

- prospective randomized controlled trial[J]. *Anti-cancer Res*, 2012, 2(12): 5415-5420.
- [5] Kitagawa J, Hara T, Tsurumi H, et al. Synergistic growth inhibition in HL-60 cells by the combination of acyclic retinoid and vitamin K₂[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(5): 779-787.
- [6] Wei-xinga Y, Huab C, Rong-zhoua LI. Effect of Vitamin K₂ and Benazepril Combination Therapy on Gastric Cancer in Nude Mice [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2012, 47(3): 186-189.
- [7] 蒋雨, 饶智国. 维生素 K₂ 抗肿瘤作用的研究进展[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(1): 156-158.
- [8] van Summeren MJ, Braam LA, Lilien MR, et al. The effect of menaquinone-7(vitamin K₂) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children [J]. *Br J Nutr*, 2009, 102(8): 1171-1178.
- [9] Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 1256-1261.
- [10] Arancha Hevia, Susana Delgado, Borja Sánchez. Molecular Players Involved in the Interaction Between Beneficial Bacteria and the Immune System [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015(6): 1-8.

(责任编辑:刘淑婷)

二至丸合桂枝汤对绝经前 Luminal 型乳腺癌内分泌治疗患者 5-羟色胺及抑制素 B 水平的影响

杨慧芬, 罗华, 杨欧欧, 胡祖健, 何俊玲, 徐海滨

杭州市中医院乳腺科, 浙江 杭州 310006

[摘要] 目的: 观察二至丸合桂枝汤对绝经前 Luminal 型乳腺癌内分泌治疗患者 5-羟色胺 (5-HT) 及抑制素 B 水平的影响。方法: 将 96 例患者随机分为对照组 32 例及观察组 64 例。均采用他莫昔芬片, 每次 10 mg, 每天 2 次。对照组加用谷维素片, 每次 40 mg, 每天 3 次。观察组采用二至丸合桂枝汤加减内服, 每天 1 剂, 经期不停服。2 组疗程均为 3 个月经周期。绝经期症状采用改良 Kupperman 量表进行类更年期症状体征的分级量化评分, 于治疗前、治疗 4 周、8 周、12 周后各评价 1 次。检测治疗前后 5-HT 和抑制素 B 水平。结果: 经重复测量方差分析, 2 组 Kupperman 评分均呈下降趋势 ($P < 0.05$); 2 组间比较, 观察组在治疗后 8 周、12 周后 Kupperman 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 观察组治疗后 Kupperman 评分下降幅度大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 2 组患者血清 5-HT 和抑制素 B 水平均较治疗前升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组血清 5-HT 和抑制素 B 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 二至丸合桂枝汤加减治疗可有效缓解绝经前 Luminal 型乳腺癌患者内分泌治疗患者围绝经期症状, 其作用机制可能与调节 5-HT 和抑制素 B 水平有关。

[关键词] 乳腺癌; 内分泌治疗; 二至丸; 桂枝汤; Kupperman 评分; 5-羟色胺; 抑制素 B

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 12-0140-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.12.059

乳腺癌的发病率逐年升高, 是一种激素依赖性肿瘤, Luminal 型占 75%~80%, 绝经前患者约占半数以上, 内分泌治疗能通过改变乳腺癌生长所依赖的内分泌环境有效地抑制肿瘤生长, 但大部分患者会发生潮热等类更年期症状, 严重影

响患者的生活质量和治疗的依从性。前期笔者的研究结果显示采用二至丸合桂枝汤能有效改善 Luminal 型乳腺癌内分泌治疗后出现的潮热症状, 并能调节血清生殖分泌激素水平, 安全性好^[1-2]。研究认为, 5-羟色胺(5-HT)与乳腺癌患者睡眠、

[收稿日期] 2016-08-01

[基金项目] 浙江省中医药科技计划项目 (2014ZB098)

[作者简介] 杨慧芬 (1973-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合乳腺病。

精神活动、情绪变化等密切相关^[3]。抑制素 B 参与了卵巢早衰,是反映卵巢储备功能的重要指标^[4]。本研究中笔者观察二至丸合桂枝汤对 Luminal 型乳腺癌内分泌治疗患者血清 5-HT 和抑制素 B 的影响,以探讨其改善围绝经期症状的改善机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准 乳腺癌诊断参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》,均经临床和病理检查确诊为绝经前 Luminal 型乳腺癌。

1.2 选择标准 ①均经临床和病理检查确诊;②年龄<50 岁的绝经前女性,月经周期和经量基本正常;③接受内分泌治疗后出现不同程度的潮热等类更年期症状;④未服用雌激素类药物;⑤均取得患者同意,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并严重器质性疾病,糖尿病、甲状腺疾病等内分泌病患者;②合并急性发作或未治愈的严重妇科和产科疾病;③妊娠期和哺乳期妇女;④合并严重心、肝、肾、造血系统疾患及精神障碍者;⑤已采用同类中药治疗,难以判断疗效者。

1.4 一般资料 观察病例为 2013 年 6 月—2014 年 12 月在杭州市中医院乳腺科就诊,符合要求的 96 例乳腺癌患者作为研究对象。按 1:2 比例随机分为对照组 32 例和观察组 64 例。对照组年龄 35~50 岁,平均(44.2±6.7)岁;病程 3~13 月,平均(6.1±2.2)月。观察组年龄 33~49 岁,平均(44.8±7.1)岁;病程 3~15 月,平均(6.3±2.5)月。2 组患者年龄、病程等基线资料等经统计学处理,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2 组均参照 NCCN 指南及 st-gallen 指南接受术后辅助化疗及内分泌治疗,治疗药物采用他莫昔芬片(上海复旦复华药业有限公司,国药准字 H31021545),每次 10 mg,每天 2 次。

2.1 对照组 谷维素片(上海宝龙药业有限公司,国药准字 H31021883),每次 40 mg,每天 3 次。

2.2 观察组 二至丸合桂枝汤加减内服,处方:旱莲草、女贞子各 20 g,桂枝 6 g,白芍 15 g,生姜、甘草各 5 g,大枣 10 g。每天 1 剂,饮片由医院中药房统一提供,常规水煎 2 次,分 2 次口服。经期不停服。

2 组疗程均为 3 个月经周期。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①绝经期症状:采用改良 Kupperman 量表进行类更年期症状体征的分级量化评分。轻度:症状积分<15 分;中度:症状积分 15~35 分;重度:症状积分>35 分。于治疗前,治疗 4、8、12 周后各评价 1 次。②5-HT 和抑制素 B 检测:月经干净后 5 天空腹抽取患者静脉血 4 mL,离心 20 min(3 000r/min, 4℃),取血清 -80℃超低温冰箱中保存待测,均采用酶联免疫吸附测定法检测,仪器为 Thermo 多功能酶标仪,治疗前后各检测 1 次。

3.2 统计学方法 数据分析采用 SPSS18.0 统计软件,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布者进行独立样本 t 检验,不符合者采用非参数检验,等级资料采用 Ridit 分析, Kupperman 评分采用重复测量方差分析。

4 治疗结果

4.1 2 组不同时点 Kupperman 评分比较 见表 1。治疗前,2 组 Kupperman 评分组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经重复测量方差分析,2 组 Kupperman 评分均呈下降趋势($F_{\text{对照}}=5.637, F_{\text{观察}}=6.185, P<0.05$);组间比较,观察组在治疗 8 周、12 周后 Kupperman 评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);观察组治疗后 Kupperman 评分下降幅度即治疗前后差值大于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 2 组不同时点 Kupperman 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 12 周后	治疗前后差值
对照组	32	24.35±4.19	20.62±3.75 ^①	16.59±2.95 ^②	12.15±2.41 ^③	12.16±2.13
观察组	64	24.16±4.32	19.43±3.61 ^①	13.36±2.76 ^{②③}	9.27±1.83 ^{②③}	14.26±2.25 ^②

与治疗前比较,① $P<0.01$,与对照组比较,② $P<0.01$

4.2 2 组治疗前后血清 5-HT 和抑制素 B 水平比较 见表 2。治疗后,2 组患者血清 5-HT 和抑制素 B 水平均较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.01$),治疗后观察组血清 5-HT 和抑制素 B 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 2 组治疗前后血清 5-HT 和抑制素 B 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	5-HT(ng/mL)	抑制素 B(ng/L)
对照组	32	治疗前	74.81±10.75	43.78±4.52
		治疗后	104.68±19.13 ^①	49.84±5.27 ^①
观察组	64	治疗前	75.23±11.69	44.05±4.69
		治疗后	122.42±22.65 ^{①②}	56.75±5.82 ^{①②}

与治疗前比较,① $P<0.01$;与对照组治疗后比较,② $P<0.01$

5 讨论

他莫昔芬是人工合成的非甾体类雌激素拮抗剂,被 NCCN 指南推荐并肯定,唯一用于绝经前乳腺癌患者辅助性内分泌治疗药物。除了增加子宫内膜癌的发生风险外,其主要的副作用与抗雌激素有关,与降低卵巢功能有关。其中约有 2/3 乳腺癌妇女在内分泌治疗后会发潮热等类更年期症状,导致子宫内膜增生、息肉或者卵巢囊肿的形成^[5-6]。

中医学肝肾不足,冲任失调,气血运行不畅,经络阻塞是乳腺癌的病机之一,乳腺癌的内分泌治疗可能抑制并逐渐耗竭“天癸”,使阴阳、气血、营卫之间失去协调,导致肝肾阴虚,营卫不合,从而引起的潮热等类更年期症状^[1]。二至丸是滋阴补肾之要方,方中女贞子、墨旱莲具有补益肝肾、滋阴止血、壮筋骨、乌须发之功效,对肝肾阴虚所致的头晕目眩、耳鸣、

咽干鼻燥、腰膝酸软等症有较好效果, 药理研究显示, 其具有抗衰老、调节免疫功能、改善血液流变性、抑制肿瘤、益智、抗炎、降血糖、抗疲劳等作用^[7]。桂枝汤具有调和营卫之功效, 方中桂枝为君, 解肌发表、助卫阳, 芍药为臣, 益阴敛营, 敛固外泄之营阴, 桂芍等量合用, 散中有收, 汗中寓补, 营卫同治, 相辅相成, 姜、枣相合升腾脾胃生发之气而调和营卫, 用于更年期综合征具有较好的临床疗效^[8]。

本研究结果显示, 观察组在治疗 8 周、12 周后 Kupperman 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 观察组治疗后 Kupperman 评分下降幅度多于对照组, 差异有统计学方法 ($P < 0.01$), 均提示了二至丸合桂枝汤治疗绝经前 Luminal 型乳腺癌患者内分泌后潮热症状有良好的改善作用, 其疗效优于西医疗法。

5-HT 是一种重要的单胺类神经递质, 也是一种血管活性物质, 具有调节精神的作用, 研究显示, 更年期综合征患者在 5-HT、 E_2 在低值区, 急躁易怒、心烦不宁、心悸惊慌等情志症状集中趋向性明显^[9]。抑制素 B 由卵巢中、小窦状卵泡的颗粒细胞产生, 特异性作用于腺垂体反馈性抑制卵泡刺激素 (FSH) 的分泌, 是参与卵巢早衰的发病环节, 并反映卵巢储备功能^[4]。本研究显示, 治疗后观察组血清 5-HT 和抑制素 B 水平均高于对照组, 提示了二至丸合桂枝汤具有升高绝经前 Luminal 型乳腺癌患者内分泌治疗患者血清 5-HT 和抑制素 B 水平的作用, 有防治卵巢早衰, 减轻围绝经期症状的作用。

[参考文献]

[1] 杨慧芬, 罗华, 杨欧欧, 等. 二至丸合桂枝汤对绝经前

Luminal 型乳腺癌患者内分泌治疗后潮热症状的安全性和临床疗效的研究[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(9): 625-626.

[2] 杨慧芬, 罗华, 杨欧欧, 等. 绝经前 Luminal 型乳腺癌患者血清生殖激素水平与内分泌治疗后血管舒缩功能障碍的相关性研究[J]. 浙江创伤外科, 2016, 21(1): 1-4.

[3] 吕雨桐. 抑郁障碍型乳腺癌在动物模型中的建立及评价标准[J]. 医学综述, 2014, 20(1): 10-12.

[4] 王冰, 蔡霞. 抑制素 B 与卵巢早衰的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2009, 28(3): 184-186, 193.

[5] 李晓诗, 吕青, 陈洁, 等. 他莫昔芬的药理作用机制及其对卵巢功能的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(11): 1397-1404.

[6] 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.

[7] 蔡秀江, 黄美艳, 丁安伟, 等. 二至丸考源及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 272-275.

[8] 王通. 桂枝汤加味治疗更年期妇女汗出 56 例临床体会[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(6): 166-166.

[9] 刘雁峰, 刘曼, 朱旻晓. 更年期综合征情志症状与 5-羟色胺的相关性分析[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(9): 630-633.

(责任编辑: 刘淑婷)

益气养阴解毒汤辅助放化疗治疗鼻咽癌临床观察

余文亚¹, 沈力²

1. 宁波市江北区洪塘街道社区卫生服务中心, 浙江 宁波 315012; 2. 宁波市第二医院, 浙江 宁波 315010

[摘要] 目的: 观察益气养阴解毒汤辅助放化疗治疗鼻咽癌的增效减毒作用。方法: 将 96 例符合研究条件的鼻咽癌患者按随机数字表法分为观察组和对照组各 46 例。2 组均采用调强放疗加化疗 (顺铂) 方案, 对照组服用威麦宁胶囊, 观察组服用益气养阴解毒汤, 疗程均为 8 周。记录急性放射反应情况, 评价骨髓抑制程度、生活质量 (KPS 评分) 和实体肿瘤大小。结果: 观察组总有效率为 95.65%, 高于对照组的 80.43%, 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗结束时, 观察组口腔黏膜、耳、唾液腺、咽和食管、喉的急性放射反应评分均低于对照组 ($P < 0.01$), 骨髓抑制程度轻于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组出现骨髓抑制反应时间晚于对照组 ($P < 0.05$); 治疗结束后, 观察组骨髓抑制反应恢复时间短于对照组 ($P < 0.05$), KPS 评分高于

[收稿日期] 2016-07-15

[作者简介] 余文亚 (1975-), 女, 主治医师, 研究方向: 中医内科。