

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.05.025

• 临床研究 •

金龙胶囊对乳腺癌术后化疗患者免疫功能的影响



山院飞^{1,2}, 康鸿斌³, 张瑞明³, 彭一帆⁴, 赵胤铭¹

Effects of Jinlong Capsules on Immune Functions of Breast Carcinoma Patients undergoing Postoperative Chemotherapy

SHAN Yuanfei^{1,2}, KANG Hongbin³, ZHANG Ruiming³, PENG Yifan⁴, ZHAO Yinming¹

1.Department of General Surgery, Affiliated Hospital to Institute of Aviation Medicine, Beijing 100089, China; 2.Inner Mongolia Medical University; 3.Department of General Surgery, Affiliated Hospital to Inner Mongolia Medical University; 4.Tianjin Huanhu Hospital
Corresponding Author:ZHANG Ruiming,E-mail:zrm005@sohu.com

Abstract:Objective To evaluate the effects of Jinlong capsules on immune functions in breast carcinoma patients undergoing postoperative chemotherapy. **Methods** Eighty-two breast carcinoma patients undergoing postsurgery chemotherapy were randomly divided into group I (42 cases, treated by TAC chemotherapy combined with Jinlong Capsules) and group II (40 cases, treated with TAC chemotherapy alone). Detection of immune functions of two groups was carried out before and after chemotherapy. A separately control group of 30 patients with benign breast disease were set up at the same time. **Results** Before chemotherapy, levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM in group I and II were both lower than that in control group with statistical significance($P<0.05$). But CD8⁺ cells showed no significant difference ($P>0.05$). Levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA and IgM in group I after chemotherapy were significantly higher than those before chemotherapy($P<0.05$), but the indicators of group II showed no significant difference between before and after chemotherapy ($P>0.05$). Levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM in group I were obviously higher than those in group II after chemotherapy ($P<0.05$). **Conclusion** Jinlong Capsules could ameliorate the suppressed immune function in breast carcinoma patients undergoing postoperative chemotherapy.

Key words:Breast carcinoma;Chemotherapy;Immune function; Jinlong capsules

摘要:目的 观察金龙胶囊对乳腺癌术后TAC(泰素帝+阿霉素+环磷酰胺)方案化疗患者免疫功能的影响。**方法** 收集82例乳腺癌改良根治术后化疗患者,随机分成化疗联合金龙胶囊组(I组,42例)及单纯化疗组(II组,40例)。检测两组患者化疗前后免疫功能指标。另设对照组30例,均为乳腺良性疾病术后患者。**结果** 化疗前I、II组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM均低于对照组($P<0.05$),I、II组与对照组之间CD8⁺细胞差异无统计学意义($P>0.05$)。I组化疗后CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM均明显高于化疗前($P<0.05$),II组化疗后各项指标与化疗前无明显差异($P>0.05$),化疗后I组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM均明显高于II组($P<0.05$)。**结论** 乳腺癌患者免疫功能受到抑制,术后化疗联合使用金龙胶囊能改善化疗后患者免疫功能。

关键词: 乳腺肿瘤;化疗;免疫功能;金龙胶囊

中图分类号:R737.9 文献标识码:A

收稿日期:2013-03-07;修回日期:2013-04-15
作者单位:1.100089北京,空军航空医学研究所附属医院普外科;2.内蒙古医科大学;3.内蒙古医科大学附属医院普外科;4.天津市环湖医院
通信作者:张瑞明,E-mail:zrm005@sohu.com
作者简介:山院飞(1982-),男,硕士,主治医师,主要从事普通外科学研究

0 引言

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,包括化疗等在内的综合治疗是提高乳腺癌治愈率、改善乳腺癌患者生活质量的主要措施。本研究以乳腺癌改良根治术后患者为研究对象,将TAC(泰素帝+阿霉素+环磷酰胺)方案联合使用金龙胶囊用于乳

腺癌改良根治术后化疗，以探讨金龙胶囊对乳腺癌术后化疗患者免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2010年2月—2012年1月本院乳腺甲状腺外科收治的82例女性乳腺癌患者,皆行乳腺癌改良根治术。以随机摇号器法将其随机分为: TAC方案联合金龙胶囊组(Ⅰ组)42例, 单用TAC方案组(Ⅱ组)40例。另设对照组30例, 均为乳腺良性疾病术后患者。

患者入选标准:女性, 术后切口痊愈, 年龄28~65岁, Karnofsky评分>70分, 心电图及血常规无异常, 无明显心、肺、肝、肾等器官功能异常, 无明显远处转移, 无免疫系统疾病, 3月内未使用影响免疫功能的药物, 经术后病理学检查证实为ⅡB~ⅢA期乳腺癌。两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$), 见表1。本研究由内蒙古医科大学附属医院伦理委员会批准。

表1 乳腺癌患者一般资料(例)

Table1 Patients' general information (n)

Groups	n (cases)	Age (years)	Pathological type		Clinical stage	
			Invasive ductal carcinoma	Medullary carcinoma	Ⅱ B	Ⅲ A
Ⅰ	42	28-64	40	2	26	16
Ⅱ	40	30-65	38	2	25	15
P		>0.05	>0.05		>0.05	

Notes: tumor stage according to the AJCC breast cancer staging(The 6th edition, 2002):Group Ⅰ : received combined TAC chemotherapy and Jinlong Capsules;Group Ⅱ :treated with TAC chemotherapy alone

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 Ⅰ组与Ⅱ组均于术后1周行TAC方案化疗。TAC方案为:多西他赛75 mg/ m², 静脉滴注, dl; 表柔吡星40 mg/m², 静脉滴注, dl;环磷酰胺500 mg/m², 静脉滴注, dl。Ⅰ组患者于首次化疗开始时口服金龙胶囊, 每天3次, 每次4粒, 共2月。两组均以21天为1周期, 化疗2周期后评价免疫功能指标。化疗期间禁止使用其他抗肿瘤药及免疫增强剂(如干扰素、IL-2等)。两组化疗时常

表2 乳腺癌患者化疗前Ⅰ、Ⅱ和对照组间免疫指标比较(̄x±s)

Table2 Comparison of immunity indexes among group Ⅰ, group Ⅱ and control group before chemotherapy(̄x±s)

Groups	n(cases)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
Group Ⅰ	42	39.31±2.69	24.34±2.22	1.63±0.17	12.43±2.58	2.18±0.55	1.72±0.34
Group Ⅱ	40	38.39±2.37	23.89±2.30	1.63±0.25	12.94±2.29	2.34±0.51	1.80±0.28
Control	30	41.66±3.86	23.86±1.78	1.75±0.18	13.87±2.35	2.55±0.46	1.90±0.32
F		10.957	0.595	4.005	3.114	4.570	3.007
P		0.000	0.553	0.021	0.048	0.012	0.050

规予以止吐等对症处理, 共化疗6周期。

1.2.2 观察指标 分别于化疗前1天及化疗两周期后1周内空腹抽取外周静脉血, 检测下列指标:(1)免疫球蛋白IgG, IgA, IgM; (2)T淋巴细胞亚群(EPICSXL-4CIR型流式细胞仪), 均采用复管检测。研究期间, 对患者的自觉症状及体征、血常规、肝肾功能进行监测, 因各种原因停药及严重并发症者排除出本研究。

1.3 统计学方法

所有数据均采用IBM SPSS19.0统计软件进行统计学处理, 计量资料以(̄x±s)表示, 化疗前Ⅰ、Ⅱ、对照组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用LSD检验, 化疗后组间比较采用t检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P\leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床观察

两组患者在服用金龙胶囊及化疗过程中, 无严重不良反应发生, 无失访、停药者。

2.2 化疗前后各免疫指标比较结果

化疗前Ⅰ、Ⅱ组CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM均低于对照组($P<0.05$), CD8⁺略高于对照组, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表2。Ⅰ、Ⅱ组化疗前各项免疫指标差异无统计学意义($P>0.05$), 见表3。两周期化疗后Ⅰ组CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM均明显高于Ⅱ组($P<0.05$), 见表4。Ⅰ组化疗后CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM均明显高于化疗前($P<0.05$), 见表5。Ⅱ组化疗后各项指标与化疗前无明显差异($P>0.05$), 见表6。

3 讨论

乳腺癌患者术后免疫功能处于低下状态, 可增加感染和肿瘤复发的危险^[1]。机体抗肿瘤免疫机制以细胞免疫为主, 特别是T细胞在抗肿瘤免疫过程中起重要作用, 其主要包括CD4⁺, CD8⁺细胞。CD4⁺亚群辅助或诱导B淋巴细胞的体液免

表3 乳腺癌患者化疗前 I、II、对照组间组免疫指标两两比较 (P值)

Table3 Multiple comparisons of immunity indexes among group I, group II and control group before chemotherapy(P)

Multiple Comparisons	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
I : II	0.160	0.351	0.947	0.339	0.165	0.230
I : Control	0.001	0.358	0.012	0.014	0.003	0.016
II : Control	0.000	0.955	0.015	0.016	0.009	0.019

表4 乳腺癌患者化疗后 I、II 组间免疫指标比较 (x̄±s)

Table4 Comparison of immunity indexes among group I and group II after chemotherapy(x̄±s)

Groups	n(cases)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
Group I	42	42.20±2.13	23.41±2.34	1.82±0.19	14.14±2.30	2.52±0.48	1.96±0.34
Group II	40	38.11±2.30	23.64±2.48	1.64±0.26	12.59±2.29	2.26±0.48	1.80±0.30
t		8.353	-0.424	3.610	3.056	2.451	2.138
P		0.000	0.673	0.001	0.003	0.016	0.036

表5 I 组乳腺癌患者化疗前后免疫指标比较 (x̄±s)

Table5 comparison of immunity indexes of group I before and after chemotherapy(x̄±s)

Items	n(cases)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
Pre-chemotherapy	42	39.31±2.69	24.34±2.22	1.63±0.17	12.43±2.58	2.18±0.55	1.72±0.34
Post-chemotherapy	42	42.20±2.13	23.41±2.34	1.82±0.19	14.14±2.30	2.52±0.48	1.96±0.34
t		-8.342	1.847	-5.082	-3.297	-6.842	-8.189
P		0.000	0.072	0.000	0.002	0.000	0.000

表6 II 组乳腺癌患者化疗前后免疫指标比较 (x̄±s)

Table6 comparison of immunity indexes of group II before and after chemotherapy(x̄±s)

Items	n(cases)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
Pre-chemotherapy	40	38.39±2.37	23.89±2.30	1.63±0.25	12.94±2.29	2.34±0.51	1.80±0.28
Post-chemotherapy	40	38.11±2.30	23.64±2.48	1.64±0.26	12.59±2.29	2.26±0.48	1.80±0.30
t		2.200	1.710	-0.740	0.694	1.772	0.017
P		0.054	0.095	0.464	0.492	0.084	0.987

疫过程，CD8⁺亚群可抑制B淋巴细胞的免疫应答，并且有细胞毒作用，两者之比约为1.2~2左右，是反映机体免疫平衡的重要指标^[2]。体液免疫功能的改善对防止放、化疗对机体的不利影响亦有积极意义^[3]，体液免疫可通过刺激单核巨噬系统提高宿主对癌细胞的特异性免疫反应。

本研究显示，乳腺癌患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM比值均显著低于对照组(P<0.05)。患者免疫功能下降，T淋巴细胞亚群分布异常，说明乳腺癌患者免疫水平确实受到了抑制。机体免疫功能低下或者肿瘤细胞变异产生的免疫逃避，是肿瘤发生和发展的必要条件，而肿瘤的发展又会抑制机体的免疫功能，因此，机体的免疫功能状态对肿瘤的发展和预后具有重要的作用^[4]。

金龙胶囊可扶正培土、活血化瘀、软坚散结、解毒消肿^[5]。其直接作用于细胞的核酸，影响细胞的代谢，损伤DNA，促进细胞凋亡的发生;能减轻化疗不良反应，保护骨髓，提高化疗疗效;同时增强T细胞和B细胞的增殖能力，对人体有免疫双向调节作用^[6]，并可通过刺激机体免疫系统抑制肿瘤的生长。本研究结果显示金龙胶囊使CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞上调，但对CD8⁺无明显影响。金

龙胶囊主要作用机制为:（1）阻滞肿瘤细胞有丝分裂^[7]；（2）抑制新生血管生成^[8-9]；（3）影响细胞代谢^[10]；（4）诱导细胞分化^[11]。本研究中金龙胶囊亦使体液免疫指标IgG、IgA、IgM显著增高，提示其在抗肿瘤免疫治疗中可显著促进胸腺体液反应，通过刺激单核巨噬系统提高宿主对癌细胞的特异性免疫反应。

现已证实，机体以T淋巴细胞为中心的细胞免疫功能的状态直接影响着肿瘤的发生、发展及预后，乳腺癌改良根治术后辅助化疗可延长无病生存期，降低死亡率，短期化疗对机体免疫功能指标无明显影响，本研究II组两周期化疗后各项指标与化疗前无明显差异（P>0.05）亦说明这一点。分析原因可能为：一方面化疗直接杀伤机体正常细胞，必然会抑制机体的免疫功能；另一方面有效的化疗也会使肿瘤细胞大量坏死，患者体内瘤负荷明显减少，由肿瘤细胞产生的免疫抑制因子也会同时减少，从而导致原来被抑制的免疫功能有所改善^[12]。

本研究中合并使用了金龙胶囊的术后化疗患者（I组），CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM均明显高于化疗前(P<0.05)；提示患者免疫功能明显

恢复。化疗后Ⅰ组的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM亦明显高于Ⅱ组，表明金龙胶囊对改善乳腺癌术后化疗患者机体免疫抑制、纠正免疫调节功能紊乱状态和增强机体细胞免疫功能和体液免疫功能有独特的积极作用。

陈建祥^[5]、杨光伟^[13]、韩飞等^[14]研究亦表明在恶性肿瘤放疗过程中并用金龙胶囊能增强机体免疫功能，促进肿瘤消退，改善患者生活质量，且不增加骨髓抑制。钟豪^[15]、孙浩^[16]、李鹏^[17]、林洪生^[18]等分别通过观察金龙胶囊辅助化疗对晚期非小细胞肺癌、结直肠癌肝转移和胃癌患者的CD4⁺/CD8⁺细胞活性的影响，证明金龙胶囊能增强患者的细胞免疫功能，具有增效减毒的作用，可作为化疗的辅助治疗药物。

综上金龙胶囊联合化疗治疗乳腺癌可辅助杀伤肿瘤细胞，增强患者的免疫功能，值得我们进一步研究。

参考文献:

[1] Arriagada R, L  MG. Adjuvant radiotherapy in breast cancer--the treatment of lymph node areas[J]. Acta Oncol,2000,39(3):295-305.

[2] Liu MF, Yang CY, Chao SC, *et al.* Distribution of double-negative (CD4- CD8-,DN) T subsets in blood and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol,1999,18(3): 227-31.

[3] Tang Y,Li R,Tian W,*et al.* Effects of postoperative immune enteral nutrient on immune function in patients with gastrointestinal cancer[J]. Jun Yi Jin Xiu Xue Yuan Xue Bao, 2001,22(3):177-9.[唐云,李荣,田文,等.免疫肠内营养支持对胃肠道肿瘤患者术后的作用[J].军医进修学院学报,2001,22(3):177-9.]

[4] Sun L,Wen JT, Liu HH, *et al.* Detection of T lymphocyte subset and NK cell in peripheral blood of the patients with breast cancer[J]. Xian Dai Zhong Liu Yi Xue, 2006,14(9):1069-71.[孙林,温江涛,刘海红,等.乳腺癌患者外周血T淋巴细胞及NK细胞的检测及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2006,14(9):1069-71.]

[5] Chen JX,Zhang HW. The clinical observation on the radio-chemotherapy combined with JLC in treatment of malignant tumors[J]. Zhejiang Yi Xue, 2007,29(7):650-2.[陈建祥,张鸿未.放化疗联合金龙胶囊治疗恶性肿瘤临床疗效观察[J].浙江医学,2007,29(7):650-2.]

[6] Jia LQ,Li X, Wan DG, *et al.* The effectiveness of two-way immune modulation of Jinlong Capsules in SARS patients [J]. Beijing Yi Xue, 2005,27(9):550-2.[贾立群,李学,万冬桂,等.金龙胶囊的免疫双向调节作用[J].北京医学,2005,27(9):550-2.]

[7] Zhao DM, Shi YJ, Guan DC, *et al.* The mechanisms of inhibitory effect of Jin Long Capsules on human leukemia cells[J]. Zhongguo Yi Xue Xue Bao, 2002,17(6):346-8.[赵冬梅,石永进,关大创,等.“金龙胶囊”抑制HL-60细胞生长并诱导细胞凋亡[J].中国医学学报,2002,17(6):346-8.]

[8] Liu YQ,Gao J,Li JS, *et al.* The effects and the mechenism of fresh TCM recipe on tumor recurrence and metastasis[J]. Beijing Yi

Xue, 2005,27(9):554-7.[刘玉琴,高进,李建生.金龙胶囊抗肿瘤复发、转移的实验研究[J].北京医学,2005,27(9):554-7.]

[9] Li JS.Research progress in fresh TCM recipe in anti-angiogenesis[J].Shou Du Yi Yao, 2011,18:55-6.[李建生.现代鲜药抗肿瘤血管生成的研究进展[J].首都医药,2011,18:55-6.]

[10] Gao YM. Proteomics and fresh TCM recipe-The evaluation of Jinlong capsule listing after 10 years[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang,2008,35(7):415-8.[高益民.蛋白质组学与中药鲜动物药研究—金龙胶囊上市10年后评价[J].中国肿瘤临床,2008,35(7):415-8.]

[11] Liu YQ,Gao J,Gu B,*et al.* Observation of the differentiation induction effects of Jinlong Capsule (JLC) on tumor cells[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang,2004,31(7):380-3.[刘玉琴,高进,顾蓓,等.金龙胶囊(JLC)对肿瘤细胞诱导分化作用的研究[J].中国肿瘤临床, 2004,31(7):380-3.]

[12] Zhao MX,Yin XZ,Pu ZT,*et al.* Effect of preoperative short-term CAF chemotherapy on immune function in patients with breast cancer[J]. Zhongguo Yi Yao Dao Bao, 2007,4(2):39-41.[赵明勋,尹学哲,朴载天.术前短期CAF化疗对乳腺癌围手术期免疫功能影响的实验研究[J].中国医药导报,2007,4(2):39-41.]

[13] Yang GW,Gao SR,Qin Q,*et al.* Clinical efficacy of Jin-Long capsule combined with radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang, 2002,29(7):529,532. [杨光伟,高时荣,覃强,等.金龙胶囊合并放射治疗鼻咽癌的临床观察[J].中国肿瘤临床,2002,29(7):529,532.]

[14] Han F,Zhang JD,Shao ZY,*et al.* Effects of concurrent chemradiotherapy combined with Jinlong capsules for patients with advanced nasopharyngeal squamous carcinoma[J]. Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi,2010,17(2):138-9.[韩飞,张建东,邵震宇.同步放化疗联合金龙胶囊治疗中晚期鼻咽癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(2):138-9.]

[15] Zhong H,He SZ,Xiong SZ,*et al.* Jinlong capsule combined with concurrent radiochemotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang Yu Kang Fu,2011,18(5):451-3.[钟豪,何少忠,熊士忠,等.金龙胶囊联合同步放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J].中国肿瘤临床与康复,2011,18(5):451-3.]

[16] Sun H,Zhou MC. Clinical observation of Jinlong capsule combined with chemotherapy in treatment of liver metastasis of colorectal caner[J]. Hebei Yi Ke Da Xue Xue Bao,2010,31(7):768-71.[孙浩,周明川.金龙胶囊联合化疗治疗结直肠癌肝转移的临床观察[J].河北医科大学学报,2010,31(7):768-71.]

[17] Li P,Zhou T,Ling Y, *et al.* The efficacy analysis of Golden Dragon capsule FOLFOX 4 regimen in advanced gastric cancer[J]. Zhong Wai Yi Liao,2012,31(1):1-2.[李鹏,周彤,凌杨.金龙胶囊联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的疗效分析[J].中外医疗,2012,31(1):1-2.]

[18] Lin HS,Sun GP,Qin FZ,*et al.* A randomized,double-blinded,drag-controlled and multicentre clinical trial of chemotherapy assisted with Jinlong capsule on gastric cancer[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2013,40(1):12-5.[林洪生,孙国平,秦凤展,等.金龙胶囊对胃癌化疗减毒的随机双盲、阳性对照多中心临床试验[J].肿瘤防治研究,2013,40(1):12-5.]