

程结束时,治疗组肝功能 ALT、AST、TB、GGT 相比治疗前差异均有统计学意义,治疗结束后肝功能的持续应答也有明显差异。疗程结束及随访 24 周后,血清 HBeAg 转阴率和 HBV DNA 转阴率治疗组均高于对照组,治疗组治疗 24 周持续应答率为 46.67%,随访 24 周持续应答率为 40.00%,均明显高于对照组。

门冬氨酸鸟氨酸是合成尿素和谷氨酰胺的必须底物,其中鸟氨酸能激活尿素合成过程的关键酶——鸟氨酸氨基甲酰转移酶和氨基甲酰磷酸合成酶,提供反应底物鸟氨酸,通过肝脏鸟氨酸循环加速尿素合成,促进氨的代谢,从而达到对血氨的解毒作用。门冬氨酸作为底物可生成谷氨酸和草酰乙酸,谷氨酸可进一步转化为谷氨酰胺和谷胱甘肽,谷胱甘肽具有抗氧化和解毒功能,草酰乙酸参与肝细胞三羧酸循环,加速肝细胞自我修复和再生过程,促进肝细胞能量生成,故具有降低 ALT,迅速降低体内异常升高的血氨浓度,恢复肝功能,促进胆红素代谢。

国内有报道,门冬氨酸鸟氨酸对慢性乙型肝炎患者的临床表现和肝功能具有良好的改善作用,总有效率达 94.4%,认为门冬氨酸鸟氨酸(瑞甘)是一个比较有效、安全和可靠的治疗慢性肝炎的药物,可以扩大临床应用^[7]。本研究初步资料显示,门冬氨酸鸟氨酸颗粒剂联合干扰素 α -2 β 治疗慢性乙型肝炎能促进肝功能恢复、清除 HBV 标志物和 HBV DNA,疗程结束及随访 24 周仍然获得了较高的持续应答,明显高于对照组,这与以往门冬氨酸鸟氨酸治疗慢性肝炎的临床研究结果相吻合。

综上所述,门冬氨酸鸟氨酸联合干扰素 α -2 β 治疗慢性乙型肝炎疗效确切,在临床上应用有指导意义。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [2] 蒋音, 陈良, 巫善明. 门冬氨酸鸟氨酸的药理作用与临床应用[J]. 世界感染杂志, 2007, 7(5): 415-418.
- [3] 李健. 门冬氨酸-鸟氨酸治疗慢性乙型肝炎 90 例临床疗效观察[J]. 医学信息, 2011, 24(11): 95-96.
- [4] 范庆姿, 舒宇峰. 门冬氨酸鸟氨酸用于慢性乙型肝炎的临床疗效及护理[J]. 海峡医学, 2012, 24(6): 212-213.
- [5] 叶庆庆, 张玉洪. 乙型肝炎血清标志物和 HBV-DNA 定量对比[J]. 重庆医学, 2005, 34(11): 99-100.
- [6] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Longterm outcome after spontaneous HbeAgSeroconversion in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2002, 35(6): 1522-1527.
- [7] 徐国光, 陈良, 巫善明, 等. 门冬氨酸鸟氨酸(瑞甘)治疗慢性乙型肝炎临床初步报告[J]. 世界感染杂志, 2006, 6(1): 64-66.

(收稿日期: 2012-11-08 修回日期: 2013-01-11)

• 临床研究 •

两种方案对治疗高分化骨肉瘤患者的 5 年无瘤生存率分析

柴 丽¹, 董良仓² (1. 河南省通许县人民医院检验科 475400; 2. 江苏省江阴市美兆体检中心 214422)

【摘要】 目的 评价剂量密集型化疗方案与标准剂量方案治疗高分化骨肉瘤患者的 5 年无瘤生存率。**方法** 采用 Cochrane 系统评价的方法, 检索 MEDLINE、Embase 等图书馆临床对照试验数据库等。检索时间截止 2012 年 10 月。对同质研究进行统计学分析。**结果** 共纳入 5 个研究、1 434 例高分化骨肉瘤患者。剂量密集组在 5 年无瘤生存率[RR 1.08, 95%CI(0.96, 1.21)], 与标准剂量组差异无统计学意义; 而术前化疗组织学反应良好, 与不良的 5 年无瘤生存率[RR 1.57, 95%CI(1.36, 1.82)]差异有统计学意义。**结论** 肿瘤对术前化疗的组织学反应是骨肉瘤的一项独立预后因素。在临床应用中应根据具体情况选择合适的剂量, 期待将来有更高质量的随机对照试验提供更可靠的数据

【关键词】 骨肉瘤; 化疗; 剂量密集; 标准剂量

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.09.044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)09-1138-03

骨肉瘤是来源于间叶组织的一种恶性肿瘤, 主要特征是能产生骨样组织的梭形基质细胞, 诊断依据是肉瘤细胞的基质细胞能直接产生骨样组织^[1]。骨肉瘤的发生率约为 0.3/10 万, 是除多发性骨肉瘤以外最常见的骨的原发性恶性肿瘤^[2]。骨肉瘤有 2 个发病高峰, 10~25 岁的青少年和中老年。骨肉瘤的病因目前尚不清楚, 相关研究表明可能与遗传因素、病毒感染、放射损伤有关。20 世纪 70 年代以来, 骨肉瘤的标准治疗方法是截肢, 预后很差, 5 年生存率不到 20%, 主要死因是肺转移^[3-4]。随着治疗技术的发展, 辅助化疗尤其是阿霉素、大剂量甲氨蝶呤、顺铂等药物的应用使骨肉瘤患者的预后得到了很大改善, 大大提高了患者的生存率。多数研究表明, 患者的无瘤生存率能提高到 50%~65%^[5-6]。

多项回顾性研究表明, 骨肉瘤患者的结局与治疗剂量密切相关, 接受剂量密集型化疗方案比标准化疗方案的患者总生存

率和无瘤生存率更高^[7-9]。也有部分学者认为, 目前并没有确切的证据证明剂量密集型方案有其优越性, 化疗导致的肿瘤细胞坏死可能反映了肿瘤细胞对化疗药物的固有敏感性, 而不因剂量提高而改变^[10-11]。

剂量密集型化疗方案在临床上治疗高分化骨肉瘤应用尚少, 为此本文采用 Meta 分析方法对目前已发布的临床研究进行定量评价, 以期能为临床决策提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 截止 2012 年 10 月发表关于治疗高分化骨肉瘤的相关文献。

1.2 方法

1.2.1 文献检索 通过计算机文献检索美国国立医学图书馆因特网检索系统(PubMed)、MEDLINE、临床对照试验资料库(CCTR)和文献追溯的方法, 收集国内外截止 2012 年 10 月公

公开发表的治疗高分化骨肉瘤的临床试验的研究文献。

1.2.2 文献纳入标准 (1)国内外发表的一次文献;(2)实验设计为随机对照实验(RCT)或临床对照研究(CCT);(3)有研究开展或发表年限;(4)样本大小有明确规定;(5)病例诊断标准明确;(6)治疗方法为辅助化学治疗;(7)文献结果为无瘤生存率的比较;(8)资料收集方法科学;(9)资料分析方法正确。

1.2.3 剔除标准 (1)未提供病例及对照来源,非治疗性的临床研究、动物实验和非原始文献、无明确分组人数;(2)病例诊断标准不明确;(3)无对照组;(4)治疗骨肉瘤的其他疗法;(5)资料收集方法不科学;(6)资料分析方法有误或不提供;(7)综述文献;(8)重复文献;(9)回顾性分析(RA)。

1.3 统计学方法 采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。对于连续性资料采用标准化加权均数差(SMD)及其 95%CI 表示,对于二分类资料采用相对危险度(RR)及其 95%CI 表示,如果 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。数据合并之前先对各研究的数据进行异质性检验,如果存在异质性,采用随机效应模型合并数据,否则用固定效应模型。

2 结 果

2.1 5 年无瘤生存率 4 项研究均报道了剂量密集型方案与标准剂量方案治疗高分化骨肉瘤的 5 年无瘤生存率,共 1 420 例患者,其中标准剂量方案组 704 例,剂量密集型方案组 716 例^[11-14]。各研究间无异质性($P = 0.77, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型分析,结果两种化疗方法 5 年无瘤生存率差异无统计学差异[RR 1.08, 95%CI(0.96, 1.21)]。

2.2 组织学反应良好与不良的 5 年生存率 3 项研究均报道了剂量密集型方案与标准剂量方案治疗高分化骨肉瘤的组织学反应良好与不良的 5 年生存率,共 733 例患者,其中标准剂量方案组 368 例,剂量密集型方案组 365 例^[11-13]。各研究间无异质性($P = 0.26, I^2 = 27\%$),故采用固定效应模型分析,结果两种化疗方法患者的组织学反应良好与不良的 5 年生存率差异有统计学意义[RR = 1.57, 95%CI(1.36, 1.82)]。

3 讨 论

对于骨肉瘤的治疗,现在国内外治疗方案众说纷纭,新辅助化疗法使骨肉 5 年生存率由原来的不足 20% 上升至 60%~70%,有些患者甚至可以长期无瘤生存。常见治疗骨肉瘤的化疗药物包括 3 大类:阿霉素、顺铂和大剂量甲氨蝶呤、异环磷酰胺等。药物的不良反应使肿瘤科医生对患者的用药剂量难以把握;小剂量药物化疗效果不显著,大剂量化疗疗效确定,但不良反应的出现让许多医生闻之生畏。化疗药物最严重的不良反应为骨髓抑制,同时也可出现包括泌尿系、消化道等在内的多脏器病变。因此对于选择药物治疗剂量问题也是现在国内外研究的一个热点问题,对于剂量密集型和常规用药之间的药物疗效的差别也是各临床医生急需掌握的一项基本技能。

本篇统计分析经过阅读标题和摘要后选取了 4 篇进行全文阅读,其中 3 个为 RCT,1 个为 CCT。通过系统化疗能改善骨肉瘤患者的预后,提高其生存率,这一点目前已经得到普遍认可^[14]。但目前来说,化疗药物的最大剂量尚未确定。

本文分析两种剂量方案治疗骨肉瘤患者的 5 年无瘤生存率、术前化疗组织学良好与不良的 5 年生存率和保肢率等疗效指标。通过统计学分析,两组数据无异质性,故采用固定效应模型分析。在分析 5 年无瘤生存率时结果显示,对于剂量密集组和标准剂量组,RR 值接近 1,RR = 1.08, 95%CI(0.96, 1.21),差异无统计学意义($P > 0.05$)。这反映了加大化疗药物累积剂量并未提高患者的 5 年无瘤生存率。但是对组织学反应良好与不良的 5 年生存率组,RR 值明显大于 1,RR =

1.57, 95%CI(1.36, 1.82),差异有统计学意义($P < 0.05$)。这反映肿瘤对术前化疗组织学反应与患者的 5 年无瘤生存率有相关性,组织学反应良好者 5 年无瘤生存率较高。

剂量密集型化疗方案能降低骨肉瘤患者的局部复发率,延长术前组织反应良好者的 5 年生存率。但尚未观察到对其他预后指标的显著疗效,如 5 年无瘤生存率、5 年总生存率、保肢率等。在临床应用中应根据具体情况选择合适的剂量。若能取得相似的疗效,应尽量选择标准剂量方案,避免增加化疗药物的毒副作用和增加死亡的风险。

参考文献

- [1] 徐万鹏,冯传汉. 骨科肿瘤学[M]. 北京:人民军医出版社,2001:179.
- [2] 郭卫,杨毅. 骨肉瘤的诊断治疗进展[J]. 继续医学教育, 2006,20(12):27-31.
- [3] Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases[J]. J Bone Joint Surg Am, 1967,49(1): 101-110.
- [4] Enneking WF. An abbreviated history of orthopaedic oncology in North America[J]. Clin Orthop Relat Res, 2000 (374):115-124.
- [5] Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al. Pediatric osteosarcoma; therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience[J]. J Clin Oncol, 1990, 8(12):1988-1997.
- [6] Bacci G, Avella M, Capanna R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of osteosarcoma of the extremities; preliminary results in 131 cases treated preoperatively with methotrexate and cisdiamminoplatinum[J]. Ital J Orthop Traumatol, 1988,14(1):23-39.
- [7] Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Influence of adriamycin dose in the outcome of patients with osteosarcoma treated with multidrug neoadjuvant chemotherapy; results of two sequential studies[J]. J Chemother, 1993,5(4):237-246.
- [8] Delepine N, Delepine G, Bacci G, et al. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. Analysis of the literature [J]. Cancer, 1996,78(10):2127-2135.
- [9] Bacci G, Ferrari S, Picci P, et al. Methotrexate serum concentration and histological response to multiagent primary chemotherapy for osteosarcoma of the limbs[J]. J Chemother, 1996,8(6):472-478.
- [10] Bacci G, Gherlinzoni F, Picci P, et al. Adriamycin-methotrexate high dose versus adriamycin-methotrexate moderate dose as adjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities; a randomized study[J]. Eur J Cancer Clin Oncol, 1986,22(11):1337-1345.
- [11] Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma; results of the Memorial Sloan-Kettering(T12) protocol[J]. J Clin Oncol, 1998,16(7):2452-2458.
- [12] Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy; a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup

[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(2): 112-128.

[13] Souhami L, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operative osteosarcoma: a study of the European osteosarcoma intergroup[J]. Lancet, 1997, 350(9082): 911-917.

[14] Damron TA, Pritchard DJ. Current combined treatment of high-grade osteosarcomas[J]. Oncology, 1995, 9(4): 327-343.

(收稿日期: 2012-11-06)

• 临床研究 •

轮状病毒性腹泻患儿几种项目检测结果的变化

袁舟亮, 吴 萍(安徽医科大学附属安庆医院, 安徽 安庆 246003)

【摘要】 目的 探讨轮状病毒性腹泻患儿血液中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)检测的临床意义。**方法** 比较 40 例轮状病毒性腹泻患儿血液中 AST、CK、CK-MB、LDH、HBDH、hs-CRP、PCT 的检测均值与各自参考范围上限的差异。**结果** AST、CK、CK-MB、LDH、HBDH、PCT 均值均显著高于各自的参考范围上限, 差异有统计学意义($P < 0.05$), hs-CRP 变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 轮状病毒性腹泻患儿可能合并有心肌损伤, 急性期反应物质 PCT 升高比 hs-CRP 明显。

【关键词】 轮状病毒性腹泻; 心肌酶谱; 超敏 C 反应蛋白; 降钙素原

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.09.045 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)09-1140-02

轮状病毒是秋冬季引起婴幼儿腹泻的主要病原体之一, 感染途径主要为粪-口途径, 引起广泛流行的主要是 A 组轮状病毒^[1]。6 个月至 2 岁的婴幼儿最易感染轮状病毒, 潜伏期一般 3 d 左右, 临床表现为急性胃肠炎, 呈渗透性腹泻, 病程一般为 7 d, 发热持续 3 d, 呕吐 2~3 d, 腹泻 5 d, 常并发脱水、酸中毒及电解质紊乱, 亦可累及多个脏器, 严重者可因处理不恰当而危及患儿生命^[2]。在发展中国家, 每年有 87 万 1~4 岁婴幼儿死于轮状病毒肠炎^[3]。本文就 40 例轮状病毒性腹泻患儿血液中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)的实验室检测结果进行分析, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 9~10 月就诊于本院粪便 A 组轮状病毒抗原检测阳性, 40 例确诊为轮状病毒性腹泻的住院患儿, 男 28 例, 女 12 例, 年龄均小于 6 岁。

1.2 仪器与试剂 E170 电化学发光免疫全自动分析仪和 P800 生化全自动分析仪及其原配套试剂、质控物购自 Roche 公司。

1.3 方法

1.3.1 检测系统准备 分析系统由厂家校准后, 每天用配套质控物做质控, 检测系统在控状态下检测实验标本, 记录数据。

1.3.2 标本收集与检测 患儿血标本为临床医生诊断明确并收治住院后首次抽取的血标本, 1 h 内测定完毕, 记录抽取样本检测的 AST、CK、CK-MB、LDH、HBDH、hs-CRP、PCT 数值。AST、CK、CK-MB、LDH、HBDH、hs-CRP、PCT 的正常参考范围分别为 15~37 U/L、38~174 U/L、0~24 U/L、109~245 U/L、72~182 U/L、0.00~3.00 mg/L、0.000~0.046 ng/L。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各项目检测结果数值均数与其参考范围上限的比较采用单样本资料的 t 检验。

2 结果

各项目检测结果数值均数与其参考范围上限的比较结果

见表 1。经单样本资料的 t 检验, AST、CK、CK-MB、LDH、HBDH、PCT 的检测结果均数均高于其参考范围上限, 差异有统计学意义($P < 0.05$); hs-CRP 的检测结果均数与其参考范围上限比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 6 项测定结果($\bar{x} \pm s, n=40$)

项目	测定结果	参考范围上限	P
AST(U/L)	54 $\pm$ 31	37	<0.05
CK(U/L)	104 $\pm$ 63	174	<0.05
CK-MB(U/L)	60 $\pm$ 31	24	<0.05
LDH(U/L)	346 $\pm$ 125	245	<0.05
HBDH(U/L)	280 $\pm$ 101	182	<0.05
hs-CRP(mg/L)	1.94 $\pm$ 1.81	3.00	>0.05
PCT(ng/L)	0.066 $\pm$ 0.038	0.046	<0.05

3 讨论

轮状病毒肠炎为一自限性疾病, 婴幼儿粪便轮状病毒抗原检测是诊断轮状病毒性腹泻较敏感的方法, 对临床诊断该病可提供有价值的依据, 粪便轮状病毒抗原检测阳性表明轮状病毒感染。近年的研究发现, 轮状病毒肠炎除了引起肠道内感染、腹泻、脱水、电解质紊乱等, 尚可引起多系统损害, 如心肌炎、肺炎、肝炎或急性胰腺炎等。本文对 40 例粪便 A 组轮状病毒抗原检测阳性的腹泻住院患儿的心肌酶谱进行分析发现, AST、CK、CK-MB、LDH、HBDH、PCT 6 项指标均高于参考范围上限, 说明轮状病毒性腹泻患儿有潜在心肌损害^[4]。

CRP 是一种能与肺炎球菌 C 多糖体反应形成复合物的急性时相反应蛋白, 机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时由肝细胞合成。CRP 作为疾病急性期的一项衡量指标, 不受性别、年龄、贫血、高球蛋白血症、妊娠等因素的影响, 因而优于其他急性期的反应物质^[5]。hs-CRP 并不是一种新的 CRP, 其实是根据测定方法更敏感而命名。PCT 是降钙素的前体, 由 116 种氨基酸组成的糖蛋白, 健康人血清中含量极低, 在除甲状腺创伤或肿瘤外, 系统炎症反应综合征、败血症、急性肺炎、急性胰腺炎、活动性肝炎、创伤等患者血清中显著升高^[6-8]。轮状病毒主要侵犯小肠绒毛上皮细胞, 使上皮细胞脱落, 肠黏膜出现炎症损伤, 机体就会有应激反应, 使机体血液中