

扶正中药在乳腺癌新辅助治疗中的意义*

盛佳钰, 刘 钰, 严兆霞, 江 科[△]

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院乳腺病科, 上海 200437)

摘要: **目的** 观察扶正中药联合新辅助化疗在乳腺癌中的临床疗效。**方法** 随机将可手术乳腺癌分成单纯化疗组及中药联合化疗组, 观察 2 组间的临床及病理疗效, 及 P-糖蛋白(P-gp)在 2 组间的表达差异。**结果** 102 例患者中, 单纯化疗组与联合组在临床疗效上无差别, 但在病理疗效差别有统计学意义, P-gp 阳性患者病理缓解不明显, 联合组经新辅助治疗后 P-gp 的转阴率较单纯化疗组少, 差异有统计学意义。**结论** P-gp 的表达对于化疗疗效具有一定的预测作用, 扶正中药可能通过 P-gp 途径, 有逆转化疗耐药的作用, 同时提高了新辅助化疗的病理缓解率。

关键词: 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; P-糖蛋白; 扶正中药

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)03-0047-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.03.010

Significance of Fuzheng Chinese Medicine Combined with Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer

SHENG Jiayu, LIU Yu, YAN Zhaoxia, JIANG Ke

(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of
Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the effect of Fuzheng Chinese medicine combined with neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Methods** We randomized operable breast cancer into chemotherapy group and Chinese medicine combined with chemotherapy group. The clinical and pathological effects, and expression of P-glycoprotein(Pgp) were observed between two groups. **Results** There was no difference in clinical effect between two groups. However, statistical difference existed in pathological effect. No significant pathological response was observed in Pgp-positive patients. The positive rates of Pgp was less in the combined group than that in the chemotherapy group. Statistical significance existed between two groups. **Conclusion** The expression of Pgp has a predictive effect on chemotherapy effect. Fuzheng Chinese medicine may reverse chemotherapy resistance through Pgp pathway. And it also improves the pathological response rate of neoadjuvant chemotherapy.

KEY WORDS: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; P-glycoprotein; Fuzheng Chinese medicine

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 每年全世界约有 140 万乳腺癌新发患者^[1], 目前对于可手术乳腺癌从手术、辅助治疗、新辅助治疗等已经形成了规范的个体化治疗方案, 并取得了良好的预后, 但仍有 35% 的患者因肿瘤耐药而治疗失败。扶正中药在乳腺癌的治疗中得到了广泛的应用, 包括化疗减毒、抗肿瘤、增

强免疫、抑制转移等^[2-3]。本研究随机对照观察单纯化疗及化疗联合中药在乳腺癌新辅助治疗中的疗效, 探讨扶正中药对化疗可能逆转耐药, 增加疗效的作用, 以期指导更有效的治疗模式。

1 资料与方法

1.1 临床资料 所有病人来自上海中医药大学附属

收稿日期: 2018-06-03

* 基金项目: 上海市卫计委科研项目(201540234, 2018LQ020); 上海市科委科研计划项目(17401935300)

第一作者简介: 盛佳钰(1983-), 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 中医药防治乳腺癌。

[△]通信作者: 江科, E-mail: surgeonjk@163.com

岳阳中西医结合医院及上海市黄浦区中心医院乳腺外科,共收集新辅助治疗患者 102 例,术前均经空心针穿刺活检及免疫组化确认。患者均为女性,年龄 29~71 岁,平均(54.8±10.6)岁。

1.2 病理指标判读标准 新辅助治疗前病灶经空心针穿刺病理确诊,所有病例的病理检测指标均经我院及黄浦区中心医院病理科的两名指定医师取蜡块制片评定确认。纳入患者临床 TNM 分期为 IIb-IIIb 期(按第七版 AJCC 分期标准进行 TNM 分期)。均获得患者及家属签署的知情同意书。ER、PR、Her-2、P-gp、Ki67 的检测按免疫组化 PV8000 检测法进行,一抗、二抗购自中山试剂公司。

(1)ER、PR 将阳性细胞>10%定义为阳性。Her-2 免疫组化检测(-)或(+)定义为阴性,免疫组化检测(+++)定义为阳性,免疫组化检测(++)经 FISH 检测确认阳性或阴性。

(2)KI-67 以细胞核着色棕黄色颗粒为阳性,以实测百分比值计数,并按阳性细胞百分比≤20%,>20%分组。

(3)P-gp 染色阳性为细胞膜或细胞浆着色棕黄色颗粒为阳性,并同时对照染色强度及染色阳性细胞数所占百分比进行评分。具体操作:随机选取 5 个高倍镜视野计数细胞,首先根据细胞染色强度进行评分:无色为 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分,再对阳性细胞所占百分比进行评分:0 分为阳性细胞数为 0,1 分为阳性细胞数≤25%,2 分为阳性细胞数为 26%-50%,3 分为阳性细胞数为 51%-75%,4 分为阳性细胞数>75%;最后将染色强度与阳性细胞所占百分比的得分相加,0~3 分为 P-gp 阴性,4~7 分为 P-gp 阳性。

1.3 治疗经过 所有患者遵循指南,规范采用含紫杉醇的化疗方案,包括 TEC、EC-T 或 P、PC 等,Her-2 阳性患者加用曲妥珠单抗,术前完成新辅助化疗所有疗程。所有患者进行随机分组,具体随机方法:患者的药物由中国医药集团江阴天江药业有限公司提供并编号,采用 Excel 生成随机数,所有入组患者根据入组先后获得随机数,分为两组,其中一组不服用中药仅单纯行新辅助化疗,另一组在新辅助化疗的基础上联合扶正中药颗粒剂治疗。

扶正中药组方:黄芪、茯苓、党参、白术。委托中国医药集团江阴天江药业有限公司制成颗粒剂。每日 1 剂,早、晚分 2 次服用,根据化疗周期长短,全程服用。方中黄芪、党参补中益气,健脾养胃,为君药。脾喜燥恶湿,脾虚不运,则易生湿,故用甘苦温的白术,健脾燥湿以助运化,为臣药。茯苓渗湿健脾,为佐药。四药配伍,共奏益气健脾之功。正气不足是乳腺癌发病的内在原因,脾为后天之本,气血生化之源,滋养乳腺,共奏抗癌消积之效。

完成新辅助化疗后所有患者进行手术,手术方式包括:传统根治术、改良根治术、保乳根治术、全乳切除+前哨淋巴结活检术、局部切除+前哨淋巴结活检术等。

1.4 疗效评价 临床疗效评价采用 RECIST 标准,目标病灶评价:CR:所有目标病灶消失;PR:基线病灶长径总和缩小≥30%;SD:基线病灶长径总和未达 PR 或有增加但未达 PD;PD:基线病灶长径总和增加≥20%或出现新病灶。非目标病灶评价:CR:所有目标病灶消失和肿瘤标记物水平正常;PD:出现一个或多个新病灶或/和存在非目标病灶进展;SD:一个或多个非目标病灶和/或肿瘤标记物高于正常持续存在。总有效缓解率:CR+PR。

病理疗效评价根据肿瘤细胞出现变性坏死反应的面积分为 5 级(Miller-Payne 分级),G1:肿瘤细胞形态无明显变化;G2:反应面积<1/3,或残留健活肿瘤细胞密度为原 2/3 以上;G3:反应面积或残留健活肿瘤细胞密度为 1/3-2/3;G4:反应面积超过 2/3,或残留健活肿瘤细胞密度为<1/3;G5:癌细胞全部坏死或消失,肿瘤被肉芽组织或纤维化组织替代。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验及 Pearson 相关性分析比较不同组间或组内的临床病理特征的关系及相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共收集 102 例可手术乳腺癌,随机分组,各 51 例,一组给与单纯化疗,一组在化疗的同时给与扶正中药,两组在年龄、临床分期及病理特征上无差异。见表 1。

表 1 2 组患者临床病理特征的差异

因素	n	化疗组	联合组	χ^2	P 值
年龄				0.477	0.490
<50 岁	25	14	11		
≥50 岁	77	37	40		
临床分期				0.648	0.421
II 期	60	32	28		
III 期	42	19	23		
受体状态				0.039	0.843
阴性	47	24	23		
阳性	55	27	28		
Her2				0.189	0.664
阴性	72	37	35		
阳性	30	14	16		
Ki67(%)				0.042	0.837
≤20	37	19	18		
>20	65	32	33		
Pgp				2.034	0.154
阴性	63	28	35		
阳性	39	23	16		
N	102	51	51		

2.2 2 组患者疗效比较 2 组患者中,临床疗效有效缓解率无差异,ORR 分别为 84.3%和 90.2%,但在病理疗效 Miller-Payne 分级评估上存在差异, $P=0.041$ (见表 2、表 3)。

表 2 2 组患者临床疗效比较

组别	n	PR	CR	PR+CR	ORR	χ^2	P 值
化疗组	51	41	2	43	84.3	0.952	0.700
中药联合组	51	42	4	46	90.2		

表 3 2 组患者病理疗效的差别

组别	n	MP 1 级	MP 2 级	MP 3 级	MP 4 级	MP 5 级	无效	有效	χ^2	P 值
化疗组	51	5	32	12	0	2	37	14	4.194	0.041
中药联合组	51	4	23	17	3	4	27	24		

2.3 P-gp 在 2 组患者中的表达差异 进一步检测新辅前后 P-gp 的表达情况,显示 P-gp 在乳腺癌新辅助前的阳性表达率为 38.2%,在新辅后的阳性表达率为 45.1%,其与病理疗效存在负相关,不管是新辅前还是新辅后,只要 P-gp 阳性,其病理缓解率要差于阴性患者, P 值均有统计学意义。在新辅前 P-gp 阴性患

者中,经新辅助治疗后,单纯化疗组有 16 例转为阳性,联合组,11 例转为阳性,其差异有统计学意义, $P=0.040$ (见表 4、表 5)。

表 4 Pgp 与化疗疗效的相关性

病理 疗效	化疗前 Pgp					化疗后 Pgp				
	阴性	阳性	r	χ^2	P 值	阴性	阳性	r	χ^2	P 值
有效	29	9	-0.231	5.430	0.020	26	12	-0.209	4.470	0.034
无效	34	30				30	34			

表 5 Pgp 阴性患者化疗后 2 组的表达差异

组别	新辅后 Pgp 阴性	新辅后 Pgp 阳性	χ^2	P 值
化疗组	12	16	4.200	0.040
中药联合组	24	11		

3 讨论

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)又称术前化疗、诱导化疗和首次化疗,是指恶性肿瘤在局部手术或放疗前,应用全身性、系统性的细胞毒药物进行治疗。新辅助化疗作为个体化化疗的第一步,一方面可以降低局部晚期乳腺癌分期,缩小原发肿瘤,提高早期乳腺癌患者保乳手术的成功率^[4];另一方面控制和杀灭全身微转移癌、亚临床扩散病灶^[5];其次,作为体内化疗敏感试验,了解癌细胞对化疗药物的敏感度和耐药性,为术后化疗方案的选择提供指导^[6-8]。然而,仍有部分患者新辅助化疗疗效欠佳。究其原因,肿瘤细胞的多药耐药(MDR)是影响化疗疗效的重要原因。因此,寻找独立的化疗预测指标,探索提高化疗敏感性方法具有重要意义。

多药耐药性产生最根本的原因之一是由于细胞膜表面 P-gp 转运体的过表达^[9]。作为一种 ATP 依赖性药物外排泵,位于细胞膜上的 P-gp 可通过消耗 ATP,将其底物性化疗药物排出细胞外,导致其在肿瘤细胞内的浓度降低,进而导致耐药性的产生。常见的 P-gp 底物药物包括紫杉醇、阿霉素、柔红霉素、长春碱类、秋水仙素等临床使用广泛的抗肿瘤化疗药^[10]。进一步的研究表明,P-gp 的高表达可以造成肿瘤多种亲脂类化疗药物不同程度的耐受,对于烷化类或抗代谢类药物不耐受。因此,合成或筛选 P-gp 的抑制剂以逆转其介导的多药耐药性是抗肿瘤研究的热点之一^[11-12]。

本组资料显示 P-gp 的阳性表达率为 38.2%, 与文献相仿, 同时, 不管是新辅助化疗前还是化疗后, P-gp 阳性者其病理疗效评价均明显较阴性者差, 有显著性意义; 此外, 本组化疗前 P-gp 阴性的患者, 经化疗后共有 27 例转为阳性, 化疗后 P-gp 阳性率共占 45.1%。其中的单纯化疗组有 16 例, 而中药联合组只有 11 例, 使化疗后 P-gp 阳性表达率明显升高。究其原因可能有: ①化疗过程中, 化疗药物杀灭了可能对化疗药物更敏感的 P-gp 阴性细胞, 使得对化疗耐受的 P-gp 阳性细胞比率相对增加; ②肿瘤细胞在化疗药物的诱导下, 使得 P-gp 的表达状态由阴性转为阳性, 从而产生获得性耐药。此外化疗后也可能降低肿瘤细胞染色的透明度, 影响判断。本研究显示, 乳腺癌组织 P-gp 的测定, 可以作为化疗方案选择及疗效预测的重要分子生物学指标。对于 P-gp 阳性的患者可更多的选择含烷化类或铂类的方案。

中医学认为, 恶性肿瘤的病因病机主要是正气不足、邪气凑之, 特别是放化疗期间, 邪之所去, 其气必虚, 因此遣方用药多以扶正为主, 常用的扶正法有益气养血、生津滋阴、健脾补肾等^[13-16], 其中益气健脾最为主要, 益正气以御邪气、健脾气以强运化, 脾气强健则生化之源充足, 水谷精微化为正气。四君子汤是补脾益气的经典方, 同时也是治疗恶性肿瘤的临床常用方。“顾氏外科”代表性人物, 全国名老中医陆德铭教授秉承“扶正抗癌”的学术思想, 临证以四君子汤为底方拟定“乳癌术后方”, 临床取得了良好的疗效。瞿文超等^[17]对 545 例不同分子分型乳腺癌术后患者回顾性分析认为, 中药“乳癌术后方”能提高 Luminal 型和三阴性乳腺癌患者 5 年的总生存率, 延长乳腺癌患者的生存期。目前, 扶正中药已成为了中医治疗恶性肿瘤的重要方法, 采用“扶正增敏法”在放化疗期间联合扶正中药治疗, 能提高化疗敏感性, 逆转耐药, 取得了一定的成果: 人参皂甙单体 Rh2 可通过与 P-gp 底物竞争结合 P-gp, 从而降低乳腺癌耐药细胞 MCF-7/ADM 中 ADM 的半数抑制浓度(IC₅₀), 增加耐药细胞对 ADM 的敏感性来逆转耐药。此外, 黄芪注射液应用于肝癌耐药细胞株 Bel/Fu, 淫羊藿苷应用于肺癌耐药细胞 A549/MTX, 结果均显示可使耐药细胞恢复对化疗药的敏感性, 降低 P-gp 表达^[18-20], 提高化疗的疗效。本组资料显示, 单纯化疗组经化疗后 P-gp 转为

阳性的有 14 例, 而中药联合组只有 8 例, 两者相比差异也有统计学意义, 显示了扶正中药可能通过 P-gp 途径, 在其中逆转耐药的作用。同时, 中药联合化疗组与单纯化疗组相比, 虽然在临床疗效方面无差异, 但在病理疗效方面却有较高的缓解率, 一方面显示了中药的作用, 同时, 也说明了病理疗效作为最终评价指标, 更能显示其客观性。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [2] 王怀璋, 王迎红, 陈金秀, 等. 墓头回总甙片治疗大肠癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2001(1):3.
- [3] 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 [J]. 河南中医, 2000, 20(3):20-21.
- [4] CHARFARE H, LIMONGELLI S, PURUSHOTHAM A D. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Br J Surg, 2005, 92(1):14-23.
- [5] 吴家豪, 何劲松, 倪勇, 等. 乳腺癌新辅助化疗疗效评价方法进展[J]. 癌症, 2010, 29(2):240-244.
- [6] VON M G, RAAB G, CAPUTO A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(12):2676-2685.
- [7] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort[J]. Lancet, 2010, 375(9712):377-384.
- [8] 刘海鸥, 张喜平. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(4):653-656.
- [9] CHEN K G, SIKIC B I. Molecular pathways: regulation and therapeutic implications of multidrug resistance [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7):1863-1869.
- [10] LEEUWEN F W, BUCKLE T, KERSBERGEN A, et al. Noninvasive functional imaging of P-glycoprotein-mediated doxorubicin resistance in a mouse model of hereditary breast cancer to predict response, (下转第 54 页)

- MCCULLOUGH, et al. Arrhythmia and Sudden Death in Hemodialysis Patients: Protocol and Baseline Characteristics of the Monitoring in Dialysis Study [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(4): 721-734.
- [12] 黄朝莉, 谷粒, 宁成. 前列地尔联合左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症及营养状态的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(3): 87-89.
- [13] 张波中, 叶任高. 中药配合血透治疗尿毒症疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2000, 10(12): 90-91.
- [14] 孙元莹, 郭茂松. 口服中药配合血液透析治疗尿毒症 42 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2006, 27(6): 28-29.
- [15] 董阳, 李敬华. 维持性血液透析患者高血压的中医证候研究[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(3): 220-222.
- [16] 陈伟涛, 张红, 任可. 高血压肾损害中医证候的临床研究[J]. 北京中医药, 2014(1): 47-49.
- [17] 曹子顺, 刘俊峰. 慢性肾衰竭维持性血液透析患者医院感染的临床分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(22): 2991-2992.
- [18] 何永成, 廖履坦, 丁小强, 等. 慢性肾功能衰竭维持性血液透析患者死亡原因临床分析 [J]. 中国临床医学, 2004, 11(4): 507-510.
- [19] 方华, 刘长彬, 毕坤. 肾康注射液联合血液透析治疗 88 例慢性肾衰竭临床疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2014(10): 157.
- [20] 王俊丽. 左卡尼汀对维持性血液透析病人微炎症状态及营养状况的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(12): 1692-1695.

(上接第 50 页)

- and assign P-gp inhibitor sensitivity [J]. Eur J Nucl Med Mol Imagong, 2009, 36(3): 406-412.
- [11] GUPTA P, GARG T, TANMAY M, et al. Polymeric Drug-Delivery Systems: Role in P-gp Efflux System Inhibition[J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2015, 32(3): 247-275.
- [12] ZHU Y, LIU C, NADIMINTY N, et al. Inhibition of ABCB1 expression overcomes acquired docetaxel resistance in prostate cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(9): 1829-1836.
- [13] 李沫函, 何文婷, 张洪亮. 四君子汤益气健脾抗肿瘤临床研究进展[J]. 新疆中医药, 2013, 31(1): 77-78.
- [14] 吴继. 刘嘉湘扶正法治恶性肿瘤经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 992-993.
- [15] 陈日辉, 冯海都. 中医抗癌扶正法治恶性肿瘤的临床价值[J]. 中国医学创新, 2016, 13(25): 27-29.
- [16] 刘水军, 杨亚琴. 中医扶正当贯穿恶性肿瘤治疗始终[J]. 中医临床研究, 2014, 6(11): 56-57.
- [17] 瞿文超, 吴雪卿, 冯佳梅, 等. 中药复方对不同分子分型乳腺癌患者无病生存率及总生存率的影响[J]. 中医学报, 2017, 45(6): 92-95.
- [18] 周东波, 胡成平, 苏晓丽, 等. 人参单体 Rh2 诱导人肺腺癌 A549/DDP 细胞凋亡的体外研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4): 257-260.
- [19] 张隽开, 王忠裕, 丁大朋, 等. 黄芪对肝癌耐药细胞株 Bel/Fu 化疗敏感性的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2008, 14(4): 398-402.
- [20] 吴剑锋, 何晓东, 许卫东, 等. 淫羊藿苷逆转耐甲氨蝶呤肺癌 A549 细胞转移表型[J]. 肿瘤, 2009, 29(12): 1124-1128.