗方案: 静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m<sup>2</sup>, 静脉注射注射用环磷酰胺, 500 mg/m<sup>2</sup> 加生理盐水 20~30 mL; 静脉注射注射用盐酸吡柔比星, 60 mg/m<sup>2</sup> 加入 5% 葡萄糖注射液 10 mL 溶解。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注榄香烯注射液, 0.4~0.6 g/次, 1 次/d。每个化疗周期为 21 d, 两组患者持续 6 个化疗周期。观察两组临床疗效, 比较两组的免疫功能、毒性反应、生存质量和预后。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率(44.64%)明显高于对照组(26.53%)( $P<0.05$ )。治疗后, 两组躯体功能(PF)、认知功能(CF)、总健康状况(QL)评分较治疗前升高( $P<0.05$ ); 且治疗后治疗组 PF、CF、QL 评分明显高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后, 治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>较治疗前升高, CD8<sup>+</sup>较治疗前降低( $P<0.05$ ); 对照组 CD8<sup>+</sup>较治疗前降低( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>明显低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后, 治疗组免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)水平较治疗前升高( $P<0.05$ ); 且治疗组 IgG、IgM 水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后, 两组毒性反应比较无显著性差异。治疗组中位无进展生存时间(14 个月)明显长于对照组(10 个月), 治疗组总生存时间(22 个月)明显长于对照组(17 个月), 差异比较有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 榄香烯注射液联合 TAC 方案治疗中晚期乳腺癌有较好的临床效果, 能提高患者免疫功能, 改善患者生存质量及预后。

**关键词:** 榄香烯注射液; TAC 方案; 多西他赛注射液; 注射用环磷酰胺; 注射用盐酸吡柔比星; 乳腺癌; 免疫功能; 毒性反应; 生存质量; 中位无进展生存时间; 总生存时间

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)01-0111-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.022

## Clinical observation of Elemene Injection combined with TAC chemotherapy regimen in treatment of advanced breast cancer

HAN Jian-geng, GUAN Yong, ZHANG Jie

National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Elemene Injection combined with TAC chemotherapy regimen (docetaxel, cyclophosphamide combined with pirarubicin) in treatment of advanced breast cancer. **Methods** Patients (105 cases) with advanced breast cancer in Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital from January 2015 to December 2017 were randomly divided into the control group (49 cases) and the treatment group (56 cases). Patients in the control group were given TAC chemotherapy regimen: patients were iv administered with Docetaxel Injection, 75 mg/m<sup>2</sup>, and patients were iv administered with Cyclophosphamide for injection, 500 mg/m<sup>2</sup> added into normal saline 20—30 mL, and patients were also iv administered with Pirarubicin Hydrochloride for injection, 60 mg/m<sup>2</sup> added into 5% glucose solution 10 mL. Patients in the treatment group were iv administered with Elemene Injection on the basis of the control group, 0.4—0.6 g/time, once daily. Each chemotherapy cycle had 21 d, and patients in two groups were treated for 6 cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and immune function, toxic reaction, quality of life,

收稿日期: 2020-12-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81703454)

作者简介: 韩建庚(1982—), 男, 主管药师, 主要从事合理用药研究。E-mail: hanjiangeng@163.com

\*通信作者: 张 洁(1971—), 女, 主任药师, 主要从事合理用药研究。E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

and prognosis in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (44.64%) was significantly higher than that of the control group (26.53%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of physical function (PF), cognitive function (CF), and total health status (QL) in two groups were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ). And the scores of PF, CF, and QL in the treatment group were significantly higher than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> in the treatment group were higher than before treatment, but the CD8<sup>+</sup> in the treatment group was lower than before treatment ( $P < 0.05$ ). The CD8<sup>+</sup> in the control group was lower than before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) in the treatment group were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the levels of IgG and IgM in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, there was no significant difference in toxicity between two groups. The median progression free survival time (14 months) of the treatment group was significantly longer than that of the control group (10 months), and the total survival time (22 months) of the treatment group was significantly longer than that of the control group (17 months), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Elemene Injection combined with TAC chemotherapy regimen has clinical curative effect in treatment of advanced breast cancer, can improve the immune function, quality of life and prognosis of patients.

**Key words:** Elemene Injection; TAC chemotherapy regimen; Docetaxel Injection; Cyclophosphamide for injection; Pirarubicin Hydrochloride for injection; breast cancer; immune function; toxic reaction; quality of life; median progression free survival time; total survival time

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤，也是严重危害女性健康的疾病，其发病率、死亡率均呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>，而中晚期乳腺癌复发率高，预后较差<sup>[2]</sup>。手术治疗有时无法彻底清除乳腺癌病灶，残留的肿瘤细胞通过淋巴或血液向周围组织浸润，危及患者生命<sup>[3]</sup>。新辅助化疗可以提高局部晚期乳腺癌患者的生存期<sup>[4]</sup>。TAC 方案（多西他赛、环磷酰胺联合多柔比星）作为 2008 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南（中国版）》<sup>[5]</sup>对 HER-2 阴性乳腺癌患者推荐的一个新辅助化疗方案广泛应用于临床。但化疗带来的毒性反应仍然是影响治疗顺利进行的重要原因。榄香烯能够通过调节机体的免疫功能发挥抗肿瘤作用<sup>[6-7]</sup>。本研究选取在天津医科大学肿瘤医院治疗的 105 例中晚期乳腺癌患者，旨在观察榄香烯注射液联合 TAC 方案治疗中晚期乳腺癌的效果，为临床治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月在天津医科大学肿瘤医院治疗的 105 例中晚期乳腺癌患者。其中年龄 35~65 岁，平均 (54.15±8.83) 岁；美国癌症联合委员会 (JACC) 分期：II 期 63 例、III 期 42 例；病理类型：浸润性小叶癌 49 例、浸润性导管癌 41 例、其他类型 15 例；ER 阳性 63 例、阴性 42 例；PR 阳性 60 例、阴性 45 例；HER-2 阳性 42 例、阴性 63 例。

纳入标准：(1) 经病理学确诊；(2) 女性患者；

(3) 符合 JACC 乳腺癌分期 II~III 期；(4) 初次治疗；(5) 单侧乳腺病灶；(6) 患者及家属知情同意。

排除标准：(1) 预计生存期小于 3 个月；(2) 合并有肝肾功能正常、免疫系统性疾病、内分泌疾病、血液系统疾病等；(3) 有精神疾病史者。

### 1.2 分组方法

根据患者住院病历号末尾奇偶数分为对照组 (49 例) 和治疗组 (56 例)。对照组年龄 35~63 岁，平均 (55.03±9.10) 岁；JACC 分期：II 期 29 例、III 期 20 例；病理类型：浸润性小叶癌 23 例、浸润性导管癌 19 例、其他 7 例；ER 阳性 30 例、阴性 19 例；PR 阳性 31 例、阴性 18 例；HER-2 阳性 22 例、阴性 27 例。治疗组年龄 35~65 岁，平均年龄 (53.38±9.22) 岁；JACC 分期：II 期 34 例、III 期 22 例；病理类型：浸润性小叶癌 26 例、浸润性导管癌 22 例、其他 8 例；ER 阳性 33 例、阴性 23 例；PR 阳性 29 例、阴性 27 例；HER-2 阳性 20 例、阴性 36 例。两组患者在年龄、JACC 分期、病理类型、ER、PR、HER-2 状态等方面均无统计学意义，具有可比性。

### 1.3 治疗方法

对照组患者接受 TAC 化疗方案：静脉滴注多西他赛注射液[赛诺菲（杭州）制药有限公司分包装，规格 20 mg/支，产品批号 6F149A、6F149B、7F15A、7F15B、7F16C、8F15A]，75 mg/m<sup>2</sup>，静脉注射注射用环磷酰胺（江苏恒瑞医药股份有限公司生产，规格 0.2 g/支，产品批号 14122003、15072123、

150929603、16092925、16110611、201701102), 500 mg/m<sup>2</sup> 加生理盐水 20~30 mL; 静脉注射注射用盐酸吡柔比星(深圳万乐药业有限公司生产, 规格 10 mg/支, 产品批号 1412C5、1510C3、1611C9、1701C9), 60 mg/m<sup>2</sup> 加入 5% 葡萄糖注射液 10 mL 溶解。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注榄香烯注射液(大连华立金港药液有限公司, 规格 0.1 g/支, 产品批号 1412151、1503123、1510212、1607171、1609036), 0.4~0.6 g/次, 1 次/d。每个化疗周期为 21 d, 两组患者持续 6 个化疗周期。

#### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[8]</sup>

完全缓解(CR)为病灶消失, 部分缓解(PR)为病灶最大直径同垂直径乘积减小 $\geq 50\%$ , 稳定(SD)为所有病灶最大直径同垂直径乘积减小 $< 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$ , 进展(PD)为病灶最大直径同垂直径乘积较前增大 $> 25\%$ , 或出现新病灶。

总有效率 = (CR+PR) / 总例数

#### 1.5 观察指标

**1.5.1 生存质量** 采用欧洲癌症研究治疗组织制定的生活质量调查问卷生活质量核心问卷(QLQ-C30)。该问卷包括躯体功能(PF)、角色功能(RF)、认知功能(CF)、情绪功能(EF)、社会功能(SF)、总健康状况(QL)等项目, 各项目评分越高, 表明功能越好<sup>[9]</sup>。

**1.5.2 免疫指标** 治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血, 加入抗凝试管中。通过流式细胞仪检查外周血淋巴细胞亚群的分布, 取 100  $\mu$ L 抗凝血液并将其放入计数管中, 分别加入 20  $\mu$ L CD4-RD、CD8-ECD、CD3-PC5 抗体。试剂盒由贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司提供。操作严格按照说明书进行。使用 IMMAGE 蛋白分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测免疫球蛋白 G(IgG)(试剂盒批号 16515711)、免疫球蛋白 M(IgM)(试剂盒批号 16605581)水平。

#### 1.6 毒性反应观察

按照 WHO 抗癌药物急性亚急性毒性反应分度标准进行评分分度, 从恶心、呕吐、口腔溃疡、血液学毒性、周围神经毒性 5 个方面分为 0~IV 度, II 度以上视为发生不良反应。

#### 1.7 随访

自开始治疗起, 随访截至时间为 2020 年 10 月 1 日, 观察并记录患者的疾病无进展生存时间(从治疗开始至疾病进展或末次随访的时间)和总生存

时间(治疗开始至任何原因引起死亡的时间)。随访终点为疾病进展、不良反应不可耐受、死亡或失访。

#### 1.8 统计学处理

统计分析采用 SPSS 22.0 软件, 免疫功能指标、QLQ-C30 评分等资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较使用  $t$  检验; 疗效等资料采用例数表示, 组间比较使用  $\chi^2$  检验和秩和检验; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法检验。

### 2 结果

#### 2.1 两组近期疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率(44.64%)明显高于对照组(26.53%)( $P < 0.05$ ), 见表 1。

#### 2.2 两组生活质量比较

治疗后, 两组 PF、CF、QL 评分较治疗前升高( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组 PF、CF、QL 评分明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 2。

#### 2.3 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗后, 治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>较治疗前升高, CD8<sup>+</sup>较治疗前降低( $P < 0.05$ ); 对照组 CD8<sup>+</sup>较治疗前降低( $P < 0.05$ ), CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>无明显变化; 且治疗后, 治疗组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>明显低于对照组( $P < 0.05$ ), CD8<sup>+</sup>T 细胞与对照组比较差异无统计学意义, 见表 3。

#### 2.4 两组免疫球蛋白比较

治疗后, 治疗组 IgG、IgM 水平较治疗前升高( $P < 0.05$ ), 对照组 IgG、IgM 水平较治疗前无显著变化; 且治疗后治疗组 IgG、IgM 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 4。

#### 2.5 两组毒性反应比较

两组发生的毒性反应多为 II 度及以下, 并没有发生 IV 度。对照组共有 12 例患者发生 III 度毒性反应, 其中恶心 5 例、呕吐 2 例、口腔溃疡 3 例、血液学毒性 2 例, 不良反应发生率为 24.49%。治疗组共有 11 例患者发生 III 度毒性反应, 其中恶心 5 例、呕吐 1 例、口腔溃疡 2 例、血液学毒性 3 例, 不良反应发生率为 19.64%。两组不良反应发生率对比无统计学意义, 见表 5。

#### 2.6 两组无进展生存时间、总生存时间比较

治疗组中位无进展生存时间和总生存时间分别为 14 个月(95% CI: 11.25~16.75)和 22 个月(95% CI: 14.46~29.54), 明显长于对照组的 10 个月(95% CI: 8.30~11.70)和 17 个月(95% CI: 13.94~20.06), 差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图 1。

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	总有效率/%
对照	49	0	13	19	17	26.53
治疗	56	3	22	23	8	44.64*

与对照组比较: \*P<0.05

\*P < 0.05 vs control group

表 2 两组 QLQ-C30 量表评分比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

Table 2 Comparison on QLQ- C30 scale scores between two groups (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	n/例	观察时间	PF 评分	RF 评分	CF 评分
对照	49	治疗前	51.13±7.90	53.38±6.11	62.20±7.12
		治疗后	57.78±8.22*	54.47±5.93	67.72±5.87*
治疗	56	治疗前	50.54±8.22	54.49±5.93	61.40±6.63
		治疗后	64.42±7.65*▲	55.53±6.20	73.84±6.10*▲

组别	n/例	观察时间	EF 评分	SF 评分	QL 评分
对照	49	治疗前	57.79±6.72	52.21±8.84	51.17±7.22
		治疗后	59.87±6.90	54.48±8.84	58.87±8.06*
治疗	56	治疗前	58.90±6.90	53.10±9.93	50.17±6.69
		治疗后	60.10±7.35	55.84±6.68	64.48±7.11*▲

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

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

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

Table 3 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	n/例	观察时间	CD3+/%	CD4+/%	CD8+/%
对照	49	治疗前	62.06±7.11	34.10±6.09	30.09±6.00
		治疗后	63.38±6.88	33.15±5.80	26.03±5.10*
治疗	56	治疗前	62.29±6.64	33.73±5.80	31.03±5.59
		治疗后	67.80±7.15*▲	37.80±5.92*▲	25.68±4.42*

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

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

表 4 两组免疫球蛋白比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

Table 4 Comparison on immunoglobulin between two groups (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	n/例	观察时间	IgG/(g·L <sup>-1</sup> )	IgM/(g·L <sup>-1</sup> )
对照	49	治疗前	11.90±3.12	1.10±0.32
		治疗后	12.15±2.78	1.19±0.40
治疗	56	治疗前	11.78±2.90	1.06±0.41
		治疗后	16.60±3.00*▲	1.57±0.38*▲

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

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

表 5 两组毒性反应比较

Table 5 Comparison on toxic reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	呕吐/例	口腔溃疡/例	血液学毒性/例	周围神经毒性/例	发生率/%
对照	49	5	2	3	2	0	24.49
治疗	56	5	1	2	3	0	19.64

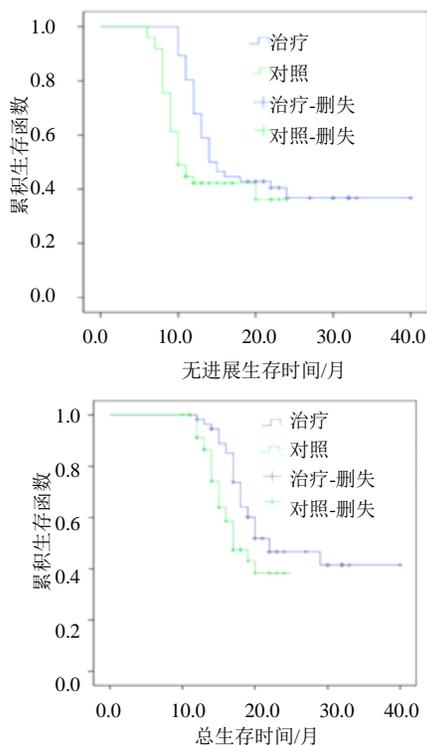


图 1 患者生存曲线图

Fig. 1 Survival curve of patients

### 3 讨论

化疗是中晚期乳腺癌患者最重要的治疗方法之一，但患者可能会有多种不良反应，包括肝功能异常、消化功能异常，导致患者的免疫功能、营养状况和生活质量下降，耐受性下降，影响患者的临床疗效<sup>[10]</sup>。机体免疫功能下降是导致乳腺及其他部位恶性肿瘤发生的主要原因。机体免疫功能与肿瘤的发生、发展密不可分，在机体免疫功能下降或免疫功能受到抑制时，肿瘤的发病率随之增加；而在肿瘤生长的同时，机体的免疫功能亦可受到抑制，两者互为因果，双方因素的相互作用对肿瘤的发生、发展起着决定性作用<sup>[11]</sup>。研究表明，肿瘤的发生与机体免疫功能有着密切的联系。人体的免疫细胞有很多种，其中外周血 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞起重要作用，T 淋巴细胞在肿瘤的发生、发展和抗肿瘤环节中起到识别、标记和清除肿瘤细胞的作用<sup>[12-13]</sup>。

在本研究中，对照组接受了 TAC 化疗方案，治疗组在对照组的基础上接受了榄香烯治疗。结果表明，治疗组的临床疗效优于对照组。治疗后治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>明显低于对照组，组间 CD8<sup>+</sup>细胞数量尚无显著差异。分析原因可能是榄香烯通过大量激活细胞毒性 T 淋巴细胞，使其分泌很多细胞因子，

加速巨噬细胞和其他一些抗原呈递细胞发生活化，增强 T 淋巴细胞的 r-DNA 转录活性，调节机体免疫功能，从而起到对肿瘤细胞的杀伤作用。治疗后治疗组 IgG、IgM 分别明显高于对照组。机体的免疫功能状态直接影响肿瘤的发生、发展和预后<sup>[14]</sup>。免疫球蛋白是一类能够反映体液免疫功能的抗体活性分子<sup>[15]</sup>，IgG、IgM 水平可反映机体免疫球蛋白水平，IgG、IgM 水平异常则说明机体体液免疫功能发生异常。分析原因是榄香烯可能通过抑制肿瘤细胞的生长、浸润过程，并通过 Fas 途径促进乳腺癌细胞的凋亡，改善了机体总的免疫球蛋白水平，改善了机体免疫原性。榄香烯对机体免疫细胞水平产生了显著影响，进而也一定程度上影响了免疫球蛋白水平。榄香烯可通过多种途径改善和提高机体的免疫功能，对免疫系统具有保护和促进作用<sup>[16]</sup>。榄香烯注射液联合 TAC 的疗效较好也可能与其逆转多重耐药细胞、诱导凋亡和阻断细胞周期的能力有关。

本研究在榄香烯注射液联合 TAC 方案治疗中晚期乳腺癌的总有效率、免疫调节和毒性反应发生率方面与许可等<sup>[10]</sup>、王涛等<sup>[17]</sup>的研究结果相似。本研究还采用了 QLQ-C30 对乳腺癌化疗后患者进行测评，治疗后治疗组在 PF、CF、QL 评分有较大改善。同时通过随访对两组患者的无进展生存时间和总生存时间进行了对比，结果治疗组中位无进展生存时间和总生存时间明显长于对照组，可能与榄香烯能够逆转肿瘤细胞多药耐药性、与放化疗联合增敏减毒以及可以提高机体免疫力有关<sup>[15]</sup>。

综上所述，榄香烯注射液联合 TAC 方案治疗中晚期乳腺癌有较好的临床效果，能提高患者免疫功能，改善患者生存质量和预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王乐, 张玥, 石菊芳, 等. 中国女性乳腺癌疾病负担分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(7): 970-976.
- [2] 单海琳, 苏瑛, 周斌, 等. 血循环肿瘤细胞检测在中晚期乳腺癌疗效评价及转移监测中的应用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(9): 988-991, 997.
- [3] Onitilo A A, Onesti J K, Single R M, et al. Utilization of neoadjuvant chemotherapy varies in the treatment of women with invasive breast cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84535.
- [4] 赵广章, 刘海英, 刘启龙, 等. TAC 方案新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌临床疗效观察 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11): 1495-1497.

- [5] NCCN 指南中国版专家组. NCCN 乳腺癌临床实践指南 (中国版) [EB/OL]. (2008-09-28) [2019-01-01]. <http://www.nccnchina.org>.
- [6] 沈 洪, 倪菲菲.  $\beta$ -榄香烯抗肿瘤免疫效应的研究进展 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2014, 6(1): 57-61.
- [7] 惠 子, 李 震, 高 园, 等.  $\beta$ -榄香烯衍生化中的中间体合成的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4547-4558.
- [8] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [9] 孟 琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(3): 273-274.
- [10] 许 可, 宋宗民, 谢 恬. 榄香烯对中晚期乳腺癌化疗患者治疗效果及免疫功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(8): 1665-1667.
- [11] 孔祥忠. 乳腺癌患者围手术、化疗期细胞免疫状态的研究 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2014.
- [12] Olszak T, An D, Zeissig S, *et al.* Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function [J]. *Science*, 2012, 336 (6080): 489-493.
- [13] 严 波, 燕善军. 恶性肿瘤患者腹水及外周血中 CD4+CD25+CD127low 调节性 T 细胞表达及其意义 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(9): 1570-1572.
- [14] 刘卫国. 免疫治疗对乳腺癌患者术后免疫功能和生存状况的影响 [J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(3): 189-191, 195.
- [15] 戴建刚, 吴永丰, 李 美. 乳腺癌患者肿瘤标志物、免疫球蛋白、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平的变化及其临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(20): 2822-2825.
- [16] 汤秀红, 秦叔逵, 谢 恬. 榄香烯注射液抗肿瘤作用基础研究的现状和进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(3): 266-273.
- [17] 王 涛, 任玉宁. 榄香烯注射液对中晚期乳腺癌的疗效及免疫功能的影响 [J]. 医药前沿, 2019, 9(25): 129-130.

[责任编辑 解学星]