

中医药联合化疗治疗乳腺癌的方药用药规律分析

刘 媛¹, 刘 芳², 钱荣华¹

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙, 410007)

[摘要] 目的:探究中医药联合化疗治疗乳腺癌的用药规律及主要治法,为指导临床用药提供参考依据。方法:以“乳腺癌”为主题词,“中医辅助化疗”“中医化疗”为副主题词,检索知网、维普、万方数据库近 5 年的中医联合化疗治疗乳腺癌的内服方药。将符合条件的文献中包括的单味中药输入 Excel 2010 进行频数频率分析。结果:共搜索得到相关文献 288 篇,其中符合条件的文献 64 篇,涉及中药复方 71 首,中药 126 味。其中用药频次前 11 位的药物分别是茯苓、白术、当归、黄芪、甘草、白芍、柴胡、党参、陈皮、半夏、白花蛇舌草,药物所属类别最多的分别是清热药、补虚药、活血化瘀药、理气药、化痰药、利水渗湿药。结论:活血化瘀、清热解毒、补益气血、理气化痰等治法对乳腺癌具有较好的疗效,可延长患者的生命周期。

[关键词] 乳腺癌;中医药联合化疗;用药规律;文献研究

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** A **DOI:** 10. 16808/j. cnki. issn1003 - 7705. 2018. 05. 076

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在我国,女性罹患乳腺癌比例和死亡人数远高于其他癌症^[1-2]。目前现代医学对于乳腺癌的主要治疗手段是手术治疗、化学治疗和放射治疗,但化疗和放疗可对身体产生一系列的毒副作用,如对骨髓造血功能产生抑制作用、引发恶心呕吐等消化道反应、降低机体免疫力等,这些毒副作用使得患者生存率受到极大影响。临床上中医药联合化疗能有效提高乳腺癌的治疗效果,减少化疗的不良反应。本研究通过对近 5 年来采用中医药联合化疗治疗乳腺癌的临床文献进行分析,寻找中医药治疗乳腺癌的用药规律,为临床安全、有效地用药提供借鉴,以期提高乳腺癌患者的生存率。

1 资料与方法

1.1 资料 通过中国知网、维普、万方数据库,以“乳腺癌”为检索词,“中医辅助化疗”“中医化疗”为二次检索词检索近 5 年发表的采用中医药联合化疗治疗乳腺癌的中文文献。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选 剔除动物细胞实验研究、经验介绍、理论探讨、综述相关文献;剔除单味药物、中药提取物、中成药注射液治疗乳腺癌的文献;剔除研究样本量 < 30 例及结果表明无疗效的文献;剔除作者、方名和治法重复的文献。

1.2.2 药名统一和分类 参照《中华人民共和国药典》^[3]及《中药大辞典》^[4],将符合条件的文献中同药异名的中药名统一,如建巴戟、巴戟肉、制巴戟统称为巴戟天,漂白术、冬白术、于术、白术炭统称为白术。中药炮制方法不同的药物统一药名,如麸炒苍术、炒苍术统称苍术,生黄芪、炙黄芪、炒黄芪、酒炙黄芪统称黄芪,参照《中药学》^[5],将文献中

出现的中药按其功效分类。

1.2.3 类别分析 将文献中出现的药物按其不同功效进行药物分类,统计出频次居前的药物类别。

1.2.4 单味药频次分析 将文献中出现的单味中药在所有药方中的频次进行统计分析,统计出频次位于前 11 位的药物。

1.2.5 统计学方法 使用 Excel 2010 进行频数频率分析。

2 结 果

通过数据库检索,共获得文献 288 篇,按照条件进行筛选,得出符合要求的文献共 64 篇,涉及方剂 71 首,药物 26 类。统一药名后,得到中药共 126 味。

2.1 类别分析 本研究共涉及中药 126 味,分属 26 类,药物出现的所属类别频次居前 6 位的分别是清热药、补虚药、活血化瘀药、理气药、化痰药、利水渗湿药,具体见表 1。

表 1 用药类别分析

药物类别	药味数(味)	药味比(%)	代表药物
清热药	50	39.7	白花蛇舌草、牡丹皮、夏枯草
补虚药	48	38.1	黄芪、党参、甘草、白术、当归
活血化瘀药	38	30.1	王不留行、穿山甲、郁金、莪术
理气药	22	17.4	陈皮、枳实、枳壳、厚朴、香附
化痰药	18	14.2	半夏、瓜蒌、竹茹、海藻、柿蒂
利水渗湿药	14	11.1	茯苓、猪苓、薏苡仁、泽泻、滑石

2.2 单味药频次分析 本研究共涉及中药 126 味,用药频次达 916 次,单味中药用药频次居前 11 位的分别是茯苓、白术、当归、黄芪、甘草、白芍、柴胡、党参、陈皮、半夏、白花蛇舌草,具体见表 2。

基金项目:湖南省科技计划资助项目(编号:S2014F1023);湖南省教育厅资助项目(编号:14C0858)

第一作者:刘媛,女,2015 级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病

通讯作者:钱荣华,男,医学博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病,E-mail:rhqianer@163.com

表 2 单味药用药频次分析

序号	药名	频次(次)	类别	序号	药称	频次(次)	类别
1	茯苓	49	利水渗湿药	7	柴胡	39	解表药
2	白术	46	补虚药	8	党参	37	补虚药
3	当归	44	补虚药	9	陈皮	35	理气药
4	黄芪	42	补虚药	10	半夏	35	化痰药
5	甘草	41	补虚药	11	白花蛇舌草	34	清热解毒药
6	白芍	39	补虚药				

3 讨 论

乳腺癌中医学称为“乳岩”,首见于南宋陈自明《妇人大全良方》:“若初起,内结小核,或如鳖、棋子,不赤不痛。积之岁月渐大,巉岩崩破如熟石榴,或内溃深洞,此属肝脾郁怒,气血亏损,名曰乳岩。”^[6]本病发病机制通常为肝失疏泄,脾失运化,导致忧思郁怒,情志不畅,运化失常,痰浊内生,气血瘀滞,经络阻塞,痰瘀互结于乳;或冲任失调,月经不调,气血运行不畅,脏腑及乳腺的生理功能紊乱,气滞、痰凝、瘀血互结而发;主要的治法是针对气滞、痰凝、瘀血,以理气化痰、活血散结为主,晚期气血亏虚以调补气血为主。

本研究结果显示,中药联合化疗治疗乳腺癌,常用的药物类别主要是清热药、补虚药、活血化痰药、理气药、化痰药、利水渗湿药。乳腺癌毒热蕴结证患者常出现患处红肿热痛、溃烂、甚至血水淋漓,清热药可缓解局部热痛感。此类药物如夏枯草、漏芦等是乳腺科常用来治疗乳腺炎的药物,可起到清热解毒、抗炎的作用,石见穿^[7]、白花蛇舌草^[8]更是具有抗癌的功效,因此清热药是治疗乳腺癌根源的一类药物。乳腺癌患者受化疗影响,身体各项生理功能都会出现不良反应,如骨髓造血功能抑制、脱发、乏力等,出现中医学中气血两虚的症状,临床上常用补虚药来辅助化疗^[9]。如运用人参、黄芪、大枣、白术等补气,运用当归、鸡血藤、熟地黄、白芍、鹿角胶等补血,运用巴戟天、仙灵脾、冬虫夏草补益阳气,运用南沙参滋阴,鳖甲滋阴润燥、软坚散结。乳腺癌的病机主要是气滞、痰凝、瘀血,因此,活血化痰药、理气药、化痰药在乳腺癌的治疗中尤为重要。如穿山甲、王不留行、郁金、乳香、没药等活血化痰药在治疗乳腺疾病时,可起到活血化痰、散结止痛的作用,能有效针对乳腺癌的肿块,使乳腺肿块体积缩小,常用来治疗乳腺增生、乳腺癌^[10]。情志失调可导致乳腺癌发病,长期忧思郁怒,情志不畅,进而脾失运化,痰浊内生,肝失疏泄,导致气机失调,气血瘀滞、痰凝互结于乳房,发为乳岩。运用理气药和化痰药如陈皮、枳实、半夏、瓜蒌等疏肝解郁,化痰散结,可从病因上治疗乳腺癌,提高乳腺癌患者生存率^[11]。利水渗湿药,如茯苓、薏苡仁既能利水渗湿,又能健脾,针对乳腺癌脾胃运化不畅,痰浊内生,具有较好疗效。乳腺癌患者术后常出现上肢水肿的并发症,临床上运用利水渗湿药能有效减轻上肢水肿症状,改善患者生活质量^[12]。

单味药出现频次位于前 11 位的分别是茯苓、白术、当

归、黄芪、甘草、白芍、柴胡、党参、陈皮、半夏、白花蛇舌草。其中茯苓利水渗湿、健脾宁心,能促进脾胃运化功能,减少痰浊聚集。白术补气健脾、燥湿利水、止汗、安胎,针对气血亏虚型及脾胃虚弱型乳岩患者疗效肯定。当归补血活血、调经止痛、润肠通便,既能对乳岩瘀血互结起到活血作用,也能调理经络,进而条畅气机,对于血虚的乳岩患者还能起到补血的作用。黄芪补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌。在补气固表、辅助化疗的同时还能托毒排脓,敛疮生肌,加速乳岩患者局部溃烂痊愈。现代药理学研究表明,黄芪有效成分黄芪皂苷等具有抗肿瘤活性^[13]。甘草在补脾益气的同时,起着调和诸药的作用,减少药物的毒性,且能缓急止痛,对于化疗患者产生的疼痛有止痛作用。白芍平肝止痛、养血调经、敛阴止汗,既能促进肝脏的疏泄功能,也能调经养血,使气机条畅,减少气滞。柴胡是一味具有和解表里、疏肝、升阳的解表药,主要通过疏肝导泄的功效疏肝解郁,化痰散结,针对乳岩情志失调证疗效较好,且现代药理学研究表明柴胡具有抗肿瘤的功效^[14]。党参补中益气、健脾益肺,能促进脾胃运化,减少痰浊滋生,补中益气,帮助乳岩患者扶正固本以抗邪。陈皮理气健脾、燥湿化痰;半夏燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结;此二药常常相须配伍,起到燥湿化痰的作用,促进患者康复^[15]。白花蛇舌草是一味清热药,具有清热解毒、利湿通淋的功效,对于乳岩毒热蕴结证疗效好,可减少患处红肿热痛,且白花蛇舌草的醇提物能有效抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖^[8],具有抗癌的活性,临床上也常用来作为乳腺癌术后的辅助治疗^[16]。

本研究通过对临床文献进行统计分析后发现,常用来联合化疗治疗乳腺癌的中药种类是清热药、补虚药、活血化痰药、理气药、化痰药、利水渗湿药,常用的药物有茯苓、白术、当归、黄芪、甘草、白芍、柴胡、党参、陈皮、半夏、白花蛇舌草。中医学主要通过清热解毒、补益气血、活血化痰、理气化痰、利水渗湿等治法治疗乳腺癌,并减轻乳腺癌化疗后的毒副作用及并发症等,改善乳腺癌患者的生活质量,提高化疗的效果,延缓乳腺癌的复发转移,延长患者的生命周期,体现了中医学的治疗特色。中医药联合化疗治疗乳腺癌取得了很好的疗效,但单独运用中医药治疗乳腺癌还有待发展,且中医药治疗乳腺癌的作用机制尚未完全明确,仍需进一步研究。

参考文献

[1] Chen WQ,Zheng RS,Zeng HM,et al. Annual report on status of cancer in China,2011[J]. Chinese J Cancer Res,2015,27(1):2-12.
[2] Naghavi M. The Global Burden of Cancer 2013[J]. JAMA Oncol, 2015,1(4):505-527.
[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2005 年版)[M]. 北京:化学工业出版社,2005:68.
[4] 南京中医药大学. 中药大辞典(2 版)[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:884. (下转第 171 页)

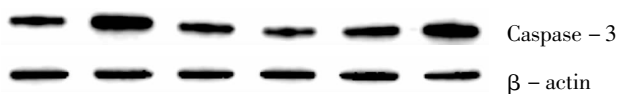


图2 各组大鼠心肌 Caspase-3 蛋白表达水平

表5 各组大鼠心肌 Caspase-3 蛋白表达水平比较

组别	n	Caspase-3 表达水平
对照组	5	0.51 ± 0.01
模型组	5	0.88 ± 0.05 ^a
芪苈强心组	5	0.59 ± 0.05 ^b
参桂保心高剂量组	5	0.48 ± 0.05 ^{bc}
参桂保心中剂量组	5	0.65 ± 0.11 ^{ab}
参桂保心低剂量组	5	0.90 ± 0.09 ^{ac}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与芪苈强心组比较,^c $P < 0.05$ 。

4 讨 论

CHF的主要发病机制是心室重构,其中心肌细胞凋亡是心室重构的重要方面,在CHF发生发展过程中起着重要作用^[6]。心肌细胞凋亡的信号传导通路主要有外源及内源2条,而这2条途径最终都要通过激活Caspase-3发挥作用,所以Caspase-3是参与凋亡的最重要的蛋白酶之一^[7]。Caspase-3激活导致细胞凋亡,心肌细胞凋亡增多可促进心室重构,进而降低心功能。减少Caspase-3表达可抑制心室重构,对CHF的治疗具有重要意义^[8]。

中医学认为,阳气虚衰、血瘀水停是CHF的基本病机,因此益气温阳、活血利水为CHF的基本治法。参桂保心方药物组成为太子参15g,桂枝12g,茯苓皮15g,白术15g,猪苓15g,泽泻15g,红花12g,丹参15g,葶苈子20g,大枣12g,麦冬15g,五味子12g。方中太子参益气养阴;桂枝温阳化气行水;茯苓皮健脾渗湿利水;白术健脾助运燥湿;猪苓、泽泻利尿消肿;红花、丹参活血化瘀;葶苈子、大枣泻肺平喘、利水消肿、强心;麦冬养阴润肺;五味子敛肺补气。全方共奏益气温阳、活血利水之功效。

(上接第163页)

- [5] 钟赣生. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012.
- [6] 南宋·陈自明. 妇人大全良方[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011.
- [7] 蔡锡潮,周海玲,覃军,等. 石见穿多糖注射液对Lewis肺癌小鼠肿瘤抑制率研究[J]. 亚太传统医药,2015,11(1):14-15.
- [8] 刘志华,何成. 白花蛇舌草提取物对乳腺癌MDA-MB-231细胞的抑制作用[J]. 四川生理科学杂志,2012,34(1):6-8.
- [9] 薛漫,李有怀. 中医扶正固本治疗对乳腺癌新辅助化疗者免疫功能的影响[J]. 中国社区医师:医学专业半月刊,2008(9):97.
- [10] 王承琳. 穿山甲王不留行汤治疗乳腺增生症64例效果观察[J]. 社区医学杂志,2010,8(14):57.
- [11] 张文芳,王昕光,孔秋梅,等. 健脾化痰方结合托烷司琼治

本研究结果显示,经治疗后参桂保心高剂量组HR低于中、低剂量组及芪苈强心组,提示经治疗后大鼠心衰症状改善,心肌耗氧减少,心率减慢;经治疗后各组HWI、VWI均有下降,提示该方可能具有减少心肌细胞凋亡、抑制心室重构、逆转心室肥厚的作用;在蛋白表达方面,经治疗后芪苈强心组和高、中剂量组蛋白表达均有减少,其中高剂量组优于其余各组。以上结果提示参桂保心方可能通过减少Caspase-3表达,抑制心肌细胞凋亡,从而起到抑制心室重构的作用。

参考文献

- [1] 罗时珂,李萍,程晓曙. 异丙肾上腺素诱导慢性心力衰竭大鼠模型的建立[J]. 重庆医学,2011,41(1):352-354.
- [2] 韩克,吴格如,席雨涛. 容量超负荷心力衰竭大鼠模型的制备及心脏功能的超声评价[J]. 中国循证心血管医学杂志,2013(5):507-509.
- [3] 徐叔云. 药理实验方法学(2版)[M]. 北京:人民卫生出版社,1991:201-206.
- [4] 温凯,孙尧,张艳梅. Caspase-3在慢性心力衰竭大鼠心肌重塑中动态表达及意义[J]. 中国循证心血管医学杂志,2009(1):96-98.
- [5] 龚明玉,杜超,苏玲. 灯盏花素对缺血再灌注大鼠心肌Caspase-9蛋白及mRNA表达的影响[J]. 中国老年学,2013,33(2):347-349.
- [6] 吴庆. 人参总皂苷对慢性心力衰竭大鼠血流动力学及Caspase-3表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(5):418-420.
- [7] 马晓庆,钟栩,党娟娟. 参桂保心浓煎剂对心衰大鼠NT-proBNP及Caspase-3的影响[J]. 西部中医药,2016,29(7):8-11.
- [8] 金娟,马林沁,邹国良. 参芪益心方对慢性心力衰竭大鼠心肌组织Caspase-3及Caspase-9蛋白表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(2):151-155.

(收稿日期:2018-01-24)

疗乳腺癌化疗后呕吐60例[J]. 环球中医药,2016,9(3):310-311.

- [12] 张梅庆,钟阳红,皮鹰. 疏肝健脾化痰利水方治疗乳腺癌术后上肢水肿43例[J]. 实用中医药杂志,2014,30(5):408.
- [13] 邓晓霞,李清宋,陈中,等. 黄芪抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(2):307-312.
- [14] 李璐,张影,王宪龄. 柴胡、黄芩及小柴胡汤抗肿瘤研究[J]. 中医研究,2013,26(8):79-80.
- [15] 陈杏元,胡金辉. 疏肝消瘕丸合芥贝二陈汤加减治疗肿块期GLM 40例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2017,33(6):66-68.
- [16] 张俐鹏. 白花蛇舌草用于乳腺癌术后辅助治疗[J]. 中医杂志,2007(5):435.

(收稿日期:2018-01-06)