

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.03.019

文章编号: 1005- 8982 2017) 03- 0093- 04

脾多肽联合化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察

王丹丹¹, 陈伟贤², 夏文晋³, 李建⁴

(1.南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; 2.江苏省常州市第二人民医院
乳腺外科, 江苏 常州 213000; 3.南京医科大学 公共卫生学院, 江苏 南京 210009;
4.江苏省肿瘤医院 乳腺外科, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 探讨乳腺癌术后辅助化疗患者应用脾多肽的临床效果。**方法** 53 例术后行辅助化疗的乳腺癌患者随机分为观察组 (27 例) 和对照组 (26 例), 观察组化疗同时加用脾多肽, 对照组仅给予辅助化疗。对比两组患者化疗后的毒副反应, 分析外周血 T 淋巴细胞亚群比例, 并利用卡氏 (KPS) 评分评估生活质量。**结果** 化疗后观察组重度低白细胞血症、贫血、低血小板血症发生率均低于对照组。观察组 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞及 CD4/CD8 比值均高于对照组, CD8⁺ T 淋巴细胞低于对照组。根据 KPS 评分, 观察组的生活质量优于对照组。**结论** 乳腺癌术后辅助化疗过程中应用脾多肽能有效减轻骨髓抑制, 增强免疫应答, 提高生活质量。

关键词: 乳腺癌; 化疗; 血液毒性; 免疫; 卡氏评分

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Clinical efficacy of lienal polypeptide in adjuvant chemotherapy of breast cancer

Dan-dan Wang¹, Wei-xian Chen², Wen-jin Xia³, Jian Li⁴

(1. The First Clinical School of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China;
2. Department of Breast Surgery, Changzhou Second People's Hospital, Changzhou, Jiangsu
213000, China; 3. College of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing,
Jiangsu 210009, China; 4. Department of Breast Surgery, Jiangsu
Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effects of lienal polypeptide in postoperative adjuvant chemotherapy of breast cancer. **Methods** Fifty-three breast cancer patients intended to have adjuvant chemotherapy were randomly divided into observation group (27 cases) and control group (26 cases). The patients in the observation group were treated with chemotherapy and lienal polypeptide, whereas those in the control group only received chemotherapy. Then adverse reactions, proportions of T lymphocyte subsets in peripheral blood, and KPS for life quality were analyzed and compared between the two groups. **Results** The incidences of severe granulocytopenia, anemia and thrombopenia in the observation group were significantly lower than those in control group. The proportions of CD3⁺, CD4⁺ T lymphocytes and CD4/CD8 ratio were higher in the observation group, while CD8⁺ T lymphocytes were fewer in the observation group in comparison to the control group. According to the average KPS score, the patients in the observation group had better quality of life than those in the control group. **Conclusions** Application of lienal polypeptide during postoperative adjuvant chemotherapy for breast cancer can effectively reduce myelosuppression, enhance immunologic response and increase life quality.

Keywords: breast cancer; chemotherapy; hematologic toxicity; immunity; Karnofsky

收稿日期: 2016-06-13

[通信作者] 李建, E-mail: doc1126@126.com, Tel: 18013890123

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率呈逐年上升趋势^[1]。手术根治性切除是乳腺癌患者获得长期生存的基础,而化疗是乳腺癌治疗中的一个重要手段,无论是在术后辅助,还是在晚期患者的新辅助治疗中均发挥重要作用^[2]。由于对肿瘤细胞缺乏足够的选择性,化疗药物在杀伤潜在的癌细胞和微转移灶时,对正常组织细胞也会产生不同程度的损伤,血液毒性因此成为影响化疗药物用量及患者生活质量的关键因素。有文献报道,化疗会破坏患者细胞免疫功能,主要表现为外周血 T 淋巴细胞亚群紊乱、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 百分率及 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值改变等,进而影响抗癌效果^[3]。江苏省肿瘤医院在部分乳腺癌患者术后辅助化疗过程中应用脾多肽注射液,在改善血液毒性、免疫功能和生活质量方面取得较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 8 月 - 2014 年 11 月在江苏省肿瘤医院接受改良根治术并行术后化疗的初治乳腺癌患者 53 例。患者均为女性,年龄 26~75 岁,中位年龄 54 岁。纳入标准:①影像学 and 病理学检查确诊为乳腺癌并排除转移性来源;②卡氏评分 Karnofsky, KPS) >70 分,预计生存期 ≥ 5 年;③行标准改良根治术,术后化疗,能耐受手术且无明显全身化疗禁忌证;④血常规、心、肺、肝、肾功能基本正常;⑤既往无过敏史;⑥术前无糖尿病等基础疾病。采用随机数字法分为观察组和对照组。观察组 27 例,在术后辅助化疗同时给予脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司);对照组 26 例,术后仅给予辅助化疗。两组的一般资料比较,差异无统计学意义。

1.2 治疗方法

依据全身状况及美国国立综合癌症网络指南,所有患者在术后 2~3 周内采用规范化的紫杉醇 + 卡铂

方案辅助化疗 第 1 天,多西他赛 75 mg/m² 和环磷酰胺 0.5 g/m²,每 21 天重复 1 次,共 4 个周期。化疗期间常规给予地塞米松、昂丹司琼等对症支持药物,必要时给予保肝、护心等治疗。如出现严重毒副反应,则降低化疗药物剂量。若全身状况下降无法耐受则终止化疗。观察组患者在辅助化疗同时,接受脾多肽注射液治疗 10 ml 溶于 500 ml 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,1 次/d,对照组仅使用单纯化疗。

1.3 观察指标

观察组和对照组每周化疗后化验血常规及肝肾功能,评估化疗对患者产生的血液毒性。记录患者肝功能损害、腹泻、神经毒性等情况,并根据世界卫生组织化疗药物毒副反应分级标准进行分度。所有人组患者于化疗前及化疗周期后 1 周抽取外周静脉血,利用流式细胞仪(试剂由江苏省肿瘤医院临床检验中心提供)检测 T 细胞亚群百分率,包括 CD3⁺ T 淋巴细胞(所有 T 淋巴细胞)、CD4⁺ 淋巴细胞(免疫辅助 T 淋巴细胞)、CD8⁺ 淋巴细胞(免疫抑制 T 淋巴细胞),同时计算 CD4/CD8 比值。生活质量按 KPS 评分标准,辅助化疗结束后评分增加 ≥ 10 分为升高,减少 ≥ 10 分为下降,增加或减少 <10 分为稳定,以升高 + 稳定计算生活质量改善率,从而评估化疗对全身状况的影响。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件,计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 *t* 检验;计数资料以百分率 (%) 表示,用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床病理资料比较

两组患者的年龄、病理类型、淋巴结转移、TNM 分期比较,差异无统计学意义。见表 1。

2.2 毒副反应

所有人组患者如期完成 4 个周期术后辅助化疗。

表 1 两组患者临床病理资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	病理类型 / 例		淋巴结转移 / 例			TNM 分期 / 例			
		侵袭性导管癌	小叶癌	(-)	1~3 个	>3 个	I	II	III	IV
观察组 (n=27)	50.0 ± 4.8	26	1	25	2	0	0	26	1	0
对照组 (n=26)	49.0 ± 5.1	25	1	23	2	1	0	25	1	0
χ^2/t 值	0.843	0.001			1.065			0.001		
<i>P</i> 值	0.412	0.978			0.687			0.978		

主要毒副反应为血液毒性、肝功能损害、腹泻和神经毒性(表现为肢端麻木、冷刺激加重)。两组重度血液毒性发生率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),观察组低于对照组。两组在肝功能损害、腹泻和神经毒性方面比较,差异无统计学意义。见表 2。

2.3 化疗前后免疫功能的改变

化疗前观察组和对照组患者的外周血 T 细胞亚群百分率比较,差异无统计学意义。化疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞及 CD4/CD8 比值均高于对照组,CD8⁺ T 淋巴细胞低于对照组。化疗后两组 NK 细

表 2 化疗后两组毒副作用比较 例

组别	低白细胞血症		贫血		低血小板血症		肝功能损害	腹泻	神经毒性
	I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV			
观察组 (n=27)	17	10	26	1	24	3	2	3	3
对照组 (n=26)	9	17	19	7	17	9	5	1	5
χ^2 值	4.259		3.908		4.178		0.748	0.231	0.195
P 值	0.039		0.048		0.041		0.387	0.631	0.659

胞活性比较,差异无统计学意义。见表 3。

2.4 KPS 评分变化

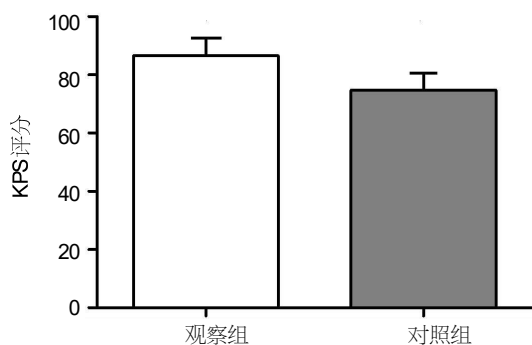
辅助化疗后观察组 KPS 评分为 (86.5± 6.1) 分,对照组为 (74.7± 5.8) 分,两组比较差异有统计学意义 ($t=4.473, P=0.000$)。两组生活质量改善率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=8.931, P=0.011$),观察组患者的生活质量优于对照组。见表 4 和附图。

表 3 化疗后两组 T 细胞亚群比较 (%、 $\bar{x}\pm s$)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8	NK
观察组 (n=27)	73.02± 6.46	49.29± 3.15	14.66± 3.18	3.45± 0.48	2.49± 3.71
对照组 (n=26)	62.69± 6.35	34.54± 2.28	29.58± 13.21	1.37± 0.63	7.39± 5.07
t 值	3.178	9.187	-8.580	4.705	-1.997
P 值	0.047	0.000	0.042	0.001	0.137

表 4 化疗后两组 KPS 评分变化

组别	升高 / 例	稳定 / 例	下降 / 例	生活质量改善率 / %
观察组 (n=27)	14	10	3	88.9
对照组 (n=26)	4	13	9	65.4



附图 化疗后两组 KPS 比较 ($\bar{x}\pm s$)

3 讨论

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,所有新发病例和死亡人数分别占全球乳腺癌的 12.2%和 9.6%,形势极其严峻^[1,4]。乳腺癌的治疗策略向着综合、个体化和精准方向不断发展,而化疗依旧是其中非常重要的环节^[2]。化疗药物引起的全身毒副作用会不同程度地影响到患者的机体状态、免疫功能及生活质量,降低患者对化疗的耐受性及依从性,进而影响化疗效果。因此如何提早干预来减少化疗的毒副反应,改善耐受状态并提高生活质量是临床化疗的研究热点。

脾多肽是由健康小牛脾脏提取物制成的分子质量 <6 000 的多肽、游离氨基酸、核酸、总糖的无菌水溶液,能够刺激骨髓细胞增殖、增加白细胞数目、提升血小板并改善造血功能,已被逐渐用于白血病、再生障碍性贫血等治疗。本研究中观察组与对照组在肝功能损害、腹泻及神经毒性方面比较,差异无统计学意义,然而观察组患者化疗后低白细胞血症、贫血和低血小板血症的发生率低于对照组,证实脾多肽具有促进骨髓造血和减轻骨髓抑制功能,与国内学者在肺癌、食管癌、结肠癌等恶性肿瘤化疗中应用脾多肽改善血液毒性的报道一致^[5-7]。

T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞是机体抗肿瘤细胞免疫的主要效应细胞。癌细胞具有多种免疫逃避机制,并能通过某些潜在途径抑制患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞及 NK 细胞功能,从而降低细胞免疫应答^[8]。化疗药物在杀伤癌细胞同时破坏正常免疫细胞,进一步降低机体免疫功能。近年来,脾多肽在纠正免疫紊乱、增强免疫应答方面的作用也不断被证实。本研究中,化疗后观察组较对照组同期 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴

细胞、CD4/CD8 比例均增高,提示脾多肽能提高 T 淋巴细胞及辅助 T 细胞总数,促进 T 淋巴细胞成熟,减轻化疗对机体免疫功能的损伤。然而两组患者化疗后 NK 细胞比较,差异无统计学意义,与部分文献结果不一致^[9],其原因可能与入组样本量小或是乳腺癌细胞能分泌特定物质使体内 NK 细胞无法正常生长成熟有关。

本研究结果显示,观察组患者的 KPS 评分高于对照组,表明脾多肽对于改善患者行为认知、提高化疗耐受及调节全身状态有积极作用。事实上,生活质量的上升会减少乳腺癌患者沮丧和焦虑情绪的产生,调动患者后续化疗的积极性,进而可能影响乳腺癌的预后^[9]。近期张铁^[10]报道,应用脾多肽联合化疗治疗蒽环类失败复发转移乳腺癌,可提高患者中位生存时间及 1 年生存率。本研究也将进一步扩大样本量,对患者进行长期随访,对比两组远期疗效及生存获益。

综上所述,在乳腺癌改良根治术后辅助化疗期间配合使用脾多肽,可以显著减轻骨髓抑制,促进骨髓造血,增强免疫应答,纠正免疫紊乱,改善全身状态,提高生活质量。因此,脾多肽对于乳腺癌患者的术后辅助化疗具有良好的辅助效果,值得进一步在临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(7): e279- e289.
- [2] 唐金海. 乳腺癌[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2012: 106- 107.
- [3] DUNN G P, BRUCE A T, IKEDA H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991- 998.
- [4] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians[J]. 2015, 65(2): 87- 108.
- [5] 宋伟安, 查鹏, 李学昌, 等. 脾多肽注射液在非小细胞肺癌术后辅助化疗中的临床应用观察[J]. *北京医学*, 2015, 37(2): 188- 190.
- [6] 彭胜祖, 张云魁, 王彬, 等. 脾多肽在食管癌辅助治疗的作用观察[J]. *医药前沿*, 2015, 5(4): 44- 45.
- [7] 刘晓玲, 杨牡丹, 高峻, 等. 脾多肽注射液联合化疗治疗大肠癌临床观察[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(1): 90- 92.
- [8] 赵雷, 张吉凤, 张淑彦, 等. 斯普林对恶性肿瘤化疗患者细胞免疫功能的影响[J]. *肿瘤防治杂志*, 2004, 11(8): 894.
- [9] JEHN C F, FLATH B, STRUX A, et al. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3): 789- 794.
- [10] 张铁. 脾多肽联合卡倍他滨 / 多西紫杉醇治疗蒽环类失败复发转移性乳腺癌的疗效观察[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(5): 624- 626.

(童颖丹 编辑)