

帕米膦酸二钠联合复方苦参注射液治疗恶性肿瘤骨转移所致疼痛的疗效观察

王双伟¹, 司玉玲²

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津市第四中心医院 肿瘤血液科, 天津 300140

摘要: **目的** 评价帕米膦酸二钠联合复方苦参注射液治疗恶性肿瘤骨转移所致疼痛的疗效。**方法** 汇总观察天津市第四中心医院肿瘤血液科自2010年10月—2013年10月恶性肿瘤骨转移病人104例,按所使用治疗方法分为治疗组和对照组,对照组单独采用注射用帕米膦酸二钠,第1天60 mg,第2天30 mg,分别加入生理盐水500 mL中缓慢静滴4 h以上,28 d为1个疗程;治疗组在对照组的基础上,第1~14天加用复方苦参注射液20 mL加入生理盐水250 mL静脉滴注。两组均治疗2个疗程。治疗结束后,比较两组患者的疼痛缓解情况、临床疗效、生活质量改善情况、血清碱性磷酸酶(ALP)水平。**结果** 疼痛缓解有效率治疗组为78.43%,对照组为60.38%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);生活质量改善有效率治疗组为68.63%,对照组为49.06%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组ALP均明显下降,治疗组较对照组下降程度更加显著,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在临床治疗恶性肿瘤骨转移中,帕米膦酸二钠联合复方苦参注射液可以减轻患者骨痛,改善患者生存质量,值得尽早应用。

关键词: 帕米膦酸二钠; 复方苦参注射液; 恶性肿瘤; 骨转移; 疼痛

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)04-0397-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.017

Observation of pamidronate disodium combined with Compound Kushen Injection in treatment of pain caused by osseous metastasis of therioma

WANG Shuang-wei¹, SI Yu-ling²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Department of Tumor Hematology, Tianjin 4th Central Hospital, Tianjin 300140, China

Abstract: **Objective** To assess the effect about pamidronate disodium combined with Compound Kushen Injection in the treatment of the pain caused by osseous metastasis of therioma. **Methods** Cases (104) diagnosed osseous metastasis of therioma during October 2010 to October 2013 in Tianjin 4th Central Hospital were collected and divided into treatment group and control group on the methods of treatment. The treatment group used Pamidronate Disodium for injection (first day 60 mg and second day 30 mg were added 500 mL saline respectively, kept iv drip slowly 4 h at least, one treatment course was 28 d) combined with adding 20 mL Compound Kushen Injection +500 mL saline at days 1—14. The control group used Pamidronate Disodium for injection only. After the two courses of treatment (56 d), pain relief, clinical efficacy, quality of life, and the levels of ALP were compared between the two groups. **Results** The total effective rates in the treatment and the control groups were 78.43% and 60.38%, and there were the significant differences between the two groups ($P<0.05$). The qualities of life efficacy in the treatment and control groups were 68.63% and 49.06%, and there were significant differences between the two groups ($P<0.05$). ALP levels in two groups obviously decreased after the treatment, and they were dramatically reduced in the treatment group, there was a significant difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** There is a marked therapeutic effect of pamidronate disodium combined with Compound Kushen Injection in the treatment of the pain caused by osseous metastasis of therioma, which can improve the life quality of patients and should be applied as soon as possible.

Key words: pamidronate disodium; Compound Kushen Injection; therioma; osseous metastasis; pain

收稿日期: 2014-04-02

基金项目: 天津市卫生局科基金项目(2010KZ22)

作者简介: 王双伟,男,研究方向为中医内科。Tel: 15522377041 E-mail: wangshuangweitj@163.com

骨骼是恶性肿瘤最常见的转移部位之一,骨转移是原发于其他器官的肿瘤细胞经血液、淋巴等途径播散到骨骼部位并生长的继发性肿瘤。随着科学技术以及医学的发展,对于原发肿瘤的治疗有了很大进步,延长了患者的生存时间,但相关统计显示 2/3 恶性肿瘤患者晚期发生骨转移。骨转移的临床表现以疼痛最为常见,也是最早出现、最痛苦的症状,因此针对恶性肿瘤骨转移所致疼痛的治疗对患者的生活质量具有重要意义^[1]。

双膦酸盐类药物具有高度的骨亲和力,能优先被转运至骨破坏部位。破骨细胞在选择性吸收双膦酸盐后,其活性被抑制,使骨的溶解破坏减少;同时减少前列腺素、乳酸等致痛介质的合成释放;并诱导破骨细胞凋亡,抑制骨吸收。此外,还可进一步影响前列腺素、肿瘤坏死因子、白细胞介素等对脑干周围痛觉感受器的作用而减轻痛觉。

复方苦参注射液以苦参为君药,主要组成为苦参、白土苓、山慈菇、五灵脂等,具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛的功效。现代医学研究证实苦参含苦参碱、氧化苦参碱、脱氢苦参碱等多种成分,不仅对肿瘤细胞有直接杀伤作用,还可以诱导其分化和凋亡;同时对正常细胞不产生影响,并有良好的镇痛的作用^[2]。本文研究帕米膦酸二钠联合复方苦参注射液治疗恶性肿瘤骨转移所致疼痛的临床疗效。

1 一般资料

1.1 临床资料

选取天津市第四中心医院肿瘤血液科自 2010 年 10 月—2013 年 10 月 115 例住院病人,所有病例原发恶性肿瘤均经病理或组织学证实,骨转移均经 ECT/MRI 检查确诊,签署治疗知情同意书。排除标准:(1) 甲状旁腺疾病、骨质疏松症患者;(2) 肝肾功能和血钙异常患者;(3) 多次住院且曾接受过两种治疗方法治疗的患者,只选择第一次治疗统计,不重复统计。剔除标准:治疗开始 2 月内死亡或中途停止治疗的患者。根据入选标准、排除标准和剔除标准共剩余 104 例患者。

1.2 药物

注射用帕米膦酸二钠由深圳信立泰药业股份有限公司生产,规格 15 mg/支,产品批号 100802、110303;复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 100518、101005。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按治疗方法分为治疗组和对照组。治

疗组 51 例,其中男 33 例,女 18 例,年龄 33~90 岁,平均年龄 (65.12 ± 12.28) 岁;对照组 53 例,其中男 33 例,女 20 例,年龄 28~90 岁,平均年龄 (63.45 ± 12.59) 岁。骨转移部位以肋骨及脊柱居多,其中对照组肋骨 26 例、脊柱 34 例、盆骨髌骨 6 例、肩胛骨 2 例、肱骨 2 例、股骨 1 例、颅骨 1 例;治疗组肋骨 27 例、脊柱 38 例、盆骨髌骨 5 例、肱骨 3 例,两组患者在年龄、性别组成、骨转移等一般情况差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均保持原有止痛药为基础,分别加用相应治疗。对照组患者单独采用注射用帕米膦酸二钠第 1 天 60 mg,第 2 天 30 mg,分别加入生理盐水 500 mL 中缓慢静滴 4 h 以上,28 d 为 1 个疗程;治疗组在对照组的基础上,第 1~14 天加用复方苦参注射液 20 mL 加入生理盐水 250 mL 静脉滴注。两组均治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标和疗效判定

疼痛参照主诉分级法(VRS)^[3]分级,0 级:无痛;I 级:轻度疼痛,但可忍受,能正常生活及睡眠;II 级:中度疼痛,不能忍受,影响睡眠,需要用止痛剂;III 级:重度疼痛,疼痛剧烈,严重影响睡眠,必须依靠止痛剂。

疼痛疗效标准:治疗两个疗程后根据 WHO 疼痛分级法(VAS)^[3]即划线法评定疗效。显效:用药后疼痛缓解 2 个级别以上,且停用原止痛药;有效:用药后疼痛缓解 1 个级别以上,且止痛药剂量或种类减半;稳定:用药后疼痛无缓解,亦无加重,止痛药剂量或种类不变;无效:用药后疼痛无缓解,止痛药剂量增加或增加种类。

生活质量按卡氏行为状态评分标准(KPS)评分^[3],观察治疗 2 个疗程后两组患者生活质量的改善状况。显效:提高 20 分者;有效:提高 10 分者;稳定:评分无变化;无效:下降 10 分者。

有效率=(显效+有效)/总例数

采用溶骨性指标血清碱性磷酸酶(ALP)作为骨生化指标参考,治疗前及治疗 2 个疗程后分别常规抽血检测。

1.5 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无肌肉酸痛、发热、恶心、呕吐等不良反应。

1.6 统计学方法

用 SPSS 11.5 统计软件包进行统计学处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组疼痛疗效结果

治疗后, 治疗组患者显效 15 例, 有效 25 例, 有效率 78.43%; 对照组患者显效 10 例, 有效 22 例, 有效率 60.38%。两组有效率比较, 治疗组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组治疗后疼痛疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy for pain between two groups after treatment

组别	例数/例	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例	有效率/%
对照	53	10	22	19	2	60.38
治疗	51	15	25	8	3	78.43 [*]

与对照组比较: $^*P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group

2.2 两组生活质量疗效结果

治疗后, 治疗组患者显效 9 例, 有效 26 例, 稳定 13 例, 有效率 68.63%; 对照组患者显效 6 例, 有效 20 例, 稳定 25 例, 有效率 49.06%。两组有效率比较, 治疗组高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗后生活质量疗效比较

Table 2 Comparison on efficacy for quality of life between two groups after treatment

组别	例数/例	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例	有效率/%
对照	53	6	20	25	2	49.06
治疗	51	9	26	13	3	68.63 [*]

与对照组比较: $^*P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group

2.3 两组治疗前后 ALP 变化比较

两组患者 ALP 水平治疗后均比治疗前有所下降, 且治疗前后差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组较对照组下降程度更加显著, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后 ALP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ALP levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗前/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	治疗后/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	53	189.67 $\pm$ 93.99	127.10 $\pm$ 49.09 [*]
治疗	51	190.11 $\pm$ 94.03	112.24 $\pm$ 40.74 ^{*▲}

与同组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组比较: $^{\Delta}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\Delta}P < 0.05$ vs control group

2.4 不良反应

治疗组肌肉酸痛 2 例, 其中 1 例伴纳差; 对照组发热 2 例, 体温最高达 39.1 $^{\circ}\text{C}$, 另有 1 例恶心、呕吐等, 经对症处理后症状均消失。

3 讨论

恶性肿瘤骨转移所致的疼痛与转移灶大小、骨破坏的病理组织形态以及原发肿瘤的种类、位置无关^[4]。具体致痛机制是 (1) 肿瘤细胞浸润神经、神

经根或转移灶使脊髓受压或受损, 而导致疼痛发生; (2) 骨破坏 (大多数为溶骨性破坏) 本身也会引起疼痛, 肿瘤细胞分泌的物质使破骨细胞的活性被激活, 导致局部骨骼因骨吸收增强而变得脆弱, 发生细小骨折, 从而加重了疼痛; (3) 介导骨破坏的某些因子也可通过作用于脑干周围的痛觉感受器而产生痛觉。在恶性肿瘤骨转移的治疗上有以下共识: 疼痛需要立即治疗, 而目标是缓解疼痛, 提高生活质量; 预防或延缓骨相关事件的发生; 控制转移灶的进展, 延长生存期; 姑息治疗, 但要突出个体化^[5]。

本次观察统计病例骨转移部位、发生骨转移病种与大多数报道相符。结肠癌本属厌骨性癌, 很少发生骨转移, 但本次观察有 9 例结肠癌发生骨转移, 值得思考。

双膦酸盐是内生性焦磷酸盐的同分子异构体。第一代以氯膦酸二钠为代表; 第二代代表药物为帕米膦酸、阿仑膦酸钠; 第三代代表药物为唑来膦酸、伊班膦酸。近年国外有关帕米膦酸盐与安慰剂对照的 4 项研究显示^[6], 使用帕米膦酸盐可以使患者第一次骨相关事件的发生时间显著延后, 发生率明显降低, 骨破坏恶化时间推迟。Coleman 等^[7]针对绝经前可手术 I-III 期乳腺癌的研究证实帕米膦酸盐

能显著降低骨转移的发生率。但帕米膦酸盐并不能使骨破坏恢复正常,也不能减少晚期恶性肿瘤患者其他脏器的转移发生率^[8]。据李英华等^[9]报道,唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠在缓解疼痛方面疗效相似。因此,从我国目前经济水平考虑,帕米膦酸盐成为治疗骨转移的首选。

中医学认为恶性肿瘤主要是由于正气虚损、阴阳失调、脏腑失衡,致使气滞血瘀、痰凝毒聚蕴郁所致^[10],病理因素临床常表现为热、毒、痰、瘀等,故主要治疗原则为清热解毒、散结止痛。复方苦参注射液以苦参为君药,主要成分为苦参、白土苓、山慈菇、五灵脂等,具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛的功效。其减轻疼痛的机制方面可能与其具有清热解毒、燥湿祛邪之效有关,可以针对恶性肿瘤的病理机制。改善患者生存质量,预防和减轻化疗的不良反应,并能提高肿瘤患者的免疫机能,使其耐受性提高;缩小肿瘤体积,缓解其对神经浸润和对周围组织挤压,因而减轻了疼痛。

在治疗恶性肿瘤骨转移所致疼痛时,帕米膦酸二钠联合复方苦参注射液宜在辨证指导下及早应用,中西医结合,以减轻患者的骨痛,改善其生存质量。

参考文献

[1] 王 昆. 骨转移癌痛机制和治疗 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(12): 706-710.

- [2] 费新雄, 蒋中君, 王刚胜, 等. 复方苦参注射液配合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察 [J]. 天津医药, 2012, 40(12): 1256-1258.
- [3] 贾英杰, 吴咸中. 中西医临床肿瘤学 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009.
- [4] 车 波. 骨转移癌治疗现状及进展分析 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(20): 240-241.
- [5] Barnes E A, Parliament M, Henson J, *et al.* Palliative radiotherapy for patients with bone metastases [J]. *Radiother Oncol*, 2003, 67: 221-223.
- [6] Van den Wyngaert T, Huizing M T, Fossion E, *et al.* Bisphosphonates in oncology: arising stars or fallen heroes [J]. *Oncologist*, 2009, 14(2): 181-191.
- [7] Coleman R E. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(11): 1909-1915.
- [8] Hatoum H T, Lin S J, Smith M R, *et al.* Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database [J]. *Cancer* 2008, 113(6): 1438-1445.
- [9] 李英华, 王 彦, 李 曼. 唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠治疗非小细胞肺癌骨转移的疗效和安全性比较 [J]. 医学与哲学, 2012, 33(3): 23-25.
- [10] 陆新岸. 复方苦参注射液联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌 30 例 [J]. 河北中医, 2010, 32(10): 1542-1543.