

本文引用:刘丹,谢枫枫,陈莹.香砂六君子汤对乳腺癌化疗患者的减毒及增效作用观察[J].湖南中医药大学学报,2018,38(4):455-458.

香砂六君子汤对乳腺癌化疗患者的减毒及增效作用观察

刘丹,谢枫枫,陈莹*

(广东省中医院乳腺科,广东 广州 510000)

[摘要] **目的** 观察香砂六君子汤用于乳腺癌化疗患者的减毒及增效作用。**方法** 选取120例乳腺癌患者,按随机数字表分为观察组与对照组,各60例。两组均于术前予以环磷酰胺联合表柔比星4周期序贯多西他赛4周期(EC×4-T×4)方案,观察组在对照组基础上服用香砂六君子汤。比较两组临床获益率(CBR),恶心呕吐、脱发、腹泻、白细胞计数减少、谷丙转氨酶水平升高等毒副反应,并比较两组治疗前后生活质量。**结果** 观察组 CBR 为 96.7%,显著高于对照组 86.7%($P<0.05$)。两组化疗期间观察组恶心呕吐及白细胞计数减少的毒副反应分级较对照组显著减轻 ($P<0.05$)。观察组治疗后生理状况、情感状况、FACT-G 总分及 FACT-B 总分显著高于治疗前及对照组 ($P<0.05$)。**结论** 香砂六君子汤在乳腺癌化疗患者中的应用可强化化疗疗效并减轻毒副反应,效果显著,值得推广。

[关键词] 乳腺癌;化疗;香砂六君子汤;减毒;增效;临床观察

[中图分类号]R273;R737.9

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.04.023

Synergy and Attenuation Effects of Xiangsha Liujunzi Decoction on Breast Cancer Patients with Chemotherapy

LIU Dan, XIE Fengfeng, CHEN Ying*

(Department of Breast Surgery, Guangdong Hospital of TCM, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the synergy and attenuation effect of Xiangsha Liujunzi decoction on cancer patients with chemotherapy. **Methods** A total of 120 cases of breast cancer patients were randomly divided into observation group and control group according to random number table, 60 cases in each group. The two groups were given cyclophosphamide combined with epirubicin 4 cycle sequential docetaxel 4 cycle (EC×4-T×4) scheme preoperatively. The observation group was given Xiangsha Liujunzi decoction on the basis of the control group. The toxic and side effects of the two groups, such as clinical benefit rate (CBR), nausea and vomiting, hair loss, diarrhea, reduced white blood cell count, elevated levels of alanine aminotransferase, were compared, and the quality of life before and after treatment was also compared between the two groups. **Results** The CBR of the observation group was 96.67%, which was significantly higher than 86.67% in control group ($P<0.05$). The grading of nausea and vomiting, reduced white blood cell count in the observation group was significantly lighter than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the physiological status, emotional status, FACT-G total score and FACT-B score of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Xiangsha Liujunzi decoction could significantly enhance the efficacy and reduce toxicity, worthy of promoting.

[Keywords] breast cancer; chemotherapy; Xiangsha Liujunzi decoction; attenuation; synergy; clinical observation

[收稿日期]2017-12-15

[基金项目]广东省药监局项目(201611922331972)。

[作者简介]刘丹,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合乳腺疾病的治疗。

[通讯作者]*陈莹,女,副主任医师,E-mail:lishalishaymm1@qq.com。

乳腺癌为女性最常见的恶性肿瘤,我国近20年的乳腺癌发病率不断升高,严重危害广大女性健康。随着临床经验的积累,乳腺癌的临床治疗逐渐形成一整套完整理论体系,其中手术、放疗、化疗、靶向治疗、内分泌治疗是临床公认的五大治疗方式^[1],化疗对延长乳腺癌患者生存期、改善生活质量均有显著积极意义,是乳腺癌标准治疗不可缺少的部分,但同时也带来了一系列毒副反应^[2-3]。中药的减毒作用已被临床认可,结合患者具体病情选择合适中药组方发挥减毒增效作用成为当前癌症领域新的研究方向。本文以120例乳腺癌患者为例,观察香砂六君子汤用于乳腺癌化疗患者的减毒及增效作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入本院2013年8月~2016年8月的120例乳腺癌患者进行前瞻性研究,按随机数字表分为观察组与对照组,各60例。观察组年龄28~58岁,平均42.65岁;肿瘤直径3~7 cm,平均5.01 cm;合并症:糖尿病2例、冠心病1例;手术类型:保乳术13例、改良根治术47例。对照组年龄29~56岁,平均41.32岁;肿瘤直径3~6 cm,平均4.78 cm;合并症:糖尿病1例、冠心病2例;手术类型:保乳术10例、改良根治术50例。两组基线资料的差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1)经病理活检明确诊断为乳腺癌的女性患者,类型为浸润性乳腺癌,临床分期为I~III期。(2)预计生存时间至少1年;(3)KPS评分 ≥ 60 分;(4)无其他并发症;(5)研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属对研究知情并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)合并严重脏器质性病变者;(2)合并严重内科慢性疾病者;(3)既往存在恶性肿瘤者;(4)对研究中所涉及药物过敏者。

1.3 治疗方法

两组均于术前予以EC-T方案化疗:表柔比星 90 mg/m^2 、环磷酰胺 600 mg/m^2 ,d1,21 d为1个周期,持续4个周期,序贯多西他赛 100 mg/m^2 ,d1,21 d为1个周期,持续4个周期。观察组在对照组基础上应用香砂六君子汤,组方:紫苏梗、姜竹茹、山药、白术、茯苓、陈皮(蒸)、炒稻芽、炒麦芽、厚朴、熟党参、枳实(蒸)、火麻仁各15 g,砂仁10 g(后下),木香5 g(后下)。加减:脾胃虚寒者,酌加丁香、白豆

蔻以温中降逆;热而口干便秘者,减木香、砂仁辛燥伤阴之品,加黄芩、竹茹清热降逆止呕,加玉竹、麦冬、石斛、胡麻仁养阴润肠通便。加水煎煮至药汁浓缩为200 mL,早晚2次温服。由化疗后第1天开始口服,5 d为1个疗程,每日1剂,连续服用至化疗结束。化疗完成后休息2周左右采取手术。

1.4 观察指标与疗效判定标准

1.4.1 临床疗效 参照实体瘤临床疗效标准^[4]:所有病灶消失且至少维持4周,为CR;病灶体积缩小30%且维持4周,为PR;病灶缩小不足30%、增大不到20%,为SD;病灶体积增大20%以上或出现新病灶,为PD。临床获益率(c clinical benefit rate, CBR) = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / n \times 100\%$ 。

1.4.2 毒副反应 记录两组患者化疗期间毒副反应症状,取最严重程度,参照WHO化疗反应分级^[5]。

(1)恶心呕吐:无恶心呕吐,0度;出现恶心症状, I度;暂时性呕吐, II度;呕吐需治疗, III度;难控制的呕吐, IV度。(2)脱发:无脱发,0度;轻度脱发, I度;中度、斑状脱发, II度;完全脱发、可再生, III度;脱发无法再生, IV度。(3)腹泻:未见腹泻,0度;持续2 d以内的短暂性腹泻, I度;腹泻持续2 d以上但尚可忍受, II度;腹泻需治疗, III度;血性腹泻, IV度;(4)白细胞计数减少:取最低值, $>4.0 \times 10^9/\text{L}$,0度; $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9/\text{L}$, I度; $(2.0 \sim 2.9) \times 10^9/\text{L}$, II度; $(1.0 \sim 1.9) \times 10^9/\text{L}$, III度; $<1.0 \times 10^9/\text{L}$, IV度。(5)谷丙转氨酶水平升高:取最高值,在1.25倍正常上限内,0度;1.26~2.50倍的正常上限, I度;2.6~5.0倍的正常上限, II度;5.1~10.0倍的正常上限, III度;超出10倍正常上限, IV度。比较两组化疗毒副反应程度。

1.4.3 生活质量 使用癌症治疗功能评估-乳腺癌(FACT-B)^[6]对患者治疗前后的生活质量进行评价,项目包括生理状况、社会家庭情况、情感状况、功能状况、附加关注、乳腺癌特异性模块(FACT-G)及总分。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0处理数据,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,对比行 t 检验;计数资料对比行 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组CBR为96.7%,显著高于对照组的86.7%($P < 0.05$)。见表1。

2.2 毒副反应

两组化疗期间脱发、腹泻和谷丙转氨酶升高的毒副反应分级的比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观

表1 两组乳腺癌患者临床疗效的比较 [例(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	CBR
观察组	60	10(16.7)	26(43.3)	22(36.7)	2(3.3)	58(96.7)
对照组	60	7(11.7)	21(35.0)	24(40.0)	8(13.3)	52(86.7)
χ^2						3.928
P						0.048

察组恶心呕吐与白细胞计数减少的毒副反应分级较对照组显著减轻($P<0.05$)。见表2。

2.3 生活质量

观察组治疗后生理状况、情感状况、FACT-G 总分及 FACT-B 总分显著高于治疗前($P<0.05$)及对照组($P<0.05$),见表3。

表2 两组乳腺癌患者毒副反应的比较

[例(%)]

毒副反应	组别	n	0度	I度	II度	III度	Z/ χ^2	P
恶心呕吐	观察组	60	25(41.67)	22(36.67)	13(21.67)	0	9.965	0.019
	对照组	60	20(33.33)	16(26.67)	18(30.00)	6(10.00)		
脱发	观察组	60	13(21.67)	31(51.67)	16(26.67)	0	2.450	0.294
	对照组	60	15(25.00)	30(50.00)	15(25.00)	0		
腹泻	观察组	60	49(81.67)	8(13.33)	3(5.00)	0	2.510	0.285
	对照组	60	45(75.00)	7(11.67)	8(13.33)	0		
白细胞计数减少	观察组	60	11(18.33)	20(33.33)	22(36.67)	7(11.67)	8.116	0.044
	对照组	60	8(13.33)	20(33.33)	20(33.33)	12(20.00)		
谷丙转氨酶升高	观察组	60	59(98.33)	1(1.67)	0	0	0.258*	0.611
	对照组	60	57(95.00)	3(5.00)	0	0		

注:*表示连续校正卡方。

表3 两组乳腺癌患者生活质量比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

指标	组别	治疗前	治疗后	t	P
生理状况	观察组	18.63±3.46	21.33±4.02	3.943	0.000
	对照组	18.77±3.52	19.53±3.24*		
社会家庭情况	观察组	17.63±3.21	18.52±4.31	1.283	0.202
	对照组	17.46±3.45	18.44±4.03		
情感状况	观察组	11.25±2.52	13.94±3.24	5.076	0.000
	对照组	11.35±2.63	11.43±2.60*		
功能状况	观察组	16.85±3.31	16.99±3.25	0.234	0.816
	对照组	16.79±3.26	17.03±3.41		
附加关注	观察组	23.25±5.44	23.61±6.25	0.337	0.737
	对照组	23.31±5.41	23.01±4.96		
FACT-G 总分	观察组	64.23±6.52	69.52±6.74	4.370	0.000
	对照组	64.31±6.44	65.39±6.06*		
FACT-B 总分	观察组	87.52±7.63	91.53±6.14	3.172	0.002
	对照组	88.46±7.74	88.61±7.56*		

注:与观察组比较,* $P<0.05$ 。生理状况 $t=2.700$, $P=0.008$;情感状况 $t=4.680$, $P=0.000$;FACT-G 总分 $t=3.530$, $P=0.001$;FACT-B 总分 $t=2.322$, $P=0.022$ 。

3 讨论

女性乳腺由皮肤、乳腺腺体、脂肪、纤维组织组成。乳腺癌是因乳腺上皮细胞在某些诱因影响下失去正常细胞功能,引起异常复制增生而导致的癌性疾病。乳腺癌的化疗药物在上世纪70年代时以环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶等非蒽环类药物为主。80年代时则以阿霉素、表阿霉素等蒽环类药物为

主。90年代有紫杉醇与多西紫杉醇等药物的问世使乳腺癌的化疗治疗取得较大进展^[7]。目前紫杉类+蒽环类联合化疗是治疗乳腺癌的最有效方案之一^[8]。

本研究两组所采取的EC-T化疗方案,两组经化疗治疗后肿瘤均获得较好的控制效果,与既往EC-T用于乳腺癌化疗的基本疗效相当^[9]。观察组CBR为96.7%,显著高于对照组86.7%,这一结果则与香砂六君子汤的应用有关。中医认为“正旺不受邪”“脾旺不受邪”^[10]。目前诸多临床研究显示^[11-12],乳腺癌普遍免疫功能低下,与中医的正气不足、脾气亏虚相符。化疗在抑制并杀死肿瘤细胞的同时也会损害正常组织,是为中医中的“外邪”,故本研究在“损者益之”“衰者补之”指导原则下为乳腺癌化疗患者选择香砂六君子汤加味。香砂六君子汤为六君子汤加味而成,两方均以补气、行气化痰药配伍,补气而不滞气,除痰湿效佳,促脾胃运化。方中紫苏梗行气和中、宣肺止咳;姜竹茹清热化痰,除烦,止呕;山药归脾、肺、肾经,《神农本草经》:“主健中补虚、除寒热邪气、补中益气力”;白术、陈皮(蒸)共起健脾益气、燥湿利水之效;茯苓利水渗湿;炒麦芽、炒稻芽和中消食,健脾开胃;厚朴行气消积、燥湿除满、降逆平喘;熟党参补中益气;枳实破气消积,化痰散痞;火麻仁润肠通便;砂仁化湿开胃;木香行气止痛,健脾消食。

化疗是一种全身性治疗手段,药物会随血液经血管分布全身,利用药物的抗肿瘤作用抑制肿瘤进

展,从而对原发灶、转移灶和亚临床转移灶起到治疗作用。抗肿瘤药物有一定毒性,利用血液运行药物后机体正常细胞也会受到损害,引起骨髓抑制^[13],如白细胞计数下降等。另外,化疗药物还可能刺激胃肠道黏膜而增加5-HT或神经递质的分泌,直接刺激大脑皮质通路,传达信息到延髓呕吐中枢而引起恶心呕吐等胃肠道症状。本研究中,观察组于化疗期间应用香砂六君子汤,恶心呕吐与白细胞计数减少的毒副反应较对照组显著减轻,证实了香砂六君子汤的减毒作用。已有研究证明^[14],香砂六君子汤具有益气补中、健脾和胃的功效,可保护胃黏膜、促进胃排空、抑制小肠过快蠕动,并对免疫神经分泌作用进行调节,使患者恶心呕吐等不良胃肠道症状得到改善,化疗毒副反应减轻。有现代药理研究显示^[15],陈皮可增进食欲,减少呕吐反应。也有动物实验证明^[16-17],方内茯苓、厚朴等多味药均有免疫调节作用,可加速淋巴细胞转化,并使T细胞功能得到增强。本研究中观察组生活质量较对照组改善显著,提示香砂六君子汤的应用可使生活质量获益。另外,西药易出现耐药问题,近年有研究指出,中药的应用可在一定程度上逆转抗肿瘤药物的耐药性,使化疗药物继续发挥疗效,这也可能是其起到增效作用的机制之一,有待后续证实。

综上所述,香砂六君子汤用于乳腺癌化疗患者可有效扶正固本、补益脾胃,增强化疗疗效的同时改善生活质量,减轻毒副作用,效果显著。

参考文献:

- [1] 倪晨,李婷,吴振华,等.三阴性乳腺癌化疗进展[J].中国癌症杂志,2014,24(4):316-320.
- [2] 董爽,王俊,胡胜,等.女性肺癌和乳腺癌患者中阿瑞匹坦与奥氮平预防多日化疗所致延迟性恶心呕吐的疗效观察[J].肿瘤防治研究,2017,44(5):356-359.
- [3] 李杰宝.消癌顺气汤联合CAF化疗对147例乳腺癌患者T细胞亚群和血管内皮生长因子的影响及疗效分析[J].海南医学院学报,2015,21(3):381-383.
- [4] 陈黎燕,徐武成,葛敏捷,等.六君子汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J].中国生化药物杂志,2015,35(5):140-142.
- [5] 孙亚华,徐红双,张延勇,等.自拟参麦养心汤联合磷酸肌酸对接受CAF化疗方案的乳腺癌患者氧自由基及心脏功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(23):2528-2531.
- [6] 万崇华,张冬梅,汤学良,等.乳腺癌患者生命质量测定量表FACT-B中文版介绍[J].中国肿瘤,2002,11(6):318-320.
- [7] 王玉华.消癌顺气汤联合CAF化疗对肝郁气滞型乳腺癌患者疗效及T细胞亚群的影响[J].河南中医,2016,36(2):283-285.
- [8] 潘晓明,白显阳,杨小清,等.化疗前口服减毒汤对乳腺癌术后AC→T方案化疗耐受性影响观察[J].世界中西医结合杂志,2017,12(4):557-560,563.
- [9] 朱明华,常振宇,胡朔枫,等.EC-T与ET方案在乳腺癌新辅助化疗中的近期疗效观察[J].西南国防医药,2016,26(11):1256-1259.
- [10] 陈云,刘云云,程丑夫,等.程丑夫教授运用六君子汤加减治疗疑难杂症案举隅[J].湖南中医药大学学报,2014,34(5):39-41.
- [11] 潘志欣,程旭峰,沈秀华,等.温阳健脾理气汤联合穴位注射防治乳腺癌化疗后胃肠道不良反应临床研究[J].中医学报,2016,31(10):1442-1444.
- [12] 郝素贞,陈捷,潘玉荣,等.加味龟鹿二仙汤对乳腺癌化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J].国际中医中药杂志,2014,36(1):17-19.
- [13] 胡永春,雷秋模,潘志欣,等.中药治疗乳腺癌化疗后恶心呕吐60例[J].实用中西医结合临床,2010,10(3):60-61.
- [14] 刘智勤,陈鹤汀,朱惠学,等.六君子汤对阿霉素增效减毒作用的实验研究[J].北京中医药大学学报,2009,32(3):191-193,198.
- [15] 程龙,黄德芳,陶冠军,等.半夏和陈皮合煎后化学成分变化研究[J].江苏中医药,2012,44(5):60-62.
- [16] 孙晓雨,崔子寅,张明亮,等.枸杞多糖和茯苓多糖对免疫抑制小鼠免疫增强及对肠道黏膜的免疫调节作用[J].中国兽医学报,2015,35(3):450-455.
- [17] 李建军,李建国,温超,等.厚朴复方制剂对抗生素相关性腹泻大鼠的治疗作用[J].实用药物与临床,2015,18(12):1421-1424.

(本文编辑 马薇)