

扶正解毒活血法对三阴性乳腺癌术后无病生存期及生活质量的影响[※]

● 江科^{*} 李春阳 董梦婷 薛晓红 盛佳钰[▲]

摘要 目的:探讨扶正解毒活血法对三阴性乳腺癌术后患者预后的影响。方法:随机将150例三阴性乳腺癌术后患者分成扶正解毒活血组、扶正解毒组及安慰剂组。观察三组患者服用不同中药颗粒剂后,中位随访38个月的无病生存期及生活质量的差异。结果:扶正解毒活血组、扶正解毒组及安慰剂组出现复发转移的例数分别为5例、7例和10例,均无死亡病例;三组的无病生存期比较,无统计学差异($P>0.05$)。服药6个月后扶正解毒活血组患者在躯体功能方面以及疲劳、气促、便秘等症状领域均得到了明显的改善,与安慰剂组及扶正解毒方组比较有统计学差异($P<0.05$)。结论:三阴性乳腺癌患者术后行中医药治疗具有一定的改善患者无病生存期及生活质量的功效。在扶正解毒中药的基础上,加上活血药物能进一步提高中药疗效。

关键词 三阴性乳腺癌;扶正解毒活血法;无病生存期;生活质量

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,目前对于乳腺癌的治疗已经形成了一个较为规范且合理的治疗模式,包括:手术治疗、放化疗、内分泌治疗、靶向治疗等。尽管如此,研究表明仍有近35%的患者因治疗失败而死亡^[1],其中三阴性乳腺癌患者除了化疗外因缺乏更有效的辅助治疗手段,存在更大的复发、转移和死亡风险。大量的研究证实,在乳腺癌患者治疗的不

同阶段给予中医药的干预,可以有效地改善患者的免疫状态、提高生活质量、降低复发转移率、延长无病生存期。因此中医药治疗正逐步成为乳腺癌综合治疗的重要组成部分。本课题在中医辨证论治的基础上,对三阴性乳腺癌术后患者采用随机、双盲、对照的方法,分别给予口服扶正解毒活血方、扶正解毒方及中药安慰剂,观察其临床疗效及预后,以明确扶正解毒活血法在乳腺癌临床治疗中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院乳腺病科2016年3月—2017年1月期间门诊及住院收治的浸润性三阴性乳腺癌患者共150例,所有患者完成手术治疗且有完整随访资料。采用随机数字表法分为3组,分别为扶正解毒活血组、扶正解毒组及安慰剂组,每组各50例。三组患者在年龄、临床分期、脉管浸润、淋巴结状况、肿瘤大小、Ki67表达、腋窝状态方面均无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

※基金项目 上海市科委科研项目(No.17401935300);上海市高级中西医结合人才培养项目(No.ZY2018-2020-RCPY-2009);上海市卫生和计划生育委员会中医药科研课题(No.2018LQ020);上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院院级科研课题(No.2017YJ10);国家自然科学基金委员会青年项目(No.82004240)

*** 作者简介** 江科,男,副主任医师,医学硕士。主要从事中医药防治乳腺癌研究。

▲通讯作者 盛佳钰,女,副主任医师。主要从事中医药防治乳腺癌研究。E-mail:sjy1983sh@126.com

• 作者单位 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院乳腺病科(上海200437)

表1 三组患者的临床病理特征情况(例)

因素	类别	安慰剂组	扶正解毒组	扶正解毒活血组	χ^2	P值
年龄	<50岁	10	13	19	4.176	0.125
	≥50岁	40	37	31		
临床分期	I期	15	16	16	0.223	0.994
	II期	27	25	25		
	III期	8	9	9		
脉管浸润	无	39	39	36	0.658	0.720
	有	11	11	14		
淋巴结转移	无	28	30	28	1.161	0.560
	有	22	20	22		
肿瘤大小	≤2cm	27	26	23	1.132	0.889
	2-5cm	21	23	25		
	>5cm	2	1	2		
Ki67(%)	≤15	7	11	11	5.102	0.531
	15-70	31	29	23		
	>70	11	8	15		
	缺失	1	2	1		
腋窝状态	保留	31	30	29	1.062	0.588
	清扫	19	20	21		

1.2 诊断标准 病理证实为原发性三阴性乳腺癌患者,即雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)均为阴性的乳腺癌。所有病例的病理检测指标均经岳阳医院病理科的指定医师取蜡块制片评定确认。临床分期按照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)肿瘤分期指南第7版进行分期,脉管浸润(lymphatic vascular invasion, LVI)状况采用具有完整肿瘤边界的HE切片来判定。ER、PR、Her-2、Ki67的检测按免疫组化PV8000检测法进行,一抗、二抗购自福州迈新生物技术开发公司。

(1)ER、PR将阳性细胞>10%定义为阳性。Her-2免疫组化检测(-)或(+)定义为阴性,免疫组化检测(+++)定义为阳性,免疫组化检测(++)经FISH检测确认阳性或阴性。ER、PR、HER-2均阴性定义为三阴性。

(2)Ki-67以细胞核呈现棕黄色颗粒为阳性,放大400倍,取20个视野,视野内所有染色细胞按阳性细胞百分比进行计数。

1.3 纳入标准 ①女性,年龄为18~80岁;②接受过

根治性的乳腺癌手术并完成辅助放、化疗者(包括新辅助化疗);③既往未使用过中医药治疗该病者;④所有患者及家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①TNM分期为IV期的患者;②合并有其他原发性恶性肿瘤者;③怀孕、哺乳期妇女;④有严重心脑血管疾病者;⑤ALT或AST大于正常值上限2倍,或总胆红素大于正常值上限者;⑥过敏体质者。

1.5 治疗方法 药物由岳阳医院制剂室提供,制备成颗粒剂,患者按随机结果服用不同药物。

(1)扶正解毒活血方:黄芪30g,党参15g,白术12g,茯苓30g,南沙参15g,枸杞子12g,仙灵脾15g,肉苁蓉15g,石见穿30g,巴戟天15g,莪术30g,三棱30g。

(2)扶正解毒方:黄芪30g,党参15g,白术12g,茯苓30g,南沙参15g,枸杞子12g,仙灵脾15g,肉苁蓉15g,石见穿30g,巴戟天15g。

(3)安慰剂:扶正解毒方的十分之一剂量。

每日1剂,分2次口服,连续服用6个月为1个疗程,至少服用1个疗程,或至疾病出现进展为止。

1.6 随访及研究终点 研究主要终点为无病生存期(disease free survival, DFS)及生活质量。采用电话方式随访,时间从患者口服中药之日起至2019年9月或死亡止,均获得满意随访,中位随访时间38个月,最长42个月,最短26个月。DFS按手术之日起至第一次发现肿瘤复发、转移的时间计算。生活质量评估采用欧洲疾病研究与治疗组织所制定的生命质量核心量表(EORTC QLQ-C30)^[2]进行:包括5个功能领域(躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能)、3个症状领域(疲乏、疼痛、恶心与呕吐)、1个总体健康状况/生活质量和6个单一条目(每个作为一个领域),共15项。总体健康状况/生活质量分7个等级,评分1~7分;其他条目评分4个等级:没有=1分、有一点=2分、有一些=3分、非常多=4分。症状量表得分越高症状越重,功能量表和总体量表得分越高功能状况越好。该表15个领域的重测信度均>0.73,各领域内部的一致性信度 α 值均>0.5,可用于测定癌症病人的生活质量,对于这些病人的生活质量能够准确的评价。

1.7 统计学分析 采用SPSS 22.0统计软件,计量和计数资料差异比较分别采用方差分析和卡方检验,采用Kaplan-Meier法(log-Rank检验)分析DFS。单因素分析采用Logistic回归模型,多因素分析采用Cox比例风险回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者DFS的单因素及COX多因素分析

150例入组患者中,按年龄、临床分期、脉管浸润、淋巴结状况、肿瘤大小、Ki67的表达及口服中药情况,分别行DFS单因素分析。结果显示临床分期及淋巴结转移与TNBC患者术后DFS有关($P < 0.05$)。临床分期I期者47例,II期者77例,III期者26例,中位DFS分别为38个月、38个月及36.5个月,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.553, P = 0.000$)。淋巴结无转移者86例,有转移者64例,中位DFS均为38个月,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.400, P = 0.011$)。见表2。

将年龄、分期、淋巴结状况纳入COX回归模型进行多因素分析,结果显示临床分期是影响DFS的独立预后因素($P = 0.012$)。见表3。

2.2 三组患者DFS的差异

150例入组患者均有完整的随访资料,中位随访38个月,至2019年9月止,安慰剂组共出现复发转移10例,中位DFS时间为38个月;扶正解毒组共复发转移7例,中位DFS时间38个月;扶正解毒活血组共复发转移5例,中位DFS时间37个月。均无死亡病例。三组比较,虽然差异无统计学意义($P = 0.203$),但从曲线上看中药组优于安慰剂组,扶正解毒活血组又稍优于扶正解毒组。见图1。

2.3 三组患者生活质量的差异

治疗前,三组间各项生活质量评估均无差异;服药6个月后三组患者在

表2 150例乳腺癌患者DFS的单因素分析

因素	类别	n(例)	中位DFS(月)	χ^2	P
年龄	<50岁	42	37.5	0.001	0.973
	≥50岁	108	37		
临床分期	I期	47	38	12.553	0.000
	II期	77	38		
	III期	26	36.5		
脉管浸润	无	114	38	1.257	0.262
	有	36	39		
淋巴结转移	无	86	38	6.400	0.011
	有	64	38		
肿瘤大小	≤2cm	76	38	2.853	0.091
	2-5cm	69	38		
	>5cm	5	39		
Ki67(%)	≤15	29	37	0.003	0.955
	15-70	83	38		
	>70	34	37		
口服中药	安慰剂组	50	38	1.624	0.203
	扶正解毒组	50	38		
	扶正解毒活血组	50	37		

躯体功能领域(包括:提物、步行、卧床天数及基本生活自理情况等),以及疲劳、气促、便秘3个方面的评分具有统计学差异。进一步将三组患者进行两两比

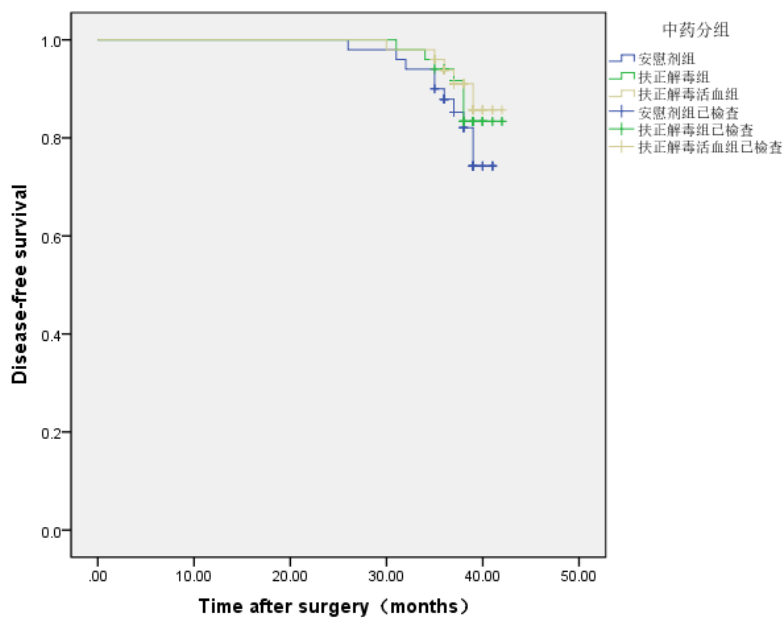


图1 三组患者的DFS差异

表3 150例乳腺癌患者DFS的COX多因素分析

因素	B	SE	Wald	df	P	RR
年龄	0.131	0.484	0.073	1	0.787	1.140
临床分期	-1.381	0.552	6.257	2	0.012	0.251
淋巴结转移	-0.206	0.671	0.094	1	0.759	0.814

较,寻找具体差异所在,发现扶正活血解毒组相比较安慰剂组,在这4个方面的差异均有统计学意义($P < 0.05$);扶正解毒组较之安慰剂组,在这4个方面均无统计学差异;而扶正解毒活血组与扶正解毒组相比,在躯体功能及疲劳、便秘方面均有改善($P < 0.05$),在气促方面无统计学差异($P > 0.05$)。见表4。

表4 三组患者口服中药前后生活质量情况(分, $\bar{x} \pm s$)

领域	口服中药前			口服中药6个月后		
	安慰剂组	扶正解毒组	扶正解毒活血组	安慰剂组	扶正解毒组	扶正解毒活血组
躯体功能	82.68±8.62	84.90±8.36	83.42±8.45	84.96±8.04	86.10±6.62	89.32±5.020 [#]
角色功能	85.68±8.33	84.92±9.56	85.74±7.60	87.48±8.70	88.60±8.71	89.96±8.43
情绪功能	83.80±8.18	80.84±9.04	82.84±8.81	92.18±8.39	91.16±8.89	90.68±9.37
认知功能	75.86±10.85	74.40±10.26	76.28±9.30	82.86±13.64	83.10±16.01	84.30±13.95
社会功能	73.84±11.04	74.52±10.00	73.00±11.69	81.52±13.94	82.76±15.82	81.56±15.48
疲劳	11.00±12.37	10.56±10.65	9.02±11.69	9.68±13.27	8.58±10.72	4.40±7.03 [#]
疼痛	6.74±10.14	7.10±9.66	6.06±10.00	4.04±8.66	4.76±7.71	2.72±6.30
恶心呕吐	2.64±9.04	1.98±7.92	3.96±10.83	1.32±6.53	1.98±7.92	1.30±6.53
气促	6.60±14.91	7.92±17.08	7.26±15.33	6.6±16.33	1.98±7.92	0 [*]
失眠	11.88±21.87	13.20±21.08	12.54±20.97	11.88±20.83	11.22±19.56	10.56±19.37
食欲丧失	10.56±18.19	9.24±18.90	12.54±20.97	7.26±16.72	5.28±13.92	7.92±15.72
便秘	4.62±11.57	3.30±10.00	3.96±12.72	6.6±14.9	1.32±6.53	0.66±4.67 [#]
腹泻	1.98±7.92	2.64±9.04	3.30±10.00	1.32±6.53	1.98±7.92	0.66±4.67
经济困难	5.94±15.90	5.28±15.44	4.62±11.57	4.62±11.57	5.28±13.92	5.28±13.92
总体健康状况	71.12±11.67	69.62±14.04	72.92±12.82	82.60±12.91	83.28±13.36	85.18±11.46

注:与安慰剂组比较,* $P < 0.05$;与扶正解毒组比较,[#] $P < 0.05$

3 讨论

全国名老中医陆德铭教授在近五十年诊治乳腺癌的临床实践中积累了丰富的经验,结合多年治疗乳腺癌的用药经验研制的“乳癌术后方”,经多年的临床应用及实验研究证实能明显提高乳腺癌患者的生活质量,改善患者的体质状态,防止复发转移^[3-6]。其“扶正祛邪”的治疗理念在乳腺癌治疗中得到了广泛应用。

近年来众多研究提示,恶性肿瘤患者大都伴有凝血系统和纤溶系统功能异常,恶性肿瘤患者血液高凝状态不仅容易形成血栓,还有利于肿瘤细胞的生长和转移。而肿瘤导致的局部血液高凝状态造成的血管生成,在肿瘤的发生发展过程中亦具有重要作用,不

仅可使复发及转移的机会增多,还会降低放化疗效果。易栓状态属于祖国医学中“血瘀证”的范畴,笔者团队通过临床观察也发现,三阴性乳腺癌术后患者血瘀症状明显,表现为唇舌瘀紫、面色晦暗、肋肋胀痛等。现代中西医结合治疗肿瘤的研究结果表明,在扶助正气的同时,重视活血化瘀疗法的应用,可取得较好的疗效:童彩玲等^[7]在扶正药物的基础上加上活血药物,组成乳癌康(黄芪、党参、白术、莪术、山慈菇等)对39例三阴性乳腺癌患者进行疗效观察,经过2个疗程(12个月)的治疗后与未行药物治疗的36例对照组患者进行比较,结果显示乳癌康组复发转移率低于对照组,差异有统计学意义;宋希朋^[8]将乳腺癌患者T淋巴细胞亚群、中医证候评分、生活质量评分作为观察

要点,以黄芪、莪术、石见穿、白术、南沙参等益气、活血药物组方,以6个月为1个疗程,每3月复查1次,记录患者临床症状、体征及免疫功能等,随访5年,结果显示服药组T淋巴细胞亚群分布、中医证候及生活质量评分均优于对照组,差异有统计学意义。

在“扶正解毒”的乳癌术后方的基础上配伍活血化瘀药物,是否能进一步提高中药疗效呢?本研究结果表明,中位随访38个月后发现,三组患者DFS无显著的统计学差异($P=0.203$),但从曲线上看服用中药的2组均优于安慰剂组,而扶正解毒活血组又稍优于扶正解毒组。可能由于随访时间有限,短短3年的随访并未能观察到三组患者的DFS差异,但进一步延长随访周期,中药治疗优势可能会进一步展现,活血药物的加入有延长DFS的趋势。

大量的研究证实,在乳腺癌患者治疗的不同阶段给予中医药的干预,不仅可以延长无病生存期、降低复发转移率,更能有效地改善患者的免疫状态、提高生活质量。肿瘤相关性疲劳是影响肿瘤患者的生活质量的重要因素,具体是指由肿瘤或抗肿瘤治疗引起,与近期活动不成比例且影响日常生活,令人不适的、持续的躯体、情感和认知方面的主观疲惫感^[9]。近年来有研究报道,活血化瘀药物对于癌性疲劳具有一定的改善作用。施华平等^[10-11]证实抵挡汤具有消炎镇痛的作用,能缓解肿瘤患者术后身体疼痛,改善组织的微循环和提高5180荷瘤小鼠外周血白细胞数量,增强机体免疫力,在抗肿瘤的同时具有缓解疲劳症状的功效。本研究采用EORTC QLQ-C30量表对150例三阴性乳腺癌患者服用不同中药后的生活质量进行评估,研究发现,服药6个月后服用中药的两组患者躯体功能得到了明显的改善,具体表现在提物重量增多、步行长度增加、卧床天数减少及生活自理能力加强,而扶正解毒活血组患者改善更显著。

此外,便秘也是肿瘤患者术后较常见的一个临床症状。肿瘤患者往往“久病血瘀,瘀毒损络”,血瘀、瘀毒相互搏结,两者于机体内形成一种恶性循环,导致肠腑通导失司,血瘀与粪屎蕴结,日久成毒,损害肠络。肿瘤患者的排便困难常病程较长,且多伴有血瘀症状,如面色晦暗、舌质紫黯、脉细涩、局部刺痛等。

在中医辨证论治肿瘤患者的便秘中,活血化瘀中药一直广泛应用^[12]。本研究也发现,在扶正解毒中药中适当加入活血药物,能有效改善肿瘤患者的便秘症状。

本研究结果提示:三阴性乳腺癌患者术后行中医药治疗具有一定的改善患者DFS及生活质量的功效。在扶正解毒中药的基础上,加上活血药物能进一步提高中药疗效,初步明确活血化瘀中药在三阴性乳腺癌临床治疗中的价值。

参考文献

- [1] Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13722 women[J]. *BMJ*. 2012, 26(344): e2718.
- [2] 万崇华,陈明清,张灿珍,等. 癌症患者生命质量测定量表EORTC QLA-C30中文版评价[J]. *实用肿瘤杂志*, 2005, 20(4): 353-355.
- [3] 翟文超,吴雪卿,冯佳梅,等. 中药复方对不同分子分型乳腺癌患者无病生存率及总生存率的影响[J]. *中医药学报*, 2017, 45(6): 92-95.
- [4] 季亚婕,唐菁,陈玮黎,等. 辅助化疗对乳腺癌患者中医体质的影响及“乳癌术后方”的调节作用[J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(1): 11-14.
- [5] 盛佳钰,张馨月,李琼,等. 基于肿瘤微环境中TLR4/NF- κ B通路的变化探讨乳癌术后方对乳腺癌小鼠肺转移的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(12): 2864-2867.
- [6] Liao MJ, Ye MN, Zhou RJ, et al. Yiqi Formula Enhances the Antitumor Effects of Erlotinib for Treatment of Triple-Negative Breast Cancer Xenografts[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 628712.
- [7] 童彩玲,杨海燕,黄梅,等. 乳癌康对激素受体阴性乳腺癌短期复发转移的影响[J]. *新中医*, 2011, 43(12): 77-78.
- [8] 宋希朋. 乳腺癌术后常规化疗辅以中药治疗对患者远期转移复发率及生活质量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(33): 3670-3672, 3715.
- [9] Franc M, Michalski B, Kuczerawy I, et al. Cancer related fatigue syndrome in neoplastic diseases[J]. *Prz Menopauzalny*, 2014, 13(6): 352-355.
- [10] 施华平,孙敏捷,郁红礼,等. 抵挡汤及其加味方体外抗肿瘤活性研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2010, 26(4): 274-277, 322.
- [11] 施华平,周玲玲,孙敏捷,等. 抵挡汤及加味方对S180荷瘤小鼠外周血IL-8、TNF- α 的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2010, 44(9): 58-60.
- [12] 杜秋,吴震. 基于阳虚便秘模型的肉苁蓉通便作用的量效关系及机制研究[J]. *中南药学*, 2016, 14(1): 23-27.

(收稿日期:2020-03-03)

(本文编辑:金冠羽)