

# 药对“蛇床子—补骨脂”与乳腺癌骨转移裸鼠 体重变化与骨代谢的量效关系研究

程旭锋<sup>1,2</sup> 刘 胜<sup>1\*</sup> 杨顺芳<sup>3</sup> 刘 琦<sup>4</sup>

(1. 上海中医药大学附属龙华医院乳腺外科, 上海市宛平南路 723 号, 200032; 2. 河南中医学院  
第一附属医院乳腺外科; 3. 上海交通大学附属胸科医院核医学科; 4. 河南中医学院科研处)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30772811); 河南省教育厅自然科学

研究计划项目(2010B360005); 郑州市金水区科技攻关项目(20093542)

\* 通讯作者: yige823@yahoo.com.cn, (021)64389551

**[摘要]** 目的 从调节破骨细胞分化的主要途径护骨素(OPG)/细胞核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)/细胞核因子 $\kappa$ B受体活化因子(RANK)系统研究蛇床子—补骨脂温肾药对抑制乳腺癌骨转移的作用机制。方法 将42只乳腺癌骨转移裸鼠随机分为模型组、唑来磷酸组、蛇床子组、补骨脂组、2:2配比组、1:3配比组、3:1配比组, 每组6只; 另备正常裸鼠6只作为正常组。分别给予相应的药液灌胃, 唑来磷酸组皮下注射, 正常组给予生理盐水灌胃, 持续6周。观察裸鼠的体重、骨转移灶病理和OPG、RANKL mRNA表达水平变化。结果 3:1配比组和2:2配比组体重下降率明显低于其他配比组, 而2:2配比组低于3:1配比组; 不同比例配伍组的骨抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)(+)细胞数差异均有统计学意义, 2:2配比组优于1:3配比组( $P<0.05$ ); 不同配比的蛇床子—补骨脂可不同程度地上调OPG基因表达, 下调RANKL基因表达, 从基因方面调节OPG/RANKL的分泌比例, 其中2:2配比组的疗效优于其他配比组。结论 不同配比的蛇床子—补骨脂均具有一定的抑制乳腺癌骨转移作用, 其中2:2配比组疗效最突出, 其作用机制可能是调节了OPG/RANKL基因分泌比例。

**[关键词]** 乳腺癌; 骨转移; OPG/RANKL/RANK系统; 温肾药对; 蛇床子; 补骨脂

**Dose-effect Relationship of Chinese Medicines Cnidium Fruit - Psoralea Fruit in Pairs on the Body Weight and Bone Metabolism of Mammary Cancer Bone Metastasis in Nude Mice**

CHENG Xufeng<sup>1,2</sup>, LIU Sheng<sup>1</sup>, YANG Shunfang<sup>3</sup>, LIU Qi<sup>4</sup>

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 200032; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine; 3. Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University; 4. Henan University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT Objective** To study the mechanism of inhibiting mammary cancer bone metastasis of the warming kidney medicines Shechuangzi (*Fructus Cnidii*) - Buguzhi (*Fructus Psoraleae*) from the OPG/RANKL/RANK system of regulating osteoclast differentiation. **Methods** The 42 successfully made nude mice models with mammary cancer bone metastasis were randomized into model group, zoledronic acid group, Cnidium group, Psoralea group, 2:2 ratio group, 1:3 ratio group, and 3:1 ratio group, with 6 in each. The other 6 normal nude mice were taken as a normal group. They were given the corresponding liquid medicine by gavage respectively, but the zoledronic acid group was given intraperitoneal injection, and the normal group was given normal saline by gavage, for 6 weeks. The changes of body weight, pathological manifestations of bone metastases focus, and expression of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand mRNA of nude mice were observed. **Results** The weight loss rate of the 3:1 group and 2:2 groups were significantly lower than other compatible groups, and that of the 2:2 group was lower than of the 3:1 group. The amount of bone TRACP(+) cells of different compatible groups was all statistically different, and the 2:2 group was superior to other compatible groups. The different compatibility of Shechuangzi (*Fructus Cnidii*) and Buguzhi (*Fructus Psoraleae*) could up-regulate the OPG expression to different degrees and down-regulate the RANKL expression, thus it was regulating the OPG/RANKL secretion ratio from the gene level. The effect of 2:2 group was better than other compatible groups in result. **Conclusion** All different compatibilities of Shechuangzi (*Fructus Cnidii*) and Buguzhi (*Fructus Psoraleae*) have inhibition effect on mammary cancer bone metastasis, while the effect of 2:2 group is the most superior. Its possible mechanism is probably related with the regulation of OPG/RANKL secretion ratio.

**Key Words** mammary cancer; bone metastases; OPG/RANKL/RANK system; warming-kidney medicines in pairs; Shechuangzi (*Fructus Cnidii*); Buguzhi (*Fructus Psoraleae*)

研究表明,约 70% 的乳腺癌患者在自然病程中发生骨转移<sup>[1]</sup>,可致骨质疏松、高血钙症、脊髓压迫和病理性骨折等并发症,严重影响患者的生存质量。补骨脂和蛇床子是临床常用的温肾药对,其在抗乳腺癌复发转移方面效果确切<sup>[2-3]</sup>。本研究以护骨素(OPG)/细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)/细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子(RANK)信号传导系统为研究对象,对不同比例蛇床子、补骨脂抑制乳腺癌骨转移裸鼠模型进行观察,探讨该药对治疗乳腺癌骨转移的作用机理与最佳配比。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

SPF 级裸鼠(BALB/c-nu-nu) 80 只,雌性,6~8 周龄,体重 18~22g,实验动物许可证号:SCXK(沪)2008-0016,由上海西普尔—必凯实验动物有限公司提供。

### 1.2 细胞株

人乳腺癌骨转移细胞株 MDA-MB-231BO 由美国德克萨斯州立大学医学系内分泌所 Toshiyuki Yoneda 博士惠赠。培养基为高糖型 DMEM(葡萄糖 4.5g/L,10% 胎牛血清,NaHCO<sub>3</sub> 3.7g/L,1% L-谷氨酰胺以及 10<sup>5</sup> U/L 青霉素—链霉素双抗液),培养条件为 37℃、5% CO<sub>2</sub>,湿度为 95%。

### 1.3 药物

煎液 A 为蛇床子 400g;煎液 B 为补骨脂 400g;煎液 C 为蛇床子 200g+补骨脂 200g;煎液 D 为蛇床子 100g+补骨脂 300g;煎液 E 为蛇床子 300g+补骨脂 100g。以上中药煎液均由上海龙华医院制剂室煎煮、浓缩,各得到水煎液 62.5ml。注射用唑来磷酸(粉针,4mg/支),江苏正大天晴药业股份有限公司生产,批号 0809122。

### 1.4 仪器与试剂

Forma Series CO<sub>2</sub> 培养箱,美国 Thermo 公司;组织包埋机、组织切片机、冰冻恒温切片机,德国 Leica;MIQAS 医学图像定量分析系统,上海达为科生物科技有限公司;BH2 生物显微镜,日本 Olympus 公司;SBE6003 电泳仪,上海申能博彩生物有限公司;FR-980 生物电泳图像分析系统,上海复日科技有限公司;FTC-2000 型荧光定量基因扩增仪,上海枫岭生物技术有限公司。Trizol 试剂,Invitrogen 公司;RT-PCR 试剂盒,TaKaRa 公司;Taq 酶,华美生物工程公司;SYBR Green Supermix Bio-Rad 公司。

### 1.5 模型制备

应用左心室注射 MDA-MB-231BO 细胞法<sup>[4]</sup>进行造模(活细胞悬液浓度为  $0.8 \times 10^7$ /ml)。造模时小鼠死亡 12 只。

### 1.6 动物分组及给药

选取造模成功后的裸鼠 42 只,采用 Excell“随机数发生器”将其随机分为模型组、唑来磷酸组、蛇床子组、补骨脂组、蛇床子—补骨脂(2:2)配比组(2:2 配比组)、蛇床子—补骨脂(1:3)配比组(1:3 配比组)、蛇床子—补骨脂(3:1)配比组(3:1 配比组),每组 6 只;另备正常裸鼠 6 只作为正常组。

各组裸鼠于造模成功后第 4 天开始给予中药煎液灌胃。蛇床子组:灌胃煎液 A 0.4ml/只,每周 2 次;补骨脂组、2:2 配比组、1:3 配比组、3:1 配比组分别给予煎液 B、C、D、E 灌胃,0.4ml/只,每周 3 次,持续 6 周。以上给药量为人鼠等效剂量的 5 倍。模型组在造模后第 4 天开始灌胃生理盐水 0.4ml/只,每周 3 次,持续 6 周;唑来磷酸组在造模后第 4 天开始皮下注射唑来磷酸,0.2mg/kg,每周 3 次,持续 6 周<sup>[5]</sup>;正常组给予等量生理盐水灌胃,0.4ml/只,每周 3 次,持续 6 周。

### 1.7 体重变化

造模 1 周后每天称重 1 次,计算造模后第 28 天的裸鼠体重下降率。计算公式:体重下降率=(术前体重—术后第 28 天体重)/术前体重 $\times 100\%$ 。

### 1.8 病理观察

取各组裸鼠骨组织转移灶进行病理切片,HE 染色观察骨转移程度,抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)染色观察破骨细胞的形态和数量。TRAP 是破骨细胞的特征性酶,是破骨细胞活性的良好标志物,TRAP 染色下破骨细胞呈棕黄色,即 TRAP(+) <sup>[6]</sup>;每组切片在 20 倍镜下随机选取 8 个视野,用 MIQAS 医学图像定量分析系统采集图像,对视野中的 TRAP(+) 细胞计数。

### 1.9 骨转移组织 OPG mRNA、RANKL mRNA 的相对含量及其比值检测

以 Trizol 法提取总 RNA,按试剂盒说明进行 cDNA 合成和 PCR 扩增,采用 SYBR Green I 嵌合荧光法进行检测:根据不同引物的不同退火温度进行 PCR 反应。GAPDH 引物序列 Sense: 5'-GGTCGGAGTCAACGGATTG-3', Anti-sense: 5'-ACATGACTTCCAAGCTGGCCGT-3'; OPG 引物序列 Sense: 5'-TTCTAGTGCATGGA-3', Anti-

sense: 5'-TTGGGAAAGTGGGATGT-3'; RANKL 引物序列 Sense: 5'-TCCCTCCTTTCATCAGGT-TAT-3', Anti-sense: 5'-TCCCTCCTTTCATCAG-GTTAT-3'。条件如下: 95℃ 5s, 60℃ 35s, 扩增 40 个循环, 每组重复检测 8 次。引物序列由上海博彩公司合成。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法对正常组骨组织和手术各组骨转移灶中的 OPG mRNA 和 RANKL mRNA 进行相对定量<sup>[7]</sup>。

## 1.10 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两组间比较采用独立样本的  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 各组裸鼠骨转移程度比较

表 1 示, 模型组裸鼠骨转移灶个数为 12, 其他各组转移灶个数有不同程度的减少; 模型组裸鼠骨转移率为 100%, 其他各组骨转移率有不同程度的减小。结果说明, 不同配伍比例的蛇床子-补骨脂药对和唑来磷酸均可减轻乳腺癌的骨转移程度; 2:2 蛇床子-补骨脂药对抑制乳腺癌细胞骨转移最佳, 与唑来磷酸疗效接近。

表 1 各组裸鼠骨转移程度、体重下降率比较

| 组别      | 鼠数 | 转移灶数<br>(个) | 转移率<br>(%) | 体重下降率<br>(%, $\bar{x}\pm s$ ) |
|---------|----|-------------|------------|-------------------------------|
| 模型组     | 6  | 12          | 100        | 16.42 $\pm$ 1.82              |
| 唑来磷酸组   | 6  | 3           | 33.3       | 13.73 $\pm$ 1.46              |
| 蛇床子组    | 6  | 6           | 50.0       | 13.51 $\pm$ 2.16              |
| 3:1 配比组 | 6  | 5           | 66.7       | 12.43 $\pm$ 2.81*             |
| 2:2 配比组 | 6  | 2           | 33.3       | 11.69 $\pm$ 4.04*             |
| 1:3 配比组 | 6  | 7           | 66.7       | 14.93 $\pm$ 3.90              |
| 补骨脂组    | 6  | 6           | 66.7       | 15.32 $\pm$ 2.20 $\Delta$     |

注: 与模型组比较, \* $P<0.05$ ; 与 2:2 配比组比较,  $\Delta P<0.05$

### 2.2 各组裸鼠体重下降率比较

表 1 示, 与模型组比较, 3:1 配比组、2:2 配比组体重下降率均显著减小, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 2:2 配比组较补骨脂组体重下降率显著减小( $P<0.05$ ), 其余各组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。提示在减轻体重下降方面, 3:1、2:2 是蛇床子-补骨脂疗效较好的配伍比例。

### 2.3 各组裸鼠骨转移灶 TRAP 染色病理结果比较

表 2 示, 与正常组比较, 模型组、唑来磷酸组、蛇床子组、3:1 配比组、2:2 配比组、1:3 配比组、补骨脂组 TRAP(+) 细胞数量均明显增多( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 与模型组比较, 唑来磷酸组、蛇床子组、3:1 配比组、2:2 配比组、1:3 配比组、补骨脂

组 TRAP(+) 细胞数量均明显减少( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 与唑来磷酸组比较, 蛇床子组、1:3 配比组、补骨脂组 TRAP(+) 细胞数量均明显增多( $P<0.05$ ); 与 2:2 配比组比较, 1:3 配比组和补骨脂组 TRAP(+) 细胞数量均明显增多( $P<0.05$ )。

表 2 各组裸鼠骨转移灶 TRAP(+) 细胞数比较(个/HP,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别      | 鼠数 | TRAP(+) 细胞数                                         |
|---------|----|-----------------------------------------------------|
| 正常组     | 6  | 3.00 $\pm$ 2.56                                     |
| 模型组     | 6  | 45.88 $\pm$ 12.46**                                 |
| 唑来磷酸组   | 6  | 10.25 $\pm$ 3.69** $\Delta\Delta$                   |
| 蛇床子组    | 6  | 19.75 $\pm$ 4.77** $\Delta\Delta\Delta$             |
| 3:1 配比组 | 6  | 15.88 $\pm$ 3.83** $\Delta\Delta$                   |
| 2:2 配比组 | 6  | 12.63 $\pm$ 3.02** $\Delta\Delta$                   |
| 1:3 配比组 | 6  | 17.38 $\pm$ 1.30** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$ |
| 补骨脂组    | 6  | 21.86 $\pm$ 5.76** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$ |

注: 与正常组比较, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较,  $\Delta P<0.05$ ,  $\Delta\Delta P<0.01$ ; 与唑来磷酸组比较,  $\Delta P<0.05$ ; 与 2:2 配比组比较,  $\Delta P<0.05$

### 2.4 模型组与正常组裸鼠 OPG mRNA、RANKL mRNA 相对表达含量及其比值比较

与正常组(100)比较, 模型组 OPG mRNA 相对表达量(27.85 $\pm$ 3.52)、OPG mRNA/RANKL mRNA 值(0.27 $\pm$ 0.023)显著减少( $P<0.01$ ), 而 RANKL mRNA 的相对表达量(395.88 $\pm$ 15.66)显著增加( $P<0.01$ )。说明造模后肿瘤细胞可在一定程度上下调 OPG 基因的表达, 上调 RANKL 基因的表达, OPG/RANKL 值较正常组显著降低, 打破 OPG 和 RANKL 的相对平衡, 造成骨组织出现溶骨性损伤。

### 2.5 各组裸鼠 OPG mRNA、RANKL mRNA 相对表达含量及其比值比较

表 3 示, 与模型组比较, 唑来磷酸组、蛇床子组、1:3 配比组、2:2 配比组、3:1 配比组、补骨脂组 OPG mRNA 相对表达含量显著上调, RANKL mRNA 相对表达含量及二者比值显著降低( $P<0.01$ ); 与唑来磷酸组比较, 蛇床子组、1:3 配比组、2:2 配比组、3:1 配比组、补骨脂组 OPG mRNA 相对表达含量显著下调, RANKL mRNA 相对表达含量及二者比值显著增加( $P<0.01$ ); 与蛇床子组比较, 1:3 配比组、2:2 配比组、3:1 配比组 OPG mRNA 相对表达含量显著上调, RANKL mRNA 相对表达含量及其二者比值显著降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 与 3:1 配比组比较, 补骨脂组 OPG mRNA

表 3 各组裸鼠 OPG mRNA、RANKL mRNA 相对表达含量及其比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | 鼠数 | OPG mRNA              | RANKL mRNA          | OPG mRNA/RANKL mRNA |
|---------|----|-----------------------|---------------------|---------------------|
| 模型组     | 6  | 100                   | 100                 | 100                 |
| 唑来磷酸组   | 6  | 264.63±26.24*         | 41.46±3.91*         | 6.43±0.87*          |
| 蛇床子组    | 6  | 158.95±26.17*△        | 72.87±2.98*△        | 2.17±0.28*△         |
| 3:1 配比组 | 6  | 187.66±23.99*△▲       | 56.89±2.79*△▲▲      | 3.30±0.37*△▲▲       |
| 2:2 配比组 | 6  | 200.63±23.20*△▲▲      | 47.76±4.61*△▲▲○○    | 4.25±0.66*△▲▲○○     |
| 1:3 配比组 | 6  | 184.69±23.30*△▲       | 57.73±3.76*△▲▲●●    | 3.22±0.51*△▲▲●●     |
| 补骨脂组    | 6  | 154.14±22.41*△▲▲○○●●□ | 67.36±3.54*△▲▲○○●●□ | 2.29±0.28*△▲▲○○●●□  |

注:与模型组比较,\* $P<0.01$ ;与唑来磷酸组比较,△ $P<0.01$ ;与蛇床子组比较,▲ $P<0.05$ ,▲▲ $P<0.01$ ;与 3:1 配比组比较,○ $P<0.05$ ,○○ $P<0.01$ ;与 2:2 配比组比较,● $P<0.05$ ,●● $P<0.01$ ;与 1:3 配比组比较,□ $P<0.01$

的相对表达量降低( $P<0.01$ ),2:2 配比组 RANKL mRNA 的相对表达量显著降低,补骨脂组 RANKL mRNA 的相对表达量显著升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),2:2 配比组 OPG mRNA/RANKL mRNA 值显著升高、补骨脂组 OPG mRNA/RANKL mRNA 值显著降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );与 2:2 配比组比较,补骨脂组 OPG mRNA 相对表达量显著降低( $P<0.01$ ),1:3 配比组和补骨脂组 RANKL mRNA 的相对表达量显著升高( $P<0.01$ ),1:3 配比组和补骨脂组 OPG mRNA/RANKL mRNA 值均显著降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );与 1:3 配比组比较,补骨脂组 OPG mRNA 相对表达量及二者比值显著降低( $P<0.01$ ),RANKL mRNA 的相对表达量显著升高( $P<0.01$ )。

3 讨论

OPG、RANKL 是调节破骨细胞和骨吸收的重要因素,OPG/RANKL/RANK 系统在乳腺癌骨转移骨吸收和重建中起关键作用<sup>[8]</sup>。OPG 是 RANKL 假受体,是肿瘤坏死因子家族中的一员,可以抑制体内及体外破骨细胞的分化,抑制成熟破骨细胞的活性和骨质重吸收,诱导成熟破骨细胞的凋亡等生物学功能<sup>[9]</sup>;RANKL 是肿瘤坏死因子家族中的一员,可由成骨细胞、骨基质细胞和激活的 T 细胞表达和释放,能直接启动破骨细胞前体细胞或破骨细胞细胞内信号传导过程,最终导致破骨细胞分化,维持破骨细胞活性<sup>[10]</sup>;RANK 主要在单核巨噬系统的细胞中表达。破骨细胞表面的 RANK 是 RANKL 刺激破骨细胞分化,成熟的唯一靶受体<sup>[11]</sup>。OPG 是一种“圈套”受体,可与 RANKL 竞争性结合 RANK,而阻断 RANKL/RANK 间的相互作用,抑制破骨细胞前体的分化、存活与融合,抑制成熟破骨细胞活化及骨吸收活性,导致破骨细胞凋亡,从而起到抑制破骨细胞分化,减少骨吸收的作

用<sup>[12]</sup>。所以骨代谢主要由 OPG/RANKL 的比值来调节<sup>[13]</sup>,乳腺癌骨转移与 OPG/RANKL/RANK 系统关系密切。

乳腺癌骨转移属中医“骨瘤”、“骨蚀”、“骨痹”等范畴。在中医理论中,“肾主骨”的论述居于核心地位<sup>[14]</sup>,《医经精义》“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所合也。”故乳腺癌骨转移的发生与中医的“肾”关系密切,骨转移的发生应当是“骨之正气不足”;正气不足则阳气推动失职、运化乏力,使肾藏精不能生髓,髓不能养骨;《素问·逆调论》“肾不生则髓不能满,故寒甚至骨也,”指出邪实在于阴寒凝滞,痰毒瘀结。因此,乳腺癌骨转移的基本病机当为肾阳虚而阴寒内犯。治疗当以温肾为基本大法。蛇床子—补骨脂是以温肾为治则的代表药对,是本课题组临床医师治疗乳腺癌骨转移的常用药物。

本研究结果提示,乳腺癌骨转移为破骨细胞主导的溶骨性损伤,不同配比的蛇床子—补骨脂均可不同程度地减轻乳腺癌骨转移程度,均可抑制骨转移组织中破骨细胞的分化和活性,从而抑制骨吸收,其中蛇床子—补骨脂配伍后疗效高于其单用,而 2:2 配比的蛇床子—补骨脂的疗效优于其他配比;2:2、3:1 配比的蛇床子—补骨脂均可改善乳腺癌骨转移裸鼠体重下降情况,而 2:2 配比的蛇床子—补骨脂改善体重下降率优于 3:1 配比;不同配比的蛇床子—补骨脂可不同程度地抑制乳腺癌骨转移,均不同程度地上调 OPG mRNA 表达,下调 RANKL mRNA 表达,从基因方面调节 OPG/RANKL 的分泌比例,抑制破骨细胞的活性,减轻溶骨性损伤,以 2:2 配比疗效最好。而蛇床子—补骨脂药对是否对骨吸收过程中骨基质固有生长因子的释放环节有影响,其是否可以通过影响成骨细胞的活性而修复溶骨性损伤等问题,尚需进一步研究。

多经之交会的部位,刺之可疏通气机、醒脑宁神,是调神之要穴。印堂、神庭配用可健脑宁神、调神醒脑,调整原发性抑郁症之情志障碍。内关穴为手厥阴心包经的络穴,又是八脉交会穴,通阴维脉,针之可宽胸理气、宁心安神。三阴交为足太阴、足厥阴、足少阴三经之交会穴,具有滋阴健脾、补肝益肾、调和营血的作用,对原发性抑郁症的失眠有良好的治疗作用。太冲为足厥阴肝经的腧穴,“所注为输”,太冲穴为肝经气血流注的部位,针刺能起到调整肝经气血、疏肝解郁的目的。合谷配合太冲,为四关穴,取之可醒脑镇心安神。神门为手少阴心经的络穴、原穴,针刺可以起到补益心气、安神的作用。足三里是胃之合穴,健脾和胃,为气血生化之源,防止肝病传脾。四神聪为经外奇穴,取之可安神定惊聪脑。

对 261 篇针灸治疗原发性抑郁症的文献的常见证型及取穴规律进行计量学处理,结果显示,心脾两虚证、肝气郁结证、气郁化火证、阴虚火旺证及肝郁脾虚证这 5 个证型为原发性抑郁症的常见证型。在治疗上,除了取主穴外,常选用背俞穴和原穴。背俞穴主要治疗对应脏腑经络相联系的组织器官疾患,如心脾两虚证取心俞和脾俞,肝气郁结证取肝俞等。原穴主要治疗相关脏腑的疾病,如肝气郁结证取肝

经原穴太冲,阴虚火旺证取肾经原穴太溪、肝经原穴太冲、心经原穴神门等。

261 篇文献中报道常见次要症状穴位选择的仅有 46 篇,占文献总数的 17.6%,文献较少。其中睡眠障碍、心悸、心慌、食欲不振、健忘及注意力不集中为常见次要症状。其选穴规律多与病变脏腑相关,或选募穴,如心悸、心慌取心包募穴膻中,食欲不振取胃腑募穴中脘;或本经取穴,如食欲不振选胃经的足三里,健忘选心经的神门;或取背俞穴,如食欲不振选脾俞、胃俞。此外偶见经验穴取穴,如睡眠障碍选安眠穴等。

综上,针灸医家治疗原发性抑郁症多根据发病涉及的脏腑进行选穴组方。其中:主穴以督脉为主,常选用百会、印堂和神庭;辨证选穴以背俞穴、原穴为主;随症选穴或取募穴,或本经取穴,或取背俞穴。参考文献

- [1]唐启盛. 抑郁症中西医基础与临床[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:2.  
[2]沈雪勇. 经络腧穴学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2009:83,157,198,207.

(收稿日期:2011-07-19;修回日期:2011-10-15)

[编辑:崔京艳]

(上接第 2131 页)

#### 参考文献

- [1] Akhtari M, Mensuri J, Newman KA, et al. Biology of breast cancer bone metastasis[J]. Cancer Biol Ther, 2008,7(1):3-9.  
[2]刘胜,薛晓红,杨新伟,等. 乳宁方药物血清对人乳腺癌细胞基因表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(5): 490-494.  
[3]李琼,刘胜,杨顺芳. 补骨脂与蛇床子抑制乳腺癌骨转移的体内实验[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(1): 53-58.  
[4]Arguello F, Baggs RB, Frantz CN. A murine model of experimental metastasis to bone and bone marrow [J]. Cancer Res,1988,48(23):6876-6881.  
[5]Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, et al. Efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid alone and combined with anti-cancer agents against small cell lung cancer cell lines [J]. Lung Cancer,2005,47(1):31-39.  
[6]Hiraga T, Myoui A, Choi ME, et al. Stimulation of cyclooxygenase-2 expression by bone-derived transforming growth factor-beta enhances bone metastases in breast cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(4): 2067-2073.  
[7]刘正霞,徐阳,徐进梅,等. 不同引物及数据分析方法对定量 PCR 结果的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2009,29(8):1112-1117.

- [8]傅正. OPG RANKL 和 RANK 在肿瘤骨转移中的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(22): 1316-1318.  
[9]Wlodarski KH, Kochanowska I, Pieńkowski M, et al. Influence of osteoprotegerin (OPG) on experimentally induced ectopic bone[J]. Folia Biol(Krakow), 2004, 52(3-4): 205-209.  
[10]Kitazawa S, Kitazawa R. RANK ligand is a prerequisite for cancer-associated osteolytic lesions[J]. J Pathol, 2002, 198(2): 228-236.  
[11]Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function[J]. Nat Rev Genet, 2003, 4(8): 638-649.  
[12]Tang DZ, Hou W, Zhou Q, et al. Osteostimulates osteoblast differentiation and bone formation by activation of  $\beta$ -catenin-BMP signaling[J]. J Bone Miner Res, 2010,25(6):1234-1245.  
[13]Ohshiba T, Miyaura C, Inada M, et al. Role of RANKL-induced osteoclast formation and MMP-dependent matrix degradation in bone-destruction by breast cancer metastasis[J]. Br J Cancer, 2003, 88(8): 1318-1326.  
[14]张登本. “肾主骨”理论的发生及其意义[J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(3): 5-11.

(收稿日期:2011-03-23;修回日期:2011-09-16)

[编辑:行之]