

唑来膦酸联合紫杉醇治疗肺腺癌骨转移的实验研究

周箴 杨顺芳* 何卫中 陆舜

上海交通大学附属上海市胸科医院上海市肺部肿瘤临床医学中心, *核医学科, 病理科, 上海 200030

[摘要] 背景与目的: 双膦酸盐制剂是肺癌骨转移治疗的主要用药之一。唑来膦酸在体外和体内能抑制小鼠肺癌瘤株的生长, 具有直接的抗肿瘤作用, 并且与常用的抗癌药物联用有协同作用。本文用入肺腺癌骨转移细胞株 SPC-A-1BM 的免疫缺陷小鼠动物实验模型, 观察比较唑来膦酸钠联合紫杉醇与单用紫杉醇、单用唑来膦酸钠对非小细胞肺癌 (NSCLC) 骨转移荷瘤鼠的实验疗效, 并进一步探讨双膦酸盐可能的作用机制。方法: 将入肺腺癌骨转移细胞株 SPC-A-1BM 接种于 40 只等体重的 NIH-BNX 小鼠左心室, 制成骨转移瘤治疗模型。将 40 只荷瘤小鼠随机分为四组, 分别为唑来膦酸钠 (B 组)、紫杉醇 (P 组)、唑来膦酸钠联合紫杉醇 (B + P 组) 和 0.9% 氯化钠溶液组 (对照组), 每组 10 只。接种后第 8 天开始用药, 治疗 5 周。每只小鼠每周称体重 2 次, 记录生存情况。至第 8 周放血处死小鼠, 留取血清样本, ELISA 法检测血清型胶原氨基末端肽 (NTX) 水平; ECT 核素骨扫描和 X 线摄片检测骨转移部位和数量; HE 染色病理检查可疑转移部位及未转移的全脊柱的骨和骨髓结构; 观察小鼠肺部、肝、淋巴结和肾上腺有无转移结节, 用膨胀压片法计数肺部转移灶数, HE 染色病理切片检查。结果: 核素显像和 X 线摄片结果显示: 各实验组与对照组相比骨转移均有显著差异 ($P=0.013$, $P=0.036$), 以 B + P 组骨转移鼠数较少; 病理检查显示: 实验组与对照组比较骨转移鼠数有边缘性统计学差异 ($P=0.058$), 以 P 组、B + P 组骨转移较少; 骨转归生物标记物 - 型胶原氨基末端肽 (NTX) 检测显示 B + P 组血清 NTX 水平低于对照组 ($P=0.017$); B + P 组未见肺转移 ($P=0.036$); 唑来膦酸联合紫杉醇组生存期较对照组延长 ($\log \text{rank}=0.022$)。结论: 唑来膦酸与紫杉醇联合处理非小细胞肺癌骨转移有协同作用。

[关键词] 非小细胞肺癌; 培养的肿瘤细胞; SCID 小鼠; 移植瘤; 骨转移; 唑来膦酸; 紫杉醇

中图分类号: R73-36⁺1; R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2008)05-0358-07

Efficacy of the bisphosphonate alone and combined with paclitaxel against bone metastasis of human adenocarcinoma lung cancer ZHOU Zhen, YANG Shun-fang, HE Wei-zhong, LU Shun (Shanghai Lung Tumor Clinical Medical Center, Shanghai Chest Hospital, Medical College, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

Correspondence to: LU Shun E-mail: Lushun@csc.org.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Zoledronic acid has been proved to have anti-tumour effects. The purpose of this study was to establish a human lung adenocarcinoma cell line (SPC-A-1BM) with high metastatic potential in bone of immunodeficient (SCID) mouse model, and to evaluate the efficacy of zoledronate alone and combined with paclitaxel in reducing the tumor-induced bone disease. **Methods:** The human lung adenocarcinoma cancer cells SPC-A-1BM were inoculated into the cardiac ventricle of 40 SCID mice (NIH-BNX). They were randomized into 4 groups, and were treated with zoledronate alone, zoledronate combined with paclitaxel, or paclitaxel alone, or control group, respectively for 5 weeks after 7 days of tumor implantation. Bone metastases was assessed, measurement of total-body nuclei bone scan, X-rays, serum NTx were done, bone lesions for pathologic evaluation, the incidence of other organ metastasis, weight loss and survival time until 8 weeks were also analyzed. **Results:** The zoledronate combined with paclitaxel was very effective in reducing NSCLC bone metastases. Bone nuclei scan, radiographic and histological results revealed that there were more bone metastatic lesions in the control group than that in the treatment group. In the treatment groups, bone nuclei scan and radiographic image suggested that the combined group significantly reduced bone metastasis ($P=0.013$, $P=0.036$). Histological analysis showed that there was a marginal difference ($P=0.058$) between the combined group and the control. The numbers of bone metastases mice in combined group equaled to that in the paclitaxel group, there were less bone metastases than the control's. Moreover, the bone turnover biomarker NTx level was reduced by inhibiting osteoclast activity in the combined group, there was a significant difference between the control and paclitaxel group, respectively ($P=0.017$,

$P=0.022$). The combined group inhibited lung metastases ($P=0.036$). Only the combined group significantly prolonged the survival time (log rank= 0.022). **Conclusions:** The results indicated that zoledronate inhibited the osteoclast activity, zoledronate enhanced the effects of paclitaxel synergistically, reduced the incidence of NSCLC bone metastasis and prolonged survival time.

[Key words] non-small cell lung cancer; cultured tumor cells; SCD mouse model; inoculated tumor; bone metastases; zoledronate; paclitaxel

原发性肺癌骨转移占晚期肺癌患者的30%~40%^[1],绝大部分为溶骨性破坏,少数呈成骨性破坏。双膦酸盐制剂是肺癌骨转移治疗的主要用药之一^[2]。第三代含氮双膦酸盐有直接抗肿瘤活性(细胞抑制和细胞凋亡)^[3],抑制肿瘤细胞扩散、侵犯及与骨基质的粘附^[4],抑制血管生成^[5],减少细胞因子的产生(如L-6)^[6]等作用。近来有临床前研究报告,唑来膦酸钠在体外和体内能抑制小细胞肺癌瘤株的生长,具有直接的抗肿瘤作用,并且与常用的抗癌药物联用有协同作用^[7]。但目前尚未见对非小细胞肺癌骨转移治疗的研究,本文对此进行探索。

1 材料和方法

1.1 实验动物 免疫缺陷小鼠 SCD小鼠(NH-BNX mice)40只,8~10周龄,体重(22 ± 2)g,购于上海肿瘤研究所,在SPF环境下饲养。

1.2 细胞株 人肺腺癌骨转移细胞株 SPC-A-1BM为高转移性肺癌细胞株,由亲代 SPC-A-1(由上海市胸部肿瘤研究所提供)经左心室注射后取骨转移病灶进行培养,获得的细胞经病理检查证实为人肺腺癌细胞,再次接种于小鼠,如此循环10代,获得人肺腺癌骨转移细胞株 SPC-A-1BM(专利号:20040093062.8),由上海市胸科医院同位素室杨顺芳老师提供。

1.3 瘤细胞培养 取指数生长期的人肺腺癌骨转移细胞株 SPC-A-1BM,制成单细胞悬液。单细胞悬液作原代培养,再进一步扩增。培养条件为DMEM培养基(Gibico公司)。细胞培养环境为37℃,5%CO₂。

1.4 转移瘤模型 将制备好的细胞悬液以每只0.2ml(约含活细胞数 0.8×10^6 个)接种于NH-BNX小鼠左心室,制成骨转移模型^[8]。

1.5 分组和处理 40只NH-BNX小鼠制成转移瘤模型。荷瘤小鼠随机分为4组,每组10只。接种后第8天开始按不同方案用药,共用药5周。每周称2次体重,观察小鼠一般情况(如有濒临死亡情况予以处死)第8周全部处死。参考文献报道^[9],

治疗剂量如下:

唑来膦酸钠组(B组):唑来膦酸钠(择泰)0.2mg/kg,2次/周×5周皮下注射给药。

紫杉醇组(P组):紫杉醇(泰素)6.0mg/kg,d1/周×5周腹腔注射给药。

唑来膦酸钠+紫杉醇组(B+P组):择泰0.2mg/kg,2次/周×5周皮下注射给药,泰素6.0mg/kg,d1/周×5周腹腔注射给药。

对照组(C组):生理盐水等体积腹腔注射给药。

1.6 评价指标

1.6.1 核素扫描 处死小鼠前行核素扫描,从小鼠尾静脉注射¹⁴⁸MBq⁹⁹Tc-MDP 3mCi,5~6h后放血处死小鼠并用SPECT做ECT扫描。矩阵256×256,Zoom 3.2,MS:0.1mm×2cm。以核素浓聚或缺失部位作为骨转移阳性部位。观察骨转移部位和数目。

1.6.2 X线摄片 处死小鼠后,行X线摄片检查(Philip Bncky DIAGNOST,40kV,10mA,6s),观察骨质破坏部位和数目。

1.6.3 病理检查 解剖荷瘤鼠,观察内脏转移瘤的部位、数目,如双肺、肝脏、肾上腺。完整取出双肺,用70%乙醇固定,肺转移结节的计数以双肺冠状面之最大切面为准,用膨胀压片法计数肺部转移灶数,病理切片检查。将可疑骨转移部位或无可疑转移鼠的脊柱行病理切片检查,在光学显微镜下观察骨和骨髓的形态学改变和肿瘤细胞浸润情况,必要时用酶标免疫组化EnVision法CK抗体,以胞质内见棕色颗粒为阳性,证明上皮来源细胞。

1.6.4 ELISA检测 处死小鼠时留取血清,酶联免疫吸附分析法(ELISA)检测每组荷瘤裸鼠的血清I型胶原氨基末端肽(NTX)水平。

1.6.5 存活时间 自瘤细胞接种后的鼠模型第1次药物注射后至第8周每天观察并记录存活状况。

1.7 统计分析 采用SPSS11.0软件包进行统计分析, $P<0.05$ 为差异有显著性, $P<0.01$ 为差异极显著。组间定性资料行²检验,各组间定量资料以方

差分析进行分析,两组间的比较采用 q 检验, log-rank 各组生存曲线比较生存差异。

2 结 果

2 1 荷瘤鼠骨转移和内脏转移情况

2 1. 1 核素扫描荷瘤鼠的骨转移情况 核素扫描显示骨转移灶出现核素浓聚 (见图 1),对照组 (C) 出现的骨转移小鼠数最多;各实验组的核素扫描阳性鼠数依次为 B 组 (4只)、P 组 (3只)和 B + P 组 (1只),核素扫描骨转移鼠数在各组间差异有显著性 ($P=0.013$), (B + P)组核素扫描骨转移鼠数最少 (见表 1),与 C 组相比差异有显著性 (Fisher 精确概率检验 $=0.020$)。

2 1. 2 X线检查荷瘤鼠的骨转移情况 X线摄片显示出现骨质破坏 (见图 2),C 组骨转移的荷瘤鼠最多 (7只),而 B 组 (2只)、P 组 (2只)和 B + P 组 (2只)出现骨质破坏的荷瘤鼠各组间差异有显著性 ($P=0.036$),各实验组出现骨质破坏的荷瘤鼠的只数相似。

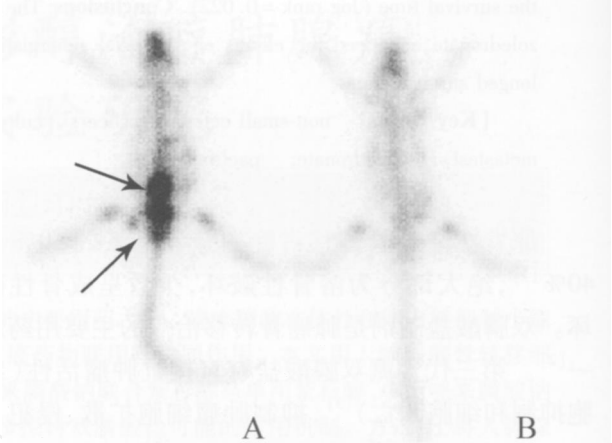


图 1 荷瘤鼠核素扫描结果

Fig 1 Bone nuclei scan of bearing cancer mice

A: Nuclide focus highlights bone metastasis (arrow); B: No nuclide focus highlights normal

2 1. 3 病理切片 (HE 染色) 检查荷瘤鼠的骨转移情况 C 组见骨髓腔内肿瘤细胞成团,骨小梁变薄 (见图 3)。B 组见骨髓腔内少量散在癌细胞 (见图 4),经免疫组化显示 CK - PAN (+) (见图 5)。B + P 组中见到部分小鼠的骨质破坏灶被纤维肉芽组织所代替 (见图 6)。病理检查显示对照组出现肿瘤浸润骨质的荷瘤鼠最多,而实验组肿瘤浸润骨质的荷瘤鼠数量减少 (B 组 3 只, P 组 2 只, B + P 组 2 只),各组间有差异趋势 ($P=0.058$,见表 2)。

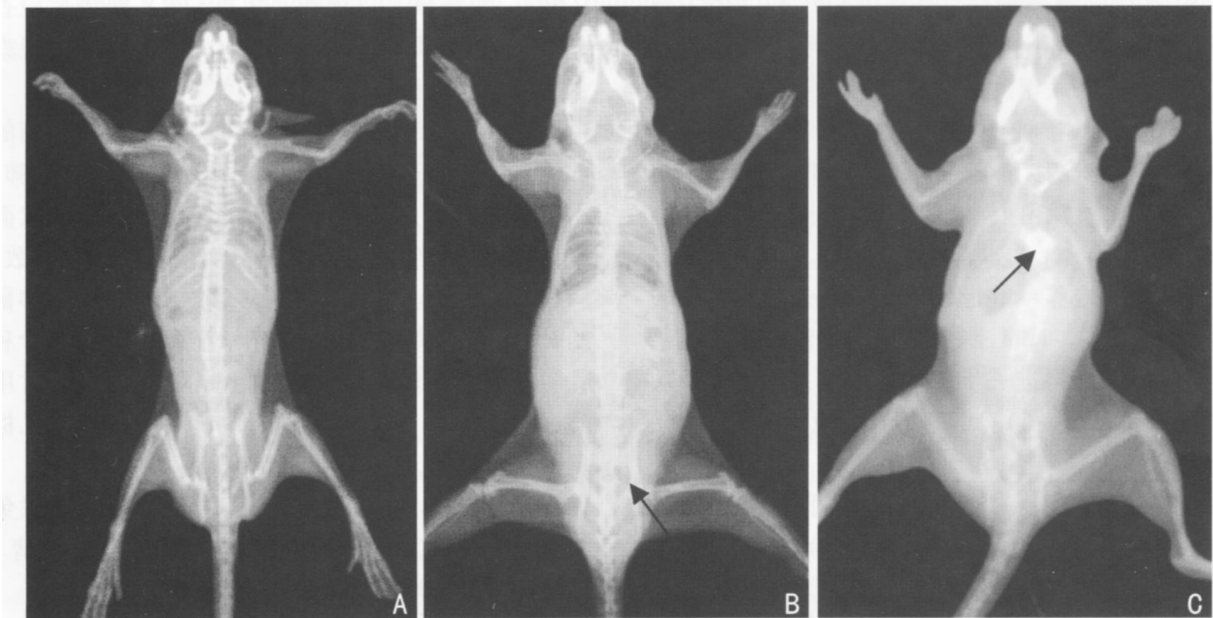


图 2 X线摄片显像

Fig 2 Radiographic image

A: X-ray shows no significant destruction of bone; B, C: X-ray shows bone lesion of vertebrae (arrows).

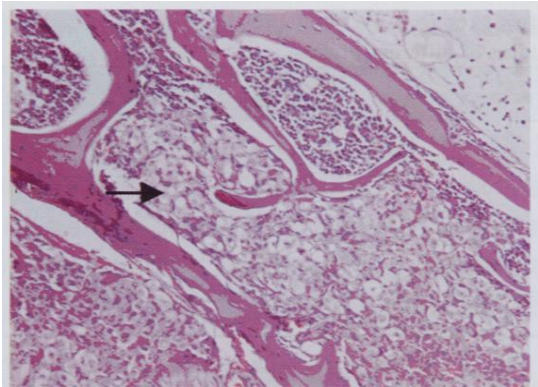


图 3 对照组荷瘤鼠脊柱 HE染色
Fig 3 Vertebrae column of bearing-tumor mouse
in control group(HE ×100)

A number of cancer cells in medullary cavity of bone, bone trabecula is thinning(arrow).

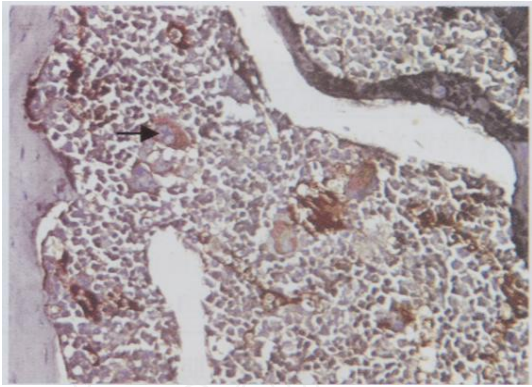


图 5 唑来膦酸组荷瘤鼠脊柱免疫组化
Fig 5 Vertebrae column of bearing-tumor mouse
in B group in immunohistochemistry(×200)
Heterotype cell endochylema expression of CK highlights cancer cell (arrow).

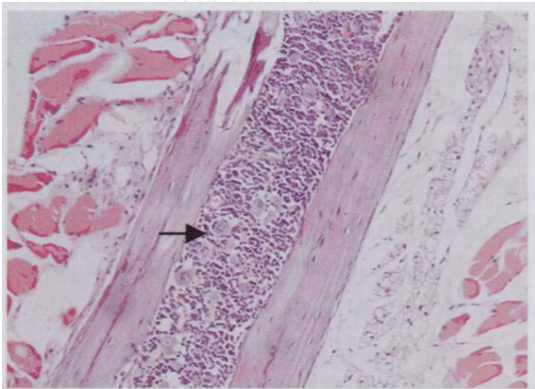


图 4 唑来膦酸组荷瘤鼠脊柱 HE染色
Fig 4 Vertebrae column of bearing-tumor mouse
in B group(HE ×100)
Heterotype cells scattered in medullary cavity of bone (arrow).

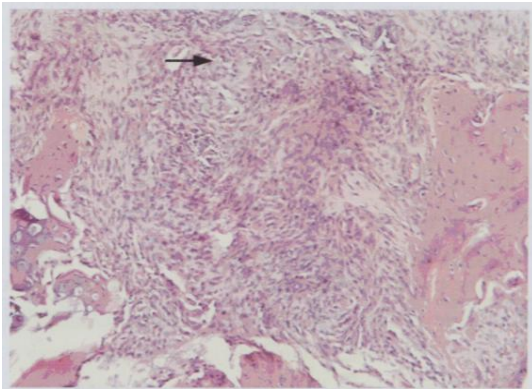


图 6 唑来膦酸联合紫杉醇组荷瘤鼠脊柱 HE染色
Fig 6 Vertebrae column of bearing-tumor mouse
in B + P group(HE ×100)
Bone destruction lesion instead of fibrogranulation tissue (arrow).

2.2 血清 Ⅰ型胶原氨基末端肽 (NTX)情况 B组的血清 NTX水平为 (10 ±4) nmol/L, P组为 (14.4 ±1.8) nmol/L, B + P组为 (8 ±5) nmol/L, C组为 (14 ±5) nmol/L, B组和 B + P组血清 NTX水平比C组低, B + P组与 C组相比差异有显著性 (P =

0.017), 与 P组相比差异也有显著性 (P =0.022)。
2.3 其他脏器转移情况 其他脏器转移部位以肺部 (图 7B, C)最多, 其次为淋巴结、肾上腺、皮下或胸壁转移。未见肝转移。其中, B + P组未见肺部有转移灶 (见表 2)。

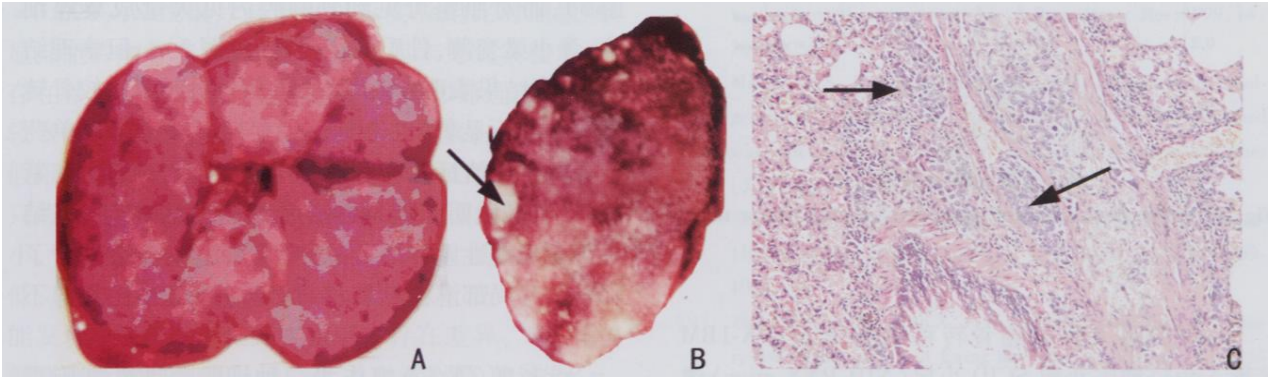


图 7 肺转移压片检查及病理切片
Fig 7 Lung metastasis cut surface and pathology
A: Lung cut surface showed no metastasis node; B: Lung cut surface shows multi-node of metastasis; C: Cancer cells infiltration in lung

表 1 各组骨转移和肺部转移情况
Tab 1 Bone and lung metastasis status of different groups

Metastasis	Nuclei scan % (n)		X-ray % (n)		Pathology (n)		NTX (nmol/L)		Lung metastasis % (n)	
	-	+	-	+	-	+	n	average	-	+
Group										
B	60 (6)	40 (4)	80 (8)	20 (2)	70 (7)	30 (3)	7	10 ±4	70 (7)	30 (3)
P	70 (7)	30 (3)	80 (8)	20 (2)	80 (8)	20 (2)	8	14.4 ±1.8	70 (7)	30 (3)
B+P	90 (9)	10 (1) ^a	80 (8)	20 (2)	80 (8)	20 (2)	9	8 ±5 ^{b,c}	100 (10)	0
C	30 (3)	70 (7)	30 (3)	70 (7)	30 (3)	70 (7)	6	14 ±5	40 (4)	60 (6)
P value	² = 8.000, P = 0.013 a: Fisher's = 0.020		² = 8.547, P = 0.036		² = 7.473, P = 0.058		F = 3.185, P = 0.04 b: Compared P group, P = 0.022; c: Compared C group, P = 0.017		² = 8.571, P = 0.036	

2.4 生存期 对照组小鼠生存期最短,其平均生存期为 (44 ±3) d (37 ~ 49 d, 95% CI),中位生存期 (MST)为 44 d;唑来膦酸组的平均生存期为 (50 ±2) d (48 ~ 55 d, 95% CI),MST为 52 d;紫杉醇组的平均生存期为 (43 ±5) d (45 ~ 56 d, 95% CI),MST为 45 d;唑来膦酸 +紫杉醇组的平均生存期为 53 ±2 d (49 ~ 57 d, 95% CI),MST为 56 d (见表 3);各实验组生存期的比较发现,组间差异无显著性 (Log rank = 0.1511),以联合实验组的生存期最长,死亡率最低,与对照组相比有显著差异 (Log rank = 0.022,见图 8)。

表 2 各组别荷瘤鼠平均生存期 中位生存期及死亡率情况
Tab 2 The mean ST,MST and fatality of different groups

Group	n	mean ST(95%CI) (D)	MST(D)	Fatality(%)
B	10	50 ±2 (48,55)	52	30
P	10	43 ±5 (32,54)	45	40
B+P	10	53 ±2 (49,57) ^a	56	20
C	10	44 ±3 (37,49)	44	60

Log rank = 0.1511; a: Log rank = 0.022

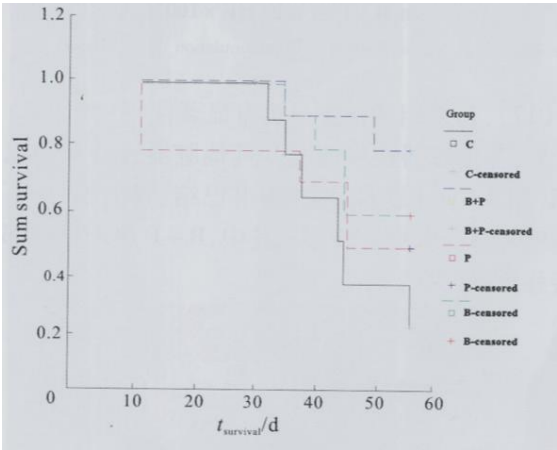


图 8 各组生存曲线

Fig 8 Survival of different groups of bearing tumor mice

3 讨 论

本研究将人肺腺癌骨转移细胞株 SPC-A-1BM 接种于免疫缺陷小鼠 SCID 小鼠 (N H-BNX mice)建立的骨转移模型。杨承芳等^[8]报道:该细胞株 1 × 10⁶左心室穿刺注射,骨转移率达 100%,生存期为

20 ~ 30 d。本研究用该细胞株 0.8 × 10⁶左心室穿刺注射,制造了适宜作为药物干预的实验模型,存活时间可达 6 ~ 8 周,且骨转移率达 70%。

本研究结果发现:唑来膦酸联合紫杉醇组比对照组出现骨转移减少。病理检查结果显示:实验组与对照组各组间转移率有边缘性统计学差异 (P = 0.058),其中联合治疗组骨转移率较低。生存期显示联合治疗组与对照组相比有显著性差异 (P = 0.017),而单药唑来膦酸组或单药紫杉醇组均未显示出统计学差异,证明了唑来膦酸联合紫杉醇对抑制肺癌骨转移有协同作用,明显延长生存期。同时,与对照组相比,实验组核素扫描显像和 X 线摄片均显示出骨转移的小鼠较少 (P = 0.013, P = 0.036),血清骨转移标志物 NTX 较低 (P = 0.04)以及肺等其他部位转移较少 (P = 0.036),且优于单药唑来膦酸组或单药紫杉醇组的结果,佐证了联合实验组的协同作用 (见表 2)。

唑来膦酸通过抑制甲羟戊酸生物合成途径、抑制焦磷酸法尼酯合成酶,不仅抑制破骨细胞活性而且直接抑制肿瘤细胞的生长。虽然唑来膦酸单药在本研究中也显示部分的抑制骨转移的作用,如唑来膦酸治疗的两组病理切片显示骨转移仅为散在转移癌细胞而未成癌巢 (见图 4),经 CK 标记为阳性 (见图 5),而对照组可见到骨髓腔内见大量成巢癌细胞,骨小梁变薄,骨质破坏明显 (见图 3)。但病理结果、核素结果表明:唑来膦酸单药与对照组比较骨转移率差异不显著,也未延长生存期。唑来膦酸单药组降低了血清标志物 NTX 的水平,且比对照组和紫杉醇组低,说明它能抑制破骨细胞的活性^[10],但结果仍无显著性差异。此外,唑来膦酸单药组减少了肺转移和局部淋巴结转移,但与对照组相比差异不显著。

紫杉醇 (泰素)组作为一种细胞周期性细胞毒药物是非小细胞肺癌的一线化疗药物,本研究在肿瘤细胞株接种后 8 d 开始干预,因干预较早,抑制肿

瘤细胞效果明显,所以病理结果和X线摄片显示紫杉醇组和紫杉醇联合唑来膦酸组一样具有较强抗肿瘤骨转移效果,但紫杉醇单药组没有延长生存期,从实验过程中观察到:由于化疗药物的毒性作用,有小鼠出现皮下出血点,不能耐受化疗而死亡。此外,血清NTX水平与对照组相似,比唑来膦酸组和紫杉醇联合唑来膦酸组高,与紫杉醇联合唑来膦酸组比差异有显著性($P=0.022$),说明紫杉醇没有抑制破骨细胞活性。

肿瘤骨转移机制被称为“种子和土壤机制”的恶性循环。唑来膦酸通过降低破骨细胞活性从而打破此循环,抑制肿瘤细胞生长。唑来膦酸不但在调节微环境上而且在细胞周期上与紫杉醇均有协同作用。协同作用已在其他实体瘤上得到证实;日本Matsumoto报道^[7]了唑来膦酸单药在体外、体内都能抑制小细胞肺癌瘤株的增殖,并且与细胞毒药物联合有协同作用。同样,小细胞肺癌瘤株和SBC-3细胞株在植入裸鼠皮下的体内实验也被抑制,且延长生存期。在细胞周期上唑来膦酸抑制肿瘤细胞滞留S期,提高了caspas-3的活性,有直接的抗肿瘤作用^[11]。而紫杉醇作用在M期上,使肿瘤细胞凋亡;信号途径上:紫杉醇亦能抑制甲羟戊酸生物合成途径^[12],唑来膦酸联合紫杉醇的联合作用加强了抑制肿瘤细胞,抑制骨吸收。本研究病理检查结果显示,各组间有边缘性差异($P=0.058$),骨转移率以紫杉醇组和唑来膦酸联合紫杉醇组为低。值得关注的是联合组的病理切片中见到部分小鼠的骨质破坏灶被纤维肉芽组织所代替(见图6),与Heymann等^[13]的研究相似,显示联合处理可能会加强骨组织修复的能力,减少严重骨不良事件。本研究核素显像结果提示骨转移抑制率在各组间差异有显著性($P=0.013$),以唑来膦酸联合紫杉醇组骨转移率最低($P=0.020$),X线摄片结果也显示实验组比对照组明显抑制肿瘤骨转移($P=0.036$),但未见到实验组中存在差异。核素扫描是较好的骨转移筛选工具,可较X线摄片提早6~12个月^[14]。核素扫描中4只假阳性表现在脊柱旁和远端肢体的软组织结节,3只假阴性表现在肋骨、脊柱转移,因为鼠的肋骨太细小,脊柱中癌细胞太少所致。X线摄片的敏感性太低,只有在骨密度降低30%~50%以上或>2cm才能发现^[15],所以未见到实验组中存在差异。唑来膦酸联合紫杉醇组明显地降低了血清NTX水平($P=0.04$),其余两个单药组未见到与对照组的差异,说明联合治疗组能更好地抑制溶骨细胞活性,打破骨

转移的恶性循环。此外,唑来膦酸联合紫杉醇组未见肺转移、淋巴结转移和肾上腺转移,可能的原因:一方面由于人肺腺癌骨转移细胞株SPC-A-1BM是人肺腺癌细胞株SPC-A-1已经过10次骨转移传代,肺转移能力降低,另一方面联合实验组确实比单药组的肺转移率低,与Ory等^[11]的报道一致。B+P组有协同作用,单药实验组均未显示生存期的延长($P=0.1511$),仅B+P组较对照组明显延长生存期($P=0.022$)。

本动物实验研究显示唑来膦酸和紫杉醇单药具有抗非小细胞肺癌骨转移的作用。唑来膦酸联合紫杉醇能抑制非小细胞肺癌骨转移,并能延长生存期。唑来膦酸联合细胞毒药物有协同作用,为临床非小细胞肺癌骨转移治疗提供了依据。

致谢:上海市肺部肿瘤医学临床中心:廖美琳、陈智伟;肺癌研究室:沙慧芳、冯久贤;放射科:叶剑庭、倪其鸣;病理科:赵兰香;动物实验室:史振余等多位专家的指导和协助。

【参考文献】

- [1] Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28 (2 Suppl 6): 11-16.
- [2] Mundy GR, Yoneda T, Hiraga T. Preclinical studies with zoledronic acid and other bisphosphonates: impact on the bone micro-environment [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28 (2 Suppl 6): 35-44.
- [3] Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines [J]. *Br J Cancer*, 2000, 82: 1459-1468.
- [4] Alexander HG Paterson. The Role of Bisphosphonates in Early Breast Cancer [J]. *The Oncologist* 2006, 11 (suppl 1): 13-19.
- [5] Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2002, 302 (3): 1055-1061.
- [6] Derenne S, Amiot M, Barille S, et al. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment [J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: 2048-2056.
- [7] Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, et al. Efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid alone and combined with anti-cancer agents against small cell lung cancer cell lines [J]. *Lung Cancer*, 2005, 47 (1): 31-39.
- [8] 杨顺芳,董强刚,姚明,等.高转移性人肺腺癌细胞株 SPC-A-1BM的建立及其特性分析 [J]. *肿瘤*, 2006, 26 (12): 1059-1063.
- [9] Zhou Z, Guan H, Duan X, et al. Zoledronic acid inhibits primary bone tumor growth in Ewing sarcoma [J]. *Cancer*, 2005, 104 (8): 1713-1720.
- [10] Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type cross-links N-

telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status
[J]. J Clin Oncol, 2002, 20: 850-856.

[11] Ory B, Heymann MF, Kamijo A, et al Zoledronic acid suppresses lung metastases and prolongs overall survival of osteosarcoma-bearing mice[J]. Cancer, 2005, 104 (11) : 2522-2529.

[12] Brubaker KD, Brown LG, Vespeva RL, et al Administration of zoledronic acid enhances the effects of docetaxel on growth of prostate cancer in bone environment[J]. BMC Cancer, 2006, 17 (6) : 15.

[13] Heymann D, Ory B, Blanchard F, et al Enhanced tumor regression and tissue repair when zoledronic acid is combined with ifosfamide in rat osteosarcoma[J]. Bone, 2005, 37 (1) : 74-86.

[14] Donato AT, Ammeman EG, Sullesta O. Bone scanning in the evaluation of patient with lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 1979, 27 (4) : 300-304.

[15] Wilson MA, Calhoun FW. The distribution of skeletal metastases in breast and pulmonary cancer : Concise communication [J]. J Nucl Med, 1981, 22 (6) : 594-600.

(收稿日期: 2008-03-19 修回日期: 2008-04-21)

举办第二届肝癌综合介入诊疗国际会议的通知

中华介入放射学会和复旦大学附属中山医院放射科将于 2008 年 6 月 27-29 日在中国上海举办第二届肝癌综合介入诊疗国际会议。本次大会旨在为各位同道提供一个机会和平台, 总结和交流在肝癌综合介入诊疗领域的新知识、新技术, 展现最新的研究成果。大会组委会将邀请 50 多位在该领域享有盛誉的国内外专家参会, 深入和全面地探讨肝癌影像诊断和介入治疗的最新热点。参加会议的注册代表可获得国家继续教育 Ⅱ 类学分 8 分。大会具体信息可在复旦大学附属中山医院网站查阅 (医院网址: <http://www.zshospital.com>)。

欲参加会议者, 请与中山医院放射科联系, 并可通过电子邮件索取大会注册表。电子邮件地址: [wang ping@zs-hospital.sh.cn](mailto:wangping@zs-hospital.sh.cn)

联系电话: 021-64041990-2533

地址: 上海市中山医院放射科, 上海市医学院路 136 号。

邮政编码: 200032