

香贝养荣汤加减治疗转移性气血两虚乳腺癌的临床分析

郭磊, 吴栋林, 杜新峰*

(郑州大学南阳市中心医院, 河南南阳 473009)

[摘要] **目的:**探讨香贝养荣汤加减辨治转移性乳腺癌(气血两虚)的近期疗效及对T淋巴细胞亚群和NK细胞的影响。**方法:**将90例转移性乳腺癌患者,根据入院先后顺序随机按数字表法分成观察组46例和对照组44例。对照组给予内分泌治疗,必要时加用化疗。观察组在对照组治疗的基础上加香贝养荣汤加减治疗。两组疗程直到疾病出现进展。进行气血两虚及兼证评分;进行功能状态 Kupperman 评分;记录疾病进展时间(TTP);采用乳腺癌患者生活质量测定量表(FACT-B)和KPS评分;检测T淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞(NK)水平,记录不良反应。**结果:**观察组临床总有效率为54.35%,高于对照组的31.82% ($P < 0.05$);对照组TTP(5.12 ± 1.04)个月,观察组为(7.91 ± 1.41)个月,观察组TTP长于对照组 ($P < 0.05$);治疗后观察组症状评分和Kupperman评分低于对照组,KPS评分高于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组生理状况、社会家庭情况、情感情况、功能状况和附加关注5个维度评分均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺和NK水平上升,并高于同期对照组 ($P < 0.01$),CD8⁺水平明显降低,并低于对照组 ($P < 0.01$);对照组化疗导致不良反应程度重于观察组 ($P < 0.05$)。**结论:**香贝养荣汤加减方辨治转移性乳腺癌内分泌治疗或(和)化疗的患者,能延长TTP,提高近期实体瘤疗效,能减轻症状、提高患者生活质量和提高免疫功能,并能减轻内分泌和化疗导致的不良反应。

[关键词] 转移性乳腺癌; 化疗; 香贝养荣汤; 疾病进展时间; 生存质量; T淋巴细胞亚群; NK细胞

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0160-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016170160

Effect of Modified Xiangbei Yangrong Tang Based on Differentiation in Treating Metastatic Breast Cancer Treated

GUO Lei, WU Dong-lin, DU Xin-feng*

(Nanyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Nanyang 473009, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the short-term effect of modified Xiangbei Yangrong Tang based on differentiation and its influence on T-lymphocyte and natural killer cells in treating metastatic breast cancer treated. **Method:** Ninety patients were divided into control group (44 cases) and observation group (46 cases) by random number table. Patients in control group received endocrine therapy, as well as chemotherapy when necessary. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were additionally administered with modified Xiangbei Yangrong Tang based on differentiation. The treatment was end when the disease progressed. Qi-blood deficiency, and accompanied symptoms and Kupperman were scored. Time to progression (TTP) was recorded, quality of life-liver cancer of breast cancer patients (FACT-B) and Key punch Performance System (KPS) were adopted. Levels of T-lymphocyte and natural killer cells were detected, and adverse reactions were recorded. **Result:** The effective rate in observation group was 54.35%, which was superior to 31.82% in control group ($P < 0.05$). TTP in control group was (5.12 ± 1.04) mouths, which was lower than (7.91 ± 1.41) in observation group ($P < 0.05$). After treatment, scores of symptoms and Kupperman in observation group were lower than those in control group, but score of KPS was higher than that in control group ($P < 0.05$). After the treatment, scores of physiological status, social and family status, emotional situation, functional status and additional attention in

[收稿日期] 20151211(230)

[第一作者] 郭磊,主管中药师,从事临床药学工作, Tel:13837775822, E-mail: nyguolei1970@126.com

[通讯作者] *杜新峰,硕士,副主任医师,从事乳腺病临床工作, Tel:13837775822, E-mail: nyguolei1970@126.com

observation group were all lower than those in control group ($P < 0.01$). In observation group, levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK increased and were higher than those in control group ($P < 0.01$), and level of $CD8^+$ decreased and was lower than that in control group ($P < 0.01$). Adverse reactions caused by chemotherapy in control group was more serious than in observation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Xiangbei Yangrong Tang based on differentiation can prolong TTP, promote short-term effects on solid tumor, attenuate symptoms, improve patients' qualities of live and immune function and relieve adverse reactions caused by endocrine and chemotherapy therapy.

[Key words] metastatic breast cancer; chemotherapy; Xiangbei Yangrong Tang; time to progression; quality of life; T-lymphocyte; natural killer cells

乳腺癌是严重危害女性健康的一种疾病,早期乳腺癌可通过手术、化疗、放疗和(或)内分泌治疗等手段达到根治目的,但仍有30%~40%的早期乳腺癌患者会发展为转移性乳腺癌。转移性乳腺癌中位生存期在2~3年,其治疗目标是控制疾病、缓解症状、延长患者生存时间、提高患者生存质量、减少治疗相关毒性,内分泌治疗成为了一种重要的治疗手段,联合系统化疗对部分患者可能会收到更好的效果^[1-2]。由于乳腺癌疾病本身的复杂性、多部位转移及疼痛、失眠、焦虑、厌食等症状的出现,决定了转移性乳腺癌治疗方案必须是由多学科参与完成的综合治疗方案。

中医认为正气亏虚是乳腺癌发生转移复发的根本原因,也是转移性乳腺癌的根本病机,而痰、毒、瘀等标实,相互搏结于乳中,因此治疗上扶正培本是基础,灵活使用解毒祛邪等法^[3]。中药治疗晚期乳腺癌患者,可以改善内分泌药物使用的依从性,配合内分泌序贯治疗可能延长激素受体阳性晚期乳腺癌的生存期^[4]。香贝养荣汤是《医宗金鉴》治疗气血两虚之名方,以此方基础随症加减用于转移性乳腺癌内分泌治疗或(和)化疗,在改善症状、延缓疾病进展、提高患者生活质量方面收到了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者来源于郑州大学南阳市中心医院乳腺科2013年1月—2015年4月收治的转移性乳腺癌共100例,根据入院先后顺序按照随机数字表法分为观察组和对照组各50例。研究期间对照组失访、脱落6例,观察组失访、脱落4例。对照组44例,年龄35~64岁,平均(52.8±10.3)岁;绝经36例,未绝经8例;雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)阳性29例,阴性15例;原癌基因人类表皮生长因子受体2(HER-2)阳性11例,阴性33例;转移部位超过2处19例。观察组46例,年龄37~68岁,平均(53.1±9.8)岁;绝经38例,未绝经8例;雌激素受

体(ER)/孕激素受体(PR)阳性28例,阴性18例;原癌基因人类表皮生长因子受体2(HER-2)阳性12例,阴性34例;转移部位超过2处23例。两组患者年龄、激素受体表达,HER 理表达,转移部位等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①乳腺癌诊断参照《乳腺肿瘤学》^[5],根据症状、体征结合病理检查进行确诊。②气血两虚型参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证:乳中有块、高低不平、似如堆粟、先腐后溃、血水淋漓,头晕目眩,面色苍白,神疲乏力;次证:身体消瘦,气短懒言,不思饮食,舌质淡或淡胖、苔白、脉虚弱。主证2项或主证1项及次证2项可诊断为该证型。

1.3 纳入标准 ①均经病理学证实为乳腺癌;②复发转移性乳腺癌或初治为IV期患者;③生存质量KPS评分>60分;④依从性良好,愿意按该方案配合治疗;⑤均取得患者知情同意,并签署同意书。

1.4 排除标准 ①合并其他系统原发型恶性肿瘤者;②预计生存期≤3个月;③合并心、肝、肾、造血、消化系统严重疾病者;④伴随精神障碍的患者;⑤已知对某种中药成分过敏及严重过敏体质者;⑥同期采用其他中药治疗,难以判断疗效者。

1.5 治疗方法 对照组参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)》^[6]制定如下方案。内分泌治疗,绝经前患者,口服枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司,国药准字H32021472),20 mg/次,1次/d;绝经后根治术后复发者,口服依西美坦片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020002),25 mg/次,1次/d。若以下列情况之一则联合化疗激素受体阴性或有症状的内脏转移;激素受体阳性但对内分泌治疗耐药的患者,化疗方案:给予紫杉醇+盐酸吉西化滨(GT)化疗方案治疗。具体方法:紫杉醇注射液(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字H20066640)150 mg·m⁻²,静脉滴

注,第 1 天;注射用盐酸吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司,国药准字 H20093404)1 200 mg·m⁻²,静脉滴注,第 1 天和第 8 天;21 d/周期,1 次/周期,共 6 个周期。给予必要的对症、支持治疗,但不得使用中药制剂。

观察组在对照组治疗的基础上采用香贝养荣汤加减,基本药物:人参 10 g,黄芪 30 g,茯苓 20 g,熟地黄 30 g,川芎 15 g,当归 10 g,浙贝母 15 g,香附 10 g,猫爪草 20 g,鬼箭羽 20 g,夏枯草 15 g,三棱 10 g,莪术 10 g,甘草 6 g。随症加减,肝郁情志不畅加王不留行、柴胡、郁金各 10 g,浮小麦 15 g;脾胃虚弱,饮食难下加炒鸡内金粉 15 g^(冲服),白术 15 g,炒麦芽 20 g,山药 15 g;癌毒破溃、邪毒不清加蒲公英、天葵子、紫花地丁、金银花各 20 g;肝肾不足加桑椹、女贞子、桑寄生、制龟板^(先煎)各 20 g。饮片由南阳市中心医院药房提供,1 剂/d,常规水煎煮 2 次,取药液约 400 mL,分早晚 2 次内服。两组疗程均至病情出现进展。

1.6 观察指标 ①临床症状评分,气血两虚及兼证评分参照《中药新药临床研究指导原则》,根据无、轻、中、重,主证记 0,2,4,6 分,次证记 0,1,2,3 分次;内分泌治疗副反应症状采用 Kupperman 评分法^[6]进行。②生活质量评价采用乳腺癌患者生活质量测定量表(FACT-B)^[7]和 KPS 评分。③疾病进展时间(TTP),指开始接受本治疗方案至出现疾病进展或死亡的时间。④化疗药物不良反应评价,按世界卫生组织抗癌药物毒性分度(0~IV)标准进行评价^[8]。⑤T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞(NK)测定,采用流式细胞仪检测。以上指标均于治疗前

表 2 两组患者治疗前后症状评分, Kupperman 评分和 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	症状评分	Kupperman	KPS
对照	44	治疗前	36.19 ± 7.52	17.42 ± 3.21	65.17 ± 7.80
		治疗后	17.26 ± 5.34 ¹⁾	40.17 ± 6.94 ¹⁾	46.16 ± 6.75 ¹⁾
观察	46	治疗前	35.75 ± 7.67	16.78 ± 3.40	66.03 ± 7.69
		治疗后	10.43 ± 4.79 ^{1,2)}	25.16 ± 5.73	57.54 ± 5.78 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.01;与对照组治疗后比较²⁾P < 0.01(表 3,4 同)。

2.3 两组患者治疗前后 FACT-B 量表评分比较 治疗后两组患者生理状况、社会家庭情况、情感情况、功能状况和附加关注 5 个维度评分均较治疗前明显下降,治疗后观察组上述 5 个维度评分均低于对照组(P < 0.01),见表 3。

和治疗后 3 个月进行检测(若疾病出现进展则提前检测)。

1.7 疗效标准^[9] 完全缓解(CR):所有病灶均消失为;部分缓解(PR):靶病灶最长径之和缩小不低 30%为;进展(PD):增加超过 20%或出现新病灶为;稳定(SD):介于 PR 与 PD 之间。

$$\text{总有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$$

1.8 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计学软件分析数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床总有效率为 54.35%,高于对照组的 31.82%,差异有统计学意义(P < 0.05),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison for efficacy between two groups after treatment

组别	例数	CR /例	PR /例	SD /例	PD /例	总有效率 /%
对照	44	0	14	17	13	31.82
观察	46	0	25	17	4	54.35 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后症状评分, Kupperman 评分和 KPS 评分比较 治疗后两组患者症状评分和 KPS 评分均下降, Kupperman 评分升高(P < 0.01);治疗后观察组症状评分和 Kupperman 评分低于对照组, KPS 评分高于对照组(P < 0.01),见表 2。

2.4 两组患者 TTP 比较 对照组平均随访(10.72 ± 2.16)个月,观察组平均随访(12.62 ± 2.51)个月,观察组平均随访时间长于对照组(P < 0.05)。对照组 TTP(5.12 ± 1.04)个月,观察组为(7.91 ± 1.41)个月,观察组 TTP 长于对照组(P < 0.05)。

表 3 两组患者治疗前后 FACT-B 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison for FACT-B in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	生理状况	社会家庭情况	情感情况	功能状况	附加关注
对照	44	治疗前	22.39 ± 4.17	17.92 ± 3.26	17.37 ± 4.03	20.78 ± 4.95	28.74 ± 5.85
		治疗后	12.16 ± 3.04 ¹⁾	11.37 ± 3.62 ¹⁾	10.06 ± 3.09 ¹⁾	12.94 ± 3.69 ¹⁾	19.16 ± 5.27 ¹⁾
观察	46	治疗前	22.75 ± 4.53	18.18 ± 3.72	17.43 ± 4.19	20.42 ± 4.77	29.17 ± 5.92
		治疗后	9.73 ± 2.26 ^{1,2)}	9.16 ± 2.17	8.74 ± 2.58 ^{1,2)}	10.26 ± 2.78	15.22 ± 3.39 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较 对照组治疗后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平变化无统计学意义。治疗后观察组

CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 水平均上升, 并高于对照组 ($P < 0.01$), CD8⁺ 水平明显降低, 并低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison for levels of T-lymphocyte and natural killer cells between both groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	NK / %
对照	44	治疗前	52.97 ± 8.39	31.36 ± 6.79	34.61 ± 7.55	0.94 ± 0.27	21.57 ± 3.75
		治疗后	54.21 ± 8.85	33.01 ± 6.70	35.34 ± 7.41	0.95 ± 0.33	22.47 ± 3.94
观察	46	治疗前	53.10 ± 6.22	31.44 ± 4.02	34.58 ± 4.21	0.93 ± 0.19	21.14 ± 3.34
		治疗后	67.15 ± 7.23 ^{1,2)}	39.72 ± 4.51 ^{1,2)}	31.16 ± 3.82 ^{1,2)}	1.28 ± 0.25 ^{1,2)}	26.05 ± 4.37 ^{1,2)}

2.6 两组患者化疗后毒副反应情况比较 对照组和观察组分别有 27 例和 28 例患者进行了化疗, 平均化疗周期比较, 差异无统计学意义。对照组化疗导致不良反应程度重于观察组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者化疗后毒副反应情况比较

Table 5 Comparison for adverse reactions in two groups

组别	例数	化疗周期/个 ($\bar{x} \pm s$)	不良反应/例	
			I ~ II	III ~ IV
对照	44/27	4.49 ± 0.75	16	11
观察	46/28	4.53 ± 0.79	24	4

3 讨论

抗雌激素药枸橼酸他莫昔芬片 (TAM) 是乳腺癌内分泌治疗的常用药物, 多数乳腺癌患者当疾病进展时可从序贯内分泌治疗中获得受益^[9], 内分泌治疗是各国指南对于转移性乳腺癌推荐的治疗方案。但临床实际应用中因医生认识问题, 及患者信心不足等原因, 内分泌治疗的应用远不如化疗, 并且长期使用 TAM 等药后会引引起患者生理上和心理学上的不适感, 出现类似围绝经期综合征的症状, 干扰了乳腺癌治疗的连续性, 影响患者生存期。近来的研究显示中药辅助乳腺癌内分泌治疗患者能提高患者对 TAM 治疗依从性, 能提高患者生存质量, 并可能延长激素受体阳性晚期乳腺癌的生存期^[4]。

病证, 后期患者气、血、阴、阳俱虚, 气滞、瘀血、痰浊、热毒等邪气阻滞乳中脉络, 形成本虚标实, 虚实相兼的病机特点^[4]。香贝养荣汤加减方中以人参大补元气, 补脾益肺, 安神固脱, 黄芪、茯苓助之以匡扶正气, 熟地黄补血滋阴, 益精填髓, 当归补血活血, 浙贝母清热化痰、散结消肿, 川芎、香附行气通络止痛, 鬼箭羽活血通经止痛, 猫爪草化痰散结、解毒消肿, 夏枯草清肝泻火、散结消肿, 三棱、莪术破血行气、消积止痛, 甘草解毒和诸药。全方扶正祛邪, 共奏益气生血, 行气活血, 化痰消积, 解毒清热之功。方中人参的活性成分人参皂苷具有提高人体免疫力、促进物质代谢、抗肿瘤、抗疲劳、抗衰老等作用^[10]; 黄芪的活性成分主要包括黄芪多糖、黄芪皂苷、黄芪黄酮类化合物等, 具有提高免疫功能, 增强抗氧化、抗辐射和抗肿瘤作用, 对心脑血管、肝脏、肾脏和肺脏有保护作用^[11]; 猫爪草主要含黄酮类及苷类、挥发油、有机酸等化合物, 具有免疫调节、抗肿瘤等多种作用^[12]。

肿瘤患者的结局指标当然以总生存期为好, 但需要进行较长时间的随访观察。本研究选择了疾病进展时间 (TTP) 作为替代指标, TTP 提从开始治疗到疾病进一步发展 (或死亡) 的时间, 是对预后评价的重要部分, 是能反映肿瘤稳定的主要终点指标^[13]。生存质量包括病情减轻或症状控制等有关受益指标, 其中 FACT-B 适用于评价乳腺癌的各种阶段和治疗过程中的患者, 有较好的信度、效度、

本病即中医所称乳岩、石奶、翻花奶、乳石痈等

反应度及可行性^[7]。

本研究结果显示对照组 TTP 为 (5.12 ± 1.04) 个月, 观察组为 (7.91 ± 1.44) 个月, 观察组 TTP 长于对照组, 观察组临床总有效率为 54.35%, 高于对照组的 31.82%, 提示了贝养荣汤加减的使用延长了转移性乳腺癌的 TTP, 近期疗效显著。同时也观察到治疗后观察组 FACT-B 量表各维度评分均低于对照组, 症状评分低于对照组, KPS 评分高于对照组, 提示了贝养荣汤加减能减轻转移性乳腺癌患者临床症状、改善患者活动能力、提高患者的生活质量。治疗后观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 水平上升, 并高于对照组, CD8⁺ 水平明显降低, 并低于对照组, 提示了贝养荣汤加减能提高患者免疫功能, 从而发挥机体的抗肿瘤能力。

研究中也观察到治疗后观察组 Kupperman 评分低于对照组, 对照组化疗导致不良反应程度重于观察组, 提示了贝养荣汤加减能减轻内分泌和化疗导致的不良反应, 从而提高患者对治疗的依从性, 这有助于改善患者的预后。

综上, 贝养荣汤加减辨治转移性乳腺癌内分泌治疗(或和化疗)的患者, 能延长 TTP, 提高近期实体瘤疗效, 能减轻症状、提高患者生活质量, 提高免疫功能, 并能减轻内分泌和化疗导致的不良反应。

[参考文献]

[1] Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. Lancet, 2011, 378 (9793): 771-784.

[2] 林潇, 胡倩, 姚和瑞, 等. 转移性乳腺癌的化疗策略 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9 (6):

966-971.

[3] 章巧琪, 万冬桂. 转移性乳腺癌的中医治疗现状 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2011, 18 (4): 43-45.

[4] 殷东风, 高宏, 周文波, 等. 中药治疗对晚期乳腺癌患者内分泌治疗依从性及生存期影响的临床研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21 (5): 1050-1053.

[5] 沈镇宙, 邵志敏. 乳腺肿瘤学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 2-3.

[6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23 (8): 637-684.

[7] 万崇华, 张冬梅, 汤学良, 等. 乳腺癌患者生命质量测定量表 (FACT-B) 中文版的修订 [J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17 (5): 298-300.

[8] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范 (合订本) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 193.

[9] Hortobagyi G N. Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: a review of subanalyses from BOLERO-2 [J]. Neoplasia, 2015, 17 (3): 279-288.

[10] 何道同, 王兵, 陈珺明. 人参皂苷药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14 (7): 118-121.

[11] 陈国辉, 黄文凤. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17 (17): 1482-1485.

[12] 苗耀东, 李小江, 贾英杰, 等. 猫爪草的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45 (11): 1651-1654.

[13] 田建辉, 朱飞鹏, 刘苓霜, 等. “以人为本”建立中医药实体瘤疗效评价标准 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46 (9): 3-6.

[责任编辑 何希荣]