

斑蝥酸钠维生素 B6 注射液对青年乳腺癌术后化疗的影响

周锐,董慧明,黄建康,陈春春,彭德峰,朱金海,朱正志,崔振,王岩岩
(蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科,安徽 蚌埠 233000)

摘要:**目的** 观察斑蝥酸钠维生素 B6 注射液联合化疗对青年乳腺癌术后化疗患者的临床效果。**方法** 87 例患者按照随机数字表法分为对照组($n=42$)和观察组($n=45$)。观察组在对照组基础上联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液治疗。对比分析两组治疗前后血常规、肝肾功能、心电图、T 细胞亚群、自然杀伤(NK)细胞情况。**结果** 经治疗后,观察组的白细胞及血小板计数下降(11 例比 3 例)、肝功能异常患者所占比例(15 例比 6 例)均低于对照组,T 细胞亚群及 NK 细胞占比[(67.2 ± 8.5)%比(42.3 ± 5.9)%]高于对照组,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者中肾功能及心电图异常差异无统计学意义。**结论** 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液联合化疗治疗青年乳腺癌术后化疗患者,可以降低骨髓抑制发生率,改善肝功能,提高患者的免疫功能。

关键词:斑蝥酸钠维生素 B6;乳腺肿瘤;免疫功能;化疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.043

Effect of cantharis acid sodium vitamin B6 injection on youth postoperative chemotherapy patients with breast cancer

ZHOU Rui, DONG Huiming, HUANG Jiankang, CHEN Chunchun,
PENG Defeng, ZHU Jinhai, ZHU Zhengzhi, CUI Zhen, WANG Yanyan
(Department of Oncological Surgery, The First Affiliated Hospital
of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of cantharis acid sodium vitamin B6 injection combined with chemotherapy on youth postoperative patients with breast cancer. **Methods** 87 patients were randomly divided into the control group ($n=42$) and observation group ($n=45$) according to random number table method. The observation group received cantharis acid sodium vitamin B6

基金项目:安徽省高等学校自然科学基金(KJ2015B097by)

挽救患儿生命,尽量减少并发症及后遗症的发生。

参考文献

- [1] 王春因. 小儿误服苯乙哌啶中毒的抢救和护理体会[J]. 中外医学研究, 2016, 14(29): 77-79.
- [2] 赵新春. 小儿复方地芬诺酯中毒 50 例临床分析[J]. 中国社区医师, 2016, 32(8): 50-51.
- [3] SWEATMAN SS, Martindale. The Complete Drug Reference[M]. 34th Ed London Pharmaceutical Press, 2005: 2013-2014.
- [4] 朱周桦. 小儿复方苯乙哌啶中毒的救治体会[J]. 儿科药学杂志, 2011, 17(6): 61-62.
- [5] 李春艳, 刘飞, 王峰, 等. 纳络酮救治 57 例复方地芬诺酯中毒的临床分析[J]. 中华全科医学, 2008, 6(10): 1041-1042.
- [6] 孙爱玲, 王岩黎. 纳络酮抢救复方苯乙哌啶中毒 64 例体会[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(9): 716-717.
- [7] 张亚浩. 以呼吸抑制为主要表现的小儿药物中毒 16 例分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(5): 456-457.
- [8] 王岁九, 吴玉琴. 小儿复方苯乙哌啶中毒 65 例临床分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34(9): 951-952.
- [9] 刘勇. 血液灌流治疗急性重度药物中毒的效果观察[J]. 临床合理用药, 2017, 10(2A): 102-103.
- [10] 刘琳. 血液灌流治疗急性重症中毒疗效观察[J]. 中国血液净化, 2002, 1(8): 51-52.
- [11] 王卫平 主编. 儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 259.
- [12] 娄亚丽, 赵淑玉, 安玉林, 等. 复方苯乙哌啶中毒致迁延性昏迷 1 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(4): 328.
- [13] 陈锐, 丘伟. 儿童急性中毒病因分析及预防[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(1): 14-15.
- [14] 肖和贤. 幼儿误服中毒的原因分析与预防策略[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(6): 674-675.
- [15] 王玉亭. 小儿误服毒物 56 例临床分析及防范措施[J]. 中国医药指南, 2012, 10(36): 147-148.
- [16] 陈付哲, 潘家华, 张慧芳, 等. 2006—2011 年安徽省立医院儿科住院患儿病死率及病死原因分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(2): 263-265.

(收稿日期: 2017-01-16, 修回日期: 2017-04-22)

injection on the basis of the control group. Comparison of the blood routine, liver and kidney function, electrocardiogram (ECG), T cell subsets and natural killer (NK) cells of the two groups before and after treatment were analyzed. **Results** After treatment, the observation group of the proportion of patients with decreasing of blood cell and platelet count (11 vs. 3) and abnormal liver function (15 vs. 6) were lower than the control group. T cell subsets and NK cells [(67.2 ± 8.5)% vs. (42.3 ± 5.9)%] proportion was higher than the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The abnormal ECG and renal function between the two groups had no statistical significance. **Conclusion** Cantharis acid sodium vitamin B6 injection combined with chemotherapy can reduce the incidence of bone marrow suppression, improve liver function and the immune function on youth postoperative patients with breast cancer.

Key words: Cantharis acid sodium vitamin B6; Breast tumor; Immune function; Chemotherapy

乳腺癌的发病率不断上升,而且发病年龄有年轻趋势。近年来,越来越多的青年乳腺癌患者(目前,国际上对青年乳腺癌的年龄定义尚不统一,综合国内外文献,本文界定为≤35岁^[1])被发现,研究认为其生物学行为特殊,具有更高的侵袭性,术后复发率较高,预后较差^[2-3]。乳腺癌患者术后一般都会进行化疗,但化疗对患者产生的副作用很大,如骨髓抑制、肝肾及心脏毒性等,而且影响患者的免疫功能,因此如何减少化疗的不良反应,改善免疫功能受损又是癌症治疗的一项重要问题^[4]。斑蝥酸钠维生素 B6 注射液是一种抗肿瘤的中成药,文献报道其除去抗肿瘤作用外,还可以减轻化疗的不良反应,改善肝功能,提高免疫力,改善患者生活质量,但在乳腺癌患者中鲜有研究。本文将确诊的 87 例青年乳腺癌术后化疗患者按照随机数字表法分为两组,观察组使用斑蝥酸钠维生素 B6 注射液,进行比较研究,结果现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 5 月至 2015 年 12 月在蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科进行手术,术后接受化疗的青年乳腺癌患者 87 例为研究对象,纳入标准:(1)患者均为原发性,术前未行新辅助放化疗,术前检查未发现远处转移,手术治疗后病理明确诊断为浸润性乳腺癌,临床资料完整;(2)TNM 分期为Ⅱ~Ⅲ期;(3)化疗前血常规、肝肾功能及心电图检测结果均正常,无明显化疗禁忌证;(4)患者预计生存时间>6个月;(5)卡氏评分≥70分;(6)无严重器质性或功能性疾病;(7)愿意配合治疗、观察和各项检查。受试药物过敏患者、哺乳期或妊娠期患者及精神病患者未纳入本研究中。本研究方案经医院伦理学委员会批准,入选患者均有患者本人及一位直系近亲属签署知情同意书。

将患者按照随机数字表法分为两组,观察组 45 例,均为女性,年龄范围为 22~35 岁,TNM 分期Ⅱ期 19 例、Ⅲ期 26 例,左侧乳腺 20 例、右侧乳腺 25 例,浸润性导管癌 43 例、浸润性小叶癌 2 例;对照组

42 例,均为女性,年龄范围为 26~35 岁,TNM 分期Ⅱ期 20 例、Ⅲ期 22 例,左侧乳腺 18 例、右侧乳腺 24 例,全部为浸润性导管癌。所有患者均为术后首次接受化疗,化疗方案根据病情为 TAC 或 AC-T。具体药物:多西他赛注射液 75 mg·m⁻²,第 1 天静脉滴注;盐酸表柔比星注射液,100 mg·m⁻²,第 1 天静脉滴注;环磷酰胺注射液 500 mg·m⁻²,第 1 天静脉滴注。化疗 21 d 为 1 个周期,观察组在此基础上联合应用斑蝥酸钠维生素 B6 注射液(贵州柏强制药有限公司,生产批号 2013051201) 0.5 mg 以 5% 的葡萄糖注射液 500 mL 稀释后静脉滴注,每天 1 次,21 d 为 1 个周期,共持续 6 个周期后统计疗效。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 观察指标

1.2.1 血常规 检测两组患者治疗前后的血常规,主要记录白细胞及血小板计数,并根据 WHO 的抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[5]评价血液学毒性的级别。

1.2.2 肝功能 检测两组患者治疗前后肝功能情况,主要记录天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶及总胆红素三者指标,并根据 WHO 的抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[5]评价肝功能各项指标损伤的程度。

1.2.3 肾功能 检测两组患者治疗前后肾功能情况,主要记录肌酐和尿素氮二项指标,并根据 WHO 的抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[5]评价肾功能各项指标损伤的程度。

1.2.4 心电图 评价两组患者治疗前后的心电图检查结果。对于化疗后出现的心律失常、T 波改变、ST-T 改变和传导阻滞等均记录为心电图异常。

1.2.5 细胞免疫功能 两组患者均于治疗前后采集清晨空腹抗凝血,应用流式细胞仪测定血液中 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和自然杀伤(NK)细胞占比。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 19.0 处理数据,计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不良反应发生情况比较 观察组患者的Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制发生率较对照组减少,且差异有统计学意义($\chi^2 = 4.772, P < 0.05$)。观察组患者的肝功能损伤发生率较对照组减少,且差异有统计学意义($\chi^2 = 5.943, P < 0.05$)。两组患者的肾损伤及心脏损害发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗后不良反应发生情况比较/例					
组别	例数	骨髓抑制 (Ⅲ、Ⅳ)	肝功能 损伤	肾功能 损伤	心脏 毒性
对照组	42	11	15	2	5
观察组	45	3	6	1	3
χ^2 值		4.772	5.943	0.004	0.224
P 值		0.029	0.0148	0.952	0.636

2.2 两组患者的细胞免疫功能比较 治疗前的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及NK细胞值,两组患者比较均差异无统计学意义($P > 0.05$);经治疗6个周期后,观察组患者的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及NK细胞值较治疗前明显提高,CD8⁺值较治疗前明显下降,均差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后与对照组相比,观察组各指标均差异有统计学意义;对照组患者的细胞免疫功能较治疗前均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

3 讨论

近年来,由于女性对自身健康问题的重视、影像检查技术的发展和进步、麦默通微创旋切的普及等

原因,发现的青年乳腺癌患者比例逐渐增多,其已成为一个不可忽视的患病人群。综合文献报道发现青年乳腺癌侵袭性强、转移能力强、腋窝淋巴结转移率高、临床病理分期偏晚、组织学分级高、ER阳性率低、CerbB-2阳性表达率高、无病生存期及总生存期短,预后远较中老年患者差。年龄轻为乳腺癌患者的不良预后因素,这在1998年的第6届国际乳腺癌辅助治疗会议上已首次确认。Han等^[6]研究显示,年龄<35岁乳腺癌患者中,年龄每下降1岁,死亡风险则增加5%。基于以上特点,积极探索青年乳腺癌诊治措施,具有重要的现实意义。

化疗是临床上综合治疗乳腺癌的一种重要手段,其疗效确切,但化疗药物在杀灭或抑制肿瘤细胞的同时也损伤机体正常组织细胞,产生骨髓抑制、肝肾损伤、恶心呕吐、免疫系统紊乱等诸多副作用,使一部分患者被迫中止化疗,不能坚持完成整个化疗周期,从而不利于改善预后。研究表明^[7]肿瘤的生长和转移与肿瘤微环境存在紧密联系,而肿瘤微环境与患者的免疫功能息息相关,患者免疫功能下降可促进肿瘤进展,造成不良预后。中药可通过对各类免疫细胞的调节来影响肿瘤微环境,从而起到增强抗肿瘤的效果。近年来随着对中医中药认识的加深,临床上中西医结合用药治疗肿瘤越来越普遍。文献报道^[8]中医药结合能减毒增效、延缓耐药,也能提高患者的依从性,加速患者体质恢复、提高患者生活质量、延长疾病进展时间。

斑蝥酸钠维生素B6注射液是由斑蝥酸钠和维生素B6配制而成的抗肿瘤注射剂,是一种临床上常用的抗癌药。其作用特点有:(1)通过多种途径发挥抗肿瘤作用:如减少癌细胞DNA、RNA的前体

表 2 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较/(% , $\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞
对照组	42					
治疗前		58.5 ± 8.0	24.3 ± 2.9	43.1 ± 5.0	0.62 ± 0.12	41.1 ± 5.2
治疗后		58.0 ± 7.7	23.6 ± 3.7	44.4 ± 4.5	0.59 ± 0.13	42.3 ± 5.9
<i>t</i> 值		0.39	1.94	1.49	1.39	1.27
<i>P</i> 值		0.72	0.06	0.15	0.18	0.23
观察组	45					
治疗前		58.2 ± 7.9	25.6 ± 2.9	42.5 ± 4.2	0.60 ± 0.12	40.2 ± 5.0
治疗后		67.3 ± 7.0 ^a	39.6 ± 5.0 ^a	29.8 ± 2.6 ^a	1.20 ± 0.22 ^a	67.2 ± 8.5 ^a
<i>t</i> 值		5.70	20.26	17.92	19.16	21.65
<i>P</i> 值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

注:与对照组治疗后相比较,^a $P < 0.05$

物摄入,抑制核酸的代谢;减少癌细胞对氨基酸的摄取,抑制蛋白质的合成;诱导肿瘤细胞的凋亡等。张萌等^[9]报道其可抑制人肝癌 HepG2 细胞的增殖,并诱导细胞发生凋亡及 G₀/G₁ 期阻滞。(2) 具有免疫调节作用,能刺激机体内巨噬细胞、淋巴细胞等产生白细胞介素,或改变 T 细胞亚群促进机体产生有效的抗肿瘤免疫应答,显著提高机体的免疫功能。魏素菊等^[10]通过体外实验研究发现,其能促进淋巴细胞分泌 IL-2,从而增强机体的免疫功能,减轻化疗副作用,提高化疗疗效。(3) 促进骨髓造血干细胞成熟和分化,促进边缘池粒细胞的释放,对白细胞有升高作用,能减轻放化疗对骨髓造血系统的毒性,对骨髓功能起到一定的保护作用^[11-12]。(4) 有一定的镇痛作用,可缓解不同程度的癌痛。

临床研究显示,斑蝥酸钠维生素 B6 注射液单药或联合化疗治疗肝癌、肺癌、宫颈癌等恶性肿瘤,均有提高疗效、降低不良反应等效果。梁永等^[13]单用其治疗晚期肝癌,发现可以减轻患者的临床症状、提高患者的生活质量和延长生存时间,而且不良反应较轻。潘玲等^[14]发现其可改善经射波刀治疗的非小细胞肺癌患者生活质量。蒋宏玲等^[15]用其联合同步放化疗治疗中晚期宫颈癌,结果发现能提高肿瘤完全缓解(CR)率,改善患者的生活质量,降低放化疗对患者的不良反应。本研究结果表明,观察组患者的Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制发生率为 6.67%,明显低于对照组的 26.19%,充分验证了斑蝥酸钠维生素 B6 注射液的升白细胞及骨髓保护功效;观察组患者的肝脏损伤发生率为 13.33%,明显低于对照组的 35.71%,也验证了斑蝥酸钠维生素 B6 注射液有改善肝功能的作用;观察组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及 NK 细胞增加,而 CD8⁺降低,与对照组比较,差异有统计学意义,提示两者联合治疗可提高患者的免疫功能。

综上所述,青年乳腺癌术后患者化疗时联合应用斑蝥酸钠维生素 B6 注射液,不仅不良反应减轻,还能改善免疫功能,有利于患者顺利的完成治疗,从而改善患者的生活质量,提高生存率,值得推广应用。

参考文献

- [1] 章颖,柳光宇. 年轻女性早期乳腺癌诊治进展[J]. 天津医药, 2016,44(4):408-411.
- [2] 梁秀清,周文斌,丁强,等. 青年乳腺癌及其分子亚型的临床特征分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2013,7(1):7-11. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.01.003.
- [3] FRANCIS PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients[J]. Breast,2011,20(4):297-302.
- [4] NICOLINI A,ROSSI G,FERRARI P,et al. Clinical and laboratory patterns during immune stimulation in hormone responsive metastatic breast cancer[J]. Biomed Pharmacother,2014,68(2):171-178.
- [5] 南克俊,赵新汉,肖菊香,等. 现代肿瘤内科治疗学[M]. 北京:世界图书出版公司,2003:2891-2892.
- [6] HAN W,KANG SY,KOREAN BREAST CANCER SOCIETY. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat,2010,119(1):193-200.
- [7] 司马义力·买买提尼牙孜,艾秀清,朱相露,等. 乳腺癌术后放化疗联合复方苦参注射液治疗对患者免疫功能及生存质量的影响[J]. 海南医学,2016,27(14):2283-2285.
- [8] 夏凡,李平,张梅. 晚期非小细胞肺癌的中西医结合药物治疗现状[J]. 安徽医药,2016,20(3):583-585.
- [9] 张萌,李胜超,乔治斌,等. 斑蝥酸钠维生素 B6 诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡及周期阻滞[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(23):216-219.
- [10] 魏素菊,苑素云,刘义冰. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液体外调节细胞因子的实验研究[J]. 现代肿瘤医学,2007,15(9):1226-1228.
- [11] 娄田田,杜娟,陈祥盛,等. 斑蝥素及衍生物抗肿瘤机制的研究进展[J]. 亚太传统医药,2012,8(10):205-207.
- [12] 盛蕾,李岩,陈建鹏. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(5):589-595.
- [13] 梁永,梁维朝,冯坚,等. 斑蝥酸钠维生素 B6 治疗晚期原发性肝癌的前瞻性单中心Ⅲ期临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复,2014,21(2):135-138.
- [14] 潘玲,宋策,张阳德,等. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液改善经射波刀治疗的非小细胞肺癌患者生活质量的研究[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(10):55-59.
- [15] 蒋宏玲,黄辉,刘美莲,等. 斑蝥酸钠维生素 B6 联合同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的观察[J]. 华夏医学,2014,27(6):89-92.

(收稿日期:2017-03-15,修回日期:2017-05-13)