

独活寄生汤对乳腺癌骨转移患者骨相关事件及 OPG 和 RANKL 表达的影响

吴衍伟¹ 金 军² 杜家豪³

(1 广州中医药大学, 广州, 510006; 2 广东省中西医结合医院肿瘤科, 佛山, 528200; 3 广东省中西医结合医院, 佛山, 525200)

摘要 目的:评价独活寄生汤对乳腺癌骨转移的疗效,并观察其对患者外周血 OPG 和 RANKL 表达的影响。方法:选取 2012 年 1 月至 2015 年 1 月广东省中西医结合医院收治的乳腺癌骨转移患者 50 例纳入研究,随机分为对照组和观察组,每组 25 例。对照组接受吉西他滨联合唑来膦酸治疗,观察组在对照组治疗基础上加用独活寄生汤,1 剂/d。2 组均进行 3 周期治疗,疗程结束后比较 2 组生命质量评分、血清肿瘤标志物浓度、骨相关事件发生率、外周血 OPG 和 RANKL 浓度变化。结果:1)2 组患者 SF-36 评分均较治疗前有所提升($P < 0.05$),观察组优于对照组($P < 0.05$);2)治疗后 2 组患者 CA153、CA125、CEA、FER 浓度均较治疗前有所下降($P < 0.05$),观察组下降较对照组明显($P < 0.05$);3)治疗过程中 2 组均有 SREs 发生,观察组发生 SREs 明显低于对照组($P < 0.05$);4)经过干预后 OPG 表达上调,RANKL 浓度下降,其中观察组改变的幅度较对照组明显($P < 0.05$)。结论:独活寄生汤可明显降低乳腺癌骨转移骨相关事件发生的风险,提升患者的生命质量,其作用机制可能与调节 OPG-RANKL 系统平衡有关。

关键词 乳腺癌;骨转移;独活寄生汤;骨相关事件;肿瘤标志物;OPG RANKL;生命质量

Effect of Duhuo Jisheng Decoction on Related Events, and Expressions of OPG and RANKL in Breast Cancer Patients with Bone Metastasis

Wu Yanwei¹, Jin Jun², Du Jiahao³

(1 Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2 Department of Oncology, Guangdong Provincial Integrative Chinese and Western Medicine Hospital, Foshan 528200, China; 3 Guangdong Provincial Integrative Chinese and Western Medicine Hospital, Foshan 525200, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of Duhuo Jisheng Decoction on bone metastasis of breast cancer, and to observe its effect on the peripheral blood of patients with the expression of OPG and RANKL. **Methods:** A total of 50 cases of bone metastasis of breast cancer in our hospital from January 2012 to January 2015 were included. The patients were randomly divided into control group and observation group, with 25 cases in each group. The control group received gemcitabine combined with zoledronic acid treatment, and the observation group was treated with Duhuo Jisheng decoction, 1 dose/day. The two groups were treated for 3 courses. After the end of treatment, the quality of life score, serum tumor markers concentration, incidence of bone related events and peripheral blood OPG and RANKL concentrations in two groups were compared. **Results:** 1) the SF-36 scores of two groups were improved than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was better than the control group ($P < 0.05$); 2) after the treatment of two patients with CA153, CA125, CEA, FER concentrations were decreased after treatment ($P < 0.05$), and the observation group decreased significantly compared with the control group ($P < 0.05$); 3) during the treatment, SREs occurred in both groups. SREs in observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$); 4) after the intervention of the expression of OPG, RANKL concentration decreased, the amplitude of the observation group changed significantly compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Duhuo Jisheng decoction can significantly reduce the risk of bone related events for bone metastasis of breast cancer, improve the quality of life of patients, and its mechanism may be related to regulating the balance of OPG-RANKL system.

Key Words Breast cancer; Bone metastasis; Duhuo Jisheng decoction; Bone related events; Tumor marker; OPG; RANKL; Quality of life

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.034

古籍并无乳腺癌骨转移的病名记载,其属于“骨痹”“骨瘤”等范畴,素体亏虚,气血不足,病邪稽留五脏六腑之经络,循经传变是肿瘤发生转移的关

键^[1-2],《外科枢要》曰:“若劳伤肾水,不能荣骨而为肿瘤,名为骨瘤”,可见骨转移与肾虚关系密切。历代医家对乳腺癌多有论述^[3],均认为肝气不舒是主

基金项目:佛山市医学类科技攻关项目(0009380120318053)

作者简介:吴衍伟(1989.09—),男,硕士研究生,研究方向:中医药治疗肿瘤内科疾病,E-mail:2706275267@qq.com

通信作者:金军(1962.06—),女,本科,主任医师,研究方向:中医药治疗肿瘤内科疾病,E-mail:jinjun_nhzyy@163.com

要发病原因,肝肾互为母子,之病日久盗及母气,从而出现乳腺癌骨转移,故调益肝肾是治疗之根本。独活寄生汤^[4-5]主治痹症日久,肝肾亏虚,气血不足,与乳腺癌骨转移病机相对应,本团队利用该汤方治疗乳腺癌骨转移患者,获得理想疗效,同时我们对其作用机制进行深入研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月至2015年1月广东省中西医结合医院收治的乳腺癌骨转移患者50例纳入研究,随机分为对照组和观察组,每组25例。观察组患者年龄34~58岁,平均年龄 (44.12 ± 2.34) 岁,KPS评分30~59分,平均评分 (45.19 ± 3.11) 分;病理类型:导管浸润癌7例,小叶浸润癌10例,黏液癌5例,其他3例;对照组患者年龄35~57岁,平均年龄 (45.01 ± 2.38) 岁,KPS评分31~60分,平均评分 (45.79 ± 3.05) 分,导管浸润癌5例,小叶浸润癌11例,黏液癌4例,其他5例。2组患者在年龄、KPS评分、病理类型方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)所有患者符合2016年中国抗癌协会颁布的《乳腺癌诊治指南与规范》^[6];2)所有患者均经过影像学检查证实存在1处以上骨质破坏。

1.3 纳入标准 1)符合1.2诊断标准者;2)既往未接受任何药物治疗者;3)原发性乳腺癌骨转移者;4)知情同意并签订知情同意书者。

1.4 排除标准 1)非原发性乳腺癌者;2)既往接受过其他药物或放化疗治疗者;3)预计生存期 ≤ 3 个月者;4)合并心、脑、肾等重要脏器疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 1)依从性差者;2)治疗过程中出现严重并发症者;3)不予签署知情同意书者。

1.6 治疗方法 对照组接受吉他西滨(哈药集团生物工程有限公司,国药准字H20113397)静脉滴注,1000 mg/m²,滴注30 min,第1天、第8天、第15天、第28天为1个周期。唑来磷酸(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字H20041955),4 mg加入0.9%氯化钠溶液100 mL静脉滴注,15 min,每30 d静脉滴注1次。观察组在上述治疗基础上加用独活寄生汤:独活9 g、桑寄生9 g、杜仲9 g、牛膝9 g、细辛3 g、秦艽9 g、茯苓15 g、肉桂9 g、防风9 g、川芎9 g、党参12 g、当归9 g、白芍9 g、干地黄9 g。1剂/d,100 mL浓煎,早晚分2次温服。2组均治疗3个周期。

1.7 观察指标

1.7.1 生命质量 使用健康调查简表(the MOS Item Short from Health Survey, SF-36)对患者治疗前后

的生命质量水平进行评分,此量表包括受试者健康状况、日常生活能力、情绪变化、躯体疼痛、社交能力、精神状况、心理功能等方面进行评估,每个维度计分0~100分,分数越高提示患者生命质量越高,反之则生命质量差。

1.7.2 血清肿瘤标志物水平变化 对患者治疗前后外周血清CA153、CA125、CEA、FER指标浓度进行测定,患者前日20:00禁食,次日清晨抽取外周血10 mL,高速离心后抽取上清液,利用酶联免疫吸附剂测定法(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)进行浓度测定,利用抗原与抗体的特异反应对上述指标进行检测,操作过程严格按照说明书进行。

1.7.3 骨痛症状评分 采用简易McGill疼痛评分法对2组患者治疗前后骨痛感觉进行评分,主要包括疼痛分级指数(PRI)、目测类比定级法(VAS)和现有疼痛强度(PPI)3部分,该量表总分为60分,分值越高提示骨痛越明显。

1.7.4 骨相关事件 开始治疗3个周期内每个周期均利用骨ECT、CT、MRI等观察2组患者SREs发生的情况,记录脊髓压迫、骨折的比例。

1.7.5 外周血OPG和RANKL浓度变化 2组患者前日20:00禁食,次日清晨抽取外周血10 mL,高速离心后抽取上清液,同样采用ELISA法对2组患者外周血OPG和RANKL 2个指标的浓度进行检测,操作过程严格按照说明书进行。

1.8 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据统计分析,所得计量数据均用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)进行表示,对数据正态性进行检测,本研究所得计量数据均符合正态分布,用 t 检验进行统计。计数资料用 χ^2 检验进行,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前后SF-36生命质量评分比较 经过3个周期的治疗,2组患者SF-36各维度的评分均较治疗前有所增加,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中观察组增加更明显($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组治疗前后肿瘤标志物浓度的变化 治疗后2组患者CA153、CA125、CEA、FER浓度均较治疗前有所下降($P < 0.05$),观察组下降更明显($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组骨痛症状评分比较 治疗后2组骨痛症状评分均较治疗前有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表 1 2 组治疗前后生命质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	健康状况	日常生活能力	情绪变化	躯体疼痛	社交能力	精神状况	心理功能
对照组($n=25$)							
治疗前	48.28 $\pm$ 2.24	43.12 $\pm$ 1.13	40.12 $\pm$ 4.24	39.28 $\pm$ 2.19	41.28 $\pm$ 2.23	42.35 $\pm$ 2.76	43.12 $\pm$ 3.02
治疗后	63.28 $\pm$ 4.29 [*]	52.39 $\pm$ 3.19 [*]	55.23 $\pm$ 5.01	48.28 $\pm$ 4.02 [*]	60.19 $\pm$ 3.78 [*]	56.22 $\pm$ 4.29 [*]	56.28 $\pm$ 5.12 [*]
观察组($n=25$)							
治疗前	47.82 $\pm$ 2.01	42.88 $\pm$ 1.24	39.87 $\pm$ 3.89	40.11 $\pm$ 1.89	40.98 $\pm$ 3.01	41.89 $\pm$ 3.01	44.01 $\pm$ 2.18
治疗后	73.28 $\pm$ 5.11 ^{*△}	66.79 $\pm$ 5.27 ^{*△}	67.23 $\pm$ 6.23 ^{*△}	63.28 $\pm$ 5.11 ^{*△}	70.11 $\pm$ 5.13 ^{*△}	67.23 $\pm$ 5.23 ^{*△}	68.22 $\pm$ 6.82 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

表 2 2 组治疗前后肿瘤标志物浓度比较($\bar{x} \pm s$,U/mL)

组别	CEA	CA153	CA125	FER
对照组($n=25$)				
治疗前	80.19 $\pm$ 2.18	60.12 $\pm$ 4.12	148.23 $\pm$ 19.28	383.28 $\pm$ 22.19
治疗后	50.19 $\pm$ 4.12 [*]	40.28 $\pm$ 3.28 [*]	78.28 $\pm$ 10.28 [*]	300.27 $\pm$ 11.23
观察组($n=25$)				
治疗前	79.28 $\pm$ 3.23	61.01 $\pm$ 3.89	147.28 $\pm$ 20.11	391.18 $\pm$ 21.28
治疗后	32.12 $\pm$ 5.11 ^{*△}	23.18 $\pm$ 2.33 ^{*△}	50.23 $\pm$ 7.28	249.27 $\pm$ 9.28

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

表 3 2 组治疗前后易 McGill 疼痛评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	McGill 评分
对照组($n=25$)	
治疗前	45.23 $\pm$ 5.34
治疗后	37.28 $\pm$ 3.28 [*]
观察组($n=25$)	
治疗前	44.98 $\pm$ 6.01
治疗后	28.27 $\pm$ 2.77 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.4 2 组 SREs 发生情况比较 治疗过程中 2 组均有 SREs 发生,观察组发生 SREs 明显低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组 SREs 发生情况比较[例(%)]

组别	脊髓压迫	骨折	合计
对照组($n=25$)	6(24)	4(16)	10(40)
观察组($n=25$)	3(12)	1(4)	4(16)
t	4.23	5.23	3.28
P	0.025	0.033	0.015

表 5 2 组治疗前后 OPG 及 RANKL 水平的变化($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	OPG	RANKL
对照组($n=25$)		
治疗前	109.28 $\pm$ 33.29	231.23 $\pm$ 11.28
治疗后	219.23 $\pm$ 40.23 [*]	108.23 $\pm$ 9.28 [*]
观察组($n=25$)		
治疗前	110.22 $\pm$ 32.88	227.01 $\pm$ 9.28
治疗后	486.27 $\pm$ 49.28 ^{*△}	64.28 $\pm$ 4.22 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.5 2 组治疗前后 OPG 及 RANKL 水平的变化

经过干预后 OPG 表达上调,RANKL 浓度下降,其中观察组改变的幅度较对照组更明显($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

乳腺癌是女性发病率较高的恶性肿瘤之一,仅次于肺癌^[7]。骨是乳腺癌常见的转移部位,据临床调查研究显示高达 70% 的乳腺癌患者可发生骨转移^[8-9]。随着现代医学不断进步,乳腺癌患者生存期逐渐延长,但骨痛、病理性骨折、脊髓压迫等症状严重削减了乳腺癌患者的生命质量。现代医学利用放化疗、靶向治疗手术干预等虽具有一定临床疗效,但不良反应明显、手术对机体形成二次伤害等均影响了患者的依从性及生命质量。中医药以其疗效好、毒性低等特点逐渐被临床工作者重视,其在肿瘤领域的优势亦有目共睹,中医辨证施治有效改善恶性肿瘤的报道亦层出不穷。

乳腺癌骨转移属于中医学“骨痹”的范畴,中医对此病的描述首载于《黄帝内经》,书中认为:“病在骨,骨重不可举,骨髓疼痛”,《灵枢》中曰:“气血少,感于寒湿,则善痹,骨痹”乃骨痹之病因,书中还提到肾气亏虚,寒湿之邪趁虚而入,夹痰凝聚于经络,日久化毒,毒气入骨入髓^[10-12]。中医整体观认为乳腺癌与情志关系密切,历代医家亦认为乳腺癌为肝经所主,调肝是治疗乳腺癌之根本^[13-14]。中医理论认为肝肾同源,水生木,肝肾乃母子关系,乳腺癌骨转移属于肝病日久子盗母气诱发而生,乳腺癌日久肾气耗损,肾主骨生髓,肾气不足无法生骨养髓,从

而导致筋骨不坚而出现骨病,出现骨痛、病理性骨折、脊髓压迫等。独活寄生汤源自《备急千金要方》,是治疗痹证日久,肝肾两虚,气血不足的经典名方。方中独活为君药,除久痹,性善下行,可驱除筋骨间的寒湿之邪,细辛、防风、秦艽、肉桂心共为臣药,细辛长于搜剔阴经之风寒湿邪,又可除经络残留之湿,秦艽祛风湿,舒筋活络利骨节,桂心温通经脉,防风祛一身之风而胜湿。君臣相伍,共驱风寒湿邪。本病因痹症日久伤及肝肾,气血不足,故加桑寄生、杜仲、牛膝以补益肝肾,强壮筋骨,此外,桑寄生还可祛风湿,牛膝尚可活血以通利筋骨,当归、川芎、地黄、白芍养血和血,党参、茯苓、甘草可健运脾气,诸药合用可补益肝肾,益气养血活血,且白芍与甘草合用,可柔肝缓急,舒张肝体,当归、川芎、牛膝、桂心活血,是“治风先治血,血行风自灭”的充分体现。整方共奏补益肝肾、益气养血之功,邪正兼顾,驱邪不伤正,扶正不留邪^[15-17]。现代医学亦通过药理检测证实独活寄生汤有明显的调节免疫、消炎镇痛、改善循环的功能,亦有动物模型实验^[18]证实独活寄生汤可有效缩小小鼠 S180 实体瘤的大小,并具有一定的剂量依赖性。我们认为独活寄生汤不论是从中医学配伍特性还是现代药理特征均囊括了乳腺癌骨转移的主要病理特征。本研究利用独活寄生汤进行治疗,结果显示不论是在改善患者 SF-36 生命质量评分、缓解骨痛症状、减少骨相关事件发生率方面还是降低肿瘤标志物浓度均明显优于单纯西药组,者提示独活寄生汤确可有效治疗乳腺癌骨转移病情,可明显提高患者的生命质量。

研究中我们对 2 组患者外周血 OPG/RANKL 系统指标进行检测,骨骼生长依赖骨吸收和骨形成 2 个环节,OPG/RANKL 系统是调节破骨细胞活性及骨吸收过程的重要信号通路,系统 OPG 有抑制破骨细胞分化的功效,其对成熟的破骨细胞的活性具有明显的抑制效应,可诱导成熟破骨细胞向凋亡方向发展,而 RANKL 是启动破骨细胞信号转导的关键因子,是维持破骨细胞活性的生物学指标^[19-20],有动物实验^[21-22]发现敲除小鼠 OPG 基因后小鼠可出现严重的骨质疏松症状,而沉默小鼠的 RANKL 基因表达则小鼠出现严重的骨质硬化症状,由此我们认为研究 OPG/RANKL 系统对于乳腺癌骨转移患者骨质破坏有重要意义。本研究我们发现经过干预后 2 组患者外周血 OPG 表达上调,RANKL 浓度下降,这说明乳腺癌患者体内破骨细胞活性受抑制,独活寄生汤可进一步抑制乳腺癌骨转移的可能。

本研究利用独活寄生汤辅助治疗乳腺癌骨转移,结果显示其可明显降低患者骨相关事件的发生率,提高患者的生命质量,而我们认为独活寄生汤治疗乳腺癌骨转移患者的作用机制可能与介导 OPG/RANKL 系统有关,值得临床推广运用。

参考文献

- [1] 李奥博,万冬桂. 乳腺癌骨转移的中医治疗现状与展望[J]. 中日友好医院学报,2016,30(5):312-314.
- [2] 田惠中,王云启. 乳腺癌骨转移的中医治疗研究进展[J]. 中医药导报,2016,23(14):41-44.
- [3] 王歌,王瑞平,邹莪. 疏肝法治疗乳腺癌的研究概况[J]. 中华中医药杂志,2013,28(8):2370-2373.
- [4] 王芳,古英,钟晓鸣. 独活寄生汤联合功能锻炼治疗膝关节骨关节炎的临床观察[J]. 中医药导报,2015,22(24):61-63.
- [5] 郑春松,付长龙,叶蕪芝,等. 独活寄生汤在骨伤科的临床应用与实验研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2015,4(12):62-66.
- [6] 孙越. 艾拉莫德在乳腺癌骨转移骨破坏中的抑制作用及其机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2016.
- [7] 李春晖. 中国 20-84 岁女性乳腺癌死亡趋势及年龄-时期-队列模型的研究[D]. 武汉:武汉大学,2015.
- [8] 曾慧娟,王少华. 乳腺癌骨转移分子机制研究进展[J]. 医学研究生学报,2015,28(4):432-436.
- [9] 谢宁,欧阳取长. 乳腺癌骨转移潜在靶点药物研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(13):1073-1078.
- [10] 韩晓雪. 乳腺癌病因病机及证治的文献研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
- [11] 杨新娣. 乳腺癌骨转移的证素及证型分布规律研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
- [12] 李奥博. 中西医结合治疗乳腺癌骨转移的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [13] 胡波,张湘辉,谭胜平. 柴胡疏肝散联合化疗治疗乳腺癌 57 例的临床效果分析[J]. 肿瘤药学,2013,3(3):223-226.
- [14] 侯俊明,江静. 疏肝解郁法联合化疗治疗乳腺癌临床疗效分析[J]. 西部中医药,2014,27(9):1-3.
- [15] 吴广文,褚剑锋,许惠风,等. 独活寄生汤的药理作用及其在治疗骨性关节炎中的应用[J]. 中医正骨,2012,24(1):37-39.
- [16] 刘云,张敏. 独活寄生汤联合运动疗法治疗膝骨关节炎临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2017,6(2):29-32.
- [17] 荀培军,艾有利. 独活寄生汤在骨科疾病治疗中的应用[J]. 中医正骨,2014,26(12):56-58,63.
- [18] 张若楠,王三虎,任东青. 独活寄生汤对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(10):28-31.
- [19] 元宇,郭健民,邹军. OPG/RANKL/RANK 信号通路在运动与骨免疫学中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(8):1005-1010.
- [20] 刘慧兰,黄惠娟,李宝恒,等. 橄榄苦苷对成骨细胞 OPG/RANKL mRNA 的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(6):649-652.
- [21] 姚静,侯加法. OPG/RANKL/RANK 系统的研究进展[J]. 动物医学进展,2006,27(2):5-9.
- [22] 刘继中,纪宗玲,陈苏民. OPG/RANKL/RANK 系统与骨破坏性疾病[J]. 生物工程学报,2003,19(6):655-660.