

## 氯化锶<sup>89</sup>Sr治疗转移性骨肿瘤致骨髓抑制的相关因素

### Related factors of myelosuppression induced by strontium-89 chloride treatment of bone metastases

Liu Kangqi, Zhou Haizhong

引用本文:

刘康其, 周海中. 氯化锶<sup>89</sup>Sr治疗转移性骨肿瘤致骨髓抑制的相关因素[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(4): 254-258.

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202101032-00154

Liu Kangqi, Zhou Haizhong. Related factors of myelosuppression induced by strontium-89 chloride treatment of bone metastases[J].

International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2022, 46(4): 254-258. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202101032-00154

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202101032-00154>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 宫颈癌术后调强放疗中骨髓抑制与骨髓照射剂量体积的关系

The relationship between bone marrow suppression and dose volume of bone marrow irradiation for the postoperative cervical cancer patients received intensity modulated radiotherapy

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 143-150 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201811039-00002>

#### 分化型甲状腺癌骨转移大剂量<sup>131</sup>I治疗后出现重度骨髓抑制一例

A case of severe bone marrow inhibition in the treatment of differentiated thyroid cancer by radionuclide <sup>131</sup>I

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(1): 88-90 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.015>

#### 唑来膦酸联合<sup>89</sup>Sr治疗前列腺癌骨转移的临床疗效

Clinical observation of zoledronic acid combined with <sup>89</sup>Sr in the treatment of prostate cancer patients with bone metastases

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 247-251 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.003>

#### 第三代双源双能CT虚拟去钙骨髓成像在椎体成骨性骨转移瘤评价中的价值

Value of third generation dual-source dual-energy CT virtual decalcified bone marrow imaging in the evaluation of vertebral osteogenic bone metastases

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(2): 81-86 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.02.002>

#### 放射性骨损伤的研究进展

Research progress on radiation-induced bone injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(9): 591-596 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093>

#### 骨靶向放射性核素治疗肺癌骨转移疼痛的研究进展

Research progress in bone-targeting radionuclides in the treatment of bone metastases from lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 189-195 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201901046-00008>

## 氯化锶 [ $^{89}\text{Sr}$ ] 治疗转移性骨肿瘤致骨髓抑制的相关因素

刘康其 周海中

江苏省苏北人民医院核医学科, 扬州 225001

通信作者: 周海中, Email: 769096345@qq.com

**【摘要】** 氯化锶 [ $^{89}\text{Sr}$ ] (以下简称“ $^{89}\text{Sr}$ ”)是一种治疗转移性骨肿瘤尤其是全身多发性转移性骨肿瘤的放射性药物, 但 $^{89}\text{Sr}$ 致骨髓抑制的不良反应使其临床应用受到了一定的限制。除了 $^{89}\text{Sr}$ 本身的放射生物效应外,  $^{89}\text{Sr}$ 治疗时的骨肿瘤负荷,  $^{89}\text{Sr}$ 治疗前的放疗、化疗以及抗雄激素治疗等都是引起骨髓抑制的重要因素。笔者对 $^{89}\text{Sr}$ 治疗转移性骨肿瘤致骨髓抑制的相关因素进行综述。

**【关键词】** 锶放射性同位素; 骨肿瘤; 肿瘤转移; 骨髓抑制

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202101032-00154

### Related factors of myelosuppression induced by strontium-89 chloride treatment of bone metastases

Liu Kangqi, Zhou Haizhong

Department of Nuclear Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Jiangsu Province, Yangzhou 225001, China

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

**【Abstract】** Strontium-89 chloride (hereinafter referred to as " $^{89}\text{Sr}$ ") is a radiopharmaceutical for the treatment of bone metastases, especially systemic multiple bone metastases, but its clinical application is limited due to the adverse effect of myelosuppression. In addition to the radiobiological effects of  $^{89}\text{Sr}$  itself, bone tumor burden during  $^{89}\text{Sr}$  treatment, radiotherapy, chemotherapy and anti-androgen therapy before  $^{89}\text{Sr}$  treatment are all important factors leading to myelosuppression. The authors review the related factors of myelosuppression induced by  $^{89}\text{Sr}$  treatment of bone metastases.

**【Key words】** Strontium radioisotopes; Bone neoplasms; Neoplasm metastasis; Myelosuppression

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202101032-00154

转移性骨肿瘤及其引发的骨骼相关事件是造成很多晚期恶性肿瘤患者生活质量下降甚至死亡的重要原因。虽然现代医学较为发达, 但目前转移性骨肿瘤的治疗仍然是临床工作中的难点。治疗转移性骨肿瘤的方法主要有骨吸收抑制剂治疗、放射性药物治疗、放疗、手术治疗以及中医治疗等。氯化锶 [ $^{89}\text{Sr}$ ] (以下简称“ $^{89}\text{Sr}$ ”)是目前临床上使用较多的一种治疗恶性转移性骨肿瘤的放射性药物, 其可以使50%~90%的转移性骨肿瘤患者的疼痛得到部分缓解, 12%~33%的转移性骨肿瘤患者的疼痛得到完全缓解;  $^{89}\text{Sr}$ 发射的 $\beta$ 射线的最高射线能量为1.495 MeV, 平均射线能量为0.58 MeV, 平均软组织穿透射程为2.4 mm,  $^{89}\text{Sr}$ 发射的射线中仅有0.00956%的 $\gamma$ 射线, 其能量峰值为0.91 MeV<sup>[1]</sup>。 $^{89}\text{Sr}$ 在生物体内的代谢方式与钙类似, 经静脉注入人体后,  $^{89}\text{Sr}$ 会聚集于骨代谢活跃的位置, 其在骨转移灶中的浓度明

显高于周围正常骨(为正常骨的2~25倍);  $^{89}\text{Sr}$ 的物理半衰期为50.5 d, 生物半衰期为4~5 d<sup>[2]</sup>。Das和Banerjee<sup>[3]</sup>研究发现, 静脉注射 $^{89}\text{Sr}$ 后第90天,  $^{89}\text{Sr}$ 在骨转移灶中的活度仍为注射时的20%, 因此 $^{89}\text{Sr}$ 的疗效维持时间可达4~15个月;  $^{89}\text{Sr}$ 的给药剂量一般为1.5~2.2 MBq/kg(40~60  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ )或148 MBq(4 mCi), 在给药2~4周后起效。 $^{89}\text{Sr}$ 治疗的早期不良反应为闪烁现象, 即经静脉注射 $^{89}\text{Sr}$ 后, 患者的疼痛症状加剧, 发生率为10%, 一般发生在注射 $^{89}\text{Sr}$ 后的72 h内, 通常闪烁现象的发生提示预后良好;  $^{89}\text{Sr}$ 治疗的最主要的晚期不良反应为骨髓抑制, 多数可以在3个月内恢复, 不可逆的骨髓抑制极为罕见<sup>[1]</sup>。在临床工作中, 由于一些临床医师对放射性药物治疗缺乏了解, 担心其会引起严重的骨髓抑制, 因此, 放射性药物治疗常被临床医师忽视或仅作为其他治疗方法无效时的备选治疗方案。我们结合国内外的相

关文献报道,对<sup>89</sup>Sr治疗转移性骨肿瘤过程中引起骨髓抑制的相关因素进行综述,以指导临床医师用药。

## 1 <sup>89</sup>Sr的放射生物效应

放射性药物治疗的本质是依赖于放射性核素产生的射线的放射生物效应,而不是药物本身。当射线作用于生物体时,可使生物体内含量最丰富的物质即水发生电离,产生水自由基,水自由基可以直接作用于核酸分子和蛋白质分子,导致生物膜损伤;此外,射线产生的能量也可以直接对生物大分子造成损伤<sup>[2]</sup>。放射性药物作用于骨转移灶会杀伤肿瘤细胞;作用于骨髓会影响骨髓的造血功能,导致骨髓抑制。Giammarile等<sup>[4]</sup>的研究结果显示,给转移性骨肿瘤患者注射1.5~2.2 MBq/kg的<sup>89</sup>Sr,骨转移灶的吸收剂量为30~50 Gy,而骨髓的吸收剂量为3~5 Gy,故<sup>89</sup>Sr本身对骨髓的影响较小。中华医学会核医学分会转移性骨肿瘤治疗工作委员会制定的《氯化锶 [<sup>89</sup>Sr] 治疗转移性骨肿瘤专家共识(2017年版)》指出,在治疗前排除慢性弥漫性血管内凝血的情况下,血细胞计数的范围可放宽至WBC>2.4×10<sup>9</sup>/L、血小板≥60×10<sup>9</sup>/L<sup>[5]</sup>。<sup>89</sup>Sr治疗可引起短暂性的骨髓抑制,注射1.5 MBq/kg的<sup>89</sup>Sr,外周血细胞水平降低,其最低点发生在注射后4~8周,一般无需处理,可自行缓慢恢复,至12周时恢复至正常水平<sup>[4]</sup>。骨髓储备功能差的患者行<sup>89</sup>Sr治疗可能会导致严重的骨髓抑制,故临床医师在<sup>89</sup>Sr治疗前应认真评估患者的骨髓储备功能。

## 2 骨肿瘤负荷

姜少军等<sup>[6]</sup>分析了经B超引导下前列腺穿刺及全身骨显像确诊的46例前列腺癌转移性骨肿瘤患者的外周血细胞和骨髓涂片,结果显示,32例(69.6%)患者出现贫血,其中中度贫血患者12例(37.5%);血小板减少患者9例(19.6%);骨髓涂片结果显示大量肿瘤细胞,而正常造血细胞有不同程度地减少;因此,他们认为前列腺癌细胞的增殖占据了正常骨髓细胞的造血空间,使正常造血细胞减少。Giammarile等<sup>[4]</sup>研究发现,骨髓抑制的严重程度与骨肿瘤负荷有关,进行<sup>89</sup>Sr治疗的多数为全身广泛转移性骨肿瘤患者。因而全身广泛转移性骨肿瘤尤其是超级骨显像患者行<sup>89</sup>Sr治疗时出现骨髓抑制的概率明显高于转移灶数量少、范围小的患者<sup>[7]</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-MDP全身骨显像可以很好地显示转移性骨肿瘤病灶的部位和数量,是目前临床上评估骨肿瘤负荷的常用方法。Soloway等<sup>[8]</sup>根据转移性骨肿瘤病灶数量的多少将患者骨转移的程度分为骨显像轻度异常(<6个)、骨显像明显异常(6~20个)、骨显像极度异常或超级显像(>20个)3个级别。分级越高,骨肿瘤负荷越大。

血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)也是一种

反映骨肿瘤负荷的血液检查指标<sup>[7]</sup>,只需抽取少量静脉血便可以完成检测,临床应用更加方便。ALP共有6种同工酶,其中最重要的是来源于成骨细胞的骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BALP)和肝脏ALP<sup>[9-10]</sup>。BALP可促进骨矿物质形成,在骨的形成和钙化过程中发挥着重要作用,与成骨细胞和成骨前体活性呈线性关系<sup>[11]</sup>。转移性骨肿瘤多为混合性转移,多伴随着BALP水平的升高,且其与骨显像分级呈正相关,能较好地反映骨肿瘤的负荷情况;目前临床应用较为广泛的指标是血清ALP,其主要受BALP和肝脏ALP的影响,肝胆疾病会导致血清ALP水平升高,因此,在排除肝胆疾病的基础上可以将血清ALP水平作为判断恶性肿瘤是否发生骨转移的指标<sup>[9]</sup>。Bayrak等<sup>[12]</sup>的研究结果显示,通过血清ALP水平诊断肺癌转移性骨肿瘤的灵敏度和特异度分别为60.87%和69.05%。王晶晶等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,通过血清ALP水平诊断胃癌转移性骨肿瘤的灵敏度和特异度分别为69.2%和89.4%,且血清ALP水平与转移性骨肿瘤分级呈正相关( $r=0.436$ ,  $P<0.05$ )。以上2个研究结果表明,通过血清ALP水平诊断转移性骨肿瘤具有较高的灵敏度和特异度。梁树君等<sup>[9]</sup>研究发现,血清ALP水平对肺癌患者转移性骨肿瘤负荷和骨转移活动程度的评估具有一定的价值。Karhade等<sup>[14]</sup>研究发现,血清ALP水平与转移性骨肿瘤负荷以及患者总生存期有关,与原发肿瘤的种类无关。Furubayashi等<sup>[7]</sup>对18例接受<sup>89</sup>Sr治疗的前列腺癌转移性骨肿瘤患者的临床数据进行Logistic回归分析,结果显示,在诸多因素中只有血清ALP是<sup>89</sup>Sr治疗后发生骨髓抑制的相关因素,其水平高意味着患者接受<sup>89</sup>Sr治疗后发生骨髓抑制的风险高。因此,临床医师在给患者行<sup>89</sup>Sr治疗前应重视血清ALP水平,结合全身骨显像和外周血象,慎用用药。

## 3 放疗

放疗是治疗肿瘤的重要方法之一,也是局部治疗转移性骨肿瘤的首要方法<sup>[15]</sup>。放疗具有见效快、能够预防病理性骨折、防止骨髓压迫等优点,但其在杀伤肿瘤细胞的同时也会损伤靶区周围的正常细胞,骨髓抑制就是放疗常见的不良反应之一<sup>[16]</sup>。Meng等<sup>[17]</sup>的研究结果显示,放疗会诱导增殖活跃的造血祖细胞和造血干细胞凋亡,引发急性骨髓抑制。刘慧云和刘东胜<sup>[18]</sup>采用常规分割方式(2 Gy/次,5次/周,总照射剂量为40~50 Gy)和大剂量分割方式(4~5 Gy/次,2~3次/周,总照射剂量为30~40 Gy)治疗转移性骨肿瘤,结果显示,在2种不同分割方式中,血小板减少的发生率分别为40.0%和45.0%,贫血的发生率分别为35.0%和37.5%。左二冬<sup>[19]</sup>对比分析了446例接受放疗的恶性肿瘤患者的血液学指标,结果显示,放疗后30~45 d,患者的

WBC、血红蛋白以及血小板的水平均低于放疗前，骨髓受累(出现贫血、粒细胞减少和血小板减少中的一项或多项)患者放疗后较放疗前明显增加(107例)；该研究还对不同类型的肿瘤进行了分析，结果显示，接受肺部以及盆腔放疗的患者更容易出现全血细胞减少。鉴于放疗对骨髓功能的影响，在患者行<sup>89</sup>Sr治疗前应对其骨髓功能进行评估，避免发生骨髓抑制；接受过半身放疗的患者，应在放疗结束3个月后再进行<sup>89</sup>Sr治疗<sup>[20]</sup>。

#### 4 化疗以及抗雄激素治疗

多数患者在<sup>89</sup>Sr治疗前都已经接受过1个或多个疗程的化疗，而骨髓抑制本身就是制约一些化疗药物临床应用的重要因素。我们主要针对乳腺癌、非小细胞肺癌和前列腺癌这3种转移性骨肿瘤发生率较高的恶性肿瘤的化疗方案进行综述。(1)乳腺癌的一线化疗方案为蒽环类药物为主或者蒽环类药物与紫杉醇类药物联用<sup>[21]</sup>。于林江<sup>[22]</sup>的研究结果显示，TEC方案(多西他赛+吡柔比星+环磷酰胺)治疗乳腺癌，患者血红蛋白、血小板、粒细胞减少的发生率分别为5%、6.67%、33.33%。苏大伟<sup>[23]</sup>使用吡柔比星为主的化疗方案治疗乳腺癌，结果显示，WBC减少的发生率为60.4%。罗恩茜和倪青<sup>[24]</sup>分别使用EC方案(表柔比星+环磷酰胺)和THP+C方案(吡柔比星+多西他赛)治疗乳腺癌，结果显示，3~4级中性粒细胞减少的发生率分别为13.3%和72.9%。(2)非小细胞肺癌的一线化疗方案为长春瑞滨、吉西他滨、多西他赛、紫杉醇联合铂类药物<sup>[25]</sup>。Hasegawa等<sup>[26]</sup>使用吉西他滨+卡铂方案治疗非小细胞肺癌，采用2周疗法和标准疗法2种不同疗法时，3~4级中性粒细胞减少的发生率分别是20%和35%，3~4级血小板减少的发生率分别是5%和10%，1~2级血小板减少的发生率分别是20%和55%。(3)前列腺癌的一线化疗方案为多西他赛联合强的松。多西他赛引起中性粒细胞减少的原因与药物剂量有关<sup>[27]</sup>。Shimura等<sup>[28]</sup>使用多西他赛治疗前列腺癌，结果显示，2周疗法和3周疗法的3~4级中性粒细胞减少的发生率分别是19%和81%。Yano等<sup>[29]</sup>的研究结果显示，亚洲人接受多西他赛治疗后中性粒细胞减少的发生率高于其他人种。使用卡巴他赛治疗前列腺癌的3~4级中性粒细胞减少的发生率高达41.8%~82.0%<sup>[27]</sup>。去甲长春花碱、紫杉醇、吉西他滨、氟芥类、环磷酰胺、蒽环类、甲氨蝶呤以及顺铂等化疗药物导致的骨髓抑制发生早、恢复快，用药后1~2周WBC降到最低，约2~3周恢复；而亚硝脲类、丝裂霉素、丙卡巴肼和白消安等导致的骨髓抑制发生晚，用药后约3~8周WBC降到最低，约1~2个月才能恢复<sup>[30]</sup>。因此接受不同化疗方案的患者，开始<sup>89</sup>Sr治疗的时间应有所区别。

2018年，欧洲核医学协会制定的《使用发射β射线的放

射性核素治疗转移性骨肿瘤指南》中指出，现有数据还不足以证明化疗联合放射性核素治疗效果更好<sup>[1]</sup>。鉴于对疗效和不良反应的考虑，目前很少有化疗联合放射性核素治疗的报道。Papatheofanis和Najib<sup>[31]</sup>研究发现，在多药化疗的基础上，<sup>89</sup>Sr或<sup>153</sup>Sm-lexidronam治疗导致的骨髓抑制并不比多药化疗严重，遗憾的是，该研究并没有将多药化疗联合放射性核素治疗与单独使用放射性核素治疗导致的骨髓抑制作用进行比较分析。虽然化疗联合放射性核素治疗的疗效并不确切且可能存在导致严重骨髓抑制的风险，但是某些细胞毒药物(如顺铂)在低剂量使用时可以作为辐射增敏剂以增加靶细胞对射线的敏感性。Sciuto等<sup>[32]</sup>的研究结果显示，低剂量顺铂联合<sup>89</sup>Sr治疗前列腺癌转移性骨肿瘤效果较好，同时其对造血功能的影响与单独使用<sup>89</sup>Sr治疗并没有显著差异。

除化疗外，抗雄激素治疗前列腺癌同样会引起血红蛋白水平不同程度地下降。Curtis等<sup>[33]</sup>分析了使用不同抗雄激素药物治疗的前列腺癌患者的血红蛋白水平，结果显示，治疗6个月后血红蛋白水平平均下降了1.11 g/dl，这是由于雄激素使促红细胞生成素增多，而抗雄激素治疗使雄激素水平降低，进而引起血红蛋白水平降低；遗憾的是，他们并没有进一步研究化疗或抗雄激素治疗对骨髓储备功能的影响。

#### 5 小结与展望

综上所述，除<sup>89</sup>Sr的放射生物效应外，<sup>89</sup>Sr治疗时的骨肿瘤负荷，<sup>89</sup>Sr治疗前的放疗、化疗以及抗雄激素治疗等都是引起<sup>89</sup>Sr治疗转移性骨肿瘤致骨髓抑制的重要因素。因此，在进行<sup>89</sup>Sr治疗前，应密切关注患者的全身骨显像、血清ALP水平，患者是否进行过放疗、化疗以及抗雄激素治疗等。然而，目前尚缺乏大样本量研究探讨<sup>89</sup>Sr治疗转移性骨肿瘤致骨髓抑制的相关因素，未来需要更多的临床大样本量研究进一步阐明。此外，一些可能提高<sup>89</sup>Sr疗效或减少不良反应的治疗方案也值得我们进一步研究，如低剂量顺铂联合<sup>89</sup>Sr治疗及使用<sup>89</sup>Sr治疗新发生转移性骨肿瘤或转移性骨肿瘤病灶数量少的患者。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 刘康其负责综述的起草、最终版本的修订；周海中负责命题的提出和设计、综述的审阅

#### 参 考 文 献

- [1] Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018,

- 45(5): 846–859. DOI: [10.1007/s00259-018-3947-x](https://doi.org/10.1007/s00259-018-3947-x).
- [2] 李少林, 王荣福, 张永学, 等. 核医学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 309.
- Li SL, Wang RF, Zhang YX, et al. Nuclear medicine[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 309.
- [3] Das T, Banerjee S. Radiopharmaceuticals for metastatic bone pain palliation: available options in the clinical domain and their comparisons[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2017, 34(1): 1–10. DOI: [10.1007/s10585-016-9831-9](https://doi.org/10.1007/s10585-016-9831-9).
- [4] Giammarile F, Moggetti T, Resche I. Bone pain palliation with strontium-89 in cancer patients with bone metastases[J]. *Q J Nucl Med*, 2001, 45(1): 78–83.
- [5] 中华医学会核医学分会转移性骨肿瘤治疗工作委员会. 氯化锶 [<sup>89</sup>Sr] 治疗转移性骨肿瘤专家共识 (2017 年版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(6): 412–415. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.008).
- The Chinese Society of Nuclear Medicine Working Committee for Treatment of Bone Metastasis. Expert consensus on strontium-89 chloride treatment of bone metastases (2017)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(6): 412–415. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.008).
- [6] 姜少军, 谢克基, 蔡岳斌, 等. 前列腺癌骨转移对造血功能的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2007, 30(20): 27–28. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2007.20.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2007.20.010).
- Jiang SJ, Xie KJ, Cai YB, et al. Influence of prostatic carcinoma osseous metastasis on the haematogenesis function[J]. *Chin J Postgrad Med*, 2007, 30(20): 27–28. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2007.20.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2007.20.010).
- [7] Furubayashi N, Negishi T, Ura S, et al. Palliative effects and adverse events of strontium-89 for prostate cancer patients with bone metastasis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(1): 257–263. DOI: [10.3892/mco.2014.449](https://doi.org/10.3892/mco.2014.449).
- [8] Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan[J]. *Cancer*, 1988, 61(1): 195–202. DOI: [10.1002/1097-0142\(19880101\)61:1<195::aid-cnrcr2820610133>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880101)61:1<195::aid-cnrcr2820610133>3.0.co;2-y).
- [9] 梁树君, 朱广文, 周绍军, 等. SPECT 骨显像联合血清碱性磷酸酶检测评估肺癌患者骨转移负荷的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(13): 2140–2143. DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2017.13.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2017.13.033).
- Liang SJ, Zhu GW, Zhou SJ, et al. Evaluate of the value of bone metastases burden by SPECT bone imaging combined with serums alkaline phosphalase in patients with lung cancer[J]. *J Mod Oncol*, 2017, 25(13): 2140–2143. DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2017.13.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2017.13.033).
- [10] 琚建军, 李云, 郑军荣, 等. 血清碱性磷酸酶在去势抵抗性前列腺癌伴骨转移化疗中的临床意义[J]. *现代医学*, 2019, 47(8): 966–969. DOI: [10.3969/j.issn.1671-7562.2019.08.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7562.2019.08.017).
- Ju JJ, Li Y, Zheng JR, et al. Clinical significance of serum alkaline phosphatase in castration-resistant prostate cancer with chemotherapy for bone metastasis[J]. *Mod Med J*, 2019, 47(8): 966–969. DOI: [10.3969/j.issn.1671-7562.2019.08.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7562.2019.08.017).
- [11] Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I, et al. The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(1): 32–38. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-05-0492](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0492).
- [12] Bayrak SB, Ceylan E, Serter M, et al. The clinical importance of bone metabolic markers in detecting bone metastasis of lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(2): 112–118. DOI: [10.1007/s10147-011-0266-7](https://doi.org/10.1007/s10147-011-0266-7).
- [13] 王晶晶, 刘琛, 秦艳茹. 血清碱性磷酸酶、癌胚抗原、糖类抗原 19-9 联合检测对胃癌骨转移的诊断价值[J]. *癌症进展*, 2020, 18(7): 731–734. DOI: [10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.07.23](https://doi.org/10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.07.23).
- Wang JJ, Liu C, Qin YR, et al. Diagnostic value of combined detection of serum alkaline phosphatase, carcinoem-bryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in patients with bone metastasis of gastric cancer[J]. *Oncol Prog*, 2020, 18(7): 731–734. DOI: [10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.07.23](https://doi.org/10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.07.23).
- [14] Karhade AV, Thio QCBS, Kuverji M, et al. Prognostic value of serum alkaline phosphatase in spinal metastatic disease[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(6): 640–646. DOI: [10.1038/s41416-019-0407-8](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0407-8).
- [15] 胡群超, 俞晓立. 放疗在乳腺癌骨转移中的临床应用进展[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(4): 346–350. DOI: [10.3969/j.issn.1007-3969.2016.04.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3969.2016.04.010).
- Hu QC, Yu XL. Progress in the clinical use of radiotherapy for bone metastasis in breast cancer[J]. *China Oncol*, 2016, 26(4): 346–350. DOI: [10.3969/j.issn.1007-3969.2016.04.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3969.2016.04.010).
- [16] 黄伟, 钱梦, 谢鸣. 肿瘤放射治疗配合中药增效减毒的临床研究进展[J]. *中国药师*, 2017, 20(8): 1374–1381. DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2017.08.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2017.08.011).
- Huang W, Qian M, Xie M. Clinical study progress in tumor radiotherapy combined with traditional Chinese medicines with synergistic and attenuated effects[J]. *China Pharm*, 2017, 20(8): 1374–1381. DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2017.08.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2017.08.011).
- [17] Meng AM, Wang Y, Brown SA, et al. Ionizing radiation and busulfan inhibit murine bone marrow cell hematopoietic function via apoptosis-dependent and -independent mechanisms[J]. *Exp Hematol*, 2003, 31(12): 1348–1356. DOI: [10.1016/j.exphem.2003.08.014](https://doi.org/10.1016/j.exphem.2003.08.014).
- [18] 刘慧云, 刘东胜. 不同分割方式放疗治疗骨转移肿瘤的临床疗效[J]. *肿瘤基础与临床*, 2020, 33(2): 107–109. DOI: [10.3969/j.issn.1673-5412.2020.02.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5412.2020.02.004).
- Liu HY, Liu DS. Clinical efficacy of radiotherapy with different segmentation methods in the treatment of bone metastases[J]. *J Basic Clin Oncol*, 2020, 33(2): 107–109. DOI: [10.3969/j.issn.1673-5412.2020.02.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5412.2020.02.004).
- [19] 左二冬. 放射治疗对肿瘤患者造血系统的影响及其相关发生

- 机制的初步研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- Zuo ED. Preliminary study of impacts of radiation therapy on hematopoietic system in cancer patients and its relevant mechanisms[D]. Suzhou: Soochow University, 2016.
- [20] 北京医学奖励基金会肺癌青年专家委员会, 中国胸外科肺癌联盟. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2019版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(4): 187–207. DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2019.04.01](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.04.01).
- The Youth Specialists Committee of Lung Cancer, Beijing Medical Award Foundaton, Chinese Lung Cancer Union. Expert consensus on the diagnosis and treatment of bone metastasis in lung cancer (2019 version)[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22(4): 187–207. DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2019.04.01](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.04.01).
- [21] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609–680. DOI: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009).
- Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer of the Chinese Anti-Cancer Association (2019 version)[J]. *China Oncol*, 2019, 29(8): 609–680. DOI: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009).
- [22] 于林江. TE方案新辅助化疗在乳腺癌治疗中的应用效果及作用价值[J]. *数理医药学杂志*, 2020, 33(2): 164–166. DOI: [10.3969/j.issn.1004-4337.2020.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4337.2020.02.003).
- Yu LJ. Application effect and value of TE regimen neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer[J]. *J Math Med*, 2020, 33(2): 164–166. DOI: [10.3969/j.issn.1004-4337.2020.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4337.2020.02.003).
- [23] 苏大伟. 吡柔比星为主的联合化疗方案治疗晚期乳腺癌的应用效果观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(10): 1581–1582. DOI: [10.3969/j.issn.1001-8174.2018.10.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-8174.2018.10.039).
- Su DW. Effect of pirarubicin-based combination chemotherapy in advanced breast cancer[J]. *Mod Diagn Treat*, 2018, 29(10): 1581–1582. DOI: [10.3969/j.issn.1001-8174.2018.10.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-8174.2018.10.039).
- [24] 罗恩茜, 倪青. 乳腺癌不同方案新辅助化疗后对粒细胞减少的影响及处理[J]. *重庆医学*, 2018, 47(7): 971–974. DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.030).
- Luo EQ, Ni Q. Effect of neoadjuvant chemotherapy on granulocytopenia of breast cancer and its management[J]. *Chongqing Med*, 2018, 47(7): 971–974. DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.030).
- [25] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1–15. DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2016.01.01](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2016.01.01).
- Shi YK, Sun Y, Yu JM, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of advanced stage primary lung cancer (2016 version)[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2016, 19(1): 1–15. DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2016.01.01](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2016.01.01).
- [26] Hasegawa Y, Miura D, Kitamura C, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus carboplatin: biweekly versus standard schedules in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chemotherapy*, 2013, 59(5): 346–353. DOI: [10.1159/000362222](https://doi.org/10.1159/000362222).
- [27] Clément-Zhao A, Auvray M, Aboudagga H, et al. Safety and efficacy of 2-weekly cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2018, 121(2): 203–208. DOI: [10.1111/bju.13855](https://doi.org/10.1111/bju.13855).
- [28] Shimura Y, Suga Y, Itai S, et al. Comparison of tolerability between 2-weekly and 3-weekly Docetaxel regimen in castration-resistant prostate cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(8): 4291–4297. DOI: [10.21873/anticancer.14431](https://doi.org/10.21873/anticancer.14431).
- [29] Yano R, Konno A, Watanabe K, et al. Pharmacoefficacy of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(1): 96–104. DOI: [10.1007/s10147-011-0349-5](https://doi.org/10.1007/s10147-011-0349-5).
- [30] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 937.
- Shi YK, Sun Y. Manual of medical oncology[M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 937.
- [31] Papatheofanis FJ, Najib MM. Bone marrow recovery following use of systemic <sup>153</sup>Sm-lexidronam and <sup>89</sup>Sr-chloride for bone pain palliation after myelosuppressive therapy[J]. *Int J Radiat Biol*, 2009, 85(5): 448–453. DOI: [10.1080/09553000902818899](https://doi.org/10.1080/09553000902818899).
- [32] Sciuto R, Festa A, Rea S, et al. Effects of low-dose cisplatin on <sup>89</sup>Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 79–86.
- [33] Curtis KK, Adam TJ, Chen SC, et al. Anaemia following initiation of androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: a retrospective chart review[J]. *Aging Male*, 2008, 11(4): 157–161. DOI: [10.1080/13685530802172438](https://doi.org/10.1080/13685530802172438).

(收稿日期: 2021-01-19)