维普资讯 http://www.cqvip.com

65-68

(23)

骨膦对骨转移癌止痛效果的临床观察

R738.105
R441.1

临床学院外科 时 德* 白麟祥 刘象和 乔正荣

提 要 本文观察了36例骨转移癌，使用骨膦的止痛效果，总有效率77.8%，其中以乳腺癌和肺癌效果较佳，有效率分别为82.4%与77.8%，加用化疗比单用膦止痛效果明显增强，且与疗程呈正相关。本组使用骨膦前无1例有高钙血症现象

关键词 骨膦；疼痛；骨骼；转移
中图分类号 R681

骨肿瘤，骨转移癌，疼痛，止痛，骨膦

恶性肿瘤骨转移常导致病人顽固性疼痛或病理性骨折，骨膦(Bonefos)是一种破骨细胞活性抑制剂，对恶性肿瘤骨转移有较好的治疗作用。

1 临床资料

1.1 1994年4月，我院外科应用骨膦治疗骨转移癌36例，男21，女15，平均年龄48.5岁。所选择病例均经X线摄片、CT、MRI、或手术证实。36例骨转移癌累及部位有颅骨，脊椎骨及附件、骨盆、肋骨、四肢骨。病种及骨转移情况见表1。

表1 病种及骨转移情况

病 种	骨转移情况		例数
	单发性转移	多发性转移	
乳腺癌	5	12	17
肺 癌	6	3	9
胃 癌	0	3	3
直肠癌	1	1	2
鼻咽癌	2	0	2
原发病灶不明	0	3	3
合 计	14	22	36

1.2 药物：胶囊每粒400mg，针剂每安瓿5ml=300mg(芬兰LEIRAS药厂生产)。

1.3 治疗方法

第一方案(n=15)：第1、2天骨膦300mg十生理盐水500ml Ⅳ.点滴(不少于4小时)，第3～16天骨膦800mg口服tid；

第三方案(n=21)：骨膦800mg口服tid，第1～14天

1.4 观察指标

1.4.1 疼痛分级

0级—无疼痛。

Ⅰ级—轻度疼痛，可以忍受，不影响睡眠

Ⅱ级—中度疼痛，影响睡眠，需用镇痛药

Ⅲ级—重度疼痛，严重影响睡眠，需用阿片类止痛剂。

1.4.2 疗效评定指标

完全缓解—疼痛减至0级(CR)

部份缓解—疼痛减至Ⅰ级(PR)

无效—疼痛未减轻或加重(NR)

1.5 结果

1.5.1 36例骨转移癌所致疼痛的患者，使用骨膦后，总效率77.8%，其中以乳腺癌和肺癌效果较佳，有效率分别为82.4%与77.8%(表2)

表2 骨膦止痛效果

病 种	例数	CR	PR	NR	CR+PR	有效率(%)
乳腺癌	17	8	6	3	14	82.4
肺 癌	9	4	3	2	7	77.8
胃 癌	3	1	1	1	2	
直肠癌	2	1	0	1	1	
鼻咽癌	2	0	2	0	2	
原发病灶不明	3	1	1	1	2	
合 计	36	15	13	8	28	77.8

表3 骨膦止痛效果与骨转移灶的关系

骨转移灶	例数	CR+PR	有效率(%)
多发	22	19	86.3
单发	14	9	64.3

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.5.2 本组骨膦用于多发性骨转移灶22例，单发性骨转移灶14例(表3)，前者有效率(86.3%)高于后者(64.3%)，但经统计学处理，$x^2=2.41$，$P=0.12>0.05$，无显著性差异。

表4 骨膦止痛效果与治疗方案的关系

治疗方案	例数	CR+PR	有效果(%)
第一方案	15	13	86.7
第二方案	21	15	71.4

采用第一方案治疗15例，第二方案治疗21例(表4)，前者有效率(86.7%)高于后者(71.4%)，但两组方案经统计学处理$x^2=0.278>0.05$，亦无显著性差异。本组28例骨膦加用化疗，8例单用骨膦(表5)，前者有效率(85.7%)高于后者(50.0%)。经统计学处理$x^2=4.59$，$P=0.032<0.05$，提示骨膦加化疗比单用骨膦止痛效果明显增强，且与疗程呈正相关(表6)。

表5 骨膦止痛效果与化疗的关系

治疗方法	例数	CR+PR	有效率(%)
骨膦+化疗	28	24	85.7
单用骨膦	9	4	50.0

表6 骨膦止痛效果与化疗疗程和关系

治疗方案	疗程	CR+PR	有效率(%)	OR
第一方案	1	1	7.7	1.0
$n=15$	2-3	4	30.8	5.1
	4以上	8	61.5	16.0
第二方案	1	2	13.3	1.0
$n=21$	2-3	4	26.7	2.2
	4以上	9	60.0	7.1

经卡方线性趋势比较，第一方案和第二方案疗程长短与止痛效果均有显著性差异，第一方案$x^2=7.74$，$P=0.0054$，差异比率(odds Ratio,oR)表明2-3疗程止痛效果为1疗程的5.1倍，4疗程以上为1疗程的16倍；第二方案$x^2=6.70$，$P=0.0096$，OR表明2-3疗程止痛效果为1疗程的2.2倍，4疗程以上为1疗程的7.1倍。

1.5.3 骨损害变化

36例中20例在使用骨膦前及使用后2～20个月作X线摄片、骨扫描、CT或MRI检查。13例与治疗前比较无明显变化。2例转移灶扩大，5例转移灶不同程度缩小，其中1例60岁女性，乳腺癌术后左肩胛骨转移，范围3cm×4cm，服用骨膦20个月后复查，转移灶缩小至2cm×1cm，这缘钙化明显。

骨损害无变化的13例	全部加用化疗
	9例第一方案，4例第二方案
	多发性转移10例，单发性转移3例
	未加用化疗
骨损害恶化的2例	均为第二方案
	多发性与单发性转移各1例
	全部加用化疗
骨损伤疗效显著的5例	4例第一方案，1例第二方案
	多发性转移3例，单发性转移2例

1.5.4 血液及生化变化

11例治疗前有不同程度贫血，治疗后8例有好转，可能与输血及对症治疗有关。治疗前后23例作肝功能检查，26例作肾功能检查，均未见异常。

36例治疗前后均作血钙，血磷检查(表7)。从表中看出，本组治疗前无1例有高血钙现象，但骨膦治疗后血钙有下降($P=0.028<0.05$)，表明骨膦能抑制骨吸收，降低血钙，但对血磷影响不大。

表7 36例骨转移癌治疗前后血钙、血磷浓度比较($\bar{x}\pm s$)

	治疗前 ($n=36$)	治疗后 ($n=36$)	P值
血钙 (mmol/L)	2.30±0.14	2.26±0.15※	0.028
血磷 (mmol/L)	1.26±0.21	1.20±0.18	0.064

※ 与治疗前比较$P<0.05$

2 讨论

2.1 骨膦用于骨转移癌的意义

据上海医科大学肿瘤医院报告，我国实体瘤骨转移的发生率男性诊次为肺癌、前列腺癌(二者占20～30%)、淋巴瘤、肾癌和鼻咽癌。女性依次为乳癌、肺癌(二者占20～25%)、淋巴瘤、甲状腺癌、内生殖器癌。消化道恶性肿瘤中，较少发生骨转

维普资讯 http://www.cqvip.com

移。根据尸检和骨扫描的研究表明，65—75%乳腺癌和前列腺癌在患者病程中的不同时期可发生骨转移。其他一些恶性肿瘤的骨转移机率：肺癌30～40%，甲状腺癌60%，宫颈癌50%，膀胱癌42%，肾癌20～25%。

骨转移癌一般由血行播散而来，因为红骨髓能够提供肿瘤栓子生长的适当条件。脊柱、骨盆和长骨干骺端是好发部位。躯干骨多于四肢骨，下肢多于上肢，膝和肘以远骨少见。骨破坏或骨质溶解可由癌细胞转移到骨骼引起局部骨质溶解，也可由肿瘤细胞分泌系统因子导致体液介导的骨质溶解，最终导致破骨细胞活性增加引起骨破坏。肿瘤骨转移最常见的症状是疼痛，运动丧失，随之是工作能力和独立生活能力的丧失，而且由于高钙血症可直接导致死亡，因此，骨转移癌的治疗在对病人的处理中占重要地位。对骨转移癌疼痛的治疗，目前除了已有的姑息性放疗、化疗及同位素治疗外，骨膦是破骨细胞活性的强效抑制剂，在癌症导致的骨质溶解病变中，开拓了新领域，它可长时间抑制骨溶解，阻止肿瘤在骨生长。

2.2 骨膦对骨转移癌止痛的机理

2.2.1 骨膦口服半小时后血中达峰浓度，血循环半衰期2小时，骨膦主要存留于骨中，在骨内半衰期很长，与磷酸钙结合牢靠。当发生骨吸收时，骨膦由局部释放，选择性沉积在破骨细胞下面，使破骨细胞难以达到骨质造成骨吸收。

2.2.2 由于骨膦的作用，乳酸和前列腺素生成减少，溶酶体酶活性下降，使破骨细胞活性降低。

2.2.3 破骨细胞吞食含骨膦的骨质后可导致死亡。

2.2.4 破骨细胞的前体细胞因未能达到骨质，就不能分化为成熟的破骨细胞，因而不可能对骨质起破坏作用。

2.3 骨膦的止痛特点

2.3.1 乳腺癌及肺癌骨转移引起的疼痛止痛效果好，本组有效率分别为82.4%与77.8%。

2.3.2 骨膦加用化疗的效果优于未加化疗者，且与疗程呈正相关。

2.3.3 骨膦的止痛效果多在用药3～5天后出现。一疗程后止痛效果可持续半月～1月不等。

2.3.4 放疗失败者改用骨膦同样有止痛效果。

2.3.5 对成骨型骨破坏(如前列腺癌)，骨膦也有一定疗效。

2.3.6 与同位素^{153}Sm－EDTMP同时进行效果更佳。

2.4 骨膦对高血钙症的治疗作用

从理论上讲，恶性肿瘤发生骨转移后，由于破骨细胞活性上升，骨吸收明显增加，进而出现骨痛和高血钙症，骨膦的疗效在国外已得到证实。但本组86例中未发现有高血钙症，国内报道也少，为什么中国人骨转移癌导致高血钙症少见，其原因尚不了解。国外报道高血钙症是骨转移癌的致死原因之一，血钙增高的原因除肿瘤病灶可释放钙离子外，病人长期卧床，蛋白降低血中游离钙增高，病灶内类甲状旁腺的分泌升高使血钙增加、乳癌雌激素治疗等原因均可使血钙增高，高血钙症可引起腹痛、顽固性呕吐、严重脱水、速发肾衰而死亡。高血钙症的传统治疗是输入生理盐水，提高肾小球过滤，促进钙排泄，但不能完全控制高钙；降钙素可抑制骨吸收，抑制释放钙离子进入血液，抑制肾脏对钙重吸收，但效果不完全，且作用短暂；糖皮质激素也可抑制骨吸收，但只有部分有效，作用更短暂，且有副作用。而骨膦抑制骨吸收作用持久而完全，效果好，副作用少，是目前治疗高血钙症的首选药物。

2.5 骨膦的副作用

通过全国13家医院398例的使用，骨膦是安全无毒性的药物，对心、肝、肾等无明显毒性，本组也证实了这一点。极少数病例可出现轻微胃肠道反应，但很快恢复，并可继续用药。骨膦在体内大部份分布在骨骼中，在骨中半衰期长，未被吸收的以原型从尿中排出，半衰期2小时，因此，肾功能不全患者应慎用。

随着医学的发展，特别是CT、ECT、MRI、DSA的使用，有助于早期发现骨转移癌，当前对骨转移癌诊断与治疗的认识，以及概念的更新，视骨转移癌为绝症、家等死的悲观观点已经过支，崭新的治疗原则及前景已日渐成熟，在许多有效的综合治疗下，使今天骨转移癌的病人生存期明显延长，生活质量不断改善，相信在21世纪肿瘤的

维普资讯 http://www.cqvip.com

治疗会有更大的突破。

参考文献

1.Kanis JA, McCloskey EV, Taude T, et al. Bone 1991;12:suppl 1
2.Coleman RE, Purohit OP. Cancer Treat Rev.1993;9:79
3.Avanko K, Hanhijarvi H, Humphreys M, et al. Bone 1995;16:275

(收稿日期 1997－07－02)

The clinical observation of analgesic effect of bonefos in bone metastasis

Shi De. et al
Department of General Surgery, College of clinical medicine

Bonefos was used for pain control of bone metastasis. Thirty－six patients with bone metastasis were addministerted a single oral dose or oral combination injection. Follow up study (at least 14 days)revealed a total pain relief rate of 77.8%.In patients with primary tumors of breast cancer and lung cancer, the effective rate were 82.4% and 77.8% respectively. No obivious side effect was observed. Bonefos combined with chemotherapy is vecommended. The effect was positively correlated with the course of treatment. No hepercalcemia was foumd in this series. It is suggested that Bonefos is safe and effective in the management of pain of bone metastasis.

KEY WORDS Bonefos; Pain; Bone; Metastasis.

68-71 24

儿童严重型肱骨髁上骨折手术治疗疗效分析

VA R726.8341

儿科学院骨科 李 明* 刘正全 张德文 覃均昌**

提 要 1986年～1996年，我院对181例肱骨髁上骨折手法复位失败、开放性骨折、合并神经血管损伤及陈旧性骨折伴畸形影响肘关节功能等严重病例采用切开复位克氏针固定治疗。年龄为2～13岁，随访116例，随访时间1～10年，平均5年。结果:肘关节功能伸屈，优72例，良26例，可15例，差3例，肘内翻18例，对其手术入路的选择和内外固定及影响疗效的几种因素进行讨论，结论:准确复位和确切内外固定、早期功能锻炼是提高疗效、防止肘内翻畸形发生的重要措施。

关键词 肱骨髁上骨折; 手术治疗; 肘内翻. 儿童 外科手术
中图分类号R683.41

肱骨髁上骨折是儿童最常见的骨折，伤后早期如不能及时治疗或处理不当，易出现关节功能障碍和肘部畸形。手法复位外固定是最常用的治疗方法，但对于部分病例，反复多次的手法复位仍严重移位。或因骨折断面位置较低，闭合复位后不稳定的骨折。开放性骨折合并有神经血管损伤以及陈旧性骨折伴畸形影响肘关节功能等重病例，则需手术治疗。我院自1986年以来收治该病181例，采用切开复位克氏针仙固定及石膏外固定，现对其手术疗效进行分析比较。

男,1961－01出生，主治医师
**深圳市儿童医院