

乳腺癌伴随疾病全方位管理之骨健康管理

戴 威, 孔令泉, 吴凯南

作者单位: 400038 重庆, 陆军军医大学第一附属医院(西南医院)骨科(戴 威); 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科(孔令泉, 吴凯南)

作者简介: 戴 威(1991-), 男, 医学硕士, 助教, 研究方向: 骨质疏松的临床研究。E-mail: 361716910@qq.com

通讯作者: 孔令泉(1973-), 男, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 乳腺肿瘤内分泌代谢病学和乳腺癌伴随疾病学研究。E-mail: huihuikp@163.com

【摘要】 乳腺癌患者诊治过程中伴有较高比例的骨健康问题, 这种骨健康不只是骨转移, 还应包括骨质疏松症、骨关节炎、维生素 D 缺乏或不足以及继发性甲状旁腺功能亢进症, 临床对其重视不足, 难免会影响患者的生活质量和预后。因此, 临床医师需要关注乳腺癌治疗引起的相关骨健康问题, 实施对乳腺癌相关骨质疏松症、骨关节炎、维生素 D 缺乏或不足以及继发性甲状旁腺功能亢进症的预防和早期干预, 以提高患者的生活质量和改善预后。

【关键词】 乳腺癌; 骨健康; 维生素 D 缺乏或不足; 骨质疏松症; 骨关节炎; 继发性甲状旁腺功能亢进症

【中图分类号】 R 737.9; R 68 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2019)02-0145-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.02.08

Strengthening the comprehensive management of concomitant diseases of breast cancer: bone health DAI Wei, KONG Ling-quan, WU Kai-nan. Department of Orthopedics, the First Hospital Affiliated to Army Medical University (Southwest Hospital), Chongqing 400038, China

【Abstract】 In management of patients with breast cancer, a high proportion of breast cancer patients suffer from bone health problems which include not only bone metastasis but also osteoporosis, osteoarthritis, vitamin D deficiency or insufficiency, and secondary hyperparathyroidism. If the clinical treatments do not attach enough attention to them, these will inevitably affect the quality of life and prognosis of the patients with breast cancer. Therefore, more attention should be paid to the relevant bone health problems in treatment, prevention and early intervention of breast cancer, to improve the quality of life and prognosis of breast cancer patients.

【Key words】 Breast cancer; Bone health; Vitamin D deficiency or insufficiency; Osteoporosis(OP); Osteoarthritis(OA); Secondary hyperparathyroidism

乳腺癌患者的骨健康不只是骨转移, 还应包括维生素 D 缺乏或不足、骨质疏松症(osteoporosis, OP)和骨关节炎(osteoarthritis, OA)^[1]。中国乳腺癌的高发年龄在更年期, 此期间女性雌激素水平下降, 本身易患 OP; 另一方面, 乳腺癌的部分治疗措施可能影响维生素 D 的吸收或合成, 增加患者的骨丢失, 加剧 OP 和 OA, 增加骨折风险, 降低生存质量。有研究显示, 乳腺癌发生骨折的患者, 其死亡率明显升高^[2]。因此, 迫切需要临床医师关注乳腺癌治疗引起的相关骨健康问题, 对患者的骨密度(bone mineral density, BMD)、骨关节 X 片、血清 25-羟维生素 D 水平和甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平进行监测, 实施对乳腺癌相关 OP 和 OA 的预防和早期干预, 以提高患者的生活质量和改善预后^[1]。

1 乳腺癌患者 OP 的防治

1.1 乳腺癌患者 OP 的伴发情况 OP 是由遗传、环境以及基因-环境相互作用引起的全身性骨病, 因骨量减少、骨微结构破坏, 导致患者骨脆性增加、易发生骨折。近年发现, 同时患 OP 和恶性肿瘤的人数不断增加, 乳腺癌等恶性肿瘤常伴有骨量减少^[3,4]。研究显示, 乳腺癌细胞可以抑制成骨细胞活性, 同时导致破骨细胞活性增加, 加速溶骨性损伤^[5]。另外, 乳腺癌患者体内还可分泌一些细胞因子, 使正常的骨代谢发生紊乱, 导致 OP 风险增加, 如有些乳腺癌细胞会分泌 PTH 相关蛋白, 并作用于 PTH 受体, 促进破骨细胞的作用, 引起高钙血症及骨质疏松^[1]。除此之外, 乳腺癌的部分治疗措施也可能引起 OP。

1.1.1 化疗对乳腺癌患者发生 OP 的影响 化疗

后乳腺癌患者的骨矿物质含量明显丢失^[6]。化疗会对患者的骨骼系统产生明显的不良反应,尤其是长时间的化疗可导致患者出现 OP。化疗药物一般通过三条途径导致性腺机能的损害,致雌激素分泌迅速减少,从而引起 OP:(1)通过损伤下丘脑-垂体系统而引起卵巢功能不全;(2)多数抗癌药物可直接作用于卵巢,引起卵巢功能的损害;(3)化疗药物本身直接导致 OP,如大剂量氮甲喋呤通过降低前成骨细胞向成骨细胞增殖和分化,影响骨基质矿化,抑制骨形成并增加骨吸收而使骨量减少。

1.1.2 内分泌治疗对乳腺癌患者发生 OP 的影响
 内分泌治疗在改善乳腺癌患者生存率的同时,也显著降低了 BMD,增加 OP 和病理性骨折的发生率^[7]。骨是雌激素发挥作用的重要靶器官之一,乳腺癌患者接受内分泌治疗后其体内雌激素水平明显下降,易引起 OP。(1)芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI):使机体雌激素下降的速度和程度远远超过了健康的绝经后妇女,对骨质丢失的影响很大,长期应用会导致关节症状(包括关节炎、关节病、关节痛和关节障碍)及肌肉痛,造成 OP 和骨折的发生率升高^[8]。ATAC 试验项目共入组了 9 366 例患者,比较阿那曲唑、他莫昔芬(TAM)及两药联合应用的 5 年疗效及对 BMD 的影响,随诊 68 个月时,阿那曲唑组骨折发生率显著高于 TAM 组,分别为 11% 和 7.7% ($P < 0.001$)^[9];5 年治疗结束停药后,在继续随访的第 6 年和第 7 年,阿那曲唑组腰椎骨中位 BMD 分别增加 2.35% ($P = 0.04$) 和 4.02% ($P = 0.0004$),而 TAM 组则下降 0.79% ($P = 0.2$) 和 0.3% ($P = 0.9$)。(2)卵巢功能抑制剂(促黄体激素释放激素类似物):通过负反馈作用于下丘脑,抑制下丘脑产生促性腺激素释放激素,同时还能抑制垂体产生黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH),使卵巢分泌雌激素减少。戈舍瑞林是其代表性药物,它通过抑制卵巢功能而急剧降低循环雌激素水平诱导卵巢萎缩。Fogelman 等^[10]报道,53 例绝经前乳腺癌患者(治疗组)2 年内每 28 d 应用戈舍瑞林 3.6 mg 抑制卵巢功能,对比 43 例仅行 6 周期 CMF 方案化疗患者(对照组)。2 年随访结束后,治疗组与对照组腰椎的骨量丢失率 10.5% vs 6.5% ($P = 0.0005$),股骨颈的骨量丢失率 6.4% vs 4.5% ($P = 0.04$)。表明戈舍瑞林也能降低患者 BMD,与化疗相比,它对 BMD 的影响更加明显^[11]。

1.1.3 放疗对乳腺癌患者发生 OP 的影响 一般认为骨组织对放疗有耐受性,但这只是相对的,如果照射剂量较高或者反复照射,对骨也会有明显损伤。

放疗对骨组织破坏的程度与照射时间和剂量有密切关系,大剂量照射除能直接杀伤骨细胞外,还能间接地引起骨内动脉内膜炎。

1.2 乳腺癌患者 OP 的防治 临床根据 BMD 检测,对患者骨丢失和骨质疏松风险进行评估,应用 AI 的绝经后乳腺癌患者,当 BMD 的 T 值 ≥ -1.0 时为低危, $-2.0 < T \text{ 值} < -1.0$ 为中危, $T \text{ 值} \leq -2.0$ 或骨折风险评价工具预测 10 年主要骨折风险 $> 20\%$ 或髌骨骨折 $> 3\%$ 为高危。应对所有患者进行生活方式上的干预,建议其每日应进行至少 30 min 中等强度的运动,如步行、慢跑等;进食含钙丰富的食物;戒烟、戒酒;特别注意防止跌倒和身体猛烈撞击。若依据 BMD 结果评估为低危者,则应适当补充钙剂和维生素 D。此外,应坚持每年进行血 25-羟维生素 D 及 BMD 检测并对骨折风险进行评估。中高危患者除需改善生活方式外,还应及时给予适当的药物治疗与管理。乳腺癌患者钙剂、维生素 D 及双膦酸盐治疗剂量推荐方案见表 1^[1]。药物治疗时建议选择对骨安全性影响较小的药物,以减少骨安全问题的发生。甾体类 AI 药物具有独特的雄激素样结构,较非甾体类 AI 药物对骨安全的影响小,建议高危患者可选择甾体类 AI 药物治疗。拒绝接受 AI 治疗或不能耐受 AI 类药物的绝经后乳腺癌患者,可服用他莫昔芬,以减少对骨的影响。雌激素及雌激素受体调节剂会对乳腺癌造成影响,故激素治疗 OP 比较困难。此类患者应该更加注重钙及维生素 D 的补充,既能防治 OP,也对乳腺癌的骨转移有一定的预防作用。药物治疗的同时,还应加强 BMD 检测频率,建议患者每 3~6 个月检测 1 次。OP 是慢性疾病,需长期治疗,要达到预期效果,必须预防和治疗相结合,在合理用药的前提下,提高人群及患者对 OP 的认识,养成良好的生活习惯,提高生活质量^[1]。

表 1 钙剂、维生素 D 及双膦酸盐的剂量推荐应用方案

药 物	推荐剂量及应用方案
钙剂	成人每日钙(元素钙)摄入量为 800 mg;绝经后女性和老年人 1 000 mg;但老年患者平均每日从饮食中获取钙 400 mg,因此平均每日补充的元素钙量为 500~600 mg
维生素 D	成年人推荐剂量为 200 IU(5 $\mu\text{g}/\text{d}$);老年人推荐剂量为 400~800 IU(10~20 $\mu\text{g}/\text{d}$);治疗 OP 时,剂量可为 800~1 200 IU,或与其他药物联合使用
双膦酸盐	
口服	服用时应注意饮食要求,同时在服用后要保持直立位
静脉	静脉双膦酸盐推荐使用方法为唑来膦酸 4 mg,每 6 个月静脉注射 1 次。可能的情况下可持续使用至 AI 类药物治疗结束

注:当钙剂为维生素 D 与双膦酸盐联合应用时,钙剂为 1 200~1 500 mg/d,维生素 D 为 400~800 IU/d

2 乳腺癌患者 OA 的防治

2.1 概况 乳腺癌相关的骨代谢疾病中除骨质疏松外,OA 是另一种重要的骨代谢疾病。OA 又称骨关节病、骨关节退行性病变等,是由多种因素引起关节软骨纤维化、皲裂、溃疡和脱失而导致的以关节疼痛为主要症状的退行性疾病^[12],可累及脊柱和四肢各关节,其中以膝、髌及指间关节最为常见^[13]。依据致病因素可分为原发性和继发性两类。乳腺癌伴发 OA 症状轻者可因关节疼痛而影响患者生活质量,严重者可导致病变关节畸形,甚至残疾。因此关注乳腺癌伴发 OA 对于提高乳腺癌患者生存质量具有重要意义。流行病学研究发现,围绝经期和绝经后女性 OA 患病率明显高于同年龄男性,提示性激素可能参与了 OA 的发生发展机制^[13]。乳腺癌患者伴发 OA 的病因目前尚不明确,其发生除与年龄、性别、肥胖、吸烟和遗传等因素有关外^[1],还可能与乳腺癌内分泌治疗、化疗所致的卵巢功能受损有关。有研究^[14]表明,在接受 AI 治疗的乳腺癌患者中,33%~61% 的女性患者存在非炎症性关节疼痛、关节僵硬等 OA 症状。此外,乳腺癌患者化疗后常会出现卵巢功能受损,表现为雌激素降低、暂时或永久闭经、更年期提前等^[1]。因此可以认为,内分泌治疗的“去雌激素”作用和化疗所致的卵巢功能受损,在治疗乳腺癌的同时也使关节软骨失去了雌激素的保护,导致关节软骨破坏,进而发展为 OA,这可能是乳腺癌患者伴发 OA 的重要原因。

2.2 临床表现及诊断要点 乳腺癌伴发 OA 常出现于乳腺癌治疗过程中,它与原发性 OA 的临床表现相似,以关节疼痛、关节活动受限为主要表现,仅少数关节受累,最常见于膝、髌及指间关节。参照 2018 年《骨关节炎诊疗指南》^[12],膝关节 OA 的诊断标准见表 2。

表 2 膝关节 OA 的诊断标准

序号	症状或体征
1	近 1 个月内反复的膝关节疼痛
2	X 线片(站立位或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节边缘骨赘形成
3	年龄 ≥ 50 岁
4	晨僵时间 ≤ 30 min
5	活动时有关节摩擦音(感)

注:满足诊断标准 1+(2、3、4、5 条中的任意 2 条)可诊断膝关节 OA

2.3 治疗 OA 的治疗目标是控制疼痛,减少炎症并保持关节功能^[1]。对病变程度不重、症状较轻的 OA 患者,一般性治疗是首选的治疗方式,具体包括:

(1)适当运动保持关节活动度,尽量避免关节的超负荷运动,如长时间的跑、跳、蹲、爬楼梯和爬山等。(2)减轻体重,选用适当的行动辅助器械,以减少受累关节负重以缓解疼痛。(3)配合适当的物理疗法促进局部血液循环,减轻炎症反应,缓解关节疼痛。非甾体类抗炎药物(NSAIDs)是 OA 药物治疗的核心,常用于减轻炎症、控制疼痛和改善关节功能,包括非选择性 NSAIDs 和选择性 COX-2 抑制剂。如需长期使用 NSAIDs 应注意监测消化道和心血管系统的不良反应。对于 NSAIDs 治疗无效或不耐受者,可使用其他镇痛药物控制疼痛。此外,对于早、中期 OA 患者关节腔内注射玻璃酸钠可有效改善关节功能,缓解疼痛。外科手术适用于非手术治疗无效、病情较重、影响患者正常生活者,其目的是减轻或消除患者疼痛症状、改善关节功能和矫正畸形。对于化疗后或接受内分泌治疗的乳腺癌患者,如出现无明显诱因的关节疼痛或晨僵应引起足够重视,及早就诊,明确诊断,早期治疗,延缓关节结构损害的进展^[1]。

3 乳腺癌患者维生素 D 缺乏或不足及甲状旁腺功能亢进症的防治

研究显示,乳腺癌患者中普遍存在维生素 D 缺乏或不足,乳腺癌患者可因维生素 D 缺乏或不足导致继发性甲状旁腺功能亢进症,促进骨吸收,进一步影响钙磷代谢,加重骨质疏松的发生。维生素 D 缺乏或不足可能会导致乳腺癌患者继发性甲状旁腺功能亢进症,也是乳腺癌发生和不良预后的危险因素^[1]。因此,规范防治乳腺癌患者的维生素 D 缺乏或不足还可使乳腺癌患者获得钙代谢以外的益处。

3.1 维生素 D 的生理作用与代谢 人体内的维生素 D 主要来源于膳食和紫外线光照皮肤后合成。维生素 D 是维持人体健康必不可少的营养素,它作为细胞核类固醇超家族激素成员,具有调节钙磷代谢、影响细胞增殖分化和参与免疫炎症反应等作用。维生素 D 对肌肉骨骼健康至关重要,因为它可促进肠道钙磷吸收,并在维持肌肉功能中起重要作用。维生素 D 缺乏症在成人主要表现为软骨病,在儿童为佝偻病。轻度维生素 D 缺乏症,称为维生素 D 不足,可能会导致中老年继发性甲状旁腺功能亢进症、骨质流失、肌肉无力、跌倒和脆性骨折等^[15]。研究显示,维生素 D 缺乏除与骨代谢疾病、肿瘤、心血管疾病、心理健康等常见多发慢性疾病相关外,也是传染病和自体免疫疾病易感的危险因素^[1]。

3.2 维生素 D 在乳腺癌中的作用 有研究显示,随着血清维生素 D 水平的上升,乳腺癌发病风险显

著降低^[1]。有报道,新辅助化疗后维生素 D 水平显著降低,适时进行防治可能有利于骨健康和改善乳腺癌结局^[16]。作者对系统治疗后门诊随访的乳腺癌患者检测 25-羟维生素 D 发现,约 83.5% 的乳腺癌患者存在维生素 D 缺乏或不足,主要是维生素 D 不足^[1]。维生素 D 在体外试验中,被证实对乳腺癌细胞具有抑制肿瘤细胞增长、促进凋亡等作用,因此体内维生素 D 水平可能与乳腺癌患者的预后有关。近有研究显示,与血清维生素 D 阈值 23.3 nmol/L 以下的乳腺癌患者相比,血清维生素 D 水平每升高 10、20、25 nmol/L,患者的死亡风险将分别降低 6%、12% 和 14%^[17]。

3.3 维生素 D 状态的判定 检测血清 25-羟维生素 D 是评价维生素 D 状态的最好方法。国际骨质疏松基金会^[18]定义(以血清 25-羟维生素 D 为指标): (1) <10 ng/ml 为维生素 D 严重缺乏;(2) <20 ng/ml 为维生素 D 缺乏;(3) 20 ~ 30 ng/ml 为维生素 D 不足;(4) 达到 30 ng/ml 为补充维生素 D 的最低目标,最佳为 30 ~ 50 ng/ml。我国维生素 D 临床营养状况评估(以血清 25-羟维生素 D 为指标)^[14]通常定义为(1)缺乏: <30 nmol/L (<12 ng/ml);(2)不足: 30 ~ 75 nmol/L (12 ~ 30 ng/ml);(3)充足: 75 ~ 250 nmol/L (30 ~ 100 ng/ml);(4)中毒: >375 nmol/L (>150 ng/ml)。

3.4 维生素 D 的补充 维生素 D 是人体所必需的一种脂溶性维生素,主要由食物摄入和皮肤合成。应鼓励患者适当晒太阳和体育锻炼。口服维生素 D₃ 是维生素 D 缺乏症的首选治疗方法。摄入足量的维生素 D 对于维持 BMD 至关重要,当维生素 D 和钙剂一起与唑来膦酸联合使用时,维生素 D 的建议剂量为 400 ~ 800 IU/d;治疗 OP 剂量为 800 ~ 1 200 IU/d (见表 1)^[19]。碳酸钙 D₃ 片每片含维生素 D₃ 125 IU,不适宜作为乳腺癌患者维生素 D 缺乏症的治疗选择。鉴于维生素 D 在乳腺癌治疗中的重要地位,维生素 D 制剂的使用还应结合患者自身情况而进行个体化治疗,遵循我国现有证据和指南的指引,对合适的患者给予足量、安全和有效的维生素 D 补充剂^[20]。同时应注意监测血钙和 PTH 水平,维生素 D 缺乏或不足,常导致血钙偏低,刺激甲状旁腺增生和功能亢进,有些乳腺癌患者可出现继发性甲状旁腺功能亢进症,根据血钙和 PTH 水平可进一步精准指导维生素 D 和钙剂的补充。部分患者甚至需给予活性维生素 D (如骨化三醇等)才能较快缓解病情。

4 结语

综上所述,乳腺癌治疗引起的相关骨健康问题

是乳腺癌重要的伴随疾病,积极地开展早期干预可能有利于改善乳腺癌患者的生活质量和预后。对于乳腺癌患者首次确诊、化疗和内分泌治疗期间,尤其是对于围绝经期和绝经后女性,建议应定期监测患者 BMD、血钙、血清 25-羟维生素 D 及 PTH 水平,对于出现无明显诱因的关节疼痛或晨僵的患者还应行骨关节 X 线检查,以期早期发现相关骨健康问题。治疗上除鼓励患者适当晒太阳、体育锻炼,增加含钙、维生素 D 食物的摄入等一般治疗外,对有维生素 D、钙缺乏或不足及合并 OP 的患者,维生素 D 和钙剂的额外补充是非常必要的,对有骨质疏松或应用 AI 而骨丢失和骨质疏松风险高危的患者还应加用双膦酸盐治疗,而对合并 OA 的患者,NSAIDs 是其药物治疗的核心。此外,跨学科联合治疗也将更有利于乳腺癌患者骨健康管理。

参考文献

- 1 孔令泉,吴凯南,果磊,主编. 乳腺癌伴随疾病学[M]. 北京:科学出版社,2019:74-94.
- 2 Yong M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007) [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(2):495-503.
- 3 Taxel P, Faircloth E, Idrees S, et al. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Women With Breast Cancer and Men With Prostate Cancer[J]. J Endocr Soc, 2018,2(7):574-588.
- 4 Rachner TD, Coleman R, Hadji P, et al. Bone health during endocrine therapy for cancer [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(11):901-910.
- 5 Nicolin V, Bortol R, Bareggi R, et al. Breast adenocarcinoma MCF-7 cell line induces spontaneous osteoclastogenesis via a RANK-ligand-dependent pathway [J]. Acta Histochem, 2008,110(5):388-396.
- 6 邹文静,刘丹,李旭,等. 乳腺癌术后辅助化疗对患者骨密度影响的临床研究 [J]. 临床医学研究与实践, 2017,2(7):17-18.
- 7 Ng HS, Koczwara B, Roder D, et al. Incidence of comorbidities in women with breast cancer treated with tamoxifen or an aromatase inhibitor: an Australian population-based cohort study [J]. J Comorb, 2018,8(1):16-24.
- 8 Kwan ML, Yao S, Laurent CA, et al. Changes in bone mineral density in women with breast cancer receiving aromatase inhibitor therapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018,168(2):523-530.
- 9 Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer [J]. Lancet, 2005,365(9453):60-62.
- 10 Fogelman I, Blake GM, Blamey R, et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, metho-

- trexate and 5-fluorouracil (CMF) [J]. Osteoporos Int, 2003, 14 (12):1001-1006.
- 11 徐小玉,朱海波,王玲.内分泌治疗对乳腺癌患者骨密度影响的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(10):1104-1107.
- 12 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J].中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.
- 13 Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis[J]. Br Med Bull, 2013, 105: 185-199.
- 14 Nyrop KA, Callahan LF, Rini C, et al. Adaptation of an Evidence-Based Arthritis Program for Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitor Therapy Who Experience Joint Pain[J]. Prev Chronic Dis, 2015, 12: 140535.
- 15 中国老年学学会骨质疏松委员会维生素D学科组专家委员会.维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版)[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1011-1030.
- 16 Charehbili A, Hamdy NA, Smit VT, et al. Vitamin D (25-OH)-D 3 status and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in stage II / III breast cancer: Data from the NEOZOTAC trial (BOOG 10-01)[J]. Breast, 2016,25:69-74.
- 17 Hu K, Callen DF, Li J, et al. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(2): 217-225.
- 18 Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency[J]. N Engl J Med,2011,364(3):248-254.
- 19 中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理骨安全共识专家组.绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识[J].中华肿瘤杂志,2015,37(7):554-558.
- 20 胡兰,范芳芳,姚莉,等.不同诊断标准下乳腺癌患者维生素D状态的差异及药物处置情况调查[J].临床药物治疗杂志,2017,15(8):46-48.
- [收稿日期 2019-01-04][本文编辑 吕文娟 余军]

《中国临床新医学》杂志 基金项目论文和博士及硕士研究生毕业论文征稿启事

本刊诚征各级基金项目论文和博士、硕士研究生毕业论文,并实行快速发表和有关奖励:

1 凡对基金项目论文和博士、硕士研究生毕业论文开辟“快速通道”,以最快的速度发表。

2 对重点基金项目论文(作者须提供项目合同书复印件)实行以下奖励:

(1)国家级基金项目论著性论文每篇奖励2000元。

(2)省、部级基金项目论著性论文每篇奖励1000元。

3 投稿要求和注意事项

(1)投稿请直接登陆本刊官网 www.zglcxyxzz.com 首页,点击“作者在线投稿”栏,按要求填写有关内容和项目后直接进行投稿或通过邮箱 zglcxyxzz@163.com 进行投稿。

(2)论文每篇要求在4000字以内(不包括图表和参考文献),并附中文摘要、关键词;英文题目、作者姓名(汉拼)、单位英文名称、科室英文名称、英文摘要和关键词。稿件所附照片一律要求使用原始照片。

(3)来稿要求按本刊书写格式规范进行书写,项目要齐全(包括题目、作者署名、基金项目批准单位及编号、作者单位、作者简介;中文摘要、关键词;英文摘要及关键词),字迹要清楚,标点要准确,要注意特殊文种大小写、上下角标符号、缩略语等的正确书写。

(4)来稿请在署名下标明:基金项目(项目来源及编号);作者单位(包括邮编、所在地、单位名称、科室名称);作者简介(包括姓名、出生年、性别、学历、学位、技术职称、是否研究生导师、主要研究方向、电话号码和E-mail)。

(5)来稿须附单位推荐证明(明确注明“同意推荐、无一稿两投、不涉及保密及署名争议问题”);基金项目论文须同时附项目合同书复印件,以快递形式邮寄至广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内《中国临床新医学》杂志编辑部收。邮政编码:530021。E-mail:zglcxyxzz@163.com。电话:0771-2186013。

《中国临床新医学》杂志编辑部