

· 临床研究 ·

小牛血清去蛋白注射液联合放疗对非小细胞肺癌骨转移疼痛的作用

孙成英¹, 李慧源¹, 张哲¹, 刘永军¹, 钟文², 刘大伟², 孙晓红¹

1. 中国医科大学附属第四医院老年病科, 辽宁 沈阳 110032;

2. 中国医科大学附属第四医院放疗科, 辽宁 沈阳 110032

摘要: **目的** 观察小牛血清去蛋白注射液(奥德金)联合放疗对肺癌骨转移中、重度疼痛的疗效。**方法** 将 2014 年 2 月至 2015 年 6 月收治的 104 例患者随机分为观察组($n=56$)和对照组($n=48$),观察组采用奥德金联合放疗,对照组采用单纯放疗。观察放疗 1、2 周及治疗结束后 1 个月(6 周)的止痛疗效、活动能力;放疗后 1 个月骨转移病灶的 CT、MRI 结果。**结果** 在放疗 1 周和 2 周时,观察组止痛总有效率高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);治疗结束后 1 个月(6 周),两组止痛总有效率相当($P>0.05$);6 周时,两组止痛总有效率均高于放疗 1、2 周时(P 均 <0.01)。在放疗 1 周和 2 周时,观察组活动能力改善总有效率均高于对照组(P 均 <0.05);两组放疗 2 周时活动能力改善总有效率均高于 1 周时(P 均 <0.01)。放疗结束后 1 个月复查骨转移病灶的客观疗效,观察组、对照组分别为肿瘤完全消退 5.4%、4.2%,肿瘤部分缩小 50.0%、45.8%,无变化 35.7%、41.7%,肿瘤增大 8.9%、8.3%,两组客观疗效比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 奥德金联合放疗治疗非小细胞肺癌骨转移中、重度疼痛具有协同作用,在放疗初期改善明显。

关键词: 小牛血清去蛋白注射液; 放疗; 肺癌骨转移; 疼痛

中图分类号: R 730.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0811-03

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,中晚期肺癌骨转移的发生率约 30%^[1-2],大多数以溶骨性破坏为主,主要表现为骨痛、脊髓压迫和病理性骨折等,严重影响患者的生活质量,预后较差。因此控制骨痛及改善患者的生存质量是医生所面临的主要问题^[2]。小牛血清去蛋白注射液(奥德金)主要成分是小分子激活肽和磷酸肌醇寡糖,有助于改善周围神经病变。本研究采用奥德金联合放疗对非小细胞肺癌骨转移中、重度疼痛进行治疗,取得较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集中国医科大学附属第四医院放疗科 2014 年 2 月至 2015 年 6 月收治的经病理学确诊的非小细胞肺癌骨转移中、重度疼痛患者 104 例,其中男 72 例,女 32 例;男女之比为 2.25:1;年龄 42~78 岁,平均 58.6 岁;病理学分型为腺癌 67 例,鳞癌 25 例,腺鳞癌 6 例,其他 6 例;临床表现均有中等程度及以上的疼痛(可评价疼痛分级)、活动能力下降,经 ECT 和/或 X 线、CT、MRI 检查证实有单处骨

转移 32 例,多处骨转移 72 例;预计生存期在 3 个月以上,经综合评估能耐受放疗。将患者随机分为两组,观察组($n=56$)和对照组($n=48$),两组患者疼痛程度、骨转移情况及活动能力构成差异均无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 (例)

项目	例数	骨转移		疼痛程度		活动能力	
		单发	多发	中度	重度	Ⅱ级	Ⅲ级
观察组	56	17	39	36	20	34	22
对照组	48	15	33	30	18	30	18

1.2 方法 所有患者均采用瓦里安 23EX 直线加速器 6MV-X 线照射,参考 2011 年 ASTRO 骨转移癌放疗指南及我国肺癌骨转移专家共识(2014 版)^[3-4]推荐的方案行放疗,照射野设计依据 CT 或 MRI 显示的病灶范围来确定,通常病灶周围放宽 2~3 cm,椎体照射时应包括病变椎体上下各一个正常的椎体,剂量为每次 3.0 Gy,每周给予 5 次,总剂量 30 Gy,同时给予唑来膦酸 4 mg,每月 1 次溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 ml 中静脉滴注;根据病情酌情给予甘露醇、地塞米松脱水治疗。观察组在上述治疗基础上再给予奥德金(锦州鸿奥药业)1.2 g 加入 0.9% 氯化钠溶液 250 ml 静脉滴注,1 次/d,10 d 为 1 个疗程。

1.3 疗效评价

1.3.1 疼痛 采用数字评分量表(NRS),0 分为无

痛,10分为最痛;1~3分为轻度疼痛:疼痛可耐受,不影响睡眠,可正常工作;4~6分为中度疼痛,表现为疼痛明显,睡眠受干扰,需要一般性止痛、镇静、安眠药物; ≥ 7 分为重度疼痛,表现为疼痛剧烈,伴有植物神经功能紊乱,睡眠严重受干扰,需要麻醉性药物。疼痛疗效评价:显效,疼痛减轻 ≥ 2 个级差;有效,疼痛减轻1个级差;无效,疼痛不减轻或加重。以显效+有效计算总有效率。观察放疗1、2周及治疗结束后1个月(6周)的疗效。

1.3.2 活动能力 分级:0级,活动自如;I级,轻度活动受限;II级,活动明显受限;III级,完全不能活动。活动疗效评价:显效,活动能力提高2级或以上;有效,活动能力提高1级;无效,活动能力未提高或下降。以显效+有效计算总有效率。观察放疗1、2周及治疗结束后1个月(6周)的疗效。

1.3.3 客观疗效 所有患者治疗前及治疗后1个月均拍摄CT或MRI片。由放射科医生判定客观疗效。I级(肿瘤消退):溶骨型转化为成骨型,骨结构恢复;II级(明显改善):转移灶明显缩小,有钙质沉积征象或骨皮质连续;III级(稳定状态):病变无进展;IV级(恶化):病变增大。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件。组间疼痛及活动能力改善总有效率比较采用 χ^2 检验;客观疗

效比较采用秩和检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 止痛效果 在放疗1周和2周时,观察组止痛总有效率高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$);治疗结束后1个月(6周),两组止痛总有效率相当($P > 0.05$);6周时,两组止痛总有效率均高于放疗1、2周时(P 均 < 0.01)。2周时观察组中度疼痛患者止痛有效率明显高于对照组中度($P < 0.01$)。见表2。

2.2 活动能力改善情况 在放疗1周和2周时,观察组活动能力改善总有效率均高于对照组(P 均 < 0.05);两组2周时均高于1周时(P 均 < 0.01)。观察组完全不能活动者(III级)2周时活动能力改善总有效率高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 客观疗效 两组患者放疗结束后1个月复查骨转移病灶的客观疗效,采用CT或MRI片评价,显示两组间疗效比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表4。

3 讨论

随着技术的进步,晚期肺癌患者的中位生存时间延长,患者发生骨转移及骨相关事件的风险随之增高^[5-6]。骨转移癌绝大多数为溶骨性破坏,其引起疼痛的机制为肿瘤或附近的炎症细胞分泌前列腺素、

表2 两组患者不同程度、治疗不同时间止痛疗效

组别	例数	显效(例)			有效(例)			无效(例)			总有效率(%)		
		1周	2周	6周	1周	2周	6周	1周	2周	6周	1周	2周	6周
观察组	56	22	32	48	21	22	8	13	2	0	76.8 ^a	96.4 ^{bc}	100 ^c
中度	36	12	18	30	14	17	6	10	1	0	72.4	97.2 ^{bc}	100 ^c
重度	20	10	14	18	7	5	2	3	1	0	85.0	95.0	100
对照组	48	13	19	27	13	16	21	22	13	0	54.2	72.9	100 ^{cd}
中度	30	6	10	15	9	12	15	15	8	0	50.0	73.3	100 ^{cd}
重度	18	7	9	12	4	4	6	7	5	0	61.0	72.0	100 ^{ce}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与1周比较,^c $P < 0.01$;与2周比较,^d $P < 0.05$,^e $P < 0.01$ 。

表3 两组患者活动能力改善情况比较

组别	例数	显效(例)		有效(例)		无效(例)		总有效率(%)	
		1周	2周	1周	2周	1周	2周	1周	2周
观察组	56	8	23	27	25	21	8	62.5 ^a	85.7 ^{ab}
II级	34	3	13	15	16	16	5	52.9	85.3 ^b
III级	22	5	10	12	9	5	3	77.2	86.4 ^a
对照组	48	3	10	16	23	29	15	39.6	68.8 ^b
II级	30	1	5	9	18	20	7	33.3	76.7 ^b
III级	18	2	5	7	5	9	8	50.0	55.6

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与1周比较,^b $P < 0.01$ 。

表4 两组患者客观疗效 例(%)

组别	例数	I级	II级	III级	IV级
观察组	56	3 (5.4)	28 (50.0)	20 (35.7)	5 (8.9)
对照组	48	2 (4.2)	22 (45.8)	20 (41.7)	4 (8.3)
P值					> 0.05

白介素-1和肿瘤坏死因子等致痛介质,刺激末梢神经;肿瘤细胞浸润至骨膜及周围软组织所致^[7]。特点:疼痛剧烈而持久,止痛药疗效差,患者常无法忍受,不仅明显影响患者睡眠、情绪、日常生活能力,而且威胁患者的生存^[8]。故应高度重视,积极治疗。

肺癌骨转移治疗的目标是提高生活质量、延长生命、缓解疼痛症状、预防或处理病理性骨折、解除神经压迫等骨相关事件^[8]。目前的治疗方法有手术、放疗、化疗、双膦酸盐药物治疗、同位素内照射治疗及靶向治疗等。外科手术虽可起到镇痛作用,但创伤大、易复发;而化疗止痛效果差;止痛药物因副作用大,患者担心成瘾等因素无法坚持服用而效果差。放疗对经化疗和双膦酸盐治疗后顽固性疼痛、即将发生病理

性骨折和脊髓压迫症的患者可迅速有效地缓解骨破坏和软组织病变导致的疼痛,并有可能促进骨折愈合^[9]。有文献报道,放疗对骨转移癌的止痛有效率可达 80%~90%,完全缓解率可达 35%左右^[8-9]。

奥德金成分包含磷酸肌醇寡糖、小分子活肽、游离氨基酸和少量神经生长因子,其中活性多肽可能是发挥治疗作用的有效成分^[10]。其作用机制为通过激活细胞代谢、酶的活性,促进缺氧状态下神经细胞的修复和再生^[11]。很早已应用于治疗脊髓损伤^[11-12]。双磷酸盐类是目前抑制破骨细胞活性、控制溶骨性骨破坏及止痛效果较理想的药物,可抑制肿瘤细胞浸润和骨基质的黏附性,阻断肿瘤细胞释放破坏骨质的细胞因子和生长因子,并可诱导肿瘤细胞凋亡^[13-16],与放疗联合可增强骨转移灶对放疗的敏感性^[9]。

本研究观察奥德金联合放疗及双磷酸盐治疗非小细胞肺癌骨转移中、重度疼痛患者疗效,结果显示,两组患者在放疗结束后 1 个月止痛效果均达 100%,但联用奥德金的观察组在放疗 1、2 周止痛效果优于对照组,分别为 1 周时有效率 76.8% vs 54.2%,2 周时为 96.4% vs 72.9%。在治疗 2 周时,观察组中重度疼痛患者止痛疗效高于对照组。分析原因考虑为骨转移时除疼痛外还伴有相应的神经系统压迫症状。奥德金可直接改善细胞的能量代谢,促进缺氧细胞对氧和葡萄糖的摄取及利用,清除氧自由基,促进神经细胞修复,进而改善疼痛。本研究两组患者活动能力也均有不同程度改善,放疗结束时联用奥德金组患者有效率达 85.7%,对照组为 68.8%;且观察组完全不能活动者(Ⅲ级)2 周时总有效率明显高于对照组,考虑放疗后肿瘤对神经压迫减轻,而奥德金又促进神经功能的恢复,使得患者的疼痛减轻,活动能力改善。

骨转移灶影像结果显示:两组共 52.9% 的患者显示肿瘤缩小或消失。因复查为放疗后 1 个月进行,38.5% 肿瘤大小无变化者中既包含放疗后缩小又长大者,也包含肿瘤停止生长者,均属于客观有效的范畴。两组间客观疗效相当。由此可见奥德金虽然对骨转移灶影像学无影响,但放疗联合双磷酸盐治疗客观上证实为肺癌骨转移患者的有效治疗手段。

综上所述,奥德金联合放疗及双磷酸盐治疗非小细胞肺癌骨转移中、重度疼痛具有协同作用,有利于改善放疗初期患者的疼痛及活动能力,同时具有较好的客观疗效,改善了患者的生活质量。

参考文献

[1] Decoster L, de Marinis F, Syrigos K, et al. Bisphosphonates: preven-

tion of bone metastases in lung cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2012, 192: 93-108.

- [2] International Agency for Research on Cancer. GLOBO-CAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [EB/OL]. [2016-01-21] <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- [3] Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(4): 965-976.
- [4] 孙燕, 管忠震, 廖美琳, 等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2014 版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(2): 57-72.
- [5] Yu SY, Jiang ZF, Zhang L, et al. Chinese expert consensus statement on clinical diagnosis and treatment of malignant tumor bone metastasis and bone related diseases [J]. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2010, 9(1): 1-12.
- [6] NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(28): 4617-4625.
- [7] Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11): 1423-1436.
- [8] Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al. Non-small cell lung cancer, version 2. 2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(6): 645-653.
- [9] Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(4): 965-976.
- [10] 吕媛, 权菊香. 小牛血清去蛋白注射液对脑细胞缺血缺氧的保护作用及临床应用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2006, 22(2): 141-144.
- [11] Caspar W. Actovegin in myelopathies. Clinical experiences with actovegin in spinal cord disorders due to compression and circulation problems [J]. *Fortschr Med*, 1978, 96(16): 887-888.
- [12] 刘兴波, 刘明, 翟峰, 等. NGF/奥德金鞘内给药治疗脊髓损伤的试验研究 [J]. *中外医疗*, 2008, 27(29): 63-64.
- [13] Veri A, D'Andrea MR, Bonginelli P, et al. Clinical usefulness of bisphosphonates in oncology: treatment of bone metastases, antitumoral activity and effect on bone resorption markers [J]. *Int J Biol Markers*, 2007, 22(1): 24-33.
- [14] 王季颖, 蔡勇. 负荷剂量邦罗力在肺癌骨转移治疗中的应用 [J]. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(2): 290-291.
- [15] Alford SH, Rattan R, Buekers TE, et al. Protective effect of bisphosphonates on endometrial cancer incidence in data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial [J]. *Cancer*, 2015, 121(3): 441-447.
- [16] Mathew A, Brufsky AM. The use of adjuvant bisphosphonates in the treatment of early-stage breast cancer [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12(11): 749-756.

收稿日期: 2016-01-21 修回日期: 2016-02-06 编辑: 王宇