

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.23.022

文章编号: 1005-8982(2017)23-0106-06

$^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 治疗转移性骨癌临床疗效的系统评价

田发奎, 季如春, 杨庭显

(青海大学附属医院 核医学科, 青海 西宁 810001)

摘要:目的 评价氯化锶联合 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐(联合组)治疗我国转移性骨癌临床疗效。**方法** 计算机检索学术期刊网络出版总库、中国知网数据库(1994~2016年)、中国万方数据库(1999~2016年)、重庆维普中文科技期刊全文数据库(1989~2016年)及中国生物医学文献数据库(1994~2016年)数据库中关于联合组治疗我国转移性骨癌疗效的临床随机对照试验(RCT),对符合标准的RCT进行Meta分析。**结果** 共纳入16篇RCT,1366例患者符合纳入标准。Meta分析结果,联合组治疗转移性骨癌的骨痛疗效、控制骨转移灶疗效、生存质量与单用氯化锶(对照组)治疗比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组优于对照组。两组不良反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在常规对症支持治疗的基础上,联合组治疗转移性骨癌临床疗效确切,且优于对照组。

关键词: 转移性骨癌;联合治疗;氯化锶; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐;系统评价

中图分类号: R738.3

文献标识码: A

Systematic review of clinical effect of Strontium chloride combined with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate on metastatic bone cancer in China

Fa-kui Tian, Ru-chun Ji, Ting-xian Yang

(Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of combination therapy with Strontium chloride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate on metastatic bone cancer in China. **Methods** A comprehensive search was performed in CAJD, CNKI (1994-2016), WANFANG (1999-2016), VIP (1989-2016) and CB Mdisc (1994-2016) databases to collect the randomized controlled trials (RCTs) in which combined therapy with Strontium chloride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate was applied to metastatic bone cancer in China. Meta-analysis was performed to analyze the RCTs. **Results** In the 16 RCTs which met the research standards, 1,366 patients were analyzed. The meta-analysis results suggested that, compared with the Strontium chloride group, bone pain, bone metastasis control and life quality were improved significantly in the combination therapy group ($P < 0.05$); and the adverse reactions had no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** On the basis of symptomatic and supportive treatment, the effect of combined therapy of Strontium chloride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate is positive for treatment of metastatic bone cancer, and better than that of simple Strontium chloride treatment.

Keywords: metastatic bone cancer; combined therapy; Strontium chloride; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate; systematic review

转移性骨癌在恶性肿瘤患者中多见,有研究报道 50%的原发恶性肿瘤转移到骨骼^[1]。恶性肿瘤发生骨转移后通常引起顽固性骨痛、骨功能障碍,甚至引发病理骨折。这给患者带来难以忍受的痛苦,严重影响生存质量。临床上常采用化疗、放疗及核素等治疗多发转移性骨癌所致的骨痛,但疗效并不理想。近年来,国内外有文献报道,氯化锶(strontium chloride, ⁸⁹SrCl₂)及^{99m}Tc-亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-methylene diphosphonate, ^{99m}Tc-MDP),别名云克,治疗转移性骨癌取了可观的疗效,且较全身化疗副作用小、经济负担相对较轻^[2-3]。我国有学者采用⁸⁹SrCl₂联合^{99m}Tc-MDP治疗转移性骨癌,报道其疗效优于⁸⁹SrCl₂治疗,但这些研究样本量较小,文献质量及研究水平不高,极大的影响研究结论的可靠性及准确性,其结果难以得到业界的认同。本研究拟通过用 Meta 分析的方法,总结了多篇随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)关于我国采用⁸⁹SrCl₂联合^{99m}Tc-MDP治疗转移性骨癌的临床疗效,以期指导临床应用,让更多患者受益。

1 资料与方法

1.1 检索方法

计算机以“氯化锶 and 亚甲基二膦酸盐、骨癌”,“氯化锶、云克、骨肿瘤”、“⁸⁹SrCl₂、^{99m}Tc-MDP and 骨癌”、“⁸⁹SrCl₂、^{99m}Tc-MDP、骨肿瘤”及“⁸⁹SrCl₂、云克及骨肿瘤”为检索词,检索中国万方数据库(1999~2016年)、中国知网数据库(1994~2016年)、重庆维普中文科技期刊全文数据库(1989~2016年)、中国生物医学文献数据库(1994~2016年)及学术期刊网络出版总库。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入文献的特征 阅读文献全文,找出所有采用⁸⁹SrCl₂联合^{99m}Tc-MDP治疗转移性骨癌 RCT,共纳入 16 篇文献,1 366 例患者符合纳入要求。16 篇文献均为 RCT,文献质量等级为中等,16 篇 RCT 都观察骨痛疗效,其中 10 篇 RCT 观察控制骨转移灶的疗效,7 篇 RCT 观察药物治疗的不良反应,5 篇文献对患者生存质量做评价。

1.2.2 纳入标准 ①原发灶经病理或细胞学证实为恶性肿瘤的患者;②经 X 线、发射型计算机断层扫描仪(emission computed tomography, ECT)、MRI 或 CT 影像学证实为单发或多发骨转移灶;③预计生存期≥3 个月。

1.2.3 干预措施 ⁸⁹SrCl₂联合^{99m}Tc-MDP作为联合组,采用常规对症支持治疗+⁸⁹SrCl₂联合^{99m}Tc-MDP治疗;单用⁸⁹SrCl₂作为对照组,采用常规对症支持治疗+⁸⁹SrCl₂治疗。

1.3 疗效指标

骨痛疗效,控制骨转移灶的疗效,不良反应,生存质量。

1.4 临床疗效的判断标准

①骨痛疗效评价标准:Ⅰ级(显效)为骨痛完全消失;Ⅱ级(有效)为骨痛程度>50%消失或者疼痛程度减轻;Ⅲ级(无效)为骨痛程度与治疗前比较无改变或加剧。若 RCT 中将骨痛疗效参照临床诊疗指南核医学分册分为 0~3 级,研究中将 1、2 级归类为Ⅱ级(有效)^[4-5];②骨转移灶的评价标准:Ⅰ级为骨显像检查证实所有转移病灶完全消失或缩小;Ⅱ级骨转移病灶数目减少>25%;Ⅲ级为骨转移病灶数目减少<25%或病灶无变化或有新病灶的产生^[6];③根据患者的体重、食欲、睡眠及活动等情况进行 Karnofsky 功能状态评分,总分为 10~100 分,与治疗前 Karnofsky 比较,分数增加≥10 分为生活质量提高,分数减少≥10 分为生活质量降低,增减的分数<10 分者为生活质量稳定;或根据《核医学诊断和治疗规范》分为 5 级:生活质量提高为临床情况提高≥Ⅱ级,改善为临床情况提高Ⅰ级,稳定为临床情况稳定,下降为临床情况恶化。提高和改善为有效^[4-6];④根据世界卫生组织公布的抗癌药物急性与亚急性毒副反应的表现及分度标准评价不良反应。

1.5 文献质量评价

严格按照《Cochrane 系统评价员手册》对纳入的文献进行质量等级评价:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否采用盲法;④报道脱落及退出的人数和原因;⑤是否采用意向治疗分析;⑥基线可比性。文献质量分为:A~C, A 级完全符合以上标准(偏倚较小);B 级部分符合以上标准,(偏倚中等);C 级完全不符合以上标准(偏倚较大)^[7]。

1.6 资料分析

采用 Review Manager 5.1 软件对数据进行 Meta 分析。通过 χ^2 检验分析各项 RCT 的异质性。异质性检验结果 $P<0.1$,表明异质性来源不清楚,则进行描述性分析。异质性检验结果 $I^2<50%$, $P>0.1$,表明纳入各项研究具有同质性,则选择固定效应模型分析;异质性检验结果 $I^2\geq 50%$, $P<0.1$,表明纳入各项研究具有异质性,则选择随机效应模型分析;对二分

类资料计算比值比(odds ratio,OR)值,分析均计算 95%可信区间(confidence interval,CI),以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 纳入文献概况

首次检索到文献 32 篇,认真阅读全文,其中 24 篇文献骨转移瘤满足诊断标准,剔除其中 3 篇重复发表的 RCT,6 篇非 RCT,最终纳入 16 篇 RCT。1 篇 RCT 描述随机方法,但未说明是否采用隐藏,其余文献均未报道随机方法及是否隐藏;所有 RCT 均未退出(脱落)或失访;16 篇 RCT 文献质量评价如下。

见附表。

2.2 两组骨痛疗效比较

采用固定效应模型分析($P=1.00, I^2=0\%$),以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准。联合组共 692 例患者,采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 治疗 631 例有效;对照组 674 例患者中,单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗 514 例有效。两组总效应比较,差异有统计学意义[OR=3.27(95%CI: 2.37, 4.52), $Z=7.23, P=0.000$], $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 治疗组对转移性骨癌的患者骨痛疗效优于单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗。漏斗图观察到各项研究分布尚对称,提示纳入的 16 篇 RCT 偏倚较小,纳入得当。见图 1、2。

附表 纳入 16 项 RCT 的质量评价

纳入研究	随机分组方法	基线可比性	分配方案是否隐蔽	盲法	进出和失访	意向性分析	文献质量等级
刘恒超等 2015 年 ^[8]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
杨俊 2015 年 ^[9]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
宁建红等 2014 年 ^[10]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
段玉龙等 2013 年 ^[11]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
董占飞等 2012 年 ^[12]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
朱文茹等 2010 年 ^[13]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
宁尚峰等 2010 年 ^[14]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
张晓等 2010 年 ^[15]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
王锦锋等 2009 年 ^[16]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
官荣光等 2008 年 ^[17]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
肖国有等 2006 年 ^[18]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
石光清等 2006 年 ^[19]	随机数字表法	基本一致	否	否	无	是	B
李建刚等 2004 年 ^[20]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
钟甘平等 2002 年 ^[21]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
桑士标等 2001 年 ^[22]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B
莫逸等 2004 年 ^[23]	未描述	基本一致	否	否	无	是	B

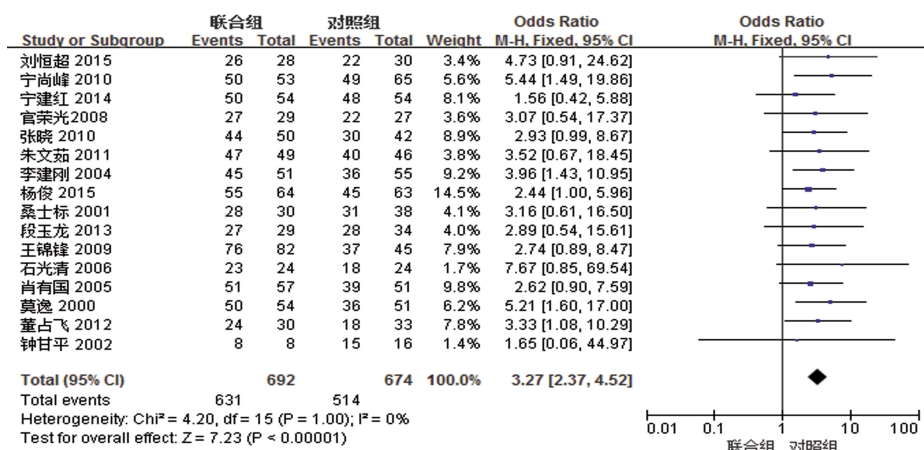


图 1 16 项 RCT 试验比较的患者骨痛疗效的森林图

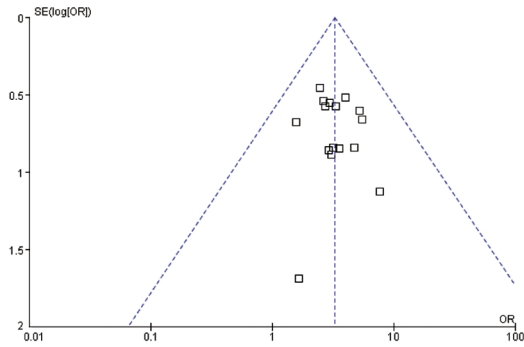


图 2 16 项 RCT 试验比较的患者骨痛疗效的漏斗图

2.3 两组骨转移灶疗效比较

采用固定效应模型分析($P=0.78, I^2=0%$),取 $\alpha=$

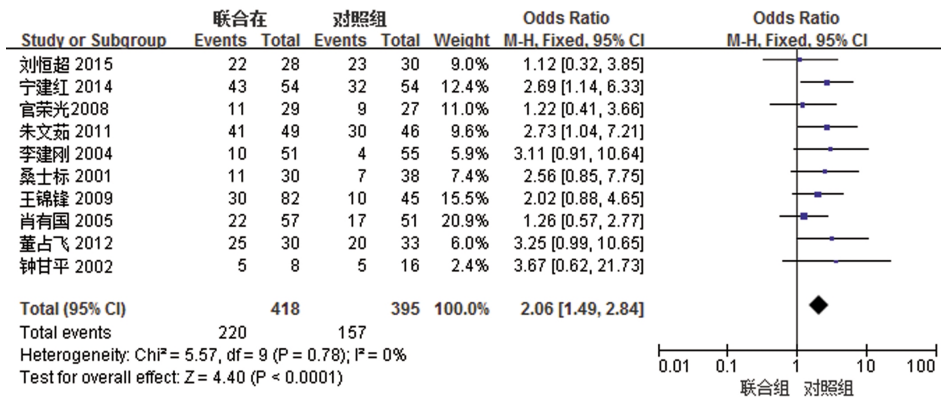


图 3 10 项 RCT 试验比较的患者骨转移灶疗效的森林图

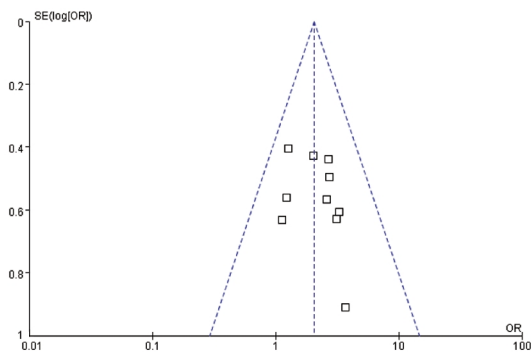


图 4 10 项 RCT 试验比较的患者骨转移灶疗效的漏斗图

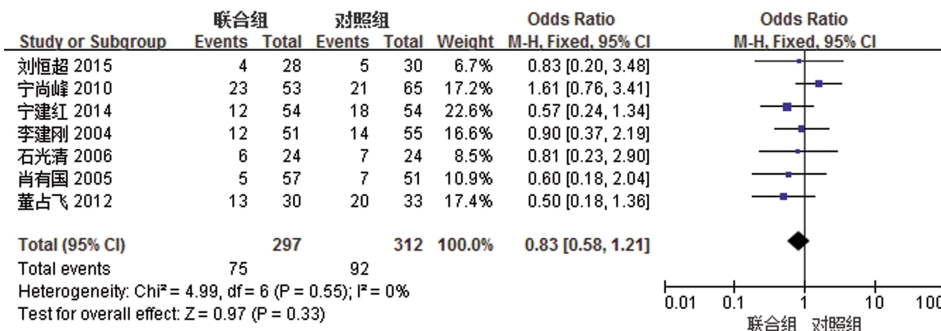


图 5 7 项 RCT 试验比较的患者不良反应的森林图

0.05 为检验水准。联合组共 418 例患者,采用 ⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 治疗 220 例有效;对照组 395 例患者中,单用 ⁸⁹SrCl₂ 治疗 157 例有效。两组总效应比较,差异有统计学意义[OR=2.06(95%CI: 1.49, 2.84), Z=4.40, P=0.000],⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 在控制骨转移灶的疗效优于单用 ⁸⁹SrCl₂ 治疗。漏斗图观察到各项研究分布尚对称,提示纳入的 10 篇 RCT 偏倚较小,纳入得当。见图 3、4。

2.4 两组不良反应比较

采用固定效应模型分析($P=0.67, I^2=0%$),取 $\alpha=$ 0.05 为检验水准。森林图结果显示,联合组共 297 例

患者,采用 ⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 治疗 75 例出不良反应;对照组 312 例患者中,单用 ⁸⁹SrCl₂ 92 例出现不良反应。两组总效应比较,差异无统计学意义[OR=0.83 (95% CI: 0.58, 1.21), Z=0.97, P=0.330],⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 治疗转移性骨癌发不良反应与单用 ⁸⁹SrCl₂ 治疗相当。漏斗图观察到各项研究分布尚对称,提示纳入的 7 篇 RCT 偏倚较小,纳入得当。见图 5、6。

2.5 两组生存质量比较

采用固定效应模型分析($P=0.71, I^2=0%$),取 $\alpha=$

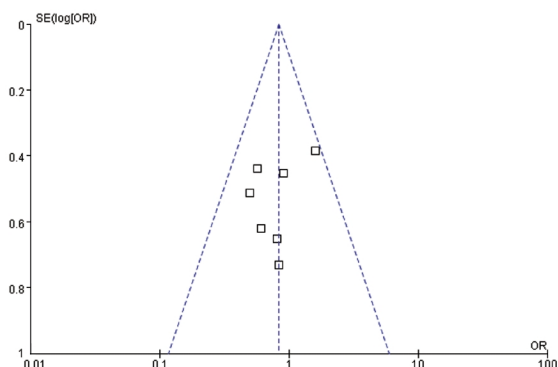


图 6 7 项 RCT 试验比较的患者不良反应的漏斗图

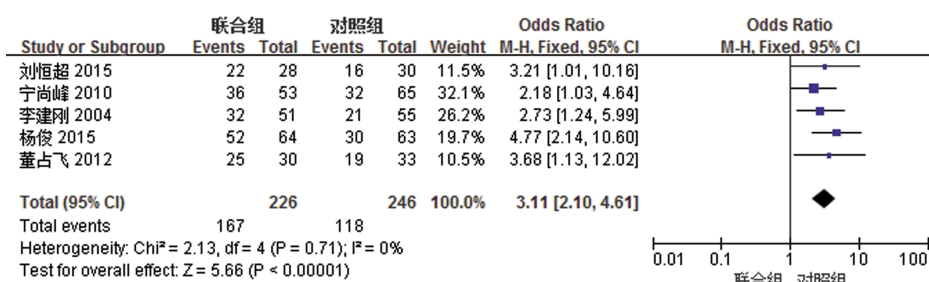


图 7 5 项 RCT 试验比较的患者生存质量的森林图

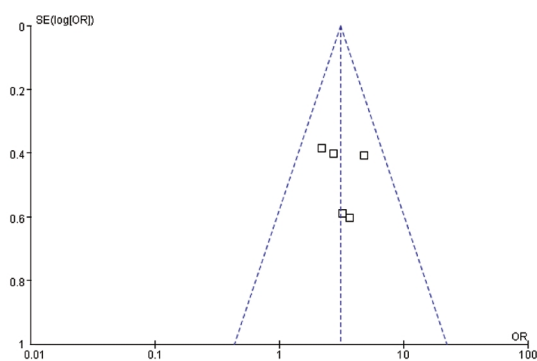


图 8 5 项 RCT 试验比较的患者生存质量的漏斗图

3 讨论

恶性肿瘤患者发生骨转移的发生率较高,一旦肿瘤骨转移,可引起剧烈而又顽固的骨痛,严重影响患者的生存质量。因此,减轻骨痛,控制肿瘤快速生长及减少骨转移是医务人员治疗骨转移患者的主要任务。对于转移性骨癌疼痛临床上常用的姑息疗法为放疗。放疗对局灶转移性骨肿瘤,能起到较为满意的镇痛作用,但是对于多发性及广泛转移灶,放疗对机体损伤大,疗效不满意。核素治疗可以广泛、持久地减轻骨痛、有效的控制骨转移灶,从而提高患者的生存质量^[22]。

上个世纪 70 年代,有学者采用 ⁸⁹SrCl₂ 治疗转移性骨癌取得较为满意的效果,其生物化学性质类似

0.05 为检验水准。森林图结果显示,联合组共 226 例患者,采用 ⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 治疗 167 例患者生存质量改善;对照组 246 例患者中,单用 ⁸⁹SrCl₂ 治疗 118 例患者生存质量改善。两组总效应比较,差异有统计学意义[OR=3.11(95%CI:2.01,4.61),Z=5.66,P=0.000],提示 ⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 治疗转移性骨癌患者生存质量优于单用 ⁸⁹SrCl₂ 治疗。漏斗图观察各项研究分布尚对称,提示纳入的 5 篇 RCT 偏倚较小,纳入得当。见图 7、8。

于钙,静脉注射入血后很快聚集在成骨组织中,其骨肿瘤中的聚集量是正常骨的 2~25 倍^[20-24]。⁸⁹SrCl₂ 是一种能发射纯 β 射线的放射性药物,其发射的熊量和半衰期分别为 1.46 MeV 及 50.6 d,在软组织中大约穿透距离为 2~4 mm。⁸⁹SrCl₂ 聚集所产生的 β 射线对肿瘤病灶集中照射,其能抑制缓激肽及前列腺素等物质的产生,阻碍痛觉冲动的传导,从而起到止痛效果,此外,β 射线可杀伤肿瘤细胞,使转移灶减小^[24]。^{99m}Tc-MDP 为二膦酸盐,具有稳定的 P-C-P 键,不易被磷酸酶催化分解,其能有效的抑制破骨细胞的活性,减少骨质溶解,从而降低外周血钙,增强骨质的修复能力,起到非常好的止痛效果。此外,^{99m}Tc-MDP 促进骨代谢平衡,修复破骨,消除人体产生的自由基,抑制肿瘤原发及转移灶的作用^[25]。大量研究表明 ⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 治疗转移性骨癌有很好的协同作用,但本研究样本量都较小,研究的质量普遍较低,缺乏严格的循证医学依据,结论尚不可靠^[8-23]。本研究全面检索我国采用 ⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 对转移性骨癌临床疗效的 RCT,用 Meta 分析的方法统计发现 ⁸⁹SrCl₂ 联合 ^{99m}Tc-MDP 比单独采用 ⁸⁹SrCl₂ 治疗转移性骨癌能缓解骨痛,控制骨转移灶,极大地提高患者的生存质量,且不良反应与单用 ⁸⁹SrCl₂ 比较无差异。

本研究所纳入的文献,根据 Cochrane 系统评价

员手册的评价标准进行严格的评价,所有纳入文献的质量等级均为中等。由于药物治疗研究的特殊性,研究员较难采用意向治疗分析,故纳入的 RCT 发生偏倚的可能性不大,对临床研究来说,仍然可视其为较高质量的文献。但由于部分文献不符合纳入标准或文献中数据不完整,或研究员只做结果比较,但未给出具体的数据。此外,文献中统计学处理方法的有限,及统计学效能以及可信度尚需更加严格的循证医学证据。在不良反应方面,18 篇文献中仅 7 篇文献报道不良反应并给出具体的数据,因此,不良反应的观察,尚需更严格的临床多中心研究以确认。总之,本研究虽然也存在不足之处,但结果提示 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 治疗转移性骨癌能提高骨痛疗效,控制骨转移灶,提高患者的生存质量,且不良反应并无增加,说明其疗效是安全可靠的。本研究系统的总结我国医务工作者应用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 治疗转移性骨癌的研究成果,可供国内外同行参考与借鉴,让更多患者受益。

参 考 文 献:

- [1] 陈杰,刘志艳,赵路军,等. 唑来膦酸在乳腺癌治疗中的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(4): 318-320.
- [2] GUERRA LIBERAL F D, TAVARES A A, TAVARES J M, et al. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153[J]. Appl Radiat Isot, 2016, 110: 87-99.
- [3] 谢楚海,吴波以,史群伟,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 与 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 联合治疗转移性骨肿瘤的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(22): 3333-3335.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司. 核医学诊断与治疗规范[M]. 北京: 科学出版社, 1997: 292-294.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南核医学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 428.
- [6] 李岳. 实用肿瘤治疗学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 39.
- [7] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [8] 刘恒超,李卫鹏,申勇,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 对乳腺癌骨转移骨痛治疗疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(5): 297-231.
- [9] 杨俊. 氯化锶(^{89}Sr)、云克($^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$)联合治疗多发性骨转移瘤临床观察[J]. 医学信息, 2015, 28(4): 132-133.
- [10] 宁建红,徐海霞,李霞. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合云克治疗恶性肿瘤骨转移的疗效观察与护理[J]. 吉林医学, 2014, 35(36): 8159-8160.
- [11] 段玉龙,解洪良,赵诚,等. 多发骨转移瘤核素及放射治疗临床疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(1): 172-173.
- [12] 董占飞,秦永德,王新华. ^{89}Sr 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 内照射治疗肺癌骨转移疼痛的临床观察. 标记免疫分析与临床[J]. 2012, 19(4): 197-200.
- [13] 朱文茹,郑飞波,柳炳吉,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合云克治疗前列腺癌骨转移的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 18(4): 241-243.
- [14] 宁尚峰,马安康. ^{89}Sr 单用与联合云克治疗肿瘤多发性骨转移瘤的临床应用[J]. 航空航天医药, 2010, 21(11): 2018-2019.
- [15] 张晓,胡玲,熊延新,等. ^{89}Sr 联合“云克”治疗多发性骨转移瘤的临床观察[J]. 当代医学, 2010, 16(15): 136-137.
- [16] 王锦锋,曹晓征. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合云克治疗肿瘤转移性骨痛的疗效评价[J]. 中国社区医师, 2009, 11(23): 68-69.
- [17] 官荣光,李繁,陈锦,等. 氯化锶联合 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐治疗骨转移瘤的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(8): 1428-1429.
- [18] 肖国有,李党生,梁艺华,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 与 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 联合治疗转移性骨肿瘤的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(2): 260-261.
- [19] 石光清,曹培国,刘建新,等. 放射性核素 ^{89}Sr 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 治疗肿瘤多发性骨转移灶的疗效 [J]. 医学临床研究, 2006, 23(8): 1232-1236.
- [20] 李建刚,谭清和,龚振夏,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 加 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ (云克)联合治疗转移性骨癌骨痛的疗效分析[J]. 同位素, 2004, 17(2): 125-128.
- [21] 钟甘平,陈雪红,王正江. 氯化锶和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐治疗泌尿系肿瘤骨转移瘤的临床观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2002, 17(9): 463-464.
- [22] 桑士标,吴翼伟,张玮,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 与 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 联合治疗转移性骨肿瘤疼痛的临床价值[J]. 江苏医药杂志, 2001, 27(8): 573-575.
- [23] 莫逸,石峰,易济民. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合“云克”治疗多发性骨转移瘤[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(2): 273.
- [24] 古志明. 核素 $^{89}\text{SrCl}_2$ 与 ^{153}Sm 治疗多发性骨转移瘤的对比研究[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(2): 296-298.
- [25] 吴永刚,马琦琳,刘国锋,等.“云克”对多发性骨转移瘤患者免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(15): 98-100.

(李科 编辑)