

中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗骨转移癌患者的临床观察

李劲松

(茂名石化医院肿瘤科, 广东 茂名 525000)

摘要 目的:观察对骨转移癌患者实施中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗的临床效果。**方法:**择取我院 2016 年 1 月 - 2020 年 5 月收治的 80 例骨转移癌患者, 将其随机分组研究, 对照组(40 例)实施唑来膦酸治疗, 观察组(40 例)实施中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗, 对照分析 2 组临床效果。**结果:**经过治疗, 观察组总有效率高于对照组, 疼痛评分低于对照组, 尿 I 型胶原交联氨基末端肽低于对照组, 中医证候积分和生活质量评分明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组不良反应发生率对比无统计学差异, $P > 0.05$ 。**结论:**对骨转移癌患者来说, 实施中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗, 可有效减轻疼痛程度, 并改善尿 I 型胶原交联氨基末端肽, 对临床症状有积极改善作用, 使患者的生活质量得到提升, 而且安全性良好。

关键词 中药补肾通络方; 唑来膦酸; 骨转移癌; 疼痛评分; 骨代谢生化指标; 不良反应

Clinical Observation on the Treatment of Bone Metastasis Cancer with Chinese Medicine

Bushen Tongluo Formula Combined with Zoledronic Acid

LI Jin - song

(Department of oncology, Maoming petrochemical hospital, Maoming, Guangdong 525000)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Bushen Tongluo Formula combined with zoledronic acid in the treatment of patients with bone metastases. **Methods:** 80 patients with bone metastatic cancer admitted to our hospital from January 2016 to May 2020 were randomly divided into two groups. The control group (40 cases) was treated with zoledronic acid, and the study group (40 cases) was treated with Bushen Tongluo Recipe combined with zoledronic acid. The clinical effects of the two groups were compared and analyzed. **Results:** After treatment, the total effective rate of the study group was higher than that of the control group, the pain score was lower than that of the control group, the urinary type I collagen cross - linked amino terminal peptide was lower than that of the control group, and the TCM syndrome score and quality of life score were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** For patients with bone metastatic cancer, the combination of Bushen Tongluo Formula and zoledronic acid can effectively reduce the pain on the one hand, and improve the cross - linked amino terminal peptide of type I collagen in urine on the other hand, which can positively improve the clinical symptoms, improve the quality of life of patients, and have good safety.

Key words Kidney tonifying and collaterals unblocking prescription; Zoledronic acid; Bone metastatic carcinoma; Pain score; Biochemical indexes of bone metabolism; Adverse reactions

中图分类号: R 730.5 文献标识码: A 文章编号: 1673—6567(2023)01—0017—04 DOI 编码: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2023.01.005

骨转移癌是经由原发器官肿瘤细胞、组织肿瘤细胞在淋巴、血液等途径转移作用进入骨骼, 形成转移性骨肿瘤。骨骼作为恶性肿瘤转移的一个常见部位, 50% 以上的恶性肿瘤均会出现骨转移现象, 其转移率仅次于肺和肝, 恶性肿瘤骨转移会使骨骼相关事件发生率提高, 不仅会增加患者的痛苦程度, 而且会降低生活质量, 因此需要予以重视^[1]。现阶段, 尚未完全明确骨转移癌的机制以及生物学特性, 所以并未统一治疗方案, 但对原发灶进行确定, 并实施全身性抗肿瘤治疗, 可以提高临床效果^[2]。临床中, 骨

转移癌患者通常会出现病理性骨折、持续性疼痛以及高钙血症等症状, 还可能会出现神经根压迫以及脊髓压迫现象, 使患者生命安全受到威胁。临床中, 针对这一疾病可通过多种方式进行治疗, 如唑来膦酸等, 尽管可以取得一定效果, 但整体效果一般, 因此建议采取中西医结合的方式进行治疗, 可以提高临床效果^[3]。中医学以骨质破坏、剧烈疼痛等表现为依据可以将骨转移癌纳入骨疽、骨痹、骨蚀等范畴, 其形成机理在于肾络空虚加上瘀血阻络, 所以需要实施补肾通络治疗。本次研究择取 2016 年 1 月

-2020 年 5 月收治的 80 例骨转移癌患者,观察对骨转移癌患者实施中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗的临床效果,报告如下。

临床资料

1 一般资料:择取 2016 年 1 月-2020 年 5 月收治的 80 例骨转移癌患者,将其随机分组研究。对照组(40 例)中男女比例为 23:17;年龄最大 77 岁,最小 40 岁,均值为(58.79 ± 3.23)岁;原发病:12 例肺癌、10 例前列腺癌、8 例消化道肿瘤、10 例其他。观察组(40 例)中男女比例为 24:16;年龄最大 78 岁,最小 43 岁,均值为(58.88 ± 3.15)岁;原发病:13 例肺癌、11 例前列腺癌、7 例消化道肿瘤、9 例其他。组间对比无统计学意义($P > 0.05$)。(1)纳入标准:经病理检查确诊;预计生存期在 3 个月以上;自愿接受本次研究。(2)排除标准:精神神经系统障碍;语言交流障碍;接受放化疗等患者。

2 方法:对照组实施唑来膦酸治疗。选用 Pres-bius Kabi Austria Gmb H 生产的唑来膦酸(注册证号 H20181132),取 4mg 唑来膦酸 + 100ml 生理盐水,混匀,静脉滴注,时间控制在 15-30 分钟,每 4 周静滴 1 次。观察组实施中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗。基于上述治疗方案,选用山萸肉 15g、透骨草 15g、山慈菇 15g、皂角刺 15g、熟地黄 15g、骨碎补 15g、五灵脂 10g、生蒲黄 10g、蜈蚣 2 条,水煎,每天 1 剂,分早晚 2 次服用。2 组均持续治疗 12 周。

3 观察指标:(1)评估 2 组总体疗效。采用世界卫生组织诊疗标准,分为 4 个等级,影像学检查发现骨转移病灶消失为完全缓解;影像学检查发现骨转移病灶缩小为部分缓解;影像学检查发现骨转移病灶无明显改变为稳定;影像学检查发现骨转移病灶增大,或有新发病灶出现为进展,完全缓解 + 部分缓解 = 总有效。(2)评估 2 组治疗前后的疼痛评分。通过疼痛数字评分法(NRS)评估,评分为 0-10 分,评分越高疼痛越严重。测定 2 组治疗前后骨代谢生化指标:尿 I 型胶原交联氨基末端肽、血清碱性磷酸酶、血清乳酸脱氢酶。(3)评估 2 组治疗前后中医证候积分变化。通过《中药新药临床研究指导原则》评估,涉及到关节疼痛、耳鸣耳聋、夜尿频繁、腰膝酸软、发脱齿摇,积分越高症状越严重。(4)评估 2 组治疗前后的生活质量。通过欧洲癌症治疗观察组(EORTC)生命质量测定量表 QLQ-C30(V3.0)评估,涉及 30 个条目,包括躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能 5 个功能领域和疼痛、疲劳、恶心呕吐 3 个症状领域,其中功能领域评分与生

活质量成正比,而症状领域评分结果则与生活质量成反比。(5)观察 2 组不良反应,涉及到肾功能异常、发热等。

4 统计学方法:本次研究所涉及到的数据信息均通过 SPSS17.0 统计学软件予以分析,其中包括 2 种资料信息,计量和计数,前者按照($\bar{x} \pm s$)方式展示,并利用 t 值检验,后者则按照($n, \%$)方式展示,检验方式为 χ^2 ,以检验结果是否 $P < 0.05$ 为准,判定是否有统计学意义,若 $P < 0.05$ 则有统计学意义,反之则无统计学意义。

5 结果

5.1 2 组临床疗效比较:经过治疗,观察组 2 例患者完全缓解,占比 5.0%,5 例部分缓解,占比 12.5%,31 例稳定,占比 77.5%,2 例进展,占比 5.0%,总有效率为 17.5%;对照组 0 例患者完全缓解,占比 0%,2 例部分缓解,占比 5.0%,28 例稳定,占比 70.0%,10 例进展,占比 25.0%,总有效率为 5.0%。观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5.2 2 组疼痛评分骨代谢生化指标比较:从疼痛评分来看,治疗前,观察组为(1.99 ± 1.50)分,对照组为(2.11 ± 1.96)分,组间差异并无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组为(0.65 ± 1.03)分,对照组为(1.14 ± 1.13)分,观察组评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。从骨代谢生化指标来看,治疗前,观察组尿 I 型胶原交联氨基末端肽为(18.34 ± 2.38) nmol/L、血清碱性磷酸酶为(108.12 ± 20.26) U/L、血清乳酸脱氢酶为(237.41 ± 42.82) U/L,对照组分别为(18.35 ± 3.02) nmol/L、(109.13 ± 33.28) U/L、(239.82 ± 41.52) U/L,组间差异并无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组尿 I 型胶原交联氨基末端肽为(15.93 ± 2.50) nmol/L、血清碱性磷酸酶为(110.56 ± 25.15) U/L、血清乳酸脱氢酶为(225.63 ± 30.52) U/L,对照组分别为(17.57 ± 2.62) nmol/L、(106.82 ± 33.02) U/L、(227.34 ± 32.25) U/L,观察组尿 I 型胶原交联氨基末端肽低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗前后血清碱性磷酸酶、血清乳酸脱氢酶对比差异并无统计学意义($P > 0.05$)。

5.3 2 组中医证候积分变化比较:治疗前,观察组关节疼痛为(3.21 ± 0.85)分、耳鸣耳聋为(3.30 ± 0.78)分、夜尿频繁为(3.29 ± 0.82)分、腰膝酸软为(3.41 ± 0.59)分、发脱齿摇为(3.66 ± 0.62)分,对照组分别为(3.25 ± 0.83)分、(3.32 ± 0.80)分、(3.33

± 0.78)分、(3.39 \pm 0.65)分、(3.65 \pm 0.58)分,组间差异并无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组关节疼痛为(2.02 \pm 0.45)分、耳鸣耳聋为(2.11 \pm 0.52)分、夜尿频繁为(2.23 \pm 0.45)分、腰膝酸软为(2.20 \pm 0.33)分、发脱齿摇为(2.15 \pm 0.34)分,对照组分别为(1.05 \pm 0.33)分、(1.09 \pm 0.48)分、(1.10 \pm 0.36)分、(1.34 \pm 0.15)分、(1.41 \pm 0.13)分,2组各项中医证候积分均下降,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5.4 2组生活质量评分比较:治疗前,观察组躯体功能为(1.23 \pm 0.52)分、角色功能为(1.31 \pm 0.41)分、认知功能为(1.33 \pm 0.42)分、情绪功能为(1.35 \pm 0.44)分、社会功能为(1.36 \pm 0.47)分、疼痛为(3.15 \pm 0.32)分、疲劳为(3.22 \pm 0.23)分、恶心呕吐为(3.31 \pm 0.42)分,对照组分别为(1.25 \pm 0.53)分、(1.32 \pm 0.43)分、(1.31 \pm 0.41)分、(1.36 \pm 0.45)分、(1.35 \pm 0.48)分、(3.14 \pm 0.33)分、(3.25 \pm 0.22)分、(3.30 \pm 0.38)分,组间差异并无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,对照组躯体功能为(2.05 \pm 0.48)分、角色功能为(2.11 \pm 0.52)分、认知功能为(2.09 \pm 0.33)分、情绪功能为(2.15 \pm 0.41)分、社会功能为(2.26 \pm 0.23)分、疼痛为(2.02 \pm 0.33)分、疲劳为(2.12 \pm 0.28)分、恶心呕吐为(2.14 \pm 0.30)分,观察组分别为(3.01 \pm 0.12)分、(3.10 \pm 0.21)分、(3.09 \pm 0.23)分、(3.12 \pm 0.30)分、(3.22 \pm 0.41)分、(1.02 \pm 0.12)分、(0.89 \pm 0.33)分、(0.92 \pm 0.34)分,2组功能领域评分增加,症状领域评分下降,观察组评分结果优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5.5 2组不良反应比较:从不良反应发生率来看,2组对比无统计学差异, $P > 0.05$ 。见表1。

表1 2组不良反应比较($n, \%$)

组别	肝肾功能异常	发热	总计
对照组($n=40$)	4(10.0)	3(7.5)	7(17.5)
观察组($n=40$)	2(5.0)	2(5.0)	4(10.0)
χ^2	-	-	0.949
P	-	-	0.330

讨 论

骨转移癌作为癌症晚期的一个重要标志,以疼痛为主要症状表现,同时伴随一系列骨相关事件,如病理性骨折、高钙血症、骨质疏松、脊髓压迫等,这将会对患者的生活质量产生严重影响。当前,对于骨转移癌患者来说,临床治疗的目标在于预防或延缓

骨不良事件的发生,使疼痛减轻。西医治疗通常采用止痛药物、放化疗、手术等方式进行治疗,虽然可以取得一定效果,但也容易产生诸多不良反应,如皮疹、恶心呕吐、骨髓抑制、脱发、便秘等,而且治疗费用高,远期效果一般。而对于肿瘤患者来说,因自身营养状况较差,加上对药物的耐受性比较差,所以中医药在治疗骨转移癌上凸显出了独特的优势,不仅可以保障治疗有效性,而且可以保障治疗安全性。在肿瘤患者中,骨转移癌是导致死亡的一个常见影响因素,多种肿瘤疾病均会出现骨转移现象,最常见的包括肺癌、前列腺癌以及乳腺癌等,并且骨转移在原发肿瘤中比较常见。恶性肿瘤细胞发生骨转移,其分泌蛋白会对骨膜产生刺激作用,增加细胞因子释放,参与骨重塑,将成骨、溶骨平衡破坏,进而使骨结构受到破坏,使得受损部位出现持续性钝痛症状,进而实现骨关节活动受到限制^[4-5]。据现代医学研究指出,在骨转移癌治疗中,不仅需要缓解疼痛,还需要对骨相关事件进行预防及处理,使患者功能状态得到改善,提高生活质量^[6-7]。

临床中,针对骨转移癌患者可以通过多种方式进行治疗,如手术治疗、内分泌治疗、放化疗、双磷酸盐药物治疗、中医药治疗等,使患者痛苦程度减轻,延长生存期。唑来膦酸属于双磷酸盐类药物,同时也是破骨细胞活性抑制剂,其可以紧密贴附在骨基质上,对破骨细胞附着产生影响,使破骨细胞活性降低,对骨质破坏过程产生抑制作用,达到骨保护目的^[8]。该药物在体内可经肾脏排出或在骨中沉积,破骨细胞活性溶解之后,使得破骨细胞内化,进而促使破骨细胞凋亡,利用与骨结合,将骨细胞吸收软骨、矿化骨的过程阻断,对肿瘤释放刺激因子而引发的骨钙释放有抑制作用,同时对破骨细胞活动增强有抑制作用^[9]。但这一类药物会引发一些不良反应,如发热、关节痛、疲劳等,还会出现肾毒性、电解质紊乱等严重症状,对患者生活质量产生严重影响。骨转移癌被称为不可治愈癌症,这也是导致肿瘤患者死亡的一个主要原因。现代医学治疗方法很多种,但多以缓解疼痛为主,使功能状态得到改善,但总体预后效果一般,而且治疗所产生的不良反应也困扰患者,影响其生活质量。中医认为,骨转移癌通常是因骨髓空虚、肾精亏损而导致,这一疾病是肿瘤疾病患者病情发展至晚期的一个临床表现,肾主骨,而骨生髓,久病累及肾脏,久病入侵经络,患者通常会出现肌肤甲错、面色黧黑、舌质紫暗有瘀斑等症状,这主要是因疾病日久使得脉络瘀阻不同,加上脏

腑肌肉失养而导致。因此这一疾病患者通常会伴随强烈骨痛症状,同时疼痛位置相对不固定,这也是不通则痛的体现^[10]。针对这一疾病,中医药治疗具备独特优势,尤其是在相关并发症的改善上,以肾主骨生髓理论为依据,从肾论治。本次研究中,通过补肾通络方对患者进行治疗,方中山萸肉以及熟地黄来自养精神玉汤,可以起到补肾效果。熟地黄甘温质润,不仅可以强筋壮骨,还可以填精益髓,可以作为补肾重要药物之一。据药理学研究指出,熟地黄可以使机体免疫力提高,在血虚小鼠实验模型中发现熟地黄粗多糖可以使其免疫器官萎缩得到改善,使免疫活性提高。另外熟地黄可以起到抗炎、抗氧化作用,使化疗导致的胃肠道反应减轻。山萸肉酸微温质润,不仅可以平补阴阳,还可以补肾益精。据药理学研究发现,山茱萸水提取液可以使 SAM - P/6 小鼠皮质厚度增加,骨小梁面积扩大,骨细胞数目增加,避免骨质破坏,同时发现山萸肉注射液对兔血小板聚集有抑制作用,而且剂量与抑制作用相关,抗凝作用明显。五灵脂与生蒲黄合用形成失笑散,具备活血以及止痛效果^[11]。骨碎补味苦性温,可以起到入肾治骨效果,在强筋健骨和活血散瘀方面起到重要作用。据现代药理研究指出,骨碎补对骨骼吸收钙成分有促进作用,可以有效修复骨损伤,同时对骨细胞退行性病变有推迟效果。透骨草味甘辛性温,具备活血止痛作用,可透过经络,是骨痹治疗药物,不仅有镇痛效果,而且可以起到抗菌以及抗炎效果。在药理研究中,发现透骨草内滇白竹挥发油对金黄色葡萄球菌以及大肠杆菌等多种细菌均有抑制作用。蜈蚣性温,属于虫类药,有通络止痛作用。在药理研究中发现蜈蚣对抗肿瘤有一定作用,其内含蜈蚣多糖蛋白复合物,可以起到抗血管生成活性的作用,对荷瘤裸鼠灌服蜈蚣提取液,可以减轻肿瘤负担,使其免疫器官活性提高,免疫作用增强。皂角刺、山慈菇可以起到解毒散结效果,同时也是中医治疗肿瘤疾病的常用药物。全方共用,不仅有通络止痛效果,而且可以补肾活血^[12]。本次研究显示,治疗后观察组总有效率比对照组高,而且在疼痛评分、骨代谢生化指标上均优于对照组,中医证候及生活质量均得到明显改善,2 组不良反应发生率对比无显著差异,由此可见中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗效果显著,可改善疼痛,降低尿 I 型胶原交联氨基末端肽,改善临床症状,提高生活质量,而且不会产生严重不良反应。尿 I 型胶原交联氨基末端肽通常是在骨质破坏后产生,通过补肾通络方可以对破骨细

胞活性产生抑制作用,使骨质破坏减轻,进而实现骨保护目的。由此可见通过中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗骨转移癌效果确切,值得推广及应用。

综上所述,对骨转移癌患者来说,实施中药补肾通络方联合唑来膦酸治疗,(1)可有效减轻疼痛程度,(2)可以改善尿 I 型胶原交联氨基末端肽,对临床症状有积极改善作用,使患者的生活质量得到提升,而且安全性良好。

参考文献

- [1] 蔡梦梦,高静东,宋卿. “补肾通络方”联合唑来膦酸治疗骨转移癌 31 例临床研究[J]. 江苏中医药,2020,52(07):29-32.
- [2] 孟汶,李倩焯,顾玲. 唑来膦酸联合射频手术治疗老年肺癌骨转移性癌痛[J]. 西部医学,2020,32(03):414-417.
- [3] 宋小平. 二骨散加减联合唑来膦酸治疗骨转移癌的临床研究[J]. 北方药学,2020,17(01):62-63.
- [4] 李菁,雷华娟,刘秀芝,等. 通络止痛外敷散联合唑来膦酸治疗骨转移癌疼痛的疗效观察[J]. 中医药导报,2019,25(13):50-52,65.
- [5] 赵常有. 唑来膦酸联合不同分割放射治疗骨转移癌患者的应用效果研究[J]. 首都食品与医药,2019,26(13):55.
- [6] 卢舜. 骨痛方联合唑来膦酸治疗轻中度骨转移疼痛的临床研究[J]. 湖北中医杂志,2019,41(06):41-43.
- [7] 年峰,袁圆,王莉,等. 羟考酮缓释片联合唑来膦酸治疗骨转移癌疼痛的效果观察[J]. 蚌埠医学院学报,2019,44(04):470-472.
- [8] 吴阔,刘孟奇,赵庆书. 奥施康定联合唑来膦酸治疗晚期乳腺癌骨转移同期放化疗癌痛的效果[J]. 中国医药导报,2019,16(08):100-103.
- [9] 员建中,陈姣红. 局部放疗联合唑来膦酸治疗骨转移癌疗效观察[J]. 实用中西医结合临床,2019,19(02):91-93.
- [10] 刘伟新,张一鹏,刘丁君,等. 唑来膦酸联合放疗在甲状腺癌骨转移伴骨质疏松中应用效果及安全性研究[J]. 北方药学,2018,15(12):145-146.
- [11] 张艳芳. 唑来膦酸与伊班膦酸钠治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床疗效对比分析[J]. 中外医疗,2018,37(24):111-112,171.
- [12] 张明慧,王跃蓉,付小明,等. 奥施康定联合唑来膦酸治疗骨转移性癌痛的临床研究[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(18):2953-2955.

作者简介:李劲松,副主任中医师,研究方向:中医肿瘤,单位:茂名石化医院肿瘤科,地址:广东省茂名市茂南区幸福路滨河一街 7 号,邮编:525000,电话:13929711910,邮箱:gzybljs@163.com

收稿日期:2020-11-14