

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.016

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.016>

柴胡加龙骨牡蛎汤对乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合症的疗效

田伟峰¹, 郎小梅²

(1. 青海省第五人民医院中医科, 西宁 810000; 2. 青海省第五人民医院介入导管室, 西宁 810000)

[摘要] 目的: 探讨柴胡加龙骨牡蛎汤对乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合症的临床疗效。方法: 通过随机数字表法将患者分为对照组与治疗组, 各62例。对照组给予谷维素联合维生素B6片, 治疗组予柴胡加龙骨牡蛎汤, 观察两组患者的临床疗效。结果: Kupperman评分、中医症状积分、Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分及乳腺癌患者生命质量测定量表(Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, FACT-B)评分比较, 治疗组均优于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组患者血清性激素水平治疗前后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 柴胡加龙骨牡蛎汤可显著改善乳腺癌内分泌治疗后类绝经期综合症, 同时对性激素水平无影响, 疗效可靠, 值得临床推广。

[关键词] 乳腺癌; 柴胡加龙骨牡蛎汤; 类更年期综合症

Efficacy of Chaihu plus Longgu Muli Decoction on menopausal-like symptoms after endocrine therapy for breast cancer

TIAN Weifeng¹, LANG Xiaomei²

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000; 2. Interventional Catheterization Room, Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Chaihu plus Longgu Muli Decoction on menopausal-like syndrome after breast cancer treatment. **Methods:** According to the random control method, they were divided into a control group and a treatment group, 62 cases in each group. The control group was given oryzanol combined with vitamin B6 tablets, and the treatment group was given Chaihu plus Longgu Muli decoction. After the treatment, the clinical efficacy of the 2 groups was observed. **Results:** The Kupperman score, traditional Chinese medicine symptom score, Karnofsky performance status (KPS) score, and Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) score in the treatment group were better than those in the control group, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). There was no significant difference in serum sex hormone levels between the 2 groups before and after the treatment ($P > 0.05$). **Conclusion:** Chaihu plus Longgu Muli Decoction

收稿日期 (Date of reception): 2022-07-09

通信作者 (Corresponding author): 田伟峰, Email: m15297093015@163.com

can significantly improve the menopausal-like syndrome after endocrine therapy for breast cancer and has no effect on sex hormone levels. The curative effect is reliable and worthy of clinical promotion.

Keywords breast cancer; Chaihu plus Longgu Muli Decoction; menopausal-like syndrome

2020年全球癌症数据^[1]显示女性乳腺癌已超过肺癌,成为发病率最高的癌种。而其中60%的乳腺癌患者呈激素受体阳性。这类患者主要是采用内分泌治疗。内分泌治疗在延长患者生存期、降低乳腺癌的术后转移和复发率上发挥了积极作用^[2-3]。但同时也会导致体内雌激素、孕激素分泌出现紊乱,出现潮热汗出、烦躁易怒、面部潮红、失眠多梦、心悸等类似更年期症状,严重影响患者的生活质量,甚至因不能耐受而被迫中断治疗。目前西医尚无治疗此类疾病的特效方法,一般采用对症治疗和心理疏导。中医药对于乳腺癌内分泌治疗相关类更年期综合征的治疗发挥了明显的优势和特色,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2019年2月至2021年3月青海省第五人民医院门诊就诊的经内分泌治疗后出现类更年期综合征的124例乳腺癌患者,所有患者均为女性。通过随机数字表法按照就诊顺序将患者随机分为对照组与治疗组,各62例。对照组年龄为(54.55±7.48)岁;病程为(13.2±5.59)个月;内分泌治疗时间为(26.87±6.95)个月;肿瘤分期:I期15例,II期23例,III期16例,IV期8例。38例雌激素受体(estrogen receptor, ER)呈阳性,10例孕激素受体(progesterone receptor, PR)呈阳性,14例二者均为阳性;30例病变在左侧乳房,32例病变在右侧乳房;50例已行手术患者,12例未行手术患者。治疗组年龄为(53.36±8.0)岁;病程为(13.84±4.92)个月;内分泌治疗时间为(27.45±8.80)个月;肿瘤分期:I期18例,II期22例,III期15例,IV期7例。35例ER呈阳性,12例PR呈阳性,15例二者均为阳性;35例病变在左侧乳房,27例病变在右侧乳房;48例已行手术患者,14例未行手术患者。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。本研究已通过青海省第五人民医院医学伦理委员会审核意见。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参考《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗

指南2018.V1》^[4]中的诊断标准,同时免疫组织化学示激素受体呈阳性表达。

1.2.2 中医诊断标准

参考《中医妇科学》^[5]中关于绝经前、后出现类更年期综合征的诊断标准。

1.3 纳入标准

1)经病理确诊为乳腺癌,并且ER和/或PR呈阳性表达;2)经内分泌治疗 ≥ 6 个月;3)中医辨证分型为肝郁气滞、热扰心神型;4)符合中医诊断标准。

1.4 排除标准

1)未经内分泌药物治疗,已出现更年期综合征;2)不能坚持内分泌及中药治疗;3)有严重肝肾功能障碍及心脑血管病;4)依从性差,不能按时完成随访。

1.5 治疗方法

患者随机分为两组,各62例。两组患者在口服内分泌药物基础上,对照组予口服谷维素片每次20 mg,每日3次,联合维生素B6每次10 mg,每日2次。治疗组予柴胡加龙骨牡蛎汤治疗,具体处方为:柴胡12 g、龙骨30 g、牡蛎30 g、黄芩10 g、半夏10 g、人参20 g、桂枝10 g、茯苓10 g、百合10 g、合欢皮15 g、桂枝6 g、甘草6 g,每剂300 mL,早晚各150 mL冲服,饭后0.5 h服用。2周为1个疗程,连续治疗2个疗程后观察疗效。

1.6 观察指标及疗效评价

1.6.1 临床症状积分评定标准

详细记录患者治疗前、后出现潮热盗汗、烦躁易怒、心悸、抑郁等症状,参考国内改良的Kupperman评分法进行疗效评价。比较两组患者治疗前、后总积分。

1.6.2 中医症状积分评价

制定类更年期综合征诊断标准,辨证中包括肝郁气滞、热扰心神型症候,记录两组患者各项症状在治疗前、后的变化。各种症状按无、轻度、中度、重度,分别为0~3分,共4个等级计分。疗效评价方法:[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$ 。总有效率=(显效+有效)/总人数。

1.6.3 KPS 评分标准

按照Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分(0~100分)进行评价。

1.6.4 FACT-B 中文版

乳腺癌患者生命质量测定量表(Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, FACT-B)中文版^[6]涉及5个维度共36个条目,分别为生理维度、情感维度、功能维度、社会/家庭维度、附加关注维度,每项条目评分为0~4,总分越高表示生活质量越好。

1.6.5 性激素水平测定

所有患者在接受治疗前、后均需采集血清标本,监测血清中雌二醇(estradiol, E₂)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)以及卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)含量。

1.7 统计学处理

收集所有资料,建立数据库,采用SPSS 19.0统计学软件分析数据。正态分布计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表

示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前、后 Kupperman 评分比较

对照组治疗前、后组内比较Kupperman评分未见明显降低,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗前、后组内比较, Kupperman评分显著下降($P<0.05$);治疗后两组比较, Kupperman评分治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 两组患者中医症状积分比较及疗效评价

两组治疗后与治疗前比较,各项症状积分较前均降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗后两组比较,治疗组患者各项中医症状积分及总积分较对照组均有改善(均 $P<0.05$, 表2)。对照组治疗后总有效患者为7人,总有效率为11.29%;治疗组治疗后总有效患者为59人,总有效率为95.17%;治疗后两组总有效率比较,差异有统计学意义($P<0.01$, 表3)。

表1 两组治疗前、后Kupperman评分比较($n=62$)

Table 1 Comparison of Kupperman score between the 2 groups before and after the treatment ($n=62$)

组别	Kupperman评分		t	P
	治疗前	治疗后		
对照组	45.58 \pm 8.62	43.36 \pm 9.15	0.584	0.246
治疗组	44.28 \pm 9.71	25.06 \pm 6.21 ^{*#}	2.576	0.007
t	0.601	2.445		
P	0.268	0.012		

与治疗前相比, * $P<0.05$; 与对照组相比, [#] $P<0.05$ 。

Compared with pre-treatment, * $P<0.05$; compared with the control group, [#] $P<0.05$.

表2 两组治疗前、后中医症状积分比较($n=62$)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores between the 2 groups before and after the treatment ($n=62$)

组别	潮热汗出/分		心悸失眠/分		情绪抑郁/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.12 \pm 0.49	1.20 \pm 0.45 [*]	2.21 \pm 0.43	1.15 \pm 0.32 [*]	1.92 \pm 0.51	0.96 \pm 0.25 [*]
治疗组	2.24 \pm 0.61	0.82 \pm 0.26 ^{*#}	2.10 \pm 0.36	0.72 \pm 0.21 ^{*#}	1.89 \pm 0.61	0.55 \pm 0.12 ^{*#}
组别	心烦易怒/分		腰膝酸软/分		总积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.16 \pm 0.58	1.18 \pm 0.26 [*]	1.89 \pm 0.60	0.86 \pm 0.22 [*]	10.30 \pm 2.61	5.35 \pm 1.50 [*]
治疗组	2.12 \pm 0.51	0.75 \pm 0.21 ^{*#}	1.92 \pm 0.54	0.46 \pm 0.17 ^{*#}	10.27 \pm 2.63	3.30 \pm 0.97 ^{*#}

与治疗前相比, * $P<0.05$; 与对照组相比, [#] $P<0.05$ 。

Compared with pre-treatment, * $P<0.05$; compared with the control group, [#] $P<0.05$.

表3 两组中医症状积分疗效评价($n=62$)Table 3 Clinical evaluation of traditional Chinese medicine symptom scores between the 2 groups ($n=62$)

组别	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	总有效率/%
对照组	1 (1.61)	6 (9.68)	55 (88.70)	11.29
治疗组	19 (30.65)	40 (64.52)	3 (4.84)	95.17*
χ^2				83.4
P				<0.001

与对照组相比, * $P<0.05$ 。

Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前、后 KPS 评分比较

两组患者治疗前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗组患者治疗前、后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4), 提示应用柴胡加龙骨牡蛎汤可以提高患者KPS评分, 并且优于对照组。

2.4 两组治疗前、后 FACT-B 评分比较

两组患者治疗前生理维度、社会/家庭维度、情感维度、功能维度、附加关注维度和总分等项目差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。对照组治疗前、后各项指标比较均无明显改善, 差异无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗组治疗后与治疗前及对照组治疗后比较得分明显提高, 说明柴胡加龙骨牡蛎汤可以改善乳腺癌应用内分泌治疗出现类更年期综合征患者的生活质量($P<0.05$, 表5)。

2.5 两组治疗前、后血清性激素含量比较

对照组与治疗组中E2、FSH、LH治疗前、后均未见明显变化, 差异无统计学意义(均 $P>0.05$, 表6)。

表4 两组患者KPS评分比较($n=62$)Table 4 Comparison of KPS scores between the 2 groups ($n=62$)

组别	KPS 评分	
	治疗前	治疗后
对照组	65.87 ± 4.52	69.55 ± 7.58
治疗组	66.12 ± 4.65	74.68 ± 8.72* [#]

与治疗前相比, * $P<0.05$; 与对照组相比, [#] $P<0.05$ 。

Compared with pre-treatment, * $P<0.05$; compared with the control group, [#] $P<0.05$.

表5 两组治疗前、后FACT-B评分比较($n=62$)Table 5 Comparison of FACT-B scores between the 2 groups before and after the treatment ($n=62$)

组别	生理维度 / 分		社会 / 家庭维度 / 分		情感维度 / 分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	19.26 ± 3.21	20.34 ± 4.19	17.45 ± 2.11	18.32 ± 3.92	17.06 ± 2.23	18.06 ± 2.12
治疗组	19.36 ± 3.78	29.84 ± 4.26* [#]	18.62 ± 3.52	26.31 ± 4.51* [#]	17.49 ± 3.82	27.18 ± 3.59* [#]
组别	功能维度 / 分		附加关注维度 / 分		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	17.31 ± 3.80	16.38 ± 3.36	21.25 ± 3.23	23.05 ± 4.12	92.33 ± 8.16	96.15 ± 9.86
治疗组	18.98 ± 4.19	25.71 ± 2.19* [#]	21.68 ± 3.36	32.71 ± 5.32* [#]	96.13 ± 8.17	141.75 ± 9.87* [#]

与治疗前相比, * $P<0.05$; 与对照组相比, [#] $P<0.05$ 。

Compared with pre-treatment, * $P<0.05$; compared with the control group, [#] $P<0.05$.

表6 两组患者治疗前、后血清性激素含量比较($n=62$)Table 6 Comparison of serum sex hormone levels between the 2 groups before and after the treatment ($n=62$)

组别	E_2 /(pg·mL ⁻¹)		FSH/(mU·mL ⁻¹)		LH/(mU·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	18.85 ± 4.86	19.24 ± 5.26	59.81 ± 13.45	55.34 ± 12.81	32.18 ± 9.31	34.85 ± 8.83
治疗组	20.21 ± 5.19	19.36 ± 7.38	61.56 ± 14.30	58.81 ± 11.63	33.23 ± 8.89	35.97 ± 9.52

3 讨论

乳腺癌是女性癌症死亡的常见病种之一,在临床诊疗中,有60%~70%的乳腺癌患者为激素依赖型,呈激素受体ER和/或PR阳性,这部分患者需要在完成前期手术或者放化疗治疗之后进行至少5年的内分泌治疗,主要包括他莫昔芬或芳香化酶抑制剂^[7-8]。其机制主要是抑制体内雌激素或孕激素分泌。然而长期服用内分泌治疗的乳腺癌患者引起了神经-内分泌-免疫-代谢网络功能失调,也就是导致了下丘脑-垂体-性腺轴功能的失调^[9],卵巢功能衰退,雌激素缺乏,而出现了一系列类似于更年期综合征的症状。很多患者因无法耐受而被迫停止内分泌治疗,从而使雌激素水平上升,诱发了乳腺癌的复发转移。在目前医学条件下,西医主要是通过谷维素或维生素及对症治疗方式改善患者症状,但效果欠理想;而中医发挥其增效减毒作用,取得了较好的效果。

中医学根据其临床表现将其归属为“郁证”“百合病”“脏躁”“月经不调”等范畴。从脏腑功能来看,其发病与肾肝脾三脏相关。大多数乳腺癌患者在绝经前、后发病,而《素问·上古天真论》曰“女子七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通”,也指出在女性绝经前、后天癸竭肾气不足,从而出现肾阴虚或肾阳虚等症状^[10-11]。肝肾同源,肾水涵木。肾主封藏,肝主疏泄,二者藏泄互用。又因肾精肝血同源,精血互生互用,若肝肾藏泄失衡,则机体阴阳、气血失调,则诸病丛生。脾为后天之本,气血生化之源,脾主中气而统血。脾的病因病机对于乳腺癌中出现类更年期综合征的患者脾失健运是最主要的病机。因此在中医治疗上也主要是以疏肝补肾、温补脾肾从而调和阴阳,阴平阳秘^[12-13]。柴胡加龙骨牡蛎汤原方主治外感伤寒,邪热内陷,功效是和解少阳,清热定惊安神。该方以小柴胡汤为基础方,可以治疗身体半表半里之症。方中柴胡苦、平,入肝胆经,表里和解,升阳疏肝;

龙骨、牡蛎咸、平,归心肾经,镇静安神,平肝滋阴潜阳,对类绝经期综合征中的潮热汗出及心悸失眠有一定作用,人参、茯苓补脾健脾宁心,合欢皮通经解郁除心烦,桂枝辛温通阳。现代药理研究也指出柴胡的有效部分主要有皂苷类、黄酮类等,有抗抑郁、护肝、镇静安神等作用;龙骨主要含有碳酸钙和磷酸钙,有镇惊安神、抗忧郁等药理作用。牡蛎的药理作用包括抗疲乏、镇定养神等^[14]。

综上所述,治疗组临床症状积分、中医症状积分、KPS评分、生活质量量表积分均优于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),并且对血清激素水平无影响。因此柴胡加龙骨牡蛎汤可以治疗乳腺癌患者口服内分泌药物后出现类绝经期综合征症状,疗效可靠,值得临床推广。本研究尚存在不足之处,因门诊患者流动量大,在药物、饮食等各方面的干扰因素较多,可能在一定程度上影响了中药治疗的效果,同时因样本量较小,存在一定局限性,需要扩大样本量进一步研究。

参考文献

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J/OL]. *Int J Cancer*, 2021, [Epub ahead of print].
2. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(13): 1226-1234.
3. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904-915.
4. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2018.V1[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018. Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) breast cancer diagnosis

- and treatment guidelines 2018.V1[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2018.
5. 马宝璋. 中医妇科学[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 145-149.
MA Baozhang. Gynecology of traditional Chinese medicine[M]. 2nd ed. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2012: 145-149.
 6. 万崇华, 张冬梅, 汤学良, 等. 乳腺癌患者生活质量测定量表(FACT-B)中文版的修订[J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17(5): 298-300.
WAN Chonghua, ZHANG Dongmei, TANG Xueliang, et al. Revision of the Chinese version of the FACT-B for patients with breast cancer[J]. Chinese Mental Health Journal, 2003, 17(5): 298-300.
 7. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10074): 1134-1150.
 8. Chan CWH, Law BMH, So WKW, et al. Novel strategies on personalized medicine for breast cancer treatment: an update[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2423.
 9. 耿智丽, 田菲. 田菲教授治疗乳腺癌内分泌治疗后更年期综合征经验[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(7): 77-78.
GENG Zhili, TIAN Fei. Professor Tian Fei's experience in treating climacteric syndrome after endocrine therapy of breast cancer[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2017, 13(7): 77-78.
 10. 裴俊文, 孙太振. 丹栀逍遥散合二仙汤治疗乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征[J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1973-1976.
PEI Junwen, SUN Taizhen. Clinical study of Danzhi Xiaoyao powder combined with erxian decoction in the treatment of class II climacteric syndrome after endocrine therapy for breast cancer[J]. Acta Chinese Medicine, 2019, 34(9): 1973-1976.
 11. 付焯. 黑逍遥散联合肾四味治疗乳腺癌患者药物性类更年期综合征临床观察[J]. 四川中医, 2015, 33(12): 91-93.
FU Yang. Clinical observation on the treatment of drug-induced climacteric syndrome in breast cancer patients with Heixiaoyao powder and Shensiwei[J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2015, 33(12): 91-93.
 12. 严晨, 王笑民, 于明薇, 等. 乳腺癌内分泌治疗相关类更年期综合征的中医研究现状[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4552-4554.
YAN Chen, WANG Xiaomin, YU Mingwei, et al. TCM study review of breast cancer endocrine therapy on climacteric syndrome[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2017, 32(10): 4552-4554.
 13. 邓冬梅. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗绝经前后诸证疗效观察[J]. 广西中医药, 2019, 42(5): 18-19.
DENG Dongmei. Observation on the curative effect of Chaihu and Longgu oyster Decoction on premenopausal and postmenopausal syndrome[J]. Guangxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 42(5): 18-19.
 14. 闫冬梅. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗围绝经期综合征的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
YAN Dongmei. Clinical observation on treatment of perimenopausal syndrome with Chaihu and Longgu oyster Decoction[D]. Harbin: Heilongjiang University of traditional Chinese Medicine, 2018.

本文引用: 田伟峰, 郎小梅. 柴胡加龙骨牡蛎汤对乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(10): 2440-2445. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.016

Cite this article as: TIAN Weifeng, LANG Xiaomei. Efficacy of Chaihu plus Longgu Muli Decoction on menopausal-like symptoms after endocrine therapy for breast cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(10): 2440-2445. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.016