

· 临床研究 ·

补肾壮骨方防治芳香化酶抑制剂引起的骨代谢异常的临床研究

殷玉莲¹ 张卫红² 周悦¹ 叶媚娜¹ 陈红凤^{1*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院中医乳腺科, 上海 200032

2. 上海市宝山区中西医结合医院乳腺外科, 上海 201901

中图分类号: R737.9, R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018)09-1195-06

摘要: **目的** 观察补肾壮骨方防治芳香化酶抑制剂相关骨丢失(AIBL)的临床疗效及安全性,分析其与 ER α 基因 rs9340799、rs2 234 693 位点单核苷酸多态性(SNPs)的相关性。**方法** 将 116 名接受 AIs 治疗的乳腺癌患者随机分为治疗组及对照组,均行 SNPs 测序,并口服钙剂+维生素 D 及常规中药治疗,治疗组同时加用补肾壮骨方(仙灵脾 15 g、补骨脂 15 g、骨碎补 15 g、菟丝子 15 g、淮牛膝 30 g)。比较两组患者治疗前、治疗后 3 个月和 6 个月的骨代谢指标 PINP、 β -CTX、腰椎及股骨骨密度(BMD)及雌二醇、促卵泡刺激素水平,并分析骨代谢变化与 SNPs 分型的关联性。**结果** 治疗 6 个月,治疗组腰椎及股骨 BMD 表现均优于对照组($P < 0.05$),有效率高于对照组($P < 0.001$)。治疗组的骨形成指标 PINP 高于对照组,骨重吸收指标 β -CTX 值明显低于对照组($P < 0.05$)。ER α 基因 rs9340799 与 rs2 234 693 位点 SNPs 对腰椎 BMD 值变化存在影响,纯合型 A、T 等位基因的腰椎 BMD 值治疗前后比较无统计学差异($P > 0.05$)。携带 C、G 等位基因患者的腰椎 BMD 值呈下降趋势。治疗期间,2 组所有患者均未发现血常规、肝肾功能、血清雌二醇和促卵泡刺激素异常。**结论** 补肾壮骨方具有较好防治 AIBL 的作用,能增加患者腰椎、股骨 BMD,提高 PINP 水平和降低 β -CTX 水平。AIs 对携带纯合型 A、T 基因的患者骨代谢影响较小,而 C、G 等位基因可能是患者发生 AIBL 的易感基因,补肾壮骨方能改善所有基因型患者的骨代谢异常,且具有安全性。

关键词: 中医中药;补肾壮骨方;乳腺癌;芳香化酶抑制剂相关骨丢失;ER α 基因;单核苷酸多态性

Clinical study on the prevention and treatment of aromatase inhibitor-associated bone metabolic disorder with nourishing kidney and strong bone prescription in women with breast cancer

YIN Yulian¹, ZHANG Weihong², ZHOU Yue¹, YE Meina¹, CHEN Hongfeng^{1*}

1. Department of Breast Disease, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

2. Department of Breast Surgery, Baoshan Branch of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 201901, China

* Corresponding author: CHEN Hongfeng, Email: chhfluk@126.com

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of nourishing kidney and strong bone prescription on prevention and treatment of aromatase inhibitor (AI)-related bone loss (AIBL), and to analyze the correlation between the bone loss and the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of two ER α genes at rs9340799 and rs2234693. **Methods** One hundred and sixteen breast cancer patients treated with AI were divided into 2 groups randomly. Genome DNA was collected and sequenced for ER α gene. Patients in both groups received AI therapy, calcium + vitamin D treatment, and Chinese medicine treatment. Patients in the treatment group received nourishing kidney and strong bone prescription (herba epimedii 15 g, fructus psoraleae 15 g, drynaria rhizome 15 g, cuscute 15 g, and achyranthes bidentata 30 g) in addition. BMD, bone metabolites, and estrogen levels were measured in the two groups before, 3 and 6 months after the treatment. The changes in bone metabolism and SNPs of ER α gene were analyzed and compared. **Results** After 6-months treatment, the lumbar BMD and T value in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the efficacy in the treatment group was higher than that in the control group ($P <$

基金项目: 上海市海派中医流派传承研究基地建设项目(ZY3-CCCX-1-1004);上海市卫生和计划生育委员会科研项目(201540036)

* 通信作者: 陈红凤, Email: chhfluk@126.com

0.001). PINP was higher, and β -CTX was lower in the treatment group than those in the control group ($P < 0.05$). $ER\alpha$ gene rs9340799 and rs2234693 had a significant effect on BMD of the lumbar spine. The BMD of lumbar spine in patients with homozygous A and T alleles did not show a significant decrease before and after treatment ($P > 0.05$). The BMD of lumbar spine in patients with C and G alleles decreased. During the treatment, no patients were found abnormal in hepatorenal function, serum estradiol, and follicle-stimulating hormone. **Conclusion** Nourishing kidney and strong bone prescription has a certain role in the prevention and treatment for AIBL. It improves BMD of the lumbar vertebrae and femur, increases PINP level and reduces β -CTX level. AIs has little effect on bone metabolism in patients with A/T allele. Patients with C/G allele may be AIBL susceptible gene type. Nourishing kidney and strong bone prescription can safely improve each SNPS classification of patients with abnormal bone metabolism.

Key words: traditional Chinese medicine; nourishing kidney and strong bone prescription; breast cancer; aromatase inhibitor-associated bone loss; $ER\alpha$; single nucleotide polymorphism

乳腺癌是威胁当代女性身心健康的常见恶性肿瘤之一,且其发病率呈上升趋势^[1-2]。研究显示,乳腺癌患者中约有 60% ~ 75% 患者激素受体 (Hormone receptor, HR) 阳性,内分泌治疗是常见的有效治疗方式。其中,芳香化酶抑制剂 (Aromatase Inhibitor, AI) 已成为绝经后激素受体阳性乳腺癌的标准辅助内分泌治疗。AIs 相比于他莫昔芬 (Tamoxifen, TAM) 能进一步降低乳腺癌患者复发风险,使其获得更长的生存期^[3]。但 AI 治疗所带来的骨代谢异常、全身骨关节酸痛、骨质疏松、甚至骨折等直接影响了患者应用 AI 治疗的依从性及日常生活质量。这一系列变化被称为芳香化酶抑制剂相关骨丢失 (Aromatase Inhibitors-associated Bone Loss, AIBL)。本研究通过随机对照的方法探究补肾壮骨方防治芳香化酶抑制剂相关骨丢失 (AIBL) 的防治作用及安全性,分析其与 $ER\alpha$ 基因 rs9340799、rs2234693 两个位点单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 的相关性,试从基因层面为补肾壮骨方防治 AIBL 的机制研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 分组方法及临床资料

116 例均来自上海中医药大学附属龙华医院中医乳腺科 2015 年 10 月至 2017 年 4 月期间门诊及住院的乳腺癌术后 AIs 治疗的患者。并设分层条件: ①绝经时间 ≤ 10 年、 > 10 年; ②接受 AIs 治疗时间 < 1 年、1 ~ 2 年。随机均分为 2 组,临床基本资料分析,见表 1。

1.2 $ER\alpha$ 基因 SNPs 位点检测

入组对象均抽取清晨空腹外周静脉血 2 mL,将其置于无菌无酶的 EDTA 抗凝试管,存放于 -20°C 。引物均由生工生物工程 (上海) 有限公司设计并合成,对目标片段进行 PCR 扩增^[3], $ER\alpha$ 基因

PCR 产物琼脂糖电泳观察图,见图 1。

表 1 治疗组与对照组临床基本资料分析

Table 1 The basic clinical data of the treatment group and control group

项目	对照组	治疗组
平均年龄 (y)	58.86 $\pm$ 7.047	58.25 $\pm$ 5.973
平均绝经年数 (y)	9.44 $\pm$ 5.50	9.40 $\pm$ 5.49
绝经时间 ≤ 10 年 (n)	35	32
绝经时间 > 10 年 (n)	23	26
接受 AIs < 1 年 (n)	38	34
接受 AIs 1 ~ 2 年 (n)	20	24
来曲唑 (n)	26	25
阿那曲唑 (n)	21	13
依西美坦 (n)	11	20

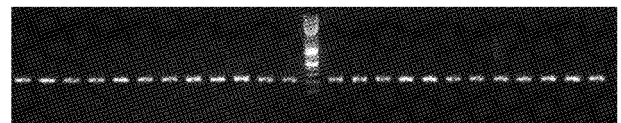


图 1 $ER\alpha$ 基因 PCR 产物琼脂糖电泳观察图

Fig. 1 The agarose electrophoresis map of PCR product of $ER\alpha$ gene

所有位点的基因测序由生工生物工程 (上海) 有限公司进行统一测定,测序仪型号为 3730XL (美国 ABI),结果使用 Seqman、Chromas 软件分析,见图 2、3。

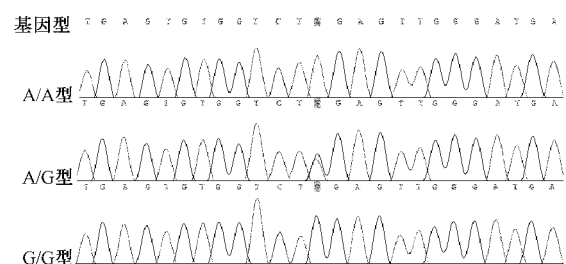


图 2 $ER\alpha$ 基因 rs9340799 位点测序图

Fig. 2 The sequencing map of rs9340799 site of $ER\alpha$ gene

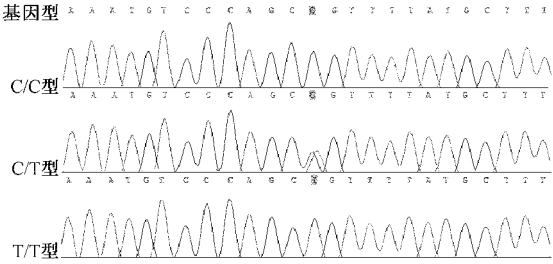


图 3 ER α 基因 rs2234693 位点测序图
Fig. 3 The sequencing map of rs2234693 site of ER α gene

1.3 骨密度及骨代谢指标测定

采用双能 X 线吸收法测量腰椎 (L1-L4)、股骨 BMD (生产公司: HOLOGIC, 型号: QDR4500), 按常规腰椎、股骨检测条件及体位, 并对年龄、BMI 指数等影响 BMD 的因素进行修正。每日开机后均用模体校正, 错误率为 0.5%, 常年错误率 <1%。应用酶联免疫吸附法测定 I 型前胶原氨基末端肽以及 β -I 型胶原羧基端肽。

1.4 治疗与实施

所有患者给予标准剂量的第三代 AIs (阿那曲唑、来曲唑、依西美坦), 同时常规补充钙剂和维生素 D。

对照组: 辨证施用中药汤剂治疗, 组方中避免使用补肾中药 (即使研究中辨证为肾虚的患者, 既随机分入对照组, 故组方中规避使用补肾功效的中药)。治疗组: 辨证中药汤剂的基础上加用补肾壮骨方 (仙灵脾 15 g、补骨脂 15 g、骨碎补 15 g、菟丝子 15 g、淮牛膝 30 g)。用法用量: 由上海中医药大学附属龙华医院煎药室煎制, 水煎 400 mL, 日 1 剂, 分早晚 2 次, 餐后 1 小时温服。3 个月为 1 个疗程, 观察 2 个疗程。

1.5 安全性检测

观测一般生命体征、血常规、肝肾功能等血液指标及可能发生的不良反应。治疗前后均检测一次性激素水平。观察有无骨折的发生, 肿瘤有无进展及其他用药期间的不适反应。

1.6 统计方法

采用 PLINK-doc-1.04 对患者测序结果进行 Hardy-Weinberg 遗传基因分布平衡检验。应用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析, 各基因亚型组间计量和计数资料差异比较采用 t 检验和卡方检验。若 $P < 0.05$, 说明比较具有统计学差异。

2 结果

2.1 研究对象检测指标基线比较见表 2。

表 2 两组治疗前腰椎、股骨骨密度、PINP、 β -CTX 基线比较

Table 2 Comparison of BMD of the lumbar spine and femur, PINP, and β -CTX between the two groups before the treatment

组别	腰椎 BMD 值	腰椎 T 值	股骨 BMD 值	股骨 T 值	PINP	β -CTX
对照组	0.94 $\pm$ 0.11	-1.21 $\pm$ 0.89	0.82 $\pm$ 0.11	-0.95 $\pm$ 0.77	54.93 $\pm$ 26.31	399.15 $\pm$ 214.32
治疗组	0.92 $\pm$ 0.14	-1.28 $\pm$ 1.02	0.80 $\pm$ 0.12	-1.07 $\pm$ 0.83	49.17 $\pm$ 21.42	377.39 $\pm$ 215.94
P	0.547	0.691	0.375	0.425	0.199	0.587

2.2 治疗前两组基因型分布的比较

据等位基因的实际和理论频数, 经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验, 所有患者 ER α 基因 rs9340799、rs2 234 693 位点分布及等位基因频率,

见表 3。两位点各基因型分布 (P 均 > 0.05), 样本具有群体代表性。分析治疗组与对照组 ER α 基因 rs9340799、rs2 234 693 位点 SNPs 各基因型分布发现, 两组组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 ER α 基因 rs9340799、rs2 234 693 位点 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验
Table 3 Hardy-Weinberg genetic balance test of ER α gene rs9340799 and rs2234693

SNPs		基因型分布 (n)			等位基因频率		P
		A/A	A/G	G/G	A	G	
rs9340799	总体	76	32	8	79%	21%	0.085
	对照组	39	16	3			0.759
	治疗组	37	16	5			
rs2234693		C/C	C/T	T/T	C	T	
	总体	17	45	54	34%	66%	0.142
	对照组	5	23	30			0.168
	治疗组	12	22	24			

2.3 治疗后两组骨代谢相关指标变化

治疗 6 个月发现治疗组腰椎 BMD 值、T 值较治疗前升高 ($P > 0.05$); 对照组则均下降 ($P < 0.05$); 治疗 6 个月后, 治疗组的腰椎 BMD 值、T 值均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组和对照组的股骨 BMD 值、T 值治疗前后比较, 无统计学意义; 治疗 6 个月治疗组高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。治疗 6

个月后, 腰椎 BMD 值不变或升高的治疗组为 36 例, 对照组为 16 例; 治疗组下降 22 例, 对照组 42 例, 两组有效率比较 (27.59% vs 62.07%) ($P < 0.001$)。治疗 6 个月后, 股骨 BMD 值不变或升高的治疗组 45 例, 对照组为 17 例, 两组有效率比较 (29.31% vs 77.59%) ($P < 0.001$)。

表 4 治疗 6 个月后两组腰椎、股骨骨密度的变化

Table 4 The changes of BMD of the lumbar spine and femur after 6-month treatment

部位	项目	对照组	治疗组
腰椎	治疗前 BMD 值 (g/cm^2)	$0.94 \pm 0.11^*$	0.92 ± 0.14
	治疗后 BMD 值 (g/cm^2)	0.88 ± 0.13	$0.95 \pm 0.15^{\#}$
	治疗前 T 值	$-1.21 \pm 0.89^*$	-1.28 ± 1.02
	治疗后 T 值	-1.67 ± 1.03	$-1.12 \pm 1.16^{\#}$
股骨	治疗前 BMD 值 (g/cm^2)	0.82 ± 0.11	0.80 ± 0.12
	治疗后 BMD 值 (g/cm^2)	0.80 ± 0.11	$0.84 \pm 0.11^{\#}$
	治疗前 T 值	-0.95 ± 0.77	-1.07 ± 0.83
	治疗后 T 值	-1.23 ± 0.70	$-0.76 \pm 0.88^{\#}$

注: * 与对照组治疗前腰椎 BMD 值、T 值组内比较, # 与对照组治疗前腰椎及股骨 BMD 值、T 值组内比较, P 均 < 0.05

治疗组骨形成指标 PINP 在治疗期间呈上升趋势, 治疗 6 个月与治疗前组内比较, 差异具有统计学意义 ($P = 0.013$)。对照组治疗 3 个月 PINP 升高, ($P = 0.692$); 治疗 6 个月则下降 ($P = 0.806$)。治疗 6 个月治疗组的 PINP 明显高于对照组 ($P = 0.045$), 见图 4。治疗组骨重吸收指标 β -CTX 在治疗 3 个月、治疗 6 个月呈下降趋势, 对照组 β -CTX 则出现上升趋势。治疗 3 个月, 2 组间比较无统计学差异 ($P = 0.081$); 治疗 6 个月 2 组间比较, 治疗组 β -CTX 低于对照组, ($P < 0.001$), 见图 5。

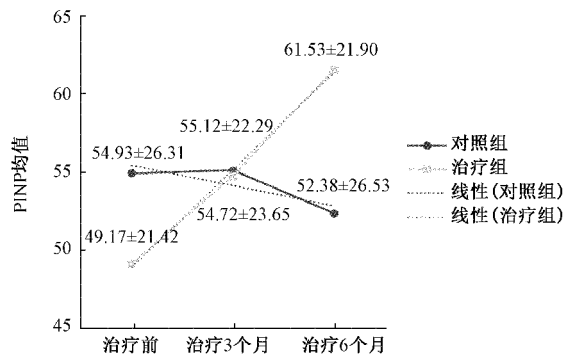


图 4 两组 PINP 变化趋势图 (ng/mL)

Fig. 4 PINP trend in the two groups (ng/mL)

2.4 治疗后 $\text{ER}\alpha$ 基因 SNPs 与骨密度的关系

统计发现分组情况 (group) ($P < 0.0001$)、服药时间 ($P < 0.05$)、 $\text{ER}\alpha$ 基因 rs9340799 位点 SNPs (gene1) ($P < 0.05$)、 $\text{ER}\alpha$ 基因 rs2234693 位点 SNPs

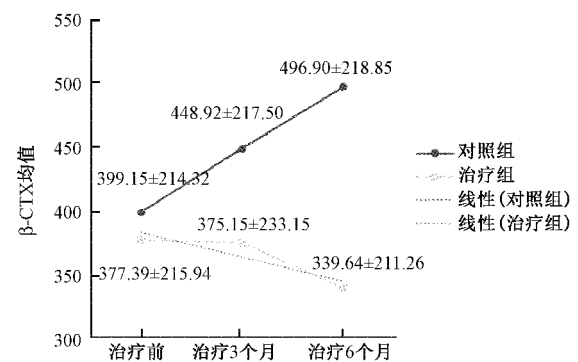


图 5 两组 β -CTX 变化趋势图 (pg/mL)

Fig. 5 β -CTX trend in the two groups (pg/mL)

(gene2) ($P < 0.05$) 对患者的腰椎 BMD 值变化有关。其中 A、T 纯合型患者治疗前后腰椎 BMD 值差异, 比较无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 G、C 等位基因的患者腰椎 BMD 值治疗后呈下降趋势 ($P < 0.05$), 见表 5。治疗组各基因亚型的腰椎 BMD 值均高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 6。 $\text{ER}\alpha$ 基因 SNPs 与股骨骨密度、PINP 与 β -CTX 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 安全性评估

观察发现, 治疗前后所有患者的血常规、肝肾功能均在正常范围。患者血清雌二醇水平均在绝经后参考范围内, 治疗后两组组间比较, 均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者的促卵泡刺激素亦未见明显异常, 治疗后两组组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 治疗前后 ER α 基因 SNPs 各基因型与腰椎 BMD 值变化Table 5 The change of ER α gene SNPs and lumbar spine BMD before and after the treatment

基因型	n	治疗前 (g/cm ²)	治疗 6 个月后 (g/cm ²)	P
A/A	76	0.935 $\pm$ 0.126	0.921 $\pm$ 0.138	0.201
A/G	32	0.901 $\pm$ 0.119	0.881 $\pm$ 0.150	0.013
G/G	8	0.847 $\pm$ 0.153	0.799 $\pm$ 0.134	0.000
C/C	17	0.878 $\pm$ 0.139	0.842 $\pm$ 0.144	0.004
C/T	45	0.916 $\pm$ 0.134	0.887 $\pm$ 0.152	0.017
T/T	54	0.929 $\pm$ 0.116	0.920 $\pm$ 0.117	0.461

表 6 两组间治疗前后 ER α 基因 SNPs 各基因型与腰椎 BMD 值变化Table 6 Changes of BMD of the lumbar spine for each genotype of ER α gene SNPs before and after the treatment

基因型	组别	n	治疗前	治疗后	t	P
A/A	对照组	39	0.940 $\pm$ 0.111	0.892 $\pm$ 0.120	3.521	0.001
	治疗组	37	0.929 $\pm$ 0.143	0.951 $\pm$ 0.150		
A/G + G/G	对照组	19	0.928 $\pm$ 0.120	0.858 $\pm$ 0.150	3.076	0.004
	治疗组	21	0.909 $\pm$ 0.129	0.941 $\pm$ 0.140		
C/C + C/T	对照组	28	0.933 $\pm$ 0.127	0.873 $\pm$ 0.155	2.856	0.006
	治疗组	34	0.925 $\pm$ 0.143	0.939 $\pm$ 0.161		
T/T	对照组	30	0.936 $\pm$ 0.100	0.888 $\pm$ 0.104	4.166	0.000
	治疗组	24	0.918 $\pm$ 0.131	0.960 $\pm$ 0.123		

3 讨论

3.1 ER α 基因 SNPs 与 AIBL 的关系

乳腺癌术后应用 AIs 治疗的患者,均为绝经期女性,流行病学调查表明^[4],绝经期女性会出现不同程度的骨代谢异常,这可能与其体内雌激素的缺乏有关。AIs 治疗则是通过抑制芳香化酶,减少体内雌激素,从而提高疗效,但同时也破坏了骨吸收和骨形成间的动态平衡,导致骨代谢异常的发生。多项大型临床研究已证实,AIs 治疗在带来获益的同时,对骨代谢异常的发生带来较高风险^[5]。ATAC^[6]及 BIG1-98^[7]试验已经证实 5 年 AI 的疗效明显优于 5 年 TAM 治疗。MA.17R 研究^[8]纳入约 2 000 例完成 5 年左右内分泌治疗的激素受体阳性绝经后乳腺癌患者发现 AI 组中骨折和新发骨质疏松的风险增高。因此如何权衡利弊,防治 AIBL 的发生尤为重要。

随着研究的深入,单核苷酸多态性(SNPs)检测已作为研究手段被应用到临床及科研中。根据 ER α 基因 1 号内含子对 ER α 的表达与功能的决定性影响,而 rs2234693 (XbaI A351G)^[9]、rs9340799 (PvuII T397C)^[10]即位于其 1 号内含子上,且相关研究已证实其与骨质疏松相关。汪曾荣^[11]研究结果发现 XX(rs9340799)位点多态性对与老年女性髋关节骨质疏松有关。另一项研究^[12]则证实,ER α 基因位点基因多态性与绝经后妇女骨质疏松症明显相关。既然 ER α 基因以上两位点 SNPs 与普通人群中

的骨代谢异常有关,而涉及乳腺癌术后应用 AI 这一特殊人群骨代谢异常的基因多态性研究尚存在空白。故本研究以其为研究对象,结果发现两个位点各基因型及等位基因分布频率与近年国内相关文献类似^[3,13],同时 ER α 基因 rs9340799 与 rs2234693 位点 SNPs 对腰椎 BMD 值变化趋势存在影响,C、G 等位基因患者的腰椎 BMD 值在治疗后的下降趋势较纯合型 A、T 等位基因患者更明显。由此可见,AIs 治疗加重了骨代谢异常,其中对纯合型 A、T 等位基因患者的影响较小,而携带有 C、G 等位基因的患者更易发生 AIBL。

3.2 补肾壮骨方防治芳香化酶抑制剂引起的骨代谢异常临床疗效的关系

目前西医对于骨代谢异常的治疗,主要以补充钙和维生素 D 为基础。但单纯补充钙和维生素 D 对骨折等不良反应的发生不能完全预防。因而在治疗中会搭配其他的抗骨质疏松药物,例如双膦酸盐、雌激素替代疗法、选择性雌激素受体调节剂等。但各类药物各有利弊,为治疗带来局限性。在防治骨代谢异常方面,中医药具有一定优势。中医认为,骨代谢异常的发生与“肾、脾、肝”三脏有关。经辨证论治,主以补肾、健脾、疏肝为法。针对 AIs 治疗的绝经后乳腺癌患者,为肿瘤术后状态,体虚为本;且患者天癸已竭,肾精衰败;同时 AIs 治疗进一步降低了雌激素水平,加重了“肾虚”。故补肾法在治疗 AIBL 中尤为重要。本研究充分考虑患者“肾虚”为本的特点,以补肾为根本治法,结合导师临床用药经

验及前期研究结果,组方补肾壮骨方,由仙灵脾 15 g、补骨脂 15 g、骨碎补 15 g、菟丝子 15 g、淮牛膝 30 g 组成。其中淫羊藿“味甘气香,性温不寒,能益精气,乃手足阳明、三焦、命门药也,真阳不足者宜之。”故以其为补肾阳之要药。补骨脂其性温味辛,归肾经,具有补肾助阳的作用。骨碎补其性温味苦,归于肝肾两经,主要有补肾强固、续伤止痛的功效。菟丝子性味甘平,归肝、肾、脾经,稟气中和平,善补而不峻,益阴而固阳,乃上品之药。牛膝入肝肾两经,作为引经药,引阳下行温阳补肾。此方补益肾中阴阳,同时引药入经,共奏补肾强骨之用。

研究发现治疗组能增加患者腰椎、股骨 BMD,提高血清骨形成指标 PINP 水平,降低血清骨重吸收指标 β -CTX 水平,且疗效优于对照组。补肾壮骨方对于各基因亚型均可增加其腰椎 BMD 值。本研究检测患者治疗前后血常规与肝功能均未出现异常,血清雌二醇水平和促卵泡刺激素,治疗前后差异无统计学意义。已有临床研究结果^[14]证实补肾中药具有一定抗肿瘤、抗雌激素样作用,并能够安全有效的改善骨代谢^[15]。中医药治疗符合中医理论辨证施治,是具有安全性的。

总之,补肾壮骨方能够安全有效地维持骨密度并改善骨代谢异常,对于 AIBL 具有一定防治作用。ER α 基因 rs9340799 与 rs2234693 位点中 C、G 等位基因可能是 AIBL 的易感基因型,补肾壮骨方可改善 AI 引起的不良反应,为绝经期乳腺癌患病群体的精准治疗提供依据。研究中患者腰椎 BMD 和股骨 BMD 结果存在差异,这可能与不同部位的骨质状况有关,可能还存在测量方法的误差。今后需进一步扩大样本量,对中医药理论补肾中药防治骨代谢异常的机制机理进行探索。

【参 考 文 献】

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China [J]. 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 黄哲宙, 陈万青, 吴春晓, 等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现状——全国 32 个肿瘤登记点 2003-2007 年 [J]. 肿瘤, 2012, 32(6): 435-439.
Huang ZZ, Chen WQ, Wu CX, et al. Incidence and mortality of female breast cancer in China—a report from 32 Chinese cancer registries, 2003-2007 [J]. Tumor, 2012, 32(6): 435-439. (in Chinese)
- [3] 周悦, 陈红风, 叶媚娜, 等. ER α 基因 SNPs 与乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗所致骨代谢异常的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(8): 998-1003.
Zhou Y, Chen HF, Ye MN, et al. Gene tic polymorphism of ER α gene is associated with bone loss in women taking aromatase inhibitor for breast cancer [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 22(8): 998-1003. (in Chinese)
- [4] 陈荣滋, 陈昆, 刘爱刚, 等. 妇女围绝经期雌激素水平与骨质疏松发生的临床分析 [J]. 中国妇幼保健研究, 2016, 27(7): 811-812.
Chen RZ, Chen K, Liu AG, et al. Clinical analysis of estrogen levels and osteoporosis in perimenopausal women [J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2016, 27(7): 811-812. (in Chinese)
- [5] 王琴, 张频. 乳腺癌治疗对骨质的影响及防治策略 [J]. 癌症进展, 2015, 13(1): 24-29.
Wang Q, Zhang P. Effect of breast cancer therapy on bone quality and control strategies [J]. Oncology Progress, 2015, 13(1): 24-29. (in Chinese)
- [6] Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12): 1135-1141.
- [7] Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan M M, et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(9): 1117-1124.
- [8] Chlebowski RT, Budoff MJ. Changing adjuvant breast-cancer therapy with a signal for prevention [J]. N Engl J Med, 2016, 375(3): 274-275.
- [9] Van Duijnhoven FJ, Bezemer ID, Peeters PH, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and mammographic density [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(11Pt1): 2655-2660.
- [10] Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes [J]. JAMA, 2004, 292(17): 2105-2114.
- [11] 汪荣棠. 老年女性髋部骨质疏松发病中雌激素受体基因多态性分布的年龄差异 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(7): 991-995.
Wang ZR. Age difference of estrogen receptor gene polymorphisms in the elderly women with hip osteoporosis [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2015, 19(7): 991-995. (in Chinese)
- [12] 王伟, 曹靖, 李亚辉. 雌激素 α 受体基因多态性与绝经后女性骨质疏松症相关性研究 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2017, 29(1): 11-15.
Wang W, Cao J, Li YH. Association between estrogen receptor alpha gene (ER α) polymorphism and osteoporosis in postmenopausal women [J]. Journal of Henan Medical College, 2017, 29(1): 11-15. (in Chinese)
- [13] 宋传贵, 胡震, 袁文涛, 等. ER 基因多态性与无 BRCA1/2 基因突变的有遗传倾向的乳腺癌的关系 [J]. 中华普通外科杂志, 2006, 21(9): 637-640.
Song CG, Hu Z, Yuan WT, et al. ER- α gene polymorphisms and the risk of non-BRCA1/2 hereditary breast cancer [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2006, 21(9): 637-640. (in Chinese)
- [14] 叶媚娜, 陈红风. 温肾中药对原代培养正常人乳腺上皮细胞增殖的影响 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4(4): 397-401.
Ye MN, Chen HF. Effects of chinese herbal medicine for warming kidney on proliferation of normal human mammary epithelial cells in primary culture [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2006, 4(4): 397-401. (in Chinese)
- [15] 展磊, 魏秋实. 补肾活血药对绝经后骨质疏松妇女血清骨代谢因子的调控作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(9): 1128-1132.
Zhan L, Wei QS. The effect of kidney-tonifying and activating-blood herb on the serum bone metabolic factors in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 22(9): 1128-1132. (in Chinese)

(收稿日期: 2017-12-18; 修回日期: 2018-03-27)