

疏肝宁心调阴阳方对他莫昔芬疗效影响的临床研究

叶蓓 卞卫和 刘婕 许岩磊 姚昶

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:观察疏肝宁心调阴阳方对他莫昔芬抗肿瘤疗效的影响。方法:选取70例采用他莫昔芬(TAM)治疗2年以上并出现类似围绝经期综合征症状的乳腺癌患者,随机分为治疗组与对照组,每组35例。治疗组予疏肝宁心调阴阳方联合他莫昔芬治疗,对照组仍继续使用他莫昔芬治疗,6个月后评价疗效。比较2组患者无病生存期(DFS)、月经变化以及肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)、细胞因子白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、细胞坏死因子- α (TNF- α)、性激素血清雌二醇(E_2)、促卵泡成熟素(FSH)水平变化情况。结果:2组患者观察期内DFS率均为100%。治疗后治疗组患者月经变化率100%,明显高于对照组的50.0%($P<0.05$);2组患者治疗后肿瘤标志物较治疗前有所下降,但组内、组间比较均无统计学差异($P>0.05$);治疗组患者治疗后细胞因子IL-8及TNF- α 均较治疗前明显下降($P<0.05$),也明显低于同期对照组($P<0.05$);治疗后对照组患者 E_2 水平较治疗前明显升高($P<0.05$),也明显高于同期治疗组($P<0.05$)。结论:疏肝宁心调阴阳方在改善他莫昔芬毒副作用的同时,对他莫昔芬临床疗效无影响,同时可降低患者性激素与细胞因子水平,可能潜在提高他莫昔芬的临床疗效。

关键词 乳腺癌 他莫昔芬 疏肝宁心调阴阳方 细胞因子 性激素水平

中图分类号 R737.9 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)02-0027-03

基金项目 江苏高校优势学科建设工程资助项目(012062003010);江苏省中医院高峰学术人才培养项目(y2014cr06);江苏省中医院院级课题

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其中约70%表现为雌激素受体(ER)阳性乳腺癌。内分泌治疗是ER阳性乳腺癌最主要的治疗手段之一,他莫昔芬(TAM)作为绝经前后乳腺癌内分泌一线治疗药物,仍然是激素依赖性乳腺癌内分泌治疗的“金标准”^[1]。然而他莫昔芬可以产生类似围绝经期综合征的临床症状,研究证明发生率50%~60%,其中出现严重的潮热出汗者可达20%。此类症状影响患者的依从性与疗效^[2],并导致临床耐药的产生^[3]。我们既往临床研究显示疏肝宁心调阴阳方可以显著改善因服用他莫昔芬引起的围绝经症状群,同时提高患者的生活质量^[4-5]。然而,中医药在改善乳腺癌内分泌治疗引起的围绝经症状的同时,是否会影响内分泌治疗的疗效,是值得探究的问题。本研究观察疏肝宁心调阴阳方对他莫昔芬临床疗效的影响,为疏肝宁心调阴阳方临床安全性和有效性提供初步证据。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年3月至2016年12月江苏省中医院乳腺病科门诊ER阳性乳腺癌服用TAM治疗的患者70例。采用随机对照方法分为治疗组35例,对照组35例。治疗组平均年龄(42.33±5.12)岁;TAM疗程

为2~3年者12例,3~4年者18例,4~5年者5例。对照组平均年龄(43.43±5.04)岁;TAM疗程为2~3年者10例,3~4年者19例,4~5年者6例。2组患者入组时平均年龄、TAM疗程以及肿瘤标志物、细胞因子、性激素水平比较均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照中华人民共和国卫生部医政司编写的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[6],经病理确诊为ER阳性乳腺癌。

1.3 纳入标准 服用TAM 2年以上并出现类围绝经期综合征症状者,表现为潮热及出汗、失眠、易激动、抑郁、疑心、眩晕、疲乏、骨关节痛、头痛、心悸等症状;中医证候属阴阳失调证,表现为面部潮红、乍寒乍热、盗汗、失眠健忘、急躁易怒或情志抑郁等(参照《中药新药临床研究指导原则》^[7])。

1.4 排除标准 不能坚持服用他莫昔芬及肿瘤复发或转移的患者;合作欠佳者;既往有精神病史者;正在参加其他临床试验者。

2 治疗方法

2.1 对照组 继续服用枸橼酸他莫昔芬(扬子江药业集团有限公司,批号14121211~16090311),10mg/次,2次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加服中药疏肝宁心调阴阳方,处方:春柴胡10g、郁金10g、酸枣仁10g、淡竹叶10g、知母10g、黄柏10g、仙茅10g、仙灵脾10g、白术10g、白芍10g、川芎10g、蒲公英15g、蛇舌草15g。伴头痛头晕者,加川芎、钩藤、天麻;伴潮热盗汗者,加浮小麦、糯稻根;疲乏无力者,加黄芪、党参;夜寐差者,加合欢皮、茯神。

2组均以治疗3个月为1个疗程,2个疗程后评价疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)无病生存期(DFS)、月经变化;(2)血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)水平;(3)血清细胞因子白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、细胞坏死因子- α (TNF- α)水平;(4)性激素血清雌二醇(E_2)及促卵泡成熟素(FSH)水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行数据分析。双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有计量结果用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验或秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者观察期间DFS、月经变化情况 见表1。

3.3.2 2组患者治疗前后肿瘤标志物含量比较 见表2。2组治疗前后组内与组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.3.3 2组患者治疗前后细胞因子含量比较 见表3。

3.3.4 2组患者治疗前后性激素水平比较 见表4。

4 讨论

他莫昔芬导致的临床不适症状群,严重影响到患者的生活质量与治疗依从性,由此可能间接影响其疗效发挥^[8],甚至产生耐药,进而降低患者无病生存期、总生存期^[9]。中医药改善他莫昔芬造成的临床不适症具有独特优势,但也有研究者质疑中医药是否通过降低乳腺癌内分泌治疗临床疗效来缓解其临床不适。

现代临床试验显示,采用卵巢抑制可进一步提高内分泌治疗的临床疗效^[10],因此本研究观察疏肝宁心调阴阳方对内分泌治疗后患者性激素水平变

化而间接评估对他莫昔芬功效影响。研究显示化疗后有86%患者产生“化疗致闭经”(CIA),后期近40% CIA患者会恢复月经来潮,月经状况能间接反映患者卵巢功能,评估他莫昔芬疗效^[9-13]。雌激素水平增加会干扰他莫昔芬对肿瘤细胞的抑制作用,增加肿瘤新生血管生成,提高乳腺癌细胞恶性程度,故雌激素水平在一定程度上也能够反映他莫昔芬疗效^[14]。本研究结果表明,加用疏肝宁心调阴阳方干预后,患者月经变化率显著高于对照组,雌激素水平显著下降,提示疏肝宁心调阴阳方可能通过调节FSH、 E_2 水平抑制卵巢功能,间接提高他莫昔芬抗肿瘤疗效。降低机体雌激素水平会加重围绝经期症状,但乳腺癌患者在内分泌治疗时引起的症状是由

表1 治疗组与对照组观察期间DFS率及月经变化情况比较 例

组别	DFS率 (%)	月经变化					
		治疗前未停经	3个月内停经	6个月内停经	经量减少	无变化	月经变化率 (%)
治疗组 (n=35)	100	16	5	6	5	0	100*
对照组 (n=35)	100	18	3	3	3	9	50

注: *与对照组比较, $P<0.05$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后肿瘤标志物含量比较

组别	例数	时间	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CA153 (U/mL)
治疗组	35	治疗前	1.18 \pm 0.23	13.28 \pm 3.40	19.97 \pm 5.69
		治疗3个月	1.19 \pm 0.12	13.94 \pm 5.19	19.94 \pm 5.13
		治疗6个月	1.17 \pm 0.14	12.85 \pm 5.88	18.83 \pm 5.85
对照组	35	治疗前	1.25 \pm 0.21	12.68 \pm 4.10	20.93 \pm 5.26
		治疗3个月	1.21 \pm 0.14	13.53 \pm 6.14	20.47 \pm 6.18
		治疗6个月	1.20 \pm 0.15	13.69 \pm 5.90	20.02 \pm 6.21

表3 治疗组与对照组治疗前后血清细胞因子水平比较

组别	例数	时间	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
治疗组	35	治疗前	8.82 \pm 3.55	62.77 \pm 28.25	58.03 \pm 11.62
		治疗3个月	6.64 \pm 2.06	51.25 \pm 28.14	43.57 \pm 9.77
		治疗6个月	5.26 \pm 2.45	44.01 \pm 24.16 Δ *	26.51 \pm 11.93 Δ *
对照组	35	治疗前	7.95 \pm 4.33	60.68 \pm 33.18	64.16 \pm 10.93
		治疗3个月	7.12 \pm 1.90	60.84 \pm 27.00	54.62 \pm 8.44
		治疗6个月	6.76 \pm 2.16	59.70 \pm 33.67	49.60 \pm 9.74

注: Δ 与本组治疗前比较, $P<0.05$; *与同时期对照组比较, $P<0.05$ 。

表4 治疗组与对照组治疗前后性激素水平比较

组别	例数	时间	FSH (mIU/L)	E_2 (ng/L)
治疗组	35	治疗前	40.08 \pm 11.31	76.83 \pm 37.17
		治疗3个月	41.33 \pm 17.97	80.34 \pm 42.96
		治疗6个月	45.30 \pm 14.58	85.72 \pm 49.45*
对照组	35	治疗前	41.74 \pm 13.20	82.81 \pm 38.56
		治疗3个月	42.42 \pm 11.39	89.17 \pm 48.01
		治疗6个月	43.69 \pm 13.85	94.69 \pm 51.53 Δ

注: Δ 与本组治疗前比较, $P<0.05$; *与同时期对照组比较, $P<0.05$ 。

于他莫昔芬竞争性结合雌激素受体,使人体雌激素失效,因此此类患者雌激素水平高低与临床围绝经期症状无关。生理状态下,降低机体雌激素水平会加重围绝经期症状,而乳腺癌患者在内分泌治疗期,由于他莫昔芬竞争性结合雌激素受体,使人体雌激素失效,此类患者临床围绝经期症状并非由其雌激素水平决定。机体雌激素功能消失,产生的一系列神经、精神及心血管症状,如烦躁、焦虑、潮热、心悸、胸闷、失眠等,我们既往采用疏肝宁心调阴阳方治疗,疗效显著^[4-5],本研究则进一步显示本方能提高患者卵巢功能,因而不会影响患者内分泌治疗功效。

IL-6、IL-8、TNF- α 是反映乳腺癌患者炎症水平的重要细胞因子,与乳腺癌的不良预后、耐药、转移有关,能够促进肿瘤血管的新生和肿瘤细胞的转移^[15-17]。本研究结果显示疏肝宁心调阴阳方能显著降低患者IL-8、TNF- α 水平,提示其具有通过调节患者炎症状态改善预后与降低耐药性的潜在功效。CEA、CA125、CA153是临床检测乳腺癌复发转移的主要肿瘤标记物^[18],我们的研究也发现疏肝宁心调阴阳方对CEA、CA125、CA153有一定下调趋势,也提示疏肝宁心调阴阳方至少不会降低内分泌治疗功效,是否具有潜在减少复发转移,增加内分泌治疗疗效,今后还需要扩大样本量进一步验证。DFS延长代表着临床获益,是乳腺癌疗效的公认指标,目前是临床研究的主要研究终点。本小样本前瞻性研究,观察了半年患者DFS,2组患者均无转移复发,DFS均为100%。一般临床研究激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗5年生存率可达90%以上,而如果半年内出现肿瘤复发,属于内分泌治疗原发性耐药^[19],因此本研究结果证实疏肝宁心调阴阳方临床使用半年,不会引起内分泌耐药,间接提示疏肝宁心调阴阳方不影响内分泌治疗功效。

综上所述,前期研究证明疏肝宁心调阴阳方可以显著改善患者因服用TAM出现的围绝经症状群,本研究进一步提示疏肝宁心调阴阳方联合内分泌治疗,可缓解TAM副作用。今后我们将进一步扩大观察的样本量,延长观察周期,进一步探索疏肝宁心调阴阳方联合内分泌治疗的协同增效功效与机制。

参考文献

- [1] 黄平,王晓稼.绝经前女性乳腺癌辅助内分泌治疗选择策略[J].肿瘤防治研究,2012,39(6):623.
- [2] 姚晓冬,林哲莹.105例乳腺癌辅助内分泌治疗依从性分析[J].国际医药卫生导报,2014,20(10):1425.
- [3] 张迎辉,卢斌,恽榴红.他莫昔芬在乳腺癌治疗中的耐药性机制研究[J].国外医学(药学分册),2002,29(4):200.
- [4] 陈绪,刘婕,卞卫和,等.他莫昔芬治疗乳腺癌的不良反应

之中医辨治[J].环球中医药,2016,9(4):448.

- [5] 卞卫和,李琳,张晓清,等.疏肝调阴阳方改善乳腺癌术后他莫昔芬不适症状群与提高生活质量的临床研究[J].南京中医药大学学报,2013,29(6):529.
- [6] 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.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:361.
- [8] 李晓琴,姚昶.龟鹿二仙汤治疗他莫昔芬所致围绝经期副反应40例临床研究[J].江苏中医药,2013,45(9):34.
- [9] 刘小玲,李文辉,常莉,等.乳腺癌的辅助内分泌治疗[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(3):210.
- [10] 梁跃,陈小松,吴佳毅,等.绝经前乳腺癌卵巢功能抑制辅助治疗的影响因素[J].中华肿瘤杂志,2016,38(5):361.
- [11] 丁丹红.绝经前乳腺癌化疗致闭经的观察及性激素水平变化的分析[D].杭州:浙江大学,2013.
- [12] 刘健,黄伟炜,张一方.辅助性卵巢功能抑制在绝经前乳腺癌患者的应用[J].循证医学,2015,15(3):138.
- [13] 朱克鹏.GPR30在原发及复发性乳腺癌中的表达和意义[D].重庆:重庆医科大学,2012.
- [14] 陈萌.人类乳腺癌抗雌激素药物耐药基因与他莫昔芬耐药关联性的研究进展[J].河北医科大学学报,2013,34(5):612.
- [15] QI Y, WANG N, PANG L J, et al. Identification of potential mutations and genomic alterations in the epithelial and spindle cell components of biphasic synovial sarcomas using a human exome SNP chip[J]. BMC Medical Genomics, 2015, 8(1): 69.
- [16] RAMOLU L, CHRIST D, ABECASSIS J, et al. Stimulation of breast cancer cell lines by post-surgical drainage fluids[J]. Anticancer Res, 2014, 34(7): 3489.
- [17] SANGIORGI B, DE FREITAS H T, SCHIAVINATO J L, et al. DSP30 enhances the immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cells and protects their suppressive potential from lipopolysaccharide effects: A potential role of adenosine[J]. Cytotherapy, 2016, 18(7): 846.
- [18] 易琳,刘兴明,林丁,等.血清CA153、CA125、CEA联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J].重庆医科大学学报,2012,37(9):802.
- [19] 何悦铭,康丽花,王倩,等.雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌耐药机制的研究进展[J].吉林大学学报(医学版),2017,43(2):454.

第一作者:叶蓓(1979—),女,医学硕士,副主任中医师,从事乳腺病临床研究。

通讯作者:姚昶,医学博士,主任中医师,博士研究生导师。yaochang67@126.com

收稿日期:2017-08-21

编辑:吴宁