

金天格胶囊治疗乳腺癌患者芳香化酶抑制剂相关的肌肉关节症状的研究

崔飞飞^{1,2} 李怡帆^{1,2} 卢雯平¹

(1 中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京,100053; 2 北京中医药大学,北京,100029)

摘要 目的:研究金天格胶囊治疗芳香化酶抑制剂相关的肌肉关节症状的有效性。方法:采用单臂开放的研究方法,挑选50例服用AI,并且产生或加重相关肌肉关节症状的乳腺癌患者。使其服用金天格胶囊12周(1.2 g/次,3次/d),同时在服用前、中、后进行BPI、VAS、FACT-B、血清E₂及FSH的记录,并筛选有价值的指标进行分析和评价。结果:金天格胶囊能够有效地缓解患者的平均疼痛,最剧疼痛,疼痛干扰和晨僵。对FACT-B中除疼痛之外的其他方面没有明显的改善。同时,不影响患者血清E₂、FSH水平。结论:金天格胶囊能有效的缓解芳香化酶抑制剂相关的肌肉关节症状。

关键词 乳腺癌;芳香化酶抑制剂;关节痛;晨僵;金天格胶囊

The Effect of Jintiang Capsule in Relieving Muscle or Joint Discomfort Induced by Aromatase Inhibitors in Patients with Breast Cancer

Cui Feifei^{1,2}, Li Yifan^{1,2}, Lu Wenping¹

(Department of Oncology, Guang'anmen Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Jintiang capsule in relieving muscle and joint discomfort induced by Aromatase Inhibitor(AI) in patients with breast cancer. **Methods:** To select 50 cases of patients with breast cancer, who had developed discomfort in muscle or joint after taking AI. In a successive of twelve weeks, Jintiang capsules were given to them tree times a day, 1.2g for each time. The statistics of BPI, VAS, FACT-B, Serum E₂ and FSH were taken before, during and after the capsules taken, and were then compared and analyzed by the conductors. **Results:** Jin Tiange capsule can effectively alleviate the patients' average pain, pain interference, worst pain and joint stiffness. In addition, it has no obvious improvement except for pain in FACT-B. At the same time, there is no change in patients' Serum E₂ and FSH level. **Conclusion:** Jintiang capsule can effectively alleviate muscle and joint pain due to AI.

Key Words Breast cancer; Aromatase inhibitors; Joint pain; Joint stiffness; Jintiang capsule

中图分类号:R737.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.11.023

临床研究证实芳香化酶抑制剂(AI)比他莫昔芬能够更有效的降低绝经后雌激素受体阳性乳腺癌患者的复发风险^[1],这使其奠定了其在绝经后乳腺癌辅助治疗的地位。虽然大规模临床观察的试验结果肯定了AI的安全性及有效性^[2],但是后续报道超过50%的患者出现或加重肌肉和关节症状(AI-associated Musculoskeletal Symptoms, AIMSS)^[3],包括晨僵以及双手、膝盖、臀部、下背部和肩膀等关节痛。AIMSS产生的机制尚不明确,但可能与机体的免疫功能调节异常密切相关^[4]。大部分的患者不能通过常规西药止痛药有效地缓解AIMSS^[5],但是一项随机对照研究显示,针灸能够缓解AIMSS^[6]。AI的治疗周期较长,持续5~8年会使患者更加受益,AIMSS不仅影响患者的生活质量,更有可能降低患

者的依从性,从而不能坚持治疗以达到更好的疗效。

传统中医文献中并未有AIMSS的相关病名,但根据其临床症状(晨僵以及双手、膝盖、臀部、下背部和肩膀等关节痛),应归属于“骨痹”的范畴。金天格胶囊的主要成分是人工虎骨粉,中国药监局批准上市的产品,具有抗炎、追风、镇痛、健骨等功效^[7],用于腰背疼痛,腰膝酸软,下肢痿弱,步履艰难等症状的改善。主要治疗骨质疏松、风湿及骨关节炎等。我们前期临床观察发现,金天格胶囊能够缓解AIMSS,故设计了这个临床试验,以进一步研究金天格胶囊治疗AIMSS的临床疗效及安全性。

1 材料和方法

1.1 研究对象 50例患者均来自于我科2013—2014年门诊登记收治的符合纳入排除标准的乳腺

表 1 服用金天格胶囊前中后疼痛情况($\bar{x} \pm s, n = 50$)

疼痛情况	基线	4 周	8 周	12 周	P^a
平均疼痛(0~10)	5.44 ± 0.611	4.26 ± 0.487	3.52 ± 0.544	2.04 ± 0.570	<0.001
最剧疼痛(0~10)	7.18 ± 0.523	6.02 ± 0.622	4.98 ± 0.553	3.84 ± 0.584	<0.001
疼痛干扰(0~10)	4.50 ± 0.614	3.32 ± 0.621	2.30 ± 0.580	0.86 ± 0.452	<0.001
晨僵(0~10)	4.92 ± 0.695	4.12 ± 0.558	3.28 ± 0.536	2.04 ± 0.605	<0.001

注:^a:基线和 12 周比较,进行配对样本的 t 检验。

表 2 服用金天格胶囊前中后 FACT-B 的情况($\bar{x} \pm s, n = 50$)

生活质量	基线	4 周	8 周	12 周	P^a
身体健康	17.64 ± 0.663	17.06 ± 0.793	16.66 ± 0.593	16.24 ± 0.771	<0.01
社会/家庭情况	15.90 ± 1.147	15.94 ± 0.867	15.90 ± 1.165	16.02 ± 0.769	0.25
情感状况	15.98 ± 1.769	15.70 ± 1.069	16.00 ± 1.161	16.08 ± 1.944	0.27
功能状况	14.78 ± 1.166	15.00 ± 0.881	14.88 ± 1.100	14.76 ± 1.170	0.533
其他问题	19.78 ± 1.166	20.04 ± 1.029	19.92 ± 1.085	20.02 ± 1.134	0.89

注:^a:基线和 12 周之间的不同,行配对样 t 检验。

表 3 服用金天格胶囊前中后血清 E_2 及 FSH 的情况($\bar{x} \pm s, n = 50$)

指标	基线	4 周	8 周	12 周	P^a
E_2	13.31 ± (7.929)	13.25 ± (8.02)	13.23 ± (8.05)	13.22 ± (7.67)	1.09
FSH	48.2 ± (16.33)	48.2 ± (16.54)	48.15 ± (16.55)	48.13 ± (16.88)	0.88

注:^a:基线和 12 周之间的不同,行配对样 t 检验。

癌患者,均完成整个研究。

1.1.1 纳入标准 1)病理明确诊断为乳腺癌 0-III 期,入组时无复发转移。2)绝经后女性(包括自然绝经及卵巢抑制)。3)目前使用三代芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑、依昔美坦)至少两周,并且在服药后出现或者加重 AIMSS。4)BPI 量表最剧烈疼痛 >4。5)ECOG 评分 0~2。6)签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 1)内分泌及其他影响骨代谢的疾病(如甲亢、甲减、糖尿病、慢性肝病、克欣氏综合征、肾病、多发性骨髓瘤、骨转移等)。2)近 1 个月使用骨代谢、止痛药及抗抑郁药物(氨糖、甲状腺素片、双磷酸盐、非甾体解热镇痛药、抗抑郁药等)。3)近 1 个月使用补肾壮骨、祛风止痛类中药。4)既往有系统性关节炎病史。5)严重的心脏疾病、肝脏疾病、肾脏疾病。6)孕妇、精神障碍、认知障碍。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 经过前期筛选的合格的受试者开始服用金天格胶囊,1.2 g/次,3 次/d。治疗周期为 12 周。同时继续服用 AI。

1.2.2 评价指标 合格受试者分别于服用金天格胶囊之前,服用 4 周,8 周以及 12 周时记录简易疼痛量表(BPI modified)、视觉疼痛量表(VAS)、乳腺癌患者生命质量测定量表(FACT-B),以及血清 E_2 、FSH。BPI 是经过改良的,其中加入了晨僵。主要的

观察指标为最剧疼痛、平均疼痛、疼痛干扰以及晨僵。次要的观察指标为 FACT-B。安全指标为 E_2 和 FSH。

1.2.3 统计方法 采用 SPSS 16 统计软件进行统计分析。

2 结果

2.1 对疼痛的影响 通过 BPI modified 以及 VAS 量表,我们得出患者在治疗开始,治疗过程中以及治疗结束时的平均疼痛、最具疼痛、疼痛干扰以及晨僵的结果。4 个指标的分数均有明显的下降,其中服用 12 周后平均疼痛下降 2 分及以上的患者有 47 人(94%)。出现晨僵的患者共有 45 人,其中下降 2 分以上的患者有 43 人(95.6%)。见表 1。

2.2 对生活质量的影 我们通过对患者 FACT-B 中相关数据的统计,发现患者在身体健康方面分数较前有所下降,其他数值未发生明显改变。见表 2。

2.3 对血清激素的影响 我们记录了患者服用金天格胶囊后血清 E_2 和 FSH 的水平,并与之前相比较。结果示,血清 E_2 以及 FSH 并未有明显变化。见表 3。

3 讨论

在进行 AI 治疗的患者中,AIMSS 高达 50% 的发生率以及临床治疗有效药物的缺乏,使得寻找治疗其有效的药物以及进行相关研究变得十分迫切。

中国传统医学认为,骨痹,是人当挛节也。夫骨者肾之余,髓者精之所充也。肾水流行,则髓满而骨强。骨髓空虚,致风寒之邪乘隙侵袭,故可至骨痹也。在治疗上应该以补肾壮骨、祛风止痛为法。虎骨入药已有悠久的历史,《本草纲目》中记载虎骨具有壮骨搜风止痛的功效。金天格胶囊的成分为人工虎骨粉,其成分与功效均同虎骨相似^[8]。具有补骨壮骨,祛风止痛的作用

AIMSS 的产生机制尚不明确,本研究主要通过临床观察实现对金天格胶囊疗效的评价。经过 12 周的治疗以及相关指标的测量及记录,我们发现,金天格胶囊能够有效的缓解 AI 导致的骨关节症状。其中,94% 的患者平均疼痛下降至少 2 分,这种疼痛的改善已被其他临床试验证明具有临床意义^[9]。同时,疼痛的改善是缓慢下降的,这也符合中药疗效缓和的作用特点。95.6% 的患者晨僵下降至少 2 分,说明金天格胶囊不仅对疼痛的治疗有很好的疗效,而且对晨僵也具有很好的缓和作用。通过对受试者 FACT-B 的统计结果得知,身体健康方面分数的下降具有统计学意义。但是其他得分未见明显改变。主要是因为身体健康方面有疼痛这一项目,疼痛症状有所改善,故而影响身体健康方面的分数。这表明金天格胶囊对服用 AI 的乳腺癌患者的其他生活方面并未有明显作用。故在远期的治疗过程中可辅助中药治疗,以更好的缓解不良反应,提高患者的生活质量^[10-11]。AI 主要通过降低绝经期患者雌激素转化,降低血清雌激素的水平,以达到治疗雌激素依赖性乳腺癌的目的^[12]。金天格胶囊不会影响患者血清 E₂ 以及 FSH 的水平,确保其治疗 AIMSS 的安全性。金天格胶囊能够有效地缓解芳香化酶抑制剂相关的肌肉关节症状。

本研究样本量小以及缺乏对照,存在一定局限性。故需要大样本的随机对照实验,来进一步验证金天格胶囊治疗 AIMSS 的有效性。

参考文献

- [1] 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: 3784-3796.
- [2] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(19): 1793-1802.
- [3] Henry NL, Giles JT, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: etiology and strategies for management[J]. Oncology, 2008, 22: 1401-1408.
- [4] 赵红, 张清媛, 王静萱, 等. 芳香化酶抑制剂相关骨关节症状的免疫调节机制研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(7): 582-585.
- [5] Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 3877-3883.
- [6] Crew KD, Capodice J, Greenlee H, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 1154-1160.
- [7] Xia Yingpeng, Wan Jun, Li Huinan, et al. The effect of adjunctive therapy with Jin Tiange capsules for the treatment of lumbar posterolateral fusion[J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2010, 16(11): 842-844.
- [8] 范玉明, 李瑞芬. 人工虎骨对维甲酸所致大鼠骨质疏松作用的影响[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(2): 13-14.
- [9] Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations[J]. J Pain, 2008, 9: 105-121.
- [10] 薛静娴, 卞卫和. 中医药干预乳腺癌内分泌治疗的不良反应概况[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 480-482.
- [11] 卢雯平, 张培彤, 陈丽珠, 等. 疏肝益肾方对 38 例激素依赖性晚期乳腺癌的临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 25(3): 73-75.
- [12] KITAWAK I J, KADO N, ISH IHARA H, et al. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2003, 83(1/5): 149-155.

(2015-10-08 收稿 责任编辑: 徐颖)