

论著 · 临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.009

锝(<sup>99</sup>Tc)亚甲基二磷酸盐治疗难治性强直性脊柱炎临床疗效观察\*

裘影影, 汤 郁, 芮金兵, 李 晶<sup>△</sup>  
(江苏大学附属医院风湿科, 江苏镇江 212001)

**[摘要]** **目的** 评价锝(<sup>99</sup>Tc)亚甲基二磷酸盐(<sup>99</sup>Tc-MDP)治疗难治性强直性脊柱炎(AS)的临床疗效和安全性。**方法** 入选 60 例难治性 AS 患者根据随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组:原有的改善病情抗风湿药加<sup>99</sup>Tc-MDP。对照组:继续使用原有的改善病情抗风湿药。主要疗效指标:达到 AS 疗效评价(ASAS)20%改善程度(ASAS 20)的受试者比例。次要疗效指标:达到 AS 疗效缓解 50%(ASAS 50)、ASAS 标准中 6 项改善 5 项(ASAS 5/6)、Bath AS 疾病活动指数(BASDAI)改善 50%(BASDAI 50)、ASAS 部分缓解的受试者比例。**结果** AS 患者使用<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗第 4 周时,有 30%患者达到治疗反应,16 周时 80%患者达到治疗反应。次要疗效标准(ASAS 5/6、BASDAI 50、ASAS 50、ASAS 部分缓解)也有改善,第 16 周时有 72.5%患者达到 ASAS 5/6,55.0%患者达到 BASDAI 50,42.5%患者达到 ASAS 50、35%患者达到 ASAS 部分缓解。不仅如此,在第 8 周时患者 ESR、CRP 均有所下降。而且<sup>99</sup>Tc-MDP 的耐受性好,不良反应少。**结论** <sup>99</sup>Tc-MDP 可有效缓解难治性 AS 患者临床症状,降低炎症指标,为治疗难治性 AS 提供了一种新的选择。

**[关键词]** 脊柱炎,强直性;锝(<sup>99</sup>Tc)亚甲基二磷酸盐;疗效;安全  
**[中图分类号]** R593.23      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2016)29-4059-03

Clinical observation on treatment of refractory ankylosing spondylitis by <sup>99</sup>Tc-methylene diphosphonate\*  
Qiu Yingying, Tang Yu, Rui Jinbing, Li Jing<sup>△</sup>

(Department of Rheumatology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, JiangSu 212001, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of <sup>99</sup>Tc-methylene diphosphonate(<sup>99</sup>Tc-MDP) in the treatment of refractory ankylosing spondylitis(AS). **Methods** Totally 60 patients with refractory AS were randomly assigned into 2 groups, patients in the experimental group were treated with their present medication and <sup>99</sup>Tc-MDP, patients in the control group were treated with their present medication. The primary endpoint was the percentage of patients achieving the 20% improvement in assessment in AS (ASAS 20). Other outcomes included the percentage of patients achieving ASAS 5/6, bath AS disease activity index 50 (BASDAI 50), the percentage of patients achieving a 50% improvement in ASAS(ASAS 50), and the ASAS partial remission. **Results** At 4 weeks, the percentage of patients achieving the ASAS 20 in the <sup>99</sup>Tc-MDP group was 30%. At 16 weeks, the percentage of patients achieving the ASAS 20 was 80%. Furthermore, the secondary endpoints include ASAS 5/6, BASDAI 50, ASAS 50, ASAS partial remission were also improved. At 16 weeks, in experimental group, 72.5% patients achieved the ASAS 5/6, 55.0% patients achieved the BASDAI 50, the percentage of patients achieving the ASAS 50 was 42.5% and the percentage of patients achieving the ASAS partial remission was 35.0%. At 8 weeks, CRP and ESR were both decreased. <sup>99</sup>Tc-MDP was tolerated well and had few side effects. **Conclusion** <sup>99</sup>Tc-MDP can effectively alleviate the refractory AS patients clinical symptoms, decrease inflammatory index, it may be a new effective drug for treating refractory AS.

**[Key words]** spondylitis, ankylosing; <sup>99</sup>Tc-methylene diphosphonate; treatment outcome; safety

强直性脊柱炎(AS)是一种好发于青年,以脊柱炎和肌腱端炎为主要特征的慢性炎症性疾病,临床主要表现为炎症性下腰痛及晨僵,病情严重者会发生脊柱畸形,致残率较高。本科自 2010 年开展采用锝(<sup>99</sup>Tc)亚甲基二磷酸盐(<sup>99</sup>Tc-methylene diphosphonate, <sup>99</sup>Tc-MDP)治疗难治性 AS 取得较好的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010~2015 在本科门诊及住院难治性 AS 患者 60 例,年龄 19~48 岁;符合 1984 年修订的 AS 纽约标准;AS 处于疾病的活动期,既 Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)≥4 分,脊柱痛评分大于或等于 4 分[采用视觉

模拟评分法(VAS)评价,0~10 分];难治性 AS 定义为<sup>[1]</sup>:接受规范非甾体抗炎药及改善病情抗风湿药(柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤、来氟米特、沙利度胺等)治疗 3 个月以上,病情仍不能控制或因不良反应不能耐受;筛选前如使用改善病情抗风湿药(DMARDs)则剂量至少稳定 4 周,如使用剂量小于或相当于 10 mg/d 泼尼松的糖皮质激素,剂量至少稳定 4 周。排除标准:(1)临床和影像学提示脊柱已经完全强直,无炎性疼痛;(2)处于急、慢性感染期间,包括结核、乙型肝炎、丙型肝炎或艾滋病患者;(3)女性妊娠和哺乳期;(4)严重的心、肺、肝、肾功能不全;(5)恶性肿瘤患者;(6)合并有其他风湿性疾病(类风湿关节炎、红斑狼疮等);(7)对磷酸盐成分过敏者。两组患者一般临

\* 基金项目:镇江市科技局社会发展基金资助项目(SH2012022);江苏大学临床医学科技发展基金资助项目(JLY2010119)。 作者简介:裘影影(1976—),副主任医师,硕士,主要从事干细胞与自身免疫性疾病的研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel:15052923125; E-mail:11686662@qq.com。

表 1      2 组强直性脊柱炎患者的基线临床资料 ( $\bar{x}\pm s$ )											
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	病程(年)	BASDAI <sup>a</sup> (cm)	BASFI <sup>a</sup> (cm)	BASMI <sup>a</sup> (cm)	背痛 <sup>a</sup> (cm)	晨僵 (min)	受试者总体 评价 <sup>a</sup> (cm)	ESR (mm/1 h)	CRP [mg/L 中位数(范围)]
治疗组	40	35.2±6.2	8.6±5.4	5.3±1.0	5.5±1.2	3.7±1.6	6.5±1.2	68.6±35.9	6.8±1.1	35.1±26.2	22.5(2~133)
对照组	20	35.0±9.2	8.1±4.9	5.6±1.1	4.9±1.8	3.7±1.6	7.2±1.1	65.3±32.7	7.2±1.1	40.8±22.7	29.9(6~103)

BASFI:强直性脊柱炎功能指数;BASMI:Bath 强直性脊柱炎测量指数;CRP:C 反应蛋白;ESR:血沉;a:采用 VAS 评价(0~10 分)

床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方法 入选患者根据随机数字表法分为治疗组和对照组。其中,治疗组 40 例,对照组 20 例,为期 24 周。(1)治疗组:原有的 DMARDs 联合<sup>99</sup>Tc-MDP;(2)对照组:原有的 DMARDs。

1.2.2 <sup>99</sup>Tc-MDP 治疗方法 将<sup>99</sup>Tc-MDP 4 套[A 剂 5 mL 注入 B 剂瓶中含亚甲基二磷酸 5 mg],充分振摇,使冻干物溶解,室温静置 5 min 后静脉滴注,1 次/天,连续 10 d 为 1 个疗程,间歇 15 d 后继续下一疗程,共 4 个疗程。

1.2.3 观察指标 检测受试者血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP),记录受试者 BASDAI、Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、Bath 强直性脊柱炎测量指数(BASMI)、受试者总体评价(VAS 评价,0~10 分)、总体背痛(VAS 评价,0~10 分)和晨僵时间(腰背部)。访视 0、4、8、12、16、20、24 周。

1.2.4 疗效评估 主要疗效指标:达到 AS 疗效评价(ASAS)20%改善程度(ASAS 20)的受试者比例。次要疗效指标:达到 ASAS 标准中 6 项改善 5 项(ASAS 5/6)的受试者比例、BASDAI 改善达到 50%(BASDAI 50)以上的受试者比例、达到 ASAS 50%改善程度(ASAS 50)的受试者比例、达到 ASAS 部分缓解的受试者比例;与对照组相比 BASDAI、BASFI、BASMI、受试者总体评价、背痛、晨僵时间、ESR、CRP 的变化。

1.2.5 安全性评价 监测血、尿常规和肝肾功能。记录试验期间发生的任何不良事件,并判断与药物的因果关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,2 组间达到 ASAS 20、ASAS 50、ASAS 5/6、BASDAI 50、ASAS 部分缓解受试者比例的比较采用  $\chi^2$  检验;BASDAI、BASFI、BASMI、受试者总体评价、背痛、晨僵、ESR、CRP 的变化,根据数据分别情况采用 *t* 检验或 Mann-Whitney U 秩和检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 主要疗效指标结果 治疗组在<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗第 4 周时有 30%的受试者达到 ASAS 20,至 16 周时治疗组有 80%的受试者达到 ASAS 20,与对照组相比差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 2 组强直性脊柱炎患者达到 ASAS 20 的受试者比例(%)							
组别	<i>n</i>	4 周	8 周	12 周	16 周	20 周	24 周
治疗组	40	30 <sup>a</sup>	55 <sup>a</sup>	75 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>
对照组	20	0	5	15	20	25	25

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与对照组比较。

2.2 次要疗效指标结果 从第 8 周至第 24 周,治疗组达到 ASAS 5/6 和 BASDAI 50 的受试者比例逐渐增加,显著高于对照组( $P<0.01$ );治疗组达到 ASAS 50 受试者比例从第 12 周开始两组间差异有显著统计学意义( $P<0.01$ );从第 16 周开始达到 ASAS 部分缓解的受试者比例显著高于对照组;( $P<0.01$ ),见表 3。治疗组 AS 患者经<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗 12 周后,BASDAI、BASFI、BASMI、受试者总体评价、背痛、晨僵时间分别降至(3.5±1.3)cm、(3.7±1.5)cm、(2.7±1.5)cm、(4.4±1.7)cm、(4.1±1.8)cm、(44.1±28.3)min,与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),并持续改善至第 24 周,见表 4。治疗组 AS 患者经<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗 8 周时 ESR、CRP 较对照组下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

2.3 不良反应 <sup>99</sup>Tc-MDP 治疗 AS 24 周过程中,治疗组仅 1 例患者出现轻微的胃肠道反应,对照组出现轻度肝功能异常 1 例,轻微的胃肠道反应 1 例,其余患者均无肝肾功能受损和其他不良反应。两组患者在治疗 24 周内均未出现严重不良反应。

表 3 2 组 AS 患者达到 ASAS 50、ASAS 5/6、BASDAI 50 和 ASAS 部分缓解的受试者比例[%]								
时 间	ASAS 50		ASAS 5/6		BASDAI 50		ASAS 部分缓解	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
第 4 周	0	0	5.0	0	0	0	0	0
第 8 周	5.0	0	30.0 <sup>a</sup>	0	10.0	0	0	0
第 12 周	25.0 <sup>a</sup>	0	60.0 <sup>a</sup>	10.0	30.0 <sup>a</sup>	0	7.5	0
第 16 周	42.5 <sup>a</sup>	0	72.5 <sup>a</sup>	20.0	55.0 <sup>a</sup>	5.0	35.0 <sup>a</sup>	0
第 20 周	45.0 <sup>a</sup>	5.0	77.5	20.0	60.0 <sup>a</sup>	5.0	35.0 <sup>a</sup>	0
第 24 周	50.0 <sup>a</sup>	5.0	77.5 <sup>a</sup>	25.0	60.0 <sup>a</sup>	10.0	30.0 <sup>a</sup>	0

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较。

表 4 治疗后 2 组 AS 患者 BASDAI、BASFI、BASMI、受试者总体评价、背痛评分、晨僵时间比较(  $\bar{x} \pm s$  )

时间	BASDAI <sup>a</sup> (cm)		BASFI <sup>a</sup> (cm)		BASMI <sup>a</sup> (cm)		受试者总体评价 <sup>a</sup> (cm)		背痛评分 <sup>a</sup> (cm)		晨僵(min)	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
第 4 周	4.6±0.9 <sup>b</sup>	5.3±1.1	4.8±1.2	4.6±1.8	3.4±1.6	3.7±1.5	5.8±1.3 <sup>b</sup>	6.9±1.3	5.4±1.2 <sup>b</sup>	6.7±1.4	60.6±32.6	65.3±32.7
第 8 周	4.1±1.0 <sup>b</sup>	5.2±1.2	4.2±1.3	4.5±1.8	3.1±1.6	3.7±1.6	5.2±1.4 <sup>b</sup>	6.6±1.4	4.7±1.4 <sup>b</sup>	6.5±1.5	54.1±31.5	61.5±33.3
第 12 周	3.5±1.3 <sup>b</sup>	5.1±1.3	3.7±1.5 <sup>c</sup>	4.6±1.7	2.7±1.5 <sup>c</sup>	3.5±1.5	4.4±1.7 <sup>b</sup>	6.5±1.4	4.1±1.8 <sup>b</sup>	6.4±1.5	44.1±28.3 <sup>c</sup>	61.5±33.0
第 16 周	2.9±1.4 <sup>b</sup>	5.0±1.4	3.1±1.7 <sup>b</sup>	4.4±1.7	2.5±1.5 <sup>b</sup>	3.6±1.6	3.7±1.8 <sup>b</sup>	6.2±1.4	3.65±2.1 <sup>b</sup>	6.0±1.5	37.2±28.1 <sup>b</sup>	59.3±30.6
第 20 周	2.8±1.4 <sup>b</sup>	4.9±1.4	3.2±1.9 <sup>c</sup>	4.4±1.8	2.6±1.6 <sup>c</sup>	3.6±1.4	3.6±1.8 <sup>b</sup>	6.3±1.6	3.4±1.9 <sup>b</sup>	6.2±1.8	37.9±30.4 <sup>c</sup>	57.8±32.3
第 24 周	2.7±1.3 <sup>b</sup>	4.6±1.4	3.3±1.9 <sup>c</sup>	4.4±1.6	2.6±1.5 <sup>c</sup>	3.8±1.6	3.7±2.0 <sup>b</sup>	6.2±1.6	3.5±2.0 <sup>b</sup>	6.1±1.8	36.7±31.0 <sup>c</sup>	36.7±31.0 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>:采用 VAS 评价(0~10 分);<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较。

表 5 2 组 AS 患者 ESR 和 CRP 的变化

组别	指标	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周	第 24 周
治疗组	ESR( $\bar{x} \pm s$ ,mm/h)	28.9±22.4	22.9±18.0 <sup>a</sup>	19.1±18.7 <sup>a</sup>	15.6±17.0 <sup>a</sup>	12.9±12.4 <sup>a</sup>	11.7±11.6 <sup>a</sup>
对照组		38.8±19.10	38.6±22.0	36.6±23.2	33.6±22.8	33.8±23.7	37.3±23.1
治疗组	CRP(mg/L)	18.9(3~97)	14.5(1~78) <sup>b</sup>	11.0(1~50) <sup>a</sup>	6.0(1~45) <sup>a</sup>	6.5(1~56) <sup>a</sup>	5.5(1~64) <sup>a</sup>
对照组		29.5(8~105)	29.0(5~95)	26.5(4~76)	24.5(3~77)	25.5(5~72)	33.5(5~77)

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较。

3 讨 论

AS 是一种具有极强的潜在破坏性的疾病,疾病的晚期可严重影响患者的脊柱关节活动功能和生活质量<sup>[2]</sup>。目前,研究表明 AS 的发病与肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1、IL-6 等促炎因子密切相关<sup>[3-4]</sup>。常用的柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤对以中轴关节为主要表现的患者疗效不确切<sup>[5-6]</sup>。近年来,TNF- $\alpha$  拮抗剂逐步广泛应用于 AS 的治疗,取得了令人欣喜的效果,但由于价格昂贵,以及我国的结核和乙型肝炎患病率高,给 TNF- $\alpha$  拮抗剂的使用带来了一定的限制<sup>[7-8]</sup>。

<sup>99</sup>Tc-MDP 主要由微量元素<sup>99</sup>Tc 和亚甲基二膦酸(MDP)两种成分组成,无放射性,<sup>99</sup>Tc 可以通过低价锝得失电子清除人体内的自由基,保护超氧化物歧化酶(SOD)的活力,可以抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子,抑制骨侵蚀<sup>[9-11]</sup>。MDP 可抑制组织胺的释放和前列腺素的产生,具有抗炎镇痛作用,可以抑制金属蛋白酶的活性,抑制骨破坏,因此,<sup>99</sup>Tc-MDP 对 AS 具有一定的治疗作用<sup>[12-14]</sup>。而<sup>99</sup>Tc 与 MDP 螯合后,在体内代谢时间长(一般为 10 年),从而可以起到长时间的免疫抑制作用。

目前,国内外系统地<sup>99</sup>Tc-MDP 对 AS 临床疗效的研究较少,在临床对难治性 AS 患者使用<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗的过程中,作者发现<sup>99</sup>Tc-MDP 能明显缓解 AS 患者的症状,起效快,4 周时治疗组 30%患者即已达到 ASAS 20,与对照组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。至第 16 周时治疗组 80%患者达到 ASAS 20,并持续至 24 周,且在 BASDAI、BASFI、BASMI、受试者总体评估、背痛、晨僵等方面,均显示出较好的疗效。不仅如此,在<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗第 8 周时,AS 患者 ESR、CRP 均明显下降,提示<sup>99</sup>Tc-MDP 有抑制 AS 患者炎症的作用,其机制可能与其抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 有关。但因观察时间短,远期疗效有待观察,其治疗机制也尚待进一步研究。

有研究显示<sup>99</sup>Tc-MDP 不良反应主要包括皮疹、静脉炎、

纳差、乏力,至今没有致命的不良事件报告<sup>[10]</sup>。本研究发现在不良反应发生率上,两组患者的发生率并不存在明显差异,治疗组仅有 1 例患者出现轻微的胃肠道反应,临床上未出现皮疹、静脉炎等不良反应的表现。

参考文献

[1] Cherouvim EP,Zintzaras E,Boki KA,et al. Infliximab therapy for patients with active and refractory spondyloarthropathies at the dose of 3 mg/kg:a 20 month open treatment [J]. J Clin Rheumatol,2004,10(4):162-168.

[2] Davis JC, Van Der Heijde D,Dougados M,et al. Reductionsin health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy[J]. Arthritis Rheum,2005,53(4):494-501.

[3] Ma B, Yang B,Guo H,et al. The association between tumornecrosis factor alpha promoter polymorphisms and ankylosing spondylitis;a meta-analysis[J]. Hum Immunol, 2013,74(10):1357-1362.

[4] Koumakis E,Feydy A,Kahan A,et al. Interleukin 6 blockade in spondyloarthritis[J]. J Rheumatol, 2012, 39(5):1097-1098.

[5] 黄烽,李胜光,刘泽星,等. 甲氨蝶呤治疗早期强直性脊柱炎疗效的初步评价[J]. 中国新药杂志,2001,10(9):689-692.

[6] Clegg DO,Reda DJ,Weisman MH,et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis, a department of veterans affairs cooperative study [J]. Arthritis Rheum,1996,39(12):2004-2012.

[7] 王莉莎,黄烽,张江林,等. 肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎发生结核的(下转第 4064 页)

率低于全肺切除术患者,常为窦性心动过速和房性,室性者较少见,是术后心动过速、右心室超负荷及疼痛有关,还与迷走神经兴奋应激性增高有关<sup>[14-15]</sup>。提示,对肺切除病例,特别是全肺切除病例,术前应正确评价心功能,改善其心功能状态,积极治疗原发病,术中、术后严密观察其血流动力学变化,确保顺利渡过手术期。

综上所述,全肺切除术与肺叶切除术相比,右心功能下降明显,持续时间长,肺癌患者手术治疗中应最大限度地保护正常肺组织,减少手术创伤,改善术后患者生活质量。全肺切除术对肺癌患者右心功能的影响比肺叶切除术明显,为减少患者右心功能损害,提高手术的安全性及成功率,应选择肺叶切除术。

## 参考文献

- [1] 付立萍,张玉芬,张荣泽,等. 肺癌患者姑息治疗中负性情绪对生活质量的影响[J]. 重庆医学,2013,42(10):1734-1736.
- [2] Jackie E, Richard W, Carol T, et al. Considerations in developing and delivering a nonpharmacological intervention for symptom management in lung cancer; the views of patients and informal caregivers[J]. J Pain Sym Manag, 2012,44(16):831-842.
- [3] Cajipe MD, Chu D, Bakaeen FG, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with better perioperative outcomes than open lobectomy in a veteran population[J]. Am J Surg, 2012,204(5):607-612.
- [4] 王涛,李小飞,韩勇,等. 非小细胞肺癌不同肺叶切除术后对患者生活质量影响的研究[J]. 现代生物医学进展, 2012,12(5):885-888.
- [5] 李克剑,郭晓东,李保勤,等. 肺叶切除与全肺切除术对肺癌患者右心功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2014,14(20):3902-3905.
- [6] 陈国强,张爱平,何志健. 肺癌患者肺切除术后右心功能及肺功能的改变[J]. 实用临床医药杂志, 2012,16(15):138-140.
- [7] Cao C, Tian DH, Pataky KA, et al. Systematic review of pleurectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma[J]. Lung Cancer, 2013,81(3):319-327.
- [8] Kozak A, Alchimowicz J, Safranow K, et al. The impact of the sequence of pulmonary vessel ligation during anatomic resection for lung cancer on long-term survival-a prospective randomized trial[J]. Adv Med Sci, 2013,58(1):156-163.
- [9] 刘芳,田永香,王君君. 肺功能检测在肺癌患者手术风险评估中的应用价值[J]. 中国民康医学, 2013,25(22):5-7.
- [10] 陈铭,方文涛,吴卫华,等. 肺切除手术对肺癌患者右心功能的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011,31(3):349-352.
- [11] Rapicetta C, Tenconi S, Voltolini L, et al. Impact of lobectomy for non-small-cell lung cancer on respiratory function in octogenarian patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011,39(4):555-559.
- [12] 刘芳,詹晔斐,尹力,等. 曲美他嗪对肺动脉栓塞所致右心衰竭的保护作用[J]. 现代生物医学进展, 2012,12(28):5463-5466.
- [13] Feng L, Chittenden M, Schirer J, et al. Mechanical properties of porcine femoral cortical bone measured by nanoin-dentation[J]. J Biomechanics, 2012,45(10):1775-1782.
- [14] Bolukbas S, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A, et al. Radical pleurectomy and chemo radiation for malignant pleural mesothelioma; the outcome of incomplete resections[J]. Lung Cancer, 2013,81(2):241-246.
- [15] Rasoulia R, Najafi AR, Chittenden M. Reference point indentation study of age-related changes in porcine femoral cortical bone[J]. J Biomechanics, 2013,46(10):1689-1696.

(收稿日期:2016-02-19 修回日期:2016-04-07)

(上接第 4061 页)

- 风险[J]. 中华风湿病学杂志, 2006,10(10):607-610.
- [8] 王莉莎,黄烽,张江林,等. 肿瘤坏死因子拮抗剂在治疗强直性脊柱炎中的安全性分析[J]. 中国新药杂志, 2007,16(7):556-561.
  - [9] Wang L, Gu Q, Xu Y, et al. Effects of yunke (technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate; (99) Tc-MDP) and/or colloidal chromic phosphate phosphonium-32, alone and in combination, in rats with adjuvant arthritis[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008,35(1):23-28.
  - [10] 穆荣,陈适,栗占国,等.  $^{99m}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐在类风湿关节炎的疗效及其对炎性细胞因子的抑制作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2004,8(1):39-41.
  - [11] 罗卉,左晓霞,谢艳莉,等. 云克对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用及对血清 IL-1 $\beta$  的影响[J]. 医学临床研究, 2006,23(9):1417-1422.
  - [12] 杨南萍,左川,陈永涛,等.  $^{99m}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐的临床新应用[J]. 中华风湿病学杂志, 2003,7(12):752-754.
  - [13] 张萌萌.  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 对骨重建的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,20(6):680-682.
  - [14] 谢艳莉,罗卉,左晓霞,等.  $^{99m}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用及其对滑膜 MMP-3 和 TIMP-1 的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2006,10(7):406-409.

(收稿日期:2016-02-24 修回日期:2016-04-13)