

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.035

加味防己地黄汤联合舍曲林对乳腺癌患者抑郁状态的治疗研究

钟 敏¹, 张海鹏^{2△}, 蒋冬梅¹, 周 洁¹, 朱丽娜¹

1. 长安医院肿瘤内科, 陕西西安 710016; 2. 陕西省中医医院普通外科, 陕西西安 710003

摘 要:目的 探讨中药加味防己地黄汤联合舍曲林治疗对乳腺癌患者抑郁状态的改善效果。方法 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月于长安医院就诊的 106 例乳腺癌伴抑郁患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 53 例。所有患者均给予常规抗肿瘤治疗, 对照组在此基础上给予舍曲林治疗, 观察组进行加味防己地黄汤联合舍曲林治疗, 两组均治疗 8 周。观察两组治疗前、后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、中医症候积分变化; 比较两组血清神经递质和炎症因子水平变化及不良反应发生率。结果 治疗后, 观察组 HAMD 评分及中医症候积分均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 5-羟色胺、神经肽 Y、多巴胺、去甲肾上腺素水平均高于对照组, 肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-1 β 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 加味防己地黄汤联合舍曲林治疗能有效改善乳腺癌患者的抑郁状态及中医症状, 与其调节神经递质表达、抑制炎症因子水平有关。

关键词: 乳腺癌; 抑郁; 防己地黄汤; 舍曲林; 神经递质; 炎症因子

中图法分类号: R737.9; R273

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)23-3560-04

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 在全国恶性肿瘤类型中占 7%~10%。据文献报道, 仅天津市在 2008—2016 年报告的女性乳腺癌有 24 180 例, 其病死率在所有肿瘤死亡病例中居第 4 位^[1]。放化疗、手术、免疫及基因等治疗水平的提升使乳腺癌缓解率提高、生存期延长, 但因疾病或治疗造成的生理改变仍给患者带来沉重的精神压力, 不少乳腺癌患者常出现抑郁或焦虑情绪。在关于乳腺癌患者抑郁发生情况的调查中发现, 超过 35% 的患者出现抑郁^[2]。有研究表明, 抑郁或其他精神障碍可对乳腺癌患者的生存质量、生存期产生一定影响^[3]。为此, 针对乳腺癌伴抑郁的患者, 在积极进行抗肿瘤治疗的同时, 缓解患者抑郁情绪对保障疗效也十分重要。既往针对乳腺癌伴抑郁患者主要以西药治疗为主, 但随着研究的不断深入, 发现中医药在抑郁治疗中也取得了较好的治疗效果, 这为乳腺癌伴抑郁患者的治疗提供了新方向^[4]。中医认为乳腺癌为情志不畅、肝气郁结、脏腑阴阳气血失调所致, 而乳腺癌伴发抑郁则因患者对癌痛和化疗的忧虑、焦思导致肺火、心火产生, 火热扰神为抑郁病机。防己地黄汤出自《金匮要略》, 为滋阴凉血、清热安神之要方。本研究拟探讨加味防己地黄汤辅助常规西药(舍曲林)对乳腺癌伴抑郁患者抑郁状态的改善效果, 以期临床提供诊疗依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月长安医院(以下简称“本院”)肿瘤内科收治的 106 例乳腺癌伴抑郁患者作为研究对象, 纳入标准: (1) 临床表现为乳房肿块伴有乳腺外形不同程度改变; (2) 经影像学检查符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)》^[5] 中乳腺癌相关诊断标准; (3) 抑郁诊断采用 CCMD-3《中国精神疾病分类与诊断标准第三版(CCMD-3) 儿童青少年部分的修订与现场测试》^[6] 中相关标准; (4) 汉密尔顿抑郁量表(HAMD) 评分 > 17 分; (5) 卡氏功能状态量表(KPS) 评分 ≥ 60 分; (6) 生存期 ≥ 3 个月。排除标准: (1) 既往存在精神疾病史或(和)抑郁病史; (2) 对本研究药物过敏; (3) 合并认知功能或视听功能障碍; (4) 1 个月内有抗抑郁或其他精神类药物治疗史。按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 53 例, 均为女性患者。对照组年龄 31~65 岁, 平均(51.23 $\pm$ 8.91)岁; 临床分期 I~IV 期分别为 18、21、11、3 例; 抑郁程度轻度、中度、重度分别为 8、30、15 例; 入院 HAMD 评分平均为(33.98 $\pm$ 3.78)分; 受教育程度初中及以下 15 例, 高中 18 例, 大专及以上 20 例。观察组年龄 29~67 岁, 平均(52.09 $\pm$ 9.07)岁; 临床分期 I~IV 期分别为 15、22、14、2 例; 抑郁程度轻度、中度、重度分别为 10、26、17 例; 入院 HAMD 评分平均为(34.12 $\pm$ 4.03)分; 受教育程度初

△ 通信作者, E-mail: zh135272@163.com。

中及以下 13 例,高中 22 例,大专及以上 18 例。两组年龄、临床分期、抑郁程度、入院 HAMD 评分及受教育程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象及其家属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 抑郁评估 采用 HAMD 评估患者抑郁状态,该量表共 17 个条目,每个条目采用 0~4 分评分法,总分为 0~68 分,总分<7 分为无抑郁,7~17 分为可能抑郁,>17~24 分为肯定抑郁,>24 分为重度抑郁^[7]。

1.2.2 治疗方法 针对乳腺癌,根据患者实际情况给予手术切除、放化疗等抗肿瘤治疗。针对抑郁症状,对照组患者给予舍曲林(浙江京新药业股份有限公司,国药准字 H20051076)口服治疗,初始剂量为每次 50 mg,1 天/次,可根据患者实际情况逐渐增加剂量(调整间隔≥1 周),每次增加 50 mg,最大可增加至每天 200 mg,连续治疗 8 周。观察组在对照组基础上给予中药加味防己地黄汤治疗,组方为:防己 12 g、生地 60 g、防风与桂枝各 10 g、炙甘草 6 g。根据患者症状加味治疗,针对心悸易惊、胸闷惊恐者,加煅牡蛎、煅龙骨各 30 g;悲伤欲哭者加浮小麦、大枣各 30 g;虚烦失眠者加薏苡仁 30 g、酸枣仁 15 g、夏枯草 12 g、法半夏 9 g。组方药材煎煮前加水没过药材浸泡 30 min,之后以大火煮沸后转文火煎煮 20~30 min,取汁分 2 次温服,1 剂/天,连续治疗 8 周。

1.3 观察指标与评价标准 (1)于入院治疗前和干预治疗 8 周后,评估两组患者 HAMD 评分,观察治疗前后患者抑郁状态改善情况;(2)根据《中医病证诊断疗效标准》^[8]中“郁病”相关标准,对患者忧郁不畅、胸闷胁胀、失眠多梦、暖气频作、心烦易怒等中医症候,按照 0~3 级评分法进行评估,中医症候积分越高,表示症状越严重;(3)分别于治疗前、治疗 8 周后,采集两组患者肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 分离 10 min [离心机购自贝克曼库尔特国际贸易(上海)有限公

司,型号:Microfuge],取血清,使用高压液相色谱-电化学法,检测患者 5-羟色胺(5-HT)、神经肽 Y(NPY)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)等神经递质水平;采用酶联免疫吸附试验检测患者肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-1 β 等炎症因子水平;(4)观察两组治疗后恶心呕吐、肝肾功能损伤及心脏毒性等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较差采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗后两组 HAMD 评分比较 治疗后,观察组和对照组 HAMD 评分分别为(12.75 $\pm$ 3.27)分和(16.63 $\pm$ 3.64)分,均较同组治疗前明显降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($t=5.652, P<0.001$)。

2.2 两组中医症候积分比较 治疗前,两组中医症候积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组忧郁不畅、胸闷胁胀、失眠多梦、暖气频作、心烦易怒等中医症候积分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组神经递质水平比较 治疗前,两组各指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组 5-HT、NPY、DA、NE 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组炎症因子水平比较 治疗前,两组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组各炎症因子水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.5 两组不良反应发生率比较 观察组出现恶心呕吐 2 例,总发生率为 3.77%(2/53);对照组出现恶心呕吐 5 例,肝肾功能损伤各 2 例,总发生率为 13.21%(7/53)。治疗后,观察组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=3.975, P<0.05$)。

表 1 两组中医症候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	忧郁不畅		胸闷胁胀		失眠多梦		暖气频作		心烦易怒	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	2.05 $\pm$ 0.46	1.14 $\pm$ 0.35	1.65 $\pm$ 0.36	0.95 $\pm$ 0.23	2.03 $\pm$ 0.40	1.18 $\pm$ 0.31	2.20 $\pm$ 0.42	1.16 $\pm$ 0.33	2.33 $\pm$ 0.44	1.18 $\pm$ 0.30
对照组	53	2.09 $\pm$ 0.48	1.38 $\pm$ 0.39	1.62 $\pm$ 0.34	1.12 $\pm$ 0.26	2.04 $\pm$ 0.42	1.39 $\pm$ 0.35	2.18 $\pm$ 0.39	1.40 $\pm$ 0.36	2.35 $\pm$ 0.42	1.43 $\pm$ 0.37
<i>t</i>		-0.483	-3.334	0.491	-3.565	-0.126	-3.269	0.254	-3.578	-0.239	-3.573
<i>P</i>		0.662	0.001	0.660	0.001	0.900	0.002	0.800	0.001	0.811	0.001

表 2 两组神经递质水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	5-HT(ng/mL)		NPY(ng/mL)		DA(pg/mL)		NE(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	225.58±53.12	277.68±68.91	165.47±47.39	223.19±60.46	118.69±32.46	164.30±54.23	428.95±88.23	511.49±92.06
对照组	53	222.14±54.08	245.61±65.57	163.79±46.51	189.62±57.34	117.88±33.02	140.34±51.88	430.06±89.14	471.62±87.95
t		0.330	2.457	0.185	2.933	0.127	2.324	−0.064	2.279
P		0.742	0.016	0.854	0.004	0.899	0.022	0.949	0.025

表 3 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α(pg/mL)		IL-6(pg/mL)		IL-1β(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	26.85±4.38	16.74±3.69	35.48±7.74	22.13±5.63	23.18±6.26	15.22±4.71
对照组	53	27.12±4.42	19.05±3.74	35.72±7.79	25.98±5.70	23.26±6.31	18.43±4.68
t		−0.316	−3.200	−0.159	−3.498	−0.066	−3.519
P		0.753	0.002	0.874	0.001	0.948	0.001

3 讨 论

抑郁是一种严重的情绪障碍,乳房作为女性的第二性征,患乳腺癌时,患者不仅要承受病痛对生理造成的困扰,还需要面对乳房变化对心理造成的伤害。因此,相较于其他癌症患者,乳腺癌患者伴抑郁发生的概率较高,部分患者症状已达到抑郁症的临床诊断标准。相关研究发现,乳腺癌焦虑、抑郁等情绪是影响患者生命质量的危险因素之一,因此针对乳腺癌伴抑郁患者,及时、有效地干预对改善其预后尤为关键^[9]。

目前临床对伴轻度抑郁的乳腺癌患者多以保守治疗为主,但对于中、重度抑郁患者,一般需要采取药物控制。氟西汀、帕罗西汀、舍曲林等是临床治疗抑郁症的常用药物,其中舍曲林在乳腺癌伴抑郁治疗中,能够阻断血小板对 5-HT 的摄取,发挥抗抑郁效果。近年临床对于癌症伴抑郁患者的深入研究发现,中医用于辅助该类患者治疗在改善患者抑郁情绪中具有一定优势^[9]。既往研究主张从“痰郁”对乳腺癌患者抑郁状态进行治疗,进一步推进中医在该病中的运用^[10]。本研究提出以养血清热、祛风通络为原则,采用加味防己地黄汤辅助治疗,并与单独西药治疗进行比较,观察组和对照组 HAMD 评分分别为(12.75±3.27)分和(16.63±3.64)分,均较同组治疗前明显降低,且观察组评分低于对照组,差异均有统计学意义($t=5.652, P<0.001$)。从中医疗效分析,辅以防己地黄汤加味治疗后,患者忧郁不畅、胸闷胁胀等中医症候积分低于常规舍曲林治疗,表明防己地黄汤加味治疗对改善乳腺癌患者抑郁状态效果明显。中医认为,乳腺癌为“乳岩”范畴,病机为情志失调、气

郁凝结、肝脾两伤;抑郁症则为“郁证”范畴,在患“乳岩”后,因情志太过,不能及时疏解,郁久则气机紊乱;再者因劳倦、忧虑脾肺生火,火热则邪内生,耗伤阴血致气血亏虚,火热上扰脑窍,心神失养,发为本病^[11]。故而主张以具有清热安神、养血息风功效的防己地黄汤进行治疗,该药方中防己味苦、性寒,归膀胱、肺经,具有祛风湿、止痛、利水消肿等功效;生地黄味甘、苦、性寒,归心、肝、肾经,有清热凉血、养阴生津的功效,为清热、凉血之要药,入肾经能滋阴降火,养阴津而泄伏热;防风性味甘、温,归肺、脾、肝经,主治大风,具有泻肺实、散头目中滞气、除上焦邪等功效,将其与防己配伍,能增强祛风散邪、散肝经郁热、调达肝气的效果^[12]。桂枝性味甘、温,入膀胱、心、肺经,具有发汗解表、散寒止痛、通阳化气之功,将之与生地黄配伍,能交通心肾、调和阴阳,并有助于预防大剂量生地黄寒凝阻遏;炙甘草则起到滋阴养血、益气通阳、复脉定悸以及调和诸药的作用,将全方用于乳腺癌合并抑郁患者治疗中,共奏养阴清热、疏肝祛痰之功^[13]。同时根据患者不同表现辨证加味治疗,使治疗更具针对性,进一步改善患者临床症状。

“单胺类神经递质学说”认为,突触间隙单胺类神经递质功能障碍与抑郁症的发生关系密切^[14]。研究报道显示,5-HT、NPY 等神经递质水平异常可改变相应受体功能,诱发或加重抑郁症状^[15]。基于现代病理角度研究发现,神经递质中 5-HT、NE 表达下降或信号转导异常可导致情绪兴奋性降低,而 DA 作为具有抗肿瘤与调控锥体外系作用的单胺类神经递质,其水平降低可导致快感缺乏,快感缺乏症则是抑郁的核心

特征^[16]。NPY 是神经元表达与释放的神经递质,起介导与调节神经元通信的作用^[17]。IL-6、TNF- α 等促炎因子激活下丘脑-垂体-肾上腺轴可引起神经-内分泌紊乱,导致抑郁发生^[18]。本研究发现,治疗后观察组 5-HT、NPY、DA、NE 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组各炎症因子水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示加味防己地黄汤治疗能够促进神经递质表达,减轻炎症反应对不良情绪的影响,缓解或改善乳腺癌患者抑郁状态。在现代药理学中,防己碱有抗炎、镇痛和抗肿瘤作用,较大剂量的防己有兴奋中枢神经系统的效果;生地黄具有镇静、抗炎、抗过敏作用,并且能够促进机体淋巴母细胞的转化与 T 淋巴细胞表达^[12,14]。张月月等^[19]指出,生地黄或能增强单胺能神经系统及上调脑源性神经营养因子,达到抗抑郁效果。防风、桂枝能增强抗炎、镇静、镇痛效果,且桂枝能增加心肌营养性血流量,对中枢系统起到镇静效果^[20-21]。因此,防己地黄汤在乳腺癌患者的抑郁防治中,有促进神经递质表达、兴奋患者神经中枢和削弱炎症应激的作用。本研究结果显示,治疗后观察组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.975, P < 0.05$)。说明辅以防己地黄汤加味治疗患者相对安全。虽然目前关于防己地黄汤在精神类疾病治疗中应用的报道较多,但缺少其对乳腺癌患者抑郁状态改善的应用报道,且本研究也存在如样本选择存在偏倚、观察周期短等局限,故其临床治疗效果还需进一步继续探究分析。

综上所述,加味防己地黄汤联合舍曲林治疗能够有效改善乳腺癌患者抑郁状态及中医症状,与其调节神经递质水平,抑制炎症应激反应有关。

参考文献

- [1] 郑文龙,沈成凤,张辉,等.天津市 2008—2016 年女性乳腺癌发病及死亡趋势分析[J].中国肿瘤,2020,29(8):596-601.
- [2] 吕京,许桂峰,陈洪杰,等.乳腺癌化疗患者抑郁发生情况及其影响因素分析[J].华南预防医学,2020,46(6):706-708.
- [3] SHIM E J, JEONG D, MOON H G, et al. Profiles of depressive symptoms and the association with anxiety and quality of life in breast cancer survivors: a latent profile analysis[J]. Qual Life Res, 2020, 29(2): 421-429.
- [4] 齐彩芸,冯学功.防己地黄汤治疗神志病的思考[J].环球中医药,2019,12(11):1702-1703.
- [5] 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(2019 年版)[J].中国癌症杂志,2019,29

- (8):609-679.
- [6] 李雪荣,苏林雁,罗学荣.中国精神疾病分类与诊断标准第三版(CCMD-3)儿童青少年部分的修订与现场测试[J].中国心理卫生杂志,2002(4):230-233.
- [7] 杨丽敏,唐茂婷,康黎,等.乳腺癌化疗患者同伴支持与抑郁情绪的相关性[J].中国老年学杂志,2019,39(2):435-437.
- [8] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:33.
- [9] 吴秋平,徐栋,吕超然,等.乳腺癌患者术后焦虑、抑郁对生命质量的影响及社会支持的中介作用[J].重庆医学,2022,51(2):326-330.
- [10] 杨小娟,叶凯,尚荣国,等.从“痰郁”论治乳腺癌抑郁症[J].辽宁中医杂志,2019,46(9):1858-1859.
- [11] 尹霞,韩楠,柏林,等.益肾温胆汤联合舍曲林对肝郁痰阻型老年抑郁障碍患者血清甲状腺激素水平的影响[J].现代中医临床,2019,26(1):15-18.
- [12] 邓志远,王钺佳,刘敏.基于量化分析的防己地黄汤病机探讨[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(7):974-976.
- [13] 熊兴江.《金匱要略》“中风篇”防己地黄汤、风引汤方证及其在中风、神志疾病中的运用[J].中国中药杂志,2019,44(3):602-607.
- [14] 李强,陈敏,杨泰,等.抑郁症发病机制的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(5):524-527.
- [15] 白沛松,肖菊香,孔莺.乳腺癌伴抑郁与神经内分泌激素和氧化应激指标水平的关系研究[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(9):56-60.
- [16] 陈琳,李江波,戎伟.乳腺癌合并抑郁病人血清神经递质浓度变化及其与病情严重程度关系研究[J].蚌埠医学院学报,2020,45(10):1359-1362.
- [17] 张君如,商庆新.中药调控单胺类神经递质治疗卒中后抑郁的研究进展[J].西部中医药,2023,36(4):154-157.
- [18] 朱青,王健,杨惠,等.细胞因子和神经递质双重监测在乳腺癌患者伴发抑郁症防治中的研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(5):579-581.
- [19] 张月月,武占娟,王君明,等.地黄及其传统复方防治抑郁症研究[J].中华中医药学刊,2021,39(12):137-140.
- [20] KE K J, HONG D, HAN W Y, et al. Huanglian-Wendan decoction inhibits NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation in liver and brain of rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 3093516.
- [21] TANG C Z, ZHANG D F, YANG J T, et al. Overexpression of microRNA-301b accelerates hippocampal microglia activation and cognitive impairment in mice with depressive-like behavior through the NF- κ B signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(4):316.