

青娥丸联合钙剂对乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者骨代谢的影响

陈娟, 金山, 张喜平, 康鸿斌

(内蒙古医科大学附属医院甲乳外科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要: **目的** 探讨青娥丸联合钙剂对乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者骨代谢的影响。 **方法** 前瞻性收集乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者 100 例, 按完全随机原则分为研究组和对照组, 每组各 50 例, 研究组给予青娥丸联合钙剂治疗, 对照组仅给予钙剂治疗。主要观察指标包括降钙素、骨钙素、碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b、转化生长因子 β_1 、I 型胶原羧基末端肽和骨密度。 **结果** 两组患者治疗前骨密度差异无统计学意义 $[(0.52 \pm 0.06) \text{ vs } (0.54 \pm 0.05) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P > 0.05]$ 。与对照组比较, 研究组患者治疗后 6 个月时骨密度显著增加 $[(0.66 \pm 0.09) \text{ vs } (0.58 \pm 0.08) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P < 0.05]$; 治疗 12 个月后骨密度显著增加 $[(0.71 \pm 0.11) \text{ vs } (0.63 \pm 0.10) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P < 0.05]$ 。两组患者治疗前降钙素、骨钙素、碱性磷酸酶和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 水平差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ 。治疗后 12 个月与对照组比较, 研究组患者降钙素水平显著升高 $[(262.39 \pm 72.59) \text{ vs } (231.53 \pm 62.39) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$; 骨钙素水平显著升高 $[(11.53 \pm 2.69) \text{ vs } (9.35 \pm 2.27) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$; 碱性磷酸酶水平显著升高 $[(111.59 \pm 35.35) \text{ vs } (97.93 \pm 31.56) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 显著降低 $[(3.57 \pm 0.91) \text{ vs } (4.49 \pm 1.50) \text{ mIU} \cdot \text{mL}^{-1}, P < 0.05]$ 。两组患者治疗前后转化生长因子 β_1 和 I 型胶原羧基末端肽等均差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ 。 **结论** 青娥丸联合钙剂有助于改善乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者骨密度和骨代谢。

关键词: 青娥丸; 乳腺癌; 内分泌治疗; 骨代谢

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.039

Effect of Qing'e Pill combined with calcium on bone metabolism in patients with osteoporosis after endocrine therapy of breast cancer

CHEN Juan, JIN Shan, ZHANG Xiping, KANG Hongbin

(Department of Thyroid and Breast Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Qing'e Pill combined with calcium on bone metabolism in patients with osteoporosis after endocrine therapy of breast cancer. **Methods** A hundred cases of osteoporosis patients after endocrine treatment of breast cancer were prospectively collected, and randomly assigned into a study group and a control group, 50 cases in each group. The study group received the treatment of Qing'e Pill combined with calcium, while the control group was given calcium treatment only. The main observation indexes included calcitonin, osteocalcin, alkaline phosphatase, tartrate resistant acid phosphatase 5b, transforming growth factor beta-1, collagen carboxy terminal peptide of type I and bone mineral density. **Results** There was no significant difference in bone mineral density between the two groups before treatment $[(0.52 \pm 0.06) \text{ vs } (0.54 \pm 0.05) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P > 0.05]$. When compared with the control group, the bone mineral density of the study group was significantly increased 6 months after treatment $[(0.66 \pm 0.09) \text{ vs } (0.58 \pm 0.08) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P < 0.05]$, and 12 months after the treatment $[(0.71 \pm 0.11) \text{ vs } (0.63 \pm 0.10) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P < 0.05]$. There were no significant differences between the two groups in calcitonin, osteocalcin, alkaline phosphatase and tartrate resistant acid phosphatase 5b before treatment $(P > 0.05)$. Compared with the control group, the patients in the study group got a significantly higher level of calcitonin 12 months after the treatment $[(262.39 \pm 72.59) \text{ vs } (231.53 \pm 62.39) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$, an elevated level of osteocalcin $[(11.53 \pm 2.69) \text{ vs } (9.35 \pm 2.27) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$, an elevated level of alkaline phosphatase $[(111.59 \pm 35.35) \text{ vs } (97.93 \pm 31.56) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$, and a lower level of tartrate resistant acid phosphatase 5b $[(3.57 \pm 0.91) \text{ vs } (4.49 \pm 1.50) \text{ mIU} \cdot \text{mL}^{-1}, P < 0.05]$. There was no significant difference in the two groups of patients before and after treatment in transforming growth factor beta-1 and collagen carboxy terminal peptide of type I $(P > 0.05)$. **Conclusions** Qing'e Pill combined with calcium helps to improve bone mineral density and bone metabolism in breast cancer patients with osteoporosis after endocrine therapy.

Key words: Qing'e Pill; Breast cancer; Endocrine therapy; Bone metabolism

乳腺癌是我国中老年女性最常见的恶性肿瘤,严重危害了女性的身心健康^[1-2]。随着乳腺癌早期筛查和治疗手段的进展,近几十年来乳腺癌的5年生存率已经得到显著提高^[3-4]。乳腺癌患者术后往往需行长阶段的内分泌治疗(芳香化酶抑制剂)^[5-6],可以抑制雄激素向雌激素的转换,这种方法降低了女性体内雌激素水平,但是雌激素对维持女性骨代谢和骨密度水平中具有重要的临床意义,因此使用雌激素治疗的女性其骨质疏松的发生率显著增高^[7-8]。因此美国临床肿瘤学会建议对于使用内分泌治疗的乳腺癌患者,应常规进行骨密度检查,当 $T < -2.5$ 标准差时,应考虑进行双磷酸盐治疗^[9]。然而单纯的双磷酸盐等治疗临床效果有限。青娥丸具有补肾、散寒、止痛等诸多功效,其主要成分补肾脂可以有效地防治骨质疏松,近些年被广泛应用于骨质疏松患者中的治疗^[10]。我们在临床使用中发现联合使用青娥丸和钙剂对改善乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者具有较好的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2014年1月—2015年6月,前瞻性收集内蒙古医科大学附属医院收治的乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者。纳入标准:(1)乳腺癌内分泌治疗后(乳腺癌诊断经术前或术中病理确诊,使用芳香化酶抑制剂进行内分泌治疗);(2)骨质疏松(骨密度低于同性别和种族健康青年人骨峰值2.5个标准差);(3)内分泌治疗12个月以上;(4)本研究经内蒙古医科大学附属医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。排除标准:(1)心肺肝肾等脏器功能不全;(2)6个月内曾使用过激素;(3)甲状腺或甲状旁腺疾病;(4)子宫肌瘤;(5)内分泌系统疾病;(6)血液系统疾病;(7)心肌梗死、脑卒中等其他重大疾病;(8)乳腺癌术后复发;(9)研究期间放弃治疗、转院、不配合治疗或失访。研究期间,根据纳入和排除标准,共收集符合纳入标准的乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者100例,根据完全随机原则,将患者分为研究组和对照组,每组各50例。其中研究组年龄为42~65岁,平均年龄为 (51.58 ± 9.94) 岁,平均体质指数为 $(22.87 \pm 4.52) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,内分泌治疗时间为 (32.58 ± 12.59) 个月;对照组年龄为40~64岁,平均年龄为 (50.59 ± 10.58) 岁,平均体质指数为

$(22.94 \pm 5.39) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均内分泌治疗时间为 (34.32 ± 15.39) 个月。两组患者年龄、体质指数、内分泌治疗时间等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 所有患者均给予阿那曲唑等内分泌治疗:(1)研究组:研究组患者同时给予青娥丸(加味青娥丸,北京同仁堂股份有限公司,每次1丸,每天3次,批号B12000009462)联合钙剂(钙尔奇D片剂,惠氏制药有限公司,每次600 mg,每天1次)治疗,总治疗时间为12个月;(2)对照组仅给予钙剂治疗,方法同研究组。

1.3 观察指标 主要观察指标包括降钙素、骨钙素、碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶、转化生长因子 β_1 、I型胶原羧基末端肽和骨密度。

1.4 统计学方法 采用SPSS22.0统计软件进行数据分析。所涉及的降钙素、骨钙素、碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶5b、转化生长因子 β_1 、I型胶原羧基末端肽和骨密度等计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者骨密度水平比较 两组患者治疗前骨密度差异无统计学意义 $[(0.52 \pm 0.06) \text{ vs } (0.54 \pm 0.05) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P > 0.05]$ 。与对照组比较,研究组患者治疗后6个月时骨密度显著增加 $[(0.66 \pm 0.09) \text{ vs } (0.58 \pm 0.08) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P < 0.05]$;治疗后12个月骨密度显著增加 $[(0.71 \pm 0.11) \text{ vs } (0.63 \pm 0.10) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, P < 0.05]$,见图1。

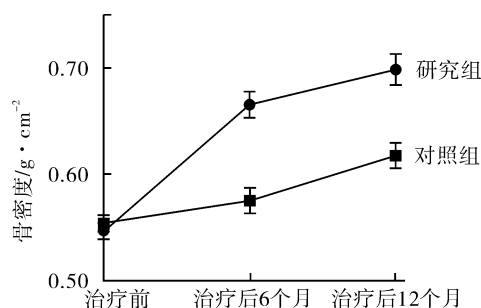


图1 两组患者骨密度水平变化

2.2 两组患者降钙素和骨钙素水平比较 两组患者治疗前降钙素、骨钙素水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后12个月与对照组比较,研究组患者降钙素水平显著升高 $[(262.39 \pm 72.59) \text{ vs } (231.53 \pm 62.39) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$;骨钙素水平

显著升高 $[(11.53 \pm 2.69) \text{ vs } (9.35 \pm 2.27) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$,具体数据见表 1。

2.3 两组患者碱性磷酸酶和抗酒石酸性磷酸酶 5b 水平比较 两组患者治疗前碱性磷酸酶和抗酒石酸性磷酸酶 5b 差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ 。治疗后 12 个月,碱性磷酸酶水平显著升高 $[(111.59 \pm 35.35) \text{ vs } (97.93 \pm 31.56) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$;抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 显著降低 $[(3.57 \pm 0.91) \text{ vs } (4.49 \pm 1.50) \text{ mIU} \cdot \text{mL}^{-1}, P < 0.05]$,具体数据见表 1。

2.4 两组患者转化生长因子 β_1 和 I 型胶原羧基末端肽水平比较 两组患者治疗前后转化生长因子 β_1 和 I 型胶原羧基末端肽比较均差异无统计学意义 $(P > 0.05)$,具体数据见表 1。

3 讨论

乳腺癌是我国女性常见的恶性肿瘤,内分泌治疗抑制了患者体内雄激素向雌激素转变,导致体内雌激素水平降低,进而防止乳腺增生和乳腺癌复

发。雌激素是一种类固醇激素,可以在血液循环中调控脱氧核糖核酸和核糖核酸进而影响蛋白质的代谢过程,另外雌激素还可以结合骨组织细胞内的手提,刺激成骨细胞的增生,抑制破骨细胞功能,减少骨吸收。因此患者体内雌激素降低将导致其骨质疏松发生率显著高于健康个体。青娥丸和钙剂在防治骨质疏松中均具有一定的临床疗效,但在乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者中的临床应用价值尚无相关研究。为探讨青娥丸联合钙剂对乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者的影响,我们设计了本研究,结果显示与单纯使用钙剂相比,青娥丸联合钙剂显著增加了乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者骨密度、降钙素、碱性磷酸酶,显著降低了患者抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 水平 $(P < 0.05)$,虽然两组患者治疗前后转化生长因子 β_1 和 I 型胶原羧基末端肽水平均差异无统计学意义,但是青娥丸联合钙剂治疗显著增加了患者转化生长因子 β_1 水平(与治疗前比较),显著降低了 I 型胶原羧基末端肽水

表 1 两组各指标的组间和组内比较结果/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	降钙素/ ng · L ⁻¹	骨钙素/ μg · L ⁻¹	碱性磷酸酶/ IU · L ⁻¹	抗酒石酸酸 性磷酸酶 5b/ mIU · mL ⁻¹	碱性磷酸酶/ IU · L ⁻¹	抗酒石酸酸性 磷酸酶 5b/ mIU · mL ⁻¹	转化生长 因子 β_1 / μg · L ⁻¹	I型胶原羧 基末端肽/ ng · L ⁻¹
对照组	50								
治疗前		210.43 ± 58.85	8.32 ± 2.05	88.59 ± 27.95	4.89 ± 1.32	88.59 ± 27.95	4.89 ± 1.32	10.33 ± 1.93	254.03 ± 53.59
治疗后 12 个月		231.53 ± 62.39	9.35 ± 2.27	97.93 ± 31.56	4.49 ± 1.50	97.93 ± 31.56	4.49 ± 1.50	13.39 ± 1.39	181.93 ± 42.49
前后差值		21.10 ± 93.02	1.03 ± 3.31	9.34 ± 45.86	0.40 ± 2.17	9.34 ± 45.83	0.40 ± 2.17	3.06 ± 5.67	72.10 ± 110.40
配对检验 <i>t</i> 值		1.604	2.203	1.440	1.302	1.441	1.302	3.819	4.618
<i>P</i> 值		0.115	0.032	0.156	0.199	0.156	0.199	0.000	0.000
研究组	50								
治疗前		191.52 ± 49.95	8.48 ± 2.12	89.82 ± 24.94	4.94 ± 1.03	89.82 ± 24.94	4.94 ± 1.03	11.12 ± 2.23	244.09 ± 36.49
治疗后 12 个月		262.39 ± 72.59	11.53 ± 2.69	111.59 ± 35.35	3.57 ± 0.91	111.59 ± 35.35	3.57 ± 0.91	14.49 ± 2.59	167.58 ± 32.82
前后差值		70.87 ± 89.20	3.05 ± 4.96	21.77 ± 43.98	1.37 ± 1.80	21.77 ± 44.10	1.37 ± 1.39	3.37 ± 4.27	76.51 ± 125.23
配对检验 <i>t</i> 值		5.618	4.345	3.500	5.383	3.491	6.984	5.575	4.320
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.001	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000
组间成组检验 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值									
治疗前		1.734,0.086	0.383,0.702	0.232,0.817	0.211,0.833	0.232,0.817	0.211,0.833	1.895,0.061	1.084,0.281
治疗后 12 个月		2.274,0.025	3.702,0.000	2.040,0.044	4.256,0.000	2.037,0.044	4.837,0.000	2.619,0.010	1.888,0.062

平(与治疗前比较)。骨钙素受骨吸收、骨破坏等因素影响较小,主要由成骨细胞分泌,本研究中检测到研究组骨钙素水平升高表明研究组患者成骨细胞数量有所增加^[11-12]。而降钙素则参与了钙离子和磷酸盐的代谢过程,可以通过抑制甲状旁腺的功能进而减少破骨活动^[13-15]。抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 是骨吸收和破骨细胞活性的骨代谢标志物,与破骨活动正相关^[16-17],本研究显示研究组患者抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 降低,表明其破骨活动减低。中医认为女性骨质疏松属于精气亏损,筋骨懒惰,故应补肾健脾。青娥丸很早以前即被应用于临床治疗腰背疼痛和腰膝酸软等症,依据“肝肾同源、肝藏血、肾藏精”等中医理论,肾虚日久则肝损,最终可引起肝肾两虚,青娥丸可补肝肾,并被广泛应用于骨折疏松的治疗中^[18]。丸中主要成分补骨脂性温,温补命门,可以补肾强腰。但是青娥丸治疗骨折疏松的分子机制尚有待进一步的临床研究探讨。

综上所述,青娥丸联合钙剂有助于增强乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者成骨活动,抑制破骨活动,改善乳腺癌内分泌治疗后骨质疏松患者骨密度和骨代谢。

参考文献

- [1] SHABIB O, A HAMEED L, AAJEEL N, et al. Epidemiology of breast cancer among females in Basrah[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(3):191-195.
- [2] GONG Z, HONG CC, BANDERA EV, et al. Vigorous physical activity and risk of breast cancer in the African American breast cancer epidemiology and risk consortium[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 159(2):347-356.
- [3] GHONCHEH M, POURNAMDAR Z, SALEHINIYA H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(S3):43-46.
- [4] GHONCHEH M, MOMENIMOVAHED Z, SALEHINIYA H. Epidemiology, incidence and mortality of breast cancer in Asia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(S3):47-52.
- [5] LANDI SN, DOLL KM, BENSEN JT, et al. Endocrine therapy and urogenital outcomes among women with a breast cancer diagnosis[J]. Cancer Causes Control, 2016, 27(11):1325-1332.
- [6] FARIAS AJ, HANSEN RN, ZELIADT SB, et al. Factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy among privately insured and newly diagnosed breast cancer patients: A quantile regression analysis[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2016, 22(8):969-978.
- [7] CLINES GA, CHOKSI P, VAN POZNAK C. Adjuvant endocrine therapy and bone health in breast cancer[J]. Curr Osteoporosis Rep, 2015, 13(5):263-273.
- [8] VAN POZNAK CH. Bone health in adults treated with endocrine therapy for early breast or prostate cancer[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015, 12(5):e567-e574.
- [9] BURSTEIN HJ, PRESTRUD AA, SEIDENFELD J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(23):3784-3796.
- [10] 赵光, 沈霖, 杨艳萍. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、血清 MMP-2 水平及骨代谢指标的影响[J]. 中西医结合研究, 2012, 4(3):113-117.
- [11] DONG M, JIAO G, LIU H, et al. Biological silicon stimulates collagen type 1 and osteocalcin synthesis in human osteoblast-like cells through the BMP-2/Smad/RUNX2 signaling pathway[J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 173(2):306-315.
- [12] BRENNAN-SPERANZA TC, CONIGRAVE AD. Osteocalcin: an osteoblast-derived polypeptide hormone that modulates whole body energy metabolism[J]. Calcif Tissue Int, 2015, 96(1):1-10.
- [13] KUO YJ, TSUANG FY, SUN JS, et al. Calcitonin inhibits SDCP-induced osteoclast apoptosis and increases its efficacy in a rat model of osteoporosis[J]. PLoS One, 2012, 7(7):e40272.
- [14] BANDEIRA L, LEWIECKI EM, BILEZIKIAN JP. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(6):681-689.
- [15] HENRIKSEN K, BYRJALSEN I, ANDERSEN JR, et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D[J]. Bone, 2016, 91(12):122-129.
- [16] LV Y, WANG G, XU W, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear kappaB ligand[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(1):143-146.
- [17] YAN XT, LEE SH, LI W, et al. Terpenes and sterols from the fruits of Prunus mume and their inhibitory effects on osteoclast differentiation by suppressing tartrate-resistant acid phosphatase activity[J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(2):186-192.
- [18] 徐晓娟, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度和骨转换标志物的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(6):8-10.

(收稿日期:2017-04-17,修回日期:2017-05-03)