

## 他莫昔芬治疗乳腺癌的不良反应之中医辨治

陈绪 刘婕 卞卫和 姚昶

**【摘要】** 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。内分泌治疗是乳腺癌治疗的重要组成部分,然其不良反应严重影响了患者的生活质量,降低了规范化治疗的完成率。中医药在改善他莫昔芬不良反应上有独特优势。笔者在总结导师经验的基础上,结合临床实践与理论知识,认识到该病的辨证特点为肾虚、肝郁、心肾不交,治疗上应从肾、肝、心三脏入手,采取补肾、疏肝、宁心、协理阴阳的治则治法,拟“疏肝宁心调阴阳方”用于临床实践,临证取得良好疗效。

**【关键词】** 乳腺癌; 他莫昔芬; 不良反应; 中医辨治

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.04.017

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在中国约有三分之二的患者需要接受内分泌治疗<sup>[1]</sup>。长期的内分泌治疗所带来的不良反应,严重影响患者生活质量,甚至降低乳腺癌患者规范化治疗的完成率,成为乳腺病科医生关注的热点问题。

他莫昔芬是乳腺癌内分泌治疗中最常用的药物之一,其不良反应主要有月经失调、潮热汗出、烦躁易怒、心悸失眠、头晕头昏、阴道分泌物增多、抑郁、腹胀、厌油腻、子宫内膜增厚等。纵观中医经典,并无对这一临床症候群的归纳总结,也无具体的病名,更无指导性辨治方药。在临床实践、跟师学习的过程中,认识到他莫昔芬治疗乳腺癌不良反应中医治疗的关键仍是辨证施治,即在辨证的基础上,对症下药,方能收到良好的疗效。笔者总结导师经验,将临床实践与理论知识相结合,浅谈对他莫昔芬治疗乳腺癌不良反应中医辨治的认识。

### 1 他莫昔芬治疗乳腺癌的不良反应之中医辨证

#### 1.1 肾虚为本

肾主藏精,肾中精气渐充,产生“天癸”,月经来潮;肾中精气减少,“天癸”渐少,月经则由正常转为紊乱,最终停经。因此月经的正常来潮,与肾中精气密切相关。服用他莫昔芬的患者绝大多数是在手术、化疗和(或)放疗之后,元气耗伤,即使是年轻女性,亦会出现月经稀发,或闭经的症状,改变了正常的生理过程,使“肾气衰,天癸竭”的生理状态病理性出现,预示着肾中精气亏虚,阴阳失衡。肾的另一生理功

能为肾主水,即肾中精气的蒸腾气化,主宰着整个津液代谢。口服他莫昔芬的患者出现烘热汗出的症状,也与肾中精气亏虚,影响汗液代谢相关。

这一辨证要点也得到临床实践的验证。于洁等<sup>[2]</sup>认为,口服他莫昔芬产生的类绝经期综合征其本在肾,病机以肾精亏虚、阴阳失调为主。临床观察 75 例患者,使用三苯氧胺加六味地黄丸和加味逍遥丸与单用三苯氧胺相对照,结果发现两组的卡氏评分改善率分别为 43.2% 和 7.9%,前组明显改善患者的生存质量。

#### 1.2 肝郁有因

口服他莫昔芬治疗的乳腺癌患者,易出现抑郁、月经失调、烦躁易怒等肝郁的症状。因罹患癌症对于大多数患者是一种心理创伤。手术之后,自身的不完整,更是一个极大的心理挑战。同时后续的一系列治疗,带来的长期身体不适,使得乳腺癌患者情绪不稳,易出现波动。现代医学认为,长期口服他莫昔芬能导致中枢和周围神经中的单胺类及鸦片肽类神经递质浓度发生波动,植物神经系统紊乱<sup>[3]</sup>,导致情志失常。

气虚血瘀是乳腺癌术后的基本病机之一<sup>[4]</sup>。气血的关系十分密切,气虚可致血瘀血虚;反过来,血虚血瘀能进一步加剧气虚气滞,导致气血运行异常。肝的生理功能是主疏泄和主藏血,能够调畅情志,通调月经,控制月经来潮的血量。其生理功能的正常,依赖于气血的正常运行。气虚血瘀,肝之疏泄功能也随之减退,出现肝气郁结之症,临床上表现为月经失调,烦躁易怒,抑郁等症状。

总而言之,长期口服他莫昔芬的患者本身易出现肝郁之证,而术后气虚血瘀的病理性状态又能更进一步加剧肝疏泄功能的减退,导致肝气郁结。二者相互作用,形成恶性循环,也使得“肝郁”贯穿该症候群的始终。

#### 1.3 心肾不交

临床上可见到一些患者出现潮热盗汗、烦躁易怒、心悸失眠、头晕头昏等心阳偏亢的症状。中医经典理论认为,心属火,居上而属阳,肾属水,居下而属阴。心火必须下降于

作者单位: 210046 南京中医药大学研究生院[陈绪(硕士研究生)、刘婕(硕士研究生)];南京中医药大学附属医院乳腺外科(卞卫和、姚昶)

作者简介: 陈绪(1990-),女,2013级在读硕士研究生。研究方向:中医外科学乳腺疾病。E-mail:chenxu90726@126.com

通讯作者: 卞卫和(1961-),女,本科,硕士生导师,主任中医师。研究方向:中医外科学乳腺疾病。E-mail:bweihe@163.com

肾,肾水必须上济于心,心肾相交,心肾之间的生理功能才能协调。而口服他莫昔芬治疗的患者以肾虚为本,肾水不能上济于心而凝聚,心火不能下降于肾而独亢,使得心的生理功能出现异常,导致心肾不交。

综上所述,乳腺癌患者长期口服他莫昔芬治疗出现的一系列症候群,与肾、肝、心三脏功能的失调密切相关,因此辨证应从这三脏入手。

## 2 他莫昔芬治疗乳腺癌不良反应的治则——补肾疏肝宁心,协理阴阳

肾虚、肝郁、心肾不交是乳腺癌口服他莫昔芬患者主要的辨证特点,治疗上应从肾、肝、心三脏入手,采取补肾、疏肝、宁心的方法,补肾柔肝,交通心肾,使肾精得充,肝有所藏,水火相济。

然阴阳学说认为,世界万物都是阴阳二气对立统一的结果。人作为一个有机整体,当体内阴阳处于“阴平阳秘”的动态平衡之中,脏腑的生理功能才能正常,同样,脏腑生理功能的正常,亦是机体阴阳平衡的保障。当肾、肝、心三脏的生理功能失调时,必然会导致机体阴阳失衡。

现代医学认为,他莫昔芬能竞争性抑制雌激素与雌激素受体结合,改变雌激素受体构象,起到抑制乳腺癌发展的作用<sup>[5]</sup>。雌激素之于乳腺起到促进发育的作用,按照中医基础理论,可归属于“阳”的范畴。乳腺癌患者长期口服他莫昔芬,抑制雌激素的作用,即长期抑制“阳”,破坏了阴阳的动态平衡,形成阴阳失调的病理状态。在此失衡状态下,肾、肝、心三脏功能进一步失调,遂又加剧整体阴阳的失调,由此往复,形成恶性循环,临床上即出现一系列内分泌紊乱的症状。

因此本病的治疗仅仅从补肾、疏肝、宁心入手是不够的,还应在此基础上注重整体阴阳的调整,使人体重新达到“阴平阳秘”的平衡状态,建立一个良性的循环,才能从根本上缓解口服药物导致的各类内分泌紊乱的症状。即乳腺癌他莫昔芬不良反应的治则是补肾疏肝宁心,协理阴阳,这一治则在临床实践中已得到证实,袁绍倩<sup>[6]</sup>在使用补肾法改善类绝经期综合征的基础上加以耳穴埋籽法调理阴阳,取得更好疗效。

## 3 改善他莫昔芬治疗乳腺癌不良反应的方药——疏肝宁心调阴阳方

在具体选方用药上,应遵循审证求因,标本兼治的中医理念,在补肾疏肝宁心的同时,调整阴阳,改善阴阳俱虚于下,兼见肝气郁结,虚火上炎的复杂证候,最终使三脏功能得以正常,阴阳调和,恢复相对的平衡。同时应辨证与辨病相结合,虽然可视的乳腺癌病灶已被切除,但仍有复发转移的可能性,用药时适当选用抗肿瘤药物继续抗癌治疗。因此,导师在古方和经方的基础上,结合现代药理学研究,拟“疏肝宁心调阴阳方”<sup>[7-8]</sup>用于临床实践。

具体方药:仙茅、淫羊藿、黄柏、知母、金钱草、虎杖、酸枣

仁、郁金、红花、川牛膝、蒲公英、白花蛇舌草。

方解:方中以仙茅和淫羊藿为君,温补肾阳;以黄柏、知母为臣,泄肾火而滋肾水,制约君药之温燥性,同时与君药相辅相成,阴阳同补;以金钱草、虎杖、酸枣仁、郁金、红花、川牛膝、蒲公英、白花蛇舌草为佐使药,金钱草和虎杖走肝经,共奏疏肝理气,清利肝经湿热之效,酸枣仁宁心安神,郁金、红花、牛膝则行气活血,蒲公英及白花蛇舌草解毒散结,消癌毒。全方配伍,从中医学角度,能调理阴阳,兼顾肝、心失调。从现代药理学的角度入手,使用金钱草、虎杖,预防可能引起的肝功能异常;酸枣仁预防失眠;红花、川牛膝、郁金预防子宫内腺增厚;蒲公英、白花蛇舌草预防肿瘤复发转移。

加减:疲乏无力加炙黄芪,补肾益气;头痛眩晕加葛根、天麻、钩藤,疏肝息风止眩;汗出较多加煅龙骨、煅牡蛎、浮小麦,收敛盗汗;潮热汗出较甚者加山茱萸、桑白皮,盖因潮热盗汗属肝肾阴虚之证,然腠理的开合由肺所主,长期潮热汗出明显者,盖肝肾阴虚,虚火上扰心肺所致,上配以桑白皮清泄肺热,下取山茱萸滋补肝肾,同时具有补虚敛汗之效<sup>[9]</sup>,二者相互作用,使肾水得济,肺中虚火得清,共奏敛汗之功。脂肪肝明显者加生山楂、荷叶,生山楂具有消食化积之效,而荷叶则能清热利湿,二者皆走肝经,同时现代研究表明生山楂、荷叶都具有降血脂的作用<sup>[10]</sup>,二药相伍,能减轻患者腹胀,厌油腻的症状。

## 4 典型案例

患者,女,33岁。右乳癌术后1年余。目前服用他莫昔芬行内分泌治疗近1年。患者诉近来夜寐欠安,不易入睡,易醒,醒后难入睡,潮热汗出明显,纳欠佳,稍进食油腻即腹泻,时感乏力,易疲劳,月经3~4月一至,月经量少,色暗,有血块,小便可。舌淡有紫气,苔薄白,脉细弦。此为气虚血瘀、阴阳不调所致,治以益气活血、调理阴阳、扶正祛邪。具体拟方如下:仙茅10g、淫羊藿10g、黄柏10g、知母10g、金钱草15g、虎杖15g、酸枣仁30g、郁金10g、红花10g、川牛膝10g、蒲公英15g、白花蛇舌草15g、炙黄芪15g、合欢皮10g、桑白皮15g、山茱萸15g、荷叶15g、生山楂15g。水煎服,每天1剂,服用14剂后,患者夜寐、潮热汗出及纳食较前好转,腹泻次数较前减少,月经仍未至,仍时感乏力不适,遂去合欢皮10g,改黄芪15g为30g,续服14剂,患者症状较前好转明显。

按 患者症状主要有失眠、潮热盗汗、厌油腻、腹胀、月经失调,这些皆属于口服他莫昔芬后出现的症候群,结合患者舌苔脉象,辨证属气虚血瘀,阴阳不调,病位在肾、肝、心。患者术后正气亏虚,气虚则无力推动血行,血行不畅则瘀滞血脉,又服药近1年,长期抑制体内雌激素水平,导致阴阳失衡。因此在运用“疏肝宁心调阴阳方”的基础上,又根据患者的突出症状,加合欢皮疏肝宁心安神,炙黄芪益气生血,山茱萸、桑白皮清肺热敛汗,荷叶、生山楂清肝,消食积。辨治得当,临证取得良好疗效。

## 5 讨论

中医药在改善他莫昔芬治疗乳腺癌不良反应上具有极大的优势,其治疗的关键仍是辨证施治。从脏腑辨证而言,该症候群病位在肾、肝、心,在治疗上应该从这三脏入手,采用补肾、疏肝、宁心的方法进行辨证施治。从阴阳辨证而言,《素问·阴阳应象大论》曰:“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪,变化之父母,生杀之本始,神明之府也。”表明阴阳之间相互平衡是维持人体正常生理功能的前提。而现代医学研究发现,肿瘤的发生、发展、复发、转移跟人体内环境的紊乱密切相关,即同患者体内阴阳的失衡密切相关。阴阳失衡造成人体脏腑生理功能失衡,形成正气亏虚的状况,降低抵御邪毒的能力,因此调整患者整体的阴阳平衡,使患者重新达到“阴平阳秘”的状态,是可谓“正气存内,邪不可干”,才能从根本上治疗口服他莫昔芬产生的各类内分泌紊乱的症状。

## 参 考 文 献

- [1] 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志,2013,23(8):561-569.
- [2] 于洁,王笑民,杨国旺,等. 六味地黄丸合加味逍遥丸治疗乳

腺癌合并围绝经期综合症的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2008,15(5):17-19.

- [3] 陈淑娇,李灿东,廖凌虹,等. 柴胡疏肝散对围绝经期综合征肝郁证大鼠海马雌激素受体和神经递质的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(5):1232-1236.
- [4] 张卫红,卞卫和. 卞卫和教授治疗乳腺癌经验举隅[J]. 南京中医药大学学报,2007,23(2):126-128.
- [5] N. Normanno, M. M. Di, E. De Maio. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breastcancer[J]. *Endocr Relat Cancer*,2005,12(4):721-747.
- [6] 袁绍倩. 耳穴压贴对乳腺癌患者改良 kupperman 评分影响的临床观察[D]. 广州:广州中医药大学,2013.
- [7] 杨静,卞卫和. 调理阴阳法对乳腺癌患者他莫昔芬治疗毒副作用的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2012.
- [8] 卞卫和,李琳,张晓清. 疏肝调阴阳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.
- [9] 罗寅亮,何泽云. 张锡纯临证运用山萸肉经验初探[J]. 湖南中医药杂志,2012,28(2):99-100.
- [10] 孙晨光. 论荷叶的减肥降脂作用[J]. 中医临床研究,2014,6(3):100-102.

(收稿日期:2015-10-01)

(本文编辑:蒲晓田)