

金天格胶囊治疗绝经后乳癌患者术后骨质疏松的临床观察

夏英鹏^{1*} 王辉²

1. 天津市人民医院骨科, 天津 300060

2. 天津市人民医院 肿瘤科, 天津 300060

中图分类号: R687.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 07-0812-05

摘要: **目的** 探讨金天格胶囊治疗绝经后乳癌患者术后骨质疏松的临床疗效和安全性。**方法** 2010 年 2 月 - 2012 年 2 月我院肿瘤科接诊绝经后乳癌术后治疗患者 78 例, 其中雌激素受体(ER) 阳性者 70 例, 均在术后行 4 周期多西紫杉醇序贯 4 周期环磷酰胺联合表阿霉素辅助化疗, 化疗后采用第三代芳香化酶抑制剂阿那曲唑内分泌治疗 1 年, 70 例患者均获得了 16 个月的随访, 纳入本次研究。治疗开始前即采用随机数字表选取患者入组, 35 例入研究组, 即从化疗开始就采用金天格胶囊联合钙剂健骨治疗 16 个月, 另 35 例入对照组, 化疗开始后仅常规使用钙剂健骨 16 个月。所有患者化疗前均行双光子骨密度检查, 并在化疗与内分泌治疗后和随访期间使用 VAS 评分评定四肢骨关节疼痛程度, 复查 X 光平片、骨密度检查。所有指标的测量结果使用软件包 SPSS13.0 进行统计分析。**结果** 随访 16 个月, 无死亡, 无再手术病例, 研究组最终骨密度与首次化疗前相比增加者 24 例(68.6%); 而对照组仅为 5 例(14.3%), 组间相比有显著差异(卡方检验, $P < 0.05$); 内分泌治疗后四肢疼痛 VAS 评估, 研究组内分泌治疗后 4 周为 7.48 ± 0.34 分, 随访终结时为 3.54 ± 0.61 分, 对照组内分泌治疗后 4 周 7.33 ± 0.46 分, 随访终结时 7.04 ± 1.39 , 两组患者骨质疏松造成骨痛的改善程度存在显著差异; 影像学分析研究组 1 例出现骨质疏松相关病理性腰椎压缩骨折(2.86%), 而对照组 3 例出现病理性腰椎压缩骨折(8.57%), 骨折发生率两者相比存在显著差异(卡方检验, $P < 0.01$)。**结论** 金天格胶囊联合钙剂的综合健骨治疗可以预防绝经后乳癌患者术后治疗期间骨质疏松的发生, 同时可以显著降低此类患者术后延续治疗期间骨质疏松相关的严重骨痛和椎体骨折。

关键词: 金天格胶囊; 绝经后乳癌; 化疗; 内分泌治疗; 骨质疏松

The clinical observation of the treatment of osteoporosis with Jintiang capsules in postmenopausal breast cancer patients after surgery

XIA Yingpeng¹, WANG Hui²

1. Department of Orthopedics, Tianjin Union Medicine Center, Tianjin 300121, China

2. Department of Oncology, Tianjin Union Medicine Center, Tianjin 300121, China

Corresponding author: XIA Yingpeng, Email: xiayingpeng3753@163.com

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of the treatment of osteoporosis with Jintiang capsules for postmenopausal breast cancer (PBC) patients after surgery. **Methods** From Feb 2010 to Feb 2012, 78 PBC cases, who were admitted in oncology department in Tianjin Medicine Center after surgical treatment, were recruited in our study in which 70 cases were estrogen receptor (ER) positive. All 70 cases were treated with routine chemo-therapy and sequential endocrine-therapy and successfully followed up for 16 months. The patients were randomly divided to study group (35 cases) who were treated with Jintiang capsules accompanied with calcium tablet for 16 months and to control group (35 cases) who were treated with calcium tablet alone for 16 months. Bone mineral density (BMD), vision analogue scale (VAS), and lumbar X-ray images were examined and the results were analyzed statistically using a SPSS 13.0 software. **Results** During the 16-month follow up, no death and re-operation case was reported. The patients with increase of BMD after the treatment were 24 cases (68.6%) in study group, which was different compared to those in control group (5 cases, 14.3%, $P < 0.05$). The VAS score was 7.48 ± 0.34 after endocrine-therapy and 3.54 ± 0.61 at the final follow up in study group, and 7.33 ± 0.46 and 7.04 ± 1.39 in control group, respectively. The extent of bone pain relieve was significantly different between the 2 groups. Image study showed that 1 case in study group

*通讯作者: 夏英鹏, Email: xiayingpeng3753@163.com

(2.86%) and 3 cases in control group (8.57%) developed compressed fractures. The fracture rate was significantly different between the 2 groups. **Conclusion** The combining treatment with Jintiang capsules prevents the occurrence of osteoporosis during the postoperational therapy in PBC patients. It also reduces severe osteoporotic bone pain and vertebral fractures.

Key words: Jintiang capsule; Postmenopausal breast cancer; Chemotherapy; Endocrine therapy; Osteoporosis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在我国乳腺癌占全身各种恶性肿瘤 7% ~ 10%,并呈逐年上升趋势^[1]。对于绝经后女性乳腺癌 (postmenopausal breast cancer, PBC) 患者术后应用化疗药物结合内分泌治疗的综合疗法,可以改善生存率,降低肿瘤转移的观点已经被专科医生广泛接受。但是术后化疗导致的严重骨代谢影响,加之内分泌治疗中所使用的芳香化酶抑制剂 (Aromatase Inhibitor, AI) 使 PBC 患者的雌激素水平大大降低,骨骼失去雌激素的调节,骨量进一步减少,骨密度降低。Hadjj 等人研究显示长期应用 AI 的 PBC 患者骨量丢失是同龄绝经后正常女性的 2 倍以上,所以更容易发生骨质疏松,甚至脆性骨折^[2]。而既往临床医生对此仅以钙剂口服作为预防骨质疏松降低相关并发症的手段,临床观察收效甚微,针对此,2010 年开始我院肿瘤科医生与骨科医生合作,借助祖国医学的方法,在 PBC 术后患者开始化疗和内分泌治疗伊始加用金天格胶囊,控制骨吸收维持骨密度,收到一定效果,现将临床应用体会和随访结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 2 月 - 2012 年 2 月,按双侧卵巢切除术后年龄 > 60 岁,或年龄 ≤ 60 岁但停经 12 个月以上且雌孕激素水平在绝经后范围内判定为绝经标准,我院肿瘤科接诊 PBC 术后治疗患者 78 例,无骨质疏松史或其他可影响骨代谢的疾病。所有病例均接受乳腺癌仿根治术或保乳手术,病理组织学或细胞学检查确诊为浸润性乳腺癌,其中雌激素 (ER) 阳性者 70 例纳入本次研究。年龄 42 ~ 78 岁,中位年龄 58 岁,术后在肿瘤科行 4 周期多西紫杉醇序贯 4 周期环磷酰胺联合表阿霉素的辅助化疗,化疗后给予第三代 AI 制剂——阿那曲唑 (1 mg, 1 次/日) 辅助内分泌治疗连续 12 个月。两组患者经胸片、B 超、骨 ECT 和对侧乳腺钼靶摄片等检查确定全身未见明显远处转移灶。治疗开始前采用随机数字表选取患者入组,35 例入研究组,即从化疗开始就采用金天格胶囊联合钙剂健骨治疗 16 个月,另 35 例入对

照组,化疗开始后仅常规单纯使用钙剂健骨 16 个月,两组患者基本病情无差异,具有可比性。70 例患者均获得了 16 个月随访,随访期间无因死亡或无法坚持服药造成脱落的病例。

1.2 健骨治疗方法

1.2.1 治疗药物: 金天格胶囊,主要成份为人工虎骨, (西安金花制药厂提供,生产批号 120926); 钙剂选用钙尔奇 D (生产批号 1207394), 每片含元素钙 600, 维生素 D₃ 125 IU。

1.2.2 用药方法: 研究组化疗当天开始口服金天格胶囊, 3 粒/次, 3 次/日, 以 3 个月为疗程, 中间停药 1 周, 连续使用 5 个疗程, 共 16 个月; 同时口服钙尔奇 D, 1 粒/次, 1 次/日。对照组: 化疗当天开始单纯口服钙尔奇 D, 1 粒/次, 1 次/日。钙尔奇 D 片均为每晚睡前口服, 连续用药 16 个月。

1.3 观察指标, 疼痛评定和影像学评估

化疗开始前所有患者均常规检查 X 光胸腰椎平片观察骨质基本情况, 对于复查 X 光存在胸腰椎椎体楔形变患者通过检查 MRI 以明确有无压缩骨折。美国 Norland 公司生产的 XR-46 全身骨密度仪测量腰 1 ~ 5 椎体的骨密度。随访 16 个月后复查骨密度明确骨量变化; 内分泌治疗 3 个月后和随访 16 个月时均采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 进行四肢骨痛的评定, 同时记录 16 个月随访期间患者发生病理性骨折的情况。

1.4 统计学方法

所有统计学分析采用软件包 SPSS13.0 完成, 数据表示采用均数 ± 标准差的形式, 率的比较采用卡方检验, 术后 VAS 评分比较做 *t* 检验, 将 *P* < 0.05 设定为具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 骨密度变化

因为骨密度检测要依赖于仪器测量, 本研究使用的 XR-46 骨密度仪的精确度为 0.01, 取测量数据的 95% 可信区间, 同个患者前后两次骨密度测量, 后一次测量值与前次相比, 有临床意义的最小骨密度变化为 > ± 2.8%, 以此作为本次研究中骨密度测量结果的基线标准。研究组最终骨密度与首次化

疗前相比增加者 24 例 (68.6%) ;而对照组仅为 5 例 (14.3%) ,组间相比有显著差异 (卡方检验, $P < 0.05$) ;研究组患者骨密度由治疗前的 $0.63 \pm 0.11 \text{ g/cm}^2$ 增高到 $0.66 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$, ($t = 2.73, P = 0.02$) ;对照组患者骨密度由治疗前的 0.62 ± 0.12

g/cm^2 降低到 $0.58 \pm 0.19 \text{ g/cm}^2$ ($t = 3.29, P = 0.02$) ,按照每 10 年为一个年龄段分组统计结果显示 50 – 70 岁之间研究组预防骨量丢失效果均显著优于对照组,40 – 49 岁和 70 – 79 岁两个年龄段因病例数过少,无统计分析意义,具体结果见表 1。

表 1 研究组和对照组治疗前后骨密度变化水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the BMD changes between study group and control group before and after therapy ($\bar{x} \pm s$)				
组别 Group	亚组 Subgroup	例数 <i>n</i>	时间 (月) Time (month)	腰椎骨密度 (g/cm^2) BMD (g/cm^2)
研究组 (金天格 + 钙剂) Study group (Jintiang capsule plus calcium)	40 – 49 岁	1	化疗前 (Before chemotherapy)	0.69
	40 – 49 years		随访 16 个月 (16 months follow-up)	0.72
	50 – 59 岁	19	化疗前 (Before chemotherapy)	$0.62 \pm 0.07^*$
	50 – 59 years		随访 16 个月 (16 months follow-up)	0.66 ± 0.09
	60 – 69 岁	12	化疗前 (Before chemotherapy)	$0.60 \pm 0.09^*$
	60 – 69 years		随访 16 个月 (16 months follow-up)	0.66 ± 0.07
	70 – 79 岁	3	化疗前 (Before chemotherapy)	0.56 ± 0.11
	70 – 79 years		随访 16 个月 (16 months follow-up)	0.60 ± 0.12
对照组 (单纯钙剂) Control group (calcium)	40 – 49 岁	1	化疗前 (Before chemotherapy)	0.74
	40 – 49 years		随访 16 个月 (16 months follow-up)	0.66
	50 – 59 岁	20	化疗前 (Before chemotherapy)	$0.63 \pm 0.07^*$
	50 – 59 years		随访 16 个月 (16 months follow-up)	0.57 ± 0.08
	60 – 69 岁	12	化疗前 (Before chemotherapy)	$0.61 \pm 0.08^*$
	60 – 69 years		随访 16 个月 (16 months follow-up)	0.56 ± 0.07
	70 – 79 岁		化疗前 (Before chemotherapy)	0.54 ± 0.15
	70 – 79 years	2	随访 16 个月 (16 months follow-up)	0.49 ± 0.14

* 表明组内比较 $P < 0.05$ * comparison between the groups, $P < 0.05$.

2.2 VAS 评分

内分泌治疗三个月后四肢疼痛 VAS 评分,研究组为 7.48 ± 0.34 分,对照组为 7.33 ± 0.46 分,随访 16 个月时研究组 VAS 评分为 3.54 ± 0.61 分,而对照

组为 7.04 ± 1.39 ,两组患者疼痛改善程度评价,研究组组内比较差异显著 $P < 0.001$,对照组组内比较无显著差异 $P > 0.05$ 。两组患者骨质疏松造成骨痛的改善程度上研究组明显优于对照组,结果见表 2。

表 2 研究组和对照组治疗前后 VAS 评分的比较

Table 2 Comparison of VAS between study group and control group before and after therapy		
组别 Group	时间 Time	VAS 评分 VAS criteria
研究组 (金天格 + 钙剂) Study group (Jintiang capsule plus calcium)	内分泌治疗后 3 个月 3 months afterendocrine-therapy	$7.48 \pm 0.34^*$
	随访 16 个月 16 monthsfollow-up	3.54 ± 0.61
对照组 (单纯钙剂) Control group (calcium)	内分泌治疗后 3 个月 3 months afterendocrine-therapy 化	$7.33 \pm 0.46^*$
	随访 16 个月 16 monthsfollow-up	7.04 ± 1.39

* 表明组内比较 $P < 0.05$ 。

* Comparison between the groups, $P < 0.05$.

2.3 X 光平片

X 光平片研究组 3 例随访期间腰背痛显著,经骨科 X 光平片检查出现胸腰椎体楔形变,经 MRI 检查确诊骨质疏松腰椎压缩骨折 1 例 (骨折发生率

2.86%) ,而对照组 10 例在随访期间发生剧烈腰背痛,X 光平片检查胸腰椎椎体出现楔形变,但经过 MRI 检查仅 3 例确诊为骨质疏松椎体压缩骨折 (8.57%) ,典型病例的影像资料见图 1。骨折发生

率两者相比存在显著差异(卡方检验, $P < 0.01$), 研究组明显优于对照组。

图 1 为一例随访期间发生严重骨质疏松并发椎体压缩骨折患者的影像学资料。

3 讨论

在我国,乳腺癌占全身恶性肿瘤 7% ~ 10%, 并呈逐年上升趋势^[1]。近年对乳癌认识的更新,使得临床治疗模式有了根本性的改变。大量研究表明乳癌的手术范围对预后并不产生决定影响,而以放化疗和内分泌治疗相结合的综合治疗却能改善乳癌术后的无病生存和总生存时间^[3]。但是,化疗药物会直接影响乳腺癌术后患者的骨质代谢,表现为骨吸收增高,骨量丢失增多,且术后联合应用化疗药物与单一用药比较可明显增加乳癌患者的骨质丢失程度^[1]。同时以 AI 为代表的内分泌治疗,在得到国际多中心临床实验证实的同时,也发现它使 PBC 患者的雌激素水平大大降低,骨骼失去了雌激素的调节,骨量减少,骨密度降低^[4,5]。针对 PBC 这一原发性骨质疏松的高危人群,加之化疗和内分泌治疗的继发因素,无疑使得此类患者成为严重骨质疏松的受害者,显著干扰术后生存质量。这一点已经得到肿瘤科医生的普遍认可,但是既往仅仅采用钙剂和维生素 D 的基础治疗,效果甚微,甚至无法维持原有骨量,这一点通过本次研究也再次获得证实。而通过比较治疗组和对照组患者在治疗不同时期的腰椎骨密度值,骨质疏松脆性骨折的发生率以及骨关节痛的发生差异,本次研究发现在基础的钙剂和维生素 D 治疗同时联合使用中成药金天格胶囊能够维持治疗期间的骨量并获得满意的临床效果。

对于 PBC 这一特定人群,在术后综合治疗这一长期过程中维持骨矿密度需要四个先决条件:(1) 成骨因素:具备成骨细胞或间质细胞;(2) 骨诱导因素:有刺激骨形成的物质(如骨形态发生蛋白 BMP);(3) 骨传导因素:要有骨赖以形成的框架结构;(4) 营养因素:骨骼周围有良好的血液供应。时至今日,尚没有一种西药能够作用于上面各个过程。金天格胶囊是传统名贵珍稀药材天然虎骨的仿生药物,既往研究显示对于原发性骨质疏松症的治疗效果确切^[6,7],且无不良反应,适合慢性骨病患者的长期使用。其主要成分是人工虎骨粉,成分及药理药效与天然虎骨一致。虎骨作为名贵中药,传统中医用于健骨强筋、追风散寒,定痛镇惊,在治疗慢性腰腿疼痛、筋骨拘挛、风寒痹痛等有满意的疗



图 1 为对照组 1 例女性 53 岁患者化疗前和化疗后 12 个月时突发剧烈腰痛时的腰椎影像资料。图 1A 为化疗前腰椎侧位平片,腰椎退变,松质骨结构尚清晰,骨小梁结构稍稍稀疏,为轻度骨质疏松表现。图 1B 为化疗后 12 个月突发腰痛时 X 光侧位平片,对比图 1A,B 中箭头标志处可见腰 1 椎体上缘塌陷。图 1C,D 为进一步的 MRI 检查结果,图 1C(T1 加权像),和图 1D(T2 加权像)中箭头所指腰 1 椎体信号为典型的 T1 低信号 T2 高信号的出血表现,确诊该例患者腰 1 椎体压缩骨折。

Fig. 1 The image results of a 53-year-old female in control group before and 12 months after chemotherapy. Figure 1A. The lateral lumbar X-ray before chemotherapy reveals degeneration and minor osteoporosis. Figure 1B. The lumbar X-ray 12 months after chemotherapy when the patient complained sudden low back pain. The arrow mark shows the collapse of L1 compared with figure 1A. Figure 1C, D. MRI images show T1 weighted low signal and T2 weighted high signal images of L1, confirming the diagnosis of the compressed fracture.

效^[8]。虎骨含有人体必需的微量元素和氨基酸达 20 多种,而且钙磷比例适合人体吸收。此外还含有多种有机成分如胶原蛋白、镇痛肽、骨形态蛋白、各种骨生长因子及多糖类等,这些成分既可以促进骨

形成,同时又能够抑制骨吸收,使骨密度及骨强度增加,这是西药无法比拟的。正是这些机理从本质上提高了研究组病例的骨矿密度,并大大降低了 PBC 患者术后综合治疗期间椎体脆性骨折的发生率。

既往研究已经证实虎骨对于骨质疏松症骨痛有明显的缓解作用,其镇痛作用机制可能是通过抑制周围神经来发挥的^[9],其治疗的效果与临床常用的治疗骨质疏松症骨痛药物降钙素疗效相似,本次研究结果也显示 PBC 患者综合治疗随访期间的 VAS 评分在使用金天格胶囊的研究组患者中获得了显著改善,而单纯的钙剂基础治疗没能达到这种效果。

针对 PBC 患者,其骨质疏松的发生和发展既基于绝经后的原发骨质疏松,更受到化疗和内分泌治疗的药物影响而出现的继发性骨质疏松,所以程度更为严重,症状更典型,患者的治疗环境与单纯的原发骨质疏松患者大不相同。长期序贯的化疗和内分泌治疗已经对机体的免疫系统,消化系统造成损伤,胃肠道反应屡见不鲜,所以他们对于长期口服药物的安全性和治疗顺应性要求更高,钙剂和维生素 D 的基础治疗已经需要长期口服方式来完成,而目前常用的口服西药对抗骨质疏松治疗同样会刺激消化系统,所以往往不能保证患者足量足疗程的服药。针对这一特定情况,本次研究显示金天格胶囊作为化疗期间口服药物治疗骨质疏松和骨痛,其顺应性及安全性具有明显的应用优势。

总之,如何使得复杂的 PBC 患者术后长期综合治疗期间维持健康的骨矿密度,预防治疗相关的骨质疏松和严重骨痛发生,并降低病理性骨折发生率仍然是世界范围的难题,本次研究表明,中成药金天格胶囊结合钙剂的长时间健骨治疗相比较于传统的单纯钙剂健骨治疗,统计学上确实提高了患者的骨密度,同时基于中成药物特殊的药效药性,研究组患

者化疗期间出现的骨痛程度也获得了显著的改善,大大降低了化疗期间骨质疏松相关椎体骨折的发生率。

【 参 考 文 献 】

[1] Bai shuli,Zuo shuyao,Wang lin,et al. Effects of chemotherapy on bone metabolism in patients with breast cancer after operation [J]. Xiandai zhongliu yixue,2010,18(10):1967-1970.

[2] Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer, patients is distinct from postmenopausal osteoporosis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2009, 69(1): 73-82.

[3] Jiang zefei, Song santai. New trends of anthracycline chemotherapy in the treatment of breast cancer [J]. Chinese Journal of Oncology,2005. 27(4):193-195.

[4] Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer:100-month analysis of the ATAC trial [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(1): 45-53.

[5] Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial[J]. J Clin Oncol,2008, 26(12):1972-1979.

[6] Zhang jun, Wu linsheng, Sun shuchun, et al. Jintiang capsule for the treatment of original osteoporosis-660 cases clinical outcomes [J]. Chinese Journal of osteoporosis. 2005,11(4): 490-495.

[7] Fan yuming, Li ruifen. Effect of artificial tiger bone in osteoporosis rats induced by retinoic acid [J]. Zhongyao Yaoli Yu Linchuang,2001,17(2):13-14.

[8] Liu zheng, Han dawei. The clinical study of the development of Tiger-bone and artifical tige-bone. [J]. Zhongguo Zhongyi Gushangke Zazhi, 2006,14(2):72-73.

[9] Wang qingyu, Han dawei. The research progress of the pharmacological action of the artificial tiger-bone. [J]. Zhongyi Zhenggu, 2006,18(11):70-71.

(收稿日期:2014-08-20)