

乳腺癌综合治疗专题

· 临床研究 ·

黄芪桃红汤对乳腺癌术后化疗患者细胞免疫功能的影响

张卫红 赵春英 张旭峰 郑洁 郑一华 李晓惠 常柳柳

【摘要】 目的 观察黄芪桃红汤对乳腺癌术后化疗患者细胞免疫功能的影响。方法 将乳腺癌术后患者80例随机分成2组,治疗组40例以CEF(环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶)方案化疗,同时口服中药黄芪桃红汤;对照组40例单纯CEF方案化疗,两组共治疗6个周期。治疗前后检测两组外周血T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)及自然杀伤细胞(NK细胞)。采用成组设计两独立样本 t 检验、Mann-Whitney秩和检验及配对 t 检验比较两组间细胞免疫功能指标的差异。结果 治疗前两组各项细胞免疫指标之间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗结束后,治疗组CD3⁺和CD4⁺/CD8⁺细胞明显高于对照组($Z=-4.18 P=0.00, Z=-2.14 P=0.03$),而两组CD4⁺、CD8⁺、NK细胞治疗前后的差值比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗后CD3⁺细胞明显高于治疗前($t=5.48, P=0.00$),其余指标治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组各项指标治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 黄芪桃红汤能改善乳腺癌术后化疗患者的细胞免疫功能,其主要体现在能升高CD3⁺(总T细胞)和CD4⁺/CD8⁺指标,从而使机体更有效地发挥抗肿瘤效应。

【关键词】 黄芪桃红汤;免疫疗法;乳腺肿瘤

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Effect of radix astragali taohong decoction on cellular immune function in breast cancer patients with postoperative chemotherapy ZHANG Wei-hong, ZHAO Chun-ying, ZHANG Xu-feng, ZHENG Jie, ZHENG Yi-hua, LI Xiao-hui, CHANG Liu-liu. Breast Surgery Department, Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of radix astragali taohong decoction on cellular immune function in breast cancer patients with postoperative chemotherapy. **Methods** Eighty breast cancer patients who had received operation were randomly divided into two groups: a therapy group ($n=40$) treated with epirubicin plus fluorouracil (CEF) plus radix astragali taohong decoction, and a control group ($n=40$) treated with CEF only. The two groups both received 6 cycles of therapy. The T lymphocyte subsets such as CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, as well as natural killer (NK) cells were detected before and after therapy in both groups. Paired t test, Mann-Whitney test and t test were applied for comparison of the cell immune function between the two groups. **Results** No significant difference in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺,

基金项目:上海中医药大学附属曙光医院苗圃工程项目资助(MP200905)

作者单位:201203 上海,上海中医药大学附属曙光医院乳腺外科

CD4⁺/CD8⁺ and NK cells was found before therapy between the two groups ($P > 0.05$). After therapy, CD3⁺ cell and CD4⁺/CD8⁺ cell in the therapy group were higher than in the control group ($Z = -4.18$ $P = 0.00$, $Z = -2.14$ $P = 0.03$). The difference in CD4⁺, CD8⁺, and NK cell between pre-therapy and post-therapy was not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$). In the therapy group CD3⁺ was significantly higher in post-therapy than in pre-therapy ($t = 5.48$, $P = 0.00$). The other indexes were not statistically different between pre and post-therapy ($P > 0.05$). All indexes in the control group had no statistical difference between pre and post-therapy ($P > 0.05$). **Conclusion** Radix astragali taohong decoction can improve the cellular immune function of patients with breast cancer, for it increases CD3⁺ (T-lymphocytes) and CD4⁺/CD8⁺ significantly, thus, motivating the body organisms to raise the ability of resistance to tumor.

【Key words】 Radix astragali taohong decoction; Cellular immunity; Breast neoplasms

近年来,乳腺癌的发病率已跃居女性恶性肿瘤的首位^[1]。其病因复杂,从免疫学机制来看,乳腺癌患者多伴有免疫抑制,而手术、化疗会对免疫功能产生进一步损伤。一方面,中医学认为,正气不足、气血亏虚、脏腑功能失调,是乳腺癌发病的根本原因;另一方面,中医还认为血瘀也是肿瘤的成因之一,如唐容川的《血证论》中载:“瘀血在经络、脏腑之间,结为癥瘕。”^[2]同时,手术创伤及化疗的双重影响,进一步耗气伤血,加重正气亏虚,也可以引起脉络受损,导致血行不畅,淤血内停,故气虚血瘀为乳腺癌术后化疗期的主要病理变化。因此,笔者根据中医“虚者补之,实者泻之”的理论,治以益气健脾扶正治其本,活血化瘀通络治其标,自拟黄芪桃红汤联合化疗对乳腺癌术后化疗患者进行治疗,观察其对机体细胞免疫功能的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2007年7月至2009年12月上海中医药大学附属曙光医院乳腺外科经病理证实的乳腺癌术后患者共80例,每20例为一批,根据住院号大小编号,采用随机数字表法(随机数字表第18行第14个数02,自左向右数,先遇上小于20的10个数记下,将患者编号与之相同的分为对照组,余下的为治疗组)将患者随机分为2组,共收入4批病例(80例),治疗组[中药黄芪桃红汤联合CEF(环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶)方案化疗]和对照组(单纯CEF方案化疗)各40例。两组在年龄、临床分期、病理类型、淋巴结转移及手术方式的差异无统计学意义($P > 0.05$,表1),说明两组具有可比性。

1.2 入选条件

1.2.1 中医诊断标准:以气虚证为主,兼有血瘀证,诊断标准参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[3]。

表1 两组乳腺癌患者的基本情况比较

组别	年龄(岁)	手术方式(例)		病理类型(例)			临床分期(例)			淋巴结状况(例)	
		改良根治	保乳	浸润性导管癌	浸润性小叶癌	其他	I期	II期	III期	LN(+)	LN(-)
治疗组	50.5±9.57	32	8	23	16	1	6	26	8	26	14
对照组	50.8±9.55	35	5	24	13	3	8	23	9	23	17
统计量	-0.15	0.83			0.28			0.53			0.47
P值	0.88	6.63			0.60			0.77			6.63

LN:淋巴结

1.2.2 西医诊断标准:参照卫生部医政司《中国常见恶性肿瘤诊断规范》^[4],有病理学或细胞学诊断的乳腺癌;Karnofsky 评分>60分;血常规、肝肾功能正常;治疗前1个月内未做过其他抗肿瘤治疗,近3个月内未用过免疫增强剂。

1.3 治疗方法

所有患者均在治疗前签署知情同意书。术后2周内开始化疗,CEF方案化疗:环磷酰胺500 mg/m²,静脉注射,第1天;表柔比星70 mg/m²,静脉滴注大于30 min,第1天;氟尿嘧啶500 mg/m²,静脉滴注维持24 h,第1天,每3周重复,共6周期。对照组仅采用上述化疗措施;治疗组在化疗的同时服用黄芪桃红汤:炙黄芪30 g 太子参15 g、白术10 g、茯苓10 g、炙甘草6 g、生薏仁20 g、陈皮6 g、当归10 g、桃仁10 g、红花10 g、赤芍10 g、王不留行10 g,每日1剂,煎取300 mL,分2次服用。两组化疗前30 min均给予格拉司琼3 mg 静推,常规予甘利欣保肝治疗。化疗后出现骨髓抑制者(白细胞总数<3.0×10⁹ L⁻¹),给予粒细胞集落刺激因子(GSF)皮下注射。两组患者使用GSF的情况见表2(P>0.05)。

表2 治疗组与对照组化疗期间使用GSF情况的比较

组别	使用(例)	未使用(例)	χ ² 值	P值
治疗组	12	28	1.92	6.63
对照组	18	22		

1.4 细胞免疫指标的检测

于开始化疗前一天及化疗结束后第2天各抽取两组患者空腹状态下外周静脉血1次,送上海中医药大学附属曙光医院检验科流式细胞仪室测定T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)及自然杀伤细胞(NK细胞)。方法按试剂盒说明书。

1.5 统计学方法

采用SPSS 11.5统计软件包对数据进行统计学处理。计数资料采用χ²检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数及四分位数间距表示,采用成组设计两独立样本t检验、Mann-Whitney秩和检验及配对t检验进行分析。检验水准α=

0.05(双侧)。

2 结果

治疗前两组各项细胞免疫指标差异无统计学意义($P > 0.05$,表3);治疗结束后,治疗组 $CD3^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 指标治疗前后的差值明显高于对照组 ($P=0.00, P=0.03$),而两组 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、NK 细胞治疗前后的差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表4);治疗组治疗后 $CD3^+$ 指标明显高于治疗前($P=0.00$,图1,2),其余指标治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$,表5);对照组治疗结束后各项指标与治疗前比较,差异也均无统计学意义($P > 0.05$,表6)。

表3 治疗前治疗组与对照组细胞免疫指标检查结果比较

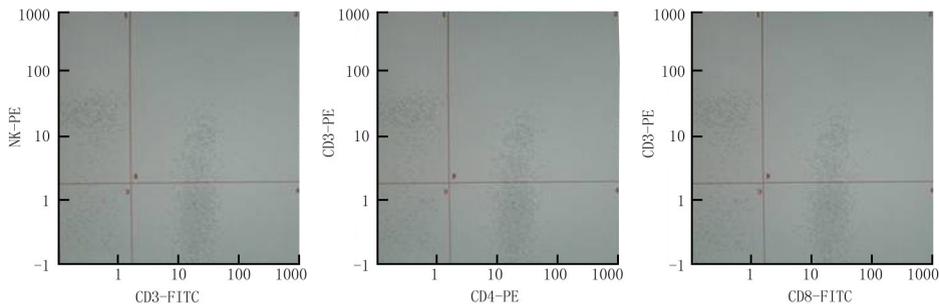
组别	CD3 ⁺ 细胞(%)	CD4 ⁺ 细胞(%)	CD8 ⁺ 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 细胞(%)	NK 细胞(%)
治疗组	70.85±7.56	43.50±7.53	28.84±5.83	1.61±0.48	11.52±4.58
对照组	70.48±8.49	41.94±5.26	30.66±7.29	1.57±0.51	12.48±4.96
t 值	0.23	1.22	-1.26	0.43	-0.83
P 值 ^a	0.08	0.23	0.22	0.67	0.41

a: 两独立样本 t 检验;NK 细胞:自然杀伤细胞

表4 两组治疗前后各细胞免疫指标的差值比较

组别	CD3 ⁺ 细胞[M(QR)]	CD4 ⁺ 细胞[M(QR)]	CD8 ⁺ 细胞[M(QR)]	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 细胞[M(QR)]	NK 细胞[M(QR)]
治疗组	0.45(9.75)	2.10(11.86)	-1.30(10.33)	-0.20(0.83)	0.95(7.23)
对照组	9.85(9.03)	4.15(12.31)	0.05(11.56)	0.20(0.65)	2.55(8.78)
Z 值	-4.18	-1.23	-1.25	-2.14	-0.84
P 值 ^a	0.00	0.22	0.21	0.03	0.10

a: Mann-Whitney 检验;M(QR):中位数(四分位间距);NK 细胞:自然杀伤细胞



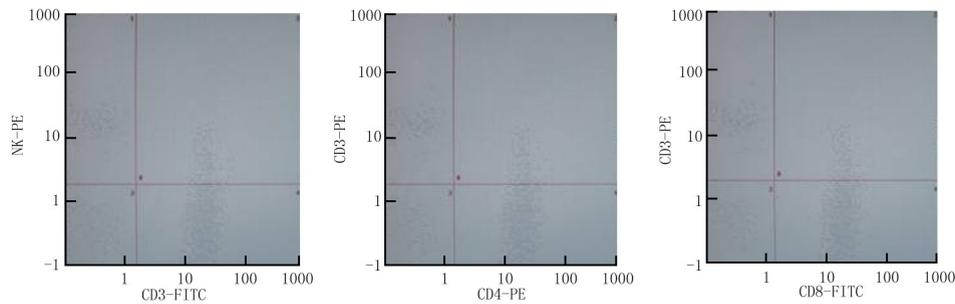
B1:NK 细胞(5.7%); B2,B4:CD3⁺细胞(74.2%),CD4⁺细胞(39.2%),
CD8⁺细胞(26.6%);B3:阴性细胞

图1 治疗组治疗前的典型流式细胞图

3 讨论

目前对乳腺癌的治疗仍然是尽可能手术切除,而包括化疗、放射治疗、基因治疗、生物免疫治疗以及中医药治疗等在内的内科综合治疗,对于降低肿瘤的复发转移率、延长患者生存期和改善生活质量起着重要的作用。

中医学认为,肿瘤的形成是由于机体“正气不足而后邪气踞之”所致,具体



B1: NK 细胞(15.8%); B2, B4: CD3⁺细胞(80.5%), CD4⁺细胞(56.8%),
CD8⁺细胞(21.5%); B3: 阴性细胞

图2 治疗组治疗后的典型流式细胞图

表5 治疗组治疗前、后细胞免疫指标检查结果比较

组别	CD3 ⁺ 细胞(%)	CD4 ⁺ 细胞(%)	CD8 ⁺ 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 细胞(%)	NK 细胞(%)
治疗前	70.85±7.56	43.50±7.53	28.84±5.83	1.61±0.48	11.52±4.58
治疗后	79.36±8.42	46.14±7.51	29.55±6.17	1.78±0.56	13.46±5.46
<i>t</i> 值	5.48	1.72	0.59	1.90	1.71
<i>P</i> 值 ^a	0.00	0.09	0.56	0.07	0.10

a: 配对 *t* 检验; NK 细胞: 自然杀伤细胞

表6 对照组治疗前、后细胞免疫指标检查结果比较

组别	CD3 ⁺ 细胞(%)	CD4 ⁺ 细胞(%)	CD8 ⁺ 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 细胞(%)	NK 细胞(%)
治疗前	70.48±8.49	41.94±5.26	30.66±7.29	1.57±0.51	12.48±4.98
治疗后	72.03±7.94	42.88±6.95	29.23±8.76	1.49±0.40	12.62±6.92
<i>t</i> 值	1.51	0.70	-1.18	-0.90	-0.11
<i>P</i> 值 ^a	0.14	0.49	0.25	0.38	0.91

a: 配对 *t* 检验; NK 细胞: 自然杀伤细胞

到乳腺癌病因是:肝肾不足,气虚血弱,冲任空虚,气血运行失常^[5]。如金·张元素曰:“盖积聚瘤瘕,必由元气不足,不能运化流行而致之”。所谓“正气不足”,不只指的多和少,还应理解为正气与邪气相互之间的平衡。这里说的“正气”即与西医的免疫功能是一脉相承的,而“邪气”指的是各种致病因素。显然,这与现代医学认为肿瘤的发病机制是一致的。机体

的抗肿瘤免疫机制十分复杂,其抗肿瘤免疫效应一般以细胞免疫为主。免疫细胞主要包括 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、巨噬细胞等,而 T 细胞在抗肿瘤免疫过程中起重要作用。抗肿瘤的 T 细胞主要包括两个亚群,即 CD4⁺细胞和 CD8⁺细胞。由于传统上认为的辅助性 T 细胞(Th 细胞)和抑制性 T 细胞(Ts 细胞)分属 CD4⁺和 CD8⁺细胞,故临床上常检测 CD4⁺/CD8⁺细胞的比例,并以此作为判断机体免疫功能状态的一项指标^[6]。研究表明,肿瘤患者细胞免疫功能低下,主要表现在 CD3⁺(总 T 细胞)、CD4⁺细胞下降,使得肿瘤细胞得以逃避细胞毒 T 细胞的杀伤作用,不能发挥有效的抗肿瘤效应^[7]。李荣^[8]等观察患者化疗后 T 细胞总数(CD3⁺)、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞活性水平均明显下降,而 CD8⁺细胞明显升高,提示化疗对患者细胞免疫功能

有不同程度的损害。现代药理学研究表明,益气补益中药及一些活血化瘀药对细胞免疫均有一定增强和调节作用^[9]。高尚璞^[10]等发现服用乳宁Ⅱ号方半年后,可以提高乳腺癌术后患者 CD3⁺、CD4⁺ 阳性细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。药理研究还显示,黄芪、党参等补气药物能活化 T 细胞,增强巨噬细胞吞噬作用,提高机体免疫功能,还能调整机体细胞代谢,具有抗氧化作用,并能一定程度地抑制化疗药物的骨髓毒性反应^[11-12]。

笔者在长期的临床实践中观察到乳腺癌术后化疗患者主要表现为气虚血瘀、正虚邪实,临床多表现为:神疲乏力、气短懒言、面色萎黄、局部刺痛、脉络淤血、爪甲紫暗、舌质紫暗或有淤斑、脉弱无力等。根据中医“虚者补之,实者泻之”的理论,结合现代医学知识,笔者在辨证论治基础上选择 80 例乳腺癌患者,采用健脾益气、活血化瘀攻补兼施的方法,自拟黄芪桃红汤,在化疗过程中口服中药进行治疗。方中生黄芪、太子参益气扶正治其本,白术、茯苓、炙甘草、生薏仁、陈皮健脾益气,以资运化,使气血生化有源,正气得固,则邪气易被杀灭或驱逐出外;当归、桃仁、红花、赤芍、王不留行活血化瘀治其标,诸药合用,共奏益气活血之功。同时以 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞作为观察指标,结果发现治疗结束后治疗组 CD3⁺ 指标(总 T 细胞)及 CD4⁺/CD8⁺ 治疗前后差值明显高于对照组 ($P=0.00$, $P=0.03$),治疗组治疗后 CD3⁺ 指标(总 T 细胞)明显高于治疗前 ($P=0.00$),提示黄芪桃红汤能有助于改善乳腺癌化疗患者的细胞免疫功能,且主要体现在可以升高 CD3⁺ 细胞(总 T 细胞)及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞的比例,从而使机体更有效地发挥抗肿瘤效应。临床上患者多有神疲乏力、面色萎黄、局部刺痛、脉络瘀血、爪甲紫暗等症状,服用中药黄芪桃红汤后症状多有缓解,也说明其有利于机体对手术及化疗损伤的修复。中药黄芪桃红汤是否能增强辅助性 T 细胞的活性作用以及确切的作用机制尚待进一步深入研究。

参考文献

- [1] AIRT Working Group. Italian cancer figures- report 2006: 1 Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev*, 2006, 30:8-10,12-28,30-101.
- [2] 王咪咪. 唐容川医学全书. 中国中医出版社, 1999:117.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京:中国医药科技出版社, 2002:364,383.
- [4] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范(合订本). 北京:中国协和医科大学出版社, 1999: 193-278.
- [5] 陈锐深. 现代中医肿瘤学. 北京:人民卫生出版社, 2003:402.
- [6] 龚非力. 医学免疫学. 北京:科学出版社, 2000:248-353.
- [7] 刘颖,吕桂蓉,吕秀荣. T 细胞及其亚群指标在晚期肺癌化疗疗效评价中的应用. *山东医药*, 2005, 45: 69.
- [8] 李荣,路平,梁秋冬,等. 化疗对食管癌患者免疫功能的影响. *山东医药*, 2005, 45:39-40.
- [9] 孙燕. 中医中药在肿瘤综合治疗中的应用. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17:323-324.

- [10] 高尚璞,贾喜花. 乳宁Ⅱ号方对乳腺癌术后细胞免疫功能及凝血-纤溶系统的调节作用. 辽宁中医杂志, 2003,30:629-630.
- [11] 梅宏,陈志昌. 参芪扶正注射液对肺癌患者手术后免疫功能的调节作用. 四川大学学报(医学版), 2005,36:449-450.
- [12] 姚志华,张明智. 中药抗恶性肿瘤研究进展. 现代肿瘤医学,2006,14:503-505.

(收稿日期:2010-02-20)

(本文编辑:罗承丽)

张卫红,赵春英,张旭峰,等. 黄芪桃红汤对乳腺癌术后化疗患者细胞免疫功能的影响[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(2):137-143.