

# 五味子颗粒辅助 CAF 化疗方案对乳腺癌多药耐药的逆转作用

王兴春\*

(山东省临沂市肿瘤医院内一科, 山东 临沂 276000)

**[摘要]** 目的:观察五味子颗粒辅助联合环磷酰胺+阿霉素+5-氟尿嘧啶(CAF)化疗方案对乳腺癌多药耐药的逆转作用及对多药耐药相关蛋白(MRP)的影响。方法:72例MRP阳性表达乳腺癌患者按住院前后顺序分为实验组和对照组各36例。对照组采用CAF化疗方案进行治疗,实验组在对照组治疗的基础上给予五味子颗粒辅助治疗。两组疗程均为8周。观察两组的临床疗效、生存时间、中位缓解期、治疗后副作用及逆转多药耐药相关蛋白(MRP)的有效率。结果:实验组总有效率为58.33%,明显优于对照组的30.56% ( $P < 0.05$ );实验组中位缓解期为12.5个月,明显好于对照组的7.5个月 ( $P < 0.05$ );治疗后实验组逆转MRP有效率为33.3%,明显高于对照组的2.78% ( $P < 0.05$ )。结论:五味子颗粒联合CAF化疗方案可以有效缓解乳腺癌患者的临床症状,可有效逆转MRP介导的肿瘤多耐药性,在肿瘤治疗中发挥一定作用。

**[关键词]** 五味子颗粒; 乳腺癌; CAF化疗方案; 多药耐药

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)12-0241-03

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014120241

## Multidrug Resistance Reversal Effect of Breast Cancer by Wuweizi Granule Combined with CAF Chemotherapy

WANG Xing-chun\*

(Linyi Tumour Hospital of Shandong Province Internal Medicine, Linyi 276000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe multidrug resistance reversal and the influence on MRP of breast cancer by Wuweizi granule combined with Cyclophosphamide + Doxorubicin + 5-Fluorouracil(CAF) chemotherapy. **Method:** Seventy-two cases of breast cancer patients of MRP expression were randomly divided into experimental group (36 cases) and control group (36 cases) by hospitalized order. The control group received CAF chemotherapy treatment based on the control group treatment, the experimental group added Wuweizi granule. The two groups were treated for 8 weeks. Observation two groups of the clinical efficacy, survival time, median remission, side effects and reversal effective rate of MRP in the two groups were observed after the treatment. **Result:** The total efficiency of the experimental group 58.33%, was higher than the control group 30.56% ( $P < 0.05$ ). The median remission of the experimental group 12.5 months was better than the control group 7.5 months ( $P < 0.05$ ). The reversal effective rate of MRP in the experimental group 33.3%, was significantly higher than the control group 2.78% ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Wuweizi granule combined with CAF chemotherapy can effectively alleviate the clinical effects of breast cancer patients, which can effectively reverse multidrug resistance by MRP, plays a certain role.

**[Key words]** Wuweizi granule; breast cancer; CAF chemotherapy; multidrug resistance

乳腺癌的治疗方法,分为手术、放疗、化疗、内分泌治疗已并列成为乳腺癌确有疗效的四大治疗手

段。乳腺癌的主要治疗手段是手术切除。手术治疗的目的是使原发肿瘤及区域淋巴结能得到最大程度的局部控制,减少局部复发,提高患者的生存率。尤以术后的辅助化疗最为常用,其目的是消灭手术后残留的微小癌病灶,从而延长无复发生存期,降低死

**[收稿日期]** 20140326(137)

**[通讯作者]** \*王兴春,硕士,副主任医师,从事临床肿瘤科工作, Tel:15201625178, E-mail:29569618@qq.com

亡率,提高生存率。

中医药辅助化疗是我国的传统治疗方法,可改善患者的全身情况,减轻化、放疗的反应,常作为手术、放射治疗的辅助治疗手段及作为肿瘤晚期的主要治疗方法<sup>[1]</sup>。

五味子具有抗炎、保护心肝、抗防自由基侵害、抗氧化等作用,含丰富的有机酸、维生素、类黄酮、植物固醇及有强效复原作用的木酚素,经大量实验研究证实五味子颗粒中所含五味子乙素(schisandrin B, SchB)可有效诱导肿瘤细胞凋亡、清除自由基作用、抗突变、提高机体免疫调节力,且可有效逆转 P 糖蛋白介导的肿瘤多耐药性(multidrug resistance, MDR)<sup>[2]</sup>。本研究采用五味子颗粒辅助 CAF 化疗方案对 36 例乳腺癌患者进行治疗,取得了较好效果。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择临沂市肿瘤医院肿瘤内科 2011 年 12 月-2013 年 12 月收治的 76 例乳腺癌患者作为研究对象。将所有患者按住院前后顺序分为对照组和实验组各 36 例。对照组年龄 38~62 岁,平均(52.5±9.8)岁;病程 5 个月~8 年,平均(3.5±0.6)年;根据肿瘤临床分期法(TMN 分期)I 期 16 例,II 期 9 例,III 期 8 例,IV 期 3 例。实验组年龄 42~60 岁,平均(55.9±7.6)岁;病程 1~7.5 年,平均(4.2±1.1)年;TMN 分期 I 期 13 例,II 期 10 例,III 期 11 例,IV 期 2 例。两组患者在年龄、TMN 分期等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 符合 2005 年《常见恶性肿瘤的诊断与治疗手册》<sup>[3]</sup>及 2008 年《中华中医药学会标准肿瘤中医诊疗指南》<sup>[4]</sup>乳腺癌的诊断标准。

**1.3 自拟纳入标准** ①经病理学诊断为乳腺癌;②符合化疗适应症;③卡氏生活质量评分在 60 分以上;④预计生存期>3 个月以上;⑤且自愿接受本药物试验的患者。

**1.4 排除标准** ①排除晚期危重患者预计生存期在 3 个月以内;②非化疗适应症、妊娠或哺乳期妇女。

**1.5 治疗方法** 对照组患者采用乳腺癌 CAF 化疗方案,即环磷酰胺(Cyclophosphamide)600 mg·m<sup>-2</sup>,第 1,8 天给药;阿霉素(Adriamycin)40 mg·m<sup>-2</sup>,第 1 天给药;5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)500 mg·m<sup>-2</sup>,第 1,8 天给药。实验组在对照组治疗的基础上加服五味子颗粒(江西心诚药业有限公司,批号 0300667668),温开水冲服,10 g/次,3 次/d。两组均 4 周为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。

**1.6 临床疗效评价标准** ①按国际抗癌联盟推荐的实体瘤疗效评价标准,完全缓解(CR):全部肿瘤病灶消失并维持 4 周以上;部分缓解(PR):肿瘤缩小 50%或以上但未达到(CR),并维持 4 周以上;稳定(NC):肿瘤面积减少不到 50%或增大未超过 25%;进展(PD):肿瘤增大超过 25%或出现新病灶。总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。依据 1981 年 WHO 抗癌药毒性分级标准,将毒副反应分为 0~IV 级。②检测多药耐药相关蛋白(MRP),MRP 由阳性转为阴性表示逆转 MRP 有效;MRP 表达无变化或阳性表达率增高则为无效。

**1.7 观察指标** 观察两组患者的临床近期疗效,考察其中位缓解期及化疗前后毒副作用比较,检测并分析治疗前后患者 MRP 的阳性表达率及逆转率。

**1.8 统计学方法** 所有数据均采用 SPSS 12.0 进行统计分析,数据均由  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料采用 *t* 检验进行比较,计数资料采用  $\chi^2$  检验进行比较,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组治疗后近期疗效比较** 经过治疗后,实验组总有效率为 58.33%,明显优于对照组的 30.56% (*P* < 0.05),差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组治疗后近期疗效比较(*n* = 36)

组别	CR/例	PR/例	NC/例	PD/例	CR + PR/%
对照	1	10	15	10	30.56
实验	3	18	12	3	58.33 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>*P* < 0.05(表 2 同)。

**2.2 两组患者治疗后生存时间及中位缓解期比较** 治疗后实验组生存时间 8~81 周,中位缓解期为 12.5 个月,对照组生存时间 7~62 周,中位缓解期为 7.5 个月。实验组与对照组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

**2.3 两组患者化疗后毒副作用比较** 实验组化疗后白细胞下降发生率为 72.2%,对照组为 83.3%,两组比较具有统计学差异(*P* < 0.05);大多数患者都伴随有 I~III 度恶心呕吐及脱发现象,实验组较对照组有所减轻,但差异无统计学意义。对照组出现少数肝、肾毒性及口腔黏膜溃疡。见表 2。

**2.4 两组患者治疗前后 MRP 表达率比较** 由表 3 可见,治疗后实验组 MRP 阳性表达率为(41.37±8.22)%,明显低于对照组的(62.74±10.38)%;治疗后实验组 33.3% 患者体内逆转 MRP 有效;明显高于对照组的 2.78%,以上指标比较均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 两组患者化疗后毒副作用比较( $n=36$ )

项目	组别	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
红细胞下降	对照	18	8	5	5	0	50.0
	实验	20	8	6	4	0	44.4
白细胞下降	对照	6	4	6	17	3	83.3
	实验	10	6	7	12	1	72.2 <sup>1)</sup>
血小板下降	对照	15	5	10	6	0	58.3
	实验	18	6	12	0	0	50.0
恶心、呕吐	对照	9	6	12	7	2	75.0
	实验	12	7	13	3	1	66.7
脱发	对照	5	7	16	8	0	86.1
	实验	8	8	14	6	0	77.8
肾毒性	对照	30	4	2	0	0	16.7
	实验	36	0	0	0	0	0
肝毒性	对照	32	3	1	0	0	11.1
	实验	35	1	0	0	0	2.7
心脏毒性	对照	36	0	0	0	0	0
	实验	36	0	0	0	0	0
口腔黏膜溃疡	对照	29	3	4	0	0	19.4
	实验	36	0	0	0	0	0

表 3 两组治疗前后多药耐药相关 MRP 表达率比较( $\bar{x} \pm s, n=36$ )

组别	MRP/%		逆转 MRP/例(%)	
	治疗前	治疗后	有效	无效
对照	58.23 ± 9.62	62.74 ± 10.38	1(2.78)	35(97.22)
实验	65.26 ± 7.21	41.37 ± 8.22 <sup>1,2)</sup>	12(33.3) <sup>3)</sup>	24(66.70)

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组有效率比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

随着现代社会人群乳腺癌发病率不断升高,化疗药物的应用也在日益增加,但是肿瘤细胞的多耐药性常导致化疗失败,成为困扰肿瘤治疗的关键难题。针对此现象,临床上也有应用多药耐药逆转剂,但是存在用药剂量大、毒副作用明显等缺点<sup>[5]</sup>。近年来,多位学者认为中药在治疗肿瘤及逆转肿瘤 MDR 中有巨大作用,其多靶点、多环节、多效应特点可在肿瘤发生及发展过程中发挥相应作用。五味子颗粒具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心的作用,近年来作为抗肿瘤活性物质越来越得到重视,已成为研究的热点。

中医认为乳腺癌的根本病机为阳虚导致脏腑功能低下,气虚血弱,冲任二脉空虚,气血运行失常,以致冲任失调,气滞血瘀,久则聚痰酿毒,凝结于乳中而成癌。观其病程发展,是因虚而致实,因实而更虚,致虚实夹杂,本虚而标实。《妇人大全良方》:

“妇人忧怒郁闷,肝气横逆、遂成隐核,不痛不痒,数年后方为乳疮。”因此,在辨证论治中应分清虚实之主次,辨别邪正盛衰,五味子颗粒在治疗乳腺癌中采用扶正祛邪并施,以扶正为主,祛邪为辅的大则,扶正祛邪兼祛痰、活血解毒原则,以补血健脾和胃、滋补肝肾为主<sup>[6]</sup>。其可以通过直接或间接干涉 P-糖蛋白介导的药物外排泵从而发挥作用,能显著增加发生凋亡的细胞百分数,提示其逆转耐药的机制可能与该类化合物能显著增加耐药性肿瘤细胞对抗肿瘤药物发生凋亡的易感性有关<sup>[7]</sup>。MRP 属于细胞内药物泵,它在借助 ATP 的情况下,能够将药物从细胞内部主动运输到细胞外部,使肿瘤细胞内部的药物浓度降低,从而导致化疗失败。逆转 MRP 的高表达可以部分恢复肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[8]</sup>。

本研究表明,实验组的临床疗效总有效率、中位缓解期、化疗后毒副作用与对照组比较( $P < 0.05$ );且测得实验组逆转 MRP 阳性表达明显高于对照组( $P < 0.05$ )。五味子颗粒可以通过逆转 MRP 对不同化疗药物的运转来介导其耐药性,其逆转可能与增加化疗药物的集聚能力有关。通过研究表明五味子颗粒联合 CAF 方案在乳腺癌患者中发挥了良好的作用。

### [参考文献]

- [1] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007:89.
- [2] 王蒙. 五味子乙素逆转膀胱肿瘤多药耐药的实验研究[D]. 太原:山西医科大学, 2011.
- [3] 吴瑾. 常见恶性肿瘤的诊断与治疗手册[M]. 北京:科学出版社, 2005:125.
- [4] 中华中医药学会. 标准肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:67.
- [5] Krishna R, Mayer L D. Multidrug resistance (MDR) in cancer. mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs[J]. Eur J Pharm Sci, 2000, 11(4): 265.
- [6] 王蒙,刘红耀,闫明,等. 五味子乙素逆转膀胱肿瘤多药耐药的实验研究[J]. 中国医疗前沿:上半月, 2010, 5(23):28.
- [7] 钱钧强,孙蓓. 抗肿瘤药物多药耐药性的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(11): 684.
- [8] 徐希妮,刘玉清,陶玉龙,等. 五味子乙素逆转肿瘤细胞多药耐药性的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2013, 34(1): 43.

[责任编辑 李玉洁]