

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.21.013

骨痛灵方联合唑来膦酸治疗支气管肺癌骨转移伴中重度疼痛 37 例临床观察

罗琴琴¹, 徐振晔^{2*}, 薛莎¹

(1. 武汉市中西医结合医院, 湖北省武汉市硚口区中山大道 215 号, 430000; 2. 上海中医药大学附属龙华医院)

摘要 目的 探讨骨痛灵方联合唑来膦酸治疗支气管肺癌骨转移伴中重度疼痛临床疗效和可能作用机制。方法 将 73 例支气管肺癌骨转移伴中重度患者随机分为对照组 (36 例) 和治疗组 (37 例)。两组均给予止痛和中药基础方治疗, 对照组在基础治疗同时予以唑来膦酸静脉滴注, 每 4 周 1 次, 治疗组在对照组治疗的基础上在基础中药方中加入骨痛灵方口服, 每日 1 剂, 两组疗程均为 8 周。观察治疗前后两组患者数字疼痛评分 (NRS 评分), 并比较镇痛疗效; 检测治疗前后两组患者骨代谢指标 [血清钙 (Ca^{2+})、碱性磷酸酶 (ALP)、I 型胶原氨基端延长肽 (PINP) 和 β -I 型胶原羧基端肽 (β -CTX) 含量]; 通过直线回归分析 NRS 评分与骨代谢指标的相关性。结果 治疗组镇痛疗效总有效率 72.97%, 对照组为 44.44%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血清 ALP、PINP、 β -CTX 含量均较治疗前有所降低 ($P < 0.05$), 且与对照组比较降低更为明显 ($P < 0.05$); 血清 Ca^{2+} 两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相关性分析显示, 治疗组中血清 β -CTX 含量的降低与患者 NRS 评分的降低呈正相关 ($r = 0.187, P < 0.01$)。结论 骨痛灵方联合唑来膦酸是治疗支气管肺癌骨转移伴中重度疼痛的有效疗法, 其作用机制可能与抑制破骨细胞活性有关。

关键词 支气管肺癌; 骨转移; 疼痛; 骨痛灵方; 唑来膦酸; 破骨细胞

目前肺癌的发病率和死亡率居全球癌症首位, 在我国肺癌患者五年生存率仅 16%^[1], 远处转移是死亡的重要原因之一, 其中骨转移在肺癌的发生率高达 30% ~ 40%^[2-3]。骨癌痛是临床最常见的骨转移相关事件, 严重影响患者的生活质量, 甚至可缩短生存期。传统中医药在骨癌痛的综合治疗中发挥着独特的优势。骨痛灵方是我们治疗骨癌痛的经验方, 前期的临床研究提示骨痛灵方对肺癌骨转移患者具有较好的止痛疗效^[4-5]。为进一步分析其止痛的作用机制, 我们观察了骨痛灵方联合唑来膦酸对于肺癌骨转移患者血清骨代谢指标的影响, 为临床推广应用提供理论依据。

1 临床资料

1.1 诊断标准

支气管肺癌的诊断标准参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范 (第九分册)》^[6]: 细胞学诊断或组织学诊断, 确诊为原发性支气管肺癌。骨转移诊断

参照临床检验: 全身骨扫描, 或者 PET/CT、MRI、CT 等影像学确诊为骨转移^[7]。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 参考 NCCN (2010) 成人癌痛指南^[8], 采用数字疼痛评分法 (NRS)^[9] 评定为中、重度疼痛 (NRS ≥ 4 分); 3) 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 制订的简化活动状态评分^[10] ≤ 2 分; 4) 年龄 18 ~ 80 岁; 5) 预计生存期 > 12 周; 6) 患者同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 参与本研究之前 1 个月内曾接受放疗、化疗或神经阻断治疗者; 2) 伴有肿瘤相关的其他神经痛, 如肺癌手术后切口疼痛等; 3) 伴有严重的心、肝、肾功能不全者; 4) 伴有精神疾病, 不能正确判断疼痛程度者; 5) 伴有严重骨关节病、外周感觉神经病变、甲状腺功能亢进者; 6) 对双膦酸盐类药物过敏者, 或曾有药物滥用或成瘾史者。

1.4 一般资料

收集 2015 年 7 月 1 日至 2017 年 2 月 28 日上

* 通讯作者: xuzhenye1947@126.com, (021) 333324000

海龙华医院肿瘤科住院的 73 例支气管肺癌骨转移伴中重度疼痛的患者,采用随机数字表法分为治疗组 37 例和对照组 36 例。治疗组中男 15 例,女 22 例;年龄 44 ~ 80 岁,平均 (64.81 ± 8.00) 岁;肺癌分型^[1]:腺癌 26 例,鳞癌 4 例,腺鳞癌 2 例,小细胞癌 1 例,其他非小细胞癌 4 例;骨转移情况:脊柱转移 14 例,肋骨转移 16 例,骨盆转移 1 例,四肢骨转移 2 例,其他部位转移 4 例;曾放疗者 7 例,未放疗者 30 例;疼痛程度:重度疼痛者 14 例,中度疼痛者 23 例;运用基础止痛治疗 22 例;ECOG 评分:0 分者 2 例,1 分者 16 例,2 分者 19 例。对照组中男 15 例,女 21 例;年龄 41 ~ 80 岁,平均 (63.3 ± 8.95) 岁;肺癌分型:腺癌 28 例,鳞癌 3 例,腺鳞癌 2 例,小细胞癌 1 例,其他非小细胞癌 2 例;骨转移情况:脊柱转移 14 例,肋骨转移 14 例,骨盆转移 2 例,四肢骨转移 1 例,其他部位转移 5 例;曾放疗者 5 例,未放疗者 31 例;疼痛程度:重度疼痛者 12 例,中度疼痛者 24 例;运用基础止痛治疗 21 例;ECOG 评分:0 分者 3 例,1 分者 15 例,2 分者 18 例。两组患者一般情况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

两组患者基础治疗:1) 止痛治疗。根据三阶梯止痛原则^[2]给予基础止痛药:中度疼痛予以曲马多缓释片 (每片 100 mg,北京萌蒂制药有限公司,批号: H1980214),每次 100 mg,每 12 小时 1 次;重度疼痛予以硫酸吗啡缓释片 (每片 10 mg,萌蒂中国制药有限公司,批号: H10980263),每次 10 mg,每 12 小时 1 次。2) 中药治疗。所有患者均辨证^[3]后予以基础中药治疗:脾气亏虚者予以参苓白术散加解毒散结药 (处方:北沙参 15 g,茯苓 15 g,白术 12 g,砂仁 3 g,薏苡仁 30 g,白扁豆 15 g,石上柏 30 g,石见穿 30 g 等);气阴两虚者予以沙参麦冬汤加解毒散结药 (处方:北沙参 15 g,麦冬 15 g,玉竹 10 g,天花粉 15 g,白扁豆 10 g,甘草 6 g,石上柏 30 g,石见穿 30 g 等);精气两亏者予以肺岩宁方加解毒散结药 (处方:党参 15 g,白术 12 g,茯苓 15 g,黄芪 30 g,黄精 30 g,灵芝 15 g,淫羊藿 15 g,桃仁 9 g,石见穿 30 g,石上柏 30 g 等)。

对照组:在上述基础治疗的同时给予以注射用

唑来膦酸 (每支 4 mg,正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20041346) 4 mg,静脉滴注,每 4 周 1 次。

治疗组:在对照组治疗的基础上,在基础中药方中加入骨痛灵方共煎。骨痛灵方组成:骨碎补 15 g,蜈蚣 2 g,淫羊藿 15 g,制川乌 9 g,制草乌 9 g,锻自然铜 9 g,每日 1 剂,水煎口服每次 200 ml,每日 2 次,由上海龙华医院药剂科提供。

两组患者疗程均为 8 周。

2.2 观测指标及方法

2.2.1 NRS 评分 参照文献^[4]方法评价患者疼痛程度。患者疼痛的强弱程度用 0 ~ 10 的数字表示,0 为无痛,10 为最剧烈疼痛。轻度疼痛 (≤ 3 分):表示患者轻度疼痛,能忍受;中度疼痛 (4 ~ 6 分):表示患者疼痛影响睡眠,但尚能忍受;重度疼痛 (7 ~ 10 分) 表示患者疼痛难忍,食欲和睡眠受到影响。两组患者治疗前后各测定 1 次。

2.2.2 骨代谢指标 治疗前后采用全自动化学发光免疫分析仪 (美国贝克曼公司,DXI800 型) 进行定量测定骨代谢指标血清钙 (Ca^{2+})、碱性磷酸酶 (ALP)、I 型胶原氨基端延长肽 (PINP) 和 β -I 型胶原羧基端肽 (β -CTX) 的含量。

2.2.3 安全性指标 治疗前后检测两组患者的血常规、尿常规、肝功能和肾功能,并记录治疗期间患者的不良反应。

2.3 镇痛疗效标准

参照《临床肿瘤内科手册》^[4]中的疼痛疗效评价方法。显效:疼痛较前明显减轻,睡眠不受影响,且 NRS 下降 $\geq 50\%$;有效:疼痛较前减轻,仍感疼痛但可以忍受,且 NRS 下降 $\geq 20\%$ 但 $< 50\%$;稳定:疼痛较前稍有减轻,仍有明显疼痛,且 NRS 下降 $\geq 10\%$ 但 $< 20\%$;无效:疼痛与给药前无明显改变,且 NRS 无变化或下降 $< 10\%$ 。镇痛总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism 6 统计软件进行统计分析。计量资料若符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述,采用 t 检验;若不符合正态分布,采用中位数和四分位数 $M (Q1 \sim Q3)$ 进行描述,采用秩和检验。计数资料用频数 (构成比) 进行描述,单向有序资料比较运用秩和检验,无序资料运用 χ^2 检验。采用直线回归分析检测两变量间的关系。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 NRS 评分分布情况比较

表 1 示, 治疗前两组患者 NRS 评分分布情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 NRS 评分分布情况均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。且两组治疗后比较, 治疗组 NRS 评分分布情况较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。

表 1 两组支气管肺癌骨转移伴中重度疼痛患者治疗前后 NRS 评分分布情况比较 (例)

组别	时间	例数	2 分	3 分	4 分	5 分	6 分	7 分	8 分
治疗组	治疗前	37	0	0	2	9	12	9	5
	治疗后	37	1	6	13	11	5	1	0
对照组	治疗前	36	0	0	3	7	14	8	4
	治疗后	36	0	2	8	17	5	4	0

注: RNS, 数字疼痛评分

3.2 两组患者镇痛疗效比较

治疗组显效 5 例, 有效 22 例, 稳定 7 例, 无效 3 例, 总有效率 72.97%; 对照组显效 2 例, 有效 14 例, 稳定 12 例, 无效 8 例, 总有效率 44.44%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3.3 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

3.3.1 血清 PINP 和 β -CTx 含量比较 表 2 示, 两组治疗前血清 PINP 和 β -CTx 含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前后比较, 对照组 PINP 和 β -CTx 含量变化不明显 ($P > 0.05$), 治疗组 PINP 和 β -CTx 含量明显降低 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 PINP 和 β -CTx 含量明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3.2 血清 Ca^{2+} 和 ALP 含量比较 表 2 示, 两组治疗前血清 Ca^{2+} 和 ALP 含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前相比, 治疗后两组血清 Ca^{2+} 含量差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组 ALP 含量明显低于本组治疗前及对照组治疗后 ($P < 0.05$), 而对照组 ALP 含量治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

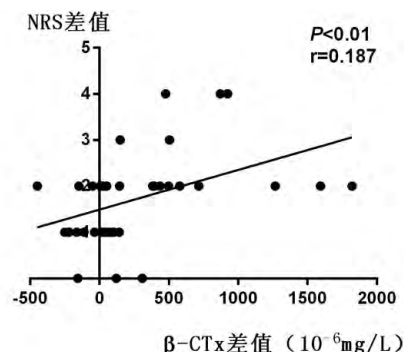
表 2 两组支气管肺癌骨转移伴中重度疼痛患者治疗前后血清 PINP、 β -CTx、ALP 和 Ca^{2+} 含量比较 (mg/L)

组别	时间	例数	PINP [M($Q_1 \sim Q_3$)]	β -CTx [$\times 10^{-6}$, M($Q_1 \sim Q_3$)]	ALP($\bar{x} \pm s$)	Ca^{2+} ($\bar{x} \pm s$)
治疗组	治疗前	37	44.8 (25.1 ~ 68.9)	273.7 (103.2 ~ 606.7)	156.46 $\pm$ 57.19	2.25 $\pm$ 0.11
	治疗后	37	30.1 (19.5 ~ 39.9) * Δ	107.6 (79.7 ~ 189.9) * Δ	62.43 $\pm$ 28.26 * Δ	2.31 $\pm$ 0.53
对照组	治疗前	36	43.6 (25.1 ~ 87.6)	260.5 (104.8 ~ 588.4)	155.00 $\pm$ 62.63	2.23 $\pm$ 0.14
	治疗后	36	49.3 (23.0 ~ 64.3)	204.3 (107.9 ~ 382.3)	127.56 $\pm$ 66.48	2.25 $\pm$ 0.13

注: PINP, I 型胶原氨基端延长肽; β -CTx, β -I 型胶原羧基端肽; ALP, 碱性磷酸酶; Ca^{2+} , 血清钙; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 骨代谢指标与 NRS 的关系

图 1 示, 治疗组中血清 β -CTx 的降低与患者 NRS 的降低正相关 ($P < 0.01$, $r = 0.187$), 而对照组无明显相关性 ($P > 0.05$)。血清 Ca^{2+} 、PINP、ALP 的含量变化与 NRS 的变化无明显相关性 (均 $P > 0.05$)。



注: NRS, 数字疼痛评分法; β -CTx, β -I 型胶原羧基端肽

图 1 治疗组血清 β -CTx 与 NRS 的关系

3.5 安全性观察

治疗期间对照组有 1 例患者因长期骨髓抑制出现难以纠正的贫血, 予以对症处理, 指标恢复正常。余患者未出现明显的血常规、尿常规、肝肾功能的异常。

4 讨论

骨癌痛可归属于中医学“骨疽”“骨瘤”“骨蚀”“骨痹”等范畴, 正如《清代外科证治全书》记载“贴骨瘤, 贴骨而生, 极疼痛”。骨癌痛的产生是机体本虚标实的综合结果, 不外乎“不通则痛”和“不荣则痛”。基于此基本理论, 结合临床实践, 我们认为“肾精亏虚, 骨失所养”是骨癌痛产生的重要因素, 主张补肾健骨, 活血通络治疗骨癌痛。骨通灵方中骨碎补配炙蜈蚣补肾活血通络止痛为君药。骨碎补活血止痛、强筋健骨; 炙蜈蚣通络止痛、解毒散结, 近代医家张锡纯曾言“蜈蚣走窜力最速, 内而脏腑, 外而经络, 凡气血凝聚之处皆能开之”。淫羊藿为臣药, 归肝肾经, 具有

补肾阳、强筋骨的功效，助骨碎补和炙蜈蚣之通散。制川乌和制草乌温经通络止痛，共为佐药。全方以补肾健骨、活血通络为用，标本兼顾，通补并用，草药为主，巧用虫药，用药精简，故疗效显著。

唑来膦酸属于第三代双膦酸盐，其抑制骨吸收的药理作用最强，副作用最小，广泛用于预防和治疗多种恶性肿瘤骨转移，也是综合治疗骨癌痛的基础药物。因此，本研究以唑来膦酸为对照，观察骨痛灵与其联合治疗支气管肺癌骨转移伴中重度疼痛的临床疗效。通过 NRS 评分结果可知，骨痛灵联合唑来膦酸可以更显著的缓解患者的疼痛，且无明显副作用，这与我们前期的研究结果^[1-3]一致，提示骨痛灵方可以作为骨转移疼痛患者有效的辅助治疗方法，尤其是对于基础止痛疗效欠佳的患者。

恶性肿瘤骨转移时，随着肿瘤细胞生长和侵袭，肿瘤细胞以及周围的免疫细胞等释放的细胞因子刺激破骨细胞和成骨细胞，导致骨溶解和骨形成的平衡被打破，骨代谢失衡，各种与骨转换相关的调节因子随之发生变化，骨代谢标志物生成异常^[1]。研究显示，骨代谢指标主要包括骨吸收时所释放的 β -CTx、抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP)、脱氧吡啶酚 (DPD)、I 型胶原 N 末端肽 (NTX)、I 型胶原吡啶交联终肽 (ICTP) 等，以及骨形成时所分泌的 PINP、骨特异性碱性磷酸酶 (BAP)、骨钙素 (OC)、I 型胶原羧基端前肽 (PICP) 等^[4]。骨骼中除无机物矿物质外，约 90% 有机成分是 I 型胶原蛋白，它为骨组织提供矿化的骨架，并维持着骨的韧性和强度。在骨组织形成过程中，成骨细胞前体细胞在合成 I 型胶原蛋白时，产生大量的 PICP 和 PINP，且后者是骨形成更为特异和敏感的指标^[17-18]。目前国际上推荐血清 PINP 为骨形成的标志物，CTX 作为骨吸收的标志物^[19-20]。ALP 是一种主要来源于肝脏和骨骼的单脂磷酸水解酶 (膜结合金属糖蛋白)，是反应骨形成和骨吸收的重要指标^[21]。在骨溶解过程中，大量骨盐溶解，钙离子释放入血，血清钙离子升高；同时，骨骼破坏会反应性激活成骨细胞，成骨细胞分泌大量碱性磷酸酶入血，导致血清 ALP 升高^[22]。研究发现，与骨形成参数正相关的血清 ALP 可以作为检测成骨细胞活性的简易指标之一^[23]。

本研究中发现，治疗后治疗组血清 PINP、 β -CTx 和 ALP 含量与治疗前比较均下降，且较对照组降低更为显著，表明骨痛灵方联合唑来膦酸可以显著降低骨转移患者骨代谢指标的含量，国内外也有许多学者对肺癌骨转移患者的骨代谢指标进行了监

测^[24-26]，提示骨痛灵方可以减缓骨代谢速率，即降低破骨细胞和成骨细胞的活性，这可能是骨痛灵缓解疼痛的机制之一。

本研究通过回归分析发现，治疗组患者的疼痛缓解与血清 β -CTx 的降低有明显的相关性，提示骨痛灵方缓解疼痛可能与抑制破骨细胞活性密切相关，肺癌骨转移以溶骨性改变为主，即破骨细胞的过度激活为主，故抑制破骨细胞活性是缓解骨转移疼痛的关键。因此，骨痛灵方对于肺癌骨转移的疼痛有较为显著的作用，但其对破骨细胞抑制作用的分子机制还有待更深入的研究。本研究纳入研究对象数量偏少，观察期较短，尚缺少对于骨转移疼痛患者生活质量的整体评估，中药干预略显复杂，后续还需要设计更为全面的大样本、多中心的临床研究评估骨痛灵方的临床疗效和安全性。

参考文献

- [1] ZENG H, ZHENG R, GUO Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study [J]. Int J Cancer, 2015, 136(8): 1921-1930.
- [2] TSUYA A, KURATA T, TAMURA K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study [J]. Lung Cancer, 2007, 57(2): 229-232.
- [3] AL HUSAINI H, WHEATLEY-PRICE P, CLEMONS M, et al. Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(2): 251-259.
- [4] 鲁叶云, 徐振晔, 王中奇, 等. 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 [J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 405-408.
- [5] 王立芳, 吕英, 鲁叶云, 等. 骨痛灵方对肺癌骨转移疼痛影响的临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5): 35-38.
- [6] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范: 第九分册 [J]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1997: 737-781.
- [7] 孙燕, 管忠震, 廖美琳, 等. 肺癌骨转移诊疗专家共识 (2014 版) [J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(2): 57-72.
- [8] 严敏. 癌痛规范化治疗及 2010 年《NCCN 成人癌痛临床实践指南》(中国版) 解读 [J]. 现代实用医学, 2012, 24(2): 127-129.
- [9] 严广斌. NRS 疼痛数字评价量表 numerical rating scale [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2014, 8(3): 410.
- [10] 美国东部肿瘤协作组. 体能状态评分 ECOG 评分法 [J]. 中华普通外科文献院电子版, 2012, 6(6): 556.
- [11] TRAVIS WD, BRAMBILLA E, RIELY GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 992-1001.
- [12] 孙燕. 癌症病人三阶梯止痛疗法的指导原则 [J]. 中国

- 肿瘤, 1994, 3(4): 15-17.
- [3] 徐振晔, 杨宇飞. 肺癌中西医结合治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 454-456.
 - [4] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 207.
 - [5] JUNG K, LEIN M, STEPHAN C, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implication [J]. Int J Cancer, 2004, 111(5): 738-791.
 - [6] SEIBEL MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease [J]. Nat Clin Pract Oncol, 2005, 2(10): 504-517.
 - [7] HERNANDEZ MV, GOANABENS N, ALVAREZ L, et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells [J]. Calcif Tissue Int, 2004, 74(3): 284-293.
 - [8] 王抒, 张军宁, 乔田奎. 血清 I 型前胶原氨基端前肽, I 型前胶原羧基端前肽, I 型胶原羧基端肽在骨转移性癌诊断中的应用 [J]. 中国临床医学, 2011, 18(4): 456-458.
 - [9] UASIKARAN S, COOPER C, EASTELL R, et al. International osteoporosis foundation and international federation of clinical chemistry and laboratory medicine position on bone marker standards in osteoporosis [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(8): 1271-1274.
 - [20] KOIVULARISTELI L, RISTELI J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum [J]. Clin Biochem, 2012, 45(12): 920-927.
 - [21] 田敏, 孙磊, 陈晓亮, 等. 骨质疏松症大鼠骨诱导能力改变的研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(6): 418-421.
 - [22] 陈邹阳. 联合检测骨折患者血浆碱性磷酸酶与纤维蛋白原的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 33(23): 2922-2923.
 - [23] SIMANK HG, MANGGOLD J, SEBALD W, et al. Bone morphogenetic protein-2 and growth and differentiation factor-5 enhance the healing of necrotic bone in a sheep model [J]. Growth Factors, 2001, 19(4): 247-257.
 - [24] LUMACHI F, SANTEUFEMIA DA, CONTE AD, et al. Carboxy-terminal telopeptide (CTX) and amino-terminal propeptide (PINP) of type I collagen as markers of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2013, 33(6): 2593-2596.
 - [25] 韩丽敏, 魏丽荣, 杜玉珍. 骨代谢标志物 tPINP 和 β -CTX 及 BAP 在肺癌骨转移中的临床应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(11): 860-864.
 - [26] 陈旭芳. 血清碱性磷酸酶检测恶性肿瘤骨转移诊断价值的探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(12): 953-954.

Clinical Observation on Gutongling Formula (骨痛灵方) Combined with Zoledronic Acid in Treatment of 37 Cases of Bone Metastatic Pain of Lung Cancer

LUO Qinqin¹, XU Zhenye², XUE Sha¹

(1. Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430000; 2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To investigate the clinical efficacy and possible mechanism of Chinese Medicine *Gutongling Formula* (骨痛灵方, GTL) combined with Zoledronic Acid (ZA) in the treatment of bone metastatic pain of lung cancer. **Method** A total of 73 patients with lung cancer bone metastasis who were suffering from moderate to severe pain were selected and randomly divided into control group (36 cases) and treatment group (37 cases). The patients in both groups received analgesic and traditional Chinese medicine basic treatment, and the control group was additionally given intravenous infusion of zoledronic acid once 4 weeks. On the basis of the same treatment in control group, the treatment group was given oral GTL 1 dose each day, 8 weeks as a course for both groups. Before and after the treatment, the numeric rating Scale (NRS) was recorded to value the analgesia and the serum bone metabolic markers serum calcium (Ca^{2+}), alkaline phosphatase (ALP), total procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP) and β -isomerized C-terminal telopeptides (β -CTX) were tested. The relevance of the linear of NRS and the reduce of serum bone metabolic markers were analyzed. **Results** The total effective rate of analgesia in the treatment group and the control group was 72.97% and 44.44% respectively, and the differences between groups was significant ($P < 0.05$). After treatment, serum ALP, PINP, β -CTX indexes of the treatment group decreased significantly ($P < 0.05$), and the decrease was more than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant of serum Ca^{2+} in both groups ($P > 0.05$). According to the correlation analysis, the decrease of serum β -CTX was positively related to the reduction of NRS in the treatment group ($r = 0.187$, $P < 0.01$). **Conclusion** The prescription *Gutongling Formula* combined with ZA was an effective therapy for lung cancer bone metastasis with moderate to severe pain patients, and its mechanism may be related with the suppression of the osteoclasts activity.

Keywords lung cancer; bone metastatic pain; *Gutongling Formula*; zoledronic acid; osteoclasts

(收稿日期: 2018-06-05; 修回日期: 2018-07-15)

编辑: 叶 晨