

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.25.019

唑来膦酸联合化学治疗方案治疗老年肺癌骨转移的疗效分析*

陈奕霖¹,冯继红^{2△}

(1.贵州省遵义市第一人民医院肿瘤科 563002;2.遵义医学院附属医院肿瘤医院,贵州遵义 563003)

[摘要] **目的** 研究唑来膦酸联合化学治疗方案对老年肺癌骨转移患者的临床治疗效果。**方法** 将遵义市第一人民医院 2012 年 1 月至 2014 年 6 月收治的 80 例老年肺癌骨转移患者随机分为对照组和联合组,每组 40 例,对照组采用常规化学治疗方案治疗,联合组采取唑来膦酸联合化学治疗方案治疗,观察患者治疗前后活动受限改善情况、骨痛镇痛效果、骨不良事件和不良反应,并检测 Ca^{2+} 浓度、碱性磷酸酶(AKP)水平和血清炎症细胞因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 水平的变化。**结果** 联合治疗组患者活动受限改善有效率及疼痛缓解情况较对照组患者显著提高($P<0.05$);联合治疗组患者经治疗后呈时间依赖性地降低血清 Ca^{2+} 、AKP 及 TNF- α 、IL-1 β 水平,且与对照组患者治疗后同时间点比较显著降低;联合组患者治疗后骨不良事件和不良反应发生率明显低于对照组。**结论** 唑来膦酸联合化学治疗方案应用于老年肺癌骨转移患者的治疗,可增强化学治疗疗效,有效缓解患者活动受限情况和疼痛症状,并降低骨不良事件和不良反应发生率,改善患者生活质量,上述作用可能与降低血钙及炎症因子释放有关。

[关键词] 唑来膦酸;联合化学治疗;肺癌骨转移;临床疗效

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)25-3514-03

Effect of Zoledronic acid combined with chemotherapy on bone metastases of senile lung cancer*

Chen Yilin¹,Feng Jihong^{2△}

(1. Department of Oncology, the First People's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou 563002, China;

2. Cancer Hospital, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate clinical therapeutic effect of zoledronic acid combined with chemotherapy to senile lung cancer with bone metastases. **Methods** Totally 80 cases of senile lung cancer patients with bone metastasis were randomly divided into control group and combined group, 40 cases in each group. Limitation of activity to the situation, release of bone pain, adverse events and side effects were observed. Serum Ca^{2+} concentration, alkaline phosphatase (AKP) levels and the levels of serum inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β were detected. **Results** Limitation of activities and pain of patients with combined treatment was significantly ameliorated compared to control group ($P<0.05$). Serum Ca^{2+} , AKP and TNF- α , IL-1 β levels were significantly decreased in patients with combined group in time-dependent manner, and which were significantly lower than control group. Bone adverse events and side effects in patients with combined treatment were significantly lower than in patients with control group. **Conclusion** Zoledronic acid combined with chemotherapy can enhance the efficacy of chemotherapy, effectively relieve the limitation of activities and pain symptoms and reduce the incidence of bone adverse events and adverse reactions. The effect may be related to the decrease of serum calcium and the inflammatory cytokines.

[Key words] Zoledronic acid; combined with chemotherapy; lung cancer with bone metastases; curative effect

肺癌在我国是最常见的恶性肿瘤,其发病率居于恶性肿瘤发病率首位^[1]。晚期肺癌患者常发生骨、脑、肝、肾等多处转移,其中骨转移常诱发严重的溶骨性改变,导致病理性骨折、压迫骨髓等病变发生,产生剧烈的疼痛,严重限制了患者活动和影响了生活质量^[2-3]。唑来膦酸是最新一代双磷酸盐类药物,能有效抑制溶骨性病理变化,具有预防和治疗骨疼痛和骨相关事件的作用^[4]。目前,已有研究报道将唑来膦酸联合放射治疗^[5]或化学治疗用于非小细胞肺癌^[6]、乳腺癌^[7]、前列腺癌^[8]等及其骨转移灶的治疗,但仍缺乏唑来膦酸联合化学治疗对老年肺癌骨转移患者疗效的时效关系及作用机制的进一步研究。本研究选择遵义市第一人民医院收治的 80 例 60 岁以上老年肺癌骨转移患者,采用唑来膦酸联合化学治疗对其进行治疗,研究比较了联合方案与单独化学治疗方案疗效的差异及可能的机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择该院肿瘤科 2012 年 1 月至 2014 年 6 月

收治的肺癌骨转移患者 80 例,平均年龄(66.8 ± 4.3)岁。随机分为对照组和联合组,每组 40 例,每组均有男 28 例,女 12 例。所有患者肺癌病理类型及骨转移灶的情况如下:肺腺癌 37 例,鳞癌 23 例,腺鳞癌 7 例,小细胞肺癌 13 例;发生多发骨转移 43 例,胸椎转移 48 例,腰椎转移 38 例,肋骨转移 37 例,髌骨转移 35 例,颈椎转移 15 例,耻骨或骶椎转移各 13 例,颅骨转移 5 例,四肢骨转移 8 例。两组患者性别、年龄、病情等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准和排除标准^[9] **纳入标准:**(1)经过组织学或者细胞学检查确诊为肺癌并分类,经过 CT、X 线、MRI 等检查提示存在肺癌骨转移,并伴有相应部位的骨转移疼痛;(2)入组前未接受过化学治疗和放射治疗,或者已停用化学治疗或放射治疗超过 4 周;(3)入组前 4 周内没有接受过双磷酸盐类药物治疗;(4)无化学治疗的禁忌证,血液系统、心、肝、肾功能无明显异常,血常规异常和心电图无异常;(5)无外周感觉神经病变;(6)患者生存期预计超过 3 个月,且都知情并同意接受治疗,签

* 基金项目:贵州省科技厅资助项目(黔科合 J 字[2013]2312 号)。
△ 通讯作者, E-mail: jh_f@163.com。

作者简介:陈奕霖(1966—),本科,副主任医师,主要从事肿瘤内科工作。

订知情同意书。排除标准:(1)对双膦酸盐类药物过敏的患者;(2)2周内接受过氨基糖苷类药物治疗的患者;(3)1周内接受降钙素治疗的患者或低钙血症患者。

1.3 治疗方法 对照组和联合组均采用吉西他滨 1 000 mg/m²,第 1、8 天,或多西紫杉醇或紫杉醇加用顺铂 25 mg/m² 或罗泊 40 mg/m² 的方案进行治疗,每 3 周为 1 个治疗周期。联合组患者每 3 周在化学治疗间隙增加唑来膦酸(4 mg)静脉滴注 1 次。在 3 个疗程后比较治疗前后活动受限、镇痛效果,检测血清肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、IL-1β 水平, Ca²⁺ 浓度和碱性磷酸酶(AKP)水平的变化,并复查骨 X 线和骨显像,观察是否有骨不良反应、事件和毒副作用。

1.4 疗效评定及观察指标

1.4.1 活动受限改善情况评价^[10] 活动能力评级,0 级:身体活动不受限;I 级:生活自理,活动轻度受限;II 级:活动严重受限,需要别人帮助;III 级:活动完全受限,生活不能自理。疗效评价:经治疗后患者活动能力明显改善,活动评级提高达到或超过 2 级者为显效;患者活动能力提高,活动评级提高 1 级者为有效;活动能力评级未提高或下降者视为无效。治疗前及治疗 3 个疗程后各评价 1 次,总有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 骨痛缓解情况评价 疼痛分级参照 WHO 疼痛程度分级标准^[11],治疗前和治疗结束时各评价 1 次。0 级:无痛;1 级:虽有疼痛但不严重,可忍受,睡眠不受影响;2 级:疼痛明显,患者感觉不能忍受,要求服用镇痛药物,睡眠受影响;3 级:无法忍受的疼痛剧烈,必需服用镇痛药物,睡眠受干扰严重。疗效评价,显效:疼痛明显减轻,分级下降达两级;有效:疼痛减轻,分级下降一级;无效:疼痛无缓解,分级无下降。总有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4.3 观察指标 分别采取患者治疗前、治疗后 1 个、2 个及 3 个疗程后静脉血,分离血清后放免法检测血清 Ca²⁺、AKP 水平及 TNF-α、IL-1β 水平。

1.4.4 骨不良事件及不良反应 骨不良事件主要包括骨放射治疗、病理性骨折、椎体压缩变形、脊髓压迫、骨手术及高钙血症。按照 WHO 抗癌剂毒性分类标准判定,观察有无发热、流感样症状、肝肾功能的影响、下颌骨的坏死及其他不适症状^[12]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行统计学分析,计数资料用率表示,比较采用 χ² 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 活动受限改善情况 对照组患者经常规化学治疗方案治疗后 40 例患者活动受限改善的总有效率为 62.5%,联合组 40 例患者总有效率为 87.5%,且联合组总有效性与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 疼痛缓解情况 对照组 40 例肺癌骨转移患者经常规化学治疗后疼痛缓解显效 11 例,有效 13 例,治疗总有效率为 60.0%,而联合组患者经 3 个疗程的唑来膦酸联合化学治疗后疼痛明显缓解,治疗总有效率可达 92.5%,且与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

2.3 血清 Ca²⁺ 及 AKP 水平的改变 两组患者治疗后血清 Ca²⁺ 及 AKP 水平均较治疗前一定程度降低,但 2 个指标在联合治疗组患者治疗 2 个疗程后较治疗前降低更加明显,且与对照组治疗后比较差异有统计学意义(P<0.05);但在治疗 3 个疗程后上述指标较治疗 2 个疗程后并未进一步显著降低,差异

无统计学意义(P>0.05),见表 3。

表 1 治疗方案治疗 3 个疗程后患者活动受限改善情况

组别	n	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)	总有效率(%)
对照组	40	14	11	15	62.5
联合组	40	26	9	5	87.5 ^a

^a:P<0.05,与对照组比较。

表 2 方案治疗 3 个疗程后患者疼痛缓解情况

组别	n	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)	总有效率(%)
对照组	40	11	13	16	60.0
联合组	40	24	13	3	92.5 ^a

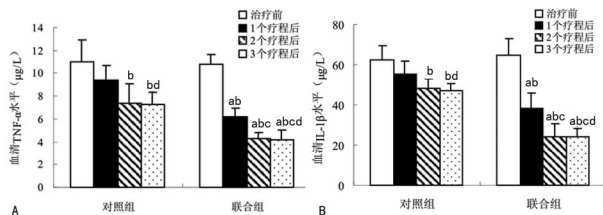
^a:P<0.05,与对照组比较。

表 3 治疗前后患者血清 Ca²⁺ 及 AKP 水平的改变($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Ca ²⁺ (mmol/L)	AKP(U/L)
对照组	治疗前	2.77±0.28	324.61±54.43
	1 个疗程后	2.64±0.13	288.34±37.19
	2 个疗程后	2.59±0.22	189.33±22.28 ^b
	3 个疗程后	2.57±0.32 ^d	192.05±19.63 ^{bd}
联合组	治疗前	2.78±0.25	330.62±37.72
	1 个疗程后	1.98±0.17 ^a	242.17±20.15 ^a
	2 个疗程后	1.56±0.21 ^{abc}	116.75±24.31 ^{abc}
	3 个疗程后	1.60±0.29 ^{abcd}	115.23±30.56 ^{abcd}

^a:P<0.05,与对照组同时时间点比较;^b:P<0.05,与同组治疗前比较;^c:P<0.05,与同组 1 个疗程后比较;^d:P>0.05,与同组 2 个疗程后比较。

2.4 血清 TNF-α 及 IL-1β 水平的改变 两种治疗方案治疗前血清 TNF-α 及 IL-1β 水平差异无统计学意义(P>0.05),但治疗 2 个疗程后细胞因子水平均较治疗前显著降低(P<0.05);联合方案治疗后上述指标显著低于对照组治疗后水平(P<0.05);治疗时间至 3 个疗程后,患者血清 TNF-α 及 IL-1β 水平较治疗前和 1 个疗程后仍显著降低,但与治疗 2 个疗程后比较差异无统计学意义(P>0.05),见图 1。



A: TNF-α; B: IL-1β; ^a:P<0.05,与对照组同时时间点比较; ^b:P<0.05,与同组治疗前比较; ^c:P<0.05,与同组 1 个疗程后比较; ^d:P>0.05,与同组 2 个疗程后比较。

图 1 治疗前后患者血清 TNF-α 及 IL-1β 水平的改变

2.5 骨不良事件发生率 经两种方案治疗 3 个疗程后,在对照组中,需进行骨放射治疗者 4 例(发生率为 10.0%);出现椎体压缩、变形者 5 例(12.5%);脊髓压迫 3 例(7.5%);高钙血症 7 例(17.5%)。而在联合组中,需进行骨放射治疗、脊髓压迫和高钙血症各仅 1 例(2.5%);发生椎体压缩、变形 3 例(7.5%)。见表 4。

表 4 治疗 3 个疗程后骨不良事件发生情况(n)

组别	n	需进行骨 放射治疗	椎体压缩、 变形	脊髓 压迫	高钙 血症	病理性骨 折、骨手术
对照组	40	4	5	3	7	0
联合组	40	1	3	1	1	0

2.6 不良反应 全部患者中,用药当天和第 2 天出现一过性流感样症状发热、肌肉酸痛的患者 9 例。两组患者均出现一定程度的骨髓抑制,其中对照组出现 I~II 度骨髓抑制 7 例,IV 度 1 例;联合组未发现重度骨髓抑制,但 I~II 度骨髓抑制发生数与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者出现肝功能异常的轻度 3 例,中度 1 例;联合组患者仅发现 1 例轻度肝功能异常。两种治疗方案治疗后患者均未见肾功能损坏,也未见骨坏死等其他不良反应。

3 讨论

骨转移是晚期肺癌患者最常见和主要的并发症之一,可以导致骨疼痛、病理性骨折、脊髓压迫等骨不良反应^[13]。肿瘤细胞骨转移过程中,肿瘤细胞破坏正常骨组织并激活破骨细胞释放细胞因子,产生溶骨反应,有利于肿瘤细胞定植和分泌溶骨介质,形成恶性循环^[14]。骨转移不会直接威胁患者生命,但如骨转移出现在四肢和躯干等部位,相应部位会出现局部疼痛;如骨转移出现在肢体活动或者承重的关键部位,就会使患者活动受限,严重的可能会导致瘫痪。因此,在患者肺癌骨转移后应该采取积极的措施去治疗,缓解患者疼痛,帮助恢复功能,延长生存时间,保证患者生活质量。

对于肺癌骨转移患者,目前主要采用非甾体镇痛药和阿片类镇痛药、放射治疗、化学治疗和双膦酸盐类等方式进行治疗。其中放射治疗、化学治疗使用较广泛但不良反应明显,使用受到限制。双膦酸盐是治疗肺癌骨转移的常用药物,为焦磷酸盐分子的稳定类似物,可取代骨质中的焦磷酸盐成分与羟基磷灰石晶体结合,从而阻止骨的分解和恶性生长^[15]。唑来膦酸属于 3 代双膦酸盐,是如今效果最强的双膦酸盐,可抑制破骨细胞活性,减少破骨细胞在骨质吸收处的聚集,促进破骨细胞和肿瘤细胞凋亡。唑来膦酸还具有起效快、作用时间长、患者容易耐受等优点。本试验采用化学治疗联合使用唑来膦酸的方法,取得良好效果。联合组患者活动受限改善情况总有效率较对照组提高 25.0%。联合组肺癌骨转移疼痛的缓解情况治疗总有效率较对照组提高 32.5%。且联合组骨不良事件方面和肝功能损害、血液学毒性发生率等均低于对照组。破骨性骨转移过程可导致 TNF- α 、IL-1 β 等多种细胞因子大量释放,直接或间接地促进破骨细胞的形成、对骨组织的破坏吸收及溶骨性细胞因子表达。结果可见,唑来膦酸联合化学治疗后,可呈时间依赖性地显著降低老年肺癌骨转移患者血清 Ca²⁺、AKP 水平,并明显降低炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 水平,但延长治疗时间至 3 个疗程后发现,3 个疗程并不能使血清 Ca²⁺、AKP 和炎症细胞因子水平较 2 个疗程结束时进一步降低,结果提示治疗时间为 2 个疗程时联合治疗方案的疗效即可达到平台期,故临床上采用唑来膦酸联合化学治疗老年肺癌骨转移患者的最短时间应为 2 个疗程。通过分析,推测唑来膦酸可能通过与骨结合来抑制破骨细胞活性,抑制炎症细胞因子释放诱发的骨钙释放,降低血钙水平,从而缓解骨痛、减少骨破坏。

综上所述,唑来膦酸应用于治疗老年肺癌骨转移患者,可以有效改善患者活动情况,缓解患者疼痛,降低骨不良事件发

生率和不良反应发生率,大大改善患者生活质量,与化学治疗联合应用效果更佳,值得临床推广。

参考文献

- [1] 沈玉萍,韩宝惠,许青,等.非小细胞肺癌骨转移的临床与预后分析[J].第二军医大学学报,2009,30(9):1043-1047.
- [2] Murakami H, Yamanaka T, Seto T, et al. Phase II study of zoledronic acid combined with docetaxel for non-small-cell lung cancer: West Japan Oncology Group[J]. Cancer Sci, 2014, 105(8):989-995.
- [3] Song Z, Zhang Y. Zoledronic acid treatment in advanced non-small cell lung cancer patients with bone metastases [J]. Med Oncol, 2014, 31(4):898.
- [4] Futamura N, Urakawa H, Arai E, et al. Hyaluronan synthesis inhibitor supplements the inhibitory effects of zoledronic acid on bone metastasis of lung cancer [J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(5):595-606.
- [5] Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10):1076-1089.
- [6] Murakami H, Yamanaka T, Seto T, et al. Phase II study of zoledronic acid combined with docetaxel for non-small-cell lung cancer: West Japan Oncology Group [J]. Cancer Sci, 2014, 105(8):989-995.
- [7] Hue TF, Cummings SR, Cauley JA, et al. Effect of bisphosphonate use on risk of postmenopausal breast cancer: results from the randomized clinical trials of alendronate and zoledronic acid [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(10):1550-1557.
- [8] Nozawa M, Inagaki T, Nagao K, et al. Phase II trial of zoledronic acid combined with androgen-deprivation therapy for treatment-naive prostate cancer with bone metastasis [J]. Int J Clin Oncol, 2014, 19(4):693-701.
- [9] 石志蓉,董文静.临床用药研究唑来膦酸联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌骨转移的临床观察[J].中外医疗,2014,33(2):120-121.
- [10] Haider MT, Holen I, Dear TN, et al. Modifying the osteoblastic niche with zoledronic acid in vivo-potential implications for breast cancer bone metastasis [J]. Bone, 2014, 66(1):240-250.
- [11] Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1):114-122.
- [12] 陆意,许凌华,张占春.唑来膦酸联合放疗治疗肺癌骨转移的临床研究[J].浙江医学,2012,34(13):1123-1124.
- [13] 韩萍.肺癌骨转移临床资料分析及治疗(下转第 3519 页)

势^[2-3]。炎症性肠病因尚不明确,遗传、环境、免疫及感染等多因素可能参与了 UC 的发病过程^[4-5],这给炎症性肠病的诊断及治疗带来一定的难度。总结本院 UC 的诊断及治疗并与共识意见对比以观察本院针对 UC 的诊疗是否规范化及对将来的治疗提供参考。对于本院 77 例 UC 患者男女患病比例为 1.00:1.48,女性稍多于男性。发病高峰为 60~69 岁及 70~79 岁,不同于我国统计资料^[1]。73 例活动期 UC 患者中轻度活动者为 23.3%(17/73),中度活动者为 69.9%(51/73),重度活动者为 6.8%(5/73)。病变范围以 E2(34/73,46.6%)及 E3(37/73,50.7%)为主。77 例 UC 患者发病时主要临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便及便血,关节疼痛是常见的肠外表现,66.2%(51/77)患者无黏液脓血便表现。肠镜下 UC 活动期主要表现为肠黏膜充血、肿胀、糜烂及溃疡形成,肠镜下取活检结果多表现为黏膜慢性炎症和(或)糜烂。有 4 例患者肠镜表现中除有上述表现外,同时合并有裂隙样溃疡(或)阿弗他样溃疡改变,有些医生将其诊断为 UC 合并 CD,但这并不符合共识意见^[1,6],同时,反映出临床医生能力有所差异。治疗上所收集的本院 73 例 UC 活动期患者均采用内科治疗,以 ASA 盐制剂为基础,并根据患者病情使用激素或免疫抑制剂,辅以抗菌药物、调节肠道菌群药物及康复新液等治疗。活动期 UC 患者病情程度越重,其相对应的血清 ALB 平均值越低,提示在治疗中应加强患者的营养支持治疗。出院时患者症状得到控制即为治疗有效,总体治疗有效率为 89.0%(55/73)。电话随访 33 例患者,21 例患者长期服用 5-ASA,平均使用时间为 26.4 个月。但随访情况只是根据患者口述进行记录,无肠镜等检查追踪患者肠道黏膜具体恢复情况。

ASA 类药物是治疗 UC 的基础药物,国外的回顾性研究^[7]显示 53.0%的初发型 UC 患者口服 5-ASA 治疗。但临床上以 ASA 制剂、糖皮质激素及免疫制剂为主的治疗方案仍有其局限性。国内有研究^[8]表明糖皮质激素对 UC 缓解率为 60.0%,而免疫抑制剂则有较多不良反应如骨髓抑制等^[9]。近年来生物免疫治疗逐渐应用于炎症性肠病治疗^[10],肿瘤坏死因子单克隆抗体(抗 TNF- α 单抗)治疗炎症性肠病带来了新的突破。Gunnar 等^[11]随机对照试验表明英夫利昔单抗(infliximab)是对于传统治疗无效的中重度 UC 患者有效且安全的治疗方案,Halpin 等^[12]临床研究亦表明英夫利昔对急性重度 UC 有效并可减少手术率。现临床上出现粪菌移植的治疗方法,对于难治性炎症性肠病亦是一种新的尝试,但疗效尚需随访观察^[13-14]。UC 的维持治疗现仍存在争议,共识意见中 ASA 制剂维持治疗在 3~5 年甚至更长。有些研究表明激素不能作为维持治疗药物,而硫唑嘌呤等免疫抑制剂的疗程现仍未有共识^[3]。UC 的并发症较多,Higashi 等^[15]研究显示作为 UC 并发症之一的结肠癌发病率为 12.6%,因此 UC 患者的定期随访是至关重要的。

综上所述,本院 UC 患者临床特点与全国统计数据有所不同,基础治疗方案遵循共识意见,本院生物免疫治疗尚不完全

推广。本院 UC 患者随访情况不完整,所以进一步加强 UC 患者的随访对于观察患者病情变化及临床研究是必需的。

参考文献

- [1] 中国医学会消化病学分会分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年,广州)[J]. 中国消化杂志,2012,32(12):796-813.
- [2] 吴华,陈莉,沈颖洲. 小剂量地塞米松联合 L-谷氨酰胺胶囊灌肠治疗溃疡性结肠炎 72 例疗效观察[J]. 实用医技杂志,2013,20(7):774-775.
- [3] 王玉芳,欧阳钦,胡仁伟,等. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 胃肠病学杂志,2013,18(1):48-51.
- [4] 艾静,王承党. 遗传与环境因素在炎症性肠病发病机制的作用研究[J]. 国际消化病杂志,2014,34(2):110-113.
- [5] 樊星,翁谢川,丁日高. 炎症性肠病病因研究进展[J]. 国际消化病杂志,2013,33(1):6-8.
- [6] 路明亮,黄华. 胶囊内镜在克罗恩疾病诊断中的应用进展[J]. 临床荟萃,2012,27(11):1011-1012.
- [7] Richter JM, Kushkuley S, Barrett JA, et al. Treatment of new-onset ulcerative colitis and ulcerative proctitis: a retrospective study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(3):248-256.
- [8] 范如英,盛剑秋,赵晓军,等. 糖皮质激素对中重度结肠炎的疗效分析[J]. 胃肠病学及肝病,2013,22(6):508-509.
- [9] 冉文斌,欧阳钦,董烈峰,等. 硫唑嘌呤治疗顽固性溃疡性结肠炎 24 例回顾性分析[J]. 中华内科杂志,2013,18(1):48-51.
- [10] 宋振梅,王晓娣. 炎症性肠病的临床治疗新进展[J]. 医学与哲学,2013,32(475):7-9.
- [11] Gunnar Jarnerot, Erik Hertervig, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2005, 128:1805-1811.
- [12] Halpin SJ, Hamlin PJ, Greer DP, et al. Efficacy of infliximab in acute severe ulcerative colitis: a single-centre experience[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(7):1091-1097.
- [13] 戴张晗,郑青,冉志华. 粪菌移植在炎症性肠病中的应用[J]. 中华消化杂志,2014,34(4):283-285.
- [14] 王梅,吴克艳,丁岩冰,等. 粪菌移植在治疗难治性炎症性肠病中的初步临床应用[J]. 中华消化内镜杂志,2014,31(3):155-157.
- [15] Higashi D, Futami K, Ishibashi Y, et al. Clinical course of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis[J]. Anticancer Res, 2011, 31(7):2499-2504.

(收稿日期:2015-03-08 修回日期:2015-05-16)

(上接第 3516 页)

研究[J]. 重庆医学,2010,39(7):799-800.

- [14] 曾爱屏,于起涛,周韶璋,等. 唑来膦酸治疗非小细胞肺癌骨转移疗效及安全性的临床研究[J]. 肿瘤学杂志,2012,4(18):315-316.

- [15] Isla D, Afonso R, Bosch-Barrera J, et al. Zoledronic acid in lung cancer with bone metastases: a review [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13(4):421-426.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-06-13)