

# 阿仑膦酸钠联合化疗对乳腺癌骨转移患者骨代谢的影响

林立忠\*, 林仁志, 潘 印(台州市中心医院肿瘤外科, 浙江 台州 318000)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1868-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.16

**摘要** 目的:观察阿仑膦酸钠联合化疗对乳腺癌骨转移患者骨代谢的影响。方法:选择2009年2月—2012年2月在我院就诊的女性乳腺癌骨转移患者86例,随机均分为试验组和对照组。试验组患者在常规化疗基础上给予阿仑膦酸钠片(每次70 mg,每周1次)治疗;对照组患者仅给予常规化疗。两组患者均进行6个疗程化疗。比较两组患者治疗前后I型前胶原氨基肽(PINP)、 $\beta$ -胶原特殊序列( $\beta$ -CTX)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、骨钙素(OC)和治疗疼痛疗效及不良反应情况。结果:试验组患者治疗后BAP、PINP和OC显著高于治疗前和对照组治疗后,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );试验组治疗后 $\beta$ -CTX显著低于治疗前和对照组治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );试验组治疗骨痛有效率(90.70%)显著高于对照组(69.77%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:阿仑膦酸钠联合化疗可改善乳腺癌骨转移患者骨代谢指标,减轻骨痛,疗效较好,且不良反应较小。

**关键词** 阿仑膦酸钠;化疗;乳腺癌;骨转移;骨代谢指标;疗效;不良反应

## Effects of Alendronate Combined with Chemotherapy on Bone Metabolism in Patients with Bone Metastasis of Breast Cancer

LIN Li-zhong, LIN Ren-zhi, PAN Yin (Dept. of Surgical Oncology, Taizhou Municipal Central Hospital, Zhejiang Taizhou 318000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the effect of alendronate combined with chemotherapy on bone metabolism in patients with bone metastasis of breast cancer. METHODS: 86 female patients with bone metastasis of breast cancer in our hospital during Feb. 2009—Feb. 2012 were randomized into trial group and control group. Trial group accepted Alendronate tablet (70 mg, once a week) combined with chemotherapy; control group was given conventional chemotherapy. Both groups received 6 courses of chemotherapy. The procollagen I N-terminal propeptide (PINP),  $\beta$ -crosslaps ( $\beta$ -CTX), bone alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin (OC), pain feeling and adverse drug reactions were compared between 2 groups before and after treatment. RESULTS: After treatment, the concentration of PINP, BAP and OC in trial group were significantly higher than before and in control group after treatment; there was statistical significance ( $P < 0.01$ ). The concentration of  $\beta$ -CTX in trial group was significantly lower than before and in control group after treatment ( $P < 0.01$ ); the effective rate of osteodynia therapy in trial group (90.70%) was significantly higher than in control group (69.77%); there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in adverse drug reactions between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Alendronate combined with chemotherapy improve bone metabolism index and relieve osteodynia in patients with bone metastatics of breast cancer, and it shows good efficacy and slight ADR.

**KEY WORDS** Alendronate; Chemotherapy; Breast cancer; Bone metastasis; Bone metabolism index; Curative effect; ADR

骨转移是乳腺癌患者最常见的并发症之一<sup>[1]</sup>,研究<sup>[2]</sup>表明,约70%乳腺癌患者发生骨转移。乳腺癌骨转移的特点是导致溶骨性骨破坏。阿仑膦酸钠为双膦酸盐类药物,可以抑制骨破坏、促进骨吸收<sup>[3]</sup>,这类药物近年来在乳腺癌骨转移患者中广泛应用,然而其治疗的具体机制尚缺乏研究。因此,本研究观察了阿仑膦酸钠对乳腺癌骨转移患者骨代谢指标的影响,以为临床治疗该病和监测其治疗效果提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2009年2月—2012年2月在我院就诊的86例女性乳腺癌骨转移患者为研究对象。原发肿瘤均已经病理诊断证实,转移灶经过X线、CT、MRI、ECT等检查证实。本试验经过

我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。采用数字表法将入选患者随机均分成试验组和对照组。试验组43例,年龄33岁~58岁,平均(48.38 ± 4.52)岁;病理类型方面,浸润性导管癌33例,浸润性小叶癌10例;初诊至出现骨转移时间(4.12 ± 0.43)年。对照组43例,年龄35岁~60岁,平均(48.51 ± 4.55)岁;病理类型方面,浸润性导管癌35例,浸润性小叶癌8例;初诊至出现骨转移时间(4.06 ± 0.40)年。两组患者年龄、病理类型及初诊至出现骨转移时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

两组患者均给予常规化疗,采用TEC方案(多西他赛+表柔比星+环磷酰胺)。试验组在化疗基础上给予阿仑膦酸钠片(默沙东制药有限公司)治疗,每次70 mg,每周1次,清晨空腹500 ml清水送服,上身保持直立半小时;对照组不予其他治

\* 主治医师,硕士。研究方向:乳腺癌的综合诊治。E-mail:linlizhongtz@126.com

疗。两组患者均进行6个疗程化疗。

### 1.3 观察指标

1.3.1 骨代谢指标 比较两组患者治疗前后 I 型前胶原氨基肽(Procollagen I N-terminal propeptide, P I NP)、 $\beta$ -胶原特殊序列( $\beta$ -crosslaps,  $\beta$ -CTx)、骨特异性碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BAP)、骨钙素(Steocalcin, OC)等指标。分别于纳入研究时及治疗结束后清晨空腹静脉血 5 ml, 分离血清备用。采用酶联免疫吸附测定法(试剂盒由 Beckman Access 公司提供)检测 P I NP、 $\beta$ -CTx、BAP、OC, 具体方法参照说明书。

1.3.2 骨痛程度<sup>[4]</sup> 参照世界卫生组织(WHO)疼痛程度分级法(VRS)分4级。0度: 无痛; I度(轻度): 疼痛可耐受, 不影响睡眠, 可正常生活; II度(中度): 疼痛明显, 睡眠受干扰, 需用一般止痛镇静安眠药; III度(重度): 疼痛剧烈, 伴有自主神经功能紊乱, 睡眠严重受干扰, 需用麻醉性镇痛药。治疗骨痛的疗效判定标准为, 完全缓解(显效): 疼痛完全消失, 活动不受限; 部分缓解(有效): 疼痛减轻, 活动有所好转; 未缓解(无效): 疼痛未减轻或者加重。有效率=(显效例数+有效例数)/病例总数 $\times$ 100%。

1.3.3 不良反应 药物常见的不良反应有发热, 流感样症状, 皮疹, 恶心、呕吐等。统计两组患者发生不良反应的例数, 并比较两组不良反应发生率。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料服从正态分布且方差齐时, 采用 *t* 检验; 计数资料用相对数表示, 采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后骨代谢相关指标比较

试验组治疗后 BAP、P I NP 和 OC 显著高于本组治疗前和对照组治疗后, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 试验组治疗后  $\beta$ -CTx 显著低于本组治疗前和对照组治疗后, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 对照组治疗前、后各骨代谢相关指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组患者治疗前、后骨代谢相关指标比较见表 1。

表 1 两组患者治疗前后骨代谢相关指标比较 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of the related indexes of bone metabolism between 2 groups before and after treatment ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间段 | <i>n</i> | BAP               | P I NP             | OC                 | $\beta$ -CTx      |
|-----|-----|----------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 试验组 | 治疗前 | 43       | 5.47 $\pm$ 0.51   | 84.57 $\pm$ 8.32   | 10.96 $\pm$ 1.05   | 1.48 $\pm$ 0.16   |
|     | 治疗后 | 43       | 6.75 $\pm$ 0.64** | 95.68 $\pm$ 9.39** | 12.39 $\pm$ 1.16** | 1.19 $\pm$ 0.12** |
| 对照组 | 治疗前 | 43       | 5.55 $\pm$ 0.56   | 86.07 $\pm$ 8.69   | 11.22 $\pm$ 1.10   | 1.51 $\pm$ 0.18   |
|     | 治疗后 | 43       | 5.64 $\pm$ 0.60   | 87.32 $\pm$ 8.75   | 11.71 $\pm$ 1.17   | 1.46 $\pm$ 0.15   |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.01$

vs. before treatment in the same group: \* $P < 0.01$ ; vs. after treatment in control group: # $P < 0.01$

### 2.2 两组患者治疗骨痛疗效比较

试验组有效率(90.70%)显著高于对照组(69.77%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.939, P = 0.015$ )。两组患者治疗骨痛疗效比较见表 2。

### 2.3 两组患者不良反应比较

试验组患者不良反应发生率(16.28%)与对照组(11.63%)比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.387, P = 0.534$ )。两组患者不良反应比较见表 3。

表 2 两组患者治疗骨痛疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacy of osteodynia treatment between 2 groups [case(%)]

| 组别  | <i>n</i> | 显效        | 有效        | 无效        | 有效率, % |
|-----|----------|-----------|-----------|-----------|--------|
| 试验组 | 43       | 26(60.47) | 13(30.23) | 4(9.30)   | 90.70  |
| 对照组 | 43       | 18(41.86) | 12(27.91) | 13(30.23) | 69.77  |

表 3 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of adverse drug reaction between 2 groups [case(%)]

| 组别  | <i>n</i> | 发热      | 流感样症状   | 皮疹      | 恶心、呕吐   | 不良反应发生率, % |
|-----|----------|---------|---------|---------|---------|------------|
| 试验组 | 43       | 2(4.65) | 2(4.65) | 1(2.33) | 2(4.65) | 16.28      |
| 对照组 | 43       | 2(4.65) | 0(6.98) | 0       | 3(6.98) | 11.63      |

## 3 讨论

目前, 临床上对骨转移诊断的金标准为细胞学诊断, 但该诊断为创伤性操作, 对患者影响较大, 因此多用影像学方法替代。各种影像学检查方法都有其优缺点, X线敏感性低, 当骨转移灶直径 $\geq 1 \sim 2$  cm, X线才能发现骨小梁的破坏性病变。ECT可早于X线检查3~6个月发现骨损害, 但特异性低, 假阳性率高, 并且不能作为评判疗效的标准。CT有放射性损伤, MRI也有局限性, PET/CT价格昂贵<sup>[5]</sup>。骨代谢指标在临床中可通过血液学实验室检查获得数据, 十分方便。本研究观察了阿仑膦酸钠对乳腺癌骨转移患者骨代谢指标的影响, 可为临床监测治疗效果提供参考。

BAP是成骨细胞的胞外酶, 为反映成骨细胞活性和骨形成的特异及敏感指标, 血中BAP升高反映了骨形成的速率快。P I NP是 I 型胶原成熟过程中的产物, 其含量反映成骨细胞合成骨胶原的能力。OC既是反映成骨细胞活性的敏感指标, 也是反映骨形成的特异性指标。本研究发现, 试验组治疗后 BAP、P I NP 和 OC 显著高于本组治疗前和对照组治疗后, 试验组治疗后  $\beta$ -CTx 显著低于本组治疗前和对照组治疗后。同时, 试验组骨痛也明显好转, 且不增加药物的不良反应。由此可见, 阿仑膦酸钠可有效改善乳腺癌患者骨代谢。

阿仑膦酸钠是临床中常用的抗骨吸收药, 目前广泛应用于骨质疏松症的临床治疗<sup>[6]</sup>。该药人体吸收后可在骨吸收表面沉积, 并被破骨细胞摄取, 在破骨细胞的局部积聚, 抑制破骨细胞活性, 减少骨吸收。而乳腺癌骨转移的主要机制是溶骨性骨破坏。可见, 从药理学上分析, 阿仑膦酸钠治疗乳腺癌骨转移也具有可行性。本研究一方面提示临床使用阿仑膦酸钠治疗乳腺癌骨转移的机制之一为改善骨代谢, 另一方面也提示临床监测药物疗效可检查骨代谢指标。

本研究发现, 服用阿仑膦酸钠的乳腺癌骨转移患者, 骨痛症状能更有效地得到缓解, 骨代谢相关指标有明显改善, 且不增加不良反应发生率。这提示阿仑膦酸钠可通过改善骨代谢来治疗乳腺癌骨转移, 且临床医师可通过监测骨代谢指标来监测药物治疗效果。

## 参考文献

- [1] 何战洋, 何萍青, 应学翔, 等. NF- $\kappa$ B 和 GM-CSF 表达与乳腺癌骨转移相关性的研究[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(3): 250.
- [2] 杨胜利, 高云, 朱江红, 等. 帕米膦酸二钠和唑来膦酸治疗乳腺癌骨转移的临床观察[J]. 四川医学, 2012, 33(3): 467.

# 静脉水化联合前列地尔对冠状动脉介入术后对比剂肾病的预防作用

董江川<sup>1,2\*</sup>, 李大主<sup>2</sup>, 林静<sup>2</sup>, 何少林<sup>2</sup>, 王博远<sup>2</sup>(1.重庆医科大学中医药学院临床教研室, 重庆 401331; 2.华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 武汉 430022)

中图分类号 R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1870-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.17

**摘要** 目的:观察静脉水化联合前列地尔对冠状动脉介入(PCI)术后对比剂肾病(CIN)的预防作用。方法:选择行PCI术的患者80例,随机分为对照组38例(常规静脉水化)和试验组42例(常规静脉水化联合前列地尔)。观察两组患者PCI术前和术后24、48、72 h及7 d时的血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -mG),比较两组患者CIN的发生率,记录不良反应发生情况。结果:两组患者术后24 h Scr、BUN、尿 $\beta_2$ -mG比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );试验组术后48、72 h及7 d时的Scr、BUN、尿 $\beta_2$ -mG下降较对照组同期更为显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。对照组CIN发生率(5例,13.1%)显著高于试验组(3例,7.1%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者均未见不良反应发生。结论:接受PCI术的患者,在常规静脉水化基础上加用前列地尔可显著降低CIN的发生率,且安全性较好。

**关键词** 冠状动脉疾病;对比剂肾病;静脉水化;前列地尔

## Inhibitory Effect of Intravenous Hydration Combined with Alprostadil on Contrast-induced Nephropathy in Patients with Percutaneous Coronary Intervention

DONG Jiang-chuan<sup>1,2</sup>, LI Da-zhu<sup>2</sup>, LIN Jing<sup>2</sup>, HE Shao-lin<sup>2</sup>, WANG Bo-yuan<sup>2</sup>(1.Dept. of Clinical Medicine, School of TCM, Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2.Dept. of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the inhibitory effect of intravenous hydration combined with alprostadil on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI). METHODS: 80 patients underwent PCI were randomized into control group (38 cases, conventional intravenous hydration) and trial group (42 cases, conventional intravenous hydration+alprostadil). The levels of Scr, BUN and urinary  $\beta_2$ -microglobulin( $\beta_2$ -mG) were compared between 2 groups before PCI and 24 h, 48 h, 72 h and 7 d after PCI. The incidence of CIN was also compared. RESULTS: There was no significant difference in SCr, BUN and urinary  $\beta_2$ -mG level between 2 groups 24 h after operation ( $P>0.05$ ); the decrease of Scr, BUN and urinary  $\beta_2$ -mG levels in experimental group were more significant than in control group 48 h, 72 h and 7 d after operation, there was statistical significance ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); there were 5 cases of CIN (13.1%) in control group, while 3 cases (7.1%) in experiment group, there was statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Intravenous hydration is main measure to prevent the occurrence of CIN in patients underwent PCI. Intravenous hydration combined with alprostadil could obviously reduce the incidence of CIN.

**KEY WORDS** Coronary artery disease; Contrast-induced nephropathy; Intravenous hydration; Alprostadil

随着影像学和介入治疗技术的发展,冠脉造影术(CAG)及经皮冠脉介入(PCI)术在冠心病诊断及治疗中已不可缺少,而使用对比剂导致的急性肾脏损害即对比剂肾病(CIN)也日

益引起人们的重视。CIN已成为继肾灌注不足和肾毒性药物之后引起的医院内获得性急性肾功能衰竭的第三大原因<sup>[1]</sup>(约占11%)。CIN是仅次于支架术后再狭窄和支架内血栓形成

[3] Boanini E, Torricelli P, Gazzano M, et al. Alendronate-hydroxyapatite nanocomposites and their interaction with osteoclasts and osteoblast-like cells[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(7): 790.

[4] 王丰莲, 杨亚明. 唑来膦酸联合PCMF方案治疗乳腺癌多发性骨转移的临床观察[J]. *中国现代医生*, 2008, 46(2): 5.

[5] Yen RF, Chen CY, Cheng MF, et al. The diagnostic and prognostic effectiveness of F-18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metastases for hepatocellular carcinoma patients[J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(7): 637.

[6] 白孟海, 白洁, 郑蓉, 等. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨密度及血清碱性磷酸酶、骨钙素的影响[J]. *西北国防医学杂志*, 2012, 33(3): 248.

(收稿日期:2012-11-07 修回日期:2013-02-28)

\* 医师, 讲师, 博士研究生。研究方向: 心血管疾病。E-mail: dongjiangchuan@yahoo.com.cn