肿瘤靶向核素内照射治疗载体的研究进展

何小文, 吴华

【中图分类号】R817.8; R817.9; R730.1 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2005)01-0087-04

核素内照射治疗是一种很有前景的肿瘤靶向治疗手段。与化疗和外照射放疗相比,内照射治疗具有独特的优点,它能高度选择性聚集在肿瘤组织的物质作为载体,如单克隆抗体、生物活性肽等,将放射性核素靶向运送到病灶内,或某些肿瘤细胞能直接摄取放射性核素(如¹³¹I治疗甲癌),而后,核素发出的射线粒子(α 粒子、 β 射线、内转换电子及俄歇电子)通过电离辐射生物效应发挥最大的治疗作用,而对正常组织产生尽可能小的损伤。

核素内照射治疗的进展在很大程度上取决于核素靶向系统的发展。选择具备特异性、结合力、穿透力和运载能力更理想的载体,将放射性核素准确导向定位于肿瘤细胞是提高肿瘤核素摄取及靶/非靶比值(T/NT)的关键,也是核素内照射治疗取得较好疗效的基础。为此,人们对核素治疗的载体靶向系统进行了大量研究。

介导放射免疫治疗的单克隆抗体

利用放射性核素标记的单克隆抗体(monoclonal antibodies, McAb)具有能高度特异识别和选择结合肿瘤细胞相关抗原的特性,而逐步发展的放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)技术,已成为一种新的有效的临床治疗方法。尤其是血液系统肿瘤,对RIT有很好的反应性,如应用较成熟的⁹⁰Y标记的抗CD20鼠单抗Zevalin已于2002年2月被美国FDA批准用作治疗复发或难治的低分级非霍奇金淋巴瘤^[1]。最近的文献^[2]列出了已被用于RIT临床研究的McAb,如抗CD22、铁蛋白、CD33、CEA的单抗等。

目前临床应用较多的是鼠源性全抗体,重复给药易产生人抗鼠抗体,使疗效减弱,甚至引起过敏反应。但随着分子生物学等学科的发展,可通过基因工程抗体技术构建人源化单抗以期解决这一问题。近年来已成功制备的人鼠嵌合抗体,既基本保留了亲本鼠单抗的特异性和亲和力,又使大部分鼠源性氨基酸序列被人源性序列取代,其对人体的免疫原性大为减少,从而使RIT取得了极大进展并已广泛应用于临床研究^[3]。尽管如此,嵌合抗体的可变区仍具有鼠源性,对人体还存在一定的免疫原性。据Borjesson等^[4]的临床研究报告,在40%的治疗患者中出现了人抗嵌合抗体,而利用鼠CDR(complementarity-determining region)移植人抗体(其鼠源性氨基酸序列仅占5%~10%)可对患者产生更小的免疫性。

RIT作为癌症辅助治疗手段,当前存在的最大问题是肿瘤

摄取标记抗体的量有限,实际效果远低于人们的期望值,一般注入体内的核素抗体仅小部分最终积聚于肿瘤。鉴于此,人们从载体的角度出发,通过各种途径的研究企图增强抗体定位于肿瘤的能力。

循环血管与肿瘤细胞之间存在着生理屏障(血管内皮及肿瘤部位的高组织间压),而McAb分子量较大,针对其不易到达肿瘤靶位的缺陷,利用生物技术制备了源于单抗的小分子抗体片断^[5,6],包括Fab、F(ab')₂、Fab'、可变区片断(Fv;由V_H和V_L非共价结合而成)、单链抗体可变区片断(single chain Fv, scFv;V_H和V_L通过单一的肽链稳定连接而成)等。小分子抗体分子量小,更具穿透力,提高了抗体渗入肿瘤的能力;去除了Fc片断,免疫原性低,Fc受体介导的非特异性结合减少,并且保留了对抗原的全部特异性。然而,在抗体分子片断越变越小的同时,尽管获得了较高的T/NT(肾脏排除迅速,本底清除快),却也随之产生了单抗亲和力下降,在肿瘤内存留时间短及肿瘤摄取单抗绝对量低等问题。

抗体预定位技术是当前的又一研究热点,尤其对实体瘤,可提高T/NT比值,选择性增加肿瘤受照射剂量。其原理是首先注射未标记的抗癌单抗,待其与瘤组织结合且正常组织本底消退后,再注入放射性标记的小分子化合物,与定位于肿瘤的单抗特异结合并快速从血中清除,从而最大程度减少对正常组织的毒性,同时明显增加肿瘤对放射性标记物的摄取,也使短半衰期核素的应用变为现实。预定位又分两种方法:①基于亲和素或链霉亲和素(streptavidin, SA)与生物素间高亲和力(抗原-抗体反应的10⁶倍)的预定位法^[7],其系统基本组成为靶-生物素(或亲和素)化McAbs-放射性核素标记的亲和素(或生物素)。尽管具有生理作用的内源性生物素(Vit H; 10⁻⁸~10⁻⁷mol/l)会影响SA预定位效能,但Hamblett等^[8]研究提出使用改良SA和二价生物素可减低内源性生物素的影响。②基于双特异(或双功能)抗体的预定位法,系统组成为靶-能识别肿瘤抗原和放射性半抗原的双特异抗体-放射性的二价半抗原(可同时与两个双特异抗体结合)^[9],此法集合抗体能选择性渗入肿瘤及半抗原快速廓清的优点,提高了肿瘤导向的效率。临床前及临床研究表明,相比于放射性标记抗体直接导向治疗,预定位技术能使肿瘤获得更高的照射剂量^[10]。

受体靶向核素治疗中的生物活性肽

利用配体与受体结合具有高特异性、高选择性和高亲和性等特性,用适当放射性核素标记的配体或其类似物,可将核素导向到含有高密度相应受体的肿瘤组织而发挥内照射的治疗效应。例如¹³¹I标记的间碘代苄胍(¹³¹I-MIBG)已成功地用于富含肾上腺素能受体的嗜铬细胞瘤及神经母细胞瘤的临床治疗

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科

作者简介:何小文(1978-),男,湖北荆门人,硕士,主要从事肿瘤核医学研究工作。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30171062)

并取得了较好疗效^[11]。

生物体内天然存在的活性肽易被酶降解,生物半衰期短,不适合作核素载体。因此在肿瘤核素治疗中,多使用具有更长半衰期的人工合成的肽类似物。近年来研究最广泛的肽是生长抑素(somatostatin, SST)类似物,如奥曲肽(Octreotide)、兰瑞肽(Lanreotide)、伐普肽(Vapreotide, RC-160)等,其靶点为生长抑素受体(SST receptor, SSTR)表达阳性的肿瘤组织。人类许多来源于神经内分泌组织、肠、肾脏和前列腺等处的肿瘤可高表达 5 种不同亚型 SSTR 中的一种或几种,例如神经内分泌肿瘤常常高表达 SSTR2,而肠腺瘤更多表达 SSTR3 或 SSTR4。

放射性 SST 类似物实现了生物治疗与放射性靶向治疗相结合的双效疗法。目前最有发展前途的是^[123I]Octreotide 和^[123I]Octreotate,后者是 octreotide 的 C 末端醇化的 Thr(ol)被天然 Thr 取代后的产物。在体外,两者与双功能基团 DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid) 或 DOTA (dodecanetetraacetic acid) 络合后,都显示了对 SSTR2 的高亲和力。相比于 DTPA, DOTA 能与金属类核素如¹¹¹In、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu 等形成更稳定的化合物。在患者体内,放射性 octreotate 比 octreotide 具有更高的肿瘤摄取率^[12]。对于短射程的放射性核素,放射性肽在肿瘤细胞内的高滞留是取得较好疗效的关键。已有体外实验证实放射性 octreotide 能内化入肿瘤细胞, Duncan 等^[13]的研究显示^{[111}In-DTPA]Octreotide 由受体介导进入细胞后在溶酶体内会发生降解,其最终代谢产物¹¹¹In-DTPA-D-Phe 不能通透溶酶体和细胞膜,这样就使¹¹¹In 长时间滞留在 SSTR2 阳性的肿瘤细胞内。

近年来,运用^{[111}In-DTPA]Octreotide^[14]、^{[90}Y-DOTA⁰, Tyr³]Octreotide^[15,16]和^{[177}Lu-DOTA⁰, Tyr³]Octreotate^[17]进行的动物实验及临床研究都取得了令人鼓舞的结果。尤其值得一提的是在鼠及人体神经内分泌肿瘤治疗方面,^{[177}Lu-DOTA⁰, Tyr³]Octreotate 是所有试用的放射性 octreotide 类似物中肿瘤摄取率最高的^[12,17],并且具有极好的肿瘤/肾脏比值。另外,由于射线能量的不同,发射低能射线的¹⁷⁷Lu 适用于较小的瘤体,而⁹⁰Y 对较大的瘤体(据文献报道,动物实验为 3~9 cm² 较合适^[16])效果更佳。若能联合应用¹⁷⁷Lu 和⁹⁰Y 标记的 SST 类似物,将会对较宽范围大小不同的瘤体都能产生较好的效果。对大多数放射性核素治疗,骨髓是主要的剂量限制器官,然而,在放射性 SST 类似物治疗中,除骨髓外,对放射性较敏感的肾脏亦是剂量限制器官。这是因为在肾小球滤过后,肾小管细胞对肽类似物有高摄取,再加上其代谢产物不能通过细胞膜^[13],从而使放射性核素滞留在小管细胞内。有意义的是带正电荷的氨基酸如赖氨酸(lysine)和精氨酸(arginine)可抑制小管细胞对放射性肽的重吸收过程。尤其是混合氨基酸的灌注^[18]能对肾脏产生较好的保护作用。

目前,肽放射治疗引人注目,除了 STT 类似物外,还有许多其他放射性肽正处于研究之中,如表皮生长因子受体 EGFR 结合肽^[19]、神经降压肽、胃泌素/胆囊收缩素、蛙皮素(bombesin)、能结合肿瘤新生血管上 $\alpha\beta_3$ 受体的 RGD(Arg-Gly-Asp) 肽等其他肽类。

诱导核素靶向治疗的基因片断

1996 年,大鼠钠/碘同向转运体(rat sodium/iodide symporter, rNIS)和随后人 hNIS 基因的成功克隆,使人们逐步对 NIS 的分子生物学特性及其在人体组织中分布和基因表达调控有了深入的认识^[20]。甲状腺钠/碘同向转运体主动转运 I⁻ 进入甲状腺滤泡细胞是甲状腺激素生物合成的第一步。对于表达 NIS 的分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),甲状腺全切及次全切术后,因其残余灶、转移灶及复发灶等具有摄碘功能,放射性¹³¹I 治疗有确切而显著的疗效。

未分化性甲癌及接近 1/3 的 DTC 不表达 NIS 而无摄碘功能,目前尚不能开展¹³¹I 治疗,但人 NIS 基因的克隆及其特性为去分化和未分化甲癌细胞重新表达功能性 NIS 并浓聚碘提供了可行性。Smit 等^[21]成功地将 hNIS 表达载体转染到 NIS 缺乏的滤泡性甲癌细胞 FRC133,体外细胞克隆对¹²⁵I 有高的摄取并在 60 min 时达最高,然而 120 min 后¹²⁵I 完全外流;将转染 NIS 的癌细胞皮下接种裸鼠 6 周后其形成的瘤体对碘的摄取较对照组高得多,表明肿瘤内有 hNIS mRNA 的表达。甲癌组织中甲状腺过氧化物酶(thyropoxidase, TPO)与 NIS 的表达成正相关,TPO 能碘化甲状腺球蛋白酪氨酸残基,使碘浓聚在甲状腺细胞内。而在 NIS 缺乏的同时也存在 TPO 的缺乏,由于不能有机化碘,加速了 I⁻ 的外流使有效半衰期非常短。然而若将 TPO 与 NIS 基因共同转染给靶细胞,这样碘被摄取后就会滞留在瘤细胞内而发生碘的有机化,从而减少碘外流。Huang 等^[22]应用此方法成功转染非小细胞肺癌细胞,使碘的摄取、细胞内滞留和瘤细胞凋亡均明显增高。

NIS 也表达于非甲状腺组织,如泌乳期的乳腺和超过 80% 的人乳腺癌, Upadhyay 等^[23]对一组乳腺浸润性导管癌的女性患者(33~58 岁)进行了研究,发现瘤体有 NIS 的高表达,碘的摄取以及通过有机化而滞留,并且高氯酸盐不抑制碘在乳腺肿瘤组织中的转运,从而为放射性碘用于乳腺癌的辅助治疗提供了一定的依据。

与此同时, hNIS 可转染到无 NIS 表达的非甲状腺源性肿瘤细胞,进而诱导放射性碘的治疗,为核素治疗提供了一条崭新的思路和途径。Mandell 等^[24]用载有 rNIS 的逆转录病毒转染人黑素瘤、小鼠结肠癌及人卵巢癌细胞,其摄碘增加可达 35 倍之多。另外用组织特异的启动子为指导来调控 NIS 基因可使其选择性在肿瘤靶细胞内表达,可最大程度增加对靶组织的治疗效应,而尽量减小对正常组织的毒副作用。Spitzweg 等^[25]在体外构建以前列腺特异性抗原(PSA)为启动子控制 NIS cDNA 表达的前列腺癌 LNCaP 细胞株 NP-1,体外摄取¹³¹I 并能被选择性杀死;皮下接种裸鼠,一次性给予 3 mCi¹³¹I 后,瘤体缩小 90%, 60% 的肿块完全消失。

尽管 NIS 的研究为未来的放射性碘治疗开启了新的希望,但在真正的临床应用之前还有许多方面亟待完善,如发展安全有效的基因传递系统;减少碘的外流,延长有效半衰期。如 NIS 和 TPO 基因的联合表达^[22];另外,锂盐有抑制碘从甲状腺组织释放的作用,而不阻碍碘的摄取,可考虑作为碘治疗的辅助用

药;提高 NIS 转染后的表达效率,如寻找较强的启动子来驱动目的基因的表达。此外,最近 Spitzweg 等^[26]报道在 PSA 启动下稳定表达 NIS 的前列腺癌转染细胞中,利用全反式维甲酸可增加 NIS 的表达水平。

磁性纳米粒

近年来,纳米技术飞速发展,其在医学上的应用也日益得到人们的重视,在磁性粒子表面包被高分子化合物的磁性纳米粒(magnetic nanoparticles, MNP)大小以 70~200 nm 为佳,是目前生物医药领域研究的热点。一般磁性纳米粒的结构为核壳式,多由金属氧化物组成磁性核,如 Fe_3O_4 及 Fe_2O_3 ,当磁性核粒径小于 30 nm 时,便具有超顺磁性,即能在磁场中产生较强的磁性,撤销磁场则磁性消失,不会永久被磁化。高分子材料包裹磁性核形成壳,常用的材料有白蛋白、淀粉、葡聚糖、聚乙烯亚胺等。磁性纳米粒具有表面化学活性,壳上可连接各种治疗药物。在足够强的外加磁场作用下,携带治疗药物的 MNP 可在体内主动靶向移动,在肿瘤区滞留定位,从而达到减少给药总量、降低全身毒副作用、同时提高局部药物浓度和疗效的目的。

葡聚糖磁性纳米粒(dextran magnetic nanoparticles, DMN)是应用较多的载体,常用共沉淀法制备^[27]。DMN 在液体中呈混悬状态,生理缓冲液中能稳定存在,pH 值 3~10 范围内不发生聚集沉淀。其亲水性好,粒度小(直径约 40 nm),不会被肝脾的窦状小管截留,磁场导向下可能会均匀扩散分布于实体肿瘤内(肿瘤组织血管通透性较大,且肿瘤细胞能吞噬 DMN)。更有利的是,DMN 在体内能被生物降解^[28],释出的铁氧粒子也可以通过人体肝脏和脾脏代谢,几乎无毒性。近年来,有人采用羧甲基葡聚糖磁性纳米粒代替 DMN^[29],改善了载体表面的性能,使具有一定负电性,可更好地用于主动靶向治疗。

作为新型药物载体,磁性纳米粒具有许多优点,如超微小体积、体外性质稳定、生物相容性佳、对人体无免疫原性、低毒或无毒性、较高的磁响应性以及药物缓释等。基于以上卓越的特点,MNP 在癌症的治疗中研究较多,进展较快。一些学者进行了临床前动物实验^[30]及临床研究^[31],取得了较好的靶向性,耐受性及一定的疗效。Alexion 等^[30]进行的动物实验,应用磁性淀粉纳米粒铁流(100 nm)携带甲氨喋呤(FF-MTX),在磁场介导下治疗新西兰种白兔的 VX-2 鳞癌。实验结果显示,在外加磁场作用下,应用 FF-MTX 动脉(减少肝脾首过效应)给药治疗组获得持久完全缓解,肿瘤大小与对照组和静脉治疗组相比统计学上具有显著意义,且无不良反应。而单独用纳米粒 FF 治疗没有导致肿瘤缓解,提示治疗作用并非是由 FF 引起的肿瘤血管栓塞所致。但目前的研究多限于治疗位于体表或离体表较近的肿瘤,若治疗深部组织的肿瘤,则需进一步优化外加磁场的强度、时间、距离、定位以及纳米粒径的大小等。

目前的研究中,磁性纳米载体携带的多为化疗药物(表阿霉素、甲氨喋呤等),国内外尚未见 MNP 携带放射性核素进行治疗研究的报道。然而,我们已知放射性核素可标记 MNP,如 ^{131}I (或 ^{125}I)标记磁性白蛋白纳米粒及 ^{131}I (或 ^{125}I)间接标记

DMN^[27]及葡聚糖^[32];另外,有学者报道 ^{188}Re 可标记葡聚糖^[33]及白蛋白。因此,用磁性纳米粒作为核素治疗实体瘤的新型载体是可行的。同时,磁性纳米粒可携带抗体或受体,且能保持他们的活性,如预先使葡聚糖结合上生物肽,可由受体介导其内化^[34],进入细胞,使放射性核素滞留在肿瘤细胞而避免过快扩散清除,从而达到更好的效果。采用磁性纳米粒,能挂接更多的治疗核素,还可携带其他治疗药物,通过抗原-抗体或受体配体的生物导向性,再外加磁场导向,使核素精准地靶向到肿瘤部位,可谓一举多得。

参考文献:

- [1] Wagner HN Jr, Wiseman GA, Marcus CS, et al. Administration Guidelines for Radioimmunotherapy of Non-Hodgkin's Lymphoma with ^{90}Y -labeled anti-CD20 Monoclonal Antibody[J]. J Nucl Med, 2002, 43(2): 267-272.
- [2] Goldenberg DM. Targeted Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies[J]. J Nucl Med, 2002, 43(5): 693-713.
- [3] Turner JH, Martindale AA, Boucek J, et al. ^{131}I -Anti CD20 Radio-Immunotherapy of Relapsed or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma; a Phase II Clinical Trial of a Nonmyeloablative Dose Regimen of Chimeric Rituximab Radiolabeled in a Hospital[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2003, 18(4): 513-524.
- [4] Borjesson PK, Postema EJ, Roos JC, et al. Phase I Therapy Study with ^{186}Re -labeled Humanized Monoclonal Antibody BIWA 4 (Bivatuzumab) in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(10): 3961-3972.
- [5] 王世真. 分子核医学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2001. 225-229.
- [6] Milenic DE. Radioimmunotherapy: Designer Molecules to Potentiate Effective Therapy[J]. Semin Radiat Oncol, 2000, 10(2): 139-155.
- [7] Goshorn S, Sanderson J, Axworthy D, et al. Preclinical Evaluation of a Humanized NR-LU-10 Antibody-streptavidin Fusion Protein for Pretargeted Cancer Therapy[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2001, 16(2): 109-123.
- [8] Hamblett KJ, Kegley BB, Hamlin DK, et al. A Streptavidin-biotin Binding System that Minimizes Blocking by Endogenous Biotin[J]. Bioconjug Chem, 2002, 13(3): 588-598.
- [9] Chang CH, Sharkey RM, Rossi EA, et al. Molecular Advances in Pretargeting Radioimmunotherapy with Bispecific Antibodies[J]. Mol Cancer Ther, 2002, 1(7): 553-563.
- [10] Boerman OC, van Schaijk FG, Oyen WJ, et al. Pretargeted Radio-Immunotherapy of Cancer: Progress Step by Step[J]. J Nucl Med, 2003, 44(3): 400-411.
- [11] 尹伯元. 临床核素治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2003. 163-168. 230-232.
- [12] Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]Octreotate: Comparison with [^{111}In -DTPA⁰] Octreotide in Patients[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(9): 1319-1325.
- [13] Duncan JR, Stephenson MT, Wu HP, et al. Indium-111-Diethylenetriaminepentaacetic Acid-Octreotide Is Delivered in Vivo to Pancreatic, Tumor Cell, Renal, and Hepatocyte Lysosomes[J].

- Cancer Res, 1997, 57(4):659-671.
- [14] Slooter GD, Breeman WA, Marquet RL, et al. Anti-proliferative Effect of Radiolabeled Octreotide in a Metastases Model in Rat Liver[J]. Int J cancer, 1999, 81(5):767-771.
- [15] De Jong M, Valkema R, Jamar F, et al. Somatostatin Receptor-targeted Radionuclide Therapy of Tumors: Preclinical and Clinical Findings[J]. Semin Nucl Med, 2002, 32(2):133-140.
- [16] De Jong M, Breeman WA, Bernard HF, et al. Tumor Response After [⁹⁰Y-DOTA⁰, Tyr³]-Octreotide Radionuclide Therapy in A Transplantation Rat Tumor Model is Dependent on Tumor Size [J]. J Nucl Med, 2001, 42(12):1841-1846.
- [17] De Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³] Octreotate for Somatostatin Receptor-targeted Radionuclide Therapy[J]. Int J Cancer, 2001, 92(5):628-633.
- [18] Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, et al. Safe and Effective Inhibition of Renal Uptake of Radiolabelled Octreotide by a Combination of Lysine and Arginine[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(1):9-15.
- [19] Chen P, Cameron R, Wang J, et al. Antitumor Effects and Normal Tissue Toxicity of ¹¹¹In-labeled Epidermal Growth Factor Administered to Athymic Mice Bearing Epidermal Growth Factor Receptor-positive Human Breast Cancer Xenografts[J]. J Nucl Med, 2003, 44(9):1469-1478.
- [20] Chung JK. Sodium Iodide Symporter: Its Role in Nuclear Medicine[J]. J Nucl Med, 2002, 43(9):1188-1200.
- [21] Smit JW, Elst JPS, Karperien M, et al. Reestablishment of in Vitro and in Vivo Iodide Uptake by Transfection of the Human Sodium Iodide Symporter (hNIS) in a hNIS Defective Human Thyroid Carcinoma Cell Line[J]. Thyroid, 2000, 10(11):939-943.
- [22] Huang M, Batra RK, Kogai T, et al. Ectopic Expression of the Thyroperoxidase Gene Augment Radioiodide Uptake and Retention Mediated by the Sodium Iodide Symporter in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2001, 8(8):612-618.
- [23] Upadhyay G, Singh R, Agarwal G, et al. Functional Expression of Sodium Iodide Symporter (NIS) in Human Breast Cancer Tissue [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 77(2):157-165.
- [24] Mandell RB, Mandell LZ, Link CJ Jr. Radioisotope Concentrator Gene Therapy Using the Sodium/Iodide Symporter Gene [J]. Cancer Res, 1999, 59(3):661-668.
- [25] Spitzweg C, O'Connor MK, Bergert ER, et al. Treatment of Prostate Cancer by Radioiodine Therapy after Tissue-specific Expression of the Sodium Iodide Symporter [J]. Cancer Res, 2000, 60(22):6526-6530.
- [26] Spitzweg C, Scholz IV, Bergert ER, et al. Retinoic Acid-induced Stimulation of Sodium Iodide Symporter Expression and Cytotoxicity of Radioiodine in Prostate Cancer Cells [J]. Endocrinology, 2003, 144(8):3423-3432.
- [27] Molday RS, Mackenzie D. Immunospecific Ferromagnetic Iron-dextran Reagents for the Labeling and Magnetic Separation of Cells [J]. J Immunol Methods, 1982, 52(3):353-367.
- [28] Okon E, Pouliquen D, Okon P, et al. Biodegradation of Magnetic Dextran Nanoparticles in the Rat [J]. Lab Invest, 1994, 71(6):895-903.
- [29] Shi KY, Li CX, He BL. Magnetic Drug Delivery System-Adriamycin-Carboxymethyl Dextran Magnetic Nanoparticles [J]. J Biomed Eng, 2000, 17(1):21-24.
- [30] Alexion C, Arnold W, Klein RJ, et al. Locoregional Cancer Treatment with Magnetic Drug Targeting [J]. Cancer Res, 2000, 60(23):6641-6648.
- [31] Lubbe AS, Bergemann C, Riess H, et al. Clinical Experiences with Magnetic Drug Targeting: a Phase I Study with 4'-Epidoxorubicin in 14 Patients with Advanced Solid Tumors [J]. Cancer Res, 1996, 56(20):4686-4693.
- [32] Carlsson J, Blomquist E, Gedda L, et al. Conjugate Chemistry and Cellular Processing of EGF-Dextran [J]. Acta Oncol, 1999, 38(3):313-321.
- [33] Du J, Marquez M, Hiltunen J, et al. Radiolabeling of Dextran with Rhenium-188 [J]. Appl Radiat Isot, 2000, 53(3):443-448.
- [34] Olsson P, Collins VP, Liu L, et al. Internalisation and Retention of EGF-dextran Associated Radioactivity in Transfected Chinese Hamster Ovary Cells Expressing the Human EGF-receptor [J]. Int J Oncol, 2002, 20(5):1057-1063.

(收稿日期:2003-11-13 修回日期:2004-02-20)

下期要目

小儿心脏病影像诊断新技术的临床应用
 细支气管肺泡癌影像学特征的深入性探讨
 多层螺旋 CT 胸部低剂量扫描对弥漫性病变的应用研究
 复杂性先天性心脏病影像学诊断的综合评估
 肌肉骨骼系统肿瘤周边-周围动脉磁共振灌注差异特征
 MSCTA 在四肢血管性疾病中的临床应用
 MRCP 诊断胆囊切除术后病例 89 例
 胆囊癌 CT 误、漏诊原因分析(附 17 例报告)

降低时间分辨率对 CT 灌注图像的影响
 Mn-DPDP 增强 MRI 在肝局灶病变中的初步应用
 胸部低剂量扫描对不同部位结构图像质量的影响
 CR 在静脉肾盂造影中的应用
 彩色多普勒超声研究肿瘤血管的现状
 脱髓鞘性假瘤的 CT 及 MRI 诊断
 脾脏囊性占位性病变的螺旋 CT 诊断价值
 PACS 的逐步建立与实施的几项关键技术