

护骨消积方联合唑来膦酸治疗骨转移癌痛疗效及 NTx 水平与中医肾虚证候的相关性研究

陈显, 张海波, 刘译鸿, 朱燕娟, 李勇, 白建平, 刘丽荣, 曲鑫, 瞿燕春

广东省中医院, 广东 广州 510120

[摘要] 目的: 观察护骨消积方联合唑来膦酸治疗骨转移癌痛的临床疗效, 并探讨骨转移患者中医证型与 I 型胶原交联氨基末端肽 (NTx) 水平的关联性。方法: 将 48 例既往未接受过唑来膦酸治疗的新发骨转移癌痛患者, 采用流行病学方法采集中医证候信息, 按肾虚诊断标准判断有无肾虚证候, 并检测患者血清 NTx 水平, 统计分析 NTx 水平与中医肾虚证候的关联性。其中符合纳入标准的 32 例患者中, 轻度疼痛 18 例, 中重度疼痛 14 例, 随机分为中药组和对照组各 16 例。中药组给予护骨消积方联合唑来膦酸治疗, 对照组单纯使用唑来膦酸。治疗过程中若出现中重度疼痛者加服吗啡, 治疗 2 月后观察患者的镇痛效果及生存质量 KPS 评分的改善。结果: 31 例肾虚证型的骨转移患者中, 血清 NTx (17.39±9.31) nmol BCE/L, 17 例非肾虚证型患者血清 NTx (12.93±1.83) nmol BCE/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。符合纳入标准的 32 例患者中, 2 组疼痛疗效比较, 中药组患者止痛总有效率 81.3%, 高于对照组 56.3%, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 KPS 评分分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 2 组 KPS 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 骨转移癌痛患者的中医证型以肾虚多见, 且肾虚证型与 NTx 水平之间有一定的关联性。护骨消积方联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移癌痛具有一定的协同作用。

[关键词] 骨转移癌痛; 唑来膦酸; 护骨消积方; I 型胶原交联氨基末端肽 (NTx); 中医肾虚证候

[中图分类号] R730.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 10-0117-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.037

Curative Effect of Hugu Xiaoji Prescription Combined with Zoledronic Acid for Bone Metastatic Cancer Pain and Study of Correlation Between NTx Level and Kidney Deficiency Syndrome of Chinese Medicine

CHEN Xian, ZHANG Haibo, LIU Yihong, ZHU Yanjuan, LI Yong,
BAI Jianping, LIU Lirong, QU Xin, QU Yanchun

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Hugu Xiaoji prescription combined with zoledronic acid for bone metastatic cancer pain, and to discuss the correlation between the level of N-telopeptides of type I collagen (NTx) and Chinese medicine (CM) kidney deficiency syndrome. **Methods:** Epidemiological method was used to collect CM syndrome information of 48 cases of patients with new-onset bone metastatic cancer pain who had not been treated with zoledronic acid in the past, and the diagnostic criteria was employed to determine kidney deficiency syndrome in patients. Detected serum NTx levels of patients, and analyzed the correlation between the NTx level and CM kidney deficiency syndrome. Among the 32 cases of patients according with standards, there were 18 cases of mild pain and 14 cases of moderate pain. All the 32 cases of patients were divided into the CM group and the control group randomly, 16 cases in each group. The CM group was treated with Hugu Xiaoji prescription combined with zoledronic acid, while the control group was only treated with zoledronic acid. Morphine would be added to the treatment if any case of severe pain occurred during the course. After two months of treatment, observed the analgesic effect and the improvement of Karnofsky performance status (KPS) score in both groups. **Results:** Among the 31 cases of patients with bone metastatic cancer pain with kidney deficiency syndrome, the serum NTx levels were (17.39 ± 9.31) nmol BCE/L, and serum levels of 17 cases of patients without kidney deficiency syndrome were (12.93 ± 1.83) nmol BCE/L, the difference being significant ($P < 0.05$). Among the 32 cases of patients according

[收稿日期] 2017-02-15

[作者简介] 陈显 (1988-), 男, 医学硕士, 住院医师, 主要从事各种肿瘤的中西医结合及姑息治疗的临床工作。

with standards, the total effective rate of analgesia was 81.3% in the CM group, being higher than 56.3% in the control group, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). After treatment, compared KPS scores in both groups with those before treatment, differences were significant ($P < 0.05$); after treatment, the comparison of KPS score between the two groups showed significance in the difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kidney deficiency is the major CM syndrome of patients with bone metastatic cancer pain, and the NTx level and CM kidney deficiency syndrome is correlative. The therapy of Hugu Xiaoji prescription combined with zoledronic acid for bone metastatic malignant cancer pain has certain synergistic effect.

Keywords: Bone metastatic cancer pain; Zoledronic acid; Hugu Xiaoji prescription; N-telopeptides of type I collagen (NTx); Chinese medicine kidney deficiency syndrome

约 20%~70% 肿瘤患者最终均有骨转移发生^[1], 其引发的疼痛, 甚至病理性骨折、瘫痪等骨相关事件, 严重影响患者的生活质量和生存时间。双膦酸盐是目前治疗骨转移的标准治疗方案之一, 但并非所有患者均能获益, 其止痛率大概在 50%~60% 左右^[2-3]。研究表明, 血清 I 型胶原交联氨基末端肽 (NTx) 水平与骨转移的发生及死亡风险呈正相关, 可能是预测骨转移患者预后的重要指标。中医学理论认为肾主骨肾虚则骨弱, 癌毒随经络气血走行易侵于骨, 因此, 从中医辨证角度分析, 骨转移患者往往表现为肾虚证型, 护骨消积方补肾壮骨、祛痰祛瘀为主要治法, 有较好的止痛效果, 并可改善患者的生活质量, 但缺乏循证医学证据。因此, 笔者通过流行病学的研究方法采集 48 例骨转移患者的证候信息, 统计分析中医证候与血清 NTx 水平的关联性, 其中 32 例患者符合纳入标准, 将其随机分为 2 组, 观察了护骨消积方联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移的止痛效果及 KPS 评分的改善情况, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①年龄 > 18 岁, 男女不限; ②组织学或细胞学证实恶性肿瘤; ③影像学检查证实至少发生一处恶性肿瘤引起的骨转移伴有疼痛者; ④既往未接受过双膦酸盐治疗; ⑤预计生存期超过 3 月; ⑥KPS 评分 > 60 分; ⑦已签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女; ②有症状的骨质增生患者; ③有临床症状的脑转移患者; ④目前正在使用任何双膦酸盐, 或在既往使用过任何双膦酸盐; ⑤目前有活动性牙科疾病, 包括牙齿感染或下颌骨疼痛, 牙齿、上颌或下颌部外伤, 目前或既往曾经诊断为下颌骨坏死, 或口腔内骨暴露, 或牙科操作后愈合缓慢; ⑥近期 6 周内或将计划进行牙科或颌部手术, 如拔牙术、种植牙等; ⑦合并严重的任何疾病, 可能影响研究的评估; ⑧目前正在参加其他未上市药物的临床试验或盲法临床试验; ⑨研究者判定无法获取长期随访数据(由于无法获得或严重的伴发疾病等原因)的患者。

1.3 中医肾虚辨证标准 中医肾虚辨证标准参照《肾虚证症状量化等级评判标准的研究》^[4]。

1.4 一般资料 2013 年 7 月—2014 年 3 月连续入住在本院肿瘤科确诊的新发骨转移的恶性肿瘤患者, 共 48 例。采集 48

例新发骨转移癌痛患者的中医证候信息, 按照中医肾虚辨证标准^[4], 分别计算肾虚与非肾虚患者的例数及比例。①肾虚证型 31 例, 非肾虚证型 17 例; 男 25 例, 女 23 例; 年龄 36~85 岁, 平均年龄为 63 岁; 肺癌 35 例, 乳腺癌 3 例, 肠癌 3 例, 肝癌 2 例, 肾癌、鼻咽癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌各 1 例。肾虚证型 31 例 (64.6%), 男 17 例, 女 14 例; 平均年龄 (66.8 ± 12.7) 岁; 原发肿瘤: 肺癌 24 例, 其他 7 例。非肾虚证型 17 例 (35.4%), 男 8 例, 女 9 例; 平均年龄 (47.8 ± 9.8) 岁; 原发肿瘤: 肺癌 11 例, 其他 6 例。肾虚证型、非肾虚证型性别比例、年龄、原发肿瘤等情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。②48 例患者中符合纳入标准、无排除标准患者 32 例, 随机分为 2 组。中药组 16 例, 男 9 例, 女 7 例; 年龄 38~77 岁; 肺癌 10 例, 乳腺癌 2 例, 肝癌 1 例, 胃癌 1 例, 卵巢癌 1 例, 肾癌 1 例; 轻度疼痛 9 例, 中度疼痛 6 例, 重度疼痛 1 例。对照组 16 例, 男 11 例, 女 5 例; 年龄 43~78 岁; 肺癌 12 例, 肠癌 2 例, 乳腺癌 1 例, 肝癌 1 例; 轻度疼痛 9 例, 中度疼痛 5 例, 重度疼痛 2 例。2 组患者性别、年龄、原发病灶、疼痛程度方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 研究方法

2.1 对照组 唑来膦酸(诺华公司生产)4 mg, 加入生理盐水 250 mL, 静脉点滴给药 (> 15 min), 每 (4 ± 1) 周 1 次。连续 2 个周期后进行疗效评价。

2.2 中药组 在对照组治疗方案的基础上加用中药治疗。护骨消积方, 处方: 补骨脂, 骨碎补, 淫羊藿, 制天南星等(药材由广东省中医院提供), 辨证加减, 每天 1 次, 治疗 30 天为 1 疗程, 连服 2 疗程。

临时及合并给药: 2 组中、重度疼痛患者均按照 NCCN 癌痛指南合并使用止痛药及处理爆发痛。除规定药物外, 不能使用其他止痛药。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血清 NTx 的采集: 采集所有 48 例新发骨转移患者早晨空腹静脉血 3 mL, 室温下放置使之完全凝固后留取血清, -80℃ 保存待测 NTx 水平。用酶联免疫吸附法 (ELISA 法) 测定血清 NTx, 并统计分析肾虚证型与 NTx 水平的

关联性。②健康状况评估：根据 KPS 的评分标准^[6]评定患者健康状况

3.2 统计学方法 使用 SPSS17.0 系统进行数据的录入管理并进行统计分析，符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述，以 *t* 检验比较；其他分布的计量资料则采用中位数描述，采用秩和检验比较；计数资料采用百分比来描述，以 χ^2 检验比较， α 取 0.05。所有数据均截尾至 2014 年 3 月。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 ①疼痛程度分级标准^[6]。疼痛程度按 WHO 数字疼痛分法(NRS)分级：0 为无痛；1~3 为轻度疼痛(I 度)：疼痛可耐受，不影响睡眠；4~7 为中度疼痛(II 度)：疼痛明显，影响睡眠，要求用止痛药；8~10 为重度疼痛(III 度)：疼痛剧烈，伴有自主神经功能紊乱，严重影响睡眠，需要用止痛药。②止痛疗效评定标准^[6]。完全缓解(CR)：疼痛完全消失；部分缓解(PR)：疼痛分级标准下降 1 级以上；无效(NR)：疼痛分级无下降或上升。止痛总有效率 = 完全缓解例数 + 部分缓解例数 / 该组总例数。

4.2 中医证型与 NTx 关联性 31 例肾虚证型的骨转移患者中，血清 NTx(17.39 ± 9.31)nmol BCE/L，17 例非肾虚证型患者血清 NTx(12.93 ± 1.83)nmol BCE/L，两者比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.3 2 组疼痛疗效比较 见表 1。中药组患者止痛总有效率 81.3%，高于对照组 56.3%，2 组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组疼痛疗效比较 例

组别	n	CR	PR	NR	总有效率(%)	P 值
中药组	16	6	7	3	81.3	0.252
对照组	16	4	5	7	56.3	

4.4 2 组治疗前后 KPS 评分比较 见表 2。治疗前，2 组 KPS 评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗后，2 组 KPS 评分分别与治疗前比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后，2 组 KPS 评分比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 KPS 评分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分

组别	n	治疗前	治疗后	P 值
中药组	16	66.35 ± 7.12	83.75 ± 8.06	0.029
对照组	16	65.63 ± 7.27	73.75 ± 11.47	0.050
P 值		0.809	0.008	

5 讨论

骨转移瘤属中医学骨瘤、骨疽、骨蚀等范畴。《中西汇通医经精义》曰：“肾主骨，肾藏精，精生髓，髓生骨，故骨者，肾之合也，其充在骨。”中医学认为，“肾为先天之根”“肾主骨，生髓”“其充在骨”“肾藏骨髓之气也”。故凡骨有

病痛者，除暴力外伤所致外，多与肾相关。本病当以肾虚为本。肾虚不能养髓生骨，致筋骨不坚，痰瘀邪毒易乘虚侵袭并留置深入于经筋骨髓之中，胶着不去，致脉络凝滞不通，而发为骨痛。骨转移癌病位在经筋骨髓，以肾虚为本；标实则应抓住痰、瘀两端，治疗上宜标本兼顾，补泻同用。本次研究结果亦显示，肾虚证型占纳入观察患者的 64.6%，提示骨转移患者的中医证型以肾虚为主。

本科室协定方护骨消积方，以补肾壮骨、化痰祛瘀作为基本治法，方中重用骨碎补、补骨脂、淫羊藿等补肾壮骨，制天南星、地龙、全蝎等化痰散结、通络止痛。其中淫羊藿、补骨脂擅补肾壮阳，强筋健骨，祛风除湿。本方用其补肾壮阳，强筋健骨，燮理阴阳，促进骨质修复而止骨痛，两者共用为君药。天南星苦辛温，其性燥烈，专走经络，为开结闭、散风痰之良药，方中以其专治痰瘀阻于经络，肢体关节疼痛、麻木，现代药理研究：天南星确有明显的镇痛及抗肿瘤作用^[7]，故选为臣药。骨碎补功能补肾强骨，活血止痛，因其能主骨中毒气、风血疼痛、五劳六极，又能治恶疮，故本方以其为佐药，增强止痛效果；全蝎、地龙咸寒清热，通经活络，本方以其咸能软坚，寒能缓解热性，走窜能通经活络、引诸药至病所，故用为使药。诸药合用，共奏补肾壮骨、化痰祛瘀之功，以达抗癌止痛之效。

从中医学理论上讲，该方可通过改善患者证型，达到治疗骨转移癌痛的目的。在临床实践中，在止痛及改善生活质量方面初步显示了较好的疗效。本研究结果显示，在唑来膦酸治疗的基础上加用护骨消积方中药治疗的患者，生活质量 KPS 评分得到明显改善，且差异有统计学意义。在止痛疗效上亦有升高趋势，虽 $P = 0.25$ ，但 $RR = 0.692$ ，提示临床有效，之所以差异无统计学意义，考虑为样本量不足所致，理论上至少需要每组 78 例患者才能显示出统计学意义。因此，有必要扩大样本量，继续进一步研究。

NTx 是血、尿中稳定的骨质溶解最终产物，是特异性反映骨溶解的标志物。骨转移时 NTx 水平会发生异常。研究表明，NTx 水平与骨转移的发生及死亡风险呈正相关，可能是预测骨转移患者预后的重要指标，其含量的升高是预测骨转移癌的高危因素^[8-9]。根据 Blest 和 Zest 研究，NTx 水平的变化可能作为临床预后的提示指标，经过治疗后 NTx 下降的病人预后往往较好。总的来说，NTx 可作为临床上骨转移癌的预测以及预后评估的指标。本研究中，肾虚证型患者 NTx 更高，所以我们初步考虑肾虚证型亦可作骨转移患者预测及预后的指标。

从另一方面也提示，肾虚证型是预测骨转移癌的高危因素，未发生骨转移的癌症患者，早期接受中医补肾壮骨治疗，可减少骨转移的发生机率。而骨转移患者接受补肾壮骨治疗可改善患者的预后。总的来说，中医肾虚在骨转移癌的治疗上值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase, double-blind, randomized trial—the Zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16): 3150–3157.
- [2] 安爱军, 郑永刚, 曹晶杰. 三种双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移骨痛的成本-效果分析[J]. 中国医学创新, 2013, 10(22): 57–58.
- [3] 罗丽华, 冉瑞智, 罗流芳, 等. 唑来膦酸联合甲羟孕酮治疗恶性肿瘤骨转移的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(3): 313–314.
- [4] 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): 108–110.
- [5] 朱婷, 房传武, 鲍杨漪, 等. 奥施康定治疗中重度癌症疼痛的疗效观察及安全评估[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(9): 694.
- [6] 秦叔逵, 王琳, 何泽明, 等. 榄香烯乳治疗骨转移癌的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 1996(5): 360–361.
- [7] 王芹, 许玲, 焦丽静, 等. 天南星抗肿瘤及镇痛作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(7): 103–105.
- [8] Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone [J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12(3): 549–583.
- [9] Ali S.M., Demers L.M., Leitzel K., et al. Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis [J]. Ann Oncol, 2004, 15: 455–459.

(责任编辑: 刘淑婷)

咽部刺营法治疗慢性肥厚性咽炎疗效观察

邓可斌¹, 雷西熙²

1. 湖北省中医院, 湖北 武汉 430061; 2. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430061

[摘要] 目的: 观察咽部刺营法治疗慢性咽炎的临床疗效。方法: 将 100 例慢性肥厚性咽炎患者按 1:1 比例随机分为观察组与对照组各 50 例。观察组采用咽部刺营法(针刺患处放血)治疗; 对照组采用头孢地尼胶囊口服治疗。2 组均治疗 2 疗程, 观察 2 组症状体征的变化情况及临床疗效。结果: 治疗结束时, 2 组临床疗效总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示观察组疗效优于对照组。治疗后, 2 组各项症状体征均较治疗前改善, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组在改善上述症状体征方面与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组优于对照组。结论: 咽部刺营法治疗慢性肥厚性咽炎疗效确切, 可在临床上进一步应用。

[关键词] 慢性肥厚性咽炎; 咽部刺营法; 症状体征积分

[中图分类号] R766.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 10-0120-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.038

Observation of Curative Effect of Yanbu Ciying Therapy for Chronic Hypertrophic Pharyngitis

DENG Kebin, LEI Xixi

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Yanbu Ciying therapy for chronic pharyngitis. **Methods:** Divided 100 cases of patients with chronic hypertrophic pharyngitis into the observation group and the control group randomly, 50 cases in

[收稿日期] 2016-12-21

[基金项目] 湖北省卫生计生科研项目 (鄂中医院字 [2014] 48 号 JDZX2014Y19)

[作者简介] 邓可斌 (1968-), 男, 主任医师, 主要从事耳鼻喉科临床工作。