

# 加味半夏泻心汤对 30 例绝经后激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗后中医证候及性激素水平的影响

强 睿 储真真

(北京中医药大学第一临床医学院, 北京 100700)

**摘 要** 目的:观察加味半夏泻心汤对绝经后激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗后中医证候及促黄体生成激素(LH)、促卵泡生成激素(FSH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)水平的影响。方法:将60例绝经后激素受体阳性乳腺癌患者随机分为治疗组与对照组,每组30例。治疗组予内分泌治疗联合加味半夏泻心汤颗粒剂,对照组予内分泌治疗联合谷维素片。2组均以治疗2周为1个疗程,治疗2个疗程,疗程间休息1周(停用中药和谷维素片)。观察并比较2组患者治疗前后体力状况(PS)评分、中医证候积分以及性激素水平(LH、FSH、E<sub>2</sub>)改善情况。结果:治疗组治疗后PS评分较治疗前明显改善( $P<0.01$ ),也明显优于对照组治疗后( $P<0.05$ )。2组治疗后中医证候积分均明显低于治疗前( $P<0.01$ ),治疗组治疗后中医证候积分明显低于对照组( $P<0.05$ ),中医证候疗效总有效率也明显高于对照组( $P<0.01$ )。2组患者治疗后性激素水平(LH、FSH、E<sub>2</sub>)与本组治疗前比较,2组治疗后组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:加味半夏泻心汤能显著缓解绝经后激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗后出现的寒热错杂证,改善生存质量且不影响女性激素水平,值得进一步研究。

**关键词** 乳腺癌;内分泌疗法;加味半夏泻心汤;促黄体生成激素;促卵泡生成激素;雌二醇;激素受体阳性

**中图分类号** R737.9 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)10-0033-03

内分泌治疗是雌激素受体(ER)阳性乳腺癌辅助及晚期乳腺癌治疗的主要手段<sup>[1]</sup>。我国约有60%~70%的乳腺癌患者激素受体阳性,需要接受内分泌治疗,通过阻断体内雌激素的合成,降低雌激素水平以及全部或部分阻断激素受体的活性等手段,达到抑制激素依赖性癌细胞生长的目的<sup>[2]</sup>。为进一步降低复发和转移风险,内分泌治疗的标准疗程已由5年延长至5~10年<sup>[3-4]</sup>。但由于最大限度地降低雌激素水平,患者会出现一系列类更年期综合征症状<sup>[5]</sup>,如寒热交作、心下痞满、烦躁或抑郁、眠差、汗多、骨节疼痛、疲乏等,可归属于中医学“经断前后诸证”范畴。半夏泻心汤出自《伤寒论》,为和解剂,善和肝脾、平寒热、消痞结,临床常用于治疗肝脾不和、寒热错杂证。我们认为乳腺癌患者经历手术、化疗或放疗,再进入内分泌治疗,存在肝脾不和及阴阳失调的病机,绝经后患者尤甚,提出“调和肝脾、平调寒热”的治法,临床使用加味半夏泻心汤治疗,取得较好疗效,现将相关临床研究结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选择2015年4月至2018年9月在东直门医院血液肿瘤科门诊就诊的绝经后激素受体阳性乳腺癌患者60例,均正在接受内分泌治

疗且出现寒热错杂证,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组30例。治疗组:年龄47~78岁,平均年龄( $61.2 \pm 8.4$ )岁;乳腺癌病程8~32个月,平均病程( $16.63 \pm 6.10$ )个月;II B期11例,III A期17例,III B期2例;其中2例患者因合并腋下淋巴结转移行术前新辅助化疗4个疗程;19例术后化放疗序贯,11例术后单纯化疗。对照组:年龄47~80岁,平均年龄( $62.2 \pm 8.4$ )岁;乳腺癌病程8~30个月,平均病程( $15.13 \pm 6.28$ )个月;II B期14例,III A期15例,III B期1例;其中1例合并腋窝下淋巴结转移行术前新辅助化疗2个疗程;16例术后化放疗序贯,14例术后单纯化疗。2组患者年龄、病程、分期、放疗化疗方法等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准且患者及家属知情同意。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 全部病例经病理组织学证实为乳腺癌,免疫组织化学检测为雌激素受体(ER)阳性和/或孕激素受体(PR)阳性。

**1.2.2 中医证候诊断标准** 中医证候(寒热错杂证)诊断标准参照《中医妇科学》<sup>[6]</sup>经断前后诸证及

《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]364</sup>中相关标准拟定。主症:寒热交作,心下痞满;次症:烦躁或抑郁,汗多,眠差,骨节酸痛,疲乏;舌象:舌苔腻而微黄。上述主症±次症+舌象相符即可。

1.3 纳入标准 符合乳腺癌诊断标准,ER和/或PR阳性;完成手术和/或放化疗;女性,年龄在45~85岁;已绝经;正在服用枸橼酸他莫昔芬(上海复旦复华药业有限公司生产,国药准字H31021545)或来曲唑(Novartis Pharma Stein AG公司生产,进口药品注册证号H20090304;江苏恒瑞医药股份有限公司生产,国药准字H19991001)或阿那曲唑(阿斯利康制药有限公司生产,进口药品注册证号H20140691)或依西美坦(北京紫光制药有限公司生产,国药准字H20020008);中医证候诊断符合寒热错杂证;体力状况(PS)评分0~3分。

1.4 排除标准 病案资料不全的患者;不能完成治疗者;心、肺、肝等机体重要器官功能不全者;接受赫赛汀治疗者;有精神障碍的患者;正在参加其他临床实验者。

## 2 治疗方法

2.1 治疗组 继续原内分泌治疗。予加味半夏泻心汤颗粒剂(北京康仁堂药业有限公司生产,由北京中医药大学东直门医院中药房提供),药物组成:法半夏9g、黄芩9g、党参15g、黄连9g、浮小麦30g、肉桂3g、百合20g、知母10g、大枣10g、干姜5g、炙甘草6g。用法:1剂/d,均分2份,早晚饭后30min各冲服1份。

2.2 对照组 继续原有内分泌治疗。予谷维素片(天津亚宝药业科技有限公司,国药准字H12020591)口服,10mg/次,3次/d。

2组均以治疗2周为1个疗程,然后停用中药及谷维素片1周,再进入下1个疗程,2组均治疗2个疗程后观察疗效。

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

3.1.1 PS评分 治疗前后参照Zubrod-ECOGWHO(ZPS,5分法)<sup>[8]</sup>对2组患者进行评分,分值越高体力状况越差。

3.1.2 中医证候(寒热错杂证)积分 参照改良Kuppermann评分法<sup>[9]</sup>拟定评分标准,治疗前后对2组患者进行评分。程度评分:无症状0分;偶有症状1分;症状持续2分;影响生活3分。症状指数:寒热交作4分,心下痞满4分,烦躁或抑郁3分,汗多2分,眠差2分,骨节酸痛2分,疲乏2分。总积分=程度评分×症状指数。

3.1.3 性激素水平 治疗前后分别于清晨空腹抽取2组患者静脉血,电化学发光法检测促黄体生成激素(LH)、促卵泡生成激素(FSH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)水平。

3.1.4 安全性指标 治疗前后对2组患者进行血常规、心电图、肝功能检测。

3.2 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]388</sup>拟定。显著改善:治疗后中医证候总积分较治疗前下降≥70%;部分改善:治疗后中医证候总积分较治疗前下降<70%,≥30%;无改善:治疗后中医证候总积分较治疗前下降<30%。

3.3 统计学方法 所有数据使用SPSS 20.0统计软件处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,服从正态分布者采用t检验,不服从正态分布者采用非参数检验;等级资料用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后PS各级评分分布比较 见表1。治疗组治疗后PS评分较治疗前明显改善( $P < 0.01$ ),对照组治疗前后PS评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后2组患者PS评分比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组改善程度优于对照组。

表1 治疗组与对照组治疗前后PS各级评分分布比较 例

组别	例数	时间	PS评分			
			0	1	2	3
治疗组	30	治疗前	3	20	3	4
		治疗后	20	6	1	3
对照组	30	治疗前	3	20	5	2
		治疗后	8	15	4	3

3.4.2 2组患者治疗前后中医证候总积分比较 治疗组治疗前中医证候总积分为(43.8±7.91)分,治疗后为(17.2±9.15)分;对照组治疗前中医证候总积分为(44.8±6.92)分,治疗后为(25.4±10.71)分。2组患者治疗后总分均明显低于治疗前( $P < 0.01$ ),治疗组治疗后总分明显低于对照组( $P < 0.05$ )。

3.4.3 2组患者中医证候疗效比较 见表2。

表2 治疗组与对照组中医证候疗效比较 例

组别	例数	显著改善	部分改善	无改善	总有效率(%)
治疗组	30	20	8	2	93.33**
对照组	30	3	12	15	50.00

注:\*\*与对照组比较, $P < 0.01$ 。

3.4.4 2组患者治疗前后性激素水平比较 见表3。治疗前后组内及组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表3 治疗组与对照组治疗前后性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	E <sub>2</sub> (pmol/L)
治疗组	30	治疗前	28.9±12.17	55.4±19.90	43.0±24.47
		治疗后	30.2±12.17	56.3±20.43	38.6±19.52
对照组	30	治疗前	33.4±15.18	66.6±18.67	31.1±18.62
		治疗后	32.5±13.57	65.5±19.55	29.1±17.38

3.5 安全性评价 2组患者治疗前后血常规、心电图、肝功能均未出现异常。

#### 4 讨论

乳腺癌内分泌治疗临床常用药物第一类是抗雌激素类药物,这类药物与雌激素受体竞争性结合,从而降低体内雌激素水平,如枸橼酸他莫昔芬;第二类主要是第三代芳香化酶抑制剂,这类药物通过抑制芳香化酶的活性,使雄烯二酮及睾酮不能向雌激素转化,抑制卵巢以外的组织和器官分泌雌激素,从而降低雌激素水平,如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦。无论哪一类药物,其最终的目的均是降低雌激素的水平。这一过程会干扰人体正常的内分泌功能,使大脑内神经递质减少,中枢自主神经调节功能受损,导致患者产生围绝经期综合征表现<sup>[10]</sup>,从而干扰了乳腺癌治疗的连续性。既往研究表明,中药能显著改善患者因服用他莫昔芬出现的围绝经期症状群<sup>[11]</sup>;也有文章指出中药配合内分泌药物序贯治疗可能延长患者的生存期<sup>[12]</sup>。

患者因内分泌治疗而出现的类似围绝经期综合征表现中医病机多责之肝脾,肝气不降,脾胃受损,升降失常,则可见寒热交作、心下痞满、烦躁抑郁。加味半夏泻心汤方中法半夏、干姜、黄芩、黄连、党参、甘草、大枣辛开苦降,平调寒热,升清降浊,健脾益中;百合、知母填肾精除烦热;浮小麦、甘草、大枣善治“脏躁”,《金匱要略·妇人杂病脉证并治第二十二》云“妇人藏躁,喜悲伤欲哭,像如神灵所作,数欠伸,甘麦大枣汤主之”;黄连和肉桂二药寒热相伍,促心肾相交,水火互济,解郁、安神、除烦,交通心肾,还有抗抑郁和改善焦虑的作用。全方共奏和肝脾,平寒热,调阴阳之功。

本研究结果表明,加味半夏泻心汤颗粒剂可改善绝经后激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗期间寒热错杂等症状,提高患者体力水平,从而增强内分泌治疗的依从性。女性激素水平中LH、FSH、E<sub>2</sub>是判定乳腺癌患者风险预后和复发转移的一个重

要指标,本研究结果表明中药在改善患者类似围绝经期综合征表现的同时并没有提高性激素水平,说明临床用药安全。下一步拟扩大样本量在多中心基础上做进一步研究,同时针对内分泌治疗后的其他不良反应,还需要寻找更有效的中医药治疗方法。

#### 参考文献

- [1] 许凤锐,王晓迪,江泽飞.后芳香化酶抑制剂时代乳腺癌内分泌治疗新策略[J].中华医学杂志,2018,98(4):244.
- [2] 凌培芳,楼丽华.楼丽华治疗乳腺癌内分泌治疗不良反应经验[J].江西中医药大学学报,2017,29(1):20.
- [3] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, BALASSANIAN R, et al. Breast cancer version 2.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(4):448.
- [4] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, BLAIR S L, et al. Breast cancer version 3.2014[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(4):542.
- [5] 张馨戈,刘金钊,景丽伟.雌激素受体阳性乳腺癌患者服药依从性与服药信念的关系[J].中国实用护理杂志,2018,34(12):881.
- [6] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2002:171.
- [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.
- [8] OKEN M M, CREECH R H, TORMEY D C, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern cooperative oncology group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6):649.
- [9] 连方,齐聪.中西医结合妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2012:131.
- [10] 陈晓霞,王彬彬,顾锡冬.乳腺癌辅助内分泌治疗的不良反应及其中医药治疗探讨[J].中国现代医生,2019,57(4):157.
- [11] 叶蓓,卞卫和,刘捷,等.疏肝宁心调阴阳方对他莫昔芬疗效影响的临床研究[J].江苏中医药,2018,50(2):27.
- [12] 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.

第一作者:强睿(1993—),女,硕士研究生,中医内科学专业,研究方向为中医药防治恶性肿瘤。

通讯作者:储真真,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。chuen111@sina.com

收稿日期:2019-03-14

编辑:吴宁