

# 中医药治疗 Luminal 型乳腺癌的特色探析

胡萌萌, 卞卫和 (南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

**摘要:**现代医学认为乳腺癌是一个慢性全身性疾病,其中 Luminal 型乳腺癌占乳腺癌总数的 50% 以上,该类患者在接受规范内分泌治疗的同时又面临着不良反应多、依从性差、易产生耐药及远期复发转移等几大难点,针对这些难点,可以通过中医药对其进行干预治疗,且有众多的临床研究和实验研究结果均证明了中医药在防治内分泌治疗的不良反应、改善药物耐药、提高患者依从性及降低远期复发转移风险多个方面有显著疗效。

**关键词:**乳腺癌;中医药;辨证论治;内分泌治疗;治疗难点

中图分类号:R242 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2019)04-0477-04

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0477

引文格式:胡萌萌,卞卫和.中医药治疗 Luminal 型乳腺癌的特色探析[J].南京中医药大学学报,2019,35(4):477-480.

## Discussion on the Features of Traditional Chinese Medicine Treating Luminal Type Breast Cancer

HU Meng-meng, BIAN Wei-he

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

**ABSTRACT:** Modern medicine considers breast cancer to be a chronic systemic disease, of which luminal type breast cancer accounts for over 50% of the total cases of breast cancer. While given standardized endocrine therapy, patients with this kind of disease suffered from major side effects such as adverse reactions, poor compliance, tending to drug resistance and long-term recurrence and metastasis. In response to these difficulties, it can be intervened and treated by traditional Chinese medicine. Numerous clinical studies and experimental research results have shown that traditional Chinese medicine has significant effects on the prevention of multiple adverse reactions caused by endocrine therapy, including improving drug resistance, enhancing patients' compliance and reducing long-term recurrence and metastasis risk.

**KEY WORDS:** breast cancer; traditional Chinese medicine; syndrome differentiation and treatment; endocrine therapy; treatment difficulties

St. Gallen 国际乳腺癌会议<sup>[1]</sup>及《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》<sup>[2]</sup>均将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Her2 过表达型、基底细胞样型(即三阴性)4 个亚型。近年来几例关于乳腺癌分子分型分布的调查结果提示 Luminal 型乳腺癌占所有乳腺癌患者的 50% 以上<sup>[3-4]</sup>,且各乳腺癌诊治指南均指出内分泌治疗是 Luminal 型乳腺癌的金标准。而然,Luminal 型乳腺癌在接受规范化内分泌治疗的同时又面临着一系列的难点,如毒副反应大、多发耐药、远期复发转移等,为此,众多中医药学者进行了相应的研究与干预,取得了较好的疗效。

### 1 Luminal 型乳腺癌的治疗难点

#### 1.1 内分泌治疗不良反应多,依从性差

目前临床上常用的一线内分泌治疗药物有抗雌

激素类如他莫昔芬(TAM)、托瑞米芬(TOR),芳香化酶抑制剂(AIs)等。然而,随着乳腺癌内分泌治疗药物的普遍使用,其不良反应也不断呈现出来,如服用 TAM 常常会导致乳腺癌患者出现潮热汗出、烦躁、失眠、抑郁等类围绝经期综合征和月经不调、外阴瘙痒、阴道异常出血、子宫内膜增厚等妇科疾病症状;服用 AIs 则会加速患者的骨丢失,出现骨质疏松,还会导致机体脂肪代谢异常,出现一系列心血管事件等。而这一系列不良反应的出现严重降低了患者的生存质量,又会直接导致患者的治疗依从性下降。Henry<sup>[5]</sup>等人随访发现 32.6% 的患者因为不良反应而停止 AIs 治疗,其中肌肉骨骼症状是治疗停止的主要原因。可见内分泌治疗毒副反应多、依从性差是 Luminal 型乳腺癌面临的一大难点。Wu-

收稿日期:2019-01-04

基金项目:国家自然科学基金(81473676)

第一作者:胡萌萌,女,住院医师,E-mail:442046887@qq.com

通信作者:卞卫和,女,主任医师,主要从事乳腺癌中西医结合临床治疗的研究,E-mail:bweihe@163.com

laningsih 等人<sup>[6]</sup>随访了 4 645 名接受内分泌治疗的乳腺癌,在 5 年的随访期间,977 名女性变得非依从性。Barron 等人<sup>[7]</sup>报道了 2 816 名女性在 TAM 治疗期间,治疗 1 年后有 22.1% 的患者中断服药,随访至 3.5 年时,该数值增至 35.2%。而对辅助内分泌治疗依从性差的患者,其发生乳腺癌相关性死亡的风险也会增加<sup>[8]</sup>。所以,防治内分泌治疗的不良反应,提高患者的依从性是降低乳腺癌死亡率的重要策略。

### 1.2 内分泌药物多发性耐药

有文献报道显示,在经过 TAM 等内分泌治疗后有 30%~40% 的患者会出现耐药并发生复发转移<sup>[9]</sup>;在晚期激素受体阳性的乳腺癌患者中,也仅有 20%~40% 患者对一线内分泌治疗方案有效,并且在这些治疗有效的患者中,仍有约 50% 的患者在治疗 8~14 个月后因内分泌治疗耐药而发生复发及转移<sup>[10]</sup>。可见,内分泌治疗耐药则是乳腺癌治疗过程中的另一大难点。内分泌治疗耐药可分为原发性耐药和继发性耐药,目前研究发现其耐药性的产生可能由肿瘤微环境的改变、生长因子受体通路扩增、雌激素受体(ER)表达减少或消失、细胞周期的异常、RNA 的异常调控等多种因素导致<sup>[11-12]</sup>。与此同时,如何逆转内分泌治疗耐药成为了当今医学研究的热点,如 PI3K/Akt/mTOR 通路及抑制剂、细胞周期通路及 CDK4/6 抑制剂、EGFR/HER2/FGFR/IGF-1R 等受体抑制剂等相关研究。

### 1.3 远期复发转移

在内分泌治疗结束后 1 年以上出现复发转移者即为远期复发转移。有数据显示,Luminal 型乳腺癌在经过规范治疗后约 50% 复发与 66% 死亡事件发生在治疗后 5~15 年<sup>[13]</sup>;早期乳腺癌试验协作组(EBCTCG)发现,接受 TAM 治疗 5 年,患者乳腺癌复发率为 15%,随访 15 年中,有 33.2% 的患者出现复发<sup>[14]</sup>。这就成了乳腺癌内分泌治疗的又一大难点——远期复发转移。为此,临床上做了众多关于延长内分泌治疗的研究以降低远期复发转移,如 ATTOM、ATLAS、MA.17、NASBPB-42、DATA、I-DEAL 等试验均从不同方面证明了 5 年内分泌治疗后继续延长治疗时间的有效性。因此,专家们提出对于有较高远期复发转移风险、内分泌治疗敏感、预期疗效获益远远大于毒副反应的 Luminal 型乳腺癌患者可以延长内分泌治疗的时间以改善无进展生存期。

## 2 Luminal 型乳腺癌的中医药干预

针对 Luminal 型乳腺癌的治疗难点,中医药学者也纷纷做了相应的实验和临床研究以降低乳腺癌患者的内分泌药物治疗的不良反应、提高治疗依从性、逆转药物耐药、延长无病生存期等。

### 2.1 防治内分泌治疗的不良反应

内分泌治疗的不良反应是导致 Luminal 型乳腺癌患者依从性下降的主要原因,所以防治内分泌治疗的不良反应是提高患者治疗依从性的主要手段,也是提高患者生存质量的主要措施。

TAM 的副反应主要是类围绝经期综合征,如潮热、汗出、烦躁、抑郁、心悸、失眠、头昏、头晕等,卞卫和教授<sup>[15]</sup>分析认为此为肾虚为本,肝郁为因,肝郁气滞,郁而化火,最终导致机体阴阳失调、气机逆乱、脏腑功能紊乱。自拟疏肝调阴阳方(仙茅 10 g,淫羊藿 10 g,黄柏 10 g,知母 10 g,柴胡 10 g,郁金 10 g,酸枣仁 10 g)以调理阴阳为主,兼顾心、肝、肾,气血同治,可显著改善 TAM 引起的不适症状,提高患者的生活质量,临床疗效显著。王旺胜教授<sup>[16]</sup>采用益肾沉潜方(生地 10 g,知母 10 g,仙茅 10 g,仙灵脾 10 g,巴戟天 10 g,当归 10 g,生白芍 10 g,龙骨 10 g,黄柏 10 g,茯苓 10 g,炒白术 10 g,桑寄生 10 g,枸杞子 10 g,煅牡蛎(先煎)30 g,碧桃干 30 g,麻黄根 15 g,山慈菇 15 g,漏芦 20 g,炙甘草 6 g)配合 TAM 治疗乳腺癌,可有效缓解 TAM 引起的内分泌综合征症状,提高患者治疗依从性,且不会影响 TAM 抑制雌激素的作用。此外,郭鹏<sup>[17]</sup>用凉血疏肝方(紫草 30 g,柴胡 10 g,白芍 15 g,当归 9 g,赤芍 15 g,人参 15 g,白术 10 g)治疗服用 TAM 的乳腺癌患者,结果提示该方可有效改善 TAM 导致的子宫内膜增厚程度及中医临床症状,提高患者的生活质量。

AI 的毒副反应主要是骨关节疼痛、骨丢失,进而发展为骨质疏松,殷玉莲等人<sup>[18]</sup>认为 AI 导致的骨代谢异常与肾、脾、肝三脏密切相关,治疗上应以补肾、健脾、疏肝为主,并针对乳腺癌患者术后体虚、肾虚的特点,应尤重于补肾,拟补肾壮骨方(仙灵脾 15 g,骨碎补 15 g,补骨脂 15 g,菟丝子 15 g,怀牛膝 30 g)以补益肾中阴阳,并引药入经以补肾强骨,可增强患者腰椎及股骨骨矿物质密度(BMD),提高 I 型前胶原氨基末端肽(P1NP)水平和降低  $\beta$ -I 型胶原羧基末端肽交联( $\beta$ -CTX)水平,从而有效防治乳腺癌芳香化酶抑制剂相关骨丢失(AIBL)。李元青教授<sup>[19]</sup>用舒肝健骨方颗粒剂(醋柴胡、丹皮、茯苓、续

断、生牡蛎等,每袋 6 g,每日 2 次)配合 AIs 治疗乳腺癌,亦显著提高了患者的腰椎及股骨颈 BMD,改善骨代谢异常,减轻患者骨丢失。吕晓凯<sup>[20]</sup>用补肾活血方(淫羊藿 15 g,川续断 15 g,补骨脂 15 g,桑寄生 30 g,女贞子 15 g,旱墨莲 15 g,鸡血藤 30 g,当归 10 g,白术 15 g)治疗乳腺癌芳香化酶抑制剂所致骨丢失,结果提示该方可以显著改善患者的 BMD,提高血清骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)水平及降低血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP5b)水平,从而减轻 AIs 内分泌治疗患者的骨丢失。此外,服用 AIs 患者亦常出现血脂异常、心血管疾病风险增加的情况,张晓晴<sup>[21]</sup>认为乳腺癌术后服用 AIs 易出现肝肾阴虚,因虚致实,导致体内蓄积过多膏脂,从而主张以益肾固本、疏肝解郁及健脾化痰为主,使患者在服用阿托伐他汀钙片的基础上加用杞菊地黄丸加减,结果显示不仅明显降低了患者血脂水平,还显著改善了患者的不适症状;王志超<sup>[22]</sup>认为乳腺癌患者多情志久郁、血滞湿停,进而引起气滞血瘀、浊气内蕴,治疗上以活血降浊为主,在服用阿托伐他汀钙片的基础上加用活血降浊汤(红花 3 g,紫草 8 g,白芍 10 g,杜仲 10 g,当归 15 g,茵陈 15 g,茯苓 15 g,败酱草 15 g)加减,结果提示可显著改善服用来曲唑患者的临床症状与血脂水平,降低了心血管疾病的发生率。

## 2.2 逆转内分泌治疗耐药

对乳腺癌内分泌治疗多药耐药的干预,众多体外实验研究证实了中医药的有效性。陈绪<sup>[23]</sup>认为乳腺癌患者往往处于氧化应激状态,体内会产生过多的活性氧自由基(ROS),使机体氧化与抗氧化作用失衡,倾向于氧化,进而产生大量氧化中间产物,引起组织损伤,导致慢性炎症,其通过激活炎症通路如 P38/MAPK、PI3K/Akt 等从而促进肿瘤细胞产生、细胞增殖、血管新生及肿瘤细胞转移,进而认为 PI3K-Akt-mTOR 信号通路和 ROS 关系密切且与他莫昔芬耐药有关。该学者使用三黄煎剂(黄芪、姜黄、制大黄)干预 MCF-7 他莫昔芬耐药(MCF-7/TAMR)细胞株,结果发现,三黄煎剂不仅可以抑制 MCF-7/TAMR 细胞增殖,降低其 ROS 水平,同时还能下调 MCF-7/TAMR 细胞的 Bcl-2 活性,上调 Bax/Bak,进而促使 MCF-7/TAMR 细胞产生凋亡,起到逆转 TAM 耐药的作用。陆清<sup>[24]</sup>取对照组、TAM 组、中药组、TAM+中药组 4 组卵巢去势后雌性 SD 大鼠的血清,分别作用于乳腺癌 TAM 耐药细胞株(MCF-7/TAMR),通过对比研究,发现随

着培养时间的延长,乳癌术后方逐渐发挥拮抗 TAM 耐药作用,且与 TAM 联用更能抑制 MCF-7/TAMR 细胞的生长,从而拮抗乳腺癌 TAM 耐药的发生。

## 2.3 延长无病生存期

高复发风险乳腺癌、规范治疗依从性差、内分泌治疗多药耐药等均是导致乳腺癌复发、转移的主要因素,除此之外,仍有部分 Luminal 型乳腺癌在接受规范治疗后出现远期复发转移。因此,在防治内分泌治疗不良反应,提高患者依从性,逆转药物耐药后,治疗的最终目的就是降低患者的远期复发转移,并延长乳腺癌患者的无病生存期。

张俊杰<sup>[25]</sup>给服用来曲唑片的乳腺癌患者联合使用益气温阳方治疗(黄芪 45 g,干姜 9 g,桂枝 9 g,党参 15 g,白术 15 g,补骨脂 15 g,浙贝母 12 g,法半夏 9 g,陈皮 12 g,茯苓 12 g,甘草 9 g),观察治疗 6 个月后患者的生活质量及不良反应情况,并予长期随访观察无病生存期,结果显示中药组无病生存期明显长于未服用中药组,并可以减少患者内分泌治疗的不良反应,提高生活质量。周雍明教授<sup>[26]</sup>对内分泌治疗患者配合使用中药益气温阳加减方(黄芪 45 g,桂枝 9 g,干姜 9 g,法半夏 9 g,甘草 9 g,党参 15 g,白术 15 g,补骨脂 15 g,浙贝母 12 g,陈皮 12 g,茯苓 12 g),通过随访发现益气温阳加减方可延长乳腺癌内分泌治疗患者的无病生存期,改善患者生活质量。张剑辉教授<sup>[27]</sup>采用健脾益肾颗粒配合来曲唑治疗 Luminal 型乳腺癌,随访 5 年,患者的无病生存率较未服用健脾益肾颗粒者高,且显著减少了内分泌治疗的不良反应,改善了患者的生活质量。

## 3 总结与展望

现代医学认为乳腺癌是一个慢性全身性疾病,为提高乳腺癌患者的生存率和生活质量,应为每一位患者制定全程管理治疗策略,该策略与中医理论有异曲同工之妙。早在 2006 年林毅教授就提出“乳腺癌分期辨证规范化是一个中医乳房病学与时俱进的重要课题”<sup>[28]</sup>,并根据可手术乳腺癌的不同治疗阶段将其分为围手术期、围化疗期、围放疗期及巩固期 4 期进行辨证论治<sup>[29]</sup>,为众多学者所学习并支持,使中医药治疗贯穿于乳腺癌治疗的整个过程,以促进术后恢复、提高辅助治疗疗效,并减少治疗并发症的发生。

Luminal 型乳腺癌占有所有乳腺癌的 50% 以上,该类乳腺癌患者在接受规范内分泌治疗的同时又面

临着不良反应多、依从性差、易产生耐药及远期复发转移等几大难点。针对这些难点,我们也可以通过中医药对其进行干预治疗,且有众多临床研究和实验研究结果显示中医药在防治内分泌治疗的不良反应、改善药物耐药、提高患者依从性、降低复发转移风险及延长无病生存期等多个方面均有显著疗效。但是,Luminal 型乳腺癌总生存期长、复发期远,需中医药干预时间亦较长,而目前现有的文献资料显示所做的工作尚比较粗浅,样本量小,随访时间较短,所以如何将中医药贯穿于乳腺癌治疗的全程管理、使获益最大化,对此我们还有许多工作可以做。

#### 参考文献:

- [1] 张少华,江泽飞.2011 年 St.Gallen 国际乳腺癌治疗专家共识相关问题解读[J].中国实用外科杂志,2011,31(10):918-919.
- [2] 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.
- [3] 柏尚柱.乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(41):253-256.
- [4] IHEMELANDU CU,LEFFALL LD,DEWITTY RL,et al.Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival[J].J Surg Res,2007,143(1):109-118.
- [5] HENRY NL, AZZOUZ F, DESTA Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012,30(9):936-942.
- [6] WULANINGSIH W, GARMO H, AHLGREN J, et al. Determinants of non-adherence to adjuvant endocrine treatment in women with breast cancer: the role of comorbidity[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018,172(1):167-177.
- [7] BARRON TI, CONNOLLY R, BENNETT K, et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists[J]. Cancer, 2007,109(5):832-839.
- [8] MCCOWAN C, SHEARER J, DONNAN PT, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer[J]. Brit J Cancer, 2008,99(11):1763-1768.
- [9] MURSGROVE EA, SUTHERLAND RL. Biological determinants of resistance in breast cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2009,9(9):631-643.
- [10] JOHNSTON SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010,16(7):1979-1987.
- [11] 尹碧蓉,罗泊涛,陆元志.乳腺癌内分泌治疗耐药机制的研究进展[J].重庆医学,2017,46(31):4429-4432.
- [12] 贾岩,佟仲生.乳腺癌内分泌治疗耐药机制的研究进展[J].中国肿瘤临床,2019,46(4):204-207.
- [13] COLLEONI M, SUN Z, PRICE KN, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: Results from the international breast cancer study group trials I to V[J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2016,34(9):927-935.
- [14] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005,365(9472):1687-1717.
- [15] 卞卫和,李琳,张晓清,等.疏肝调阴方改善乳腺癌术后他莫昔芬不适症状群与提高生活质量的临床研究[J].南京中医药大学学报,2013,29(6):529-531.
- [16] 王旺胜,尤建良,薛青.益肾沉潜方治疗乳腺癌内分泌期他莫昔芬副作用疗效观察[J].山西中医,2017,33(7):23-25.
- [17] 郭鹏,江淑滢,朱为康.凉血疏肝方改善他莫昔芬致乳腺癌患者子宫内膜增厚的临床研究[J].现代医药卫生,2018,34(3):401-403.
- [18] 殷玉莲,张卫红,周悦,等.补肾壮骨方防治芳香化酶抑制剂引起的骨代谢异常的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(9):1195-1200.
- [19] 李元青,孙红,薛冬,等.舒肝健骨方防治芳香化酶抑制剂内分泌治疗相关骨丢失的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2014,34(9):1064-1068.
- [20] 吕晓皓,王蓓,叶荆.补肾活血方治疗乳腺癌芳香化酶抑制剂所致骨丢失疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2014,24(8):684-685.
- [21] 张晓清,任晓梅,卞卫和,等.杞菊地黄丸加减治疗早期乳腺癌术后服用芳香化酶抑制剂致高血脂症的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2018,27(35):3912-3915.
- [22] 王志超,鲍双振,杨进强,等.阿托伐他汀联合活血降浊汤对绝经后乳腺癌内分泌治疗患者血脂、心血管事件及骨密度的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(8):826-829,835.
- [23] 陈绪,许岩磊,应语,等.三黄煎剂降低 ROS 促进乳腺癌他莫昔芬耐药细胞凋亡的实验研究[J].吉林中医药,2016,36(5):504-509.
- [24] 陆清,薛晓红.“乳腺癌术后方”拮抗乳腺癌三苯氧胺治疗耐药的体外实验研究[J].江苏中医药,2018,50(1):79-82.
- [25] 张俊杰.益气温阳方对乳腺癌内分泌治疗患者无病生存期及生活质量的影响[J].社区医学杂志,2015,13(13):48-50.
- [26] 周雍明,崔峰,李军.中药方对乳腺癌内分泌治疗患者生命质量影响的临床研究[J].世界中医药,2018,13(5):1131-1133.
- [27] 张剑辉,杨婧,刘颖,等.健脾益肾颗粒对乳腺癌内分泌治疗患者无病生存期及生活质量的影响[J].中医药导报,2016,22(11):33-34,39.
- [28] 林毅,陈前军,刘鹏熙.乳腺癌分期辨证规范化——一个中医乳房病学与时俱进的重要课题[J].中西医结合学报,2006,4(5):447-450.
- [29] 陈前军,司徒红林,官卓娅,林毅教授“分期辨证”治疗可手术乳腺癌经验[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(4):11-13.

(编辑:叶亮)