

• 临床研究 •

金天格胶囊治疗阿那曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少的临床研究

孔令昭*

首都医科大学附属北京同仁医院传统医学科,北京 100730

中图分类号: R730.52 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 03-0314-04

摘要: **目的** 观察金天格胶囊治疗阿那曲唑引起的绝经后乳腺癌患者骨量减少的临床效果。**方法** 筛选我院符合入选标准的绝经后乳腺癌患者 61 例,随机分为治疗组和对照组。治疗组:口服阿那曲唑+金天格胶囊(每次 3 粒,每日 3 次)+钙尔奇 D(每次 1 粒,每日 1 次),连服 6 月;对照组:口服阿那曲唑+钙尔奇 D(每次 1 粒,每日 1 次),连服 6 月。服药前、后应用双能 X 线骨密度测定仪进行腰椎 L₁-L₄ 骨密度测定,并进行骨代谢指标检测(包括血清钙、血清碱性磷酸酶)及血常规、肝肾功能、心电图等安全性指标的检查。对治疗结果进行显效,有效,无效评价。**结果** 治疗组总有效率为 74.19%,对照组总有效率为 50%,治疗组总有效率优于对照组($P < 0.05$);治疗后测量两组患者腰椎骨密度及腰椎 t 值,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组;骨代谢指标检测方面,两组患者治疗后在血清碱性磷酸酶检测方面差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组;血清钙检测方面,治疗组与对照组比较差异无显著意义($P > 0.05$)。**结论** 金天格胶囊可有效治疗阿那曲唑引起的绝经后乳腺癌患者的骨量减少,改善患者生活质量。

关键词: 骨量减少;阿那曲唑;乳腺癌;金天格胶囊

The clinical research of effect of Jintiange capsule on anastrozole-associated osteopenia in the postmenopausal women with breast cancer

KONG Lingzhao

Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: KONG Lingzhao, Email: konglz@trhos.com

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of Jintiange capsule on anastrozole-associated osteopenia in the postmenopausal women with breast cancer. **Methods** Sixty-one patients were selected according to the inclusion criteria and were randomly divided into the treatment group and the control group. Patients in the treatment group were treated with anastrozole, JTG capsule (3 times per day and 3 capsules each time), and calcium (once per day and 1 capsule each time) for 6 months. Patients in the control group were treated with anastrozole and calcium (once per day and 1 capsule each time) for 6 months. Bone mineral density (BMD) of L1-L4 was measured before and after the treatment using DEXA. The biochemical parameters including the blood Ca²⁺ and ALP, the blood count, the function of the liver and kidney, and ECG were also examined. The therapy results were assessed as obviously effective, effective, and non-effective. **Results** The total effective rate in the treatment group (74.19%) was better than that in the control group (50%). The changes of BMD and ALP in the treatment group were also better than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After the treatment, the change of ALP was significantly different between the treatment group and the control group. The changes of the blood Ca²⁺ between the 2 groups was not significant different ($P > 0.05$). **Conclusion** JTG capsule is effective in the treatment of anastrozole-associated osteopenia in the postmenopausal women with breast cancer.

Key words: Osteopenia; Anastrozole; Breast cancer; Jintiange capsule

乳腺癌的发病率和病死率现呈逐年上升趋势,且发病越来越年轻化,严重危害妇女健康^[1]。目

前,第 3 代芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AIs) 已成为乳腺癌内分泌治疗的重要手段。但近年来大量研究表明,应用芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌会加剧骨量减少和骨质疏松的发生^[2],严重影响患

*通讯作者:孔令昭,Email:konglz@trhos.com

者生存质量。金天格胶囊的主要成分为人工虎骨粉,对原发性骨质疏松有良好的临床疗效^[3],对此,我们应用金天格胶囊治疗 31 例阿那曲唑引起的绝经后乳腺癌患者的骨量减少,取得了较好的效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

(1)骨量减少诊断标准:参照 WHO 推荐的诊断标准^[4],骨密度大于和等于本地区同性别骨峰值平均值的 2.5 个标准差,小于和等于 1.0 个标准差(即 $-2.5 \leq T\text{-score} \leq -1.0$)为骨量减少。

(2)绝经诊断标准:55 岁以上并停经 12 个月以上,或者 55 岁以下黄体生成素水平在 30mIU/ml 以下或卵泡刺激素水平在 40mIU/ml 以上^[5]。

1.2 病例纳入标准

2010 年 1 月至 2013 年 1 月在我院治疗的乳腺癌患者,符合下列条件:

- (1)绝经后乳腺癌患者;
- (2)病理学检查确诊为乳腺癌激素受体阳性;
- (3)接受阿那曲唑治疗 1 年以上出现骨关节、肌肉痛,经骨密度检查确诊为骨量减少^[4];
- (4)KPS > 70 分。

1.3 病例排除标准

- (1)对金天格胶囊有过敏史者;
- (2)患有代谢性骨病、骨转移以及在过去一年内接受过其他可能影响骨质代谢的药物治疗者;
- (3)符合纳入标准,但未按规定用药,无法判断疗效或资料不全影响疗效判断者。

2 材料和方法

2.1 治疗方法

筛选合格的患者,抽签法随机分为治疗组 and 对照组。

治疗组:服用阿那曲唑同时,口服金天格胶囊(金花集团股份有限公司高新制药厂,国药准字 Z20030080),1.2g/次,3 次/日,同时予钙尔奇 D 片(惠氏制药有限公司,国药准字 H10950029)口服,0.6g/日。

对照组:予阿那曲唑 + 钙尔奇 D 片(0.6g/次,1 次/日)治疗。

两组均连续治疗 6 个月为一疗程。

2.2 观察指标

(1)骨密度:应用双能 X 线骨密度测定仪测定

腰椎 L1-L4 的骨密度(单位为 g/cm^2)及 t 值,治疗前和服药 6 个月后各测定一次。

(2)骨代谢指标:血清钙、血清碱性磷酸酶。

(3)安全性指标:血常规、肝肾功能及心电图,治疗前和治疗 6 个月后各记录一次。

2.3 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定的疗效判定标准进行疗效评定。显效:疼痛完全消失,骨密度检查显示骨质密度增加;有效:疼痛明显缓解,骨密度检查未见骨质密度下降;无效:和治疗前相比,各方面均无改善。

2.4 统计分析

采用 SPSS13.0 统计软件,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

3 结果

3.1 病例入组情况

筛选合格的患者共 61 例,其中治疗组 31 例,对照组 30 例。两组患者在年龄、腰椎骨密度、腰椎 t 值、血清碱性磷酸酶、血钙等方面无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性(见表 1~3)。

表 1 两组年龄分布情况

Table 1 The distribution of age in two groups					
组别 group	n	平均年龄(岁) The average age	年龄(岁) Age		
			40 - 49	50 - 59	60 - 69
对照组 control group	30	60.07 ± 2.48	0	18	12
治疗组 treatment group	31	59.43 ± 3.37	0	21	10

3.2 治疗组与对照组疗效比较

对照组 30 例患者,总有效率为 50%,治疗组 31 例患者,总有效率为 74.19%。对两组总有效率进行 χ^2 检验,两组疗效有显著性差异($P < 0.05$),治疗组疗效明显优于对照组(见表 4)。

3.3 腰椎骨密度

治疗后治疗组和对照组腰椎骨密度分别为 $0.958 \pm 0.037 \text{ g}/\text{cm}^2$ 、 $0.896 \pm 0.014 \text{ g}/\text{cm}^2$;腰椎骨密度分别为 $0.912 \pm 0.021 \text{ g}/\text{cm}^2$ 、 $0.851 \pm 0.035 \text{ g}/\text{cm}^2$,各年龄段组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

3.4 腰椎 t 值

治疗后治疗组和对照组 50 - 59 岁年龄段腰椎 t 值分别为 -1.61 ± 0.46 、 -2.09 ± 0.43 ;60 - 69 岁年龄段腰椎 t 值分别为 -1.74 ± 0.35 、 -2.47 ± 0.16 ,各年龄段组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 2 两组腰椎骨密度、腰椎 t 值随年龄分布情况

Table 2 The distribution of BMD and T values of the lumbar spine with the age in two groups

组别 group	n	腰椎 L1-L4 骨密度 (g/cm ²) BMD		腰椎 t 值 T values of Lumbar spine	
		50 – 59y	60 – 69y	50 – 59y	60 – 69y
对照组 control group	30	0.952 ± 0.085	0.894 ± 0.028	-1.69 ± 0.44	-1.75 ± 0.51
治疗组 treatment group	31	0.951 ± 0.012	0.892 ± 0.051	-1.70 ± 0.32	-1.76 ± 0.45

表 3 两组相关骨代谢指标情况

Table 3 The status of bone biochemical parameters in two groups

组别 group	n	血钙 (mmol/L) The blood Ca ²⁺	血清碱性磷酸酶 (U/L) ALP
对照组 control group	30	2.31 ± 0.05	69.31 ± 1.73
治疗组 treatment group	31	2.29 ± 0.12	69.42 ± 1.29

表 4 两组疗效比较[n(%)]

Table 4 Comparison of the efficacy between the two groups

组别 group	n	显效 obviously effective	有效 effective	无效 non-effective	总有效率 total effective rate
对照组 control group	30	1(3.33%)	14(46.67%)	15(50%)	50%
治疗组 treatment group	31	7(22.58%)	16(51.61%)	8(25.81%)	74.19% *

与对照组比较, * P < 0.05

表 5 两组治疗后腰椎骨密度、腰椎 t 值结果

Table 5 The results of BMD and T values of the lumbar spine in two groups after the treatment

组别 group	n	腰椎 L1-L4 骨密度 (g/cm ²) BMD		腰椎 t 值 T values of Lumbar spine	
		50 – 59y	60 – 69y	50 – 59y	60 – 69y
对照组 control group	30	0.896 ± 0.014	0.851 ± 0.035	-2.09 ± 0.43	-2.47 ± 0.16
治疗组 treatment group	31	0.958 ± 0.037 *	0.912 ± 0.021 *	-1.61 ± 0.46 *	-1.74 ± 0.35 *

与对照组比较, * P < 0.05

3.5 血钙

治疗后治疗组和对照组血钙水平分别为 2.31 ± 0.14 mmol/L、2.30 ± 0.06 mmol/L, 两组差异无统计学意义(P > 0.05), 见表 6。

3.6 血清碱性磷酸酶

治疗后治疗组和对照组血清碱性磷酸酶水平分别为 74.35 ± 1.34 U/L、68.75 ± 1.18 U/L, 两组差异有统计学意义(P < 0.05), 见表 6。

3.7 安全性指标

对两组患者在治疗前和治疗 6 个月后分别进行

表 6 两组治疗后相关骨代谢指标结果

Table 6 The results of bone biochemical parameters in two groups after the treatment

组别 group	n	血钙 (mmol/L) The blood Ca ²⁺	血清碱性磷酸酶 (U/L) ALP
对照组 control group	30	2.30 ± 0.06	68.75 ± 1.18
治疗组 treatment group	31	2.31 ± 0.14	74.35 ± 1.34 *

与对照组比较, * P < 0.05

血常规、肝肾功能及心电图检查,结果表明:在两组患者中,未见以上指标的恶化,也未见其他不良反应出现。

4 讨论

阿那曲唑作为第 3 代芳香化酶抑制剂的代表药物,主要通过抑制芳香化酶的活性,发挥其抗肿瘤的作用。而对于绝经后妇女来说,其体内的雌激素主要依靠芳香化酶将雄激素转化而成,因此,阿那曲唑的应用势必会进一步降低绝经后妇女体内雌激素水平,而体内雌孕激素的下降正是导致绝经后妇女骨量减少和骨质疏松的最重要原因^[7]。为此,在应用芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的同时,如何使骨量丢失程度减小,从而使患者生活质量提高也是目前临床上关注的一大难题。

美国临床肿瘤学会(ASCO)2003 年发布的乳腺癌患者骨健康评估及治疗指南指出^[8]:任何年龄接受芳香化酶抑制剂治疗的绝经后女性,均应常规筛查 BMD,对于符合骨量减少患者,应给予生活方式建议并补充钙和维生素 D,本研究即是针对以上人群,在口服钙尔奇 D 的基础上,治疗组同时服用金天格胶囊治疗,从其总有效率上进行统计,治疗组总有效率为 74.19%,对照组总有效率为 50%,两组比较统计学有显著性差异;从其相关骨代谢指标上统计,治疗组在骨密度、腰椎 t 值及血清碱性磷酸酶的改善程度上均明显优于对照组,说明该药在治疗骨量减少方面有明显疗效。服药 6 个月后复查血常规、肝肾功能及心电图,未见指标恶化及明显毒副作用,说明金天格胶囊服用安全。

中医学将骨量减少归属为“骨痿”或“骨痹”的范畴,究其发病原因,中医学认为,本病源于肾虚。女子“七七”后,天癸已竭,肾虚精亏,因此,女性绝经后,更易发生骨质疏松。而绝经后乳腺癌患者,大多经过手术及反复的化疗、放疗,加之芳香化酶抑制剂进一步降低其雌激素水平,肾精愈亏,故中医治疗应以补肾填精益髓为主。

金天格胶囊主要成分为人工虎骨粉,中医学认为,虎骨性辛温,归足少阴肾经、入血分,具有补肾强筋健骨、祛风定痛等功效。现代医学研究认为^[9],虎骨含有丰富的胶原纤维、羟脯氨酸,有利于钙盐的沉着,达到补骨壮骨的目的;同时虎骨组成中具有高量钙,具有直接补钙作用。作为新一代虎骨替代品,金天格胶囊的原料来自动物骨骼,以血肉有情之品治疗骨量丢失,可以达到中医理论中“以形补形”的

作用;其含有必需的生物来源骨胶原蛋白、骨肽、成骨元素,同时含有骨形成所必需的有机钙、磷及多种微量元素,其药物成分与天然虎骨相同^[10],可替代天然虎骨,达到提高骨密度的功效。

本研究证实,金天格胶囊可有效治疗 AIs 所致的绝经后乳腺癌患者骨量减少,今后可进一步观察其在 AIs 所致的骨质疏松患者治疗中的价值,并观察其是否可用来有效预防 AIs 所致的骨量丢失,以体现中医理论中“治未病”的思想,从而提高患者的生活质量。

【参 考 文 献】

- [1] Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, et al. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973 - 1997 [J]. Int J Epidemiol, 2005, 34(2):405-412.
- [2] 张思伟,王毅明,杨晓敏. 芳香化酶抑制剂对绝经后乳腺癌患者的骨量影响[J]. 实用医学影像杂志, 2009, 10(5): 333-335.
Zhang Siwei, Wang Yi ming, Yang Xiaomin. Influence of aromatase inhibitors on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer [J]. Journal of Practical Medical Imaging, 2009, 10(5): 333-335 (in Chinese).
- [3] 赵岩,李爱强,倪力刚,等. 虎骨及人工虎骨治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(1):95-98.
Zhao Yan, Li Aiqiang, Ni Ligang, et al. The research progress of tiger bone and artificial tiger bone for the treatment of osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2012, 18(1):95-98 (in Chinese).
- [4] WHO: Guidelines for Preclinical Evaluation And Clinical Trials In Osteoporosis, 1998, Geneva.
- [5] Burger HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition—analysis of FSH, oestradiol and inhibin. Eur J Endocrinol, 1994, 130:38-42.
- [6] 郑筱英. 中药新药临床研究指导原则[M], 北京:中国医药科技出版社, 2002:357-360.
Zheng Xiaoying. Guidance principle of clinical study on new drug of traditional herbal medicine [M], Beijing: Chinese medicine science and Technology Press, 2002: 357-360 (in Chinese).
- [7] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy [J]. JAMA, 2001, 285(4): 785-795.
- [8] Hillner B, Ingle J, Chlebowski R, et al. American society of clinical oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(21): 4042-4057.
- [9] 刘中申,修海霞,李阁,等. 胶原素对老龄小鼠骨强度和成分的影响[J]. 中医药学报, 2001, 29(2):59.
Liu Zhongshen, Xiu Haixia, Li Ge, et al. The Effect of Collagen on the Bone's Strength and Components of Old Mice [J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2001, 29(2): 59 (in Chinese).
- [10] 王清玉,韩大为. 人工虎骨粉的药理作用研究进展[J]. 中医正骨, 2006, 11, 8(5):70-71.
Wang Qingyu, Han Dawei. The research progress in pharmacological study on artificial tiger bone [J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2006, 11, 8(5):70-71 (in Chinese).

(收稿日期: 2014-05-20)