

扶正解毒法配合新辅助化疗治疗乳腺癌 33 例临床研究

李东梅 蒋晓松 汤力昌 朱思平

(广东省中医院珠海医院, 广东省珠海市香洲区景乐路 53 号, 519015)

摘要 目的:探讨扶正解毒中药复方复康灵配合新辅助化疗治疗乳腺癌的临床意义。方法:将临床分期为 II ~ III 期乳腺癌患者分为治疗组和化疗后对照组,治疗组用复康灵 + CTF 方案化疗 3 个周期,对照组 CTF 方案化疗 3 个周期,疗程结束后观察近期疗效并采用免疫组织化学方法检测新辅助化疗前后肿瘤组织中 P-gp 及 GST- π 的表达,进行组间比较及相关性分析。结果:近期疗效:治疗组完全缓解率为 12.1%,总缓解率为 72.7%;对照组完全缓解率为 0.0%,总缓解率为 45%,2 组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组新辅助化疗前后 P-gp 和 GST- π 阳性率均增高,前者差异有统计学意义;治疗组化疗后 P-gp 阳性率为 12.1%,对照组 P-gp 阳性率为 40.0%,2 组比较, $P < 0.05$,差异有统计学意义;治疗组 GST- π 阳性率为 36.4%,对照组 GST- π 阳性率为 55.0%,2 组比较, $P > 0.05$ 。结论:乳腺癌新辅助化疗可使肿瘤缩小,降低临床分期,有助于手术治疗及术式的选择,而扶正解毒中药复方复康灵配合新辅助化疗治疗乳腺癌可以逆转多药耐药的部分基因表达,从而提高化疗疗效,减毒增效。

关键词 乳腺癌/中医药疗法;扶正解毒;新辅助化疗

Added Health-restoring and Detoxin on New Chemotherapy to Treat 33 Cases of Breast Cancer

Li Dongmei, Jiang Xiaosong, Tang Lichang, et al.

(Zhuhai branch hospital, Guangdong Hospital of Chinese Medicine, Add.: No. 53, Jingle Road, Xiangzhou District, Zhuhai City, Guangdong Province, Post code: 519015)

Abstract Objective: To investigate clinical effect of Fukangling (health-restoring and detoxin Chinese medical compound) in combination with a new chemotherapy on breast cancer. **Methods:** In a 3-cycle trial, patients in phase II ~ III were randomized to 2 regimen: Fukangling + CTF, CTF. At the end of study, efficacy as well as expression of P-gp and GST- π were observed using immunohistochemistry methods. **Results:** treatment group: complete remission rate = 12.1%, total remission rate = 72.7% vs. control group: complete remission rate = 0%, total remission rate = 45% ($P < 0.05$); After addition of new chemotherapy, P-gp and GST- π positive rate raised ($P < 0.05$); P-gp positive rates were 12.1% vs. 40.0% ($P < 0.05$); GST- π positive rates were 36.4% vs. 55.0% ($P > 0.05$). **Conclusion:** The new chemotherapy can shrink tumor, lower clinical severity grade and facilitate operation. When Fukangling adds on to the chemo, partial gene expression was reversed to achieve higher efficacy and lower grade adverse reaction.

Key Words Breast cancer/ Chinese medical therapy; Health-restoring and detoxin; New chemo aids

乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤,发病率逐年增加,严重危害患者的身心健康。乳腺癌新辅助化疗的意义在于减少术后复发和转移,提高生存率,同时还能缩小肿块,有利于保乳手术以提高生活质量^[1-2]。但肿瘤细胞对于多种化疗药物的原发性和继发性的耐受,即肿瘤细胞的多药耐药,常导致化疗失败,成为乳腺癌化疗的瓶颈。扶正解毒法是中医药治疗肿瘤,特别是在肿瘤化疗中最常用的方法,临床与实验研究均表明具扶正解毒作用的单药与复方对化疗具有减毒增效的作用^[3-5]。所以探索中药复方如何增强对初始化疗耐药的肿瘤细胞对化疗的敏感性,以及如何减少肿瘤细胞在化疗过程中产生多药耐药,从而提高化疗治疗乳腺癌的疗效具有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 4 月 - 2009 年 5 月在我

院行新辅助化疗的乳腺癌病例,治疗组 33 例,对照组 20 例。所有病例均为女性单侧原发性乳腺癌,均经粗针穿刺,组织病理证实乳腺浸润性导管癌。既往未经化疗及内分泌治疗,体力状况按 Karnofsky 评分均 > 60 分。年龄 30 ~ 55 岁,中位年龄 43 岁,按 TNM 国际分期法分期: II a 期 13 例, II b 期 10 例, III a 期 30 例。病程 20d ~ 6 个月。经 t 检验,2 组资料年龄、TNM 分期等无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组:经粗针穿刺组织病理检查证实为乳腺癌后行 CTF 方案(环磷酰胺 $600\text{mg}/\text{m}^2$, 吡柔比星 $50\text{mg}/\text{m}^2$, 5-氟脲嘧啶 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注)新辅助化疗,21 天为 1 个周期,行 3 个周期化疗。治疗组:上述治疗方案同时服用复康灵胶囊(主要由黄芪、茯苓、女贞子、半枝莲等药物组成),1 次 4 粒,1 日 3 次口服。

1.3 近期疗效判断标准 按照 WHO 制定的实体瘤

的近期疗效标准对新辅助化疗后肿瘤缓解情况评估:完全缓解(CR):肿瘤病灶完全消失。部分缓解(PR):肿块病灶最大径及其垂直径乘积减少超过 50%。疾病稳定(SD):肿块病灶最大径及其垂直径乘积减少低于 50%,或增加低于 25%。疾病进展(PD):肿块病灶最大径及其垂直径乘积增加超过 25%。总缓解率为:CR+PR。(注:肿块大小以乳腺 B 超测量为准)

1.4 试剂与检测方法 乳腺癌组织 P-gp、GST- π 的检测使用免疫组化染色法,一抗均为鼠抗人单抗即用型,二抗 ENVISION。标本均以石蜡包埋,3 μ m 常规切片,切片贴于经多聚赖氨酸处理的玻片上,60 $^{\circ}$ C 烘片 60min 备用。切片经脱蜡、脱苯、水化后,用 S-P 即用型试剂盒进行染色,其余操作步骤严格按照说明书进行。阴性对照采用正常山羊血清替代第一抗体,阳性对照采用已知乳腺癌的阳性切片。DAB 染色,苏木素复染,脱水,封片,镜下观察。

1.5 结果判定 免疫组织化学染色结果判断:细胞相应部位出现黄色反应为阳性,以阳性对照成份阳性而检测部分无反应为阴性。P 糖蛋白(P-gp)表达于细胞膜内;GST- π 表达于细胞膜、细胞浆。根据显色强度和阳性细胞数两项指标判断阳性等级。按显色强度分为无色、淡黄,黄色、棕黄色,分别计为 0、1、2、3 分;按阳性细胞占同类细胞的比例分为 0、<1/3、1/3~2/3、>2/3,分别计为 0、1、2、3 分。将两项积分相乘,确定 0 分为阴性,1~3 分为弱阳性,4~6 分为中等阳性,7~9 分为强阳性,分别计为 -、+、++、+++。+ 以上为阳性。

1.6 统计学方法 采用 spss13.0 统计软件包数据库,计数资料用构成比,组间比较采用 χ^2 检验,检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 近期疗效 新辅助化疗 3 周期后,治疗组与对照组均未发现肿瘤进展,其中治疗组完全缓解率为 12.1%,总缓解率为 72.7%;对照组无完全缓解,总缓解率为 45%,2 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组化疗后近期疗效 例 (%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR
治疗组	33	4(12.1)	20(60.6)	9(27.3)	0	24(72.7)
对照组	20	0(0.0)	9(45.0)	11(55.0)	0	9(45.0)

2.2 对照组新辅助化疗前后肿瘤组织中 P-gp 及 GST- π 的表达 对照组化疗前 P-gp 表达阳性的为 5 例(25.0%),化疗后表达阳性的为 8 例(40.0%),差

异有统计学意义 ($P < 0.05$);GST- π 在化疗前表达阳性的为 11 例(55.0%),化疗后表达阳性的为 13 例(65.0%),差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 2 组新辅助化疗后乳腺癌组织中 P-gp 及 GST- π 的表达 治疗组化疗后 P-gp 表达阳性的为 4 例(12.1%),对照组化疗后 P-gp 表达阳性的为 8 例(40.0%);2 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组化疗后 GST- π 的表达阳性的为 12 例(36.4%),对照组表达阳性的为 11 例(55.0%),2 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

新辅助化疗已成为乳腺癌综合治疗的热点,具有消除全身微转移灶、提高无病生存率、降低乳腺癌的分期、减少手术范围、增加保乳手术的机率,而且还能据此判断体内肿瘤对化疗的敏感性。但肿瘤细胞的多药耐药性(MDR)依然是影响化疗疗效的一大原因,它是肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药现象后对其他结构、细胞靶点和作用机制迥然不同的化疗药物产生交叉耐药,既可表现在化疗开始前就存在的内源性耐药,又可表现在化疗过程中不断出现的获得性耐药。中草药及中药复方作为 MDR 的逆转剂成为研究焦点,并很有可能成为极有前途的 MDR 逆转剂,其可能机制是通过调控多药耐药基因蛋白的表达来实现的。复康灵为全国名老中医、著名乳腺病专家林毅教授积累多年临床经验研制的扶正解毒中药复方制剂,临床应用十余年,疗效显著。

P-gp 是 MDR1 基因的蛋白产物,其耐药机制是通过消耗 ATP 将药物从细胞内泵出到细胞外,从而降低肿瘤细胞内药物的浓度,导致多药耐药。GST- π 通过催化机体内亲电性化合物与谷胱甘肽(GSH)结合,使有毒化合物增加水溶性、减少毒性,最终排出细胞外,它还具有过氧化物酶活性,作为一种保护机制使细胞免受损害,导致细胞对化疗药物耐药,阳性表达的肿瘤对顺铂及烷化剂具有耐受性,其高表达可能是多药耐药的标志之一。

研究表明用扶正解毒中药复方复康灵配合新辅助化疗组完全缓解率为 12.1%,总缓解率为 72.7%;而对照组无完全缓解,总缓解率为 45%,2 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示复康灵可能具有抗肿瘤作用,并对化疗有协同作用,可提高化疗疗效。

肿瘤的化疗敏感与耐受是一个受多种因素影响的过程。扶正解毒中药复方复康灵配合新辅助化疗治疗乳腺癌可以逆转多药耐药的部分基因表达,从而改善患者免疫功能,减毒增效,提高化疗疗效。

参考文献

- [1] Marnounas EP, Fisher B. Preoperative chemotherapy for operable breast cancer. *Cancer Treat Res*, 2000, 103: 137-155.
- [2] Sapunar F, Smith IE. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Med*. 2000, 32(1): 43-50.
- [3] 王怀璋, 王守章, 王迎红, 等. 墓头回总武治疗大肠癌的临床观察. 上

海中医药杂志, 2000, 34(12): 16.

- [4] 陈哲, 翟笑枫, 凌昌全. 生麦注射液对肝癌 TAE 术增效解毒作用. 安徽中医学院学报, 2000, 19(5): 13.
- [5] 戈士文, 张艳, 腊胜明, 等. 气血葆口服液与阿霉素合用对荷瘤小鼠化疗的增效作用. 河南中医, 2000, 20(3): 20.

(2010-09-13 收稿) ⊙

浅谈汪绮石治虚劳学术思想

梁 慧 秋

(广州中医药大学, 510405)

关键词 汪绮石; 虚劳

汪绮石, 传为明末人, 生平履贯无从考, 但称之为绮石先生。绮石先生著有《理虚元鉴》一书, 柯怀祖认为绮石之论虚劳, 犹如仲景之论伤寒, 其治虚劳的成就, 不在仲景之下。先生对虚劳治疗有独特的见解, 兹略加钩辑, 简述如下。

1 治虚劳强调三本二统

绮石先生认为“治虚有三本, 肺脾肾是也。肺为五脏之天, 脾为百骸之母, 肾为性命之根。治肺、治脾、治肾, 治虚之通毕矣。”^[1]先生用丹溪而不泥于丹溪而提倡清金保肺, 无犯中州之土; 用东垣而不泥于东垣而强调培土调中, 不损至高之气; 深谱五行生克之精髓而运用金行清化之法。

人体疾病的发生, 或为阳虚, 或为阴虚, “阴虚之久者阳亦虚, 终是阴虚为本。……阴虚为本者, 其治之有统, 统于肺也。”^[1]绮石先生认为如病未见骨蒸劳嗽吐血, 预宜清金保肺; 已见骨蒸劳嗽吐血, 急宜清金保肺; 曾经骨蒸劳嗽吐血而逾者终身不忘顾护肺。“吐血论”篇中, 汪主张清金保肺为主以治吐血, 金令既平, 肝木得其平, 则火自不放肆。“劳嗽症论”篇中, 劳嗽四候——肺有伏逆之火, 膈有胶固之痰, 背畏非时之感, 胸多壅塞之气。对于这四候, 汪认为应以肺火伏逆为主, 肺为五脏之天, 朝百脉, 主治节, 外输精于皮毛, 内通调四渎, 如肺为火薄, 则治节无权, 精微不布散四周, 滞而为痰。肺主皮毛, 卫气行于外, 邪气侵犯人体, 由于肺位于最上部而先受之。火炎攻肺, 气失输布, 则气多壅塞。“肺气一伤, 百病蜂起, 风则喘, 痰则嗽, 火则咳, 血则咯, 以清虚之脏, 纤芥不容, 难护易伤故也。”^[1]“女人虚劳”篇中, 绮石先生谈到此病不外乎抑郁, 不外乎蓐劳, 不外乎崩带。抑郁调肝, 蓐劳、崩带补肾, 根据五行生克规律, 金生水克木, 因此治疗不离乎清金。

“阳虚之久者阴亦虚, 终是阳虚为本。……凡阳虚为本者, 其治之有统, 统于脾也。”^[1]阳虚的三种证型, 即夺精、夺火、夺气。为什么这三夺皆统之于脾呢? 先生认为“阳虚之症, 虽有夺精、夺火、夺气之不一, 而以中气不守为最险。故阳虚之治, 虽有填精、益气、补火之各别, 而以急救中气为最先”^[1]。阳虚者汗出无度、腰酸足软而成痿症、面色皎白, 语声轻微, 种种不一, 都以胃口不进饮食以及脾气化为最危。“若脾胃稍调, 形肉不脱, 则神气精血可以次第而相生, 又何有亡阳之虞哉?”^[1]

那么为何肾为性命之根呢? 肾藏精主水主纳气, 精是构成

人体的原始物质, 也是人体各种机能活动的物质基础。《素问·金匱真言论》说: “夫精者, 身之本也。”《灵枢·经脉篇》说: “人始生, 先成精。”《灵枢·决气篇》说: “两神相搏, 合而成形, 常先生身, 是谓精。”《素问·上古天真论》认为肾脏“受五脏六腑之精而藏之”。如劳倦过度, 生育过多可导致肾气内伤, 人体抵抗力随之下降, 复因感受湿热, 内蕴下焦, 若病变日久, 最终可导致肾气衰败而发为慢性肾衰。故绮石先生曰: “肾中真水, 次第而上升肝木, 肝木而又上生心火。肾中真火, 次第而上升脾土, 脾土又上升肺金。故生人之本, 从下而起, ……盖肾之为脏, 合水火二气, 以为五脏六腑之根, 真水不可灭, 真火独可熄乎?”^[1]

2 治劳三禁, 用药新解

汪绮石先生用药有三禁, 一禁燥烈, 二禁苦寒, 三禁伐气。虚劳之痰, 由火逆而水泛, 不可用二陈、平胃部、缩砂等燥烈之方。虚劳之火, 因阴虚二火动, 不可用知母、黄柏、黄芩、黄连、栀子等苦寒之药。虚劳之气, 由肺薄而气窒, 不可用枳壳、木香、豆蔻、苏子等破气之药。先生痛心于当时之学者凡遇虚劳咳嗽、吐血、虚火、虚热之疾, 都以知母、黄柏二味, 以清火滋阴, 却不知此火乃虚火, 乃相火, 乃阴火。用黄柏伤胃, 知母滑脾, 胃伤则饮食不进, 脾滑则泄泻不度。同样地, 虚劳至火, 治宜平其火不必下其气, 因此苏子不必用。先生认为枳壳不可用, 而当时之医者一见中气壅塞不究虚实, 便用枳壳以伐之, 此为大错。虚劳治气与杂症不同, 其滞不可以利之, 其高不可以下之, 其满不可以破之, 故枳壳不可用啊!

《理虚元鉴》载有的 22 条方剂中, 先生多用生地黄滋阴降火, 茯苓健脾安神, 麦冬、桔梗以宣肺止咳, 如归养心脾汤、归养心肾丸、清金百部汤等皆遵循三本二统之则, 用方灵活多变, 所用药物相同, 所发挥的功效却是大相径庭。

3 小结

综上所述, 绮石先生对虚劳的治疗坚持三本二统, 即治肺、治脾、治肾; 阳虚统于脾, 阴虚统于肺。此外, 先生对药物有独特的见解, 纠正了当时医家对药物的错误认识。对于《黄帝内经》中治未病的思想先生也有所发挥, 提出知节、知防、二护、三候、二守、四难等警句。

参考文献

- [1] 汪绮石. 理虚元鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.

(2010-03-08 收稿)