DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180631

·短篇论著·

益肾健脾疏肝方治疗来曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少的临床疗效

袁可森，尤建良*

南京中医药大学无锡附属医院，无锡市中医医院肿瘤科，无锡 214000

［摘要］ **目的**：探讨益肾健脾疏肝方治疗来曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少的临床疗效。**方法**：57例来曲唑致骨量减少的绝经后乳腺癌患者随机分为治疗组（$n=28$）和对照组（$n=29$）。对照组单纯服用碳酸钙D3片，治疗组服用碳酸钙D3片＋益肾健脾疏肝方，治疗1年后比较两组患者的骨量减少、骨质代谢、临床症状改善、体力状况评分等指标的差异，并评估用药安全性和有效性。**结果**：经1年治疗后，益肾健脾疏肝方治疗组患者骨质增加、临床症状、体力状况等指标均明显优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组患者在改善骨代谢方面差异无统计学意义。治疗过程中，益肾健脾疏肝方治疗组未见明显不良反应。**结论**：益肾健脾疏肝方能有效治疗来曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少，并能有效改善患者临床症状和体力状况，且毒副反应较小，值得临床参考应用。

［关键词］ 绝经后乳腺癌；益肾健脾疏肝方；来曲唑；中医药治疗

［中图分类号］ R 737.9 ［文献标志码］ A

Clinical efficacy of *Yishenjianpishugan* recipe on the treatment of letrozole-induced bone loss in postmenopausal breast cancer patients

YUAN Ke-miao, YOU Jian-liang*

Wuxi TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214000, Jiangsu, China

［**Abstract**］ **Objective**: To investigate the efficacy of *Yishenjianpishugan* recipe on the treatment of letrozole-induced bone loss in postmenopausal breast cancer patients. **Methods**: Fifty-seven postmenopausal breast cancer patients with diagnosed letrozole-induced bone loss were randomly divided into the control group ($n=29$) and the treatment group ($n=28$). The control group received the treatment of letrozole and calcium carbonate D3 tablets. The treatment group was treated with letrozole, calcium carbonate D3 tablets, and *Yishenjianpishugan* recipe. After one-year treatment, the bone mass, bone metabolism, clinical symptoms, and physical performance scores of patients were compared between the two groups, and the safety and efficacy of *Yishenjianpishugan* recipe were also assesed. **Results**: After one-year treatment with *Yishenjianpishugan* recipe, the bone mass, clinical symptoms, and physical status of the patients in the treatment group were significantly improved compared with those in the control group. However, there was no significant difference in bone metabolism of patients between the two groups; no obvious side effects were observed in patients with the treatment of *Yishenjianpishugan* recipe. **Conclusions**: *Yishenjianpishugan* recipe can effectively treat letrozole-induced bone loss in postmenopausal breast cancer patients, and effectively improve the patient's clinical symptoms and physical conditions. Moreover, *Yishenjianpishugan* recipe has relatively mild toxicity and is worthy of clinical application.

［**Key Words**］ postmenopausal breast cancer; *Yishenjianpishugan* recipe; letrozole; TCM therapy

乳腺癌作为女性常见的恶性肿瘤之一，全球每年约有130万新增病例，并有40万患者死于乳腺癌，通过早发现、早诊断、早治疗可明显改善患者预后，提高患者生存率[1-2]。目前乳腺癌的治疗有手术、放疗、化疗、内分泌治疗及分子靶向治疗等手段[3]。作为乳腺癌内分泌治疗的第3代芳香化酶抑制剂代表药物来曲唑，可有效抑制95%～98%的芳香化酶活性，从而显著降低雌二醇水平，发挥其抗肿瘤作用[4]。雌激素是骨代谢的重要调控因子，因此，来曲唑最明显的不良反应就是骨质流失。

［收稿日期］ 2018-06-03 ［接受日期］ 2018-07-19

［基金项目］ 无锡市卫计委青年科研项目（Q201602），无锡市科学技术局科技发展资金项目（CSE31N1715）. Supported by the Youth Research Project of Wuxi Health and Family Planning Commission (Q201602), and the Science and Technology Development Fund of Wuxi Science and Technology Bureau(CSE31N1715).

［作者简介］ 袁可森，硕士，主治医师. E-mail: yuankemiao@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0510-88859999-31310; E-mail: yjl11041104@126.com

既往部分研究证实益肾健脾疏肝方中多味中药可通过补肾健脾疏肝促进骨质形成，有效改善骨痛、肌肉关节痛等症状[5]。因此，本研究进一步采用益肾健脾疏肝方治疗来曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少，探讨其临床疗效及安全性，为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 入选标准及患者分组 2016年1月至2017年3月于本院肿瘤科门诊及住院行来曲唑内分泌治疗并出现骨量减少的绝经后乳腺癌患者。骨量减少诊断参照文献[6]。乳腺癌患者必须经病理确诊[7-8]。绝经诊断标准参照2011年版《中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶抑制剂临床应用共识》。

纳入标准：经病理确诊为明确的激素受体阳性[雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)阳性)]的绝经后乳腺癌患者；接受来曲唑治6个月以上、不超过2年；出现骨关节、肌肉痛等骨质减少症状，并经骨密度检查确诊为骨量减少；患者年龄不超过75周岁；一般情况良好，无其他重大疾病，功能状态评分(Karnofsky评分，KPS评分)＞60分。签署知情同意书，自愿接受分组、治疗方案和随访。排除标准：相关药物过敏者；患者既往患有代谢性骨病、肿瘤骨转移，既往服用可能影响骨质代谢药物的患者；随访依从性差，不能完成随访；不能耐受相关药物治疗；无法提供完整诊疗资料的患者。

采用随机数字表法将患者随机均分为2组：治疗组及对照组。共纳入60例患者，1年治疗随访中3例未完成观察，其中2例因依从性差不能完成随访，1例无法提供完整诊疗资料，完成观察病例共57例。

1.2 干预治疗方案 对照组：来曲唑片，2.5 mg/次，1次/d；碳酸钙D3片，0.6 g/次，1次/d；治疗组：来曲唑片和碳酸钙D3片治疗量同对照组治疗方案，同时服用益肾健脾疏肝方，每袋180 mL，分早上、下午2次口服，药用：熟地10 g、山药10 g、山茱萸10 g、泽泻10 g、茯苓10 g、丹皮10 g、桑寄生10 g、炒杜仲10 g、怀牛膝10 g、炒白术10 g、生薏苡仁15 g、半夏10 g、陈皮10 g、柴胡6 g、郁金10 g、生白芍10 g、炙甘草3 g组成，由无锡市中医医院煎药器统一代煎。

1.3 疗效评估指标

1.3.1 骨密度和骨代谢的检测 双能X线测定腰椎体L_1～L_4的骨密度(g/cm^2)并计算T值；抽取患者清晨空腹血，检测碱性磷酸酶、血清钙等骨代谢水平的变化。

1.3.2 疗效临床分级 骨量流失患者主要临床表现：腰背疼痛、腰膝酸软、下肢疼痛、下肢痿弱、目眩等。显著疗效：患者临床症状完全消失，行骨密度检查提示患者骨量流失减少，骨密度明显增加；有效：临床症状明显缓解，骨密度无再下降或略有增加；无效：与治疗前相比，患者临床症状和实验室检查均无改善。同时检测患者KPS评分、血清碱性磷酸酶、血清钙及性激素和肝肾功能等其他生化指标并评估患者体力、骨代谢、内分泌及肝肾功能情况。

1.4 预后随访及并发症 观察所有患者入院时予以完善骨密度测定、病史采集、体格检查和各项生化指标的检测，经治疗1年后再行骨密度检测，其他各项指标每3个月进行1次检测并记录，随访过程中发现不良反应严重或不能耐受治疗的患者予以终止项目进行。经1年治疗后分析患者入院时和治疗1年后的骨密度以及随访过程中监测的KPS评分和生化指标。

1.5 统计学处理 采用SPSS 18.0统计分析软件进行数据处理，计数资料采用χ^2检验，计量资料采用t检验，检验水准(α)为0.05。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料对比 结果(表1)表明：两组患者年龄、绝经年限、服用来曲唑时间、肿瘤病理类型、KPS评分等基线资料差异无统计学意义，具有可比性。

表1 两组患者基线资料的对比

变量	对照组($N=29$)	治疗组($N=28$)
平均年龄(岁)	60.56±4.63	59.67±5.23
年龄分层 n		
31～45岁	1	2
46～60岁	14	15
61～75岁	13	12
绝经年限 t/年	10.16±4.12	9.23±4.76
服用来曲唑时间 t/月	16.21±5.82	15.67±5.69
病理类型		
浸润性导管癌	27	26
导管内癌	0	2
浸润性小叶癌	1	1
KPS评分	82.72±7.18	81.41±6.63

2.2 益肾健脾疏肝方对骨密度的影响 结果(表2)表明:经1年治疗后,治疗组患者经益肾健脾疏肝方治疗后,腰椎骨密度和T值明显好转,而对照组未见明显变化($P<0.05$)。结果提示益肾健脾疏肝方可显著提高患者骨密度。

2.3 益肾健脾疏肝方对骨代谢的影响 结果(表3)表明:两组患者血清碱性磷酸酶和血清钙在治疗前、后并未发生明显变化,提示益肾健脾疏肝方并未对患者血清碱性磷酸酶、血清钙水平产生明显影响。

表2 两组患者治疗前后腰椎骨密度及T值的比较

组别	n	骨密度(g/cm^2)		T值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	28	0.839±0.042	0.905±0.029*△	−1.76±0.39	−1.48±0.31*△
对照组	29	0.822±0.057	0.834±0.025	−1.84±0.43	−1.80±0.41

*$P<0.05$ 与本组治疗前相比;△$P<0.05$ 与对照组治疗后相比

表3 两组患者治疗前后骨代谢相关指标的比较

组别	n	血清碱性磷酸酶 $z_B/(U\cdot L^{-1})$		血清钙 $c_B/(mmol\cdot L^{-1})$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	28	76.74±11.47	77.00±9.60	2.34±0.15	2.34±0.13
对照组	29	74.96±12.32	74.65±11.38	2.34±0.07	2.33±0.20

2.4 益肾健脾疏肝方对患者临床症状的影响 结果显示:益肾健脾疏肝方可明显改善患者临床症状,治疗组总有效率为55.17%(其中有效为48.28%,显效为6.89%),而对照组总效率为25.00%(其中有效为25.00%,显效为0.00%)。两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

通过进一步分析了治疗前后患者体力状况(KPS评分)发现:益肾健脾疏肝方可明显改善患者身体机能(87.67±14.30 *vs* 80.00±7.43, $P<0.05$),而对照组未见身体机能的改善(82.67±10.61 *vs* 83.00±8.37, $P<0.05$)。这提示经益肾健脾疏肝方治疗提高了患者的骨密度之后,对患者临床症状的改善和身体机能的恢复非常有利。两组患者激素水平基本维持在绝经期水平,未见明显波动,肝肾功能皆处于正常水平。这提示益肾健脾疏肝方具有很好的安全性。

3 讨 论

雌激素是人体内调节骨质形成和代谢的重要因子之一[9],雌激素水平降低或缺失可明显增加女性的骨折风险。绝经后妇女体内的雌激素主要依靠芳香化酶将雄激素转化而成。因此,来曲唑的应用势必会进一步降低绝经后妇女体内雌激素水平,导致骨质流失,从而导致严重的临床症状,影响患者生存质量[10]。因此,如何在应用芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的同时减少骨量丢失导致的骨质疏松和相关临床并发症,从而提高患者生活质量是目前临床上亟需解决的问题[11-12]。但是目前缺乏有效的临床治疗药物。因此,本研究选择中药益肾健脾疏肝方治疗来曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少,探讨其临床疗效及安全性,为其临床应用提供参考。

中医学将骨量减少归为“骨痿”“骨枯”“骨蚀”等病证范畴[13]。盖因肾虚为首责,肾乃先天之本,主骨生髓,肾虚则骨髓不充、骨失所养。绝经后女性先天肾虚精亏,加之芳香化酶抑制剂更降雌激素水平,更易发生骨量减少。对于术后及反复放化疗的乳腺癌患者,后天脾胃亦伤,气血生化乏源,筋骨无以滋养。此外,患者因肝气不疏,肝主筋藏血,肝失疏泄则筋骨失养,肝阴亏虚则血热内生。因此,绝经后乳腺癌患者骨量减少皆因肝脾肾受损,筋骨失养而致,故中医治疗以补肾健脾疏肝为法,方选益肾健脾疏肝方加减。全方主以六味地黄丸化裁,方中熟地,味甘纯阴,主入肾经,长于滋肾填精益髓;山药甘平,主入脾经,健脾补虚涩精,补后天以养先天;山茱萸酸阴温,主入肝经,补肝秘精益气。泽泻利湿泄浊以治肾虚水停,并防熟地滋腻;茯苓淡渗脾湿,助泽泻泄肾浊,助山药健脾运;丹皮清泄相火,以制山茱之温。桑寄生、炒杜仲、怀牛膝三味补益肝肾、强筋健骨。白术、苡仁、陈皮、半夏行气健脾、燥湿利水。柴胡、郁金行气疏肝解郁,白芍养血柔肝敛阴。甘草调和诸药。全方共奏补肾填精益髓、健脾益气调中、疏肝理气通络之功,达到补中

寓通，补而不滞，通而不泄，兼顾先后天的效果。

本研究结果证实益肾健脾疏肝方可有效治疗来曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少，促进患者骨质形成，从而改善和缓解患者临床症状，有效提高了患者的生存质量，且对性激素水平、肝肾功能等无影响，从而亦证明其临床安全性。但本研究亦有一定的局限性，样本量不够大，对统计结果可能会产生一定偏倚，后续研究将继续扩大样本量，予以深入研究。

综上所述，本研究结果初步证实益肾健脾疏肝方中药疗法对改善绝经后乳腺癌患者因服用芳香化酶抑制剂药物导致的骨质流失具有良好的辅助治疗效果，值得临床推广。

参考文献

[1] OEFFINGER K C, FONTHAM E T, ETZIONI R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society[J]. JAMA, 2015, 314(15): 1599-1614.

[2] 王 珏，蔡 慧，傅忠星，等. 2004—2011年上海市原卢湾区女性乳腺癌的发病率及死亡率分析[J]. 中国临床医学，2017，24(5)：732-735.

[3] 胡夕春，张 剑，陈德滇，等. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识[J]. 中国肿瘤临床，2018，45(3)：120-125.

[4] ROQUE M, TOSTES A C, VALLE M, et al. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(12): 917-921.

[5] 李琳霈，蒋益兰，潘 博. 疏肝健脾益肾方减轻乳腺癌术后内分泌治疗不良反应40例总结[J]. 湖南中医杂志，2017，33(8)：16-18.

[6] WHO. Guidelines for Preclinical Evaluation and Clincal Trials in Osteoporosis, 1998, Geneva.

[7] 李敏达，赵金丽，徐剑峰，等. 乳腺实性乳头状癌全数字化乳腺摄影表现与病理对照[J]. 中国临床医学，2017，24(4)：540-544.

[8] 徐 明，叶 辉，叶曼娜，等. 乳腺导管内癌伴微浸润的病理和免疫组织化学特征分析[J]. 中国临床医学，2015(2)：224-227.

[9] GHAZI M, ROUX C. Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009, 23(6): 805-811.

[10] COLLEONI M, LUO W, KARLSSON P, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 127-138.

[11] SERVITJA S, MARTOS T, RODRIGUEZ SANZ M, et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance[J]. Ther Adv Med Oncol, 2015, 7(5): 291-296.

[12] SUN S, WANG F, DOU H, et al. Preventive effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss for postmenopausal breast cancer patients receiving adjuvant letrozole[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 6029-6036.

[13] 孙亚奇，卞艳芳，周春娜，等. 中药治疗骨质疏松症研究进展[J]. 中国临床医学，2018，25(2)：307-313.

[本文编辑] 金 山，贾泽军