

疏肝理气消岩方联合化疗对晚期三阴性乳腺癌的影响

田平, 李永安, 宣小山

(淮南东方医院集团肿瘤医院, 安徽 淮南 232085)

[摘要] 目的: 研究自拟疏肝理气消岩方联合表柔比星注射液 + 环磷酰胺注射液(EC)化疗方案对晚期三阴性乳腺癌的影响。方法: 选取 60 例晚期三阴性乳腺癌患者, 按随机数字表法分为对照组和观察组各 30 例。对照组采用单纯 EC 方案化疗, 观察组采用疏肝理气消岩方联合 EC 方案化疗, 比较两组疗效, 分析两组治疗前后血清肿瘤标志物糖类抗原 153(CA-153)、糖类抗原 125(CA-125)、癌胚抗原(CEA)变化, 并对比两组不良反应发生情况及生活质量改善情况。结果: 观察组有效率为 65.52%, 明显高于对照组的 46.43% ($P < 0.05$); 两组治疗后血清 CA-153、CA-125、CEA 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为 43.33%, 明显低于对照组的 76.68% ($P < 0.05$)。观察组生活质量评分较对照组显著提高 ($P < 0.05$)。结论: 疏肝理气消岩方联合化疗对晚期三阴性乳腺癌疗效明显, 可有效改善血清肿瘤标志物水平, 降低不良反应发生率, 提高患者生活质量。

[关键词] 疏肝理气消岩方; 三阴性乳腺癌; 肝气郁滞; 疏肝理气; 解毒散结; 化疗; 增效减毒

[中图分类号] R273.79

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2022)06-0626-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.06.009

Effect of Shugan Liqi Xiaoyan Formula(疏肝理气消岩方) Combined with Chemotherapy on Advanced Three Negative Breast Cancer

TIAN Ping, LI Yongan, XUAN Xiaoshan

(Huainan Oriental Hospital Group Cancer Hospital, Huainan 232085, China)

Abstract Objective: To study the effect of Shugan Liqi Xiaoyan Formula(疏肝理气消岩方) combined with epirubicin injection and cyclophosphamide injection(EC) chemotherapy on advanced three negative breast cancer. **Methods:** Total 60 patients with advanced three negative breast cancer were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with EC regimen alone, and the observation group was treated with Shugan Liqi Xiaoyan Formula combined with EC regimen. The effects of the two groups were compared, the changes of serum tumor markers carbohydrate antigen 153(CA-153), carbohydrate antigen 125(CA-125), carcinoembryonic antigen(CEA) before and after treatment were analyzed, and the occurrence of toxic and side effects and the improvement of quality of life were compared between the two groups. **Results:** The effective rate of the observation group was 65.52%, which was significantly higher than 46.43% of the control group ($P < 0.05$). The levels of CA-153,

[收稿日期] 2021-09-14

[基金项目] 安徽省重点研究与开发计划项目(编号:202004j07020056)

[作者简介] 田平(1981-), 男, 安徽淮南人, 主治医师, 主要从事乳腺癌化疗研究。电话:18155423442, 邮箱 45877978@qq.com。

CA-125 and CEA in the two groups after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of toxic and side effects in the observation group was 43.33%, which was significantly lower than 76.68% in the control group ($P < 0.05$). The score of quality of life in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Shugan Liqi Xiaoyan Formula combined with chemotherapy have obvious effect on advanced three negative breast cancer, which can effectively improve the serum tumor markers level, reduce the incidence of toxic and side effects, and improve the quality of life.

Keywords Shugan Liqi Xiaoyan Formula; three negative breast cancer; liver qi stagnation; dispersing liver and regulating qi; removing toxin and dissolving knots; chemotherapy; enhancing the efficacy and reducing the toxicity

近年来我国乳腺癌患者数量呈逐年上升趋势,其中 30 岁以上女性为主要发病群体,且有国外研究指出,随着现代女性生活、工作等压力的不断增加,乳腺癌发病群体逐渐呈年轻化趋势^[1]。有报道称乳腺癌患者中位生存时间为 2~3 年,晚期乳腺癌患者预后最差,中位生存期约为 18 个月,甚至更短^[2-3]。手术及化疗是乳腺癌患者常用治疗手段,但部分患者治疗后复发风险及不良反应率较高,影响预后^[4]。三阴性乳腺癌是乳腺癌的一种特殊亚型,雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 不表达,缺少内分泌及靶向治疗的机会,预后较差,是临床治疗的难点^[5]。中医药在治疗乳腺癌方面有独特优势,结合前期研究基础,本文旨在探讨自拟疏肝理气消岩方联合表柔比星注射液 + 环磷酰胺注射液(EC)化疗方案对晚期三阴性乳腺癌的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取淮南东方医院集团肿瘤医院 2014 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 60 例符合纳入标准的 IV 期三阴性乳腺癌患者,按随机数字表法分为对照组和观察组各 30 例。观察组年龄 26~72 岁,平均(52.61 ± 10.31)岁;绝经者 19 例,未绝经者 11 例;细胞增殖指数-Ki67($\geq 30\%$)者 16 例, $Ki67 < 30\%$ 者 14 例。对照组年龄 29~71 岁,平均(54.41 ± 11.08)岁;绝经者 18 例,未绝经者 12 例; $Ki67 \geq 30\%$ 者 18 例, $Ki67 < 30\%$ 者 12 例。两组患者在年龄、绝经与否、Ki67 情况方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究获淮南东方医院集团肿瘤医院医学伦理委员会批准(审批号 2014-1)。

1.2 纳入及排除、剔除、脱落标准

1.2.1 纳入标准 符合 IV 期乳腺癌诊断标准^[6-7],且为三阴性;辨证分型符合《中医病证诊断疗效标准》^[8]中辨证分型为肝气郁滞型;年龄 ≥ 18 周岁;具有可测量的实体病灶;预计生存时间 ≥ 3 个月;患者及家属均知情,并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 不符合上述标准者;颅脑转移者;免疫机制异常者;肝肾功能严重障碍者;妊娠期及哺乳期患者;合并其他严重疾病者;合并其他恶性肿瘤疾病者;近 3 个月内接受其他方法治疗者;有药物过敏史者。

1.2.3 剔除及脱落标准 依从性差,违反研究方案者;出现严重不良反应或不良事件者;进行其他方案治疗者;治疗时间推迟超过方案 30%及失访者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 两组均行 EC 化疗方案,具体方案:静脉注射 90 mg/m² 表柔比星注射液(山东新时代药业有限公司,国药准字 H20123260)及环磷酰胺 600 mg/m²(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32020857),21 d 为 1 个周期。观察组在化疗基础上加用自拟疏肝理气消岩方治疗,方药组成:柴胡 10 g,郁金 15 g,党参 15 g,炒白术 10 g,佛手 30 g,枳壳 15 g,香橼 30 g,五味子 10 g,合欢皮 10 g,刺蒺藜 15 g,山慈菇 15 g,蒲公英 20 g,丹参 20 g,土茯苓 15 g,炒白芍 15 g,石斛 20 g,麦冬 10 g,甘草 10 g。日 1 剂,分早晚 2 次温服。两组均观察 4 个周期。

1.3.2 观察指标 临床疗效:通过 CT 观察比较肿瘤病灶变化,按评价标准评价。血清标志物:采用 SLXP-002 全自动生物芯片分析仪及配套试剂(江苏三联生物工程有限公司),以化学发光微粒子免疫检

个周期治疗后,观察组的 KPS 评分平均为(80.54 ± 11.09)分,明显高于对照组的(72.85 ± 10.83)分,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

乳腺癌是常见的女性恶性肿瘤,有较高的发病率及病死率,三阴性乳腺癌因没有相对应的治疗靶点,缺乏有效的治疗手段,复发率及病死率相对更高。目前常用的治疗方式为外科手术、化疗和放疗,但这些方法存在严重的不良反应,且不能降低三阴性乳腺癌的复发率。中药在治疗三阴性乳腺癌方面有独特的优势,多种中药均可抑制三阴性乳腺癌细胞增殖。中药辅助手术、放化疗不仅可减轻不良反应,还能有效降低复发率、提高患者生活质量^[10]。乳腺癌可归属于中医乳岩范畴,如《诸病源候论》记载乳石痈“结核如石”。《外科正宗》认为“忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得者,致经络痞涩,聚结成核”,提示情志因素是乳腺癌发病的主要因素之一。肝郁气滞是乳腺癌最常见的中医证型^[11],肝性喜条达、恶抑郁,体阴而用阳,患者情志不畅,肝木不能条达,久而郁滞,血难运行,久而成瘀,积聚成块而发病,故治疗多以疏肝理气、解毒散结为主。

本研究所采用的自拟疏肝理气消岩方,是笔者经过长期临床实践所得,对肝气郁滞型乳腺癌多能获效。方中柴胡、郁金为伍,增加疏肝理气作用,共为君药;党参、炒白术、佛手、枳壳、香橼为臣,以益气扶正、疏肝健脾;佐以五味子、合欢皮、炒白芍、刺蒺藜、山慈菇、蒲公英、丹参、土茯苓、石斛、麦冬,其中刺蒺藜、山慈菇、蒲公英、土茯苓解毒散结,药理研究表明此四者均有明显的抗肿瘤作用^[12-13],炒白芍、五味子、合欢皮收敛以防行散太过,并以养心安神,丹参活血祛瘀、清心除烦,麦冬、石斛滋阴以防诸药伤正;使以甘草调和诸药。全方共奏疏肝行气、解毒散结之效,标本兼治以获良效。本研究结果表明,疏肝理气消岩方联合 EC 方案化疗的观察组总有效率为 65.52%,明显高于单纯化疗对照组的 46.43%,差异有统计学意义,提示中药联合化疗可有效提高乳腺癌患者的治疗效果,与既往报道相似^[14]。

血清肿瘤标志物 CA-153、CA-125、CEA 为乳腺癌患者病情观察、诊断及预后判断常见的广谱肿瘤标志物,通过检测该类肿瘤标志物变化可直观反映乳腺癌患者病情变化。其中 CEA 为一种非特异性肿

瘤标志物,当乳腺癌患者肿瘤细胞基因调控受损,CEA 水平会显著上升;CA-153、CA-125 为蛋白抗原,可经单核抗体识别,与乳腺癌患者病灶大小、分期、淋巴结转移等相关。有研究发现,乳腺癌患者血清 CEA、CA-125 等肿瘤标志物水平明显高于健康群体,进一步说明检测血清肿瘤标志物水平可作为乳腺癌患者治疗效果评价的参考指标^[15]。本研究经过 4 个周期的治疗,观察组血清肿瘤标志物 CA-153、CA-125、CEA 水平较对照组降低明显,差异有统计学意义,提示疏肝理气消岩方联合 EC 方案化疗可更好地降低三阴性乳腺癌患者肿瘤标志物水平,减轻患者机体肿瘤负荷,降低复发和转移危险。

诸多研究证实,化疗虽可控制乳腺癌患者病情,但长期应用抗肿瘤药物会增加患者不良反应发生风险,成为肿瘤患者抵制化疗的因素之一^[16]。以恶心呕吐为主的消化道反应,以白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少为主的骨髓抑制,以谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮异常升高为主的肝肾损害均是化疗常见不良反应,而本研究方案中蒽环类化疗药物易致心肌损害,心电图出现异常,值得临床关注。本研究结果中观察组不良反应发生率为 37.93%,明显低于对照组的 64.29%,差异有统计学意义,提示疏肝理气消岩方联合化疗可减轻不良反应,对化疗起到增效减毒的作用。中医学认为脾胃功能异常多与气血津液生化乏源、肝气犯胃等相关,而本方中不仅以疏肝理气类中药为主,还有党参、炒白术等益气扶正、健脾化湿药物,又有炒白芍、石斛、麦冬等收敛滋阴之品,可较好改善脾胃功能,促进胃肠道吸收及蠕动功能恢复,有效改善或减轻患者消化道反应,增加食欲。从中医学角度分析,骨髓抑制多是化疗药物等毒邪损伤正气、正不胜邪而出现的伴随情况,治疗多以补益气血、协调阴阳为主。纵观疏肝理气消岩方中有党参扶助正气,又有疏肝、健脾、养心、滋阴之品协调阴阳,可有效改善细胞功能,抵御毒邪侵犯,降低骨髓抑制发生率。化疗所致药物性肝损伤是化疗常见不良反应,多由长期或大剂量应用抗肿瘤药物引起,抗肿瘤药物需要肝脏代谢,这些细胞毒性药物原型或其代谢产物会引起急性药物肝损伤,使患者肝脏的排泄、解毒功能及再生能力降低,加重肝代谢负荷,最终出现胆汁淤积、促炎性细胞介导损伤等^[17]。在化疗基础上加用中药组方,可有

效减轻化疗药物对患者肝脏造成的损害,改善肝功能。疏肝理气消岩方中党参、丹参、白术等可提高网状内皮系统吞噬能力,调节机体免疫能力,达到维系肝细胞稳定、保护肝功能作用^[18];五味子具有抗氧化能力,能有效降低谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平,缓解化疗药物引起的肝脏损伤,保护患者肝功能^[19]。心脏毒性是蒽环类化疗药物最常见的不良反应之一,研究显示成人使用蒽环类药物累积剂量超过 500 mg/m²,提示发生心脏毒性为高风险^[20]。预防或减轻蒽环类药物引起的心脏毒性尤为重要,中医药在防治蒽环类药物心脏毒性方面具有一定作用。化疗药物属于热毒之邪,其性燥热,蕴于体内煎灼津液,耗气伤阴,进而导致心气不足,故滋阴养心为蒽环类药物心脏毒性的主要治法^[21]。疏肝理气消岩方中石斛、麦冬滋阴,五味子、合欢皮养心,丹参活血清心,有益于心功能正常运转。

综上所述,疏肝理气消岩方联合化疗可有效提高晚期三阴性乳腺癌临床疗效,降低血清肿瘤标志物水平,减轻不良反应,发挥增效减毒作用,进而提高患者生活质量,值得临床推广应用。但本研究所选样本量较少,存在一定局限性,今后会继续扩大样本量,并开展相关基础实验研究,以期为临床和科研提供可靠依据。

[参考文献]

[1] GEBRESILLASSIE B M,GEBREYOHANNES E A,BELACHEW S A,et al. Evaluation of knowledge,perception, and risk awareness about breast cancer and its treatment outcome among university of gondar students,northwest ethiopia[J]. *Front Oncol*,2018,2(8):501-511.

[2] 陈浩. 华蟾素胶囊联合 NX 化疗方案对晚期乳腺癌患者血清肿瘤标志物及中位生存期的影响[J]. *河北医学*,2019,25(3):533-537.

[3] 李伟杰,白洁,谢贤鑫,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对三阴性乳腺癌临床预后及与 Ki-67 表达的影响[J]. *现代预防医学*,2020,47(12):2287-2291,2304.

[4] 石志强,邱鹏飞,刘雁冰,等. HER2 阳性和三阴性乳腺癌新辅助化疗后选择性避免腋窝手术分期的研究[J]. *中国癌症杂志*,2020,30(3):186-191.

[5] 赵瑞娟,徐力. 徐力治疗三阴乳腺癌经验[J]. *山东中医药大学学报*,2014,38(3):237-239.

[6] 周斌,季科,辛灵,等. 美国肿瘤联合会乳腺癌分期系统

(第 8 版)更新内容介绍及解读[J]. *中国实用外科杂志*,2017,37(1):10-14.

[7] 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(2015 版)[J]. *中国癌症杂志*,2015,25(9):692-754.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准;ZY/T001.1-94[S]. 南京:南京大学出版社,1994:201-202.

[9] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. *循证医学*,2004,4(2):85-90,111.

[10] 刘静,陆德铭. 中医药治疗三阴性乳腺癌的临床研究进展[J]. *山东中医杂志*,2016,35(11):1015-1017.

[11] 吕梦玉,刘燕,农丽,等. 中药复方联合化疗在晚期乳腺癌中的治疗进展[J]. *广西医科大学学报*,2020,37(1):149-153.

[12] 刘颖,张子英,马丽杰. 山慈菇抗乳腺癌的作用机制研究进展[J]. *现代药物与临床*,2019,34(3):863-866.

[13] 田苗苗,刘扬,刘树民. 蒲公英治疗乳腺癌的活性成分及作用机制研究概况[J]. *中国药房*,2019,30(13):1864-1867.

[14] 阮立为,邓甬川. 消癌平对乳腺癌新辅助化疗疗效的增强作用及其机制探讨[J]. *中国中药杂志*,2015,40(4):749-752.

[15] GUPTA S K,KUMAR V,ANEES A,et al. The study of prognostic significance of CA 15-3 in breast cancer[J]. *Int Surg J*,2018,5(2):580.

[16] 李丹,蓝兰,陈盼,等. 中药预防性保肝对乳腺癌化疗所致药物性肝损伤的临床观察[J]. *中国基层医药*,2017,24(5):698-701.

[17] WEN H N,GE M J,YAO D,et al. A simple method to identify undiagnosed drug-induced liver injury(DILI) and its application in oncology pharmacy practice[J]. *J Oncol Pharm Pract*,2020,26(5):1060-1069.

[18] 胡萌萌,姚昶,卞卫和. 中医药辨治乳腺癌的思路初探[J]. *山东中医药大学学报*,2018,42(4):305-307.

[19] 唐小凡,徐文. 不同提取工艺对泌尿宁颗粒中欧前胡素及五味子醇甲含量的影响[J]. *山东中医杂志*,2018,37(4):334-337.

[20] 于瑞,王建茹,彭广操,等. 中药注射液防治蒽环类药物所致心脏毒性的系统评价[J]. *中草药*,2021,52(10):3051-3060.

[21] 王峰,王立新,刘芳茹,等. 基于网络药理学探讨黄芪太子参药对减轻蒽环类药物心脏毒性的作用机制[J]. *中医杂志*,2021,62(11):994-1000.