

^{125}I -脱氧尿苷治疗恶性肿瘤的研究进展

吴光 侯建全

【摘要】 ^{125}I 是一种俄歇电子释放体, 掺入细胞 DNA 分子后具有显著的细胞毒性, ^{125}I -脱氧尿苷 (^{125}I -UdR) 能特异性掺入 DNA 合成的 S 期, 是 ^{125}I 的良好载体。大量动物实验及临床试验已证实: 肿瘤局部缓慢持续或反复间断注射 ^{125}I -UdR 的抗肿瘤作用显著, 且无明显全身不良反应。 ^{125}I -UdR 多局部给药, 同时人们也在探索联合应用其他药物和改进局部给药方式, 用以评价 ^{125}I -UdR 的疗效及其安全性。

【关键词】 脱氧尿苷; 碘放射性同位素; 肿瘤

【中图分类号】 R817.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-4114(2008)01-0027-04

The therapeutic progression of ^{125}I -UdR in malignant lesions

WU Guang, HOU Jian-quan

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

【Abstract】 5- ^{125}I -2-deoxyuridine (^{125}I -UdR) is specially incorporated into deoxyribonucleic acid during S-phase, where it releases Auger electrons, causing cell death. ^{125}I -UdR has been recognized as an effective carrier. On the basis of many animal experiments and clinical trials, it is proved that prolonged continuous or repeated intermittent drug infusions intratumorally leads to favorable antineoplastic efficacy with no significant systemic toxicity. ^{125}I -UdR is administered locoregionally in the prevailing circumstances and investigators have been searching for therapeutic efficacy and safety of ^{125}I -UdR when combined with other drugs or improved treatment modality locoregionally.

【Key words】 Deoxyuridine; Iodine radioisotopes; Neoplasms

20 世纪 70 年代研究者发现, 脱氧尿苷 (deoxyuridine, UdR) 作为 ^{125}I 的载体可掺入 DNA 的合成期中, 通过释放俄歇电子损伤 DNA 分子而引起杀伤肿瘤细胞的作用。这种以分子水平对肿瘤细胞 DNA 靶点的精确放疗, 为恶性肿瘤的治疗提供了一种新方法。

^{125}I 位于胞膜或胞质内无明显细胞毒性, 而掺入细胞 DNA 分子内则具有极强的细胞毒性。 ^{125}I 的 DNA 靶向放射治疗, 其生物学效应主要取决于 ^{125}I 衰变位置与 DNA 链的距离。 ^{125}I -脱氧尿苷 (5- ^{125}I -2-deoxyuridine, ^{125}I -UdR) 为脱氧胸苷类似物, 是脱氧胸苷第五位上的甲基被一个碘原子取代而成, 是目前一种成熟的转运 ^{125}I 到 DNA 分子的载体。

1 ^{125}I -UdR 靶向治疗

^{125}I -UdR 应用于肿瘤局部治疗有以下特征: ①

作为一种小分子物质, 可在组织内迅速扩散; ②用俄歇电子发射体 ^{125}I 标记后, ^{125}I -UdR 在细胞外无毒性, 甚至在靶细胞的细胞质也无毒性作用; ③可被分裂期的肿瘤细胞选择性摄取; ④在多数情况下, 将其插入肿瘤细胞的 DNA 后, 能滞留于肿瘤细胞内; ⑤弥散出肿瘤的大多数 ^{125}I -UdR 可被迅速催化脱碘 (半衰期仅为 5~7 min), 因而不会被非肿瘤分裂细胞摄取; ⑥作为一种小分子物质, 不会诱导免疫反应, 因而可以重复注射或持续注射。当其用于癌症治疗时, 所有处于 DNA 合成期的细胞都会暴露于 ^{125}I -UdR 中, 因此通过局部药物注射 (如腔内注射、囊内注射、瘤内注射、鞘内注射、动脉灌注等) 可以维持 ^{125}I -UdR 在体内达到较高的肿瘤组织与非肿瘤组织比值, 并避免被有增殖活性的正常组织 (骨髓和胃肠道) 摄取而产生不良反应。

2 体内应用 ^{125}I -UdR 的安全性评价

在大鼠体内进行的实验发现, 静脉注入 ^{125}I -

基金项目: 江苏省 135 重点人才资助项目(RC2003094); 江苏省高校科研基金项目(Q1122031)

作者单位: 215006, 苏州大学附属第一人民医院泌尿外科

通讯作者: 侯建全(E-mail: xf192@163.com)

UdR 后很快就会在肝脏脱碘失活,在大鼠体内血液循环中的半衰期只有 7 min。为增加肿瘤对 ^{125}I -UdR 的摄取并减少肝脏降解, Baranowska-Kortylewicz 等^[1] 用猪建立膀胱癌模型进行了一系列 ^{125}I -UdR 安全性评价实验,其中 3 只猪反复 8 次膀胱灌注 ^{125}I -UdR, 111 MBq·次⁻¹·4 d⁻¹; 3 只猪反复 2 次颈动脉灌注 ^{125}I -UdR, 370 MBq·次⁻¹·2 周⁻¹; 5 只猪一次性主动脉灌注 ^{125}I -UdR 370 MBq, 检测三种注药方式的药代动力学、系统放射性分布及代谢产物,并监测肝肾功能及全血细胞计数,尸检后测定正常组织的 ^{125}I -UdR 摄取和病理组织学变化,结果:临床观察、实验室数据和尸检结果均在正常范围内,无不良全身反应;同时发现,膀胱内用药后 30 min,血液中出现放射活性峰值,其值不超过 6×10^{-5} %注射剂量(%ID)/ml 血,相当于不及 0.074 kBq/ml 血,检测显示血中的放射活性成分是 ^{125}I ;在质量为 50 kg 的猪中,细胞外总的放射活性不到 740 kBq,用药后 ^{125}I -UdR 的代谢率相似, ^{125}I -UdR 代谢率与 ^{125}I 生成速率相同, ^{125}I -UdR 脱碘的半衰期为 (2.6 ± 0.34) min,而颈动脉内用药能增加脑肿瘤中药物浓度,动脉用药后各种组织中的放射活性较腔内提高约 50 倍;放射活性以自由碘化物的形式消失,用药后 4~5 d 自体内完全排泄,检测肝肾功能及血细胞计数均正常,除肿瘤外,正常组织器官未见辐损伤导致的组织学改变;在所有检测组织中放射性核素摄取最高的是甲状腺,因此在应用 ^{125}I -UdR 治疗时封闭甲状腺是十分必要的。

Taverna 等^[2] 发现,用基因或生物化学方法破坏肿瘤细胞 DNA 修复机制,可以提高 ^{125}I -UdR 对肿瘤细胞的辐射敏感性。Yan 等^[3] 研究发现,将人结肠癌细胞株 RKO 暴露于 ^{125}I -UdR 和(或)甲氧胺中,可使细胞周期动力学发生改变:明显增加 G₁ 期细胞数,而 S 期的细胞数明显减少,并且能增强电离辐射效应。

研究还发现,肿瘤细胞体外培育过程中会出现“旁观者效应”的放射生物学现象^[4,5],即摄取 ^{125}I -UdR 的肿瘤细胞对未摄取 ^{125}I -UdR 的正常细胞的辐射损伤效应。Xue 等^[6] 对皮下接种 ^{125}I -UdR 的人结肠癌 LS174T 细胞系的裸鼠进行研究发现, ^{125}I -UdR 标记的肿瘤组织对周围未标记的正常组织产生辐射损伤抑制效应。

3 体内实验研究进展

3.1 局部单独用药

Kassis 等^[7] 应用 ^{125}I -UdR 对 9L 胶质瘤细胞的大鼠模型进行研究,移植瘤细胞的鼠脑在局部注射 ^{125}I -UdR 后行放射自显影显示:正常脑组织中无放射活性分布,肿瘤细胞内有放射活性的银颗粒聚集,证实有 ^{125}I -UdR 插入到 9L 胶质瘤细胞中; ^{125}I -UdR 的应用可明显延长大鼠的生存时间,而 ^{127}I -UdR 对大鼠的生存无影响;鞘内植入胶质瘤细胞后从第 3 日至第 5 日鞘内持续注入 18.5 MBq ^{125}I -UdR,大鼠出现后肢瘫痪的中期时间由 9 d 延长至 15.2 d;鞘内注射 ^{125}I -UdR 明显增加肿瘤细胞的放射性插入及较高的肿瘤组织和非肿瘤组织放射性比值; ^{125}I -UdR 生物学分布研究显示,除甲状腺、胃和膀胱外,其他任何组织中均无放射性分布。进一步研究发现:鞘内注入 ^{125}I -UdR 后 24~48 h 荷瘤大鼠脑部 ^{125}I -UdR 的总摄取量明显高于正常大鼠,而肿瘤组织内 ^{125}I -UdR 分布占脑部总摄取量的 $(89 \pm 4)\%$,明显高于正常大鼠同部位摄取量的 $(69 \pm 7)\%$;采用 MRI 测定大鼠脑内 9L 胶质瘤细胞的生长情况发现,未经治疗的大鼠脑肿瘤体积明显增大,并很快死亡, ^{125}I -UdR 局部灌注能减缓瘤体的增长速度,延长大鼠的生存时间;存活研究表明,大鼠早期(接种后 1 d)治疗生存时间中值比对照组长,有 20%的大鼠存活超过 85 d,说明肿瘤已经被治愈,而对照组大鼠在 21 d 内全部死亡;大鼠晚期(接种后 9 d)治疗的存活时间中值略长于对照组,10%的大鼠存活时间超过 65 d,而对照组大鼠存活时间均不超过 27 d^[7]。

3.2 联合用药治疗法

肿瘤细胞呈异质性增殖,某一特定时刻所有肿瘤细胞处于不同的细胞周期,而 ^{125}I -UdR 只能插入 DNA 合成期 S 期细胞 DNA 中,因此用药期间非 S 期肿瘤细胞因不受影响而继续生存。为克服这一不足之处,研究者采用了联合用药的方法,包括其他类型的放射性药物和化疗药物等。释放 β 射线的核素 ^{131}I 和释放 α 射线的核素 ^{211}At 等在几个细胞直径范围内起到杀伤作用,此方法可以使邻近已积聚核素细胞的非靶向细胞受到辐射作用。

氮甲蝶呤能阻断 ^{125}I -UdR 在体内的降解,延长 ^{125}I -UdR 治疗时间。Kassis 等^[8] 联合应用氮甲蝶呤

和 ^{125}I -UdR 进行研究, 体外暴露于氨甲蝶呤与 ^{125}I -UdR 的肿瘤细胞可以增加 ^{125}I -UdR 的摄取及 ^{125}I -UdR 在 DNA 中的插入, 提高肿瘤组织与非肿瘤组织放射活性比值; 单独鞘内应用氨甲蝶呤疗效较差, 单独应用 ^{125}I -UdR 疗效较好, 二者联合应用疗效有明显提高。

Tomudex 是一种特异性胸苷酸合成酶抑制剂, 体外 Tomudex 与 ^{125}I -UdR 联合应用对人结肠癌及膀胱癌细胞株具有协同抑制效应。Galanis 等^[9] 选用 Tomudex 与 ^{125}I -UdR 的联合治疗方案对 34 例结肠癌患者进行研究, 结果表明: 在实验剂量范围内, Tomudex 对 ^{125}I -UdR 的药代动力学无影响, 但能明显增加肿瘤细胞 DNA 与 ^{125}I -UdR 的结合率, 1 例患者病情部分缓解, 其他 15 例患者病情稳定无进展。

Dupertuis 等^[10] 对皮下接种人胶质瘤细胞株的裸鼠进行研究, 与单独静脉注射 ^{125}I -UdR 相比, 预先应用氟脱氧核苷 (FdUrd) 能明显增加肿瘤细胞与 ^{125}I -UdR 的结合率, 为单独 ^{125}I -UdR 的 4.8~6.8 倍, 且在二个月的观察期内无明显的不良反应。为了研究咖啡因对 ^{125}I -UdR 辐射增敏效应, Seo 等^[11] 选用了 p53⁺ 和 p53⁻ 两类不同的人结肠癌细胞株, 结果发现咖啡因能增加 ^{125}I -UdR 与肿瘤细胞 DNA 的结合率, 提高 ^{125}I -UdR 的辐射增敏效应, 一定程度地抑制肿瘤细胞的 DNA 损伤修复功能, 在 p53⁻ 细胞中, 咖啡因联合电离辐射治疗组细胞周期分析显示, 处于 S 期和 G₂ 期的细胞株减少, 而咖啡因、 ^{125}I -UdR 联合电离辐射治疗组的减少更为显著。

马晓东等^[12] 将合成的 ^{125}I -UdR 三聚体缓释剂羧基苯氧丙烷-癸二酸分别应用于荷瘤裸鼠颅内及荷瘤裸鼠皮下肿瘤组织内, 结果显示, 放射性核素标记的 UdR 三聚体缓释剂主要集中在接种部位且缓释作用确切; 应用微渗透泵局部持续灌注 ^{125}I -UdR 效果更佳。Kassis 等^[7,8] 报道, 应用微渗透泵的疗效明显优于以往的单纯局部注射。Mairs 等^[13] 研究了单次注射、缓释体植入和微泵持续灌注三种方法治疗大鼠脑胶质瘤, 结果发现三种方法的 ^{125}I -UdR 与 DNA 结合率分别为 6.2%、22.5% 和 34.3%。Kinsella 等^[14] 应用 ^{125}I -UdR 的前体药物 5-碘-2-嘧啶酮-2-脱氧核糖 (5-iodo-2-pyrimidinone-2'-deoxyribose, IPd-R) 对荷人胶质瘤 U251 细胞的裸鼠进行研究, 体内 IPdR 能被肝脏的醛氧化酶转化为有活性的

^{125}I -UdR, 实验结果显示: 与持续静脉滴注 ^{125}I -UdR 相比, 荷瘤裸鼠通过留置胃管口服 IPdR 后能明显增加肿瘤细胞 DNA 与 ^{125}I -UdR 的结合率, 口服 IPdR 联合放射治疗明显提高增敏剂增益比, 且未见药物的全身不良反应。Harrington 等^[15] 应用 ^{125}I -UdR 的亲脂性衍生物 3'-氧-5'-二棕榈酸甘酯-5-碘-2'-脱氧尿苷对皮下接种人头颈部肿瘤细胞的动物模型进行研究, 特异性抗 ^{125}I -UdR 的单克隆抗体免疫组化分析结果表明, 在瘤内注射 ^{125}I -UdR 亲脂性衍生物的荷瘤动物肿瘤细胞核的染色密度明显高于注射裸体 ^{125}I -UdR 的荷瘤动物, 且实验动物未见明显的全身不良反应。Semnani 等^[16] 用 B16F10 黑色素瘤细胞建立裸鼠肺转移癌模型, 静脉注射 ^{125}I -UdR 合成物 5-三丁锡-2-脱氧尿苷进行治疗, 结果显示: 荷瘤鼠肺脏 ^{125}I -UdR 的摄取量约为正常对照裸鼠肺脏摄取量的 3 倍, 肿瘤组织/非肿瘤组织的放射性活度比值增加超过 14 倍。结果说明增加肿瘤细胞的摄取量, 可提高 ^{125}I -UdR 的靶向放疗效应。

4 临床研究进展

目前 ^{125}I -UdR 用于脑胶质瘤、乳腺癌、膀胱癌和肝转移癌等恶性肿瘤临床研究的报道均为局部用药, 其中对膀胱癌和肝转移癌的研究较多。膀胱是一理想的药物灌注囊腔。肝转移癌通过肝动脉获得血供, 因此通过肝动脉灌注药物可以维持较高的药物浓度, 又可减少对全身的不良反应。

Chiou 等^[17] 对 11 例平均年龄 71 岁的膀胱癌患者行腔内灌注 ^{125}I -UdR, 研究 ^{125}I -UdR 肿瘤吸收及全身分布情况, 发现所有患者 γ 射线显像均呈阳性, 其中 6 例患者肿瘤组织优先摄取 ^{125}I -UdR, 肿瘤组织的摄取量为注射剂量的 (0.185±0.120)%, 肿瘤组织与正常膀胱组织的比值在 3.2~74 000 之间, 而 ^{125}I -UdR 的全身其他部位的摄取量极少。

Macapinlac 等^[18] 分别用 185 MBq 的 ^{125}I -UdR 和 370 MBq 的 ^{125}I -UdR 通过肝动脉灌注治疗结肠癌肝转移患者, 并进行药代动力学研究, 发现肿瘤部位有 ^{125}I -UdR 连续摄取, 其放射活性是本底的 3 倍以上, 用药 7~13 h 后血浆放射活性降低一半, 多次用药后均未发现包括骨髓抑制、血细胞计数减少等在内的长、短期不良反应。Ou 等^[19] 将 ^{125}I -UdR 和 ^{125}I 分别与胰岛素共价结合, 研究其对肝细胞

癌的靶向性治疗,发现肝癌细胞表面存在高亲和力和低亲和力的胰岛素受体, ^{125}I -UdR-胰岛素结合体与 ^{125}I -胰岛素结合体在竞争性结合胰岛素受体方面同样有效。

^{123}I 与 ^{125}I 的放射生物学相似,同样可以标记IUdR,因 ^{123}I 的半衰期更短($t_{1/2}=13.2\text{ h}$),常代替 ^{125}I 用于人体肿瘤的治疗研究。Kassis等^[7]将 ^{123}I -UdR直接注入1例脑胶质瘤患者的肿瘤病灶内,用显像方法进行药代动力学研究,显示肿瘤部位放射性降至一半的时间为8.4 h,仅在胃和膀胱发现放射性分布,甲状腺和唾液腺均见一过性的放射性分布,肿瘤组织内有高放射活性物浓聚,表明 ^{123}I -UdR在肿瘤病灶停留较长时间,已大量掺入肿瘤细胞,进入血液循环的 ^{123}I -UdR在肝脏脱碘,游离碘浓聚到甲状腺和胃。

综上所述, ^{125}I -UdR作为应用日益广泛的标记化合物,人们对于其放射生物学效应已有一定的认识。由于 ^{125}I -UdR的次级电子具有亚细胞射程及局部能量高度沉积和高线性能转换的特征,所以可成为研究细胞局部分子损伤的有用工具,也可作为亚细胞探索确定细胞内生物大分子的辐射敏感性。而且多项离体和在体实验研究结果表明, ^{125}I -UdR具有治疗实体肿瘤的潜力,可望成为一种新的高效、低毒的肿瘤治疗药物。

参 考 文 献

- [1] Baranowska-Kortylewicz J, Dalrymple GV, Harrison KA, et al. On the safety 5-[^{125}I]iodo-2-deoxy-uridine preclinical evaluation in swine[J]. *Acta Oncol*, 1996, 35(7): 925-933.
- [2] Taverna P, Hwang HS, Schupp JE, et al. Inhibition of base excision repair potentiates iododeoxyuridine-induced cytotoxicity and radiosensitization[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(4): 838-846.
- [3] Yan T, Seo Y, Schupp JE, et al. Methoxyamine potentiates iododeoxyuridine-induced radiosensitization by altering cell cycle kinetics and enhancing senescence [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(4): 893-902.
- [4] Dupertuis YM, Xiao WH, De Tribolet N, et al. Unlabeled iododeoxyuridine increase the rate of uptake of [^{125}I]iododeoxyuridine in human xenografted glioblastomas [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(4): 499-505.
- [5] Howell RW, Bishayee A. Bystander effects caused by nonuniform distributions of DNA-incorporated(^{125}I)[J]. *Micron*, 2002, 33(2): 127-132.
- [6] Xue LY, Butler NJ, Makrigiorgos GM, et al. Bystander effect produced by radiolabeled tumor cells in vivo [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2002, 99(21): 13765-13770.
- [7] Kassis AI, Wen PY, Van den Abbeele AD, et al. 5-[^{125}I]iodo-2-deoxyuridine in the of brain radiotherapy tumors in rats[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(7): 1148-1154.
- [8] Kassis AI, Dahman BA, Adalstein SJ. In vivo therapy of neoplastic meningitis with methotrexate and 5-[^{125}I]iodo-2-deoxyuridine [J]. *Acta Oncol*, 2000, 39(6): 731-737.
- [9] Galanis E, Goldberg R, Reid J, et al. Phase I trial of sequential administration of raltitrexed(Tomudex) and 5-iodo-2'-deoxyuridine (IdUrd)[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(5): 701-707.
- [10] Dupertuis YM, Vazquez M, Mach JP, et al. Fluorodeoxyuridine improves imaging of human glioblastoma xenografts with radiolabeled iododeoxyuridine [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(21): 7971-7977.
- [11] Seo Y, Yan T, Schupp JE, et al. The interaction between two radiosensitizers: 5-iododeoxyuridine and caffeine[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(1): 490-498.
- [12] 马晓东, Dillehay LE, Williams JR, et al. 局部缓释 ^{125}I -UdR治疗恶性星形细胞瘤实验研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2005, 4(4): 293-298.
- [13] Malrs RJ, Wideman CL, Angerson WJ, et al. Comparison of different methods of intracerebral administration of radioiododeoxyuridine for glioma therapy using a rat model[J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(1): 74-80.
- [14] Kinsella TJ, Vielhuber KA, Kunugi KA, et al. Preclinical toxicity and efficacy study of a 14-day schedule of oral 5-iodo-2'-pyrimidinone-2'-deoxyribose as a prodrug for 5-iodo-2'-deoxyuridine radiosensitization in U251 human glioblastoma xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(4): 1468-1475.
- [15] Harrington KJ, Syrigos KN, Uster PS, et al. Targeted radiosensitisation by pegylated liposome- encapsulated 3', 5'-O-dipalmitoyl 5-iodo-2'-deoxyuridine in a head and neck cancer xneograft model [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(2): 366-373.
- [16] Semnani ES, Wang K, Adelstein SJ, et al. 5-[^{125}I / ^{125}I]iodo-2-deoxyuridine in metastatic lung cancer: radiopharmaceutical formulation affects targeting [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(5): 800-806.
- [17] Chiou RK, Dalrymple GV, Baranowska-Kortylewicz J, et al. Tumor localization and systemic absorption of intravesical instillation of radio-iodinated iododeoxyuridine in patients with bladder cancer [J]. *J Urology*, 1999, 162(1): 58-62.
- [18] Macapinlac HA, Kemeny N, Daghighian F, et al. Pilot clinical trial of 5-[^{125}I]iodo-2'-deoxyuridine in the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver [J]. *J Nucl Med*, 1996, 37(4 suppl): 25s-29s.
- [19] Ou XH, Kuang AR, Peng X, et al. Study on the possibility of insulin as a carrier of IUdR for hepatocellular carcinoma-targeted therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(8): 1675-1678.