

二氯化锶联合阿帕替尼治疗 80 例前列腺癌骨转移的临床疗效及对癌细胞增殖和转移的影响

朱家伦^{1,2}, 王永斌^{1,2}, 杨传周^{1,2}, 刘鹏杰^{1,2}, 邓智勇^{1,2}, 陈富坤^{1,2}

(1. 云南省肿瘤医院, 云南 昆明 650118; 2. 昆明医科大学第三附属医院, 云南 昆明 650118)

摘要: [目的] 分析二氯化锶联合阿帕替尼治疗前列腺癌骨转移的临床疗效及对癌细胞增殖和转移的影响。[方法] 选取 2017 年 4 月至 2020 年 4 月收治的前列腺癌骨转移患者 80 例, 随机分为对照组 (40 例) 和联合组 (40 例)。对照组单纯给予二氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$) 治疗, 联合组采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼治疗。比较两组患者的临床疗效和不良反应发生率; 记录两组患者治疗前后的骨转移灶数量、疼痛评分、Karnofsky 评分和血清前列腺特异性抗原 (PSA) 含量的变化情况。同时, 前列腺癌 PC-3 细胞分为空白对照组、 $^{89}\text{SrCl}_2$ 处理组和 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼处理组。采用 CCK-8、流式细胞术、Transwell 和 Western blot 检测 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对前列腺癌骨转移细胞 PC-3 的增殖、凋亡、侵袭、迁移和上皮间质转化 (EMT) 的影响。[结果] 治疗后联合组的临床总有效率明显高于对照组 (92.5% vs 72.5%; $P<0.05$)。治疗 3 个月后, 两组患者的骨转移灶数量和止痛效果均优于治疗前 ($P<0.001$), 且患者经联合治疗后骨转移灶数量 (4.09 ± 0.42 vs 4.88 ± 0.96) 和疼痛评分 (3.14 ± 0.76 vs 4.31 ± 0.84) 均低于对照组 ($P<0.001$), Karnofsky 评分高于对照组 (74.42 ± 2.72 vs 67.46 ± 3.25)。治疗后联合组患者的血清 PSA 水平低于对照组 (17.25 ± 6.62 vs 21.09 ± 7.65 ; $P<0.01$)。同时, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。相比于空白组, 单纯 $^{89}\text{SrCl}_2$ 处理后可显著抑制 PC-3 细胞增殖 (72 h: 0.85 ± 0.07 vs 1.21 ± 0.07)、侵袭 (158.06 ± 9.23 vs 231.85 ± 15.52 ; $P<0.001$)、迁移 (161.95 ± 11.21 vs 257.14 ± 17.35 ; $P<0.001$)、EMT (N-cadherin: 0.55 ± 0.06 vs 1.00 ± 0.05 ; Vimentin: 0.42 ± 0.05 vs 1.00 ± 0.06 ; E-cadherin: 1.95 ± 0.07 vs 1.00 ± 0.06 ; $P<0.001$) 以及诱导细胞凋亡 (10.94 ± 1.25 vs 1.96 ± 1.05 ; $P<0.001$)。同时, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对 PC-3 细胞增殖 (72 h: 0.52 ± 0.06 vs 0.85 ± 0.07)、侵袭 (45.32 ± 7.48 vs 158.06 ± 9.23 ; $P<0.001$)、迁移 (53.17 ± 8.31 vs 161.95 ± 11.21 ; $P<0.001$)、EMT (N-cadherin: 0.21 ± 0.04 vs 0.55 ± 0.06 ; Vimentin: 0.12 ± 0.04 vs 0.42 ± 0.05 ; E-cadherin: 3.86 ± 0.08 vs 1.95 ± 0.07 ; $P<0.001$) 的抑制作用以及诱导细胞凋亡 (23.64 ± 2.52 vs 10.94 ± 1.25) 显著优于单纯 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组。[结论] $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼治疗前列腺癌骨转移临床疗效显著, 安全性高, 且可显著抑制癌细胞增殖和转移, 值得临床推广使用。

关键词: 前列腺癌; 骨转移; 氯化锶; 阿帕替尼; 增殖; 凋亡; 转移

中图分类号: R736.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)10-0847-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.10.B008

Efficacy of $^{89}\text{SrCl}_2$ Combined with Apatinib in Treatment of 80 Prostate Cancer Patients with Bone Metastases and Its Effect on Cancer Cell Proliferation and Invasion

ZHU Jia-lun^{1,2}, WANG Yong-bin^{1,2}, YANG Chuan-zhou^{1,2}, LIU Peng-jie^{1,2}, DENG Zhi-yong^{1,2}, CHEN Fu-kun^{1,2}

(1. Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract: [Objective] To analyze the clinical efficacy of $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with apatinib in treatment of prostate cancer patients with bone metastases and its effect on cancer cell proliferation and invasion. [Methods] A total of 80 patients with bone metastasis of prostate cancer admitted in Yunnan Cancer Hospital from April 2017 to April 2020 were randomly divided into the control group ($n=40$) and the combination treatment group ($n=40$). The control group was treated with $^{89}\text{SrCl}_2$ alone, and the combination group was treated with $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with apatinib. The clinical efficacy and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The number of bone metastases, pain score changes, Karnofsky score, and the level of prostate specific antigen (PSA) of the two groups before and after treatment were recorded. In study *in vitro* the cultured prostate cancer PC-3 cells were divided into blank control group, $^{89}\text{SrCl}_2$ group, and $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with apatinib group. The effects of $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with apatinib on the proliferation, apoptosis, invasion, migration, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) capacities of PC-3 were investigated. [Results] The total effective rate of combination treatment group was significantly higher than that in the control group (92.5% vs 72.5%, $P<0.05$). After three months of treatment, the number of bone metastases was reduced and pain score was decreased in both groups ($P<0.001$), while the number of bone metastases in com-

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助性项目 (2019J1278)

通信作者: 陈富坤, E-mail: fkchen1984@163.com

收稿日期: 2022-01-10; **修回日期:** 2022-03-11

bination group was less (4.09 ± 0.42 vs 4.88 ± 0.96) and pain score was lower (3.14 ± 0.76 vs 4.31 ± 0.84) than those of the control group ($P < 0.001$); Meanwhile, the Karnofsky score was higher (74.42 ± 2.72 vs 67.46 ± 3.25) and the PSA level was lower (17.25 ± 6.62 vs 21.09 ± 7.65) than those in control group (both $P < 0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Treatment with $^{89}\text{SrCl}_2$ alone significantly suppressed PC-3 cell proliferation (72h: 0.85 ± 0.07 vs 1.21 ± 0.07 ; $P < 0.01$), invasion (158.06 ± 9.23 vs 231.85 ± 15.52 ; $P < 0.001$), migration (161.95 ± 11.21 vs 257.14 ± 17.35 ; $P < 0.001$), and EMT (N-cadherin: 0.55 ± 0.06 vs 1.00 ± 0.05 ; Vimentin: 0.42 ± 0.05 vs 1.00 ± 0.06 ; E-cadherin: 1.95 ± 0.07 vs 1.00 ± 0.06 ; $P < 0.001$) abilities, enhanced cell apoptosis (10.94 ± 1.25 vs 1.96 ± 1.05 ; $P < 0.001$). The inhibitory effect of $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with apatinib on the proliferation (72 h: 0.52 ± 0.06 vs 0.85 ± 0.07), invasion (45.32 ± 7.48 vs 158.06 ± 9.23), migration (53.17 ± 8.31 vs 161.95 ± 11.21), EMT (N-cadherin: 0.21 ± 0.04 vs 0.55 ± 0.06 ; Vimentin: 0.12 ± 0.04 vs 0.42 ± 0.05 ; E-cadherin: 3.86 ± 0.08 vs 1.95 ± 0.07); and enhancing effect on apoptosis (23.64 ± 2.52 vs 10.94 ± 1.25) of PC-3 cells were significantly more marked than those of the $^{89}\text{SrCl}_2$ alone group ($P < 0.001$). [Conclusion] $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with apatinib has a significant clinical efficacy for patients with prostate cancer bone metastasis with high safety. And *in vitro* study shows that it can significantly inhibit the proliferation, migration, invasion and EMT of prostate cancer cells.

Subject words: prostate cancer; bone metastases; strontium chloride; apatinib; proliferation; apoptosis; metastasis

前列腺癌是全世界最常见的男性恶性肿瘤之一,也是导致癌症相关死亡的第五大原因^[1]。前列腺癌早期常无明显症状,一旦确诊多数处于中晚期并继发转移,且远处转移患者的5年相对生存率不到30%^[2]。同时,骨是前列腺癌最易转移的部位之一^[3]。肿瘤细胞一旦转移到骨,会引起多个骨相关并发症,包括高钙血症、顽固性疼痛、骨折或神经卡压综合征,严重影响患者的生活质量,并可导致前列腺癌患者生存率低下^[4]。近年来,临床上采用放疗联合内分泌治疗方案治疗前列腺癌骨转移,一定程度缓解了患者骨疼痛^[5-6]。也有研究表明,抗血管生成药物(阿帕替尼、贝伐珠单抗、瓦拉他尼)可抑制溶骨性转移^[7-9]。同时,阿帕替尼作为一种抗VEGFR-2的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类靶向药物,其被证实可下调前列腺癌骨转移患者血清中前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)含量及癌疼痛^[10]。此外,二氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$)作为转移性骨疼痛的治疗剂,在包括前列腺癌^[11]、乳腺癌^[12]、肺癌^[13]等晚期恶性肿瘤继发骨转移所致骨痛具有显著疗效,且其毒副作用小。为此,本研究收集符合标准的80例前列腺癌骨转移患者,采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼治疗,探讨其临床疗效和安全性。此外,分析了 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对前列腺癌骨转移细胞系PC-3细胞增殖和转移的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年4月至2020年4月云南省肿瘤医院收治的前列腺癌骨转移患者80例,经病理学和CT扫描检测确诊。其中对照组40例,年龄65~85岁,平均年龄(72.32 ± 4.11)岁,病程5~10年;联合治疗组40例,年龄60~81岁平均年龄(72.67 ± 4.60)岁,病程5~15年。纳入标准:①直肠指诊、血清PSA、经直肠前列腺超声和前列腺活检确诊为前列腺癌;②通过Gleason评分结合骨扫描、计算机断层扫描和磁共振成像确诊为前列腺癌骨转移;③肝、肾功能正常;④预计生存期大于半年;⑤患者伴有不同程度的骨疼痛。排除标准:①距离上次放、化疗治疗时间小于4周;②合并其他基础疾病或肿瘤;③胸椎发生转移造成截瘫者;④对放疗和化疗药物治疗不能耐受;⑤依从性差,语言交流障碍以及精神病患者;⑥有严重脊髓损伤症状,特别是嗜中心粒细胞和血小板数低的患者;⑦由于脊柱转移引起的脊髓压迫;⑧肾功能障碍患者。两组患者在年龄、Gleason评分、骨转移病灶数量和WHO骨痛分级程度方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)(Table 1)。本研究经医院医学伦理委员会批准,且患者在治疗前均知情并签署知情同意书。

Table 1 Clinicopathological features of patients with prostate cancer

Clinicopathological feature	Control group (n=40)	Combination treatment group(n=40)	t/χ^2	P
Age (years old)	72.32±4.11	72.67±4.60	0.367	0.357
Number of bone metastases				
0~2	4	3	0.485	0.784
2~5	16	14		
≥5	20	23		
Bone pain classification				
I	8	9	0.265	0.876
II	12	10		
III	20	21		
Gleason				
≤7	12	10	0.251	0.803
>7	28	30		

1.2 方 法

1.2.1 治疗方法

对照组采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 注射液(成都中核高通同位素股份有限公司,国药准字 H20080471)治疗,按照每例 148 MBq(4 mCi)/次或 1.5~2.0 MBq(40~55 μCi)/kg 的剂量给所有患者一次性缓慢静脉注射,并根据病情在 3 个月后再次行 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗。联合治疗组在对照组的基础上加 500 mg/d 阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20140103);14 d 后进行阿帕替尼片耐受性评估,耐受性好的受试者阿帕替尼片升剂量至高剂量(750 mg/d)治疗,维持 3 个月后再评价疗效。

1.2.2 前列腺癌骨转移 PC-3 细胞培养与处理

PC-3 细胞购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。采用含有 10% 的胎牛血清和双抗(100 U/mL 青霉素和 100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素)的 DMEM 培养 PC-3 细胞,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中。待 PC-3 细胞生长密度达到 80% 时,将收集到的细胞以 2×10^3 个/孔的浓度接种到 96 孔板中,随机将细胞分组:空白组(Control)、 $^{89}\text{SrCl}_2$ 处理组($^{89}\text{SrCl}_2$)和 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼处理组($^{89}\text{SrCl}_2$ +APT)。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组用 2.96 MBq/mL $^{89}\text{SrCl}_2$ 处理 PC-3 细胞 48 h;联合组采用 2.96 MBq/mL $^{89}\text{SrCl}_2$ 预先处理 PC-3 细胞 48 h 后,再用 10 μM 的阿帕替尼处理 24 h;空白组 PC-3 细胞正常培养,不经任何处理。

1.2.3 CCK-8 检测 PC-3 细胞增殖活力

将经处理或未处理的 PC-3 细胞接种于 96 孔板

(细胞密度为 5×10^3 个/孔),置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中培养 24 h 后向每孔加入 10 μL 的 CCK-8 溶液,并置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中连续培养 0、24、48 和 72 h。随后,采用酶标仪检测 450 nm 处每孔细胞的 OD 值,实验重复 3 次。

1.2.4 流式细胞术检测 PC-3 细胞凋亡水平

收集经处理后的 PC-3 细胞,并采用 PBS 漂洗细胞 2 次,消化各组细胞,进行细胞计数;随后,收集 1×10^5 个细胞混合液至离心管中,15 000 r/min 离心 5 min,去上清,加入 500 μL Binding buffer 重悬细胞,并加入 5 μL Annexin V-FITC 混匀后,再加入 10 μL PI 混匀,室温避光反应 15 min,并进行流式细胞仪检测细胞凋亡百分比。

1.2.5 Transwell 检测 PC-3 细胞侵袭和迁移能力

将经处理或未处理的 PC-3 细胞培养至对数生长期,以 5×10^4 个/孔的浓度接种于 Transwell 小室上室,下室加入 500 μL 含 20% 胎牛血清的 DMEM 培养基后常规培养 24 h。培养结束后采用 1% 结晶紫染色 20 min,并于光学显微镜下随机选择 5 个视野计算侵袭和迁移细胞数。对于侵袭实验,Transwell 小室上室需采用 Matrigel(培养基:Matrigel=3:1)胶包被,其他实验与迁移实验步骤一致。实验重复 3 次。

1.2.6 Western blot 检测 PC-3 细胞 EMT 相关蛋白表达水平

收集各组待测 PC-3 细胞,用 PBS 洗涤 2 次,加入 RIPA 裂解液,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 30 min,12 000 r/min 离心 10 min,取上清,使用 BCA 法测蛋白浓度。每组用等量蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳分离蛋白条带,并用电转移法将蛋白转移至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉封闭 2 h,一抗(E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin;美国 Cell Signaling Technology 公司)均以 1:1 000 比例 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;次日,TBST 洗涤 3 次,加入二抗(均 1:5 000;美国 Cell Signaling Technology 公司),清除气泡,室温孵育 2 h;TBST 洗涤 3 次后加入 ECL 化学发光液进行显影,然后在凝胶成像仪上拍照显影,采用 Image J 灰度分析软件分析灰度值,计算相对表达量。

1.3 疗效评估

1.3.1 临床疗效

①显效:患者疼痛完全消失,骨显像证实转移病

灶消失;②有效:疼痛较治疗前明显缓解,不影响正常生活,且骨显像证实转移病灶数减少 $\geq 25\%$;③无效:患者疼痛无任何改善,且骨显像证实转移病灶数减少 $< 25\%$ 。总有效率=(显效+有效)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 疼痛评分

比较两组患者治疗前后疼痛治疗效果,采用视觉模拟评分法(VAS)对患者疼痛程度进行评估。0分:无疼痛;1~3分:轻微疼痛,不影响正常生活;4~6分:中度疼痛,睡眠受影响;7~10分:重度疼痛,患者难以睡眠,疼痛难忍,需要药物缓解。

1.3.3 生活质量评估

采用 Karnofsky 评分对患者治疗前后的生活质量进行评估,满分 100 分,分值越高表明患者生活质量越好。

1.3.4 血液指标

采用酶联免疫吸附试剂盒检测两组患者治疗前和治疗 3 个月后血清 PSA 的含量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 对所有数据进行统计学分析,并利用 GraphPad Prism 8 对实验数据进行绘图。实验结果均以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

联合治疗组的总有效率为 92.5%,明显高于对照组的 72.5%,两组差异有统计学意义($\chi^2=6.415, P=0.040$)(Table 2)。

2.2 骨转移灶数量比较

治疗 3 个月后,两组患者的骨转移灶数量均低于治疗前($P<0.001$),且联合治疗组患者的骨转移灶数(4.09 ± 0.42)显著低于对照组(4.88 ± 0.96),差异有统计学意义($P<0.001$)(Table 3)。

2.3 疼痛改善情况和 Karnofsky 评分

治疗 3 个月后,两组患者的 VAS

评分均显著低于治疗前($P<0.001$),两组患者 Karnofsky 评分明显高于治疗前($P<0.001$)。相比于对照组,联合组 VAS 评分(3.14 ± 0.76)下调,Karnofsky 评分(74.42 ± 2.72)明显上升,差异均有统计学意义($P<0.001$)(Table 4)。

2.4 血清 PSA 水平对比

两组患者治疗后血清 PSA 水平均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.001$)。且联合组患者治疗后 PSA 水平($P<0.01$)明显低于对照组(Table 4)。

2.5 不良反应

两组患者经治疗后,均有患者出现发热(对照组 2 例、联合组 3 例)、白细胞下降(对照组 3 例、联合组 3 例)和血小板下降(对照组 3 例、联合组 4 例),但未出现肝、肾功能以及电解质异常状况。两组患者的不良反应均在治疗后 1 周内自行缓解。

2.6 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对前列腺癌骨转移细胞系 PC-3 细胞增殖和凋亡的影响

基于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对前列腺癌骨转移的临床疗效显著,进一步评估 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对前列腺癌骨转移细胞的增殖和凋亡的影响。CCK-8 检测结果显示,相比于正常组(Control), $^{89}\text{SrCl}_2$ 能够显著抑制 PC-3 细胞增殖活力($P<0.01$),且联合组对

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [n(%)]

Group	Markedly improved	Improved	Failure	Total effective rate
Control group	5(12.50)	24(60.00)	11(27.50)	29(72.50)
Combination treatment group	10(25.00)	27(67.50)	3(7.50)	37(92.50)

Table 3 Comparison of the number of bone metastases between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Group	Pre-treatment	Post-treatment
Control group(n=40)	5.72 $\pm$ 0.87	4.88 $\pm$ 0.96*
Combination treatment group(n=40)	5.98 $\pm$ 0.77	4.09 $\pm$ 0.42*
t	1.453	4.770
P	0.075	<0.001

Note: compared with pre-treatment, * $P<0.001$

Table 4 Comparison of the scores of VAS and Karnofsky between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Index	Control group(n=40)		Combination treatment group(n=40)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
VAS	7.14 $\pm$ 0.95	4.31 $\pm$ 0.84*	7.01 $\pm$ 0.92	3.14 $\pm$ 0.76*#
Karnofsky	51.56 $\pm$ 4.29	67.46 $\pm$ 3.25*	51.92 $\pm$ 4.29	74.42 $\pm$ 2.72*#
PSA(ng/mL)	32.32 $\pm$ 12.02	21.09 $\pm$ 7.65*	32.95 $\pm$ 12.01	17.25 $\pm$ 6.62*#

Notes: compared with pre-treatment, * $P<0.001$; compared with control group, # $P<0.001$

PC-3 细胞增殖的抑制效果优于单纯 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$) (Table 5)。此外, 流式细胞术检测结果表明, 联合组中 PC-3 细胞的凋亡水平明显高于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组 ($P<0.001$), 且两组与对照组相比差异均有统计学意义 ($P<0.001$) (Figure 1A, Table 6)。说明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼可显著抑制 PC-3 细胞增殖活力、促进细胞凋亡。

2.7 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对前列腺癌骨转移细胞侵袭、迁移和 EMT 的影响

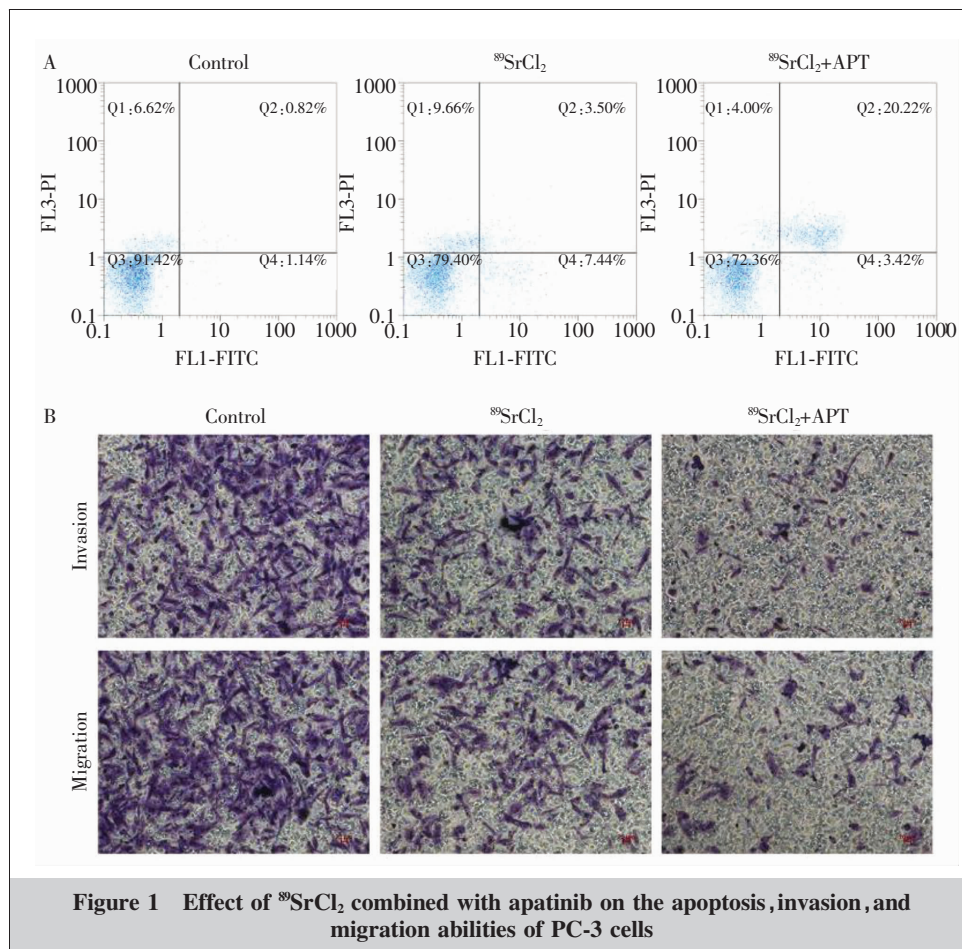
Transwell 检测结果显示, 联合组中 PC-3 细胞的侵袭和迁移数明显低于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组 ($P<0.001$), 且

$^{89}\text{SrCl}_2$ 组 PC-3 细胞的侵袭和迁移数显著低于对照组 ($P<0.001$) (Figure 1B, Table 6)。此外, Western blot 检测结果同样证实, 联合组中上皮细胞标志物 E-cadherin 的表达水平显著高于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组 ($P<0.001$), 间质细胞标志物 (N-cadherin 和 Vimentin) 的表达水平明显低于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组 ($P<0.001$)。同时, 相比于对照组, $^{89}\text{SrCl}_2$ 单独处理明显抑制了 PC-3 细胞 EMT 过程 ($P<0.001$) (Figure 1B, Table 6)。说明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼可显著抑制 PC-3 细胞侵袭、迁移和 EMT 能力。

Table 5 Comparison of PC-3 cell proliferation and apoptosis rate in each group ($\bar{x}\pm s$)

Group	Cell proliferation: OD value (450 nm)				Apoptosis rate (%)
	0 h	24 h	48 h	72 h	
Control	0.25±0.02	0.57±0.05	0.92±0.07	1.21±0.07	1.96±1.05
$^{89}\text{SrCl}_2$	0.24±0.03	0.43±0.04*	0.66±0.06*	0.85±0.07*	10.94±1.25**
$^{89}\text{SrCl}_2$ +APT	0.24±0.02	0.30±0.04#	0.41±0.05#	0.52±0.06#	23.64±2.52###
F	0.199	30.817	45.846	85.828	118.456
P	0.824	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Notes: compared with control group, *, $P<0.01$, **, $P<0.001$; compared with $^{89}\text{SrCl}_2$ group, #, $P<0.01$, ###, $P<0.001$



3 讨论

大量临床研究证实, 前列腺癌的发病率逐年上升, 且晚期患者易发生骨转移, 其以病理性骨损害和疼痛等症状为表现, 导致前列腺癌骨转移患者的生存率低、生活质量下降^[14]。目前, 对于骨转移患者采用局部放疗和止痛药治疗取得了一定成效, 但患者后期易对放疗产生抵抗, 且多发性骨转移患者实施局部放疗疗效不明显。为此, 寻找新的治疗方案成为临床治疗前列腺癌骨转移亟待解决的问题。

近年来, 放射性核素 $^{89}\text{SrCl}_2$ 作为一种亲骨核素, 通过静脉注射后定向聚集于骨转移病灶, 且其发射的 β 射线产生电离辐射效应, 能够显著抑制肿瘤细胞增殖活力, 进而达到治疗目的。目前, 大量临床研究表明, $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗骨转移恶性肿瘤临床疗效显著, 且能够在在一

Table 6 The invasion number, migration number, N-cadherin, Vimentin, and E-cadherin protein levels of PC-3 cells in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	Invasion number	Migration number	N-cadherin protein	Vimentin protein	E-cadherin protein
Control	231.85±15.52	257.14±17.35	1.00±0.05	1.00±0.06	1.00±0.06
$^{89}\text{SrCl}_2$	158.06±9.23*	161.95±11.21*	0.55±0.06*	0.42±0.05*	1.95±0.07*
$^{89}\text{SrCl}_2$ +APT	45.32±7.48#	53.17±8.31#	0.21±0.04#	0.12±0.04#	3.86±0.08#
F	207.906	189.104	176.574	251.108	1394.938
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Notes: compared with control group, *: $P < 0.001$; compared with $^{89}\text{SrCl}_2$ group, #: $P < 0.001$

一定程度上缓解患者骨疼痛、改善患者的生活质量,且毒副作用低^[15-16]。本研究同样证实,相比于治疗前,前列腺癌骨转移患者经单纯 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后,骨转移灶数量、疼痛评分和生活质量均有一定改善,这与单衍刚^[17]和沈阳^[18]的研究结果一致。此外,也有研究表明,相比于单纯 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗, $^{89}\text{SrCl}_2$ 与放疗^[19]、镇痛散^[20]或神经阻滞剂(黛力新)^[12]联用在治疗多发性骨转移恶性肿瘤能够进一步缓解患者骨疼痛、减少骨转移病灶数、提升患者生活质量和降低血清中 PSA 含量。本研究证实, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼治疗前列腺癌骨转移患者的临床总有效率为 92.5%,明显高于对照组的 72.5%,且联合组患者的骨转移病灶数、体内 PSA 含量、疼痛评分、生活质量均优于对照组。也有研究证实,唑来膦酸作为第三代双磷酸盐可用于治疗实体肿瘤骨转移和多发性骨转移的骨骼损害,且唑来膦酸联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 相比于单纯 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗可显著缓解患者高钙血症,具有促进骨细胞凋亡、镇痛和不良反应发生率低等优势^[21]。以上研究表明,放、化疗联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 是临床上治疗骨转移恶性肿瘤的一种有效途径,且疗效显著、安全性高。

有研究证实,实体肿瘤发生近、远端转移与肿瘤细胞的恶性增殖和高侵袭性密切相关^[22]。尤其是肿瘤细胞的 EMT 通过加速上皮细胞向间质细胞转化,造成上皮细胞间的连接性和黏附作用降低,即变成具有间质细胞的特性,表现出细胞的恶性潜能,促进肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[23]。研究表明^[24],在高侵袭转移的恶性肿瘤组织中发现间质细胞标志物(N-cadherin 和 Vimentin)高表达,上皮细胞标志物(E-cadherin)异常低表达,且表达水平较低的 E-cadherin 也被作为恶性实体瘤浸润和转移的关键标志物^[25]。研究证实 $^{89}\text{SrCl}_2$ 体外可显著抑制乳腺癌细胞增殖和促进细胞凋亡^[26]。本研究基于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼

对前列腺癌骨转移的临床数据,体外细胞实验证实 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼可明显抑制 PC-3 细胞增殖、侵袭、迁移能力和 EMT,且 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对 PC-3 细胞增殖和转移的抑制作用明显优于单纯 $^{89}\text{SrCl}_2$ 。近年来也有研究表明,阿帕替尼可显著抑制乳腺癌^[27]、胃癌^[28]

和胰腺癌^[29]等恶性肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力。然而,目前 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼在恶性肿瘤中的作用机制尚少见研究报道,特别是 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼对前列腺癌骨转移细胞系增殖和转移的作用机制尚不清楚,这将是我们的课题组后续研究的重点。

综上所述, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼治疗前列腺癌骨转移的临床疗效显著,明显降低了骨转移病灶数、体内 PSA 的含量,缓解了患者疼痛,提升患者生活质量,且不良反应发生率低。此外,体外实验证实, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼可显著抑制前列腺癌骨转移细胞系 PC-3 细胞的增殖和转移能力。说明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合阿帕替尼用于临床上治疗前列腺癌骨转移值得推广。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
 - [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
 - [3] Dinatale A, Fatatis A. The bone microenvironment in prostate cancer metastasis [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1210: 171-184.
 - [4] Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 76-86.
 - [5] 戴君勇, 刘南, 鲜鹏, 等. 立体定向放疗联合内分泌治疗转移性激素敏感性前列腺癌的临床研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(7): 505-509, 515.
- Dai JY, Liu N, Xian P, et al. Stereotactic radiotherapy combined with endocrine therapy for metastatic hormone sensitive prostate cancer [J]. Journal of Clinical Urology, 2020, 35(7): 505-509, 515.

- [6] 张国耀,史磊,李玉伟. 放疗联合内分泌及双膦酸盐同期治疗前列腺癌骨转移疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2018,39(12):17-19,22.
Zhang GY, Shi L, Li YW. Clinical efficacy of radiotherapy combined with endocrine and bisphosphonate in treatment of advanced prostate cancer with bone metastases[J]. Journal of Medical Forum, 2018,39(12):17-19,22.
- [7] Bachelier R, Confavreux CB, Peyruchaud O, et al. Combination of anti-angiogenic therapies reduces osteolysis and tumor burden in experimental breast cancer bone metastasis[J]. Int J Cancer, 2014, 135(6):1319-1329.
- [8] Kaya M, Wada T, Nagoya S, et al. Prevention of postoperative progression of pulmonary metastases in osteosarcoma by antiangiogenic therapy using endostatin [J]. J Orthop Sci, 2007, 12(6):562-567.
- [9] 袁勤钊. 阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤骨转移患者疗效及安全评价[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(4):592-595.
Yuan QZ. Evaluation of the efficacy and safety of apatinib in the treatment of patients with bone metastases from advanced malignancies [J]. Journal of Chinese Physician, 2019, 21(4):592-595.
- [10] 赵凤, 田伟, 曾铭, 等. 阿帕替尼联合立体定向放射治疗用于前列腺癌骨转移治疗的研究 [J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(4):15-18.
Zhao F, Tian W, Zeng M, et al. Application of apatinib combined with radiotherapy in the treatment of prostate cancer with bone metastasis[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2017, 14(4):15-18.
- [11] 付玉娟, 雷田, 蔚荣豪, 等. 放射性核素氯化锶联合⁹⁹Tc-亚甲基二膦酸盐治疗前列腺癌骨转移患者的疗效观察(附 39 例)[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(11):1917-1921.
Fu YJ, Lei T, Wei RH, et al. The effect of radionuclide strontium chloride combined with ⁹⁹Tc-methylene diphosphonate in the treatment of prostate cancer patients with bone metastasis(36 cases)[J]. Modern Oncology, 2020, 28(11):1917-1921.
- [12] 张建媛, 席永昌, 尤立强, 等. 二氯化锶联合⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐治疗乳腺癌骨转移患者的临床疗效评估[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(9):56-60.
Zhang JY, Xi YC, You LQ, et al. Clinical evaluation of strontium chloride combined with ⁹⁹Tc-MDP in the treatment of breast cancer patients with bone metastasis[J]. Clinical Medication Journal, 2019, 17(9):56-60.
- [13] 高勇强, 吴飞鹏, 郑贤东, 等. 二氯化锶治疗肺癌骨转移对患者外周血象的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(9):132-135.
Gao YQ, Wu FP, Zheng XD, et al. Effect of strontium dichloride in the treatment of lung cancer patients with bone metastasis on peripheral blood [J]. Journal of Kunming Medical University, 2020, 41(9):132-135.
- [14] 李宁, 肖国有. 前列腺癌骨转移治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(8):641-646.
Li N, Xiao GY. Advances in treatment of patients with prostate cancer bone metastases [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2020, 47(8):641-646.
- [15] 胡丽娟, 戴奇山, 胡建波. ⁸⁹Sr-二膦酸盐及⁹⁹Tc-二膦酸盐治疗老年前列腺癌骨转移的临床观察 [J]. 岭南现代临床外科, 2019, 19(4):437-441, 446.
Hu LJ, Dai QS, Hu JB, et al. A clinical study of ⁸⁹Sr, zoledronic acid and ⁹⁹Tc-MDP on the elderly patients with bone metastases of prostate cancer [J]. Lingnan Modern Clinics in Surgery, 2019, 19(4):437-441, 446.
- [16] Strigari L, Sciuto R, D'andrea M, et al. Radiopharmaceutical therapy of bone metastases with ⁸⁹SrCl₂, ¹⁸⁶Re-HEDP and ¹⁵³Sm-EDTMP: a dosimetric study using Monte Carlo simulation [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(7):1031-1038.
- [17] 单衍刚. 放射性核素⁸⁹Sr 治疗前列腺癌骨转移[J]. 中外医疗, 2019, 38(22):184-186.
Shan YG. Radionuclide ⁸⁹Sr in the treatment of bone metastases from prostate cancer[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2019, 38(22):184-186.
- [18] 沈阳. 放射性核素⁸⁹Sr 应用于骨转移癌患者的疗效 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(11):52-53.
Shen Y. Effect of radionuclide ⁸⁹Sr in patients with bone metastases[J]. Guide of China Medicine, 2020, 18(11):52-53.
- [19] 郭连洪, 赵素花, 李斌, 等. 大剂量和常规分割剂量调强适形放疗联合⁸⁹SrCl₂ 静脉注射治疗肺癌骨转移的效果[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(9):1111-1114.
Guo LH, Zhao SH, Li B, et al. Curative effects of high-dose and routine fractionated intensity-modulated radiotherapy separately combined with ⁸⁹SrCl₂ intravenous injection on bone metastasis of lung cancer [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2020, 37(9):1111-1114.
- [20] 熊慧生, 陈丽华, 高瑞. 抗癌镇痛散联合氯化锶治疗骨转移性癌痛临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(7):26-28, 40.
Xiong HS, Chen LH, Gao R. Clinical observation of gonggaizhentong powder combined with strontium chloride in treatment of pain caused by bone metastatic cancer[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2017, 29(7):26-28, 40.

- [21] 赵斌. 唑来膦酸联合⁸⁹Sr 治疗前列腺癌骨转移的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2020, 15(4): 114–116.
- Zhao B. Clinical efficacy of zoledronic acid combined with ⁸⁹Sr in the treatment of bone metastases from prostate cancer[J]. China Practical Medicine, 2020, 15(4): 114–116.
- [22] Ray A, Cleary MP. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38: 80–97.
- [23] 潘琦璐, 马礼兵. 上皮-间质转化在恶性肿瘤发病和侵袭转移中的作用研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(17): 2443–2447.
- Pan QL, Ma LB. Research progress based on the role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis and invasion of malignant tumors [J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(17): 2443–2447.
- [24] Kotb AM, Hierholzer A, Kemler R. Replacement of E-cadherin by N-cadherin in the mammary gland leads to fibrocystic changes and tumor formation [J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(5): R104–R120.
- [25] Wong SHM, Fang CM, Chuah LH, et al. E-cadherin: its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 121: 11–22.
- [26] Liu H, Tao X, Ma F, et al. Radiosensitizing effects of arsenic trioxide on MCF-7 human breast cancer cells exposed to ⁸⁹strontium chloride[J]. Oncol Rep, 2012, 28(5): 1894–1902.
- [27] Zhang H, Sun J, Ju W, et al. Apatinib suppresses breast cancer cells proliferation and invasion via angiostatin inhibition[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(7): 4460–4469.
- [28] Jia X, Wen Z, Sun Q, et al. Apatinib suppresses the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. J BUON, 2019, 24(5): 1985–1991.
- [29] He K, Wu L, Ding Q, et al. Apatinib promotes apoptosis of pancreatic cancer cells through downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α and increased levels of reactive oxygen species[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5152072.

关于假冒《肿瘤学杂志》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知: 有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《肿瘤学杂志》编辑身份, 谎称需对在线文章进行数据抽查, 作者的文章将有可能成为被抽查的对象, 让作者尽快添加工作人员为微信好友, 以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利, 并在此郑重声明:

(1)《肿瘤学杂志》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信, 所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是: 0571-88122280 / 88122281, 请广大作者提高警惕, 如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为, 请及时先与本刊联系, 或拨打报警电话及时举报, 注意甄别, 谨防上当!

(3)《肿瘤学杂志》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径, 仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿, 如打印稿投稿、E-mail 信箱投稿、QQ 投稿等, 若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表, 本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿, 并要求版面费汇至个人账户的, 均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等, 均通过《肿瘤学杂志》官方邮箱(zlxzz04@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜, 请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。