

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.14.009

益肾骨康方对 60 例肿瘤骨转移癌患者生存质量的影响

冯利^{*}, 闫秀峰², 何生奇¹, 王芳¹, 芦殿荣¹, 于建华¹, 江正龙¹, 高音¹, 殷玉琨¹

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区望京中环南路 6 号, 100102; 2. 中国中医科学院广安门医院)

基金项目: 2011 年度北京市中医药管理局科技提升专项资助项目 (KJTS2011-13); 中国中医科学院望京医院科研基金资助项目 (2007-01)

[摘要] 目的 观察益肾骨康方对肿瘤骨转移癌患者临床疗效及生存质量的影响。方法 120 例肿瘤骨转移患者随机分为治疗组和对照组各 60 例。对照组给予帕米膦酸二钠注射液, 90 mg 缓慢静脉滴注, 每月 1 次, 治疗 3 个月。治疗组在对照组基础上给予益肾骨康方, 每日 1 剂, 治疗 3 个月。治疗前后评价两组患者体力状况、疼痛程度, 观察并记录两组患者治疗前后症状 (包括腰膝酸软、五心烦热、口燥咽干、潮热盗汗、疼痛、烦躁失眠、消瘦神疲、血小板增高) 积分。结果 治疗组临床疗效总有效率为 23.33%, 对照组为 16.67%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组临床疗效受益率为 76.67%, 对照组为 50.00%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后腰膝酸软、口燥咽干、潮热盗汗、烦躁失眠、疼痛及血小板增高等症状积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗组治疗后口燥咽干及疼痛症状积分均较对照组明显降低 ($P < 0.01$)。治疗组体力状况稳定提高率为 76.67%, 对照组为 50.00%, 治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 益肾骨康方联合帕米膦酸二钠治疗肿瘤骨转移患者, 具有更好的止痛、改善临床症状的作用, 进而提高患者的临床受益率、体力状况。

[关键词] 益肾骨康方; 肿瘤骨转移; 疼痛; 体力状况

骨骼是晚期恶性肿瘤最常见的转移和受累部位, 是继肝脏、肺部之后第 3 个易发生肿瘤转移的部位, 晚期恶性肿瘤患者有 2/3 发生骨转移, 乳腺癌、前列腺癌等几种嗜骨性肿瘤, 骨转移率可高达 80% 以上^[1-2]。骨转移所引起的骨相关事件 (skeletal related events, SRE) 是严重干扰患者生活质量及缩短生存时间的直接因素。骨转移患者还可能有相对较长的生存时间, 合理的治疗仍然有积极意义^[3]。近年来中医药在骨转移癌的治疗方面取得了较大的进展^[4]。但肿瘤骨转移的中医临床诊疗规范目前尚为空白, 规范设计的临床研究少见报道^[5]。本研究采用益肾骨康方与帕米膦酸二钠联合应用, 观察其对肿瘤骨转移患者的临床受益率、生活质量的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2007 年 1 月至 2013 年 6 月中国中医科学院望京医院肿瘤科住院的肿瘤骨转移患者 120 例,

采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 60 例。治疗组中男 33 例, 女 27 例; 年龄 32 ~ 86 岁, 平均 (62.39 ± 12.79) 岁; 肺癌 31 例, 乳腺癌 7 例, 前列腺癌 3 例, 子宫癌 3 例, 直肠癌 2 例, 肝癌 2 例, 食道癌 2 例, 肾癌 2 例, 其他 8 例; 骨转移部位: 脊柱 (包括颈椎、胸椎、腰椎、骶椎) 转移 25 例, 胸肋骨转移 15 例, 骨盆转移 6 例, 四肢骨转移 10 例, 其他部位 (包括锁骨、肩胛骨、颅骨、上下颌骨等) 转移 4 例。对照组中男 33 例, 女 27 例; 年龄 39 ~ 90 岁, 平均 (63.46 ± 11.68) 岁; 肺癌 31 例, 乳腺癌 8 例, 前列腺癌 5 例, 子宫癌 3 例, 直肠癌 2 例, 肝癌 1 例, 食道癌 1 例, 肾癌 1 例, 其他 8 例; 骨转移部位: 脊柱转移 21 例, 胸肋骨转移 17 例, 骨盆转移 7 例, 四肢骨转移 9 例, 其他部位转移 6 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 西医诊断标准

参照《简明中西医结合肿瘤病学》^[6], ①细胞学诊断: 痰液、胸腹水等细胞学标本, 镜下所见符合恶性肿瘤诊断标准。②病理学诊断: a. 手术标

* 通讯作者: fengli663@126.com, (010)84739192

本经病理、组织学证实者。b. 经纤维支气管镜、胃镜、结肠镜等采得活检组织标本，经组织学诊断为恶性肿瘤者。c. 颈和腋下淋巴结、胸壁、胸膜、皮下结节及骨等转移灶活检组织学表现符合恶性肿瘤诊断标准。③临床诊断：X 线、CT、MRI 或 ECT 等证实有骨转移。

1.3 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]及《中医诊断学》^[8]中肾阴亏虚证、瘀血阻滞证或阴虚热毒证的标准。

1.4 纳入标准

符合上述诊断标准及辨证标准；预计生存期 > 3 个月，可以完成全程治疗者；患者签署知情同意书。

1.5 排除标准

观察期开始前的 1 个月内对肿瘤患部或疼痛部位使用了放疗、化疗或神经阻断治疗；非癌性疼痛，如同时伴有肿瘤急症相关的疼痛、肿瘤相关的其他神经痛，如肺癌手术后切口疼痛，带状疱疹后神经痛等；曾有药物滥用或成瘾史者；肿瘤患者生存质量（KPS）评分^[9] ≤ 30 分。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予帕米膦酸二钠注射液（15 mg/支，国药准字 H19991037，批号：070103，浙江奥托康制药集团股份有限公司）90 mg 缓慢静脉滴注，每月 1 次，治疗 3 个月。

治疗组在对照组基础上给予益肾骨康方，处方：熟地黄 15 g，骨碎补 9 g，白花蛇舌草 10 g，半枝莲 10 g，山药 15 g，山萸肉 12 g，牡丹皮 10 g，泽泻 10 g，茯苓 10 g。由望京医院药剂科统一煎制，每日 1 剂，早晚分服，治疗 3 个月。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 总体疗效 参考文献 [9]，完全缓解：所有目标病灶消失，病理性淋巴结短径 < 10 mm；部分缓解：与基线病灶长径总和比较缩小 30%；无变化：基线病灶长径总和未达 PR 或有增加但未达 PD；进展：原靶病灶长径总和增加 > 20% 且原靶病灶长径总和和绝对值增加 > 5 mm，出

现新病灶。总有效率 = （完全缓解 + 部分缓解） / 总例数 × 100%；临床受益率 = （完全缓解 + 部分缓解 + 无变化） / 总例数 × 100%。

2.2.2 体力状况 治疗前后采用 KPS 评分^[9]评价患者体力状况，治疗后较治疗前评分增加 ≥ 10 分者为提高，减少 ≥ 10 分者为降低，增加或减少不及 10 分者为稳定，稳定提高率 = （提高例数 + 稳定例数） / 总例数 × 100%。

2.2.3 疼痛评分 治疗前后采用数字化评估量表（NRS）^[10]评价疼痛程度。0 分：无痛；1 ~ 3 分：轻度疼痛（疼痛不影响睡眠）；4 ~ 6 分：中度疼痛；7 ~ 9 分：重度疼痛（不能入睡或者睡眠中痛醒）；10 分：剧痛。

2.2.4 症状评分^[6] 观察并记录两组治疗前后症状，包括腰膝酸软、五心烦热、口燥咽干、潮热盗汗、疼痛、烦躁失眠、消瘦神疲，按无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分；血小板增高（30 ~ 35 万/mm³ 计 1 分，36 ~ 40 万/mm³ 计 2 分，41 ~ 45 万/mm³ 计 3 分）。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，计量资料符合正态分布者，组间比较采用 *t* 检验，组内比较采用配对 *t* 检验；不符合正态分布者或等级资料，则采用秩和检验进行比较。两组计数资料的构成比比较，采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示，治疗组临床疗效总有效率为 23.33%，对照组为 16.67%，两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗组临床疗效受益率为 76.67%，对照组为 50.00%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后症状积分比较

表 2 示，治疗组治疗后腰膝酸软、口燥咽干、潮热盗汗、烦躁失眠、疼痛及血小板增高等症状积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。对照组治疗后腰膝酸软及疼痛症状积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后口燥咽干及疼痛症状积

表 1 两组肿瘤骨转移患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无变化	进展	总有效	临床受益
治疗组	60	6 (10.00)	8 (13.33)	32 (53.33)	14 (23.33)	14 (23.33)	46 (76.67)
对照组	60	2 (3.33)	8 (13.33)	20 (33.33)	30 (50.00)	10 (16.67)	30 (50.00)

表 2 两组肿瘤骨转移癌患者治疗前后症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	腰膝酸软	五心烦热	口燥咽干	潮热盗汗	烦躁失眠	消瘦神疲	疼痛	血小板增高
治疗组	治疗前	60	2.23 ± 0.10	1.45 ± 0.11	1.90 ± 0.10	1.75 ± 0.13	1.68 ± 0.11	1.47 ± 0.12	1.80 ± 0.13	1.88 ± 0.13
	治疗后	60	1.33 ± 0.12*	1.25 ± 0.12	0.78 ± 0.08** [△]	0.78 ± 0.09**	1.12 ± 0.10*	1.37 ± 0.12	0.98 ± 0.12** [△]	1.35 ± 0.13*
对照组	治疗前	60	1.71 ± 0.10	1.32 ± 0.09	1.38 ± 0.10	1.42 ± 0.10	1.33 ± 0.97	1.52 ± 0.12	1.97 ± 0.09	1.67 ± 0.12
	治疗后	60	1.25 ± 0.10*	1.22 ± 0.09	1.37 ± 0.11	1.32 ± 0.11	1.37 ± 0.11	1.42 ± 0.11	1.70 ± 0.09*	1.65 ± 0.12

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

均较对照组明显降低 ($P < 0.01$)。

3.3 两组患者体力状况比较

表 3 示,治疗组 KPS 评分稳定提高率为 76.67%,对照组为 50.00%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组肿瘤骨转移癌患者体力状况比较 [例 (%)]

组别	例数	提高	稳定	下降	稳定提高
治疗组	60	14 (23.33)	32 (53.33)	14 (23.33)	46 (76.67)
对照组	60	10 (16.67)	20 (33.33)	30 (50.00)	30 (50.00)

3.4 两组患者疼痛评分比较

表 4 示,两组治疗后疼痛评分与本组治疗前比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组治疗后疼痛评分组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 两组肿瘤骨转移癌患者治疗前后疼痛评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	60	5.20 ± 1.25	2.49 ± 1.35** [△]
对照组	60	5.18 ± 1.32	3.38 ± 1.99*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

4 讨论

双膦酸盐类药物是目前应用于临床肿瘤骨转移姑息治疗的主要用药,其副作用主要表现为低热、恶心呕吐、流感样症状等常见的不良反应^[11],长期应用可出现低磷低钙血症、肾功能损害、下颌骨坏死^[12]等。骨转移癌以肾阴亏虚、热毒蕴结、瘀血阻滞证型所占比例较大(肾阴亏虚型 45.5%,热毒蕴结型 30.8%,瘀血阻滞型 13.5%)^[13]。课题组在前期研究中已证实益肾骨康方外敷对减轻骨转移癌疼痛具有明显疗效^[4,14],本方以滋阴补肾的六味地黄丸加味而成,方中骨碎补总黄酮和二磷酸盐合用可促进成骨细胞基因表达,且两者合用效果大于单独用药^[4],半枝莲具有提高免疫力,诱导肿瘤细胞凋亡等作用^[15],组方内其余药物均有不同的抗肿瘤及促进骨细胞生长的作用。

本研究结果显示,治疗组临床疗效总有效率为 23.33%,对照组为 16.67%;治疗组受益率为 76.67%,对照组为 50.00%,治疗组受益率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后腰膝酸软、口燥咽干、潮热盗汗、烦躁失眠、疼痛及血小板增高症状积分均较治疗前降低 ($P < 0.01$)。治疗组治疗后口燥咽干及疼痛症状积分均较对照组明显降低 ($P < 0.01$)。

提示益肾骨康方与帕米膦酸二钠联合应用,具有更好的止痛、改善临床症状、提高行为能力的作用。在将来的研究中,将进一步进行多中心大样本的推广验证研究,并对其治疗肿瘤骨转移进行分子机制研究。

参考文献

- [1]王文萍.实用肿瘤转移学[M].沈阳:辽宁科学出版社 2003:259-267.
- [2]Liu N, Ma L, Zhou W, et al. Bone metastasis in patients with non-small cell lung cancer: the diagnostic role of F-18 FDG PET/CT[J]. Eur J Radiol 2010, 74(1):231-235.
- [3]于世英.恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗[M].北京:中国协和医科大学出版社 2006:33-5.
- [4]王芳,冯利,张平,等.补肾化痰中药外敷联合帕米膦酸二钠改善骨转移癌痛[J].中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17):327-329.
- [5]王芳,冯利.中医药治疗肿瘤骨转移癌疼痛的研究概况[J].中医杂志 2011, 52(1):72-74.
- [6]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 2008:393.
- [7]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社 2002:383-388.
- [8]朱文锋.中医诊断学[M].7版.北京:中国中医药出版社 2011:163,169,194.
- [9]Jang GS, Kim MJ, Ha HI, et al. Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res 2013, 25(6):689-694.
- [10]张路,陈丽霞.XELOX 方案治疗 IV 期胃癌患者行为状态评分的影响因素[J].中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(2):183-186.

[11]董梅,冯奉仪. 双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移新进展 [J]. 癌症进展 2008 6(1):6-10,15.

[12]房桂珍,李为民,刘东刚. 双膦酸盐类药物引起的下颌骨坏死 [J]. 中国肿瘤临床,2007,34(18):1069-1071.

[13]周红,胡炳杰等. 骨髓转移瘤与中医证型相关分析 [J]. 实用中西医结合杂志,1996 9(9):535-536.

[14]何生奇,张媛,冯利. 益肾骨康汤联合卡培他滨治疗乳腺癌骨转移性贫血 2 例 [J]. 世界中医药,2011,6(2):128-129.

[15]林敬明,刘煜,罗荣城. 半枝莲的化学成分及其抗肿瘤作用的研究现状 [J]. 中药材,2006,29(4):407-410.

Effect of *Yishen Gukang Formula* on Quality of Life of 60 Patients With Metastatic Bone Cancer

FENG Li¹, YAN Xiufeng², HE Shengqi¹, WANG Fang¹, LU Dianrong¹, YU Jianhua¹, JIANG Zhenglong¹, GAO Yin¹, YIN Yukun¹

(1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of *Yishen Gukang Formula* (formula for benefiting kidney and bone, 益肾骨康方) for metastatic bone cancer and its effect on quality of life (QOL). **Methods** Totally 120 cases of metastatic bone cancer were randomized into the treatment group and control group, with 60 in each. Both groups were given intravenous infusion of 90ml Pamidronate Disodium Injection once monthly for 3 months. The treatment group was added with *Yishen Gukang Formula* one dose daily for 3 months. The physical condition, pain degree, and symptom scores in two groups were evaluated before and after treatment. **Results** The total efficacy of the treatment group and control group was 23.33% and 16.67% respectively, with no significant difference between groups ($P > 0.05$). The clinical benefit rate in the treatment group and control group was 76.67% and 50.00% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). The scores of aching waist and knees, dry mouth and throat, hot flashes, night sweats, irritability, insomnia, pain and thrombocytosis in the treatment group were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The scores of dry mouth and throat and pain in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). The steady improvement rate of physical condition in the treatment group and control group was 76.67% and 50.00% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The combo therapy of *Yishen Gukang Formula* and Pamidronate Disodium Injection is effective for metastatic bone cancer. It can obviously relieve pain and symptoms and improve the clinical benefit rate and QOL.

Keywords *Yishen Gukang Formula*; metastatic bone cancer; quality of life; pain; physical condition

(收稿日期: 2014-01-06; 修回日期: 2014-03-10)

[编辑: 侯建春]

欢迎邮购 《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年(半月刊), 每册 9.80 元(缺 5、6 期), 2011-2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700

电话: (010) 64014411-3036

欢迎邮购 《中医杂志》光盘合订本

1951-1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987-1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995-2004 年(1 张光盘) 280 元。光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700

电话: (010)64035632

网址: <http://www.jtcm.net.cn>