

华蟾素胶囊联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的探讨*

李宏敏¹, 陈琳¹, 安宁¹, 于瑞莲¹, 何阳科¹, 郭万君² (1. 四川省人民医院肿瘤科, 成都 610072; 2. 四川省成都市青白江区人民医院 610300)

【摘要】 目的 探讨华蟾素胶囊联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的效果。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月四川省人民医院肿瘤科收治的恶性肿瘤骨转移疼痛患者 60 例作为研究对象, 随机分为对照组和治疗组。对照组单纯使用唑来膦酸治疗, 治疗组在对照组基础上联合使用华蟾素胶囊, 比较 2 组患者的治愈率及不良反应发生率。**结果** 治疗组的恶性肿瘤骨转移疼痛治愈率为 66.7%(20/30), 对照组为 36.7%(11/30), 2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗组不良反应发生率为 43.3%(13/30), 与对照组的 46.7%(14/30) 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 华蟾素胶囊联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的效果较为明显, 具有一定的推广价值。

【关键词】 华蟾素胶囊; 唑来膦酸; 骨转移; 疼痛
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)16-2331-02

Study on Cinobufacini capsules combined with zoledronic acid for treating bone metastases pain in malignant tumor*
LI Hong-min¹, CHEN Lin¹, AN Ning¹, YU Rui-lian¹, HE Yang-ke¹, GUO Wan-jun² (1. Department of Oncology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. Qingbaijiang District People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610300, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Cinobufacini capsules combined with zoledronic acid in treating bone metastases pain in malignant tumor. **Methods** 60 patients with bone metastases pain of malignant tumor were selected in our hospital from June 2012 to June 2014 were selected as the research subjects and randomly divided into the control group and the treatment group, 30 cases in each group. The control group was treated with zoledronic acid, while on this basis the treatment group was combined with Cinobufotalin Capsules. The cure rate and the incidence of side and toxic effects were compared between the two groups. **Results** The total effective rates in the treatment group and the control group were 66.7%(20/30) and 36.7%(11/30), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence rate of side and toxic effects in the treatment group and the control group were 43.3%(13/30) and 46.7%(14/30), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The effect of Cinobufacini capsules combined with zoledronic acid in treating bone metastases pain of malignant tumor is more significant and has certain popularization value.

【Key words】 Cinobufacini capsules; zoledronic acid; bone metastases; pain

肿瘤晚期患者所经历的疼痛以骨转移所引起的疼痛最为剧烈, 严重影响了患者的生存质量, 减轻肿瘤晚期患者疼痛是肿瘤科医生的基本技能及重要任务。对癌痛的内科治疗主要是阿片类药物及非甾体类药物, 长期使用会出现不同程度的便秘等胃肠道反应及免疫抑制等不良反应, 从而影响患者依从性。近年来有报道显示, 华蟾素对中晚期癌性疼痛有明显的抑制作用, 且不良反应较轻微。本研究通过选取四川省人民医院肿瘤科收治的恶性肿瘤所致骨转移疼痛患者 60 例, 比较华蟾素胶囊联合唑来膦酸对癌痛的治疗效果, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月四川省人民医院肿瘤科收治的恶性肿瘤所致骨转移疼痛患者 60 例, 其中男 34 例, 女 26 例, 年龄 25~80 岁, 平均(63.2±10.3) 岁。原发灶均经过细胞学或组织学检查, 确诊为恶性肿瘤。其中肺鳞癌 18 例, 肺腺癌 12 例, 乳腺癌 10 例, 前列腺癌 8 例, 乳腺癌 6

例, 鼻咽癌 3 例, 食管癌 3 例。经影像学诊断, 纳入研究对象中骨盆转移 5 例, 全身多处骨转移 39 例, 椎体转移 11 例, 肋骨转移 4 例, 颅骨转移 1 例。在既往 3 个月内, 60 例患者均未进行过有效的抗肿瘤(手术、放疗、化疗等) 治疗。

1.2 方法 将患者随机分为治疗组与对照组各 30 例, 对照组单纯使用唑来膦酸治疗, 具体为 0.9% 氯化钠或 5% 葡萄糖注射液 100 mL 中加入 4 mg 唑来膦酸, 静脉滴注, 3 周为 1 疗程。治疗组在对照组治疗的基础上联合使用华蟾素胶囊 500 mg/次, 每日 3 次, 3 周为 1 疗程。经过 2 个疗程治疗后评价疗效。

1.3 评价指标 采用数字疼痛评价量表(NRS) 对患者疼痛进行描述, 此法由 0~10 共 11 个数字组成, 患者用 0~10 这 11 个数字描述疼痛强度, 数字越大疼痛程度越严重; 0 表示无痛, 1~3 表示轻度疼痛, 4~6 表示中度疼痛, 7~9 表示重度疼痛, 10 表示极度疼痛。治疗后疗效评价: (1) 完全缓解为无痛; (2) 部分缓解为疼痛明显减轻, 基本不干扰睡眠, 能够正常生活;

* 基金项目: 四川省科技局课题 (2014JY0043)。
作者简介: 李宏敏, 女, 主治医师, 硕士, 主要从事肿瘤放化疗方面的研究。

(3)轻微缓解:疼痛稍有减轻,疼痛仍较明显,干扰睡眠;(4)无效为相比于治疗前,疼痛无变化。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总人数。观察 2 组治疗过程中血常规、肝肾功能、血清钙浓度、血清磷浓度及其他不良反应(如轻度恶心、发热、皮疹、类流感样症状、便秘等),同时根据病情,在药理学的合理解释下,判断不良反应与所用药物(华蟾素胶囊和唑来膦酸)的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者疼痛缓解结果比较 治疗组完全缓解 6 例(20.0%)、部分缓解 14 例(46.6%)、轻微缓解 5 例(16.7%)、无效 5 例(16.7%),总有效率为 66.7%;对照组完全缓解 2 例(6.7%)、部分缓解 9 例(30.0%)、轻微缓解 9 例(30.0%)、无效 10 例(33.3%),总有效率为 36.7%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 2 组患者不良反应比较 治疗组不良反应发生率为 43.3%(13/30),与对照组的 46.7%(14/30)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者不良反应比较(n)

组别	n	发热	无症状性低钙	类流感样症状	恶心	血液学毒性
治疗组	30	5	3	2	3	0
对照组	30	6	3	3	2	0

3 讨 论

引起恶性肿瘤疼痛的骨转移会根据肿瘤位置出现变化,较多的骨转移出现在肋骨、脊椎骨以及颅骨和肢体骨等部位^[1]。骨转移多为溶骨性破坏,前列腺癌等多见成骨性转移^[2]。导致骨质破坏的主要原因是激活破骨细胞的骨质吸收,骨转移引起剧烈疼痛的原因主要有:(1)肿瘤相关因子的释放使破骨细胞活性增高,其中包括肿瘤分泌的前列腺素、白细胞介素-2、乳酸及肿瘤坏死因子等;(2)骨膜、周围神经、软组织及相邻结构被肿瘤侵犯或压迫。其中,破骨细胞活性增高起了重要作用^[3]。在临床中,骨转移会引起很多身体损伤,主要表现为爆发性或者持续性的骨痛以及骨损伤,这会严重影响患者的生活质量、治疗信心以及质量效果。骨转移引起的骨相关事件也会对患者的生活和病症治疗产生消极影响,这些事件主要包括高钙血症、骨手术以及椎体骨折等病理性骨折^[4]。

唑来膦酸可以抑制破骨细胞的活动,降低非正常的血钙水平,从而降低骨转移带来的骨痛及骨相关事件,并缓解其疼痛^[5-7]。目前被推荐治疗多种肿瘤骨转移相关并发症的双膦酸是唑来膦酸^[8]。唑来膦酸与化疗药物联用时,明显增强了化疗药物的疗效,诱导肿瘤细胞的凋亡增加,异常新生血管的形成减少^[9]。长时间使用,骨骼系统并发症风险持续降低,预后更好^[10]。华蟾素提取自中华大蟾蜍皮,是新型的抗肿瘤药物。从药理学角度来看,华蟾素的主要成分是 5-羟色胺、脂蟾毒配基以及华蟾毒素基。在临床中,华蟾素在治疗肝癌、肺癌以及结肠癌等恶性肿瘤方面有着良好表现,它通常会与其他药物联合使用。研究者对华蟾素与唑来膦酸等药物的联合使用效果进行了大量研究。焦敏等^[11]对华蟾素在治疗肝癌肿瘤方面的效果进行了报告,显示不仅患者的疼痛得到缓解,而且其恶性

肿瘤的生长速度也得到抑制。高立超等^[12]研究表明,华蟾素联合羟基喜树碱可以有效缓解恶性肿瘤患者的疼痛,相比较于对照组 43.7%缓解率,治疗组的缓解率几乎提升 1 倍,达到 81.7%。赵爱生^[13]的研究结果更为理想,他将华蟾素与复方苦参联合运用来对消化道肿瘤患者进行骨转移抑制,结果疼痛缓解率达到 100%。

华蟾素胶囊联合唑来膦酸类药物对恶性肿瘤骨转移进行治疗的机制在于缩小肿瘤体积,从而降低肿瘤对健康神经和组织的侵犯。余雪琴^[14]研究发现阿片受体拮抗剂阻断了华蟾素镇痛作用,推测华蟾素镇痛作用可能是通过阿片受体来实现的。部分研究结果也表明,华蟾素的阵痛机制不仅仅是缩小肿瘤体积,还可能会通过扩大痛阈,分散疼痛来降低痛感^[15]。本研究通过观察华蟾素胶囊联合唑来膦酸在治疗恶性肿瘤骨转移方面的效果,对这类药物联合治疗的不良反应以及作用机制得出了类似的解释。结果表明,华蟾素胶囊联合唑来膦酸的骨痛缓解总有效率优于单用唑来膦酸,2 组不良反应的发生率及严重程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。可见,华蟾素胶囊联合唑来膦酸在治疗恶性肿瘤骨转移方面的效果较为明显,不仅可以有效抑制患者疼痛,还具备可靠的安全性,临床推广价值较高。

参考文献

[1] 于世英,胡国清. 肿瘤临床诊疗指南[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2013:534-537.

[2] Coleman RE. Skeletal complications of malignancy[J]. Cancer,1997,80(18):1588-1594.

[3] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2007:301-303.

[4] ASCO. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer[J]. J Am Soc Clin Oncol,1997,15(12):2996-3018.

[5] Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate[J]. Clin Ther,2003,25(11):2669-2708.

[6] 谢琳,任宏轩,李少莹,等. 肺癌骨转移 120 例临床分析[J]. 临床肺科杂志,2003,8(5):464-466.

[7] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Longterm efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double blind, placebo-controlled trial[J]. Cancer,2004,16(100):2613-2621.

[8] Chesnut CH, Skag A, Christ ian sen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis[J]. J Bone Miner Res,2004,19(8):1241-1249.

[9] Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, et al. Efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid alone and combined with anti cancer agents against small cell lung cancer lines[J]. Lung Cancer,2005,113(3):31-39.

[10] Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis[J]. Int J Cancer,2009,125(7):1705-1709.

[11] 焦敏,南克俊,张茜,等. 华蟾素联合吉西他滨对肝癌 HepG2 细胞的抑制作用及对骨桥蛋白(下转第 2335 页)

有重要的诊断价值。

对羟基苯丙氨酸尿液检测对恶性肿瘤的诊断价值表中可见特异性达 88.46%、阳性预测值为 87.00%，但阳性检出率(68.54%)、灵敏度(68.54%)、准确度(77.70%)、阴性预测值(71.00%)均不够理想，分析其原因可能有以下几点：(1)肿瘤患者手术治疗前后，体内的苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸等氨基酸代谢产物的浓度发生明显变化，故同一患者，治疗前后阳性率会有所下降^[10]。通过查询患者病历发现此次试验的患者中大部分患者已接受治疗，即在检测时患者体内的酪氨酸浓度可能已下降，从而降低了阳性检出率。(2)本方法采用尿液标本，在试验过程中，未排除患者服用食物、药物等因素，导致可能存在假阳性或假阴性结果。(3)检测前的样本采集，虽然交代过患者需采集晨尿，但并不能排除部分标本不是晨尿，从而导致检测结果未能反映体内真实酪氨酸代谢情况。

在进行本研究的过程中，笔者发现本检测法存在一定的局限性。由于本法是根据汞盐与酪氨酸在酸性介质中发生螯合反应生成的沉淀物颜色来判定检测结果，要求被检测标本为新鲜清洁尿样，而尿液颜色较深者(比如尿胆红素浓度高、血红蛋白尿等)则不适合做该项检测，且由于本方法判定结果为肉眼观察比色，周围环境的光线、检验者的主观判断能力等均会对结果判断产生一定的影响，使得本法检测结果不易形成客观统一性；本法检测对象为机体排泄物尿液，患者服用的药物和食物是本试验的主要影响因素，若患者在食用能大量分解氨基酸的食物或药物后，可导致检测结果出现假阳性^[14-15]。同样，若患者服用某些抑制氨基酸分解的药物时，尿中代谢物减少，可出现假阴性，故该法还有待进一步改良。建议做该检测者应以停药 3 d、晨尿(空腹 8 h)为宜，可以在很大程度上避免假阳性、假阴性的出现。因此，严把检验前、中、后的质量控制关可以进一步提高检测结果的准确性，如果与其他肿瘤标志物联合检测则可进一步提高恶性肿瘤的阳性检出率。

综上所述，尿液对羟基苯丙氨酸检测，取材方便且无创伤、操作简单易行、检测快捷，在恶性肿瘤广谱筛查、早期诊断以及良、恶性肿瘤的鉴别诊断中具有重要的临床价值。

参考文献

[1] Aboud OA, Weiss RH. New opportunities from the cancer Metabolome[J]. Clin Chem, 2013, 59(1):138-146.
[2] O'Connell TM. Recent advances in Metabolomics in oncology[J]. Bioanalysis, 2012, 4(4):431-451.
[3] Zhang AH, Sun H, Qiu S, et al. Metabolomics in noninvasive breast cancer[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424(5):3-7.

[4] Zhang A, Sun H, Yan G, et al. Metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 345(1):17-20.
[5] Chen JL, Fan J, Yan LS, et al. Urine metabolite profiling of human colorectal cancer by capillary electrophoresis mass spectrometry based on MRB[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012, 2012:125890.
[6] Wang X, Zhang A, Sun H. Power of metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57(5):2072-2077.
[7] Fan J, Hong J, Hu JD, et al. Ion chromatography based urine amino Acid profiling applied for diagnosis of gastric cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012, 2012:474907.
[8] Zhang A, Yan G, Han Y, et al. Metabolomics approaches and applications in prostate cancer research[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2014, 174(1):6-12.
[9] Armitage EG, Barbas C. Metabolomics in cancer biomarker discovery: current trends and future perspectives[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 87(1434):1-11.
[10] 刘金泳, 臧林泉. 肺癌患者尿液生物标志物研究进展[J]. 广东医学, 2012, 33(14):2184-2186.
[11] Struck LW, Kordalewska M, Bujak R, et al. Urine metabolic fingerprinting using LC-MS and GC-MS reveals metabolite changes in prostate cancer: a pilot study[J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 111(7):351-361.
[12] Alberice JV, Amaral AF, Armitage EG, et al. Searching for urine biomarkers of bladder cancer recurrence using a liquid chromatography-mass spectrometry and capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics approach[J]. J Chromatogr A, 2013, 1318(22):163-170.
[13] 史栋栋, 况媛媛, 王桂明, 等. 细胞代谢组学用于羽扇豆醇干预人乳腺癌细胞 MCF-7 的机制探究[J]. 色谱, 2014, 32(3):278-283.
[14] 谢燮, 陈少秋, 吕颖芳, 等. 长期服用人参皂苷大鼠尿液代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23):4675-4679.
[15] 姜辉, 吴芙蓉, 高家荣, 等. 疏肝健脾方对 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠尿液代谢组学的影响[J]. 中成药, 2014, 36(12):2457-2462.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-04-15)

(上接第 2332 页)

表达的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2010, 31(3):374-377.
[12] 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.
[13] 赵爱生. 复方苦参注射液联合华蟾素治疗 30 例消化道肿瘤患者疼痛的疗效观察[J]. 实用医技杂志, 2013, 20(3):

308-309.
[14] 余雪琴. 局部给予华蟾素对 H22 足部荷瘤小鼠癌痛行为的影响及其外周机制研究[D]. 宜昌:三峡大学, 2012.
[15] 巩仔. 从 β -内啡肽的表达探讨华蟾素治疗癌痛的外周机制研究[D]. 宜昌:三峡大学, 2011.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-03-15)