

大株红景天注射液对乳腺癌化疗患者 免疫功能调节的临床观察

马红芳, 苏国新, 朱小丽, 李玲玲, 陈赫军, 种宝贵*
(哈励逊国际和平医院, 河北衡水 053000)

[摘要] **目的:**观察大株红景天注射液对乳腺癌化疗患者的免疫功能的影响及调节作用,并探讨其作用机制。**方法:**选取2013年6月—2015年6月乳腺癌化疗患者141例,采用随机数字表法分成观察组和对照组。其中观察组69例,脱落病例9例,共完成60例;对照组72例,脱落病例10例,共完成62例。两组均采用紫杉醇联合顺铂6周期方案进行化疗,观察组在化疗基础上加用大株红景天注射液10 d。观察两组患者细胞免疫指标,化疗前1 d及化疗后第10天清晨抽血,采用流式细胞仪分别测定两组患者化疗前后的T细胞亚群 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 。观察两组体液免疫指标,化疗前1 d及化疗后第10天清晨抽血,采用免疫透视比浊法定量测定免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM和补体 C_3 。观察两组药物毒性反应,化疗期间监测患者血常规、肝、肾功能,同时参照《抗癌药物急性与亚急性毒性反应判定标准》记录化疗期间药物毒性反应。化疗后对比两组患者T细胞亚群、体液免疫指标、药物毒性反应变化情况。**结果:**经过1周期的化疗后,对照组患者T细胞亚群 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 较化疗前明显下降($P < 0.05$),且化疗后观察组患者 $CD4^+$ 较对照组升高($P < 0.05$)。**结论:**大株红景天注射液联合紫杉醇+顺铂方案治疗乳腺癌能改善患者细胞免疫水平。

[关键词] 大株红景天注射液; 乳腺癌; 免疫功能; T细胞亚群; 免疫球蛋白

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)21-0172-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016210172

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160906.0932.060.html>

[网络出版时间] 2016-09-06 9:32

Clinic Observation on Sofren Injection for Immunologic Regulation in Breast Cancer Patients

MA Hong-fang, SU Guo-xin, ZHU Xiao-li, LI Ling-ling, CHEN He-jun, CHONG Bao-gui*
(Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect and immunologic regulation of sofren injection in breast cancer patients, and investigate its action mechanism. **Method:** The 141 patients with breast cancer between June 2013 to June 2015 were divided into observation group and control group by random number table. There were 69 cases in observation group, including 9 drop-out cases, so only 60 cases completed this study. There were 72 cases in control group, including 10 drop-out cases, so only 62 cases completed this study. Both groups used paclitaxel and cisplatin chemotherapy program for 6 cycles, and patients in observation group also received sofren injection for 10 days based on the chemotherapy. Cellular immunity indicators were observed in both groups, blood was collected on the mornings of 1 day before chemotherapy and 10th day after chemotherapy to detect T cell subsets $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ values of two groups by flow cytometry before and after chemotherapy. Humoral immunity indicators; blood was collected on the mornings of 1 day early before chemotherapy and 10th day after

[收稿日期] 20151211(003)

[基金项目] 衡水市科技计划项目(14022A)

[第一作者] 马红芳,副主任药师,从事临床药学研究,Tel:0318-2181239,E-mail:mahongfang789@sina.com

[通讯作者] *种宝贵,主任药师,从事临床药学研究,Tel:0318-2183606,E-mail:cbg0820@163.com

chemotherapy, the levels of immunoglobulin (Ig) G, IgA, IgM, and complement C₃ were quantitatively determined by immunoturbidimetric assay. Drug toxicity reactions were observed in both groups; patients were observed for blood routine, liver and kidney functions during chemotherapy, and at the same time the drug toxicity reactions during chemotherapy were recorded by referring to WHO NCI-CTC3.0 *Criteria for Determination of Acute and Subacute Toxicity of Anticancer Drugs*. After chemotherapy, the changes of T cell subsets, humoral immunity indicators and drug toxicities were compared between the two groups. **Result:** After one cycle of chemotherapy, the levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in T cell subsets were decreased obviously in control group ($P < 0.05$), and the level of CD4⁺ in observation group was higher than that in control group after chemotherapy ($P < 0.05$). **Conclusion:** Sofren injection combined with paclitaxel and cisplatin chemotherapy can improve the cellular immunity of breast cancer patients.

[Key words] sofren injection; breast cancer; immunologic function; T cell subsets; immunoglobulin

乳腺癌是女性中最为常见的恶性肿瘤之一,也是引起女性死亡的重要病因,根据目前乳腺癌的发病趋势,预计到 2030 年,乳腺癌的发病人数和死亡人数将分别达到 264 万和 170 万^[1]。在我国乳腺癌的发病率居于女性恶性肿瘤的第 2 位,一些大城市中已经上升为第 1 位。细胞免疫和体液免疫是机体免疫调节的重要组成成分,机体免疫功能的下降是导致乳腺及其他部位恶性肿瘤发生的主要原因,T 淋巴细胞亚群分析是当今机体免疫功能分析的重要手段^[2]。机体宿主免疫系统的正常功能不仅与免疫细胞数量有关,且与机体的各种免疫细胞的比例平衡关系密切^[3]。目前乳腺癌西医治疗大多采用手术、放疗、化疗等手段,乳腺癌患者的生存率及生存质量已得到明显的改善,但以上治疗措施均对乳腺癌患者的免疫状态有所影响,目前保护肿瘤患者的免疫功能和促进免疫功能的恢复,已经成为了综合性和根治性治疗方法的一部分。大株红景天以根和根茎入药,主要含有红景天苷、酪醇、红景天芬、红景天任、多糖、黄酮类化合物,及 18 种氨基酸,21 种微量元素等。《实用中药辞典》^[4]中记载其具有抗肿瘤、增强机体免疫力的作用。近些年来,体外和动物实验均表明红景天的提取物有抑制乳腺肿瘤细胞增殖与生长的作用,并且具有增强细胞免疫和体液免疫功能^[5]。笔者自 2013 年 6 月—2015 年 6 月,对 141 例乳腺癌化疗患者进行随机分组治疗,观察大株红景天注射液对乳腺癌患者 T 细胞亚群及体液免疫的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月—2015 年 6 月哈励逊国际和平医院乳腺癌化疗患者 141 例,采用随机数字表法分成观察组和对照组。其中观察组 69 例,脱落病例 9 例,共完成 60 例,年龄 45 ~ 65 岁,平

均年龄 (60.1 ± 5.3) 岁,病理分型均为浸润性乳腺癌,分期标准参照国际抗癌联盟 (UICC) 乳腺癌 TNM 分期^[6]: III 30 例,IV 30 例,卡氏评分 (80.4 ± 2.5) 分。对照组 72 例,脱落病例 10 例,共完成 62 例,年龄 43 ~ 67 岁,平均年龄 (60.2 ± 5.5) 岁,病理分型均为浸润性乳腺癌,乳腺癌 TNM 分期: III 30 例,IV 32 例,卡氏评分 (80.5 ± 2.3) 分。两组患者在年龄、病理分型、卡氏评分、肿瘤分期等方面进行统计学比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准^[7] 经病理学、细胞学的相关指标证实为乳腺癌;乳腺癌 TNM 分期 III,IV 期患者。

1.3 纳入标准 近 1 个月内未使用其他免疫调节剂;年龄 18 ~ 75 岁;一般情况良好,Karnofsky 评分 > 60 分,预计生存期 6 个月以上;骨髓、肝、肾、心、肺功能无明显异常者。患者均知情同意并且签署知情同意书,依从性好。

1.4 排除标准 有脑转移症状且未控制者;过敏体质或对多种药物过敏者;患有精神障碍疾病,依从性差者;合并其他严重疾病,活动性结核,未控制的活动性感染,严重的电解质紊乱者;有严重的出血倾向或内脏出血者;妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 剔除标准 主观或客观原因不能完成疗程者;出现不良反应事件程度严重(严重或者医学上有重要意义但不会立即危机生命者;导致住院或者延长住院时间者;致残者;个人日常生活、活动受限之一及以上)者,并且经过辅助用药不能有效改善者。

1.6 治疗方法 两组患者化疗方案均采用紫杉醇联合顺铂 6 周期方案,在化疗前 12,6 h 均分别口服地塞米松 20 mg,治疗前 30 min 肌肉注射苯海拉明 50 mg,静脉滴注西咪替丁 300 mg,化疗第 1 天,紫杉醇注射液(哈药集团生物工程有限公司,国药准字 H20059962)210 mg 加 0.9% 氯化钠注射液 500 mL

静脉滴注;化疗第 2,4 天,分别给予注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20023461) 50 mg 加 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注,每 21 d 为 1 周期,连续化疗 6 周期。

观察组在此基础上自化疗前 1 d 加用大株红景天注射液(通化玉圣药业股份有限公司,国药准字 Z20060361),10 mL 加 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,连用 10 d。

1.7 观察指标 一般疗效评价按照 WHO 实体瘤客观评价标准进行疗效评估^[8],包括完全缓解(CR),部分缓解(PR),病情稳定(SD),疾病进展(PD)。治疗有效率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%。

细胞免疫指标,化疗前 1 d 清晨及化疗后第 10 天清晨抽血,采用流式细胞仪分别测定两组患者化

疗前后的 T 细胞亚群 CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺。体液免疫指标,化疗前 1 d 及化疗后第 10 天清晨抽血,采用免疫透视比浊法定量测定免疫球蛋白(Ig) G, IgA 和补体 C₃。药物毒性反应,化疗期间监测患者血常规、肝、肾功能,同时参照 WHO NCI-CTC3.0 版《抗癌药物急性与亚急性毒性反应判定标准》^[9]记录化疗期间药物毒性反应。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量数据采用以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料进行两样本 *t* 检验,药物毒性反应发生率进行 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般疗效比较 两组患者一般疗效比较无统计学差异。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy in two groups

例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展	治疗有效
观察	60	8(13.33)	23(38.33)	18(30.00)	11(18.33)	31(51.66)
对照	62	7(11.29)	25(40.32)	20(32.26)	10(16.13)	32(51.61)

2.2 两组患者细胞免疫指标变化比较 化疗 1 周期结束后,对照组患者的 T 细胞亚群 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 较化疗前明显下降(*P* < 0.05),观察组 T 细胞

亚群 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 较化疗前有下降趋势。化疗后观察组患者的 CD4⁺ 较对照组明显升高(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者化疗前后 T 细胞亚群变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of changes in T cell subsets in two groups before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
观察	60	治疗前	36.38 ± 0.57	28.38 ± 0.64	1.20 ± 0.03
		治疗后	35.13 ± 0.79 ²⁾	27.02 ± 0.49	1.11 ± 0.03
对照	62	治疗前	36.13 ± 0.53	28.05 ± 0.55	1.21 ± 0.03
		治疗后	32.69 ± 0.94 ¹⁾	27.71 ± 0.64	1.05 ± 0.03 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.05;与对照组治疗后比较²⁾ *P* < 0.05。

2.3 两组患者体液免疫指标变化比较 化疗 1 周期结束后,对照组 IgG, IgA, IgM 和补体 C₃ 较化疗前

均有下降趋势。观察组患者化疗后的 IgG, IgA 和补体 C₃ 较化疗前有升高趋势。见表 3。

表 3 两组患者化疗前后体液免疫指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes in humoral immunity indicators in two groups before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s$)

g · L⁻¹

组别	例数	时间	C ₃	IgA	IgG	IgM
观察	60	治疗前	1.14 ± 0.02	3.37 ± 0.15	12.34 ± 0.23	1.95 ± 0.12
		治疗后	1.15 ± 0.02	3.38 ± 0.16	12.41 ± 0.35	1.93 ± 0.10
对照	62	治疗前	1.17 ± 0.02	3.41 ± 0.15	12.31 ± 0.24	2.15 ± 0.10
		治疗后	1.13 ± 0.16	3.38 ± 0.13	12.30 ± 0.26	2.10 ± 0.11

2.4 两组患者药物毒性反应比较 两组患者均顺利完成化疗,药物毒性反应情况以Ⅱ度以下反应为主,对Ⅱ度以上反应者均给与对症支持,有缓解作用,观察组患者主要药物毒性反应发生率均低于对

照组水平。见表 4。化疗药物本身不良反应发生率比一般药品高,大部分患者服用紫杉醇注射液后,会发生不同程度的恶心、呕吐、食欲不振、便秘及腹泻等症状,骨髓抑制不良反应发生率可达 65%^[10]。

表 4 两组患者化疗期间药物毒性反应比较

Table 4 Comparison of drug toxicity reactions during chemotherapy between two groups

组别	例数	胃肠道反应	血小板减少	粒细胞减少	末梢神经毒性	肝功能损害	肾功能损害
观察	60	50	43	42	27	23	13
对照	62	56	48	43	29	24	16

3 讨论

近年来研究表明乳腺肿瘤细胞中常有巨噬细胞和 T 淋巴细胞的浸润,其中 T 细胞亚群与乳腺癌的进展和预后有关^[11-12]。既往观点认为免疫功能的降低主要表现为 T 细胞亚群数量的减少^[13]。近年来有观点认为免疫功能的降低不仅表现为 T 细胞亚群数量的减少,T 细胞亚群比例的失调可能是导致免疫功能下降的主要原因^[14]。大株红景天注射液主要成分是红景天苷,可以有效抑制乳腺癌移植瘤浸润转移相关酶蛋白的表达,同时还有抑制乳腺癌细胞促血管新生相关因子表达的作用,并且还能够通过提高抑制血管相关因子的表达等途径达到抑制肿瘤血管新生^[15-16]。吴新正等^[17]通过研究发现红景天提取物能有效促进体内辅助性 Th1 和 Th2 产生,增强 NK 细胞活性,抑制淋巴细胞凋亡,提高非特异性免疫功能。郑玲等^[18]通过观察红景天对 78 例肿瘤患者免疫功能的影响及调节作用,发现红景天能使患者细胞免疫保持相对平稳的状态,并且有增强患者细胞免疫能力的作用。同时有研究显示在化疗同时给予大株红景天注射液辅助治疗不仅有助于提高机体 T 细胞免疫细胞的数量,而且有助于调节 T 细胞亚群的平衡^[19-20]。

本文通过研究发现,化疗后观察组患者的治疗有效率高于对照组。观察组患者的 T 细胞亚群化疗前后无明显差异,化疗前后对照组患者的 T 细胞亚群 CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺ 均下降明显。乳腺癌患者体内 CD4⁺ 细胞的减少,说明患者的机体免疫功能低下。大株红景天注射液能够使化疗后患者的 CD4⁺ 细胞处于相对稳定的状态,表明大株红景天注射液是一种有效的免疫调节剂,在肿瘤治疗中可以同其他的免疫调节剂发挥同样的作用。

目前关于肿瘤细胞体液免疫防治的研究较少,但体液免疫是机体免疫功能的重要组成部分,与机

体的抗感染能力密切相关。目前已有研究显示,在肿瘤患者化疗后 IgG, IgM, IgA, 补体 C₃ 和补体 C₄ 含量较化疗前均有不同程度的升高,因此认为体液免疫在化疗过程中,在预防肿瘤并发症中发挥着重要的抗感染免疫效应^[21]。为了进一步探讨大株红景天注射液对乳腺癌患者体液免疫的影响,本研究比较了化疗前后两组患者的 IgG, IgA, IgM 和补体 C₃ 的变化情况,对照组患者上述指标化疗后与化疗前比较,均有所下降,观察组患者化疗后与化疗前比较,均有所升高,观察组患者化疗后比对照组患者化疗后有所升高,但均无统计学意义。因此体液免疫指标在乳腺癌治疗中的发挥作用有待进一步研究。

同时本研究发现观察组药物毒性反应发生率普遍低于对照组,表现出降低化疗药物毒副作用的趋势。但是本研究仅进行单中心的随机对照试验,入选患者例数有限,大株红景天注射液在辅助抗肿瘤方面的确切疗效仍需通过多中心、大样本的临床试验验证。

[参考文献]

[1] Akarolo-Anthony S N, Ogundiran T O, Adebamowo C A. Emerging breast cancer epidemic: evidence from Africa [J]. Breast Cancer Res Br, 2010, 12(S4): 1-14.

[2] Fahmit T, Esendagli G, Yilmaz G, et al. Immune compartmentalization of T cell subsets inchemically induced breast cancer [J]. Scand J Immunol, 2010, 72(4): 339-348.

[3] 宁鹤丽, 林洪生. 关于肿瘤化疗辅助中药新药临床疗效指标的研究与分析 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(10): 821-824.

[4] 田代华. 实用中药辞典 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 824.

[5] 吴丹. 红景天提取物对乳腺癌、宫颈癌治疗的研究综述 [J]. 中医临床研究, 2011, 3(22): 119-120.

[6] Sinn H P, Helmchen B, Wittekind C H. TNM classification of breast cancer: changes and comments on

- the 7th edition[J]. *Pathol*, 2010, 31(5):361-366.
- [7] Goldhirsch A, Winer E P, Coates A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer; highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9):2206-2223.
- [8] 刘芳,曹德明. 来曲唑与紫杉醇联合顺铂治疗转移性乳腺癌的疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(1):44-46.
- [9] Palmer M K. WHO handbook for reporting results of cancer treatment[J]. *B J C*, 1980, 38(3):484-485.
- [10] 袁小笄. 紫杉醇药物不良反应的观察[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(07):194.
- [11] 付云霞,王弦,朱敬凤,等. 乳腺癌间质中肿瘤相关性巨噬细胞和T细胞浸润及其临床病理意义[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(2):256-258.
- [12] Mahmoud S M, Paish E C, Powe D G, et al. Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):1949-1955.
- [13] 邓晶,何江娟,钟林,等. 恶性肿瘤患者化疗期间生活质量研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2007, 22(1):48-51.
- [14] 柏长青,狄新宇,刘广建,等. 党参、黄芪提取物注射液对减轻肺癌患者化疗毒副反应和生存质量影响的研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2006, 21(8):707-709.
- [15] 戚玮琳,李勇,陆洪芬. 红景天对裸鼠乳腺癌移植瘤的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2006, 16(9):710-713.
- [16] 戚玮琳,李勇,陆洪芬,等. 红景天抑制乳腺癌血管新生的作用及其机制[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7):62-65.
- [17] 吴新正,何迎春,田道法. 红景天复方对游泳小鼠血乳酸及免疫器官的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(7):1564-1566.
- [18] 郑玲,伍建容,谷焰,等. 红景天对肿瘤患者免疫功能调节的临床观察[J]. *四川中医*, 2008, 26(9):47-49.
- [19] 邹静,刘斌,陈雪华,等. 肺癌患者外周血T淋巴细胞亚群变化特点及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(11):1018-1020.
- [20] 栗莉芳,王海英,闫翠芳,等. 大株红景天注射液对非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J]. *临床合理用药*, 2015, 8(9):30-31.
- [21] 岳喻伦,吕文艳,杨军锋. 肿瘤患者化疗前后体液免疫变化观察[J]. *实用医技杂志*, 2005, 12(1):272.

[责任编辑 张丰丰]