

•临床•

# 疏肝益肾方对38例激素依赖性晚期乳腺癌的临床研究

卢雯平<sup>1\*</sup>, 张培彤<sup>1</sup>, 陈丽珠<sup>1</sup>, 陈艳斌<sup>1</sup>, 刘浩<sup>1</sup>, 石闻光<sup>1</sup>, 闫洪飞<sup>1</sup>, 林洪生<sup>1</sup>, 樊岚岚<sup>2</sup>

(1. 中国医学科学院广安门医院肿瘤科, 北京 100053; 2. 中医古籍出版社, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:** 观察疏肝益肾方联合西医对激素依赖性晚期乳腺癌患者的临床疗效, 从对激素影响角度探讨其机制。**方法:** 用疏肝益肾方联合西医治疗共观察了38例内脏或脑转移的激素受体阳性的晚期乳腺癌患者, 疏肝益肾方, 每日1剂, 服药至少半年; 西医按照NCCN(National comprehensive cancer network)指南给予相应的治疗。**结果:** 转移后中位生存期为34.08个月, 中位肿瘤进展时间(time to progress TTP)为9.6个月。1、2年生存率分别为92%、62.5%。肝转移患者平均生存时间为20.48个月, 中位生存时间为20个月; 肺转移患者的平均生存时间为44.47个月, 中位生存为52个月; 两个部位转移的平均生存时间为8个月, 中位生存时间为11个月; 降低了雌二醇(E2), 提高了促卵泡生成激素(FSH)。患者潮热汗出服药后好转率为70.1%(27/38)。**结论:** 疏肝益肾方治疗激素依赖性的晚期乳腺癌疗效好, 可改善潮热症状, 机理可能与对E2的抑制及富含植物雌激素的疏肝益肾方对ERβ的作用有关。

**[关键词]** 疏肝益肾方; 激素依赖性晚期乳腺癌; 临床研究

**[中图分类号]** R285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)03-0073-04

## Clinical Study on Estrogen-dependent Advanced Breast Cancer Treated by Shuganyishen Prescription

LU Wen-ping<sup>1\*</sup>, ZHANG Pei-tong<sup>1</sup>, CHEN Li-zhu<sup>1</sup>, CHEN Yan-bin<sup>1</sup>,

LIU Hao, SHI Wen-guang<sup>1</sup>, YAN Hong-fei<sup>1</sup>, LIN Hong-sheng<sup>1</sup>, FAN Lan-lan<sup>2</sup>

(1. Oncology Department, Guanganmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Publisher of Ancient Literatures of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100070, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical effect of Shuganyishen prescriptipn combined with western therapy on estrogen-dependent advanced breast cancer, and to investigate the mechanism from the angle of affecting hormone. **Method** A total of 38 patients with visceral or brain metastasis were administered with Shuganyishen prescription combined with western treatment. shuganyishen prescription's dosage was 200 mL, twice a day, and west medicine treatment regimen was administered by NCCN guideline. **Results:** The median survival of recurrence(MSR) was 34.08 months, time to progress was 9.6 months. one and two year survival rates were 92%, 62.5% respectively, mean and median survival times with liver metastasis were 20.48 months and 20 months respectively. Mean and median survival times with lung metastasis were 44.47 months and 52 months respectively. Mean and median survival times with both liver and lung metastasis were 44.47 months and 52 months respectively. Mean and median survival times with both liver and lung metasis were 8 months and 11 months respectively. It decreased E2 and, improved follicle-stimulating hormone (FSH). The remission rate of red flash symptom was 70.1%. **Conclusion:** Shuganyishen prescription had good clinical effect to estrogen-dependent advanced breast cancer, and relieved red flash symptom. The mechanism might be that the

**[收稿日期]** 2008-12-30

**[基金项目]** 中国中医科学院第二批优势病种(项目编号CACMS07Y0015)

**[通讯作者]** \* 卢雯平, Tel: (010) 88001016; E-mail lu\_wenping@sina.com

prescription inhibited E2 and the phytoestrogens in the herbs had effect on ER $\beta$ .

[ **Key words** ] Shuganyishen prescription; estrogen dependent advanced breast cancer; clinical study

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,近年来乳腺癌患者的死亡率逐步下降,但仍有约 50% 患者最终复发和转移<sup>[1]</sup>。在这些患者中,约 45% 出现内脏转移,8%~14% 发生肝转移<sup>[2]</sup>对大多数晚期患者来说,治疗的目的是缓解症状,延长高质量的生存期<sup>[3]</sup>。

疏肝益肾方是我科几代中医名家总结出来的治疗乳腺癌的有效方,以疏肝益肾、通络散结为治则,方中黄芪、女贞子、淫羊藿、柴胡、白芍疏肝益肾扶正,山慈菇、穿山甲、鹿角霜通络散结。本研究以该方作为主要的治疗方法,观察其对 38 例乳腺癌术后出现脏器转移的激素依赖性晚期患者的临床疗效并从而对激素影响角度探讨该药抑制肿瘤的可能机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2004 年至 2008 年间中国中医科学院广安门医院肿瘤科收治 38 例女性 ER(+) 或 PR(+) 的乳腺癌内脏及脑转移患者,中位年龄 54 岁,绝经前 23 例,绝经后 15 例。本组原发肿瘤均经过病理确诊,,HER-2(+) 10 例,全部患者均行根治或改良根治术;术后均例行辅助化疗,其中 30 例行含蒽环、紫杉类方案化疗,8 例行含蒽环类化疗,化疗后均行内分泌治疗。入组患者至少合并一个内脏或脑转移,肝转移 12 例,其中 8 例多发转移,肺转移 18 例,其中 16 例多发转移,5 例脑转移,多发转移 3 例,合并两个脏器转移 3 例,所有患者转移灶均经 B 超、CT 或 MRI 证实。来我院就诊时确诊转移时间未超过 6 个月,依从性好,可随访。

**1.2 治疗方法** 所有患者均口服疏肝益肾方,肝转移者加八月札、鳖甲,肺转移者加金荞麦,脑转移加全蝎、菖蒲,合并西医治疗按照 NCCN 乳腺癌治疗指南给予,所有患者西医治疗方面均采取了至少包括化疗的综合治疗。中药均由广安门医院中药房统一提供,1 剂/d,常规煎煮 400 mL,分早晚两次口服。连续服药 6 个月。

**1.3 随访** 每 2 个月随访 1 次,随访至疾病进展及死亡。

**1.4 观察指标** (1) 1 年、2 年生存率。(2) 中位疾病进展时间(TTP)及转移后中位生存期。(3) 潮热症

状改善情况。(4) E2、FSH 的指标变化情况。

**1.5 统计方法** 采用 SPSS 16 统计软件进行寿命表生存分析、Kaplan-Meier 生存分析及配对 *t* 检验。脏器转移后生存期(survival of recurrence, SR)为发现转移后至死亡或未次随诊日的时间。疾病进展时间(time to progress, TTP)为转移后开始服中药合并西医治疗至疾病进展为止的时间。

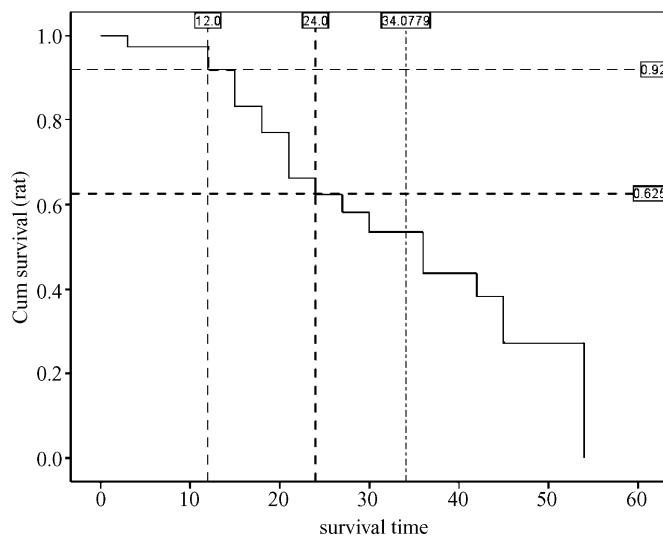


Fig. 1 Survival Function

### 2 结果

**2.1 疗效** 转移后中位生存期(median survival of recurrence, MSR)为 34.08 个月,中位 TTP 为 9.6 个月。1、2 年生存率分别为 92%、62.5%。(见图 1)肝转移患者平均生存时间为 20.48 个月,中位生存时间为 20 个月;肺转移患者的平均生存时间为 44.47 个月,中位生存时间为 52 个月;两个部位转移的平均生存时间为 8 个月,中位生存时间为 11 个月;(见图 2)患者潮热汗出服药后好转率 70.1%(27/38)。

**2.2 对激素水平的影响** 我们测了患者口服中药 3 个月后 E2、FSH(未合并内分泌治疗时)的水平, E2 较疗前有下降,FSH 升高( $P < 0.01$ )。(见表 1)

表 1 疏肝益肾方治疗前后血中 E2 及 FSH(mIU/ml) 的变化( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

	治疗前	治疗后
E2	39.7 $\pm$ 11.7	29.3 $\pm$ 13.4 <sup>1)</sup>
FSH	41.3 $\pm$ 18.8	52.2 $\pm$ 15.3 <sup>2)</sup>

### 3 讨论

晚期乳腺癌的治疗非常困难,疗效差,生存时间

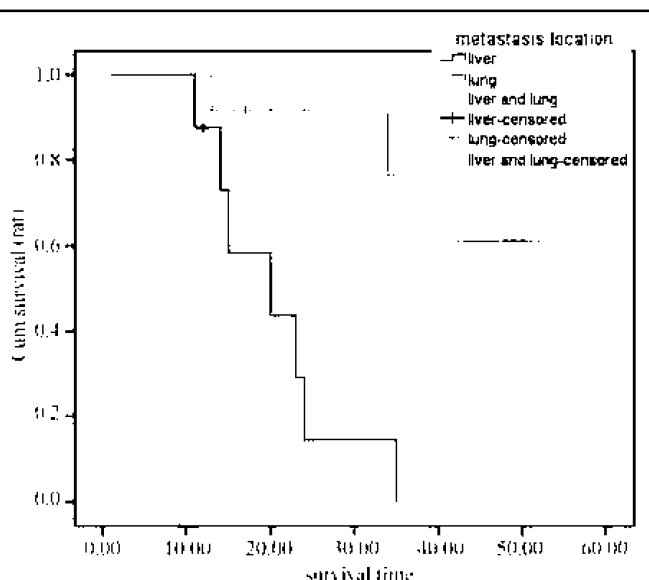


Fig. 2 Survival Functions

短,特别是内脏转移的患者,检索了最近几年的文献,显示西医治疗其中位生存 5.6~20 个月,1 年生存率 61.5%~68.5%<sup>[4,5]</sup>。我们采用疏肝益肾中药治疗了 38 例激素依赖性晚期内脏出现转移的乳腺癌患者,1,2 年生存率有提高,同时改善了由于内分泌失调所致的潮热症状,疗效满意。

中医认为乳腺癌是人体正气内虚,冲任失调,肝气郁结,机体内环境稳定性及内外平衡性失调,邪毒内侵,内外合邪而成,硬如岩石故名“乳岩”。复发转移更与正虚与余毒有关,疏肝益肾方中黄芪补诸虚不足,益元气,壮脾胃,女贞子能补阴益肝肾,又具除热而散火之功。淫羊藿温肾阳。柴胡、白芍配伍,一散一收,柴胡疏肝气,白芍养肝血,既养肝体又助肝用,是体用兼顾之最佳配伍。上述药物疏肝益肾扶正;鹿角霜有益肾助阳、活血消肿、通络止痛、收涩止血之功。本方主要取其散结之功,山慈菇具有清热解毒、化痰散结等功效。穿山甲能宣通脏腑,贯彻经络,透达关窍。

我们既往有关补肾中药对 ER(+) 的乳腺癌影响的实验研究的报道,结论不一,此次的临床研究发现含有女贞子、仙灵脾、柴胡、白芍的疏肝益肾方可以降低 E2 提高 FSH 水平,这是该方药提高疗效的一个因素,推测是中药复方与西医治疗的协同作用。对今后大胆使用这类中药治疗乳腺癌在临床方面提供了科学依据。中药黄芪、女贞子、仙灵脾富含植物雌激素,植物雌激素是植物来源的一类非固醇类物质,临床研究发现其能有效控制绝经后潮热症状<sup>[6]</sup>,这与我们的研究结果相符合。现代研究显示植物雌激素的作用靶点主要是 ER $\beta$ <sup>[6]</sup>,目前临床上标准的

抗雌激素治疗是针对 ER $\alpha$ ,事实上多数乳腺癌表达 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  两种受体<sup>[7,8]</sup>。大多数研究报道:ER $\alpha$  和 ER $\beta$  的比值在良性和恶性乳腺肿瘤中不同,在良性组织中以 ER $\beta$  为主,而在恶性组织中 ER $\alpha$  占优势<sup>[9,10]</sup>。体外实验表明 ER $\beta$  可抑制 ER $\alpha$  介导的乳腺癌的增殖,随着肿瘤的进展,ER $\alpha$  升高 ER $\beta$  降低,ER $\alpha$  和 ER $\beta$  比值升高。<sup>[11,12]</sup> 基于这些研究结果,我们可以大胆推测疏肝益肾中药是通过提高植物雌激素水平进而与 ER $\beta$  结合发挥抗肿瘤、改善内分泌失调的作用。该方药是否提高也 ER $\beta$  的表达仍有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 徐兵河. 乳腺癌[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 2008.
- [2] Insa A, Lluh A, Prosper F, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 56: 67-78.
- [3] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 人民卫生出版社, 2007: 440.
- [4] 刘冬耕, 彭柔君. 两种国产多西紫杉醇治疗晚期乳腺癌的随机对照临床研究[J]. 癌症, Chinese Journal of Cancer, 2006, 25(12): 1557-1560.
- [5] 徐冰河. 紫杉醇联合卡铂治疗 45 例复发转移乳腺癌[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(9): 721-722.
- [6] 徐冰河, 赵龙妹. 泰索帝联合顺铂治疗 31 例蒽环类耐药性晚期乳腺癌疗效分析[J]. 中国肿瘤杂志, 2006, 28(6): 471-472.
- [7] 王佳玉, 徐冰河. 乳腺癌肝转移的临床病程与预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(8): 612-613.
- [8] 苏莉莎, 骆文龙. 植物雌激素的作用[J]. 生命的化学, 2006, 26(1): 58-59.
- [9] Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of novel estrogen receptors expressed in rat prostate and ovary[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1996, 93: 5925-5930.
- [10] Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER $\beta$ : identification and characterization of a novel estrogen receptor[J]. FEBS Lett, 1996, 392: 49-53.
- [11] Balfe PJ, Mccann AH, Welch HM, et al. Estrogen receptor  $\beta$  and breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2004, 30(10): 1043.
- [12] Bardin A, Bouille N, Lazennec G, et al. Loss of ER $\beta$  expression as a common step in estrogen-dependent tumor progress[J]. Endocr Relat Cancer, 2004, 11(3): 537.