

·临床核医学·

重组人促甲状腺激素和促再分化药物在分化型甲状腺癌中的应用

孟召伟 谭建

【摘要】 ^{131}I 去除术后残留甲状腺组织和 ^{131}I 治疗转移灶是分化型甲状腺癌(DTC)联合治疗方案中的重要组成部分。治疗前, 最关键的准备是使促甲状腺激素(TSH)升高到适合的水平。重组人促甲状腺激素(rhTSH)可以有效地使血清 TSH 水平升高, rhTSH 与内源 TSH 有相同的结构和生物活性, 应用 rhTSH 副作用轻微, 并可避免因停用甲状腺激素治疗而使患者出现的甲减症状。部分 DTC 患者的癌灶会发生失分化, 造成病情恶化、预后变差, 并对 ^{131}I 治疗不再敏感。以异维甲酸为代表的促进再分化药物的研究已进入 II 期临床阶段, 取得了一定的突破, 成为失分化 DTC 患者 ^{131}I 治疗前准备的重要手段。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 促甲状腺素; 维甲酸

【中图分类号】 R730.54 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)06-0338-05

Application of recombinant human thyrotropin and redifferentiation drugs in differentiated thyroid cancer

MENG Zhao-wei, TAN Jian.

(Nuclear Medicine Department of Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 In the management of differentiated thyroid cancer, radioiodine (^{131}I) ablation of thyroid remnants and ^{131}I treatment of metastatic lesions are very important. To prepare for ablation or treatment, optimal level of TSH has to be achieved. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) has the same structure and biological activity as endogenous TSH. It can effectively elevate serum TSH level and it has little side effects. rhTSH can also avoid hypothyroid symptoms which are sometimes very serious if withdrawal of thyroid hormone therapy is carried out. However, in a number of cases, dedifferentiation is observed, giving rise to poor prognostic thyroid cancers that are refractory to conventional treatment. Several novel approaches for the treatment of dedifferentiated thyroid cancers have made great breakthroughs. For instance, isotretinoin redifferentiation therapy has entered Phase II clinical trials.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Thyrotropin; Tretinoin

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 都是甲状腺滤泡起源的, 可分为乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid cancer, PTC)、滤泡性甲状腺癌 (follicular thyroid cancer, FTC) 和 Hurthle 细胞癌 (又称嗜酸性细胞癌)^[1]。DTC 的联合治疗方案包括手术切除、 ^{131}I 去除术后残留甲状腺组织 (简称清甲治疗)、 ^{131}I 治疗转移灶 (简称清灶治疗) 以及终身外源甲状腺素治疗 (thyroid hormone therapy, THT)。在 ^{131}I 治疗前需要做好准备, 目的是为了增加病灶对 ^{131}I 的摄取能力、延长病灶内 ^{131}I 的滞留时间、提高治疗效率。其中最重要的一步是使促甲状腺激素

(thyroid stimulating hormone, TSH) 至少升高到 30~50 mU/L^[2], 一直沿用的方法是停用 THT 4~6 周, 但这种方法可能会造成明显的甲状腺功能减退症 (甲减) 症状; 此外, 停用 THT 并不是都可使 TSH 升高到有效的水平^[2]。目前大量报道发现, 应用基因工程方法合成的重组人促甲状腺激素 (recombinant human thyrotropin, rhTSH) 可以很容易地升高血清 TSH 水平, 它具备了内源 TSH 的功效且副作用轻微, 不会发生过敏反应, 有明确的应用价值^[2-6]。此外, 很多观察发现, 20%~40% 的 DTC 会发生失分化, 复发灶或转移灶摄碘能力下降, 对 ^{131}I 治疗不再敏感^[7,8]。因此, 很多学者致力于提高病灶摄碘率、促进再分化药物的研究, 并将之应用于 ^{131}I 治

作者单位: 300052, 天津医科大学总医院核医学科

通讯作者: 孟召伟 (Email: james_mencius@eyou.com)

疗前的准备工作中,已取得了很大的进展。

1 应用 rhTSH 可以有效地提高 TSH 水平

1.1 rhTSH 辅助下的清甲治疗

DTC 患者在甲状腺切除后一般需要行清甲治疗,其主要原因为:①循证资料表明,这样可以降低复发率和死亡率;②可以增加随访时全身扫描(whole body scan, WBS)以及甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)测定的准确程度;③清甲治疗安全、副作用小,对患者有安慰作用^[9]。清甲治疗对以下 DTC 患者最宜应用:年龄大于 45 岁或小于 16 岁;有弥漫钙化或浸润;瘤体直径大于 1.0~1.5 cm 或已侵犯包膜;有多发或双淋巴结转移受累;有远处转移;Tg 持续升高至手术后 3 个月等。所选 ¹³¹I 剂量多为 1110~3700 MBq。

Pancini 等^[9]将患者随机分为 3 组进行前瞻性研究:3 组分别为停 THT 组(50 例)、停 THT+rhTSH 组(42 例)以及 rhTSH 组(70 例),3 组均接受 1110 MBq 的 ¹³¹I 行清甲治疗,后 2 组由于需要测定摄碘率均在应用 rhTSH 48 h 后行清甲治疗(此时血清中 TSH 已低于峰值并逐渐下降),在 6~10 个月后进行 WBS 并测定 Tg,结果若以甲状腺未见显像定义为清甲成功,则成功率分别为 84%、79%、54%,若以甲状腺未见显像或 Tg 水平不能测到定义为清甲成功,则成功率分别为 88%、95%、74%。Pancini 等分析认为,第 3 组成功率低可能与施药时间较晚、TSH 水平较低[3 组给 ¹³¹I 时 TSH 分别为(63.2±19.6)mU/L、(281±97.0)mU/L 和(126±44.8)mU/L]、摄碘率较低(3 组给 ¹³¹I 时 24 h 摄碘率分别为 0.2%~21%、0.2%~46%和 0.1%~32%)有关,并指出提高 ¹³¹I 剂量、缩短 rhTSH 和 ¹³¹I 间隔时间可能会提高清甲成功率。

Robbins 等^[10]证明,及时增加 ¹³¹I 剂量(平均剂量为 4 GBq,并且在应用 rhTSH 后直接服 ¹³¹I)成功率会升高,在回顾性分析了 1999~2000 年间 87 例 DTC 患者清甲治疗后发现,停 THT 组(45 例)和 rhTSH 组(42 例)成功率(定义为随访时 WBS 未见甲状腺显像)分别为 80.9%和 84.4%,rhTSH 辅助下清甲治疗的效果更好。

Barbaro 等^[11]对两组 DTC 患者采取以下治疗方案:应用 rhTSH 的 16 例患者要求从应用 rhTSH 前 1 d 至服 ¹³¹I 第 1 日停用 THT,另 24 例患者则停

THT 后直接行清甲治疗,1 年后以 WBS 甲状腺未显像以及 Tg 水平不能测到为标准判断成功率,两组分别为 75.0%和 81.2%。Barbaro 等指出,机体内 90%的碘是以有机化状态存在的,只有约 250 μg 以游离态存在于外周池中,外周池中的游离碘与摄入碘、甲状腺激素代谢产物碘和尿液排泄碘等形成平衡;患者每日服用的 L-T₄ 含碘 50~60 μg,而 1110 MBq ¹³¹I 只含碘 5 μg,因此 THT 会对治疗量 ¹³¹I 产生较大的影响。他们尝试短期停用 THT,结果减小了 L-T₄ 的干扰,使 DTC 的治疗获得了更高的成功率。

1.2 rhTSH 辅助下的清灶治疗

对于 DTC,如果 Tg 升高并出现无法切除的有功能的转移病灶,宜选择清灶治疗,对于分化较差的转移病灶有些学者正在研究联合促分化药物(如维甲酸等)协同治疗。清灶治疗成功率与肿瘤大小、侵犯程度和年龄呈负相关。rhTSH 辅助下 ¹³¹I 治疗 DTC 转移灶的主要指征:

(1)停 THT 后,内源性 TSH 不能达到要求:①THT 应用疗程长;②残留甲状腺组织较多、转移灶有功能;③应用糖皮质激素治疗;④出现放射性甲状腺炎;⑤下丘脑、垂体功能不全。

(2)肿瘤进入终末期,较长时间处于高水平的 TSH 会恶化病情,患者可能会有:①骨转移;②肺转移;③淋巴转移;④脑或脊髓转移。

(3)有严重合并症:①冠心病;②肾功能不全;③缺氧或呼吸困难;④脑血管病;⑤精神抑郁不稳定;⑥严重胃炎;⑦体力虚弱。

(4)停 THT 后甲减症状严重且持续时间较长。

(5)患者拒绝停用 THT。

总结较大规模的 rhTSH 辅助下 ¹³¹I 治疗 DTC 转移灶研究结果见表 1。

1.3 血清 TSH 变化

统计上述诸项研究发现:应用 rhTSH 可以有效地升高 TSH 水平,对甲状腺功能正常者血清 TSH 在 42~400 mU/L 之间,对甲状腺功能低下者血清 TSH 在 124~582 mU/L 之间;另外,与停 THT 辅助下血清 TSH 持续 6~10 周高水平相比,rhTSH 辅助下 TSH 升高仅 3~4 d。

1.4 安全性和副作用

在上述诸项研究中,虽然接受 rhTSH 辅助下清甲和清灶治疗的病例有很多是转移广泛、病灶较

大、已进入终末期的老年 DTC 患者,但患者普遍对 rhTSH 耐受性好、副作用轻微。Haugen 等^[15]在Ⅲ期临床研究(229 例入组,226 例完成)中的统计显示:9.2%出现头痛、6.1%出现恶心、3.5%出现乏力,但上述症状均为一过性,且程度很轻微。对于高危患者,尤其是有脑、脊髓等转移者,要注意可能会出现病灶及灶周水肿、增大等情况,造成急性压迫症状,有很多学者提出针对这种情况可以应用肾上腺糖皮质激素予以对症治疗^[2]。Jarzab 等^[3]报道,2 例有脑、脊髓转移的 DTC 患者在应用 rhTSH 辅助下进行清灶治疗后均出现了肢体一过性感觉异常;1 例有较大椎体转移的 53 岁女性 DTC 患者,在给予 ¹³¹I 的当日晚些时候出现转移灶椎体的病理性骨折(影像学诊断证实),并出现下肢轻瘫;3 例有颈部较大浸润病灶的 DTC 患者,治疗后出现颈部病灶明显肿胀以及呼吸困难。另外, Jarzab 还发现对于有骨转移的 DTC 患者,约 25%会出现一过性骨痛加重,但是加重的程度和持续的时间要比停 THT 辅助下清灶治疗轻和短。

2 促进再分化的药物

目前,世界上甲状腺癌占癌症总数的 1%~2%。在美国,每年新发现 9500~20 000 例、死亡 1300~1500 例,并有逐年上升的趋势^[1, 11, 16]。大多数甲状腺癌的预后较好,仅有一小部分病情进展、预后

差。30%~40%失分化的 DTC 病灶最终会对 ¹³¹I 治疗不再敏感^[8]。根据机制的不同,各国学者正在对促进再分化的药物进行基础和临床研究,并获得了令人瞩目的发现。

2.1 维甲酸

维甲酸(retinoic acid, RA)又称视黄酸、维 A 酸,是维生素 A 的生物活性衍生物。RA 的主要衍生物有异维甲酸(isotretinoin)、全反维甲酸(all-trans-RA, 又称 etretinate)和视黄醇(retinol)等,RA 对脊椎动物的形态发生、组织增生和分化起到重要的调节作用,并可作为化疗药物治疗肿瘤^[7, 17]。

RA 治疗会使甲状腺癌细胞产生以下改变:①诱导 I 型 5'-脱碘酶的表达^[7, 17];②诱导人钠-碘转运体(human Na⁺-I⁻ symporter, hNIS)的表达^[7, 18, 19];③增加 Tg mRNA 的表达^[20];④减少 CD97 的表达^[21]等。RA 的作用需要 RA 受体介导,在一些调节蛋白的作用下,再与靶基因的 RA 应答元件(RA response element, RARE)结合,并以配体依赖的方式调节靶基因的转录活性,这些靶基因的表达可影响细胞的增殖、分化等能力。肿瘤失分化时表现为 RA 受体的表达异常^[8, 17, 18]。

异维甲酸促进失分化甲状腺癌再分化的临床研究是从 20 世纪 80~90 年代开始的,多个Ⅱ期临床研究发现其治疗有效率并不太一致,在 6.3%~50%之间。Simon 等^[22]在 2002 年总结报道了德国 5 个中

表 1 rhTSH 辅助下 ¹³¹I 治疗 DTC 转移灶

研究作者	病例数	随访时间 (月)	¹³¹ I 剂量 (MBq)	治疗结果(病例数)			说明
				缓解*	稳定	进展	
Jarzab 等 ^[3]	27(转移灶有功能)	6~33, 平	3400~7400	11	8	8	90%有转移, 50%在 65 岁以上, 3 例死亡。
	27(转移灶无功能)	均 12.5		2	11	7	
Lippi 等 ^[12]	12	3~12	3700~9250	4	2	6	80%有转移, 1 例死亡。
Luster 等 ^[4]	11	2~10, 平	1000~7400	6	2	3	90%有转移, 33%在 65 岁以上, 3 例死亡。
		均 4.3					
de Keizer 等 ^[6]	10	3	7400	2	2	6	44%有转移, 88%在 65 岁以上, 1 例死亡。
Berg 等 ^[5]	8	3~6	4000	5	0	3	90%有转移, 100%在 65 岁以上。
Pellegriti 等 ^[13]	6	13~73	3700	2	2	2	90%有转移, 17%在 65 岁以上。
Kovatcheva 等 ^[4]	6	6~18	3300~4300	2	2	2	90%有转移, 20%在 65 岁以上, 2 例死亡。

* 仅 Jarzab 报道有 1 例完全缓解,其余均为部分缓解;缓解的标准并不统一,但都包括肿瘤体积缩小(CT、MR、B 超等方法)、摄碘率降低(核医学方法)、Tg 降低、一般情况稳定,不包括病灶增大或有新发病灶。

心的临床研究,共包括50例摄碘率差的失分化甲状腺癌患者,应用异维甲酸,每日1~1.5 mg/kg,治疗至少5周,结果表明:21例摄碘率升高(其中13例显著升高),30例Tg水平升高、12例下降、8例未变,肿瘤体积有6例缩小、9例增加、22例未变;这些指标依临床权重的不同排序为肿瘤体积、Tg水平和摄碘率,按照这种排列评价疗效:10例病情改善疗效明显,9例病情稳定治疗显效,31例病情恶化疗效差。但是,Short等^[23]进行了一项非盲性非随机性Ⅱ期临床研究:16例患者(9例PTC、5例FTC和2例Hurthle细胞癌)参加,转移病灶由CT或MRI作定位,用WBS判断病灶的摄碘能力,患者均给予异维甲酸,每日1.5 mg/kg,口服8周,在完成疗程后2周内复查WBS,发现仅1例摄碘率提高了;另外,研究表明,异维甲酸的副作用轻微,仅偶尔有黏膜皮肤刺激和血脂轻度升高。

2.2 组蛋白脱乙酰酶抑制剂以及联合抑癌基因转染的研究

正常细胞组蛋白的乙酰化和脱乙酰化之间存在着一个平衡,这种平衡会影响组蛋白与DNA的相互作用:核小体中组蛋白和其他染色体相关蛋白的乙酰化会促进具有DTC特征基因的表达,例如可增加p53基因以及p21基因等的表达,相反,组蛋白的脱乙酰化会抑制转录调节,使p53依赖的基因表达减低;另外,乙酰化对RNA多聚酶Ⅱ的活性也起重要的调节作用。抑癌基因p53编码393个氨基酸组成的含磷蛋白质是细胞周期反馈调控因子,多种原因导致细胞DNA受损伤后,p53基因的表达可以阻断受损细胞进入DNA合成期,使其被阻抑于DNA合成期前的限制点,并进行细胞修复,对损伤严重或癌变的细胞p53会诱导其产生凋亡。在40%~45%的肿瘤细胞中,p53会受累发生变异,70%~85%的未分化或称间变甲状腺癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)细胞和0~9%的DTC存在p53基因的突变。通常,p53基因的变异情况是一个等位基因缺失、另一个突变或功能不良,这时肿瘤细胞明显失分化,恶性度升高,而且对放射治疗的敏感性差。如果能将p53转染入失分化的甲状腺癌细胞,使其重新表达,则会在一定程度上恢复其抑癌作用,抑制肿瘤细胞的生长。

Kitazono等^[24]应用不同浓度的缩肽处理4种甲

状腺癌细胞系(FTC133、FTC236、SW-1736、KAT-4,后2个来自ATC细胞系)后发现,用1 mg/L的缩肽处理后72 h,癌细胞的组蛋白乙酰化程度升高,Tg和hNIS表达增多,摄碘(实验用¹²⁵I)能力提高。Kitazono指出,经缩肽在血清中90%是与蛋白的结合态,大于500 mg/L的血药浓度亦无明显副作用。Kitazono等^[25]还发现,缩肽处理过的SW-1736细胞系,以p53、p21为代表的抑癌基因由原始状态基本无表达变化为明显表达,在阿霉素破坏其DNA后,p53、p21基因明显表达和聚集,诱导凋亡,最终使SW-1736细胞对阿霉素的治疗反应变得敏感。

Zarnegar等^[26]用trichostatin A(一种组蛋白脱乙酰酶的强抑制剂)作用于PTC-1、XTC-1(属于Hurthle细胞癌)和FTC-133细胞系,发现在50和100 mg/L trichostatin A的作用下,3种细胞系的hNIS mRNA表达分别增加为107(1.8~307)、217(5.7~408)倍,39(20~63)、58(37~80)倍和459(178~810)、781(412~1229)倍,均有显著性统计学差异,在实验室水平使得失分化的甲状腺癌细胞的摄碘率明显提高。

Imanishi等^[26]针对2个ATC细胞系,即FRO细胞(p53表达水平很低)和WRO细胞(没有p53的表达),联合缩肽和转染p53基因治疗,发现单独使用缩肽会使组蛋白和p53的乙酰化程度都增加;若采取联合治疗方案则有协同效应,会诱导凋亡,使p53转录活性增加10~100倍,还会促进p21基因的表达。

参 考 文 献

- Haugen BR, Larson LL, Pugazhenth U, et al. Retinoic acid and retinoid X receptors are differentially expressed in thyroid cancer and thyroid carcinoma cell lines and predict response to treatment with retinoids. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 272-280.
- Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(1): 49-64.
- Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(8): 1077-1086.
- Luster M, Lassmann M, Haenschel H, et al. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol*

Metab, 2000, 85(10): 3640-3645.

- 5 Berg G, Lindstedt G, Suurkula M, et al. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Endocrinol Invest.* 2002, 25(1): 44-52.
- 6 de Keizer B, Hoekstra A, Konijnenberg MW, et al. Bone marrow dosimetry and safety of high ¹³¹I activities given after recombinant human thyroid-stimulating hormone to treat metastatic differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*, 2004, 45(9): 1549-1554.
- 7 Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, et al. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer—does it hold its promise?. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(4): 395-402.
- 8 Zarnegar R, Brunaud L, Kanauchi H, et al. Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor. *Surgery*, 2002, 132(6): 984-990.
- 9 Pancini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi ¹³¹I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4063-4068.
- 10 Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med*, 2002, 43(11): 1482-1488.
- 11 Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(9): 4110-4115.
- 12 Lippi F, Capezzone M, Angelini F, et al. Radioiodine treatment of meta static differentiated thyroid cancer in patients on Lthyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol*, 2001, 144(1): 5-11.
- 13 Pellegri G, Scollo C, Giuffrida D, et al. Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid*, 2001, 11(11): 1025-1030.
- 14 Kovatcheva RD, Hadjieva TD, Kirilov GG, et al. Recombinant human TSH in radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2004, 7(1): 13-19.
- 15 Haugen BR, Pacini F, Reinert C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11): 3877-3885.
- 16 Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer*, 2002, 9(4): 227-247.
- 17 Schmutzler C, Hoang-Vu C, Ruger B, et al. Human thyroid carcinoma cell lines show different retinoic acid receptor repertoires and retinoid responses. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(4): 547-556.
- 18 Schmutzler C, Kohrle J. Retinoic acid redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Thyroid*, 2000, 10(5): 393-406.
- 19 Dadachova E, Carrasco N. The Na/I symporter (NIS): imaging and therapeutic applications. *Semin Nucl Med*, 2004, 34(1): 23-31.
- 20 Kurebayashi J, Tanaka K, Otsuki T, et al. All-trans-retinoic acid modulates expression levels of thyroglobulin and cytokines in a new human poorly differentiated papillary thyroid carcinoma cell line. KTC-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85(8): 2889-2896.
- 21 Hoang-Vu C, Bull K, Schwarz I, et al. Regulation of CD97 protein in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(3): 1104-1109.
- 22 Simon D, Korber C, Krausch M, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(6): 775-782.
- 23 Short SC, Suovuori A, Cook G, et al. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. *Clin Oncol*, 2004, 16(8): 569-574.
- 24 Kitazono M, Robey R, Zhan Z, et al. Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression of the Na(+)/I(-) symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3430-3435.
- 25 Kitazono M, Bates S, Fok P, et al. The histone deacetylase inhibitor FR901228 (desipeptide) restores expression and function of pseudo-null p53. *Cancer Biol Ther*, 2002, 1(6): 665-668.
- 26 Imanishi R, Ohtsuru A, Iwamatsu M, et al. A histone deacetylase inhibitor enhances killing of undifferentiated thyroid carcinoma cells by p53 gene therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(10): 4821-4824.

(收稿日期: 2006-05-20)

万方数据

本刊协作办刊单位 (按字顺笔划为序):

- 天津市协和医药科技有限公司
- 天津市第一中心医院
- 天津市康赛生物技术有限公司
- 中山大学第二附属医院
- 北京大学第一医院
- 北京大学第三医院
- 四川省泸州医学院附属医院

- 军事医学科学院放射医学研究所
- 佛山市第一人民医院
- 苏州大学附二院
- 河北医科大学第二医院
- 南京市临床核医学中心
- 首都医科大学朝阳医院
- 复旦大学放射医学研究所
- 海南省人民医院