

# <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 联合华蟾蜍素胶囊治疗恶性肿瘤骨转移的疗效及安全性研究\*

李 倩, 陈晓良<sup>△</sup>

(重庆市肿瘤医院/研究所/癌症中心核医学科, 重庆 400030)

**摘要:**目的 比较<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>和<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>联合华蟾蜍素胶囊治疗恶性肿瘤骨转移的疗效及安全性研究。方法 采取随机抽样的分组方法,分别应用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>及<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>联合华蟾蜍素胶囊治疗恶性肿瘤骨转移瘤患者各30例,观察治疗后骨痛缓解和生活质量的情况,比较其骨转移病灶大小、数目的变化以及不良反应的发生情况。结果 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>和<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>联合华蟾蜍素胶囊止痛有效率分别为76.67%和83.33%,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组不良反应率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>内照射治疗联合华蟾蜍素胶囊能为恶性肿瘤骨转移患者提供更好的生存质量,并且不增加不良反应率的发生,是一种疗效较好的联合治疗方法。

**关键词:**多发性骨转移瘤; <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>; 华蟾蜍素胶囊

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.004 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)15-2082-02

## Study on effect and safety of <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> combined with Cinobufacini Capsule in treatment of multiple malignant tumor bone metastatic tumor by combination therapy\*

LI Qian, CHENG Xiaoliang<sup>△</sup>

(Department of Nuclear Medicine, Chongqing Municipal Tumor Hospital/Institute/Cancer Center, Chongqing 400030, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the clinical curative effects and safety between <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> with <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> combined with Cinobufacini Capsule in treating malignant tumor bone metastasis. **Methods** By adopting the random sampling and grouping method, single <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> and <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> combined with Cinobufacini Capsule were used in treating 30 cases in each group. The analgesia relieving and living quality situation were observed. The size and number of bone metastasis lesions and adverse reactions were compared. **Results** The analgesic effective rates of single <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> and <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> combined with Cinobufacini Capsule were 76.67% and 83.33% respectively, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the adverse reactions had no statistical difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> internal irradiation therapy combined with Cinobufacini Capsule can provide better living quality, moreover without increasing the adverse reactions occurrence, which is a combined treatment method with better effects.

**Key words:** multiple bone metastatic tumor; <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>; Cinobufacini Capsule

骨转移是晚期恶性肿瘤的常见并发症,进行性剧烈骨痛是其重要特征之一,镇痛治疗是有效改善恶性骨转移疼痛患者生活质量的主要办法。目前,<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗骨转移已较为成熟,但单用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>骨转移瘤治疗的患者仍有部分疼痛不能明显缓解。华蟾蜍素胶囊是中华大蟾蜍皮通过提取加工制成的口服制剂,除具有化结溃坚等作用外,还可通过多种途径达到止痛效果。<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>联合华蟾蜍素胶囊治疗恶性肿瘤骨转移不仅可以增强止痛效果,对于提高患者免疫力、控制原发肿瘤也有一定帮助。本研究选取60例恶性肿瘤骨转移患者,随机分为单用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>内照射治疗组30例,<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>联合华蟾蜍素内照射治疗30例。观察治疗后患者疼痛疗效、骨转移灶大小及数量的变化和患者生存质量情况。对比恶性肿瘤骨转移患者使用两组药物的有效性及其安全性,研究<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>联合华蟾蜍素胶囊治疗能否为恶性肿瘤骨转移患者提供更好的生活质量。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院2013~2015年住院和门诊符合以下条件的患者60例:确诊为恶性肿瘤骨转移患者;转移性肿瘤伴骨痛者;原发性骨肿瘤未能手术切除或术后残留病灶或伴骨内多发转移者。排除标准:评估生存期少于3个月者;骨显像显示病灶无放射性浓聚或呈放射性“冷区”的溶骨性病变;严重

骨髓功能障碍;严重的肝肾功能损害;近期进行过细胞毒素药物治疗者。采取随机抽样方法分为两组,单用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗组30例,年龄45~76岁,中位年龄60.2岁;<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>联合华蟾蜍素胶囊组30例,年龄42~74岁,中位年龄58.6岁;所有患者原发肿瘤均经细胞学或组织病理学确诊,其中肺癌18例,肝癌8例,乳腺癌7例,前列腺癌7例,食管癌4例,宫颈癌4例,胃癌3例,肾癌2例,鼻咽癌2例,喉癌2例,甲状腺癌2例,原发灶不详1例。两组患者临床均有不同程度骨痛,其中单用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗组轻度疼痛4例、中度疼痛14例、重度疼痛7例。联合治疗组轻度疼痛5例、中度疼痛12例、重度疼痛8例。治疗前1个月未行过全身化疗、放射性核素及骨转移病灶的放疗。两组患者一般资料、原发肿瘤种类分布、疼痛强度等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗组:采用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>(由上海科兴药业公司提供),按使用说明书剂量,根据体质量1.48~2.22 MBq/kg静脉注射;联合华蟾蜍素胶囊治疗组在<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗用药1周后加用华蟾蜍素胶囊(陕西东泰制药有限公司提供,250 mg/粒,16粒/盒)500 mg/次,3次/d,连续使用21 d,停7 d,28 d为1个周期,连用2个周期。

**1.3 效果评价** 疼痛程度分级,根据卫生部《癌症疼痛诊疗规

\* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科技计划项目(ZY20150241)。

作者简介:李倩,女,医师,主要从事核素内照射治疗方面的研究。 △ 通讯作者, E-mail:468074595@qq.com。

范(2011年版)》采用口述分级评分法(VRS)评定:根据患者对疼痛的主诉,将疼痛程度分为轻度、中度和重度3类。(1)轻度疼痛:有疼痛但可忍受,生活正常,睡眠无干扰。(2)中度疼痛:疼痛明显,不能忍受,要求服用镇痛药物,睡眠受干扰。(3)重度疼痛:疼痛剧烈,不能忍受,需用镇痛药物,睡眠受严重干扰,可伴自主神经紊乱或被动体位。治疗结束1个月进行效果评价,观察两组治疗后1个月的疼痛缓解情况。疼痛缓解标准:完全缓解(CR),治疗后基本达到无痛,生活正常;部分缓解(PR),疼痛较治疗前明显减轻,睡眠基本不受干扰,可以正常生活;轻度缓解(MR),疼痛较治疗前减轻,但仍较明显,睡眠受干扰,日常生活受影响;无效(NR),与治疗前相比无减轻。

1.4 统计学处理 应用SPSS11.5统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗后1个月疼痛缓解效果比较  $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组30例中,其中CR 14例,PR 9例,MR 3例,NR 4例,总有效率(CR+PR)为76.67%(23/30);临床获益率(CR+PR+MR)为86.67%(26/30)。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合华蟾素胶囊组30例,其中CR 17例,PR 8例,MR 3例,NR 2例,总有效率(CR+PR)为83.33%(25/30),临床获益率(CR+PR+MR)为93.33%(28/30)。两组止痛疗效比较, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合华蟾素胶囊组明显高于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 两组治疗4个月后转移病灶大小及数目比较  $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组及 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合华蟾素胶囊组在注射药物4个月后,行全身骨+局部融合显像,判断转移病灶的数目及大小变化。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组,转移灶数目减少有5例、病灶大小缩小15例,其中2例病灶数目减少且病灶大小缩小;病灶大小及数目不变9例,病灶增多或范围增大3例,有效率为60.00%(18/30)。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合华蟾素胶囊组中,转移灶数目减少4例、病灶大小缩小17例,其中2例数目病灶数目减少且病灶大小缩小;病灶大小及数目不变6例,病灶增多或范围增大5例,有效率为63.33%(19/30)。两组相比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3 两组不良反应率比较  $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组,恶心3例,白细胞减少1例,不良反应率为13.33%。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合华蟾素胶囊组中,恶心4例,皮肤瘙痒1例,无明显血象下降患者,不良反应率为16.67%。两组不良反应率相比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

骨转移是晚期恶性肿瘤的常见并发症,进行性剧烈骨痛是其重要特征之一,严重影响患者的生活质量,是临床上极为棘手的难题。骨转移及疼痛的发病机制有:(1)肿瘤细胞及其宿主细胞易产生某种体液因子,对破骨细胞产生刺激,促进溶骨,破坏骨吸收与骨形成间的平衡状态而引起骨质破坏;(2)癌进展,肿瘤细胞浸润到骨膜和周围软组织,造成对骨质的破坏;(3)恶性肿瘤与炎症机制有关,肿瘤附近的炎症细胞以及肿瘤细胞可分泌白细胞介素-1、前列腺素、肿瘤坏死因子等,成为致痛性递质,从而刺激末梢神经系统,引起临床的疼痛感<sup>[1]</sup>。镇痛是有效改善恶性肿瘤骨转移疼痛患者生活质量的关键因素之一,在积极治疗原发肿瘤的基础上,有效镇痛可减轻患者痛苦,帮助患者回归家庭生活,保持良好心态,以延长生存时间和提高生活质量。

目前, $^{89}\text{SrCl}_2$ 内照射治疗恶性肿瘤骨转移已较为成熟。放射治疗的作用机制是对破骨细胞活性直接抑制,对骨的吸收形成抑制,促使骨代谢恢复平衡状态,修复破骨,预防病理性骨折等并发症的发生<sup>[2]</sup>。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 是钙的同族元素,是亲骨性的放射性核素。其可发射能量为1.46 MeV、半衰期为50.6 d的 $\beta$

射线,辐射剂量低,对周围人员不造成任何影响,使用安全<sup>[3]</sup>。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 主要用于肿瘤骨转移体内放疗,通过静脉注射后,在血液中消失较快,其具有类似于钙的性质,会在骨组织沉积,有较高的骨肿瘤亲和力,在骨转移瘤组织局部大量的聚积,其在骨转移灶上的聚积量是正常骨组织的20倍以上<sup>[4]</sup>。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 发射 $\beta$ 射线对肿瘤细胞的杀灭,促使瘤体组织破坏,降低骨膜的张力,缓解溶骨作用,减少前列腺素等致痛物质的释放,缓解骨转移带来的疼痛等作用。目前,单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 对恶性肿瘤骨转移治疗的患者仍有部分疼痛不能明显缓解,若联合化疗则又会增加骨髓抑制的风险。华蟾素胶囊是中华大蟾蜍皮通过提取加工制成的口服制剂,主要由吲哚生物碱、还原糖、氨基酸及蟾蜍毒素、蟾蜍色胺等成分组成<sup>[5]</sup>。根据我国中医学文献上记载,其性味凉、微毒,具有清热解毒、利尿消肿、化结溃坚等作用<sup>[6]</sup>。此外,近年来,华蟾素还用于恶性肿瘤骨转移疼痛的患者。华蟾素治疗骨转移瘤疼痛的机制,有人认为,华蟾素所含吲哚类生物碱直接作用于中枢神经系统,提高痛阈,可渗透入骨病灶<sup>[7-8]</sup>。直接抑制肿瘤细胞或破骨细胞活性,减轻骨质破坏,从而止痛。华蟾素最初的研究主要用于抗肿瘤、提高机体免疫力。近年来药理研究显示:华蟾素能通过提高白细胞介素-2的分泌水平,增强巨噬细胞、NK细胞、T细胞、LAK细胞等多种免疫效应细胞的增殖和活化,发挥其抗癌效应<sup>[9-10]</sup>。故用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合华蟾素胶囊治疗,不仅可以增强恶性肿瘤骨转移患者的止痛效果,而且可以抑制原发肿瘤的生长,促进细胞凋亡。那么,对于晚期肿瘤骨转移的患者, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合华蟾素治疗能为恶性肿瘤骨转移患者减轻疼痛,提供更好的生活质量,且不增加患者不良反应的发生,是一种疗效较好的联合治疗方式,值得临床推广。此外, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合华蟾素治疗对肿瘤病灶控制的远期效果尚待进一步观察研究。

## 参考文献

- [1] 施勋,滕理送,余新民,等.唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗肺癌骨转移疼痛的对比研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(9):707-708.
- [2] 俞根,文兆明,胡正清,等.氯化锶( $^{89}\text{SrCl}_2$ )治疗肺癌骨转移疼痛16例[J].江西医药,2011,46(8):732.
- [3] 艾春玲.骨转移肿瘤放射治疗的疗效观察[J].中华肿瘤防治杂志,2008,12(9):226.
- [4] 徐微娜,贾云静,张彩霞.氯化锶( $^{89}\text{SrCl}_2$ )治疗恶性肿瘤骨转移的临床分析[J].现代肿瘤医学,2008,16(12):2175.
- [5] 崔平.华蟾素治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].辽宁医学院学报,2009,30(4):333-334.
- [6] 曹宇华,罗和生.华蟾素治疗晚期肝癌的临床疗效观察[J].广西医学,2006,28(1):124-125.
- [7] 罗健,孙燕.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [8] 冉先德.中华药海[M].上海:东方出版社,2010.
- [9] 赵兴梅,陈晓明,杨祖贻.华蟾素注射液对人IL-2水平及LAK细胞活性的影响[J].中药药理与临床,1999,15(6):33.
- [10] Enomoto A, Rho MC, Komiyama K, et al. Inhibitory effects of bufadienolides on interleukin-6 in MH-60 cells[J]. J Nat Prod, 2004, 67(12):2070-2072.