文章编号:1000-5404(2006)18-1903-03

论著

伊班膦酸钠联合化疗治疗骨转移瘤的临床观察

崔建东[1],胡义德[1],孙恒文[1],龙桂宁[2],钱海洪[1],胡中华[1] ([1]第三军医大学新桥医院肿瘤科,全军肿瘤诊治中心,重庆市肿瘤生物技术研究所,重庆 400037;[2]解放军 303 医院肿瘤科,南宁 530021)

提 要: 目的 观察伊班膦酸钠联合化疗治疗骨转移瘤的临床效果。**方法** 80 例患者分为 2 组,即联合治疗组(伊班膦酸钠 + 化疗)和化疗组,伊班膦酸钠 4 mg + 生理盐水 500 ml 静滴,至少 2 h 以上,每 4 周重复 1 次,化疗每 3 ~ 4 周重复 1 个周期,治疗 2 个周期后评价治疗效果。**结果** 联合治疗组止痛、活动能力的改善及骨转移病灶的有效率分别为 82.5%、62.5%、45%,均优于单纯化疗组($P<0.05$)。**结论** 伊班膦酸钠联合化疗治疗骨转移瘤疗效好,毒副作用可以耐受。

关键词: 骨转移;伊班膦酸钠;化学疗法
中图法分类号: R730.53;R738.1;R979.1 **文献标识码**: A

Therapeutic effect of ibandronate combined with chemotherapy on bone metastasis

CUI Jian-dong[1], HU Yi-de[1], SUN Heng-wen[1], LONG Gui-ning[2], QIAN Hai-hong[1], HU Zhong-hua[1] ([1]Cancer Research Center, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037; [2]Department of Oncology, No. 303 Hospital of PLA, Nanjing 530021, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of combined therapy of ibandronate and chemotherapy for cancer patients with bone metastasis. **Methods** All 80 patients with bone metastasis received ibandronate combined with chemotherapy or chemotherapy alone. The intravenous infusion of 4 mg ibandronate was repeated every 4 weeks. Chemotherapy was administered every 3 or 4 weeks. The therapeutic efficacy was evaluated after 2 circles of chemotherapy. **Results** The response rate of pain relief, improving activity of daily living and managing bone metastasis focus was 82.5%, 62.5%, 45% respectively in ibandronate combined with chemotherapy, and 52.5%, 40%, 22.5% in chemotherapy, with significant difference between the 2 therapies ($P<0.05$). **Conclusion** Combined therapy of ibandronate and chemotherapy is effective in treating cancer patients with bone metastasis and is well tolerated.

Key words: bone metastasis; ibandronate; chemotherapy

恶性肿瘤骨转移是晚期肿瘤的常见并发症,出现骨转移往往给患者带来了极大的痛苦,导致癌症患者生活质量和生存率的下降,因此,寻找出一种有效的治疗骨转移的方法,改善患者生活质量及提高存活率就显得非常有必要。2003 年 4 月至 2005 年 5 月我们采取化疗及伊班膦酸钠联合治疗骨转移瘤,取得了较好的疗效,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

80 例病例中,男性 50 例,女性 30 例,年龄 34 ~ 66 岁,原发病灶均有病理学诊断,骨转移病灶经 X 线片、CT、MRI 或 ECT 证实,其中肺癌 24 例,乳腺癌 18 例,鼻咽癌 14 例,食管癌 10 例,大肠癌 8 例,前列腺癌 6 例。所有患者均有不同程度的骨痛和活动能力障碍,无化疗禁忌证,估计生存期超过 3 个月。

1.2 治疗方法

所有患者根据不同的肿瘤类型分为联合治疗组(化疗 + 伊班膦酸钠)和单纯化疗组,每组 40 例。联合组 40 例,单纯化疗组 40 例。具体治疗方案为:伊班膦酸钠 4 mg 溶于生理盐水 500 ml 内静脉滴入,2 h 以上,4 周重复,伊班膦酸钠(艾本)在化疗前及化疗间歇期应用。化疗方案根据原发肿瘤类型选择化疗药物,每 3 ~ 4 周重复。肺癌: NVB + DDP;乳腺癌:CTX + ADM + 5-Fu;大肠癌:L-OHP + CF + 5Fu;鼻咽癌:DDP + 5-FU;食管癌:DDP + 5-FU + PYM;前列腺癌:Taxol + DDP。治疗 2 个周期后评价疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛按口诉疼痛法进行分级 0 级:无疼痛; Ⅰ级:疼痛可耐受,能正常生活,睡眠不受影响; Ⅱ级:疼痛不能忍受,需服用镇痛药,睡眠受影响; Ⅲ级:疼痛剧烈不能忍受,需服用镇痛药,睡眠严重受影响,可伴自主神经功能紊乱和被动体位。

1.3.2 活动能力分级 活动能力分为 4 级,0 级:活动自如; Ⅰ级:活动受限; Ⅱ级:活动明显受限; Ⅲ级:活动严重受限。

作者简介:崔建东(1965 -),新疆维吾尔自治区昌吉市人,硕士研究生,副主任医师,主要从事肿瘤治疗学方面的研究。电话:(0771)2870153, E-mail:cjdcjh@ xinhuanet.com

收稿日期:2005-10-09;修回日期:2006-01-28

1.4 疗效评定标准

1.4.1 止痛疗效标准 显效:疼痛分级标准下降2级者;有效:疼痛分级标准下降1级者;无效:疼痛分级标准无下降或上升者。

1.4.2 活动能力 显效:活动能力提高2级以上;有效:活动能力提高1级者;无效:活动能力未提高或降低者。

1.4.3 骨病灶疗效标准 采用X线片、CT、MRI或ECT检查评定。完全缓解(CR):所有病灶完全消失至少4周;部分缓解(PR):溶骨性病灶的体积部分缩减或溶骨性病灶的钙化或肿瘤病灶的密度减少,至少4周;稳定(SD):骨病灶无改变;进展(PD):骨病灶增大或出现新的骨病灶。

毒副反应也按WHO标准进行评价。

1.5 统计学方法

采用SPSS 10.0统计软件行χ^2检验。

2 结果

2.1 止痛效果

伊班膦酸钠与化疗联合组止痛的总有效率为82.5%,明显优于单用化疗组的止痛有效率(55.0%)($P<0.01$),结果见表1。

表1 联合治疗组及单独化疗组对骨痛的治疗效果[$n=40$,例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)	χ^2	P
联合组	14(35.0)	19(47.5)	7(17.5)	82.5	7.040	0.008
化疗组	6(15.0)	16(40.0)	18(45.0)	55.0		

2.2 治疗后活动能力的改善

联合组治疗后,显效为13例,有效为12例,总有效率为62.5%,而单独化疗组总有效率为40.0%,两者相比有显著性差异($P<0.05$),结果见表2。

表2 联合组与单独化疗组对活动能力改善的比较[$n=40$,例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)	χ^2	P
联合组	13(32.5)	12(30.0)	15(37.5%)	62.5	4.053	0.044
化疗组	7(17.5)	9(22.5)	24(60.0)	40.0		

2.3 骨转移病灶的疗效

联合治疗组CR 1例,PR 17例,总有效率为45%;单独化疗组无CR病例,PR 9例,总有效率为22.5%,联合治疗组疗效明显优于单纯化疗组($P<0.05$),结果见表3。

表3 联合组与单独化疗组对骨转移病灶的疗效[$n=40$,例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率(%)	χ^2	P
联合组	1(2.5)	17(42.5)	19(47.5)	3(7.5)	45.0	4.528	0.033
化疗组	0	9(22.5)	27(67.5)	4 (10.0)	22.5		

2.4 不良反应

在联合治疗组中于使用伊班膦酸钠后当天出现发热3例,体温为37.8~38.5 ℃,未特殊处理,体温后降至正常,1例出现四肢肌肉酸痛症状,未做处理而于2 d后缓解。两组均因化疗而引出现骨髓抑制、消化道反应,骨髓抑制主要表现为白细胞减少,出现Ⅲ~Ⅳ度白细胞下降者给予粒细胞集落刺激因子(C-GSF)治疗得以缓解,消化道反应主要为恶心、呕吐,2组均未出现心、肝、肾功能损害。

3 讨论

恶性肿瘤发生骨转移,常导致患者出现顽固性疼痛、功能障碍、病理性骨折、脊髓压迫和高钙血症等一系列问题,严重影响患者生活质量。肿瘤骨转移主要是破骨细胞的骨吸收,大多表现为溶骨性病变,即使是成骨性骨转移也是首先由破骨细胞通过破坏骨表面准备位点,为成骨细胞提供构建肿瘤的基础。骨转移剧烈疼痛是由于肿瘤相关因子释放使破骨细胞活性增高,形成溶骨性骨质破坏,肿瘤分泌前列腺素、乳酸、白介素Ⅱ及肿瘤坏死因子等一些疼痛介质及肿瘤侵犯骨膜、周围神经、软组织所致,其中破骨细胞的激活起了关键的作用[1]。对骨转移在临床上除了常规的化疗、放疗、同位素治疗外,双膦酸盐类药物也是常用的治疗药物之一。伊班膦酸钠作为第3代双膦酸盐类药物,通过抑制破骨细胞活性并使其凋亡;阻断肿瘤细胞与骨质结合;抑制羟磷灰石溶解;作用于成骨细胞,使其产生一种破骨细胞更新抑制因子,而抑制破骨细胞的形成和(或)生存;通过锌螯合过程抑制肿瘤细胞产生的骨基质金属蛋白酶的水解活性从而产生抗骨溶解及抗骨吸收的作用,正因如此,伊班膦酸钠作为破骨细胞的抑制剂,在抑制溶骨性破坏、修复溶骨病灶及治疗骨痛等方面发挥着重要的作用,体外实验表明伊班膦酸钠能明显抑制人乳腺癌细胞MDA-MB-231植入后溶骨性病灶的扩展,并能修复较小的溶骨病灶[2]。Body等[3]将466例乳腺癌骨转移的患者,随机分为伊班膦酸钠治疗组和安慰剂对照组,与对照组相比,伊班膦酸钠治疗组明显减轻了骨痛及止痛剂的使用。此外有体外研究表明伊班膦酸钠不仅能诱导破骨细胞的凋亡,而且可以促使骨转移病灶中的肿瘤细胞的凋亡[4]。这提示伊班膦酸钠可能通过细胞凋亡而发挥直接抗肿瘤作用,但在体内有无直接抗肿瘤效果目前尚不能定论。化疗的作用在于控制病灶,杀灭癌细胞,使肿瘤不再进展,但对已形成的溶骨性病灶治疗作用有限,化疗与二膦酸盐结合治疗骨转移瘤,侧重点不同,互相补充,理应起到更好的治疗效果,有研究表明化疗与伊班膦酸钠或者是唑来膦酸联合,对乳腺癌细胞增殖起着协同抑制作用[5]。Yano等[6]用二膦酸盐YM529和化疗药物VP-16治疗有全身多器官转移包括骨转移的严重免疫缺陷的小鼠,结果显示两者联合在骨转移病灶和总生存方面较单一用药效果要好。我们应用伊班膦酸钠与化疗联合治疗骨转移瘤,在疼痛缓解上,有效率为82.5%;在活动能力的改善上,有效率为62.5%;在骨转移病灶方面,有效率为45%,均优于单用化疗组,显示了较好的临床治疗效果。伊班膦酸钠无明显副作用,

有 2 例出现发热，经对症治疗后得到缓解，化疗的不良反应为骨髓抑制及消化道反应，经治疗后均得到控制。2 组患者均未出现治疗相关性死亡。

综上所述，伊班膦酸钠与化疗联合治疗骨转移瘤，效果好，改善了患者的生活质量，患者可以耐受，值得在临床上推广应用。

参考文献：

[1] FIRKIN F, SEYMOUR J F, WATSON A M, *et al*. Parathyroid hormone-related protein in hypercalcaemia associated with haematological malignancy[J]. Br J Haematol, 1996, 94(3): 486 - 492.

[2] NEUDERT M, FISCHER C, KREMPIEN B , *et al*. Site-specific human breast cancer (MDA-MB-231) metastases in nude rats: model characterisation and *in vivo* effects of ibandronate on tumour growth [J]. Int J Cancer, 2003 , 107(3): 468 - 477.

[3] BODY J J, DIEL I J, LICHINITSER M R, *et al*. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases[J]. Ann Oncol, 2003, 14(9): 1399 - 1405.

[4] HIRAGA T, WILLIAMS P J, MUNDY G R, *et al*. The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases[J]. Cancer Res, 2001, 61(11): 4418 - 4424.

[5] VOGT U, BIELAWSKI K P, BOSSE U, *et al*. Breast tumour growth inhibition in vitro through the combination of cyclophosphamide/metotrexate/5-fluorouracil, epirubicin/cyclophosphamide, epirubicin/paclitaxel, and epirubicin/docetaxel with the bisphosphonates ibandronate and zoledronic acid[J]. Oncol Rep, 2004, 12(5): 1109 - 1114.

[6] YANO S, ZHANG H, HANIBUCHI M, *et al*. Combined therapy with a new bisphosphonate, minodronate (YM529), and chemotherapy for multiple organ metastases of small cell lung cancer cells in severe combined immunodeficient mice[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(14): 5380 - 5385.

（编辑　龙　亮）

文章编号：1000-5404(2006)18-1905-01

个案与短篇

腹腔镜辅助下胃癌根治术患者的围手术期护理

饶　芸，程　琳，徐春霞，余佩武　（第三军医大学西南医院普通外科，重庆 400038）

胃癌是我国常见的恶性肿瘤，手术切除是其主要治疗手段，传统开腹胃癌根治术创伤大、术后疼痛显著、住院时间长、对患者免疫功能影响大，为减轻患者的痛苦，我科自 2004 年 3 月开展了腹腔镜辅助下胃癌根治术，术后近期效果良好，现将术前、术后护理介绍如下。

1　临床资料

1.1　对象

收集 2004 年 3 - 12 月我科收治的均经病理切片证实的胃癌患者 31 例，男性 24 例，女性 7 例，年龄 35 ~ 72 岁，平均 53.5 岁。肿瘤位于胃底贲门部 4 例，胃体 13 例，胃窦 13 例，皮革胃 1 例。

1.2　手术方法

均采用气管插管全麻，全麻成功后取截石位。腹腔镜下游离、处理血管，清扫淋巴脂肪组织，取上腹正中切口 5 - 7 cm，保护切口，将胃拖出腹腔外，行胃大部或全胃切除，用吻合器行胃空肠吻合、胃食管吻合或食道空肠吻合，空肠双腔代胃术，常规放置血浆引流管。

2　结果

本组 31 例中有 29 例在腹腔镜下成功完成整个手术，另有 2 例中转开腹。术中平均出血量：近端胃切除 125 ml(50 - 200 ml)，远端胃切除 125 ml(100 ~ 200 ml)，全胃切除 650 ml(400 ~ 900 ml)。除 2 例中转手术患者术中输血外，其余患者均未输血。术后患者平均胃肠功能恢复时间 3.4 d(2 ~ 5 d)，下床活动时间 3.5 d(3 ~ 5 d)，进流质时间 4.5 d(3 ~ 6 d)，术后近期效果良好。近期随访无 1 例患者复发。

3　护理

3.1　术前护理

3.1.1　心理护理　腹腔镜辅助下胃癌根治术作为一项新手术，患者顾虑手术的安全性、有效性及高额费用，焦虑、恐惧等心理问题较突出，故应向患者解释该手术治疗方案的优越性，介绍手术成功病例，并详细说明手术过程、时间、麻醉方法等，增强患者的安全感、信任感和治疗信心。

3.1.2　皮肤准备　与上腹手术相同，由于腹腔镜手术需在脐部或脐周穿刺，因此，对脐部的皮肤准备要求既要彻底清除脐内污垢，又要保证脐内皮肤完好无损[1]。我们对浅型较清洁的脐孔，予松节油棉棒、酒精棉棒轻轻擦拭、清洗；对于深型脐孔污垢较多者，给予石蜡油棉球浸泡 10 min，待污垢软化后再用松节油棉棒、酒精棉棒清除，清除过程中，手法要轻柔，随时询问患者有无烧灼感。其他术前准备同常规胃癌根治术。

3.2　术后护理

3.2.1　一般护理　按全麻及胃癌根治术后护理常规。及时了解术中患者情况，穿刺孔数目、腹部切口的长度及引流管的数目、放置的具体位置；予多功能心电监护严密观察生命体征；保持各种管道通畅及有效吸引；加强基础护理。

3.2.2　术后呼吸功能维护　全麻气管插管可损伤气管黏膜，上腹部手术后吸气量和呼吸储备减低，加之上腹部切口疼

（下转 1908 页）

作者简介：饶　芸（1975 - ），女，四川省大竹县人，主管护师，主要从事普通外科护理方面的研究。电话：(023)68754162

收稿日期：2005-04-29；修回日期：2006-05-31