

唑来膦酸联合化疗对非小细胞肺癌骨转移临床疗效及炎症因子水平的影响

陈 滔, 谭兴春*

重庆市开州区人民医院 骨科, 重庆 405400

摘要: **目的** 探讨唑来膦酸联合化疗对非小细胞肺癌(NSCLC)骨转移临床疗效及炎症因子水平的影响。**方法** 研究时间为2015年6月—2017年8月,采用回顾性研究方法,选择在重庆市开州区人民医院诊治的NSCLC骨转移患者102例,根据治疗方法的不同分为观察组52例与对照组50例,对照组给予含铂类方案化疗,观察组在对照组治疗的基础上给予唑来膦酸治疗,两组都治疗观察4周。观察比较两组的临床疗效、骨痛评分、炎症因子及不良反应情况。**结果** 观察组的总有效率为84.6%,显著高于对照组的52.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组与对照组的骨痛评分都显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的评分也显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组也显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗期间的不良反应分别为发热、寒颤、骨髓抑制、胃肠道反应,两组对比差异无统计学意义。**结论** 唑来膦酸联合化疗在NSCLC骨转移中的应用能提高临床疗效与缓解疼痛,且不会增加不良反应的发生,其作用机制与降低炎症因子表达水平有关。

关键词: 唑来膦酸;化疗;非小细胞肺癌;骨转移;炎症因子

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)06-1198-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.028

Effects of zoledronic acid combined with chemotherapy on clinical efficacy and inflammatory factors in non-small cell lung cancer with bone metastases

CHEN Tao, TAN Xingchun

Orthopedics Department, Kaizhou District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 405400, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of zoledronic acid combined with chemotherapy on the clinical efficacy and inflammatory factors in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with bone metastases. **Methods** From June 2015 to August 2017, 102 patients of NSCLC bone metastases were selected in our hospital and were divided into the 52 patients in the observation group and the 50 patients in the control group according to the different treatment methods. The control group were given the platinum group therapy, the observation group were treated with zoledronic acid on the basis of the control group, and the two groups were treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group were 84.6%, which were significantly higher than that in the control group (72%) ($P<0.05$). After treatment, the bone pain scores in the observation group and the control group were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the score in the observation group were also significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The serum TNF- α content in the two groups after treatment were significantly lower than that before treatment ($P<0.05$), the observation group were significantly lower than that of control group ($P<0.05$). The adverse reactions in the two groups during treatment were more with fever, chills, bone marrow suppression and gastrointestinal reactions, there were no significant difference compared between the two groups. **Conclusion** The application of zoledronic acid combined with chemotherapy in NSCLC bone metastasis can improve the clinical efficacy and relieve pain, and does not increase the occurrence of adverse reactions. The mechanism of its action is related to the reduction of the expression of inflammatory factors. **Key words:** zoledronic acid; chemotherapy; non-small cell lung cancer; bone metastasis; inflammatory factors.

收稿日期: 2018-11-20

第一作者: 陈滔(1986—),男,重庆开州人,本科,住院医师,研究方向为骨肿瘤外科治疗。Tel: 15922735949 E-mail: chentao1805@sina.com

*通信作者: 谭兴春(1975—),男,重庆开州人,本科,主治医师,研究方向为创伤骨科。Tel: 13996511078 E-mail: tanxingchun1975@sina.com

肺癌一直是我国最常见、最主要的恶性肿瘤之一,且近年来呈上升趋势。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为肺癌的主要类型,占85%以上^[1-2]。由于NSCLC的早期症状不明显,很多患者就诊时已处于晚期,多伴有骨转移,导致5年生存率不足10%^[3-4]。骨骼系统是NSCLC最常见的转移部位,可使患者发生脊髓压迫、病理性骨折、顽固性剧烈骨痛、骨痛等症状,对患者健康及生活质量造成严重威胁^[5]。NSCLC骨转移的机制尚未完全清晰,肺癌细胞可转移到骨释放可溶介质,激活骨细胞,从而促进肿瘤细胞生长^[6]。骨转移是NSCLC晚期,已无法根治,治疗目的以缓解症状、改善生活质量为主^[7]。含铂类化疗方案治疗NSCLC骨转移虽然可取得一定的效果,但是对患者疼痛的效果一直不佳^[8]。双磷酸盐类药物是目前常规的治疗骨转移药物,能够特异性地抑制破骨细胞活性,减少骨吸收^[9]。其中唑来膦酸可抑制肿瘤细胞的增殖和活力,可协同其他治疗药物发挥抗肿瘤作用,抑制肿瘤细胞的黏附和基质侵入,促进肿瘤

细胞的凋亡^[10]。炎症因子有调节肿瘤细胞增殖和新生血管生成的作用,也可促进NSCLC进展^[11]。本研究具体探讨了唑来膦酸联合化疗对NSCLC骨转移临床疗效及炎症因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究时间为2015年6月—2017年8月,采用回顾性总结研究方法,选择在重庆市开州区人民医院诊治的NSCLC骨转移患者102例,纳入标准:细胞学和(或)组织病理学确诊的转移性无手术指征的NSCLC患者;经影像学确诊为NSCLC骨转移患者;患者签署了知情同意书;既往没有接受过化疗及双磷酸盐类药物治疗等;预计生存期6个月以上;年龄大于18岁,性别不限。排除标准:有心、肝、肾等脏器功能严重受损者;妊娠与哺乳期妇女;精神疾病患者;治疗期间死亡患者;未接受随访及随访资料不全患者。根据治疗方法的不同分为观察组52例与对照组50例,两组患者的性别、年龄、组织学类型、病程、体质量指数等对比无显著差异。见表1。

表1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	组织学类型/例		病程/年	体质量指数/(kg·m ⁻²)
		男	女		鳞癌	腺癌		
对照	50	30/20		53.19±3.88	26	24	1.55±0.33	22.48±3.46
观察	52	32/20		53.33±2.43	28	24	1.21±0.42	22.18±2.88

1.2 治疗方法

对照组给予含铂类方案治疗,多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20020543,规格1.5 mL: 60 mg,生产批号:15040112、16102106、17031012)75 mg/m²+0.9%生理盐水250 mL静滴1 h,第1天;注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H20023461,规格10 mg/支,生产批号:1150371DB、4160216DB、3170126DB)20 mg/m²+0.9%生理盐水250 mL静滴,1~5 d。休息2 d后开始下一周期治疗,共治疗观察4个周期。

观察组在对照组治疗的基础上给予唑来膦酸治疗,注射用唑来膦酸(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20041953,规格4 mg,生产批号:15101717、16022125、17012312)4 mg+100 mL 0.9%氯化钠注射液稀释后静脉滴注15~30 min,每4周给药1次。其他用药同对照组。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 显效:目标病灶体积减少≥50%,

骨转移灶面积减少2/3以上;有效:目标病灶体积减少≥30%,骨转移灶面积减少在1/3~2/3;无效:无达到上述标准甚或恶化。

总有效率=(显效+有效)/组内例数

1.3.2 骨痛评分 在治疗前后采用骨痛疼痛数字评分法(NRS)评分测定患者的疼痛状况。

1.3.3 炎症因子检测 治疗前后抽取患者的肘静脉血4 mL左右,EDTA抗凝后在2 h内2 000 r/min离心15 min,取上层血清,采用ELISA法测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量。

1.3.4 不良反应 记录两组患者在治疗期间出现的发热、寒颤、骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应情况。

1.4 统计方法

选择SPSS22.00软件对本研究所有数据进行分析与处理,计量数据与计数数据分别采用 $\bar{x} \pm s$ 与%表示,对比方法主要为 t 检验与 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组的总有效率为84.6%，显著高于对照组的52.0%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	20	6	24	52.0
观察	52	32	12	8	84.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 骨痛评分对比

治疗后观察组与对照组的骨痛评分都显著低于治疗前，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；观察组的评分也显著低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 TNF- α 含量对比

治疗后两组的血清TNF- α 含量显著低于治疗前，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；观察组也显著低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组治疗前后骨痛评分对比

Table 3 Comparison on bone pain scores before and after treatment between two groups

组别	n/例	骨痛评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	6.91 \pm 2.15	2.54 \pm 1.23*
观察	52	6.93 \pm 2.05	1.43 \pm 0.81**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组治疗前后TNF- α 水平比较

Table 4 Comparison on TNF- α levels before and after treatment between two groups

组别	n/例	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	50	15.02 \pm 2.48	8.18 \pm 2.84*
观察	52	15.32 \pm 3.18	3.10 \pm 1.75**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应情况对比

两组治疗期间的不良反应分别为发热、寒颤、骨髓抑制、胃肠道反应，两组对比差异无统计学意义。见表5。

表5 两组治疗期间不良反应情况对比

Table 5 Comparison on adverse reactions during treatment between two groups

组别	n/例	发热/例	寒颤/例	骨髓抑制/例	胃肠道反应/例
对照	50	9	11	16	18
观察	52	10	10	13	14

3 讨论

骨转移是晚期NSCLC转移的高发部位，可导致骨质呈现溶骨性结构破坏，导致患者出现顽固性骨痛、病理学骨折、骨结构功能障碍等严重并发症，极大降低患者的生活质量^[12]。目前NSCLC骨转移的主要治疗方法包括化疗、双膦酸盐治疗、生物靶向治疗等^[13]。双膦酸盐能够特异性地减少骨吸收，抑制破骨细胞活性，是治疗多种肿瘤骨转移的基础用药，常在此基础上联合化疗更能提高治疗效果^[14-16]。本研究显示观察组的总有效率为84.6%，显著高于对照组的52.0%($P < 0.05$)。唑来膦酸系第3代含氮的杂环双膦酸盐药物，具有缓解率更高、持续时间更长、起效更快等特点。唑来膦酸可减少骨质吸收，也可作用于骨内转移的肿瘤病灶，抑制肿瘤生长和进展，最终减轻瘤负荷^[17-18]。

唑来膦酸除了本身具有直接和间接的抗肿瘤活性，而且与多种化疗药物具有协同的抗肿瘤作用。唑来膦酸能够抑制骨肉瘤细胞生长，减少骨质溶解与病骨中破骨细胞的数量，对转移灶也有抑制作用^[19-20]。本研究显示治疗后观察组与对照组的骨痛评分都显著低于治疗前($P < 0.05$)，观察组的评分也显著低于对照组($P < 0.05$)；两组治疗期间的不良反应分别为发热、寒颤、骨髓抑制、胃肠道反应，两组对比差异无统计学意义。从机制上分析，唑来膦酸不仅减弱了破骨前体细胞的活化、增殖及分化，也加速了破骨细胞的凋亡。临床研究表明唑来膦酸治疗乳腺癌骨转移患者的骨痛减轻率可在80%以上，其中约40.0%患者则可实现完全缓解，同时减少骨转移灶及提高生存期^[21]。

在肿瘤的发生及生长过程中，炎症扮演着重要的角色。TNF- α 在NSCLC癌组织中的表达显著高于癌旁肺组织，可发挥促进肿瘤的生长以及侵袭等

生物学作用。高浓度的TNF- α 可迅速作用于肿瘤细胞,抑制其增殖和分裂,引起肿瘤细胞的凋亡^[22]。TNF- α 可通过细胞反应氧的诱导作用而对细胞DNA进行损害,从而导致DNA突变。TNF- α 也通过激活肾素-血管紧张素系统(RAS)和Janus激酶/信号转导与转录激活子(The Janus kinase/signal transducer and activator of tranions, JAK/STAT)途径,活化核因子- κ B(NF- κ B),挥刺激血管内皮生长因子的产生的,从而促使恶性肿瘤的浸润、转移^[23]。本研究显示治疗后两组的血清TNF- α 含量显著低于治疗前($P<0.05$),观察组也显著低于对照组($P<0.05$)。有研究表明唑来膦酸可抑制疼痛传递炎性因子的合成,迅速有效改善骨痛感;作用成骨细胞使其产生可抑制破骨细胞更新抑制因子,有效抑制破骨细胞及骨质中存在的癌细胞的DNA合成,从而发挥潜在的抗肿瘤的效果^[24]。

综上所述,唑来膦酸联合化疗在NSCLC骨转移中的应用能提高临床疗效与缓解疼痛,且不会增加不良反应的发生,其作用机制与降低炎性因子表达水平有关。

参考文献

- [1] Sankar P S, Thilak S A, Nayak P, et al Osteonecrosis of the jaw among patients receiving antiresorptive medication: A 4-year retrospective study at a Tertiary Cancer Center, Kerala, India [J]. Contemp Clin Dent, 2018, 9(1): 35-40.
- [2] 魏 伟, 张 刚, 杨明州, 等. 唑来膦酸联合苦参碱治疗晚期前列腺癌骨转移的疗效 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(5): 646-648.
- [3] Andronis L, Goranitis I, Bayliss S, et al. Cost-effectiveness of treatments for the management of bone metastases: A systematic literature review [J]. Pharmacoeconomics, 2018, 36(3): 301-322.
- [4] 杨志新, 杨 磊, 钱阳晶. 唑来膦酸对骨质疏松患者骨痛、骨密度和血清骨代谢标志物的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(4): 85-88.
- [5] Koto K, Murata H, Sawai Y, et al. Cytotoxic effects of zoledronic acid-loaded hydroxyapatite and bone cement in malignant tumors [J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1648-1656.
- [6] 梁 坤, 戴儒奇. 89SrCl₂联合唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移的临床疗效与安全性观察 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2017, 36(1): 82-85.
- [7] Sbitti Y, Chahdi H, Slimani K, et al. Renal damage induced by pemetrexed causing drug discontinuation: a case report and review of the literature [J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 182.
- [8] Jamil M O, Jerome M S, Miley D, et al. A pilot study of zoledronic acid in the treatment of patients with advanced malignant pleural mesothelioma [J]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 12(8): 39-44.
- [9] 宋亚琪, 牛凤玲, 林 婷, 等. 唑来膦酸预防内分泌治疗所致绝经前乳腺癌患者骨丢失的作用 [J]. 海南医学, 2018, 29(1): 53-55.
- [10] Sunaga T, Shimamoto K, Nakamura S, et al. The association between fever and prognosis in lung cancer patients with bone metastases receiving zoledronic acid [J]. Chemotherapy, 2017, 62(6): 327-333.
- [11] Udagawa H, Niho S, Kirita K, et al. Impact of denosumab use on the survival of untreated non-squamous non-small cell lung cancer patients with bone metastases [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(6): 1075-1082.
- [12] 孟 佳, 王秋军, 范 鹰, 等. 双膦酸盐预治疗减少首次应用唑来膦酸不良反应的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 938-941.
- [13] Kalra S, Verma J, Atkinson B J, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and bone metastases in the targeted therapy era [J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(3): 363-370.
- [14] Qian Y, Bhowmik D, Kachru N, et al. Longitudinal patterns of bone-targeted agent use among patients with solid tumors and bone metastases in the United States [J]. Support Care Cancer, 2017, 25(6): 1845-1851.
- [15] 金国华, 赵胜春, 陈 欣, 等. 唑来膦酸对原发性骨质疏松症患者骨痛和骨密度的作用 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(11): 210-211.
- [16] Ko C H, Yue G G, Gao S, et al. Evaluation of the combined use of metronomic zoledronic acid and Coriolus versicolor in intratibial breast cancer mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 23(204): 77-85.
- [17] 曾少容, 凌钦杰, 曾维亮. 唑来膦酸联合放射治疗对非小细胞肺癌骨转移患者癌痛的疗效观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(2): 152-156.
- [18] Zysk A, DeNichilo M O, Panagopoulos V, et al. Adoptive transfer of *ex vivo* expanded V γ 9V δ 2 T cells in combination with zoledronic acid inhibits cancer growth and limits osteolysis in a murine model of osteolytic breast cancer [J]. Cancer Lett, 2017, 1(386): 141-150.
- [19] 赵 蕾, 王 立, 鲁梅花, 等. 唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的效果和安全性比较 [J]. 中国综合临床, 2017, 33(12): 1134-1137.
- [20] Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016) [J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(12): 1243-1253.
- [21] 沈追孟. 唑来膦酸对骨质疏松症的疗效及其对骨代谢指标的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 74-76.
- [22] Trémollières F A, Ceausu I, Depypere H, et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement [J]. Maturitas, 2017, 1(95): 65-71.
- [23] 何玉峰, 陈 进, 鲁光平, 等. 来曲唑联合唑来膦酸治疗ER/PR阳性的绝经后乳腺癌骨转移疗效分析 [J]. 山东医药, 2016, 56(35): 65-67.
- [24] Kenessey I, Kóí K, Horváth O, et al. KRAS-mutation status dependent effect of zoledronic acid in human non-small cell cancer preclinical models [J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 79503-79514.