

参芪扶正注射液减轻乳腺癌 TC 方案骨髓抑制及对患者免疫功能的影响

王金宝, 宋振民, 张云瑞, 赵一举, 徐 岳

开封市中医院 中医肿瘤内科, 河南 开封 475001

摘要: **目的** 探讨参芪扶正注射液对乳腺癌 TC 方案化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响。**方法** 选取 2011 年 1 月—2016 年 12 月开封市中医院收治的乳腺癌患者 92 例, 将所有患者随机分为两组, 分别为对照组 (46 例)、观察组 (46 例)。对照组采用 TC 方案化疗, 观察组采用 TC 化疗方案加参芪扶正注射液。所有患者每 21 天为 1 个周期, 均化疗 4 周期。化疗 4 周期后, 评价两组患者的骨髓造血功能和免疫功能。**结果** 在骨髓抑制方面, 与化疗前相比, 化疗后两组患者均出现白细胞明显减少 ($P < 0.05$); 化疗后, 观察组白细胞下降的发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 化疗后, 观察组血红蛋白及白细胞平均恢复天数均明显少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在免疫功能方面, 化疗后, 对照组 NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组 NK、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较化疗前升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), CD8⁺ 升高不明显; 化疗后观察组 NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 参芪扶正注射液可减轻 TC 方案化疗引起的骨髓抑制, 增强患者的免疫功能。

关键词: 乳腺癌; TC 化疗方案; 参芪扶正注射液; 骨髓抑制; 免疫功能

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)08-1477-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.021

The clinical effects of the Shenqi Fuzheng injection on bone marrow suppression and immune function after TC scheme in treatment of patients with breast cancer

WANG Jinbao, SONG Zhenmin, ZHANG Yunrui, ZHAO Yiju, XU Yue

Traditional Chinese Medicine Oncology Department, Kaifeng Central Hoapital, Kaifeng 475001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of the Shenqi Fuzheng injection on bone marrow suppression and immune function after TC scheme in treatment of patients with breast cancer. **Methods** 92 patients with breast cancer in our hospital was choose from January 2011 to December 2016. 92 patients were randomly divided into two groups: the control group (46cases) and the observation group (46 cases).The patients in the control group were administered with TC regimen. The patients in the observation group were treated with TC regimen plus Shenqifuzheng injection. The cycle of chemotherapy was 21d,and total four cycles were performed for all patients. Bone marrow suppression and immune function were evaluated after 4 cycles of chemotherapy in two groups. **Results** In the bone marrow suppression, white blood cell after chemotherapy was significantly decreased in all patients compared with before chemotherapy ($P < 0.05$), the differences were statistically significant; the incidence of leukocytopenia in the observation group was lower than the control group after chemotherapy ($P < 0.05$), the differences were statistically significant; and average time of recovery in the observation group was shorter than the control group for the hemoglobin and white blood cell, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In immune function in the observation group, NK, CD3⁺,CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were higher compared with before chemotherapy, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), CD8⁺ was increased, but not obviously. After chemotherapy, the NK cell, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were all higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The Shenqi Fuzheng injection could reduce bone marrow suppression after TC scheme in treatment of patients with breast cancer, and enhance cellular immune function.

Key words: breast cancer; TC regimen; Shenqi Fuzheng injection; bone marrow suppression; immune function

收稿日期: 2018-03-02

第一作者: 王金宝 (1981—), 男, 河北保定人, 本科, 主治医师, 研究方向为中医内科肿瘤学。E-mail: wangjinbao_1981@126.com

近年,随着人们生活方式的改变以及社会的发展,乳腺癌患病率明显增长。乳腺癌为常见恶性肿瘤,具有易浸润性转移、多病灶等特点,治疗上存在着较大难度^[1]。相对于乳房全切术治疗,患者采用保乳术治疗,具有保留乳房,提高患者的生活质量,术后生存率较高等优点,被临床工作者重视,但保乳术治疗,易出现术后复发及转移的风险,因而,临床常采取辅助化疗,来降低术后肿瘤复发及转移率,以提高患者远期生存率^[2]。乳腺癌患者术后辅助化疗可应用 TC 方案(多西他赛联合环磷酰胺),然而,对于肿瘤细胞,化疗药物的选择性不强,正常细胞和肿瘤细胞间缺少根本性的代谢差异,抑制肿瘤细胞生长的同时,化疗药物也会杀伤正常细胞,抑制机体的免疫功能,出现骨髓抑制、肌痛、关节痛等不良反应^[3]。如何降低多西他赛、环磷酰胺所致免疫功能低下,骨髓抑制,是乳腺癌化疗面临的一大难题。中医学认为,对恶性肿瘤的治疗,宜扶正培本,改善患者机体内环境,减轻化疗对机体免疫功能的抑制及不良反应^[4]。参芪扶正注射液是中成药制剂,可扶助正气、益气固表,目前研究发现,该药可调节患者免疫功能^[5-6]。本报告对接受 TC 方案辅助化疗的乳腺癌患者,应用参芪扶正注射液,研究其对患者免疫功能及骨髓造血的影响,为延长患者生存期、提高患者免疫耐受及生活质量提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月—2016 年 12 月开封市中医院收治的乳腺癌患者 92 例,均为女性,年龄 32~62 岁,平均 (42.1 ± 1.2) 岁。所有病例病理证实均为浸润性癌。将所有患者随机分为两组,分别为对照组(46 例),观察组(46 例)。两组患者均接受保乳治疗,辅助化疗,化疗方案均遵循患者意愿,结合患者病情确定。两组患者在性别、年龄、肿瘤严重程度、免疫功能及骨髓造血等方面相比差异无统计

学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均接受乳腺癌改良根治手术,术后 7 d,均应用 TC 化疗方案,开始辅助化疗。TC 方案为每天多西他赛 75 mg/cm^2 (江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字 H20064301,规格 0.5 mL:20 mg,生产批号: E110902、E120102、D1212012、E1403022、E1501012)+环磷酰胺 600 mg/cm^2 (江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32020857,规格 0.2 g,生产批号: 11012321、12032825、13032125、14032825、16091325),静脉滴注,21 d 为 1 个周期,共 4 周期。观察组在化疗基础上,自化疗之日起,同时给予参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂生产,国药准字 Z19990065,规格 250 mL,生产批号: 1101147、1203193、1208669、1403088、151042),250 mL/d,静脉滴注,连续 10 d,下次化疗周期开始时,再继续使用。

1.3 观察指标

①两组患者化疗前后,用流式细胞技术检测血红蛋白水平、白细胞水平、血小板计数水平;②两组患者化疗前后,采用 ^3H -胸腺嘧啶核苷释放(^3H -TdR)法检测 NK 细胞($\text{CD}16^+/\text{56}^+$)活性,用流式细胞技术检测 T 淋巴细胞亚群($\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$)。

1.4 统计学方法

选择 SPSS 17.0 软件,计数资料用 χ^2 检验对比分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验对比分析。

2 结果

2.1 比较两组患者骨髓抑制功能

与化疗前相比,化疗后,两组患者白细胞下降,骨髓造血水平出现抑制状态($P < 0.05$);与化疗前相比,两组患者血红蛋白和血小板下降不明显。与对照组相比,化疗后,观察组白细胞下降患者例数较少($P < 0.05$);与对照组相比,化疗后,血红蛋白和血小板计数降低患者例数差异不显著。见表 1。

表 1 两组患者骨髓抑制情况比较

Table 1 Comparison on myelosuppression between two groups

组别	n/例	时间	血红蛋白下降		白细胞下降		血小板下降	
			n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	46	化疗前	6	13.04	1	2.17	0	0
		化疗后	6	13.04	36	78.26	1	2.17
观察	46	化疗前	7	15.22	1	2.17	0	0
		化疗后	6	13.04	26	56.52 ^{##}	1	2.17

与同组化疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组化疗后比较: $^{\#}P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before chemotherapy; $^{\#}P < 0.05$ vs control group after chemotherapy

2.2 化疗后两组血红蛋白、白细胞、血小板计数水平对比

化疗后, 观察组血红蛋白和白细胞平均恢复天数明显少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 化疗后, 两组血小板平均恢复天数相比差异不显著。见表 2。

2.3 比较两组细胞免疫功能

化疗前, 两组 NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、

CD4⁺/CD8⁺水平比较, 差异无统计学意义。化疗后, 对照组患者 NK 细胞及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺均下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。化疗后, 观察组患者 NK、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均值均有不同程度的升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CD8⁺升高不明显。化疗后, 观察组 NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 化疗后两组患者血红蛋白、白细胞、血小板计数水平恢复天数比较

Table 2 Comparison on number of hemoglobin, white blood cells and platelet counts between two groups after chemotherapy

组别	n/例	血红蛋白平均恢复时间/d	白细胞平均恢复时间/d	血小板平均恢复时间/d
对照	46	10.31±6.82	8.62±6.45	13.15±7.26
观察	46	5.26±3.75*	5.21±4.32*	12.13±6.27

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 化疗前后两组 NK 及 T 淋巴细胞的变化

Table 3 Changes of NK and T lymphocytes in two groups before and after chemotherapy

组别	时间	n/例	NK	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	化疗前	46	39.71±3.82	52.43±4.21	36.51±3.26	25.01±4.02	1.42±0.75
	化疗后		36.12±4.23*	47.02±5.21*	33.82±4.53*	23.96±5.13*	1.41±0.51
观察	化疗前	46	40.32±4.21	52.53±5.01	37.15±3.72	24.95±5.32	1.45±0.62
	化疗后		42.51±4.12*#	54.15±4.29*#	40.21±5.16*#	25.56±4.11#	1.62±0.53*#

与同组化疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组化疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before chemotherapy; # $P < 0.05$ vs control group after chemotherapy

3 讨论

乳腺癌患者采取保乳术进行治疗时, 因存在较高术后复发及远处转移的风险, 需结合化疗来降低肿瘤复发和转移率^[7-8]。近年美国 NCCN 指南推荐的多西他赛联合环磷酰胺的化疗方案为非蒽环类辅助化疗方案。Jones 等对 1016 例 I-III 乳腺癌患者进行研究, 结果表明术后辅助化疗 TC 方案的疗效优于 AC 方案, 效果较好^[9-10]。与其他方案相比, TC 化疗方案的骨髓抑制发生率较低, 但临床应用上仍常出现严重的骨髓抑制^[11]。化疗过程中, 因化疗药物的细胞毒性作用, 抑制了乳腺癌患者的骨髓造血功能, 同时使患者免疫功能低下, 特别是白细胞极度下降, 迫使患者无法按期完成治疗, 可能导致患者生存期缩短, 因而, 化疗期间最大程度地减轻患者骨髓造血抑制和提高患者免疫功能成为重点^[12-13]。参芪扶正注射液为纯中药制剂, 以我国传统补气药物黄芪和党参为主要原料, 具有补脾益气、扶正固本的功效。药理研究表明, 党参和黄芪等补

气药物, 可调整机体细胞代谢功能, 具有抗氧化作用, 在一定程度上减轻化疗药物的骨髓毒性反应; 可活化 T 细胞, 增强巨噬细胞的吞噬作用, 提高机体的免疫功能, 缩短病程, 增强体质, 以利于患者身体恢复。

化疗导致的白细胞降低是因为化疗药物会对骨髓造血干细胞 DNA 造成损伤, 引起骨髓造血干细胞凋亡, 进而降低其造血功能。有研究表明, 参芪注射液可促进骨髓造血干细胞 DNA 损伤快速修复, 使其功能快速恢复, 因而, 对化疗过程中出现的严重骨髓抑制, 参芪扶正注射液有一定疗效, 同时, 参芪扶正注射液使机体对粒细胞刺激因子反应敏感, 缩短疗程^[14]。本研究中, 观察组白细胞下降程度低于对照组, 表明参芪扶正注射液对白细胞起到保护作用, 保护骨髓造血功能, 抑制骨髓反应; 观察组血红蛋白、白细胞平均恢复时间短于对照组, 表明参芪扶正注射液促进了机体的恢复, 缩短了化疗周期。

有研究显示,化疗药物能杀灭免疫细胞,抑制T细胞免疫应答,从而破坏机体的免疫平衡状态。参芪扶正注射液通过提高NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,提高患者机体的免疫功能^[15]。本研究中,化疗后,对照组患者NK细胞及T淋巴细胞绝对计数较化疗前均下降;观察组NK、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺均值较化疗前均有不同程度的升高,CD8⁺升高不明显,证实参芪扶正注射液可升高T细胞亚群,增强患者机体免疫功能。

综上所述,参芪扶正注射液可减轻乳腺癌TC方案化疗患者骨髓抑制反应,增强患者免疫功能,改善患者生活质量,具有很好的研究价值及应用前景。

参考文献

- [1] 任泽华, 张一清, 李金峰. 乳腺浸润性小叶癌与浸润性导管癌比较分析 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(8): 1075-1077.
- [2] 赵 晶, 方志沂. 乳腺癌保乳术后复发及转移的分子生物学相关因素 [J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(15): 897-899.
- [3] 杨 静, 李 栋. 参附注射液联合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者造血功能及机体免疫功能的影响 [J]. 世界中医药, 2016, 11(12): 2682-2684.
- [4] 李洪胜, 方驰华, 王远东, 等. 中医扶正培本治疗对乳腺癌新辅助化疗患者免疫功能的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(11): 851-853.
- [5] 刘 宏, 韩 冬. 参芪扶正注射液对老年进展期胃癌患者免疫功能及临床疗效的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(3): 177-179.
- [6] 朱 琨, 李 康, 党诚学, 等. 参芪扶正注射液配合CEF方案化疗对乳腺癌术后患者免疫功能的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(14): 808-809.
- [7] 李 帅, 王淑莲, 李晔雄, 等. 乳腺癌保乳术后1~3个腋窝淋巴结阳性者锁骨上淋巴结复发风险分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(2): 149-153.
- [8] 徐 伟, 于守江, 韩北秋. 早期乳腺癌保乳术后复发及转移因素分析 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(1): 49-50.
- [9] Jones S E, Holmes F A, OShaughnessy J A, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with all overall survival benefit compared to doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735 [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1177-1183.
- [10] Jones S E, Savin M A, Holmes F A, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(34): 5381-5387.
- [11] 杨瑞玲, 张迎舟, 耿翠芝, 等. TA方案与TC方案在乳腺癌保乳术后辅助化疗中的比较 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 17(3): 226-229.
- [12] Katsuya H, Tamura K. Side effects of chemotherapy [J]. Nihon Rinsho, 2015, 2(6): 39-44.
- [13] Kurimoto R, Takiguchi Y. Monitoring the side effects of cancer chemotherapy [J]. Nihon Rinsho, 2015, 2(55): 102-106.
- [14] Bai C D N. Cost analysis of Shenqi Fuzheng injection on reducing adverse effects during chemotherapy [J]. Chin J Epidemiol, 2003, 24(2): 130-134.
- [15] Wang J, Tong X, Li P, et al. Immuno-enhancement effects of Shenqi Fuzheng Injection on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Balb/c mice [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(3): 788-795.