

· 综述 ·

乳腺癌化疗所致恶心呕吐的中药干预研究进展[※]

邱利红¹ 卢超逸¹ 李雅雯¹ 陈隽鹏^{2▲} 裴晓华²

摘要 通过对近十年中药治疗化疗所致乳腺癌患者恶心、呕吐的相关文献进行分析,从病因病机到辨证论治方面阐述乳腺癌化疗所致恶心、呕吐的中医研究进展,探寻中药治疗的研究思路。

关键词 中药;乳腺癌;化疗;恶心;呕吐;综述

根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的 2020 年全球最新癌症负担数据,乳腺癌新增人数达 226 万,成为全球第一大癌症。在我国,乳腺癌已经成为女性恶性肿瘤发病谱之首^[1]。对于乳腺癌患者,化疗发挥了显著的作用,但其在杀灭肿瘤细胞的同时,也会对正常组织细胞造成损害,产生一系列不良反应。研究证实,化疗导致的恶心、呕吐反应(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)发生率最高^[2]。所以,降低乳腺癌患者 CINV 的发生率,是目前临床治疗中亟待解决的问题。中医的核心在于辨证论治,在选用治疗方案时更为个体化,从而使患者阴阳调和,达到最佳疗效^[3]。研究表明,中药安全可靠,用药成本低,对乳腺癌化疗患者增效减毒的作用越来越得到临床认可^[4]。

1 现代医学对 CINV 的认识

目前 CINV 的发病机制尚未完全明确,大多数学者认为 CINV 反射的基础是受到药物刺激的胃肠道黏膜嗜铬细胞,释放出的 5-羟色胺 3 (5-HT₃) 神经递质与中枢及外周相应的受体结合,从而激活呕吐中枢,增加唾液腺分泌引起恶心、呕吐^[5]。相关研究已证实,在人体内存在着不同的途径来诱导呕吐,每组途径都依赖于不同的物质,如神经系统中重要的神经递质 P 物质能与神经激肽-1(Neurokinin-1, NK-1)结合激发呕吐反应,除此之外,还有多巴胺、组胺、血清素等神经递质^[6]。另有学者认为^[7],催吐化学感受器位于血脑屏障薄弱的第四脑室底尾端最后区,若此处受到刺激

物的影响可导致呕吐,但作用机制仍需进一步研究。乳腺癌化疗药物常为环磷酰胺及蒽环类药物,二者都是致吐风险较高的药物,当前常用的止吐药物以 5-HT₃ 受体拮抗剂、地塞米松及 NK-1 受体阻断剂为主,但常见的 5-HT₃ 受体拮抗剂如昂丹司琼等对急性 CINV 有效,但对延迟性 CINV 疗效欠佳。如何缓解乳腺癌 CINV,是临床研究工作中重要的一环。

2 CINV 中医病因病机

《黄帝内经》曰:“正气存内,邪不可干。”乳腺癌患者大多阴阳失衡,脏腑失调,正气不足,无力抵御外邪。化疗药物药力峻猛,在发挥抑制肿瘤作用的同时,强烈的祛邪作用伤及正气,故中医学称其为“药毒”。中焦是人体气机升降的枢纽,脾主升,胃主降,一升一降则气机调和,且脾主运化,为气血生化之源,若药毒侵袭中焦脾土,则气机升降逆乱,脾胃运化失常,气血生成不足,易致恶心呕吐、腹胀、泄泻及大便秘结等胃肠道反应,故乳腺癌患者 CINV 病机关键是脾胃受损,气血不足。也有学者^[8]认为,肿瘤患者日久耗伤中焦阳气,加之化疗药物寒凉导致脾阳损伤更甚,无以温煦蒸化水液,脾为生痰之源,水液代谢失常则痰凝聚于中焦,易致恶心、呕吐,故扶正祛痰、温阳和胃可有效治疗 CINV。另有文献^[9]报道,乳腺癌患者久病耗伤正气易致肾虚,日久则邪气、瘀血内结,所以补肾填精、活血化瘀也是治疗 CINV 的重要方法。肝为女子之先天,肝失疏泄贯穿乳腺癌始末,肝木乘土,肝气不畅通则脾失健运,故疏肝理气也是乳腺癌 CINV 的治疗方法之一^[10]。综上可以得出,乳腺癌 CINV 多为本虚标实,其中气血亏虚、脾胃肝肾受损为本,外邪、药毒、痰瘀、五志过极为标。

3 辨证论治

3.1 健脾和胃,降逆止呕

 中医常将化疗药物视为

※ 基金项目 2019 年厦门市科技局医疗卫生指导性项目 (No.3502Z20199130)

▲ 通信作者 陈隽鹏,男,副主任医师,硕士研究生导师。主要从事乳腺外科疾病的临床研究。Email:cjp7978@sohu.com

• 作者单位 1.福建中医药大学(福建福州 350122);2.北京中医药大学厦门医院(福建厦门 361001)

“药毒”，“药毒”入侵致脾胃运化失常，故致呕吐。研究表明，健脾和胃法通过调理脾胃、降逆止呕，能够减轻CINV等胃肠道毒性反应。《医方考》记载：“阳明者，胃也。胃为土，土者万物之母……若胃土一虚，则百骸失养，绝其生气矣……能于胃而调养之。”周洁教授的临床经验^[11]表明，四君子汤加减能明显改善CINV，促进患者的胃肠功能恢复。现代药理研究证实，白术中的有效成分白术总苷能增强脾脏功能，白术与茯苓同用可下调血管活性肠肽含量，改善胃肠功能，降低CINV发生率^[12]。武胜萍^[13]在环磷酰胺、多柔比星、氟尿嘧啶(CAF)化疗方案基础上加用健脾消积汤(组成：薏苡仁、太子参、黄芪、白术、枳壳、茯苓、白花蛇舌草、郁金、陈皮、甘草)治疗50例乳腺癌术后患者，结果显示治疗组CINV发生率明显低于对照组，健脾消积汤可健脾和胃、益气活血，改善CINV，安全性良好。《温病条辨·中焦篇》云“胃阳不伤不吐”；有学者认为，胃受寒邪可引起呕吐。化疗药物以其苦寒之性，伤及中焦脾阳，脾阳被伤，水谷精微物质失于运化，积于中焦反成痰饮，胃气上逆则呕。《金匱要略》云：“病痰饮者，当以温药和之。”故对于中焦阳虚患者，治法总以温阳和胃为主。孙玉信教授^[14]运用《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》中的干姜人参半夏丸治疗寒性呕吐，以达温中散寒、降逆止呕之功。李东垣在《脾胃论》云“乃知脾胃不足，为百病之始”，外科疾病多因脾胃损伤，致脾失健运，诸病变生^[15]。诸多医家对乳腺癌CINV的研究集中于“脾胃虚损”这一病机，以调摄脾胃、降逆止呕为主要治法，临床上取得良好的效果。

3.2 益气养血，调和冲任 《黄帝内经》云：“邪之所凑，其气必虚。”中医认为，气属阳，血属阴，气为血之帅，血为气之母，二者相互作用。乳腺癌患者大多正气不足，再加上化疗药物致机体元气大损，大多表现为形体消瘦，面色萎黄或晄白，神倦乏力，少气懒言，舌质淡，苔薄白等气血两虚症状。脾胃为气血生化之源，故应益后天之本，脾胃和则气血化源充足，CINV发生率则下降。徐雪峰等^[16]将134例术后化疗患者分为两组，两组均采用环磷酰胺、表柔比星、氟尿嘧啶(CEF)化疗方案，观察组加用自拟黄芪桃红汤(组成：黄芪、生薏仁、茯苓、太子参、赤芍、红花、白术、桃仁、当归、炙甘草、陈皮)治疗21 d，结果显示观察组临床缓解率显著高于对照组，CINV发生率明显低于对照组，表明自拟黄芪桃红汤联合常规化疗方案治疗提高了患者的生活质量。王庆^[17]在多西他赛、表柔比星(TE)化疗方案的基础上联合固本解毒养血汤(组成：

当归、熟地黄、菟丝子、枸杞子、黄芪、绞股蓝、党参、白术、郁金、莪术、姜半夏、砂仁、神曲)治疗气血两虚型乳腺癌术后化疗患者32例，于化疗后第3天开始服用，1次/d，连续服用两个化疗周期，与对照组相比，结果显示观察组CINV发生率显著降低。黎明等^[18]运用中药癌复康(组成：冬虫夏草、灵芝、熟地、银耳、香菇)辅助治疗乳腺癌术后化疗患者75例，与对照组75例患者相对比，CINV发生率明显下降。乳腺癌患者大多本已气血两虚，化疗药物更加重这一症状，故扶正固本是肿瘤化疗阶段的重要指导思想^[19]。上述方剂可补气养血，扶助正气，保护胃肠道功能，从而减少乳腺癌CINV的发生率。

3.3 疏肝理气 肝为女子先天，中医学认为，女子乳头属肝，乳房属胃。《黄帝内经》指出：“足厥阴肝经上膈，布胸胁绕乳头而行。”陈韵菲等^[20]将乳腺癌术后进行辅助化疗的291例患者按中医体质类型和体质倾向进行分类，探析体质因素与CINV发生的相关性，研究证实，气郁值增高，CINV发生的概率增大，二者呈正相关性，故治疗可从疏肝解郁着手。有文献^[21]报道，逍遥散作为重要的疏肝解郁方之一，联合化疗治疗乳腺癌可降低患者CINV的发生率。药理学研究^[22]证实，柴胡可改善化疗后胃肠道功能，联合白术、生姜可调节胃肠道紊乱。杜艳林等^[23]将60例乳腺癌术后患者分为对照组与治疗组，治疗组运用加味逍遥散联合常规方案治疗，结果显示治疗组CINV发生率为10%，对照组为80%，证明加味逍遥散联合常规化疗方案可减少CINV发生率。王子健等^[24]研究表明，疏肝健脾方(组成：柴胡、八月札、菊花、白术、茯苓、甘草)联合常规化疗能有效控制病情进展，显著降低CINV的发生率。张爱琴^[25]认为肝郁气滞会加重脾胃运化失常，导致化疗患者CINV发生，故以疏肝健脾为基本治法，常用郁金、青皮等疏肝理气之药，善用白术、黄芪、茯苓等健脾益气，佐以合欢皮、百合等养心安神，诸药合用，调整患者机体平衡。因此，通过切中肝郁气滞这一病机，可以有效降低CINV的发生率。

3.4 清热解毒，活血化痰 中医学认为，癌肿发生的重要原因之一是“热毒”，针对热毒壅盛型乳腺癌患者，清热解毒是基本治法。西黄丸(组成：牛黄、麝香、乳香、没药)为清热解毒良方，是现代的一种广谱抗癌中成药，其对于乳腺癌的疗效明显，在临床中常作为癌症后期的辅助治疗。王鹏等^[26]以西黄丸为主方防治乳腺癌术后CINV，治疗后发现观察组CINV的发生率明显低于对照组。现代研究表明，牛黄可通过增强

巨噬细胞吞噬功用,提高体液免疫能力;麝香能够调节免疫细胞因子^[27];乳香提取物可以诱导肿瘤细胞凋亡;没药中 β 榄香烯成分具有良好的抗肿瘤活性^[28]。施晓丽等^[29]在辅助化疗基础上联合清热解毒方(组成:陈皮、半夏、三棱、莪术、西洋参、黄芪、百合)治疗 42 例乳腺癌患者,连服 4 个治疗周期,相比对照组,临床疗效显著,乳腺癌患者 CINV 明显缓解。邱志敏等^[30]认为益气解毒法可调节乳腺癌患者机体气血、阴阳,在常规化疗基础上联合运用益气解毒方(组成:黄芪、人参、当归、三棱、莪术、夏枯草、猫爪草)治疗三阴性乳腺癌患者,可有效缓解乳腺癌患者 CINV。

4 总结与展望

CINV 是化疗过程中常见的胃肠道不良反应,其病理机制尚不明确,既往对于 CINV 的治疗多以西医为主,近年的研究发现,中药与常规止吐药物联合应用,疗效优于单纯应用常规止吐药物。根据近十年文献的分析,大多数医家对于 CINV 的中医治疗多从健脾和胃以降逆止呕,益气养血以祛毒除邪着手。但是,CINV 尚无统一的辨证分型标准,在现有文献报道中,不同医师的临床经验、用药特点各不相同,导致临床疗效参差不齐。综上,中药对于改善 CINV 有着明显的疗效,值得临床推广,同时,还应不断探索与补充相关的中医研究,进一步提高中药临床疗效。

参考文献

[1]张欣萌,彭湃,赵天一,等.乳腺癌化疗副作用中医药研究进展[J].湖北中医药大学学报,2017,19(2):107-110.

[2]OKADA Y, OBA K, FURUKAWA N, et al. One-day versus three-day dexamethasone in combination with palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and individual patient data-based meta-analysis[J]. *Oncologist*, 2019, 24(12): 1593-1600.

[3]王春晖,裴晓华,孙艳丽.乳腺癌的古今中医认识及治疗研究概况[J].世界中西医结合杂志,2016,11(9):1323-1325.

[4]胡智慧,巴根那,李冀,等.中医治疗对乳腺癌化疗患者的增效与减毒作用研究进展[J].医学综述,2019,25(13):2674-2678.

[5]杨凡,刘莲,曹邦伟.化疗相关恶心呕吐的发生机制及治疗药物的研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(8):1013-1016.

[6]GUPTA K, WALTON R, KATARIA S P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and trends[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 26:100278.

[7]徐红丽,赵建武.化疗致恶心、呕吐的机制及治疗研究进展[J].临床合理用药杂志,2016,9(10):174-175.

[8]王志慧.理气化痰汤辅助化疗治疗乳腺癌临床观察[J].中医药临床杂志,2018,30(6):1117-1119.

[9]王贤彬,胡金辉,袁博,等.补肾活血汤联合化疗对三阴性乳腺癌骨转移患者免疫功能及生活质量的影响[J].中医药导报,2018,24(9): 55-57.

[10]郑川,鱼潇宁,由凤鸣,等.治乳癌当调气为先[J].时珍国医国药,2017,28(4):939-940.

[11]蔚振宇,周洁.周洁教授治疗恶性肿瘤化疗后呕吐的经验特色[J].黑龙江中医药,2016,45(1):50.

[12]罗伊扬,江婷,丁诗意,等.基于数据挖掘的中药治疗化疗相关性呕吐用药规律分析[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(12):1157-1160.

[13]武胜萍.健脾消积汤对乳腺癌术后化疗患者免疫功能与营养状况指标的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2021,5(15):80-82.

[14]姜华清,孙玉信.孙玉信运用干姜人参半夏丸治疗寒性呃逆经验[J].中国民间疗法,2020,28(1):17-19.

[15]于博文,樊英怡,裴晓华.论脾胃学说在外科疾病中的意义[J].陕西中医,2018,39(5):628-631.

[16]徐雪峰.自拟黄芪桃红汤辅助化疗对乳腺癌术后患者免疫功能的影响研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(23):2547-2549.

[17]王庆.固本解毒养血汤联合 TE 化疗方案治疗乳腺癌 32 例效果分析[J].中国中医药科技,2017,24(4):492-493.

[18]黎明,郭秀萍,赵文静,等.中药康复对乳腺癌术后化疗患者生存质量的影响[J].系统医学,2017,2(6):116-119.

[19]裴晓华,彭艳梅.中医药治疗恶性肿瘤 70 年[J].中国肿瘤外科杂志,2019,11(5):305-308.

[20]陈韵菲,刘映,孙焯,等.乳腺癌患者中医体质与化疗性恶心呕吐的相关性研究[J].新中医,2017,49(8):114-117.

[21]卢慧民.加味逍遥散联合化疗方案辅助治疗乳腺癌的疗效及毒副反应观察[J].首都食品与医药,2019,26(18):66.

[22]谢贞明,罗莉,杨柱,等.逍遥散加减方联合化疗治疗乳腺癌的 Meta 分析[J].时珍国医国药,2021,32(7):1779-1785.

[23]杜艳林,王泽民,王芳,等.加味逍遥散联合化疗治疗乳腺癌术后疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(3):295-297.

[24]王子健,刘芬,韩捷,等.疏肝健脾方联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌临床疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(5):932-935.

[25]项璇,钱祥,张爱琴,等.乳腺癌治疗中健脾疏肝法应用浅析[J].浙江中医杂志,2017,52(2):116-117.

[26]王鹏,刘彩香,诸华健,等.西黄丸联合 CAF 方案治疗晚期乳腺癌患者的增效减毒效果观察[J].中药药理与临床,2017,33(5):186-189.

[27]吴国玉.西黄丸辅助治疗乳腺癌的疗效及对患者免疫功能的影响[J].山西医药杂志,2016,45(21):2477-2479.

[28]杨雨婷,曾瑾,陈平,等.西黄丸抗肿瘤临床应用及药理作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(3):250-258.

[29]施晓丽,谢俊.清热解毒法联合新辅助化疗治疗乳腺癌的疗效及对免疫功能和生活质量的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(12):1288-1291,1295.

[30]邱志敏,王玲,郑智,等.益气解毒方联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌患者的效果[J].中国当代医药,2020,27(23):92-95,99.

(收稿日期:2022-01-21)

(本文编辑:蒋艺芬)