

扶正抑瘤颗粒对乳腺癌核转录因子- κ B 及细胞周期的影响*

赵健雄¹ 连平¹ 李玉田² 沈世林¹

摘要 目的:研究扶正抑瘤颗粒(FYK)对乳腺癌肿瘤组织核转录因子- κ B(NF- κ B)和细胞周期的影响及其临床意义。方法:55 例乳腺癌患者,随机分为治疗组和对照组,两组均用常规化疗,治疗组同时口服 FYK,1 个月后取肿瘤组织用流式细胞仪检测 NF- κ B 的表达情况及肿瘤细胞周期各时相的比例。结果:治疗组与对照组比较,NF- κ B 的表达明显提高($P<0.01$); $G_{0/1}$ 期细胞比例明显升高($P<0.01$),S 期细胞比例及细胞增殖指数(PI)明显下降($P<0.01$)。结论:FYK 可提高乳腺癌组织 NF- κ B 表达水平,能升高 $G_{0/1}$ 期细胞比例,降低 S 期细胞比例及 PI 值,对乳腺癌患者的预后起积极作用。

关键词 扶正抑瘤颗粒 乳腺癌 核转录因子- κ B 细胞周期

Effect of Fuzheng Yiliu Granule on Nuclear Transcriptional Factor- κ B and Cell Cycle in Patients with Breast Carcinoma ZHAO Jian-xiong, LIAN Ping, LI Yu-tian, et al *Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Lanzhou Medical College, Lanzhou (730000)*

Objective: To explore the effect and clinical significance of Fuzheng Yiliu Granule (FYG) on nuclear transcriptional factor- κ B (NF- κ B) and cell cycle in breast tumor. **Methods:** Fifty-five patients of breast carcinoma were randomly divided into the treated group and the control group, both were treated with conventional chemotherapy, but to the treated group, FYG was given additionally by oral taking. Operation was performed one month later to take out the tumor tissue for detecting NF- κ B expression and ration of cells in different phases of cell cycle. **Results:** Compared with the control group, NF- κ B expression was significantly increased in the treated group, accompanied with increased $G_{0/1}$ phase cell proportion and decreased S phase cell proportion as well as significantly reduced cell proliferation index (all $P<0.01$). **Conclusion:** FYG could enhance the expression of NF- κ B in breast tumor tissue, raise the proportion of $G_{0/1}$ phase cells, decrease proportion S phase cells and reduce the cell proliferation index, showing an active action on the patients prognosis.

Key words Fuzheng Yiliu granule, breast carcinoma, nuclear transcriptional factor- κ B, cell cycle

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤,其发病率有逐年增高及年轻化趋势。近年来,中医扶正培本、活血化瘀等法在乳腺癌治疗中的应用正受到广泛的重视。本临床研究观察了扶正抑瘤颗粒(FYK)对乳腺癌核转录因子- κ B(NF- κ B)和细胞周期的影响及临床意义,报告于下。

资料和方法

1 诊断标准 本组全部病例均为手术切除肿瘤后,经病理组织学检查,确诊为乳腺癌的患者。

* 教育部重点项目(No. 01128)

1. 兰州医学院中西医结合研究所(兰州 730000);2. 甘肃省肿瘤医院乳腺科

通讯作者:赵健雄, Tel: 0931-8617232, E-mail: zhaojianxiong@mail.lazmc.edu.cn

2 临床资料 55 例乳腺癌为甘肃省肿瘤医院 2001 年 10 月—2002 年 9 月住院诊治的患者,均为女性,单侧,原发。所有患者治疗前肝、肾功能及血常规检查结果基本正常,Karnofsky 评分均 ≥ 80 分。按入院先后随机(计算机法)分成对照组与治疗组。对照组 25 例,年龄 23~69 岁,中位年龄 46.0 岁;依 UICC 1992 临床分期标准:I 期 4 例,II 期 16 例,III 期 5 例。按 WHO 乳腺肿瘤的组织学分类为:浸润性导管癌 18 例,浸润性小叶癌 2 例,髓样癌 3 例,粘液腺癌 2 例。治疗组 30 例,年龄 25~70 岁,中位年龄 47.5 岁;I 期 4 例,II 期 18 例,III 期 8 例;浸润性导管癌 22 例,浸润性小叶癌 2 例,髓样癌 4 例,粘液腺癌 2 例。两组例数、年龄、临床分期、组织学分类经统计学处理(χ^2 检验)差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

3 方法

3.1 用药方法 FYK 由红芪、当归、墓头回、莪术(按 3:1:3:1 的比例)组成,药材购自兰州市药材公司,经兰州医学院生药教研室鉴定,由兰州佛慈制药厂加工制成。治疗组口服 FYK 每次 9g,每天 2 次,同时加用新辅助化疗 CMF 方案 18 例,CAF 方案 12 例。对照组仅用新辅助化疗 CMF 方案 15 例,CAF 方案 10 例。疗程均为 1 个月。

3.2 检测方法 治疗 1 个疗程后手术取肿瘤组织,立即送检。采用流式细胞仪,严格按试剂盒说明书操作,检测 NF- κ B 和细胞周期。流式细胞仪 Epics-XL 为美国 Coulter 公司产品。NF- κ B 检测试剂:鼠抗人 P₆₅I 抗, FITC 标记兔抗鼠 II 抗,透膜剂 Intraprap 试剂 I 及 II。细胞周期检测试剂:PI 标记细胞周期(G₀/1、S、G₂ + M 期)检测试剂,均为 Coulter 公司产品。

3.3 统计学方法 使用 SPSS 8.0 统计软件,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 两组乳腺癌 NF- κ B 表达比较 见表 1。治疗组与对照组比较,NF- κ B 的表达率明显提高($t = 9.20$, $P < 0.01$)。

表 1 两组乳腺癌 NF- κ B 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NF- κ B (%)
治疗	30	34.74 ± 7.62 *
对照	25	4.43 ± 1.92

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

2 FYK 对乳腺癌细胞周期的影响 见表 2。治疗组与对照组比较,G₀/1 期细胞比例明显升高,S 期细胞比例及细胞增殖指数(perforate index,PI)明显下降($P < 0.01$)。

表 2 FYK 对乳腺癌细胞周期的影响 (% $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	G ₀ /1 期	S 期	G ₂ + M 期	PI
治疗	30	87.87 ± 3.64 *	6.20 ± 1.69 *	5.94 ± 2.67	12.13 ± 3.64 *
对照	25	76.73 ± 6.93	14.33 ± 4.49	9.92 ± 3.95	23.26 ± 6.93

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

讨 论

NF- κ B 是一类核转录因子,激活的 NF- κ B 可促进凋亡基因的转录,从而影响肿瘤的增殖^[1];并且 NF- κ B 还能调节与免疫功能有关的基因^[2]。因此,NF- κ B 亦可视为乳腺癌患者分子生物学因素上新的预后指标。乳腺癌细胞周期内相对的 DNA 含量及增殖细胞的比

例可表示肿瘤的增长速度及细胞的分化情况,可以反映肿瘤的一种生物学行为,是乳腺癌患者独立的预后指标^[3]。

经过 30 多年中西医结合防治乳腺癌的研究发现,乳腺癌的发病与肝郁气滞、痰凝血瘀、气血亏虚有关,因此,益气养血成为中医治疗乳腺癌的重要法则^[4]。瘀血内存是肿瘤的重要病因病机之一,现代研究认为,肿瘤的血瘀证与患者体内普遍存在的血液高凝状态密切相关,因而,血瘀证的存在可能影响抗肿瘤治疗的效果,使患者肿瘤复发及转移的机会增多。因此,现代治疗肿瘤的中西医结合研究中十分重视活血化瘀法的应用。FYK 由益气养血和活血化瘀、利湿解毒两方面立法组方,方中红芪为豆科植物多序岩黄芩 *Hedysarum polybotrys* Hand. -Mazz. 的干燥根,主产甘肃,效同黄芪,补气升阳;当归养血活血,莪术活血化瘀,墓头回为败酱科植物异叶败酱 *Patrinia heterophylla* Bunge. 的根,甘肃盛产,利湿解毒。现代药理学研究证明,红芪、当归调节免疫功能,莪术、墓头回抗肿瘤。本课题组动物实验表明:FYK 能影响肿瘤细胞增殖周期,使肿瘤组织停滞在增殖前(间)期(G₀/1),生长减缓或停止^[5];同时增强 NF- κ B 的表达^[6]。本临床研究结果表明:FYK 能提高乳腺癌患者肿瘤组织 NF- κ B 的表达率,同时升高乳腺癌细胞 G₀/1 期比例,降低 S 期细胞比例与 PI 值,对乳腺癌患者的预后起积极的影响作用,具有临床应用前景。

参 考 文 献

- 1 Rayet B, Gelinas C. Aberrant rel/NF- κ B genes and activity in human cancer. *Oncogene* 1999;18(49):6938—6947.
- 2 石 樱,温进坤.细胞内信号传导与转录调控的研究进展.国外医学分子生物学分册 1997;19(5):201—204.
- 3 汤钊猷.现代肿瘤学.第 2 版.上海:上海医科大学出版社,2000:851.
- 4 李佩文,邹丽琰.乳腺癌综合诊疗学.北京:中国中医药出版社,1999:468.
- 5 戴恩来,赵健雄,朱玉真,等.扶正抑瘤汤对肿瘤细胞周期及端粒酶影响的实验研究.中国中西医结合杂志 2001;21(10):760—762.
- 6 赵健雄,朱玉真,李四强,等.扶正抑瘤汤对 NF- κ B 的表达和调节免疫功能的实验研究.中华实用中西医杂志 2001;14(14):1333—1334.

(收稿 2002-12-09 修回 2003-03-09)