●论著●

育肾养血抑瘤方结合 GnRH-a 对早期乳腺癌妇女化疗后卵巢功能保护的临床疗效分析

顾青　潘晓林

（上海市宝山区中西医结合医院妇产科　上海 201900）

摘要：目的：评价育肾养血抑瘤方结合 GnRH-a 对早期乳腺癌妇女化疗后卵巢功能保护的临床疗效。方法：选择 2012 年 1 月~2014 年 6 月我院乳腺外科就诊的Ⅰ期、Ⅱ期乳腺癌妇女 90 例，随机分为三组，每组 30 例。A 组为对照组。B 组为西药治疗组，在开始化疗前 7~10 d 皮下注射 0.1 mg 醋酸曲普瑞林注射液，隔日注射 1 次，连续 3 次，后每周 1 次，直至化疗结束。C 组为中西医结合治疗组，在 B 组治疗基础上，在开始化疗的同时进行中药（育肾养血抑瘤方）的介入治疗。结果：三组化疗后引起的月经变化有明显差异性（$P<0.05$）。C 组化疗后出现闭经时间长于 A 组和 B 组（$P<0.01$）。C 组的月经恢复时间短于 A 组和 B 组（$P<0.05$）。三组化疗后引起的更年期症状有明显相关性（$P<0.05$）。结论：育肾养血抑瘤方结合 GnRH-a 对早期乳腺癌妇女化疗后卵巢功能进行了保护，可延长化疗引起闭经的出现时间，最快地恢复化疗引起的闭经，同时提高药物使用的安全性。

关键词：乳腺癌；卵巢功能；育肾养血抑瘤方；GnRH-a

The Clinical Analysis of Yushenyangxueyiliu Decoction Combined with GnRH-a in Ovarian Function Protection for Women with Early Stage Breast Cancer After Chemotherapy

Gu Qing,Pan Xiao-lin

(Department of Obstetrics and Gynecology, Traditional Chinese and Western Medicine Hospital in Baoshan District, Shanghai201900)

Abstract: Objective: To evaluate the clinical curative effect of Yushenyangxueyiliu decoction combined with GnRH-a for ovarian function protection for women with early stage breast cancer after chemotherapy. Methods: 90 Patients with early stage breast cancer from January 2012 to June 2014 were randomly divided into 3 groups in our hospital, 30 cases in each group. Group A was the control group. Group B was treated by the western medicine GnRH-a. Group C was treated by traditional chinese and western medicine. Results: Menstruation changes in three groups had significant difference ($P<0.05$). The amenorrhea time induced by chemotherapy in group C was longer than those of group A and group B ($P<0.01$). The menstrual recovery time in group C was shorter than those of group A and group B ($P<0.05$). There were significant correlations between three groups in the symptoms of menopause caused by chemotherapy ($P<0.05$). Conclusions: Yushenyangxueyiliu decoction combined with GnRH-a can protect ovarian function in women with early stage breast cancer after chemotherapy, prolong the amenorrhea occurrence time induced by chemotherapy, the fastest recovery of chemotherapy induced amenorrhea, and improve the safety of drug use.

Key words: Breast cancer; Ovarian function; Yushenyangxueyiliu decoction; GnRH-a

中图分类号：R737.9　　**文献标识码**：B　　doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.05.001

性腺毒性是化疗常见的远期并发症，许多女性患者癌症治疗后又遭受化疗的性腺毒性所带来的一系列卵巢功能衰竭的症状：潮热、失眠、闭经、性欲下降、骨质疏松、不孕不育、自卑等，严重影响患者的生活质量[1]。虽然早期乳腺癌患者 90%可以生存，但据统计，化疗损伤性的卵巢早衰（chemotherapy-induced ovarian failure，CIOF）的发生率在 50%以上，这严重影响了广大育龄期乳腺癌妇女的生存质量。目前化疗期间应用于保护卵巢功能的药物主要有口服避孕药物（OCs）、促性腺激素释放激动剂（GnRH-a）、孕激素和细胞凋亡抑制剂。中医博大精深，本研究希望为早期乳腺癌患者提供新的卵巢保护方法。现报道如下：

1　资料与方法

1.1　研究对象　选择 2012 年 1 月 ~2014 年 6 月来我院乳腺外科就诊的Ⅰ期、Ⅱ期乳腺癌妇女 90 例，年龄 18~50 岁，有规律月经，化疗前 3 个月未服激素类药物，肿瘤治疗过程中未进行过放疗，无其他内分泌疾病、严重肝肾疾病者。将患者随机分为三组，每组 30 例：A 组为对照组，B 组为西药治疗组，C 组为中西医结合治疗组。三组患者年龄、病情比较，无统计学差异，具有可比性。

1.2　诊断标准　根据 2002 年 AJCC 乳腺癌的分期标准：0 期：TisN0M0，Ⅰ期：T1N0M0，ⅡA 期：T0~1N1M0、T2N0M0，ⅡB 期：T2N1M0、T3N0M0，ⅢA 期：T0~3N2M0、T3N1M0，ⅢB 期：T4N0~2M0，ⅢC 期：任何 TN3M0，Ⅳ期：任何 T 任何 NM1。

1.3　治疗方法　A 组为对照组。B 组为西药治疗组，在开始化疗前 7~10 d 皮下注射 0.1 mg 醋酸曲

普瑞林注射液(国药准字 H20058648),隔日注射 1 次,连续 3 次,后每周 1 次,直至化疗结束。C 组为中西医结合治疗组,在 B 组治疗基础上,在开始化疗的同时进行中药(育肾养血抑瘤方)的介入治疗。药物组成:肉苁蓉 9 g、菟丝子 12 g、大熟地 9 g、全当归 9 g、紫丹参 20 g、半枝莲 15 g、白花蛇舌草 15 g。若纳呆食少,酌加山药 15 g、鸡内金 12 g;若肢倦神疲,酌加党参 15 g、黄芪 15 g;若潮热盗汗,酌加青蒿 10 g、鳖甲 10 g、地骨皮 15 g;若心烦不寐,酌加柏子仁 10 g、丹参 15 g、珍珠母 30 g。

1.4 观察指标

1.4.1 月经情况、更年期症状观察 从化疗前开始记录患者的月经情况,随访至化疗结束后 6 个月,记录停经日期或月经量的变化。其中月经分 3 种情况:月经规则:月经周期 21~35 d;月经不规则:月经周期完全无规律或周期 <21 d 或 >35 d;闭经:持续 50 d 以上不来月经者。更年期症状分四组:血管舒缩功能异常(潮热出汗、心慌、头晕等);精神神经系统(失眠烦躁、抑郁、紧张、激动等);泌尿生殖道萎缩症状(性交干痛、尿失禁、尿频、尿痛、缺乏性欲等);躯体症状(感觉麻木、疲倦乏力、肌肉关节痛等)。只要患者出现其中一组或多组即认为出现了更年期症状。

1.4.2 性激素水平监测 在患者化疗开始前、化疗中(停经期间或者月经出现不规则时)、化疗结束后 6 个月抽取前臂静脉血 2 ml,测定 E_2(雌二醇)、LH(黄体生成素)、FSH(促卵泡激素)、T(睾酮)、PRL(催乳素)、P(孕酮)的含量。停经期间取血时间为停经 50~70 d,月经规则取血时间为月经周期的第 3 天。

1.4.3 卵巢体积(V)测量方法 检测时间:月经规则患者于卵泡早期,月经不规则或闭经患者则任一天。检测方法:经阴道(有性交史者)或腹部(无性交史者)测量双卵巢的长径(d1)、横径(d2)和厚径(d3),V=d1× d2× d3× 0.52,能检测到双卵巢者取两者的平均值,只能检测到一侧卵巢者取该侧卵巢体积作为患者的卵巢体积。

1.4.4 不良反应及副作用的监测 醋酸曲普瑞林注射液可能引起的副作用包括热潮红,阴道干涸、轻微过敏症状(发烧、发痒、出疹、过敏反应)、出血斑及由于雌激素的血浓度降低至绝经后的水平所可能引起的轻微小梁骨基质流失。

1.4.5 中医证候 舌象、脉象每 2 周观察记录 1 次。

1.4.6 安全性评估 肝功能、血脂、体重等变化情况,用药中的不适症状。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS12.0 统计软件进行处理。率的比较采用 χ^2 检验,均值的比较采用 t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 化疗后引起月经变化的关系比较 经 χ^2 检验,三组化疗后引起的月经变化有明显差异性(P<0.05)。见表 1。

表 1 化疗后引起月经变化的关系比较[例(%)]

组别	n	月经规则	月经不规则	闭经
A 组	30	2(6.67)	20(66.67)	8(26.67)
B 组	30	8(26.67)	17(56.67)	5(16.67)
C 组	30	15(50.00)	12(40.00)	3(10.00)

2.2 化疗后出现闭经时间比较 A 组化疗后出现闭经时间平均为(2.76± 0.45)个月,B 组化疗后出现闭经时间平均为(5.34± 0.82)个月,C 组化疗后出现闭经时间平均为(8.15± 0.56)个月。A 组与 B 组间经 t 检验,t=7.413,P<0.01,差异有统计学意义。B 组与 C 组间经 t 检验,t=5.138,P<0.01,差异有统计学意义。A 组与 C 组间经 t 检验,t=16.74,P<0.01,差异有统计学意义。C 组化疗后出现闭经时间长于 A 组和 B 组(P<0.01)。

2.3 闭经后月经恢复时间比较 A 组患者化疗后有 8 例出现闭经:1 例在 6 个月内恢复月经,1 例在 7~11 个月恢复月经,6 例在 12 个月后恢复月经。B 组患者化疗后有 5 例出现闭经:1 例在 6 个月内恢复月经,3 例在 7~11 个月恢复月经,1 例在 12 个月后恢复月经。C 组患者化疗后有 3 例出现闭经:2 例在 6 个月内恢复月经,1 例在 7~11 个月恢复月经。经 χ^2 检验,三组化疗闭经后月经恢复时间有明显差异性(P<0.05),C 组月经恢复时间短于 A 组和 B 组(P<0.05)。

2.4 化疗后出现更年期症状比较 经 χ^2 检验,三组化疗后引起的更年期症状有明显差异性(P<0.05)。见表 2。

表 2 化疗后出现更年期症状比较(例)

组别	n	出现更年期症状	未出现更年期症状
A 组	30	18	12
B 组	30	11	19
C 组	30	5	25

2.5 化疗后 FSH、LH、E_2、PRL、T 比较 三组比较 FSH、LH、E_2 有明显差异性(P<0.05),PRL、T 无明显差异性(P>0.05)。见表 3。

表 3 化疗后 FSH、LH、E_2、PRL、T 比较

组别	LH(mIU/L)	FSH(mIU/L)	E_2(ng/ml)	PRL(ng/ml)	T(ng/ml)
A 组	34.83± 40.37	58.33± 56.87	18.53± 19.62	6.19± 3.75	0.62± 0.78
B 组	20.36± 12.41	35.48± 12.33	32.36± 14.38	6.75± 3.28	0.60± 0.39
C 组	3.56± 3.29	8.32± 4.56	48.26± 16.63	7.21± 4.23	0.59± 0.81

2.6 卵巢体积 A 组 30 例患者卵巢体积测定为（2.96± 1.77）cm^3，B 组的 30 例患者卵巢体积测定为（5.01± 0.76）cm^3，C 组的 30 例患者卵巢体积测定为（7.12± 3.09）cm^3，三组比较有明显差异性（$P<0.05$）。

2.7 不良反应 B 组发生不良反应 2 例（1 例出疹，1 例发热）、C 组发生不良反应 1 例（发热），两组比较无明显差异性（$P>0.05$）。

3 讨论

20 世纪后期以来，全球癌症发病人数一直呈上升趋势，人们对肿瘤治疗也从只关注生存率到关注生存质量。年轻癌症患者对于抗癌治疗是否影响以后的生育能力、月经情况存在很多顾虑。一项针对乳腺癌患者的调查报告显示，只有 51%的患者能充分与医生交流她们对于化疗远期并发症的顾虑，29%的患者因为生育问题影响她们化疗的决定[2]。Gwyn 等[3]研究表明，在得克萨斯大学医学中心接受化疗治疗的乳腺癌患者有 24%出现不孕，而在安德森肿瘤治疗中心接受化疗的血液恶性肿瘤患者中，有 89%出现不孕。Shapiro 等[4]对 49 位乳腺癌接受了 3 个月或 6 个月化疗的妇女进行了研究发现，在这些妇女中，35 例患者的正常月经周期被打乱了一年时间，而且卵巢被证明也失去了作用。在接受治疗的 6 个月内，脊柱内骨密度下降了 4%。6 个月后，这些妇女脊柱骨密度又下降了 3.7%。对这些妇女大腿骨的研究证明，在接受化疗后的 6 个月后大腿骨密度下降了 2.6%，一年后又下降 2%。有 50%~70%患有乳腺癌的妇女在经受化疗后，有停止正常月经循环的现象。这些妇女在接受化疗后的 6 个月里骨质开始变得疏松，骨质疏松发生的早且非常迅速是化疗副作用之一。

如何在化疗期间保护广大育龄乳腺癌妇女的卵巢功能，已经成为国内外肿瘤专家集中讨论的问题。目前证明有效的只有 GnRH-a，而且在动物和人体内均得到证实。GnRH-a 作用旨在抑制下丘脑 - 垂体 - 卵巢性腺轴，使卵巢处于“休眠”状态，抑制卵泡聚集，使卵巢避开化疗敏感期，以保护更多的始基卵泡。另外，GnRH-a 还可使卵巢处于相对静止状态，减少局部血流，减少局部药物浓度，从而对化疗患者的卵巢起保护作用，而且在动物实验中得到证实。2001 年 Pereyra Pacheco 等[5]报道青春期前后化疗患者分别在月经初潮前进行 GnRH-a 治疗，结果显示患者均能自发月经来潮或恢复正常月经。推测系早期卵泡发育不是完全促性腺激素依赖；另外卵巢受抑制前，GnRH-a 可刺激促性腺激素短暂增高，即所谓点火期作用时期，1~2 周，可促使原始卵泡发育为成熟卵泡（即分裂活跃的细胞），而化疗药物一般作用于分裂活跃细胞，这样使卵巢对化疗药物更为敏感。

本研究运用的育肾养血抑瘤方，是根据名老中医朱南孙教授治疗卵巢早衰的经验方 - 育肾养血方[6]，结合我院中医肿瘤科的治疗经验，创制而成。本方在治疗肿瘤手术后出现的卵巢早衰机理主要是通过育肾培元、助阳益精、调养冲任兼抑瘤的作用来提高卵巢的储备功能，使受损的卵巢重新发育成熟卵泡至排出卵子，卵巢的生殖内分泌功能恢复正常，临床潮热、出汗、眩晕、心悸等缺乏雌激素的症状消失，月经自然规律性来潮。方中用肉苁蓉、菟丝子补肾壮阳、强肝肾、益精气，补肾不伤阴；全当归、大熟地、紫丹参养血活血，女子以肝为先天，以血为用，同时丹参活血而不动血，兼使补而不滞；佐以半枝莲、白花蛇舌草清热解毒、化瘀镇痛。现代药理研究显示，肉苁蓉中的提取物苯乙醇苷类具有补肾壮阳的作用[7]，多糖可调节免疫，抗衰老、抗氧化[8]，同时还有抗肿瘤和抗肝炎的作用[9]。菟丝子能增强免疫功能而达到延缓衰老的作用[10]，改善肾阳虚，抗遗尿[11]，具性激素样作用可提高性能力[12~13]，有防止流产的功效[14]。地黄能防止肾上腺皮质萎缩，并能促进肾上腺皮质激素合成，改善女性体内激素紊乱[15]，从而帮助化疗患者明显延长化疗引起的闭经时间，同时能更快地恢复月经，减少化疗后引起的更年期症状。半枝莲水提取物和醇提取物均有明显的抗肺癌、消化系统癌、乳腺癌、绒膜上皮癌的活性[16~17]。白花蛇舌草具有免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗化学诱变、抗炎抗菌、保肝利胆、镇痛解毒等功效，目前临床上已广泛应用于治疗卵巢癌、胃癌、大肠癌、肝癌、淋巴瘤等引起的恶性腹腔积液以及消化系统肿瘤，如原发性肝癌、食道癌、胃癌、结肠癌等，对呼吸系统恶性肿瘤与血液系统恶性肿瘤的治疗也有报道[18]，故在保护卵巢功能的同时方中的其他药物也起到了治疗肿瘤的作用。

本研究结果显示，三组化疗后引起的月经变化有明显差异性（$P<0.05$）。C 组化疗后出现闭经时间长于 A 组和 B 组（$P<0.01$）。C 组的月经恢复时间短于 A 组和 B 组（$P<0.05$）。三组化疗后引起的更年期症状有明显相关性（$P<0.05$）。总之，育肾养血抑瘤方结合 GnRH-a 对早期乳腺癌妇女化疗后卵巢功能进行了保护，延长了化疗引起闭经的出（下转第 25 页）

表 4 两组不同阶段运动功能评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后半年	治疗后 1 年	治疗后 1 年半	治疗后 3 年
治疗组	15.9± 2.61#	45.6± 4.17*	74.7± 3.71△	77.2± 3.57△	79.3± 4.67△
对照组	14.5± 1.33	33.5± 7.43	46.9± 3.53	46.9± 3.76	47.8± 2.38

注:与对照组比较,#$P>0.05$,*$P<0.01$,△$P<0.001$。

2.3 复发率、死亡率 治疗组死亡 2 例(1.67%),3 年内复发率 16.67%(20/120);对照组死亡 4 例(3.33%),复发率 29.17%(35/120):两组比较,差异有统计学意义,$P<0.05$。

2.4 不良反应 服用脑安胶囊后 9 例出现搏动性头痛,未影响日常工作与生活,经减量或继续服用后症状逐渐消失。服用阿托伐他汀钙后治疗组 2 例出现腹胀、腹痛,4 例出现谷丙转氨酶轻度增高,但未超过正常值 3 倍;对照组 3 例出现腹痛、腹胀,6 例出现轻度谷丙转氨酶增高,未超过正常值 3 倍。两组均未作特殊处理,继续阿托伐他汀钙治疗后,症状逐渐减轻,均未出现肌酸激酶增高及横纹肌溶解。

3 讨论

缺血性脑卒中的二级预防,抗血小板药物的治疗是重点,但部分患者因出现抗血小板药物的抵抗等原因,复发率较高[3~6]。脑安胶囊由人参、川芎、当归、红花、冰片等药物经过现代制药工艺提取加工而成,具有明显的抗血栓作用,也有明显的抗血小板聚集作用,降低脑血管的阻力,增加脑血流量[7~8]。本研究在两组同时接受一般干预措施基础上观察结合中成药脑安胶囊的治疗效果,结果显示治疗组治疗后 3 年总有效率(96.67%)较对照组(82.50%)增高,$P<0.05$;生活自理能力、运动功能改善、神经功能改善,治疗组较对照组差异明显,$P<0.01$;治疗组复发率 16.67%,死亡率 1.67%,较对照组降低,差异有统计学意义。干预效果与脑安胶囊的药理作用相符合,提示脑安胶囊能有效改善脑血管功能,降低卒中的发病率,提高患者生活质量。治疗组个别出现搏动性头痛,考虑与脑安胶囊扩血管作用有关,坚持服用后症状消失,余无其他明显不良反应。本研究提示,中西医结合可加强抗血小板效率,改善脑血管供血,对缺血性卒中的二级预防效果肯定,副反应少,具有广阔的发展前景。

参考文献

[1]王霞.中西医结合治疗改善缺血性脑卒中的分析[J].中国伤残医学,2013,21(7):174
[2]全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383
[3]余娴,程翔,廖玉华,等.急性冠状动脉综合征患者 Th17 细胞检测及意义[J].临床心血管病杂志,2008,24(2):42-45
[4]陈解春,闵阳,王桂清,等.脑安胶囊与阿司匹林抗血栓作用的比较[J].中国临床药学杂志,1998,7(3):144-145
[5]Amarouco P,Boqousslavsky T,callacan A 3rd,et al.High-dose atoruastatin ofeter stroke or tyansient ischemic attack N Engl[J].Med,2006,355(6):549-559
[6]Meadows TA,Bhatt DL.Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation[J].Cire Res,2007,100(9):1261-1275
[7]黄胜立,黄昭穗,刘开渊,等.脑安胶囊防治缺血性脑卒中疗效观察[J].实用医学杂志,2008,24(14):2490-2492
[8]吴克梅.脑安胶囊治疗急性动脉硬化性脑梗死的临床研究[J].卒中与神经疾病,2012,12(6):372-373

(收稿日期:2014-11-21)

(上接第 3 页)现时间,最快地恢复化疗引起的闭经,同时提高了药物使用的安全性,为其在临床上的广泛应用提供了重要依据。

参考文献

[1]Chiarelli AM,Marrett LD,Darlington G.Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario,Canada[J].Am J Epidemiol,1999,150(3):245-254.
[2]Partridqe AH,Gelber S,Peppercom J,et al.Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer[J].J Clin Oncol,2004,22(20):4174-4183
[3]Gwyn K.Children exposed to chemotherapy in utero[J].J Natl Cancer Inst Monoqr,2005,(34):69-71
[4]Shapiro CL,Manola J,Leboff M.Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer[J].J Clin Oncol,2001,19(14):3306-3311
[5]Pereyra Pacheco B,Mé ndez Ribas JM,Milone G,et al.Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report [J].Gynecol Oncol,2001,81(3):391-397
[6]徐海霞,胡国华,夏亦冬.育肾养血方治疗卵巢早衰的实验研究[J].上海交通大学学报(医学报),2011,31(5):571-575
[7]李福香,徐敏,王键,等.肉苁蓉的药理学研究现状与展望[J].安徽农学通报,2006,12(13):92-93
[8]吴波,付玉梅.肉苁蓉多糖对衰老小鼠脂质过氧化的影响[J].广州医学院学报,2004,32(4):27-28
[9]成喜雨,郭斌,倪文,等.肉苁蓉研究进展[J].天然产物研究与开发,2005,17(2):235-241
[10]朴金花,欧芹,王昭,等.生菟丝子、盐制菟丝子对 D- 半乳糖所致衰老模型小鼠免疫功能影响[J].中国老年学杂志,2005,25(4):452
[11]路成吉,刘秀玉.复方菟丝子汤治疗遗尿的动物实验与临床观察[J].现代中西医结合杂志,2003,12(15):1608
[12]章振保,杨庆涛,杨镜秋.淫羊藿甙、菟丝子提取物对雄激素部分缺乏大鼠生殖保护作用的比较研究[J].中国老年学杂志,2006,26(10):1389
[13]佘白蓉,秦达念,杨绮华,等.菟丝子黄酮与淫羊藿黄酮对雄性生殖功能影响的对比研究[J].中华实用中西医杂志,2003,16(6):842
[14]Ma HX,You ZL,Wang XY.Effect of total flavones from Cuscuta chinensis on expression of Fas/FasL,PCNA and HB-EGF in SD rats model with bromocriptine-induced abortion [J].Zhong Yao Cai,2008,31(11):1706-1709
[15]李广勋.中药药理毒理与临床[M].天津:天津科技翻译出版公司,1992.4,55,325,344
[16]Yin X,Zhou J,Jie C,et al.Anticancer activity and mechanism of Scutellaria barbata extract on human lung cancer cell line A549[J].Life Sci,2004,75(18):2233-2244
[17]蒋小岗,顾振纶.半枝莲的化学成分和药理作用[J].中国野生植物资源,2004,23(1):3-6
[18]赵阳.白花蛇舌草抗肿瘤作用研究进展[J].山东中医杂志,2009,28(7):517-519

(收稿日期:2015-02-07)