

疏肝健脾益肾法对肝郁型转移性三阴性乳腺癌 T 细胞亚群及预后的影响*

吴 涛¹, 艾兰·塔拉干², 陆 明¹, 吕书勤³

(1. 新疆医科大学附属中医医院肿瘤一科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学附属中医医院放疗科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学附属中医医院 VIP 科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: **目的** 探讨疏肝健脾益肾法治疗肝郁型转移性三阴性乳腺癌(TNBC)对患者 T 细胞亚群及预后的影响。**方法** 选取肝郁型转移性 TNBC 患者 62 例,随机分为观察组与对照组,各 31 例。对照组采用常规化疗,观察组在对照组的基础上采用疏肝健脾益肾法治疗,15 d 为 1 个周期,2 组均治疗 4 个周期并定期随访 2 年。比较 2 组患者临床疗效、治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平及血清肿瘤标记物水平;统计 2 组随访期间生存状况及毒副反应发生情况。**结果** 治疗后观察组总缓解率(RR)为 83.87%,显著高于对照组的 70.97%($P<0.05$);与治疗前相比,治疗后 2 组全血 CD3⁺、CD4⁺细胞百分率及 CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高,且观察组显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);2 组 CD8⁺细胞百分率显著下降,且观察组显著低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与治疗前相比,治疗后 2 组血清 TSGF、CEA、CA125、CA15-3 水平均显著下降,且观察组显著低于对照组($P<0.01$);随访期间观察组无进展生存期较对照组显著延长,总生存率显著高于对照组($P<0.05$);观察组 I~II 级与 III~IV 级呕吐、I~II 级白细胞计数下降及血小板计数下降的发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 疏肝健脾益肾法辅助化疗可有效控制肝郁型转移性 TNBC 疾病进展,调节 T 细胞亚群水平,增强其细胞免疫,降低血清肿瘤标记物水平及毒副反应发生率,改善患者生存状况,临床疗效显著。

关键词: 三阴性乳腺癌;疏肝健脾益肾法;疗效;T 细胞亚群;预后

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)01-0041-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.01.010

三阴性乳腺癌(TNBC)患者体内孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)、表皮生长因子(Her)表达结果均为阴性,若未及时治疗则会转化成晚期乳腺癌,严重威胁妇女生命健康^[1]。目前,TNBC 的临床治疗主要为手术联合化疗,但 TNBC 的侵袭性较高且患者术后易产生不良情绪,免疫功能低下,进而造成抗肿瘤能力下降,术后 1 年内复发转移风险明显增高^[2]。中医认为,肝郁在转移性 TNBC 的发展中发挥重要作用,主张应用疏肝健脾益肾类中药进行治疗,其辅助化疗不仅可增强临床疗效,还可降低治疗中的毒副反应,为术后预防复发转移提供了新的治疗方向^[3]。本研究旨在探讨疏肝健脾益肾中药治疗肝郁型转移性 TNBC 对患者 T 细胞亚群及预后的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 10 月—2015 年 6 月本院收治的肝郁型转移性 TNBC 患者 62 例。

1.1.1 纳入标准 ①经术后病理检查及实验室检查确诊为转移性 TNBC 者;②依据相关文献[4]判断其中医辨证分型为肝郁型;③已发生肿瘤内脏转移者;④预计生存期>6 个月者;⑤化疗前骨髓功能及肝肾功能正常者;⑥自愿加入研究,患者及其家属均签署知情同意书等。

1.1.2 排除标准 ①发生肿瘤脑转移者;②对研究所用药物存在过敏反应者;③无法配合化疗或进行随访者等。将所有患者随机分为观察组与对照组,各 31 例。观察组年龄 37~62 岁,平均(45.24±13.68)岁;原发肿瘤直径 1~6 cm,平均(2.57±2.61)cm;治疗前功

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2011211A097)

收稿日期:2018-01-09

作者简介:吴涛(1973-),男,副主任医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤。

能状态评分(KPS)>60 分,平均(1.05 ± 0.3)分;转移脏器:肺 12 例,肝 15 例,肝与肺 4 例。对照组年龄 39~60 岁,平均(44.30 ± 12.84)岁;原发肿瘤直径 1~6 cm,平均(2.63 ± 2.45)cm;治疗前 KPS 评分 0~2 分,平均(1.09 ± 0.34)分;转移脏器:肺 14 例,肝 10 例,肝与肺 7 例。2 组间主要资料经统计学分析差异无统计学意义($P>0.05$),组间可进行对比研究。

1.2 治疗方法 对照组采用常规化疗,化疗药物为多西他赛(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20093092,0.5 mL/支), $60 \sim 75 \text{ mg/m}^2$,充分溶解于 5%葡萄糖溶液中于 1 h 内静脉滴注完毕;表柔比星(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H19990280,10 mg/支), $100 \sim 120 \text{ mg/m}^2$,充分溶解于 5%葡萄糖溶液中静脉滴注,15 d 为 1 个周期,连续化疗 4 个周期,化疗期间同时给予营养支持、止吐及护胃治疗等。

观察组在对照组的基础上采用疏肝健脾益肾法进行治疗,取熟地、黄芪各 30 g,鹿角胶 20 g,柴胡、鸡内金、山茱萸、山药、当归、白芍、白术、茯苓各 15 g,红参 12 g,穿山甲 10 g,炙甘草 9 g,薄荷 6 g。煎煮 50 min,滤后取汁,自化疗前第 3 天开始服用,化疗第 1~3 天禁止服用,第 4~15 天继续服用,口服 2 次/d,服药至化疗结束为止。2 组治疗结束后均定期随访 2 年。

1.3 观察指标与疗效判定标准 ①采用实体瘤疗效评价标准^[5](RECIST)评估 2 组患者临床疗效:经 CT、MRI 等检查显示病灶完全消失,二侧乳房及腋窝组织无肿块或肿大的淋巴结为完全缓解(CR);检查显示病灶基本消失,肿瘤最大直径之和缩小 $\geq 50\%$ 为部分缓解(PR);检查显示病灶部分消失,肿瘤最大直径之和缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$ 为疾病稳定(SD);检查中发现新病灶出现,肿瘤最大直径之和增大 $\geq 25\%$ 为疾病进展(PD);总缓解率(RR)=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②分别于治疗前后采集 2 组空腹静脉血 5 mL,

均分为 2 份,1 份经流式细胞仪检测全血淋巴细胞亚群水平,包括 CD3⁺、CD4⁺与 CD8⁺细胞百分率、计算 CD4⁺/CD8⁺比值等。③另 1 份分离血清后,采用全自动生化分析仪检测血清恶性肿瘤特异性生长因子(TS-GF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125、15-3(CA125、CA15-3)水平。④统计 2 组随访期间无进展生存期(首次化疗开始时至疾病进展或死亡所持续时间)及总生存率。⑤记录 2 组毒副反应发生情况,依据常用药物毒性标准^[6]分为 0~Ⅳ级。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件对上述指标进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗后观察组 RR 为 83.87%,显著高于对照组的 70.97%($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较[$n=31, n(\%)$]

组别	CR	PR	PD	SD	RR
观察组	9(29.03)	17(54.84)	3(9.68)	2(6.45)	26(83.87)*
对照组	5(16.13)	17(54.84)	5(16.13)	4(12.90)	22(70.97)

注:与对照组相比,* $P<0.05$

2.2 2 组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较 与治疗前相比,治疗后 2 组患者全血 CD3⁺、CD4⁺细胞百分率及 CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高,且观察组显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);2 组 CD8⁺细胞百分率显著下降,且观察组显著低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后血清肿瘤标记物水平比较 与治疗前相比,治疗后 2 组血清 TSGF、CEA、CA125、CA15-3 水平均显著下降,且观察组显著低于对照组($P<0.01$)。见表 3。

2.4 2 组患者生存状况比较 观察组患者平均无进展生存期为(12.54 ± 2.17)月,随访期结束后总生存率

表 2 2 组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s, n=31$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	54.53 $\pm$ 4.29	30.04 $\pm$ 3.57	32.60 $\pm$ 4.53	0.94 $\pm$ 0.37
	治疗后	64.41 $\pm$ 5.15 ^{△△**}	35.20 $\pm$ 4.24 ^{△△**}	25.94 $\pm$ 4.30 ^{△△*}	1.38 $\pm$ 0.53 ^{△△*}
对照组	治疗前	54.46 $\pm$ 4.22	29.95 $\pm$ 3.42	32.43 $\pm$ 4.41	0.97 $\pm$ 0.41
	治疗后	56.81 $\pm$ 4.34 [△]	31.48 $\pm$ 2.51 [△]	28.29 $\pm$ 4.15 ^{△△}	1.18 $\pm$ 0.29 [△]

注:与治疗前相比,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$;与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 3 2 组患者治疗前后血清肿瘤标记物水平比较($\bar{x}\pm s, n=31$)

组别	时间	TSGF/(U·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA125/(U·L ⁻¹)	CA15-3/(U·mL ⁻¹)
观察组	治疗前	137.41±15.28	12.86±2.25	35.62±3.68	40.59±5.67
	治疗后	55.43±6.72 ^{△△*}	2.04±0.42 ^{△△*}	11.30±1.87 ^{△△*}	12.08±3.59 ^{△△*}
对照组	治疗前	138.15±15.19	12.79±2.23	35.73±3.71	40.83±5.61
	治疗后	73.50±7.24 ^{△△}	6.05±0.69 ^{△△}	17.84±2.37 ^{△△}	20.45±4.20 ^{△△}

注:与治疗前相比,△△ $P<0.01$;与对照组比较,* $P<0.01$

为 93.55%(29/31);对照组患者平均无进展生存期为(7.26±1.05)月,随访期结束后总生存率为 80.65%(25/31),观察组无进展生存期较对照组显著延长,总生存率显著高于对照组($P<0.05$)。

2.5 2 组患者治疗前后毒副反应及骨髓抑制情况比较 观察组 I~II 级与 III~IV 级呕吐毒副反应、I~II 级白细胞计数下降及血小板计数下降的骨髓抑制发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后毒副反应情况比较 $n(\%)$

级别	组别	恶心	呕吐	白细胞计数下降	血小板计数下降
观察组 ($n=31$)	I~II 级	7(22.58)	4(12.90)*	4(12.90)*	3(9.68)*
	III~IV 级	5(16.13)	3(9.68)*	2(6.45)	1(3.22)
对照组 ($n=31$)	I~II 级	9(29.03)	9(29.03)	10(32.26)	8(25.81)
	III~IV 级	6(19.35)	7(22.58)	3(9.68)	4(12.90)

3 讨论

TNBC 患者 PR、Her 及 ER 表达均为阴性,内分泌治疗或靶向治疗的临床疗效有限,目前仅能以单纯手术或化疗治疗,但因其具有组织学级别高、肿瘤侵袭性强等特点,单一化疗后仍易发生远处转移^[6]。TNBC 中医学为“乳岩”“石痈”等范畴,《灵枢·痈疽》中有“上之皮夭以坚”“状如牛领之皮”的病征描述,与西医诊断中乳腺肿块、皮肤橘样病变等极为相似^[7]。肝郁气滞在转移性 TNBC 的发展中发挥着重要作用,《外科正宗》曰:“忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得者,致经络痞涩,聚结成核。”由此得出,情志抑郁、肝失疏泄、脾气亏虚等为肝郁型转移性 TNBC 的发病机理,而西医治疗中的手术、化疗等将会进一步加重气血亏虚及脏腑损伤^[8-9]。中医应用疏肝健脾益肾类中药辨证施治,旨在扶本固正、补益肝脾、通畅气机,达到辅助增效化疗的作用。

本研究采用的方药中,黄芪、熟地、鹿角胶、山茱萸、山药、茯苓等补肾填髓、扶本固正、行气活血;柴

胡、白芍等为疏肝解郁、养肝柔肝之主药;鸡内金、当归、红参、白术等健脾益气、滋阴补血;穿山甲软坚散结、擅治痈肿;薄荷疏热解毒;炙甘草起调和之效。诸药攻补兼施,相得益彰,不仅可提升化疗效果,还可发挥解毒功效,从而减轻化疗毒副反应^[10-11]。本研究结果中,治疗后观察组 RR 显著高于对照组;观察组 I~II 级与 III~IV 级呕吐毒副反应, I~II 级白细胞计数下降及血小板计数下降发生率均显著低于对照组,提示疏肝健脾益肾法治疗肝郁型转移性 TNBC 在提升化疗效果的同时降低患者的毒副反应,有助于增强其对化疗的耐受性,这可能与介导乳腺癌细胞转移或侵袭的重要物质-基质金属蛋白酶(MMPs)受到中药的抑制有关^[12]。

研究表明^[13-14]，“肝气郁滞”贯穿于 TNBC 整个病理过程,长时间处于负面消极情绪中可引发机体产生一系列功能紊乱,进而损伤机体免疫力、吞噬或清除肿瘤细胞的能力。中药具有多效性、双向调节等优势,可显著增强机体免疫功能,如黄芪、白术等药物可显著提升单核吞噬细胞的功能,活化 T 淋巴细胞与 NK 细胞,促进相关抗体的形成;当归、红参等补血类药物可显著增强骨髓造血功能,间接增强免疫功能^[15-16]。本研究结果中,治疗后 2 组患者全血 CD3⁺、CD4⁺细胞百分率及 CD4⁺/CD8⁺比值均较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组;2 组 CD8⁺细胞百分率显著下降,且观察组显著低于对照组,提示经疏肝健脾益肾法治疗后,肝郁型转移性 TNBC 患者失衡的 T 淋巴细胞亚群水平得到有效调节,免疫能力有所提升。TSGF 是与肿瘤细胞生长、浸润及转移密切相关的多肽物质,其含量的升高标志着癌细胞的恶变;CEA、CA125、CA15-3 等也均是较为敏感的乳腺癌辅助诊断及判断预后的指标^[17-20]。本研究结果显示,治疗后 2 组血清 TSGF、CEA、CA125、CA15-3 水平均较治疗前显著下降,且观察组显著低于对照组;观察组无进展

生存期较对照组显著延长,总生存率显著高于对照组,提示疏肝健脾益肾法治疗肝郁型转移性 TNBC 显著提升患者预后状况,在肿瘤的控制、延长生存期方面效果肯定。

综上所述,疏肝健脾益肾法治疗肝郁型转移性 TNBC 效果良好且安全性好,通过调节失衡的 T 淋巴细胞亚群水平增强患者免疫功能,提升患者生活质量。

参考文献:

- [1] KATAYAMA H, BOLDT C, LADD J J, et al. An autoimmune response signature associated with the development of triple-negative breast cancer reflects disease pathogenesis[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(16): 3246-3254.
- [2] 于洁, 王圆圆, 张青. 辨证中药治疗三阴性乳腺癌术后疗效的临床研究[J]. *癌症进展*, 2016, 14(3): 262-265.
- [3] 李佳, 陈丽, 王文海, 等. 低 T3 水平对肝郁脾虚型三阴性乳腺癌患者预后的影响 [J]. *吉林中医药*, 2012, 32(3): 263-266.
- [4] 刘展华, 肖彬. 中医辨证治疗乳腺癌抑郁症 30 例临床观察[J]. *中医药导报*, 2011, 17(8): 13-15.
- [5] 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5): 839-841.
- [6] BALKO J M, GILTNER J M, WANG K, et al. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets [J]. *Cancer Discovery*, 2014, 4(2): 232-245.
- [7] 曹文明, 陈占红, 楼彩金, 等. 卡培他滨单药与联合化疗治疗老年女性晚期乳腺癌的临床研究 [J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(9): 821-824.
- [8] 王志光, 林丽珠. 疏肝健脾益肾中药联合化疗治疗肝郁型转移性三阴性乳腺癌患者疗效及安全性研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(6): 620-624.
- [9] 张学理. 疏肝健脾益肾中药联合化疗治疗肝郁型转移性三阴性乳腺癌的效果分析 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(33): 177-178.
- [10] 刘珏禧. 疏肝健脾益肾法在乳腺癌治疗中的应用及郝迎旭教授经验总结[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [11] 李琳霏, 蒋益兰, 潘博. 疏肝健脾益肾方减轻乳腺癌术后内分泌治疗不良反应 40 例总结 [J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(8): 16-18.
- [12] 彭博, 贺蓉, 徐启华, 等. 筋骨草提取物抑制乳腺癌转移与 MMPs 和 TIMPs 表达的关系研究 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(24): 3511-3514.
- [13] 刘锦霞. “心身同病”论治肝郁气滞证乳腺增生病的疗效研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [14] 岳振松, 潘战宇, 姜战胜, 等. 基于聚类分析的乳腺癌证候要素及单证分布规律研究 [J]. *新中医*, 2014, 10(4): 161-164.
- [15] 王羽超. 疏肝健脾法联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [16] 韩春, 游俊浩, 井方方, 等. 拉帕替尼治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的疗效观察 [J]. *解放军医学院学报*, 2013(4): 325-326.
- [17] 马春虎, 程露阳, 刘镭, 等. 外周血癌细胞中多种肿瘤标志物基因检测预测乳腺癌患者转移和预后的意义[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2017, 43(1): 85-90.
- [18] 廖洪宇, 龚建. 血清 CA15-3、CA125、CEA 和 PRL 水平与乳腺癌及骨转移的关系[J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 12(10): 1418-1420.
- [19] 黄文海, 陈润浩, 俞建平, 等. 血清肿瘤标志物检测在乳腺癌诊断中的意义 [J]. *中国临床医学*, 2012, 19(3): 323-324.
- [20] 秦春华, 李凤霞. 小柴胡汤辅助化疗治疗晚期乳腺癌的近期疗效观察及其对肿瘤标志物的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(15): 1420-1421.