

## 二氯化锶联合 $^{99}\text{Tc}$ 亚甲基二膦酸盐治疗乳腺癌骨转移患者的临床疗效评估

张建媛<sup>a</sup>, 席永昌<sup>a\*</sup>, 尤立强<sup>a</sup>, 张建阳<sup>a</sup>, 张力丹<sup>a</sup>, 梁慧青<sup>b</sup>

(保定市第一中心医院 a. 核医学科; b. 超声科, 河北 保定 071000)

**【摘要】目的:** 观察放射性核素二氯化锶 ( $^{89}\text{SrCl}_2$ ) 联合 $^{99}\text{Tc}$ 亚甲基二膦酸盐 ( $^{99}\text{Tc-MDP}$ ) 治疗乳腺癌骨转移疼痛患者的临床疗效及对骨密度的影响。**方法:** 选取2013年1月至2018年4月, 保定市第一中心医院收治的乳腺癌骨转移患者70例为研究对象, 随机分为联合组与对照组, 每组35例。联合组采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗, 对照组单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗。2组患者分别于治疗前及治疗后3、6个月检测腰椎 $\text{L}_{2-4}$ 及股骨颈骨密度T评分, 行全身骨显像检查评价骨转移灶情况, 并对患者的疼痛程度、不良反应、生存质量评分进行观察和统计。**结果:** 治疗6个月后, 联合组骨痛缓解总有效率(88.57%), 骨转移灶治疗总有效率(71.43%), 生存质量评分提高率(77.14%)均显著高于对照组(68.57%、45.71%、54.29%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 联合组腰椎 $\text{L}_{2-4}$ 及股骨颈骨密度T评分分别高于治疗前及治疗后3个月( $F = 27.892$ ,  $F = 33.662$ , 均 $P < 0.05$ ); 联合组腰椎 $\text{L}_{2-4}$ 及股骨颈骨密度T评分高于对照组( $t = 5.391$ ,  $t = 6.687$ , 均 $P < 0.05$ )。**结论:**  $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗不仅可抑制乳腺癌骨转移灶进展, 缓解疼痛, 还可提高患者骨密度, 治疗骨质疏松, 有效防止病理性骨折, 改善患者的生存质量。

**【关键词】** 二氯化锶;  $^{99}\text{Tc}$ 亚甲基二膦酸盐; 乳腺癌; 骨转移; 骨密度

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)09-0056-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.014

## Clinical evaluation of strontium chloride combined with $^{99}\text{Tc-MDP}$ in the treatment of breast cancer patients with bone metastasis

ZHANG Jian-yuan<sup>a</sup>, XI Yong-chang<sup>a\*</sup>, YOU Li-qiang<sup>a</sup>, ZHANG Jian-yang<sup>a</sup>, ZHANG Li-dan<sup>a</sup>, LIANG Hui-qing<sup>b</sup>

(a. Department of Nuclear Medicine; b. Department of Ultrasound, Baoding No. 1 Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

**【Abstract】 Objective:** To observe the clinical efficacy of strontium chloride ( $^{89}\text{SrCl}_2$ ) combined with  $^{99}\text{Tc-MDP}$  in the treatment of breast cancer patients with bone metastasis, and the effect on the bone mineral density. **Methods:** From January 2013 to April 2018, totally 70 patients with bone metastasis of breast cancer admitted to the Baoding No. 1 Central Hospital were selected as the study subjects, and were randomly divided into the combined treatment group and the control group, with 35 cases in each group. The combined treatment group was treated with  $^{89}\text{SrCl}_2$  combined with  $^{99}\text{Tc-MDP}$ , while the control group was treated with  $^{89}\text{SrCl}_2$  alone. The density T-score of lumbar spine  $\text{L}_{2-4}$  and femoral neck bone were detected before 3 and 6 months after treatment in the 2 groups, and bone metastasis was evaluated by whole body bone scan. The pain degree, adverse reactions, and quality of life scores of the 2 groups were observed and statistically analyzed. **Results:** After 6 months of treatment, the total effective rate of bone pain relief (88.57%), the improvement rate of bone metastasis focus (71.43%), and the improvement rate of quality of life score (77.14%) in the combined treatment group were significantly higher than those in the control group (68.57%, 45.71%, 54.29%), with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ); the bone mineral density T scores of lumbar vertebrae and femoral neck in the combined treatment group was significantly higher than that before treatment and 3 months after treatment ( $F = 27.892$ ,  $F = 33.662$ , all  $P < 0.05$ ); the bone mineral density of lumbar spine and femoral neck in the combined treatment group was higher than that in the control group ( $t = 5.391$ ,  $t = 6.687$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:**  $^{89}\text{SrCl}_2$  combined with  $^{99}\text{Tc-MDP}$  treatment can not only inhibit the progress of bone metastasis of breast cancer and relieve pain, but also improve the bone density of patients, relieve osteoporosis, effectively prevent pathological fractures, and improve the quality of life of patients.

**【Key words】** strontium chloride;  $^{99}\text{Tc-MDP}$ ; breast cancer; bone metastasis; bone mineral density

**【收稿日期】** 2019-05-08

**【基金项目】** 保定市科技计划项目(17ZF169)

**【作者简介】** 张建媛, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 分子影像与核素治疗; Tel: 13623325946; E-mail: zhangjianyuanfj@126.com

**【通信作者】** \*席永昌, 男, 大学本科, 主任医师; 研究方向: 肿瘤核医学; Tel: (0312)5976682; E-mail: baodingxiyc82@163.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,骨转移是其常见的转移部位<sup>[1]</sup>。多数骨转移患者伴有持续加重的骨痛,虽然其综合治疗手段较多,但均疗效欠佳,且乳腺癌患者术后骨质疏松发生率较高,导致骨折风险增高,因此对于乳腺癌骨转移患者的治疗不仅要考虑减轻骨痛,提高生活质量,同时更要考虑对骨质疏松的治疗<sup>[2]</sup>。二氯化锶( $^{89}\text{SrCl}_2$ )注射液是临床上用于骨转移核素内照射治疗最常用的一种放射性药物,能有效缓解骨痛,且不良反应小。锝 $^{99}\text{Tc}$ 亚甲基二膦酸盐( $^{99}\text{Tc-MDP}$ ),是目前原发性骨质疏松症相关临床研究的热点,有研究表明 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 在增加患者骨密度的同时,还可降低患者的骨痛程度<sup>[3-4]</sup>。本研究探讨 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗乳腺癌患者骨转移骨痛的疗效及对骨密度的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 资料

选取2013年1月至2018年4月,保定市第一中心医院(以下简称我院)收治的乳腺癌骨转移患者70例作为研究对象(均为女性)。纳入标准:①乳腺癌均经病理或细胞学确诊,骨转移经CT、SPECT、MRI或X线片等影像学检查证实;②伴不同程度的骨痛;③未开展全身放化疗或者距上次放化疗至少4周以上;④血常规和肝肾功能大致正常;⑤预期存活期不低于3个月;⑥患者或其家属知情同意。排除标准:①严重肝、肾功能障碍;②胸、腰椎转移导致截瘫;③放化疗后出现严重骨髓功能障碍。本研究经我院伦理委员会批准通过,并与患者或其家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 采用随机数字法将所有纳入患者分为联合组与对照组,每组各35例。

**1.2.2 治疗方法** 所有患者在接受治疗前后停止钙剂治疗至少2周,经过血常规、血生化、肝肾功能的检查无明显异常。 $^{89}\text{SrCl}_2$ (厂家:成都中核高通有限公司,批准文号:国药准字H20080473,规格:222MBq)给药剂量标准为 $1.48 \sim 1.85 \text{ MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,平均静脉缓慢注射药量为每次148 MBq(4 mci)。根据病情及疗效重复治疗间隔3~6个月。 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 注射液(厂家:成都云克药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20000218)A剂10 mL,B剂10 mg,加入0.9%氯化钠溶液缓慢静滴,每日1

次,10 d为1疗程,连续治疗3疗程,每疗程之间间隔3~4周。对照组单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗,联合组在 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后7~10 d给予 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗。

**1.2.3 观察指标** ① $\text{L}_{2-4}$ 及股骨颈骨密度T评分(T-score),采用美国Hologic公司Discovery-A型双能X线骨密度仪,测定部位为腰椎 $\text{L}_{2-4}$ 、股骨颈,计算其T评分。②骨痛评价,根据世界卫生组织疼痛VRS标准分为4度<sup>[5]</sup>。0度:无疼痛;1度:轻度疼痛,可忍受,不影响正常生活;2度:中度疼痛,影响睡眠,需采用一般性的止痛药;3度:剧烈疼痛,伴自主神经功能紊乱,严重影响睡眠,需使用麻醉性药物。疼痛缓解度分为5级<sup>[6]</sup>,0级:未减轻;1级:轻度缓解(减轻1/4);2级:中度缓解(减轻1/2);3级:明显缓解(减轻3/4);4级:完全缓解,疼痛完全消失。疼痛缓解包括显效:完全缓解+明显缓解;有效:中度缓解;无效:未减轻+轻度缓解;缓解总有效率(%)=(显效+有效)人数/纳入总人数 $\times 100\%$ 。③骨转移灶情况,采用SPECT放射性核素骨显像检查,仪器采用飞利浦BrightView-XCT,配备低能通用型准直器。显像剂使用 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ ,由北京原子高科有限公司提供。检查时静脉注射 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  740 MBq(20 mci),嘱患者饮水1000 mL以上,2~4 h排尿后,取仰卧位,常规进行前位和后位全身骨显像。评价标准分为4级。分别为I级:骨转移病灶变淡、缩小或消失,无新病灶出现;II级:骨转移病灶无改善,亦无新病灶出现;III级:骨转移病灶改善,但出现新病灶;IV级:原有骨转移病灶无改善或加重,同时出现新病灶。骨显像结果由两位以上有经验的核医学医师判断,将I、II级定为有效,III、IV级定为无效<sup>[7]</sup>,总有效率(%)=有效人数/纳入总人数 $\times 100\%$ 。④生存质量评分,根据患者的体质量、睡眠、食欲、活动等情况进行Karnofsky功能状态(Karnofsky Performance Status, KPS)评分,分为10~100分,与治疗前KPS评分比较,治疗后增加 $\geq 10$ 分者为生活质量提高,减少 $\geq 10$ 分者为生活质量降低,增减 $< 10$ 分者为生活质量稳定<sup>[8]</sup>。⑤不良反应,包括发热、恶心呕吐、血肌酐、血钙、血液毒性分级情况。其中血液毒性分级依据参考临床肿瘤内科手册<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计分析

应用SPSS 21.0软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,

不同时间点的比较采用单因素方差分析和 LSD 检验;计数资料采用频数或者百分比 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

联合组年龄 35 ~ 62 岁, 平均 (48.81 ± 8.04) 岁, 对照组年龄 37 ~ 69 岁, 平均 (50.48 ± 8.13) 岁, 2 组患者在年龄、骨转移灶数目、首诊骨痛分级、骨密度 T 评分、生活质量评分方面比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 治疗后 2 组患者骨痛缓解情况

治疗后, 联合组患者骨痛缓解总有效率为 88.57%, 高于对照组的 68.57%, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.158$ ,  $P < 0.05$ ); 联合组在  $^{89}\text{SrCl}_2$  用药后 4 ~ 12 d 逐渐起效, 起效中位时间为 (7.02 ± 2.11) d, 短于对照组的 (7.17 ± 2.16) d, 差异无统计学意义 ( $t = -0.280$ ,  $P > 0.05$ ); 联合组骨痛

缓解维持时间为 (4.63 ± 1.29) 月, 长于对照组的 (3.58 ± 1.30) 月, 差异具有统计学意义 ( $t = 3.367$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 治疗 6 个月后 2 组患者骨转移灶治疗情况

治疗 6 个月后, 2 组患者的骨转移灶数量较治疗前均有所降低, 但每组仍出现一定比例的新转移灶; 联合组的骨转移灶治疗总有效率为 71.43%, 高于对照组的 45.71%, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.769$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 治疗前后 2 组患者骨密度情况

治疗 6 个月后, 联合组在腰椎 L<sub>2-4</sub> 及股骨颈骨密度 T 评分高于治疗前及治疗后 3 个月 ( $F = 27.892$ ,  $F = 33.662$ , 均  $P < 0.001$ ); 对照组治疗前及治疗后 3、6 个月腰椎 L<sub>2-4</sub> 及股骨颈骨密度 T 评分比较, 差异无统计学意义 ( $F = 1.621$ ,  $F = 0.429$ , 均  $P > 0.05$ ); 治疗 6 个月后, 联合组腰椎 L<sub>2-4</sub> 及股骨颈骨密度 T 评分高于对照组 ( $t = 5.391$ ,  $t = 6.687$ , 均  $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 2 组患者基本情况

临床特征	联合组 (n = 35)	对照组 (n = 35)	$\chi^2/F/t$ 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	48.81 ± 8.04	50.48 ± 8.13	-0.787	0.434
骨转移灶 [n (%)]			0.517	0.772
1 ~ 2	6 (17.14)	5 (14.29)		
3 ~ 5	15 (42.86)	18 (51.43)		
≥ 6	14 (40.00)	12 (34.29)		
首诊骨痛分级 [n (%)]			0.690	0.708
0 度	0	0		
1 度	11 (31.43)	8 (22.86)		
2 度	14 (40.00)	15 (42.86)		
3 度	10 (28.57)	12 (34.29)		
骨密度 T 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )				
腰椎	-2.509 ± 0.395	-2.484 ± 0.406	-0.262	0.794
股骨颈	-2.454 ± 0.392	-2.459 ± 0.391	0.061	0.952
KPS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	47.14 ± 2.93	48.09 ± 3.41	-1.241	0.219

注: KPS 为 Karnofsky 功能状态

表 2 2 组患者治疗后骨痛缓解情况比较

组别	例数	骨痛疗效情况 (例)			缓解有效率 (%)	骨痛缓解起效中位时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	骨痛缓解维持时间 (月, $\bar{x} \pm s$ )
		显效	有效	无效			
联合组	35	12	19	4	88.57	7.02 ± 2.11	4.63 ± 1.29
对照组	35	8	16	11	68.57	7.17 ± 2.16	3.58 ± 1.30
$\chi^2/t$ 值					4.158	-0.280	3.367
P 值					0.041	0.780	0.001

表3 2组患者治疗6个月后骨转移病灶和疗效比较

组别	例数	治疗后骨转移灶分布(个)					疗效评价(例)				总有效率 (%)
		0	1~2	3~5	≥6	新转移灶	I级	II级	III级	IV级	
联合组	35	3	5	17	10	10	18	7	6	4	71.43
对照组	35	2	5	15	13	19	10	6	11	8	45.71

表4 2组患者治疗前后骨密度评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	腰椎 L <sub>2-4</sub>				F值	P值	股骨颈				F值	P值
		治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后				治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后			
联合组	35	-2.509±0.395	-2.311±0.377	-1.857±0.349 <sup>ab</sup>	27.892	<0.001		-2.454±0.392	-2.285±0.348	-1.782±0.324 <sup>ab</sup>	33.662	<0.001	
对照组	35	-2.484±0.406	-2.341±0.067	-2.332±0.387	1.621	0.203		-2.459±0.391	-2.437±0.395	-2.374±0.410	0.429	0.653	

注:<sup>a</sup> 与治疗前比较, $P<0.05$ ;<sup>b</sup> 与同一时间点对照组比较, $P<0.05$

## 2.5 治疗后2组患者生存质量情况

治疗后2组患者的生存质量均有一定程度改善。联合组生存质量改善率为77.14%,高于对照组的54.29%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.058$ , $P<0.05$ ),见表5。

## 2.6 2组患者不良反应发生情况

2组患者的不良反应多发生于用药后1~2周内,其中血液毒性以I级为主,对症治疗后均有所缓解。2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.749$ , $P>0.05$ ),见表6。

表5 2组患者治疗后KPS评分变化情况比较

组别	例数	KPS评分变化(例)			提高率 (%)
		提高	稳定	降低	
联合组	35	27	4	4	77.14
对照组	35	19	10	6	54.29

注:KPS为Karnofsky功能状态

表6 2组患者不良反应发生情况比较(例)

组别	例数	发热	恶性 呕吐	血肌酐 升高	血钙 异常	血液毒性		
						I级	II级	III级
联合组	35	1	1	1	3	5	2	0
对照组	35	2	1	0	2	6	3	0

## 3 讨论

乳腺癌是一种常见的女性恶性肿瘤,骨转移的发生率很高,常常会造成患者持续性疼痛,进而出现顽固性骨痛、高钙血症、病理性骨折、功能障碍等一系列骨相关事件,严重影响患者的生活质量<sup>[9]</sup>。

目前对于恶性肿瘤骨转移疼痛患者的综合治疗手段较多,关于骨转移性疼痛的有效控制是目前临床晚期肿瘤患者最常见也是较难解决的问题。放射治疗为最常用的姑息镇痛方法,但通常对全身多发性骨转移无能为力,化疗、内分泌治疗等对多发病灶具有一定的优越性,但不良反应较多且敏感性不高。近年来放射性核素内照射治疗对多发性骨转移骨痛的优势明显,且不良反应相对较少<sup>[10]</sup>。<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>是目前治疗骨转移最常用的放射性核素之一。

<sup>89</sup>Sr为钙族元素,注射入血后同钙离子一同参与骨矿物质的代谢过程,在恶性肿瘤骨转移灶内摄取率为正常骨骼的2~25倍,并滞留在癌灶中,发射出能量为1.463 MeV的 $\beta$ 射线,半衰期为50.5 d,能有效杀伤或抑制肿瘤生长,减轻临床骨痛症状,提高病患生存质量。大量研究提示<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>可直接作用于骨转移癌患者的转移病灶,有效缓解患者骨疼痛,且不良反应较少,有效率为51%~92%<sup>[11-13]</sup>。本研究中对照组单用<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗,骨痛缓解率为68.57%,骨转移灶治疗总效率为45.71%,与上述研究结果相似,说明<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗乳腺癌骨转移疗效确切。

然而乳腺癌患者术后往往常规采用化疗与内分泌治疗的综合疗法,术后化疗会导致骨代谢异常,内分泌治疗中应用的芳香化酶抑制剂会使患者的雌激素水平大大降低,导致骨量丢失增多,术后骨质疏松症发生率较其他恶性肿瘤更高<sup>[14-15]</sup>。因此乳腺癌骨转移患者的治疗不仅要考虑减轻骨痛,提高生活质量,更要考虑到对骨质疏松的治疗,提高患者的骨质密度,降低骨折发生率。

<sup>99</sup>Tc-MDP是亚甲基二膦酸(MDP)与<sup>99</sup>Tc的螯

合物,为新型二膦酸盐制剂,化学结构简单,易于吸收。其中MDP被羟基磷灰石晶体吸附并与未成熟的胶原结合,可直接抑制破骨细胞的活性,防止羟基磷灰石结晶溶解,抑制骨吸收,治疗骨质疏松。微量元素 $^{99}\text{Tc}$ 在低价态时的价态变化,可调节免疫功能,抑制白细胞的游走,起到消炎镇痛的作用<sup>[16]</sup>。由于 $^{99}\text{Tc}$ -MDP不影响骨组织的正常代谢,理论上可以与 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合使用。本研究中联合组在治疗6个月后,骨密度明显高于对照组,说明MDP对提高乳腺癌患者的骨质密度疗效确切,且联合组骨痛的总缓解率及骨转移灶治疗总有效率均高于对照组,说明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 与 $^{99}\text{Tc}$ -MDP联合应用,可产生叠加或协同作用。其原因可能是,成骨性病灶与溶骨性病灶可同时摄取 $^{89}\text{SrCl}_2$ ,但以成骨性转移灶为主, $^{99}\text{Tc}$ -MDP可明显抑制破骨细胞的活性,对肿瘤骨质破坏有修复作用,因此可抑制溶骨性骨转移癌<sup>[17]</sup>。而乳腺癌骨转移灶,多为成骨性和溶骨性两种骨质破坏类型并存,且多以溶骨性为主<sup>[18]</sup>,因此二者联合使用不仅可以抑制骨转移灶,缓解疼痛,还可提高患者骨密度,治疗骨质疏松,有效防止病理性骨折。

本研究中,治疗后2组患者生存质量均有所提高,其中联合组生存质量提高率明显高于对照组,提示联合用药的优势突出。此外本研究还发现,治疗后2组患者的骨转移灶数量虽均有降低,且联合组骨转移灶减少多于对照组,说明联合用药较单纯 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗更有效;但2组均有部分患者出现新病灶,也提示联合用药或单纯用药均无法有效预防骨转移新发病灶的出现,这可能与乳腺癌骨转移的机制,原发灶的病理类型,患者身体的基本情况等相关<sup>[19-20]</sup>。

综上所述,对于乳腺癌骨转移患者, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99}\text{Tc}$ -MDP治疗在抑制骨转移灶,缓解骨痛,提高患者生活质量等方面较单一 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗更有优势。可同时提高患者骨密度,预防及治疗乳腺癌术后骨质疏松症,防止病理性骨折。但本研究存在样本量较小的问题,未来还有待大样本的临床研究。

#### 【参考文献】

- [1] 袁钦华,俞士尤. 苏江86例乳腺癌骨转移的相关因素分析[J]. 实用癌症杂志,2018,33(10):1717-1720.
- [2] Lüftner D, Niepel D, Steger G G, et al. Therapeutic approaches for protecting bone health in patients with breast cancer[J]. Breast, 2018, 37(1):28-35.
- [3] 朱亮先. 云克联合钙剂和维生素D<sub>3</sub>治疗原发性骨质疏松症

- 疼痛的效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(20): 147-148.
- [4] 高乐女,钟兵,王勇. 锝( $^{99}\text{mTc}$ )亚甲基二膦酸盐治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1094-1099.
- [5] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2007:258-260.
- [6] 李林法. 现代骨转移瘤诊治学[M]. 北京:科学出版社, 2006:326.
- [7] 梁坤,戴儒奇.  $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移的临床疗效与安全性观察[J]. 东南大学学报, 2017, 36(1): 82-85.
- [8] 杨忠明,谢刚,廖大忠,等. 痛痛散在恶性肿瘤骨转移疼痛治疗中的临床研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(28):3893-3899.
- [9] Yazdani A, Dorri S, Atashi A, et al. Bone metastasis prognostic factors in breast cancer[J]. Breast Cancer(Auckl), 2019, 13:1-7.
- [10] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识(2014版)[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2014:1-9.
- [11] Heianna J, Toita T, Endo W, et al. Concurrent use of strontium-89 with external beam radiotherapy for multiple bone metastases: early experience[J]. Ann Nucl Med, 2015, 29(10):848-853.
- [12] 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.
- [13] Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, et al. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases[J]. Int J Clin Oncol, 2014, 19(4):739-743.
- [14] Henault D, Westley T, Dumitra S, et al. Divergence from osteoporosis screening guidelines in older breast cancer patients treated with anti-estrogen therapy: a population-based cohort study[J]. Bone, 2018, 116(2):94-102.
- [15] 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.
- [16] Zhao Y, Wang L, Liu Y, et al. Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate ameliorates ovariectomy-induced osteoporotic phenotype without causing osteonecrosis in the jaw[J]. Calcif Tissue Int, 2012, 91(6):400-408.
- [17] 刘恒超,李卫鹏,申勇,等.  $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99}\text{Tc}$ -MDP对乳腺癌骨转移骨痛治疗疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(5): 297-300.
- [18] 鲁光平,殷咏梅,周雪峰,等. 乳腺癌骨转移机制与靶向治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2):314-318.
- [19] D'Oronzo, Stella Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies[J]. J Bone Oncol, 2017, 9(11):1-9.
- [20] Salamanna F, Borsari V, Brogini S, et al. A human 3D in vitro model to assess the relationship between osteoporosis and dissemination to bone of breast cancer tumour cells[J]. J Cell Physiol, 2016, 232(7):1826-1834.

(本文编辑:许媛媛)