

盐酸羟考酮缓释片联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤溶骨性转移疼痛的疗效观察

李洪波¹, 李晶晶^{2*}

(1. 湖北医药学院附属东风总医院肿瘤科, 湖北 十堰 442000;

2. 荆门市第二人民医院肿瘤内科, 湖北 荆门 448000)

摘要: 比较盐酸羟考酮缓释片联合注射用唑来膦酸和单独应用唑来膦酸对恶性肿瘤患者的疼痛缓解, 生活质量改善情况, 及其疼痛因子 (ALP、 β -CTx、PINP、OST、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10) 治疗前后的水平变化。结果显示, 与单独用药相比, 联合用药的疼痛缓解及生活质量显著改善, 血清 ALP、 β -CTx、PINP、OST、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显低, 但 IL-10 水平明显高。两组不良反应发生率无差异。结果提示盐酸羟考酮缓释片联合注射用唑来膦酸能改善骨代谢, 减少疼痛因子释放, 提高患者生活质量, 安全性良好, 值得临床推广应用。

关键词: 盐酸羟考酮缓释片; 唑来膦酸; 溶骨性转移; 癌痛; 恶性肿瘤

中图分类号: R453 文献标识码: A

The application of oxycodone hydrochloride sustained-release tablet combined with zoledronic acid in the treatment of osteolytic metastasis pain of malignant tumors

LI Hongbo¹, LI Jingjing^{2*}

(1. Department of Oncology, Dongfeng General Hospital Affiliated to Hubei Medical College,

Shiyan 442000, Hubei, China; 2. Department of Oncology, Second People's

Hospital of Jingmen; Jingmen 448000, Hubei, China)

Abstract: The pain relief and quality of life of the oxycodone hydrochloride sustained-release tablets combined with zoledronic acid and zoledronic acid alone were compared. The levels of pain factors (ALP, β -CTx, PINP, OST, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10) were compared before and after treatment. The results showed, compared to zoledronic acid alone group, the pain relief and quality of life in the combination group were better, The levels of serum ALP, β -CTx, PINP, OST and TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the combination group were significantly lower than those in the control group and the level of IL-10 was significantly higher than those in the zoledronic acid alone group. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. The results suggest that oxycodone hydrochloride sustained-release tablets combined with zoledronic acid can improve bone metabolism, reduce the release of pain factors, improve the quality of life of patients, and is worthy of clinical promotion and application.

Key words: oxycodone hydrochloride sustained-release tablet; zoledronic acid; osteolytic metastasis; cancer pain; malignant tumor

肿瘤骨转移是恶性肿瘤常见的并发症之一, 可分为溶骨性、成骨性、混合性三种类型。人体骨骼在遭受癌细胞大量侵袭时, 会发生病理性骨折, 骨髓压迫等病变, 产生剧烈疼痛, 影响患者的生活质

量, 严重者危及生命^[1], 目前, 公认有效的骨转移治疗药物为双磷酸盐类^[2], 其中唑来膦酸是第三代双磷酸盐类药物。盐酸羟考酮是中重度癌痛常用的止痛药物之一, 副作用不明显。本研究采用直肠给药, 其优点在于简便易行, 提高患者顺从性, 比口服给药吸收更快, 避免首过效应, 提高了药效^[3]。且直肠给药可减少盐酸羟考酮片导致的患者呕吐等

不良反应。本研究采用盐酸羟考酮缓释片直肠给药联合注射用唑来膦酸治疗恶性肿瘤溶骨性转移疼痛,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月至2016年3月于我院收治的恶性肿瘤骨转移患者84例,随机分为对照组和联合组各42例,对照组男性24例,女性18例,年龄50~78岁,平均年龄(64.21±5.88)岁,原发癌类型:肺癌17例,乳腺癌8例,肾癌9例,肝癌8例,转移部位:胸椎12例,腰椎7例,肋骨9例,股骨6例,骨盆6例,颅骨2例;联合组男性23例,女性19例,年龄51~79岁,平均年龄(64.47±6.04)岁,原发癌类型:肺癌16例,乳腺癌10例,肾癌9例,肝癌7例,转移部位:胸椎11例,腰椎8例,肋骨9例,股骨7例,骨盆6例,颅骨1例,两组性别、年龄、原发癌类型、骨转移部位等一般资料无统计学差异($P>0.05$)。见表1

表1 两组患者一般资料比较

项目	对照组	联合组	χ^2	P
年龄(岁)	64.21±5.88	64.47±6.04	0.986	1.0
男性(例)	24	23	0.947	0.98
原发癌类型			20.901	0.000
肺癌	17	16		
乳腺癌	8	10		
肾癌	9	9		
肝癌	8	7		
转移部位			27.249	0.000
胸椎	12	11		
腰椎	7	8		
肋骨	9	9		
股骨	6	7		
骨盆	6	6		
颅骨	2	1		

1.2 纳入标准

经组织病理学或细胞学确诊为恶性肿瘤;(2)患者因各种原因无法口服用药;(3)经过X线、CT、MRI等影像学检查提示均为溶骨性骨转移;(4)疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS)≥4分^[4];(5)预计生存期>3个月;(6)入住前一个月内未接受双磷酸盐类药物或盐酸羟考酮治疗;(7)患者及其家属知情且同意。

1.3 排除标准

(1)疼痛部位和骨转移无关;(2)心、肝、肾功能异常;(3)合并外周感觉神经病变;(4)对本方案治疗药物过敏;(5)合并精神障碍,无法进行指标评价。

1.4 方法

对照组静脉滴注含唑来膦酸4 mg的0.9%氯化钠注射液100 mL,15 min内滴完,每4周一次。联合组在对照组的基础上给予盐酸羟考酮缓释片,直肠给药,给药前排空大便,必要时清洁灌肠,将药物推入直肠2~3 cm,起始剂量10 mg/12 h,早晚9时各一次,随后根据患者个体疼痛情况逐步增加剂量,直至疼痛明显缓解或者无痛。上述两组均治疗8周。

1.5 评价指标

1.5.1 疼痛缓解情况 采用NRS对疼痛进行描述,于治疗前后评分,得分范围为0~10分,得分越高疼痛程度越严重,0级(无痛):0分;I级(轻度疼痛):1~3分;II级(中度疼痛):4~6分;III级(重度疼痛):7~10分。治疗后进行评价:(1)显效:疼痛减轻2个等级及以上;(2)有效:疼痛减轻1个等级;(3)无效:疼痛无缓解,等级无下降^[5]。总有效=显效+有效。

1.5.2 生存质量评价 采用卡氏(Karnofsky, KPS)^[6]功能状态评分标准,于治疗前后评分,0~100分代表死亡~正常、无症状和体征,得分越高,健康状况越好。治疗后进行评价:(1)显效:KPS评分提高≥20分;(2)有效:10分≤KPS评分提高<20分;(3)无效:KPS评分提高<10分或不变或降低^[7]。

1.5.3 实验室检查 唑来膦酸一般使用剂量是每4周一次,共用2~3次^[7]。本研究于4周和8周时各给药一次,因此于治疗前及治疗4周、8周时采集两组患者静脉血4 mL,离心取上清保存于-80℃待测,采用电化学发光法测定碱性磷酸酶(ALP)、I型胶原C端肽β特殊序列(β-CTX)、I型前胶原N-端前肽(PINP)、骨钙素(OST)水平,采用ELISA法检测肿瘤坏死因子(TNF)-α、白介素(IL)-1β、IL-6和IL-10水平。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件分析数据,计数资料采取 χ^2 检验,结果以百分数表示。计量资料采取 t 检验,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组疼痛缓解情况比较

对照组疼痛缓解总有效 35 例(72.92),联合组 44 例(91.67),联合组疼痛缓解情况优于对照组,两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组疼痛缓解情况比较 (例,%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	11	24	13	35(72.92)
联合组	48	15	29	4	44(91.67)
χ^2					4.376
P					0.036

2.2 两组生存质量改善情况比较

对照组生存质量情况改善总有效 34 例(70.83),联合组 45 例(93.75),联合组生存质量改

善情况明显优于对照组,两组差异具有统计意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者生存质量改善情况比较 (例,%)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	10	24	14	34(70.83)
联合组	17	28	3	45(93.75)
χ^2				8.649
P				0.003

($n=48$)

2.3 两组治疗前后血清 ALP、 β -CTx、PINP、OST 水平比较

两组治疗前血清 ALP、 β -CTx、PINP、OST 水平无明显差异($P>0.05$),治疗 4w、8w 后,对照组血清 ALP、 β -CTx、PINP、OST 水平无明显变化($P>0.05$),观察组上述指标较治疗前明显下降($P<0.05$)且显著低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 ALP、 β -CTx、PINP、OST 水平比较

组别	时间	ALP/(U/L)	β -CTx/(μ g/L)	PINP/(μ g/L)	OST/(μ g/L)
对照组	治疗前	201.21 $\pm$ 16.98	0.56 $\pm$ 0.12	102.81 $\pm$ 12.13	12.15 $\pm$ 2.23
	治疗 4 周	198.48 $\pm$ 15.45	0.52 $\pm$ 0.14	100.24 $\pm$ 12.07	11.47 $\pm$ 2.88
	治疗 8 周	196.51 $\pm$ 16.07	0.53 $\pm$ 0.13	101.19 $\pm$ 10.98	11.58 $\pm$ 1.92
联合组	治疗前	202.54 $\pm$ 15.74	0.55 $\pm$ 0.15	103.92 $\pm$ 12.26	12.32 $\pm$ 2.42
	治疗 4 周	152.33 $\pm$ 15.96 ^{ab}	0.41 $\pm$ 0.19 ^{ab}	72.13 $\pm$ 7.89 ^{ab}	9.98 $\pm$ 1.79 ^{ab}
	治疗 8 周	113.74 $\pm$ 16.41 ^{ab}	0.28 $\pm$ 0.17 ^{ab}	47.63 $\pm$ 5.94 ^{ab}	7.42 $\pm$ 1.44 ^{ab}

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ ($n=48$)

2.4 两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平比较

两组治疗前血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平无明显差异($P>0.05$)。治疗 4 周、8 周后,两组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均明显下降($P<0.05$),

且联合组水平明显低于对照组($P<0.05$);对照组 IL-10 水平无明显变化($P>0.05$),联合组 IL-10 水平明显上升($P<0.05$),两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平比较

(ng/L)

组别	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-6	IL-10
对照组	治疗前	58.81 $\pm$ 2.13	54.12 $\pm$ 7.41	157.15 $\pm$ 17.23	97.12 $\pm$ 10.33
	治疗 4 周	55.26 $\pm$ 2.06 ^a	49.32 $\pm$ 6.98 ^a	148.49 $\pm$ 16.78 ^a	98.85 $\pm$ 9.74
	治疗 8 周	52.21 $\pm$ 1.93 ^a	44.76 $\pm$ 7.52 ^a	142.51 $\pm$ 16.82 ^a	98.12 $\pm$ 9.18
联合组	治疗前	58.92 $\pm$ 2.26	55.07 $\pm$ 8.63	158.32 $\pm$ 17.42	97.83 $\pm$ 9.56
	治疗 4 周	52.13 $\pm$ 1.89 ^{ab}	42.63 $\pm$ 5.75 ^{ab}	138.98 $\pm$ 15.79 ^{ab}	124.14 $\pm$ 10.15 ^{ab}
	治疗 8 周	47.61 $\pm$ 1.94 ^{ab}	39.14 $\pm$ 4.67 ^{ab}	120.42 $\pm$ 14.77 ^{ab}	146.47 $\pm$ 8.98 ^{ab}

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ ($n=48$)

2.5 两组不良反应比较

对照组出现恶心 1 例,呕吐 2 例,便秘 1 例,消

化道出血 1 例;联合组出现恶心 2 例,呕吐 1 例,便秘 2 例,消化道出血 1 例,发热 1 例,两组不良反应

发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

在恶性肿瘤中,疼痛是人类第五大生命体征^[8],大约有70%的晚期恶性肿瘤患者伴有不同程度的疼痛^[9]。骨是恶性肿瘤倾向的转移部位之一,也是导致肿瘤相关性疼痛的主要原因之一^[10]。目前临床上对于溶骨性转移癌痛的治疗以阿片类镇痛药为主,芬太尼透皮贴尽管应用广泛,但是其具有呼吸抑制,可引起休克的严重不良反应。盐酸羟考酮缓释片是另一种纯阿片受体激动剂,主要激动 μ 受体,具有药效强、持续时间久、生物利用度高^[11]等优点,在临床上亦应用广泛。唑来膦酸是第三代双磷酸盐类药物,广泛用于骨转移癌的治疗,具有抑制破骨细胞活动,诱导破骨细胞凋亡,抑制肿瘤释放细胞因子^[12]等作用,从而缓解骨痛,并降低溶骨性转移所造成的骨相关事件发生的风险。

ALP、OST、PINP 和 β -CTx 水平可作为反映骨吸收和骨代谢的生化指标^[13]。当骨转移发生时,骨吸收和骨生成紧密耦联且随病情加重而加速^[14]。本研究发现,联合组能有效降低 ALP、OST、PINP 和 β -CTx 水平。有实验发现放疗后, PINP 和 β -CTx 在肺癌骨转移瘤患者中的水平明显低于放疗前^[15];另有研究表明骨转移组中的 PINP 和 β -CTx 水平均明显高于非骨转移组^[16]。本研究选取了各种恶性肿瘤的溶骨性骨转移患者,研究结果与上述文献一致,这提示两药联合能有效纠正溶骨性转移患者骨代谢异常,改善骨代谢平衡紊乱。

另外本研究结果显示,治疗4周、8周后联合组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显降低且显著低于对照组,表明羟考酮能协同唑来膦酸抑制疼痛因子的释放,降低其对外周痛觉感受器的刺激。IL-10 亦属于抗炎症细胞因子^[17],本研究结果显示,治疗4周、8周后联合组血清 IL-10 水平明显上升。因为癌痛的分子机制是癌细胞所产生的致痛因子能使 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子合成分泌增多,加重疼痛感^[18]。有研究^[19]表明,癌症疼痛患者外周血 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均明显升高,且与疼痛感觉的扩大具有一定相关性。这与本研究结果相一致,表明两药联合使用能促进 IL-10 释放,维持细胞因子平衡,减少痛觉过敏。

采取盐酸羟考酮缓释片联合注射剂唑来膦酸的方式治疗溶骨性转移癌痛,结果显示联合组疼痛缓解和生存质量改善的总有效率均显著高于对照

组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。提示与单用注射剂唑来膦酸相比,两药联合使用具有增效作用,能更有效地减轻溶骨性转移患者疼痛,提高生存质量。

综上所述,盐酸羟考酮片联合注射用唑来膦酸能改善骨代谢,明显缓解疼痛,提高患者生存质量,且安全性良好,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Krzeszinski J Y, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastasis. [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2015, 36 (6):360-73.
- [2] 李茹恬, 王立峰, 孟谊, 等. 帕米膦酸二钠与唑来膦酸治疗肺癌骨转移性疼痛的近期疗效及成本效益分析[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(11):2718-21.
- [3] 陈卫仙. 盐酸羟考酮缓释片直肠给药治疗癌性疼痛的效果观察[J]. 中国基层医药, 2018, 25(17):2193-6.
- [4] van den Beuken-van Everdingen, Marieke HJ, Hochstenbach LMJ, et al. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Journal of Pain and Symptom Management, 2016, 51(6):1070-90.
- [5] 侯苏娟, 刘元水, 赵文华. 氩氦刀冷冻序贯唑来膦酸治疗骨转移疼痛的疗效观察[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(4):264-8.
- [6] 魏红梅, 郭坤元, 尚振川, 等. 全身热疗系统治疗恶性血液病15例:加温、测温和控制温度的安全、顺应及有效性观察[J]. 中国组织工程研究, 2006, 10(8):38-40.
- [7] 王珂. 益肾方治疗肾虚型乳腺癌骨转移的临床疗效观察[D]. 河南中医药大学, 2016, 1-2+10.
- [8] 陈州华, 黄立中, 肖玉洁, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁胶囊治疗癌性疼痛的临床观察[J]. 广东医学, 2017, 38 (1):136-8.
- [9] Bruera E, Paice J A. Cancer pain management: safe and effective use of opioids[J]. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2015, 35:e593.
- [10] 王昆. 骨转移癌痛的机制和治疗[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(12):706-10.
- [11] 刘伏嫦. 羟考酮缓释片联合塞来昔布治疗骨转移性癌痛的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(8):1391-2.
- [12] Orita Y, Sugitani I, Takao S, et al. Prospective Evaluation of Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma[J]. Annals of Surgical Oncology, 2015, 22(12):1-6.
- [13] Nishimukai A, Higuchi T, Ozawa H, et al. Different patterns of change in bone turnover markers during treatment with bone-modifying agents for breast cancer patients with bone metastases[J]. Breast Cancer, 2016, 24(2):1-9.
- [14] 宋斌斌, 李侠, 杨新妹, 等. 乳腺癌骨转移患者骨代谢指标 PICP、 β -CTx 与治疗效果的关系[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(3):228-30.

(下转第332页)

- [5] MCDONNELL DP, PARK S, GOULET MT, et al. Obesity, cholesterol metabolism, and breast cancer pathogenesis [J]. Cancer Research, 2014, 74(18): 4976-82.
- [6] KIMBUNG S, CHANG CY, BENDAHL PO, et al. Impact of 27-hydroxylase (CYP27A1) and 27-hydroxycholesterol in breast cancer [J]. Endocrine-related Cancer, 2017, 24(7): 339-49.
- [7] KHAN N A, STOPSACK K H, ALLOTT E H, et al. Intratumoral sterol-27-hydroxylase (CYP27A1) expression in relation to cholesterol synthesis and vitamin D signaling and its association with lethal prostate cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019.
- [8] KIM SM, JANG H, SON Y, et al. 27-hydroxycholesterol induces production of tumor necrosis factor- α from macrophages [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013, 430(2): 454-9.
- [9] GARGIULO S, GAMBA P, TESTA G, et al. Relation between TLR4/NF- κ B signaling pathway activation by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability [J]. Aging Cell, 2015, 14(4): 569-81.
- [10] VEDIN LL, LEWANDOWSKI SA, PARINI P, et al. The oxysterol receptor LXR inhibits proliferation of human breast cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2009, 30(4): 575-9.
- [11] RAZA S, OHM JE, DHASARATHY A, et al. The cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol regulates p53 activity and increases cell proliferation via MDM2 in breast cancer cells [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2015, 410(1-2): 187-95.
- [12] MA LM, LIANG ZR, ZHOU KR, et al. 27-Hydroxycholesterol increases Myc protein stability via suppressing PP2A, SCP1 and FBW7 transcription in MCF-7 breast cancer cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 480(3): 328-33.
- [13] LIU H, QIU H, SONG Y, et al. Cip2a promotes cell cycle progression in triple-negative breast cancer cells by regulating the expression and nuclear export of p27Kip1 [J]. Oncogene, 2017, 36(14): 1952-64.
- [14] SHEN Z, ZHU D, LIU J, et al. 27-Hydroxycholesterol induces invasion and migration of breast cancer cells by increasing MMP9 and generating EMT through activation of STAT-3 [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2017, 51: 1-8.
- [15] RAZA S, MEYER M, GOODYEAR C, et al. The cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol stimulates cell proliferation via ERbeta in prostate cancer cells [J]. Cancer Cell International, 2017, 17: 52.
- [16] ONSTAD MA, SCHMANDT RE, LU KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment [J]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2016, 34(35): 4225-30.
- [17] HIRAMITSU S, ISHIKAWA T, LEE WR, et al. Estrogen receptor beta-mediated modulation of lung cancer cell proliferation by 27-hydroxycholesterol [J]. Frontiers in Endocrinology, 2018, 9: 470.
- [18] WARNS J, MARWARHA G, FREKING N, et al. 27-hydroxycholesterol decreases cell proliferation in colon cancer cell lines [J]. Biochimie, 2018, 153: 171-80.
- [19] LIANG Z, CHEN Y, WANG L, et al. CYP27A1 inhibits bladder cancer cells proliferation by regulating cholesterol homeostasis [J]. Cell Cycle, 2019, 18(1): 34-45.
- [20] GUO F, HONG W, YANG M, et al. Upregulation of 24(R/S), 25-epoxycholesterol and 27-hydroxycholesterol suppresses the proliferation and migration of gastric cancer cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 504(4): 892-8.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 306 页)

- [15] 朱礼. 肺癌骨转移血清肿瘤标志物水平及放疗对血清 PINP 和 β -CTX 水平的影响分析 [J]. 河北医学, 2017, 23(3): 394-8.
- [16] 潘兴喜, 杨文, 杨画, 等. 血清 β -CTX、PINP 在肺癌骨转移诊断中的意义 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015(9): 1735-6.
- [17] 胡建, 许建峰, 刘耿, 等. 不同剂量羟考酮术前用药对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及炎症细胞因子的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(10): 941-4.
- [18] 张骥, 崔雯, 刘小彬. 盐酸羟考酮注射液超前镇痛对肱骨骨折手术患者术后血清细胞免疫因子及镇痛效果的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(10): 56-8.
- [19] 张世强, 王保庆, 刘德生, 等. 癌症疼痛患者外周血中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的检测 [J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(1): 60-1.

(本文编辑:秦旭平)