

中图分类号: R932; R273 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0129-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.031



中医药治疗多发性骨髓瘤骨病研究进展*

曾荣香, 李怀国, 李宏良[△]

(广东省佛山市中医院, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 总结中医药治疗多发性骨髓瘤骨病(MMBD)及其作用机制的研究进展。方法 采用计算机检索数据库中有关中医药治疗MMBD的文献,分别从现代药理学研究和临床研究进行综述。结果 现代药理学研究表明,中药单体可通过某些靶点及通路抑制破骨细胞功能,促进成骨细胞分化或抑制多发性骨髓瘤细胞增殖并诱导凋亡获得治疗MMBD的作用,包括调控护骨因子/核因子- κ B受体激活蛋白配体/核因子- κ B受体激活蛋白(OPG/RANKL/RANK)信号通路,调控沉默信息调节因子1/Runt相关转录因子2(SIRT1/RUNX2)信号通路,调控Wnt/ β -联蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路,调控白细胞介素6/Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3(IL-6/JAK2/STAT3)信号通路,调控AKT激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AKT/mTOR)信号通路,调控磷脂酰肌醇-3-激酶/AKT(PI3K/AKT)信号通路,靶向泛素样含植物同源结构域和环指域1(UHRF1),抑制髓样细胞白血病-1(Mcl-1)蛋白转录,抑制髓细胞组织增生蛋白/端粒酶逆转录酶(MYC/TERT)信号通路。临床实践表明,中药复方可能通过改善骨代谢等作用机制治疗MMBD,包括身痛逐瘀汤合涤痰汤、毒结清口服液、补肾活血汤、益肾活血饮联合亚砷酸。结论 中医药治疗MMBD前景较好。但多数研究局限于细胞实验阶段,临床转化证据不够充分,信号通路及靶点的研究有待深入;中药复方的临床研究均为单中心研究,样本量小,作用机制研究不足。

关键词: 多发性骨髓瘤骨病; 中医药; 现代药理学研究; 临床研究

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Multiple Myeloma Bone Disease

ZENG Rongxiang, LI Huaiguo, LI Hongliang

(Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong, China 528000)

Abstract: Objective To summarize the research progress of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of multiple

*基金项目: 广东省佛山市科技计划(医学类科技攻关)项目[2020001005313]。

第一作者: 曾荣香, 女, 大学本科, 主任中药师, 研究方向为中药学与中药制剂, (电子信箱)okzrx@163.com。

[△]通信作者: 李宏良, 男, 博士研究生, 主任中医师, 研究方向为中西医结合治疗肿瘤血液病, (电子信箱)ok-lhl@163.com。

caner: a real - world retrospective study [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):4602.

[17] 詹海燕, 杨健, 戎佩佩. 某院甲磺酸阿帕替尼片超说明书用药及其不良反应分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(3):180-184.

[18] 尹月, 邱新野, 鞠蕾, 等. 某院甲磺酸阿帕替尼临床应用评价分析[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(24):2139-2142.

[19] 范倩倩, 张波, 赵彬, 等. 215例小分子激酶抑制剂药品不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(5):550-553.

[20] 朱彩云, 陈彦亮, 刘敏, 等. 阿帕替尼单药治疗晚期恶性肿瘤的疗效及不良反应分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(20):3649-3653.

[21] 刘宝生, 周秀丽, 宫凯凯. 山东省EGFR-TKI致不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2021, 32(24):3019-3024.

[22] 李红颖, 杨翠平, 靳洪涛. 抗肿瘤药物的靶点毒性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(3):152-157.

[23] 王芳, 唐旭华, 周晖. 分子靶向抗肿瘤药物的皮肤不良反应及处理[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(7):519-523.

[24] 王建华, 屈杰, 周楠, 等. 360例小分子激酶抑制剂不良反应报告分析[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(7):1642-1646.

[25] 陈静静, 钱佩佩, 曹凯, 等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事, 2020, 34(8):988-992.

[26] GOZZI F, TISEO M, FACCHINETTI F, et al. Bilateral Severe Corneal Ulcer in a Patient with Lung Adenocarcinoma Treated with Gefitinib [J]. Case Rep Ophthalmol, 2021, 12(1):288-292.

[27] TULLO AB, ESMAELI B, MURRAY PI, et al. Ocular findings in patients with solid tumours treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Phase I and II clinical trials [J]. Eye (Lond), 2005, 19(7):729-738.

[28] TOMBAK A, PEPEDIL TANRIKULU F, DURUSOY SS, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib Therapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Retrospective Analysis of Real-Life Data [J]. Turk J Haematol, 2021, 38(4):273-285.

[29] LEVADE M, DAVID E, GARCIA C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor - dependent platelet functions [J]. Blood, 2014, 124(26):3991-3995.

(收稿日期: 2022-12-15; 修回日期: 2023-02-13)

myeloma bone disease (MMBD) and its mechanism of action. **Methods** The articles related to the treatment of MMBD with TCM in the database were searched. The modern pharmacological research and clinical research were reviewed. **Results** Modern pharmacological studies showed that monomer of TCM could inhibit osteoclast function, promote osteoblast differentiation, inhibit multiple myeloma cell proliferation and induce apoptosis through certain targets and pathways to achieve the therapeutic effect of MMBD, including regulating osteoprotegerin / receptor activator of nuclear factor - κ B ligand / receptor activator of nuclear factor - κ B (OPG / RANKL / RANK) pathway, silence information regulator - 1 / Runt - related transcription factor - 2 (SIRT1 / RUNX2) signaling pathway, Wnt / β - catenin signaling pathway, interleukin - 6 / Janus kinase - 2 / signal transducer and activator of transcription - 3 (IL - 6 / JAK2 / STAT3) signaling pathway, protein kinase B / mammalian target of rapamycin (AKT / mTOR) signaling pathway, and phosphatidylinositol - 3 - kinase / AKT (PI3K / AKT) signaling pathway, targeting ubiquitin - like with plant homeodomain (PHD) and ringfinger domains - 1 (UHRF1), and inhibiting the transcription of myeloid leukemia - 1 (Mcl - 1) protein and the myelocytomatosis proteins / telomere reverse transcriptase (MYC / TERT) signaling pathway. Clinical practice showed that TCM compounds may treat MBD by improving bone metabolism and other mechanisms, and the TCM compounds include Shentongzhu Yu Decoction combined with Ditan Decoction, Dujieqing Oral Liquid, Bushenhuoxue Decoction, Yishenhuoxue Decoction combined with arsenite acid. **Conclusion** TCM has a good prospect in the treatment of MMBD. However, most of the research is limited to the cell experiment stage, the clinical transformation evidence is insufficient, and the research of signaling pathways and targets needs to be in - depth. The clinical studies of TCM compounds are single - center, with a small sample size and insufficient studies on the mechanism of action.

Key words: multiple myeloma bone disease; traditional Chinese medicine; modern pharmacological research; clinical research

多发性骨髓瘤(MM)是一种以骨髓中单克隆浆细胞恶性增殖为特征的浆细胞疾病。80%的首诊MM患者存在骨损害,表现为溶骨性损伤、病理性骨折、高血钙症、严重骨痛等^[1],即多发性骨髓瘤骨病(MMBD),严重影响MM患者的生活质量和生存期^[2]。中医学将MMBD归属于“骨蚀”“骨痿”“骨痹”范畴^[3]。中医药治疗MMBD的临床及基础研究均取得了一定进展,本研究中检索了数据库中有关中医药治疗MMBD的文献,现从现代药理学研究和临床研究综述如下。

1 现代药理学研究

1.1 重塑破骨细胞与成骨细胞平衡

1.1.1 调控护骨因子(OPG) / 核因子 - κ B受体激活蛋白配体(RANKL) / 核因子 - κ B受体激活蛋白(RANK)信号通路

OPG / RANKL / RANK是一个维持骨吸收与骨重塑平衡的信号通路系统^[4-5]。OPG的主要功能为抑制破骨细胞分化,并诱导其凋亡。RANKL是OPG的配体,能促进破骨细胞分化,使成熟的破骨细胞活力增强。研究发现,MM细胞可刺激RANKL和抑制OPG的表达,使OPG / RANKL / RANK系统失控而形成MMBD^[6]。RANKL - OPG轴是研发MMBD治疗药物的重要靶点之一。

马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux - vomica* L. 或皮氏马钱 *S. pierriana* A. W. Hill. 的成熟种子。药理学研究发现,马钱子提取物对多种肿瘤有不同程度的抑制作用,如乳腺癌、肝癌、结肠癌、MMBD等^[7]。王艺华等^[8]通过细胞实验对马钱子碱干预MMBD成骨细胞早

期分化及破骨细胞代谢途径的影响进行研究,并以硼替佐米作对照进行了比较。在常规培养成骨细胞株MC3T3 - E1体系中,加入含30%骨髓瘤细胞上清液后,可检测到OPG mRNA水平明显降低,而RANKL mRNA水平升高,表明MM细胞可破坏OPG / RANKL的平衡。在含30%骨髓瘤细胞上清液的成骨细胞株中,加入马钱子碱进行干预后,OPG mRNA水平明显升高,而RANKL mRNA水平降低,提示马钱子碱可能通过改善MMBD环境中OPG / RANKL的平衡状态而实现对MMBD的治疗作用;硼替佐米有类似马钱子的作用,但马钱子碱的作用更明显。

莪术为姜科植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val.、广西莪术 *Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的根茎,莪术醇是莪术挥发油中的重要成分,不仅能直接杀伤多种肿瘤细胞,还能促使人体免疫功能特异性增强而获得抗肿瘤效应。孙红等^[9]研究发现,莪术醇能抑制骨髓瘤细胞增殖并诱导其凋亡,其作用机制可能与莪术醇下调RANKL表达和上调OPG表达相关。

1.1.2 调控沉默信息调节因子1(SIRT1) / Runt 相关转录因子2(RUNX2)信号通路

成骨细胞主要来源于骨髓间充质干细胞(BMSC)^[10], BMSC成骨分化的首要决定因子为RUNX2^[11]。SIRT1表达与RUNX2表达呈正相关^[12],SIRT1 / RUNX2信号通路在成骨细胞分化及骨形成过程中发挥着重要作用。

虎杖为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎和干燥根。虎杖是目前发现的含白

藜芦醇最丰富的植物。有研究发现,白藜芦醇能保护成骨细胞并抑制破骨细胞的活性,对骨质重塑有帮助^[13]。潘杰等^[14]通过体外细胞研究发现,抑制SIRT1表达可使MM患者BMSC碱性磷酸酶活性及骨钙素的表达减少,矿化结节形成减少。白藜芦醇能促进SIRT1的表达,且经白藜芦醇处理后,MM患者的BMSC的RUNX2 mRNA和蛋白表达水平均升高,提示白藜芦醇可通过上调SIRT1/RUNX2的表达而促进MM患者BMSC成骨的分化。

1.1.3 调控经典 Wnt/ β - 联蛋白(Wnt/ β -catenin) 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号是调节骨代谢及维持骨质稳态的主要信号通路。Dickkopf 相关蛋白1(DKK1)是一种具有拮抗性抑制Wnt通路的分泌型糖蛋白,是阻断成骨细胞分化的因素之一。有证据显示,骨髓瘤患者的骨髓上清液及血清中DKK1水平升高与溶骨性病变相关,提示DKK1是骨髓瘤骨病发生的重要因素^[15]。

香加皮为萝藦科植物杠柳 *Periploca sepium* Bge. 的干燥根皮,香加皮杠柳苷(CPP)是从香加皮中提取的单体化合物,具有抗肿瘤活性。涂少臣等^[16]用CPP对SP2/O小鼠骨髓瘤细胞进行干预,结果显示, CPP能抑制小鼠骨髓瘤细胞增殖,促进骨髓瘤细胞凋亡,其作用机制可能与CPP抑制DKK1蛋白的表达,阻断Wnt信号通路有关。

1.2 抑制 MM 细胞

1.2.1 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路

GENG等^[17]研究发现,长非编码RNA(lnc RNA)核富集转录体1(NEAT1)在MM细胞中呈高表达,NEAT1过表达可诱导MM细胞增殖、迁移和侵袭,白藜芦醇能显著抑制其表达。NEAT1表达上调与Wnt/ β -catenin信号通路中的蛋白表达相关,而白藜芦醇可通过Wnt/ β -catenin信号通路逆转NEAT1过表达对MM细胞的负面影响,从而抑制MM细胞的繁殖、迁移和侵袭。

1.2.2 调控白细胞介素6/Janus 激酶2/信号转导及转录激活因子3(IL-6/JAK2/STAT3)信号通路

外源性IL-6呈剂量依赖性促进MM细胞增殖。蟾酥为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor 或黑眶蟾蜍 *Bufo melanostictus* Schneider 的耳后腺分泌的白色浆液。蟾蜍灵是一种从中药蟾酥中分离得到的活性化合物,BF211是蟾蜍灵经过结构修饰的合成分子。WU等^[18]研究发现,MM细胞系ARP-1和CAG对BF211表现出更高的敏感性。与蟾蜍灵相比,BF211诱导凋亡效应更强,急性毒性更低,BF211可阻断IL-6促MM细胞增殖的作用。BF211在体内和体外均通过抑制IL-6/JAK2/STAT3信号通路而发挥抗MM作用。

乳香为橄榄科植物乳香树 *Boswellia carterii* Birdw. 及同属植物 *Boswellia bhaw-dajiana* Birdw. 树皮渗出的树脂。没药为橄榄科植物地丁树 *Commiphora myrrha* Engl. 及哈地丁树 *Commiphora molmol* Engl. 的树干皮部渗出的油胶树脂。GAO等^[19]研究发现,乳香乙醇提取物(RXC)、没药乙醇提取物(MYC)、乳香-没药乙醇提取物(YDC)、乳香-没药水提取物(YDS)在25~400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 剂量下对人MM细胞株U266细胞的生长具有剂量依赖性的抗增殖作用,其作用机制可能为通过减少IL-6等细胞因子的分泌,下调JAK/STAT信号通路相关蛋白表达。

1.2.3 调控 AKT 激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AKT/mTOR)信号通路

AKT和mTOR均为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其中AKT通过磷酸化多种细胞蛋白来促进细胞生长、抑制凋亡,mTOR具有抗细胞凋亡作用。AKT/mTOR通路的过度活化对肿瘤细胞的增殖至关重要^[20]。

人参为五加科多年生草本植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的根。LI等^[21]研究发现,人参皂苷Rg₃在U266,RPMI8226,SKO-007细胞中引起细胞周期阻滞于G₁期,有明显抑制细胞活力及诱导凋亡的作用,呈时间和浓度剂量依赖性,其作用机制可能为人参皂苷Rg₃抑制MM细胞增殖必需的胰岛素样生长因子1(IGF-1)的分泌,使AKT/mTOR通路失活。

大黄为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的多年生植物的根和根茎。ZHENG等^[22]用大黄素衍生物(E35)干预U266和MM1s骨髓瘤细胞系,发现E35可诱导细胞凋亡,抑制U266和MM1s细胞的生长,且呈剂量依赖性。E35抑制了AKT/mTOR/4E-结合蛋白1(4E-BP1)信号通路相关基因的磷酸化,下调凋亡相关基因的表达,且与硼替佐米具有协同作用。

1.2.4 调控磷脂酰肌醇-3-激酶/AKT(PI3K/AKT) 信号通路

PI3K/AKT信号通路过度活化可促进MM细胞增殖并抑制其凋亡^[23]。青蒿为菊科植物青蒿 *Artemisia apiacea* Hance 或黄花蒿 *A. annua* L. 的全草。青蒿琥酯为青蒿素的水溶性半琥珀酸酯衍生物。砒石为砷矿中砷华 Arsenalite 的矿石加工品,味辛,大热,有大毒,归肺、肝经,外用蚀疮去腐,内服祛痰平喘。亚砷酸是砒石中提取的有效成分,主要用于治疗急性早幼粒细胞白血病。胡桂芳等^[24]用亚砷酸和青蒿琥酯及两药联合处理MM细胞系RPMI 8226细胞,结果显示,亚砷酸和青蒿琥酯均能抑制MM细胞的增殖并促进其凋亡,两药联用效果明显优于单药。相关机制研究发现,经亚砷酸和青蒿琥酯处理的RPMI 8226细胞中PI3K和AKT的mRNA和蛋

白表达水平未见明显变化,但磷酸化PI3K(p-PI3K)和磷酸化AKT(p-AKT)的mRNA和蛋白表达水平均逐渐降低,表明亚砷酸和青蒿琥酯影响MM细胞的作用机制与抑制PI3K/AKT信号通路在MM细胞中的活化有关。

冬凌草为唇形科植物碎米桠 *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara 的地上部分,冬凌草甲素(ORI)是从冬凌草中提取的一种二萜类化合物,体内外研究均展现出较强的抗肿瘤活性。CHANG等^[25]通过体外试验发现,ORI可显著抑制H929骨髓瘤细胞增殖及诱导凋亡,可能与上调促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)及下调PI3K/AKT信号通路相关蛋白有关。

1.2.5 靶向泛素样含植物同源结构域和环指域1(UHRF1)

UHRF1是一种介导DNA表观遗传修饰的重要协调分子,在多种癌细胞中呈高表达,可诱导多种抑癌基因(包括p16^{INK4A}, p53, p73, p21)的表观遗传沉默,从而产生促肿瘤作用。

黄连为毛茛科多年生草本植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *Coptis deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *Coptis teeta* Wall. 的根茎、根须及叶。小檗碱亦称黄连素,是从中药黄连中分离的一种异喹啉型生物碱。GU等^[26]研究发现,小檗碱对人MM细胞株(RPMI-8266和MM.1S)的生长有抑制作用,并延长体内荷瘤小鼠(RPMI-8266异种移植模型)的生存期。小檗碱可通过泛素依赖的蛋白酶体系诱导UHRF1降解,并重新激活p16^{INK4A}和p73,提示UHRF1是小檗碱抗MM的直接作用靶点。

1.2.6 抑制髓样细胞白血病-1(Mcl-1)蛋白转录

Mcl-1蛋白是B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)家族中重要的抗凋亡成员,Mcl-1具有促进线粒体膜稳定的功能,过度表达可致恶性肿瘤发生,并与肿瘤耐药性密切相关。

雷公藤为卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 根的木质部,雷公藤甲素是从雷公藤中提取的二萜三氧化物。NAKAZATO等^[27]研究发现,雷公藤甲素在HS-sultan, IM9, RPMI8226, U266等多种骨髓瘤细胞系中可迅速诱导凋亡细胞死亡,作用机制与线粒体跨膜电位($\Delta\Psi_m$)丢失、细胞色素C和Smac/DIABLO从线粒体释放到细胞质、胱天蛋白酶(caspase)-3和caspase-9激活有关。此外,雷公藤甲素可诱导Mcl-1蛋白水平迅速降低,而Mcl-1蛋白水平与caspase活化和诱导凋亡相关。雷公藤甲素对Mcl-1合成的抑制发生在mRNA转录水平,并通过泛素-蛋白酶体途径快速降解蛋白。

1.2.7 抑制髓细胞组织增生蛋白/端粒酶逆转录酶(MYC/TERT)信号通路

复方苦参注射液(CKI)是由苦参、白土苓组成的中药注射剂,用于癌肿疼痛、出血。JIANG等^[28]通过体外试验发现,CKI可抑制MM细胞增殖及诱导凋亡,且呈时间和剂量依赖性。MM小鼠经尾静脉注射CKI后,肿瘤负荷降低,疾病得到部分缓解;在MMBD的小鼠模型中,CKI治疗组骨量高于对照组。在机制研究方面发现,CKI通过MYC/TERT信号通路抑制MM细胞。

2 临床研究

2.1 中药复方

身痛逐瘀汤合涤痰汤:身痛逐瘀汤源于王清任《医林改错》,组方为秦艽、羌活、川芎、桃仁、红花、当归、地龙、五灵脂、没药、香附、牛膝、甘草,有活血祛瘀、通痹止痛功效。涤痰汤源于《奇效良方》,组方为制南星、制半夏、竹茹、茯苓、橘红、炒枳实、石菖蒲、人参、甘草,有化痰开窍功效。在治疗MM时常将身痛逐瘀汤、涤痰汤两方合用化裁,取化痰逐瘀、通络止痛之效。黄珊等^[29]采用硼替佐米+沙利度胺+地塞米松方案(VTD方案)化疗(简称化疗)联合身痛逐瘀汤合涤痰汤加减治疗痰瘀痹阻型MM,对照组给予单纯VTD方案化疗。观察组西医疗效及实验室指标改善与单纯VTD方案相当,但中医证候总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),治疗后的骨痛评分显著低于对照组($P < 0.05$),提示身痛逐瘀汤合涤痰汤加减的治疗方案可改善患者的临床症状,提高生活质量。

毒结清口服液:毒结清口服液组方为人参、黄芪、白术、薏仁、当归、川芎、补骨脂、菟丝子、八月札、白花蛇舌草、猫爪草、土鳖虫、蜈蚣、全蝎等,具有补脾肾、化痰毒、散郁结的作用。魏巍等^[30]采用毒结清口服液联合含硼替佐米化疗方案治疗脾肾亏虚、毒瘀互结证MMBD患者,对照组单用含硼替佐米化疗方案治疗。观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),骨痛疼痛数字量表(NRS)评分及生活质量评分均显著优于对照组($P < 0.05$),提示毒结清口服液能明显提高MMBD的疗效。闫薛^[31]报道,MMBD患者接受毒结清口服液联合长春新碱+多柔比星+地塞米松方案治疗,有助于大幅减轻痛感。骨硬化蛋白由骨细胞分泌,能抑制成骨细胞形成及分化,是导致MMBD重要的通路蛋白。魏巍等^[30]对两组患者的骨硬化蛋白等指标进行了比较,发现观察组患者治疗后血清骨硬化蛋白及校正钙水平均低于对照组。程纬民等^[32]研究发现,毒结清口服液联合化疗能有效降低MMBD患者的C反应蛋白和IL-6水平,改善骨痛症状,提高生活质量。

补肾活血汤:补肾活血汤组方为龟板、熟地黄、补

骨脂、菟丝子、鹿角胶、续断、何首乌、覆盆子、黄芪、当归、川芎、没药、三七。陈鹏等^[33]采用补肾活血汤联合化疗治疗MMBD,观察组患者化疗开始服用补肾活血汤,连续48 d。研究结果表明,中药补肾活血汤可提高化疗效果,减轻患者骨痛症状,其作用机制可能与抑制破骨细胞增殖,减轻破骨细胞的溶骨性损害有关。

益肾活血饮联合亚砷酸:益肾活血饮组方为淫羊藿、补骨脂、黄芪、田七、甘草等。胡永珍等^[34]采用益肾活血饮联合亚砷酸治疗MMBD,观察对患者骨代谢的影响,结果亚砷酸单药可缓解骨痛,降低血清RANKL水平;与益肾活血饮合用后,缓解骨痛症状的疗效更显著,OPG水平升高,RANKL/OPG比值降低,降低患者尿I型胶原氨基末端肽/肌酐值,从而改善骨破坏。

2.2 其他

戴嫩^[35]认为,MMBD的主要病机与脾肾关系重大,当以健脾补肾为基本大法。用黄芪、白术、党参、山药益气健脾,陈皮、枳壳理气、和胃、健胃,补骨脂、鹿角霜、淫羊藿温肾阳,熟地黄、山茱萸、枸杞子、何首乌等滋肾阴,常加牛膝、续断、桑寄生等益肾强骨。补肾时,注意阴中求阳,阳中求阴,阴阳互生。临证除健脾补肾治本外,还需分清标本缓急,根据湿、瘀、毒等标证,采用活血通络、祛痰散结等方法随证加减用药,以缓解骨痛,减轻骨破坏,改善患者的生活质量。

陈亚勇等^[36]采用中医辨证论治配合化疗治疗MMBD,以长春新碱+阿奇霉素+地塞米松方案化疗等为基础治疗,观察组联合中医辨证论治。瘀热阻络证者,组方为谷芽、桑枝、鸡血藤、蛇舌草、石斛、补骨脂、桃仁、赤芍、红芍、蒲公英;气阴两虚证者,组方为枸杞、续断、麦冬、石斛、补骨脂、生地黄、熟地黄、黄芪;热毒炽盛证者,组方为鲜生地、鲜茅根、丹皮、银花、连翘、赤芍、大青叶、黄芩。以28 d为1个疗程,治疗3个疗程。结果治疗组有效率显著高于对照组($P < 0.05$),生活质量评分显著高于对照组($P < 0.05$),提示中医辨证论治配合化疗利于MMBD的康复,临床价值较高。

3 结语与展望

MMBD的西医治疗包括原发病治疗、骨保护剂、外科手术、局部放疗等^[37]。临床广泛应用蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、CD₃₈单克隆抗体等新型药物,多数MM患者控制较好,但难免复发而无法根治。MMBD是伴随MM治疗全程被关注的问题,常用治疗药物为双膦酸盐和RANKL抑制剂,但均有导致下颌骨坏死的危险。

中医药干预恶性肿瘤的研究日益增多,在治疗MMBD方面也有了初步探索,并显示了较好的前景。中药单体可通过某些靶点及通路抑制破骨细胞功能、促进成骨细胞分化或抑制MM细胞增殖并诱导凋亡获得

治疗MMBD的作用;中药复方也可能通过改善骨代谢等机制治疗MMBD。但中医药治疗MMBD的研究仍有诸多不足,中医药治疗MMBD的文献数量不多;信号通路及靶点的中药作用机制研究有待进一步深入,且多数研究局限于细胞实验阶段,证据不够充分,离临床转化还较远;中药复方的临床研究均为单中心研究,样本量小,机制研究尚浅。未来研究中需要更多借助现代医学研究手段,探讨更多潜在靶点和信号通路,并结合动物模型进行验证,并向临床转化。同时,加强医疗中心的科研合作,开展多中心、高质量的临床研究,以循证医学证据作支撑,为MMBD提供规范治疗。

参考文献

- [1] RASCH S, LUND T, ASMUSSEN JT, et al. Multiple Myeloma Associated Bone Disease[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8):2113.
- [2] EDA H, SANTO L, DAVID ROODMAN G, et al. Bone Disease in Multiple Myeloma[J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 169:251 - 270.
- [3] 陈文明,徐瑞荣. 多发性骨髓瘤中西医结合诊疗专家共识(2019)[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(28):2169 - 2175.
- [4] ZHENG H, WANG C, HE JW, et al. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(1):12 - 19.
- [5] PARK JH, LEE NK, LEE SY. Current understanding of RANK signaling in osteoclast differentiation and maturation [J]. *Mol Cells*, 2017, 40(10):706 - 713.
- [6] 冯 妍,唐文娇,邹忠晴,等. 核因子- κ B受体激活剂配体-核因子- κ B受体激活剂信号传导通路在骨髓瘤骨病中的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(4):686 - 692.
- [7] 谢 阳,伍淳操,杨宗发,等. 马钱子药理和毒性机制的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2022, 37(1):102 - 107.
- [8] 王艺华,马 兰,马艳萍. 马钱子碱对多发性骨髓瘤骨病中骨保护素及其配体的影响[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(3):268 - 270.
- [9] 孙 红,李凌云,周湘明,等. 莪术醇对体外多发性骨髓瘤细胞生物学行为的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(10):1229 - 1234.
- [10] HUTCHINGS G, MONCRIEFF L, DOMPE C, et al. Bone Regeneration, Reconstruction and Use of Osteogenic Cells; from Basic Knowledge, Animal Models to Clinical Trials[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1):139.
- [11] HU N, FENG C, JIANG Y, et al. Regulatory Effect of Mir - 205 on Osteogenic Differentiation of Bone Mesenchymal Stem Cells (BMSCs): Possible Role of SATB2/ Runx2 and ERK/ MAPK Pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5):10491 - 10506.
- [12] ZAINABADI K, LIU CJ, CALDWELL ALM, et al. SIRT1 is a positive regulator of *in vivo* bone mass and a therapeutic target for osteoporosis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0185236.
- [13] YANG X, JIANG T, WANG Y, et al. The Role and Mechanism

- of SIRT1 in Resveratrol - regulated Osteoblast Autophagy in Osteoporosis Rats[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18424.
- [14] 潘杰,陶叠宏,任莉,等. 白藜芦醇通过上调 SIRT1 / RUNX2 表达促进多发性骨髓瘤病人骨髓间充质干细胞成骨分化[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(3): 354 - 362.
- [15] 陈双,张正昊,张敏,等. 多发性骨髓瘤患者骨髓上清液和血清 DKK1 表达水平及其临床意义[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(9):1472 - 1474.
- [16] 涂少臣,施毅. 香加皮杠柳苷对小鼠骨髓瘤细胞增殖、凋亡及移植成瘤的影响及作用机制[J]. *福建医药杂志*, 2017, 39(3):71 - 74.
- [17] GENG W, GUO X, ZHANG L, et al. Resveratrol inhibits proliferation, migration and invasion of multiple myeloma cells via NEAT1 - mediated Wnt / β - catenin signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107(11):484 - 494.
- [18] WU XY, TIAN F, SU MH, et al. BF211, a derivative of bufalin, enhances the cytotoxic effects in multiple myeloma cells by inhibiting the IL - 6 / JAK2 / STAT3 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64(11):24 - 32.
- [19] GAO R, MIAO X, SUN C, et al. Frankincense and myrrh and their bioactive compounds ameliorate the multiple myeloma through regulation of metabolome profiling and JAK / STAT signaling pathway based on U266 cells [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):96.
- [20] CIRONE M. Cancer cells dysregulate PI3K / AKT / mTOR pathway activation to ensure their survival and proliferation: mimicking them is a smart strategy of gamma herpesviruses [J]. *Crit Rev Biochem Mol*, 2021, 56(5):500 - 509.
- [21] LI Y, YANG T, LI J, et al. Inhibition of multiple myeloma cell proliferation by ginsenoside Rg3 via reduction in the secretion of IGF - 1 [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3):2222 - 2230.
- [22] ZHENG J, CHEN YY, ZHENG ZH, et al. *In Vitro* Investigation of the Cytotoxic Activity of Emodin 35 Derivative on Multiple Myeloma Cell Lines [J]. *Evid - Based Compl Alt*, 2021, 2021:6682787.
- [23] ZHU F, JIANG D, ZHANG M, et al. 2, 4 - Dihydroxy - 3' - methoxy - 4' - ethoxychalcone suppresses cell proliferation and induces apoptosis of multiple myeloma via the PI3K / AKT / mTOR signaling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 641 - 648.
- [24] 胡桂芳,董珂,陆静峰,等. 青蒿琥酯联合亚砷酸通过 PI3K / AKT 信号通路对多发性骨髓瘤细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(6):1819 - 1824.
- [25] CHANG XG, JI O, YAO H, et al. Effects of Oridonin on Proliferation Apoptosis of Human Multiple Myeloma Cells H929 *in Vitro* [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019, 27(2):458 - 463.
- [26] GU C, YIN Z, NIE H, et al. Identification of berberine as a novel drug for the treatment of multiple myeloma via targeting UHRF1 [J]. *BMC Biol*, 2020, 18(1):33.
- [27] NAKAZATO T, SAGAWA M, KIZAKI M. Triptolide induces apoptotic cell death of multiple myeloma cells via transcriptional repression of Mcl - 1 [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4): 1131 - 1138.
- [28] JIANG H, TU H, JIN Y, et al. Therapeutic Effect of a Traditional Chinese Medicine Compound Mixture Compound Kushen Injection in Treating Multiple Myeloma [J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):31 - 32.
- [29] 黄珊,江劲波. 身痛逐瘀汤合涤痰汤联合化疗治疗痰瘀痹阻型多发性骨髓瘤临床观察 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(2):117 - 119.
- [30] 魏巍,王微,雷宇. 毒结清口服液干预骨髓瘤骨病患者血清骨硬化蛋白的临床观察 [J]. *湖北中医杂志*, 2022, 44(1):8 - 11.
- [31] 闫薛. 毒结清口服液联合 VAD 方案治疗骨髓瘤骨病的效果研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(66):152 - 153.
- [32] 程纬民,曾清,陈逸恒,等. 毒结清口服液联合化疗治疗多发性骨髓瘤骨病临床研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(5):33 - 35.
- [33] 陈鹏,丘和明,宋爽,等. 补肾活血法辅助化疗治疗多发性骨髓瘤骨病 16 例疗效观察 [J]. *新中医*, 2006, 38(8): 24 - 25.
- [34] 胡永珍,李达. 益肾活血饮配合亚砷酸治疗多发性骨髓瘤骨病的观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(8):1331 - 1333.
- [35] 戴嫩. 从脾肾论治多发性骨髓瘤骨痛 [J]. *中医学报*, 2013, 28(1):16 - 17.
- [36] 陈亚勇,黄智莉,戴嫩. 中医辨证论治配合化疗治疗多发性骨髓瘤骨痛 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 29(1): 26 - 28.
- [37] BERNSTEIN ZS, KIM EB, RAJE N. Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications [J]. *Cells*, 2022, 11(15):2308.

(收稿日期:2023 - 02 - 17;修回日期:2023 - 03 - 27)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿！ 欢迎订阅！

邮发代号:78 - 130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统