

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.05.013

骨痛灵方联合西药治疗恶性肿瘤骨转移疼痛 34 例临床观察

鲁叶云^{*}, 徐振晔², 王中奇², 邓海滨², 吴 继², 王立芳²

(1. 上海市崇明县第二人民医院, 上海市崇明县堡镇向阳东路 66 号, 202157; 2. 上海中医药大学附属龙华医院)

摘要 目的 观察骨痛灵方联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床疗效。方法 将 67 例恶性肿瘤骨转移符合疼痛评定标准 II ~ III 级疼痛患者随机分为治疗组 34 例和对照组 33 例。基础治疗: 根据三阶梯止痛药选择方法给予两组骨转移疼痛患者止痛药治疗。对照组每 4 周静脉滴注唑来膦酸 1 次, 每次 4 mg 加入 0.9% 氯化钠 100 ml, 静脉滴注, 治疗组在对照组的基础上服用骨痛灵方, 每日 1 剂。两组疗程均为 8 周, 治疗前后记录患者疼痛评分 (VAS 评分) 和生活质量评分 (KPS 评分), 判定疗效。结果 两组治疗后 VAS 评分均明显下降 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组 VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 KPS 评分提高明显 ($P < 0.05$), 对照组治疗后 KPS 评分改善不明显 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组 KPS 评分较对照组显著提高 ($P < 0.05$)。治疗组疼痛有效率 (64.71%) 及生活质量有效率 (64.71%) 明显高于对照组 (36.36% 及 30.30%), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 骨痛灵方联合唑来膦酸与单纯使用唑来膦酸相比较, 镇痛效果明确, 能明显改善患者生存质量。

关键词 骨痛灵方; 恶性肿瘤; 骨转移; 疼痛; 生活质量; 唑来膦酸

骨转移是恶性肿瘤的晚期病变, 几乎可以发生于任何恶性肿瘤, 最常见于肺癌、乳腺癌、前列腺癌等^[1]。骨转移最主要出现的临床表现是疼痛, 临床治疗骨疼痛的方法包括镇痛药、双膦酸盐、放射治疗、手术治疗等, 然而这些方法都不能完全缓解骨疼痛, 控制骨转移病变, 常需要多种方法综合治疗^[2]。我们结合长期的临证实践, 总结出补肾养精、通络破瘀的骨痛灵方, 通过运用中药联合唑来膦酸治疗骨转移, 希望能够减轻疼痛、改善患者生存质量。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准符合国际抗癌联盟 (UICC)^[3] 的恶性肿瘤诊断标准。

中医辨证标准参照《中医治疗恶性肿瘤》^[4] 辨证为肾阳不足证, 表现为疼痛乏力, 腰膝酸软, 畏寒肢冷, 气短乏力, 舌淡苔白, 脉沉迟。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准, 并经影像学 (骨扫

描、CT、MRI、PET/CT、X 线) 证明有骨转移者; 2) 符合疼痛评定标准^[5] 的 II ~ III 级; 3) 已停放疗、化疗 1 个月以上 (包括核素治疗)。4) 能口服药物, 并无药物、食物过敏史者; 5) 年龄 > 18 岁, 依从性好; 6) 预期寿命 > 12 周。7) 患者均签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 高度怀疑骨转移, 但找不到原发癌灶者; 2) 有精神志病变, 不能正确判断疼痛程度者; 3) 正行放化疗或放化疗后时间少于 3 ~ 4 周者; 4) 有心、肝、肾等脏器功能异常者, 妊娠实验阳性者。

1.4 一般资料

收集上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 2013 年 4 月至 2014 年 4 月的 67 例住院患者, 采用随机数字表法分为治疗组 34 例和对照组 33 例。治疗组中男 15 例, 女 19 例; 年龄 45 ~ 78 岁, 平均 (61.79 ± 9.87) 岁; 病程 1 ~ 13 个月, 平均 (5.79 ± 3.24) 个月; 原发肿瘤: 肺癌 27 例, 乳腺癌 4 例, 肾癌 1 例, 子宫内膜癌 1 例, 结肠癌 1 例; 手术后 16 例, 未手术 18 例; 全身化疗 29 例,

基金项目: 上海交通大学医学院基金 (13XJ22021)

* 通讯作者: luyeyun1985@126.com, 13661672059

未化疗 5 例; 单个部位骨转移 15 例, 多处骨转移 19 例; 骨转移灶放疗后 15 例, 未放疗 19 例; II 级疼痛 15 例, III 级疼痛 19 例。对照组中男 14 例, 女 19 例; 年龄 52 ~ 80 岁, 平均 (65.30 ± 9.04) 岁; 病程 1 ~ 17 个月, 平均 (6.26 ± 4.27) 个月; 原发肿瘤: 肺癌 24 例, 乳腺癌 4 例, 子宫内膜癌 1 例, 肝癌 1 例, 胃癌 1 例, 前列腺癌 2 例; 术后 21 例, 未手术 12 例; 全身化疗 25 例, 未化疗 8 例; 单个部位骨转移 16 例, 多处骨转移 17 例; 骨转移灶放疗后 12 例, 未放疗 21 例; II 级疼痛 16 例, III 级疼痛 17 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗: 根据三阶梯止痛药选择方法^[8]给予两组骨转移疼痛患者止痛药治疗。II 度疼痛给予盐酸曲马多缓释片 (每片 100 mg, 北京萌蒂制药有限公司生产, 批号: H19980214) 每次 100 mg, 口服, 每 12 h 1 次; III 度疼痛给予硫酸吗啡缓释片 (每片 10 mg, 萌蒂中国制药有限公司, 批号: H10980263) 每次 10 mg, 每 12 h 1 次。

对照组: 加用注射用唑来膦酸 (山东新时代药业有限公司, 每支 4 mg, 批号: H20041979), 每次 4 mg 加入 0.9% 氯化钠 100 ml, 静脉滴注 (时间大于 15 min), 每 4 周 1 次。

治疗组: 在对照组基础上加服骨痛灵方, 组成: 骨碎补 15 g, 炙蜈蚣 2 g, 淫羊藿 15 g, 自然铜 9 g, 制川乌 9 g, 制草乌 9 g, 每日 1 剂, 由上海龙华医院药剂科提供。

两组疗程均为 8 周。

2.2 观察指标

治疗前后各记录 1 次两组患者的疼痛视觉模拟评分 (VAS 评分)^[9] 和生存质量 (KPS 评分)^[10]。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 VAS 疗效标准 参照《骨科疾病疗效评价标准》^[9] 有关标准。显效: VAS 评分下降 3 分; 有效: VAS 评分下降 2 分; 稳定: VAS 评分下降 1 分; 无效: VAS 评分无下降或上升。有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

2.3.2 生活质量疗效标准 根据《黄家驷外科学》^[10] 有关标准评定。显效: KPS 评分提高 ≥ 20 分; 有效: KPS 评分提高 10 ~ 19 分; 稳定: KPS 评分提高 1 ~ 9 分; 无效: KPS 评分无提高或下降。有

效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

2.4 安全性指标

治疗前后各查 1 次血常规, 肝、肾功能, 治疗期间记录药物不良反应。

2.5 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计软件进行, 其中计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料数据以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 VAS 评分比较

表 1 示, 两组治疗后 VAS 评分均明显下降 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组 VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后 KPS 评分比较

表 1 示, 治疗组治疗后 KPS 评分提高明显 ($P < 0.05$), 对照组治疗后 KPS 评分无明显变化 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组较对照组提高明显 ($P < 0.05$)。

表 1 两组恶性肿瘤骨转移疼痛患者治疗前后 VAS 评分和 KPS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	VAS 评分	KPS 评分
治疗组	治疗前	34	6.56 ± 1.02	64.71 ± 7.88
	治疗后	34	4.50 ± 0.99* Δ	72.06 ± 8.71* Δ
对照组	治疗前	33	6.64 ± 0.93	65.76 ± 7.92
	治疗后	33	5.42 ± 1.48*	66.52 ± 12.15

注: VAS 评分, 疼痛视觉模拟评分; KPS 评分, 生存质量评分; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.3 两组患者疼痛疗效比较

治疗组 34 例中显效 8 例, 有效 14 例, 稳定 10 例, 无效 2 例, 有效率 64.71%; 对照组 33 例中显效 4 例, 有效 8 例, 稳定 16 例, 无效 5 例, 有效率 36.36%。治疗组有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者生活质量疗效比较

治疗组 34 例中显效 5 例, 有效 17 例, 稳定 10 例, 无效 2 例, 有效率 64.71%; 对照组 33 例中显效 0, 有效 10 例, 稳定 17 例, 无效 6 例, 有效率 30.30%。治疗组有效率高于对照组 ($P < 0.01$)。

3.5 安全性评价

两组患者血常规, 肝、肾功能治疗前后均未见异常。治疗过程中, 治疗组出现恶心呕吐 2 例, 发热 1 例; 对照组出现恶心呕吐 1 例, 发热 2 例。两

组经对症处理, 症状均改善, 均能完成治疗。

4 讨论

恶性肿瘤骨转移属于中医“络病”范畴, 其病机是肾阳亏虚, 络脉痹阻, 本虚标实是本病的基本特点, 标实即血行迟滞, 津聚痰凝, 壅塞脉络; 本虚则是精气两虚, 肾精肾阳亏虚。骨痛灵方中骨碎补补肾强骨, 活血止痛, 骨碎补总黄酮对成骨细胞分化和增殖均有促进作用, 具有抑制破骨母细胞向多核破骨细胞转化的作用^[8]。蜈蚣, 辛、温、有毒, 《玉楸药解》曰“拨脓消肿”, 具有攻毒散结、通络止痛的功能^[9]。淫羊藿入肝肾二经, 具有补肾阳, 强筋骨的功效。现代药理研究表明, 淫羊藿具有诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖的作用, 淫羊藿提取物还可调节机体免疫功能^[10]。自然铜能够修复骨组织, 提高骨折组织钙、磷水平^[11]。草乌生药制剂、乌头碱、次乌头碱对用电刺激鼠尾法或热板法引起的疼痛反应, 均有镇痛作用^[12]。骨碎补、炙蜈蚣补肾健骨、活血止痛共为君药。淫羊藿补肾阳, 强筋骨, 助骨碎补温肾祛瘀, 强骨行痹; 自然铜散瘀止痛, 与淫羊藿为臣药, 四药并用, 补肾强骨, 祛瘀止痛, 使肾精充沛, 濡养骨骼, 化瘀止痛。诸药合用, 具有补肾祛瘀, 通络解毒止痛的功效。

疼痛是骨转移患者最常见的症状, 缓解骨疼痛, 提高生活质量是癌症骨转移治疗的首要目标。镇痛药是西医治疗骨转移疼痛的基础治疗, 但镇痛药仅仅起到止痛、改善症状的作用, 并不能治疗骨转移, 且副作用较多。唑来膦酸是新一代含氮双膦酸盐类药物, 与骨有高度的亲和力, 能被优先转运到骨, 沉积到骨表面的同时被破骨细胞摄取, 从而达到抑制破骨细胞的活性, 诱导破骨细胞凋亡的作用^[14-15]。唑来膦酸还可通过与骨结合阻止骨的再吸收^[16], 并可减少肿瘤释放的各种细胞因子^[17], 从而减轻疼痛, 并修复骨组织, 目前唑来膦酸已成为恶性肿瘤骨转移的常规用药。

本临床试验表明, 骨痛灵方联合唑来膦酸能够起到很好的镇痛效果, 体现了中医的整体观, 即在镇痛的同时, 注重补肾养精、调节气血、攻补兼施, 从而促进机体功能改善, 提高患者的生存质量。

参考文献

[1] 于世英. 恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗 [M]. 北京: 中

国协和医科大学出版社, 2012: 1-2.

- [2] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 6-7.
- [3] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2011: 36-39.
- [4] 徐振晔. 中医治疗恶性肿瘤 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 474.
- [5] 王昆. 临床癌症疼痛治疗学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 26-73, 124-134.
- [6] Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(9): 2625-2636.
- [7] 吴阶平, 裘法祖. 黄家驷外科学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 141.
- [8] 胡永成. 骨科疾病疗效评价标准 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 298.
- [9] 刘金文, 黄永明, 许少健, 等. 中药骨碎补对大鼠骨髓破骨细胞体外培养的影响 [J]. 中医研究, 2005, 18(7): 5-7.
- [10] 周永芹, 韩莉. 蜈蚣提取物对宫颈癌 Caski 细胞增殖的抑制效应 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(34): 6805-6807.
- [11] 陆婷婷, 赵国平. 浅谈温阳药淫羊藿治疗恶性肿瘤的药效学基础 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(1): 63-65.
- [12] 毛碧峰. 中药自然铜低频超声透入给药促进骨折愈合的实验研究 [J]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [13] 方堃. 次乌头碱对 H202 致大鼠心肌细胞凋亡的保护作用 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17(4): 315-316.
- [14] 彭晨, 王志强, 李琪佳, 等. 唑来膦酸对大鼠成骨细胞增殖、分化和护骨素/核因子 κ B 受体激动剂配体 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(22): 4241-4244.
- [15] Skerjanec A, Berenson J, Hsu C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function [J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(2): 154-162.
- [16] Body JJ, Lortholary A, Romieu G, et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients [J]. J Bone Miner Res, 1999, 14(9): 1557-1561.
- [17] Coleman R, Gnant M. New results from the use of bisphosphonates in cancer patients [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2009, 3(3): 213-218.

Clinical Observation on Pain Caused by Malignant Bone Metastasis Treated with *Gutongling Formula* and Western Medicine

LU Yeyun¹, XU Zhenye², WANG Zhongqi², DENG Haibin², WU Ji², WANG Lifang²

(1. Second People's Hospital of Chongming County, Shanghai, 202157; 2. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of *Gutongling Formula* combined with zoledronic acid on malignancy bone metastasis pain. **Methods** Totally of 67 selected patients of malignancy bone metastasis with a grade II or grade III pain according to WHO standards were randomly assigned to a control group of 33 cases and a treatment group of 34 cases. Basic treatment: analgesic treatment according to three step analgesic ladder was applied to both groups. The control group was treated with intravenous drip of zoledronic acid 4 mg into normal saline once every 4 weeks, while the treatment group was added with *Gutongling Formula* once dose per day. The treatment course was 8 weeks. Visual analogue scale (VAS) scores and karnofsky (KPS) scores were recorded before and after treatments to evaluate the effect. **Results** After treatment, the VAS of both groups had a significant reduction ($P < 0.05$), VAS of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The KPS scores of the treatment group were significantly improved after treatment ($P < 0.05$), while there was no obvious improvement in the control group ($P > 0.05$) and the difference of KPS scores of the treatment group was statistically significant as compared with that of the control group ($P < 0.05$). The effective rate of pain relieve and quality of life of the treatment group was 64.71% and 64.71% respectively, which was notably higher than 36.36% and 30.30% of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The combined treatment of *Gutongling Formula* and zoledronic acid had an obvious analgesic effect and can significantly improve the quality of life of patients comparing with zoledronic acid treatment alone.

Keywords *Gutongling Formula*; malignant tumor; bone metastasis; pain; quality of life; zoledronic acid

(收稿日期: 2014-08-22; 修回日期: 2014-09-12)

编辑: 叶 晨

东华原煎药机 打造行业领军品牌

东华原荣获国家火炬计划重点高新技术企业
十功能自动煎药机——入选2014年国家重点新产品计划



十功能煎药机 常压2+1两煎煎药包装一体机





东华原医疗

DONGHUAYUAN MEDICAL

东华原隆重推出煎药室智能控制系统 提高药效 规范管理



北京东华原医疗设备有限责任公司
网 址: www.donghuayuan.com

电话: 400-888-0258 800-810-0359