

DOI:10. 13288/j. 11-2166/r. 2025. 08. 011

补肾乳岩方治疗冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者 44 例随机对照临床观察

王泽鹏^{1,2}, 程旭锋¹✉, 袁江山¹, 刘瑞东¹, 刘琦³

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 450000; 2. 北京中医药大学第三附属医院; 3. 河南中医药大学

[摘要] **目的** 观察补肾乳岩方对冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者的临床疗效及安全性。**方法** 纳入 88 例接受内分泌强化治疗且中医辨证为冲任失调型的绝经前乳腺癌患者, 随机分为对照组和治疗组各 44 例。对照组予卵巢功能抑制 (OFS) + 内分泌治疗, 治疗组在对照组的基础上给予口服补肾乳岩方治疗。两组均连续治疗 3 个月, 观察并比较两组患者治疗前后乳腺癌患者生命质量测定量表 (FACT-B)、改良版 Kupperman 评分、T 细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 值) 水平、性激素六项 [雌激素 (E₂)、黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、孕酮 (P)、睾酮 (T)、催乳素 (PRL)] 水平、肿瘤标志物 [癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 153 (CA153)] 水平及中医证候积分、中医证候疗效; 监测血常规、肝肾功能评价其安全性。**结果** 与本组治疗前比较, 治疗后治疗组 FACT-B 各模块评分和总分均提高、对照组治疗后的社会/家庭状况评分降低, 且治疗后治疗组的各领域评分和总分均较对照组提高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后治疗组改良版 Kupperman 评分、中医证候积分均较治疗前降低, 且均低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组的 CD3⁺、CD4⁺ 水平较治疗前升高, 且高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组血清 T 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组中医证候疗效总有效率为 67.44%, 高于对照组的 23.26% ($P < 0.05$)。两组患者治疗前后血常规、肝肾功能指标均未见明显异常。**结论** 补肾乳岩方可提高绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者的生活质量、减轻症状, 提高患者血清 CD3⁺、CD4⁺ 水平及临床疗效, 且安全性较好。

[关键词] 乳腺癌; 绝经前; 内分泌强化治疗; 冲任失调; 补肾乳岩方

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤^[1], 约有 70% 以上的患者为激素受体 (HR) 阳性型乳腺癌^[2-3], 内分泌治疗可以显著改善该类型乳腺癌患者的远期生存率^[4]。我国女性乳腺癌发病更趋于年轻化, 60% 左右的女性确诊乳腺癌时为绝经前^[5], 其中 HR 阳性型早期乳腺癌占比 50%~60%^[6]。针对绝经前中高危复发风险患者, 《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2021 年版)》^[7] 推荐卵巢功能抑制 (OFS) + 他莫昔芬 (TAM) 或 OFS + 第三代芳香化酶抑制剂 (AI) 的强化治疗方案, 可进一步降低患

者的复发风险^[8]。在内分泌强化治疗的影响下, 内分泌平衡失调、性腺轴功能紊乱, 在治疗获益的同时也会出现相关不良反应, 如类更年期综合征表现的潮热盗汗、烦躁不安、失眠多梦^[9], 以及骨关节不适、全身疼痛等^[10], 影响了患者内分泌强化治疗的信心及依从性。针对上述不良反应, 目前现代医学主要给予对症处理、心理疏导, 建议休息或适当停药等, 不能满足患者的需求。基于此, 本课题组在长期临床实践的积累中, 确立了补肾乳岩方的配方及比例并应用于临床。本研究采用随机、对照的研究设计, 评估补肾乳岩方对绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者的临床疗效及安全性。本研究已通过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批 (伦理审批号 2023HL-521)。

基金项目: 国家中医药管理局国家中医优势专科建设单位项目 (国中医药医政函 [2024] 90 号); 河南省中医药科学研究专项 (2022ZY1048); 郑州市科学技术局郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目 (2024YLZDJH069)

✉ 通讯作者: cxf9939@163.com

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准、分子分型参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)》^[7]。所有患者均有术后病理学诊断报告,包括与患者治疗及预后的相关内容,如肿瘤大小、组织学类型、组织学分级、有无淋巴管血管侵犯、淋巴结情况等,以及雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(HER-2)的表达情况和肿瘤细胞的增殖指数(Ki-67)。

中医辨证标准依据《国家标准中医临床诊疗术语:证治要览》^[11]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]相关内容,以及课题组临床经验拟定冲任失调证辨证标准。主症:潮热盗汗,乏力困倦,畏寒肢冷,忽冷忽热。次症:精神不振,失眠多梦,心烦易怒,纳差,情绪焦虑、情志抑郁,腰膝酸软、骨关节疼痛不适等。舌象、脉象:舌红或淡,少苔或白苔,脉细数无力或沉细无力。具备主症2项,或主症1项、次症2项者,可结合舌象、脉象辨证为冲任失调证。

1.2 纳入标准

1) 经病理学检查确诊的早期乳腺癌,且具有中高危复发风险者(满足下列条件之一):肿瘤直径>2 cm;淋巴结转移(+);Ki-67>30%;组织学Ⅱ级及以上;侵犯淋巴管血管。2) 中医辨证为冲任失调证。3) 免疫组化为ER阳性和/或PR阳性。4) OFS+内分泌治疗时间≥3个月,出现类更年期综合征不良反应。5) 当前治疗阶段及预计未来1年内均处于未绝经期。6) 体力状况评分(Karnofsky功能状态, KPS)^[13]≥60分。7) 本人自愿接受治疗,依从性良好,能够接受随访并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 内分泌治疗前已出现类更年期综合征等不良反应的患者;2) 存在合并其他恶性肿瘤、精神疾病、严重慢性疾病等;3) 有子宫、附件或卵巢手术史,性腺发育缺陷,卵巢不敏感综合征等病史;4) 伴有胃肠功能损害无法口服药物,或服用其他可能影响性激素水平的药物;5) 血常规、肝肾功能检测有明显异常者。

1.4 脱落标准

1) 受试者要求退出者;2) 治疗过程中失访者。

1.5 剔除标准

1) 观察期间未按规定用药者;2) 资料不全、

数据缺失者。

1.6 一般资料

本研究采用随机、对照的研究设计。纳入2022年5月1日至2023年5月31日河南中医药大学第一附属医院乳腺病科门诊及病房就诊患者,经病理检查确诊且需行OFS+内分泌治疗、中医辨证为冲任失调证的乳腺癌患者88例,分为对照组和治疗组各44例。两组患者均为女性,其年龄、身高、体重、病理类型及接受乳腺癌相关治疗情况等基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

2 方法

2.1 研究设计

样本量计算公式^[14]如下:

$$P=(P_1+P_2)/2=(0.380+0.085)/2=0.2325$$

$$n=(z_{\alpha}+z_{\beta})^2 2P(1-P)/(P_1-P_2)^2 \approx 35$$

本研究主要疗效指标为乳腺癌患者生命质量测定量表(FACT-B)^[15-16]评分,其总分为36项条目积分的总和,且考量量表调查结果可能存在一定的主观差异,基础均数和标准差较难得到,因此参考样本量计算方法相关文献^[14],将计量资料转换为计数指标进行样本量计算。依据文献[17-18],对照组治疗后可使总评分提高约8.5%,治疗组既往能够使总评分提高约38.0%,设定Ⅰ类错误概率为 $\alpha=0.05$,Ⅱ类错误概率 $\beta=0.1$,查表可得 $z_{\alpha}=1.645$, $z_{\beta}=1.282$,参考上述样本量估算公式,预计每组纳入35例,治疗组和对照组按1:1分配,预计总例数为70例;考虑临床依从性、不良事件等原因可能导致出现脱落或剔除病例,按脱落率20%估算总样本数为88例,治疗组和对照组各44例。

根据随机数字表从第十行开始查起,从前往后依次记录88个不同数字(如逢相同数值,均只保留第一次记录的数值),再根据数值大小,由小到大进行排列。其中前44个较小数值设置为治疗组,后44个较大的数值设置为对照组。将以上数值与分组信息记录在长宽各为两厘米的白色正方形纸片上,后将这些记录信息的纸片统一放入不透光纸信封中。患者就诊时在准备好的信封中抽取,根据信封内卡片信息的提示进行分组。

质量控制:研究开始前,课题组研究参与人员统一进行培训各观察指标收集及记录的方法与标准。为统一观察时间节点,收集前后两次观察指标的时间为治疗开始前与治疗3个月结束后7天。所

表 1 两组冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者
基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups
of premenopausal breast cancer patients with disharmony of the
chong and *ren* meridian receiving endocrine intensive therapy

项目	对照组 (44 例)	治疗组 (44 例)	$\nu\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	42.84± 6.05	44.39± 6.41	-1.163	0.248
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	162.25± 5.41	160.82± 5.47	1.236	0.220
体重/kg, $\bar{x}\pm s$	60.96± 8.93	62.64± 7.88	-0.932	0.354
病理类型/例			3.200	0.699
浸润性导管癌	39	39		
浸润性小叶癌	3	2		
黏液腺癌	0	1		
浸润性导管癌伴部分 呈黏液腺癌	1	1		
高级别导管原位癌	0	1		
囊内乳头状癌	1	0		
手术方式/例			1.137	0.286
保乳术	25	20		
改良根治术	19	24		
化疗/例			-	0.999
是	43	42		
否	1	2		
化疗疗程/例			0.939	0.625
4 周期	13	9		
6 周期	9	11		
8 周期	21	22		
放疗/例			0.563	0.453
是	35	32		
否	9	12		
靶向治疗/例			1.222	0.269
是	6	10		
否	38	34		
内分泌强化治疗具体用药/例			0.207	0.901
OFS+TAM	14	16		
OFS+阿那曲唑	28	26		
OFS+依西美坦	2	2		
内分泌强化治疗时长/例			1.506	0.681
3 个月至半年	16	18		
半年余至 1 年	12	8		
1 年余至 2 年	7	10		
2 年以上	9	8		

注：OFS，卵巢功能抑制；TAM，他莫昔芬；-，采用 Fisher
精确概率法进行比较，无该项数据。

有实验室检验指标由河南中医药大学第一附属医院
检验科测定。

2.2 治疗方案

对照组采用 OFS+内分泌治疗：注射用亮丙瑞
林缓释剂（北京博恩特药业有限公司，国药准字
H20093809，每支 3.75 mg）皮下注射，28 天 1 次，
每次 3.75 mg，1 次疗程 28 天，+他莫昔芬（扬子江
药业集团有限公司，国药准字 H32021472，每片
10 mg）口服，每次 10 mg，每日 2 次；或+阿那曲
唑（重庆华邦制药有限公司，国药准字 H20020194，
每片 1 mg）口服，每次 1 mg，每日 1 次；或+来曲唑
（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H19991001，
每片 2.5 mg）口服，每次 2.5 mg，每日 1 次；或+依
西美坦（海南通用同盟药业有限公司，国药准字
H20020010，每片 25 mg）口服，每次 25 mg，每
日 1 次。

治疗组采用 OFS+内分泌治疗+补肾乳岩方：在
对照组治疗基础上加用补肾乳岩方。组成：人参
10 g，淡附片 6 g，酒苡蓉 20 g，盐巴戟天 18 g，茯
苓 15 g，白术 15 g，酒黄精 30 g，熟地黄 30 g，山
慈菇 9 g，蜂房 5 g，白芍 15 g，陈皮 10 g。随证加
减：失眠严重者可加百合、知母；情绪易怒者可加
莲子心、郁金；便秘者可加玄参、麦冬；腰膝冷痛
者可加补骨脂、骨碎补。中药饮片购自河南中医药
大学第一附属医院，由煎药房专业人员煎制。每日
1 剂，水煎 400 ml，分 2 次温服（早、晚饭后 10 min）。
患者每月复诊 1 次，调整药方时补肾乳岩方的基本
组成药物不变，结合患者具体情况，依据上述随证
加减的药物进行调整。

两组患者均治疗 3 个月。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要疗效指标 中文版 FACT-B 量表^[16]结
合肿瘤共性、乳腺癌特异性分为 5 个模块，即生理
情况（7 项）、社会 / 家庭情况（7 项）、情感情况
（6 项）、功能情况（7 项）和附加关注（9 项）。各
条目评分相加得出此模块的积分，所有模块的积分
相加得出总积分，评分越高表明患者生活质量越
好。为避免因文化程度等客观原因而造成量表完成
质量的差异，在治疗前后由研究者逐条定式询问患
者并记录。对比治疗前后的各模块积分和总积分并
予以组内前后、组间分析。

2.3.2 次要疗效指标

1) 改良版 Kupperman 评分^[19]: 共包含 13 个条目, 评分越高表示症状越严重^[20]。按各症状的严重程度予以评分, 基本分×程度评分=症状评分, 各症状评分之和为总分。在治疗前后研究者通过详细问诊及患者口述完成量表。根据两组治疗前后的分数对比两组的症状改善程度。

2) T 细胞亚群: 治疗前及治疗结束后 7 天晨起空腹抽取静脉血流式细胞分析法测定 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺值。

3) 血清性激素六项: 治疗前及治疗结束后 7 天晨起空腹抽取静脉血化学发光免疫法测定雌激素(E₂)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、孕酮(P)、睾酮(T)、催乳素(PRL)。

4) 肿瘤标志物: 治疗前及治疗结束后 7 天晨起空腹抽取静脉血化学发光免疫法测定癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)。

5) 中医证候积分^[12]: 在治疗前后由同一名研究者通过临床问诊及患者口述, 根据其症状完成量表积分。主症和次症分为轻、中、重度, 主症赋予 2、4、6 分, 次症赋予 1、2、3 分, 舌脉不予计分。疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%, 结合总分及疗效指数判定证候疗效。

中医证候疗效标准参照文献[12]制定。显效: 疗效指数≥70%, 症状体征明显改善者; 有效: 疗效指数≥30%但<70%, 症状体征有好转者; 无效: 症状体征均无明显改善, 甚至加重, 疗效指数<30%。

2.4 统计学方法

运用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料使用卡方检验, 以百分比表示; 等级资料选用秩和检验; 服从正态分布且方差齐的计量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 以两独立样本 *t* 检验进行组间比较、配对 *t* 检验进行组内比较; 不满足正态分布或方差不齐的计量资料, 采用秩和检验, 以中位数(下四分位数, 上四分位数)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示。*P*<0.05 表示具有统计学意义。

3 结果

本研究共纳入 88 例患者, 其中 1 例因失访脱落(对照组), 1 例因检验结果数据资料不全剔除(治疗组), 余入组 86 例患者皆顺利完成研究, 对照组和治疗组各 43 例。

3.1 两组患者治疗前后 FACT-B 评分比较

表 2 示, 两组在治疗前各模块评分和总分比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后治疗组的各领域评分和总分较治疗前均有明显提高, 差异

表 2 两组冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者治疗前后 FACT-B 评分比较

Table 2 Comparison of FACT-B scores between the two groups of premenopausal breast cancer patients with disharmony of the *chong* and *ren* meridian receiving endocrine intensive therapy [分, ($\bar{x}\pm s$)/*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]

组别	例数	生理状况		Z 值	P 值	社会/家庭状况		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	14 (13, 14)	19 (18, 20)	-5.793	<0.001	16 (15, 17)	22 (21, 24)	-5.732	<0.001
对照组	43	14 (14, 15)	14 (13, 15)	-1.050	0.294	16 (15, 17)	16 (15, 17)	-1.990	0.047
Z/t 值		-1.509	-8.015			-1.295	-8.042		
P 值		0.131	<0.001			0.195	<0.001		
组别	例数	情感状况		Z 值	P 值	功能状况		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	15 (15, 16)	22 (21, 23)	-5.735	<0.001	15 (15, 16)	25 (24, 26)	-5.747	<0.001
对照组	43	15 (15, 16)	15 (15, 16)	-1.539	0.124	16 (15, 16)	15 (15, 16)	-0.966	0.334
Z/t 值		-0.036	-8.008			1.534	-8.058		
P 值		0.971	0.000			0.125	0.000		
组别	例数	附加关注		Z 值	P 值	总分		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	21 (20, 22)	30 (29, 31)	-5.758	<0.001	82 (81, 83)	117.23±3.83	-5.718	<0.001
对照组	43	21 (20, 21)	21 (20, 22)	-0.695	0.487	82 (80, 84)	81.67±3.32	-1.422	0.155
Z/t 值		-1.685	-7.958			-0.279	-46.001		
P 值		0.092	<0.001			0.780	<0.001		

注: FACT-B, 乳腺癌患者生命质量测定量表。

具有统计学意义 ($P<0.01$)。对照组治疗后的社会/家庭状况评分低于治疗前 ($P<0.05$)，其余各模块评分和总分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组的各领域评分和总分较对照组均明显提高,差异有统计学意义($P<0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后改良版Kupperman评分比较

表3示，两组患者改良版 Kupperman 评分治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组的改良版 Kupperman 评分比治疗前降低 ($P<0.01$)，对照组治疗前后无明显变化 ($P>0.05$)。治疗后治疗组的改良版 Kupperman 评分低于对照组 ($P<0.01$)。

表3 两组冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者治疗前后改良版Kupperman评分比较

Table 3 Comparison of modified Kupperman scores before and after treatment between the two groups of premenopausal breast cancer patients with disharmony of the *chong* and *ren* meridian receiving endocrine intensive therapy [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z值	P值
治疗组	43	30 (28, 32)	14 (13, 15)	-5.742	<0.001
对照组	43	30 (28, 30)	29 (28, 30)	-1.069	0.285
Z值		-1.029	-8.032		
P值		0.304	<0.001		

3.3 两组患者治疗前后T细胞亚群水平比较

表4示，两组治疗前的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组的CD3⁺、CD4⁺水平比治疗前明显升高 ($P<0.05$)，CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺差异无统计学意

义 ($P>0.05$)。对照组治疗前后各项指标的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后CD3⁺、CD4⁺水平高于对照组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

表5示，两组患者血清CEA、CA125、CA153水平在治疗前后组内和组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后血清性激素水平比较

表6示，两组患者E₂、LH、FSH、P和PRL在治疗前后的组内、组间比较，差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后T低于对照组 ($P<0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表7示，两组患者治疗前中医证候积分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后积分较治疗前明显降低 ($P<0.01$)；而对照组治疗前后积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组积分明显低于对照组，差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。

3.7 两组患者中医证候疗效比较

治疗组43例患者中显效3例，有效26例，无效14例，总有效率为67.44%；对照组43例患者分别为0例、10例、33例及23.26%。治疗组明显高于对照组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.8 安全性指标

两组患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能指标均未见明显异常。

表4 两组冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者治疗前后T细胞亚群水平比较

Table 4 Changes in T cell subset levels before and after treatment between the two groups of premenopausal breast cancer patients with disharmony of the *chong* and *ren* meridian receiving endocrine intensive therapy [$\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CD3 ⁺ /μl		t值	P值	CD4 ⁺ /μl		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	932.67±374.69	1109.84±410.87	-2.817	0.007	482.09±213.65	575.12±225.45	-2.799	0.008
对照组	43	963.49±334.91	862.16±294.24	1.609	0.115	510.37±221.56	456.98±200.00	1.221	0.229
Z/t值		-0.402	3.214			-0.602	2.571		
P值		0.689	0.002			0.548	0.012		

组别	例数	CD8 ⁺ /μl		Z值	P值	CD4 ⁺ /CD8 ⁺		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	374 (321, 522)	391 (332, 541)	-0.362	0.717	1.23±0.52	1.38±0.57	-1.300	0.201
对照组	43	376 (305, 472)	350 (265, 479)	-0.972	0.331	1.35±0.51	1.27±0.49	0.840	0.406
Z/t值		-0.091	-1.658			1.099	-0.929		
P值		0.928	0.097			0.275	0.355		

表5 两组冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

Table5 Comparison of tumor marker levels before and after treatment between the two groups of premenopausal breast cancer patients with disharmony of the *chong* and *ren* meridian receiving endocrine intensive therapy [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CEA/ng·ml ⁻¹		Z 值	P 值	CA125/IU·ml ⁻¹		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	1.4 (1.0, 1.8)	1.4 (1.1, 2.1)	-1.014	0.310	8.0 (5.0, 11.0)	8.0 (5.0, 11.0)	-1.391	0.164
对照组	43	1.4 (0.9, 2.0)	1.4 (1.0, 2.2)	-0.838	0.402	7.0 (5.0, 10.0)	7.0 (6.0, 10.0)	-0.216	0.829
Z 值		0.121	0.342			0.595	0.109		
P 值		0.904	0.733			0.552	0.914		

组别	例数	CA153/IU·ml ⁻¹		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后		
治疗组	43	6.0 (5.0, 9.0)	6.0 (5.0, 9.0)	-0.217	0.828
对照组	43	6.0 (5.0, 8.0)	6.0 (4.0, 9.0)	-0.037	0.962
Z 值		0.923	1.400		
P 值		0.356	0.161		

注：CEA，癌胚抗原；CA125，糖类抗原 125；CA153，糖类抗原 153。

表6 两组冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者治疗前后性激素水平比较

Table 6 Comparison of sex hormone levels before and after treatment between the two groups of premenopausal breast cancer patients with disharmony of the *chong* and *ren* meridian receiving endocrine intensive therapy [$(\bar{x}\pm s)/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	E ₂ /pg·ml ⁻¹		Z 值	P 值	LH/mIU·ml ⁻¹		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	8.0 (5.0, 12.0)	9.0 (6.0, 13.0)	0.747	0.455	0.34 (0.20, 0.53)	0.36 (0.18, 0.54)	0.143	0.887
对照组	43	10.0 (4.0, 16.0)	10.0 (6.0, 15.0)	0.662	0.508	0.33 (0.17, 0.68)	0.36 (0.22, 0.82)	0.254	0.800
Z/t 值		0.978	0.450			0.190	0.397		
P 值		0.328	0.653			0.849	0.691		

组别	例数	FSH/mIU·ml ⁻¹		Z 值	P 值	P/ng·ml ⁻¹		Z/t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	5.57 (2.16, 9.85)	4.47 (1.98, 7.95)	0.069	0.945	0.58±0.33	0.47±0.29	1.400	0.169
对照组	43	6.86 (3.81, 9.63)	6.65 (3.91, 8.61)	0.628	0.530	0.61 (0.40, 0.87)	0.52 (0.41, 0.76)	0.869	0.385
Z/t 值		1.382	1.650			1.469	1.836		
P 值		0.167	0.099			0.142	0.066		

组别	例数	T/ng·ml ⁻¹		Z/t 值	P 值	PRL/ng·ml ⁻¹		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	43	0.30±0.19	0.30±0.20	0.091	0.928	13.34 (10.10, 19.60)	12.06 (10.12, 17.02)	1.093	0.274
对照组	43	0.36 (0.30, 0.51)	0.38±0.16	0.025	0.980	14.81 (12.56, 18.19)	14.67 (10.97, 17.65)	0.531	0.595
Z/t 值		1.754	2.041			1.239	1.598		
P 值		0.079	0.044			0.215	0.110		

注：E₂，雌激素；LH，黄体生成素；FSH，卵泡刺激素；P，孕酮；T，睾酮；PRL，催乳素。

表7 两组冲任失调型绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者治疗前后中医证候积分比较

Table 7 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment between the two groups of premenopausal breast cancer patients with disharmony of the *chong* and *ren* meridian receiving endocrine intensive therapy [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	43	26 (25, 27)	15 (13, 18)	-5.722	<0.001
对照组	43	25 (25, 27)	28 (24, 29)	-0.202	0.840
Z 值		0.366	-6.950		
P 值		0.714	<0.001		

4 讨论

乳腺癌在中医学中称为“乳岩”，因肝、脾、肾三脏功能失调，气滞、血瘀、痰凝等产物结于乳络，迁延日久而发病。本课题组认为，乳腺癌的病位归根为“肾”，肾阳虚弱为发病的根本。乳腺癌前期的手术治疗、放疗、化疗等均具“杀伐性”，伤及人体正气，久伤阳气；化疗药物属“药毒”，性寒凉，致使阳气更虚^[21]。脾阳不足则生化无源、运化失权，可见纳差、乏力困倦等症。脾肾阳虚，温煦失职，则见畏寒及腰膝冷痛。阴阳互根，日久

损及肾阴,肾阴亏虚不足以制阳,则虚热内生,潮热汗出症状明显;水不济火,上扰心神,则见失眠多梦、烦躁不安;肝肾同源,精亏不能化血,肝失所养,失于疏泄,可见焦虑、抑郁等情志症状^[22]。阴虚阳虚并见,脏腑阴阳失调,则感忽冷忽热。肝主筋,肾主骨,肝肾亏虚,精髓不充,筋脉失养,故有骨关节及全身疼痛不适。综上,针对绝经前强化内分泌治疗时期的患者及其出现的一系列症状,本课题组认为其病机为肝肾阴虚与脾肾阳虚共同存在,且以脾肾阳虚为重点,辨证为冲任失调。通过前期临床经验的积累,最终确立了补肾乳岩方。

补肾乳岩方以附子汤为基础化裁。附子汤出自张仲景《伤寒论·辨少阴病脉证并治》:“少阴病,身体痛,手足寒,骨节痛,脉沉者,附子汤主之”,由附子、人参、白术、茯苓、芍药组成,有温经散寒之效,主治阳虚阴寒之症^[23]。在乳腺癌内分泌强化治疗患者中有畏寒肢冷、骨关节及全身疼痛以及脉沉细者,可与附子汤所主症状对应。强化内分泌治疗期的乳腺癌患者所见之潮热盗汗、失眠多梦、烦躁不安等,与更年期女性常见的阴虚之征相似,课题组在临床实践中发现,若单纯以滋补肾阴为治法治疗,长期疗效欠佳。究其本质,强化内分泌治疗的乳腺癌患者阴虚的表现是由阳虚为基础而来的,本质为阴阳两虚,且阳虚更甚。因此在临床论治时,应阴阳同补并更重温阳。补肾乳岩方以淡附片、酒苡蓉、盐巴戟天温补肾阳、补益精血,共为君药;熟地黄、酒黄精滋阴补血、益精填髓,白芍敛阴止汗、同时制约淡附片的燥烈之性,使温阳而不燥,三药共为臣药;君臣相配,肾阳与肾阴同补。佐助人参大补元气,白术、茯苓健脾益气,露蜂房、山慈菇解毒。陈皮作为使药,和胃调中。临证时根据患者病情随证加减,如失眠严重者可加百合、知母以除烦助眠;情绪易怒者可加莲子心、郁金以清心安神;便秘者可加玄参、麦冬以润肠通便;腰膝冷痛著者可加补骨脂、骨碎补以补肾强骨等。全方以肝肾阴虚、脾肾阳虚同调为治法,通过滋阴补阳以调理冲任,获得较好的临床疗效。

FACT-B 量表具有较好的信度、效度、反应度及可行性,为我国乳腺癌患者生命质量的常用测评工具^[16]。本研究结果显示,治疗组患者经治后生理情况、社会/家庭情况、情感情况、功能及附加关注各个模块的评分和总分均有显著提高,证明补肾乳岩方在心理和生理等方面均能有效提高乳腺癌强化内分泌治疗患者的生活质量,从而在一定程度

上增强患者的治疗信心和依从性。

乳腺癌的发生、手术或放化疗等辅助治疗,均可导致机体免疫功能的降低和紊乱。T 细胞亚群是反映机体免疫功能的主要标志之一^[24],恶性肿瘤患者可见如 CD3⁺、CD4⁺水平降低^[25],CD8⁺水平增高及 CD4⁺/CD8⁺水平失衡^[26]等细胞免疫功能紊乱的表现,因此在接受现代医学辅助治疗时更容易出现不良反应^[27],降低生活质量^[28],从而影响肿瘤患者的生存质量和预后^[29],CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值的提升有益于患者生存^[30]。本研究结果显示,治疗组患者治疗后的 CD3⁺、CD4⁺水平较治疗前明显升高,说明补肾乳岩方在一定程度上能够正向调节 T 细胞亚群水平,维护各类淋巴细胞比例的动态平衡,减少过度活化,解除机体的免疫抑制状态,从而增强患者的抗肿瘤能力。

接受 OFS 的患者,因其本质为药物性绝经,更容易出现类似更年期综合征的不良表现^[31]。Kupperman 量表是首个广泛用于评价更年期综合征严重程度的量表,后经完善加入泌尿生殖系统症状,即为现普遍使用的改良版 Kupperman 评分量表^[19]。本研究中治疗组治疗后改良版 Kupperman 评分显著下降,且低于对照组。中医证候积分基于患者突出的临床不适症状拟定,本研究中治疗组在治疗后的总积分显著降低,且治疗组中医证候疗效的总有效率显著高于对照组。上述结果均提示补肾乳岩方在改善患者类更年期综合征及其他不适症状方面有一定效果。

长期暴露于性激素是乳腺癌发生发展的高危因素^[32],联合 OFS 的强化内分泌治疗旨在全面阻断性激素对肿瘤的刺激作用。非乳腺癌患者缓解更年期症状的有效方法是激素替代治疗^[33],但雌激素、孕激素替代疗法会导致乳腺癌的复发几率升高。因此,在改善其不良反应的同时,临床应首选不升高患者性激素水平的有效治法。肿瘤标志物 CEA、CA125、CA153 对乳腺癌的诊断、监测及预后有着重要意义,若在短期内有持续性升高,则表明病情进展,可能预示着乳腺癌的复发和转移^[34-35]。本研究结果显示,补肾乳岩方不影响 HR 阳性型乳腺癌患者的性激素水平及肿瘤标志物水平,能够在保障患者病情稳定的前提下,对西医规范治疗起到积极的辅助作用。此外,补肾乳岩方中淡附片是由盐附子经米泔水浸漂后烤制而成,经炮制后减毒增效^[36],课题组在临床中以小剂量 6 g 长期应用,熬制中药时以先煎去其毒性,并在应用同时配伍白芍以制约

其燥烈之性；临床尚未发现不良中毒事件。且本研究中，监测两组患者的血常规及肝肾功能基础检验学指标，均未见明显异常，证明了补肾乳岩方的安全性佳。

综上，补肾乳岩方能够有效提高绝经前乳腺癌内分泌强化治疗患者的生活质量、提高其血清 CD3⁺ 及 CD4⁺ 水平；能有效降低改良版 Kupperman 评分和中医证候积分，减轻类更年期综合征等不良反应，应用于临床安全有效，为中医药结合内分泌强化治疗提供参考。但本次研究观察时间有限，样本量相对较小，因此在未来的研究中，将扩大样本量，以期为推动补肾乳岩方的临床应用提供更科学的依据。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] 王莉杰, 刘佳惠, 李旭英, 等. 中国乳腺癌患者辅助内分泌治疗依从性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(2): 153–158.
- [3] 胡伟娇, 施雁, 刘贤亮, 等. 乳腺癌患者内分泌治疗的服药依从性与健康心理控制源及社会支持的相关性[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(1): 9–13.
- [4] 吴晶晶, 张妍, 林琳, 等. ER 和 PR 阴性乳腺癌雄激素受体与 HER2 表达相关性及其临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(23): 1544–1549.
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2024 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(3): 316–334.
- [6] 河南省肿瘤诊疗质量控制中心乳腺癌专家委员会. 河南省肿瘤诊疗质量控制中心早期乳腺癌内分泌治疗专家共识[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(24): 1481–1485.
- [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(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954–1040.
- [8] PAGANI O, REGAN MM, WALLEY BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(2): 107–118.
- [9] 吕灵艳. 耳穴揞针治疗乳腺癌相关围绝经期综合征的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [10] 刘晓蒙, 王国鑫, 薛明新. 乳腺癌芳香化酶抑制剂相关关节疼痛中西医诊疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(5): 59–64.
- [11] 赵艳玲, 张志芳. 国家标准中医临床诊疗术语: 证治要览[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1999: 44–45.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 29–30.
- [13] FRIENDLANDER AH, ETtinger RL. Karnofsky performance status scale [J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147–148.
- [14] 刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 536–538.
- [15] BRADY MJ, CELLA DF, MO F, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(3): 974–986.
- [16] 万崇华, 张冬梅, 汤学良, 等. 乳腺癌患者生命质量测定量表(FACT-B)中文版的修订[J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17(5): 298–300.
- [17] 李红霞, 蔡凯, 杨杨. 潜阳封髓丹加减治疗绝经前 Luminal A 型乳腺癌患者他莫昔芬治疗后类更年期综合征的疗效及对睡眠质量和生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(3): 250–254.
- [18] 顾文静, 平小英, 胡平. 逍遥散对乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征患者 PFS 评分、性激素水平及睡眠质量的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(10): 163–165.
- [19] KUPPERMAN HS, BLATT MH, WIESBADER H, et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1953, 13(6): 688–703.
- [20] 吴杨乔, 刘雁峰. 围绝经期综合征相关评分量表临床研究及应用概况[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4765–4769.
- [21] 赵伟鹏, 李鹤, 姜欣, 等. 从“湿热内蕴, 郁遏卫阳”谈化疗后白细胞减少症的中医辨治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(6): 1019–1021.
- [22] 裴俊文, 孙太振. 丹栀逍遥散合二仙汤治疗乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征[J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1973–1976.
- [23] 王家豪, 陈仁寿. 附子汤组方思路与证治要点[J]. 河南中医, 2023, 43(10): 1474–1477.
- [24] 安健, 孙蓬明. T 淋巴细胞亚群检测在子宫内膜癌中的应用价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 428–431.
- [25] 臧智超, 梁俊青. 乳腺癌患者新辅助化疗前后 CD3⁺ CD4⁺ 及 NK 细胞相关性分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(50): 41–42.
- [26] 王成, 王晓玲, 李江涛, 等. 自拟舒肝益肾方联合内分泌治疗激素依赖型乳腺癌疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(8): 115–119.
- [27] 唐潇然, 呼健, 赵鹏飞. 香砂六君子汤加减对胃癌患者术后肠黏膜屏障及免疫状态的影响[J]. 中国医药,

- 2023, 18(12): 1874-1878.
- [28] 钟融, 吴雪卿, 瞿文超, 等. 乳腺癌术后对乳腺癌术后患者生活质量、肿瘤标志物和外周血 T 细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(6): 1064-1068.
- [30] 董长鸿, 封岩, 江艳婷, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群与接受卡瑞利珠单抗治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(3): 185-190.
- [31] 《围绝经期综合征(更年期综合征)重点人群治未病干预指南》编写组. 围绝经期综合征(更年期综合征)重点人群治未病干预指南[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(8): 1048-1062.
- [32] 孙晓寅, 莊志刚. 性激素与乳腺癌关系的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(9): 571-576.
- [33] 周林菊. 激素替代疗法治疗更年期综合征患者的疗效分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(S2): 88-90.
- [34] 王鹏, 江晓华, 冉凤伟, 等. 多种血清肿瘤标志物在转移性乳腺癌中的诊断价值及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21): 2595-2598.
- [35] 尹立娜, 龚恒文, 赵东霞, 等. 血清标志物在乳腺癌骨转移诊断中的临床价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(2): 95-100.
- [36] 周颖, 钟凌云, 罗红兵, 等. 基于 UPLC-MS/MS 探讨“建昌帮”阴附片、阳附片、淡附片炮制过程化学成分差异研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6387-6395.

Randomized Controlled Clinical Observation on *Bushen Ruyan Formulation* (补肾乳岩方) in Treating 44 Cases of Premenopausal Breast Cancer Patients of Disharmony of the *Chong* (冲) and *Ren* (任) Meridian Type under Endocrine Intensive Therapy

WANG Zepeng^{1,2}, CHENG Xufeng¹, YUAN Jiangshan¹, LIU Ruidong¹, LIU Qi³

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine; 3. Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of *Bushen Ruyan Formulation* (补肾乳岩方, BRF) in treating premenopausal breast cancer patients of disharmony of the *chong* (冲) and *ren* (任) meridian type under endocrine intensive therapy. **Methods** A total of 88 premenopausal breast cancer patients who received endocrine intensive therapy and were diagnosed with disharmony of the *chong* and *ren* meridian by traditional Chinese medicine (TCM) were included and randomly divided into a control group and a treatment group, with 44 cases in each group. The control group received ovarian function suppression (OFS) combined with endocrine therapy, while the treatment group was given oral BRF additionally. Both groups were treated for three months. The clinical efficacy was evaluated by comparing the pre- and post-treatment results of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), modified Kupperman score, T cell subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), sex hormone levels, including estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), progesterone (P), testosterone (T), and prolactin (PRL), tumor markers, such as carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), and carbohydrate antigen 153 (CA153), TCM syndrome score, and TCM syndrome efficacy. Blood routine tests, liver function and kidney function were monitored to assess safety. **Results** The FACT-B scores of each domains and the total scores of the treatment group increased, while the social/family status score of the control group decreased. The treatment group had significantly higher scores in all domains and total score compared to the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The modified Kupperman score and TCM syndrome score of the treatment group decreased, and were lower than those of the control group ($P < 0.01$). The levels of CD3⁺ and CD4⁺ in the treatment group increased, and were higher than those of the control group ($P < 0.05$). Serum testosterone levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of TCM syndrome efficacy in the treatment group was 67.44%, significantly higher than the 23.26% in the control group ($P < 0.05$). No significant abnormalities were observed in the blood routine tests or liver/kidney function indicators in either group before or after treatment. **Conclusion** BRF can effectively improve quality of life, alleviate symptoms, increase serum CD3⁺ and CD4⁺ levels, and enhance clinical efficacy in premenopausal breast cancer patients undergoing endocrine intensive endocrine therapy. It is also safe with no significant adverse effects.

Keywords breast cancer; premenopausal; endocrine intensive therapy; disharmony of *chong* (冲) and *ren* (任) meridian; *Bushen Ruyan Formulation* (补肾乳岩方)

(收稿日期: 2024-11-12; 修回日期: 2025-01-18)

[编辑: 叶晨]