

补肾养肝法干预乳腺癌内分泌治疗 不良反应的研究进展

张 静 彭海燕

乳腺癌是一种激素依赖型肿瘤,对于雌激素受体(ER)和(或)孕激素受体(PR)阳性的患者,可以通过抑制机体雌激素的分泌而降低乳腺癌患者复发和转移的风险,但随之带来的不良反应引起了临床医生的广泛重视。中医药疗法是乳腺癌综合疗法中的重要组成部分,针对接受内分泌治疗的乳腺癌患者出现的临床不良反应,根据中医学“肝肾同源”理论,针对辨证属肝肾阴虚证患者治以补肾养肝(滋水涵木)之法,取得了显著的疗效,现综述如下。

1 乳腺癌内分泌治疗的常见不良反应

乳腺癌常用的内分泌治疗药物有抗雌激素类、促黄体生成激素释放激素类似物(LHRH 类似物)、孕激素及芳香化酶抑制剂(AIs)^[1]。其分别通过与雌二醇竞争细胞表面的雌激素受体、与脑垂体上 LHRH 受体的结合、抑制卵泡雌激素和黄体激素的分泌及减少雌激素的合成等发挥作用,治疗效果显著,但其产生的不良反应也引起了广泛的关注。他莫昔芬(TAM)可引起潮热、汗出、烦躁易怒、心悸失眠、阴道不规则出血;在回顾性分析中显示,长期服用 TAM 最易发生子宫内膜息肉(单纯性增生、不典型性增生),其次为脂肪肝、卵巢囊肿及卵巢宫内膜样癌^[2]。AIs 的不良反应主要为骨折、关节痛、关节炎、肌肉疼痛,而子宫内膜癌、阴道出血、缺血性脑血管疾病及血栓的发生率少于 TAM^[3]。诺雷德的不良反应有潮红、性欲下降、头痛及情绪改变^[4]。此外,大剂量服用孕激素可使体重增加,引起恶心、呕吐、阴道出血等。已有的循证医学资料显示乳腺癌内分泌治疗能减少乳腺癌的复发转移、延长患者的生存时间^[5],但其治疗过程中带来的不良反应也在一定程度上影响了患者的生活质量,若能针对性地配以中医药治疗,充分发挥其增效减毒作用^[6],

可明显改善患者的临床症状,提高生活质量。

2 中医病因病机分析

中医学将性激素归属于中医学的“肾精”范畴^[7],认为乳腺癌患者内分泌治疗后产生的不良反应主要是由于肾精肾气渐衰,冲任虚损,阴阳失衡所致。女子以肝为先天、以血为本,有“女子血少气多”之说,尤其在绝经期前后,易出现“阳常有余,阴常不足”的状态。肾为先天之本,肾中藏精,精化阴阳,肾阴又称为“元阴”、“真阴”,为五脏阴之本,肾水涵木,肝阴充足肝才能正常藏血、阴精互化。若水不涵木,肝肾阴虚,肝失柔养,肝阳亢逆于上,则出现头晕目眩,烦躁易怒,耳鸣;肝肾阴虚,阴不维阳,虚阳外越,则头面烘热、汗出;肝肾阴虚,肾水不能上济于心,心火独亢,心肾不交,则心悸失眠、眩晕;肾主骨生髓,肝主筋,肝肾亏损,精髓不充,筋脉失养,则腰膝酸软、关节疼痛;肾阴不足,肺阴渐虚,津液不能正常敷布,则见口燥咽干。临床分析显示,乳腺癌术后患者中以肾气虚和肾阴虚者所占比例最高,分别为 20.8%、17.52%,而阴虚证在 ER(+)患者分布相对较多,可能这部分患者阴虚体质偏多,或者与其行内分泌治疗有关^[8]。另外有研究显示,在中医证型与生活质量的关系上,肝肾阴虚型患者,中药联合内分泌治疗能明显改善生理状况、功能状况和附加关注维度的评分^[9]。综合乳腺癌患者行内分泌治疗后常见的潮热、汗出、烦躁易怒、心悸失眠、阴道不规则出血、骨折、关节痛、关节炎、肌肉疼痛、性欲下降、头痛及情绪改变等症状,病因为药毒损伤肝肾,耗损阴血,病机为肝肾阴虚,水不涵木,阴虚阳亢,筋骨失养,虚热扰动心神营血。故中医辨证施治多采用补肾养肝(滋水涵木)为治疗大法,并兼以养心安神、滋阴潜阳、舒筋止痛等治法。

3 补肾养肝法干预内分泌治疗不良反应的辨证施治

3.1 补肾养肝法干预类更年期综合征

中医药治疗更年期综合征已经被证实其有多种作用机制:直接作用于雌激素受体、影响内源性雌激素合成及代谢、作用于下丘脑-垂体-性腺轴、调节免疫系统、调节神经递质(如血清 5-羟色胺^[10])、调控卵巢

基金项目:南京中医药大学科技创新风险基金项目(No. CX201201);国家中医药管理局第五批全国名老中医师承项目(2012年);江苏高校优势学科建设工程资助项目(No. 苏政办发[2011]6号)

作者单位:南京中医药大学第一临床医学院(南京 210029)

通讯作者:彭海燕, Tel: 13382018273, E-mail: zntg2009@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 01. 0124

局部微环境以及调节其他相关因子(如超氧化物歧化酶)等,中药改善围绝经期症状可能是一种也可能是几种调节机制共同作用的结果^[11]。众多研究证实,在辨证论治的基础上,补肾养肝法治疗围绝经期综合征疗效肯定,值得推广^{〔12,13〕}。

李铁等^[14]观察知柏地黄丸与 TAM 配合治疗乳腺癌内分泌治疗后出现的不良反应,结果显示加服知柏地黄丸的治疗组症状积分改善情况与对照组治疗前后差值比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),疗效也明显优于对照组($P < 0.01$)。但两组治疗前后雌激素水平变化不明显($P > 0.05$),证明加服知柏地黄丸不仅可以降低 TAM 的不良反应,提高生活质量,而且不明显影响体内雌激素水平,即不影响内分泌治疗的效果,可见其作用机制不是通过升高雌激素水平,而是通过调节机体神经-内分泌-免疫网络的平衡而发挥作用的。张传雷等^[15]根据中医学理论,临床上应用二至丸合丹栀逍遥散加减治疗 TAM 所致乳腺癌患者的类更年期症状,共纳入病例 64 例,以库坡曼积分和血常规、肝肾功能及心电图等实验室检查为观察指标,治疗 2 个月后发现治疗组(TAM 配合丹栀逍遥散合二至丸加减)患者的库坡曼积分明显低于治疗前,临床缓解率为 90.63%,而对照组积分较前无改善。任晓梅等^[16]通过临床多年诊治乳腺癌的经验,尤其对来曲唑所致不良反应的病因病机的研究分析中,总结出在“异病同治、同病异治”为大法的前提下,以补肾为本,调节心肝脾为标,采用滋阴潜阳、补肾生髓、清心滋肾、温肾健脾等治法予以辨证干预,临床疗效十分显著。此外,由六味地黄丸合甘麦大枣汤、二仙汤合逍遥散加减组成的以调节肾之阴阳为主的方剂在改善乳腺癌内分泌治疗后出现烘热汗出、烦躁易怒、心悸失眠等症状方面取得了较好的临床疗效^{〔17,18〕}。

3.2 补肾养肝法干预子宫内膜病变

TAM 是一种选择性雌激素受体调节剂,在乳腺组织中发挥拮抗雌激素的作用,在子宫内膜、骨组织中则产生类雌激素样激动作用,长期服用可引起子宫内膜病变,甚至癌变^[19]。有学者提出补肾活血中药能上调子宫内膜增生症患者 Bax 基因表达,下调 Bcl-2 基因表达,从而加速子宫内膜细胞凋亡^{〔20〕}。也有学者发现益肾中药可降低异常升高的子宫内膜 ER 含量,ER/PR 趋于正常,从而抑制了内膜增生^{〔21〕}。

关于子宫内膜病变,中医无此病名,但根据其临床表现可归属于“崩漏”、“经断复来”等范畴。李军等^[22]通过对其中医证型的研究分析显示,子宫内膜增生以气虚证为多,而子宫内膜癌以阴虚火旺为多,马秀

丽等^[23]也得出了同样的结论。可见从子宫内膜增生到子宫内膜癌是一个渐变的过程,其发生主要是由气阴两虚,邪气内伏,冲任不固,日久与瘀血互结注于胞宫所致^{〔24〕}。由于肝肾阴虚,阴血不足,血脉空虚,血行瘀滞,形成瘀块而停留于局部;阴虚火旺,煎熬血液亦可成瘀;虚火、瘀血还可导致血不循常道而出血,故治疗当以补肾养肝法,滋养肝肾之阴为基础,使血脉充盈,血行流畅,阴阳平衡,则子宫内膜不致出现增殖或者癌变,亦不会出现阴道异常下血。

3.3 补肾养肝法干预药物性肝损伤

乳腺癌内分泌治疗使用的是化学药品,而且使用周期较长,加重了肝脏的负担,部分患者出现肝功能损伤,而配合中医药治疗可以预防或者减轻肝损伤。大量实验研究证实,无论是单味中药还是中药复方,都可通过降低肿瘤坏死因子 α 基因(TNF- α mRNA)水平、抑制肝脏组织 I-Kba 蛋白的降解等不同分子机制而发挥保肝降酶、增强肝脏解毒等功能^{〔25〕},初步提示了中药是通过多途径、多靶点、抗氧化、调节免疫功能及改善肝脏微循环等途径而发挥作用的^{〔26〕}。

闫冰等^[27]研究发现,二至丸的保肝活性部位群(AFEP)可通过抗自由基、抑制脂质过氧化,发挥对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用。其中,AFEP 具有剂量依赖性,中、高剂量组可以明显降低小鼠血清 ALT、AST 水平,升高丙二醛含量,提高超氧化物歧化酶活性($P < 0.01$)。楮实子作为补益药,其有效成分红色素能显著清除超氧阴离子及羟基自由基,抑制 H_2O_2 诱导小鼠红细胞溶血和肝匀浆自氧化,对肝线粒体有一定的保护作用,而楮实子油还可降低血脂^{〔28,29〕}。临床上常用豆楮方加减(楮实子、黑料豆、路路通、泽兰)治疗药物性肝损伤,可明显改善患者的肝功能指标^{〔30〕}。

3.4 补肾养肝法干预骨质疏松

Als 是乳腺癌患者内分泌治疗的主要药物,与其他内分泌药物不同的是 Als 所致的相关骨关节症状较为严重,究其原因,可能与患者机体的免疫应答处于失调状态有关^{〔31〕}。出现骨质疏松不良反应的患者临床常表现为骨折、关节痛、关节炎、肌肉疼痛等症,按照中医学“肾主骨”、“肝主筋”的理论,此为肝肾损伤所致,故治疗当从补益肝肾入手。现代研究显示,从分子生物学水平上得出补肾中药防治骨质疏松的机制可能有:调节下丘脑-垂体-多个靶腺轴的功能、促进成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞增殖分化、促进碱性磷酸酶活性、影响细胞因子分泌等,最终纠正了体内失衡的激素水平^{〔32〕}。此外,还有实验证实补益肝肾的何首乌、淫羊藿、骨碎补 3 种中药中含有植物雌激素作用的

活性成分,其中淫羊藿苷对 $ER\beta$ 有更强的选择性,这可能是这些药物能治疗骨质疏松而不良反应较少的原因所在^[33]。

姚暄等^[34]研究了补骨脂、淫羊藿和骨碎补 3 种补肾中药对大鼠乳腺癌骨转移模型骨痛和骨质破坏的影响。结果显示,淫羊藿可以升高大鼠骨矿物质含量和骨密度,补骨脂可使双足负重差异减少,3 药均可提高乳腺癌骨转移大鼠的 50% 缩足阈,从而发挥减轻癌性疼痛和骨质破坏的作用,其作用机制可能是减轻模型大鼠机械性痛觉超敏和痛觉过敏,提高疼痛阈值。郑小花等^[35]从激素替代疗法探讨左归丸防治绝经后骨质疏松症的安全性,认为左归丸可发挥雌激素样作用,使患者血中雌激素较用药前轻度升高,但当体内雌激素水平较高时,又可表现出抗雌激素效应,因而植物雌激素替代疗法治疗骨质疏松症具有更高的安全性,此外还有一定的抗癌、保护心血管及改善围绝经期的神经症状等作用。

总之,乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,已成为威胁妇女健康的重大疾病。多数乳腺癌内分泌治疗需服药至 5 年或者更长,极易出现药物不良反应。根据其引起的类更年期综合征、子宫内膜病变、骨质疏松及药物性肝损伤等不良反应,中医病因病机分析属药毒损伤肝肾、耗损阴血,故治疗当以补肾养肝法(滋水涵木)为大法,配合养心安神、滋阴潜阳、舒筋止痛等,以改善患者的临床症状、提高患者的生活质量。然而现阶段对滋补肝肾药有效成分、作用机制及靶点的实验研究尚不完善,缺乏体内研究的结果,若想得到广泛的认可,仍需进行大量、深入、多样本的临床及实验研究,得出更多的循证医学依据,以期更加合理地指导临床用药,为行内分泌治疗的激素依赖型乳腺癌患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] 郑飞,姜达.乳腺癌内分泌治疗研究进展[J].肿瘤基础与临床,2012,25(1):84-88.
- [2] 刘朋,王芙蓉,纪立伟,等.212 例他莫昔芬不良反应回顾性分析[J].中国药物应用与监测,2011,8(6):366-368.
- [3] 吴克瑾.乳腺癌的内分泌治疗[J].中国实用外科杂志,2009,29(9):761-763.
- [4] 王充顺,刘军,庞宏欣.乳腺癌内分泌治疗进展[J].现代肿瘤学,2009,19(1):174-178.
- [5] 温凤云,马特,张斌.绝经后 ER 阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗疗效分析[J].中国肿瘤,2012,21(6):458-460.
- [6] 周阿高,李琰.中医药对乳腺癌患者生存质量影响的 Meta 分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):220-222.
- [7] 杨俊姝,郝建新.性激素与肾虚证“实质”的相关性研究进展[J].湖北中医学院学报,2008,10(3):60-62.
- [8] 陈丽珠.218 例乳腺癌术后患者证型分布规律的前瞻性临床研究及中药缓解乳腺癌内分泌治疗不良反应的临床观察[D].北京:北京中医药大学,2009.
- [9] 王媛媛.激素依赖性乳腺癌中医辨证分型及中药对内分泌治疗不良反应和生活质量的影响[D].杭州:浙江中医药大学,2011.
- [10] 李贺琦,陈霞.围绝经期综合征与神经递质(5-羟色胺)相关性的临床研究进展[J].中华中医药学刊,2011,12(2):375-377.
- [11] 王大伟,王继峰,牛建昭,等.中医药治疗更年期综合征的作用机理探讨[J].北京中医药大学学报,2007,30(3):213-216.
- [12] 王芳,李利军.滋水涵木法治疗围绝经期综合征的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(12):2020-2021.
- [13] 文乐兮,张延武,魏飞跃,等.“滋水涵木”法对去势雌兔性激素及免疫器官的影响[J].江西中医学院学报,2010,22(3):70-72.
- [14] 李铁,卓睿.知柏地黄丸降低三苯氧胺治疗乳腺癌产生的毒副作用临床研究[J].广西中医药,2009,32(4):6-8.
- [15] 张传雷,郑玉玲.丹栀逍遥散合二至丸治疗三苯氧胺不良反应的研究[J].中医学报,2012,27(1):6-8.
- [16] 任晓梅,卞卫和.来曲唑治疗乳腺癌所致不良反应的中医药治疗[J].湖南中医杂志,2011,27(6):67-68.
- [17] 王祥.六味地黄合甘麦大枣汤加味治疗乳腺癌内分泌治疗不良反应[J].黑龙江中医药,2008,1:29-30.
- [18] 周斌,肖璐德.疏肝补肾法治疗乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征 50 例[J].浙江中医杂志,2008,43(6):341.
- [19] Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy[J]. Hum Reprod, 2005, 20(1): 294-301.
- [20] 庞秋华.活血化瘀法对无排卵性功血患者子宫内膜 Bcl-2、Bax 基因表达及超微结构的影响[D].中国优秀博士学位论文全文数据库,2006.
- [21] 夏阳,张吉金,哈孝康,等.益肾软坚法对子宫内膜腺型增生性功血患者子宫内膜雌、孕激素受体及超微结构的影响[J].中医杂志,2000,41(8):476-479.
- [22] 李军,薛晓鸥,刘小丽,等.子宫内膜病变的中医证型研究

- [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(3): 300-301.
- [23] 马秀丽, 薛晓鸥, 李军, 等. 子宫内膜病变的寒热辨证分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(2): 134-137.
- [24] 赵明珠. 子宫内膜癌中医证型的影像分析体会[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(2): 214.
- [25] 古宁艳, 杨少军. 中医药防治脂肪肝实验研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(4): 111-112.
- [26] 高晶, 彭海燕, 章永红. 药物性肝损伤的中医药研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(5): 741-743.
- [27] 闫冰, 李黎, 陈星, 等. 二至丸的保肝活性部位群对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 216-219.
- [28] 庞素秋, 王国权, 秦路平, 等. 楮实子红色素体外抗氧化作用研究[J]. 中药材, 2006, 29(3): 262-265.
- [29] 庞素秋. 中药楮实子的抗衰老活性成分及其品质评价[D]. 上海: 第二军医大学, 2006.
- [30] 彭海燕, 王文林, 石历闻, 等. 豆楮方治疗内科杂病验案五则[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2018-2022.
- [31] 赵红, 张清媛, 王静萱, 等. 芳香化酶抑制剂相关骨关节症状的免疫调节机制研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(7): 582-585.
- [32] 宋芳婷, 李冬梅. 补肾中药抗骨质疏松机理研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2013, 1: 55-56.
- [33] 杨利娟, 黄君梅, 王飞. 何首乌、骨碎补和淫羊藿的植物雌激素作用研究[J]. 中药与临床, 2012, 3(3): 37-40.
- [34] 姚暄, 贾立群, 谭煌英, 等. 补肾壮骨中药对大鼠乳腺癌骨转移模型骨痛及骨质破坏的影响[J]. 中医药学报, 2012, 40(2): 14-16.
- [35] 郑小花, 黄惠娟. 从激素替代疗法探讨左归丸防治绝经后骨质疏松症的安全性[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(17): 1932-1934.
- (收稿: 2014-01-18 修回: 2014-09-13)

第三届浙江省中西医结合学会急救医学专业委员会换届暨学术年会会议在杭州召开

2014 年 11 月 15 日, 第三届浙江省中西医结合学会急救医学专业委员会换届暨学术年会在杭州顺利召开, 近 60 名来自全省各地急救相关专业的医务工作者参加了本次会议。

会议选举产生李海林主任委员、黄小民主任等 6 位副主任委员的核心的专业委员会以及青年委员会。

新任主任委员李海林首先对全省各级医院急诊科的发展提出了“三位一体”即院前—急诊科—重症监护室的展望; 他强调中医学是中国祖传的瑰宝、西医是现代科学的结晶, 作为医学先锋的急诊医学, 应结合两者的长处起到互相补充的目的; 强调了专业委员会的宗旨在于促进急救专业的壮大、促进急救知识的普及、促进急救人才的培养和提高、促进中西医结合急救科研和专业的提升, 最终促进广大人民群众的身心健康; 并提议将学会再细分为危重症、心肺复苏、创伤及中毒等几个小组, 加强落实具体工作。

会议分别由李海林主任、浙江省人民医院急诊科蔡文伟主任进行学术报告。李海林主任汇报的是关于优化急诊科开展脑卒中急诊溶栓工作流程的介绍, 引起广大与会者的兴趣和讨论, 为急诊科充分发挥自己优势开展新项目新技术开辟了新的切入点, 并提供了在浙江省立同德医院急诊科业已成熟的经验和案例; 蔡文伟主任介绍的 PAROS (泛太平洋心肺复苏结果调查) 项目是一个国际化、多中心、高平台的临床科研项目, 不但能提高自身急诊科专业技术及能力, 还能充分与国际最新科研相接轨, 因此引起各家参会单位的兴趣并现场填写了合作意向书。本次学术会议既有临床又有科研, 不但切合临床而且专业性强。

谈论环节中, 各位副主任委员等也纷纷发言, 杭州市红十字会医院邓旻院长提出希望增加专业委员会会议的频率, 并不定期增加学术会议, 同时多与地市级单位联合举办, 将活动办得有声有色; 蔡文伟主任除了再次对 PAROS 项目进行动员外, 也提出了如何规范急诊科发展模式的问题; 台州市中医院陈波主任认为本次会议平台很好, 得到很多收益, 同时提出如何在中医急诊系统中开展中西医结合技术和急诊科建设模式及人员待遇两大问题。最后会议在严肃认真、民主热烈的氛围中胜利闭幕!

(费敏供稿)