

怀牛膝提取液对乳腺癌骨转移患者血清 TGF- β 与 BSP 水平的影响研究

王俊涛

河南中医药大学第三附属医院, 河南 郑州 450000

[摘要] 目的: 观察怀牛膝提取液对乳腺癌骨转移患者血清转化生长因子 β (TGF- β)、骨唾液酸蛋白 (BSP) 水平的影响。方法: 将乳腺癌骨转移患者 62 例随机分为对照组与观察组各 31 例, 对照组实施常规乳腺癌骨转移疗法 (外科手术切除、放射性疗法、化学疗法、内分泌疗法、生物靶向治疗、骨转移对抗治疗及癌痛治疗), 观察组在对照组治疗的基础上加用怀牛膝提取液口服; 2 组疗程均为 2 个月, 观察比较 2 组患者血清 TGF- β 、BSP 水平变化, 并采用疼痛数字评分法 (NRS) 评价疼痛疗效。结果: 治疗后, 2 组 TGF- β 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$), BSP 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且观察组 2 项指标改善较对照组更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 NRS 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 NRS 评分下降较对照组更显著 ($P < 0.05$)。结论: 常规疗法基础上加用怀牛膝提取液能够更好地减轻乳腺癌骨转移患者疼痛症状, 改善血清 TGF- β 、BSP 水平。

[关键词] 乳腺癌骨转移; 怀牛膝提取液; 疼痛; 转化生长因子 β (TGF- β); 骨唾液酸蛋白 (BSP)

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 04-0212-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.064

Study on the Effect of Extract of Radix Achyranthis Bidentatae on Levels of TGF- β and BSP in Serum of Patients with Breast Cancer Bone Metastasis

WANG Juntao

Abstract: **Objective:** To observe the effect of extract of Radix Achyranthis Bidentatae on the levels of transforming growth factor β (TGF- β) and bone sialoprotein (BSP) in serum of patients with breast cancer bone metastasis. **Methods:** A total of 62 cases of patients with breast cancer bone metastasis were randomly divided into the control group and the observation group, 31 cases in each group. The control group was treated with routine therapy for breast cancer bone metastasis, such as surgical resection, radiotherapy, chemotherapy, endocrinotherapy, biological target therapy, allopathy of bone metastasis and cancer pain management; and the observation group additionally received oral administration of the extract of Radix Achyranthis Bidentatae based on the treatment of the control group. The treatment lasted for two months in the two groups. The changes of the levels of TGF- β and BSP in serum in the two groups were observed and compared, and the Numeric Rating Scale (NRS) was adopted to evaluate the curative effect of pain. **Results:** After treatment, the levels of TGF- β in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of BSP in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); and the improvement of the two indexes in the observation group was more obvious than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of NRS in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease of the score of NRS in the observation group was more obvious than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The additional treatment of extract of Radix Achyranthis Bidentatae based on routine therapy can better alleviate the pain symptoms and improve the levels of TGF- β and BSP in serum.

Keywords: Breast cancer bone metastasis; Extract of Radix Achyranthis Bidentatae; Pain; Transforming growth factor β (TGF- β); Bone sialoprotein (BSP)

[收稿日期] 2018-05-11

[基金项目] 河南省科技攻关计划项目 (152102310099)

[作者简介] 王俊涛 (1984-), 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤疾病。

怀牛膝，《云南中草药》中记载其味甘微酸，性凉，主入心、肝与大肠三经，具有活血散瘀利尿、清湿热解毒功效。李时珍认为其“滋补之功，如牛之力”，具有补益肝肾、强壮腰膝等功效^[1-2]。而现代研究表明，怀牛膝的煎剂在抗肿瘤方面具积极作用，对炎症反应与生理性疼痛具对抗作用，可用于肿瘤与癌痛的临床治疗中^[3-4]。基于现代研究证实怀牛膝具有肿瘤治疗方面积极作用，且中医学理论又认为其有补益肝肾、强壮筋骨之功，笔者猜测怀牛膝或可用于乳腺癌骨转移患者的治疗中，故对怀牛膝提取液治疗乳腺癌骨转移患者进行了临床观察，现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例均为本院2014年12月—2017年12月收治的乳腺癌骨转移患者62例，采取数字表随机分组法分为对照组与观察组各31例。观察组患者年龄35~37岁，平均(44.39±12.01)岁；病程2~17个月，平均(6.71±4.79)个月；疾病分期：III期18例，IV期13例。对照组患者年龄35~37岁，平均(44.23±12.13)岁；病程2~17个月，平均(6.90±4.85)个月；疾病分期：III期17例，IV期14例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准同意。

1.2 诊断标准 符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)》^[5]中乳腺癌的诊断标准，并行X线摄片、CT、MRI、PET或骨穿刺活检等手段确诊为骨转移。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准；自愿接受研究干预；乳腺癌发病前无脊髓炎、骨坏死等情况；无药物过敏；无心、肝、肾脏功能衰竭者。

1.4 排除标准 拒绝配合治疗者；乳腺癌发病前存在脊髓炎、骨坏死者；药物过敏者；心、肝、肾脏功能衰竭者；妊娠或哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 对照组 采取常规乳腺癌骨转移治疗方案：依据患者影像学检查结果确定进行乳房保留手术或全乳房切除术，术后采用放射性疗法、化学疗法、内分泌疗法、生物靶向治疗联合或单独疗法，骨转移使用唑来膦酸、双膦酸盐等骨转移对抗药物，癌痛严重者依据情况选择辅佐剂、非麻醉性止痛药与麻醉性止痛药。

2.2 观察组 在对照组治疗的基础上口服怀牛膝提取液。提取液制备：取怀牛膝15g超纯水清洗后吸干其表面水分，常温状态下加入300mL浓度为95.00%乙醇中搅拌均匀并浸泡24h，后以数控超声波清洗器清洗20min，反复真空过滤，在47℃恒温下采用旋转蒸发仪浓缩到50mL，以0.90%氯化钠溶液1:1混匀，0.222μm滤膜过滤除菌制成怀牛膝提取液，以5℃储存备用。使用方法：每天50mL，每天1次，或分2次口服。

2组均治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 血清学指标 采用酶联免疫吸附对2组治疗前后血清转化生长因子β(TGF-β)、骨唾液酸蛋白(BSP)水平进行检测。

3.2 症状指标 治疗前后采用疼痛数字评分法(NRS)^[6]对2组患者的疼痛改善程度进行评价，0分表示无疼痛，1~3分表示疼痛程度轻不影响睡眠，4~6分表示疼痛中等较影响睡眠，7~9分表示重度疼痛严重影响睡眠，发生不能入睡或睡中痛醒情况。分值越高则疼痛程度越高。

3.3 统计学方法 使用SPSS19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 t 检验；计数资料以百分率(%)表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后血清TGF-β、BSP水平比较 见表1。治疗后，2组TGF-β水平较治疗前升高($P<0.05$)，BSP水平较治疗前降低($P<0.05$)；且观察组2项指标改善较对照组更显著($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后血清TGF-β、BSP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF-β(pg/mL)		BSP(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	245.39±20.47	342.84±21.92 ^②	22.37±2.15	13.87±2.60 ^②
对照组	31	249.34±22.67	392.68±22.57 ^①	22.29±2.04	17.64±1.40 ^①

与本组治疗前比较，^① $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，^② $P<0.05$

4.2 2组治疗前后NRS评分比较 见表2。治疗后，2组NRS评分均较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组NRS评分下降较对照组更显著($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后NRS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	31	7.61±0.72	5.94±1.36 ^②
对照组	31	7.74±0.73	6.77±1.31 ^①

与本组治疗前比较，^① $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，^② $P<0.05$

5 讨论

乳腺癌为现今威胁女性生命健康的常见妇科恶性肿瘤之一，临床致死率高。由于乳腺的特殊构造，其在癌细胞传播方面速率较其他位置肿瘤更快，骨转移即为临床常见的乳腺癌转移类型。当骨转移发生时，患者需承受远大于原发癌的疼痛程度，严重影响患者的正常生活，易于导致患者出现自杀自虐倾向。怀牛膝为中医临床治疗骨质疏松、骨关节炎等骨科类疾病常用药物。中医学理论认为，肾主骨，而怀牛膝可补益肝肾而治疗骨相关疾病。而现代临床研究表明，怀牛膝在肿瘤治疗方面具一定效果。如杨林松等^[7]研究发现，怀牛膝多糖对LTEP-a-2的增殖具有一定抑制作用，可诱导该细胞凋亡而治

疗肺癌。故笔者临床将其应用于治疗乳腺癌骨转移,本次研究发现其对减轻患者疼痛,改善 TGF- β 、BSP 水平效果明显。

中医学认为,肿瘤的发生与人体阴阳失衡、气血脏器失调、邪气侵入引起的气滞、血瘀、毒聚、痰凝密切相关,因上述病理变化使血液、痰液等聚集日久而生为异物,即为肿瘤^[8]。治疗肿瘤应采取扶正养本、祛湿化痰、散结软坚、活血化瘀等原则。怀牛膝功能活血利水、补肝肾、强腰膝,在《福建民间草药》中提出怀牛膝具散瘀血、强足膝之功;《上海常用中草药手册》中认为其有通经之效,可用于治疗骨关节炎、风湿骨痛。本病患者病程一般较久,气滞血瘀、湿热痰凝久居于内,日渐耗伤正气,肾之精气受损,继而骨髓空虚而发为骨转移,此时应用怀牛膝以补益肝肾、活血利水通络,切合乳腺癌骨转移患者正虚邪结的病机。从分子生物层面分析,怀牛膝中含有的多糖类物质能够延缓 LTP- α -2 细胞的增殖作用,诱导细胞凋亡,从而抑制乳腺癌细胞的生长与增殖。本次观察发现,怀牛膝提取液能够抑制乳腺癌 TGF- β 、BSP 水平,从而控制骨转移患者的骨转移症状。

综上所述,在常规疗法基础上加用怀牛膝提取液治疗乳腺癌骨转移患者,可有效减轻患者疼痛症状,改善血清 TGF- β 、BSP 水平。

[参考文献]

- [1] 王媛媛,张雪芹,袁菲菲,等. 川牛膝和怀牛膝多糖抗炎免疫调节活性研究[J]. 济宁医学院学报, 2018, 41(2): 132-134.
- [2] 戴丽,吴虹,傅俊,等. UHPLC-ELSD 检测怀牛膝中的三七皂苷 R₁ 和竹节参皂苷 IV_a 的含量[J]. 广州化工, 2018, 46(6): 92-94.
- [3] 胡康慧,王玉红,张忠豪,等. 牛膝中甾酮类提取物的 HPLC 测定[J]. 广东化工, 2018, 45(5): 47-49.
- [4] 孟佳敏,江汉美,卢金清,等. HS-SPME-GC-MS 分析怀牛膝不同炮制品中的挥发性成分[J]. 中国药师, 2017, 20(10): 1745-1748.
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- [6] 李春蕊,张雯,樊碧发. 数字评分法(NRS)与口述评分法(VRS)在老年慢性疼痛患者中的比较[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9): 683-686.
- [7] 杨林松,李盼盼,岳婷,等. 怀牛膝多糖对肺腺癌细胞系凋亡的调节[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2014, 42(5): 139-142.
- [8] 杨军英,林金艳. 怀牛膝多糖结合游泳训练对肝再生大鼠骨髓增殖的影响[J]. 西北师范大学学报(自然科学版), 2016, 52(4): 78-82.

(责任编辑:冯天保)