

# 益肾调肝方治疗乳腺癌患者类更年期综合征 肝肾阴虚证的临床研究

蒋益兰, 赵 晔, 蔡 美

(湖南省中医药研究院附属医院肿瘤科, 湖南 长沙 410006)

**[摘要]** 目的 观察益肾调肝方对乳腺癌患者类更年期综合征证候群的治疗作用及安全性。方法 将60例符合入选标准的乳腺癌患者, 随机分为治疗组和对照组。治疗组予益肾调肝方口服, 对照组予更年安胶囊口服。比较两组病人更年期综合征症状积分、临床主症症状积分、生活质量、雌激素水平、卵泡刺激素水平以及药物不良反应等指标。结果 治疗组与对照组在治疗后更年期综合征症状、临床主症、生活质量改善方面均优于治疗前( $P < 0.05$ ), 但治疗组效果优于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗组在临床主症的改善方面以潮热汗出、烦躁易怒尤为明显, 改善率分别为96.67%和93.33%; 两组患者治疗前后雌激素及卵泡刺激素水平无明显变化( $P > 0.05$ )。两组治疗前后白细胞、血小板、血红蛋白计数比较均无统计学差异( $P > 0.05$ ), 两组均未出现明显肝肾功能、心电图方面异常。结论 益肾调肝方治疗乳腺癌合并类更年期综合征疗效肯定, 无明显不良反应。

**[关键词]** 乳腺癌; 类更年期综合征; 益肾调肝方; 更年安胶囊; 临床观察; 生地黄; 淮山; 百合

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] B [文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2012.11.018.061.04

## Clinical research of kidney-reinforcing and liver-regulating formula in treating breast cancer patients with perimenopausal syndrome

JIANG Yi-lan, ZHAO Ye, CAI Mei

(Department of Tumor, Affiliated Hospital, TCM Research Institute of Hunan, Changsha, Hunan 410006, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the therapeutic effects and security of kidney-reinforcing and liver-regulating formula in treating breast cancer patients with perimenopausal syndrome. **Methods** 60 breast cancer patients who matched the criteria were randomly divided into treatment group and control group. Treating group was treated with kidney-reinforcing and liver-regulating formula, while control group was given Gengnian An capsule. Premenopausal syndrome symptom score, the main clinical symptom score, quality of life, the level of estrogen, follicle-stimulating hormone affects and adverse affects were observed to evaluate the effects in 2 groups. **Results** After treatment, the syndrome symptoms, the main clinical symptoms and the quantity of life were improved in both groups ( $P < 0.05$ ), and the effects in treatment group were more obvious than in control group ( $P < 0.05$ ). In treatment group, the main clinical symptoms were ameliorated after treatment, especially the hectic fever and sweating and irritability, of which the symptom improvement rate were 96.67% and 93.33% respectively. After treatment, both groups had no significant changes in estrogen and

[收稿日期] 2012-07-21

[作者简介] 蒋益兰(1961-), 女, 湖南邵阳人, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中医药、中西医结合治疗恶性肿瘤的研究。

follicle-stimulating hormone levels and count of white blood cell, platelet and hemoglobin ( $P > 0.05$ ). Before and after treatment there was no abnormality of hepatic and renal function, ECG and etc ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Kidney-reinforcing and liver-regulating formula is effective in treating breast cancer patients with perimenopausal syndrome, and showed no obvious adverse reactions.

[**Key words**] breast cancer; premenopausal syndrome; kidney-reinforcing and liver-regulating formula; Gengnian An capsule; clinical observation; radix rehmanniae recen; dioscorea fordii Prain et Burkill; lily bulb

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率呈逐渐上升的趋势<sup>[1]</sup>,已有成为威胁女性健康首要恶性肿瘤的趋势<sup>[2]</sup>。化疗及内分泌治疗在乳腺癌的治疗中占有非常重要的地位,然而,大部分患者在化疗及内分泌治疗过程中,都会出现不同程度的卵巢功能抑制,导致类似于更年期综合征的一系列症状出现,临床上称之为“类更年期综合征”,严重影响患者生活质量和进一步治疗的信心。中医药在这方面不但疗效肯定,而且不良反应轻,有着极大的优势和发展空间。笔者在临床实践中探索以中医药补肾疏肝、敛阴止汗、清心安神为法,自拟益肾调肝方,在治疗乳腺癌合并类更年期综合征方面取得了很好的疗效。本研究对2010年7月至2011年3月入住我院的60例乳腺癌合并类更年期综合征患者进行了系统观察,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

全部病例均来自于2010年7月至2011年3月湖南省中医药研究院附属医院肿瘤科门诊的乳腺癌行化疗和/或内分泌治疗后出现类更年期综合征的患者,共60例。按就诊和纳入顺序编号,用SPSS16.0统计软件制定随机样本分配方案,将受试对象分配至治疗组即益肾调肝方组、对照组即更年安胶囊组各30例,两组病人年龄、病理类型、临床分期、是否正服内分泌药情况、是否正行化放疗情况、卡氏评分、雌激素及卵泡刺激素水平及构成,以及更年期综合征症状(改良Kupperman评分)积分、临床主症证候积分均差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具可比性。具体数据见表1。

表1 两组一般资料情况

( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

组别	年龄(岁)	卡氏评分(分)	雌激素水平(pmol/L)	卵泡刺激素(u/L)	更年期症状评分(分)	临床主症评分(分)
治疗组	46.60±5.506	75.00±7.311	40.41±2.113	68.55±4.742	37.40±3.265	10.63±1.752
对照组	44.57±6.986	75.33±6.814	41.19±3.015	69.37±5.018	37.37±2.428	10.67±2.123

  

组别	病理类型[例(%)]				临床分期[例(%)]				正服内分泌药[例(%)]		正行化疗[例(%)]	
	浸润性 导管癌	浸润性 小叶癌	单纯癌	髓样癌	I期	II期	III期	IV期	是	否	是	否
治疗组	24(80.00)	2(6.67)	2(6.67)	2(6.67)	3(10.00)	13(43.33)	10(33.33)	4(13.33)	18(60.00)	12(40.00)	4(13.33)	26(86.67)
对照组	25(83.33)	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	3(10.00)	14(46.67)	10(33.33)	3(10.00)	16(53.33)	14(46.67)	5(16.67)	25(83.33)

### 1.2 诊断标准

1.2.1 乳腺癌的诊断标准 所有患者均经病理、细胞学检查确诊。

1.2.2 类更年期综合征的诊断标准 参照《中医妇科学》<sup>[3]</sup>中更年期综合征的诊断标准并结合笔者在临床中总结的乳腺癌类更年期综合征患者的常见临床症状制定以下标准:(1)具有烘热汗出,烦躁易怒,心悸失眠,情志异常,记忆力减退,血压波动,腰腿酸

痛等典型临床症状;(2)内分泌激素检测:血清E2、FSH水平上升、正常或下降;(3)排除器质性疾病,或确定是否并发器质性疾病,如甲状腺功能亢进、冠心病等。

1.2.3 中医肝肾阴虚证诊断标准 参照《中医诊断学》<sup>[4]</sup>中医肝肾阴虚证辨证标准拟定。主症:(1)烘热汗出;(2)烦躁易怒或抑郁;(3)腰膝酸软;(4)失眠;(5)心悸;次症:(1)耳鸣目眩;(2)口燥咽干;(3)阴道

干涩;(4)五心烦热;(5)神疲乏力;(6)月经不调。主症不少于 3 项,合并次症不少于 2 项者即可确诊,并参照舌脉为舌红少苔,脉弦细或细数者。

### 1.3 治疗方法

治疗组:服用益肾调肝方,方药组成:生地黄 12 g,淮山 30 g,山茱萸 10 g,丹皮 10 g,百合 30 g,白芍 15 g,郁金 10 g,佛手 10 g,浮小麦 30 g,煅牡蛎 15 g(包先煎)、女贞子 10 g,旱莲草 10 g,甘草 6 g。用法:先将药物浸泡 30 min,水量以高出药面 3~4 cm 为度。将煅牡蛎先煎 30 min,再下其他药物同煎,以武火煮沸后改用文火慢煎 30 min,一剂药煎煮 2 次,2 次煎液去渣混合后分 2 次服,2 次服药间隔时间 6 h 左右。对照组:服用更年安胶囊(由上海北杰集团关东药业有限公司生产,批号:100701。功能:滋阴潜阳,除烦安神),基本组成为:生地黄 35 g,熟地黄 35 g,泽泻 35 g,麦冬 35 g,玄参 35 g,牡丹皮 23 g,茯苓 70 g,珍珠母 70 g,仙茅 70 g,五味子 35 g,磁石 70 g,首乌藤 70 g,钩藤 70 g,浮小麦 70 g,制何首乌 35 g。用法:口服,3 粒/次(0.3 g),3 次/d。两组患者均从进入本研究第 1 天开始服药,连续服药不间断,8 周为 1 个疗程,共观察 1 个疗程,服药期间如出现严重不良反应,应及时停药,并予以积极对症处理。

### 1.4 疗效标准

1.4.1 更年期综合征症状疗效 根据改良 Kuppermann 评分<sup>[5]</sup>,每项症状都有基本分和分为四级的程度分(0、1、2、3),评分方法是用基本分乘以程度分,各项症状得分的总和即得出总评分。疗效评价以积分下降程度为标准:总评分下降 $\geq 80\%$ 为完全缓解;总评分下降 $\geq 50\%$ 为显效;总评分下降 $\geq 20\%$ 为有效;总评分下降 $< 20\%$ 为无效。临床缓解率=(完全缓解+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 临床主要症状疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>制定的修订综合疗效标准。具体方法如下:有效率=(治疗前分值-治疗后分值)/治疗前分值 $\times 100\%$ 。临床痊愈:有效率 $\geq 95\%$ ;显效:有效率 $\geq 70\%$ ;有效:有效率 $\geq 30\%$ ;无效:有效率 $< 30\%$ 。

1.4.3 生活质量疗效 采用卡氏评分(Karnofsky 评分,KPS 评分)<sup>[7]</sup>标准进行评估。改善:治疗后评分比治疗前升高 $\geq 10$ 分;稳定:治疗后评分与治疗前相比,升高 $< 10$ 分或降低 $< 10$ 分;恶化:治疗后评分比治疗前评分降低 $\geq 10$ 分。KPS 改善率=改善例数/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学分析

本研究请与本试验无关的独立的第三方进行疗效评定及统计分析。采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计量资料采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 更年期综合征症状积分比较

治疗组临床缓解率为 90%,对照组为 76.67%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组更年期综合征症状积分值下降率较对照组明显,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 更年期综合征症状积分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后	差值
治疗组	30	37.40 $\pm$ 3.265	20.37 $\pm$ 5.379*	17.03 $\pm$ 5.461 <sup>△</sup>
对照组	30	37.37 $\pm$ 2.428	27.00 $\pm$ 3.238*	10.37 $\pm$ 2.834

注:与本组治疗前比较 \* $P < 0.01$ ;与对照组比较  $\Delta P < 0.05$ 。下表同。

### 2.2 临床主症积分比较

治疗组总有效率(痊愈+显效+有效)为 100%,对照组为 80%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组对临床主症积分改善优于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。尤其是对潮热汗出、烦躁易怒或抑郁症状改善明显,治疗组改善率分别为 96.67%、93.33%。

表 3 临床主症积分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后	差值
治疗组	30	10.63 $\pm$ 1.752	4.53 $\pm$ 1.383*	6.10 $\pm$ 1.561 <sup>△</sup>
对照组	30	10.67 $\pm$ 2.123	6.80 $\pm$ 2.041*	3.87 $\pm$ 1.042

### 2.3 生活质量比较

两组的 KPS 改善率治疗组优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 激素水平比较

两组治疗前后雌激素及卵泡刺激素水平变化均

不明显,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5。

表4 治疗前后 KPS 评分比较 (分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后	改善率(%)
治疗组	30	75.00±7.311	81.67±5.921*	60 <sup>△</sup>
对照组	30	75.33±6.814	78.00±4.842*	30

表5 治疗前后雌激素及卵泡刺激素水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	雌激素(pmol/L)		卵泡刺激素(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	40.41±2.113	40.97±3.197	68.55±4.742	67.60±3.071
对照组	30	41.19±3.015	42.21±3.745	69.37±5.018	68.59±4.216

### 2.5 毒副反应

两组病人治疗前后比较白细胞计数( $P=0.178$ )、血小板计数( $P=0.086$ )及血红蛋白计数( $P=0.164$ )差异均无统计学意义。两组病人治疗前后均未出现明显肝肾功能损害及心电图改变。

## 3 讨论

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤,乳腺癌的治疗过程中,常伴有类更年期综合征的发生,且症状常比自然绝经者严重,表现也更为复杂多样,近年来随着医学模式的转变,提高生活质量在肿瘤学科治疗中越来越受到重视。目前对于本病西医治疗手段较少,且效果不理想,中医通过辨证论治,从整体出发,扶正固本,通过调节患者的气血阴阳、脏腑经络,建立新的平衡状态,改善症状,使病人生活质量得到改善,更有助于提高患者继续治疗的信心。已有大量的临床研究表明,中医药对缓解更年期综合征临床症状方面确有一定疗效,并具有调整神经、内分泌、免疫及循环系统的综合作用。

笔者认为,本病的病位在肝、肾,和心、脾密切相关,肝肾阴虚是其发生的根本原因,益肾疏肝法为本病的第一大治疗法则,应贯穿于治疗之始终。在临床上,笔者多运用自拟益肾调肝方加减治疗。益肾调肝方是由六味地黄丸、二至丸及牡蛎散三方加减化裁而来。六味地黄汤是治疗肝肾阴虚证的基础方,大量临床资料证实六味地黄汤能改善机体内分泌功能及机体的内环境,能明显改善更年期综合征的临床症状,其中调节神经-内分泌-免疫调节网络的平

衡是其主要机制,也是其滋补肾阴作用的现代药理学基础。二至丸为治疗肝肾阴虚证的常用方,方中女贞子味甘苦,性凉,补中有清,旱莲草酸甘化阴,山茱萸补养肝肾,并能涩精,取“肝肾同源”之义,现代药理研究显示二至丸具有增强免疫、抗氧化、耐缺氧及镇静等作用,对女性更年期综合征的症状具有良好的改善作用。浮小麦、煅牡蛎为牡蛎散组方,两者同用敛阴止汗,为治疗体虚卫外不固的自汗、盗汗的常用药物;郁金活血止痛,行气解郁,清心凉血;佛手辛苦泄,善疏肝解郁,调畅气机,行气止痛,丹皮性味苦辛寒,入血分而善于清透阴分伏热,为治无汗骨蒸之要药;淮山不仅补益肺脾肾三脏之气,还滋养肺脾肾三脏之阴,同时又能养阴生津;百合养心肺之阴,清心肺之热,同时能宁心安神;白芍味酸,收敛肝阴、养血柔肝,为治疗月经不调的常用药物;甘草益气和中,调和诸药。上述药物,均紧绕乳腺癌合并类更年期综合征的发病特点及临床表现,并抓住肝肾阴虚这个主要矛盾,不同程度上调节患者的免疫力,提高其抗病力,从整体水平上改善患者症状,提高患者的生存质量。

本研究通过对比分析,初步证实了益肾调肝方对乳腺癌合并类更年期综合征的有效性及安全性,值得进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers. Evidence and hypotheses from epidemiological findings[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2000, 74(5): 357-364.
- [2] 杨才明, 夏淑君. HER-2/neu 基因蛋白 BRCA1 和 BRCA2 基因突变检测在乳腺癌诊断和治疗中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2005, 12(1): 43.
- [3] 张玉珍. 中医妇科学(第2版)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 170.
- [4] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 207-208.
- [5] 程国均, 刘建立. 绝经后妇女雌激素替代疗法[J]. 中华妇产科杂志, 1995, 30(2): 123.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 30-31.
- [7] 黄信孚, 林本耀. 现代肿瘤学诊疗手册[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1995: 507-508.

(本文编辑 马薇)