

柴桂龙牡汤改善乳腺癌内分泌治疗不良反应 随机双盲对照研究*

蔡琳琳, 郭全, 曹文兰, 吴煜, 郭中宁, 许云[△]

(中国中医科学院西苑医院肿瘤科, 北京 100091)

摘要:目的 观察柴桂龙牡汤(CGLM)对乳腺癌内分泌治疗不良反应的改善效果。方法 选取2015年11月至2017年11月使用内分泌治疗药物出现相关不良反应的乳腺癌患者50例,采用随机双盲的研究方法中医分为试验组和对照组,各25例。试验组予柴桂龙牡汤中药颗粒,对照组予安慰剂,观察两组不良反应改善情况,比较用药前1周、用药后中医症状改善情况。结果 可评价病例48例中,试验组25例,对照组23例。中医症状改善情况,试验组有效25例,症状显著改善7例,部分改善17例,无改善1例,总有效率为96.00%;对照组有效23例,症状显著改善1例,部分改善6例,无改善9例,症状加重7例,总有效率为30.43%。用药后,试验组中医症状评分较用药前1周显著改善($P < 0.01$),与对照组评分比较显著下降($P < 0.01$)。进一步采用重复测量ANOVA检验提示,试验组与对照组的中医症状总分在用药前后的变化均有显著统计学差异($P < 0.01$)。具体症状改善情况,试验组用药后可明显缓解五心烦热、盗汗自汗、骨关节疼痛等症状($P < 0.05$, $P < 0.01$),胁痛、乏力、耳鸣3个症状有所缓解,但无统计学差异($P > 0.05$);量表评分显示,对照组仅潮热汗出症状有显著缓解($P < 0.05$)。结论 柴桂龙牡汤可减轻乳腺癌内分泌治疗的相关不良反应。

关键词:柴桂龙牡汤;乳腺癌;内分泌治疗;药品不良反应

中图分类号:R285.6;R273

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)14-0016-04

Effect of Chaiguilongmu Decoction in Improving Adverse Reactions of Endocrine Therapy for Breast Cancer: a Randomized Double-Blind Controlled Study

Cai Linlin, Guo Quan, Cao Wenlan, Wu Yu, Guo Zhongning, Xu Yun

(Department of Oncology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China 100091)

Abstract: Objective To observe the effect of Chaiguilongmu(CGLM) Decoction in improving adverse reactions of endocrine therapy for breast cancer. **Methods** Totally 50 patients with breast cancer who had related adverse reactions after treated with endocrine therapy drugs from November 2015 to November 2017 were selected and divided into the experimental group and the control group by a randomized, double-blind method, 25 cases in each group. The experimental group was given traditional Chinese medicine(TCM) granules of CGLM Decoction, while the control group was given placebo. The incidence of the adverse drug reactions in two groups was observed. The improvement of TCM symptoms was compared between 1 week before medication and after medication. **Results** Among the 48 evaluable cases, there were 25 cases in the experimental group and 23 cases in the control group. The improvement of TCM symptoms was as follows: in the experimental group, 25 cases were effective, 7 cases were significantly improved, 17 cases were partially improved, 1 case was not improved, the total effective rate was 96.00%. In the control group, 23 cases was effective, 1 case was significantly improved, 6 cases were partially improved, 9 cases were not improved, 7 cases were symptom aggravating, the total effective rate was 30.43%. After treatment, the scores of TCM symptoms in the experimental group were significantly improved compared with that 1 week before medication($P < 0.01$), and which was significantly lower compared with that in the control group($P < 0.01$). The repeated measurement of ANOVA test showed that the total scores of TCM symptoms in the experimental group and the control group were significantly different before and after medication($P < 0.01$). The improvement of specific symptoms was as follows: the symptoms of burning sensation of five center, night sweating and bone and joint pain in the experimental group could be obviously relieved($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the 3 symptoms of hypochondriac pain, fatigue and tinnitus were relieved, but there was no statistical difference($P > 0.05$). The scale score showed that the control group only had a significant relief effect on the symptom of hot flashes and sweating($P < 0.05$). **Conclusion** CGLM Decoction can effective in alleviating adverse drug reactions of endocrine therapy for breast cancer.

Key words: Chaiguilongmu Decoction; breast cancer; endocrine therapy; adverse drug reactions

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤,好发于围绝经期妇女。近年来,我国乳腺癌的患病率逐年递增,并趋向年轻化^[1]。

*基金项目:国家自然科学基金青年基金项目[81202838];中国中医科学院西苑医院苗圃课题[XYKY-MP(2013)-13]。

第一作者:蔡琳琳(1983-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为中西医结合肿瘤学,(电话)010-62835437(电子信箱) linda831228@163.com。

[△]通信作者:许云(1978-),女,博士研究生,副主任医师,研究方向为中西医结合肿瘤学,(电话)010-62835436(电子信箱) xuyunxiao78@163.com。

研究表明,50%~60%的乳腺癌患者属于激素依赖型[雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)阳性]^[2],美国国家综合癌症网络(NCCN)临床指引指出,所有原发浸润性乳腺癌患者必须确定ER及PR状态,如为激素依赖型乳腺癌,无论年龄、淋巴结状况及是否进行辅助化疗,都必须考虑辅助内分泌治疗,绝经后受体阳性乳腺癌首选芳香化酶抑制剂治疗5年;绝经前乳腺癌辅助内分泌治疗予三苯氧胺5年是目前的推荐标准,并可延长至7~10年^[3]。乳腺癌内分泌治疗的机理是通过抑制或去除雌激素的作用,使肿瘤细胞增殖减慢甚至停止,但在抑制肿瘤复发转移的同时,会造成机体内分泌紊乱,导致失眠、潮热、心烦、骨痛等一系列不良反应^[4]。随着患者内分泌治疗时间的延长,所导致的不良反应严重影响患者的生活质量,以至不得不更换药物或放弃内分泌治疗^[5]。补肾中药有增加雌激素水平的可能性,是目前西医界对中医干预乳腺癌的最大质疑,故在乳腺癌治疗中需谨慎应用。近年来,以经方治疗肿瘤的思路逐渐被重视,本研究中采用随机、双盲、安慰剂对照的研究方法,对自拟中药方柴胡桂枝加龙骨牡蛎汤改善乳腺癌内分泌治疗不良反应的疗效进行临床验证。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

西医诊断标准:参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范》,并经细胞学、病理组织学证实为乳腺癌,免疫组织化学检测为ER和/或PR阳性。符合美国癌症联合委员会(AJCC)第7版乳腺癌分期标准。

中医辨证标准:参照中华人民共和国药品监督管理局《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002版)相关15个症状(五心烦热、盗汗、自汗、骨关节疼痛、胸闷善太息、神疲乏力、情绪抑郁、心烦、易怒、口苦、纳差、失眠、头晕、耳鸣、心悸)及Kupperman评分标准选择2个症状(潮热汗出、胁痛)。根据不良反应剧烈程度,评为0~3分,分值越高,不良反应越重。

纳入标准:经病理学诊断的乳腺癌Luminal型[ER和/或PR阳性,人类表皮生长因子受体2(HER2)阴性];正在接受内分泌治疗并出现不良反应;3个月内未接受放射治疗、化学治疗(简称放疗、化疗);卡氏生活质量(KPS)评分不低于60分;预计生存期超过3个月;愿意依据本研究的要求服药,同意参与本研究并配合随访,由研究人员当面告知本研究的目的及方法,签署知情同意书;本研究方案经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会通过。

排除标准:肝、肾、心脏等主要脏器存在非肿瘤性严重疾病或功能障碍;活动性脑血管病变;不受控制的感

染和代谢性疾病;孕妇;精神病。

病例选择与分组:选择2015年11月至2017年11月在我院门诊及我科住院就诊的乳腺癌患者70例,其中50例符合标准筛选入组。其中安慰剂组脱落2例,包括1例因头晕发作自行停药,1例因腹胀停药,这2例不参与数据统计,但参与不良反应分析。有效病例48例全部为女性患者,采用随机数字表(由西苑医院统计中心生成)法分为试验组及对照组,由与试验不相干人员进行药物编组。医师交代知情同意书相关内容,入组后患者的试验用药由研究护士管理发放。保证两组药物包装、颜色、口感基本相同。两组患者年龄、病理类型、淋巴结转移、TNM分期、KPS评分、中医症状评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	试验组 (n=25)	对照组 (n=23)	P值
年龄(岁)	26~75	33~77	0.924
中位年龄(岁)	55	55	
病理类型			0.878
浸润性导管癌 [例(%)]	25(100.00)	22(95.65)	
浸润性小叶癌 [例(%)]	0(0)	1(4.35)	
KPS评分(分)	80~90	80~90	0.727
TCM分期	I~III期	21(91.30)	0.734
[例(%)]	IV期	2(8.70)	
淋巴结转移	是	8(34.78)	0.093
[例(%)]	否	15(65.22)	
中医症状量表评分(分)	7~30	3~20	0.448

1.2 方法

对照组根据NCCN临床指引,规律口服内分泌治疗药物,安慰剂组服用糊精颗粒剂、食用苦味素;药物包装、颜色、口感与试验组中药颗粒剂基本相同。每次1袋,每日2次,连服30d。

试验组在西医治疗基础上加服柴胡桂枝龙牡汤颗粒剂(北京同仁堂药业有限公司),组方:柴胡、桂枝、清半夏、黄芩、厚朴各10g,芍药20g,生龙骨、生牡蛎各30g,郁金、伸筋草、川牛膝各15g,生甘草6g。服用方式同对照组。

1.3 疗效评价标准

中医症状量表评分:显著改善,治疗后分值比治疗前分值下降 $\geq 70\%$;部分改善,治疗后分值比治疗前分值下降 $\geq 30\%$;无改善,分值无变化或下降 $< 30\%$ 。观察两组患者每个症状的缓解情况。以显著改善和部分改善计为总有效。

1.4 统计学处理

数据由索闻博识科技<北京>有限公司采用SPSS 24.0统计学软件分析。采用描述性统计方法对患者及其临床特征、中医症状进行总结,计数资料以百分率(%)

表示,组间对比用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,组间对比用 t 检验,样本均数差异采用ANOVA检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状缓解情况及中医症状评分

试验组患者中,症状显著改善7例(28.00%),部分改善17例(68.00%),无改善1例(4.00%),总有效率为96.00%;治疗前后中医症状评分有显著性差异[(14.28 $\pm$ 5.13)分比(5.96 $\pm$ 3.30)分, $P < 0.01$]。对照组在研究过程中脱落2例,可评价病例23例中,症状显著改善1例(4.35%),部分改善6例(26.09%),无改善9例(39.13%),症状加重7例(30.43%),总有效率为30.43%;治疗前后中医症状评分无显著性差异[(13.17 $\pm$ 4.86)分比(11.40 $\pm$ 4.64)分, $P > 0.05$]。详见图2。

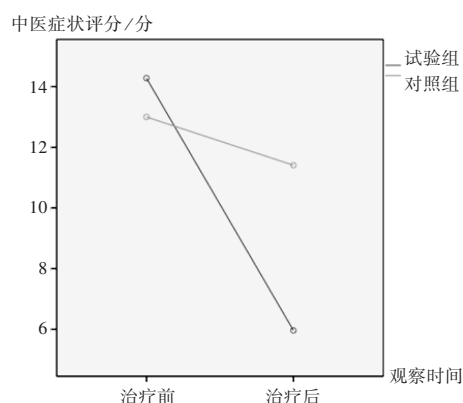


图2 两组治疗前后中医症状评分变化图

在17个症状中,试验组用药后可明显缓解五心烦热、盗汗自汗、骨关节疼痛等症状($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),胁痛、纳差、耳鸣3个症状有所缓解,但差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组仅潮热汗出症状有显著缓解($P < 0.05$)。详见表2。

表2 两组患者用药后各种中医症状评分 P 值比较

中医症状	试验组	对照组	中医症状	试验组	对照组
五心烦热	0.001	0.783	心烦	0.001	0.705
盗汗	<0.001	0.739	易怒	<0.001	0.206
自汗	0.004	0.248	口苦	<0.001	0.405
骨关节痛	<0.001	0.330	纳差	0.157	0.180
潮热汗出	0.002	0.046	失眠	0.011	0.102
胁痛	0.096	0.655	头晕	0.046	0.317
胸闷善太息	0.002	0.054	耳鸣	0.132	0.083
神疲乏力	0.003	0.405	心悸	0.014	0.414
情绪抑郁	0.001	0.763			

2.2 安全性评价

对照组患者有2例脱落,包括1例因头晕发作自行停药,1例因腹胀停药,经随访后判断均与本研究无关。

其他病例服药后未见不良反应。用药前后两组患者血常规及生化检测未见异常。

3 讨论

近年来,干预乳腺癌内分泌治疗不良反应的中医药研究众多,临床多根据不良反应症状,将本病分为肝肾阴虚、肝郁气滞、脾虚湿阻、冲任失调四证,以辨证论治为主,均获得较好疗效^[6]。对多篇文献总结分析后发现,1)仅根据临床症状行简单的辨证论治,未兼顾乳腺癌的发病特点与病因病机。2)当前临床试验多为单臂无对照、单盲,或盲法不可知的临床试验,虽然可得到显著性差异,但本身不属于证据等级高的、具有说服力的研究,相对应的治疗方法和药物并未形成中医治疗本病的有效药物及措施^[7-11]。3)中医药治疗本病的机制研究较少,无法判断其有效作用机制、作用部位及靶点,对有可能参与产生不良反应的神经递质等研究较少。4)中药复方中植物雌激素类药物的使用存在争议,近期发表有2项中医复方随机对照的研究,结果证实,2种中药复方均可明显提高激素受体阳性型乳腺癌患者的无进展生存期,改善患者不适症状^[12-13]。2种中药复方均含有植物雌激素类药物,治疗后两组的雌二醇和卵泡刺激素水平一升一降,而多项研究表明植物雌激素或可刺激人乳腺癌细胞MCF-7的增殖^[14]。也有研究表明,植物雌激素类药物对乳腺癌细胞增殖的调控有浓度依赖性^[15]。5)复方中常用中药淫羊藿,在使用过程中的肝毒性及安全性也需要长期的临床观察^[16]。

本复方基于经方在治疗肿瘤中的应用与思路,根据多年临床观察,乳腺癌患者内分泌治疗中所表现出来的症状多为营卫不和、少阳不展之证,方中柴胡、桂枝两者相合为君,燮理阴阳,共为本方之君药;柴胡、黄芩合用,和解少阳枢机,与桂枝、芍药合用,外以调和营卫而止汗,内以健中益气而助生化;另以龙骨、牡蛎镇惊补益,四者和而为臣药;患者肝气不舒,情志抑郁,肝气郁滞,脾胃虚损,痰浊内蕴而生,前人有“无痰不作眩”之论,故以半夏、厚朴平土之敦厚,郁金化心胃之热,三者合而以蠲饮化痰,伸筋草、川牛膝行血脉之滞,以上合为佐助;酌以甘草为使。全方以太阳少阳同治,调肝和胃为法,益气镇惊为助,化痰行血为佐,共奏燮理阴阳、营卫同调之功。本研究为中医药复方治疗本病提供了新的辨证思路。

本研究中仅选择了ER和/或PR阳性乳腺癌患者作为研究对象,采用自拟柴桂龙牡汤治疗,但其是否可以改善三阴性乳腺癌及其他分子分型乳腺癌的临床症状,或改善的程度与ER和/或PR的阳性程度是否相关,需进一步研究证实。本研究样本量偏小,仅能说明症状改善的一部分问题,尚需多中心、大样本临床研究;且该复方临床应用多年,药味较多,能改善多种不良反应