

复方苦参注射液在乳腺癌术后辅助化疗患者中的应用

吕瑞

(河南省开封市肿瘤医院肿瘤内科 开封 475000)

摘要:目的:探究复方苦参注射液在乳腺癌(BC)术后辅助化疗患者中的应用及对 CD4⁺、CD8⁺T 细胞比值(CD4⁺/CD8⁺)的影响。方法:选取医院 2017 年 4 月至 2019 年 4 月收治的 116 例 BC 患者为研究对象,随机分为观察组与对照组,各 58 例。对照组予以氟尿嘧啶、表阿霉素及环磷酰胺(FEC)方案进行化疗;观察组在对照组基础上予以复方苦参注射液联合治疗。比较两组临床疗效;比较两组治疗前与治疗 18 周后细胞亚群水平[CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)];比较两组白细胞(WBC)、血小板(PLT)及白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)水平;比较两组化疗毒副反应发生情况。结果:观察组治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$);治疗 18 周后,两组 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组,但 CD3⁺ 水平较治疗前升高不明显,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组 CD4⁺/CD8⁺、NK 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 18 周后,两组 WBC、PLT、IL-6 水平均较治疗前降低,观察组 IL-6 水平低于对照组,但 WBC、PLT 水平高于对照组,两组 IL-2 水平均较治疗前显著升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);治疗过程中,观察组化疗毒副反应发生率较对照组低($P<0.05$)。结论:复方苦参注射液应用于 BC 术后化疗患者中可获得良好疗效,其免疫功能得以改善,且能减少化疗毒副反应发生,在临床辅助 BC 术后化疗有重要意义。

关键词:乳腺癌;复方苦参注射液;CD4⁺/CD8⁺

中图分类号:R737.9

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.07.011

乳腺癌(BC)是由多种致癌因子作用下,乳腺细胞丧失正常细胞特性,发生增殖失控所致。作为女性最常见的恶性肿瘤之一,BC 发病率与致死率呈逐年上升趋势,对女性身心健康产生严重威胁^[1-2]。目前针对 BC 多以手术为主要治疗手段,术后辅助化疗可进一步减轻肿瘤复发及癌细胞的转移风险,但非特异性化疗药物对正常细胞伤害较大,毒副作用明显。有研究表明,中医药可有效减轻 BC 术后化疗毒副反应并提高疗效^[3-4]。基于此,本研究探索复方苦参注射液对 BC 术后化疗疗效的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取医院 2017 年 4 月至 2019 年 4 月收治的 116 例 BC 患者为研究对象,随机分为观察组与对照组,各 58 例。对照组均为女性;年龄 34~67 岁,平均(44.39±12.28)岁;临床肿瘤-淋巴结-血道转移(TNM)分期:Ⅰ期 14 例,ⅡA 22 例,ⅡB 10 例,ⅢA 6 例,ⅢB 5 例,ⅢC 1 例;病理类型:浸润性导管癌 47 例,浸润性小叶癌 1 例,浸润性微乳头状癌 6 例,黏液癌 4 例。观察组均为女性;年龄

32~65 岁,平均(43.72±11.79)岁;临床 TNM 分期:Ⅰ期 15 例,ⅡA 19 例,ⅡB 11 例,ⅢA 8 例,ⅢB 4 例,ⅢC 1 例;病理类型:浸润性导管癌 45 例,浸润性小叶癌 2 例,浸润性微乳头状癌 7 例,黏液癌 4 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。BC 诊断及分期参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)》^[5]。纳入标准:年龄<70 岁;经病理学检查验证后行 BC 改良根治术;TNM 分期为Ⅰ~Ⅲ期,对术后化疗有一定耐受能力。排除标准:合并其他脏器系统功能障碍及免疫系统疾病;身体素质差,对化疗不耐受;妊娠或哺乳期;既往应用过放化疗治疗。本研究使用药物及治疗方法取得患者及家属知情同意,且经医院医学伦理委员会审核批准(批号:20170112)。

1.2 治疗方法 对照组患者行氟尿嘧啶、表阿霉素及环磷酰胺(FEC)方案进行化疗,静脉滴注注射用异环磷酰胺(国药准字 H20093079)500 mg/m²、氟尿嘧啶注射液(国药准字 H22023469)500 mg/m²;注射用盐酸表柔比星(国药准字 H19990280)80 mg/m²,每 3 周 1 次,为一个化疗周期,治疗 6 个周期,连续

治疗 18 周;于化疗第 1 天、第 2 天给予地塞米松片(国药准字 H44024618)口服,1 片 / 次,2 次 /d,预防呕吐;化疗期间肌肉注射盐酸昂丹司琼注射液(国药准字 H10970065)8 mg,2 次 /d,预防胃肠反应;化疗 48 h 后皮下注射重组人粒细胞刺激因子注射液(国药准字 S19990049)200 IU,1 次 /d,注射 7~14 d;化疗 48 h 后注射重组人白介素 -11(国药准字 S20030015)200 IU,1 次 /d,注射 7~14 d。观察组患者在对照组基础上予静脉滴注复方苦参注射液(国药准字 Z14021231)30 ml(经 0.9%氯化钠注射液 250 ml 稀释后应用),于化疗前 1 d 开始,每日注射 1 次,1 周中连续注射 5 d,停药 2 d,治疗 18 周。

1.3 检测方法 (1)在化疗开始前 1 d 及末次化疗结束后 1 d 取空腹肘静脉血 5 ml,枸橼酸钠抗凝处理,溶血法去红细胞后行细胞直接法免疫标记,置样本于 BD FACSCalibur 流式细胞仪中进行处理,分析记录 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值及自然杀伤细胞(NK)阳性率。(2)使用常规镜检检查两组白细胞(WBC)、血小板(PLT)水平;使用酶联免疫吸附法检测白细胞介素 -2(IL-2)、白细胞介素 -6(IL-6)水平,所有检测均采用复管检测。

1.4 评估标准 治疗 18 周后进行化疗效果评估^[6]:完全缓解,患者淋巴结与局部病灶完全消除;部分缓解,淋巴结与局部病灶总体积减少>50%;稳定,淋巴结与局部病灶无显著变化;进展,淋巴结与局部病灶有增多现象。总有效=完全缓解+部分缓解。根据世界卫生组织(WHO)化疗毒副作用分级标准,将血液、消化、循环、神经系统反应分为 0~4 级。0 级:各系统指标正常,且无呕吐、出血、皮肤指甲改变等

异常反应;1 级:各系统指标接近正常,呕吐、出血、皮肤指甲改变等异常反应不明显;2 级:各系统指标明显高于正常水平,呕吐、出血、皮肤指甲改变等异常明显,但尚可忍受;3 级:各系统指标显著高于正常水平,呕吐、出血、皮肤指甲改变等异常反应明显,需治疗;4 级:各系统指标严重高于正常水平,需治疗并暂停化疗。

1.5 观察指标 两组临床疗效;两组细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK)水平;两组 WBC、PLT、IL-2、IL-6 水平;两组化疗毒副反应发生情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件分析处理数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料用%表示,采用 χ^2 检验,等级资料实施秩和检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率明显高于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]						
组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
观察组	58	27(46.55)	25(43.10)	4(6.90)	2(3.45)	52(89.66)
对照组	58	17(29.31)	19(32.76)	13(22.41)	9(15.52)	36(62.07)
<i>Z</i> χ ²		3.005				12.052
<i>P</i>		0.003				0.001

2.2 两组细胞亚群水平比较 治疗 18 周后,两组 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组,但对照组 CD3⁺ 水平较治疗前升高不明显,差异无统计学意义(*P*>0.05),观察组 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
观察组	治疗前	58	73.12± 11.14	1.32± 0.42	12.81± 3.96
	治疗 18 周后	58	78.21± 11.73	1.71± 0.51	16.07± 4.24
	<i>t</i>		2.396	4.496	4.279
	<i>P</i>		0.018	0.000	0.000
对照组	治疗前	58	72.76± 10.97	1.19± 0.26	13.03± 3.25
	治疗 18 周后	58	74.06± 10.68	1.31± 0.37	14.49± 4.13
	<i>t</i>		0.647	2.175	2.116
	<i>P</i>		0.519	0.032	0.037
<i>t</i> 组间治疗 18 周后			1.992	6.519	2.290
<i>P</i> 组间治疗 18 周后			0.049	0.000	0.049

2.3 两组 WBC、PLT、IL-2、IL-6 水平比较 治疗 18 周后，两组 WBC、PLT、IL-6 水平均较治疗前降低，观察组 IL-6 水平低于对照组，但 WBC、PLT 水

平均高于对照组，两组 IL-2 水平均较治疗前显著升高，且观察组高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组 WBC、PLT、IL-2、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)		PLT($\times 10^9/L$)		IL-2 (U/ml)		IL-6 (U/ml)	
		治疗前	治疗 18 周后	治疗前	治疗 18 周后	治疗前	治疗 18 周后	治疗前	治疗 18 周后
观察组	58	7.51 $\pm$ 3.11	5.32 $\pm$ 1.23*	172.27 $\pm$ 21.59	147.48 $\pm$ 17.33*	4.34 $\pm$ 0.68	8.12 $\pm$ 1.42*	90.47 $\pm$ 12.85	37.49 $\pm$ 8.97*
对照组	58	7.48 $\pm$ 3.09	3.49 $\pm$ 1.19*	169.43 $\pm$ 21.08	128.82 $\pm$ 16.79*	4.29 $\pm$ 0.65	5.89 $\pm$ 1.17*	91.08 $\pm$ 13.67	50.88 $\pm$ 10.51*
t		0.052	8.143	0.717	5.889	0.405	9.230	0.003	7.380
P		0.959	0.000	0.475	0.000	0.686	0.000	0.997	0.000

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$ 。

2.4 两组化疗毒副反应发生情况比较 治疗过程中，观察组化疗毒副反应发生率较对照组低 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组化疗毒副反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	0 级	1 级	2 级	3 级	合计
观察组	58	21(36.21)	20(34.48)	13(22.41)	4(6.90)	37(63.79)
对照组	58	9(15.52)	16(27.59)	25(43.10)	8(13.79)	49(84.48)
Z χ^2		3.135				6.474
P		0.002				0.011

3 讨论

目前绝大多数 BC 患者术后均选择以辅助化疗为首的治疗方案，可清除术后残存病灶及降低远处转移风险，降低复发率，提高存活率。但由于化疗药物毒副作用明显，易导致机体免疫抑制，因而借助中医药攻补兼施理念进行治疗，旨在增强患者自身免疫反应，提高生存价值^[7]。

BC 术后辅助化疗采用 FEC 方案，其中环磷酰胺被肝脏或癌细胞中过量磷酰胺酶水解活化为氮芥类衍生物而起作用；氟尿嘧啶静脉注射后，药物可随体液循环，通过血脑屏障进入脑组织及脑部转移病灶，干扰蛋白质合成；表阿霉素为抗生素类抗肿瘤药，可干扰脱氧核糖核酸(DNA)转录过程，从而抑制 DNA 及核糖核酸(RNA)合成；FEC 方案可清除肿瘤细胞及转移病灶，达到广谱抗肿瘤的目的，但可对患者产生毒副作用^[8-9]。本研究结果显示，BC 术后辅助化疗中加入复方苦参注射液，可明显提高治疗总有效率，并显著降低化疗毒副反应发生率，这表明复方苦参注射液在 BC 术后辅助化疗作用中效果更佳，能降低 BC 患者化疗毒副作用。探究其原因，复

方苦参注射液本身可清除肿瘤细胞及转移病灶，有效分化肿瘤细胞，控制新生血管形成，且其清热解毒功效可在一定程度上避免化疗药物热邪、毒邪损害，维护正常细胞代谢与功能。近年来有研究表明，复方苦参注射液主要由苦参、山慈菇、何首乌、土茯苓等多种中药提取加工而成，具有清热解毒、消结止痛之功效，多用于癌肿、出血^[10-11]。现代药理学研究证实苦参中主要有效成分苦参碱可通过影响端粒酶直接杀灭恶性肿瘤细胞，抑制新生血管形成，并诱导其正常分化为正常细胞，调控癌基因促进癌细胞凋亡^[12]，因此在化疗药物疗效基础上进一步增加对恶性肿瘤细胞的杀伤力，同时有一定减毒作用。

T 淋巴细胞可控制肿瘤生长、转移，对肿瘤体积增长有抑制作用，并且能有效防止肿瘤扩散^[13]，CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 在体内水平明显增高时表明患者机体免疫反应能力增强，对抗肿瘤治疗有协同促进作用。本研究结果发现，复方苦参注射液在 BC 术后辅助化疗治疗 18 周后，两组 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 均升高，且观察组高于对照组，表明复方苦参注射液对提高 BC 患者免疫力方面具有重要意义。推测其原因，苦参碱可作为良好免疫调节剂，对肿瘤细胞分化进行正向诱导，显著提高细胞免疫功能，纠正 T 淋巴细胞亚群平衡^[14]。

长期化疗会导致患者出现骨髓抑制，导致 WBC、PLT 水平下降，当患者 WBC、PLT 水平下降到一定值时，必须停止继续化疗，影响患者后续治疗效果。IL-2 是一种辅助性 T 淋巴细胞产生的免疫调节因子，有促进 T 淋巴细胞增殖，增进 T 细胞杀伤力等作用^[15]。IL-6 为调节炎症反应的主要介质，常用

来反映机体炎症反应强弱,当机体炎症反应较强时,IL-6 水平也会相应升高。本研究结果发现,治疗 18 周后,两组 WBC、PLT、IL-6 水平均较治疗前有显著降低,但观察组 WBC、PLT 水平均高于对照组,IL-6 水平低于对照组,两组 IL-2 水平均较治疗前有显著升高,且观察组高于对照组。这表明联合复方苦参注射液在 BC 术后辅助化疗能促进 BC 患者 WBC 与 PLT 的提升,同时能提高患者免疫功能,减轻机体受炎症损伤。推测其原因是,复方苦参注射液中的苦参碱有提升 WBC、抗感染和抑制肿瘤细胞增长的作用,配合 BC 术后辅助化疗,能有效保护机体淋巴细胞、巨噬细胞等正常细胞,同时增强 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的免疫功能。

综上所述,复方苦参注射液联合化疗对 BC 术后疗效显著,且可有效提高患者自身免疫系统反应,降低化疗药物带来的毒副反应,值得临床广泛应用。

参考文献

[1]姚得顺,王志武,胡万宁,等.复方苦参注射液联合 TAC 方案新辅助化疗对局部晚期乳腺癌患者疗效及预后的影响[J].辽宁中医杂志,2019,46(3):556-559.
[2]陈万青,郑荣寿.中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J].中国肿瘤临床,2015,42(13):668-674.

(上接第 41 页)共同预防血栓形成,降低血压水平,减少子痫的发生,改善妊娠结局^[9]。

综上所述,小剂量阿司匹林、低分子肝素联合硫酸镁治疗轻度子痫前期疗效显著,能降低血压及 24 h 蛋白尿,改善凝血功能,减轻血管内皮功能损伤,降低子痫发生率,可作为临床优选治疗方案。

参考文献

[1]陈桂林,曹永涛,秦新蕾.拉贝洛尔结合硫酸镁治疗对早发型重度子痫前期患者的疗效及对妊娠结局的影响[J].河北医药,2018,40(4):574-576,580.
[2]王娟,陈友国,黄沁,等.低分子肝素联合阿司匹林对预防早发型重度子痫前期复发的作用[J].江苏医药,2017,43(5):370-372.
[3]孙卓,石敏,李天爽,等.小剂量阿司匹林联合肝素预防子痫前期疗效的 Meta 分析[J].实用妇产科杂志,2019,35(7):522-527.
[4]周静慧,赵敏.硫酸镁联合拉贝洛尔对重度子痫前期患者血压、肾功能及胎盘相关血清指标的影响[J].西北药学杂志,2020,35(2):259-262.
[5]齐红燕,郭海燕,杨爱君.小剂量阿司匹林对子痫前期的预防作用及安全性研究[J].陕西医学杂志,2019,48(4):528-530.
[6]吕俊,单瑞芹,杨秋红,等.复合维生素联合低分子肝素和小剂量阿司匹林预防子痫前期的临床疗效观察[J].中国临床新医学,2019,12(8):879-882.
[7]赵静.不同孕周应用小剂量阿司匹林预防子痫前期效果分析[D].青岛:青岛大学,2021.
[8]张飞芳,郑秀娟,范徐妃,等.小剂量阿司匹林或联合低分子肝素预防子痫前期效果评价[J].浙江医学,2018,40(17):1918-1921.

[3]曾丽,王群.中药联合常规化疗对乳腺癌术后患者免疫功能及远期转移复发率的影响[J].解放军医药杂志,2016,28(11):98-101.
[4]葛锐,袁艳.复方苦参注射液对胃癌化疗患者 Th1/Th2 细胞漂移和骨髓抑制的影响[J].河北医药,2019,41(13):1970-1973.
[5]中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)[J].中国癌症杂志,2017,9(4):20-84.
[6]邵帅,李培峰,柳玉彬,等.乳腺癌新辅助化疗疗效评价体系[J].现代生物医学进展,2012,12(25):4964-4969.
[7]郜娜娜,邹明雷,马馨,等.扶正减毒类中药对乳腺癌术后化疗的影响[J].现代中医临床,2018,25(2):22-25.
[8]张新军,李薛鑫,赵林,等.老年乳腺癌术后不同化疗方案疗效及安全性比较[J].临床军医杂志,2015,43(11):1134-1138.
[9]戴玉娜,刘伟光,熊悦,等.新辅助化疗联合复方苦参注射液对中晚期乳腺癌患者免疫功能的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(6):121-123.
[10]苏鑫宇,张晓毅.复方苦参注射液对乳腺癌新辅助化疗不良反应的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(12):2586-2587.
[11]戴玉娜,韩建军,李菊梅,等.复方苦参注射液应用于乳腺癌新辅助化疗的疗效观察[J].辽宁中医杂志,2019,46(10):2121-2123.
[12]苏婷婷,傅春升,张学顺.苦参碱制剂的研究进展[J].中南药学,2016,122(3):77-81.
[13]李杰宝,喻晓程,田野.果蝇 EZH2 与乳腺癌分子分型及临床病理特征的关系[J].中国现代医学杂志,2017,27(6):50-53.
[14]杨雪艳,胡宝玉,姜亚涛.复方苦参注射液联合新辅助化疗对宫颈癌临床效果及生存期的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(10):2520-2524.
[15]马志强,雷威,王文胜,等.新辅助化疗中联合应用复方苦参对局部晚期乳腺癌患者免疫功能、临床疗效及不良反应的观察[J].辽宁中医杂志,2021,48(10):89-91.
[16]李延玲,贺娟娟,郭瑞霞,等.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期肺癌患者临床疗效及对外周血淋巴细胞亚群的影响[J].湖北中医药大学学报,2021,23(5):21-24.

(收稿日期: 2021-12-14)

[9]汪燕云,程莲,何鑫裴,等.肝硬化患者凝血、抗凝及纤溶系统变化的临床研究[J].兰州大学学报(医学版),2022,48(1):56-59,63.
[10]李佳蔚,李巢,周文涛,等.聚合人脐带血红蛋白氧载体对部分凝血指标影响的体外初步研究[J].中国输血杂志,2021,34(4):339-342.
[11]李博雅,杨慧霞.低分子肝素预防子痫前期的循证医学证据[J].中华妇产科杂志,2018,53(4):278-281.
[12]余璐,李伟,王艳.低分子肝素联合川芎嗪对子痫前期孕子宫动脉血流动力学及血管内皮损伤指标的影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(10):2073-2076.
[13]张蕾,马夕锐,康会贤,等.基于血栓弹力图评价阿司匹林联合低分子肝素对子痫前期作用的实验研究[J].中国实验诊断学,2021,25(9):1300-1303.
[14]Tomimatsu T,Mimura K,Matsuzaki S,et al.Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors [J].Int J Mol Sci,2019,20(17):4246.
[15]徐振华,马廷学,王永红.中性粒细胞活化导致血管内皮功能损伤在子痫前期发病中的作用研究进展[J].国际妇产科学杂志,2020,47(4):365-368.
[16]周美芳.子痫前期患者肾脏血流动力学参数与血管内皮损伤因子的相关性研究[J].现代实用医学,2019,31(7):866-868.
[17]葛会生,王寒冰,黄冬妮,等.IL-27 通过 JAK2/STAT1 信号通路影响血管内皮细胞功能参与子痫前期发病机制的相关研究[J].重庆医科大学学报,2019,44(1):1-5.
[18]李娜娜.妊娠期高血压和子痫前期对孕妇产后血管内皮功能的影响[J].航空航天医学杂志,2021,32(8):925-927.
[19]冯春泉.解痉、抗凝及两者联合治疗轻度子痫前期的临床效果[J].广西医学,2019,41(4):510-513.

(收稿日期: 2021-12-29)