高聚金葡素联合参芪片对乳腺癌新辅助化疗 CAF 的作用

杨晓宏[1],孙 浩[2]

(1. 四川长钢总医院普外科,四川 江油 621701;2. 重庆市第三人民医院普外科,重庆 400014)

【摘要】 **目的** 评价高聚金葡素联合参芪片对乳腺癌新辅助化疗 CAF 的减毒作用。**方法** 治疗组行 CAF 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。分别观察 2 次化疗后第 1 天消化道反应。体力状况,心电图变化,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。**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 次化疗后,发生心动过速、早搏或心电图 ST-T 段改变的病例数少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 采用高聚金葡素联合参芪片辅助治疗对新辅助化疗 CAF 所引起的骨髓抑制、心脏毒性具有恢复作用,且有增强免疫功能的作用。

【关键词】 高聚金葡素;参芪片;新辅助化疗;不良反应

【中图分类号】 R 737.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1004-0501(2007)10-1134-04

Effect of highly agglutinative staphglococcin combined with Shenqi tablets on reducing the toxicity of neoadjuvent chemotherapy with CAF regimen in breast cancer. *Yang Xiaohong, Sun Hao. The Hospital of Great Wall Steel Co. Ltd Jiangyou, Sichuan* 621701, *China*

【**Abstract**】 **Objective** To estimate the effects of highly agglutinative staphlococcin(HAS) combined with Shenqi tablets on reducing the toxity of CAF(CTX, EPIAND5-Fu) regimen in brexst cancer. **Methods** Eighty-six cases 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 Shenqt tablets, and control group received leucosonura combined with Batilol tablets during the2 cycles of neoadjuvant chemotherapy with CAF regiments, Toxity of tigestive tract, perfotrmance status and EKG change were measured beforeand at the dl4、d21、d24 afterneoadjuvant chemotherapy, The value of CD_3、CD_4、CD_8、$CD_4/CD8$ were determied before and at the dl2、d24 after neondjuvant chemotherapy. **Results** After each cycle of neoadjuvant chemotherapy, white blood cell, hetnoglobine and platelet were mueh higher in the uentmeat gtoup than in the control group($P<0.05$), The value of CD_3、CD_4、CD_4/CD_8 were much higher in the uealment ftoup than in the centrol group($P<0.05$) patients with fatigue were fewer in the treatment group than in the control group, After the 2nd eyele of necadiuvant chelmotherapy, fewer atthythman, abuctmality of ST segment er T wave on EKG took place in the treatment group than in the eontrol group($P<0.05$), lu the treatment group, after completed neoadjuvant chemothetapy all undetwent planned operatien in time, Wbereas only 12 eases in the eontrol group underwent operation as planning, Operaticns of the temainder of 31 eases wete delayde fot 10-15 daya due to obvious side-effeets. **Conclusion** HAS combined wjth Shenqi tablets could teduce the extent of bone mattew inhibition in breast eaneew and make the optration as planning in time.

【**Key words**】 highly agglutnative staphgleoeein; shenqi tablets; neoadjuvant chemtberapy; side offeetl

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被广泛应用,但化疗毒性作用较大。骨髓抑制目前尚无有效的预防或治疗措施,蒽环类抗癌毒性以心脏为主,化疗所致免疫抑制会降低化疗效率,导致不良反应增多[1],从而影响治疗效果。参芪能刺激造血祖细胞增殖[2],高聚金葡素是对 T 细胞有强大刺激功效的超级抗原[3],两者均可刺激骨髓增生,增强免疫功能。为顺利地进行新辅助化疗,研究减轻不良反应的方法,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,随机分组,化疗期间采用高聚金葡素联合参芪片辅助治疗,与传统的利血生和鲨肝醇治疗进行比较,探讨其临床作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料:86 例女性患者,年龄 29～65 岁,入院前细针穿刺活检证实粘液腺癌 8 例,髓样癌 13 例,腺癌 23 例,浸润性导管癌 42 例,B 超提示均伴有腋窝淋巴结转移。临床分期 Ⅱ～Ⅲ期,随机分为治疗组(高聚金葡素 + 参芪片)和对照组(利血生 + 鲨肝醇)各 43 例。两组间年龄、病理诊断、临床分期和体力状况均无统计学意义,见表 1。

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　两组患者一般特征　($\bar{x}$ ±s)

一般特征	治疗组(*n* = 43)	对照组(*n* = 43)	*P*
年龄			
年龄范围(岁)	29～65	33～64	
平均年龄(岁)	51. 24 ±9. 50	52. 29 ±8. 96	0. 675
中位年龄(岁)	52	53	
病理分型			
粘液腺癌	5	3	
髓样癌	6	7	0. 320
腺癌	11	12	
浸润性导管癌	21	21	
病理分期			
Ⅱ	23	19	0. 501
Ⅲ	20	24	
体力状况 Zubrod-ECOG-WHO 标准			
0 级	38	40	0. 409
1 级	5	3	

1. 2　方法:所有患者均行 CAF(环磷酰胺 500mg/ m^2 , d1、d21 ;阿霉素 50mg/ m^2 , d1、d21 ;甲酰四氢叶酸钙 200mg/ m^2 ,d1、d21 ;5-Fu600mg/ m^2 , d1、d21) 方案化疗 2 次。治疗组于 d1～24 采用生理盐水 200ml + 高聚金葡素 1000U 静脉滴注 ,1 次/ d ,同时加用参芪片 4 片 ,3 次/ d ;对照组于 d1～24 利血生 22mg 和鲨肝醇 100mg ,3 次/ d ,口服。

1. 3　临床观察:分别观察 2 次化疗后第 1 天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。不良反应分级根据 WHO 分级标准 0-Ⅳ级。

1. 4　统计学方法:采用 *t* 检验、*U* 检验、χ^2 检验 , $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2　结　果

2. 1　两组患者检测指标的结果: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、不良反应均为 0 级 ,与化疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$) ,但每次检查均高于对照组白细胞、血小板平均计数 ,血红蛋白含量分别与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$) ,对照组血小板不良反应均为 0 级 ,白细胞不良反应 12 例 0 级 ,22 例 Ⅰ级 ,9 例 Ⅱ级 ,血红蛋白不良反应 11 例 0 级 ,29 例 Ⅰ级 ,3 例 Ⅱ级。说明对照组骨髓造血细胞在化疗后数目减少较治疗组明显 ,治疗组经高聚金葡素联合参芪片辅助治疗对骨髓造血有明显的恢复作用 ,且优于利血生和鲨肝醇的作用 ,见表 2。

表 2　两组乳腺癌患者白细胞、血小板计数及血红蛋白的变化　($\bar{x}$ ±s)

	治疗组(*n* = 43)			对照组(*n* = 43)		
	白细胞($\times10^3$/L)	血小板($\times10^9$/L)	血红蛋白(g/L)	白细胞($\times10^3$/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
化疗后第 15 天	4. 24 ±1. 16 ②	170. 12 ±40. 56	113. 03 ±19. 21 ②	2. 94 ±0. 96	147. 76 ±51. 16	94. 54 ±16. 18
化疗后第 21 天	4. 86 ±1. 42	171. 04 ±51. 16 ①	115. 28 ±16. 45 ②	3. 84 ±1. 06	146. 54 ±42. 26	96. 42 ±18. 83
化疗后第 24 天	4. 24 ±0. 25 ②	169. 21 ±60. 25 ①	112. 56 ±68. 23 ②	3. 58 ±0. 68	145. 44 ±36. 04	94. 07 ±20. 38

注:与对照组比较: ①$P < 0.05$, ②$P < 0.01$

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 CD_3 与化疗前 ,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$) ,CD_4 与化疗前 ,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$) ,CD_4/CD_8 与化疗前 ,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$) ,外周血 CD_8 细胞百分比均低于化疗前和对照组 ,化疗前与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$) 。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 ,与化疗前相比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$) ,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。见表 3。

表 3　两组乳腺癌患者外周血 CD_3、CD_4、CD_8、CD_4/CD_8 的变化　($\bar{x}$ ±s)

	治疗组(*n* = 43)			对照组(*n* = 43)		
	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 ①	65. 38 ±7. 67	63. 28 ±7. 31	61. 42 ±7. 22 ①
CD_4(%)	38. 28 ±7. 67	49. 07 ±6. 63 ②	50. 85 ±6. 98 ②	37. 85 ±8. 5	32. 53 ±7. 22 ②	30. 06 ±6. 78 ②
CD_8(%)	30. 77 ±5. 78	26. 03 ±4. 82 ①	25. 11 ±4. 43 ①	30. 83 ±6. 10	31. 45 ±4. 82	32. 03 ±3. 43 ①
CD_4/CD_8(%)	1. 24 ±0. 62	1. 92 ±0. 12 ①	2. 02 ±0. 54 ②	1. 21 ±0. 84	1. 03 ±0. 86 ②	0. 93 ±0. 64 ②

注:各组与化疗前、比较: ①$P < 0.05$, ②$P < 0.01$

2. 2　不良反应:经治疗后 ,治疗组恶心、呕吐不良反应 26 例 Ⅰ级 ,12 例 Ⅱ级 ,4 例 Ⅲ级两组恶心、呕吐病例数

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

差异无统计学意义,治疗组体力状况 0 级 16 例、Ⅰ级 18 例、Ⅱ级 9 例,对照组体力状况 0 级 2 例、Ⅰ级 8 例、Ⅱ级 13 例、Ⅲ级 20 例,感到疲乏的病例数少于对照组且与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组心脏不良反应 3 例均为 Ⅰ级,对照组心脏不良反应 4 例 Ⅰ级,10 例 Ⅱ级,4 例 Ⅲ级,心动过速,早搏和心电图 ST-T 改变的病例数与第 2 次化疗后较对照组少差异有统计学意义($P < 0.05$),说明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。见表 4。

表 4 两组乳腺癌患者化疗期间不良反应情况 (n)

	治疗组($n = 43$)		对照组($n = 43$)	
	第 1 周期	第 2 周期	第 1 周期	第 2 周期
疲劳	8①	9①	31	30
恶心、呕吐	37	38	38	36
心动过速早搏或心电图 ST-T 改变	2	3①	4	18

注:与对照组比较,①$P < 0.05$

治疗组、对照组均完成两次 CAF 方案化疗,治疗组全部患者,对照组 12 例在第 2 次化疗后,第 3 天行手术治疗;其余 31 例因白细胞、血小板减少,疲乏、心动过速、早搏或心电图 ST-T 改变考虑手术耐受能力差,术后可能并发症增多,暂未行手术治疗,继续白细胞、血小板治疗和纠正心动过速、早搏、心电图 ST-T 改变及增加免疫功能等对症处理,于治疗后第 10～15d 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[4]。

CAF 为治疗乳腺癌较常用的化疗方案之一,和其他化疗药物一样细胞毒性较大,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 9～10d 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[5],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,机体对肿瘤细胞监控能力再度下降,容易导致各种不良反应的发生,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,可以明显减轻不良反应,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、黄芪补血以生气、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[6]。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。高聚金葡素的主要有效成分是 C 型金葡菌肠毒素,是对 T 细胞有强大刺激功能的超级抗原,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不良反应,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[7]。本文结果显示,治疗组能顺利完成 2 次 CAF 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,且高于对照组,证明高聚金葡素联合参芪片辅助治疗能对 CAF 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不良反应,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,具有补心安神,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,对缺血低氧心肌有保护作用,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[7]。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 次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 次后,随着化疗药物的累积作用,对照组心脏不良反应的发生率升高,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阿霉素对心脏的毒性,对心肌的保护作用逐步显示出来。

手术是外科治疗乳腺癌的手段之一。经过新辅助化疗和辅助治疗的可切除乳腺癌最终要接受手术治疗。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能促使 CAF 化疗引起的骨髓抑制,免疫抑制较快恢复,免疫功能、心脏毒性得以改善,有减毒增效的作用,本文治疗无 1 例需要治疗不良反应即行手术治疗。对照组因不良反应需要继续治疗 10～15d 后在行手术治疗,说明经高聚金葡素联合参芪片辅助治疗以后,患者体力状况下降不明显,耐受手术能力强,

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

丙泊酚、羟丁酸钠用于婴幼儿气管内异物取出术的对比观察

周乐顺△,欧　珊,白树荣,林　露
(成都军区总医院麻醉科,四川 成都 610083)

【摘要】 目的　对比观察丙泊酚及羟丁酸钠在婴幼儿气管异物取出术的临床麻醉效果,并对其优缺点作全面分析。方法　婴幼儿气管异物取出术 83 例,局部表麻 5 例、羟丁酸钠麻醉组 45 例、丙泊酚组 33 例;麻醉诱导维持:羟丁酸钠组用氯胺酮 1mg/ kg、羟丁酸钠 40～70mg/ kg 静脉注射,丙泊酚组用咪唑安定 0. 1mg/ kg,丙泊酚 1～2mg/ kg 静脉注射,维持用丙泊酚 8～10mg/ (kg·h),均行咽喉部表面麻醉,支气管镜侧孔连接氧气或作喷射通气。结果　两组麻醉均顺利,术后苏醒时间,羟丁酸钠组(62 ±11) min,丙泊酚组(16 ±4) min,两组比较差异有统计学意义。结论　婴幼儿气管异物取出术中使用羟丁酸钠是一种安全有效、经济的麻醉方法,而丙泊酚起效迅速、苏醒快,具有一定的优点。

【关键词】 气管异物;婴幼儿;麻醉;丙泊酚;羟丁酸钠
【中图分类号】 R 614. 2　【文献标识码】 A　【文章编号】 1004-0501(2007)10-1137-02

近年来国内在气管异物的麻醉处理方面有不少的报道,但对婴幼儿气管内异物的麻醉处理少有文献报道,现将我院近年来资料较完整的 83 例麻醉体会,报告如下。

1　资料与方法

1. 1　一般资料:选择气管内异物紧急行异物取出术的婴幼儿 83 例,年龄 10 个月至 3 岁, < 1 岁 6 例。按麻醉方法分为两组:羟丁酸钠组(A 组)45 例,男 24 例、女 21 例,年龄 10 个月至 3 岁、体重 7. 5～13kg。丙泊酚组(B 组)33 例,男 18 例、女 15 例,年龄 1～3 岁、体重 8～14kg。另有 5 例(男 2 例、女 3 例,年龄 1～3 岁)入院时已有不同程度的昏迷,采用表面麻醉;异物存留时间 2h 至 7d;种类有瓜子、花生、胡豆、谷粒等。术前呼吸 40～60 次/ min,(呼吸停止 2 例)、呼吸困难、三凹征,均有不同程度的发绀、脱水;心率 120～160 次/ min,神志基本正常 18 例、淡漠 47 例、嗜睡 10 例、浅昏迷 8 例;有 6 例由于基层医院误诊,异物吸入至手术时间 > 2d 4 例,有 2 例竟长达 6～7d,伴严重脱水、高热、严重呼吸道感染;全组 SpO_2 < 75 %、57 例 < 60 %。两组年龄、体重、异物种类及存留时间、术前病情如神志、呼吸循环等差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1. 2　方法

1. 2. 1　麻醉前用药:阿托品 0. 02mg/ kg、苯巴妥钠 2mg/ kg,病情危重、神志淡漠者不用镇静药。

1. 2. 2　麻醉方法:入室后常规监测心电图、SpO_2,心前区置听诊器监测心率呼吸;建立静脉通道,同时面罩吸氧。A 组缓慢静注氯胺酮 1mg/ kg、羟丁酸钠 40～70($\bar{x}$ = 50. 9) mg/ kg,在咽喉部喷雾表面麻醉后进行支气管镜检;B 组采用咪唑安定 0. 1mg/ kg、丙泊酚 1～2($\bar{x}$ = 1. 4) mg/ kg 静脉缓慢注射,同样行咽喉部表面麻醉后进行支气管镜检,术中麻醉维持通过微量注射泵持续静注丙泊

△ 通讯作者

消除了医患对新辅助化疗因不良反应可能推迟手术所产生的顾虑,为顺利进行新辅助化疗总结了一点经验。随着包括新辅助化疗在内的现代综合治疗措施的应用。手术在乳腺癌治疗中的地位可能会发生变化,即手术成为协助全身治疗以肿瘤治愈的辅助手段。抗癌药物的不良反应和程度是完成化疗疗程,缩短化疗间歇期和进一步提高药物剂量的主要障碍。促进化疗所致骨髓抑制、免疫低下、心脏毒性、消化道等不良反应的恢复,防止和减少毒性并发症的发生,探寻更合理的减毒治疗方案仍是临床和实验研究面临的重要课题之一。

参考文献:

[1] 李树玲. 乳腺肿瘤学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2000,493～496
[2] 黄干,祝彼得,张淑慎. 人参总皂甙对小鼠血细胞生长的影响[J]. 中华血液杂志,1990,11(2):66～68
[3] 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]. 中国肿瘤杂志,1998,25(5):395～397
[4] 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
[5] 林言箴. 现代外科基础问题(下册)[M]. 上海:上海科学技术出版社,2003,15～117
[6] 张中民,洪介民. 黄芪多糖对体外人骨髓血造血祖细胞生成的影响[J]. 中药药理与临床,2000,16(1):16～17
[7] 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

(收稿日期:2007-04-24)

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net