

艾迪注射液联合 TAC 方案在乳腺癌术前新辅助化疗的临床观察

● 卢传辉* 洪明[▲] 尤俊 许林

摘要 目的:观察中药艾迪注射液加 TAC 方案对乳腺癌术前新辅助化疗的近期疗效、免疫功能变化。方法:52 例局部晚期乳腺癌患者随机分成 2 组。艾迪联合化疗组 24 例:TAC 方案化疗同时加用艾迪注射液 80ml/d,静脉滴注,15d 为 1 个疗程,连用 2 个疗程。单纯化疗组 28 例单用 TAC 方案化疗。结果:艾迪联合化疗组总有效率高于单纯化疗组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);艾迪联合化疗组出现骨髓抑制 16 例,单纯化疗 24 例,差异显著($P < 0.05$);艾迪联合化疗组化疗前后 T 淋巴细胞计数无明显变化($P > 0.05$);单纯化疗组化疗前与化疗后 15 天比较:CD3⁺、CD4⁺T 细胞计数下降,CD8⁺T 细胞计数上升,CD4⁺/CD8⁺下降($P < 0.01$),差异有显著性意义。结论:艾迪注射液联合 TAC 方案行乳腺癌术前新辅助化疗,能提高疗效,改善免疫功能,降低化疗的毒副反应,提高生活质量。

关键词 艾迪注射液 乳腺肿瘤 新辅助化疗

乳腺癌是危害女性健康的主要恶性肿瘤,我国是乳腺癌的低发地区,但近年来,城市乳腺癌的发病率呈逐年上升的趋势,已经仅次于肺癌成为妇女第二大常见恶性肿瘤^[1]。对乳腺癌的综合治疗已经获得了较高的肿瘤缓解率和生存率,但对部分中、晚期乳腺癌仍缺乏有力的治愈手段。新辅助化疗是目前局部晚期乳腺癌的标准治疗方案,在临床研究发现,仍有近 20% 的局部晚期乳腺癌在新辅助化疗中出现无效或疾病进展^[1]。我院肿瘤外科于 2009~2012 年行艾迪注射液联合 TAC 方案对局部晚期乳腺癌行新辅助化疗,并与单纯 TAC 方案新辅助化疗的病例进行近期疗效、免疫功能变化的比较,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2009 年 1 月~2012 年 1 月,厦门大

学附属第一医院肿瘤外科选择局部晚期乳腺癌 52 例进入本研究,并且符合以下要求:①所有病例均行原发病灶的空心针活检以明确病理组织学结果,证实为乳腺癌。②经过临床体检、乳房彩超、乳腺钼靶,或乳腺 MRI,以及肝胆 B 超、全身骨扫描、胸部 CT 等检查,临床分期按 UICC 的 CTNM 国际标准分期,均为 II B、III A、III B 期患者。③化疗前经检查血常规、肝肾功能、心电图正常,体力状况按 Kanofsky 评分 > 60 分,无化疗禁忌证。艾迪注射液联合化疗组 24 例,单纯化疗组 28 例。艾迪注射液联合化疗组年龄 38~65 岁,平均年龄(57.21 ± 3.52)岁;单纯化疗组年龄 32~67 岁,平均年龄(55.66 ± 3.43)岁。入组年龄差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。

1.2 治疗方法 两组均用 TAC 方案化疗,艾迪联合化疗组于化疗同时加艾迪注射液 80ml,静脉滴入,d1~d15。TAC 方案为:多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴入,d1;表柔比星 $100\text{mg}/\text{m}^2$,静脉推注,d1;环磷酰胺 $600\text{mg}/\text{m}^2$,静脉推注,d1,21 天为 1 周期。连续化疗 2 个周期后评价疗效。化疗结束后行乳腺癌改良根治术或保乳手术。

1.3 检测指标 近期疗效参照 WHO 规定的多脏器

* 作者简介 卢传辉,男,副教授,副主任医师。主要从事肿瘤外科临床治疗和研究工作。

▲ 通讯作者 洪明,男,主任医师。主要从事肿瘤外科基础与临床研究工作。E-mail:hm59hy88@yahoo.com.cn。

• 作者单位 厦门大学附属第一医院肿瘤外科(361003)

肿瘤综合判定标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)和进展(PD)。毒性分级标准参照WHO化疗药毒性反应分级标准分为0~IV度。

艾迪联合化疗组以及单纯化疗组的患者,分别于化疗前和化疗第15天采血送检,检测T细胞亚群,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞以及CD4⁺/CD8⁺。仪器设备和主要试剂:EPICS-XL流式细胞仪(美国Coulter公司产品);抗CD3⁻FITC/CD4⁻PE,抗CD3⁻FITC/CD8⁻PE(法国IM公司产品)。

1.4 统计学分析 采用SPSS10.0统计软件进行统计。数据计量资料用表示,两组比较用t检验,统计前经方差齐性检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

2 结果

艾迪联合化疗组完全缓解(CR)3例,部分缓解

(PR)15例,无变化(NC)2例,进展(PD)4例,总有效率75%。单纯化疗组完全缓解(CR)4例,部分缓解(PR)16例,无变化(NC)3例,进展(PD)5例,总有效率71%。艾迪联合化疗组总有效率高于一组化疗组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组主要不良反应为骨髓抑制、肝功能损害、脱发及胃肠道反应。艾迪联合化疗组出现骨髓抑制16例,单纯化疗24例,差异显著($P < 0.05$)。艾迪联合化疗组治疗后出现肝功损害4例,单纯化疗5例,无统计学差异($P > 0.05$)。

两组治疗前后免疫功能变化见表1,艾迪联合化疗组化疗前后T淋巴细胞计数无明显变化($P > 0.05$);单纯化疗组化疗前与化疗后15天比较:CD3⁺、CD4⁺T细胞计数下降,CD8⁺T细胞计数上升,CD4⁺/CD8⁺下降($P < 0.05$),差异有显著性意义。

表1 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群检测结果($\bar{x} \pm s$)

T 细胞亚群	艾迪联合化疗组		单纯化疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ (%)	62.2 ± 12.36	61.6 ± 10.69	72.3 ± 12.23	62.3 ± 12.33*
CD4 ⁺ (%)	33.6 ± 12.28	34.85 ± 11.65	33.7 ± 8.30	25.4 ± 6.85*
CD8 ⁺ (%)	27.5 ± 13.52	28.3 ± 12.26	24.4 ± 7.56	28.3 ± 6.36*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.32 ± 0.62	1.38 ± 0.76	1.28 ± 0.58	1.02 ± 0.46*

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$ 。

本研究表明,单独化疗时T淋巴细胞计数降低,免疫功能下降,而艾迪注射液能够降低化疗对机体免疫功能的抑制。经统计学分析,其比较有统计学意义。两组近期疗效比较,艾迪联合化疗组与单纯化疗组肿瘤缓解率无明显统计学差异。在毒副作用方面,艾迪联合化疗组骨髓抑制较单纯化疗组减轻,有统计学意义,胃肠道反应和肝功能损害无明显统计学差异。

3 讨论

乳腺癌的术前新辅助化疗主要针对临床局部晚期乳腺癌,即根据国际UICC分期为II_B、III_A、III_B期患者,主要是为了防止肿瘤形成耐药细胞菌株,同时使乳腺癌降级,肿瘤缩小,以提高手术切除率及保乳手术的可能性,而且新辅助化疗可以判断乳腺癌对化疗药物的疗效以及毒副作用^[2]。但是现在的临床研究,有将近20%的患者对新辅助化疗无效,甚至出现疾病的进展。而且新辅助化疗有一定的不良反应,比如在化疗中出现的毒副作用,如骨髓抑制、肝肾功损害、心脏毒性,增

加感染机会,延长手术治疗的时间。

中医认为癌症基本病理是正气亏虚,气血阴阳不足,免疫力低下,导致气滞血瘀,痰湿凝聚,脏腑生理机能失衡,癌毒侵袭,危害机体。在治疗上,扶正补虚,消痰瘀,攻癌毒,调节人体阴阳气血,使脏腑生理机能平衡,最终得以康复。艾迪注射液是用现代技术提取而成的中药制剂,配方由黄芪、人参、刺五加、斑蝥等4味药组成。斑蝥:辛,寒,有毒。能攻毒蚀疮,破血通经,消癥散结。《本经》:“主寒热邪疟,蛊毒,鼠瘻恶疮疽,蚀死肌,破石癰。”《本草纲目》:“治疔瘰,解疗毒,……,蚀下败物,……。”斑蝥毒性大,能消痰瘀,蚀败物,消癥破结,以毒攻毒,抑癌排毒是治疗癌肿的主药。人参:甘,微苦,有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津止渴、安神益智之效。《本草经疏》:“人参能回阳气于垂绝,却虚邪于俄顷,其主治也则补五脏,盖脏虽有五,以言乎生气之疏通则一也,益真气,则五脏皆补矣。邪气之所以久留而不去者,无他,真气虚则不能敌,故留连而不解,兹得补而真气充实,则邪不能容。”黄芪:甘,微温,有益气固表,敛汗固脱,托疮生肌,利水消肿之效。《珠囊》:

“黄芪甘温纯阳,其用有五:补诸虚不足,一也;益元气,二也;壮脾胃,三也;去肌热,四也;排脓止痛,活血生血,内托阴疽,为疮家圣药,五也。”刺五加:功用特点与人参基本相同,能补中、益精、强意志,调节机体紊乱,抗疲劳,提高耐缺氧能力。方中人参、黄芪、刺五加三药相使配伍,大补元气,扶正补虚助斑螫抑癌排毒以祛邪,另一方面可抑斑螫大毒之性而不伤正。

艾迪注射液在现代医学认为是一种广谱双相抗肿瘤药物。它以具有显著抗癌疗效的斑螫为主要成分,又含有增强免疫调节和抗肿瘤作用的黄芪、刺五加、人参等。斑螫素能抑制人类乳腺癌细胞增殖和细胞 VEGF mRNA 的表达^[3]。斑螫不但具有抗癌作用而且不产生骨髓抑制的特点,有促进骨髓造血干细胞向粒-单核细胞分化,使白细胞增加。黄芪多糖可从多方面调节机体免疫进而发挥抗肿瘤作用:(1)可以通过诱导抗凋亡因子和降低凋亡因子水平,直接和间接影响细胞代谢,抑制肿瘤细胞生长。(2)能同时调节机体对肿瘤细胞的特异性免疫和非特异性免疫。(3)既可增强正常机体的免疫功能,又可调节异常机体的免疫功能^[4]。人参皂苷能增强 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能,诱导产生干扰素、IL 和增强 LAK 以 NK 细胞活性,具有明显的抗肿瘤作用,可以抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,诱导肿瘤细胞分化,抑制肿瘤血管形成,提高机体抗肿瘤的免疫力以及拮抗肿瘤细胞粘附。人参皂甙 Rh2 能够减弱乳腺癌 MCF7/Adr 细胞侵袭和

转移^[5]。艾迪注射液具有扶正补虚、消瘀散结功能,对肿瘤细胞有一定的抑制杀灭作用,并呈良好量效关系。它既可影响癌细胞 DNA 和 RNA 生物合成,又诱导癌细胞凋亡、分化和影响癌基因表达以及抗肿瘤侵袭和转移,对恶性肿瘤发生、发展和转移中的多个重要“靶点”发挥作用,显著地提高了免疫功能和延长生存期。

本研究在乳腺癌术前新辅助化疗中联合应用艾迪注射液,提高机体的抗肿瘤免疫功能,而在单纯化疗的患者机体免疫功能下降。因此可以认为艾迪注射液具有增效减毒作用,与化疗配合使用,改善患者的免疫功能,减轻化疗的毒副作用,增加患者对化疗的耐受性,提高疗效,从而避免了患者由于术前新辅助化疗导致的免疫力下降和毒副作用,而引起手术时机的延误,为临床治疗提供新的途径。

参考文献

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第3版. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 1054 - 1057.
- [2] 秦叔逵, 马 军. 中国临床肿瘤学进展 2011[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 124 - 125.
- [3] 王景毅, 梁金龙, 刘国津. 去甲斑螫素对乳腺癌细胞血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11): 2369 - 2371.
- [4] 骆 殊, 邵 佳. 黄芪多糖对肿瘤免疫调节作用的研究进展[J]. 河南中医学院学报, 2009, 24(4): 112 - 114.
- [5] 朴丽花, 金 政, 蔡英兰, 等. 人参皂甙 Rh2 抗乳腺癌细胞侵袭和转移的实验研究[J]. 中国临床药理学志, 2011, 27(11): 867 - 870.

(上接第 45 页)

明,故大明见则小明灭,故大明之德不可不藏;天若自明,则日月之明隐矣”王冰意思是大明为天德,天德应藏,反而暴露,称之为“天明”,日月之明为小明。天不藏德,日月运行失常,当然也日月不明了。就如李中梓《内经知要》所说:“惟天藏德,不自为用,故日月显明以表造化。使天不藏德而自露其光明,则日月无以藉之生明”。

古代医家如此注释是结合语言背景和传统文化的。从语言背景来看,“天明”前面的句子强调了天气要清静,天要藏德。所谓天

德,《周易·系辞》:“天地之大德曰生。”即天地通过“天德施,地德化”(《春秋繁露·人副天数》)促进万物的生长化收藏,实际上为阴阳的作用。但是“天德不可为首也”(《周易·象》),即天德不能够过分显露,应“显诸仁,藏诸用,鼓万物而不与圣人同忧,盛德大业至矣哉”(《周易·系辞》)。由此看出,如果天德(天的支配作用,或者称为阴阳的作用)过度暴露(过激),就会导致日月运行失常,产生不正常气候。因此,天明的含义应

当是天德暴露,过激。今世医家不知其意,认为天明,当为“天萌”昏蒙之意,或者认为天明当为天不明等等^[4],皆误。

参考文献

- [1] 王庆其. 内经选读[M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 31 - 33.
- [2] 陶功定, 冯前进, 李俊莲, 等. 从黄帝内经生态医学思想浅论生态病因学[J]. 世界中西医结合, 2011, 6(8): 649 - 651.
- [3] 陈玉龙, 王庆其, 司富春. 读经札记 4 则[J]. 上海中医药, 2004, 38(2): 12 - 13.
- [4] 李国卿, 曹洪欣, 柯世隆. 素问疑问识四则[J]. 中医药学报, 1988, (8): 48 - 49.