

“补肾通络方”联合唑来膦酸治疗骨转移癌 31 例临床研究

蔡梦梦¹ 高静东² 宋卿²

(1.南京中医药大学,江苏南京210023;2.南京中医药大学附属苏州市中医医院肿瘤科,江苏苏州215103)

摘要 目的:观察在唑来膦酸治疗基础上加用中药补肾通络方对骨转移癌患者临床疗效、中医症状积分及骨代谢生化指标的影响。方法:收集中医辨证属肾虚血瘀证的骨转移癌患者,随机分为治疗组与对照组,最终治疗组完成31例,对照组完成32例。治疗组口服补肾通络方,同时予静脉滴注唑来膦酸注射液;对照组单纯给予唑来膦酸注射液静脉滴注。2组疗程均为3个月。比较2组患者治疗前后疼痛数字评分法(NRS)评分、生活质量评分和骨代谢生化指标变化,以及治疗后中医症候疗效、骨转移灶恢复情况。结果:治疗后2组患者疼痛NRS评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。在生活质量方面,治疗后2组患者生活质量评分中的症状领域评分均明显低于治疗前($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$);治疗组在改善总体健康领域方面具有一定的疗效($P<0.05$)。在骨代谢生化指标方面,治疗后2组患者尿I型胶原交联氨基末端肽(NTx)值均明显低于治疗前($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组中医症候总有效率为90.32%,明显高于对照组的71.88%($P<0.05$)。2组患者骨转移灶恢复情况相当,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在唑来膦酸基础上加用补肾通络方治疗骨转移癌可有效控制患者疼痛症状,提高生活质量,同时可以改善患者中医临床症状,在降低骨代谢生化指标尿NTx水平方面显示出更大的优势。

关键词 骨转移癌;肾虚血瘀;唑来膦酸注射液;补肾通络方;疼痛评分;生活质量评分;骨代谢指标

中图分类号 R738.1 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)07-0029-04

基金项目 苏州市产业技术创新专项(SYSD2017197)

骨转移癌是由原发组织、器官的肿瘤细胞通过血液、淋巴等途径转移至骨骼而形成的转移性骨肿瘤^[1]。临床主要症状是持续性疼痛、病理性骨折、高钙血症等,影响患者的生活质量,亦会导致脊髓及神经根压迫,严重者危及生命^[2]。临床治疗包括放射核素治疗、化学治疗、靶向治疗、止痛药物治疗、局部热疗、神经阻滞、神经毁损、外科手术治疗等,获得了一定的疗效,但这些治疗方法也同时会带来很多不良反应。例如双磷酸盐会引起颌骨坏死及流感样症状,放射治疗会引起周围正常组织损伤,镇痛治疗会引起严重的便秘等,影响患者的生活质量。中医学早在春秋战国时期即有骨转移癌的相关概念,并根据其疼痛剧烈、有骨质破坏等表现将其归属于“骨痹”“骨蚀”“骨疽”等范畴^[3]。我们提出“肾络空虚,瘀血阻络”是骨转移癌形成机理的假说,临床在常规使用唑来膦酸进行骨保护治疗的基础上运用补肾通络方干预效果明显,现将相关临床研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2018年4月至2019年7月苏州市中医医院肿瘤科符合纳入标准的骨转移癌患者

70例,随机分为治疗组和对照组各35例,研究过程中治疗组脱落4例,对照组脱落3例。治疗组完成31例:男20例,女11例;平均年龄(68.94 ± 10.853)岁;其中肺癌11例,前列腺癌7例,消化道肿瘤5例,其他肿瘤8例。对照组完成32例:男20例,女12例;平均年龄(69.50 ± 10.629)岁;其中肺癌13例,前列腺癌8例,消化道肿瘤5例,其他肿瘤6例。2组患者性别构成、年龄、原发肿瘤部位等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照《PET-CT诊断学》^[4],需同时具备以下两项诊断标准始得确诊:(1)原发病灶经组织病理学或细胞病理学检查确诊为恶性肿瘤;(2)经影像学检查符合恶性肿瘤骨转移表现。中医辨证标准:中医证型参考《中医诊断学》^[5]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]符合肾虚证、血瘀证的证型标准,主症及兼症均需至少具备2项。主症:关节疼痛或腰膝酸软,耳鸣耳聋,发脱齿摇,夜尿频繁,舌质紫暗或有瘀点、瘀斑或舌下脉络迂曲扩张等。兼症:偏肾阴虚者,夜寐不安、烦热汗多、两颧

潮红、舌红少津、脉细数等；偏肾阳虚者，怕冷惧寒、面白肢凉、疲倦乏力、自汗、舌淡胖、脉沉细等。

1.3 纳入标准 年龄18~90岁；符合骨转移癌诊断，签署知情同意书；无重要脏器功能严重损害；1个月内未接受过放化疗或影响骨代谢的治疗；预计生存期>3个月；Karnofsky功能状态评分（KPS评分）≥40分；无中药过敏史且愿意口服中药治疗。

1.4 排除标准 骨转移病灶不明确者；患有影响骨代谢的内分泌疾病者；围妊娠期及哺乳期妇女；正在参加其他临床试验者。

1.5 剔除与脱落标准 资料不全，影响疗效或安全性判断者；纳入后不配合用药者；纳入后突发与本研究无关的危及生命状况者。

2 治疗方法

2.1 对照组 单独予唑来膦酸注射液（江苏正大天晴药业股份有限公司，批号：181106104）4 mg，加入100 mL生理盐水中静注15~30 min，每4周用药1次。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上联合补肾通络方口服。组方：熟地黄15 g，山萸肉15 g，骨碎补15 g，透骨草15 g，蜈蚣2条，山慈菇15 g，皂角刺15 g，生蒲黄10 g，五灵脂10 g。由苏州市中医医院统一煎煮后统一剂量包装，1剂中药煎剂分2袋，每日1剂，早晚饭后各服1袋。

2组均以4周为1个疗程，连续观察3个疗程，结束后评价疗效。观察期间根据病情变化给予常规对症处理，并按照三阶梯止痛法给予镇痛治疗。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 疼痛数字评分法（NRS）评分 分别于治疗前及治疗3个疗程后，采用疼痛NRS评分由患者对其疼痛程度作出评分，分值越高疼痛越剧烈。

3.1.2 生活质量测定量表评分 分别于治疗前及治疗3个疗程后，采用EORTC生命质量测定量表QLQ-C30（V3.0）对患者的生活质量进行评分。该表共30个条目，包括5个功能领域（躯体、角色、认知、情绪和社会功能）、3个症状领域（疲劳、疼痛、恶心呕吐）、1个总体健康状况和6个单一领域。功能领域、总体健康状况领域与生活质量成正比，症状领域积分与生活质量成反比。

3.1.3 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[6]及《肾虚证症状量化等级评判标准的研究》^[7]，分别于治疗前及治疗3个疗程后对患者的中医证候进行评分，并以此判断疗效。临床痊愈：经治疗证候积分减少≥90%；显效：经治疗证候积分减少≥70%，<90%；有效：经治疗证候积分减少≥30%，<70%；无效：经治疗证候积分减少不足30%。

3.1.4 骨转移灶变化情况 分别于治疗前1个月内及治疗3个疗程结束后进行影像学检查，前后对比并进行疗效评价。采用WHO诊疗标准，分为4级。完全缓解（CR）：经影像学检查提示骨转移病灶消失；部分缓解（PR）：经影像学检查提示骨转移病灶缩小；稳定（NC）：经影像学检查提示骨转移病灶无明显变化；进展（PD）：经影像学检查提示骨转移灶增大，或发现新发骨转移部位。有效率（%）=（CR+PR）/总例数×100%；受益率（%）=（CR+PR+NC）/总例数×100%。

3.1.5 骨代谢生化指标 分别于治疗前及治疗3个疗程后检测2组患者尿I型胶原交联氨基末端肽（NTx）、血清碱性磷酸酶（AKP）、血清乳酸脱氢酶（LDH）。

3.1.6 不良反应 监测2组患者治疗期间骨髓抑制、肝肾功能异常、发热、脊髓压迫症等不良反应发生情况，并记录相应的处理措施。

3.2 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的数据以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，否则用中位数（四分位间距）表示。计数资料采用 χ^2 检验，最小理论频数小于5时，采用Fisher确切概率法；有序等级资料采用非参数秩和检验。对比2组疗效的计量资料需先确定样本是否符合正态分布及方差齐性，若符合则用两独立样本 t 检验，反之则用Mann-Whitney U检验；观察治疗前后疗效的计量资料需先确定样本是否符合正态分布，若符合则用配对 t 检验，反之则用Wilcoxon检验。所有统计分析选择95%为可信区间，认为 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后疼痛NRS评分比较 治疗组治疗前疼痛NRS评分为（ 2.10 ± 1.955 ）分，治疗后为（ 0.84 ± 1.393 ）分；对照组治疗前疼痛NRS评分为（ 1.94 ± 1.501 ）分，治疗后为（ 1.03 ± 1.425 ）分。2组患者治疗前疼痛NRS评分比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后2组患者评分均明显低于本组治疗前（ $P<0.05$ ），治疗组明显低于对照组（ $P<0.05$ ）。

3.3.2 2组患者治疗前后生活质量评分比较 结果见表1。治疗后2组患者症状领域评分均明显低于本组治疗前（ $P<0.05$ ），治疗组明显低于对照组（ $P<0.05$ ）；治疗后治疗组总体健康领域评分明显高于治疗前（ $P<0.05$ ）。

3.3.3 2组患者中医证候疗效比较 见表2。治疗组总有效率明显高于对照组（ $P<0.05$ ）。

3.3.4 2组患者治疗后骨转移灶恢复情况比较 见表3。2组均无患者能达到完全缓解，组间数据经统计学比较， $P>0.05$ ，差异无统计学意义。

3.3.5 2组患者治疗前后骨代谢生化指标比较 见表4。

3.4 不良反应及并发症发生情况 观察期间,治疗组有1例肝功能异常,1例肾功能异常,2例发热;对照组有2例肝功能异常,2例肾功能异常,3例发热。经对症治疗后,患者症状均缓解。骨相关并发症方面,治疗组有1例患者出现脊髓压迫症,对照组有2例患者出现脊髓压迫症。2组不良反应、并发症发生情况比较无统计学差异($P>0.05$)。

4 讨论

骨转移癌是肿瘤患者最常见的死亡原因之一^[8]。多种肿瘤均可转移至骨,临床以乳腺癌(47%~85%)、前列腺癌(33%~85%)、肺癌(30%~55%)等原发肿瘤的骨转移最为常见^[9]。现代医学在治疗骨转移癌方面多以缓解疼痛、预防并处理骨相关事件、改善患者功能状态及生活质量为主要目标^[10]。唑来膦酸作为双膦酸盐类药物,其机制可能是通过与骨基质的紧密贴附,干扰破骨细胞的附着,同时降低破骨细胞的活性,抑制骨质破坏过程,最终起到骨保护作用^[11-14]。但双膦酸盐类药物同时会引起包括发热、流感样症状、关节痛、肌肉疼痛、疲劳、胃肠道不适等在内的常见不良反应以及肾毒性、食道损伤、电解质紊乱、颌骨坏死等在内的严重不良反应,影响患者生活质量。

中医学认为肾主骨,骨生髓,骨转移癌多由肾精亏损、骨髓空虚所致。骨转移癌是癌症患者病至晚期的临床表现,“久病及肾”“久病入络”,多伴有面色黧黑、肌肤甲错、舌质紫暗有瘀斑等血瘀证表现,实则是由于疾病日久引起络脉瘀阻不通,脏腑肌肉失养所致。骨转移癌患者常伴有剧烈骨痛,且疼痛固定不移,更佐证了“不通则痛”的瘀滞表现。中医药在治疗骨转移癌,特别是改善相关并发症方面具有独特的优势,根据“肾主骨生髓”理论,多从肾论治^[15]。“补肾通络方”方中熟地黄、山茱萸肉取自养精种玉汤,取其补肾之功;生蒲黄、五灵脂合为失笑散,取其活血止痛之意。骨碎补以其能入肾治骨而得名,现代药理学表明,骨碎补能促进骨对钙的吸收,有利于骨损伤的修复,同时可推迟骨细胞的退行性病变^[16]。透骨草为治疗骨痹之要药,具有镇痛、抗炎、抗菌作用。蜈

表1 治疗组与对照组治疗前后生活质量评分比较 单位:分

组别	例数	时间	功能领域	症状领域	总体健康领域
治疗组	31	治疗前	71.11 (51.11, 75.56)	38.96±14.66	66.67 (50.00, 75.00)
		治疗后	71.11 (57.78, 80.00)	21.34±9.49 [*]	66.67 (58.33, 83.33) [#]
对照组	32	治疗前	68.89 (57.78, 75.00)	35.90 (28.21, 46.15)	66.67 (50.00, 66.67)
		治疗后	70.00 (58.34, 78.89)	24.36 (20.51, 35.26) [#]	66.67 (52.08, 81.25)

注:符合正态分布的数据以($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布的数据用中位数(四分位间距)表示。与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P<0.05$ 。

表2 治疗组与对照组中医症候疗效比较 单位:例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%	z 值	P 值
治疗组	31	1	13	14	3	90.32	-2.351	0.019
对照组	32	0	7	16	9	71.88		

表3 治疗组与对照组治疗后骨转移灶恢复情况比较 单位:例

组别	例数	完全缓解(CR)	部分缓解(PR)	稳定(NC)	进展(PD)	有效率/%	受益率/%	z 值	P 值
治疗组	31	0	3	25	3	9.68	90.32	-1.294	0.196
对照组	32	0	2	23	7	6.25	78.12		

表4 治疗组与对照组治疗前后尿NTx、血清AKP、血清LDH含量比较

组别	例数	时间	尿NTx/(nmol/L)	AKP/(U/L)	LDH/(U/L)
治疗组	31	治疗前	18.34±3.01	108.00 (88.20, 202.10)	237.40 (204.90, 293.00)
		治疗后	15.92±2.49 [*]	110.10 (78.90, 198.40)	221.80 (200.90, 276.30)
对照组	32	治疗前	18.33±2.37	104.45 (77.23, 151.95)	240.60 (195.00, 306.18)
		治疗后	17.56±2.61 [#]	103.85 (73.28, 165.95)	238.50 (203.13, 281.13)

注:符合正态分布的数据以($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布的数据用中位数(四分位间距)表示。与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P<0.05$ 。

蚣为虫类药,性善走窜,有良好的通络止痛功效。山慈菇及皂角刺均有解毒散结之功,为抗肿瘤常用药。诸药合用,共奏补肾活血、通络止痛之效。

本研究结果表明,在对骨转移癌患者运用唑来膦酸进行骨保护治疗的基础上联合使用补肾通络方可以有效控制疼痛,提高患者生活质量,同时可以改善患者中医临床症状,明显降低骨代谢生化指标尿NTx水平。尿NTx是骨质遭到破坏后形成的终产物,故考虑补肾通络方的作用机制可能是通过抑制破骨细胞的活性,减少骨质破坏从而达到骨保护作用。由于血清AKP及血清LDH值相较于尿NTx值可靠性及特异性均不足,故有待做进一步相关性研究。下一步拟联合外院,采用多中心、双盲、平行对照方法,进一步扩大样本量,延长临床观察时间,以期更准确地评估补肾通络方的远期疗效。同时开展相关基础研究,探索补肾通络方治疗骨转移的分子机制。

参考文献

- [1] 温忠霖,古煜明,何君伟,等.补肾法治疗骨转移癌疗效及安全性的Meta分析[J].世界中西医结合杂志,2018,13(7):904.
- [2] WACNIK P W, EIKMEIER L J, RUGGLES T R, et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: morphology, algogen identification, and behavioral

“健脾益肾活血方”联合依诺肝素治疗抗磷脂抗体阳性复发性流产 45 例临床研究

张静静 崔洪银 吕祥林

(杭州市余杭区第一人民医院, 浙江杭州 310053)

摘 要 目的:观察科室验方健脾益肾活血方联合依诺肝素治疗抗磷脂抗体阳性所致复发性流产患者的临床疗效。方法:选取2017年3月至2019年2月在本院妇科就诊的复发性流产患者90例,采用随机数字表法分为对照组和治疗组各45例。前者予依诺肝素皮下注射,后者在此基础上给予健脾益肾活血方口服。观察2组患者治疗前后临床疗效、抗磷脂抗体转阴率及新生儿活产率。结果:治疗组临床总有效率82.2%,明显高于对照组的66.7% ($P<0.05$);治疗组抗磷脂抗体转阴率93.3%,明显高于对照组的80.0% ($P<0.05$);治疗组新生儿活产率88.9%,明显高于对照组的71.1% ($P<0.05$)。结论:健脾益肾活血方联合依诺肝素治疗抗磷脂抗体阳性所致复发性流产,能显著提高临床疗效,增加抗磷脂抗体转阴率及新生儿活产率,值得推广应用。

关键词 复发性流产;抗磷脂抗体阳性;脾肾两虚;瘀血阻络;四君子汤;寿胎丸;胶艾汤;依诺肝素

中图分类号 R714.210.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2020) 07-0032-03

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是育龄期妇女常见的妊娠病,具体定义为在妊娠20周前连续2次或2次以上的妊娠丢失。本病发病机制复杂,涵盖了染色体异常、生殖道感染、内分泌异常、子宫解剖结构异常、免疫功能紊乱、血栓前状态以及男性

精子质量异常等诸多因素。其中抗磷脂抗体 (APA) 阳性所致的复发性流产,是自身免疫性流产中最常见的一种。近年来,笔者在常规应用依诺肝素皮下注射的基础上,采用本科室验方健脾益肾活血方口服治疗APA阳性所致的复发性流产45例,取得显著疗效,现报道如下。

- characterization of a new murine model of cancer pain[J]. J Neurosci, 2001, 21 (23): 9355.
- [3] 冯利.简明中西医结合肿瘤病学[M].北京:科学技术文献出版社,2008:389.
- [4] 潘中允,屈婉莹,周诚,等.PET/CT诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2010:519.
- [5] 邓铁涛.中医诊断学[M].上海:上海科学技术出版社,2013:10,50.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:128.
- [7] 黄腾辉.肾虚证症状量化等级评判标准的研究[J].卫生职业教育,2005,23(21):109.
- [8] 宋寒冰,杨玉赫,沈小钰,等.中医药治疗骨肿瘤研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(6):176.
- [9] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:767.
- [10] 邓宏,徐凯,鲜玉军.骨转移癌的中医药治疗研究进展[J].浙江中医杂志,2005,40(2):89.
- [11] MICHAELSON M D, SMITH M R. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases[J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (32): 8223.
- [12] COLEMAN R. On the horizon: can bisphosphonates prevent bone metastases?[J]. Breast, 2007, 16 (Suppl 3): 25.
- [13] COLEMAN R, CAMERON D, DODWELL D, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (9): 999.
- [14] 焦咪,信波,庞海林,等.唑来膦酸预防肿瘤骨转移的研究进展[J].现代肿瘤医学,2016,24(14):2311.
- [15] 张炜,赵凌艳,徐祖红,等.补肾散结方联合唑来膦酸治疗肺癌骨转移的临床疗效[J].世界中西医结合杂志,2015,10(6):793.
- [16] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007:336.
- 第一作者:**蔡梦梦(1993—),女,博士研究生,研究方向为中医药防治恶性肿瘤。
- 通讯作者:**宋卿,医学博士,主治医师。
songqing12016084@163.com

修回日期:2020-02-28

编辑:吴宁