

- [21] Sun T, Cheng Y T, Yan L X, et al. LncRNA MALAT1 knockdown alleviates myocardial apoptosis in rats with myocardial ischemia-reperfusion through activating PI3K/AKT signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (23): 10523-10531.
- [22] Su Q, Liu Yang, Lv X W, et al. LncRNA TUG1 mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-132-3p/HDAC3 axis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 318 (2): H332-H344.
- [23] Wu J, Zhang H L, Zheng Y, et al. The long noncoding RNA MALAT1 induces tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells via miR155/dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin/IL10 axis [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1847.
- [24] Gu G X, Huang Y J, Wu C L, et al. Differential expression of long noncoding RNAs during cardiac allograft rejection [J]. Transplantation, 2017, 101 (1): 83-91.

• 综述与讲座 •

血清 NTx 和 ICTP 在恶性肿瘤骨转移中的临床意义

福建卫生职业技术学院 (福州 350101) 叶彦任 飞¹ 综述 黄慧恒 审校

【关键词】I 型胶原吡啶交联氨基末端肽; 血清 I 型胶原吡啶交联羧基末端肽; 恶性肿瘤; 骨转移

【中图分类号】R441; R445 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)02-0153-03

骨骼是最常见的恶性肿瘤转移靶器官, 恶性肿瘤如肺癌、前列腺癌、乳腺癌等常常发生骨转移^[1-4], 近 70% 的肺癌或前列腺癌发展到晚期都会发生骨转移^[5]。恶性肿瘤的骨转移是导致患者死亡的重要因素之一, 一般是不可治愈的过程。骨代谢标志物是来源于骨基质或骨细胞的反映骨代谢情况的生物标志物^[6]。目前临床上对恶性肿瘤骨转移的疗效还相差甚远, 研究其转移的机制是当代医学的重要课题。血清 I 型胶原吡啶交联氨基末端肽 (N-telopeptide of type I collagen, NTx) 和血清 I 型胶原吡啶交联羧基末端肽 (cross-linked telopeptide of type I collagen, ICTP) 作为骨代谢生化指标, 临床上已应用于对恶性肿瘤患者骨转移的诊断。现对 NTx 和 ICTP 在恶性肿瘤骨转移中的临床意义作一综述。

1 恶性肿瘤骨转移的机制

恶性肿瘤骨转移的最常见类型为溶骨性骨转移, 主要表现为骨组织的溶解破坏和吸收。恶性肿瘤骨转移的发生过程包括癌细胞的脱落与外侵; 恶性肿瘤癌细胞的趋化与迁移; 肿瘤细胞的黏附; 溶骨性骨破坏过程^[7]。

在恶性肿瘤细胞脱离原发肿瘤过程中基质金属蛋白酶溶解细胞外基质是诱发肿瘤转移的一个重要过程。恶性肿瘤细胞破坏细胞外基质后进入机体的循环系统是肿瘤骨转移的第一步, 也是很关键的一步。肿瘤因子的转移具有嗜器官性, 即其转移是有选择性的而非随机性的。在恶性肿瘤转移的好发部位, 组织会分泌一种趋化因子诱导肿瘤的趋化与转移。恶性肿瘤转移之后会黏附到一定的部位, 如肺癌骨转移常发生在肋骨、骨盆、骨末端等部位。由于这些部位的血流缓慢, 供血丰富, 其骨小梁与毛细血管窦相连比较紧密, 因此肿瘤细胞易于黏附。

2 恶性肿瘤骨转移诊断的研究进展

恶性肿瘤骨转移主要采用影像学的方法进行检测, 如

MRI、CT、放射性核素发射型计算机断层扫描 (ECT) 等, 但是由于其价格昂贵并且检查时患者多已经处于中晚期, 因此实用性和可靠性受到一定程度的限制。尽早发现恶性肿瘤的骨转移将对临床治疗发挥至关重要的作用。骨代谢标记物检查因其操作简便、实用, 在肿瘤骨转移研究中受到广泛关注^[8]。越来越多的研究显示骨代谢相关的生化指标可成为肿瘤骨转移潜在的预测、诊断和预后因素。骨转换标志物在肿瘤学中的应用包括监测恶性疾病骨转移患者的抗癌治疗 (治疗性监测), 预测首次诊断可能治愈的早期恶性肿瘤患者的骨复发风险 (预后性应用), 对已知恶性肿瘤患者在显微镜下进行恶性骨病的早期诊断, 开展早期骨靶向治疗, 避免骨块相关事件 (诊断使用)^[9]。骨代谢生化指标按其所属过程可分为骨形成指标和骨吸收指标。目前溶骨性骨代谢指标 NTx 和 ICTP 是骨代谢生化指标中最有应用前景的两个。当骨组织中存在肿瘤细胞时, 成骨细胞和破骨细胞活性也会随着局部微环境的改变发生成骨性改变和溶骨性改变^[10], 最终则会造成相关骨代谢产物水平上升。研究发现, 肺癌骨转移患者血清和尿液中 NTx 水平较无肺癌骨转移组上升明显^[11]。

2.1 NTx 与前列腺癌骨转移的诊断: 发生在老年男性生殖系统方面的疾病中, 前列腺癌是最为常见的恶性肿瘤。前列腺癌的发病率在所有男性恶性肿瘤中位居全球第 2 位^[12]。骨转移是前列腺癌的重要并发症之一, 近年来其发病率有逐年升高的趋势。晚期肿瘤导致的骨髓瘤骨病 (MBD), 伴有顽固性骨痛、病理性骨折等疾病风险, 严重影响生活质量^[13]。因此, 提前预测有无骨转移对疾病的分期、诊断及确定治疗方案具有重要的意义。骨细胞分泌的骨基质主要为 I 型胶原, 分子之间主要通过赖氨酸残基交联成稳定的胶原纤维, 其中 NTx 是骨质溶解后在尿液中的最终产物。NTx

是反映骨胶原降解速率的重要分子指标,对区分有无骨转移具有重要的参考价值。研究显示,利用 ELISA 方法测定 77 例前列腺癌患者尿 NTx 水平发现,骨转移患者尿液中 NTx 的水平明显高于无骨转移组的 NTx 浓度^[14]。陈昊等^[15]分析血清骨性标记物 NTx 表达在不同程度前列腺癌骨转移中的差异,结果表明,血清骨性标记物 NTx 对前列腺癌骨转移的进展程度有一定的诊断价值,其可作为评价骨转移病变范围的指标。张作艳等^[16]报道恶性实体瘤骨转移组尿 I 型胶原交联氨基末端肽(urinary nitrogen-terminal cross-linked telopeptides, uNTx)水平高于参考值,骨代谢标记物可早于影像学发现骨转移。前列腺癌骨转移患者尿液的 NTx 浓度与非骨转移患者之间差异有统计学意义。因此,血清中 NTx 在前列腺癌骨转移的诊断中具有重要的预测意义^[17]。

2.2 NTx 在肺癌骨转移中的临床研究:转移性的骨肿瘤原发病灶多见于肺,比例达到 26%,并常常出现相关的不良事件,会加重患者的痛苦,影响患者的生活质量。因此,有无骨转移的预判将对患者采取合理有效的治疗措施和提高预后发挥重要的临床作用^[18-19]。高志棣等^[20]通过检测分析肺癌骨转移瘤患者尿液中的 NTx 水平发现,肺癌骨转移组患者的 uNTx 水平较其他两组显著升高,在治疗前后其 uNTx 水平的差异也有统计学意义。uNTx 水平与肺癌骨转移的发生呈现正相关,而且 uNTx 敏感度高于尿脱氧吡啶酚及血清 AKP 活性和 Ca^{2+} 浓度。NTx 对肺癌患者诊断骨转移和评估预后具有较高的临床价值^[21-22]。Huang 等^[23]针对很多研究中探讨骨转换标志物(BTMs)在肺癌骨转移(BM)诊断中存在的矛盾,采用荟萃分析结果表明,血清中总碱性磷酸酶(total alkaline phosphatase, TALP)、骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)、ICTP 和 NTx 的测定可能有助于肺癌中骨转移的检测。张世强等^[24]研究发现 NTx、ICTP 诊断骨转移的灵敏度和特异度分别为 90.16% 和 84.44%、70.49% 和 91.11%;多发骨转移组患者血清 NTx、ICTP 水平明显高于单发骨转移组;骨转移组患者血清 NTx、ICTP 水平与疼痛程度呈正相关;血清 NTx、ICTP 及 BALP 水平在不同性别、病理类型、转移部位的患者中差异并无统计学意义。吴琼等^[25]采用酶联免疫吸附试验法检测 NTx、碱性磷酸酶(ALP)及体力状态评分(KPS)水平,应用 ROC 曲线判断 NTx、ALP 及 KPS 对于肺癌骨转移的诊断价值,并确定最佳分界值(cutoff 值)。研究表明 126 例中骨转移的发生率为 34.1%;血清 NTx 和 ALP 水平以及 KPS 均为肺癌骨转移相关的独立诊断因子,将 NTx、ALP 和 KPS 评分 3 个指标联合应用能显著提高其诊断效力^[25]。

因此,通过对发生肺癌骨转移患者 NTx 水平的检测,深入研究肺癌骨转移患者症状及转移病灶与血清和尿液中多种指标的变化关系,做到肺癌早期骨转移相关指标的精准预测,对肺癌骨转移的诊断和治疗具有重要的临床意义。

2.3 ICTP 与恶性肿瘤骨转移:ICTP 作为恶性肿瘤骨转移的重要标志物,在检测具有溶骨性变化的恶性肿瘤转移中具有诸多优越性。比如,ICTP 对前列腺癌、乳腺癌、肺癌骨转移的检测意义中,以肺癌的特异性最高、敏感性最强。另外,临床乳腺癌中 ICTP 的值随着骨转移的发生而增高,可

以确定 ICTP 为骨转移特异性的临床标记物。以完整的免疫源性肽链形式进入人体血液的 ICTP,既不会分解,也不会受到食物摄入的影响。因此,研究认为 ICTP 是各种类型肿瘤鉴别有无骨转移的最好指标^[26]。同时,ICTP 不受月经状态的影响,与骨转移程度的相关性最好。NTx 和 ICTP 在肿瘤骨转移中均明显升高,具有很好的临床诊断价值。Xin 等^[6]将 90 例经预处理的 IV 期肺癌患者分为两组检测,结果表明,骨转移患者中 ICTP 明显高于健康对照组和未发生骨转移患者。

目前临床上对恶性肿瘤骨转移的筛查方法主要有全身骨闪烁扫描法。但是该方法具有一定的局限性,如价格相对较高,且患者受辐射影响,不能多次进行检查。而 ICTP 可以较准确地反映骨转移的状况,并且可以多次进行测定,实时监控恶性肿瘤的骨转移状况,具有较好的临床应用价值与意义。另外,ICTP 由于其方便、无创、成本较低的优点,便于肺癌骨转移的临床治疗及患者的随访复查,可作为骨转移疗效评价的一种重要方法。

3 问题与展望

随着我国老龄化人口的急剧增加以及癌症发生人群年轻化的趋势不断上升,恶性肿瘤骨转移的标志物组合可作为筛选癌症骨转移的重要工具。NTx 是一种能够早期发现骨转移或潜在骨转移倾向的分子,在鉴别骨转移瘤和检测病情程度中具有重要的意义,而且 NTx 也是敏感性和特异性均较高的肺癌骨转移标志物。在脊柱、肋骨等出现孤立性溶骨性疾病损伤时,NTx 升高可以作为一个重要的参考依据。ICTP 也是恶性肿瘤骨转移的重要标志物,在检测恶性肿瘤骨转移中具有无可替代的优越性,具有广泛的应用前景。然而,临床上也有一些 ICTP 增高并非一定与骨转移相关,如甲状腺功能亢进患者就表现为 ICTP 增高而非发生骨转移。尿液中 NTx 和血清 ICTP 联合检测对乳腺癌骨转移患者的早期诊断和疗效评价以及对控制骨转移发生的不利条件具有重要意义^[26]。

参考文献

- [1] 陈旭,胡乐,楼龙泉,等.乳腺癌患者早期骨转移的危险因素分析[J].中华乳腺病杂志,2020,14(2):98-103.
- [2] 滕小艳,魏丽荣,夏前林,等.肺癌骨转移分子机制及相关分子标志物临床意义的研究进展[J].国际骨科学杂志,2020,41(3):138-142.
- [3] 王磊,孙俊英.血清 NTx 和 ICTP 检测在乳腺癌骨转移中的临床意义[J].陕西医学杂志,2014,43(2):208-211.
- [4] Lang J L, Zhao Q, He Y D, et al. Bone turnover markers and novel biomarkers in lung cancer bone metastases[J]. Biomarkers, 2018, 23(4): 1-33.
- [5] 刘康其,周海中.放射性药物联合双膦酸盐类药物抗肿瘤骨转移研究现状[J].国际放射医学核医学杂志,2019,43(2):166-170.
- [6] Xin Y, Han B H, Wu J, et al. Diagnostic value of bone metabolic markers ICTP and BAP in lung cancer patients with bone metastases[J]. Chin J Lung Cancer, 2010, 13(10): 947-53.
- [7] 张辉,张阳.恶性肿瘤骨转移性疾病治疗的进展[J].中国医疗前沿,2010,5(5):14,16.

- [8] Jung K, Lein M. Bone turnover markers in serum and urine as diagnostic, prognostic and monitoring biomarkers of bone metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 18 (46): 425-438.
- [9] Joerger M, Huober J. Diagnostic and prognostic use of bone turnover markers [J]. *Cancer Res*, 2012, 192: 197-223.
- [10] Ottewell P D. Castration-induced bone loss triggers growth of disseminated prostate cancer cells in bone [J]. *Endocr-Relat Cancer*, 2014, 21 (5): 769-781.
- [11] Tamiya M, Suzuki H, Kobayashi M, et al. Usefulness of the serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen as a marker of bone metastasis from lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2015, 29 (1): 215-218.
- [12] 李森沅, 袁润强, 陈业辉. 前列腺癌并骨转移的治疗新进展 [J]. *中华腔镜泌尿外科杂志*, 2018, 12 (2): 73-75.
- [13] 杨峻峰, 王剑松. 前列腺癌骨转移治疗的新进展 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2012, 4 (2): 121-124.
- [14] 赵瑞, 李鸣. I 型胶原交联氨基末端肽在前列腺癌骨转移诊断中的意义 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2010, 2 (5): 234-236.
- [15] 陈昊, 何屹, 候岩松, 等. 血清骨性标记物 NTx 和 BALP 与前列腺癌骨转移的关系及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21 (12): 1111-1113.
- [16] 张作艳, 关泉林, 赵达. 骨代谢标记物在实体瘤骨转移诊断中的临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28 (5): 486-488.
- [17] 邓立春, 姜藻, 沈伟生, 等. 血清 NTx、BSP 和 PSA 检测在前列腺癌骨转移诊断中的意义 [J]. *现代医学*, 2013, 41 (8): 546-549.
- [18] Kong P, Yan J, Liu D, et al. Skeletal-related events and overall survival of patients with bone metastasis from non small cell lung cancer-a retrospective analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (51): e9327.
- [19] Wang H, Zhang Y, Zhu H, et al. Risk factors for bone metastasis in completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2017, 13 (8): 695-704.
- [20] 高志棣, 考军, 周文丽, 等. UNTX 水平检测在监测肺癌骨转移中的价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2007, 22 (2): 167-170.
- [21] 乔丹, 王智煜, 文孝婷, 等. 血清-NTx 对肺癌、乳腺癌患者诊断骨转移及预后评价价值的 Meta 分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015 (3): 212-216.
- [22] Liu B, Zhao Y, Yuan J, et al. Elevated n-telopeptide as a potential diagnostic marker for bone metastasis in lung cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0187860.
- [23] Huang J D, Gu T J, Ying J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22 (6): 1015-1025.
- [24] 张世强, 陈冬波, 王保庆, 等. 肺癌患者血清 NTx、ICTP 和 BAP 水平与骨转移的相关性研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16 (6): 534-537.
- [25] 吴琼, 马海洋, 张明明, 等. 多因素联合对于肺癌骨转移的诊断价值 [J]. *中国医学导报*, 2018, 15 (16): 55-58.
- [26] Wu C J, Ma L X, Liu J J, et al. Clinical significance of combined detection of urine NTX and serum ICTP for breast cancer patients with bone metastases [J]. *Chin J Oncol*, 2016, 38 (9): 693-697.

• 综述与讲座 •

阿片类药物依赖患者围手术期疼痛的管理

上海市监狱总医院 (上海 201318) 崔啟春 综述 陈 强 审校

【关键词】阿片类药物; 围手术期; 疼痛管理

【中图分类号】R614; R971⁺.2 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)02-0155-03

在过去的 20 年里, 随着处方和非法阿片类药物滥用的大量增加, 药物成瘾和依赖患者的数量剧增, 成瘾和阿片类药物相关死亡的比率令人震惊, 对于麻醉医师来说, 临床工作中遇到长期接触阿片类药物的患者, 无论其接触目的是治疗性的还是娱乐性的, 对此类患者的围手术期疼痛管理都极具挑战^[1]。本文围绕近年来国内外阿片类药物依赖患者现状、术前评估、术中管理、术后镇痛等关键性问题作简要综述。

1 阿片类药物依赖患者现状

在大多数发达国家, 长期服用阿片类药物的患者人数在过去十年中迅速增长。在美国, 每天有超过 90 人死于阿片类药物过量, 处方阿片类药物的销量在过去 15 年翻了两番, 导致五分之一的慢性非癌性疼痛患者接受阿片类药物治疗^[2]。《2017 年世界毒品问题报告》指出: 全球 2 950 万人

存在吸毒成瘾问题。毒品成瘾会引发家庭矛盾、暴力犯罪和艾滋病传播等一系列社会危害事件。中国禁毒网《中国禁毒报告》2017 年的数据显示, 截至 2016 年底, 全国累计登记吸毒人员 250.5 万名, 吸毒患者其肝、肾、心脏功能常有明显损害^[3]。目前常见的滥用阿片类药物包括吗啡、海洛因、美沙酮、芬太尼、哌替啶、羟考酮和可待因。过量服用阿片类药物会出现心动过缓、瞳孔狭窄、严重呼吸抑制和体温过低等症。患者接受阿片类药物治疗一段时间后, 体内内源性阿片类药物的产生减少, 导致不服用外源性阿片类药物时产生药物依赖和戒断症状, 这种状态的特征是中枢神经系统的高反应性状态, 它包括像流感一样伴有打哈欠、起鸡皮疙瘩、焦虑、流涕、心动过速、高血压、抽筋、腹泻的症状, 如引发心肌缺血、脑卒中、肺栓塞等则会导致严重的后果, 甚至死亡^[4]。