

# <sup>89</sup>锶、唑来膦酸及 <sup>99</sup>锝-亚甲基二膦酸盐治疗老年前列腺癌骨转移的临床观察

胡丽娟, 戴奇山, 胡建波\*

**[摘要]** 目的 观察和比较 <sup>89</sup>Sr、唑来膦酸及 <sup>99</sup>锝-亚甲基二膦酸盐(云克)在老年前列腺癌骨转移患者治疗中的临床价值。方法 回顾性分析 2017 年 01 月至 2018 年 01 月我科收治的老年前列腺癌骨转移患者,分为 <sup>89</sup>Sr 治疗组、唑来膦酸治疗组及云克治疗组。比较三组患者治疗后骨痛缓解、骨转移灶控制及不良反应情况,并行统计学分析。结果 本研究共纳入 53 例患者,镇痛疗效:<sup>89</sup>Sr 组较唑来膦酸组、云克组治疗早期止痛效果好,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但治疗 6 个月后差异减小,12 个月三组间差异无明显统计学意义( $P>0.05$ )。<sup>89</sup>Sr 组及唑来膦酸组对重度疼痛组缓解优于中度疼痛组,无明显统计学差异( $P>0.05$ ),云克组对重度疼痛组缓解明显差于中度疼痛组,有统计学差异( $P<0.05$ )。转移灶疗效:<sup>89</sup>Sr 组较唑来膦酸组、云克组治疗效果好,但无明显统计学差异。骨转移灶数目,<sup>89</sup>Sr 组及唑来膦酸组、云克组对  $\geq 10$  组的治疗效果优于  $<10$  组,但均无明显统计学差异。不良反应:<sup>89</sup>Sr 的骨髓抑制、唑来膦酸的发热反应,较另两种药物有明显统计学差异( $P<0.05$ ),其余不良反应无明显统计学差异( $P>0.05$ )。结论 <sup>89</sup>Sr、唑来膦酸、云克均有较好的缓解骨痛、控制骨进展作用。<sup>89</sup>Sr 针对老年患者,易出现骨髓抑制,需密切随访。云克不良反应少,连续长期静脉输液,增加老年患者的痛苦。唑来膦酸易出现发热,但给予对症后可缓解。

**[关键词]** <sup>89</sup>锶; <sup>99</sup>锝-亚甲基二膦酸盐;唑来膦酸;老年;骨转移;前列腺癌

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2019.04.014

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

## A clinical study of <sup>89</sup>Sr, zoledronic acid and <sup>99</sup>Tc-MDP on the elderly patients with bone metastases of prostate cancer

HU Lijuan, DAI Qishan, HU Jianbo

Guangzhou First People's Hospital, School of Medicine South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510180, China

Corresponding author: HU Jianbo, hujianbo1960@163.com

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of <sup>89</sup>Sr, zoledronic acid and <sup>99</sup>Tc-MDP for treating the elderly patients with prostate cancer and bone metastases. **Methods** A total of 53 elderly patients with prostate cancer and bone metastases from January 2017 to January 2018 were included in the study for a retrospective analysis. The patients were divided into three groups: <sup>89</sup>Sr group (A group), zoledronic acid group (B group) and <sup>99</sup>Tc-MDP group (C group). The clinical value about three-way therapy were evaluated on bone pain relief rate, number of bone metastases and adverse events. **Results** In early stage of treatment, patients with bone pain relief got more benefit from group A. However, the differences between the three groups decreased after 6 months of treatment, and there was no significant difference among the three groups after 12 months ( $P>0.05$ ). The relief of severe pain in A and B group looked better than that of moderate pain on extreme pain, which was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Group C was more efficient for moderate pain. Elimination of bone lesions: Group A was higher than group B, and Group B was higher than group C, but there were no significant difference ( $P>0.05$ ). The three groups were more efficient in the patients of bone-lesion number  $\geq 10$ , which had no statistical difference ( $P>0.05$ ). Adverse events: Myelosuppression of <sup>89</sup>Sr and fever of zoledronic acid in elderly

作者单位:广州市第一人民医院(华南理工大学附属第二医院)综合外科,广州 510180

\*通信作者:胡建波, Email: hujianbo1960@163.com

patients had difference ( $P<0.05$ ) from other groups. Another adverse reactions did not significantly.

**Conclusion**  $^{89}\text{Sr}$ , zoledronic acid and  $^{99}\text{Tc-MDP}$  were effectively improve pain palliation and could obviously repair the bone destruction caused by metastases. To be extra careful about myelosuppression of  $^{89}\text{Sr}$  in elderly patients. The elderly patients had more suffering by use of long-time intravenous for  $^{99}\text{Tc-MDP}$ . Although treatment by zoledronic acid would cause fever, it could self-relief. zoledronic acid was clinical recommendation.

**[Key words]**  $^{89}\text{Sr}$ ; zoledronic acid;  $^{99}\text{Tc-MDP}$ ; elderly; bone metastases; prostate cancer

前列腺癌是发生在老年男性常见的恶性肿瘤之一,在 60 岁以上老年男性中比较常见,因为治疗不及时和发生转移每年大约造成 30 余万人死亡<sup>[1]</sup>。前列腺癌的转移有明显嗜骨性,骨为其最常见的远处转移部位,国外统计>90%的晚期前列腺癌患者出现骨转移(bone metastases, BMs)<sup>[2]</sup>。骨转移可导致骨痛及骨相关事件(skeletal-related events, SREs),如病理性骨折、脊髓压迫、恶性高钙血症、骨肿瘤相关的外科手术及外放射治疗等,不仅增加了患者的痛苦、降低患者总生存期及生存质量,而且增加了患者的治疗负担<sup>[3,4]</sup>。目前前列腺癌骨转移治疗多为姑息性的,目的在于缓解骨痛、预防骨相关事件发生。抗吸收骨靶向治疗药物(bone-targeted agents, BTAs),唑来膦酸及地诺单抗,均被证实可延缓 BMs 的 SREs 的中位时间及缓解疼痛症状<sup>[5]</sup>。我国自主研发、具有自主知识产权的云克( $^{90}\text{Y}$ -二甲基二膦酸盐,  $^{90}\text{Y-MDP}$ )能治疗包括前列腺癌骨转移引起的骨痛、骨质疏松等骨相关事件。放射性核素  $^{89}\text{Sr}$  在临床广泛用于

多发性转移性骨肿瘤。前列腺癌骨转移患者多为老年患者,本研究在于对比三种不同治疗方式对于老年前列腺癌骨转移患者治疗效果及临床价值。

## 1 资料及方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月至 2018 年 1 月我科收治的前列腺癌患者病例治疗。纳入标准:①经过组织细胞病理检查和全身扫描骨显像确诊前列腺癌骨转移患者;②年龄大于 60 岁;③临床资料可完整获取;④血常规:白细胞计数 $>3.5\times 10^9/\text{L}$ ,血小板计数 $>80\times 10^9/\text{L}$ ;如白细胞明显偏低,可使用升白细胞药(瑞白)达上述标准;肝肾功能正常;预计生存时间 $>6$ 个月;⑤近期(4 周内)未有行抗骨质疏松治疗或放化疗。符合上述标准患者共 53 例,为  $^{89}\text{Sr}$  组 18 例、唑来膦酸组 19 例、云克 15 例,三组患者一般资料对比(年龄、Gleason 评分、骨转移情况、疼痛程度和镇痛药物使用情况),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。具体见表 1。

表 1 不同治疗方式患者的一般资料( $\bar{x}\pm s, \%$ )

组别	年龄/岁	Gleason 评分	骨转移/ $n(\%)$		治疗前疼痛 VAS 评分/ $\%$		镇痛药使用/ $\%$	
			$<10$	$\geq 10$	4~6	7~10	有	无
$^{89}\text{Sr}$	62.12 $\pm$ 4.45	8.11 $\pm$ 0.43	8(44.44)	10(55.56)	6(33.33)	12(66.67)	14(77.78)	4(22.22)
唑来膦酸	65.08 $\pm$ 3.78	7.84 $\pm$ 1.05	9(47.37)	10(52.63)	7(36.84)	12(63.16)	16(84.21)	3(15.79)
云克	70.38 $\pm$ 5.24	7.79 $\pm$ 1.20	7(43.75)	9(56.25)	5(31.25)	11(68.75)	13(81.25)	3(18.75)
$\chi^2$	2.591	1.217	3.135		0.126		1.678	
$P$	0.691	0.155	0.182		0.939		0.449	

注:\*VAS 疼痛视觉模拟评分(Visual Analogue Score):0 分:无痛;3 分以下:轻微疼痛,能忍受;4~6 分疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10 分:有渐强烈的疼痛,疼痛难忍,影响食欲及睡眠

### 1.2 治疗方式

$^{89}\text{Sr}$  组: $^{89}\text{SrCl}_2$ (上海原子高科公司产品)4 mCi 静脉慢速( $>3$  min)推注,给药次数均为 1 次,3 个月重复一次。

唑来膦酸组:使用药物为每 100 mL 生理盐水加入唑来膦酸(江苏正大天晴药业公司生产)4 mg 持续静脉滴注,滴注时间不少于 15 min,每 4 周

1 次,3 个月 1 疗程。

云克组:云克(成都云克药业)用生理盐水 250 mL 溶解稀释后缓慢静脉滴注,滴注时间不少于 45 min,1 次/天,连续 15 天为 1 周期。每月行 1 周期治疗。连用 3 次为 1 疗程。间隔 1 月后行下一个疗程。

三组患者均采用药物去势治疗,回顾性病例

对照研究。治疗后每月复查血常规、肝肾功、电解质,每3月评判骨痛缓解程度,治疗后6个月及12个月复查全身骨现象。所有患者均签署知情同意书。不良反应按WHO标准分为1~4级。

### 1.3 疗效指标

按患者主观痛感改变及镇痛剂用量情况分为4级。Ⅰ级(无效):疼痛无改变或加重,镇痛剂用量维持原量或加量。Ⅱ级(好转):疼痛减轻或好转。镇痛剂用量稍减或维持原量。Ⅲ级(显效):疼痛明显减轻,镇痛剂用量显著减少。Ⅳ级(完全缓解):疼痛消失,停用镇痛剂。Ⅱ+Ⅲ+Ⅳ为有效。

治疗后复查骨显像骨转移灶的评价标准分为4级:Ⅰ级(显效):骨显像检查证实所有部位的转移灶出现钙化或消失;Ⅱ级(有效):骨显像显示转移灶数目减少50%以上;Ⅲ级(好转):骨显像显示转移灶数目减少>25%;Ⅳ级(无效):骨显像显示转移灶数目<25%或无变化甚至增多。Ⅰ+Ⅱ+Ⅲ为有效。并分别记录3组治疗期间的不良反应情况。

### 1.4 统计方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,计数资料用率(%)表示, $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 提示差异存在统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 镇痛疗效比较

3个月后,A组4~6分组有效4例,7~10分组有效10例;B组4~6分组有效4例,7~10分组有效9例,C组4~6分组有效3例,7~10分组有效6例。6个月后,A组4~6分组有效5例,7~10分组有效11例;B组4~6分组有效5例,7~10分组有效10例,C组4~6分组有效4例,7~10分组有效7例。12个月后,A组4~6分组有效5例,7~10分组有效11例;B组4~6分组有效5例,7~10分组有效10例,C组4~6分组有效4例,7~10分组有效8例。见表2。

表2 不同治疗方式时间相关的疼痛缓解情况比较

组别	治疗3个月/%			治疗6个月/%			治疗12个月/%		
	4~6	7~10	总有效	4~6	7~10	总有效	4~6	7~10	总有效
$^{89}\text{Sr}$	4/6(66.67)	10/12(83.33)	14/18(77.78)	5/6(83.33)	11/12(91.67)	16/18(88.89)	5/6(83.33)	11/12(91.67)	16/18(88.89)
唑来膦酸	4/7(57.14)	9/12(75.00)	13/19(68.42)	5/7(71.42)	10/12(83.33)	15/19(78.95)	5/7(71.42)	10/12(83.33)	15/19(78.95)
云克	3/5(60.00)	6/11(54.55)	9/16(56.25)	4/5(80.00)	7/11(63.64)	11/16(68.75)	4/5(80.00)	8/11(72.73)	12/16(75.00)
$\chi^2$ 值	7.701			5.054			3.836		
$P$ 值	0.021			0.049			0.148		

从上表可以看出, $^{89}\text{Sr}$ 组较唑来膦酸组、云克治疗早期止痛效果好, $^{89}\text{Sr}$ 起效最快,其次为唑来膦酸,最后为云克; $^{89}\text{Sr}$ 组与唑来膦酸组间的差异没有统计学意义,但 $^{89}\text{Sr}$ 组、唑来膦酸组均同云克组有统计学差异( $P < 0.05$ )。 $^{89}\text{Sr}$ 组及唑来膦酸组趋势提示重度疼痛组缓解优于中度疼痛组,但无明显统计学差异( $P > 0.05$ ),云克治疗组趋势提示重度疼痛组缓解明显差于中度疼痛组( $P < 0.05$ )。治疗12月后可以看出,三组最终镇痛效果无明显统计学差异,说明治疗足够时间,三种不同治疗方式均能达到良好镇痛效果。

### 2.2 骨转移灶疗效比较

治疗6个月后, $^{89}\text{Sr}$ 组骨转移灶<10组中2例有效, $\geq 10$ 组中3例有效;唑来膦酸组骨转移灶<10组中2例有效, $\geq 10$ 组中3例有效;云克组骨转移灶<10组中2例有效, $\geq 10$ 组中2例有效。治疗12个月后, $^{89}\text{Sr}$ 组骨转移灶<10组中3例有效, $\geq 10$ 组

中5例有效;唑来膦酸组骨转移灶<10组中3例有效, $\geq 10$ 组中4例有效;云克组骨转移灶<10组中3例有效, $\geq 10$ 组中3例有效。具体见表3。

由上表可分析出,三组经过足够治疗时间( $\geq 6$ 个月)后,骨转移灶均能得到明显控制,治疗效果明显。 $^{89}\text{Sr}$ 组较B组、C组治疗效果好,但无明显统计学差异。就骨转移灶数目, $^{89}\text{Sr}$ 组及唑来膦酸组、云克组对 $\geq 10$ 组的治疗效果优于<10组,但均无明显统计学差异。

### 2.3 不良反应比较

$^{89}\text{Sr}$ 组治疗12月后有4例出现了白细胞及血小板下降,唑来膦酸组有1例发生,云克组未有发生,组间 $P < 0.05$ ,有统计学差异,均经升白对症治疗,停药期间恢复,且血液学不良反应多在治疗9个月左右出现。唑来膦酸组最常见的不良反应是发热,有5例出现, $^{89}\text{Sr}$ 组仅有1例出现,云克组未有发热,组间 $P < 0.05$ ,有统计学差异,出现发热,

表 3 不同治疗方式时间相关的骨转移灶控制情况比较

组别	总例数	治疗 6 个月有效率(%)			治疗 12 个月有效率(%)		
		<10	≥10	总有效率	<10	≥10	总有效率
<sup>89</sup> Sr	18	2/8 (25.00)	3/10 (30.00)	27.78	3/8 (37.50)	5/10 (50.00)	44.44
唑来膦酸	19	2/9 (22.22)	3/10 (30.00)	26.32	3/9 (33.33)	4/10 (40.00)	36.84
云克	16	2/7 (28.57)	2/9 (22.22)	25.00	3/7 (42.86)	3/9 (33.33)	37.50
χ <sup>2</sup> 值		0.503		0.781	1.203		0.633
P 值		0.438		0.291	0.058		0.992

该不良现象常见于施药后 12~36 h, 体温在 37.0~38.5℃ 之间波动, 均对症治疗后缓解。<sup>89</sup>Sr 组及唑来膦酸组均出现 2 例消化道反应, 云克组 1 例, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。<sup>89</sup>Sr 组出现 2 例“疼痛闪耀”, 分别在第一次静脉注射 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 后 2 天、3 天出现, 后发生持续约 7 天后疼痛逐渐缓解, 1 例出现过敏反应, 对症处理后缓解。唑来膦酸组出现 2 例肌酐稍增高, 且在治疗后近 10 个月时出现, 提

示存在剂量累计效应, 1 例出现低钾血症, 但是否与治疗有关很难判定。云克组出现 1 例“疼痛闪耀”, 在治疗后 1 月出现, 后自行缓解, 出现 1 例静脉炎, 在治疗第 5 个月出现, 给予对症处理后逐渐缓解。后几个指标因病例数少, 未行统计学分析。<sup>89</sup>Sr 组、唑来膦酸组、云克组均未出现 3 级及以上的不良事件。具体见表 4。

表 4 不同治疗方式患者的不良反应情况 [n(%)]

组别	例数	血液学反应	发热	消化道反应	肾功异常	电解质异常	疼痛闪耀	过敏反应
A 组	18	4 (22.22)	1 (5.56)	2 (11.11)	0	0	2 (11.11)	1 (5.56)
B 组	19	1 (5.26)	5 (25.13)	2 (10.53)	2 (10.53)	1 (5.26)	0	0
C 组	16	0	0	1 (6.25)	0	0	1 (6.25)	0
χ <sup>2</sup> 值		7.11	8.34	1.15			/	
P 值		0.025	0.019	0.623				

### 3 讨论

近年来, 我国前列腺癌诊断率逐步增高, 且有较多患者初诊即为转移性前列腺癌。骨为前列腺最常见转移部位。“恶性循环(vicious cycle)”理论是目前广为接受的前列腺癌骨转移机制, 其认为骨转移的进程与肿瘤细胞、骨基质及骨细胞成分之间相互作用有重要意义<sup>[6]</sup>。前列腺癌细胞经血道转移至全身骨骼, 大部分以成骨性转移, 少数混合性转移, 单纯溶骨性转移极为罕见。脊柱、肋骨、骨盆、股骨和肩关节是前列腺癌常见的转移部位, 而导致骨相关不适, 如贫血、骨痛及骨相关事件(SREs)。同时前列腺癌内分泌治疗(androgen deprivation therapy, ADT)也会造成骨密度下降, 导致骨质疏松, 增加骨痛及脆性骨折风险。转移性前列腺癌多为老年男性患者, 随着老年性骨质疏松的进展, 更易出现相关症状, 积极行骨相关治疗很有意义。目前国内未有发现针对 <sup>89</sup>锶、唑来膦酸、云克三种治疗方式的系统比较。本研究目的

在于综合比较三种不同治疗方式, 为老年前列腺癌伴骨转移患者提供个体化治疗参考。

<sup>89</sup>Sr 是一种钙模拟剂, 该放射性核素具有较强的靶向性, 能在骨转移病灶内聚集。<sup>89</sup>Sr 不仅能在癌灶中积蓄还发射β射线, 利用辐射效应杀死骨骼内肿瘤细胞而缩小病灶, 并发挥良好的镇痛作用<sup>[7]</sup>。Strigari 等人研究认为, 于γ核素, <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 作为纯β核素对环境及亲属的辐射危害更小, 不影响患者骨髓造血功能, 无明显的毒副作用<sup>[8]</sup>。Henriksend 等人则认为虽然β射线的射程仅有几微米, 但足够影响到正常的骨髓造血而造成血液异常<sup>[9]</sup>。本研究发现, 老年患者易出现骨髓抑制, 出现存在剂量相关性, 治疗次数越多, 出现的可能性越大。<sup>89</sup>Sr 能减少麻醉镇痛药物的用量, 延缓新的骨转移灶的出现, 但不能延长患者生存期<sup>[10]</sup>。这本研究发现 <sup>89</sup>Sr 缓解骨痛效果较其他组起效快, 效果好, 且对重度疼痛效果较中度更明显更明显, 但因随访时间较短, 无法综合评判生存获益。有研究报道, <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 止痛效果与骨转移灶部位有关, <sup>89</sup>Sr 对非承



重部位的骨转移、关节内转移及敏感神经分布较少的椎体转移止痛效果较差<sup>[11]</sup>。少数患者未能达到缓解,可能与广泛骨转移有关。

唑来膦酸为第 3 代磷酸盐咪唑衍生物,可抑制破骨细胞活性,阻断破骨细胞介导的骨基质的吸收。同时可以抑制疼痛介质释放,缓解疼痛。一项针对高危局限性(PSA $\geq$ 20 ng/mL, Gleason 评分 8~10 分或淋巴结转移)前列腺癌试验,1433 例患者随机分为对照组及唑来膦酸组,经过 4 年治疗及 5 年的中位随访期,唑来膦酸组和对照组的前列腺癌骨转移发生率无明显差异<sup>[12]</sup>。另一项针对转移去势抵抗前列腺癌(mCRPC)患者的试验,643 例患者随机分为唑来膦酸组及安慰剂组,研究指出,唑来膦酸能显著减少 SREs 的发生率,缓解骨痛,同时能降低血清 BALP 水平及减少尿骨吸收标志物(uNTx, 吡啶啉、脱氧吡啶啉),对骨转移灶治疗有效<sup>[13]</sup>。本研究显示唑来膦酸组在缓解疼痛及控制骨转移灶进展上有明显作用。国外的 TRAPEZE 研究,757 例 mCRPC 接受多西他赛化疗患者随机分为<sup>89</sup>Sr 组、唑来膦酸组及联用组,显示<sup>89</sup>Sr 可以延长临床无进展生存期(clinical progression free survival, CPFS),控制骨转移灶;唑来膦酸可以延长无 SRE 间期,降低 SREs 的风险;上述两种药物均不能改善总生存率<sup>[10]</sup>。

云克是我国拥有自主知识产权的、有专利保护的创新品种。由<sup>99</sup>Tc 和亚甲基二膦酸盐 MDP 螯合而成,具有双膦酸盐作用机理,能靶向浓聚于骨代谢异常区域,直接作用于骨组织,促进成骨细胞明显增殖,同时对破骨细胞有明显的抑制作用。同时加入<sup>99</sup>Tc 经还原的锝(<sup>99</sup>Tc)能清除自由基,具有消炎、抑制异常免疫应答的作用。国内王帅兵等人针对云克治疗乳腺癌骨转移研究指出云克治疗能有效缓解疼痛,显著降低骨相关事件发生率,但不能杀灭肿瘤细胞<sup>[14]</sup>。另一项<sup>99</sup>Tc-MDP 联合放射性核素(<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>)研究认为,<sup>89</sup>Sr+<sup>99</sup>Tc-MDP 组患者血清 PSA 水平较单一<sup>89</sup>Sr 组明显下降,骨痛缓解率明显增高,可降低放射性核素的血液毒性,提示联合治疗疗效更好<sup>[15]</sup>。本研究发现云克治疗疼痛较上述两种药物起效缓慢,效果稍弱,但随疗程延长,疼痛缓解并无明显差异,对骨转移灶的控制同唑来膦酸无明显差异。

三组药物治疗 12 月期间均出现药物相关副作用,较为突出的为<sup>89</sup>Sr 的骨髓抑制、唑来膦酸的发热反应,较另两种药物有明显统计学差异( $P <$

0.05)。可能与本研究患者均为高龄老年患者有关。其他副反应三组均未有明显差异。云克相关其他两组副作用明显较少,但因需较长时间的静脉输液,出现静脉炎风险增大,本研究出现 1 例。A 组、B 组、C 组均为 1~2 级的不良事件,不良反应经处理后均能缓解。

本研究意在观察前列腺癌骨转移三种不同治疗方式的临床价值。<sup>89</sup>Sr、唑来膦酸、云克均有较好的缓解骨痛、控制骨进展作用,<sup>89</sup>Sr 的效果优于后两者,但无统计学差异,针对老年患者,易出现骨髓抑制,需密切随访。云克不良反应少,连续长期静脉输液,增加老年患者的痛苦。唑来膦酸易出现发热,但给予充分水化对症后,可缓解,临床推荐使用。

本研究病例总数较少,且未有分前列腺癌骨转移未有分激素敏感及激素抵抗,未有足够长的随访时间分析,也未有行相关联合应用的比较研究,且为单中心研究,存在不足。<sup>89</sup>Sr、唑来膦酸及云克治疗对中度疼痛和重度疼痛疗效差异,有待进一步研究。对患者的远期获益及药物安全性期待更多大型多中心研究的后续报道。

## 参 考 文 献

- [1] Tao ZQ, Shi AM, Wang KX, Zhang WD. Epidemiology of prostate cancer: current status [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(5): 805-812.
- [2] Scher HI, Morris MJ, Kelly WK, et al. Prostate cancer clinical trial end points: "RECIST"ing a step backwards [J]. Clin. Cancer Res, 2005, 11(14): 5223-5232.
- [3] Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines [J]. Ann Oncol, 2014, 25(Suppl 3): iii124-iii137.
- [4] Body JJ, Pereira J, Sleeboom H, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events: results from a retrospective European study [J]. Eur J Health Econ, 2016, 17(6): 711-721.
- [5] Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study [J]. Lancet, 2011, 377(9768): 813-822.
- [6] Guise TA. Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases [J]. Cancer, 2000, 88(12 Suppl): 2892-2898.
- [7] Kraeber-Bodere F, Campion L. Treatment of bone metastases of prostate cancer with Strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement [J]. Euro J Nucl Med, 2000, 27(10): 1487-1493.
- [8] Strigari L, Sciuto R, D'Andrea M, et al. Radiopharmaceutical

(下转第 446 页)

- review of the literature [J]. *AORN J*, 2015, 101(1): 94-105.
- [2] Kissin I. Preemptive analgesia [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(4): 1138-1143.
  - [3] Wang K, Luo J, Zheng L, Luo T. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Anesth*, 2017, 31(6): 852-860.
  - [4] Siribumrungwong K, Cheewakidakarn J, Tangtrakulwanich B, et al. Comparing parecoxib and ketorolac as preemptive analgesia in patients undergoing posterior lumbar spinal fusion: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16:59.
  - [5] You HJ, Lei J, Xiao Y, et al. Pre-emptive analgesia and its supraspinal mechanisms: enhanced descending inhibition and decreased descending facilitation by dexmedetomidine [J]. *J Physiol*, 2016, 594(7): 1875-1890.
  - [6] Zhou M, Wang L, Wu C, et al. Efficacy and safety of different doses of dezocine for preemptive analgesia in gynecological laparoscopic surgeries: A prospective, double blind and randomized controlled clinical trial [J]. *Int J Surg*, 2017, 37: 539-545.
  - [7] McNicol ED, Tzortzopoulou A, Cepeda MS, et al. Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(6): 764-775.
  - [8] McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, et al. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (5): CD007126.
  - [9] Kord Valeshabad A, Nabavian O, Nourijelyani K, et al. Attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation: propacetamol versus lidocaine-a randomized clinical trial [J]. *Anesthesiol Res Pract*, 2014, 2014: 170247.
  - [10] Bae J, Ahn S, Lee YS, et al. Clinically significant hemodynamic alterations after propacetamol injection in the emergency department: prevalence and risk factors [J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(3): 349-355.
  - [11] Heo BH, Park JH, Choi JI, et al. A comparative efficacy of propacetamol and ketorolac in postoperative patient controlled analgesia [J]. *Korean J Pain*, 2015, 28(3): 203-209.
  - [12] O'malley P. Intravenous paracetamol or intravenous propacetamol can provide effective postoperative analgesia for some patients [J]. *Evid Based Nurs*, 2017, 20(3): 88-89.
  - [13] Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean [J]? *Plast Reconstr Surg*, 2014, 134(4 Suppl 2): 85S-93S.
  - [14] Stott A. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain [J]. *Nurs Stand*, 2017, 31(48): 42-43.
  - [15] Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (1): CD004602.
  - [16] Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review [J]. *Br J Anaesth*, 2002, 88(2): 199-214.
  - [17] Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, et al. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery [J]. *Eur J Pain*, 2006, 10(4): 371-377.
  - [18] Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(5): 562-565.
  - [19] 马恩陵, 王秀荣, 蒋朱明, 等. 非成瘾性盐酸丙帕他莫术后镇痛疗效的随机双盲对照临床研究 [J]. *中国医学科学院学报*, 2003, 25(3): 329-332.
  - [20] Niemi TT, Backman JT, Syrjälä MT, et al. Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000, 44(1): 69-74.

(收稿日期:2019-05-30)

(上接第 441 页)

- therapy of bone metastases with  $^{89}\text{SrCl}_2$ ,  $^{186}\text{Re}$ -HEDP and  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP: a dosimetric study using MonteCarlo simulation [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(7): 1031-1038.
- [9] Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, et al. Targeting of osseous sites with alpha-emitting  $^{223}\text{Ra}$ : comparison with the beta-emitter  $^{89}\text{Sr}$  in mice [J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 252-259.
  - [10] James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with Docetaxel alone or with Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: the TRAPEZE randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(4): 493-499.
  - [11] 白侠, 王雪梅, 张桃, 等.  $^{89}\text{SrCl}_2$  治疗多发性骨转移癌的疗效分析 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2013, 12(6): 421-424.
  - [12] Wirth M, Tammela T, Cicalese V, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS) [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(3): 482-491.
  - [13] 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.
  - [14] 王帅兵, 杜宝昌, 刘军, 等. 早期应用双膦酸盐治疗乳腺癌骨转移患者 21 例 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(7): 1147-1150.
  - [15] Bilen MA, Johnson MM, Mathew P, et al. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer [J]. *Cancer*, 2015, 121(1): 69-76.

(收稿日期:2019-05-13)