

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2009. 08. 018

负荷量伊班膦酸钠治疗恶性肿瘤转移性骨痛的疗效和安全性分析

刘晓梅, 张银旭, 朱志图, 哈敏文, 王政华

Efficiency and Safety Analysis of Loading Dose of Ibandronate for Metastatic Bone Pain Induced by Malignant Tumor

LIU Xiao-mei, ZHANG Yin-xu, ZHU Zhi-tu, HA Min-wen, WANG Zheng-hua

Department of Oncology, The First Hospital Affiliated of Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, China

Corresponding Author: ZHU Zhi-tu, E-mail: zhuzhitu@hotmail.com

Abstract: Objective To evaluate the efficiency and safety of loading dose of Ibandronate in the treatment of metastatic bone pain (MBP) induced by malignant tumors. **Methods** Eighteen patients with malignant tumor who were to be in our hospital and treated with Ibandronate were analyzed retrospectively. Ibandronate was administered intravenously 4 mg per day at loading dose in more than 30 min for 4 consecutive days. Onset time, pain score, KPS score and daily morphine consumption were recorded. The serum markers such as calcium, creatinine were monitored. **Results** Eighteen cases were eligible to evaluate the efficiency and safety. Among them, the pain of 13 cases (72. 2%) was relieved. The average onset time was (3. 7±0. 8)days. The pain score was significantly decreased after treatment and the life quality of patients was markedly improved ($P<0. 05$). The morphine consumption was reduced by about 20 mg to 60 mg in 4 cases after treatment. The adverse reaction was relieved and no renal toxicity was observed. **Conclusion** Administration of loading dose of Ibandronate had quick onset time and mild side effects. It could significantly relieve metastasis bone pain and improve KPS, reduce the morphine consumption dose, avoid morphine-induced side effect, and effectively decrease serum calcium level.

Key words: Neoplasm; Metastasis; Bone pain; Ibandronate

摘要:目的 探讨首剂负荷量伊班膦酸钠(Ibandronate)治疗恶性肿瘤转移性骨痛的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2007 年 10 月~2008 年 4 月本院收治的 18 例接受负荷量伊班膦酸钠治疗恶性肿瘤骨转移的患者,伊班膦酸钠 4 mg 溶于 500 ml 生理盐水中静滴,持续 4 天(总共 16 mg)强化治疗,观察并记录止痛起效时间、疼痛评分、KPS 评分、吗啡日消耗量、血钙、肌酐等变化。**结果** 治疗后 13 例疼痛缓解,缓解率 72. 2%,疼痛缓解平均所需时间(3. 7±0. 8)天,治疗后疼痛评分显著改善,生活质量评分显著提高($P<0. 05$),其中有 4 例治疗后吗啡用量减少 20~60 mg。不良反应少,未出现肾脏毒性反应。**结论** 伊班膦酸钠负荷量给药止痛起效快,不良反应轻,可明显改善转移性骨痛,提高患者的生活质量,减少吗啡用量,避免吗啡不良反应的发生,并能有效降低血钙,是恶性肿瘤转移性骨痛治疗的一个新选择。

关键词: 恶性肿瘤;转移;骨痛;伊班膦酸钠

中图分类号:R730. 6 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2009)08-0693-03

0 引言

骨转移瘤常见的并发症是骨痛,几乎 70%~90%的骨转移患者合并不同程度的骨痛,严重影响肿瘤患者的生存质量。伊班膦酸钠作为新一代双膦

酸盐,是一种高效骨吸收抑制剂,临床使用方便,且具有高度的肾脏安全性和持久缓解骨痛的优点。因此负荷量伊班膦酸钠的使用为进一步提高止痛效果带来了希望。我科自 2007 年 10 月~2008 年 4 月间,应用负荷量伊班膦酸钠治疗 18 例转移性骨痛患者,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1. 1 临床资料

本组患者共 18 例,男 10 例,女 8 例;年龄 25~

收稿日期:2008-07-21;修回日期:2008-08-27
作者单位:121000 辽宁锦州,辽宁医学院附属第一医院肿瘤科
通信作者:朱志图,E-mail: zhuzhitu@hotmail.com
作者简介:刘晓梅(1979-),女,硕士,住院医师,主要从事胃肠肿瘤的研究

76 岁,平均年龄 48 岁,所有患者原发病灶经病理检查确诊为晚期恶性肿瘤,其中肺癌 4 例、乳腺癌 3 例、鼻咽癌 1 例、肾癌 2 例、胃癌 2 例、食管癌 1 例、结肠癌 2 例,软组织肉瘤 2 例及恶性黑色素瘤 1 例,经 X 线、CT 和(或)ECT 检查证实有骨转移且有明显溶骨损害,同时伴有骨转移灶处的剧烈疼痛。骨转移部位以腰骶部最多见,其次是胸椎、颈椎、肩胛部、肋骨及骨盆。全部患者治疗前均有骨痛,伴有躯体或肢体的活动功能障碍并使用不同剂量镇痛药,血常规、肝功能、肾功能及心电图检查均正常,预计生存期 ≥ 3 月。其中 5 例合并高血钙,单部位骨转移瘤 6 例,多部位骨转移 12 例。

1.2 治疗方法

伊班膦酸钠 4 mg 溶于 500 ml 生理盐水中 2 小时内静滴完,持续 4 天(总共 16 mg)的强化治疗,于开始治疗后 7 天、21 天评价疗效。负荷量伊班膦酸钠治疗期间可以伍用阿片类药物治疗骨痛。

1.3 观察指标和评价标准

1.3.1 止痛效果及评价标准 疼痛程度评估采用视觉模拟评分法(VAS)结合口述描绘评分法(VRS),记录治疗前及疗程结束后疼痛程度评分。“0”为不痛,“1~3”为轻度疼痛,“4~6”为中度疼痛,“7~10”为重度疼痛。疗效评定标准为:完全缓解(CR):治疗后疼痛完全消失或疼痛评分级差 ≥ 2 个级差;部分缓解(PR):疼痛评分级差 ≥ 1 个级差;轻度缓解(MR):疼痛较给药前减轻,止痛药用量减少,但疼痛评分级差 < 1 个级差;无效(NR):疼痛较治疗前无变化或加重。总有效率为 CR+PR。

1.3.2 一般情况评价标准 根据生活质量评分(Karnofsky's performance status, KPS 评分)改变进行评价。

1.3.3 不良反应评价 在治疗中密切观察药物的不良反应,并于治疗前、后检查血常规、肝肾功能、血电解质等。按照 WHO 标准进行评价。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 12.0 软件进行数据统计,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止痛效果

18 例患者均接受首剂负荷量伊班膦酸钠治疗,13 例疼痛好转,有效率为 72.2%,5 例(27.8%)治疗后无痛;伊班膦酸钠治疗前的骨痛评分为(6.26 $\pm$ 2.18)分,治疗后为(4.63 $\pm$ 3.04)分,两者比较差异具有统计学意义($P<0.010$),见表 1。有效者疼痛缓解平均所需时间(3.7 $\pm$ 0.8)天,平均疼痛评分减

少(2.1 $\pm$ 0.9)天,治疗后 4 例吗啡(10 例需要使用)每日用量减少 20~60 mg。

2.2 一般情况的改善

伊班膦酸钠治疗后 KPS 评分提高 50 分者 1 例,提高 30~40 分者 3 例,提高 10~20 分者 9 例。

2.3 不良反应

在使用伊班膦酸钠治疗过程中发热 5 例,体温在 37.4 $^{\circ}\text{C}$ ~38.3 $^{\circ}\text{C}$ 之间,多在接受治疗后 2~3 天出现,未行特殊处理,治疗结束 3 天内均降至正常;血钙降低 4 例(轻度),予以补钙治疗后症状缓解;监测肾功能,尿常规,均未出现肾脏毒性。

表 1 伊班膦酸钠治疗前后的疼痛及 Karnofsky 评分变化($\bar{x} \pm s$)

Item	Pre-therapy	Post-therapy	
		7th day	21th day
Pain scores	6.26 $\pm$ 2.18	4.63 $\pm$ 3.04*	4.33 $\pm$ 2.80*
KPS scores	50.6 $\pm$ 23.9	53.3 $\pm$ 24.3	66.1 $\pm$ 27.8*

* : Compared with pre-therapy, $P<0.01$

3 讨论

目前,治疗恶性肿瘤骨转移的方法很多,如手术治疗、全身化学治疗、局部放射治疗、同位素治疗等,但疗效均不甚满意。双膦酸盐类药物作为破骨细胞的强效抑制剂,能明显抑制破骨细胞介导的溶骨性骨破坏,并通过增加对骨的矿化作用,高效修复溶骨病灶,防止新转移灶的发生,甚至具有延长病人生存期等优点^[1]。

双膦酸盐在恶性肿瘤骨转移患者中长期应用的耐受性和安全性直接影响着药物的选择。唑来膦酸和伊班膦酸同为第三代双膦酸盐类药物,其抑制骨质吸收的能力较第一、二代药物如氯膦酸盐、帕米膦酸明显提高,但由于唑来膦酸潜在的肾脏毒性,限制了其使用剂量以及在某些特殊人群中的使用^[2-4]。Ⅲ期临床试验^[5]显示,伊班膦酸钠与安慰剂相比未增加肾脏毒性,且不良反应轻微。国外一些Ⅱ期临床研究^[6]评价负荷量伊班膦酸钠治疗转移性骨痛的疗效,每日静脉滴注伊班膦酸钠 6 mg,连续 3 天,之后每 4 周滴注 1 次 6 mg 维持剂量,共持续 20 周。研究结果显示负荷剂量的伊班膦酸钠可以在 2 天内迅速缓解骨痛症状,并长期有效令疼痛缓解保持在基线水平以下达 2 年以上。同时还伴随其他临床效益,包括使卧床不起的患者恢复体力状况、活动能力,提高生活质量。

本研究中使用的伊班膦酸钠强化疗法在最初 7

天内显著的减轻骨痛,平均疼痛缓解时间(3.7 ± 0.8)天,平均疼痛评分减少(2.1 ± 0.9)分,显示出负荷量给药有止痛起效快、作用强的特点,明显高于常规剂量的有效率,而且疼痛症状在整个研究阶段都持续减轻。由于阿片受体激动剂难以控制转移性骨痛,我们选择连续 4 天每天 4 mg 伊班膦酸钠静脉注射强化疗法,远远超出了常规剂量(每 3~4 周静脉注射 4 mg),我们使用了高标准剂量,从而达到快速止痛的效果,减少患者对止痛剂的依赖。患者在骨痛得到缓和的同时,生活质量、身体机能和行为状态也有了改善。治疗前患者的 KPS 评分为(48.9 ± 21.3)分,治疗后 21 天为(66.0 ± 29.3)分,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中有 4 例患者(共 10 例服用吗啡治疗)治疗后吗啡每日用量减少 20~60 mg,减少了阿片类药物的不良反应。本研究表明伊班膦酸钠有良好的疗效,且不良反应轻,在治疗过程中出现了 4 例患者血钙降低(轻度),予以补钙治疗后缓解。全组未出现肾脏的不良反应,18 例患者血肌酐和尿素氮水平都保持稳定,表明伊班膦酸钠不良反应轻微,与以往的研究相似^[7-9]。

综上所述伊班膦酸钠是新一代高效低毒,临床应用安全有效的双膦酸盐,静脉注射负荷量伊班膦酸钠疗效显著,不仅可以快速缓解骨痛提高患者体力状态即使对于部分肾功能不全的病人仍可安全使用,不会增加晚期恶性肿瘤的治疗副作用,在部分患者(40%)中可以减少吗啡的消耗,是治疗晚期恶性

肿瘤骨转移疼痛的一个新的选择,可结合常规止痛治疗在临床上推广使用。

参考文献:

[1] 董梅,冯奉仪. 双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移的基础研究与临床实践[J]. 癌症进展杂志,2006,14(14):366-369.

[2] 邢错元,冯奉仪. 伊班膦酸钠治疗恶性肿瘤骨转移临床评价[J]. 癌症进展杂志,2008,6(1):11-14.

[3] Kiagia M, Karapanagiotou E, Charpidou A, et al. Rapid infusion of ibandronate in lung cancer patients with bone metastases[J]. Anticancer Res, 2006, 26(4B): 3133-3136.

[4] Zheng Y, Zhou H, Brennan K, et al. Inhibition of bone resorption, rather than direct cytotoxicity, mediates the anti-tumour actionsof ibandronate and osteoprotegerin in a murine model ofbreast cancer bone metastasis[J]. Bone, 2007, 40(2): 471-478.

[5] Tripathy D, Body JJ, Bergatrom B. Review of ibandronate in the treatment of metastatic bone disease: Experience from phase III trials[J]. Clin Ther,2004,26(12):1947-1951.

[6] Mancini I, Dumon J. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bome disease: A pilot study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(17):3587-3590.

[7] 程晶,彭纲,伍钢,等. 伊班膦酸钠(艾本) 治疗骨转移癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床,2006,33(18):1073-1075.

[8] 史建国,黄钰东,杨洪波,等. 伊班膦酸钠联合放疗与单纯放疗治疗多发骨转移癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2006,14(4):478-479.

[9] Sohara Y, Shimada H, DeClerck YA. Mechanisms of bone invasion and metastasis in human neuroblastoma[J]. Cancer Lett J,2005, 228(1-2): 203-209.

[编辑校对:周永红]

(上接第 656 页)

[4] 汤丹灵,林朝仙,杨快儿,等. 龙葵有效成分的提取方法及定量[J]. 中华医学研究杂志,2006,6(5):573-574.

[5] 侯宗福,张彬,周武,等. 北沙参水溶性多糖提取工艺[J]. 南昌大学学报(理科版),2007,31(1):79-81.

[6] 罗志冬,郭晏华. 补骨脂有效成分提取工艺的考察[J]. 中国新药杂志,2007,16(9):705-708.

[7] 蔡宇,蔡天革. 补骨脂素逆转多药耐药细胞系 K562/ADR 耐药性研究[J]. 中国药理学通报,2003,19(10):1164-1166.

[8] Nelson DA, White E. Exploiting different ways to die [J]. Genes Dev,2004,18(11):1223-1226.

[9] Daniel JC, Smythe WR. The role of Bcl-2 family members in non-small cell lung cancer[J]. Semin Thorac CardioVasc Surg, 2004,16(1):19-27.

[10] Lanave C, Santamaria M, Saccolle C. Comparative genomics: the evolutionary history of the Bcl-2 family[J]. Gene,2004,333(5):71-79.

[11] 牛会林,陶瑜. 前列腺癌 的分子病理学研究进展[J]. 癌症,

2003,22(5):552-556.

[12] Fanidi A, Harington EA, Evan Gl, et al. Cooperation between C-myc and bcl-2 proto-oncogenes [J]. Nature, 1992, 359(6395):554-556.

[13] Oltvai ZN, Mlliman CL, Kors meyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death[J]. Cell,1993,74(4):609-619.

[14] 尹礼烘,王慧民,赵凤达,等. 白英诱导人肺癌细胞凋亡及对 bcl-2 的影响[J]. 中国肿瘤临床,2006,33(24):1408-1410.

[15] 季宇彬,高世勇,王宏亮,等. 龙葵总碱对肿瘤细胞膜钠泵及钙泵活性影响的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2006,8(4):40-43.

[16] 唐凤德,蔡宇,蔡天革,等. 补骨脂素对 K562 多药耐药细胞 Bcl-2 基因蛋白表达的影响[J]. 中华实用中西医杂志,2004,4(17):2118-2119.

[编辑:贺文;校对:杨卉]