

⁸⁹Sr、双膦酸盐及二者联合治疗 肿瘤多发性骨转移的系统评价

郭 佳, 宋文忠

(四川省医学科学院, 四川省人民医院, 四川 成都, 610072)

摘要: 目的 系统分析⁸⁹Sr、双膦酸盐及⁸⁹Sr联合双膦酸盐(联合用药)治疗肿瘤多发性骨转移的疗效,并进行 Meta 分析。**方法** 检索 MEDLINE、EMBASE、The Cochrane Library、CBMdisc、CNKI,同时手检《同位素》、《肿瘤》、《中华核医学与分子影像杂志》、《中华放射肿瘤学杂志》,纳入对比分析⁸⁹Sr、双膦酸盐、联合用药治疗肿瘤多发性骨转移疗效的临床研究。对纳入研究进行质量评价,并应用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入随机对照研究 7 篇,半随机对照研究 1 篇,非随机对照研究 7 篇,共 1 196 例患者。Meta 分析显示,联合用药治疗肿瘤多发性骨转移患者与分别单独使用⁸⁹Sr 或双膦酸盐相比,在缓解疼痛、提高患者生活质量和减少/缩小骨转移灶方面的差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 联合用药可更有效地缓解疼痛,提高患者生活质量和减少/缩小转移灶。

关键词: ⁸⁹Sr; ⁸⁹SrCl₂; 双膦酸盐; 多发性骨转移; 系统评价

中图分类号: R 730.23 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2017)11-054-05 DOI: 10.7619/jcmp.201711017

A systematic study of ⁸⁹Sr, bisphosphonates and ⁸⁹Sr plus bisphosphonates therapy for patients with bone metastases

GUO Jia, SONG Wenzhong

(Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610072)

ABSTRACT: Objective To assess the efficacy of ⁸⁹Sr, bisphosphonates and ⁸⁹Sr plus bisphosphonates (combined therapy) for patients with bone metastases. **Methods** Authors searched MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, CBMdisc and CNKI. Isotopes, Tumor, Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Chinese Journal of Radiation Oncology were manually searched. Effects of ⁸⁹Sr, bisphosphonates and combined therapy for bone metastases were analyzed. The quality of each study was evaluated. Meta-analysis was performed by RevMan 5.0 software. **Results** Totally 7 randomized controlled trials, 1 semi-randomized controlled trial and 7 non-randomized controlled trials were selected (1196 patients). Compared with ⁸⁹Sr and bisphosphonates, combined therapy was stronger in bone pain relief, improving life quality and decreasing lesions or reducing volume of bone metastases ($P < 0.01$). **Conclusion** Combined therapy can relieve bone pain, improve life quality and decrease lesions or reduce volume of bone metastases.

KEY WORDS: ⁸⁹Sr; ⁸⁹SrCl₂; bisphosphonates; multiple bone metastases; systematic assessment

骨骼是恶性肿瘤患者常见的转移部位。肿瘤多发性骨转移可导致剧烈疼痛、活动障碍等不良反应。减轻患者骨痛、提高患者生活质量是临床医生面临的主要问题。化疗、激素、止痛药物均能

缓解疼痛,但有严重不良反应。外放射治疗仅可用于局限性骨转移病灶的治疗。⁸⁹Sr对骨转移灶中的成骨性病灶有良好的靶向性,通过发射 β 射线进行内照射治疗,达到减轻骨痛、抑制病灶发展

的目的。双膦酸盐类药物可抑制破骨细胞活性,起到抗骨质吸收的作用^[1-2],并能促进成骨反应^[3-4]。目前共有 3 代双膦酸盐类药物,其中以第 2 代的帕米膦酸钠(商品名为博宁)、氯膦酸钠(商品名为骨膦)和第 3 代的唑来膦酸应用较广泛。 ^{89}Sr 和双膦酸盐是目前常用的治疗肿瘤多发性骨转移的药物。对肿瘤多发骨转移患者,是单独选用 ^{89}Sr 或双膦酸盐,还是二者联合治疗,目前尚未形成共识。为了解 ^{89}Sr 、双膦酸盐及联合用药治疗肿瘤多发性骨转移的疗效,本研究对相关文献进行了系统评价,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

2 个研究者独立检索以下数据库: MEDLINE (1966 年 1 月—2012 年 5 月)、EMBASE (1984—2012 年)、The Cochrane Library (2012 年第 1 期)、中国生物医学文献光盘数据库 (1978 年 1 月—2012 年 5 月)、中国学术期刊全文数据库 (1994 年 1 月—2012 年 5 月)。英文数据库以“ ^{89}Sr ”、“ $^{89}\text{SrCl}_2$ ”、“strontium chloride”、“bisphosphonates”、“bone metastases”为主题词检索;中文数据库以“ ^{89}Sr ”、“ $^{89}\text{SrCl}_2$ ”、“ ^{89}Sr 锶”、“氯化锶”、“双膦酸盐”、“骨膦”、“博宁”、“唑来膦酸”、“多发性骨转移”等为检索词。手检《同位素》、《肿瘤》、《中华核医学与分子影像杂志》、《中华放射肿瘤学杂志》,检索年限从 2000 年 1 月—2012 年 5 月。同时从参考文献中追溯文献。

1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入涉及 ^{89}Sr 、双膦酸盐及联合用药治疗肿瘤多发性骨转移患者疗效评价的临床对照研究,不论随机、隐藏、盲法与否。无出版日期及语种限制。研究对象为诊断明确的恶性肿瘤多发骨转移患者,不论种族、性别、年龄、国籍。治疗方法包括 ^{89}Sr 内照射治疗、双膦酸盐治疗及联合治疗。疗效判定:疼痛减轻、病灶数目减少/体积缩小、生活质量改善、止痛药用量减少。不良反应:发热、恶心、呕吐、骨痛加重、骨髓抑制等。

1.3 文献质量评价

采用 Cochrane 系统评价指南的质量评价标准,以 Jadad 质量记分法对纳入研究进行质量评价。1~2 分为低质量,3~5 分为高质量。

1.4 统计学处理

采用 RevMan 5.0 软件行 Meta 分析。进行

Meta 分析前,用 χ^2 检验分析各研究结果间的异质性(检验水准 $P=0.1$)。当实验结果存在异质性时用随机效应模型,反之用固定效应模型。分类变量采用相对危险度(RR)值及其 95% 的可信区间(CI)作为效应量,效应量以 95% CI 表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。若研究数据不足以进行 Meta 分析,则只对其进行定性分析。

2 结果

纳入随机对照研究 7 篇^[10-11, 13-16, 18], 半随机对照研究 1 篇^[5], 非随机对照研究 7 篇^[6-9, 12, 17, 19], 共 1 196 例患者。发表语种为英文和中文。纳入研究的方法学质量评价见表 1。纳入研究的基本情况见表 2。15 项研究均纳入诊断明确的恶性肿瘤多发骨转移患者,但部分研究^[6, 9, 10, 15, 18-19] 只纳入较单一的肿瘤类型。5 个研究^[6, 10, 12, 13, 15] 的组间基线一致。仅 Storto 等^[6] 阐明了排除标准(排除 $\text{WBC} < 2\ 000/\text{mm}^3$ 、 $\text{PLT} < 150\ 000/\text{mm}^3$ 、血肌酐 $> 2.0\ \text{mg/dL}$ 、治疗前 8 周内接受过外放射、化疗、放射性核素治疗的患者)。15 项研究在药物使用的剂量、频率、疗程、给药先后顺序方面不一致。15 项研究均从下列的一个或多个方面对药物的疗效进行评价,包括疼痛有无减轻、骨转移灶数目有无减少或体积是否缩小、生活质量有无改善、止痛药用量有无减少。 ^{89}Sr 、双膦酸盐及联合用药治疗肿瘤多发性骨转移的 Meta 分析见表 3。

表 1 15 项纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	盲法	失访	分配隐藏	Jadad 评分/分
饶创宙等 ^[5]	SR	N	N	N	1
Storto 等 ^[6]	NR	NC	N	N	2
尤长宣等 ^[7]	NR	N	N	N	1
章必成等 ^[8]	NR	N	N	N	1
周大庆等 ^[9]	NR	N	N	N	1
褚洪涛 ^[10]	NC	N	N	N	2
汪建强等 ^[11]	NC	N	N	N	2
任辉等 ^[12]	NR	N	N	N	1
任立杰等 ^[13]	NC	N	N	N	2
石峰等 ^[14]	NC	N	N	N	2
张建国等 ^[15]	NC	N	N	N	2
姚忠强等 ^[16]	NC	NC	N	N	3
王强等 ^[17]	NR	N	N	N	1
陈海金等 ^[18]	NC	N	N	N	2
苏瑾等 ^[19]	NR	N	N	N	1

SR 指半随机, NR 指非随机, NC 指随机方法不清楚, N 指无。

^{89}Sr 、双膦酸盐与联合用药在缓解疼痛方面比较, ^{89}Sr 与双膦酸盐差异无统计学意义($P=0.50$), ^{89}Sr 与联合用药、双膦酸盐与联合用药

表 2 15 项纳入研究的基本情况

纳入研究	样本量	组间基线	纳入标准	排除标准	干预措施	疗效判定	不良反应	统计学方法	随访时间/月
饶创宙等 ^[5]	96	未阐明	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, 博宁, ⁸⁹ Sr + 博宁	①③	发热、恶心、呕吐、骨痛加重、骨髓抑制	卡方检验	≥3
Storto 等 ^[6]	49	一致	阐明	阐明	⁸⁹ Sr, ⁸⁹ Sr + 唑来膦酸	①④	骨髓抑制	<i>t</i> 检验、方差分析、Logistic 回归	≥6
尤长宣等 ^[7]	147	未阐明	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, 骨膦, ⁸⁹ Sr + 骨膦	①②③	骨痛加重、骨髓抑制	卡方检验	3
章必成等 ^[8]	88	未阐明	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, 博宁, ⁸⁹ Sr + 博宁	①	发热、恶心、呕吐、骨痛加重、骨髓抑制	等级资料秩和检验	≥3
周大庆等 ^[9]	101	未阐明	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, 骨膦, ⁸⁹ Sr + 骨膦	①②③	骨痛加重、骨髓抑制	卡方检验	1
褚洪涛 ^[10]	89	一致	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, 唑来膦酸	①②	未报道	卡方检验	12
汪建强等 ^[11]	56	未阐明	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, ⁸⁹ Sr + 博宁	①②	骨髓抑制	卡方检验	≥6
任辉等 ^[12]	49	一致	阐明	未阐明	唑来膦酸, ⁸⁹ Sr + 唑来膦酸	①③	发热、乏力、厌食、骨髓抑制	卡方检验	≥3
任立杰等 ^[13]	80	一致	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, ⁸⁹ Sr + 唑来膦酸	①②③	骨髓抑制	卡方检验、配对 <i>t</i> 检验	3 ~ 6
石峰等 ^[14]	157	未阐明	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, ⁸⁹ Sr + 唑来膦酸	①③	骨髓抑制	卡方检验	≥3
张建国等 ^[15]	39	一致	阐明	未阐明	唑来膦酸, ⁸⁹ S + 唑来膦酸	①②, PSA 下降	发热、恶心、呕吐、骨髓抑制	<i>t</i> 检验	12
姚忠强等 ^[16]	97	未阐明	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, ⁸⁹ Sr + 唑来膦酸	①②	发热、恶心、骨髓抑制	卡方检验	>12
王强等 ^[17]	46	未阐明	阐明	未阐明	唑来膦酸, ⁸⁹ S + 唑来膦酸	①②	骨髓抑制	秩和检验	≥6
陈海金等 ^[18]	35	未阐明	阐明	未阐明	博宁, ⁸⁹ Sr + 博宁	①	发热、恶心、骨髓抑制	卡方检验	≥3
苏瑾等 ^[19]	67	未阐明	阐明	未阐明	⁸⁹ Sr, 骨膦, 骨膦 + ⁸⁹ Sr	①②③	骨痛加重、骨髓抑制	卡方检验	3

① 表示疼痛减轻; ② 表示骨转移灶数目减少/体积缩小; ③ 表示生活质量提高; ④ 表示止痛药用量减少。

表 3 15 项纳入研究的 Meta 分析结果

方法	指标	异质性			疗效总体效应		
		χ^2	<i>P</i>	<i>I</i> ²	<i>RR</i>	95% CI	<i>P</i>
⁸⁹ Sr 与 Bis ^[5-10, 19]	止痛有效	0.78	0.99	0%	1.03	0.94, 1.13	0.50
⁸⁹ Sr 与 Com ^[5-9, 11, 13-14, 16, 19]	止痛有效	3.07	0.96	0%	0.88	0.83, 0.94	<0.0001
Bis 与 Com ^[5-9, 12, 15, 17-19]	止痛有效	7.06	0.63	0%	0.82	0.76, 0.88	<0.00001
⁸⁹ Sr 与 Bis ^[5, 7, 9, 19]	生活质量改善	0.16	0.98	0%	1.12	0.91, 1.36	0.28
⁸⁹ Sr 与 Com ^[5, 7, 9, 13-14, 19]	生活质量改善	4.11	0.53	0%	0.77	0.69, 0.85	<0.00001
Bis 与 Com ^[5, 7, 12, 19]	生活质量改善	3.97	0.26	24%	0.69	0.59, 0.81	<0.00001
⁸⁹ Sr 与 Bis ^[7, 9-10, 19]	骨转移灶减少/缩小	1.41	0.70	0%	1.25	0.74, 2.13	0.41
⁸⁹ Sr 与 Com ^[7, 9, 11, 13, 16, 19]	骨转移灶减少/缩小	13.76	0.02	64%	0.60	0.41, 0.87	0.008
Bis 与 Com ^[7, 9, 12, 15, 17, 19]	骨转移灶减少/缩小	20.51	0.001	76%	0.48	0.28, 0.83	0.008

Bis 表示双膦酸盐, Com 表示联合用药。

之间在缓解疼痛方面比较: 10 项纳入研究^[5-9, 11, 14]无异质性。疗效总体效应量

$P < 0.0001$, 表明二者在缓解疼痛方面的差异有统计学意义, 联合用药能更有效地缓解疼痛。

在缓解疼痛方面比较, 10 项纳入研究^[5-9, 12, 15, 17-19]之间无异质性。疗效总体效应量 $P < 0.00001$, 表明二者在缓解疼痛方面差异有统计学意义, 联合用药能更有效地缓解疼痛。 ^{89}Sr 与双膦酸盐在改善患者生活质量方面比较, 4 项纳入研究^[5, 7, 9, 19]无异质性, 疗效总体效应量 $P = 0.28$, 表明二者在改善患者生活质量方面的差异无统计学意义。 ^{89}Sr 与联合用药在提高生活质量方面比较, 6 项纳入研究^[5, 7, 9, 13-14, 19]无异质性, 疗效总体效应量 $P < 0.00001$, 表明二者在改善患者生活质量方面差异有统计学意义, 联合用药能更有效地提高患者生活质量。双膦酸盐与联合用药在提高生活质量方面比较, 4 项纳入研究^[5, 7, 12, 19]无异质性, 疗效总体效应量 $P < 0.00001$, 表明二者在改善患者生活质量方面差异有统计学意义, 联合用药能更有效地提高患者生活质量。 ^{89}Sr 与双膦酸盐在减少/缩小骨转移灶方面比较, 4 项纳入研究^[7, 9-10, 19]无异质性, 疗效总体效应量 $P = 0.41$, 表明二者在减少/缩小骨转移灶方面差异无统计学意义。 ^{89}Sr 与联合用药在减少/缩小骨转移灶方面比较, 6 项纳入研究^[7, 9, 11, 13, 16, 19]有异质性, 采用随机效应模型。疗效总体效应量 $P = 0.008$, 表明二者在减少/缩小骨转移灶方面的差异有统计学意义, 联合用药更有利于减少/缩小骨转移灶。双膦酸盐与联合用药在减少/缩小骨转移灶方面比较, 6 项纳入研究^[7, 9, 12, 15, 17, 19]之间有异质性。疗效总体效应量 $P = 0.008$, 表明二者在减少/缩小骨转移灶方面差异有统计学意义, 联合用药更有利于减少/缩小骨转移灶。Storto G 等^[6]研究显示, ^{89}Sr 、唑来膦酸及联合用药均可减少止痛药的用量, 以联合用药为著。张建国等^[15]研究显示, 唑来膦酸和联合用药均可使患者的 PSA 显著下降, 二者的效果相近。

3 讨论

纳入的 15 项研究在随机方法、盲法、分配方案隐藏方面均存在不足, 选择性偏倚、测量性偏倚和实施性偏倚存在的可能性大, 影响了研究结果的质量。15 项研究的纳入标准相似。9 项研究^[5, 7-8, 11-12, 13-14, 16-17]纳入多种恶性肿瘤类型, 6 项研究^[6, 9, 10, 15, 18-19]只纳入乳腺癌、前列腺癌、肺癌中的一种或两种。各种恶性肿瘤均可发生骨转移, 且不同肿瘤类型导致的骨转移各有特点, 如

前列腺癌以成骨性骨转移为主, 乳腺癌以溶骨性骨转移为主。所以, 对纳入对象的选择不应局限于某种或某几种肿瘤类型, 以避免选择性偏倚对结果产生影响。

多种因素可影响治疗效果, 如近期接受过放疗、核素内照射治疗、白细胞和血小板计数低等。因此, 阐明排除标准非常重要。除 Storto G 等^[6]有明确的排除标准外, 其余的研究均没有说明排除标准, 存在选择性偏倚的可能。一般以样本含量大于 50 或 60 例为大样本^[20]。有 10 项研究^[5, 7-11, 13-14, 16, 19]符合大样本要求。样本量的计算基于多种因素, 如患者基线情况的一致性、各干预组结局指标的事件发生率等^[21]。15 项研究均未说明样本含量的估算依据, 且组间例数不等, 因此, 纳入的研究对象不能充分代表总体特征, 其结论缺乏充分依据。

纳入研究组间基线情况一致可保证各研究对象之间具有可比性, 有利于对干预措施作出结论。有 5 个研究^[6, 10, 12, 13, 15]的组间基线情况一致, 其余研究均未进行基线资料的描述和统计学分析, 因此所得结论缺乏可靠性。纳入的 15 项研究在药物剂量、使用频率、疗程方面各有不同, 这些因素可能会对药物的疗效产生影响。有研究表明^[22], 同时使用 ^{89}Sr 和双膦酸盐治疗转移性骨痛安全、有效, 纳入研究中二者均为先后使用, 多为 ^{89}Sr 在前双膦酸盐在后。药物作用的先后顺序对疗效是否有影响、影响有多大, 尚需进一步研究。15 项研究在疗效判定标准方面也不一致, 但均从不同方面反映了干预措施的疗效。

不良反应是疗效判定中的重要内容。14 项研究均报道了不良反应, 主要是轻度骨髓抑制和短期内骨痛加重(患者可忍受), 可于治疗中或治疗后逐渐恢复。因此, 治疗措施是安全可行的。对于肿瘤多发骨转移伴骨痛的患者, 治疗的主要目的是缓解疼痛、提高生活质量。 ^{89}Sr 注射一次后可持续止痛 3~6 个月^[23-26], ^{89}Sr 滞留在骨肿瘤部位 100 d 以上, 病变部位可极大地获取辐射剂量^[27-29], 故随访时间多为 3~6 个月。

Meta 分析结果显示, 联合用药较分别单独使用 ^{89}Sr 或双膦酸盐的止痛效果好, 能更有效地提高患者的生活质量, 更有利于减少/缩小骨转移灶。 ^{89}Sr 与双膦酸盐在上述 3 个方面的治疗效果相近。各纳入研究所得结果与 Meta 分析结果保持一致。 ^{89}Sr 内照射直接杀伤肿瘤细胞, 对成骨病

灶效果好;双膦酸盐抑制破骨细胞活性、促进成骨;二者起协同作用。比较三者减少/缩小骨转移灶方面的效果差异时,纳入研究的置信区间都较宽,可能与发表偏倚和选择性偏倚有关。

综上所述,目前的研究结果显示⁸⁹Sr 联合双膦酸盐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/缩小骨转移灶。但纳入研究在随机、盲法、分配隐藏、基线水平等方面存在缺陷,结果存在一定偏倚。所以,要获得⁸⁹Sr、双膦酸盐及二者联合治疗肿瘤多发性骨转移的可靠证据,还需进行更高质量的随机对照试验来提高论证强度。

参考文献

- [1] Kraj M, Poglod R, Maj S, et al. Comparative evaluation of safety and efficacy of pamidronate and zoledronic acid in multiple myeloma patients (single center experient) [J]. *Acta Pol Pharm*, 2002, 59(6): 478-482.
- [2] Rogers M J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates [J]. *Curr Pharm Des*, 2003, 9(32): 2643-58.
- [3] Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(21): 6001-7.
- [4] Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, et al. Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo [J]. *Bone*, 1998, 22(5): 455-61.
- [5] 饶创宙, 倪惜京. 氯化锶和帕米膦酸钠治疗多发性骨转移癌疼痛的疗效分析 [J]. *肿瘤防治杂志*, 2004, 11(2): 176-178.
- [6] 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.
- [7] 尤长宣, 罗荣城, 张鸣江. ⁸⁹SrCl₂ 和/或骨膦治疗多发性骨转移癌的临床研究 [J]. *第一军医大学学报*, 2001, 21(7): 522-524.
- [8] 章必成, 张庆, 杜光祖, 等. ⁸⁹Sr 内照射联合博宁治疗转移性骨痛 [J]. *第四军医大学学报*, 2003, 24(14): 1295-1297.
- [9] 周大庆, 吴剑秋, 殷健, 等. ⁸⁹SrCl₂ 和/或骨膦治疗乳腺癌骨转移疗效分析 [J]. *河北医学*, 2007, 13(8): 973-975.
- [10] 褚洪涛. ⁸⁹SrCl₂ 与双膦酸盐治疗乳腺癌骨转移的疗效对比 [J]. *求医问药*, 2011, 9(10): 157-158.
- [11] 汪建强, 曹春晓, 杨琦, 等. ⁸⁹Sr 及 ⁸⁹Sr 联合博宁治疗多发骨转移癌的疗效观察 [J]. *西部医学*, 2010, 22(8): 1413-1414.
- [12] 任辉, 张宁, 王丽. 唑来膦酸单独与联合⁸⁹Sr 对骨转移癌镇痛效果的比较 [J]. *中国医药导报*, 2007, 4(5): 55-56.
- [13] 任立杰, 李波, 朱秀冬. 二氯化锶联合唑来膦酸治疗多发性骨转移癌的疗效观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(19): 1584-1585.
- [14] 石峰, 曾小奇. ⁸⁹SrCl₂ 联合唑来膦酸治疗恶性骨转移癌 83 例临床观察 [J]. *山东医药*, 2010, 50(45): 79-80.
- [15] 张建国, 王艳丽, 李静. 唑来膦酸联合⁸⁹Sr 治疗前列腺癌骨转移 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2010, 2(5): 213-215.
- [16] 姚忠强, 肖国有, 李党生, 等. ⁸⁹SrCl₂ 与唑来膦酸联合治疗转移性骨肿瘤的临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(4): 293-295.
- [17] 王强, 葛翠洁. 唑来膦酸联合⁸⁹SrCl₂ 治疗恶性骨转移痛 26 例的疗效分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(7): 526-527.
- [18] 陈海金, 全亚军, 康建民. 博宁联合⁸⁹Sr 治疗肺癌多发骨转移的疗效观察 [J]. *山西医科大学学报*, 2004, 35(1): 27-28.
- [19] 苏瑾, 尤长宣, 蔡绍曦, 等. ⁸⁹SrCl₂ 和/或骨膦治疗肺癌骨转移疗效分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2002, 5(5): 357-359.
- [20] 刘关键, 王家良. 临床流行病学 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 227.
- [21] 李幼平. 循证医学 [M]. 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2009: 191.
- [22] 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.
- [23] Campa J A 3rd, Payne R. The management of intractable bone pain: a clinician, s perspective [J]. *Semin Nucl Med*, 1992, 22(1): 3-10.
- [24] Blake G M, Zivanovic M A, McEwan A J, et al. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate [J]. *Eur J Nucl Med*, 1986, 12(9): 447-54.
- [25] 刘云, 王晓岚, 周海中. ⁸⁹锶治疗 158 例肿瘤多发性骨转移疼痛的疗效分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(23): 181-182.
- [26] 楼岑, 张大平, 余林良, 等. ⁸⁹锶内照射治疗转移性骨肿瘤的临床研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2001, 23(6): 507-509.
- [27] 韩晓峰, 许建林, 袁彬, 等. ⁸⁹Sr 对不同类型肿瘤骨转移的疗效评价 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012(17): 5332-5333.
- [28] 李倩, 陈晓良. ⁸⁹锶对恶性肿瘤骨转移患者肝功能的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(17): 201-202.
- [29] 段云, 武鸿文, 徐蓉生, 等. ⁸⁹Sr 联合外照射治疗骨转移癌大病灶的疗效观察 [J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(21): 2306-2308.