

· 临床 ·

# 消癌解毒方联合 FEC 化疗对乳腺癌患者临床疗效的影响

潘静云<sup>1,2</sup>, 程海波<sup>1\*</sup>

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 南京 210000;  
2. 常州市武进人民医院, 江苏常州 213100)

**[摘要]** **目的:** 观察消癌解毒方联合氟尿嘧啶 + 表柔比星 + 环磷酰胺 (5-FU + EPI + CTX, FEC) 化疗方案对乳腺癌患者的免疫功能、肿瘤指标、中医证候积分、不良反应发生情况的影响。**方法:** 将 60 例乳腺癌患者随机分为研究组和对照组, 研究组进行 FEC (CTX 0.6 g·m<sup>-2</sup>, d1, EPI 100 mg·m<sup>-2</sup>, d1, 5-FU 0.5 g·m<sup>-2</sup>, d1) 方案化疗, 同时服用消癌解毒方制剂, 连续服用 2 个周期, 对照组单纯进行 FEC 方案化疗。2 个周期后分析并比较两组的免疫功能、肿瘤指标、中医证候评分、不良反应发生情况的差异。**结果:** 治疗前两组免疫指标相当, 治疗后研究组免疫指标优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗前两组患者癌胚抗原 (CEA) 和糖类抗原 153 (CA153) 水平比较差异无统计学意义, 与本组治疗前比较, 治疗后两组 CEA, CA153 水平均明显下降, 且研究组下降幅度更为明显 ( $P < 0.05$ ); 两组治疗前胸胁不适、潮热盗汗、急躁易怒、口干口苦、睡眠积分比较差异无统计学意义, 与本组治疗前比较, 治疗后研究组中医证候积分低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 研究组患者不良反应发生率均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 消癌解毒方联合 FEC 化疗能提高患者的免疫能力和临床疗效, 改善患者的临床症状。

**[关键词]** 乳腺癌; 癌毒; 消癌解毒方; 柴胡疏肝散; 生脉饮

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R287; R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0095-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190426

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181101.1208.007.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-05 10:27

## Clinical Efficacy of Xiaoi Jiedu Formula Combined with FEC Chemotherapy on Breast Cancer Patients

PAN Jing-yun<sup>1,2</sup>, CHENG Hai-bo<sup>1\*</sup>

(1. First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Tumors Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, China;  
2. Changzhou Wujin People's Hospital, Changzhou 213100, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe effect of Xiaoi Jiedu formula combined with fluorouracil (5-FU) + epirubicin (EPI) + cyclophosphamide (CTX) (FEC) chemotherapy regimen on immune function, tumor index, traditional Chinese medicine (TCM) symptom scale score and adverse reactions of patients with breast cancer. **Method:** A total of 60 patients with breast cancer were randomly divided into study group and control group. FEC (CTX 0.6 g·m<sup>-2</sup>, d1, EPI 100 mg·m<sup>-2</sup>, d1, 5-FU 0.5 g·m<sup>-2</sup>, d1) regimen was used in study group, and Xiaoi Jiedu formula recipe was used for two consecutive cycles. FEC regimen was used in control group only. After 2 cycles, immunological changes, tumor index, TCM symptom score and adverse reactions were analyzed and compared between two groups. **Result:** There was not significant difference in immune indexes between two groups before treatment, but statistically significant differences after treatment ( $P < 0.05$ ). There was no statistically

**[收稿日期]** 20180812(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81573910); 国家重点研发计划项目(2017YFC1700602); 江苏高校优势学科建设工程项目(PAPD)

**[第一作者]** 潘静云, 硕士, 主治中医师, 从事临床肿瘤诊疗工作, E-mail: 335871423@qq.com

**[通信作者]** \*程海波, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药抗肿瘤理论及实验研究, E-mail: chb7197@163.com

significant difference in levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen153 (CA153) between two groups before treatment; CEA and CA153 levels significantly decreased in both groups, particularly in study group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in scores of fatigue, hot flashes and night sweats, irritability, dry mouth, appetite and sleep between two groups before treatment. The scores in study group were significantly lower than those in control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The incidence of menstrual disorder, nausea, vomiting and constipation in study group was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Xiaoi Jiedu formula combined with FEC chemotherapy can improve clinical efficacy and alleviate clinical symptoms of patients.

[Key words] breast cancer; carcinomas; Xiaoi Jiedu formula; Chaihu Shugan San; Shengmai Yin

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,发病率占全身各种恶性肿瘤的 7% ~ 10%, 全球每年新增乳腺癌患者大约有 167 万例,同期死亡的患者已经超过 46 万例<sup>[1]</sup>。目前我国女性乳腺癌的发病率呈快速上升状态,并且呈现年轻化趋势<sup>[2]</sup>。乳腺癌治疗的常见手段为手术切除、化疗、放疗和内分泌治疗,早期乳腺癌患者经过系统规范的治疗,可以获得较长时间的生存期,但中晚期的患者由于化疗带来的毒副反应及免疫功能的下降,会影响后期治疗的效果及患者的生存期<sup>[3]</sup>。中医药遵循扶正祛邪的原则,具有减毒增效协同治疗的作用<sup>[4]</sup>,在临床上被广泛的运用,国医大师周仲瑛教授在治疗肿瘤方面有独特的见解,率先提出了“癌毒”学说,针对乳腺癌“痰瘀郁毒,气阴两虚”的病机,参考《医学统旨》的柴胡疏肝散合《千金方》的生脉饮,结合其 60 余年的临床经验,在此基础上结合辨病研制了“消癌解毒方”<sup>[5]</sup>,已运用临床多年,对前期收集的 1 045 例肿瘤患者病案回顾性分析研究发现,消癌解毒方配合西医治疗取得非常好的抗肿瘤疗效<sup>[6]</sup>。相关研究对 198 例 III ~ IV 期恶性肿瘤患者的观察发现消癌解毒方可调节细胞免疫功能,提高患者抗肿瘤的免疫能力,降低肿瘤指标,提高治疗组的生活质量,降低骨髓抑制程度,提示消癌解毒方配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤具有优势作用<sup>[7]</sup>。为观察消癌解毒方在乳腺癌的治疗上是否具有同等的功效,采用消癌解毒方合氟尿嘧啶 + 表柔比星 + 环磷酰胺 (FEC) 化疗治疗乳腺癌患者 2 个周期,观察患者的免疫功能、肿瘤指标、中医证候积分及不良反应。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2017 年 9 月至 2018 年 6 月的常州市武进人民医院住院的女性乳腺癌需化疗患者 60 例,年龄 35 ~ 70 岁,采用随机数字表法分为研究组和对照组,每组 30 例。研究组平均年龄 (54.35 ± 15.72) 岁;病理类型为浸润性导管癌 25

例,浸润性小叶癌 5 例,国际肿瘤分期系统 (TNM) 分期 II 期 10 例, III 期 12 例, IV 期 8 例;对照组平均年龄 (53.57 ± 11.17) 岁,病理类型为浸润性导管癌 26 例,浸润性小叶癌 4 例, TNM 分期 II 期 15 例, III 期 10 例, IV 期 5 例;两组患者一般资料经比较,差异无统计学意义,具有可比性。两组患者在治疗过程中未出现病例脱落的情况。本研究经常州市武进人民医院伦理委员会批准 (编号 65623)。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照中华人民共和国卫生部医政司编写的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》<sup>[8]</sup>。临床可见患者乳房内发现小肿块,质地较硬,乳头有溢液,皮肤可有橘皮样凹陷,甚至局部溃烂,有 B 超或钼靶的明确检查,或有细胞学、病理学检查符合乳腺癌诊断。

**1.2.2 中医诊断标准** 参考《中医内科学》<sup>[9]</sup>中关于乳腺癌的诊断标准制定,辨证为痰瘀郁毒、气阴两虚证。主证为乳房结节迅速肿大,固定不移,隐隐作痛,情志不畅或接触后有痛感,或有乳头溢液出现。次证为五心烦热,潮热盗汗,口苦咽干,大便干结,舌质红,苔少有裂纹或苔黄白厚腻,脉弦数或细数。具备主证 2 项,舌苔脉象 1 项;或主证 1 项,次证 2 项,舌苔脉象 1 项,即可诊断。

**1.3 纳入标准** 经病理学检查确诊为乳腺癌,分期为 II ~ IV 期;年龄 35 ~ 70 岁,性别为女性;符合辨证为痰瘀郁毒,气阴两虚的患者;既往未接受化疗或免疫抑制的药物;身体状况尚好,卡氏评分 ≥ 60 分;预计生存时间 ≥ 3 个月;符合化疗的指征和基本要求,如血常规正常,肝肾功能无明显异常,心电图正常;自愿加入该试验,依从性好,愿意配合试验的观察。

**1.4 排除标准** 妊娠、哺乳期妇女;有严重心脏病的患者;有精神障碍的患者;同时有其他恶性肿瘤者;同时参加其他临床试验的患者;不能接受服用中

药治疗的患者。

**1.5 治疗方法** 对照组单纯采用氟尿嘧啶 + 表柔比星 + 环磷酰胺 (5-FU + EPI + CTX, FEC) 化疗方案, CTX (山西亚宝药业集团股份有限公司, 国药准字 H31020593)  $0.6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ , 静脉推注, d1, EPI (深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H10930105)  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 静脉滴注, d1, 5-FU (南通精华制药有限公司, 国药准字 H20030105)  $0.5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ , 静脉滴注, d1, 化疗期间不得使用其他免疫或抑制免疫的药物, 21 d 为 1 个周期; 研究组在对照组 FEC 化疗方案的同时服用消癌解毒方制剂, 组方为白毛夏枯草 15 g, 八月札 12 g, 漏芦 10 g, 天葵子 10 g, 北柴胡 6 g, 香附 8 g, 太子参 12 g, 麦冬 8 g, 以上中药由医院中药房代煎, 中药饮片适量水泡 0.5 h, 高温密闭煎煮 1.5 h, 过滤取汁真空包装成 250 mL/袋, 服用方法: 早晚各 1 袋, 21 d 为 1 个周期。以上中药均来自常州市武进人民医院门诊中药房, 经该院药剂科杨协清副主任中药师鉴定均为正品, 符合 2015 年版《中国药典》标准。

**1.6 观察指标** 免疫功能指标, 抽取清晨空腹静脉空腹血 3 mL, 采用肝素钠抗凝后, 静置 1 h, 以  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min 取上清液, 采用酶免疫吸附法, 酶联免疫试剂盒由 R&D 公司提供, 批号均为 JM20846E, 检测仪器用 Cytometer FC500 MPL 型流式细胞仪 (美国 Bechman-Coulter 公司), 由专业人员按要求检测  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD8}^+$ , NK 细胞水平。检测两组肿瘤标志物 CEA, CA153 水平, 采用

电化学发光方法, 使用德国罗氏公司提供的配套试剂盒, 批号均为 14021906, 采用 E170 型自动电化学发光免疫分析仪 (Roche 公司) 测定 CEA, CA153, 由检验科专业人员按要求检验。

中医证候积分 (尼莫地平法) 参照《中国新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup> 制定, 用 0 分表示无症状, 2 分表示症状轻微, 4 分表示症状较重, 6 分表示症状严重。治疗后积分比治疗前降低 2/3 以上者为显效; 疗后积分比治疗前降低 1/3 以上, 但不足 2/3 者为稳定; 疗后积分比治疗前降低不足 1/3, 甚至增加者为无效。同时询问患者的自我感受和不良反应发生情况。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析处理, 血清学指标及中医症状积分等计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用 *t* 检验; 不良反应资料采用计数表示, 比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者免疫细胞变化比较** 与本组治疗前比较, 研究组免疫指标  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ , 自然杀伤细胞 NK 均有所升高 ( $P < 0.05$ ),  $\text{CD8}^+$  水平降低 ( $P < 0.05$ ), 对照组  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ , NK 细胞均有所降低 ( $P < 0.05$ ),  $\text{CD8}^+$  水平明显升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 与对照组比较, 研究组  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ , NK 细胞水平显著升高 ( $P < 0.01$ ),  $\text{CD8}^+$  水平显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 两组患者免疫指标变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 1 Comparison of immune indexes treatment in two groups of patients ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	$\text{CD3}^+ / \%$	$\text{CD4}^+ / \%$	$\text{CD8}^+ / \%$	$\text{CD4}^+ / \text{CD8}^+$	NK 活性 / %
研究	治疗前	$55.07 \pm 10.45$	$35.45 \pm 4.34$	$23.31 \pm 4.34$	$1.13 \pm 0.39$	$14.27 \pm 5.21$
	治疗后	$63.19 \pm 3.95^{1,3)}$	$40.59 \pm 6.12^{1,3)}$	$21.25 \pm 2.45^{1,3)}$	$1.45 \pm 0.25^{1,3)}$	$19.75 \pm 5.08^{1,3)}$
对照	治疗前	$56.67 \pm 4.56$	$35.36 \pm 3.31$	$24.62 \pm 3.12$	$1.18 \pm 0.42$	$14.26 \pm 4.98$
	治疗后	$53.34 \pm 5.25^{1)}$	$33.11 \pm 3.67^{1)}$	$26.49 \pm 3.55^{1)}$	$1.12 \pm 0.36^{1)}$	$13.58 \pm 5.21^{1)}$

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$  (表 2, 3 同)。

**2.2 两组患者血清 CEA 和 CA153 分析** 与本组治疗前比较, 治疗后两组血清 CEA 和 CA153 水平均有降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后与对照组比较, 研究组的 CEA 和 CA153 降低更显著 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

**2.3 两组患者中医证候积分比较** 与本组治疗前比较, 治疗后两组患者胸胁不适、潮热盗汗、急躁易怒、口干口苦、睡眠积分均有下降 ( $P < 0.05$ ); 治疗

后与对照组比较, 研究组相关积分显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

**2.4 不良反应发生情况分析** 治疗后研究组与对照组比较, 研究组的骨髓抑制、恶心呕吐及腹泻发生情况显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。见表 4。

## 3 讨论

目前乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤, 发

表 2 两组患者血清 CEA, CA153 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 2 Comparison of serum CEA and CA153 between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	CEA/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	CA153/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$
研究	治疗前	153.83 $\pm$ 22.89	155.09 $\pm$ 18.46
	治疗后	68.78 $\pm$ 13.67 <sup>1,3)</sup>	79.32 $\pm$ 14.51 <sup>1,3)</sup>
对照	治疗前	151.13 $\pm$ 21.25	152.22 $\pm$ 22.66
	治疗后	84.53 $\pm$ 18.36 <sup>1)</sup>	105.32 $\pm$ 13.22 <sup>1)</sup>

表 3 两组患者中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	胸胁不适	潮热盗汗	急躁易怒	口干口苦	睡眠
研究	治疗前	4.26 $\pm$ 1.34	4.56 $\pm$ 1.23	3.87 $\pm$ 1.08	4.22 $\pm$ 0.98	3.72 $\pm$ 1.23
	治疗后	2.12 $\pm$ 0.67 <sup>1,3)</sup>	2.19 $\pm$ 0.68 <sup>1,3)</sup>	2.88 $\pm$ 0.64 <sup>1,3)</sup>	2.75 $\pm$ 0.65 <sup>1,3)</sup>	2.54 $\pm$ 0.45 <sup>1,3)</sup>
对照	治疗前	4.69 $\pm$ 1.04	4.09 $\pm$ 0.98	4.02 $\pm$ 1.08	4.12 $\pm$ 1.22	4.03 $\pm$ 1.34
	治疗后	3.21 $\pm$ 0.56 <sup>1)</sup>	3.13 $\pm$ 0.89 <sup>1)</sup>	3.33 $\pm$ 0.78 <sup>1)</sup>	3.78 $\pm$ 0.89 <sup>1)</sup>	3.76 $\pm$ 0.87 <sup>1)</sup>

表 4 两组患者不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups of patients

组别	骨髓抑制	恶心呕吐	腹泻
研究	9 <sup>1)</sup>	11 <sup>1)</sup>	5 <sup>1)</sup>
对照	19	20	16

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 。

改善肿瘤患者的生存质量,延长患者生存周期,降低西医治疗的副作用上有一定的优势<sup>[11]</sup>。

乳腺癌多见于女性患者,中医学中并无乳腺癌的病名,但结合此类患者临床症状和体征来看,其当属于中医学中“乳岩”的范畴,多因肝郁气滞,气血失调,痰瘀郁毒凝阻经络而致,其基本病机为“痰瘀郁毒,阴伤气耗”。消癌解毒方是由国医大师周仲瑛教授首创,周仲瑛教授医术精湛,屡起沉疴,在治疗肿瘤方面有独特的见解,率先提出了“癌毒”理论<sup>[12]</sup>,癌毒是由于脏腑功能失调,气血郁滞,同时受内外多种因素诱导生成的具有能导致癌病发生的一类特异性致病因子,这些因子既是致病因素,同时又是病理产物<sup>[13]</sup>,癌毒形成后能与其他如痰、瘀、郁、湿、热、寒等多种病理因素相结合,一方面在体内耗伤人体气血津液,另一方面病变得癌毒助势,表现出邪毒嚣张、难以消除、易于传变、病情笃重、病势凶险、正气虚败、预后极差等证候特点<sup>[14]</sup>。周仲瑛教授认为乳腺癌患者术后病灶已去,正气已伤,但癌毒未净<sup>[15]</sup>,而化疗药物又乃火毒之品,虽能消除气血中的残余癌毒,却更伤正气,所以在治疗中要权衡抗

病年龄呈现年轻化趋势,严重影响了女性身心健康,危及生命。早期乳腺癌患者治疗后生存率较高,但对于中晚期患者来说,由于肿瘤转移和复发的特性以及免疫功能的下降,患者的生存率会显著下降。中医药由于其副作用小,同时能多途径多靶点的进行治疗,在肿瘤的治疗上一直发挥着不可替代的作用。诸多研究发现,中医药可以通过调节细胞免疫来发挥抗肿瘤的作用,中医药在提高患者免疫能力,

癌、清热、解毒、扶正等多种因素。消癌解毒方以抗癌解毒、扶正祛邪为核心大法,运用大量清热解毒抗肿瘤的药物,同时针对肿瘤患者阴伤气耗、肝郁气滞的体质,辅以养阴、疏肝药物,全方有的放矢,标本兼治。方中白毛夏枯草、漏芦为君药,抗癌解毒;八月札、天葵子为臣药,化痰散结;太子参、麦冬为佐药,益气养阴,扶正抗癌;北柴胡、香附为使药,疏肝解郁,全方针对乳腺癌痰瘀郁毒,气阴两虚的病机,攻补兼施,共奏抗癌解毒、扶正祛邪之功。

白毛夏枯草、漏芦、八月札、天葵子是临床上常用的抗癌中药,张星星等<sup>[16]</sup>发现白毛夏枯草提取物对肝癌细胞和小鼠腹水瘤有较好的抑制作用。关频等<sup>[17]</sup>发现天葵子中的生物碱成分季铵碱能对 S180 荷瘤小鼠具有抑制肿瘤生长的作用。张瑜<sup>[18]</sup>证实八月札醇提物能抑制 H22 细胞小鼠移植瘤的生长,其机制可能和提高荷瘤小鼠的 T 细胞免疫功能相关。金爱花等<sup>[19]</sup>发现漏芦提取物能诱导肿瘤细胞凋亡,对小鼠肝癌皮下移植瘤有抑制作用。蔡晶等<sup>[20]</sup>研究发现太子参总提取物能明显对抗环磷酰胺(Cy)所致的胸腺、脾脏的重量减轻,增加胸腺 DNA, RNA 和脾脏的 DNA 含量,可对抗 Cy 所致 T、B 淋巴细胞转化功能低下白细胞吞噬功能降低及迟发型超敏反应(DTH)减弱,还能增加外周血白细胞数。高承贤等<sup>[21]</sup>发现参麦能明显抑制小鼠肉瘤 S180 细胞的增殖。柴胡具有抗炎、消肿、抗抑郁、退热、保肝、免疫调节等作用,目前研究发现柴胡也具有抗肿瘤的作用,刘丹等<sup>[22]</sup>通过实验证实柴胡皂苷

能通过多种途径达到诱导肿瘤细胞凋亡的目的。香附是妇科的常用药,常见的药理作用为抗炎、镇静、催眠、降血糖、降血压等,近些年来研究发现香附也有抗肿瘤的作用,方国英等<sup>[23]</sup>发现,香附石油醚和氯仿萃取物对胃癌细胞增殖具有明显的抑制作用。

诸多实验研究也证实消癌解毒方具有明确的抗肿瘤作用。李黎等<sup>[24]</sup>发现消癌解毒方对肝癌细胞增殖起到抑制作用。张玉等<sup>[25]</sup>发现消癌解毒方能够诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖,其抗肿瘤机制可能为影响趋化因子信号通路、降低基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的活性。李黎等<sup>[26]</sup>实验证实消癌解毒方能降低转化生长因子(TGF)- $\beta_1$ 的水平来实现抑制肿瘤目的。石文静等<sup>[27]</sup>发现消癌解毒方上调 cleaved 脱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达,抑制细胞介素-6/信号传导及转录激活因子 3(IL-6/STAT3)信号通路,促使 CT26 荷瘤小鼠瘤细胞凋亡。马艳霞等<sup>[28]</sup>研究发现消癌解毒方能阻止 MMPs 表达相关蛋白,抑制 H22 荷瘤小鼠移植瘤生长,降低其复发转移。杨静等<sup>[29]</sup>研究发现消癌解毒方可以使 W256 移植瘤大鼠血浆内源性代谢物中的 10 种化合物的异常水平有不同程度的恢复,说明消癌解毒方可以使得上述代谢物向正常组方面转归。关于消癌解毒方治疗乳腺癌的作用机制研究,孙浩等<sup>[30]</sup>发现消癌解毒方或能下调组蛋白去甲基化酶水平,抑制小鼠乳腺癌细胞 4T1 荷瘤生长。同时孙浩等<sup>[31]</sup>还发现消癌解毒方能抑制 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞周期相关的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)的信号通路,分别下调 cyclinB<sub>1</sub>,CDK1 和上调 p53,p21 的蛋白表达,抑制癌细胞的增殖。

肿瘤的发生与发展都和机体的免疫功能密切相关,细胞免疫功能的失调是恶性肿瘤的发生、转移、复发的重要原因之一<sup>[32]</sup>。现代研究发现 T 淋巴细胞和 NK 细胞在抗肿瘤免疫上发挥非常重要的作用,T 淋巴细胞亚群是机体抗肿瘤免疫反应中的重要组成部分,NK 细胞与机体抵抗原发或转移部位肿瘤细胞生长有关,肿瘤细胞的发生、发展、侵袭和转移都与以 T 淋巴细胞为中心的免疫功能的失调密切相关,肿瘤细胞发生和发展过程中会产生或分泌一些可溶性因子,这些因子可诱导抑制 T 细胞的形成,防止辅助性 T 细胞的形成与成熟,NK 细胞活性下降<sup>[33]</sup>。肿瘤间质中聚集的浸润性淋巴细胞主要包括 CD4<sup>+</sup>辅助 T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 淋巴细胞,由于和肿瘤细胞直接接触,能特异性识别恶性肿瘤细胞<sup>[34]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞能协调 B 细胞

产生抗体,同时激活 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞,然后通过分泌细胞因子来提高免疫效应,达到直接杀伤肿瘤细胞的目的<sup>[35]</sup>。CD8<sup>+</sup>细胞浸润,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>说明机体细胞免疫状态稳定状况。因此在恶性肿瘤患者中,T 淋巴细胞亚群的比例失调和 NK 细胞活性的下降,都预示着患者的免疫功能下降,抗肿瘤能力减弱,肿瘤复发转移可能性较大,预后则较差。

前期研究证实消癌解毒方在抗肿瘤方面疗效确切,在此实验中,研究组和对照组在治疗前外周静脉血 CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,NK 细胞差异均无统计学意义,治疗后研究组的各项免疫指标和治疗前相比差异较为明显,和对照组治疗后的数据相比,差异具有统计学意义;对照组化疗后的各项免疫指标均略低于治疗前,差异无统计学意义。单纯对照组在治疗后各项免疫指标均低于治疗前,证明了化疗使免疫细胞功能受到抑制,而这种抑制状态或是肿瘤复发或转移的关键因素。联合消癌解毒方治疗组在化疗后的 NK 细胞,CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于本组治疗前,提示机体处于免疫活化状态,证明消癌解毒方能提高化疗后患者的免疫力,肿瘤标志物 CEA 和 CA153 的明显降低,证实了消癌解毒方对 FEC 化疗具有减毒增效的协同作用;中医临床症状的缓解,证候积分的下降,不良反应的减少也是由于此方在消癌解毒的同时能滋阴益气,协调使用使得脏腑恢复阴阳平衡,气血平和的本质。

综上所述,本研究采用了消癌解毒方联合 FEC 化疗治疗乳腺癌疗效确切,对提高患者免疫功能、降低肿瘤指标、改善中医证候、缓解不良反应都有作用,结果再一次证明了消癌解毒方配合西医能多途径、多靶点、多环节治疗肿瘤,具有良好的临床疗效,值得在临床上推广。

#### [参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA: A Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 王永川,魏丽娟,刘俊田,等. 发达与发展中国家癌症发病率与死亡率的比较与分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(10): 679-682.
- [3] 苏丽瑛,李全,宋凤丽,等. 中医药治疗乳腺癌内分泌综合征研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(9): 206-208.
- [4] 周学平,叶放,郭立中,等. 以病机为核心构建中医辨证论治新体系——国医大师周仲瑛教授学术思想探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(18): 1531-1534.
- [5] 程海波,吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析

- [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.
- [6] 陈四清, 张成铭, 叶丽红. 消癌扶正法治疗肝癌介入后复发[J]. 江苏中医药, 2007, 39(2): 42-43.
- [7] 陈海彬, 周红光, 程海波, 等. 消癌解毒方对中晚期恶性肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(9): 1257-1259.
- [8] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 1025-1029.
- [9] 石学敏, 戴锡孟, 王键. 中医内科学[M]. 北京: 中国医药出版社, 2009: 404-405.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 中国新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 288.
- [11] 何光星, 刘洁, 王箭, 等. 中医药抗肿瘤作用机理研究现状[J]. 四川中医, 2008, 26(8): 47-50.
- [12] 李栋, 程海波, 周红光, 等. “癌毒”学说内涵探讨及“消癌解毒方”抗癌生物学机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(12): 2360-2361.
- [13] 陈四清. 周仲瑛教授从癌毒辨治肿瘤经验[J]. 新中医, 2004, 36(2): 7-9.
- [14] 叶丽红, 顾勤. 周仲瑛教授的肿瘤观[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(3): 63-64.
- [15] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授从癌毒辨治恶性肿瘤病机要素分析[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(2): 313-316.
- [16] 张星星, 吴坚, 李东, 等. 白毛夏枯草提取液抗肝癌体内外实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 12(15): 58-60.
- [17] 关频, 王建农. 天葵子化学成分和抗肿瘤活性的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 255-256.
- [18] 张瑜. 八月札抗肿瘤作用的初步研究[J]. 广西中医药大学学报, 2016, 19(3): 9-10.
- [19] 金爱花, 许惠仙, 刘文静, 等. 祁州漏芦对 H22 小鼠肝癌皮下移植瘤的抑瘤作用及其机制初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 165-167.
- [20] 蔡晶, 李孝栋, 陈旭征, 等. 太子参多糖粗提物对小鼠免疫功能的影响[J]. 福建中医学院学报, 2005, 15(3): 33-35.
- [21] 高承贤, 丁志山, 尹丽慧, 等. 参麦注射液对移植性肿瘤血管生成的影响[J]. 中成药, 2003, 25(9): 728-731.
- [22] 刘丹, 王佳贺. 柴胡皂苷抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 现代药物与临床, 2018, 3(1): 203-208.
- [23] 方国英, 王天勇, 白云霞. 香附有效成分的提取及其抗肿瘤药效的实验研究[J]. 中华危重症医学杂志, 2015, 8(4): 261-263.
- [24] 李黎, 王明艳, 陈海彬, 等. 消癌解毒方含药血清对人肝癌 SMMC-7721 细胞的抑制作用[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6): 587-589.
- [25] 张玉, 吴勉华, 陈海彬, 等. 消癌解毒方体内抑瘤作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 234-237.
- [26] 李黎, 沈波, 陈海彬, 等. 消癌解毒方对 H22 荷瘤小鼠外周血清转化生长因子  $\beta_1$  的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11): 2283-2284.
- [27] 石文静, 谭佳妮, 沈卫星, 等. 消癌解毒方对 CT26 荷瘤小鼠 IL-6/STAT3 信号通路的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(6): 1289-1292.
- [28] 马艳霞, 李黎, 吴勉华, 等. 消癌解毒方对 H22 荷瘤小鼠移植瘤的抗肿瘤作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 1-6.
- [29] 杨静, 陈海彬, 周红光, 等. 消癌解毒方干预 W256 移植瘤大鼠的血浆代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 77-82.
- [30] 孙浩, 沈卫星, 徐长亮, 等. 消癌解毒方联合顺铂通过调控组蛋白去甲基化酶抑制 4T1 荷瘤小鼠肿瘤生长[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 78-84.
- [31] 孙浩, 沈卫星, 徐长亮, 等. 消癌解毒方通过调控 PI3K/AKT 通路抑制乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 增殖的作用与机制探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 3(34): 173-177.
- [32] 林文棠, 朱平. 实用临床免疫学[M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2003: 161-173.
- [33] 梁超, 张胜华, 蔡照弟, 等. 早期肠内应用四君子汤对消化道肿瘤术后患者免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(12): 1070-1073.
- [34] Gilboa E. DC-based cancer vaccines[J]. J Clin Invest, 2007, 117(5): 1195-1203.
- [35] 何维. 医学免疫学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 342.

[责任编辑 张丰丰]