

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.20.009

疏肝益肾方加减联合放化疗对三阴乳腺癌患者免疫调控及生活质量的影响

郑巧, 崔飞飞, 卢雯平*

(中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内北线阁 5 号, 100053)

摘要 目的 观察疏肝益肾方加减对三阴乳腺癌患者免疫功能及生活质量的影响。方法 30 例三阴乳腺癌改良根治术后患者, 均给予疏肝益肾方加减, 每日 1 剂, 服药 2 个月; 同时给予 6~8 周 TAC 方案或 Acweekly T 化疗方案。观察治疗后患者生活质量、症状的改善情况, 并比较治疗前后调节性 T 细胞、细胞毒 T 细胞、抑制性 T 细胞和自然杀伤细胞水平变化。结果 治疗后调节性 T 细胞和抑制性 T 细胞均明显减少, 而细胞毒 T 细胞和自然杀伤细胞均明显增多 ($P < 0.05$); 一般健康相关生活质量调查量表 8 个维度的评分均明显升高 ($P < 0.05$); 潮热、盗汗、骨痛、失眠症状的发生比例均明显下降 ($P < 0.05$)。结论 疏肝益肾方加减联合放疗、化疗可以增强三阴乳腺癌患者的免疫应答能力及减轻免疫抑制作用, 提高患者生活质量, 缓解症状。

关键词 三阴乳腺癌; 疏肝益肾方; 免疫功能; 生活质量

三阴乳腺癌 (TNBC) 是指雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER2) 表达均为阴性的乳腺癌, 具有侵袭力强、远处转移风险大和预后差等特点^[1-3], 但并非所有的 TNBC 患者都具有高转移风险和低生存期。已有研究证明, 在 ER 阴性的乳腺癌患者中高表达淋巴细胞浸润可以带来较长的生存期, 而 ER 阳性的患者中高度淋巴细胞的浸润生存期短^[4]。另一项研究也表明, 肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 不仅可以成为有价值的预后因子, 而且被证实高表达 TIL 可以改善早期 TNBC 患者生存状况^[5]。已有大量研究表明, 免疫浸润与人类癌症的类型、治疗及预后存在联系^[6]。我们前期通过对 101 例 TNBC 患者前瞻性的中药治疗追踪观察, 发现中药在提高患者 3 年无进展生存及生活质量方面疗效较满意^[7]。本研究从免疫细胞方面探索疏肝益肾方加减对于 TNBC 患者免疫机制的影响, 报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2013 年 8 月至 2014 年 6 月就诊于中国中

医科学院广安门医院肿瘤科门诊的 TNBC 女性患者 30 例, 年龄 32~69 岁, 平均年龄 (48.67 ± 8.88) 岁。30 例患者均行改良根治术, 术后病程为 3~51 个月, 平均病程 (16.67 ± 13.86) 个月。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照中国抗癌协会发布的《乳腺癌诊治指南与规范 (2013 版)》^[8]。中医辨证标准参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[9], 分为肝郁痰凝、冲任失调、正虚毒炽三型。

1.3 纳入标准

1) 符合西医诊断标准及中医辨证标准; 2) 病理诊断明确, 免疫组化符合 ER (-), PR (-), HER-2 (-); 3) 临床分期^[8]为 II、III、IV 期; 4) 行改良根治术, 术后行标准辅助化疗者; 5) Karnofsky 评分^[10] ≥ 60 分; 6) 年龄 18~80 岁; 7) 签署知情同意书。

1.4 排除标准

合并严重心、肝、肾、脑血管疾病等其他严重疾病患者; 依从性差或拒绝合作者。

2 方法

2.1 治疗方法

全部患者按美国国家癌症综合网 (NCCN) 乳腺癌治疗指南^[11] 给予 TAC 方案或 AC-weekly T 化

基金项目: 国家自然科学基金 (81473566)

* 通讯作者: lu_wenping@sina.com

疗方案,所有患者接受 6~8 周化疗,有 11 例患者转移淋巴结 ≥ 3 个依照指南接受放疗。

在此基础上,患者均给予疏肝益肾方加减,基础方:黄芪 30 g,白术 15 g,山药 15 g,三棱 6 g,莪术 9 g,南柴胡 12 g,白芍 20 g,女贞子 15 g,海藻 15 g,山慈菇 12 g,穿山甲 6 g,紫草 12 g,白花蛇舌草 15 g。肝郁痰凝证加薄荷 6 g,瓜蒌 15 g;冲任失调证加淫羊藿 15 g,巴戟天 15 g,当归 15 g;正虚毒炽证加党参 15 g,蒲公英 15 g。根据转移部位不同,肝转移者加八月札 20 g,鳖甲 6 g;肺转移者加北沙参 20 g,麦冬 20 g;脑转移者加全蝎 5 g,石菖蒲 15 g。中药均由广安门医院中药房统一提供,每日 1 剂,常规煎煮 400 ml,早晚分两次口服,治疗 2 个月。

2.2 观察指标和方法

30 例患者治疗前后应用流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司)测外周血调节性 T 细胞(Treg)(CD4⁺/CD25⁺/CD127⁻)、细胞毒 T 细胞(Tc)(CD8⁺/CD28⁺)、抑制性 T 细胞(Ts)(CD8⁺/CD28⁻)和自然杀伤细胞(NK)的数值。填写一般健康相关生活质量调查量表(SF-36)^[2],包含生理功能(PF)、生理职能(RF)、躯体疼痛(BP)、一般健康状况(GH)、情感职能(RE)、社会功能(SF)、精神健康(MH)、精力(VT) 8 个维度。根据量表计分要求,将原始数据转换为各维度得分,每个维度得分范围为 0~100 分,得分越低表明健康状况越差,反之,则健康状况越好。该量表由患者本人于规定时间在同一临床医师的指导下如实填写;若患者因文化程度等原因无法自行完成量表测评,则由该医师协助完成量表填写。观察治疗前后出现潮热、盗汗、骨痛、失眠症状发生例数。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对性 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 30 例患者治疗前后相关免疫细胞比较

表 1 示,与治疗前比较,患者治疗后 Treg、Ts 均明显减少($P < 0.05$),Tc、NK 均明显增加($P < 0.05$)。

3.2 30 例患者治疗前后一般健康相关生活质量比较

表 2 示,患者治疗后一般健康相关生活质量量

表各维度评分较治疗前均明显提高($P < 0.05$)。

表 1 30 例三阴乳腺癌患者治疗前后相关免疫细胞比较(%, $\bar{x} \pm s$)

细胞类别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
Treg	7.38 $\pm$ 2.62	5.98 $\pm$ 1.66	4.006	0.01
Tc	12.67 $\pm$ 4.14	14.46 $\pm$ 3.70	-3.765	0.01
Ts	18.36 $\pm$ 1.61	15.89 $\pm$ 1.39	3.633	0.01
NK	18.51 $\pm$ 1.62	21.01 $\pm$ 1.82	-3.457	0.02

注: Treg, 调节性 T 细胞; Tc, 细胞毒 T 细胞; Ts, 抑制性 T 细胞; NK, 自然杀伤细胞

表 2 30 例三阴乳腺癌患者治疗前后一般健康相关生活质量调查量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

维度	治疗前	治疗后	t 值	P 值
生理职能	70.83 $\pm$ 20.18	80.56 $\pm$ 13.26	-5.05	0.037
生理功能	51.25 $\pm$ 13.44	75.43 $\pm$ 7.89	-7.56	0.017
躯体疼痛	67.99 $\pm$ 20.09	86.79 $\pm$ 14.37	-5.69	0.029
一般健康状况	53.48 $\pm$ 19.97	69.41 $\pm$ 20.75	-10.37	0.001
情感职能	56.93 $\pm$ 35.85	75.37 $\pm$ 32.68	-9.15	0.003
社会功能	64.47 $\pm$ 29.13	85.68 $\pm$ 18.95	-4.61	0.035
精神健康	53.18 $\pm$ 17.46	75.67 $\pm$ 14.22	-12.02	0.000
精力	60.66 $\pm$ 22.56	71.48 $\pm$ 15.39	-6.51	0.023

3.3 30 例患者治疗前后潮热、盗汗、骨痛、失眠症状比较

表 3 示,患者出现潮热、盗汗、骨痛、失眠例数治疗后较治疗前均明显减少($P < 0.05$)。

表 3 30 例三阴乳腺癌患者治疗前后潮热、盗汗、骨痛、失眠发生情况比较[例(%)]

症状	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值
潮热	29 (96.67)	9 (30.00)	28.71	<0.001
盗汗	25 (83.33)	16 (53.33)	6.24	0.013
骨痛	18 (60.00)	10 (33.33)	4.29	0.035
失眠	30 (100)	16 (53.33)	18.26	<0.001

4 讨论

中医学并没有乳腺癌病名,根据其临床症状可归于“乳岩”范畴。中医学认为,乳腺癌病机为肝肾不足,无以充养冲任二脉,冲为血海,任主胞胎,冲任失调,气血运行不畅,经络阻塞而成本病,故疏肝益肾、调和冲任为乳腺癌治疗原则之一。TNBC 易复发转移,中医认为复发转移多与正气内虚、癌毒炽盛有关,故补气解毒亦是 TNBC 治疗原则之一。疏肝益肾方中白术、山药健脾胃,补益后天之气;女贞子补肝肾,淫羊藿温肾阳,两者一补肾阴,一补肾阳,使肾气充足;再加上黄芪补诸虚不足;柴胡、白芍配伍,柴胡疏肝气,白芍养

肝血，既养肝体又助肝用，两者配伍疏肝解郁。三棱、莪术破血消积；海藻、山慈菇软坚散结；穿山甲走窜攻坚；蒲公英、紫草、白花蛇舌草清热解毒。本方诸药攻补兼施，即可辅助正气提高抗肿瘤免疫力，又可破瘀消癥、清热解毒。

免疫细胞和细胞因子形成了免疫调节网络^[13]，Treg 具有抑制抗肿瘤免疫反应作用，在各种恶性肿瘤外围有所增加^[14]，它在肿瘤中呈增长趋势，和不良的预后相关^[15]。研究表明，转移性乳腺癌患者血液中 Ts 和 Treg 的水平升高，但总 T 细胞和 Tc 水平降低^[16]，而高水平 Tc 与更长无进展生存期有关，而 Ts 的增加与更短无进展生存期有关^[17]。研究发现，NK 在体外和体内均能有效地杀伤白血病、恶性黑色素瘤和乳腺癌等恶性肿瘤细胞，可明显延长部分患者的生存期^[18-20]。因此，在免疫网络中，Tc 和 NK 对肿瘤患者预后起着正向抗肿瘤免疫效果，而 Treg 和 Ts 对于肿瘤患者预后则起着负向抑制免疫作用。本研究中，患者服用疏肝益肾方后，Treg 和 Ts 水平降低，Tc 和 NK 水平升高，提示疏肝益肾方不仅可以增强 TNBC 的免疫应答，还可以减轻肿瘤相关免疫抑制，从而起到了免疫调节杀伤肿瘤细胞作用。

本研究结果还显示，疏肝益肾方也可以改善患者生活质量，缓解症状。但本研究因为研究时间短，未能把总生存期、疾病无进展生存时间列为观察指标，所以尚不能明确中药对于 TBNC 患者能否在生存时间上获益。

参考文献

- [1] Gucalp A, Traina TA. Triple-negative breast cancer: adjuvant therapeutic Options [J]. Chemother Res Pract, 2011; 696208. doi: 10.1155/2011/696208.
- [2] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [3] Calabro A, Beissbarth T, Kuner R, et al. Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 116(1): 69-77.
- [4] Ibrahim E, Ai-Foheidi M, Ai-Mansour M, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 148(3): 467-476.
- [5] Jochems C, Schlom J. Tumor-infiltrating immune cells and prognosis: potential link between conventional cancer therapy and immunity [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2011, 236(5): 567-579.
- [6] 卢雯平, 徐兵和, 姜翠红, 等. 中药对中晚期三阴乳腺癌的生存影响及中医治疗策略探讨 [J]. 世界中医药, 2013, 8(1): 53-55.
- [7] 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(2013版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-693.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 131.
- [9] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2009: 20-22.
- [10] 周继昌. 实用肿瘤内科治疗 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 444.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology [EB/OL]. [2012-03-19]. <http://dxy.cn/preview/4450268>.
- [12] 方积乾, 郝元涛. 健康状况调查问卷(SF-36) [J]. 中国行为医学科学, 2001, 10(特刊): 19-24.
- [13] Kennedy R, Celis E. Multiple roles for CD4+ T cells in anti-tumor immune responses [J]. Immunol Rev, 2008, 222: 129-144. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00616.x.
- [14] Olson BM, McNeel DG. Monitoring regulatory immune responses in tumor immunotherapy clinical trials [J]. Front Oncol, 2013, 3: 109. doi: 10.3389/fonc.2013.00109. eCollection 2013.
- [15] Facciabene A, Motz GT, Coukos G. T-Regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis [J]. Cancer Res, 2012, 72(9): 2162-2171.
- [16] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases [J]. J Immunol, 1995, 155(3): 1151-1164.
- [17] Song G, Wang X, Jia J, et al. Elevated level of peripheral CD8(+) CD28(-) T lymphocytes are an independent predictor of progression-free survival in patients with metastatic breast cancer during the course of chemotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2013, 62(6): 1123-1130.
- [18] Curti A, Ruggeri L, D'Addio A, et al. Successful transfer of alloreactive haploidentical KIR ligand-mismatched natural killer cells after infusion in elderly high risk acute myeloid leukemia patients [J]. Blood, 2011, 118(12): 3273-3279.
- [19] Geller MA, Cooley S, Judson PL, et al. A phase II study

of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer [1]. Cytotherapy, 2011, 13(1): 98-107.

[20] Parkhurst MR, Riley JP, Dudley ME, et al. Adoptive

transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression [2]. Clin Cancer Res, 2011, 17(19): 6287-6297.

Impact of Modified *Shugan Yishen Fang* (疏肝益肾方) Combined with Radiotherapy and Chemotherapy on Immune Regulation and Quality of Life of Patients with Triple Negative Breast Cancer

ZHENG Qiao, CUI Feifei, LU Wenping

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053)

ABSTRACT Objective To observe the impact of modified *Shugan Yishen Fang* on immune function and quality of life of patients with triple negative breast cancer (TNBC). **Methods** Totally 30 TNBC patients were given modified *Shugan Yishen Fang* after modified radical mastectomy, one dose every day, for 2 months. Meanwhile, they were given chemotherapy regimen of TAC or AC weekly T for 6 to 8 weeks. The improvement in quality of life and symptoms were observed. Changes in the levels of regulatory T Cells, cytotoxic T cells, suppressor T cells and natural killer cells before and after treatment were compared. **Results** Levels of regulatory T Cells and suppressor T cells decreased, while cytotoxic T cells and natural killer cells increased after treatment ($P < 0.05$). Scores of eight dimensions in the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) increased ($P < 0.05$). The occurring ratio of hectic fever, night sweat, bone pain and insomnia decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Modified *Shugan Yishen Fang* combined with radiotherapy and chemotherapy could promote immunologic responsibility, reduce immunosuppression effect, improve quality of life, and relieve symptoms in TNBC patients.

Keywords triple negative breast cancer; *Shugan Yishen Fang*; immune function; quality of life

(收稿日期: 2015-02-26; 修回日期: 2015-04-25)

编辑: 王利菊



东华原医疗
DONGHUAYUAN MEDICAL



官方微信

东华原膏方设备

冬令进补, 选优质好料, 选品牌膏方机
专注膏方15年, 煎药机、浓缩机、调膏机品牌供应商



国家重点新产品
十功能自动两煎煎药机



多功能真空浓缩收膏机



膏体包装机



自动调膏机



现代包装袋

北京东华原医疗设备有限责任公司

网 址: www.donghuayuan.com
电 话: 400-888-0258 800-810-0359