

基于雌激素受体西黄丸治疗乳腺癌的临床与实验研究

潘国凤*

(首都医科大学附属北京世纪坛医院中医科, 北京 100038)

[摘要] **目的:**探讨西黄丸对雌激素受体不同状态乳腺癌的选择性作用。**方法:**雌激素依赖性与非雌激素依赖性乳腺癌患者各30例,数字随机法分别分为治疗组与对照组各15例,雌激素依赖性乳腺癌患者口服来曲唑2.5 mg/次,1次/d,30 d为1个疗程,治疗组A在内分泌治疗的基础上加用西黄丸3 g/瓶,3 g/次,2次/d;非雌激素依赖性乳腺癌患者治疗组B服用西黄丸,对照组B不做处理,观察中医证候与生活质量变化及肿瘤标志物(CA50, CEA, CA153)等。MTT法检测西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞株MCF-7与MDA-MB-231的抑制率。**结果:**雌激素依赖性乳腺癌治疗组A与对照组A生活质量改善率分别为60%, 40% ($P < 0.05$),临床症候总改善率分别为73.3%, 53.3% ($P < 0.05$);非雌激素依赖性乳腺癌治疗组B与对照组B生活质量改善率分别为46.7%, 33.3% ($P < 0.05$),临床症候总改善率分别为66.7%, 46.7% ($P < 0.05$);雌激素依赖性乳腺癌治疗组A与对照组A CA153下降值比较差异有统计学意义($P < 0.05$), CA50, CEA变化与对照组无显著差异;非雌激素依赖性乳腺癌治疗组B与对照组B相比,各肿瘤标志物变化均无显著差异。西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞MCF-7(ER+)在含药血清浓度6.25%~25%有一定抑制作用,对MDA-MB-231(ER-)细胞株基本无抑制作用,相反有不同程度的促进作用。**结论:**西黄丸联合内分泌治疗雌激素依赖性乳腺癌具有一定减毒增效作用,且其疗效优于非雌激素依赖性乳腺癌的临床疗效;西黄丸对(ER)不同状态乳腺癌具有一定选择性作用。

[关键词] 西黄丸; 乳腺癌; 雌激素受体; 比较研究

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0330-04

Clinical Research and Experimental Study on Xihuang Pill Treating Breast Cancer based on Estrogen Receptor

PAN Guo-feng*

(Traditional Chinese Medicine Department Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital
Medical University, Beijing 100038, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the selective effect of Xihuang Pill on-estrogen receptor status of breast cancer. **Method:** Thirty estrogen-dependent breast cancer patients and 30 non-estrogen-dependent breast cancer patients were respectively randomly assigned to two groups by digital table. The estrogen-dependent breast cancer patients used Letrozole 2.5 mg · qd. for 30 d and the treatment one was added with Xihuang Pill 3 g, bid for 30 d. The treatment group of non estrogen-dependent breast cancer patients were treated with Xihuang Pill. All the patients were observed their Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome, quality of life and tumor mark of breast cancer (CA50, CEA, CA153s) as well. MTT assay was used to assessed the viability of human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231 submitted to Xihuang Pill drug serum. **Result:** The treatment group and control group of estrogen-dependent breast cancer patients in improvement of quality of life was respectively 60%, 40% ($P < 0.05$), and the total improvement rate of TCM syndrome was respectively 73.3%, 53.3% ($P < 0.05$). While the non estrogen-dependent one quality of life was respectively 46.7%, 33.3% ($P < 0.05$), and the total improvement rate of TCM syndrome was respectively 66.7%, 46.7% ($P < 0.05$). The CA153 values of treatment group and the control group of estrogen-dependent breast patients had a significant difference ($P <$

[收稿日期] 20120902(008)

[基金项目] 北京市中医药科技项目(QN2010-3)

[通讯作者] *潘国凤, 博士, 主治医师, 从事中西医结合肿瘤内科研究, Tel: 010-63926060, E-mail: pan.gf1218@163.com

0.05)。Xihuang pill drug serum slightly decreased MCF-7 proliferation in the serum concentrations of 6.25% -25% *in vivo*, but promote proliferation of MDA-MB-231 instead. **Conclusion:** Xihuang pill had attenuated synergistic effect on estrogen-dependent breast cancer combined with Letrozole. And the curative effect was better than that of non-estrogen-dependent breast cancer, which showed its selective effect.

[**Key words**] Xihuang pill; breast cancer; estrogen receptor; comparative study

乳腺癌发病率在我国已跃居女性恶性肿瘤之首,内分泌治疗在乳腺癌患者综合治疗中处于重要地位。来曲唑(Letrozole)属于第3代高选择性芳香化酶抑制剂(AIs),与其他内分泌治疗药物相比具有显著的生存优势,但口服来曲唑出现与药物可能相关的不良反应的发生率为33%^[1-2]。在所有乳腺癌患者中,雌激素受体(ER)阳性乳腺癌对内分泌治疗药物反应良好,但是并非所有ER阳性的乳腺癌患者均能从内分泌治疗中获益,其中有约30%的患者内分泌治疗无效,而且有一部分起初对内分泌治疗有效的患者随着疗程的延长疗效下降。目前临床上尚无针对雌激素受体逆转内分泌治疗耐药的药物。本研究主要观察西黄丸联合内分泌治疗雌激素依赖性乳腺癌的减毒增效作用,以及探讨西黄丸治疗雌激素依赖性乳腺癌与非雌激素依赖性乳腺癌的临床疗效差异,并用细胞实验验证西黄丸对雌激素受体不同状态乳腺癌的选择性作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择 60例乳腺癌患者系根据我国《乳腺癌新规范》分类,符合1997年UICC TNM分类及分期(编码ICD-OC50) I~III期,且经病理学检查诊断明确为乳腺恶性上皮性肿瘤,雌激素受体情况明确的绝经后患者,同时符合中医气滞血瘀证候标准,体力状况(KPS)评分在60分以上;入组前已行手术,化疗已停止治疗4周以上,预计生存期>3个月,能接受治疗、观察各项检查者,可纳入试验病例,并签署了知情同意书。

1.2 一般资料 雌激素依赖性与非雌激素依赖性乳腺癌患者各30例,入组编号,数字随机法分别为治疗组与对照组。雌激素依赖性乳腺癌治疗组A15例,年龄45~72岁,平均57岁,病程1~4.5个月,平均2个月;对照组A年龄46~73岁,平均56.5岁,病程1~3.5个月,平均2.2个月;非雌激素依赖性乳腺癌治疗组B15例,年龄45~73岁,平均56岁,病程1~4个月,平均2个月;对照组B年龄45~72岁,平均56.5岁,病程1~3.5个月,平均2.1个月。两组资料经统计学处理,差异无统计学意义。

1.3 治疗方法 雌激素依赖性乳腺癌患者对照组A采用常规的内分泌治疗(口服来曲唑:每次2.5 mg,每日1次,30 d为1个疗程),治疗组A在内分泌治疗的基础上加用西黄丸(北京同仁堂制药股份有限公司生产,3 g/瓶,含人工牛黄、乳香、没药、麝香,每次3 g,每日2次);非雌激素依赖性乳腺癌患者治疗组B服用西黄丸(同上),对照组B不做处理,连续用药60 d后观察疗效。

1.4 观测指标

1.4.1 生活质量 以卡氏评分标准^[3]判定生活质量。治疗后较治疗前评分增加>10分为改善,减少>10分为下降,增加或减少<10分为稳定。

改善率 = 改善例数/组内例数 × 100%

1.4.2 临床症候 主要观察神疲乏力、潮热、多汗、口干、骨痛等症状及舌苔变化。各单项证候评分总积分为中医证候积分,依据治疗前后积分变化情况评定证候疗效^[4],显著改善:证候积分值下降>2/3;部分改善:证候积分值下降>1/3;无改善:积分无变化。

总改善率 = (显著改善例数 + 部分改善例数)/组内例数 × 100%

1.4.3 指标检测 化学发光法检测乳腺癌相关肿瘤标志物(CA153, CA50, CEA),记录治疗前后数值变化(差值),升高记为(+),下降记为(-)。

1.5 统计方法 采用SPSS 13.0统计软件包建立数据库并进行统计分析。计量资料组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 生活质量比较 雌激素依赖性乳腺癌与非雌激素依赖性乳腺癌治疗组和对照组比较均有显著差异($P < 0.05$),说明西黄丸可改善乳腺癌患者的生活质量。雌激素依赖性乳腺癌治疗组与非雌激素依赖性乳腺癌治疗组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明西黄丸对雌激素依赖性乳腺癌患者生活质量的改善更明显,见表1。

2.2 两组临床症候疗效比较 西黄丸治疗组能明显改善腺癌患者术后的虚弱症候及内分泌治疗中出现的常见临床症候:神疲乏力、潮热、多汗、口干、

表 1 西黄丸联合来曲唑治疗乳腺癌生活质量
(卡氏评分)改善情况

组别	西黄丸 剂量 /g	来曲唑 剂量 /mg	改善 /例	稳定 /例	下降 /例	改善率 /%
治疗 A	3	2.5	9	5	1	60 ^{1,2)}
对照 A	-	2.5	6	7	2	40
治疗 B	3	1	7	6	2	46.7 ¹⁾
对照 B	1	-	5	6	4	33.3

注:与对照组(A,B)相比¹⁾ $P < 0.05$;治疗组 A 与治疗组 B 相比²⁾ $P < 0.05$ (表 2,3 同)。

骨痛等,总改善率分别为 73.3%、66.7%,分别与其对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且对雌激素依赖性乳腺癌的作用略优于非雌激素依赖性乳腺癌,见表 2。

表 2 西黄丸治疗乳腺癌临床证候改善情况

组别	西黄丸 剂量 /g	来曲唑 剂量 /mg	显著改善部分 /例	改善 /例	无改善 /例	总改善率 /%
治疗 A	3	2.5	7	4	4	73.3 ¹⁾
对照 A	-	2.5	4	4	7	53.3
治疗 B	3	1	5	5	5	66.7 ¹⁾
对照 B	-	1	3	4	8	46.7

2.3 肿瘤标志物变化 雌激素依赖性乳腺癌治疗组与对照组 CA153 下降值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),CA50,CEA 变化与对照组无明显差异;非雌激素依赖性乳腺癌治疗组与对照组相比,各肿瘤标志物变化均无明显差异,见表 3。

表 3 西黄丸治疗乳腺癌肿瘤标志物变化情况($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	CA153 /U·mL ⁻¹	CA50 /U·mL ⁻¹	CEA /μg·L ⁻¹
治疗 A	-3.17 ± 4.76 ¹⁾	-2.77 ± 4.63	-0.97 ± 2.18
对照 A	-1.83 ± 4.34	-2.03 ± 3.96	-0.43 ± 2.49
治疗 B	-2.91 ± 4.43	-2.30 ± 4.42	-0.77 ± 2.03
对照 B	-1.97 ± 4.23	-1.97 ± 3.97	-0.43 ± 2.47

3 药理材料

人乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDA-MB-231,购自中国医学科学院肿瘤细胞库,用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养置于 37℃,5% 的 CO₂ 细胞培养箱。

西黄丸含药血清的制备:取 SD 大鼠 8 只,雄性,体重 300 g 左右,分为给药组和空白组,给药组 6 只,空白组 2 只。西黄丸用蒸馏水配置成相应悬液,按 3 g·kg⁻¹ 剂量灌胃给药(10 mL·kg⁻¹),连续 7 d;空白组大鼠给与等量的蒸馏水。于末次给药后 1 h,用 20% 的乌拉坦(0.2 μm 无菌滤膜过滤除菌)腹腔麻醉(5 μL·g⁻¹);无菌操作下腹主动脉取血,置 15 mL 的无菌离心管中;密闭,4℃ 静置 6 h;3 000 r·

min⁻¹ 离心 15 min,取血清;同组血清混合备用。用 0.45 μm 无菌滤膜过滤除菌,56℃ 灭活 30 min,置 -20℃ 下放置备用。使用时再用 RPMI-1640 培养液稀释至所需浓度。

4 药理方法

4.1 分组 设空白对照组(只含 RPMI-1640 培养液);药物处理组(含 RPMI-1640 培养液与西黄丸含药血清);空白血清组(含 RPMI-1640 培养液与空白血清),含药血清浓度组和空白血清组均按等倍关系设体积分数 100%、50%、25%、12.5%、6.25%、3.125% 6 个体积分数组。

4.2 MTT 试验方法 取对数生长期的人乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDA-MB-231,0.25% 的胰酶消化,计数细胞用 1640 培养基稀释至 2.67 × 10⁴/mL 的细胞悬液,每孔 150 μL 接种到 96 孔板上,置于 37℃,5% 细胞培养箱培养,培养 1 d 待细胞贴壁后,按分组给药,每孔加 50 μL,每个浓度设 6 个复孔。培养 24 h 后,加 50 g·L⁻¹ 的 MTT 液 20 μL,培养 4 h。吸出上清液,每孔加入 DMSO 150 μL,摇床震荡 15 min,用酶标仪检测其吸光度(A),吸收波长设为 490 nm,利用公式计算抑制率

$$\text{抑制率} = \frac{(A_{\text{阴性对照组}} - A_{\text{用药组}})}{(A_{\text{阴性对照组}} - A_{\text{调零孔}})} \times 100\%$$

同法检测给药 48 h 后的细胞抑制率。

5 药理结果

西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞 MCF-7 (ER+) 在含药血清 6.25% ~ 25% 有一定抑制作用,对 MDA-MB-231 (ER-) 细胞株基本无抑制作用,相反有不同程度的促进作用。西黄丸含药血清对 ER(+) 人乳腺癌细胞的抑制作用强于 ER(-) 人乳腺癌细胞,见表 4。

表 4 西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞的抑制作用 %

质量分数 /g	MCF-7		MDA-MB-231	
	24 h	48 h	24 h	48 h
3.125	-11.25	-14.51	-14.49	-11.15
6.25	2.32	3.71	-19.86	-17.23
12.50	18.11	16.30	-16.73	-13.24
25	9.35	12.50	-30.49	-21.26
50	-3.41	-8.12	-31.02	-26.12
100	-6.60	-5.32	-36.43	-29.41

4 讨论

西黄丸又名犀黄丸,为清代著名医家王洪绪所创,原载于《外科证治全生集》,主要功效为解毒消痈、化痰散结、活血祛瘀,为治疗乳岩、瘰疬、痰核、肺痈之名方。祖国医学认为“乳岩”(乳腺癌)多由七

自拟健脾利水方在局限性视网膜脱离激光治疗后的应用

郑金华*, 李志敏

(贵阳医学院附属医院眼科, 贵阳 550004)

[摘要] **目的:** 观察自拟健脾利水方在局限性视网膜脱离激光治疗后应用的疗效。**方法:** 不超过 1 个象限的局限性孔源性视网膜脱离 71 例 72 眼, 对视网膜脱离区作氩激光光凝 2~3 圈。激光治疗后将患者随机分为两组, 对照组不予药物治疗, 治疗组予自拟健脾利水方治疗 2~3 周, 随诊 1 年观察两组视网膜下积液吸收情况。**结果:** 对照组 36 例 36 眼中 13 眼治愈, 15 眼有效, 8 眼无效。治疗组 35 例 36 眼中 22 眼治愈, 13 眼有效, 1 眼无效。加用健脾利水方的治疗组疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。视网膜下积液吸收时间治疗组明显少于对照组。**结论:** 激光治疗局限性视网膜脱离是避免手术治疗安全、有效的方法, 加予健脾利水方治疗可显著提高激光治疗的效果。

[关键词] 健脾利水方; 局限性视网膜脱离; 激光治疗

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0333-03

Clinical Effects of Treatment of Local Retinal Detachment after Laser Therapy with Self-prescribed Strengthening Spleen and Promoting Urination Prescription

ZHENG Jin-hua*, LI Zhi-min

(The Affiliated Hospital of Guiyang Medical College of Ophthalmology, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effects on the treatment of local retinal detachment after laser therapy with self-prescribed strengthening spleen and promoting urination prescription. **Method:** Not more

[收稿日期] 20120909(009)

[通讯作者] * 郑金华, 硕士, Tel: 0851-6820188, E-mail: 7325754@qq.com

情不遂, 营气耗伤, 气血疏泄不畅, 经脉壅阻, 血脉凝注, 久而不散, 结块不消, 由结而坚。当今, 诸多肿瘤临床学家赞成乳腺癌与气血瘀滞有关。西黄丸以人工牛黄、麝香、乳香、没药共 4 味名贵中药组方而成, 其中牛黄味苦、甘, 性凉, 有清热解毒、化痰、利胆、镇惊、清心之功效。麝香味辛性温, 香窜通络、散瘀消肿、散结; 乳香、没药则能够行气活血, 消肿止痛, 祛腐生肌。诸药合用, 共奏清热解毒、行气活血、和营消肿、散结止痛之功效, 对于癌肿及痈疽疔毒等疾病疗效确切。现代药理研究表明, 西黄丸含药血清可抑制体外培养的人乳腺癌细胞 MCF-7 等细胞增殖^[5], 调节乳腺增生大鼠血液雌孕激素的相对平衡^[6], 与唑来磷酸联合应用可以显著提高乳腺癌骨转移癌的临床疗效^[7]。临床实践表明, 西黄丸联合内分泌治疗雌激素依赖性乳腺癌具有一定减毒增效作用, 且其疗效优于对非雌激素依赖性乳腺癌的临床疗效, 细胞实验显示西黄丸对 ER 阳性的人乳腺癌细胞株 MCF-7 的抑制作用较 ER 阴性的人乳腺癌

细胞株 MDA-MB-231 强, 初步表明西黄丸对 ER 不同状态乳腺癌具有一定选择性作用, 其机制有待进一步阐明。

[参考文献]

- [1] Mortimer J E. Managing the toxicities of the aromatase inhibitors[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009, 27: 16.
- [2] 阮新建, 郭智, 李小梅, 等. 来曲唑治疗乳腺癌引起肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 1(9): 49.
- [3] 孙燕. 临床肿瘤手册[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 32.
- [4] 中华人民共和国卫生部颁布. 中药新药临床研究指导原则. 第 3 辑[S]. 1997: 3.
- [5] 梁文波, 张学梅, 宋旦旨. 西黄丸含药血清对乳腺癌细胞生长的影响[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(6): 1371.
- [6] 梁文波, 邢福有, 陈洁. 西黄丸治疗大鼠乳腺增生病的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(1): 115.
- [7] 贾文娟, 田菲, 邢秀玲. 西黄丸联合唑来磷酸注射液治疗乳腺癌骨转移癌的临床研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2009, 11(3): 450.

[责任编辑 邹晓翠]