

## 临床研究

# 复方苦参注射液治疗肺癌骨转移疼痛的疗效及对 Dickkopf1 浓度的影响

黄玉栋<sup>1</sup> 郑雪峰<sup>2</sup> 刘航涛<sup>1</sup>

(1 福建省莆田九五医院骨一区,莆田,351100; 2 福建中医药大学,福州,350108)

**摘要** 目的:探讨复方苦参注射液治疗肺癌骨转移疼痛的临床疗效,及其对 Dickkopf1 浓度的影响。方法:选择本院肿瘤 2013 年 1 月至 2014 年 1 月诊治的 120 例确诊为肺癌骨转移的患者为研究对象,采用随机数字表随机分为 2 组,每组 60 例。对照组给予常规的化疗方案治疗,予多西紫杉醇联合顺铂化疗方案。治疗组在常规西医治疗的基础上加用复方苦参注射液静滴治疗,2 组均给予两个周期的化疗。观察 2 组患者治疗前后的临床疗效,以及观察 2 组患者治疗过程中不良反应的发生情况。同时,采用 ELISA 法检测 2 组患者治疗前后血清中 Dickkopf1 的表达。结果:经治疗后,治疗组的有效率及临床受益率达 48.33% 及 81.67%,对照组的有效率及临床受益率达 31.67% 及 70.00%,治疗组的临床疗效明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组患者的 VAS 评分均有所下降,差异较治疗前均具有统计学意义( $P < 0.05$ );而治疗组的下降程度较对照组更为明显,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组患者不良事件的反应率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );2 组患者血清中 Dickkopf1 的表达均有所下降,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );而治疗组的下降程度较对照组更为明显,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:复方苦参注射液能有效的改善肺癌骨转移患者的临床症状,改善患者骨转移后疼痛症状,并能降低患者血清中 Dickkopf1 的表达,且不良事件反应少,安全性高,值得临床推广应用。

**关键词** 复方苦参注射液;晚期肺癌;骨转移;疼痛;Dickkopf1

## Efficacy of Composite Lightyellow Sophora Root Injection in the Treatment of bone Metastasis Pain and Its Influences on the Concentration of Dickkopf1

Huang Yudong<sup>1</sup>, Zheng Xuefeng<sup>2</sup>, Liu Hangtao<sup>1</sup>

(1 First Orthopaedics Department, Putian Nine-fifth Hospital (of Nanjing Military Region), Putian 3511002, China;

2 Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 350108, China)

**Abstract Objective:** To investigate clinical efficacy of Composite Lightyellow Sophora Root Injection in the treatment of bone metastasis pain and its influences on Dickkopf1 concentration. **Methods:** Tumor patients of 120 cases in our hospital from January 2013 to January 2014, diagnosed with lung cancer and bone metastases were randomly divided into two groups by random number table. Each group had 60 cases. The control group received conventional chemotherapy by docetaxel plus cisplatin chemotherapy. On the basis of conventional western medicine treatment, the observation group also received Composite Lightyellow Sophora Root Injection treatment, both groups were given two courses of chemotherapy. Clinical efficacy and adverse reactions were observed before and after treatment. Meanwhile, the expression of Dickkopf1 in patients' serum was detected before and after the treatment by ELISA method. **Results:** After treatment, the effective rate and clinical benefit rate were 48.33% and 81.67% of the the observation group, while those in the control were 31.67% and 70.00%, which indicated that the observation group had better efficacy, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). VAS scores of two groups of patients declined, it was significantly ( $P < 0.05$ ) different compared with that before the treatment; and the degree of declination in the observation group was significantly ( $P < 0.05$ ) different compared with that of the control group. As for the reaction rate of adverse reactions in both groups, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ); serum Dickkopf1 expression in the two groups declined, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); and the observation group declined in a larger degree than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Composite Lightyellow Sophora Root Injection can effectively improve the clinical symptoms of lung cancer patients with bone metastases and relieve pain, as well as reduce the expression of Dickkopf1 and has less

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:30973690)

作者简介:黄玉栋(1976.4—),男,本科,中医骨伤科副主任医师,研究方向:中医骨伤专业,E-mail:1013012570@qq.com

通信作者:林国叶(1963.7—),男,本科,副主任医师,科主任,研究方向:骨伤专业,E-mail:3122773981@qq.com

adverse reactions, which is safe and recommended to promote in clinical administration.

**Key Words** Composite Lightyellow Sophora Root Injection; Advanced lung cancer; Bone metastasis; Pain; Dickkopf1

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.12.010

随着人口老龄化的到来,经济的增长,吸烟人群比例不断的增加,导致肺癌的发病率逐年增加<sup>[1]</sup>。肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,据世界卫生组织国际癌症研究署 2010 年发布的癌症报告研究显示<sup>[2-3]</sup>:2008 年全球肺癌占恶性肿瘤新发病例及死亡病例的 13% 及 18%,居恶性肿瘤的榜首,且以非小细胞肺癌为主,占肺癌的 80% 左右。肺癌特别是非小细胞型肺癌由于早期缺乏有效的筛选预防方案,在诊断时往往已经达到晚期,确诊时很多已经出现了转移,尤以骨、脑转移多见<sup>[4]</sup>。骨转移出现的癌痛<sup>[5]</sup>是恶性肿瘤严重的并发症之一,通常伴有肢体功能障碍,甚至骨折、截瘫,严重影响着患者的生活质量,甚至会引发精神障碍。目前西医主要采用对症止痛及三阶梯镇痛方案等治疗,近期疗效明显,但远期疗效差,且阿片类药物不良反应大、易耐受、易成瘾的缺点,且随着病情的发展,其止痛效果在不断的下降。故如何抑制肺癌骨转移所引发的疼痛已经成为了目前临床研究的热点<sup>[6]</sup>,复方苦参注射为中药制剂,由苦参和白土苓组成,据药理学研究提示<sup>[7]</sup>,复方苦参注射液含有细胞中的蛋白质和核糖核酸的生物,具有明显的抗癌作用,且其局域良好的改善微循环的作用,故能可改善肺癌骨转移所致的中毒症状,从而减轻中毒症状所引发的炎症反应刺激而致的疼痛。故本研究采用复方苦参注射液治疗肺癌骨转移疼痛的患者,观察复方苦参注射液治疗肺癌骨转移疼痛患者的临床疗效,同时采用 ELISA 法检测 2 组患者治疗前后血清中 Dickkopf1 的表达。现将结果报道如下

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院肿瘤科 2013 年 1 月至 2014 年 1 月收治的 120 例确诊为晚期肺癌伴有骨转移疼痛的患者为研究对象。年龄在 42 ~ 79 岁之间,男 82 例,女 38 例,其中鳞癌 57 例,腺癌 34 例,腺鳞癌 29 例,Ⅲ期 52 个,Ⅳ期 68 个。所有患者均符合美国癌症联合委员会(简称 AJCC)颁布的诊断标准<sup>[2]</sup>,经影像学、病理学、组织学、细胞学等相关检查确诊为晚期肺癌伴有骨转移。将以上所有患者按随机数字表随机分为 2 组,每组 60 例。2 组患者的基线水平,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表 1。

表 1 2 组的基本资料评比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	对照组	治疗组
例数(n)	60	60
年龄(岁)	53 ± 5	54 ± 6
鳞癌(n)	28	29
腺癌(n)	17	17
腺鳞癌(n)	15	14
Ⅲ期	28	24
Ⅳ期	32	36

注:2 组基线水平一致,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 病历选择 1) 诊断标准:所有患者均符合美国癌症联合委员会(简称 AJCC)颁布的诊断标准,经影像学、病理学、组织学、细胞学等相关检查确诊为晚期肺癌伴有骨转移。2) 纳入标准:a. 年龄 18 ~ 85 岁,性别不限;b. 组织学诊断为不宜手术的Ⅲ、Ⅳ期晚期肺癌伴有骨转移患者,且有影像学可测量病灶;所有患者均有中、重度癌痛,VAS 评分均  $> 3$  分;c. 预期寿命  $\geq 3$  月,KPS 评分 50 ~ 85 分;d. 心肝肾脑等脏器功能正常,未见明显损害;e. 所有患者均知情同意,并签署书面的知情同意书。3) 排除标准:a. 有脑瘤或中枢神经系统转移瘤病情未控者,有精神症状,无法自诉疼痛者;b. 肝、肾功能不全及严重心、脑血管疾病的患者影响疗效评价者。4) 病例剔除和脱落标准:a. 病例入选后发现不符合病例入选标准,或未按试验方案规定治疗的病例,予以剔除;b. 入选病例自行退出或完成整个疗程而无法判定疗效的病例,作为脱落处理。

1.3 治疗方法 所有研究对象治疗前均行常规检查,如三大常规、生化全套、心电图、全腹 B 超、胸部 CT、头颅 CT 等检查。2 组患者均给予相同的化疗方案:多西紫杉醇 75 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天静滴化疗,顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 第 1、2 天静滴化疗,每 21 d 重复用药。治疗组在对照组的基础上加用复方苦参注射液 30 mL + 0.9% NaCl 500 mL 静滴治疗,连用 2 周,滴注第 3 天后开始化疗方案。2 组患者均给予化疗 2 个周期。

## 1.4 评定标准

1.4.1 VAS 评分标准 由一名非本组研究人员的肿瘤科医生给予患者评价 VAS 评分表:VAS 评分可记为 0 分完全无疼痛;1 ~ 3 分为轻微疼痛,但不影响睡眠;4 ~ 7 分为中等疼痛,疼痛妨碍睡眠且需服用止痛药;7 ~ 10 分疼痛剧烈,疼痛严重干扰睡眠和

伴有植物神经功能或强迫体位,需服止痛药。

1.4.2 临床疗效判定 按 WHO 实体瘤客观疗效评价标准评价,评定疗效分为 4 个等级:1)完全缓解(CR):可见的肿瘤病变全部消失,且至少保持 4 周以上;2)好转(PR):肿瘤病灶的两个最大横直径与垂直径乘积减少 > 50%,且至少保持 4 周以上,同时未见新病灶;3)无变化(NC):肿瘤病灶的横直径与垂直径乘积缩小 < 50% 或增大 < 25%;4)进展(PD):为肿瘤病灶的横直径与垂直径增大 > 25% 或见新病灶。有效率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%; 临床受益率 = (CR + PR + NC) / 总例数 × 100%。

1.4.3 不良反应评价 按 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒性反应分度标准进行评价。

1.4.4 Dickkopf1 浓度测定 所有患者于入院后第 2 天清晨及治疗后第 28 天抽取静脉血 2 mL,室温下静置 4 h,并用离心机 3 000 r/min 进行离心 10 min,取血清置于 -80 °C 冰箱保存,待测。Dickkopf1 采用 ELISA 检测试剂盒购 takara 有限公司,具体操作步骤严格按照试剂说明进行操作。

1.5 统计学方法 对本组研究的数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料以均数标准差( $\bar{x} \pm s$ )形式表示,采用 *t* 检验,符合正态分布采用方差分析,不符合正态分布则采用两个独立样本秩和检验。对计数资料展开  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组的临床受益率比较 经治疗后,治疗组的有效率及临床受益率达 48.33% 及 81.67%,对照组的有效率及临床受益率达 31.67% 及 70.00%,治疗组的临床疗效明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 2。

表 2 2 组的临床疗效比较[例%]

组别	对照组	治疗组	$\chi^2$	<i>P</i>
例数(n)	60	60		
CR	1	3		
PR	18	26		
NC	23	20		
PD	18	11		
总有效率	31.67%	48.33% *	2.726	0.017
受益率	70%	81.67% *	2.935	0.026

注: \*  $P < 0.05$ , 差异均具有统计学意义。

2.2 2 组的 VAS 评分比较 治疗组治疗前及治疗后的 VAS 评分分别为 (7.52 ± 0.29) 及 (4.17 ± 0.31), 对照组治疗前及治疗后的 VAS 评分分别为 (7.53 ± 0.50) 及 (5.25 ± 0.41)。2 组的 VAS 评分

均有所下降,差异均治疗前具有统计学意义,治疗组的 VAS 评分下降得比对照组更为明显,差异具有统计学意义。详见表 3。

表 3 2 组的 VAS 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	对照组	治疗组	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	7.53 ± 0.50	5.25 ± 0.41 *	2.147	0.034
治疗组	7.52 ± 0.29	4.17 ± 0.31 * <sup>△</sup>	2.515	0.021
<i>t</i>		2.758		
<i>P</i>		0.019		

注:1) \*  $P < 0.05$ , 2 组的 VAS 评分均有所下降,差异均治疗前具有统计学意义;2) <sup>△</sup>  $P < 0.05$ , 治疗组的 VAS 评分下降得比对照组更为明显,差异具有统计学意义。

2.3 2 组的不良反应事件比较 2 组患者均有出现不良反应,主要的反应为白细胞减少、血小板减少、贫血、胃肠道反应等。对照组及治疗组白细胞降低发生率分别为 51.67% 及 48.33%; 对照组及治疗组血小板减少的发生率分别为 43.33% 及 41.67%; 对照组及治疗组发生贫血的发生率分别为 41.67% 及 38.33%; 对照组及治疗组的胃肠道反应发生率 61.67% 及 58.33%, 余未见明显的严重的并发症如严重的肝功能损害、消化道出血、神经毒性等反应。详见表 4。

表 4 2 组的不良反应事件发生比较[例(%)]

组别	对照组	治疗组	$\chi^2$	<i>P</i>
白细胞降低	31(51.67)	29(48.33)	0.975	0.121
血小板减少	26(43.33)	25*(41.67)	1.023	0.091
贫血	25(41.67)	23*(38.33)	0.856	0.137
胃肠道反应	37(61.67)	35*(58.33)	1.021	0.092

注: \*  $P > 0.05$ , 2 组在不良反应事件的发生上差异无统计学意义。

2.4 2 组的 Dickkopf1 比较 治疗组治疗前及治疗后的 Dickkopf1 分别为 (7.42 ± 0.87) 及 (5.89 ± 0.78), 对照组治疗前及治疗后的 Dickkopf1 分别为 (7.74 ± 0.85) 及 (6.72 ± 0.76)。2 组的 Dickkopf1 均有所下降,差异均治疗前具有统计学意义,治疗组的 Dickkopf1 下降得比对照组更为明显,差异具有统计学意义。详见表 5。

表 5 2 组的 Dickkopf1 比较(ug/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	对照组	治疗组	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	7.42 ± 0.87	5.89 ± 0.78 *	2.015	0.031
治疗组	7.74 ± 0.85	6.72 ± 0.76 * <sup>△</sup>	2.024	0.029
<i>t</i>		1.923		
<i>P</i>		0.033		

注:1) \*  $P < 0.05$ , 2 组的 Dickkopf1 均有所下降,差异均治疗前具有统计学意义;2) <sup>△</sup>  $P < 0.05$ , 治疗组的 Dickkopf1 下降得比对照组更为明显,差异具有统计学意义。

### 3 讨论

骨转移为肺癌常见的转移方式,以溶骨性破坏为反应,可表现为疼痛、活动受限、病理性骨折等等。加之癌症本身带来的疼痛,故肺癌合并骨转移常表现为剧烈的疼痛,严重影响着肺癌合并骨转移患者的生存质量。目前,阿片类药物<sup>[9-10]</sup>为主要的控制癌痛的药物,虽能在短期内有效的控制癌痛,但随病情的进展,需不断的增加药量以达到镇痛疗效,但增加剂量的同时会减退其疗效,同时会引发胃肠道反应,甚至出现耐药性及成瘾性,无法取得预期的止痛效果。Dickkopf1<sup>[11-12]</sup>是一种分泌蛋白,为 Wnt 信号传导通路负调节蛋白,其通过与 Wnt 蛋白竞争结合了 LRP5/6 受体从而有效的抑制 Wnt 蛋白的活性,以调节细胞增殖,分化,凋亡、癌变等作用,据临床多项研究表明<sup>[13-14]</sup>,Dickkopf1 于肺癌患者的血清中明显的升高,故其能作为药物治疗及预后的重要指标。故本研究采用 ELISA 检测 Dickkopf1 在肺癌伴有骨转移患者治疗前后在血清中的表达,以观察复方苦参注射液的抗癌作用。

复方苦参注射液的为苦参、白土苓两味药按 7:3 的比例提取精制加工而成<sup>[7]</sup>,具有清热利湿,凉血解毒,散结止痛的功效。该方以苦参作为君药,苦参具有清热燥湿,杀虫,利尿等功效,化学成分以生物碱和黄酮类化合物为主,具有抗肿瘤、升白、抗菌、抗炎等作用。白土苓为臣药,具有解毒除湿,散结消肿,凉血活血等功效,化学成分以脂肪酸及其酯、三萜及三萜皂苷、黄酮、蒽醌和酚酸类为主,具有抗肿瘤、对棉酚解毒等作用。二药配伍共奏清热利湿、解毒消肿、活血止痛的功效。据临床研究表明<sup>[15]</sup>,该注射液具有抗肿瘤、化疗减毒、局部化疗增效、减轻癌痛、抗炎、增强机体免疫系统功能等功效,其通过抗肿瘤、增加化疗效果等作用,直接杀灭肿瘤细胞,从而抑制其生长,而本研究结果表明,复方注射液联合普通化疗与单纯化疗相比,能增加化疗的有效率及增强临床受益率,同时,能有效的降低在肺癌患者血清 Dickkopf1 的表达。同时,因其能增强机体免疫功能,故其能降低放疗的不良反应,本研究结果虽表明与单纯化疗组在不良反应上差异无统计学意义,但治疗组的不良反应发生事件仍相对较少些,这可能与本研究的样本量较少有一定的关系,故在今

后的研究中可增加样本量,同时可探究其对免疫系统的影响。因复方苦参注射液能抗肿瘤、抗炎、减轻癌痛等作用,故在 VAS 的评分上,复方注射液联合普通化疗明显优于单纯化疗组。

综上所述,复方苦参注射液能有效的改善肺癌骨转移患者的临床症状,改善患者骨转移后疼痛症状,并能降低患者血清中 Dickkopf1 的表达,且不良事件反应少,安全性高,值得临床推广应用。

### 参考文献

- [1] 李琴,江梅,赵劲娟,等. 吸烟及烟碱型乙酰胆碱受体亚单位  $\alpha 5$  基因 rs17486278 位点多态性对肺癌的交互作用[J]. 中华流行病学杂志,2015,36(1):67-70.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.
- [3] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer,2010,127(12):2893-2917.
- [4] 张伟,冯燕,金榕兵,等. 基于 PET/CT 的 IV 期肺癌转移特点的临床分析[J]. 第三军医大学学报,2015,37(6):532-537.
- [5] 石磊. 复方苦参注射液联合化疗治疗肺癌骨转移癌痛的比较分析[D]. 太原:山西医科大学,2014.
- [6] Silver J, Mayer R S. Barriers to pain management in the rehabilitation of the surgical oncology patient[J]. J Surg Oncol,2007,95(5):427-435.
- [7] 马悦,张启伟,王智民,等. 复方苦参注射液研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):342-345.
- [9] 陈滨海,张雅丽,付焕萍,等. 阿片类药物控制癌性疼痛所致不良反应中医治疗体会[J]. 中医杂志,2015,56(14):1252-1253.
- [10] 刘巍.《欧洲癌痛阿片类药物镇痛指南》带来的启示[J]. 中国肿瘤临床,2012,29(21):1591-1594.
- [11] Licchesi JD, Van Neste L, Tiwari VK, et al. Transcriptional regulation of Wnt inhibitory factor-1 by Miz-1/c-Myc[J]. Oncogene,2010,29(44):5923-5934.
- [12] von Marschall Z, Fisher L. Secreted frizzled-related protein-2 (sFRP2) augments canonical Wnt3a-induced signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun,2010,400(3):299-304.
- [13] 陈娟,杨红忠. 分泌蛋白 DKK1 ( Dickkopf-1 ) 在非小细胞肺癌患者血清及组织中的表达及其意义[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2014,11(3):10-15.
- [14] 李鹏鹏,石芳,杨婧,等. 肺癌患者血清和胸水中 Dickkopf-1 的表达及临床意义[J]. 河北医药,2015,37(6):815-818.
- [15] 唐玉琦,郑玲. 复方苦参注射液的抗肿瘤临床应用现状[J]. 肿瘤药学,2015,5(2):92-96.

(2015-10-20 收稿 责任编辑:王明)