

# 乳腺癌内分泌治疗后产生不良反应的 中西医研究进展

周久程<sup>1</sup>, 吴涛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学附属中医医院肿瘤科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月6日; 录用日期: 2023年10月30日; 发布日期: 2023年11月6日

## 摘要

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一, 同时也是导致癌症相关的重要死亡因素。在我国, 乳腺癌的发病率和死亡率逐年上升, 因此, 乳腺癌的治疗也越来越受到医务工作者的关注。目前, 乳腺癌的治疗方式种类较多, 主要包括手术、化学药物治疗、放射性治疗、内分泌治疗和相关分子的靶向治疗。由于60%~70%的乳腺癌患者都存在激素受体呈现阳性的情况, 作为治疗乳腺癌的重要手段, 内分泌治疗因其具有疗效显著及用药方便等诸多优势而备受临床医生的关注, 然而, 它在治疗的过程中也会引起一系列不良反应, 这对患者的生活及情绪产生了负面影响。本文现对乳腺癌内分泌治疗及产生不良反应的中西医研究进行综述, 进而为改善乳腺癌内分泌治疗后出现不良反应提供理论参考。

## 关键词

乳腺癌, 内分泌治疗, 不良反应, 中西医研究

# Advances in the Study of Adverse Reactions after Endocrine Therapy for Breast Cancer

Jiucheng Zhou<sup>1</sup>, Tao Wu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Fourth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Oncology Department, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 6<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 30<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 6<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 周久程, 吴涛. 乳腺癌内分泌治疗后产生不良反应的中西医研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17275-17280. DOI: 10.12677/acm.2023.13112420

## Abstract

Breast cancer is one of the most common malignant tumors in women worldwide and an important cause of cancer-related death. In China, the incidence and mortality of breast cancer are increasing year by year, so the treatment of breast cancer has also attracted more and more attention from medical workers. At present, there are many types of treatment methods for breast cancer, mainly including surgery, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy and targeted therapy of related molecules. Since 60%~70% of breast cancer patients have positive hormone receptors, as an important means of treating breast cancer, endocrine therapy has attracted much attention from clinicians because of its significant efficacy and convenient medication, however, it will also cause a series of adverse reactions in the process of treatment, which has a negative impact on the patient's life and mood. This article reviews the research on breast cancer endocrine therapy and adverse reactions, and then provides a theoretical reference for improving the adverse reactions after breast cancer endocrine therapy.

## Keywords

Breast Cancer, Endocrine Therapy, Adverse Reactions, Traditional Chinese and Western Medicine Research

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 乳腺癌基本情况

乳腺癌是一种在分子水平上具有高度异质性的系统性疾病[1], 它大多数发生于女性患者中, 对女性健康构成了严重的威胁, 而乳腺癌对于男性而言则是一种罕见的恶性肿瘤, 其发病率约占所有乳腺癌患者的1% [2]。随着社会经济水平提高及人们生活方式的改变, 我国女性乳腺癌的患病率及致死率呈逐年攀升之势, 在2018年[3], 全球女性乳腺癌的患病率和致死率分别达到了 $46.3/10^5$ 和 $13.0/10^5$ 。在2020年[4], 乳腺癌的新增病例数量已经超过了肺癌, 成为了全球确诊人数中最高癌症。

乳腺的生长发育与多种内源性激素的协调作用息息相关, 其中激素依赖型的乳腺癌是现临床中最为常见的一类乳腺癌, 它主要是免疫组化结果呈现出孕激素受体(PR)阳性和雌激素受体(ER)阳性[5], 目前针对激素依赖型乳腺癌主要是通过内分泌药物进行治疗, 因其效果颇为显著, 现已成为重要治疗手段之一, 然而, 它在治疗的过程中也会引起一系列不良反应, 这对患者的生活及情绪产生了负面影响。有研究表明, 芳香化酶抑制剂在治疗晚期乳腺癌患者中效果较好, 但是更容易出现骨质疏松、血脂升高等不良反应[6] [7]。也有学者[8] [9]对治疗期间高脂血症等伴随症状的中医症状分型及中药用药规律进行研究, 结果发现关节疼痛、潮热汗出、不寐、乏力等症状出现的频次较为密集, 这些症状的出现都与激素水平受到影响相关, 而中医药依据其方便、经济、快捷、副作用小等优势, 在此治疗过程中发挥了重要作用[10]。现笔者将乳腺癌的内分泌治疗、不良药物的产生, 以及中医药的干预治疗展开论述, 进而为临床决策提供参考。

## 2. 乳腺癌内分泌治疗药物选择

内分泌治疗的关键环节, 是阻断雌激素作用于靶细胞, 从而抑制细胞的增殖, 有效降低雌激素水平,

这也是接受内分泌药物治疗后, 激素依赖性乳腺癌患者产生高反应性的主要原因之一。内分泌治疗药物选择性较多, 药物药理机制、疗效、用药安全性不尽相同, 现将抗雌激素类药物、芳香化酶抑制剂、促黄体生成素释放激素等内分泌治疗药物[11], 归纳总结以期为临床决策提供参考。

## 2.1. 抗雌激素类药物

抗雌激素类药物具有竞争性组织雌激素受体或拮抗雌激素活性的特征, 现药物主要包括枸橼酸他莫昔芬(TAM)、枸橼酸托瑞米芬(TOR)、屈洛昔芬(DRL)等。TAM 是目前治疗乳腺癌的一线内分泌药物, 其主要药理机制是通过竞争性结合乳腺肿瘤细胞表面的雌激素受体来抑制乳腺肿瘤细胞增殖, 同时也有提高机体免疫功能的作用。对于雌激素受体为阳性的乳腺癌患者而言, 接受 ATM 治疗能达到理想的效果, 因此临床通常会作为这类患者的治疗首选药物。与此同时, 长期使用 ATM 也会诱发子宫内膜癌、导致卒中等不良事件的发生。枸橼酸托瑞米芬(TOR)是 TAM 的氯乙基衍生物, 其与 TAM 类的药理机制相似, 也是绝经后乳腺癌患者的一线治疗药物。由此可见, TOR 在乳腺癌患者的辅助治疗中, 与 TAM 有较为相当的临床疗效, 而且不良反应发生风险更低。有研究表明[12], 在接受内分泌治疗的乳腺癌术后受体阳性患者中, 给予 TOR 组患者的不良反应发生率为 14.29%, 低于对照组使用 ATM 组的 28.57%, 差异显著。

## 2.2. 芳香化酶抑制剂药物

芳香化酶是一种微粒体细胞色素 P450 的复合酶, 也被称为雌激素合成酶, 有助于催化生物体内雌激素生成。芳香化酶抑制剂(AI)作为乳腺癌内分泌治疗的第 3 代用药, 可特异性地致使芳香化酶失活, 阻断雌激素生成, 实现抑制乳腺癌细胞增殖的目的。目前, 临床上适用范围较广的 AI 主要有来曲唑、阿那曲唑、氨鲁米特等。AI 作为绝经后乳腺癌女性患者的治疗首选药物, 对于抗雌性激素治疗失败的乳腺癌患者, 也有显著的临床疗效[13]。来曲唑作为一种可逆性结合的选择性 AI, 主要作用于雌激素生物合成的最终环节, 针对性更强, 而对于其他激素的合成则无明显的疗效。此外, 也有研究表明[14], 来曲唑在发挥强抗肿瘤效果的同时, 不会造成雄激素前体的聚集, 而且也不会对皮脂腺激素和患者的甲状腺功能有影响。因此, 来曲唑在治疗绝经乳腺癌患者的疗效上, 优于抗雌激素类药物。

Li J 等人[15]选取了 80 例绝经后期乳腺癌患者为研究对象, 分别给予来曲唑、TOR 治疗, 结果显示来曲唑组患者的毒副反应率(22.5%/47.5%)、肿瘤转移率(7.5%/30.0%)均显著低于 TOR 组, 更利于降低肿瘤分期( $P < 0.05$ )。但由于来曲唑治疗乳腺癌的作用机制是通过降低雌激素水平消除雌激素对乳腺癌细胞生长的促进作用, 因此, 也会导致一些不良反应的产生, 比如类更年期综合征、骨痛和脂代谢异常等[16][17]。

## 2.3. 促黄体生成素释放激素类似物

促黄体激素释放激素可通过垂体调控黄体生成素、卵泡刺激素的分泌, 而这两种激素与机体性激素的生产密切相关。促黄体生成素释放激素类似物可抑制垂体, 进而调控黄体生成素和卵泡刺激素的分泌和活性, 同时可竞争性结合黄体生成素受体, 显著降低机体雌激素水平。目前, 临床常见的促黄体生成素释放激素类似物包括诺雷得、戈舍瑞林、抑那通等药物, 用药方式均为深部肌肉注射。研究表明, 对卵巢功能进行抑制, 能提升绝经前激素受体阳性乳腺癌患者的治疗效果, 是治疗乳腺癌的重要措施[18]。在 Qian YJ 等人的一项对绝经前乳腺癌女性患者的研究中发现[19], 给予戈舍瑞林及化疗药物治疗前后, 患者血清基础乱跑激素、基础窦状卵泡数量等, 无明显改变。由此可见, 在治疗绝经前乳腺癌患者时, 在化疗时使用戈舍瑞林, 可有效避免化疗药物对卵巢功能的损伤, 从而保护患者的生育能力。但同时, 使用促黄体激素释放激素治疗时, 也会存在头痛、皮肤瘙痒、阴道干燥、性欲低、恶心呕吐等不良反应。

### 3. 乳腺癌内分泌治疗后常见不良反应

内分泌治疗后, 乳腺癌患者的复发率和死亡率, 显著降低[20], 但内分泌药物降低雌性激素的分泌, 抑制了肿瘤复发与转移的同时, 雌激素的水平也会骤然降低, 内分泌环境紊乱, 由此对于绝经前女性, 会引起包括类围绝经期综合征、骨代谢异常、血脂异常等不良反应[21]。但是, 临床对于乳腺癌内分泌治疗后, 患者出现的不良反应, 干预手段十分有限。

#### 3.1. 类围绝经期综合征

临床上所使用的内分泌药物, 机制不尽相同, 其归根结底均是为了降低雌激素水平。但这一治疗过程, 在不同程度上能干扰人体正常内分泌环境, 降低大脑内神经递质, 损伤中枢自主神经调节功能。因雌激素水平降低, 诸如潮热汗出、五心烦热、急躁易怒、月经紊乱等一系列类围绝经期综合征, 不同程度的在绝经前乳腺癌患者机体显现。临床上抗雌激素类药物, 以及芳香化酶抑制剂, 发挥疗效的机理不同, 但均能不同程度的引起上述类更年期症状的出现。

#### 3.2. 骨代谢异常

骨代谢是指成骨细胞、破骨细胞和骨质细胞的生长、分化、吸收、再生等过程。成骨细胞通过分泌胶原蛋白和无机盐等物质, 使骨骼再生, 而破骨细胞则通过吸收骨骼组织, 促进骨骼组织的重塑和修复。乳腺癌患者采用内分泌治疗, 抑制了雌激素的分泌, 对破骨细胞的抑制功能降低, 破骨细胞功能活跃, 骨溶解和骨吸收增加, 骨量减少, 患者更易罹患骨质疏松, 从而引起患者出现骨关节疼痛、骨密度下降、生骨折等。而在内分泌治疗药物中, 芳香化酶抑制剂药物发生此类情况最常见[22]。

#### 3.3. 血脂异常

雌激素具有促进脂蛋白分解的作用, 内分泌药物可降低雌激素, 乳腺癌患者服用了内分泌治疗药物后, 抑制了脂蛋白在体内的分解, 进而影响患者血脂水平。既往研究表明[23], 甾体和非甾体芳香化酶抑制剂均可显著增加血脂异常, 但口服依西美坦组患者对比来曲唑、阿那曲唑组患者较少出现血脂异常。

### 4. 乳腺癌内分泌治疗产生不良反应的中医病因病机

乳腺癌内分泌治疗的机理主要是抑制雌激素的分泌, 进而抑制肿瘤细胞的生长和增殖。雌激素能促进人体生殖系统的发育并维持正常的生命活动。《素问·上古天真论篇》[24]云: “女子二七而天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下, 故有子……七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。”由此可以认为天癸是一种促进人体生长、发育和生殖的物质, 从雌激素的产生和生理作用来看, 它属于中医“天癸”的范畴。《黄帝内经·素问》云: “天癸者, 阴精也, 盖肾属水, 癸亦属水, 由先天之气蓄极而生, 故谓阴精为天癸也。”由此可见, 肾精即天癸。是人体生长发育不可缺少的精微物质, 而内分泌治疗的机理在于抑制雌激素的产生, 雌激素减少导致肾精不足, 从而产生一系列不良反应, 影响患者生活质量[25]。

### 5. 中医药干预乳腺癌内分泌治疗的研究进展

化学药物治疗肿瘤能产生一定的疗效, 但是其药物毒性也会带来不同程度的副作用, 因此如何降低治疗产生的不良反应, 是值得深入探讨的。中医基于辨证论治的治疗原则和病证结合的诊疗思想展开分析论证, 注重个体化诊疗体系和整体调节。有网络药理学研究表明, 多种通过传统方法干预疾病的药用植物, 可以增加有益反应, 并减少并发症和不良反应[26]。笔者现依据中医的临床辨证及中药的相关功效, 将乳腺癌内分泌治疗后不良反应的中医治法做出如下具体分析。

有研究表明[27], 化疗药物对于心脏毒性是逐渐累积的, 且随着药物浓度的增加, 不良反应也随之表现出来。而服用益气养心汤之后, 可以延缓化疗药物不良反应的出现时间, 减轻药物毒性对机体的影响, 提高患者的生存质量。GLY [28]等人研究发现, 炙甘草汤联合常规治疗, 可以有效延缓乳腺癌患者的疾病进展, 通过改善左室收缩末期内径、射血分数及心排血量等相关指标以起到保护心脏功能的作用, 且较为安全。GJ [29]选取 84 例正在接受内分泌治疗并出现类围绝经综合征的女性乳腺癌患者, 在常规治疗的基础上, 治疗组给予归脾汤加减, 对照组给予谷维素口服。观察治疗前后血清中激素水平、症状积分、生活质量和不良反应等情况。结果显示归脾汤加减在改善乏力、心悸、失眠、纳差等类围绝经期综合症状的效果较对照组好, 且有效提高了患者的生活质量。

白蛋白结合型紫杉醇作为早期乳腺癌治疗的有效药物, 因其疗效更佳而被广泛应用于临床, 但同时也会诱导产生麻木、疼痛、知觉减退等皮肤不良反应。Lin FF 等人[30]将气虚血瘀型乳腺癌患者作为研究对象, 在化疗药物治疗的基础上, 给予观察组补气通络方加减。结果表明, 观察组手足皮肤的不良反应, 得到有效改善, 且体力得到程度恢复, 安全可靠较好。芳香化酶抑制剂能抑制肿瘤细胞的生长, 同时也会减少雌性激素的合成, 从而加剧骨质疏松和骨折的风险。有研究表明, 中药补肾方联合钙剂使用, 与单纯使用钙剂组相比, 能有效降低骨转换率, 降低骨密度 T 值, 从而降低乳腺癌患者因接受化疗药物治疗所致的骨流失风险。

恶心、呕吐、食欲下降作为化疗常见的消化道不良反应, 会造成营养失衡和电解质紊乱, 降低患者的依从性。有临床研究表明[31], 加服小半夏汤不仅可以减轻乳腺癌化疗患者的恶心、呕吐程度, 也能提高患者的依从性, 以此来达到最优效果。此外, Zhang L 等人[32]给予乳腺癌化疗患者药盐包配合艾灸双侧足三里、内关穴, 治疗四天后, 发现化疗患者的胃肠道反应得到减轻, 且起效迅速。由此可见, 中医疗法保证化疗药物疗效的同时, 在减少患者的不良反应方面有独特优势, 便捷且高效, 值得推广。

## 6. 总结与展望

内分泌治疗手段已成为乳腺癌治疗方式中不可或缺的重要一环, 特别是对激素受体阳性乳腺癌患者具有重要的临床意义。但因内分泌药物服用时间较长, 内分泌治疗在抑制肿瘤复发、转移的同时, 容易出现不良反应, 使患者治疗依从性降低, 生活质量下降, 对此现代医学尚无十分理想的干预措施, 而中医在干预内分泌治疗不良反应中有较好的成效, 而中医药治疗从整体观出发, 辨证分析, 可在一定程度上能缓解内分泌治疗带来的不良反应, 增加其治疗依从性, 改善生存质量。因此, 在行乳腺癌辅助内分泌治疗过程中, 协同使用中医药辅助疗法, 可显著减少内分泌治疗带给患者的不良反应, 协助内分泌治疗收益疗效达到最佳。

## 参考文献

- [1] 代月宇, 宋启斌, 胡伟国. 首诊IV期乳腺癌化疗后原发灶手术患者的特异性生存预后分析及列线图构建[J]. 癌症, 2020, 39(8): 382-390.
- [2] Namlı, S.B., Tunç, K.S. and Basat, O. (2023) Investigation of the Effect of Women's Breast Cancer Worry Levels on Breast Cancer Prevention Behavior. *European Journal of Breast Health*, **19**, 279-286. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-4-4>
- [3] 《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021版)》2022年指南主席团巡讲活动[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(10): 994.
- [4] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [5] Tecalco-Cruz, A.C. and Ramírez-Jarquín, J.O. (2018) Polyubiquitination Inhibition of Estrogen Receptor Alpha and Its Implications in Breast Cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, **9**, 60-70. <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i4.60>

- [6] 曹熹. 芳香化酶抑制剂治疗晚期乳腺癌患者对其骨关节疼痛及生活质量的影响[J]. 中国医药指南, 2023, 21(23): 100-102.
- [7] 石印青, 黄玉, 韩丽焱, 等. 芳香化酶抑制剂联合卵巢功能抑制对绝经前乳腺癌患者血脂水平的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(7): 48-53.
- [8] 刘炳蔚, 王静, 乔雪, 等. 雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗期高脂血症的临床特征及中药用药分析: 基于真实世界研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(36): 4558-4564.
- [9] 师宇, 陈波, 谢伟, 等. 乳腺癌术后内分泌治疗患者伴随症状的中医证型分布规律[J]. 中医药导报, 2022, 28(10): 145-149.
- [10] 王鲁娇, 李育林, 司文涛, 等. 中医药治疗乳腺癌内分泌耐药的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5(5): 84-94.
- [11] 庞宏欣, 王卫, 李艳红. 乳腺癌术后内分泌治疗药物的应用研究进展[J]. 中国处方药, 2022, 20(10): 189-191.
- [12] 耿春玲, 张桦, 秦美林. 乳腺癌术后不同内分泌药物治疗的临床效果研究[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(16): 105-106.
- [13] 赵晶晶, 朱文思, 阳巧凤, 等. 某院乳腺癌患者术后内分泌治疗药物的用药分析[J]. 国际医药卫生导报, 2019(10): 1590-1593.
- [14] 李娜, 杜扬帆, 李凯, 等. 依西美坦和阿那曲唑在乳腺癌内分泌治疗中不良反应差异的分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(4): 574-579.
- [15] 李杰, 王丽萍, 韩博, 等. 比较来曲唑、枸橼酸托瑞米芬对绝经后期乳腺癌的临床治疗效果[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(32): 47-49.
- [16] 肖寒, 奚柯婧, 方乃青. 加味知柏地黄汤缓解乳腺癌来曲唑内分泌治疗不良反应的临床研究[J]. 当代医学, 2019, 25(31): 9-12.
- [17] 陈茜, 孙婧, 王琴, 等. 乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗期间骨丢失的长期随访结果[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 992-997.
- [18] 田甜, 李尚子砚, 庞慧. 乳腺癌内分泌耐药机制及治疗对策的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3436-3440.
- [19] 全成海, 王军. 戈舍瑞林在绝经前乳腺癌患者辅助化疗期间卵巢功能的保护作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(81): 112.
- [20] 刘娟, 代忠, 孙韬. 中医药干预乳腺癌内分泌治疗不良反应的辨证论治研究概述[J]. 环球中医药, 2018, 11(11): 1851-1856.
- [21] 荆凤, 邢唯杰. 乳腺癌患者内分泌治疗相关症状及非药物干预的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2021, 56(4): 635-640.
- [22] 梁源. 加味右归丸治疗阿那曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [23] 路娜. 甾体和非甾体芳香化酶抑制剂在乳腺癌辅助内分泌治疗中不良反应的差异分析[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2022.
- [24] 郭霞珍, 张永泰. 黄帝内经素问[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
- [25] 赵娜, 时光喜, 杜晓红, 等. 中医药在乳腺癌内分泌治疗中的应用概况[J]. 中国医药导报, 2017, 14(32): 23-26.
- [26] 苏勇汇, 徐珊珊, 王欢, 等. 药用植物细胞外囊泡作为新型药效物质的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(12): 4044-4052.
- [27] 王巍, 李政, 李康. 益气养心汤在乳腺癌辅助化疗中预防蒽环类药物心脏毒性的临床作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2535-2537.
- [28] 郭连英, 王菊美, 安菊岩, 等. 炙甘草汤联合含阿霉素新辅助化疗方案治疗乳腺癌疗效及对心脏功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35): 3915-3917.
- [29] 弓剑. 归脾汤加减治疗乳腺癌内分泌治疗后类围绝经期综合征 42 例[J]. 江西中医药, 2019, 50(8): 38-40.
- [30] 林芳峰, 王文武, 林梦燕, 等. 补气通络方加减治疗气虚血瘀型乳腺癌患者化疗后手足皮肤反应的临床观察[J]. 中国当代医药, 2023, 30(13): 10-14.
- [31] 崔艺馨, 米继伟, 唐潇然, 等. 小半夏汤联合穴位针刺治疗乳腺癌术后化疗相关性恶心呕吐的临床研究[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1231-1235.
- [32] 张蕾, 祈海燕, 薛婧婧. 药盐包配合艾灸治疗乳腺癌化疗所致胃肠道不良反应疗效观察[J]. 西部中医药, 2020, 33(5): 120-122.