

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2020.05.004

加减保和丸干预乳腺癌内分泌治疗相关性 血脂异常临床研究

邱进寿¹ 吴雅云² 刘琛^{3△}

¹福建医科大学附属漳州市医院保健科,福建漳州 363000

²漳州高新职业技术学校医学护理系,福建漳州 363000

³福建中医药大学附属第二人民医院乳腺外科,福州 350001

摘要 **目的** 探讨加减保和丸联合辛伐他汀对乳腺癌患者内分泌治疗相关性血脂异常的有效性及其安全性。**方法** 选取乳腺癌内分泌治疗相关性血脂异常患者 81 例,采用随机数字表法将其分为治疗组($n=41$)和对照组($n=40$),对照组给予辛伐他汀治疗,治疗组予以加减保和丸联合辛伐他汀治疗,2 组疗程均为 4 周。比较 2 组治疗前后血脂水平、中医症状评分、KPS 评分、肿瘤标志物、肝肾功能及心肌酶等指标。**结果** 治疗后,2 组血脂指标 TG、TC、LDL-C、APo-B 均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组胸闷、肢体困倦、头晕、肢麻沉重、心悸、恶心等中医症状评分显著低于对照组($P<0.05$),KPS 评分显著高于对照组($P<0.05$)。2 组治疗前后肿瘤标志物、肝肾功能、心肌酶等指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 加减保和丸联合辛伐他汀能够改善乳腺癌内分泌治疗相关性血脂异常,降低 TG、TC、LDL-C、APo-B 水平,改善中医症状评分,提高 KPS 评分,且不影响肿瘤标志物、肝肾功能及心肌酶等指标,具有推广价值。

关键词 乳腺癌;血脂异常;保和丸;内分泌治疗

中图分类号 R273 **文献标识码** A

Clinical Study of Baohe Pill in Treatment of Dyslipidemia in Endocrine Therapy of Breast Cancer

QIU Jinshou¹, WU Yayun², LIU Chen³

¹Health Department, Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, China

²Department of Medical Nursing, Zhangzhou High-Tech Vocational School, Zhangzhou 363000, China

³Department of Breast Surgery, the Second Affiliated People's Hospital of Fujian Traditional Chinese Medicine University, Fuzhou 350001, China

Abstract **Objective** To investigate the efficacy and safety of Baohe pill combined with simvastatin in treatment of dyslipidemia in breast cancer patients with endocrine therapy. **Methods** A total of 81 cases of breast cancer in endocrine therapy associated with dyslipidemia were selected. The patients were randomly divided into treatment group($n=41$) and control group($n=40$). The patients were treated with Baohe pill combined with simvastatin in the treatment group, while the control group was treated with simvastatin only. Both groups were treated for 4 weeks. After treatment, the changes of blood lipid, TCM symptom scores, KPS scores, tumor markers, liver and renal function indexes, myocardial enzymes were analyzed and compared. **Results** After 4 weeks treatment, the level of TG, TC, LDL-C, APo-B decreased in both groups($P<0.05$), and the treatment group was significantly lower

△通信作者, Corresponding author, E-mail: 343347751@qq.com

than the control group ($P < 0.05$). The scores of chest tightness, limb sleepiness, dizziness, limb numbness, palpitation and nausea in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The KPS scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in tumor markers, liver and kidney function indexes, myocardial enzymes before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of Baohe pill and simvastatin can improve dyslipidemia in patients with breast cancer assisted endocrine therapy. It can reduce blood lipid level of TG, TC, LDL-C, Apo-B, alleviate TCM syndromes and improve KPS scores. What's more, it do not affect the level of tumor markers, liver and kidney function and myocardial enzymes, which has the value of promotion.

Key words breast cancer; dyslipidemia; Baohe pill; endocrine therapy

乳腺癌是一种激素依赖型恶性肿瘤,其发病率占女性全身各种恶性肿瘤的 15%^[1],随着早期诊断与综合治疗的开展,乳腺癌成为治愈率最高、生存时间最长的恶性肿瘤之一。根据“健康中国 2030”规划,乳腺癌被列入慢性疾病管理范畴,其管理不仅局限于乳腺癌本身,其相关并发症或伴随疾病的治疗也逐渐受到重视^[2]。芳香化酶抑制剂是绝经后乳腺癌内分泌治疗的首选药物。有研究^[3]表明,对绝经后雌激素受体阳性的乳腺癌患者应用第三代芳香化酶抑制剂能显著提高患者生存率,降低复发转移风险。然而,这可能导致或伴发血脂异常,表现为 LDL-C、TC 明显升高,从而增加诱发心血管疾病的风险^[4-5]。中医认为,血脂异常多为痰浊、血瘀所致,多从脾、肝、肾论治,以健脾化痰疏肝理气或祛湿降浊化痰降脂、健脾益气活血化痰等治法为主。有研究^[6]显示,根据血脂异常的病机采用祛痰化痰法治疗能获良好疗效。刘师结合相关病机运用加减保和丸以化痰祛瘀,在治疗乳腺癌内分泌治疗相关性血脂异常方面积累了丰富的经验。本研究旨在进一步证实加减保和丸降血脂和改善临床症状的效果及安全性,为其临床推广提供参考与依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月—2019 年 8 月就诊于福建中医药大学附属第二人民医院乳腺外科的绝经后乳腺癌术后患者 81 例,根据随机数字表法将其分为治疗组 ($n=41$) 和对照组 ($n=40$)。入选患者年龄 42~77 岁,均采用来曲唑片(生产企业:Novartis Pharma Schweiz AG, Switzerland; 注册证号: H20140149)口服进行内分泌治疗,2.5 mg/次,1 次/d,且伴有血脂指标异常。治疗组平均年龄(54.24 ± 7.21)岁,平均身高(157.76 ± 7.03)cm,平均体重(59.96 ± 8.43)kg,平均 BMI(24.11 ± 3.32)kg/m²,肿瘤分期: I 期 6 例, II

期 24 例, III 期 11 例。对照组平均年龄(54.78 ± 7.49)岁,平均身高(156.58 ± 4.36)cm,平均体重(59.65 ± 8.54)kg,平均 BMI(24.33 ± 3.31)kg/m²,肿瘤分期: I 期 6 例, II 期 23 例, III 期 11 例。2 组患者年龄、身高、体重、BMI、肿瘤分期等一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准^[7]: ①符合乳腺癌病理学诊断标准; ②且符合绝经标准,年龄 < 80 岁; ③ KPS 评分 ≥ 60 分; ④血脂异常诊断符合《中国成人血脂异常防治指南》的相关标准; ⑤中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》和《血脂异常中西医结合诊疗专家共识》^[8]中痰瘀互结证候标准; ⑥自愿参加本研究,签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

排除标准: ①患有严重的急、慢性疾病,如急性心肌梗死、急性胰腺炎、脑卒中、高血压、糖尿病、心功能衰竭、甲状腺功能异常等,或有家族性血脂异常; ②对他汀类药物或加减保和丸过敏; ③语言、智力障碍或其他原因不能配合研究及随访; ④近 4 周内服用其他降脂药; ⑤合并其他恶性肿瘤,或肝、肾功能明显异常者。

1.3 治疗方法

所有患者均予饮食及生活方式指导,对照组给予辛伐他汀片(云鹏医药集团有限公司,国药准字 H20083593)口服,20 mg/次,1 次/d,晚餐后 1 h 顿服。在此基础上,治疗组给予加减保和丸治疗。方药组成如下:炒山楂 15 g,建神曲 20 g,法半夏、茯苓、陈皮、连翘、炒莱菔子、炒麦芽、决明子各 15 g,丹参 10 g,党参 15 g,牛膝 15 g,香附 10 g,炙甘草 3 g。每包药加水 500 mL,煎取 300 mL,由医院统一代煎、分包,每袋 150 mL。1 袋/次,2 次/d,饭后温服。2 组疗程均为 4 周。

1.4 观察指标与评价方法

治疗前 1 周内以及治疗结束后第 1 周内采集 2 组患者空腹外周静脉血,采用贝克曼全自动生化分析仪

(型号 AU5831)检测血脂、肝肾功能、心肌酶等指标,其中血脂指标包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A(Apo-A)、载脂蛋白 B(Apo-B);肝功能指标包括谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)、谷草转氨酶(AST)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总胆红素(TBIL);肾功能指标包括血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、血尿酸(BUA);心肌酶指标包括肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)。采用贝克曼全自动化学发光仪(型号 UniCel Dxi800)检测 2 组治疗前后肿瘤标志物 CA125、CA153、TK-1 水平。

对 2 组患者中医症状进行评分,包括胸闷、肢体困倦、头晕、肢麻沉重、心悸、恶心、形体肥胖等内容,无相应症状出现记 0 分,症状轻或偶尔出现记 1 分,症状时轻时重或间断出现记 2 分,症状显著或持续存在记 3 分。

采用 KPS 评分对 2 组患者生活质量进行评价,其中无症状和体征,生活不受影响记为 100 分;有轻微症状和体征,但能进行正常活动记为 90 分;有一些症状或体征,勉强进行正常活动记为 80 分;生活能自理,但不能维持正常生活和工作记为 70 分;生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助记为 60 分;常需要人照料记为 50 分;生活不能自理,需要特别照顾和帮助记为 40 分;生活严重不能自理记 30 分;病重、需住院进行积极的支持治疗记为 20 分;重危、临近死亡记为 10 分;死亡记为 0 分。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,计量资

料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血脂水平比较

治疗前,2 组血脂水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组 TG、TC、LDL-C、Apo-B 均较治疗前明显下降($P < 0.05$),且治疗组上述指标显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组中医症状评分比较

治疗后,治疗组胸闷、肢体困倦、头晕、肢麻沉重等评分较治疗前明显下降($P < 0.05$);对照组仅胸闷评分较前有所下降($P < 0.05$)。组间比较,治疗组胸闷、肢体困倦、头晕、肢麻沉重、心悸、恶心等症状评分显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组 KPS 评分及肿瘤标记物水平比较

治疗前,2 组 KPS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过 4 周的降血脂治疗,治疗组 KPS 评分有所增高($P < 0.05$),对照组 KPS 评分有所下降($P < 0.05$),且治疗组 KPS 评分显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。而 2 组肿瘤标志物差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组肝肾功能、心肌酶等指标比较

治疗后,2 组肝肾功能(ALT、GGT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、SCr、BUN、BUA)及心肌酶(CK、CK-MB)等指标均较治疗前无明显变化($P > 0.05$)。见表 5 及表 6。

表 1 2 组治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	Apo-A(mg/dL)	Apo-B(mg/dL)
对照组	40	治疗前	2.37±0.79	5.91±1.42	3.72±1.05	1.43±0.40	132.98±18.42	118.49±21.00
		治疗后	1.03±0.48*	4.89±1.14*	3.03±0.99*	1.46±0.30	125.06±24.33	95.12±20.04*
治疗组	41	治疗前	2.16±0.89	5.79±0.94	3.63±0.89	1.41±0.31	130.71±20.42	117.45±17.68
		治疗后	0.74±0.20*△	4.30±0.60*△	2.36±0.49*△	1.52±0.30	127.78±14.60	87.90±10.58*△

与 治 疗 前 比 较 * $P < 0.05$; 与 对 照 组 比 较 △ $P < 0.05$

表 2 2 组治疗前后中医症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	胸闷	肢体困倦	头晕	肢麻沉重	心悸	恶心	形体肥胖
对照组	40	治疗前	2.13±0.52	2.35±0.62	1.70±0.61	1.88±0.72	1.45±0.50	1.38±0.49	2.03±0.92
		治疗后	1.40±0.71*	2.15±0.53	1.70±0.60	1.78±0.62	1.25±0.67	0.88±0.69	0.70±0.76
治疗组	41	治疗前	2.12±0.51	2.32±0.61	1.66±0.53	1.78±0.69	1.44±0.50	1.46±0.51	2.00±0.95
		治疗后	0.56±0.55*△	1.10±0.70*△	1.12±0.64*△	1.20±0.68*△	0.71±0.51△	0.12±0.33△	0.78±0.79

与 治 疗 前 比 较 * $P < 0.05$; 与 对 照 组 比 较 △ $P < 0.05$

表 3 2 组治疗前后 KPS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	KPS 评分
对照组	40	治疗前	91.50±7.70
		治疗后	89.25±3.50*
治疗组	41	治疗前	91.71±7.71
		治疗后	98.05±4.59* [△]

与治疗前比较**P*<0.05;与对照组比较[△]*P*<0.05

表 4 2 组治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)	TK1(pM)
对照组	40	治疗前	9.85±7.38	10.54±4.59	0.51±0.63
		治疗后	12.63±7.72	7.62±3.77	0.80±0.81
治疗组	41	治疗前	10.20±9.19	10.99±6.39	0.47±0.57
		治疗后	9.86±4.62	8.85±3.78	0.53±0.53

表 5 2 组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	ALT(U/L)	GGT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	IBIL(μmol/L)
对照组	40	治疗前	18.98±9.54	20.98±8.56	21.04±7.25	9.89±3.83	1.78±1.16	8.12±3.21
		治疗后	19.85±10.88	19.40±8.02	20.11±8.36	10.56±4.84	1.89±1.63	8.72±3.66
治疗组	41	治疗前	20.59±8.65	22.33±7.94	22.18±6.83	8.79±3.02	1.42±0.98	7.37±3.00
		治疗后	21.13±9.65	21.48±9.40	22.87±8.13	12.45±19.40	1.72±1.27	7.84±2.76

表 6 2 组治疗前后肾功能及心肌酶等指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	BUA(μmol/L)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)
对照组	40	治疗前	56.14±9.77	4.65±1.32	297.08±65.29	87.55±41.66	16.67±18.12
		治疗后	58.55±7.69	4.35±1.10	287.73±59.57	80.68±36.51	13.67±4.35
治疗组	41	治疗前	56.63±7.54	4.62±1.14	301.48±62.85	82.17±49.34	16.75±13.52
		治疗后	55.76±8.63	4.70±1.08	301.78±76.08	78.85±33.70	13.49±4.60

3 讨论

动脉粥样硬化性心血管疾病是危害人类健康的首要疾病,血脂异常是促进其发生发展的核心危险因素。内分泌治疗作为乳腺癌全身治疗的主要手段,绝经后乳腺癌患者因生理和药物的双重作用,雌激素水平明显下降,罹患动脉粥样硬化性心血管疾病风险增加,因此接受内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者需要严格的血脂管理。血脂异常引起动脉粥样硬化性心血管疾病目前已成为乳腺癌患者死亡的重要原因^[9],对绝经后早期乳腺癌血脂异常的患者进行有效管理,可降低其死亡风险并改善长期生存质量^[10]。

乳腺癌属于中医学“乳岩”、“乳石痈”、“乳石”“石

奶”等范畴,其发病因素较多,有因先天禀赋不足,冲任失调致素体易发乳岩,这即从中医角度解释了乳腺癌的家族聚集性发病。另外,乳岩发病与肝脾、脾胃功能失调密切相关。肝为将军之官,主疏泄调畅气机;情志不舒,七情内伤,则使肝失疏泄,气机阻滞、气血运行不畅。脾为气血生化之源,土虚木乘或木旺乘土,肝脾不调,痰湿内蕴,气血不和,瘀血内生,导致乳络不通,结而成疾;或饮食失节,损伤脾胃,脾胃虚弱,健运失施,痰浊内生,血脉瘀滞,痰瘀互结,胶结于乳房而成乳岩^[11]。痰湿阻滞,上蒙清窍,致头晕不适;脾失健运,痰湿内生,阻滞气血运行,痰瘀互结郁于胸中则胸闷、心悸。脾胃虚弱,脾胃精气化生运转失施,湿浊内蕴,聚而成痰,导致形体肥胖,中焦受阻则感恶

心、食欲下降、纳差；脾主四肢肌肉，脾胃虚弱，痰浊阻滞，四肢失于濡养，则肢体困倦、肢麻沉重。痰随气周转，无处不及，变化多端，阻滞气机、脉道，以致瘀血内生。此时治疗宜化痰祛瘀，该法能调节肿瘤局部微循环，延长患者生存期，提高生活质量^[12]。

加减保和丸以山楂为君药，其味酸甘，性微温，健脾胃，促消化，为消肉食油腻、腥膻之积的要药，《本草纲目》言山楂可“化饮食，消肉积、瘕、痰饮、痞满吞酸，滞血痛胀”。故山楂可破滞化瘀，为克化之药。炒山楂化滞和胃、行气化痰、化浊降脂，其与神曲配伍消散肉食、酒食陈腐积滞。神曲、莱菔子、决明子、丹参共为臣药，化水谷宿食，除痰逆，散癥结，消食健脾，下气化痰，润肠通便，降脂明目。丹参可活血祛瘀，通经止痛。佐药为半夏、陈皮、党参、茯苓、牛膝、香附、麦芽；内含二陈汤，其为燥湿化痰、理气和中之要剂，其中陈皮味苦辛，性温，理气行滞，又能燥湿化痰；半夏辛温，燥湿化痰，降逆止呕，调胃和中，消痞散结；《世补斋医书》言茯苓为治痰主药，益气健脾渗湿，使“湿无所聚，痰无所生”；党参助化痰之力，扶中健脾以杜生痰之源；牛膝补肝益肾、强壮筋骨、通经络、活血祛瘀；香附疏肝解郁，调经止痛，理气宽中；麦芽行气消食，健脾开胃。连翘升发舒展，泻火以清痰瘀蕴积之热并散结；炙甘草健脾益气和中，以调诸药。众药相伍，使痰湿得化，胃气得和，瘀滞得散。加减保和丸能提升脾胃元气，调理脾胃功能，益气健脾以利痰湿、理气化痰以散瘀滞，进而改善痰瘀互结的病理状态，使中焦运化正常，精微物质布散有序。本研究结果发现辛伐他汀联用加减保和丸能纠正脂质代谢紊乱，更好地改善 TG、TC、LDL-C、Apo-B 水平。这与采用保和丸加减联合西药辛伐他汀治疗高脂血症的研究结果相一致^[13-14]。联合加减保和丸健脾化痰散瘀治疗能够更好地改善患者胸闷、肢体困倦、头晕、肢麻沉重、心悸、恶心等症状，这与罗蕾蕾等^[15]研究相似。KPS 评分能反应癌症患者是否具有独立维持正常生活和工作的能力。KPS 评分越高提示健康状况越好，治疗的耐受性越好，预期寿命越长。本研究结果显示，西药联合加减保和丸治疗能够改善患者的生活功能状态，且对肿瘤标志物、肝肾功能及心肌酶水平无明显影响。

综上所述，加减保和丸联合辛伐他汀是乳腺癌内分泌治疗相关性血脂异常降脂治疗的有效新方案，其能更好地降低 TG、TC、LDL-C、Apo-B 水平，改善中医症状，提高生活质量，同时不影响肿瘤标记物水平，

且在肝肾功能、心肌酶等安全性指标方面影响较少。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 马飞, 徐兵河, 邵志敏, 等. 乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 29-41.
- [3] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial [J]. Lancet, 2002, 359(9324): 2131-2139.
- [4] 叶敏欢, 邓琦. 阿那曲唑辅助治疗对绝经后乳腺癌患者血脂代谢的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(2): 308-310, 319.
- [5] 张华, 俞蕴利, 朱亮. 阿那曲唑对绝经后乳腺癌患者血清脂联素和瘦素水平的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(13): 1779-1781.
- [6] 赵珊珊. 浅谈中医祛痰化瘀法治疗血脂异常[J]. 中国医药指南, 2017, 15(10): 205-206.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- [8] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会动脉粥样硬化与血脂异常专业组. 血脂异常中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 262-269.
- [9] Tu H, Wen CP, Tsai SP, et al. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study[J]. BMJ, 2018, 360: k134.
- [10] 中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理血脂异常管理共识专家组. 绝经后早期乳腺癌患者血脂异常管理的中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(1): 72-77.
- [11] 张欣萌, 郝云, 吴红彦, 等. 基于妇人杂病视角探究乳腺癌病机治则[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 182-185.
- [12] 王琦苑, 秦丹梅, 李金彩, 等. 从“内风”探讨中医对恶性肿瘤转移的认识[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(5): 273-274.
- [13] 寇菊. 保和丸加减结合西医治疗高脂血症的临床效果分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(15): 200-201.
- [14] 钟燕华, 邓丽珍, 胡记妹. 保和丸加减结合西医治疗高脂血症疗效观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(27): 94-95.
- [15] 罗蕾蕾, 邵建国, 孙源源. 逍遥丸联合保和丸治疗非酒精性脂肪肝病 52 例[J]. 江西中医药, 2014, 45(10): 48-50.

(收稿日期: 2020-07-15)