

# 唑来膦酸与新癢片联合治疗恶性肿瘤引起高钙血症 10 例

临床研究

夏云 龚敏勇 曾灵芝(九江市第一人民医院肿瘤内科 江西 九江 332000)

**【摘要】** 目的 观察唑来膦酸注射液联合新癢片治疗恶性肿瘤引起高钙血症的临床疗效。方法 恶性肿瘤引起高钙血症 10 例,予唑来膦酸注射液 4 mg 加入生理盐水 100 ml 缓慢滴注,滴注时间 15 min。同时口服新癢片,每日 3 次,每次 2 片,服药 2 d。疗后第 14 天、第 28 天复查血钙。结果 10 例中显效(CR)7 例,有效(PR)3 例,总有效率(CR + PR)为 100%。结论 唑来膦酸注射液联合新癢片治疗恶性肿瘤引起的高钙血症有很好的疗效,且毒副作用轻。

**【关键词】** 唑来膦酸 新癢片 恶性肿瘤 高钙血症

恶性肿瘤导致的高钙血症是肿瘤患者病程中可能危及生命的严重并发症,据国外文献报道,约有 10% ~ 20% 的恶性肿瘤患者在病程中会发生高钙血症。当血清钙浓度大于 4.0 mmol/L 时,可发生威胁生命的高血钙危象,表现为极度软弱、精神失常、进行性加重的氮质血症,甚至昏迷引起死亡。自 2006 年 5 月至 2008 年 5 月,我们应用唑来膦酸联合新癢片治疗恶性肿瘤引起高钙血症患者 10 例,取得满意的疗效,现总结如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入标准:经病理和(或)细胞学确诊为恶性肿瘤,校正血钙值  $> 2.75$  mmol/L;入组前 1 月内未使用双膦酸盐及降钙素者;年龄 35 ~ 70 岁,中位年龄 45 岁,Karnofsky 评分(KPS)  $> 50$  分者;血常规、心肝肾功能无重度损害者;预计生存期超过两个月者;患者本人及家属同意接受治疗者。共入选 10 例,其中男性 6 例,女性 4 例。肺癌 4 例,乳腺癌 3 例,前列腺癌 2 例,肝癌 1 例。均有骨转移以及不同程度骨痛表现。

**1.2 治疗方法** 唑来膦酸注射液(江苏正大天晴药业有限公司)4 mg 加生理盐水 100 ml,缓慢滴注 15 min,4 周 1 次。同时口服新癢片(厦门中药厂有限公司),每日 3 次,每次 2 片,共服 2 d。用药前及用药后第 14 天、28 天检查血钙和白蛋白,计算校正血钙值。

## 1.3 疗效评定

**1.3.1 血钙观察** 用药第 14 天和第 28 天的校正血钙值均  $\leq 2.75$  mmol/L 为显效(CR);用药第 14 天和(或)第 28 天的 2.75 mmol/L  $<$  校正血钙值  $\leq 3.25$  mmol/L 且均较疗前降低为有效(PR);用药第 14 天和(或)第 28 天的校正血钙值  $> 3.25$  mmol/L 为无效(NR)。总有效率为 CR + PR。

**1.3.2 毒副反应观察** 唑来膦酸注射液在临床使用过程中常见不良反应主要为发热(38.0 ~ 39.5℃)和一过性骨痛加重,另有少见胃肠道反应(腹泻、恶心、呕吐)等,一般发生于用药后的 48 h 内。全组疗前和疗后第 14 天、第 28 天均检查血常规、肝功能、肾功能和心电图。

## 2 结果

**2.1 疗效** 全组治疗后校正血钙值均较疗前降低,无一例校正血钙值  $> 3.25$  mmol/L,CR 7 例,PR 3 例,NR 0 例,总有效率为 100%。见表 1。

表 1 10 例高钙血症患者疗程中校正血钙值 (例)

校正血钙值(mmol/L)	疗前	疗后 14 天	疗后 28 天
$\leq 2.75$	0	9	7
2.75 $<$ 血钙 $\leq 3.25$	2	1	3
3.25 $<$ 血钙 $\leq 4.00$	8	0	0
$> 4.00$	0	0	0

**2.2 毒副作用** 全组患者治疗过程中均未出现发热和骨痛加重现象,而且骨痛均有不同程度减轻。复查血常规、心、肝、肾功能均未出现有临床意义的异常。但有恶心呕吐 2 例,腹泻 1 例,经对症治疗后均缓解。

## 3 讨论

恶性高钙血症是一种危及生命的代谢性疾病。癌症病人中,破骨细胞加速骨吸收,释放过多的钙于血液,使血钙升高,严重的可引起高钙危象。临床上将血清钙浓度大于 2.75 mmol/L 称高钙血症;当血清钙浓度大于 3.25 mmol/L 而出现高血钙综合征,称显著高血钙;当血清钙浓度大于 4.0 mmol/L 时,可发生威胁生命的高血钙危象<sup>[1,2]</sup>。人体内的血钙包括血清游离钙和白蛋白结合钙,两者处于动态平衡状态。晚期肿瘤患者白蛋白低,易出现血清游离钙,故临床常以校正血钙来反映总的血钙水平。通常对于轻度高血钙一般不采取控制血钙的措施,对有症状、体征的显著高血钙及高血钙危象患者,需立即治疗。目前治疗高血钙的方法有扩容、促尿钙排泄、降钙素以及双膦酸盐类药物治等,一般根据病情选择综合治疗。其中双膦酸盐类治疗是非常有效的方法之一。

双膦酸盐是内生性焦磷酸盐的同分子异构体。唑来膦酸是第三代双膦酸盐,为具有杂环结构的含氮双膦酸盐。它通过与骨结合来阻断破骨细胞对骨和软骨的吸收,抑制破骨细胞的活性,诱导破骨细胞凋亡,抑制肿瘤释放的各种刺激因子所诱发的骨骼的钙释放,从而降低血清钙水平,达到减少骨破坏、缓解骨痛和降低血钙的目的<sup>[3,4]</sup>。国外多项研究已证明唑来膦酸可有效治疗恶性肿瘤相关的高钙血症及骨转移疼痛<sup>[5]</sup>,且本药毒副作用轻,少数患者在使用过程中出现流感样症状(如发热、疲乏、寒战、骨关节痛)及胃肠道反应(如腹痛、腹泻、恶心、呕吐)等等,其中常见为用药后 48 h 内出现发热(38.0 ~ 39.5℃)和骨痛加重现象。为了预防和(或)减轻其常见不良反应,采用本药与新癢片联合应用。新癢片是在民间传统秘制验方的基础上研制而成的,该药由牛黄、三七、肿节风、珍珠粉等组成,具有消炎止痛、清热解毒、散瘀消肿的功能。临床医家皆视三七为活血化瘀、消肿止痛之良药;珍珠粉有清肝收敛生肌之功能,并兼有清热解毒的作用;肿节风有祛风止痛、抗菌消炎之效。将唑来膦酸注射液联合新癢片不仅有效治疗了恶性肿瘤导致的高钙血症,而且有效防止了唑来膦酸注射液所致的发热及骨痛等不良反应。

总之,自 2006 年 5 月起,我们采用两药联合治疗恶性肿瘤引起的高钙血症共 10 例,全组中显效 7 例,有效 3 例,总有效率 100%,且均有骨痛不同程度地减轻。治疗过程中均未出现发热和骨痛加重症状,只有出现恶心呕吐 2 例、腹泻 1 例,但经对症治

## 卡维地洛治疗慢性充血性心力衰竭 96 例临床观察

## 临床研究

黄克玉(江苏省涟水县中医院心内科 江苏 涟水 223400)

**【摘要】** 目的 观察卡维地洛治疗慢性心力衰竭的疗效。方法 选择慢性心力衰竭(CHF)患者96例,采用随机分组的方法分为治疗组和对照组,对照组用利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、洋地黄等类药物治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用卡维地洛3.125~25 mg 2次/d。比较两组左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVDd)、心率、血压、心功能、肝肾功能、血糖、电解质、尿常规等指标变化情况。结果 治疗4个月后两组心功能均有明显改善,LVEF升高,心率、血压、LVDd降低,治疗前后比较差异有显著性( $P < 0.05$ );与对照组比较治疗组心功能、LVEF改善、收缩压、心率下降更显著( $P < 0.01$ )。两组患者在治疗期间的肝肾功能、血糖、电解质均无明显改变。结论 在常规治疗基础上加用卡维地洛可明显改善CHF患者的疗效。

**【关键词】** 卡维地洛 慢性心力衰竭 疗效

$\beta$ 肾上腺素能受体阻滞剂( $\beta$ 阻滞剂)自20世纪60年代以来已广泛应用于临床医学的多个领域,尤其是心血管疾病的防治<sup>[1]</sup>。在心力衰竭的治疗方面已经和利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)[或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)]一起被纳入常规治疗药物<sup>[2]</sup>。我们从2005年2月至2008年6月对96例慢性心力衰竭(CHF)患者在常规药物治疗基础上加用卡维地洛,取得较好疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 96例均为本院心内科住院及门诊随访患者。所有患者均根据病史、体征、症状、心电图、超声心动图检查等确诊为CHF。除外:①支气管痉挛性疾病、心动过缓(心率 $< 60$ 次/min)、Ⅱ度及以上房室传导阻滞(除非已安置起搏器)者;②有明显体液潴留需大量利尿剂;③收缩压(SBD) $< 90$  mmHg。男性52例,女性44例,年龄31~87岁,平均年龄 $(63.5 \pm 9.6)$ 岁。其中高血压性心脏病33例,冠心病46例,扩张性心肌病17例,伴发高冠心21例,房颤16例,各种频繁早搏19例,按美国纽约心脏病学会(NYHA)标准分级,入院时心功能Ⅱ级28例,Ⅲ级49例,Ⅳ级19例。随机分为对照组和卡维地洛组各48例,两组间年龄、性别构成比、病因、心功能分级、心率、血压、超声心动图指标及入院前治疗情况等均无显著差异( $P > 0.05$ )。

**1.2 治疗方法** 对照组常规使用利尿剂、ACEI、血管扩张剂、洋地黄等药物及控制诱发因素和病因治疗;治疗组在对照组治疗措施基础上用卡维地洛。NYHAⅣ级者须病情稳定(即4d内末静脉用药,已无液体潴留并体重恒定、利尿剂用量恒定)后使用,起始量均为3.125 mg,2次/d,如能耐受,每2周后剂量加倍,直到25 mg,2次/d。如出现血压(BP) $< 90$  mmHg、清晨静息状态下心

率 $< 55$ 次/min、Ⅱ度以上传导阻滞、心功能恶化 $\geq 1$ 级、3d内体重增加 $> 2$  kg等不良反应,可延迟加量,直至不良反应消失。

**1.3 观察内容** 住院期间每日查HR、BP及体质量及症状变化。治疗前及治疗4月后检查左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVDd)、心电图(ECG)、心功能、血糖、电解质、肝肾功能;出院后每次加量第1日来院监测HR、BP、ECG、体质量,达耐受剂量后每月随访1次。随访中根据病情可减少或停用强心剂、血管扩张剂、利尿剂等,ACEI一直服用。

**1.4 疗效判定** 显效:心功能改善2级;有效:心功能改善1级;无效:心功能无变化或恶化、死亡。

**1.5 统计学处理** 计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为有差异显著性。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 治疗4个月后,治疗组总有效率明显高于对照组,差异有显著性( $P < 0.05$ )。见表1。治疗组4例再入院,无死亡病例。对照组再入院9例,死亡2例,其中1例猝死、1例死于心力衰竭加重。

表1 两组临床疗效比较 (例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
卡维地洛组	48	25	17	6	87.5
对照组	48	19	14	15	68.8

**2.2 HR、BP、超声心动图指标** 治疗4个月后两组心功能均有明显改善,LVEF升高,心率、血压、LVDd降低,治疗前后比较差异有显著性( $P < 0.05$ );与对照组比较治疗组心功能、LVEF改善、收缩压、心率下降更显著( $P < 0.01$ )。见表2。

疗后均缓解。治疗后复查血常规,心、肝、肾功能,均未出现有临床意义的异常。本临床观察显示,唑来膦酸注射液联合新癢片治疗恶性肿瘤引起的高钙血症有很好的疗效,且毒副作用轻微,值得临床应用。

## 参考文献

- [1] 银正民. 临床肿瘤急症学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:538.
- [2] 张文武. 急诊内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:612.
- [3] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-con-

trolled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(19):1458-1468.

- [4] Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience[J]. Oncologist, 2004, 9(4):14-27.
- [5] 郑国甫. 唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移的临床疗效观察[J]. 安徽医药, 2007, 11(4):305-306.

(收稿日期:2009-06-10)