

·综述·

放射性药物联合双膦酸盐类药物治疗肿瘤骨转移研究现状

刘康其 周海中

扬州大学医学院, 江苏省苏北人民医院核医学科 225001

通信作者: 周海中, Email: 769096345@qq.com

【摘要】 骨转移是恶性肿瘤远处转移最常见类型之一, 其发生率仅次于肺转移和肝转移。前列腺癌、乳腺癌以及肺癌是骨转移发生率最高的恶性肿瘤, 近 70% 的乳腺癌或前列腺癌发展到晚期都会发生骨转移。肿瘤骨转移往往会引起疼痛、骨折以及高钙血症等不适, 从而严重影响患者的生活质量。肿瘤骨转移目前尚无标准的规范化治疗方案, 往往需要结合多种治疗方法进行综合治疗。双膦酸盐类药物和放射性药物是目前临床治疗多发骨转移广泛应用的药物, 对于两者的应用, 目前较为普遍的还是单药治疗, 关于两者是否应该联合应用的问题一直存在争议。笔者系统回顾了近年来关于放射性药物联合双膦酸盐类药物治疗的相关研究。

【关键词】 肿瘤转移; 放射性药物; 综合疗法; 双膦酸盐类药物

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.02.012

Concurrent use of radionuclides and bisphosphonates in bone metastasis: a review

Liu Kangqi, Zhou Haizhong

Medical College of Yangzhou University, Department of Nuclear Medicine, Subei Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Zhou Haizhong, Email: 769096345@qq.com

【Abstract】 Bone is one of the most common sites of distant metastasis of malignant tumors, whose is second only to those of lung metastasis and liver metastasis. Malignant tumors with high incidence of bone metastasis include prostate cancer, breast cancer, and lung cancer, and nearly 70% of patients with advanced breast or prostate cancers have bone metastasis. Bone metastasis often causes pain, fracture, and hypercalcemia, which can seriously affect the quality of life. No standard treatment exists for tumor bone metastasis, and combining multiple therapies is often necessary. Bisphosphonates and radionuclides are extensively used individually to treat multiple bone metastases, but the concurrent use of both drugs is rarely researched. In this paper, recent studies on the concurrent use of radionuclides and bisphosphonates were reviewed.

【Key words】 Neoplasm metastasis; Radiopharmaceuticals; Combined modality therapy; Bisphosphonates

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.02.012

很多恶性肿瘤发展到晚期都会出现骨转移^[1-2], 肿瘤骨转移往往会引起骨骼相关事件 (skeletal-related events, SREs), 进而严重影响患者的生活质量。SREs 包括: ①疼痛 (50%~90%); ②病理性骨折 (5%~40%); ③高钙血症 (10%~20%); ④脊柱不稳和脊髓、神经根压迫症状 (<10%); ⑤骨髓抑制 (<10%)。乳腺癌、前列腺癌以及非小细胞肺癌常

以骨转移为首显症状, 到了晚期其骨转移发生率分别是 80%、70% 以上、24%~40%^[3-5]。肿瘤骨转移目前尚无标准的规范化治疗方案, 往往需要结合多种治疗方法进行综合治疗。双膦酸盐类药物和放射性药物是治疗多发骨转移的常用药物, 对于两者的应用, 目前较为普遍的还是单药治疗。对于两者联合用药的顾虑主要是担心两者会对彼此的疗效产生

不利影响。尤其是担心双膦酸盐类药物会影响放射性药物的吸收^[6-8]。

1 双膦酸盐类药物

双膦酸盐类药物能特异地与骨质中的羟基磷灰石结合,在破骨细胞进行骨吸收活动时被破骨细胞摄取,有抑制破骨细胞活性的作用^[9-10]。除了抑制破骨细胞活性外,双膦酸盐类药物还有抗肿瘤血管生成、抑制癌细胞侵犯骨组织以及免疫调节等作用^[11-12]。经过多年的发展,目前已有三代双膦酸盐类药物,其中以第三代的唑来膦酸钠在肿瘤骨转移的治疗方面应用最为广泛^[13-14]。唑来膦酸钠在具有前两代双膦酸盐类药物作用的同时,还可以通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制癌细胞的生长因子聚集等途径抑制肿瘤对骨骼的破坏^[4,15]。众多研究表明唑来膦酸钠可以减少SREs的发生,推迟SREs出现的时间并有效缓解骨痛^[16-18]。在Saad等^[17]的一项为期两年的随机临床实验中,唑来膦酸钠组和对照组发生至少一种SRE的概率分别是38%和49%,第1次发生SRE的中位时间分别是488 d和321 d;与对照组相比,唑来膦酸钠组可以使SREs的发生率降低36%。帕米膦酸二钠作为二代双膦酸盐类药物,其减少病理性骨折以及骨髓压迫的效果和唑来膦酸钠类似,但是在治疗高钙血症方面的效果不如唑来膦酸钠^[19]。

2 放射性药物

放射性药物用于治疗肿瘤骨转移已有20多年历史^[15],目前临床应用较为广泛的放射性药物是⁸⁹SrCl₂和¹⁵³Sm-乙二胺四甲撑磷酸盐(ethylene diamine tetramethylene phosphonate, EDTMP)。骨转移部位骨代谢活跃且⁸⁹SrCl₂和¹⁵³Sm-EDTMP都可以通过与钙元素相同的代谢路径到达骨组织,因此二者可以选择性地聚集于骨转移发生部位,直接杀伤癌细胞^[3,15,19]。⁸⁹Sr是一种发射纯 β 射线的放射性核素,其射线最大能量为1.492 MeV,物理半衰期50.5 d。⁸⁹Sr发射的 β 射线的平均软组织射程为2.4 mm,在临床应用中可以避免对患者家属以及医务人员造成辐射损伤,缩短住院时间。⁸⁹SrCl₂可以使60%~90%肿瘤骨转移患者的疼痛得到缓解,完全缓解率可达5%~20%,尤其对前列腺癌、乳腺癌以及肺癌患者疗效较好^[20]。¹⁵³Sm的物理性质和

生物学特性也很适合用于骨转移的治疗,¹⁵³Sm半衰期46.3 h,可以发射 β 射线(223 KeV)和 γ 射线(103 KeV)。¹⁵³Sm-EDTMP可以使60%~85%的肿瘤骨转移患者的疼痛得到缓解^[20],同时其发射的 γ 射线可以用于显像。²²³RaCl₂是另一种很有前景的放射性药物,其发射的 α 射线有比 β 射线高得多的线性能量传递,可以在很短的距离内释放大量的能量,在组织内的射程仅有不到100 μ m,相当于2~10个细胞的效果范围^[21]。目前的III期临床试验表明其可以延缓SREs出现的时间,并且可以延长总生存时间(overall survival, OS),而⁸⁹SrCl₂和¹⁵³Sm-EDTMP对OS都没有影响^[22-23]。

3 双膦酸盐类药物联合放射性药物治疗肿瘤骨转移

3.1 ⁸⁹SrCl₂联合双膦酸盐类药物

对于双膦酸盐类药物联合⁸⁹SrCl₂治疗骨肿瘤,多数研究者都认为双膦酸盐类药物可以促进⁸⁹SrCl₂的摄取^[4,18],这要得益于双膦酸盐类药物抑制破骨细胞活动可能在一定程度上增加了成骨细胞的活性。郭佳和宋文忠^[24]对1196例患者从多个方面对药物的疗效进行Meta分析,研究结果显示⁸⁹SrCl₂联合双膦酸盐类药物治疗肿瘤多发性骨转移患者,能更有效地镇痛、提高患者生活质量和减少或缩小骨转移灶。

Storto等^[18]对49例患有乳腺癌和前列腺癌的骨转移患者进行了随机对照试验:将患者分为3组,第1组采用联合唑来膦酸钠与⁸⁹SrCl₂治疗,第2组单用⁸⁹SrCl₂治疗,第3组单用唑来膦酸钠治疗。该研究采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)来评价疗效,3个组VAS降低1分以上的患者分别占96%、84%、72%,降低4分以上的分别占68%、15%、9%。Yamada等^[4]的研究中,16例使用⁸⁹SrCl₂联合唑来膦酸钠治疗的乳腺癌骨转移患者的骨痛缓解率为88%。李宁等^[25]的研究得出联合治疗的骨痛缓解率为88%,单用⁸⁹SrCl₂或唑来膦酸的骨痛缓解率分别为79.2%、72%。白永利等^[26]的研究得出联合治疗的骨痛缓解率为87.5%,单用⁸⁹SrCl₂和唑来膦酸的骨痛缓解率分别为77.42%、75%。Wang等^[3]对180例非小细胞肺癌患者进行了随机对照实验,并进行了为期两年的随访。该研究将患者分为4组,分别为联合用药组、唑来膦酸钠组、⁸⁹SrCl₂组以及对照组。4个组

第1次出现SREs的时间(月)分别是15、12、9、8个月,OS(月)分别是:17、16、12、12个月。联合用药组第1次出现SREs的时间与另外3组有明显差异,但OS与单用唑来磷酸钠无明显差异。同年,李梅和王火强^[27]研究了联合⁸⁹SrCl₂和伊班磷酸钠对肺癌骨转移的疗效(90例患者,分为⁸⁹SrCl₂组、伊班磷酸钠组以及联合治疗组,每组30例),联合治疗组的生活质量改善情况(采用Karnofsky功能状态评分标准)以及骨痛治疗效果都优于单独用药,3组Karnofsky功能状态稳定或提高率分别为73.3%、70.3%、93.3%;骨痛治疗有效率分别为63.3%、56.7%、86.7%。

3.2 ¹⁵³Sm-EDTMP联合双膦酸盐类药物

¹⁵³Sm-EDTMP联合双膦酸盐类药物治疗骨转移的研究主要集中在双膦酸盐类药物是否会影响¹⁵³Sm-EDTMP的吸收。有学者认为由于¹⁵³Sm-EDTMP和双膦酸盐类药物都会沉积于羟基磷灰石晶体表面,在联合应用时存在竞争^[28]。然而,更多的研究表明联合双膦酸盐类药物和¹⁵³Sm-EDTMP不会影响¹⁵³Sm-EDTMP的摄取^[8,29]。

Marcus等^[8]比较联合使用帕米磷酸二钠和¹⁵³Sm-EDTMP的患者注射帕米磷酸二钠后各时间点ROI放射性计数与注射帕米磷酸二钠前放射性计数的比值,发现注射帕米磷酸二钠后4d内不同时间点这一比值的平均值为 1.005 ± 0.097 ,由此得出帕米磷酸二钠并不会引起¹⁵³Sm-EDTMP摄取减少。注射帕米磷酸二钠后29d内的数据同样支持这一结论。Lam等^[30]的研究则是通过分析尿中的¹⁵³Sm-EDTMP以及骨显像结果探究唑来磷酸钠是否会影响¹⁵³Sm-EDTMP的摄取。他们对患者的尿液进行分析,唑来磷酸钠治疗后再注射¹⁵³Sm-EDTMP患者尿液中的¹⁵³Sm-EDTMP计数为未使用唑来磷酸钠治疗情况下的 $(98.4\pm 11.6)\%$ 。骨显像的结果也证明骨转移与正常骨组织放射性摄取比值以及肾脏、肝脏的放射性摄取在使用唑来磷酸钠前后都没有明显差异。Waldert等^[29]回顾性地研究了联合¹⁵³Sm-EDTMP和唑来磷酸钠治疗的40例前列腺癌骨转移患者,通过分析不同时间骨转移部位的放射性摄取也得出唑来磷酸钠不会影响¹⁵³Sm-EDTMP摄取的结论。

目前关于¹⁵³Sm-EDTMP联合双膦酸盐类药物治疗骨转移的研究主要集中在双膦酸盐类药物是

否会影响¹⁵³Sm-EDTMP的吸收上,关于联合用药疗效的研究比较少。Lam等^[30]报道了1例使用¹⁵³Sm-EDTMP联合唑来磷酸钠治疗前列腺癌骨转移的病例,在治疗2周后患者骨痛全部消失,全身骨显像显示所有转移灶较治疗前明显缩小,且没有新发病灶。

3.3 ²²³RaCl₂联合双膦酸盐类药物

²²³RaCl₂于2013年被美国食品药品监督管理局批准上市用于治疗有骨转移症状但无已知内脏转移的去势抵抗性前列腺癌患者,目前关于²²³RaCl₂尤其是²²³RaCl₂联合双膦酸盐类药物治疗的研究数量很少。有学者用乳腺癌骨转移小鼠模型研究²²³RaCl₂联合唑来磷酸钠或阿霉素治疗的疗效,实验结果得出单用²²³RaCl₂或联合用药都可以延长小鼠生存时间,但是联合用药与单用²²³RaCl₂之间并没有发现明显差别^[31]。鉴于²²³RaCl₂良好的临床应用前景,²²³RaCl₂联合双膦酸盐类药物的疗效仍需要有大量的研究来进行评价。

3.4 联合用药时间及不良反应

放射性药物与双膦酸盐类药物联合治疗的疗效已被多项研究证实优于单药治疗^[3-4],但在联合用药时两药的用药间隔以及疗程等问题目前并没有定论,各研究采用的方法也不尽相同。Rasulova等^[32]对联合治疗时¹⁵³Sm-EDTMP和唑来磷酸钠的给药时间进行了研究。该研究将93例患者分为3组,第1组(39例)在唑来磷酸钠给药7d后注射¹⁵³Sm-EDTMP,第2组(32例)在唑来磷酸钠给药48~72h后注射¹⁵³Sm-EDTMP,第3组(22例)在唑来磷酸钠给药7d前注射¹⁵³Sm-EDTMP。经过治疗,各组骨痛缓解(采用VAS进行疼痛评价)分别出现在 (10.4 ± 3.1) 、 (3.1 ± 1.1) 、 (22 ± 5.1) d,VAS评分第2组与另外两组也有显著差异,第2组的缓解骨痛效果更好。由此该研究得出了第2组的给药方案优于另外两组的结论,但是最佳给药方案还需更多研究进一步证实。

在不良反应方面,放射性药物联合双膦酸盐类药物治疗的骨髓抑制发生率较单用放射性药物有所升高,但并没有研究表明联合用药的骨髓抑制与单用放射性药物有统计学差异^[3,18-19]。在目前的研究中,出现骨髓抑制的患者最终血象都可以恢复到正常水平,尚未发现有因为骨髓抑制而需要输注血小板的案例。

综上所述,放射性药物联合双膦酸盐类药物治疗肿瘤骨转移是比单独用药疗效更好的治疗方案,其骨髓抑制与单用放射性药物也无明显差异。联合用药可以减少SREs的发生,减轻疼痛,减少或缩小骨转移灶,改善患者生活质量。但是对于联合用药的具体方案目前并没有明确的标准,仍需要更多的研究来探索最优用药方案。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 刘康其负责论文的起草及最终版本修订;周海中负责研究命题的提出、设计,论文的最终版本修订。

参 考 文 献

- [1] Keller ET, Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91(4): 718–729. DOI: [10.1002/jcb.10662](https://doi.org/10.1002/jcb.10662).
- [2] Reddi AH, Roodman D, Freeman C, et al. Mechanisms of tumor metastasis to the bone: challenges and opportunities[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(2): 190–194. DOI: [10.1359/jbmr.2003.18.2.190](https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.2.190).
- [3] Wang YP, Tao H, Yu XY, et al. Clinical significance of zoledronic acid and strontium-89 in patients with asymptomatic bone metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(3): 254–260. DOI: [10.1016/j.clcc.2012.09.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.09.001).
- [4] Yamada K, Yoshimura M, Kaise H, et al. Concurrent use of Sr-89 chloride with zoledronic acid is safe and effective for breast cancer patients with painful bone metastases[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(2): 226–230. DOI: [10.3892/etm.2011.405](https://doi.org/10.3892/etm.2011.405).
- [5] 赵卫威,解朋. ⁸⁹Sr 治疗前列腺癌骨转移的研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(3): 269–272. DOI: [10.13263/j.cnki.nja.2010.03.026](https://doi.org/10.13263/j.cnki.nja.2010.03.026).
Zhao WW, Xie P. Strontium-89 for bone metastases from prostate cancer: an update[J]. *Nat J Androl*, 2010, 16(3): 269–272. DOI: [10.13263/j.cnki.nja.2010.03.026](https://doi.org/10.13263/j.cnki.nja.2010.03.026).
- [6] Auclerc G, Antoine EC, Cajfinger F, et al. Management of advanced prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2000, 5(1): 36–44. DOI: [10.1634/theoncologist.5-1-36](https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-1-36).
- [7] Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(Suppl 1): S38–47.
- [8] Marcus CS, Saeed S, Mlikotic A, et al. Lack of effect of a bisphosphonate (pamidronate disodium) infusion on subsequent skeletal uptake of Sm-153 EDTMP[J]. *Clin Nucl Med*, 2002, 27(6): 427–430. DOI: [10.1097/00003072-200206000-00008](https://doi.org/10.1097/00003072-200206000-00008).
- [9] Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years[J]. *Bone*, 2011, 49(1): 2–19. DOI: [10.1016/j.bone.2011.04.022](https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022).
- [10] van Beek ER, Cohen LH, Leroy IM, et al. Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates[J]. *Bone*, 2003, 33(5): 805–811. DOI: [10.1016/j.bone.2003.07.007](https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.07.007).
- [11] Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(5): 687–695. DOI: [10.1093/annonc/mdi162](https://doi.org/10.1093/annonc/mdi162).
- [12] Clézardin P, Ebetino FH, Fournier PGJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 4971–4974. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-05-0264](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0264).
- [13] Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(3): 420–432. DOI: [10.1093/annonc/mdm442](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm442).
- [14] Saad F, Sternberg CN. Multidisciplinary management of bone complications in prostate cancer and optimizing outcomes of bisphosphonate therapy[J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2007, 4(Suppl 1): S3–13. DOI: [10.1038/ncpuro0727](https://doi.org/10.1038/ncpuro0727).
- [15] James N, Pirrie S, Pope A, et al. TRAPEZE: a randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of chemotherapy with zoledronic acid, strontium-89, or both, in men with bony metastatic castration-refractory prostate cancer[J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20(53): 1–288. DOI: [10.3310/hta20530](https://doi.org/10.3310/hta20530).
- [16] Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(15): 3219–3224. DOI: [10.1200/JCO.2002.11.080](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.080).
- [17] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(11): 879–882. DOI: [10.1093/jnci/djh141](https://doi.org/10.1093/jnci/djh141).
- [18] Storto G, Klain M, Paone G, et al. Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases[J]. *Bone*, 2006, 39(1): 35–41. DOI: [10.1016/j.bone.2005.12.004](https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.12.004).
- [19] Lam MGEH, de Klerk JMH, van Rijk PP, et al. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2007, 7(4): 381–397. DOI: [10.2174/187152007781058596](https://doi.org/10.2174/187152007781058596).
- [20] Choi JY. Treatment of bone metastasis with bone-targeting radiopharmaceuticals[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 52(3): 200–207. DOI: [10.1007/s13139-017-0509-2](https://doi.org/10.1007/s13139-017-0509-2).
- [21] Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, et al. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 1-14[2018-04-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326203>. DOI: [10.2147/CMAR.S25537](https://doi.org/10.2147/CMAR.S25537).
- [22] Parker CC, Coleman RE, Sartor O, et al. Three-year safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant

- prostate cancer and symptomatic bone metastases from phase 3 randomized alfaradin in symptomatic prostate cancer trial[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(3): 427-435. DOI: [10.1016/j.eururo.2017.06.021](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.021).
- [23] Saad F, Carles J, Gillissen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1306-1316. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30173-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30173-5).
- [24] 郭佳, 宋文忠. ^{89}Sr 、双膦酸盐及二者联合治疗肿瘤多发性骨转移的系统评价[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(11): 54-58. Guo J, Song WZ. A systematic study of ^{89}Sr , bisphosphonates and ^{89}Sr plus bisphosphonates therapy for patients with bone metastases[J]. *J Clin Med Pract*, 2017, 21(11): 54-58.
- [25] 李宁, 柴华, 杨志, 等. 唑来膦酸联合 ^{89}Sr 治疗前列腺癌骨转移的临床疗效[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(4): 247-251. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.003). Li N, Chai H, Yang Z, et al. Clinical observation of zoledronic acid combined with ^{89}Sr in the treatment of prostate cancer patients with bone metastases[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(4): 247-251. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.003).
- [26] 白永利, 王林, 董莉. 唑来膦酸钠联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗骨转移瘤的临床疗效[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(5): 815-818. DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2016.05.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2016.05.039). Bai YL, Wang L, Dong L. Clinical observation of zoledronic acid combined with $^{89}\text{SrCl}_2$ in the treatment of bone metastasis tumor[J]. *Med Oncol*, 2016, 24(5): 815-818. DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2016.05.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2016.05.039).
- [27] 李梅, 王火强. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合伊班膦酸钠对肺癌骨转移骨痛的疗效分析[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(4): 390-392. DOI: [10.3969/j.issn.1008-9810.2013.04.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9810.2013.04.003). Li M, Wang HQ. Therapeutic efficacy of $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with ibandronate in the treatment of osseous metastasis of lung cancer[J]. *J Radioimmunol*, 2013, 26(4): 390-392. DOI: [10.3969/j.issn.1008-9810.2013.04.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9810.2013.04.003).
- [28] Lam MGEH, Dahmane A, Stevens WHM, et al. Combined use of zoledronic acid and ^{153}Sm -EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(4): 756-765. DOI: [10.1007/s00259-007-0659-z](https://doi.org/10.1007/s00259-007-0659-z).
- [29] Waldert M, Klatte T, Remzi M, et al. Is ^{153}Sm -ethylenediamine-tetramethyl-phosphonate (EDTMP) bone uptake influenced by bisphosphonates in patients with castration-resistant prostate cancer?[J]. *World J Urol*, 2012, 30(2): 233-237. DOI: [10.1007/s00345-011-0685-0](https://doi.org/10.1007/s00345-011-0685-0).
- [30] Lam MGEH, de Klerk JMH, Zonnenberg BA. Treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer with zoledronic acid and samarium-153-ethylenediaminetetramethylphosphonic acid combined[J]. *J Palliat Med*, 2009, 12(7): 649-651. DOI: [10.1089/jpm.2009.9591](https://doi.org/10.1089/jpm.2009.9591).
- [31] Suominen MI, Rissanen JP, Käkönen R, et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(12): 908-916. DOI: [10.1093/jnci/djt116](https://doi.org/10.1093/jnci/djt116).
- [32] Rasulova N, Lyubshin V, Arybzhonov D, et al. Optimal timing of bisphosphonate administration in combination with samarium-153 oxabifore in the treatment of painful metastatic bone disease[J]. *World J Nucl Med*, 2013, 12(1): 14-18. DOI: [10.4103/1450-1147.113939](https://doi.org/10.4103/1450-1147.113939).

(收稿日期: 2018-04-28)

欢迎投稿、欢迎订阅