



注射用唑来膦酸治疗肺癌骨转移疼痛的疗效和安全性临床研究

吕敏 曾淑英 唐丹

龙泉驿区第一人民医院肿瘤-血液科 四川成都 610100

【摘要】目的 研究并分析注射用唑来膦酸治疗肺癌骨转移疼痛的疗效和安全性。**方法** 将2014年7月~2015年7月收治64例肺癌骨转移疼痛患者纳入到本组研究,按照治疗方式的差异将64例患者分为唑来膦酸组($n=32$)与对照组($n=32$),对于对照组患者,采用帕米膦酸进行治疗,对于唑来膦酸组,使用唑来膦酸进行治疗,对比两组疗效。**结果** 唑来膦酸组患者疼痛缓解有效率为75.0%,对照组患者疼痛缓解有效率为59.4%,上述数据组间比较差异显著($p < 0.05$),差异有统计学意义。在不良反应发生情况上,唑来膦酸组患者1例发烧、1例呕吐,对照组2例发烧、3例呕吐,唑来膦酸组患者不良反应发生率显著低于对照组,上述数据组间比较差异显著($p < 0.05$),差异有统计学意义。**结论** 对于肺癌骨转移患者,采用唑来膦酸进行治疗可以有效缓解患者的疼痛感,且不良反应发生率低,这一治疗方案值得在临床中推广和使用。

【关键词】 唑来膦酸;肺癌骨转移疼痛;疗效;安全性**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2016) 03-018-02

【Abstract】 Objective To study and analyze the efficacy and safety of Zoledronic Acid for Injection in treating lung cancer pain of bone metastasis. **Methods** July 2014 ~ 2015 year in July 64 cases of bone metastasis of lung cancer pain patients into the study group, according to the differences in the treatments of the 64 patients were divided into zoledronic acid group ($n=32$) and control group ($n=32$), the patients in the control group, using pamidronate treatment for zoledronic acid group, the use of zoledronic acid treatment efficacy of two groups were compared. **Results** zoledronic acid in patients with pain relief rate was 75%, control group patients pain relief rate was 59.4%, the data set a significant difference between ($P < 0.05$), the difference was statistically significant. The incidence of adverse reactions, 1 cases have a fever of phosphonic acid group of patients, 1 cases of vomiting, 2 cases in the control group have a fever, 3 cases of vomiting, zoledronic acid in patients with adverse reaction rate was significantly lower Than that of the control group. The data were significant difference ($P < 0.05$), the difference is statistically significant. **Conclusion** for patients with bone metastasis from lung cancer, the azole zoledronic acid treatment can effectively relieve patients pain and adverse reactions occur rate is low, the treatment is worth in clinical promotion and use.

【Key words】 the effect of the treatment of bone metastases from lung cancer with the effect of

临床中治疗癌症骨转移的方式是多种多样的,常见的有药物疗法与姑息放疗法,唑来膦酸属于治疗癌症骨转移疼痛的常见药物,对于骨转移疼痛的并发症有着理想的效果^[1]。为了探讨注射用唑来膦酸治疗肺癌骨转移疼痛的疗效和安全性,现对我院近年来收治的相关患者的临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2014年7月~2015年7月收治64例肺癌骨转移疼痛患者纳入到本组研究,男42例,女22例,年龄为33~67岁,平均年龄为(47.0±9.2)岁,按照治疗方式的差异将64例患者分为唑来膦酸组($n=32$)与对照组($n=32$)。排除标准:有中药过敏史者;妊娠期与哺乳期妇女;有精神疾病史者;肝功能异常者。两组患者在年龄、性别与其他资料上无显著差异($P > 0.05$),不会影响治疗结果。

1.2 治疗方法

对于对照组患者,采用帕米膦酸进行治疗,使用500ml生理盐水与帕米膦酸混合,静脉滴注,滴注时间控制在4h以上;对于唑来膦酸组,使用唑来膦酸进行治疗,将4mg唑来膦酸与100ml生理盐水混合,静脉滴注,滴注时间共计15min。对于两组患者,治疗时间均为3d。

1.3 疗效观察指标

疗效分为完全缓解、部分缓解、改善、无效四种,完全缓解即治疗结束后患者疼痛完全消失;部分缓解即患者睡眠情况良好,疼痛显著减轻;改善即患者用药后疼痛减轻不明显,睡眠受到干扰,偶尔需要应用止痛药;无效即疼痛依然强烈甚至加重。

1.4 统计学方法

本次实验数据采用SPSS12.0软件进行统计学分析,其中,计量资料采用均数±标准差(±s)来表示,组间对比采用t检验,计数资料对比采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

唑来膦酸组患者疼痛缓解有效率为75.0%,对照组患者疼痛缓解有效率为59.4%,上述数据组间比较差异显著($p < 0.05$),差异有统计学意义。唑来膦酸组、对照组患者疼痛缓解情况对比示意表详见表1。

在不良反应发生情况上,唑来膦酸组患者1例发烧、1例呕吐,对照组2例发烧、3例呕吐,唑来膦酸组患者不良反应发生率显著低于对照组,上述数据组间比较差异显著($p < 0.05$),差异有统计学意义。

表1 唑来膦酸组、对照组患者疼痛缓解情况对比示意表

组别	例数	完全缓解	部分缓解	改善	无效	疼痛缓解有效率
唑来膦酸组	32	9	10	5	8	75.0%
对照组	32	5	7	7	13	59.4%

3 讨论

临床研究显示,由于肺癌引发的骨转移在肺癌患者中的发生率约为60%,如果癌细胞发生转移,患者会出现高钙血症、顽固性疼痛,这对于患者的生存质量造成了极大的影响,也影响着疾病的预后^[2-3]。对于此类患者,需要应用止痛药物,其中最常见的是双磷酸盐,该种药物可以在患者骨小梁位置产生保护膜,破坏破骨细胞,抑制破骨细胞活性,破坏破骨细胞的溶骨作用,此外,有关研究也显示,双磷酸盐会对人体中的前列腺素和乳酸引起抑制作用,因此,可以显著缓解患者的骨转移疼痛^[4]。此外,癌症晚期患者由于肿瘤细胞释放了破骨细胞激活因子,这就刺激了破骨细胞对于骨质的吸收,致使肿瘤细胞分泌乳酸、前列腺素等致痛介质,导致患者的疼痛加重,严重制约着患者生存质量的提升,甚至导致患者死亡。酸磷酸盐属于焦磷酸盐类似物,能够抑制破骨细胞介质骨吸收,能够渗透到患者的骨基质之中,从而干扰骨吸收,可以起到良好的止痛作用,不良反应发生率低,对患者的肾功能损害很小。

唑来膦酸是一种双磷酸盐药物,与以往双磷酸盐药物相比,镇痛效果更佳持久,毒副作用很小,可以在患者体内维持较长的时间,并减小了用药剂量,小剂量的药剂即可对骨转移产生抑制作用,从而有效缓解患者疼痛^[5-6]。此外,作为第三代双磷酸盐药物,与第一代药物相比,效价强度非常的理想,给药剂量少、作用时间长,患者容易接受,是临床中理想的治疗高钙血症与肿瘤骨转移疼痛的药物^[7-8]。本组研究显示,唑来膦酸组患者疼痛缓解有效率为75.0%,对照组患者疼痛缓解有效率为59.4%,上述数据组间比较差异显著($p < 0.05$)。

(下转第20页)



展为宫颈癌。HPV 是闭合环状双链 DNA 病毒，表面为衣壳结构，无包膜，病毒基因组 DNA 有 8 千个左右碱基对，分编码区和非编码区，编码区分^[1]：早期区（E 区）、晚期区（L 区）；非编码区为上游调节区（upstream regulating region, URR）或长调控区（long control region, LCR），早期区编码 E1、E2、E4、E5、E6、E7 等早期蛋白，参与病毒 DNA 的复制、转录调节和细胞转化等功能。E1 和 E2 蛋白与 HPV 复制有关，E2 蛋白还可抑制 E6、E7 转录，但其常在 HPV DNA 与细胞基因组整合时断裂而缺失，而失去对 E6、E7 的转录抑制作用，导致 E6、E7 蛋白高表达。E6、E7 是病毒癌基因，其高表达在宫颈上皮内病变进展中起着重要作用；E4 蛋白参与细胞骨架的破坏，有利于病毒颗粒的释放；E5 在细胞的转化中也起着一定的作用；晚期转录区编码主要和次要衣壳蛋白 L1 和 L2，L1 高度保守，L1 蛋白是构成病毒外壳的主要蛋白其表达也为机体免疫反应清除病毒提供了主要靶位点，并可诱导机体产生中和抗体对抗病毒^[2]，L2 与 L1 一起参与病毒壳蛋白的组成，上游调节区位于 L1 和 E6 之间。含有病毒 DNA 复制起点和基因转录调控元件，调控 HPV 病毒转录与复制。

HPV 在感染过程中，可出现游离状态和与细胞基因组整合状态，宫颈低级别上皮内病变中，病毒常常以游离的状态存在，但随着宫颈病变级别的增高，病毒 DNA 的整合状态也逐渐增多^[3]，因此 HPV DNA 与宫颈上皮细胞基因组整合而持续存在是宫颈上皮内病变进展为癌的重要因素，当 HPV DNA 与宿主细胞发生整合时，常使 E2 缺失，从而使 E6 和 E7 过表达，进一步使细胞发生恶性转化，E6 和 E7 蛋白导致细胞恶性转化的分子机制主要是使抑癌基因 P53 和 pRB 失活^[4]，使宿主细胞永生性，E6 可以和 P53 蛋白结合使其降解，而 E7 则可以影响 pRB 与 E2F 转录因子结合，使细胞进入细胞周期增殖、分化。E6 和 E7 蛋白还可以通过激活端粒酶及其它癌基因而使细胞转化^[5]，E7 的过表达还可破坏染色体基因组的稳定性^[6]，因此 HPV E6 和 E7 的过表达与宫颈癌的发生密切相关，所以检测 HPV E6 和 E7 的表达产物 mRNA 有着重要意义，可作为临床评估宫颈上皮内病变进展的方法。

本研究主要从 159 例宫颈液基细胞学标本中检测 HPV E6/E7mRNA 表达情况，以观察其过表达与宫颈病变进展的关系，进而了解其过表达的意义。结果显示宫颈上皮内病变组比正常组（或慢性炎）组 HPV E6/E7mRNA 表达阳性率显著增高，而且随着病变程度增加 HPV E6/E7mRNA 阳性率也增高，结果有统计学差别，这与大多国内外研究结果相一致^[7-10]，可见 HPV E6/E7mRNA 的表达与宫颈进展密切相关，另外我们也发现，宫颈上皮内病变组 HPV E6/E7mRNA 拷贝数高于正常组，结果有统计学差别，而高级别宫颈上皮内病变组 E6/E7mRNA 拷贝数虽有增加趋势，但与低级别上皮内病变组无统计学差异，这与智艳芳等^[9]报道结果不一致，可能与本研究样本量较少有关，同时我们也发现低级别病变组中少量病例 HPV E6/E7mRNA 出现了很高的拷贝数，

这些病例是否更容易进展成高级别病变或癌，还有待于继续追踪观察。

HPV E6/E7mRNA 作为病毒癌基因的表达产物能更好的反应病毒的活动状态，有可能更准确的预测宫颈病变进展状况，Molden 等在对宫颈病变的随访中研究发现 HPV mRNA 比 DNA 对宫颈病变的进展的评估更有特异性，因此检测 HPV E6/E7mRNA 可用以临床判断宫颈病变进展的风险，与其他宫颈筛查方法合用可提准确性。

参考文献：

- [1] 张小燕, 陈庆云, 卞美璐等. 人乳头状瘤病毒感染生物状态与宫颈病变研究进展 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7 (2) : 147-150.
- [2] Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, et al. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004, 13(1):110-116.
- [3] Hopman AH, Smedts F, Dignef W, et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities [J]. J Pathol. 2004, 202(1):23-33.
- [4] McCloskey R, Menges C, Friedman A, et al. Human papillomavirus type 16 E6/E7 upregulation of nucleophosmin is important for proliferation and inhibition of differentiation [J]. J Virol. 2010, 84(10):5131-5139.
- [5] Veldman T, Liu X, Yuan H, Schlegel R. Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003, 100 (14):8211-8216.
- [6] Korzeniewski N, Spardy N, Duensing A, et al. Genomic instability and cancer: lessons learned from human papillomaviruses [J]. Cancer Lett. 2011, 305(2):113-122.
- [7] Cattani P, Zannoni GF, Ricci C, et al. Clinical performance of human-papillomavirus E6 and E7 mRNA testing for high-grade lesions of the cervix [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47 (12) : 3895:3901.
- [8] QCoquillard G, Palao B, Patterson BK. Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA [J]. Gynecol Oncol. 2011, 120(1):89-93.
- [9] 智艳芳, 李肖甫, 沈勇, 等. 人乳头瘤病毒癌基因 E6/E7mRNA 检测在宫颈病变中的临床意义 [J]. 国际遗传学杂志, 2014, 37(01):6-12.
- [10] 王华, 陈亚宝, 叶丽华等. 应用支链 DNA 技术检测人乳头瘤病毒 E6/E7mRNA 在宫颈疾病筛查中的价值 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 05(15):4362-4366.

(上接第 18 页)

0.05)，差异有统计学意义。在不良反应发生情况上，唑来膦酸组患者 1 例发烧、1 例呕吐，对照组 2 例发烧，3 例呕吐，唑来膦酸组患者不良反应发生率显著低于对照组，上述数据组间比较差异显著（ $p < 0.05$ ），差异有统计学意义。

因此，对于肺癌骨转移患者，采用唑来膦酸进行治疗可以有效缓解患者的疼痛感，且不良反应发生率低，这一治疗方案值得在临床中推广和使用。

参考文献：

- [1] 张丹, 周菊, 梅李曾. 注射用唑来膦酸治疗肺癌骨转移疼痛的疗效和安全性临床研究 [J]. 当代医学. 2015, 23(17): 671-672.
- [2] 程东霞. 唑来膦酸联合放疗治疗恶性肿瘤骨转移患者的临床观察 [J]. 中国民康医学. 2016, 23(01): 68-69.
- [3] 石晶, 付凌雨, 刘云鹏, 金波. 唑来膦酸和帕米膦酸二钠治疗骨转移疼痛疗效比较的 Meta 分析 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版

). 2011, 25(17):302-303.

[4] 谷耀伟, 杨良锁, 陈亚丽. 单纯化疗与联合唑来膦酸治疗肺癌骨转移疼痛的疗效分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志. 2012, 20(02): 96-97.

[5] 胡晓晔, 邹青峰, 金川, 李卫东, 陈文晟, 马磊. 唑来膦酸联合化疗治疗肺癌骨转移的疗效分析及骨代谢标记物的研究 [J]. 南方医科大学学报. 2010, 4(06): 136-137.

[6] 张银花, 李洪超, 马爱霞. 注射用唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移引起疼痛的成本-效果分析 [J]. 中国药物经济学. 2010, 7(01):78-79.

[7] 陈石, 李田, 葛海波. 唑来膦酸联合培美曲塞方案治疗非小细胞肺癌骨转移疗效研究 [J]. 临床肺科杂志. 2010, 15(11):194-195.

[8] 徐鸿洁, 魏大军. 帕米膦酸二钠与唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移性疼痛近期疗效比较 [J]. 北华大学学报 (自然科学版). 2010, 24(06):452-453.