

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.2014.02.028

补肾壮骨法对非小细胞肺癌溶骨性骨转移放疗患者骨相关事件及再次出现骨转移干预的临床研究

王志光¹, 李 新², 王三虎¹, 范先基¹, 张定进¹, 王志祥¹

(1. 柳州市中医院、广西中医学院第三附属医院肿瘤一科, 柳州 545001; 2. 青岛市肿瘤医院放疗一科, 青岛 266042)

【摘要】目的:研究中药补肾壮骨法对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)溶骨性骨转移患者放疗后疼痛控制、骨相关性事件(skeletal related events, SREs)及再次出现新的骨转移灶时间的干预作用。**方法:**选取符合标准的 59 例肺癌骨转移患者, 用随机数字表法分为治疗组($n=30$)及对照组($n=29$)。对照组行骨转移灶放射治疗及双磷酸盐治疗, 治疗组在放疗期间服用补肾壮骨类中药。**结果:**2 组患者治疗前后疼痛的变化差异均有统计学意义(治疗组 $P=0.002$, 对照组 $P=0.001$)。治疗组 SREs 的发生率低于对照组($P=0.036$)。治疗组患者出现新的骨转移灶的时间间隔长于对照组[(24.81 ± 1.99)周 vs. (19.57 ± 1.61)周, $P=0.026$]。**结论:**中药补肾壮骨法不能控制放疗及双磷酸盐治疗的止痛效果, 但能够降低 SREs 的发生率, 并延长出现新骨转移灶的时间。

【关键词】补肾壮骨; 非小细胞肺癌; 骨转移**【中图分类号】**R273**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-11-14

Clinical study of using invigorating the kidney and strengthening the bones therapy to reduce the probability of SREs for NSCLC patients with bone metastasis who received radiotherapy

Wang Zhiguang¹, Li Xin², Wang Sanhu¹, Fan Xianji¹, Zhang Dingjin¹, Wang Zhixiang¹

(1. Department of Oncology, Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, the Third Affiliated Hospital, Traditional Chinese Medical College of Guangxi Province;
2. Department of Radiotherapy, Qingdao Cancer Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the intervention role of invigorating the kidney and strengthening the bones therapy in controlling the pain after radiotherapy, reducing incidences of skeletal related events(SREs) and delaying time of recurrent bone metastasis for non-small cell lung cancer(NSCLC) patients with bone metastasis who received radiotherapy. **Methods:** Totally 59 NSCLC patients with bone metastasis were divided into two groups by randomization: treatment group($n=30$) and control group($n=29$). Patients in treatment group were treated by radiotherapy and biphosphonates and received concurrent invigorating the kidney and strengthening the bones therapy(a traditional Chinese medicine therapy); patients in control group were only treated by radiotherapy and biphosphonates. **Results:** There were significant differences in the pain changes between two groups(treatment group $P=0.002$, control group $P=0.001$). Incidences of SREs were lower in treatment group than in control group($P=0.036$). Time interval of recurrent bone metastasis was longer in treatment group than in control group, (24.81 ± 1.99) weeks vs. (19.57 ± 1.61) weeks, $P=0.026$. **Conclusions:** Invigorating the kidney and strengthening the bones therapy cannot reduce the pain of radiotherapy and biphosphonates, but can reduce the incidences of SREs and delay the time of recurrent bone metastasis.

【Key words】invigorating the kidney and strengthening the bones therapy; non-small cell lung cancer; bone metastasis

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是目前全球范围内发病率和死亡率第 1 位的恶性肿瘤, 超过 30% 会发生骨转移^[1]。在我国, 中医药在不同分期的 NSCLC 综合治疗方案中均有广

泛的参与。本文将介绍科室及青岛市肿瘤医院放疗一科 2008 年 6 月至 2011 年 6 月用放疗配合双磷酸盐治疗 59 例 NSCLC 骨转移患者, 其中 30 例治疗组患者放疗同时服用补肾壮骨类中药, 通过后定期随访、观察及统计分析, 结果显示补肾壮骨法对预防骨相关性事件(skeletal related events, SREs)

作者介绍: 王志光, Email: a1860@126.com,

研究方向: 中西医结合肺癌、肝癌的防治。

及延迟出现新骨转移灶方面取得了较好的效果,报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 6 月至 2011 年 6 月在我院肿瘤科住院的 NSCLC 骨转移患者 59 例,用随机数字表法分为治疗组($n=30$)及对照组($n=29$)。2 组患者在年龄、性别、病理类型、骨转移部位数量等方面无统计学意义($P>0.05$),见表 1。纳入标准:①病理学诊断为 NSCLC;②治疗前出现溶骨性骨转移灶;③同意骨转移灶行局部放疗;④预计生存时间在 3 月以上;⑤行为状态评分(performance score, PS) ≤ 2 分;⑥骨转移灶 ≤ 2 个。排除标准:①治疗期间行化疗或靶向治疗者;②不同意或无法定期影像学复查者;③治疗前发生病理性骨折;④不能按时按量服用中药者;⑤治疗前血肌酐 $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ 。

表 1 2 组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison on general information between two groups

病例特征	治疗组 ($n=30$)	对照组 ($n=29$)	统计量值	P 值
性别	男	21	$\chi^2=0.67$	0.412
	女	9		
病理	鳞癌	12	$\chi^2=0.85$	0.654
	腺癌	11		
	其他	7		
年龄(岁)	57.2 ± 2.7	57.6 ± 3.1	$F=0.81$	0.370
PS	≤ 2 分	24	$\chi^2=1.19$	0.276
	> 2 分	6		
吸烟	是	23	$\chi^2=0.88$	0.347
	否	7		
疼痛情况	无疼痛	8	$Z=0.172$	0.863
	轻度疼痛	5		
	中度疼痛	10		
	重度疼痛	7		
分割方式	30 Gy/10F	27	$\chi^2=0.19$	0.666
	25 Gy/5F	3		
骨转移部位	躯干骨	28	-	0.968
	四肢骨	2		

注: -, Fisher 精确概率法

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 治疗组骨转移灶姑息性放疗+注射用唑来膦酸 4 mg, 静滴, 每月 1 次, 连续使用 6 个月, 同时配合口服中药, 放疗采用直线加速器, 6mV-X 线, CT 定位, 结合 CT、骨扫描(emission computed tomography, ECT)等进行靶区勾画, 计划靶区病灶外扩 1~2 cm, 应用源皮距或等中心照射。照射方案: 200 cGy $\times$ 20 次, 5 次/周, 对于行动不便者采用 400 cGy $\times$ 5 次, 隔日照射, 2 组的放疗生物等效剂量均达到 4 000 cGy。同时口服中药独活寄生汤加减补肾壮骨, 方药组成: 独

活 18 g, 寄生 12 g, 杜仲 12 g, 牛膝 12 g, 秦艽 12 g, 防风 12 g, 人参 12 g, 甘草 12 g, 当归 12 g, 白芍 12 g, 熟地 12 g, 骨碎补 15 g, 补骨脂 15 g, 自然铜 30 g, 龟板 30 g。中药由药房 JS-819 多功能煎药机统一煎煮, 骨转移灶放疗开始当天即开始服用, 1 剂/d, 分 2 次餐后 0.5 h 口服, 连服 30 d。对照组采用采用放疗+唑来膦酸, 方案同治疗组。治疗方案通过医院伦理委员会批准。

1.2.2 疗效判断标准 治疗前行影像学检查, 行全身骨 ECT 扫描, 发现异常再行相关部位骨转移灶 CT 检查进一步核实, 同时检测血钙水平。放疗结束 1 月后复查骨 ECT 及骨转移部位 CT 检查, 评价患者疼痛变化, 采用主诉疼痛程度分级法^[2]: 0 级, 无痛; 1 级, 轻度疼痛, 有痛感但可忍受, 能正常生活, 睡眠不受干扰; 2 级, 中度疼痛, 不能忍受疼痛, 要求用止痛剂, 睡眠受干扰; 3 级, 重度疼痛, 疼痛剧烈, 可伴有自主神经功能紊乱(出汗、烦躁、休克)或被动休息, 睡眠严重受干扰, 须用镇痛剂。以后每 2 月复查骨 ECT 及血钙水平, 若出现骨折相关临床表现及高钙血症时 2 d 内复查骨 ECT 评价是否为新骨转移灶, 必要时 MRI 协助诊断, 并记录首次放疗至出现新的骨转移灶的时间, 定义为骨转移灶无进展时间。

1.3 统计方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。2 组疼痛分级为等级资料采用配对秩和检验; 两组间率的构成比采用卡法检验, 不符合卡方要求者采用 Fisher 精确概率法(双侧检验); 两组年龄为计量资料, 采用 t 检验; 2 组再次出现骨转移的时间采用 Kaplan-Meier 分析, 2 组间差异比较采用 Logrank 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疼痛治疗疗效

59 例患者中有 58 例按规定完成治疗, 治疗组有 1 例患者在胸椎转移瘤大剂量(400 cGy/次)放疗期间发生脊髓压迫症致高位截瘫放弃余下放疗。2 组治疗前后疼痛变化分别进行秩和检验, 提示 2 组疼痛治疗差异有统计学意义(治疗组 $P=0.002$, 对照组 $P=0.001$)。见表 2、表 3。

表 2 治疗组治疗前后疼痛变化($n, \%$)

Tab.2 Pain changes of treatment group before and after treatment($n, \%$)

治疗前后	无疼痛	轻度疼痛	重度疼痛	重度疼痛	统计量值/ P 值
治疗前	8(26.7)	5(16.7)	10(33.3)	7(23.3)	$Z=-3.082$
治疗后	19(63.3)	5(16.7)	4(13.3)	2(6.7)	$P=0.002$

表 3 对照组治疗前后疼痛变化($n, \%$)

Tab.3 Pain changes of control group before and after treatment($n, \%$)

治疗前后	无疼痛	轻度疼痛	重度疼痛	重度疼痛	统计量值/ P 值
治疗前	6(20.7)	8(27.6)	7(24.1)	8(27.6)	$Z=-3.460$
治疗后	17(58.6)	8(27.6)	3(10.3)	1(3.4)	$P=0.001$

2.2 SREs 发生率

从治疗开始至随后的 6 个月内,通过骨 ECT、CT、MRI、血钙等检测方法诊断 2 组患者发生 SREs (主要包括高钙血症、骨折、脊髓压迫症)的率,通过卡法检验,不符合卡方要求者采用 Fisher 精确概率法(双侧检验),结果治疗组半年内发生 SREs 的率低于对照组($P=0.036$),见表 4。

表 4 2 组 SRE 发生率($n, \%$)

Tab.4 Incidence of SREs of two groups($n, \%$)

组别	高钙血症	骨折	脊髓压迫症	合计
治疗组($n=30$)	1(3.3)	1(3.3)	3(10.0)	5(16.7)
对照组($n=29$)	3(10.3)	3(10.3)	6(20.7)	12(41.4)
χ^2 值	0.31	0.31	0.61	4.39
P 值	0.580	0.580	0.436	0.036

2.3 骨转移无进展时间(time to progression, TTP)

治疗开始后每 2 月行骨 ECT 检查(发现骨折相关临床表现时随访检查),必要时配合 MRI 及 CT 检查,记录患者从治疗开始至出现新的骨转移灶的时间(以周为计算单位),即为骨转移 TTP。结果除治疗组 1 例刚开始治疗即发生高位截瘫后未能定期检测外,余下 58 例患者均按期检测。经 Kaplan-Meier 分析,治疗组及对照组平均骨转移 TTP 分别为(24.81 ± 1.99)周及(19.57 ± 1.61)周,见表 5。进行 Logrank 法统计,2 组骨转移 TTP 曲线差异有统计学意义($\chi^2=4.983, P=0.026$),见图 1。

表 5 2 组骨转移 TTP (周)

Tab.5 Bone metastasis TTP of two groups (week)

组别	平均 TTP	95%CI	中位 TTP	95%CI
治疗组($n=30$)	24.81 ± 1.99	20.90~28.72	23.80 ± 2.09	19.70~27.90
对照组($n=29$)	19.57 ± 1.61	16.42~22.72	20.90 ± 1.44	18.09~23.71
两组平均	22.20 ± 1.31	19.63~24.78	22.20 ± 0.86	20.51~23.89

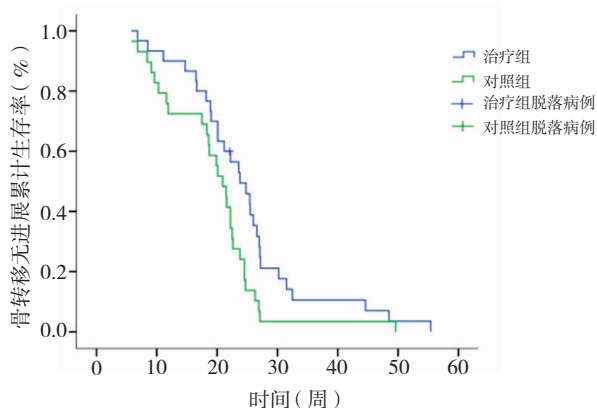


图 1 2 组骨转移 TTP 曲线图

Fig.1 Curves of bone metastasis TTP of two groups

3 讨论

肺癌骨转移灶常以疼痛及 SREs 为早期临床表

现,而放疗及双磷酸盐类的治疗成为西医学对肺癌骨转移的主要治疗手段^[3-5],通过积极的治疗,部分患者可获得较长的生存期^[6]。因肺癌骨转移为不可治愈性疾病,致使很多患者在西医疗法之外会寻求中医药治疗,以求达到更好的疗效。祖国医学认为“肾主骨,骨生髓”,恶性肿瘤骨转移所致的溶解性骨破坏属“骨痹”“骨蚀”范畴,缘于癌毒长期侵犯人体,或放化疗使正气受损,肾虚骨弱,肾之气阴不足以骨髓空虚,易为阴寒所客。水遇寒则泣,血遇寒则凝,脾肾两虚,遂致痰瘀相杂,胶结入骨,令骨弱废用。肾气亏虚,阳气不足是骨转移的重要发病机理。“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,《内经》曰:“肾生骨髓”“其充在骨”,肾气足则骨壮。以此理论为基础,运用补肾壮骨治法通过扶正而让邪气无可乘之机,对肿瘤所致的骨转移多能取得较好临床效果^[7-8]。现代研究亦显示补肾壮骨中药可使肿瘤骨转移灶肿瘤增值减少、骨质破坏减轻,从而有效抑制骨转移,减轻骨转移所致的溶骨性骨质破坏^[9-10],现有的临床研究显示,SREs 的降低对肺癌骨转移患者的预后非常重要的积极影响^[11]。基于祖国医学理论基础及现代研究,本临床研究在放疗及双磷酸盐的基础上,采用补肾壮骨治法治疗肺癌所致的溶骨性骨转移病灶,降低了患者 SREs 的发生率,并延迟了出现新的骨转移病灶的时间,具有一定的临床意义。现已有动物研究显示,体内不同的基因表达对肺癌出现骨转移的概率高低有明显影响^[12],若进一步扩大样本,并在辨病的基础上结合辨证使用中药,不同中医证型的患者疗效有何差异,中医证型与骨转移的相关基因表达间有无相关性,值得在今后的工作中探索。

参 考 文 献

- [1] Decoster L, de Marinis F, Syrigos K, et al. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in lung cancer[J]. Recent Results Cancer Res, 2012, 192(6): 93-108.
- [2] 孙 燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 258-259.
- [3] Schmid T, Papachristofilou A, Zimmermann F. Modern radiotherapeutic concept—stereotactic, adjuvant, palliative[J]. Ther Umsch, 2012, 69(7): 420-428.
- [4] Nakamura N, Shikama N, Wada H. Patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: a survey in Japan[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(1): e117-120.

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.02.029

3.0T MRI 上腹部常规 FSE 序列与 PROPELLER 序列的图像质量对比研究

王秋霞¹, 陈 亮², 罗 馨¹, 胡道予¹, 万常华¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科, 武汉 430030; 2. 滨州医学院附属医院放射科, 滨州 256603)

【摘要】目的:探讨螺旋桨(periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction, PROPELLER)技术在降低上腹部各种伪影及提高图像质量中的作用。**方法:**2012 年 6 月至 2013 年 1 月间 97 例拟作上腹部 3.0T MRI 扫描的患者纳入本研究(年龄 19~76 岁, 平均年龄 53.8 岁), 常规 FSE T₂WI 序列与 PROPELLER FSE T₂WI 序列的扫描参数一致。2 位读片医师对图像的呼吸运动伪影, 胃肠管蠕动伪影, 血管搏动伪影, 肝、胰腺边缘的锐利度进行 3 等级的评分。等级数据资料的对比采用 Wilcoxon's 秩和检验; 读片医师之间判断结果一致性用 Cohen's Kappa 检验评估。**结果:**常规 FSE T₂WI 与 PROPELLER FSE T₂WI 相比, 后者降低了呼吸运动伪影, 胃肠蠕动伪影, 血管搏动伪影, 增加肝、胰腺边缘锐利度, 2 者间差异均有统计学意义(Z 值分别为 -5.931、-6.245、-6.481、-6.164、-5.745, P 值均 < 0.05); 2 位读片医师对上述指标的判断一致性上, 结果显示为均在中等及以上一致; PROPELLER FSE T₂WI 的扫描时间较 FSE T₂WI 减少 5~15 s。**结论:**与常规 FSE 序列相比, PROPELLER 技术能够显著降低呼吸运动、胃肠蠕动、血管搏动等运动伪影, 增加了解剖细节的显示, 提高了图像诊断质量, 缩短了扫描时间。

【关键词】磁共振成像; 螺旋桨技术; 图像伪影**【中图分类号】**R445.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-5-15

Comparison on quality between FSE T₂WI and PROPELLER FSE T₂WI for upper abdomen examination with 3.0T MRI

Wang Qiuxia¹, Chen Liang², Luo Xin¹, Hu Daoyu¹, Wan Changhua¹

(1. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; 2. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the effectiveness of periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) technique in reducing motion artifact and improving image quality on FSE T₂WI image. **Methods:** Ninety-seven patients with a mean age of 53.8 years (age range, 19–76 years) were underwent upper abdominal examination with 3.0T MRI. The same

作者介绍:王秋霞, Email: guaiqiu1981@163.com,

研究方向: 腹部影像技术。

通信作者:万常华, Email: huahua365@126.com。**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号: 30970803); 滨州医学院科技计划资助项目(编号: BY2011KJ041)。scanning parameters were used on axial T₂-weighted PROPELLER sequence and FSE sequence. The respiratory artifacts, gastrointestinal movement artifacts, pulsatility artifacts, overall image quality, and the edge of the liver, pancreas were evaluated by two radiologists using a 3-point scale. The Wilcoxon's

[5] 刘 宇, 张幸平, 吴红宇. 258 例肺癌骨转移患者的临床及治疗相关因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(13): 918.

[6] De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450) [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(10): 1547–1555.

[7] 姚 喧, 贾立群. 恶性肿瘤骨转移的中医临床研究进展[J]. 北京中医药, 2012, 31(1): 67–69.

[8] 陈怀红. 健脾补肾药物治疗肿瘤性骨转移疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(4): 343.

[9] 邓 博, 贾立群, 高福云, 等. 补肾壮骨方药对骨转移癌疼痛大鼠

痛行为及骨质破坏的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(1): 7–8.

[10] 邓 博, 贾立群, 高福云, 等. 补肾壮骨方药对骨转移癌骨质破坏及骨密度的影响[J]. 吉林中医药, 2010, 32(1): 72–73.

[11] Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study [J]. Lung Cancer, 2007, 57(2): 229–232.

[12] Dat le T, Matsuo T, Yoshimaru T, et al. Identification of genes potentially involved in bone metastasis by genome-wide gene expression profile analysis of non-small cell lung cancer in mice [J]. Int J Oncol, 2012, 40(5): 1455–1469.

(责任编辑: 唐秋姗)