

· 中医药 · 中西医结合 ·

# 健脾益肾法对绝经后乳腺癌芳香化酶抑制剂 治疗引起骨丢失的影响

瞿文超, 万华, 吴雪卿, 卢亚云, 冯佳梅, 高晴倩, 邵士珺  
上海中医药大学附属曙光医院乳腺科, 上海 200021

**摘要:** **目的** 观察自制健脾益肾中药 ARDCA 方对绝经后乳腺癌患者芳香化酶抑制剂治疗所引起骨丢失的干预作用。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2018 年 5 月就诊的绝经后激素受体阳性且接受芳香化酶抑制剂治疗的乳腺癌患者 126 例, 采用随机数字表法分为两组, 治疗组 ( $n=62$ ) 接受来曲唑 (2.5 mg/d) 及健脾益肾中药 ARDCA 方治疗, 对照组 ( $n=64$ ) 仅服用来曲唑 (2.5 mg/d), 未服用 ARDCA 方。观察两组骨密度的变化。**结果** 对照组患者 6、12、18 个月腰椎骨密度分别为  $-0.787 \pm 1.020$ 、 $-0.916 \pm 0.940$  和  $-0.945 \pm 0.770$ , 相较于基线时的  $-0.702 \pm 1.040$  分别下降  $0.052 \pm 0.527$ 、 $0.244 \pm 0.410$  和  $0.316 \pm 0.580$ ; 髌部 6、12、18 个月骨密度分别为  $-0.577 \pm 0.920$ 、 $-0.618 \pm 0.903$  和  $-0.765 \pm 1.270$ , 与基线  $-0.470 \pm 1.020$  相比分别下降  $0.137 \pm 0.280$ 、 $0.094 \pm 0.440$  和  $0.303 \pm 0.610$ 。治疗组患者 6、12、18 个月腰椎骨密度分别为  $-0.777 \pm 0.950$ 、 $-0.820 \pm 0.990$  和  $-0.757 \pm 0.960$ , 与基线  $-0.695 \pm 1.020$  相比分别下降  $0.075 \pm 0.364$ 、 $0.178 \pm 0.436$  和  $0.237 \pm 0.490$ ; 6、12、18 个月后髌部骨密度分别为  $-0.587 \pm 0.780$ 、 $-0.696 \pm 0.740$  和  $-0.719 \pm 0.790$ , 与基线  $-0.681 \pm 0.740$  相比分别下降  $0.034 \pm 0.280$ 、 $0.109 \pm 0.290$  和  $0.099 \pm 0.560$ 。治疗组髌部在治疗 6 个月时骨密度的下降差值明显小于对照组, 差异有统计学意义 ( $P=0.028$ )。**结论** 健脾益肾中药复方可以减缓乳腺癌经芳香化酶抑制剂治疗所致的骨丢失。

**关键词:** 乳腺癌; 芳香化酶抑制剂; 骨丢失; 骨密度; 健脾益肾

中图分类号: R 273 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)07-0983-03

## Effect of tonifying spleen and kidney on bone loss caused by aromatase inhibitor in postmenopausal breast cancer

QU Wen-chao, WAN Hua, WU Xue-qing, LU Ya-yun, FENG Jia-mei, GAO Qing-qian, SHAO Shi-jun  
Galactophore Department, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,  
Shanghai 200021, China

Corresponding author: WAN Hua, E-mail: drwanhua@163.com

**Abstract: Objective** To observe the intervention effect of Chinese medicine compound prescription of tonifying spleen and kidney (ARDCA) on bone loss caused by aromatase inhibitor in postmenopausal women with breast cancer. **Methods** A total of 126 patients with postmenopausal hormone-receptor positive breast cancer treated with aromatase inhibitor from January 2015 to May 2018 were selected and randomly divided into treatment group (receiving ARDCA and letrozole tablet 2.5 mg/d,  $n=62$ ) and control group (letrozole tablet 2.5 mg/d, without ARDCA,  $n=64$ ). The changes of bone mineral density (BMD) after treatment were observed in two groups. **Results** In control group, BMD of the lumbar spine at 6-, 12-, 18-month were  $-0.787 \pm 1.020$ ,  $-0.916 \pm 0.940$  and  $-0.945 \pm 0.770$  respectively, which decreased by  $0.052 \pm 0.527$ ,  $0.244 \pm 0.410$  and  $0.316 \pm 0.580$  compared with  $-0.702 \pm 1.040$  at baseline; BMD of the hip at 6-, 12-, 18-month were  $-0.577 \pm 0.920$ ,  $-0.618 \pm 0.903$  and  $-0.765 \pm 1.270$  respectively, which decreased by  $0.137 \pm 0.280$ ,  $0.094 \pm 0.440$  and  $0.303 \pm 0.610$  compared with  $-0.470 \pm 1.020$  at baseline. In treatment group, BMD of the lumbar spine were  $-0.777 \pm 0.950$ ,  $-0.820 \pm 0.990$  and  $-0.757 \pm 0.960$  respectively at 6-, 12-, 18-month and decreased by  $0.075 \pm 0.364$ ,  $0.178 \pm 0.436$  and  $0.237 \pm 0.490$ , respectively compared with  $-0.695 \pm 1.020$  at baseline; BMD of the hip were  $-0.587 \pm 0.780$ ,  $-0.696 \pm 0.740$  and  $-0.719 \pm 0.790$ , respectively at 6-, 12- and 18- month after treatment and decreased by  $0.034 \pm 0.280$ ,  $0.109 \pm 0.290$  and  $0.099 \pm 0.560$ , respectively compared with  $-0.681 \pm 0.740$  at

baseline. The difference of falling value of hip BMD at 6-month in treatment group was significantly smaller than that in control group ( $P = 0.028$ ). **Conclusion** The compound prescription of tonifying spleen and kidney can alleviate bone loss caused by aromatase inhibitors in patients with breast cancer.

**Key words:** Breast cancer; Aromatase inhibitor; Bone loss; Bone mineral density; Tonifying spleen and kidney

**Fund program:** Scientific Research Projects of Shanghai Health and Family Planning Commission (20164Y0184); Scientific Research Projects of Shanghai Science and Technology Commission (14411950203)

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤,其中 60% ~ 70% 患者为激素受体阳性,2/3 处于绝经后状态<sup>[1]</sup>,这部分患者需要接受内分泌治疗<sup>[2]</sup>。芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)是绝经后激素依赖性乳腺癌内分泌治疗的首选药物,但骨质疏松和骨关节症状是其常见不良反应,严重影响患者的生活质量和对治疗的依从性,为乳腺癌复发埋下隐患。中医药治疗肿瘤在改善临床症状、减轻毒副反应、提高生活质量等方面有着确切的疗效。中药复方 ARDCA 是我科在长期临床实践下,从健脾益肾经验方“乳癌术后方”中精简药味,提炼而成<sup>[3-4]</sup>。本研究通过观察中药复方 ARDCA 对绝经后激素受体阳性乳腺癌患者 AIs 治疗所致骨丢失的影响,探讨中医药在乳腺癌术后内分泌治疗中的重要作用。

## 1 资料与方法

**1.1 病例来源** 所有患者均为 2015 年 1 月至 2018 年 5 月就诊于上海中医药大学附属曙光医院乳腺科的绝经后激素受体阳性乳腺癌患者,且服用 AIs 3 年内,采用随机数字表法分为对照组 64 例和治疗组 62 例。

**1.2 纳入标准** (1)经手术病理明确诊断为乳腺癌的绝经后且激素受体阳性患者;(2)服用第三代 AIs 3 年以内;(3)对照组自确诊为乳腺癌至本次观察开始未予中药治疗;(4)具有基线骨密度资料。

**1.3 排除标准** (1)未按规定用药无法判断疗效者;资料不全影响观察者;(2)患有其他肿瘤或影响骨代谢的内分泌疾病;(3)既往有骨折史、有严重外伤未愈者;(4)服用影响骨代谢类药物患者。

**1.4 治疗方法** 所有符合纳入标准的患者均经过标准化治疗;根据美国临床肿瘤学会(ASCO)骨健康指南予以相应治疗。对照组服用来曲唑片(弗隆,2.5 mg/片,诺华制药),每日 1 次,每次 1 粒,饭后口服。治疗组在对照组方案的基础上口服“ARDCA 方”。组成:黄芪 30 g,熟地 12 g,山药 12 g,山萸肉 9 g,泽泻 9 g,所有研究所需中药由曙光医院名医诊疗中心农本方中药房统一提供并分装成袋,每袋含中药复方颗粒 72 g。每日 2 袋,早晚各冲服 1 袋。

**1.5 骨密度测量方法** 测量腰椎和髌部骨密度,用 T-Score(T 值)表示。入组后每半年测量 1 次,随访至 18 个月。

**1.6 统计学分析** 所有数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,不符合正态分布数据资料用秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 共纳入 126 例患者,其中治疗组 62 例,对照组 64 例。中位随访时间( $13.4 \pm 4.94$ )个月。年龄 49 ~ 80( $60.02 \pm 5.98$ )岁;绝经年龄( $51.11 \pm 2.96$ )岁;内分泌治疗 7 ~ 36 个月,中位时间 23 个月。两组患者年龄、身高、体重、体质指数(BMI)比较均无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

**2.2 骨密度 T 值变化情况** 对照组患者 6、12、18 个月腰椎骨密度相较于基线时分别下降  $0.052 \pm 0.527$  (16.61%)、 $0.244 \pm 0.410$  (42.57%) 和  $0.316 \pm 0.580$  (71.74%);髌部 6、12、18 个月骨密度与基线相比分别下降  $0.137 \pm 0.280$  (36.84%)、 $0.094 \pm 0.440$  (34.75%) 和  $0.303 \pm 0.610$  (82.38%)。治疗组患者 6、12、18 个月腰椎骨密度与基线相比分别下降  $0.075 \pm 0.364$  (16.24%)、 $0.178 \pm 0.436$  (37.25%) 和  $0.237 \pm 0.490$  (50.07%),6、12、18 个月后髌部骨密度与基线相比分别下降  $0.034 \pm 0.280$  (0.80%)、 $0.109 \pm 0.290$  (9.76%) 和  $0.099 \pm 0.560$  (21.74%)。治疗组髌部在治疗 6 个月骨密度的下降差值明显小于对照组,差异有统计学意义( $P = 0.028$ )。见表 2、表 3。

表 1 两组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗组( $n = 62$ )	对照组( $n = 64$ )
年龄(岁)	$60.16 \pm 5.68$	$59.86 \pm 6.35$
身高(cm)	$159.71 \pm 5.24$	$159.16 \pm 3.82$
体重(kg)	$60.24 \pm 7.06$	$60.09 \pm 8.20$
绝经年龄(岁)	$51.24 \pm 3.31$	$50.96 \pm 2.55$
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.65 \pm 2.89$	$23.74 \pm 3.34$
内分泌治疗时间(月)	$23(7 \sim 36)^a$	$22(8 \sim 36)^a$

注:<sup>a</sup>表示中位数(最小~最大)。

表 2 两组治疗后骨密度 T 值情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	髌部				腰椎			
		基线	6 个月	12 个月	18 个月	基线	6 个月	12 个月	18 个月
治疗组	62	-0.681 ± 0.740	-0.587 ± 0.780	-0.696 ± 0.740	-0.719 ± 0.790	-0.695 ± 1.020	-0.777 ± 0.950	-0.820 ± 0.990	-0.757 ± 0.960
对照组	64	-0.470 ± 1.020	-0.577 ± 0.920	-0.618 ± 0.903	-0.765 ± 1.270	-0.702 ± 1.040	-0.787 ± 1.020	-0.916 ± 0.940	-0.945 ± 0.770

表 3 两组治疗后骨密度 T 值下降差值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	髌部			腰椎		
		6 个月	12 个月	18 个月	6 个月	12 个月	18 个月
治疗组	62	-0.034 ± 0.280	-0.109 ± 0.290	-0.099 ± 0.560	-0.075 ± 0.364	-0.178 ± 0.436	-0.237 ± 0.490
对照组	64	-0.137 ± 0.280	-0.094 ± 0.440	-0.303 ± 0.610	-0.052 ± 0.527	-0.244 ± 0.410	-0.316 ± 0.580
Z 值		2.197	0.375	0.811	0.557	0.942	0.694
P 值		0.028	0.708	0.417	0.578	0.346	0.488

### 3 讨论

骨丢失是 AIs 治疗最常见的不良反应,其发生以脾肾亏虚为本,故当以补肾健脾为治疗大法<sup>[5]</sup>。“肾不生,则髓不能满”、“腰者,肾之府,转摇不能,肾将惫矣,骨者,髓之府,不能久立,行则振掉,骨将惫矣”,说明肾虚肾精不足,骨髓失养可致骨骼脆弱无力,临床可出现腰背酸痛、胫膝酸软等骨质疏松症状<sup>[6-8]</sup>。“足少阴气绝,则骨枯,骨不濡则肉不能著也,骨肉不相亲则肉软却,发无泽者骨先死”,更是从根本上认识到了肾虚是引起骨质疏松症的主要原因。而脾为后天之本,主百骸,为气血生化之源<sup>[9-10]</sup>。《内经》曰:“是故谨和五味,则骨正筋柔,气血以流,腠理以密,如是谷气以精。”《灵枢·本神》:“脾气虚则四肢不用。”肾精与脾精互相依存,互相补充。先天之精依赖于后天脾胃运化水谷之精微充养,如后天脾胃虚弱,运化失职,使先天之精无以充养,势必精亏髓空,而百骸痿废,骨骼失养,则骨骼脆弱无力,终致骨丢失。由此可见,本病发生以脾肾亏虚为本,故补肾健脾是防治骨质疏松的主要原则<sup>[3-11]</sup>。

中药复方 ARDCA(黄芪 30 g,熟地 12 g,怀山药 12 g,山萸肉 9 g,泽泻 12 g)是我科在长期临床实践下,从补肾健脾经验方“乳腺癌术后方”中精简药味,提炼而成。方中以熟地填精益髓、滋阴补肾,黄芪补益脾气而同为君药;臣以怀山药、山萸肉兼补脾肾,既补益脾气,又固肾涩精。肾为水脏,又阴虚而火动,故佐以泽泻利水渗湿,同时,泻相火保真阴。全方五药合用,重补脾肾,兼顾阴阳,补中有泻,寓泻于补,相辅相成,补大于泻,共奏滋补脾肾之效。此方虽药味少,但体现了健脾益肾的治疗大法,具有方小而精的特点。同时有大量临床研究表明,黄芪、熟地黄、怀山药、山萸肉、泽泻等药物或直接抑制骨吸收,促进成骨细胞分泌,或间接促进钙在骨内的沉积,而达到预防骨丢失,提高患者生活质量的作用<sup>[4-12]</sup>。

综上所述,健脾益肾中药复方可减少绝经后 AIs

治疗所引起的骨丢失,对髌部骨密度的影响更为明显。中药治疗可有效预防 AIs 治疗所引起的骨丢失,提高患者对治疗的依从性,为中药防治内分泌治疗副作用提供一种新的治疗选择。

### 参考文献

- [1] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279 - e289.
- [2] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 755 - 760.
- [3] 李文华, 沈文博, 周琴. 中医药治疗研究骨质疏松症[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(4): 146 - 148.
- [4] 欧莉, 曾小红, 赵鹏. 熟地、黄芪为主药治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 北京中医药, 2011, 30(8): 605 - 606.
- [5] Keune JA, Philbrick KA, Branscum AJ, et al. Spaceflight-induced vertebral bone loss in ovariectomized rats is associated with increased bone marrow adiposity and no change in bone formation[J]. NPJ Microgravity, 2016, 2: 16016.
- [6] 中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理骨安全共识专家组. 绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7): 554 - 558.
- [7] 鹿晓君. 双黄益骨方对芳香化酶抑制剂致乳腺癌患者骨量丢失骨代谢的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(32): 3604 - 3606.
- [8] Keune JA, Branscum AJ, Iwaniec UT, et al. Effects of spaceflight on bone microarchitecture in the axial and appendicular skeleton in growing ovariectomized rats[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 18671.
- [9] 宋亚琪, 牛凤玲, 林婷, 等. 戈舍瑞林联合芳香化酶抑制剂对绝经前转移性乳腺癌患者骨密度的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 56 - 58.
- [10] 李旭, 邹文静, 韩丕华, 等. 芳香化酶抑制剂对绝经后乳腺癌患者骨密度影响临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(3): 393 - 394.
- [11] 曲美华, 薛红, 张廷梅. 唑来膦酸预防绝经后乳腺癌患者骨质疏松的临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(13): 208 - 209.
- [12] 桑卫忠, 林红晓, 王东岩, 等. 唑来膦酸钠预防来曲唑所致绝经后乳腺癌患者骨量丢失的临床观察[J]. 吉林医学, 2017, 38(9): 1674 - 1676.