

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.033

地舒单抗联合免疫检查点抑制剂治疗实体瘤骨转移临床疗效及安全性*

周 艳¹ 邵丽丽¹ 王晓丽¹ 顾潍炜² 季从飞^{1Δ}

(1 南通大学附属肿瘤医院肿瘤内科 江苏 南通 226000; 2 南通大学附属医院介入科 江苏 南通 226000)

摘要 目的:探究地舒单抗联合免疫检查点抑制剂治疗实体瘤骨转移临床疗效及安全性。**方法:**选择 2020 年 7 月~2022 年 11 月南通市肿瘤医院收治的 60 例实体瘤骨转移患者为本次研究对象,分为两组:观察组,n=18,对照组,n=42。对照组开展伊班膦酸+替雷利珠单抗治疗,观察组开展替雷利珠单抗+地舒单抗治疗。比较治疗效果、骨密度水平、骨相关事件、相关指标及安全性。**结果:**观察组治疗控制率为 82.86%,对照组治疗控制率为 54.76%,观察组更高($P<0.05$);治疗前,观察组及对照组的右足 SOS 变化比较无差异($P>0.05$),治疗后,与治疗前相比,观察组及对照组均升高,且观察组更高($P<0.05$);观察组骨相关事件发生率为 22.22%,对照组为 50.00%,观察组发生率更低($P<0.05$);治疗前,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、焦虑及抑郁自评表(SAS)、(SDS)、日常生活能力评价表(ADL)评分,观察组及对照组比较无差异($P>0.05$),治疗后,与治疗前比较,观察组及对照组各指标水平均降低,且观察组更低($P<0.05$);观察组不良反应率为 44.44%,对照组不良反应率为 52.38%,观察组及对照组比较($P>0.05$)。**结论:**地舒单抗联合免疫检查点抑制剂治疗可有效提升实体瘤骨转移的治疗效果,提升骨密度,降低骨不良事件风险,改善患者心理及生理指标,促进日常生活能力的有效提升,且安全性较高。

关键词:地舒单抗;免疫检查点抑制剂;实体瘤;骨转移;安全性

中图分类号:R730.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)13-2563-05

Clinical Efficacy and Safety of Denosumab Combined with Immune Checkpoint Inhibitor in the Treatment of Solid Tumor with Bone Metastases*

ZHOU Yan¹, SHAO Li-li¹, WANG Xiao-li¹, GU Wei-wei², JI Cong-fei^{1Δ}

(1 Department of Oncology, Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226000, China;

2 Department of Intervention, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical efficacy and safety of denosumab combined with immune checkpoint inhibitor in the treatment of solid tumor with bone metastases. **Methods:** 60 patients with solid tumor bone metastases, admitted to Nantong Cancer Hospital from July 2020 to November 2022, were selected for the study and divided into two groups: observation group, n=18, and control group, n=42. The control group was treated with irbandronate plus tirelizumab, and the observation group was treated with tirelizumab plus dixelumab. Control group to carry out the Ibandronic acid + for Tislelizumab resistance to treatment, observation group to carry out for Tislelizumab + denosumab of resisting treatment. Comparison of treatment effect, the level of bone mineral density, bone related events, related indicators and safety. **Results:** The treatment control rate of the observation group was 82.86%, which was higher than 54.76% of the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no difference between the observation group and the control group in the change of right foot SOS ($P>0.05$). After treatment, compared with before treatment, both the observation group and the control group were increased, and the observation group was higher ($P<0.05$). The incidence of bone-related events was 22.22% in the observation group and 50.00% in the control group, with a lower incidence in the observation group ($P<0.05$). Before treatment, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), self-assessment of Anxiety and Depression (SAS), (SDS), and Assessment of Ability of Daily Living (ADL) scores were compared between the observation group and the control group ($P>0.05$). After treatment, compared with before treatment, the levels of all indexes in the observation group and the control group were decreased, and the observation group was lower ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 44.44% in the observation group and 52.38% in the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** Denosumab combined with immune checkpoint inhibitors can effectively improve the treatment effect of solid tumor bone metastases, improve bone mineral density, reduce the risk of bone adverse events, improve the psychological and physiological indicators of patients, and promote the effective improvement of daily living ability, with high safety.

Key words: Denosumab; Immune checkpoint inhibitors; Solid tumor; Bone metastasis; Security

Chinese Library Classification(CLC): R730.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2563-05

* 基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020067)

作者简介:周艳(1987-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:肺癌的诊治,E-mail:jiangs_zhouy311@163.com

Δ 通讯作者:季从飞(1985-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:消化道肿瘤的诊治,E-mail:jiangs_zhouy311@163.com

(收稿日期:2023-01-05 接受日期:2023-01-26)

前言

骨转移早期症状不明确,随及进入进展期,患者会呈现出反射性骨痛,严重时可引发病理性骨折、高钙血症及脊髓压迫等骨相关事件,对患者的心理、睡眠及生活能力均造成影响^[1,2]。据国内外肿瘤学会相关研究指出,针对实体瘤骨转移患者,在完成抗肿瘤药物治疗的基础上,需以缓解骨转移患者临床症状、预防骨相关事件为主要干预方向,因此可考虑予以靶向药物干预,降低骨相关事件,提升患者生存质量^[3,4]。免疫检查点抑制剂较传统的细胞毒性药物而言,治疗机制存在一定差异性,主要是通过对肿瘤细胞上表达的负性因子或免疫细胞的阻断作用,完成自身免疫能力的提升,杀死癌细胞,还可延缓癌症,使其成为“慢性疾病”,基于此,临床多通过其单项治疗或联合治疗作为恶性肿瘤的一二线治疗方式^[5,6]。现阶段,伊班膦酸、地舒单抗是临床治疗骨转移的主要靶向药物,伊班膦酸为双磷酸盐第三代,相比于一二代而言,其在抑制骨破坏,治疗骨转移的基础上,可对骨肿瘤负荷予以降低^[7,8];地舒单抗可针对破骨细胞受体的激活产生阻碍作用,阻碍 RANK 受体与 RANKL 结合,从而抑制破骨细胞产生、活化及存活^[9]。现阶段,临床针对伊班膦酸和地舒单抗的应用,多停留在研究二者对前列腺癌及乳腺癌的改善效果,而对于呼吸道及消化道等恶性肿瘤骨转移的改善效果仍未现详细报道。鉴于此,本研究拟讨论地舒单抗联合免疫检查点抑制剂治疗实体瘤骨转移临床疗效及安全性,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 7 月~2022 年 11 月南通市肿瘤医院收治的 60 例实体瘤骨转移患者为本次研究对象,分为两组:观察组, $n=18$, 对照组, $n=42$ 。

纳入标准:(1)符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[10]中相关诊断标准;(2)经全身骨扫描或 CT 扫描诊断为骨转移;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)预计生存时长 ≥ 3 个月;(5)近期未开展相关研究药物治疗;

排除标准:(1)合并肝肾功能障碍;(2)全身骨骼退行性改变;(3)认知及精神障碍;(4)药物禁忌症。

观察组男、女患者分别为 8 例、10 例;年龄 31~60 岁,平均 (49.66 ± 3.52) 岁;消化道肿瘤、呼吸道肿瘤分别为 7 例、11 例;转移部位:肋骨、胸骨、椎骨及其他分别为 9 例、1 例、4 例、4 例;骨转移 CT 表现:溶骨性、成骨性、无改变、混合性分别为 10 例、6 例、1 例、1 例;对照组男、女患者分别为 25 例、17 例;年龄 34~61 岁,平均 (50.14 ± 3.21) 岁;消化道肿瘤、呼吸道肿瘤分别为 24 例、18 例;转移部位:肋骨、胸骨、椎骨及其他分别为 16 例、5 例、10 例、11 例;骨转移 CT 表现:溶骨性、成骨性、无改变、混合性分别为 21 例、15 例、2 例、4 例。组间基线资料比较 ($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组开展伊班膦酸+替雷利珠单抗治疗,以 4 mg/次的剂量开展伊班膦酸(生产厂家:四川美大康佳乐药业,国药准字:H20133076,规格 1 mg/支)静脉滴注治疗,每 28 d 一次,在

此基础上,以 200 mg/次的剂量开展替雷利珠单抗(生产厂家:勃林格殷格翰生物药业(中国)有限公司,国药准字 S20190045,规格:100 mg/瓶)静脉滴注治疗,每 21 d 一次,患者均维持 3 个月治疗。

观察组开展替雷利珠单抗+地舒单抗治疗,替雷利珠单抗治疗同对照组,在此基础上,以 120 mg/次的剂量开展地舒单抗注射液(生产厂家:Amgen Manufacturing Limited(AML),注册证号:注册证号 20190025,规格:120 mg/瓶)皮下注射治疗,每 28 d 一次,患者均维持 3 个月治疗。

1.3 观察指标

(1)治疗效果:依据 WHO 实体瘤近期疗效判定中,实体瘤骨转移疗效标准^[11]予以评估,病灶钙化或者消失,且维持时间 ≥ 4 周为完全缓解;病灶最大直径及横径之积,较原病灶降低率 $\geq 50\%$,且维持时间 ≥ 4 周为部分缓解;未见新发病灶,且病灶最大直径及横径之积,较原病灶增加 $<25\%$ 或缩小 $<50\%$ 为稳定;出现新发病灶或病灶最大直径及横径之积,较原病灶增加 $>25\%$ 为进展,疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/例数 $\times 100\%$;

(2)骨密度水平:于两组患者治疗前后,采用 CM-200 超声骨密度测试仪(仪器厂家:日本古野),测定患者右足超声波传导速度(Speed of sound, SOS),比较治疗前后及组间骨密度变化情况;

(3)骨相关事件:主要包括严重骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症,依据骨相关事件的发生情况,评估治疗效果;

(4)相关指标:通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估患者睡眠质量,量表共包含 18 个条目,7 个维度,总分为 21 分,7 分为分界值, >7 分即可考虑存在睡眠障碍^[12];通过焦虑、抑郁自评表(SAS)、(SDS)量表对患者情绪状态进行评估,SAS 量表以 50 分为分界值,轻度焦虑:50~59 分,中度焦虑:60~69 分,重度焦虑 ≥ 70 分,可反映焦虑的严重程度^[13];SDS 量表分别以 53 分为分界值,轻度抑郁:53~62 分,中度抑郁:63~72 分,重度抑郁 >72 分^[14];通过日常生活能力评价表(ADL)量表评估患者日常生活能力,共包含 14 个条目,总分为 56 分,单项得分中,完全可自理为 1 分,大部分可自理为 2 分,需要帮助为 3 分,完全无法自理为 4 分,得分越高,日常生活能力越差^[15];

(5)安全性:恶心呕吐、低钙血症、白细胞降低、肾毒性、急性不良反应,通过不良反应评估治疗安全性。

1.4 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件分析数据,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示计量资料,组间及组内骨密度水平、相关指标分别用独立样本及配对资料 t 检验;计数资料用百分比表示,治疗效果、骨相关事件及安全性采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的治疗效果分析

观察组治疗控制率为 83.33%,对照组治疗控制率为 54.76%,观察组更高($P<0.05$),见表 1。

2.2 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的骨密度水平分析

治疗前, 观察组及对照组的右足 SOS 变化比较无差异 观察组更高($P<0.05$), 见表 2。
($P>0.05$), 治疗后, 与治疗前相比, 观察组及对照组均升高, 且

表 1 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的治疗效果分析[n(%)]

Table 1 Efficacy of denosumab combined with immune checkpoint inhibitor in the treatment of solid tumor with bone metastases [n(%)]

Groups	Complete remission	Partial relief	Stable	Progress	Efficiency rate(%)
Observation group (n=18)	3(16.67)	8(44.44)	4(22.22)	3(16.67)	15(83.33)
Control group (n=42)	4(9.52)	12(28.57)	7(16.67)	19(45.24)	23(54.76)
χ^2	-	-	-	-	4.429
P	-	-	-	-	0.035

表 2 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的骨密度水平分析($\bar{x}\pm s$, m/s)Table 2 Analysis of bone mineral density in patients with solid tumor metastases by combination of denosumab and immune checkpoint inhibitor ($\bar{x}\pm s$, m/s)

Groups	Right foot SOS		t	P
	Before treatment	After treatment		
Observation group (n=18)	1305 $\pm$ 10.29	1610 $\pm$ 25.63	112.67	<0.001
Control group (n=42)	1311 $\pm$ 11.17	1503 $\pm$ 22.15	103.58	<0.001
t	0.087	4.956	-	-
P	0.963	<0.001	-	-

2.3 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的骨相 观察组骨相关事件发生率为 22.22%, 对照组为 50.00%,
关事件分析 观察组发生率更低($P<0.05$), 见表 3。

表 3 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的骨相关事件分析[n(%)]

Table 3 Analysis of bone-related events in combination with denosumab and immunocheckpoint inhibitors for bone metastases in solid tumors [n(%)]

Groups	Severe bone pain	Pathological fracture of bone	Spinal cord compression	Hypercalcemia	Incidence rate(%)
Observation group (n=18)	1(5.55)	1(5.55)	1(5.55)	1(5.55)	4(22.22)
Control group (n=42)	7(16.67)	6(14.29)	4(9.52)	4(9.52)	21(50.00)
χ^2	-	-	-	-	4.000
P	-	-	-	-	0.046

2.4 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的相关 ($P>0.05$), 治疗后, 与治疗前比较, 观察组及对照组各指标水
指标评分分析 平均降低, 且观察组更低($P<0.05$), 见表 4。

治疗前, PSQI、SAS、SDS、ADL 评分, 观察组及对照组比较

表 4 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的相关指标评分分析($\bar{x}\pm s$, 分)Table 4 Score analysis of related indexes of denosumab combined with immune checkpoint inhibitor for bone metastasis of solid tumor($\bar{x}\pm s$, 分)

Groups	PSQI		t	P	ADL		t	P
	Before treatment	After treatment			Before treatment	After treatment		
Observation group (n=18)	15.54 $\pm$ 2.01	6.19 $\pm$ 0.95	17.843	<0.001	22.85 $\pm$ 2.32	14.22 $\pm$ 2.11	11.675	<0.001
Control group (n=42)	15.36 $\pm$ 2.05	7.11 $\pm$ 1.10	15.045	<0.001	23.17 $\pm$ 2.05	16.95 $\pm$ 2.16	13.536	<0.001
t	0.313	3.278	-	-	0.533	4.517	-	-
P	0.755	0.002	-	-	0.569	<0.001	-	-

2.5 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的安全 观察组不良反应率为 44.44%, 对照组不良反应率为 52.38%,
性分析 观察组及对照组比较无差异($P>0.05$), 见表 5。

续表 4

Continuation of Table 4

Groups	SAS		t	P	SDS		t	P
	Before treatment	After treatment			Before treatment	After treatment		
Observation group (n=18)	48.98± 5.15	31.26± 4.15	11.367	<0.001	52.33± 5.18	34.59± 4.21	11.275	<0.001
Control group (n=42)	49.11± 5.32	37.52± 4.36	10.920	<0.001	52.65± 5.22	39.89± 5.10	8.820	<0.001
t	0.088	5.168	-	-	0.218	3.874	-	-
P	0.930	<0.001	-	-	0.828	<0.001	-	-

表 5 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移的安全性分析[n(%)]

Table 5 Safety analysis of denosumab combined with immune checkpoint inhibitor for bone metastasis of solid tumor [n (%)]

Groups	Nausea and vomiting	Hypocalcemia	White blood cell decrease	Toxicity of kidney	Acute inverse reaction	Total incidence rate(%)
Observation group (n=18)	3(16.68)	2(11.11)	1(5.55)	1(5.55)	1(5.55)	8(44.44)
Control group (n=42)	8(19.05)	3(7.14)	3(7.14)	3(7.14)	5(11.91)	22(52.38)
χ^2	-	-	-	-	-	0.317
P	-	-	-	-	-	0.573

3 讨论

实体瘤骨转移阶段, 由于病灶周围会释放大量的炎症因子, 激发局部产生炎症反应, 从而对骨组织的吸收及产生造成影响, 致其失衡, 由此影响骨重塑, 诱发骨相关事件, 加速疾病进展, 影响患者预后。而在骨转移期间, 肿瘤微环境中, 通过免疫检查点抑制剂进行干预, 可有效解除免疫抑制, 促进免疫缺陷的有效恢复, 稳定机体免疫功能, 平衡免疫系统, 提升自身免疫能力, 改善炎症反应, 提升治疗效果, 而在此基础上, 增加靶向治疗, 二者可产生协同作用, 增加治疗效果。

为研究地舒单抗联合免疫检查点抑制剂在实体瘤骨转移中的治疗效果, 于治疗后, 对观察组及对照组患者的骨转移治疗效果进行分析, 本研究结果显示, 观察组治疗控制率为 82.86 %, 对照组治疗控制率为 54.76 %, 观察组更高, 表明在免疫检查点抑制剂治疗的基础上, 地舒单抗联合治疗较伊班膦酸对骨转移患者的治疗效果更佳。结果与 Miura R 等^[16]相关研究结果类似。分析原因在于, 伊班膦酸是第三代双磷酸盐药物, 具有较强的骨亲和力, 可通过生长因子、免疫系统、破骨细胞等多种作用机制, 对成熟破骨细胞的凋亡产生催化及促进作用, 从而对破骨细胞的活性产生抑制效果, 降低骨吸收量, 而地舒单抗以抑制骨吸收为主要作用机制的全人源单克隆抗体, 通过减少破骨细胞受体及活化因子的结合, 呈现骨保护效果, 阻碍破骨细胞激活, 抑制癌细胞增殖及分化, 改善骨密度水平, 从而提升治疗效果^[17,18]。为研究地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移患者骨密度水平的改善效果, 于治疗前后, 分别对观察组及对照组患者的骨密度进行分析, 研究结果显示, 治疗前, 观察组及对照组的右足 SOS 变化比较无差异, 治疗后, 与治疗前相比, 观察组及对照组均升高, 且观察组更高, 表明在免疫检查点抑制剂治疗的基础上, 地舒单抗联合治疗较伊班膦酸对骨转移患者骨密度水平的改善效果更佳。此结果与 Wu J 等^[19]相关研

究中, 地舒单抗对骨质疏松患者的改善结果类似, 虽药物针对的群体存在一定差异性, 但对骨密度的改善效果类似。分析原因在于, 骨密度可针对多种代谢性骨病的临床治疗效果及确诊予以评估, 实体瘤骨转移患者, 由于转移病灶内癌细胞的影响, 会释放大量炎症因子, 导致的局部骨组织代谢失衡, 诱发骨破坏及吸收异常, 造成骨量丢失, 骨质容积, 影响局部骨密度, 地舒单抗为常见靶向药物, 属于 RANKL 抑制剂, 可通过对破骨细胞的产生、增殖及活化, 从而促进破骨细胞失活, 从而降低骨流失, 提升骨密度^[20,21]。为研究地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移患者骨相关事件的预防效果, 于治疗后, 分别对观察组及对照组患者的骨相关事件进行分析, 本研究结果显示, 观察组骨相关事件发生率为 22.22 %, 对照组为 50.00 %, 观察组发生率更低, 表明免疫检查点抑制剂治疗的基础上, 地舒单抗联合治疗较伊班膦酸对骨转移患者骨相关事件的预防效果更佳。此结果与 Saylor PJ 等^[22]相关研究结果类似。分析原因在于, 骨相关事件是实体瘤骨转移患者, 在经药物治疗后, 而显现出的包括脊髓压迫、严重骨痛、病理性骨折等一系列并发症, 及骨手术、骨、放疗等治疗的总和, 当患者出现骨相关事件后, 会在一定程度上延长住院时间及疾病严重程度, 增加患者疾病负担, 免疫检查点抑制剂治疗过程中, 可通过对免疫细胞上负性调节因子的阻断作用, 提升自身免疫能力, 增强对癌细胞的杀伤力, 促进癌细胞凋亡, 可有效延缓癌细胞进展, 在此基础上, 通过地舒单抗联合治疗, 通过阻碍破骨细胞增殖及活化, 可降低骨相关事件的发生率, 据相关研究结果显示, 与伊班膦酸相比, 其对骨相关事件的降低率可达 18%, 有效改善降低骨不良事件对患者预后产生的影响^[23,24]。为研究地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移患者睡眠质量、心理状态及日常生活能力的改善效果, 于治疗前后, 对观察组及对照组的相关指标进行分析, 本研究结果显示, 治疗前, PSQI、SAS、SDS、ADL 评分, 观察组及对照组比较无较大意义, 治疗后, 与治疗

前比较,观察组及对照组各指标水平均降低,且观察组更低,表明免疫检查点抑制剂治疗的基础上,地舒单抗联合治疗较伊班膦酸对骨转移患者睡眠质量、心理状态及日常生活能力的改善效果更佳。结果与 Michalarea V 等^[25]相关研究结果类似。分析原因在于,实体瘤骨转移阶段,会严重增加患者骨相关事件的发生率,而严重骨痛、病理性骨折、高钙血症等骨相关事件的发生,会增加痛苦程度,促进疾病进展,对患者的心理、生理及日常生活能力均产生严重影响,导致睡眠障碍,增加负性情绪,而地舒单抗联合治疗过程中,可有效改善骨代谢水平,增加病灶转移部位的骨密度水平,从而降低骨折风险,此外,由于其通过可阻碍破骨细胞的激活,从而有效抑制骨转移的持续进展及恶性循环,帮助患者缓解症状,调节患者心理状态,促进日常生活能力的有效提高^[26,27]。为评估地舒单抗联合免疫检查点抑制剂对实体瘤骨转移治疗的安全性,于治疗后,通过比较观察组及对照组不良反应发生率对其进行评估,本研究结果显示,观察组不良反应率为 44.44%,对照组不良反应率为 52.38%,观察组及对照组比较无较大差异,表明免疫检查点抑制剂治疗的基础上,地舒单抗联合治疗较伊班膦酸在治疗实体瘤骨转移中,均具备良好的安全性。结果与 Miller PD 等^[28]相关研究结果类似。分析原因在于,实体瘤骨转移阶段,在免疫检查点抑制剂治疗的基础上,通过地舒单抗及伊班膦酸进行分别治疗,二者均呈现出良好的耐受性,由于地舒单抗治疗期间,主要是通过特异性网状内皮系统对药物予以代谢,有效规避肾脏代谢对肾脏造成的损伤,但药物作用仍会在一定程度上增加低钙血症风险,而伊班膦酸多通过肾脏对药物予以代谢,因此,存在一定毒副作用,可损伤肾功能,还会在一定程度上增加急性不良反应风险,但二者不良反应均可通过相关干预得以改善,且未对预后造成严重影响^[29,30]。

综上,地舒单抗联合免疫检查点抑制剂治疗可有效提升实体瘤骨转移的治疗效果,提升骨密度,降低骨不良事件风险,改善患者心理及生理指标,促进日常生活能力的有效提升,且安全性较高。但是本研究样本量较小、研究年限较短,导致结果可能存在一定偏倚,为提升结果的准确性,需增加样本量,开展深入性分析,以提高结果的参考价值。

参考文献(References)

- [1] Dionísio MR, Mansinho A, Abreu C, et al. Clinical and translational pharmacology of drugs for the prevention and treatment of bone metastases and cancer-induced bone loss [J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(6): 1114-1124
- [2] Frerot A, Baudouin V, Rideau-Batista A, et al. Prenatal bone abnormalities in three cases of familial hypocalciuric hypercalcemia [J]. Prenat Diagn, 2022, 42(5): 583-588
- [3] Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. Ann Oncol, 2020, 31(12): 1650-1663
- [4] Zhu J, Ma J. Union for China Lymphoma Investigators of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for malignant lymphoma 2021 (English version)[J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(3): 289-301
- [5] Saleh R, Elkord E. Acquired resistance to cancer immunotherapy: Role of tumor-mediated immunosuppression [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 44(65): 13-27
- [6] Li Z, Li Y, Gao J, et al. The role of CD47-SIRP α immune checkpoint

- in tumor immune evasion and innate immunotherapy [J]. Life Sci, 2021, 15(273): 119150
- [7] Franke AA, Li X, Shvetsov YB, et al. Pilot study on the urinary excretion of the glyphosate metabolite aminomethylphosphonic acid and breast cancer risk: The Multiethnic Cohort study [J]. Environ Pollut, 2021, 15(56): 277-288
- [8] Woźniak E, Reszka E, Jabłońska E, et al. The selected epigenetic effects of aminomethylphosphonic acid, a primary metabolite of glyphosate on human peripheral blood mononuclear cells (in vitro)[J]. Toxicol In Vitro, 2020, 66(56): 878-885
- [9] Xu H, Chen F, Liu T, et al. Ellagic acid blocks RANKL-RANK interaction and suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis by inhibiting RANK signaling pathways[J]. Chem Biol Interact, 2020, 32(331): 235-239
- [10] 佚名.《中国常见恶性肿瘤诊治规范》说明[J]. 中国肿瘤, 1993, 43(5): 4-6
- [11] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 --RECIST [J]. 循证医学, 2004, 43(2): 85-90+111
- [12] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [J]. Sleep, 1991, 14(4): 331-338
- [13] Zung WWK. A rating instrument for anxiety disorders [J]. Psychosomatics, 1971, 12(3): 371-371
- [14] Zung W. Zung Self Rating Depression Scale[J]. Arch Gen Psychiatry, 1965, 12(1): 63-70
- [15] Bucks RS, Ashworth DL, Wilcock GK, et al. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale[J]. Age Ageing, 1996, 25(2): 113-120
- [16] Miura R, Sawada SI, Mukai SA, et al. Synergistic anti-tumor efficacy by combination therapy of a self-assembled nanogel vaccine with an immune checkpoint anti-PD-1 antibody [J]. RSC Adv, 2020, 10(14): 8074-8079
- [17] Afzal MZ, Shirai K. Immune checkpoint inhibitor (anti-CTLA-4, anti-PD-1) therapy alone versus immune checkpoint inhibitor (anti-CTLA-4, anti-PD-1) therapy in combination with anti-RANKL denosumab in malignant melanoma: a retrospective analysis at a tertiary care center[J]. Melanoma Res, 2018, 28(4): 341-347
- [18] Lv J, Chen FK, Liu C, et al. Zoledronic acid inhibits thyroid cancer stemness and metastasis by repressing M2-like tumor-associated macrophages induced Wnt/ β -catenin pathway [J]. Life Sci, 2020, 5(256): 925-936
- [19] Wu J, Zhang Q, Yan G, et al. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 194-198
- [20] Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15): 1736-1743
- [21] Abood A, Mesner L, Rosenow W, et al. Identification of Known and Novel Long Noncoding RNAs Potentially Responsible for the Effects of Bone Mineral Density (BMD) Genomewide Association Study (GWAS) Loci[J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(8): 1500-1510

- [9] Güleç H, Cakan T, Yaman H, et al. Comparison of hemodynamic and metabolic stress responses caused by endotracheal tube and Proseal laryngeal mask airway in laparoscopic cholecystectomy[J]. J Res Med Sci, 2012, 17(2): 148-153
- [10] Juneja N, Alam MS, Varshney VK, et al. Comparison of Hemodynamic Changes in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy using rocuronium and vecuronium for Intubation and Maintenance under General Anesthesia [J]. Anesth Essays Res, 2022, 16(1): 133-137
- [11] 李仁虎, 李家宽, 李元海. 喉罩与气管插管对腹腔镜胆囊切除术患者术后躁动影响观察 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2011, 32(2): 174-176
- [12] 丁士娟, 刘思兰, 陆香红, 等. 超声引导下 RSGB 复合利多卡因表面麻醉对气管导管拔管反应的影响 [J]. 广东医学, 2017, 38(5): 786-789
- [13] 简晓敏, 刘焕仪, 曾彦茹, 等. 不同麻醉深度下全麻术后拔出气管导管时患者应激反应与舒适度的比较[J]. 广东医学, 2016, 37(12): 1900-1903
- [14] Borges LF, Fraga Righetti R, de Souza Francisco D, et al. Hemodynamic impact of early mobilization in critical patients receiving vasoactive drugs: A prospective cohort study[J]. PLoS One, 2022, 17(12): e0279269
- [15] Yang X, Wei X, Mu Y, et al. A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(17): e19898
- [16] 刘丽丽, 李筠筠, 孙虎等. 利多卡因咽喉表面麻醉对老年患者麻醉诱导中血流动力学的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(9): 2237-2238
- [17] 傅志玲, 张泽. 右美托咪定联合利多卡因表面麻醉用于支撑喉镜声带手术的临床效果[J]. 中国医药, 2018, 13(2): 278-281
- [18] 宋依娜, 隋大海, 李俊. 环甲膜穿刺复合咽喉部表面麻醉对支撑喉镜术中血流动力学的影响 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(1): 109-110
- [19] 秦树国, 周颖, 赵明. 利多卡因咽喉表面麻醉对老年患者麻醉诱导中血流动力学的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(19): 4834-4836
- [20] Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress [J]. BMB Rep, 2015, 48(4): 209-216
- [21] Matovic E, Delibegovic S. Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and Cortisol Monitoring as Stress Markers During Laparoscopic Cholecystectomy: Standard and Low Intraabdominal Pressure and Open Cholecystectomy[J]. Med Arch, 2019, 73(4): 257-261
- [22] 杨世忠, 张国强. 利多卡因联合右美托咪定对腹腔镜子宫全切除术围术期应激反应的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(22): 4372-4375
- [23] 程俭, 李立新, 刘庆龙. 利多卡因减少小儿全麻诱导时应激反应的观察[J]. 广西医学, 2010, 32(2): 190-191
- [24] 李国威, 廖兴志, 吴文华, 等. 利多卡因对老年腹腔镜胆囊切除术患者插管、拔管血流动力学及术后疼痛的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(36): 7124-7127, 7103
- [25] 刘闯. 不同剂型利多卡因表面麻醉在气管插管中的应用 [D]. 陕西:延安大学, 2021

(上接第 2567 页)

- [22] Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, et al. Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: ASCO endorsement of a cancer care ontario guideline [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15): 1736-1743
- [23] Qin A, Zhao S, Miah A, et al. Bone Metastases, Skeletal-Related Events, and Survival in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(8): 915-921
- [24] Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors [J]. Support Care Cancer, 2014, 22(3): 679-687
- [25] Michalarea V, Fontana E, Garcés AI, et al. Pseudoprogression on treatment with immune-checkpoint inhibitors in patients with gastrointestinal malignancies: Case series and short literature review [J]. Curr Probl Cancer, 2019, 43(5): 487-494
- [26] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353-1365
- [27] Mountzios G, Samantas E, Senghas K, et al. Association of the advanced lung cancer inflammation index (ALI) with immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. ESMO Open, 2021, 6(5): 254-258
- [28] Miller PD, Pannacciulli N, Malouf- Sierra J, et al. Efficacy and safety of denosumab vs.bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates[J]. Osteoporos Int, 2020, 31(1): 181-191
- [29] Sengul Samanci N, Cikman DI, Oruc K, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer[J]. Tumori, 2021, 107(4): 304-310
- [30] Park H, Hatabu H, Ricciuti B, et al. Immune-related adverse events on body CT in patients with small-cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors [J]. Eur J Radiol, 2020, 132 (35): 275-279