

## ·核素治疗·

## $^{125}\text{I}$ -脱氧尿苷治疗膀胱癌的实验与临床研究

卢建林 侯健全 杨永青

**【摘要】**放射性核素通过电子俘获和(或)内转换衰变产生低能电子( $<1\text{ keV}$ )的俄歇效应,掺入细胞DNA后具有显著的细胞毒性。 $^{125}\text{I}$ -脱氧尿苷( $^{125}\text{I}$ -UdR)是将 $^{125}\text{I}$ 引入细胞核的有效载体,能特异性掺入S期细胞DNA。一系列研究表明, $^{125}\text{I}$ 能更多地被肿瘤细胞吸收,而不是正常的分裂细胞,从而有效地治疗恶性病变。由于膀胱为一天然囊腔,具有独特的易灌注及观察性,膀胱灌注 $^{125}\text{I}$ -UdR治疗膀胱癌,能高效、选择性杀伤肿瘤细胞,明显降低膀胱癌复发率,故可作为外科手术的辅助治疗手段,有望成为一种安全、高效、不良反应小的治疗膀胱癌的新疗法。

**【关键词】** 碘苷; 碘放射性同位素; 膀胱肿瘤; 放射疗法

### Experimental and clinical treatment of bladder cancer with $^{125}\text{I}$ -iododeoxyuridine

LU Jian-lin<sup>1</sup>, HOU Jian-quan<sup>2</sup>, YANG Yong-qing<sup>3</sup>

(1. Department of Urology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002, China; 2. Department of Urology, the First Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou 215001, China; 3. Department of Nuclear Medicine, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002, China)

**【Abstract】** Radionuclide can cause auger effect through disintegration low-energy electron ( $<1\text{ keV}$ ) through electron entrapment and (or) internal conversion. Incorporation of Auger-electron emitters into the DNA have significant cytotoxicity.  $^{125}\text{I}$ -iododeoxyuridine ( $^{125}\text{I}$ -UdR) is an efficient carrier inducing  $^{125}\text{I}$  to cell nucleolus, it is incorporated into DNA specificity only in S-phase cells. A series of studies show that  $^{125}\text{I}$  can absorb more likely to tumor cells, instead of the normal cell division, thus effectively splitting radiotherapy of malignant lesions. As bladder is a natural lumen, it has a unique easy perfusion and observational.  $^{125}\text{I}$ -UdR can kill efficiently and selectively the cells of bladder tumour, reducing markedly the ratio of its recurrence of surgical treatment of patients with bladder cancer, so as to improve the survival rate. It can be used as a surgical adjuvant treatment method, is expected to be a safe, efficient and less adverse reaction the new therapies for bladder cancer treatment.

**【Key words】** Idoxuridine; Iodine Radioisotopes; Bladder neoplasms; Radiotherapy

恶性膀胱肿瘤是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤。近年来其发病率有逐年上升的趋势。恶性膀胱肿瘤中70%~80%为浅表性膀胱癌,治疗仍以手术切除及术后灌注化疗为主,但50%~70%的浅表性膀胱肿瘤患者术后复发,导致肿瘤进展,预后差。如何从根本上解决肿瘤的复发问题,最大限度地抑制肿瘤细胞的生长,达到临床治愈膀胱肿瘤的目的,是当前亟待探索和解决的一个课题。国外学者发现,经膀胱灌注药物等辅助治疗有助于减少膀胱肿瘤的复发率或延迟肿瘤进展。国内外学者证实,对于浅表性膀胱癌患者,术后膀胱灌注药物治疗可

消除残余病变和原位癌,降低和延缓肿瘤复发,防止肿瘤发生浸润,从而提高患者生存率和生活质量。因此,膀胱癌术后进行辅助性药物灌注治疗非常必要。理想的膀胱灌注药物应具有对肿瘤细胞敏感性高、能在膀胱黏膜上皮迅速达到有效的药物浓度,同时全身吸收少,不良反应小。恶性膀胱肿瘤的基因治疗是当前一大热点,而放射性核素膀胱内照射药物 $^{125}\text{I}$ -脱氧尿苷( $^{125}\text{I}$ -iododeoxyuridine,  $^{125}\text{I}$ -UdR)逐渐成为综合治疗膀胱恶性肿瘤的有效手段之一。

### 1 $^{125}\text{I}$ 的放射性效应及 $^{125}\text{I}$ -UdR

#### 1.1 $^{125}\text{I}$ 的放射性作用原理

$^{125}\text{I}$ 通过电子俘获和(或)内转换衰变产生低能俄歇电子( $<1\text{ keV}$ )的俄歇效应起作用,是目前研究

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.03.007

作者单位: 1. 215002, 苏州市立医院本部泌尿外科(卢建林); 2. 215001, 苏州大学附属第一医院泌尿外科(侯健全); 3. 215002, 苏州市立医院本部核医学科(杨永青)

通信作者: 杨永青(E-mail: chuanchuan458@126.com)

最广的俄歇电子发射体。由于其电子俘获后有较大比例(93%)的内转换,导致具有辐射损伤的俄歇电子的产生增多。俄歇电子的能量在组织内的发散范围在纳米范围内,因而具备超短的辐射半径和高线性能量转换。 $^{125}\text{I}$ 的作用范围属亚细胞水平,不影响周边细胞,结合进DNA的 $^{125}\text{I}$ 每放射出一个电子即可造成一个以上的DNA双链断裂,所以, $^{125}\text{I}$ 的生物毒性依赖于其很精密地接近核DNA的特点,显示出极强的细胞毒性。

俄歇电子能量虽低,但在细胞内其周围物质接受其产生高密度的电离辐射后,发生如分子电荷状态、自由基等改变的辐射损伤效应,表现为分子链断裂、基因突变、染色体变异等。研究表明:俄歇电子与分子的作用结果是导致分子出现单链断裂点和双链断裂点, DNA分子的破坏超过其修复能力时,细胞DNA复制终止,进而导致细胞死亡。Karagiannis等<sup>[1]</sup>在寡聚核苷酸的研究中发现, $^{125}\text{I}$ 衰变引起的DNA双链断裂在衰变点10个碱基范围内。Elmroth等<sup>[2]</sup>发现, $^{125}\text{I}$ -UdR介导的大部分双链断裂不是随机的,并且值得注意的是,在一个完整的细胞内会有不止一个双链断裂, $^{125}\text{I}$ -UdR衰变位点附近的染色质纤维亦会发生双链断裂,释放出不被常规双链断裂检测法发现的细小DNA碎片。 $^{125}\text{I}$ -UdR对恶性膀胱癌细胞不仅能通过辐射作用杀伤肿瘤细胞,显著抑制肿瘤细胞的增殖,而且通过 $^{125}\text{I}$ 所发射的俄歇电子诱导凋亡,加速肿瘤细胞死亡,起到DNA靶向性治疗作用。

$^{125}\text{I}$ 必须进入细胞内才能作用于DNA。采用微量技术检测细胞毒性发现, $^{125}\text{I}$ 位于细胞内不同部位时细胞毒性差异很大,位于细胞核对细胞的杀伤作用是位于细胞膜上的94倍。不难看出, $^{125}\text{I}$ 必须在适当载体作用下进入细胞核内才能有效发挥杀伤肿瘤细胞DNA的作用。

## 1.2 $^{125}\text{I}$ -UdR的特性

$^{125}\text{I}$ -UdR是卤代脱氧胸苷的类似物,是目前实现 $^{125}\text{I}$ 在DNA靶点定位的一种良好载体,能掺入并杀伤处于S期的细胞,属于细胞周期特异性放射性药物,这就是 $^{125}\text{I}$ -UdR的所谓DNA靶向放射治疗,在分子水平为恶性肿瘤的治疗提供了一种新的方法。

UdR 5位上的甲基被 $^{125}\text{I}$ 取代后形成 $^{125}\text{I}$ -UdR。

细胞对 $^{125}\text{I}$ -UdR的摄取是通过核苷运载体来进行的,核苷运载体受供量调节,同时主要优先活跃在分裂细胞中<sup>[3]</sup>。 $^{125}\text{I}$ -UdR的代谢靠脱氧胸苷补救途径,通过DNA多聚酶与脱氧胸苷竞争用于合成DNA。脱氧胸苷合成酶抑制因子抑制脱氧胸苷合成酶的头合成途径,然后仅少量脱氧胸苷与 $^{125}\text{I}$ -UdR竞争合成DNA,大量 $^{125}\text{I}$ -UdR替代了DNA中的脱氧胸苷,结果提高了 $^{125}\text{I}$ -UdR结合进DNA的百分比。

Buchegger等<sup>[4]</sup>用动物实验证实,氟脱氧尿苷短期阻断脱氧胸苷合成会显著增加 $^{125}\text{I}$ -UdR结合进肿瘤和高代谢组织细胞DNA,对恶性胶质瘤患者预先应用氟脱氧尿苷后静脉注射 $^{125}\text{I}$ -UdR,其后通过闪烁显像发现,患者的高代谢正常组织中放射性强度低,在患者分化和非分化组织间放射性强度呈现了一个明显的下降坡度。该文献对我们在临床上探讨 $^{125}\text{I}$ -UdR治疗膀胱恶性肿瘤过程中如何减少对正常组织的损伤提供了一种思路。

$^{125}\text{I}$ -UdR在大鼠和人体内血浆的半衰期 $<5\text{min}$ ,其主要的放射性代谢产物为 $^{125}\text{I}$ 和 $^{125}\text{I}$ -尿嘧啶,它们不能插入核DNA中, $^{125}\text{I}$ 可被甲状腺摄取, $^{125}\text{I}$ -尿嘧啶可经肾脏排出。 $^{125}\text{I}$ 散发俄歇电子产生放射生物效应,同时释放的 $\gamma$ 射线主要用于放射性测量。 $^{125}\text{I}$ -UdR由于具有靶向单个细胞的能力,在放射治疗方面潜力很大。一般认为, $^{125}\text{I}$ -UdR衰变位点附近的DNA双链断裂是其最主要细胞毒性表现,也是引起细胞死亡的主要原因。Taverna等<sup>[5]</sup>研究后认为: $^{125}\text{I}$ -UdR的细胞毒性和辐射敏感性与其导致细胞双链断裂有关。Zackrisson<sup>[6]</sup>等从细胞动力学角度观察发现: $^{125}\text{I}$ -UdR对肿瘤细胞增殖主要表现为抑制作用。 $^{125}\text{I}$ -UdR极易掺入细胞,掺入量与其放射性活度正相关。Schneiderman等<sup>[7]</sup>用中国仓鼠卵巢细胞株进行实验,算出:一个S期内有 $1.525\times 10^9$ 个 $^{125}\text{I}$ -UdR分子掺入DNA,摄入速度为 $6.05\times 10^4$ 个分子/s。这从理论上证明, $^{125}\text{I}$ -UdR作为载体在内放射治疗中具有巨大潜力。但是, $^{125}\text{I}$ 衰变引起的细胞死亡的实际机制仍未完全明确。Karagiannis等<sup>[1]</sup>发现,自由基清除剂二甲亚砜能缓解 $^{125}\text{I}$ -UdR插入K562人白血病细胞引起的不良反应,所以除直接放射性损伤外,衰变时电离产生的自由基也起到了重要的作用,强活性的尿嘧啶自

由基可对被  $^{125}\text{I}$ -UdR 取代的 DNA 有损伤作用, 电离辐射也可以损伤没有胸苷类似物取代的 DNA 互补链。 $^{125}\text{I}$ -UdR 被认为有可能成为一种高效、低毒性的肿瘤治疗药物。

## 2 $^{125}\text{I}$ -UdR 治疗恶性膀胱肿瘤的实验研究

众多学者通过建立动物模型进行了  $^{125}\text{I}$ -UdR 治疗肿瘤方法、体内药代动力学、生物学分布及体内安全性问题等多方面研究。Baranowska-Kortylewicz 等<sup>[8]</sup> 在猪膀胱给药研究中发现, 除肿瘤外, 正常组织器官没有出现放射性损伤所致的组织改变; 在所有受检组织中, 甲状腺的放射性摄取最高, 因此在应用  $^{125}\text{I}$ -UdR 治疗时封闭甲状腺十分必要。Kassiss 等<sup>[9]</sup> 将  $^{125}\text{I}$ -UdR 经尿道灌入到正常雌鼠膀胱内保留 2 h, 用同样方法将不具放射性的  $^{127}\text{I}$ -UdR 灌注到对照组雌鼠膀胱内保留 2 h, 发现膀胱在两种不同情况下的药物吸收浓度明显不同; 放射自显影技术也证实,  $^{125}\text{I}$ -UdR 主要被膀胱组织摄取, 而其他正常组织的摄入量微乎其微。Van den Abbeele 等<sup>[10]</sup> 将  $^{125}\text{I}$ -UdR 灌注到用致癌物 N-甲基亚硝基脲处理的大鼠膀胱内, 保留 2 h, 将未经处理的对照组大鼠膀胱内灌注同样剂量的  $^{125}\text{I}$ -UdR 并保留 2 h, 结果发现: ① $^{125}\text{I}$ -UdR 对膀胱肿瘤组织具有一定的敏感性和特异性; ②膀胱肿瘤组织对  $^{125}\text{I}$ -UdR 摄取率明显高于正常膀胱的摄取率。在给药方式方面的研究发现, 通过缓释体植入、微泵持续灌注来延长药物暴露时间, 可增加肿瘤细胞的摄取, 增加  $^{125}\text{I}$ -UdR 的靶向治疗作用。

探讨  $^{125}\text{I}$ -UdR 治疗效果从实验模型过渡到临床试验还需要解决一些重要的问题。首先,  $^{125}\text{I}$ -UdR 在体外性能稳定而在体内不稳定。在体内, 肝表现出对  $^{125}\text{I}$ -UdR 很强的脱卤素作用,  $^{125}\text{I}$ -UdR 静脉用药后很快就被代谢失活, 使  $^{125}\text{I}$ -UdR 的生物半衰期只有固定的数分钟, 需要解决  $^{125}\text{I}$ -UdR 在癌细胞中辐射剂量达到治疗水平的可能性。其次, 当体内全身用药后, 体内新陈代谢快的组织中分裂活跃的正常细胞会吸收  $^{125}\text{I}$ -UdR, 而产生细胞不良反应; 再有, 由于肿瘤细胞群中不同细胞分裂周期的存在,  $^{125}\text{I}$ -UdR 仅在细胞生长的 S 期 (DNA 合成期) 合成入 DNA, 故需要解决  $^{125}\text{I}$ -UdR 对所有肿瘤细胞的同时杀伤作用。

由于  $^{125}\text{I}$ -UdR 在治疗肿瘤过程中不可避免地造成全身系统的吸收, 国外学者在研究  $^{125}\text{I}$ -UdR 杀灭肿瘤细胞的同时, 积极探求既增加  $^{125}\text{I}$ -UdR 在肿瘤组织中的吸收, 又尽可能少地被正常组织吸收的方案。Seo 等<sup>[11]</sup> 发现,  $^{125}\text{I}$ -UdR 治疗恶性肿瘤前口服 5-碘-2-嘧啶-2'-脱氧核糖 (5-iodo-2'-pyrimidinone-2'-deoxyribose), 肿瘤组织内 DNA 结合  $^{125}\text{I}$ -UdR 的量明显增加。Ou 等<sup>[12]</sup> 将  $^{125}\text{I}$ -UdR 和胰岛素共价结合用于治疗肝细胞癌, 结果显示, 该结合体与  $^{125}\text{I}$ -胰岛素比较在与胰岛素竞争胰岛素受体方面明显有效, 作者认为应用胰岛素作为受体介导的肿瘤靶向治疗载体是值得考虑的。Harrington 等<sup>[13]</sup> 发现,  $^{125}\text{I}$ -UdR 的亲脂衍生物 3', 5'-氧-二棕榈酰-5-碘-2'-脱氧核苷 (3', 5'-O-dipalmitoyl-5-iodo-2'-deoxyuridine) 通过聚乙二醇脂质体给药, 能够提高对肿瘤组织的选择性靶向治疗作用, 以及避免局部及全身组织的不良反应。

$^{125}\text{I}$ -UdR 只能插入 DNA 合成期的细胞中, 用药期间非 S 期肿瘤细胞仍不受影响而继续生存, 并且由于内源性脱氧胸苷库和体内的快速去糖基化和脱卤作用, 肿瘤 DNA 与  $^{125}\text{I}$ -UdR 的结合率通常仍较低, 这就阻碍了其在治疗上的广泛应用。国外学者研究发现, 可以通过长期给予碘合脱氧核糖核苷酸联合应用脱氧胸苷合成抑制剂, 阻断内源性的脱氧胸苷合成, 从而达到增加肿瘤对  $^{125}\text{I}$ -UdR 吸收的目的。脱氧胸苷合成抑制剂有氨甲蝶呤, 氟脱氧尿苷等。由于氨甲蝶呤还可以阻断  $^{125}\text{I}$ -UdR 在体内的降解, Kassiss 等<sup>[14]</sup> 联合应用氨甲蝶呤和  $^{125}\text{I}$ -UdR 进行研究发现, 二者联合应用的疗效有较大的提高。Buchegger 等<sup>[15]</sup> 通过动物实验显示, 短期内应用氟脱氧尿苷阻断脱氧胸苷的合成, 结果显著增加了  $^{125}\text{I}$ -UdR 在恶性胶质瘤移植瘤及新陈代谢快的组织中与 DNA 的结合。Okunieff 等<sup>[16]</sup> 报道, 在动物实验中, 吉西他滨作为核苷酸还原酶抑制剂联合应用  $^{125}\text{I}$ -UdR, 可以抑制肿瘤细胞 DNA 的修复, 但是如何应用于临床以减少其在正常组织中的毒性, 期待着进一步的研究。

此外, 关于  $^{125}\text{I}$ -UdR 在体内药代动力学及生物学分布的研究也很多。Van den Abbeele 等<sup>[10]</sup> 通过大鼠实验证实:  $^{125}\text{I}$ -UdR 主要分布在肿瘤组织内, 而心、肝、肺、肾、骨、甲状腺等组织内均较低。

由于<sup>125</sup>I-UdR分子质量小,所以在肿瘤组织内扩散性好,容易进入分裂细胞内。采用灌注方法进入体内的<sup>125</sup>I-UdR主要分布在灌注部位,从而使肿瘤组织获得较高辐射剂量。只有一小部分<sup>125</sup>I-UdR经淋巴循环或体循环入血,这部分<sup>125</sup>I-UdR被血液中的药物结合蛋白所结合,分子质量增大,理化性质也发生改变,失去了再次进入细胞内的能力。

同样,<sup>125</sup>I-UdR在体内的安全性问题不容忽视。Harrison等<sup>[6]</sup>用猪模型进行了一系列<sup>125</sup>I-UdR的安全性评价实验:三只猪经常规麻醉后导尿,将111MBq<sup>125</sup>I-UdR溶于30ml生理盐水中,每只猪用此药物灌注后在膀胱内保留20~40min,然后膀胱排空后用生理盐水冲洗数次,如此灌注每周2次,持续4周共8次,实验过程中检测肝肾功能、全血细胞计数、药代动力学、药物放射性的系统分布,杀死后判定正常组织的<sup>125</sup>I-UdR摄取量和相应的组织学变化,最终发现:循环系统的摄取量低于灌注剂量的1%,且无放射毒性,肝、肾功能及血常规检查均在正常范围内。

体外实验证实:肿瘤细胞对<sup>125</sup>I-UdR的摄取具有时间依赖性。但随时间推移,肿瘤细胞摄取的速度减缓,最后逐渐趋于饱和。其原因可能是<sup>125</sup>I-UdR的杀伤作用使得分裂细胞的绝对数减少,摄取<sup>125</sup>I-UdR的量就降低,并且S期肿瘤细胞数随培养时间延长而减少,对<sup>125</sup>I-UdR需要量也相应减少。

### 3 <sup>125</sup>I-UdR治疗膀胱恶性肿瘤的临床研究

从20世纪90年代起,国外已将<sup>125</sup>I-UdR试用于临床。由于<sup>125</sup>I-UdR具有如下特点:①细胞周期依赖性;②全身给药会造成体内骨髓和上皮组织中增殖分裂活跃细胞的损伤;③在人体内血浆半衰期<5min,而在大鼠体内<7min。为了提高肿瘤治疗效果,同时减少体循环给<sup>125</sup>I-UdR对机体造成的不良反应,人们选择了如下3种局部用药方法:①瘤内直接注射;②肿瘤供血动脉内灌注;③直接腔内灌注。局部给药能将放射性药物浓集在靶位置,而膀胱是腔内放疗的理想场所,膀胱癌天然适合经尿道局部注射和灌注用药。Mariani等<sup>[7]</sup>将<sup>125</sup>I-UdR灌注到4例恶性膀胱肿瘤患者的膀胱内,灌注剂量为2~13MBq,灌注后保留药物1~3h,24h后行膀胱部分切除术,运用血样分析、放射自显影技术对

肿瘤标本进行分析,结果发现:①<sup>125</sup>I-UdR可掺入肿瘤细胞中,而且肿瘤/非肿瘤比值高达20;②膀胱表层吸收较多剂量的<sup>125</sup>I-UdR,而深层组织则吸收较少;③分布于循环系统中的<sup>125</sup>I-UdR的量很低,对机体无辐射损伤作用。作者认为,由于<sup>125</sup>I-UdR多密聚于肿瘤组织的表浅处,故腔内灌注<sup>125</sup>I-UdR可进一步杀伤术后残余肿瘤细胞,适合对经尿道术后造成的弥散性癌细胞或种植性癌细胞的治疗。在治疗方式上,反复灌注治疗有可能破坏表层而使药物达到更深的细胞层。

约有75%的膀胱癌患者在经尿道肿瘤切除术后膀胱肿瘤会复发,但是复发的原因还不清楚,有可能是在经尿道切除肿瘤的时候种植分散了的肿瘤细胞而导致肿瘤的复发。动物实验和术后辅助膀胱内化疗的结果支持了这种可能性。膀胱癌T1期之后的患者经尿道肿瘤切除术后,30%~35%病例有肿瘤残留,Chiou等<sup>[8]</sup>报道,切除术后<sup>125</sup>I-UdR治疗的成像阳性提示对这部分患者行膀胱灌注<sup>125</sup>I-UdR应当是有效的。

然而,肿瘤吸收<sup>125</sup>I-UdR的方式可能会对<sup>125</sup>I-UdR的治疗效果有影响。Mariani等<sup>[7]</sup>在一项相关的显微放射自显影术研究中揭示,膀胱内灌注的<sup>125</sup>I-UdR在膀胱黏膜下弥散了几个细胞层。这种治疗方式对大的肿瘤可能效果不是太好,而对浅表性的肿瘤应该更有效,尤其是原位癌,因为原位癌限定深度在上皮层内。Van den Abbeele等<sup>[10]</sup>通过临床观察发现,<sup>125</sup>I-UdR可以通过炎性细胞从膀胱表层进入深层组织。

Chiou等<sup>[8]</sup>对确诊为浅表膀胱恶性肿瘤的患者进行膀胱内灌注<sup>125</sup>I-UdR,研究<sup>125</sup>I-UdR肿瘤吸收和全身系统的分布:11例患者在经尿道膀胱肿瘤电切术前灌注、5例患者在术后24h内灌注、8例在术后1~4周内灌注,通过对敏感部位的γ相机成像和SPECT分析发现:①所有膀胱癌患者的成像是明显的,平均肿瘤吸收剂量为灌注剂量的(0.185±0.120)%,与正常膀胱组织相比,膀胱肿瘤摄取剂量的比率是3.2到74000(平均是202),其他正常组织的吸收是微量的;②11例术前灌注患者的血样分析显示,循环系统药物吸收率平均为每毫升灌注剂量的(3.2×10<sup>-5</sup>)%,5例术后24h内灌注患者的吸收率稍高,为(7.3×10<sup>-4</sup>)%,8例术后

1~4 周内灌注患者的吸收率为  $[(3.4 \pm 1.8) \times 10^{-5}] \%$  ;  
 ③未发现其他正常组织内有放射性损伤, 包括甲状腺。Chiou 研究后认为, 膀胱内灌注  $^{125}\text{I}$ -UdR 可以达到对膀胱肿瘤选择性的定位, 同时正常膀胱组织和全身系统对  $^{125}\text{I}$ -UdR 的吸收是极微的。膀胱内  $^{125}\text{I}$ -UdR 的治疗对选择性表浅膀胱恶性肿瘤患者来说极有可能是安全有效的。

#### 4 展望

综上所述,  $^{125}\text{I}$ -UdR 可以在分子水平破坏 DNA, 造成肿瘤细胞不可逆杀伤。目前, 我国在  $^{125}\text{I}$ -UdR 治疗恶性肿瘤方面的研究尚处于刚刚起步阶段, 膀胱灌注  $^{125}\text{I}$ -UdR, 具有肿瘤细胞杀伤明显、局部正常组织放射损伤小、无全身放射性反应、操作简便等优点, 有望成为一种安全、高效、不良反应小的治疗膀胱癌的新疗法, 尤其在治疗膀胱实体肿瘤方面有一定的潜力, 值得我们今后进一步深入研究, 使  $^{125}\text{I}$ -UdR 真正成为“分子手术刀”而发挥更大的作用。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Karagiannis TC, Lobachevsky PN, Martin RF. Cytotoxicity of an  $^{125}\text{I}$ -labelled DNA ligand. *Acta Oncol*, 2000, 39(6): 681-685.
- [ 2 ] Elmroth K, Stenerlöw B. DNA-incorporated  $^{125}\text{I}$  induces more than one double-strand break per decay in mammalian cells. *Radiat Res*, 2005, 163(4): 369-373.
- [ 3 ] Casado FJ, Lostao MP, Aymerich I, et al. Nucleoside transporters in absorptive epithelia. *J Physiol Biochem*, 2002, 58(4): 207-216.
- [ 4 ] Buchegger F, Vieira JM, Blauenstein P, et al. Preclinical Auger an gamma radiation dosimetry for fluorodeoxyuridine-enhanced tumour proliferation scintigraphy with  $^{125}\text{I}$ iododeoxyuridine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(2): 239-246.
- [ 5 ] Taverna P, Hwang HS, Schupp JE, et al. Inhibition of base excision repair potentiates iododeoxyuridine-induced cytotoxicity and radiosensitization. *Cancer Res*, 2003, 63(4): 838-846.
- [ 6 ] Zackrisson B, Flygare P, Gustafsson H, et al. Cell kinetic changes in human squamous cell carcinomas during radiotherapy studies using the in vivo administration of two halogenated pyrimidines. *Eur J Cancer*, 2002, 38(8): 1100-1106.
- [ 7 ] Schneiderman MH, Schneiderman GS. Radioiododeoxyuridine in cancer therapy: an in vitro approach to developing in vivo strategies. *J Nucl Med*, 1996, 37(4 suppl): 6S-9S.
- [ 8 ] Baranowska-Kortylewicz J, Dalrymple GV, Harrison KA, et al. On the safety of 5-[ $^{125}\text{I}$ ]iodo-2'-deoxyuridine—Preclinical evaluation in swine. *Acta Oncol*. 1996, 35(7): 925-933.
- [ 9 ] Kassiss AI, Adelstein SJ. Preclinical animal studies with radioiododeoxyuridine. *J Nucl Med*, 1996, 37(4 suppl): 10S-12S.
- [ 10 ] Van den Abbeele AD, Tutrone RF, Berman RM, et al. Tumor-targeting potential of radioiodinated iododeoxyuridine in bladder cancer. *J Nucl Med*, 1996, 37(2): 315-320.
- [ 11 ] Seo Y, Yan T, Schupp JE, et al. Differential radiosensitization in DNA mismatch repair-proficient and-deficient human colon cancer xenografts with 5-iodo-2-pyrimidinone-2'-deoxyribose. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(22): 7520-7528.
- [ 12 ] Ou XH, Kuang AR, Peng X, et al. Study on the possibility of insulin as a carrier of IudR for hepatocellular carcinoma-targeted therapy. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(8): 1675-1678.
- [ 13 ] Harrington KJ, Syrigos KN, Uster PS, et al. Targeted radiosensitisation by pegylated liposome-encapsulated 3', 5'-O-dipalmitoyl5-iodo-2'-deoxyuridine in a head and neck cancer xenograft model. *Br J Cancer*, 2004, 91(2): 366-373.
- [ 14 ] Kassiss AI, Kirichian AM, Wang K, et al. Therapeutic potential of 5-[ $^{125}\text{I}$ ]iodo-2'-deoxyuridine and methotrexate in the treatment of advanced neoplastic meningitis. *Int J Radiat Biol*, 2004, 80(11-12): 941-946.
- [ 15 ] Okunieff P, Meyn RE, Teicher BA, et al. Report from the radiation oncology committee of the southwest oncology group (SWOG): research objectives workshop 2003. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26(5): 522-529.
- [ 16 ] Harrison KA, Dalrymple GV, Baranowskd-kortylewicz J, et al. Radiolabeled iododeoxyuridine: safety evaluation. *J Nucl Med*, 1996, 37(4 suppl): 13S-16S.
- [ 17 ] Mariani G, Collecchi P, Baldassarri S, et al. Tumor uptake and mitotic activity pattern of 5-[ $^{125}\text{I}$ ]iodo-2'-deoxyuridine after intravesical in patients with bladder cancer. *J Nucl Med*, 1996, 37(4 suppl): 16S-19S.
- [ 18 ] 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 Urol*, 1999, 162(1): 58-62.

(收稿日期: 2009-02-11)