

槐耳颗粒预防激素受体阴性乳腺癌患者复发转移的效果及随访情况*

李志华¹, 胡大水², 胡永春¹, 夏勇³, 金燕¹, 瞿伟⁴, 刘秋明¹

江西省南昌市第三医院¹乳腺科,²普外科,³临床试验机构办公室,⁴病理科(330009)

【摘要】 目的 观察槐耳颗粒预防激素受体阴性乳腺癌患者复发转移的临床疗效,为激素受体阴性乳腺癌患者术后辅助治疗寻找更多方法。方法 将358例激素受体阴性乳腺癌患者随机分为两组:观察组(服用槐耳颗粒)与对照组(不服用槐耳颗粒),观察两组患者的复发转移情况、无病生存率(DFS)、总生存率(OS)和乳腺癌相关的无复发生存时间(BCFI)等指标,对比两组服药1个月生活质量改善情况。结果 随访5年的复发转移患者,观察组35例(25.2%),对照组65例(29.7%),复发转移率差异无统计学意义($P=0.355$),但内脏转移率两组差异有统计学意义($P=0.045$),特别是观察组较对照组肝脏转移更少。5年的DFS、OS、BCFI,观察组患者较对照组均更好,观察组分别是72.7%、79.1%和79.4%,对照组分别是68%、69.4%和69.6% ($P>0.05$)。比较两组2年的复发转移率,观察组(7.91%)较对照组(22.37%)低,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组和对照组乳腺癌的无复发生存时间分别为(30.13±12.24)个月和(21.23±9.34)个月,两组差异有统计学意义($t=4.23, P<0.001$)。服药1个月后乳腺癌患者生活质量调查发现,存在“失眠、纳差、面色苍白或灰暗及胸闷气促乏力”等症状的病例百分比,观察组较对照组明显减少($P<0.001$)。结论 激素受体阴性的乳腺癌患者,在巩固期服用槐耳颗粒可有效地减少乳腺癌的短期复发转移,特别是内脏转移,延长患者的无复发生存时间,较快地改善患者的生活质量,长期服药可能疗效更好。槐耳颗粒可作为预防激素受体阴性乳腺癌复发转移的有效药物。

【关键词】 槐耳颗粒; 乳腺癌; 激素受体阴性; 复发转移

激素受体阴性乳腺癌约占乳腺癌患者总数的35%,由于缺乏有效的内分泌治疗,术后复发转移率较激素受体阳性患者明显更高,且多发生在术后1~2年内。槐耳颗粒是单方中药成分的抗肿瘤药,其抗癌成份是槐耳多糖蛋白(PS2T)。多项研究表明,槐耳颗粒具有抑制肿瘤生长、诱导肿瘤细胞凋亡和提高肿瘤患者自身免疫力等作用^[1-3]。本研究主要探讨槐耳颗粒预防激素受体阴性乳腺癌患者复发转移的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009年1月至2010年6月期间南昌市第三医院新收治可手术的乳腺癌患者1218例,均经病理证实为浸润性乳腺癌,在尊重患者意愿的前提下按照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2007版)》^[4]的推荐进行手术、化疗、放疗等综合性治疗。采用免疫组化检测乳腺癌组织激素受体(ER和PR)、人表皮生长因子受体-2(HER-2)和肿瘤增殖指数Ki-67,将激素受体阴性且临床资料完整的358例女性乳腺癌患者纳入本研究。

1.2 临床分组 358例激素受体阴性乳腺癌患者随机分为两组,观察组139例,乳腺癌手术及化疗完成后1周开始予槐耳颗粒(江苏盖天力药业公司,批准文号:国药准字Z-20000109号)治疗。该药物的服用

方法为口服,20g/次,3次/d,1.5个月为1个疗程,至少完成2个疗程;对照组219例,不予以槐耳颗粒治疗。两组一般情况对比,基线一致,见表1。

1.3 随访方式及内容 采用门诊复诊+电话回访相结合的方式,术后2年内每3个月复查1次,2~5年每半年1次,随访期限为患者复发、死亡或术后满5年。随访内容包括患者的生存状态、生活质量、专科医师体格检查和相关的辅助检查(每3个月复查血液分析、肝肾功能、对侧乳房彩超、腹部、盆腔B超,每12个月复查肿瘤常规、ECT和胸部CT平扫)。

1.4 临床观察指标 比较两组复发转移率、无病生存率(DFS)、总生存率(OS)、乳腺癌相关无复发生存时间(BCFI)及患者服药1个月后的生活质量(睡眠、食欲、面色、胸闷气促乏力等症状)。

1.5 统计学方法 选择SPSS Statistics 19.0统计软件进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 、中位数等描述性分析,组间比较采用 t 检验;计数资料采用构成比、率表示,组间比较 χ^2 检验;Kaplan-Meier曲线分析各组的生存率,采用Log-rank检验各组间生存率是否存在统计学差异。

2 结果

2.1 复发转移情况 观察组有25例患者死亡,包括其他原因死亡3例。5年随访期内,复发转移35例(25.2%),其中局部胸壁和区域淋巴结9例,骨转移12例,内脏转移14例,包括肝转移3例,肺转移5例,

*国家自然科学基金资助项目(编号:81260389),江西省卫生厅中医处项目(编号:2010A142)

表1 两组乳腺癌患者临床资料对照分析 例

项目	观察组	对照组	P 值
年龄[($\bar{x} \pm s$)岁]	47.2 ± 8.8	47.5 ± 9.1	0.70
月经状态			0.97
绝经前	68	115	
绝经后	61	104	
手术方式*			0.82
保乳术	15	23	
乳房切除术	124	206	
病理类型			0.42
浸润性导管癌	92	156	
其他类型	45	63	
分期			0.56
I期~IIa期	41	71	
IIb期~III期	98	148	
病理分级**			0.243
I	5	15	
II	34	59	
III	53	82	
淋巴结转移			0.78
0	35	58	
0~4	62	97	
4~10	31	46	
10~	11	18	
化疗			0.54
是	108	176	
否	31	43	
放疗			0.46
是	53	76	
否	86	143	
HER-2***			0.91
阴性	108	169	
阳性	31	50	

*保乳术和乳房切除术均行腋窝淋巴结清扫术; **病理组织学分级只对浸润性导管; ***采用免疫组化检测HER-2表达,(++)为阳性。均未行曲妥单抗靶向治疗

颅内转移1例,多脏器转移5例。对照组有65例患者死亡,包括其他原因死亡5例。5年随访期内,复发转移65例(29.7%),其中局部胸壁和区域淋巴结11例,骨转移15例,内脏转移39例,包括肝转移13例,肺转移11例,颅内转移1例,多脏器转移14例。

两组5年的复发转移率差异无统计学意义($P = 0.355$),但内脏转移率差异有统计学意义($P = 0.045$),特别是观察组较对照组肝脏转移更少。

2.2 乳腺癌患者5年的DFS、OS、BCFI分析 5年的预后随访发现,Kaplan - Meier 曲线分析乳腺癌患者的DFS、OS、BCFI,观察组分别是72.7%、79.1%和79.4%,对照组分别是68.0%、69.4%和69.6%,Log - rank 检验两组在DFS、OS、BCFI均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图1~3。

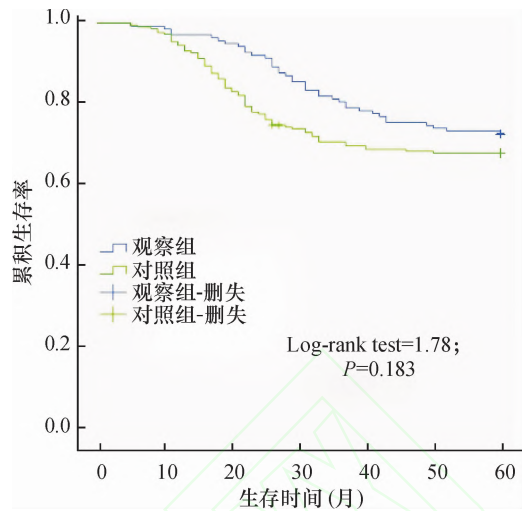


图1 两组 DFS

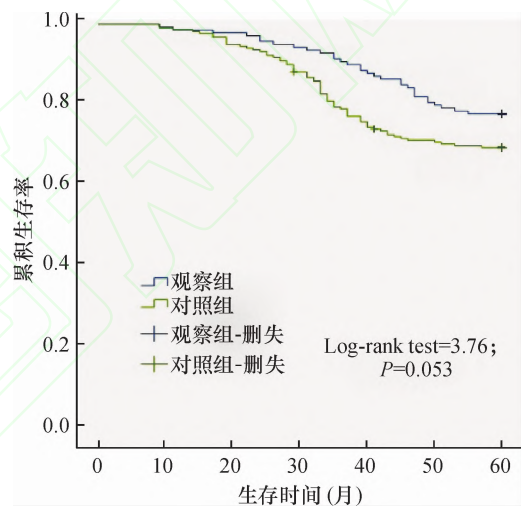


图2 两组 OS

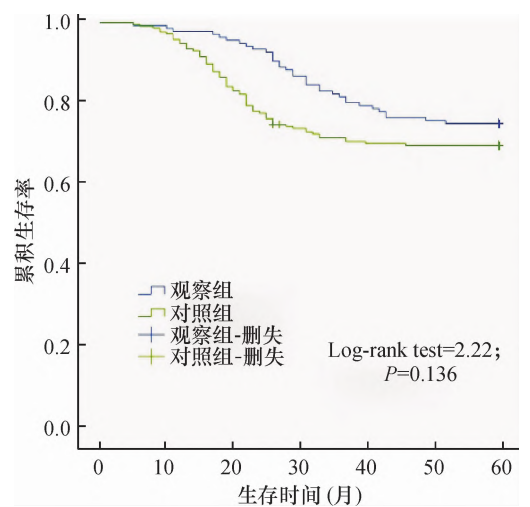


图3 两组 BCFI

2.3 乳腺癌患者短期复发生存和无复发生存时间 2年内观察组和对照组乳腺癌的DFS和BCFI均有较大差异,两组2年的复发转移率分别为7.91%(11/139)和22.37%(49/219),差异有统计意义($\chi^2 = 12.75, P < 0.001$);观察组和对照组乳腺癌的无复发生存时间分

别为(30.13 ± 12.24)个月(95% CI:26.33 ~ 34.00)和(21.23 ± 9.34)个月(95% CI:19.08 ~ 23.48),差异有统计学意义($t = 4.23, P < 0.001$)。

2.4 乳腺癌患者服药1个月后生活质量比较 两组患者在完成手术、化疗、放疗等综合治疗后,绝大多数患者均存在“失眠、纳差、面色苍白或灰暗及胸闷气促乏力”等症状,比较两组存在上述不适情况的病例百分比上,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但观察组在服药后1个月,存在上述不适情况的病例数明显减少,好于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组乳腺癌患者服药1个月后生活质量比较 例

症状	观察组(n=139)			对照组(n=219)			P值*
	服药前	服药后	差额	服药前	服药后	差额	
失眠	85	9	76	141	89	52	<0.001
纳差	78	11	67	119	68	51	<0.001
面色差	118	17	101	203	158	45	<0.001
胸闷气促乏力	97	26	71	187	139	48	<0.001

*P值为观察组和对照组在不适情况的病例数差额百分比的比较

3 讨论

乳腺癌是目前女性最常见的恶性肿瘤,包括手术、化疗、内分泌治疗、放疗、靶向治疗和中医药治疗等综合手段的合理应用,是降低乳腺癌复发转移,特别是两年内短期复发转移的有效途径。激素受体阳性的乳腺癌给予他莫西芬内分泌治疗,可有效提高无病生存率和总生存率,对于绝经后的妇女起始使用芳香化酶抑制剂(AI)内可更有效地降低乳腺癌患者2年的复发转移率^[5]。最新的研究表明,氟维司群应用于对他莫西芬耐药的绝经后转移乳腺癌患者,可以在AI的基础上取得更好疗效^[6-7]。而对于激素受体阴性乳腺癌内分泌治疗不敏感,如何选择有效的药物控制肿瘤的短期复发,是值得认真思考的难题。

中医是中华民族的瑰宝,中医药治疗恶性肿瘤历史悠久,但由于中医药的药物成分复杂,临床应用受到的干扰因素较多,缺乏良好的循证医学依据,导致中医药在国际上的应用和推广受到了限制^[8]。槐耳颗粒是槐耳菌质的提取物,药物成分相对单一,主要抗癌成分为多糖蛋白,由于其疗效确切且稳定,被广泛应用于肝癌、肺癌、乳腺癌等的辅助治疗中^[9-11]。药理学研究提示,槐耳有影响血管内皮细胞增殖、迁移、附壁的能力^[12],胡保全等^[13]研究发现槐耳浸膏对乳腺癌干细胞SUM-159具有一定的抑制和杀伤作用。袁鹏等^[14]研究提示槐耳浸膏可抑制人乳腺癌细胞MCF-7移植瘤生长,延长生存期,这些均是槐耳颗粒预防乳腺癌复发转移的基础。我们采用回顾性队列研究的方法,探讨槐耳颗粒预防激素受体阴性乳腺癌患者复发转移的临床疗效。本研究发现,激素受体阴性的乳腺癌在巩固期服用槐耳颗粒3~6个月,5年的随访发现DFS、OS和BCFI观察组与对

照组差异无统计学意义,但可以看到观察组的无复发生存时间较对照组延长了。5年复发转移率观察组与对照组,差异无统计学意义,但内脏转移率观察组明显低于对照组,特别是肝脏转移率差异更明显。这说明激素受体阴性的乳腺癌在巩固期服用槐耳颗粒可有效地减少乳腺癌内脏转移,特别是肝脏转移。本研究还发现,2年复发转移率观察组明显优于对照组(7.91% vs 22.37%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。这和前期研究结论相似^[15],巩固期服用槐耳颗粒3~6个月,可降低早期乳腺癌短期复发转移率。ATLAS和aTTom临床试验的长期随访研究证实,延长他莫西芬内分泌治疗时间(5~10年)可降低乳腺癌患者的复发转移风险,提高肿瘤的无病生存率^[16]。这样我们是否可以推测,增加槐耳颗粒的服药持续时间,可能进一步预防肿瘤的复发转移,提高肿瘤的DFS,此项研究正在进行中。

当前,中医药治疗恶性肿瘤重要方面是改善患者综合治疗期间的症状及体力状况,减轻毒副反应,提高患者的生活质量。本研究显示槐耳颗粒可明显减少患者在完成手术、化疗、放疗等综合治疗后的存在“失眠、纳差、面色苍白或灰暗及胸闷气促乏力”等症状,提高患者的生活质量,前期很多文献都有类似的结论^[17-18]。

综上所述,激素受体阴性的乳腺癌患者,在巩固期服用槐耳颗粒可有效地减少乳腺癌的短期复发转移,特别是内脏转移,延长肿瘤的无复发生存时间,较快地改善患者的生活质量,长期服药可能疗效更好。因此,槐耳颗粒可作为预防激素受体阴性乳腺癌复发转移的有效药物。

参考文献

- [1] 代佑果, 寸英丽. 槐耳颗粒联合化疗对乳腺癌患者细胞免疫功能的影响[J]. 现代肿瘤学, 2007, 15(10): 1438-1439.
- [2] Wang X, Zhang N, Huo Q, et al. Anti-angiogenic and antitumor activities of Huaier aqueous extract [J]. Oncol Rep, 2012, 28(4): 1167-1175.
- [3] Wang X, Zhang N, Huo Q, et al. Huaier aqueous extract suppresses human breast cancer cell proliferation through inhibition of estrogen receptor α signaling [J]. Int J Oncol, 2013, 43(1): 321-328.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2007版) [J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(5): 410-428.
- [5] Schiavon G, Smith IE. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(2): 206.
- [6] Xu B, Jiang Z, Shao Z, et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial [J]. Cancer Chemother, 2011, 67(1): 223-230.
- [7] Mello CA, Chinen LT, DA Silva SC, et al. Prolonged time to progression with Fulvestrant for metastatic breast cancer [J]. Med Oncol, 2010, 28(2): 416-419.
- [8] 周启东, 田德茂. 基层中医医院中医药发展现状的思考 [J]. 河北联合大学学报: 医学版, 2012, 14(1): 113-114.
- [9] Song X, Li Y, Zhang H, et al. The anticancer effect of Huaier

- (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(1): 12-21.
- [10] 李思维, 邹立勇, 尹宜发. 槐耳颗粒在肿瘤临床中的应用[J]. *中国肿瘤*, 2005, 14(10): 698-700.
- [11] 张玉宝, 张国强, 王劲松, 等. 槐耳颗粒在乳腺癌综合治疗中的作用及其机制[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2004, 11(6): 37-40.
- [12] 许戈良, 葵卫东, 马金良, 等. 槐耳清膏体外抑制血管生成的实验研究[J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(12): 1410-1412.
- [13] 胡保全, 唐鹏, 齐晓伟, 等. 槐耳清膏对乳腺癌细胞系 SUM-159 细胞干性特征的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(11): 1107-1110.
- [14] 袁鹏, 黄韬, 田元, 等. 金克对乳腺癌裸鼠移植瘤模型生长转移和凋亡的影响[J]. *中国肿瘤*, 2007, 16(5): 348-350.
- [15] 关若丹, 郑远, 陈前军, 等. 槐耳颗粒防治可手术乳腺癌短期复发转移的回顾性队列研究[J]. *广东医学*, 2011, 32(11): 1490-1492.
- [16] Pagani O, Gelber S, Colleoni M, et al. Impact of SERMadherence on treatment effect: International Breast Cancer Study Group Trials 13-93 and 14-93 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 142(2): 455-459.
- [17] 田平, 宣小山, 冯爱武, 等. 槐耳颗粒在乳腺癌综合治疗中的作用及机制[J]. *中国社区医师*, 2015, 31(4): 90, 92.
- [18] 张建国, 李洋, 王冰, 等. 槐耳颗粒在三阴乳腺癌术后辅助治疗中的临床应用[J]. *牡丹江医学院学报*, 2014, 35(5): 62-63.
- (收稿日期:2015-08-13 编辑:朱绍煜)

主动脉球囊反搏辅助下成功救治心室颤动电风暴 1 例

池锐彬, 赖小梅, 周卉芬, 刘力新

南方医科大学附属小榄医院重症医学科(广东中山 528415)

患者,男,46岁,因胸痛、心悸1h于2014年5月14日到我院急诊科就诊。诊治过程中患者突发神志不清,心电监护提示心室颤动(室颤),即予胸外心脏按压,先后给予200J双相电除颤3次,并气管插管、呼吸机辅助呼吸、静脉滴注胺碘酮抗心律失常,约10min后患者恢复窦性心律,血压90/60mmHg,心率180次/min,拟“心肺复苏术后、急性心肌梗死?”收入ICU。入院体格检查:脉搏110次/min,呼吸20次/min,血压75/40mmHg,血氧饱和度98%。昏迷状,带气管插管接呼吸球囊,全身皮肤湿冷。颈静脉充盈,双肺呼吸音减弱,未闻及干湿性啰音。心界不大,心音低钝,心率180次/min,房颤律,未闻及明显杂音。床边心电图提示:快速室率房颤伴室内差异传导,室性早搏,下壁心肌梗死?入院诊断:(1)室颤;(2)心跳骤停,心肺复苏术后;(3)胸痛查因:急性冠脉综合征?重症心肌炎?入院后予监护生命体征,予机械通气维持氧供,行深静脉穿刺置管,补液及升压治疗,静脉持续泵入胺碘酮抗心律失常治疗;行动脉穿刺置管,动态监测血压。入ICU后1h内患者反复出现室颤、无脉性室性心动过速,即予持续胸外心脏按压、静脉注射肾上腺素及美托洛尔等药物,先后电除颤25次,中间数次恢复自主心律,但难以维持。患者反复出现致命性心律失常,血压依赖于大剂量升压药物维持,考虑为心源性休克所致,遂床边紧急行主动脉球囊反搏(IABP)治疗,以改善心肌灌注及降低心脏负荷。IABP治疗后,患者血压明显好转,心电活动逐渐稳定,

未再发生室颤及其他恶性心律失常。在多生命支持手段下送介入室行急诊冠脉造影,未见血管闭塞,血流良好。术后返回ICU继续监护治疗,持续IABP治疗,反搏比例1:1,反搏效果良好。予呼吸循环支持、抗凝、营养心肌、护胃、稳定内环境、对症支持治疗。IABP治疗72h后,患者神志转清,心功能明显改善,升压药物剂量停用,血流动力学稳定。转心内科专科治疗10d后痊愈出院,诊断为:特发性室颤。随访1年无再发严重心律失常,无神经系统后遗症。

讨论 交感电风暴是临床上最严重的心脏事件之一,需要临床医生在最短时间内识别并采取有效的干预措施。所谓交感电风暴,是指24h内3次或3次以上的快速性室速或室颤,需要紧急电复律或电除颤治疗的综合征。室颤电风暴是交感电风暴的最严重类型,本例患者诊断为特发性室颤,原因不明。特发性室颤可发生于无器质性心脏病患者,占院外心跳骤停的5%~10%,病死率高达85%~97%。交感电风暴的主要发病机制包括交感神经过度激活、希浦系统传导异常、心脏相关受体反应性增加等。室颤电风暴一旦发生,尽快恢复和维持血流动力学稳定是首要目标,因此,迅速的电除颤和有效的胸外心脏按压是首要措施。此外,积极纠正心肌缺血是逆转室颤电风暴的关键。IABP和经皮左室辅助装置可以增加冠脉灌注压、改善心肌缺血,有助于控制室颤电风暴,提高救治成功率,并且预防继发器官损伤及并发症。植入式心脏复律除颤器(ICD)是治疗

和预防电风暴发作的最佳非药物方法,但急性期是手术禁忌,而且如果ICD放电不能转复心律,仍需要除颤仪除颤。抢救药物方面,静脉注射 β 受体阻滞剂是抢救室颤电风暴最有效的药物治疗方法,主要通过阻断中枢神经的 β 受体,降低交感神经的张力,发挥抗室颤作用,并且可以使I类、III类抗心律失常药物的作用得到恢复。近年来,胺碘酮也成为抢救心脏电风暴的重要药物,尤其是在心肌梗死后电风暴,联合应用 β 受体阻滞剂和胺碘酮可降低短期病死率。

本例患者为突发室颤电风暴入ICU抢救,经冠脉造影及其他相关检查未能明确病因,考虑为特发性室颤。在抢救初期,经多次电除颤、静脉注射 β 受体阻滞剂和胺碘酮等常规抢救1h,均未能有效地逆转电风暴。在紧急床边实施IABP治疗以后,室颤电风暴得以纠正,并且心功能状态和血流动力学得到明显改善。该病例随访1年余无神经系统后遗症,无恶性心律失常再发。救治该患者的经验体会如下:(1)室颤电风暴极为凶险,可导致患者在短时间内死亡,但是只要采取积极有效干预措施,仍有机会逆转电风暴和挽救生命。(2)IABP作为体外循环支持手段,对于严重血流动力学紊乱的心律失常时也具有强烈适应证。室颤电风暴急性期的抢救需要综合治疗,在应用抗交感神经、抗心律失常等传统药物的同时,应积极使用IABP等现代生命支持技术,以最大程度挽救生命。

(收稿日期:2015-08-11 编辑:陈嘉伟)