

伊班膦酸钠在转移癌性骨痛中的治疗作用

陆邦超 综述 赵明 顾萍 审校

1 概述

恶性肿瘤晚期骨转移的发生率达 20% ~ 70% , 以乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、甲状腺癌为多见。肿瘤发生骨转移后,常导致病人出现顽固性疼痛、功能障碍、病理性骨折、高血钙等一系列问题。进行性加剧的骨痛是骨转移时最常见的症状,严重影响患者的生活质量,增加致残致死率。所以有效地缓解骨痛是肿瘤骨转移患者的主要治疗目标^[1]。虽然止痛剂、系统化疗、激素治疗、同位素内照射及外科在部分转移性骨肿瘤患者缓解症状、提高生存质量方面起到积极的作用,但仍有相当一部分患者疼痛不能缓解或缓解后复发^[2]。

双膦酸盐具有非常强的抗骨质吸收活性,可以有效防治转移性骨肿瘤的骨骼并发症,也是治疗癌性骨痛的重要手段^[3]。伊班膦酸钠是新一代,高效的含氮双膦酸盐制剂。既可口服,又能静脉给药。近期研究发现这两种给药方式在乳癌伴骨转移患者中有着同样的治疗作用。2003年10月,欧洲药品监督管理局认可了伊班膦酸钠用于临床治疗乳癌伴骨转移患者的相关性骨病,推荐剂量为 6 mg 静滴每 3 ~ 4 周 1 次和 50 mg 口服每日 1 次^[4]。伊班膦酸钠是第一种可以长时间缓解疼痛,明显改善转移性骨肿瘤患者生活质量的双膦酸盐制剂。

2 转移癌性骨痛的发生机理

转移性骨肿瘤的疼痛由多种原因引起,如:局部前列腺素等化学介质释放、骨内压增高、微小骨折、骨膜掀起、反应性肌肉痉挛、神经卡压等,其中局部骨吸收增加是一个重要的起始因素。

骨转移瘤的肿瘤细胞通过自身激活体细胞分泌多种细胞因子,如甲状腺激素相关蛋白(PTHrP)、肿瘤坏死因子、白介素-1、白介素-6、RANKL、金属蛋白酶类等,能够刺激病理状态下的破骨细胞生成增加,

并导致溶骨性破坏,而溶骨性骨吸收过程,则使骨基质进一步释放多种刺激肿瘤细胞增殖的生长因子,其中包括转化生长因子(TGF- β)、胰岛素类生长因子(IGFs)、血小板来源的生长因子和骨形态发生蛋白等^[5]。上述肿瘤细胞与破骨细胞间的互动作用形成恶性循环。

3 伊班膦酸钠分子结构及药代动力学

双膦酸盐抗骨吸收的能力与其分子结构的两个特点密切相关:R I 侧链的羟基基团和两个磷酸基团使其对骨矿物高度亲和;R II 侧链的结构和构像则决定其生物活性和抗骨吸收能力。由于碳原子两侧的侧链不同,目前人工合成的双膦酸盐已达 300 余种,至今只有近 10 种双膦酸盐用于人类骨相关性疾病。常用的有 etidronate(依替膦酸钠)、clodronate(氯屈膦酸钠)、pamidronate(帕米膦酸二钠)、alendronate(阿仑膦酸钠)和 ibandronate(伊班膦酸钠)^[6]。伊班膦酸钠是第三代,含氨基的双膦酸盐,它是目前抗骨吸收能力最强的双膦酸盐。如果 etidronate 的抗骨吸收作用强度定为 1,则 clodronate 为 10, pamidronate 为 100, alendronate 为 5000,而 ibandronate 达到了 10 000。

伊班膦酸钠能以口服和静脉方式给药^[7]。口服给药很快被吸收($t < 1$ h),但生物利用度只有 0.63%,未被吸收的药物不经任何改变从肠道排除;吸收进入血循环或直接静脉给药后,40% ~ 50% 将沉积到骨骼,余下的未经水解、酶解而从肾脏排泄(大约 60 ml/min)。伊班膦酸钠的肾脏清除率与肌酐清除率呈线性相关。一旦沉积到骨后,它有很长的半衰期(大约 10 ~ 60 h)。由于伊班膦酸钠在骨骼沉积率高,代谢清除慢,所以静脉和口服方式均可以间歇给药。

4 伊班膦酸钠缓解转移癌性骨痛的作用机制

伊班膦酸钠主要是通过有效地抑制骨吸收来缓解骨痛的。另外它还可抑制疼痛介质如前列腺素

E2 和白介素 1~6 的合成^[8]。伊班膦酸钠可以选择性、迅速结合到骨基质表面,尤其是破骨细胞性骨吸收后暴露的部位,被破骨细胞摄入后通过多种途径抑制破骨细胞介导的骨吸收。包括:抑制破骨细胞的骨吸收功能,促进破骨细胞的凋亡和抑制破骨细胞的形成。

目前认为伊班膦酸钠抑制骨吸收的分子机制是抑制甲羟戊酸途径,该途径合成胆固醇及异戊烯酯,如双膦酸异戊烯酯(IPP)、焦膦酸法呢酯(FPP)和焦膦酸牛儿基牛儿酯(GGPP)。其中FPP和GGPP参与小GTP酶(包括Ras、Rho、Rac和Rab)翻译后修饰,将异戊烯酯基团转移到小GTP酶半胱氨酸残基上的羧基末端,即蛋白质的异戊烯化。小GTP酶是细胞内重要的信号蛋白,调节破骨细胞皱褶缘和肌动蛋白环的形成、内涵体的转运和细胞凋亡等。小GTP酶只有通过异戊烯化后,才能锚定在破骨细胞膜上,促使其获得骨吸收所需要的结构和功能。Coxon等的研究进一步证实,GGPP是破骨细胞形成、功能和存活所必需的。因此,伊班膦酸钠通过抑制甲羟戊酸途径,间接的阻碍了小GTP酶的异戊烯化,导致破骨细胞丧失皱褶缘、干扰肌动蛋白环的形成和质子泵的泌H⁺功能,诱导细胞凋亡^[9]。

5 伊班膦酸钠治疗转移癌性骨痛的临床应用

5.1 伊班膦酸钠静脉滴注和口服给药均可有效缓解乳腺癌转移性骨痛 随机的、安慰剂对照的晚期乳腺癌伴骨转移患者的Ⅲ期临床试验证实了此作用^[10-12]。该研究骨痛采用5点量表(0=没有,4=不能忍受),镇痛剂采用7点量表(0=未用,6=使用鸦片类止痛药≥100 mg 吗啡/天)衡量,欧洲癌症研究和治疗机构 QLQ-C30 量表用来评价患者生活质量,从五个功能方面(躯体、角色、认知、情绪、社会)评分得到一个总体生活质量分数。结果显示:伊组较安慰剂组骨痛快速缓解,并持续低于基线水平达96 w。伊组镇痛剂的使用少于安慰剂组,但二者无统计学差异,说明伊班膦酸钠缓解骨痛并不是增加止痛剂的用量造成的。在Ⅲ期临床试验中,患者生活质量均下降明显,但是伊组生活质量总评分下降没有安慰剂组显著($P=0.005$),尤其是表现在躯体、情绪、社会这三方面的功能评分。

5.2 大剂量静脉滴注伊班膦酸钠治疗鸦片类药物抵抗的转移癌性骨痛:一个开放的、调研性的研究评价了伊班膦酸钠对中重度鸦片类药物抵抗的转移癌

性骨痛治疗作用^[13]。在入选的18名患者中乳癌骨转移者(10例),其他肿瘤包括肾上腺、甲状腺、肝、肺、头颈部和前列腺癌(8例)。被研究者均接受伊班膦酸钠4 mg 2 h内滴完,持续4 d(总共16 mg)强化治疗,共6 w。该研究显示伊班膦酸钠在使用7 d之内明显降低了VAS疼痛评分($P<0.001$),且维持了6 w($P<0.05$),此疗效的实现并不是通过增加止痛剂的使用。大剂量伊班膦酸钠静滴可以7 d内改善患者生活质量,而患者功能状况的恢复则需21 d。**5.3 大剂量静脉滴注伊班膦酸钠治疗泌尿系肿瘤转移性骨痛**:两个开放的、非随机的前瞻性研究评价了大剂量伊班膦酸钠对前列腺癌和其他泌尿系癌性骨痛的治疗作用^[14]。前列腺癌试验25例,泌尿系癌(包括前列腺、肾上腺、膀胱)试验53例。首先伊班膦酸钠6 mg 1 h静滴完毕,连续3 d(负荷剂量),接着每4周静滴伊6 mg 1次,共20周。在前列腺癌试验中,92%的患者VAS疼痛评分由6.5下降至2.0($P<0.001$),止痛剂的日消耗量也明显下降;在泌尿系癌试验中,83%患者在使用伊班膦酸钠两天后疼痛减轻,25%患者骨痛彻底缓解。平均VAS评分在试验第三天就明显低于基线($P<0.001$),且持续位于基线水平以下直至20周实验结束。骨痛的减轻使患者功能得到改善,85%患者止痛剂的使用减少了大半。

6 伊班膦酸钠和其他双膦酸盐制剂在缓解转移癌性骨痛中的疗效比较

目前尚无伊班膦酸钠与其他双膦酸盐制剂在转移癌性骨痛中的疗效比较报道^[8]。早有研究发现,pamidronate zoledronic acid(唑仑膦酸)可以减轻乳腺癌和多发性骨髓瘤的骨痛。最近,Rosen^[15]报道了pamidronate zoledronic acid两药12个月的比较试验,但是二者更长时间的止痛效果没有报道。另外,其他双膦酸盐制剂对转移癌性骨痛患者生活质量的研究也鲜少报道,这包括:clodronate 1600 mg/d口服,pamidronate 90 mg静滴,zoledronic acid 4 mg静滴。

7 总结

伊班膦酸钠是第三代的含氮双膦酸盐制剂。它是目前抗骨吸收能力最强的双膦酸盐,既可口服,又能静脉给药。Ⅲ期临床试验及各种研究结果显示,两种给药方式均能持久地缓解转移癌性骨痛,改善患者生活质量。伊班膦酸钠的止痛主要是因其强大的抗骨质吸收能力,适用于各种类型的肿瘤患者,包

括乳腺癌、前列腺癌和难治的鸦片类药物耐受的癌性骨痛。伊班膦酸钠是第一个可以缓解骨痛长达两年,明显改善肿瘤患者生活质量的双膦酸盐制剂,它与其他双膦酸盐制剂在转移癌性骨痛治疗方面的作用比较还需进一步研究。

【 参 考 文 献 】

- [1] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001 27: 165-176.
- [2] Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001 42: 895-906.
- [3] Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 1: CD003474.
- [4] Tripathy AD, Diel IJ, Body JJ. Ibandronate reduces skeletal morbidity in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2004 31(5 Suppl 10): 64-66.
- [5] 郭卫, 郭义, 冯传汉. 二膦酸盐治疗转移性骨肿瘤的作用机制. *中华骨科杂志* 2003 23 36-38.
- [6] Yoneda T, Hashimoto N, Hiraga T. Bisphosphonate actions on bone and visceral metastases. *Cancer Treat Res* 2004 118 213-229.
- [7] Barrett J, Worth E, Bauss F, et al. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 2004, 44(9) 951-965.
- [8] Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone

pain. *Semin Oncol* 2004 31(5 Suppl 10) 67-72.

- [9] Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini Rev Med Chem* 2004, 4 711-719.
- [10] Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004 90 1133-1137.
- [11] Westermann AM. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2004 15 537-538.
- [12] Boay JJ, Diel IJ, Bell R. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004 111 306-312.
- [13] Mancini I, Dumon J, Body J. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 2004 22 3587-3592.
- [14] Tripathy D, Body JJ, Bergstrom B. Review of ibandronate in the treatment of metastatic bone disease: experience from phase III trials. *Clin Ther* 2004 26 1947-1959.
- [15] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003 98 1735-1744.

(收稿日期: 2005-09-21)