高聚金葡素联合参芪片对乳腺癌 CEF 新辅助化疗的减毒作用

孙　浩,夏　林,周明川,余厚安
(重庆市第三人民医院，重庆 400014)

摘　要:[目的]评价高聚金葡素联合参芪片对乳腺癌 CEF 新辅助化疗的减毒作用。[方法]细针穿刺活检证实为乳腺癌患者 86 例,随机分为治疗组和对照组各 43 例,治疗组行 CEF 方案化疗,期间给予高聚金葡素联合参芪片辅助治疗。对照组给予利血生、鲨肝醇治疗。各行 CEF 方案化疗 2 周期。观察化疗后消化道反应、体力状况、心电图的变化;观察化疗前及化疗后第 14、21、24 天白细胞、血小板计数及血红蛋白含量的变化。测定化疗前及化疗后第 12、24 天外周血 CD_3、CD_4、CD_8、CD_4/CD_8。[结果]化疗后,治疗组每次白细胞、血小板平均计数、血红蛋白含量较对照组高($P<0.05$),外周血 CD_3、CD_4 细胞百分比、CD_4/CD_8 比值较化疗前均有升高,且明显高于对照组($P<0.05$),疲乏感病例数少,在第 2 周期化疗后,发生心动过速、早搏或心电图 ST、T 改变的病例数少于对照组($P<0.05$)。治疗组顺利完成化疗,按计划行手术治疗。对照组完成化疗后,12 例按计划行手术治疗,31 例继续对症毒副反应治疗,治疗后第 10~15 天行手术治疗。[结论]采用高聚金葡素联合参芪片辅助治疗对乳腺癌 CEF 新辅助化疗具有明显的保护骨髓、心肌,增强体能及免疫功能的作用。

关键词:高聚金葡素;参芪片;药物疗法;副反应;乳腺肿瘤
中图分类号:R730.59; R737.9　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1671-170X(2004)03-0148-03

Effect of Highly Agglutinative Staphglococc Combined with Shenqi Tablets on Reducing The Toxicity of Neoadjuvant Chemotherapy with CEF Regimen for Breast Cancer

SUN Hao, XIA Lin, ZHOU Ming-chuan, et al.
(*The Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing* 400014, *China*)

Abstract: [Purpose] To estimate the effects of Highly Agglutinative Staphglococcin(HAS) combined with Shenqi tablets on reducing the toxicity of CEF(CTX, EPI, 5-Fu) neoadjuvant chemotherapy with CEF (CTX, EPI, 5-Fu) regimen in patients with breast cancer. [Methods] Eighty-six cases with breast cancer histologically proved from fine needle aspiration were divided into treatment group and control group randomly with 43 patients in each group. Treatment group received HAS combined with Chenqi tablets, and control group received Leucosonura combined with Batilol tablets during 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy with CEF regimen. Toxicity of digestive tract , performance status and EKG change were observed after neoadjuvant chemotherapy. White blood cell, hemoglobine, platelet were measured before and at the 14^{th}, 21^{th}, 24^{th} day after neoadjuvant chemotherapy. The value of CD_3, CD_4, CD_8, CD_4/CD_8 were determined before and at the 12^{th}, 24^{th} day after neoadjuvant chemotherapy. [Results] After each cycle of neoadjuvant chemotherapy, white blood cell, hemoglobine, platelet of the treatment group were much higher than those of control group($P<0.05$). The value of CD_3, CD_4, CD_4/CD_8 in treatment group were much higher than that in control group($P<0.05$). Patients with fatigue were fewer in treatment group than control group. After the 2^{nd} cycle of neoadjuvant chemotherapy, fewer arrhythma, abnormality of ST segment or T wave on EKG took place in treatment group than those in control group($P<0.05$). In treatment group, after completed neoadjuvant chemotherapy all underwent planned operation in time. Whereas only 12 cases in control group underwent operation as planning. Operations of the remainder 31 cases were delayed for 10~15 days due to obvious side-effects. [Conclusion] HAS combined with Shenqi tablets could reduce the extent of bone marrow inhibition, cardiac toxicity and fatigue, and improve immunity during neoadjuvant chemotherapy with CEF regimen in patients with breast cancer and make the operation as planning in time.

Key words: highly agglutinative staphglococcin; Shenqi tablets; drug therapy; side effect

收稿日期:2003-11-11;**修回日期**:2004-02-05

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

近年来的临床研究均支持乳腺癌是一种全身性疾病，新辅助化疗作为乳腺癌综合治疗的一种方法已被广泛应用，但其化疗毒性作用较大，导致许多患者不能按计划实行手术。为研究减轻其毒副作用的方法，顺利地进行新辅助化疗，我院于 2000 年 1 月~2003 年 10 月对 86 例穿刺活检证实为乳腺癌的患者，术前化疗期间采用了高聚金葡素联合参芪片辅助治疗。

1 资料与方法

临床资料：86 例女性患者，年龄 29~65 岁，平均 52.4 岁。入院前细针穿刺活检证实黏液腺癌 8 例，髓样癌 13 例，腺癌 23 例，浸润性导管癌 42 例。所有病例 B 超提示伴腋窝淋巴结转移。临床分期Ⅱ~Ⅲ期。

方法：86 例乳腺癌患者入院后随机分为治疗组和对照组，各 43 例。两组间年龄、临床、病理诊断和临床分期均无显著性差异。均行 CEF 方案化疗（环磷酰胺 500mg/m^2，d_1、d_{21}；表阿霉素 70mg/m^2，d_1、d_{21}；甲酰四氢叶酸钙 200mg/m^2，d_1、d_{21}；5-Fu 600mg/m^2，d_1、d_{21}）。治疗组于 d_1~d_{24} 采用 0.9%生理盐水 200ml 加高聚金葡素 1000U 静脉滴注，每日 1 次，同时加用参芪片 4 片，每日 3 次；对照组于 $d_{1\text{-}24}$ 利血生 20mg 和鲨肝醇 100mg，每日 3 次。

观察化疗后消化道反应、体力状况、心电图的变化；观察化疗前，化疗后第 14、21、24 天白细胞、血小板计数及血红蛋白含量的变化。测定化疗前，化疗后第 12、24 天外周血 CD_3、CD_4、CD_8、CD_4/CD_8。

统计学方法：U 检验，χ^2 检验。$P<0.05$，差异具有显著性。

2 结 果

两组白细胞($\times10^9$/L)、血小板($\times10^9$/L)计数及血红蛋白(g/L)含量比较见表 1。治疗组外周血白细胞、血小板平均计数、血红蛋白含量较为稳定，与化疗前比较无显著性差异（$P>0.05$）；但每次检查均高于对照组，与对照组比较有显著性差异。提示高聚金葡素联合参芪片辅助治疗对骨髓造血有明显的保护作用，且优于利血生和鲨肝醇的作用。

两组外周血 CD_3、CD_4、CD_8、CD_4/CD_8 比较见表 2。治疗组患者外周血 CD_3、CD_4 细胞百分比、CD_4/CD_8 比值较化疗前均有升高，且明显高于对照组，有明显差异；外周血 CD_8 细胞百分比均低于化疗前和

表 1 两组病例白细胞、血小板计数及血红蛋白含量比较

	治疗组			对照组		
	白细胞($\times10^9$/L)	血小板($\times10^9$/L)	血红蛋白(g/L)	白细胞($\times10^9$/L)	血小板($\times10^9$/L)	血红蛋白(g/L)
化疗前	5.65±1.15	171.33±49.21	118.22±20.89	5.43±1.31	170.59±50.26	115.03±19.21
第 14 天	4.24±4.16	170.12±40.56	113.03±19.21	2.94±0.96**	147.76±51.16*	94.54±16.18**
第 21 天	4.86±1.42	171.04±51.16	115.28±16.45	3.84±1.06**	146.54±42.26*	96.42±18.83**
第 24 天	4.20±0.25	169.21±60.25	112.56±68.23	3.58±0.68**	145.44±36.04*	94.07±20.38**

与对照组比较，*：$P<0.05$，**：$P<0.01$

表 2 两组病例外周血 CD_3、CD_4、CD_8、CD_4/CD_8 比较

	治疗组			对照组		
	化疗前	第 12 天	第 24 天	化疗前	第 12 天	第 24 天
CD_3(%)	66.43±7.31	68.07±6.67	72.64±7.25*	65.38±7.67	63.28±7.31	61.42±7.22*
CD_4(%)	38.28±7.67	49.07±6.63**	50.85±6.98**	37.85±8.50	32.53±7.22**	30.06±6.78**
CD_8(%)	30.77±5.78	26.03±4.82*	25.11±4.43*	30.83±6.10	31.45±4.82	32.03±3.43*
CD_4/CD_8	1.24±0.62	1.92±0.12*	2.02±0.54**	1.21±0.84	1.03±0.86**	0.93±0.64**

与化疗前、与对照组比较，*：$P<0.05$，**：$P<0.01$

表 3 两组病例毒副反应比较

	治疗组			对照组		
	疲劳	恶心呕吐	心动过速早搏或心电图 ST、T 改变	疲劳	恶心呕吐	心动过速早搏或心电图 ST、T 改变
第 1 周期	8	37	2	31*	38	4
第 2 周期	9	38	3	30*	36	18*

与对照组比较，*：$P<0.05$

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

对照组，有统计学意义。对照组患者外周血 CD_3、CD_4 细胞百分比、CD_4/CD_8 比值较化疗前均有下降，说明化疗抑制机体免疫功能，但治疗组经高聚金葡素联合参芪片辅助治疗后能有效地增加因化疗而受到损害的机体免疫功能。

两组毒副反应比较见表 3。经治疗后，治疗组感到疲乏的病例数少于对照组；心动过速、早搏或心电图 ST、T 改变的病例数于第 2 周期化疗后较对照组少，具有差异性。提示高聚金葡素联合参芪片辅助治疗能有效地减轻化疗引起的心脏毒性，并具有抗疲劳的作用。

治疗组顺利完成 2 周期 CEF 方案化疗，于化疗后第 3 天行手术治疗。对照组完成 2 周期 CEF 方案化疗后，12 例于化疗后第 3 天行手术治疗，其余 31 例因白细胞、血小板减少；心动过速、早搏或心电图 ST、T 改变继续对症处理，于治疗后第 10~15 天行手术治疗。

3 讨 论

多组研究资料证实新辅助化疗能杀灭微小转移灶，使肿块缩小，防止耐药菌株的快速出现，在可切除乳腺癌治疗中得以广泛应用[1]。

CEF 为治疗乳腺癌较常用的化疗方案之一，和其它化疗药物一样细胞毒性较大，它在抑制肿瘤细胞生长的同时，也会杀伤正常细胞，对造血系统和免疫系统产生抑制作用。化疗造成骨髓抑制，在给药 9~10 天以后，可出现外周血白细胞、血小板计数、血红蛋白下降，尤以第 14~18 天最为明显，第 21 天恢复[2]。常规治疗只注意监测骨髓抑制情况，而忽视了对患者免疫状态的评估，化疗后细胞免疫功能低下，机体对肿瘤监控能力再度下降，容易导致各种副反应的发生，降低了化疗效率。如化疗同时配合中医扶正固本，再加用适当的免疫增强剂以抵消化疗造成的免疫抑制，可以明显减轻毒副作用，提高患者的化疗质量，保证化疗的顺利完成。参芪片中当归、熟地黄补血，人参、黄芪补血补生气，健脾益肾；人参中所含的人参总皂甙对血细胞的生长具有类似生长因子的作用，刺激造血祖细胞增殖；黄芪可刺激骨髓增生，提高造血因子的分泌及 T 淋巴细胞亚群活性，具有增强免疫功能，延长细胞存活的作用[3]。高聚金葡素的主要有效成分是 C 型金葡菌肠毒素，是对 T 细胞有强大刺激功效的超级抗原，它可以刺激大量的 T 细胞增殖并诱导产生细胞因子和细胞毒，如白介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等，能降低化疗对患者免疫功能的抑制，同时可以对抗化疗引起的毒副作用，保护化疗患者的骨髓功能，升高白细胞，有提高化疗疗效的作用[4]。本文结果显示，治疗组能顺利完成 2 个疗程 CEF 方案化疗，外周血白细胞、血小板平均计数、血红蛋白含量较为稳定，每次检查均高于对照组；CD_3、CD_4、CD_4/CD_8 比值较化疗前均有升高，且高于免疫功能受到化疗抑制的对照组，证明高聚金葡素联合参芪片辅助治疗对 CEF 化疗所致的骨髓抑制有明显的防治作用，且能提高机体细胞免疫功能，减少化疗对机体免疫功能的损伤。

蒽环类抗癌药物对心脏具有毒副作用，其发病机制仍不清楚。为了预防心脏毒性，我们应用参芪片配合化疗进行观察。参芪片中人参、黄芪为补气药物，具有补气养血，抗疲劳的作用。动物实验结果表明：人参能提高缺血—再灌注损伤和心肌超氧化物歧化酶活性，使心脏收缩舒张能力增强；黄芪对心肌有正性肌力的作用，对缺血缺氧心肌有保护作用，对中毒、疲劳的心脏作用更为明显；能扩张血管，促进红细胞携氧能力，减少化疗对心肝等脏器的损害，具有一定抗化疗疲劳的作用[5]。本文证实治疗组感到疲乏的病例数少于对照组。在心脏毒性方面，治疗组心动过速、早搏或心电图 ST、T 改变的病例数在第 1 周期化疗后与对照组相比，未显示出明显的统计学差异，但在第 2 周期化疗后，随着化疗药物的累积作用，对照组心脏毒副作用的发生率就升高，而治疗组的心脏毒性明显少于对照组，说明参芪片配合化疗可以减少表阿霉素对心脏的毒性，对心肌的保护作用逐步显现出来。

经过新辅助化疗和辅助治疗，可切除乳腺癌最终需要手术治疗。本文治疗组无 1 例发生因化疗后毒副反应而延误手术治疗，所有病例均按计划如期进行手术，而对照组 31 例因毒副反应需要继续治疗 10~15 天后再行手术治疗。通过我们的临床观察证实，高聚金葡素联合参芪片辅助治疗对 CEF 化疗方案具有减毒增效作用。

参考文献：

[1] 沈镇宙，邵志敏. 现代乳腺肿瘤学进展[M].上海：上海科学技术文献出版社，2002.133-136.

[2] 林言箴. 现代外科基本问题下册[M]. 上海：上海科学技术出版社，2003.115-117.

[3] 张中民，洪介民. 黄芪多糖对体外人骨髓造血祖细胞生成的影响[J]. 中药药理与临床，2000，16(1):16-17.

[4] 王蓝田.世界上第一个超抗原抗癌生物制剂——高聚金葡素的临床效果[J]. 中国肿瘤，1998,9(1):2-5.

[5] 翟宝娥，史健. 参芪扶正液对吡柔比星化疗时心脏毒副作用的观察[J]. 肿瘤研究与临床，2002,14(4):266-268.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net