

- in dose escalation studies of brain tumors[J]. J Appl Clin Med Phys, 2003, 4(1): 8-16.
- 3 Hoffelt SC, Marshal LM, Garzotto M, et al. A comparison of CT scan to transrectal ultrasound measured prostate volume in untreated prostate cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(1): 29-32.
 - 4 Helmick R, Tarver R, Chan R, et al. Evaluation of postplan dosimetry using TRUS and CT after transperineal prostate seed implant[J]. Med Dosim, 2002, 27(4): 289-293.
 - 5 Gong L, Cho PS, Han BH, et al. Ultrasonography and fluoroscopic fusion for prostate brachytherapy dosimetry[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(5): 1322-1330.
 - 6 Lee Z, Nagano KK, Duerk JL, et al. Automatic registration of MR and SPECT images for treatment planning in prostate cancer[J]. Acar Raiol, 2003, 10(6): 673-684.
 - 7 Wallner K, Merrick G, True L, et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(5): 1297-1303.
 - 8 Wright JL, Newhouse JH, Laguna JL, et al. Localization of neurovascular bundles on pelvic CT and evaluation of radiation dose to structures putatively involved in erectile dysfunction after prostate brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(2): 426-435.
 - 9 Norderhaugh I, Dahl O, Hoisaeter PA, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness [J]. Eur Urol, 2003, 44(1): 40-46.
 - 10 Michalski J, Mutic S, Eichling J, et al. Radiation exposure to family and household members after prostate brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(3): 764-768.
- (收稿日期: 2005-02-08)

文章编号: 1001-098X(2005)04-0161-03

·论 著·

¹²⁵I 密封籽源用于肿瘤治疗的动物实验初步研究

阎尔坤

摘要 目的: 研究 ¹²⁵I 密封籽源对 HeLa 细胞的杀伤作用以及对肿瘤的抑制作用。方法: 通过内植入法将 ¹²⁵I 密封籽源植入荷瘤鼠的肿瘤内, 观察其对肿瘤的抑制作用以及血液学毒性。结果: ¹²⁵I 密封籽源对 HeLa 细胞杀伤明显, 照射 48h 的杀伤范围为 1.6~2.4mm, 对肿瘤有明显的抑制作用, 对血象和生化指标无明显影响。结论: ¹²⁵I 密封籽源组织植入治疗法能有效抑制肿瘤的生长, 并达到了治疗的效果。

关键词 ¹²⁵I 密封籽源; 肿瘤治疗; 动物实验

中图分类号 Q691.4 **文献标识码** A

Primary study on animal test of ¹²⁵I sealed seed source for tumor therapy

YAN Er-kun

(Union Medical & Pharmaceutical Technology limited Company, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To investigate antipersonnel effectiveness of HeLa cell and therapeutic effectiveness of tumor of ¹²⁵I sealed seed source. **Method:** ¹²⁵I sealed seed source was implanted in tumor of bearing-tumor mice, therapeutic effectiveness of tumor and toxicity of blood were observed. **Result:** ¹²⁵I sealed seed source had antipersonnel effectiveness for HeLa cell, and the range of antipersonnel effectiveness was 1.6-2.4mm after 48h irradiation, and controlled patently the growth of tumor, toxicity of blood was not found. **Conclusion:** ¹²⁵I sealed seed source could control effectively the growth of tumor and obtain therapeutic purpose.

Key Words ¹²⁵I sealed seed source; animal test; tumor therapy

放射性籽源近距离治疗又称放射性籽源组织间植入治疗, 是在手术过程中或通过植入器直接将

放射源粒子植入于肿瘤部位和周围, 对肿瘤部位进行低剂量慢照射, 达到治疗和缓解的目的。该技术近十几年来广泛地应用于各种实体肿瘤的临床治疗, 取得了良好的疗效。本文着重研究 ¹²⁵I 密封籽

源对Hela细胞的杀伤作用,并通过内植入法将¹²⁵I密封籽源植入荷胶质瘤鼠的肿瘤内,观察其对肿瘤

1 资料和方法

1.1 对Hela细胞的杀伤实验

将含有Hela细胞(北京师范大学生物系)的培养液装入培养瓶中,放入二氧化碳孵箱内,待培养瓶内的细胞长满3/4后,将18.5MBq(0.5mCi)的¹²⁵I密封籽源置入细胞培养瓶中,48h后观察Hela细胞的生存情况。

1.2 裸鼠肿瘤模型的建立

20±2g的荷胶质瘤裸鼠(中国医学科学院肿瘤医院动物实验中心),接种肿瘤于右腋下,4周后肿瘤平均为4mm×4mm,接受¹²⁵I密封籽源治疗。

1.3 ¹²⁵I密封籽源植入治疗

取28粒¹²⁵I密封籽源(由天津赛德生物制药有限公司制作,质量符合密封放射源的质量要求,0.8mm×4.5mm),其等效活度为30~37MBq(0.8~1.0mCi)。将12只荷瘤鼠分成3组,对照组(4只)、2粒籽源植入组(4只)和较大肿瘤(5mm×5mm)的5粒籽源植入组(4只)。将¹²⁵I密封籽源用植入针植入裸鼠右腋下肿瘤内,间隔相同的距离植入¹²⁵I密封籽源。用相同的植入针穿刺对照组裸鼠的肿瘤部位一次,以增加组织间的可比性。

1.4 观察指标

在植入前及植入后测量裸鼠肿瘤的长和宽,每5d测一次,计算肿瘤体积,其计算公式为π/6×肿瘤宽²×肿瘤长(mm³),4只裸鼠肿瘤体积的平均值为计算值。同时记录大鼠死亡时间点,60d后将裸鼠处死,取肿瘤进行病理切片观察。在植入后一周取血,进行血样分析,观察血液指标的变化,并统计学分析。

2 结果

2.1 ¹²⁵I密封籽源的细胞杀伤实验

Hela细胞经48h¹²⁵I密封籽源照射后,在籽源周围的细胞由于受射线照射开始凋亡,细胞变大、变透明,并且籽源周围的细胞变得很少;对照组正常细胞基本上仍是正常生长,分布均匀。在照射48h,¹²⁵I密封籽源对Hela细胞的有效杀伤范围为籽源直径的2~3倍,即1.6~2.4mm。

2.2 肿瘤体积的变化

与对照组相比,5粒籽源植入组裸鼠在植入后前5d肿瘤平均体积增加,随后迅速缩小,但由于植入剂量过高,第11d出现死亡。而2粒组在植入后前20d肿瘤体积变化不大,但30d以后开始明显缩小,到最后只有原来的38%(见图1)。

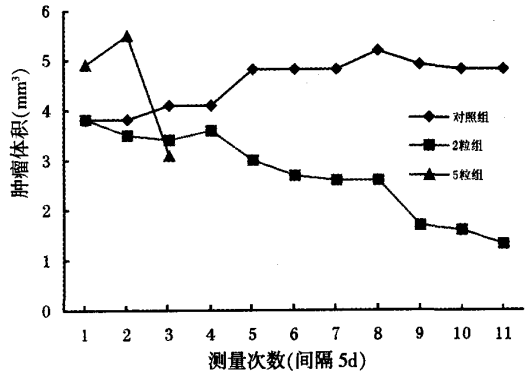


图1 用¹²⁵I密封籽源治疗后肿瘤体积变化

2.3 裸鼠的生存寿命

2粒籽源植入组的平均生存寿命为60d,第60d存活率为4/4;5粒籽源植入组的平均生存寿命为(9±2)d,第11d全部死亡;对照组生存寿命平均60d,存活率为4/4。植入的籽源数超过2粒时,出现放射性损伤。

2.4 裸鼠的放射性损伤

植入5粒籽源的裸鼠在一周后出现植入部位坏死,肿瘤体积是先变大后变小,然后全身皮下出血,继而死亡。病理检查:肝、肺、心脏内均有出血点。

2.5 对肿瘤消退的影响

观察结果表明,5粒籽源植入组肿瘤消退率高于对照组,2粒籽源植入组肿瘤消退率同样高于对照组。

2.6 肿瘤的病理

取死亡的及60d全部处死的裸鼠的肿瘤,固定后切片,观察籽源对肿瘤的杀伤效果。对照组的肿瘤边界生长较迅速,而植入¹²⁵I密封籽源组籽源周围的肿瘤均有纤维化现象,肿瘤明显变小。

2.7 荷瘤鼠血象指标和生化指标

血象指标见表1。经t检验,各组的均值与对照组无显著性差异,说明¹²⁵I密封籽源对血象指标无影响。

表1 荷瘤鼠用¹²⁵I密封籽源治疗后的血象指标值

项目	对照组	2粒组	5粒组
WBC($\times 10^9/L$)	6.1 \pm 2.0	8.1 \pm 1.2	7.5 \pm 3.1
Lymph($\times 10^9/L$)	7.4 \pm 0.6	6.6 \pm 1.8	6.2 \pm 0.4
Mid($\times 10^9/L$)	0.4 \pm 0.1	0.5 \pm 0.3	0.5 \pm 0.2
Gran($\times 10^9/L$)	0.9 \pm 0.3	1.1 \pm 0.4	0.7 \pm 0.3
Lymph(%)	83 \pm 17	82 \pm 20	81 \pm 18
Mid(%)	11 \pm 4	9 \pm 4	12 \pm 4
Gran(%)	9 \pm 6	12 \pm 6	8 \pm 5
RBC($\times 10^{12}/L$)	6.8 \pm 0.6	7.0 \pm 0.9	7.5 \pm 1.2
PLT($\times 10^9/L$)	354 \pm 210	362 \pm 156	511 \pm 288

生化指标见表2。经*t*检验,各组的均值与对照组相比无区别,说明¹²⁵I密封籽源对生化指标无影响。

表2 荷瘤鼠用¹²⁵I密封籽源治疗后的生化指标值

项目	对照组	2粒组	5粒组
GOT(U)	777 \pm 230	517 \pm 279	522 \pm 329
GPT(U)	55 \pm 7.6	48 \pm 10	48 \pm 8
TP(g/L)	55.4 \pm 11.8	57.5 \pm 13.2	62.5 \pm 11.0
ALB(g/L)	23.4 \pm 3.5	23.9 \pm 3.1	26.0 \pm 3.5

3 讨论

上世纪70年代,¹²⁵I密封籽源组织间植入治疗肿瘤在美国及其他西欧国家开始应用临床治疗,取得了较为理想的治疗效果,但复发率较高,主要是由于当时条件的限制,医生不能准确地将放射性粒子植入到病灶部位,因此给¹²⁵I密封籽源的临床应用造成了极大的影响^[1,2]。随着制源技术的提高、超声和CT成像技术以及计算机技术的发展,基本上实现了肿瘤的适形放射治疗,保证了肿瘤局部剂量最高、周围正常组织损伤最小,使¹²⁵I密封籽源治疗肿瘤的方法又重新焕发了新的生命,广泛地应用于临床治疗。¹²⁵I密封籽源已经成功地应用于各种实体肿瘤(前列腺癌、肝癌、小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、脑胶质瘤等)的临床治疗,取得了良好的治疗效果^[3,7]。大量的临床研究表明,¹²⁵I密封籽源对生长较慢的肿瘤有明显的治疗效果,为此本研究选择了生长周期较长的Hela细胞和胶质瘤作为研究对象,以期能够客观评价¹²⁵I密封籽源对肿瘤抑制作用。将18.5MBq(0.5mCi)¹²⁵I密封籽源对Hela细胞中照射48h,籽源周围细胞出现了凋亡,是由于¹²⁵I发射的 γ 射线破坏了细胞核的DNA双

链,使细胞失去了繁殖能力。辐射剂量与距离平方成反比,距离越远的细胞所受的辐射剂量越小,杀伤作用不明显。在肿瘤抑制实验研究中发现,不论植入2粒还是植入5粒¹²⁵I密封籽源,肿瘤的体积都明显缩小,¹²⁵I密封籽源所产生的 γ 射线能够持续不断地对肿瘤细胞起作用,杀伤肿瘤干细胞,经过足够的剂量和足够的照射时间,能使肿瘤细胞完全失去繁殖能力,达到治疗的目的。本研究中,肿瘤内植入5粒籽源后,在前5d肿瘤体积变大,其原因尚不清楚。植入5粒籽源的动物出现死亡,并且病理切片表明其他部位出现放射性损伤,主要是植入的¹²⁵I密封籽源剂量太大所致,提示在¹²⁵I密封籽源植入治疗肿瘤时,要精确计算植入籽源的剂量,以免造成正常组织的损伤。

4 结论

¹²⁵I密封籽源对Hela细胞有明显的杀伤作用,照射48h的细胞杀伤范围为1.6~2.4mm;植入2粒¹²⁵I密封籽源对肿瘤有明显的治疗作用,60d后肿瘤仅有原来的38%,对血象指标和生化指标无明显影响。可见,¹²⁵I密封籽源组织植入治疗法能有效抑制肿瘤的生长,并达到了治疗的效果。

参 考 文 献

- Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H, et al. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer[J]. *J Urol*, 1972, 108: 918-920.
- Wilson JW, Morales A, Bruce AW, et al. Interstitial radiotherapy for localized carcinoma of the prostate[J]. *Can J Surg*, 1983, 26: 363-365.
- Ciezki JP, Klein EA, Angermeier KW, et al. Cost comparison of radical prostatectomy and transperineal brachytherapy for localized prostate cancer[J]. *Urology*, 2000, 55: 68-72.
- Nath S, Chen Z, Yue N et al. Dosimetric effects of needle divergence in prostate seed implant using ¹²⁵I and ¹⁰³Pd radioactive seeds [J]. *Med Phys*, 2000, 27(5): 1058-1066.
- Debruyne FM, Beerlage HP. The place of radical prostatectomy in the treatment of early localized prostate cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2000, 57(3): 259-262.
- Patel S, Breneman JC, Warnick RE, et al. Permanent iodine-125 interstitial implant for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme[J]. *Neurosurgery*, 2000, 46(5): 1128-1130.
- Stannard CE, Sealy GR, Hering ER, et al. Malignant melanoma of the eyelid and palpebral conjunctive treated with iodine-125 brachytherapy[J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(5): 951-958.