

· 临床报道 ·

唑来膦酸静脉滴注联合华蟾素胶囊口服 治疗转移性骨肿瘤

朱丽英, 胡春艳, 孟苗, 田爱萍

(河南科技大学第二附属医院, 河南 洛阳 471000)

摘要 目的:探讨唑来膦酸静脉滴注联合华蟾素胶囊口服治疗转移性骨肿瘤的临床疗效及安全性。方法:2014 年 1 月至 2016 年 1 月,应用唑来膦酸静脉滴注联合华蟾素胶囊口服治疗转移性骨肿瘤患者 42 例,男 23 例、女 19 例;年龄 39~78 岁,中位数 57 岁。原发肿瘤为肺癌 18 例、乳腺癌 8 例、前列腺癌 4 例、肾癌 4 例、结肠癌 3 例、甲状腺癌 3 例、胃癌 1 例、食管癌 1 例。多发骨转移 29 例、单发骨转移 13 例。转移部位为脊柱 35 例、肋骨 18 例、骨盆 17 例、四肢骨 7 例。具体用药方法为唑来膦酸注射液 4 mg 加入生理盐水 100 mL,静脉滴注 1 h,每 4 周 1 次;华蟾素胶囊 500 mg 口服,每日 3 次。共治疗 12 周。分别于治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后及治疗 12 周后行 X 线、MRI 或骨扫描检查。治疗 12 周后,依据世界卫生组织实体瘤近期疗效评价标准中的骨转移评价标准对骨转移病灶进行评价。分别于治疗前和治疗 12 周后,采用数字分级法 (numerical rating scale, NRS) 对患者疼痛情况进行评价,并依据 Karnofsky 功能状态评分对患者生活质量进行评价。观察、记录治疗期间不良反应发生情况。**结果:**治疗期间肿瘤广泛进展、出现其他部位转移 4 例,改用其他方案行全身化疗。其余 38 例患者治疗 12 周后,骨转移病灶完全缓解 3 例、部分缓解 14 例、无变化 9 例、进展 12 例;疼痛 NRS 评分,治疗前 (6.09 ± 0.39) 分,治疗 12 周后 (1.74 ± 0.51) 分;生活质量 Karnofsky 评分,治疗前 (72.0 ± 4.3) 分,治疗 12 周后 (83.0 ± 3.2) 分,生活质量提高 18 例、稳定 12 例、下降 8 例。治疗期间出现发热 4 例、恶心呕吐 3 例、腹泻 4 例、肌肉酸痛 5 例,无低钙血症及血液毒性反应等其他严重不良反应发生。**结论:**唑来膦酸静脉滴注联合华蟾素胶囊口服治疗转移性骨肿瘤,可抑制或缩小骨转移病灶,减轻癌性疼痛,提高患者生活质量,且安全性较好。

关键词 骨肿瘤;肿瘤转移;肿瘤治疗方案;华蟾素;唑来膦酸

骨骼是恶性肿瘤的常见转移部位,转移性骨肿瘤常导致严重的骨骼病变,引发疼痛、病理性骨折、脊髓压迫等并发症,严重影响患者的生活质量,威胁患者生存。对于转移性骨肿瘤,治疗的首要目的是缓解疼痛、改善患者生活质量^[1]。目前,临床上治疗转移性骨肿瘤的药物主要以双膦酸盐类药物为主,但镇痛效果不佳。而以吗啡为代表的阿片类中枢性镇痛药虽然镇痛效果相对可靠,但呼吸抑制、恶心、呕吐等不良反应的发生率高,且具有成瘾性。如何在消除或稳定骨转移病灶的同时缓解疼痛、提高患者生活质量,是目前对于转移性骨肿瘤的治疗临床普遍关注的问题。华蟾素是中华大蟾蜍干皮加工制成的中药制剂,具有抗病毒、消炎止痛、调节免疫、抗肿瘤的作用^[2],在缓解肿瘤疼痛方面疗效显著^[3]。2014 年 1 月至 2016 年 1 月,笔者应用唑来膦酸注射液静脉滴注联合华蟾素胶囊口服治疗转移性骨肿瘤患者 42 例,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 42 例,均为在河南科技大学第二附属医院住院治疗的转移性骨肿瘤患者,男 23 例、

女 19 例;年龄 39~78 岁,中位数 57 岁。原发肿瘤:肺癌 18 例,乳腺癌 8 例,前列腺癌 4 例,肾癌 4 例,结肠癌 3 例,甲状腺癌 3 例,胃癌 1 例,食管癌 1 例。多发骨转移 29 例,单发骨转移 13 例。转移部位:脊柱 35 例,肋骨 18 例,骨盆 17 例,四肢骨 7 例。

1.2 纳入标准 ①经病理学检查确诊为恶性肿瘤,并经 X 线、CT、MRI 及骨扫描检查证实肿瘤骨转移;②曾行化疗、放疗或手术治疗,目前病情稳定或处于姑息治疗阶段,且近 1 个月未行化疗、放疗、手术等肿瘤相关治疗;③骨转移病灶有明显疼痛;④预计生存时间 > 6 个月。

1.3 排除标准 ①合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能衰竭者;②语言表达不清晰或无自主判断能力者;③有唑来膦酸或华蟾素过敏史者;④有精神疾病史者。

2 方法

2.1 治疗方法 唑来膦酸注射液 (正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20041346) 4 mg 加入生理盐水 100 mL,静脉滴注 1 h,4 周 1 次;华蟾素胶囊 (陕西东泰制药有限公司,国药准字 Z20050846)

500 mg口服,每日 3 次。共治疗 12 周。

2.2 疗效和安全性评价方法 分别于治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后及治疗 12 周后行 X 线、MRI 或骨扫描检查。治疗 12 周后,依据世界卫生组织实体瘤近期疗效评价标准中的骨转移评价标准^[4]34 对骨转移病灶进行评价:①完全缓解,原有病灶均钙化或消失,骨显像恢复正常,维持时间 >4 周;②部分缓解,溶骨性病灶部分缩小或钙化,成骨性病灶密度降低,维持时间 >4 周;③无变化,病灶较治疗前无明显变化,此状态维持时间 >8 周;④进展,原有病灶较治疗前明显变大或者出现新病灶。分别于治疗前和治疗 12 周后,采用数字分级法 (numerical rating scale, NRS)^[5] 对患者疼痛情况进行评价;并依据 Karnofsky 功能状态评分标准^[4]34-35 从能否正常活动、病情、生活自理程度等方面对患者生活质量进行评价,总分 100 分,治疗后评分较治疗前增加 ≥ 10 分为提高,较治疗前减少 ≥ 10 分为下降,增加或减少 < 10 分为稳定。观察、记录治疗期间发热、肌肉酸痛、恶心、呕吐、腹泻及低钙血症、血液学毒性等不良反应发生情况。

3 结果

治疗期间肿瘤广泛进展、出现其他部位转移 4 例,改用其他方案行全身化疗。其余 38 例患者治疗 12 周后,骨转移病灶完全缓解 3 例、部分缓解 14 例、无变化 9 例、进展 12 例;疼痛 NRS 评分治疗前 (6.09 ± 0.39) 分,治疗 12 周后 (1.74 ± 0.51) 分;生活质量 Karnofsky 评分,治疗前为 (72.00 ± 4.30) 分,治疗 12 周后为 (83.00 ± 3.20) 分,生活质量提高 18 例、稳定 12 例、下降 8 例。治疗期间出现发热 4 例、恶心呕吐 3 例、腹泻 4 例、肌肉酸痛 5 例,无低钙血症及血液毒性反应等其他严重不良反应发生。

4 讨论

转移性骨肿瘤是指原发于骨骼系统外的恶性肿瘤,通过血液循环或淋巴循环,转移到骨骼所产生的继发肿瘤,多见于乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、肾癌患者。约 30% ~ 70% 的晚期恶性肿瘤患者会发生骨转移,其中 50% ~ 70% 的骨转移患者须进行治疗以缓解各种临床症状^[6]。采用安全有效、创伤小的治疗手段减轻疼痛、提高生活质量是转移性骨肿瘤治疗须遵循的原则。在转移性骨肿瘤的临床治疗中,手术、放疗是针对局部病灶的治疗方法,有严格的适应证,不能长期或反复应用。药物治疗目前公认的能改善临床症状

并能长期应用的主要是双膦酸盐类药物。唑来膦酸等双膦酸盐药物治疗转移性骨肿瘤总有效率在 20.0% ~ 66.7%^[7-8]。唑来膦酸作为第 3 代双膦酸盐类药物,是目前治疗转移性骨肿瘤最常用的药物,可抑制破骨细胞的活性,降低非正常的血钙水平,减少肿瘤骨转移导致的骨相关不良事件,并具有抗肿瘤作用,且通过抑制破骨细胞活性,可间接减轻骨转移灶炎性反应,从而减轻骨疼痛^[9-10]。

中医药治疗转移性骨肿瘤具有低毒的优势,能减轻癌痛、改善患者生活质量、延长生存时间^[11-12]。华蟾素是临床广泛应用的抗肿瘤中药之一,其主要有效活性成分是蟾毒灵、脂蟾酥配基、华蟾素毒精,具有抗癌和镇痛的双重作用。华蟾素的抗癌作用机制是通过免疫调节抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡,诱导肿瘤细胞分化,抑制肿瘤血管形成^[13-14];其镇痛机制主要与外周阿片受体的介导有关^[15]。临床研究^[3,16-17]证实华蟾素对原发性肝癌、肺癌、食管癌和胃癌等具有较好疗效,亦可与化疗、放疗联合应用,起到增效、减毒的作用,可有效缓解癌性疼痛。

本组患者治疗结果表明,唑来膦酸静脉滴注联合华蟾素胶囊口服治疗转移性骨肿瘤,可抑制或缩小骨转移病灶,减轻癌性疼痛,提高患者生活质量,且安全性较好。

5 参考文献

- [1] 于世英. 恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗[M]. 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2012: 45-48.
- [2] 杨宏梅, 陈涛. 华蟾素在消化系统肿瘤治疗中应用的研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35(15): 2453-2455.
- [3] 左小东, 崔永安, 秦叔逵, 等. 华蟾素抗肿瘤作用的临床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3): 232-235.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- [5] 孔祥鸣, 朱均权, 龚黎燕. 癌痛规范化治疗与临床实践[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 201-213.
- [6] 张丽娜, 杨艳芳, 顾林, 等. 唑来膦酸在早期乳腺癌中的抗肿瘤研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(16): 1005-1007.
- [7] ODRI G, KIM PP, LAMOUREUX F, et al. Zoledronic acid inhibits pulmonary metastasis dissemination in a preclinical model of Ewing's sarcoma via inhibition of cell migration[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 1-9.
- [8] SONG ZB, ZHANG YP. Zoledronic acid treatment in advanced non-small cell lung cancer patients with bone metastases[J]. Medical Oncology, 2014, 31(4): 898.

(下转第 59 页)

(上接第 56 页)

- [9] 任群,余建和,吴祥. 帕米膦酸钠联合放疗治疗骨转移癌的疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2006,11(7):545-546.
- [10] 徐凯,胡彤宇,张国川,等. 唑来膦酸联合 ^{89}Sr 治疗恶性肿瘤晚期多发骨转移的疗效观察[J]. 实用癌症杂志,2017,32(3):496-498.
- [11] 李应宏,杨旭才,张宇杰,等. 身痛逐瘀汤联合盐酸羟考酮缓释片治疗骨转移癌痛 45 例[J]. 中医研究,2016,29(12):21-23.
- [12] 缪希莉,梅四清,张冬鑫. 鸦胆子油软胶囊对老年骨转移癌患者临床症状及生存质量的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(9):2164-2165.
- [13] 殷文瑾,柳光宇,狄根红,等. 华蟾素对人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 生物学特性的影响[J]. 肿瘤,2009,29(7):641-644.

- [14] QI F, LI A, ZHAO L, et al. Cinobufacini, an aqueous extract from *Bufo bufo gargarizans cantor*, induces apoptosis through a mitochondria-mediated pathway in human hepato-cellular carcinoma cells[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(3): 654-661.
- [15] 王宁军,芦殿荣,杨柳,等. 华蟾素缓解癌性疼痛作用机制的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(4): 590-592.
- [16] 陈彬. 华蟾素联合 GP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效和抗肿瘤机理[J]. 实用癌症杂志,2016,31(2):224-227.
- [17] 高立超,张中冕,李平,等. Topo II 蛋白表达对晚期胃癌患者化疗后华蟾素维持治疗生存期的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(17):3388-3389.

(2017-05-11 收稿 2017-06-20 修回)