

· 实验研究 ·

¹²⁵I 粒子植入对人纤维肉瘤裸鼠皮下移植瘤微血管生成的影响

王 娟 胡智慧* 李庆霞 李 炎 任 婕 王建华 张建波 张宏涛

(河北省人民医院肿瘤一科, 石家庄 050051)

【摘要】 目的 观察不同活度的¹²⁵I 粒子植入对人纤维肉瘤裸鼠移植瘤微血管生成的影响。**方法** 建立人纤维肉瘤细胞 HT-1080 裸鼠皮下移植瘤模型 24 只, 随机分 4 组, 实验组 A、B、C 组分别植入单颗活度为 14.8、22.2、29.6 MBq 的¹²⁵I 粒子, 对照组 D 组植入单颗空源。15 d 后比较各实验组及对照组之间移植瘤大小, 计算抑瘤率, 观察移植瘤微血管结构的变化及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 比较各组微血管密度(microvascular density, MVD)。**结果** 粒子植入后 15 d, A、B、C、D 组的肿瘤体积分别为: (879.32 ± 54.90) mm³、(186.91 ± 32.70) mm³、(122.01 ± 34.72) mm³ 和 (1302.71 ± 62.39) mm³, 各组差异均有统计学意义($F = 844.21, P = 0.000$)。¹²⁵I 粒子对 A、B、C 组肿瘤体积抑制率分别为 32.50%、85.65% 和 90.63%。与 D 组比较, 实验组可见移植瘤细胞坏死, 微血管不同程度减少, 内皮细胞杀伤明显。4 组 VEGF 表达阳性率分别为 54.2% (13/24)、29.2% (7/24)、20.8% (5/24)、66.7% (16/24), A、D 组间 VEGF 表达差异无统计学意义($\chi^2 = 0.784, P = 0.376$), B、C 组的 VEGF 表达均显著低于 D 组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.762, P = 0.009$; $\chi^2 = 10.243, P = 0.001$), A、C 组与 B 组 VEGF 表达比较, 差异均无统计学意义($\chi^2 = 3.086, P = 0.079$; $\chi^2 = 0.444, P = 0.505$), A、C 组比较, VEGF 表达差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.689, P = 0.017$)。4 组 MVD 表达分别为 (27.49 ± 3.10) 个、(10.27 ± 3.57) 个、(9.14 ± 2.49) 个、(30.15 ± 4.26) 个, 差异具有统计学意义($F = 253.22, P = 0.000$), A、D 组间 MVD 表达差异无统计学意义($q = 3.814, P > 0.05$), 但 B、C 组的 MVD 表达均显著低于 D 组, 差异有统计学意义($q = 28.502, P < 0.05$; $q = 30.123, P < 0.05$)。B、C 组与 A 组表达 MVD 比较, 差异有统计学意义($q = 24.689, P < 0.05$; $q = 26.309, P < 0.05$), B、C 组间比较差异无统计学意义($q = 1.628, P > 0.05$)。**结论** ¹²⁵I 粒子组织间植入对人纤维肉瘤微血管生成有显著抑制作用, 粒子初始活度影响治疗效果。

【关键词】 ¹²⁵I 粒子; 近距离治疗; 纤维肉瘤; 裸鼠

中图分类号: R-332

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2010)08-0747-05

Effect of ¹²⁵I Seeds Brachytherapy on the Angiogenesis in Human Fibrosarcoma Xenografts in Nude Mice Wang Juan, Hu Zhihui, Li Qingxia, et al. First Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ¹²⁵I radioactive seed implantation on the angiogenesis in nude mice with trans-planted human fibrosarcoma. **Methods** Animal models simulating human fibrosarcoma was established by subcutaneous implantation of HT-1080 cell lines into 24 nude mice. The mice were randomly divided into 4 groups: group A, B, C, and group D (control), which were respectively treated with different activities of ¹²⁵I seed: 14.8, 22.2, 29.6 and 0 MBq. The tumor growth inhibitory rate, change of microvascular structure, vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvascular density (MVD) were detected respectively on the 15th day after the ¹²⁵I seed implantation. **Results** On the 15th day after the ¹²⁵I seed implantation, the average tumor volume of group A, B, C and D were (879.32 ± 54.90), (186.91 ± 32.70), (122.01 ± 34.72) and (1302.71 ± 62.39) mm³. There were significant differences between the groups ($F = 844.21, P = 0.000$). The tumor growth inhibitory rate in groups A, B, and C were 32.50%, 85.65% and 90.63%, respectively. Compared with the control group, experimental groups showed tumor cell necrosis, various degrees of reduction in microvascular endothelial cells. The positive rate of VEGF expression in the four groups were 54.2% (13/24), 29.2% (7/24), 20.8% (5/24), and 66.7% (16/24), respectively; no significant difference was noticed between groups A and D ($\chi^2 = 0.784, P = 0.376$); whereas, the expression levels in groups B and C were significantly

* 通讯作者, E-mail: zhihui531@sina.com

lower than that in group D (B vs D, $\chi^2 = 6.762$, $P = 0.009$; and C vs D, $\chi^2 = 10.243$, $P = 0.001$). In addition, no significant difference in VEGF expression was detected between group B and groups A or C ($\chi^2 = 3.086$, $P = 0.079$ and $\chi^2 = 0.444$, $P = 0.505$), while between groups A and C, significant difference was observed ($\chi^2 = 5.689$, $P = 0.017$). In the four groups, the MVD was (27.49 ± 3.10), (10.27 ± 3.57), (9.14 ± 2.49), and (30.15 ± 4.26), respectively; no significant difference was found between groups A and D ($q = 3.814$, $P > 0.05$); whereas significant difference was found between groups B and D ($q = 28.502$, $P < 0.05$), C and D ($q = 30.123$, $P < 0.05$), B and A ($q = 24.689$, $P < 0.05$), and C and A ($q = 26.309$, $P < 0.05$). **Conclusions** Interstitial implantation with ^{125}I seed has significant effect on angiogenesis of the human fibrosarcoma xenografts in nude mice, and the initial activities of the ^{125}I seed can affect the effectiveness of the treatment.

[Key Words] ^{125}I seed; Brachytherapy; Human fibrosarcoma; Nude mice

纤维肉瘤是起源于胚胎中胚层机体间充质组织的恶性肿瘤,常发生于躯干及肢体,也可见于腹膜后区,与其他组织类型软组织肉瘤相比,更倾向于局部复发。早期纤维肉瘤无特异症状,发现时常已侵犯周围重要组织器官,为治疗带来困难。

放射治疗是治疗纤维肉瘤的重要手段之一,不仅对肿瘤细胞直接杀伤,在肿瘤微血管破坏方面也起到重要作用。但外放疗因照射剂量、分割方式所限,影响治疗效果,且增加并发症^[1,2]。放射性 ^{125}I 粒子植入治疗是近距离放射治疗的一种,具有低剂量率、持续照射、可反复植入特点;与外放疗相比:高度适形、提高肿瘤靶区剂量、降低周围正常组织受量,减少并发症。已在软组织肉瘤治疗中初步应用^[3,4]。

血管生成在肿瘤的生长、侵袭、转移过程中起重要作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在多种实体瘤中高表达,是促进血管生成的重要因子;微血管密度(microvascular density, MVD)是评估肿瘤血管生成的可靠指标。本研究通过将不同活度的 ^{125}I 粒子植入人纤维肉瘤裸鼠移植瘤,观察治疗后瘤体中 VEGF 和 MVD 的变化,评价 ^{125}I 粒子对纤维肉瘤微血管生成的影响,从而探讨 ^{125}I 粒子植入抑制人纤维肉瘤皮下移植瘤生长的可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要仪器 ①Prowess 3D Version 3.02 近距离治疗计划系统(treatment planning system, TPS),美国 SSGI 公司;②植入针 18 G、1820-C 型植入枪 Mick200-TPV 20 cm Needles cat 等辅助设备,美国 Mick Radio-Nuclear 公司;③B 超 Hawk 2102EXL 型,丹麦 BK-Medical 公司。

1.1.2 放射性 ^{125}I 粒子及空源粒子 6711-99 型,长度 4.5 mm,直径 0.8 mm,放射性活度 29.6、22.2、

14.8 MBq 及空源粒子 4 种,半衰期 59.6 d,上海欣科医药有限公司提供。

1.1.3 实验动物 BALB/c 裸小鼠 30 只,无特殊病原体(specific-pathogen free, SPF)级,雌雄各 15 只,体重 18~20 g,4~6 周龄,购自中国医学科学院实验动物研究所[合格证书:SCXK(京)2006-2007 号]。

1.1.4 细胞株 HT-1080 人纤维肉瘤细胞株,人源,实体形式生长,由中科院上海细胞库提供。

1.2 方法

1.2.1 裸鼠移植瘤模型的制备和实验分组 将 HT-1080 人纤维肉瘤细胞培养于 10% 胎牛血清(56℃,灭活 30 min)、100 U/ml 青霉素、100 mg/ml 链霉素的高糖 DMEM 培养液中,于 37℃、5% CO_2 、饱和湿度条件下培养,每 3~4 d 换液传代。选用对数生长期细胞,用 DMEM 液配制成浓度为 5×10^7 个/ml 细胞悬液,用注射器直接取 0.1 ml 细胞悬液缓慢注射到瘤源裸鼠左腋皮下。SPF 环境下饲养,待瘤源裸鼠瘤径长至(6 ± 1)mm,取出肿瘤,选取生长良好的瘤组织,剪成大小均匀的 1 mm³ 小块,接种到裸鼠臀部皮下。2 周后测量形成的瘤体大小,选择肿瘤直径(10 ± 1)mm、形态较规则的存活荷瘤裸鼠 24 只,用随机数字表法将其分为 A 组(14.8 MBq)、B 组(22.2 MBq)、C 组(29.6 MBq)和对照组 D 组,每组 6 只。

1.2.2 治疗计划的设定 设定靶区直径为(10 ± 1)mm,选用活度分别为 14.8、22.2、29.6 MBq ^{125}I 粒子,根据 TPS 计划系统计算 A、B、C 组 90% 的靶区吸收剂量(D90),分别为 50、80、100 Gy。

1.2.3 粒子植入 乙醚麻醉荷瘤鼠后,用 75% 酒精消毒裸鼠皮下肿瘤部位皮肤,在 B 超引导下,用 18 G 穿刺针在距肿瘤边缘 5 mm 处穿破皮肤,皮下潜行进入肿瘤内,分别于 A、B、C 组裸鼠瘤体中心植入 14.8、22.2、29.6 MBq ^{125}I 粒子各 1 颗,对照组 D 组植入空源粒子 1 颗,退出穿刺针后用无菌棉签轻

压穿刺部位 1 min 后,将裸鼠放回鼠笼,单笼饲养。

1.2.4 瘤抑制效应的观察 植入后 15 d 用游标卡尺测量肿瘤的最长径(a)和最短径(b),按照 $V = 0.4 \times ab^2$ 计算肿瘤体积(mm^3),抑制率(IR)=(对照组瘤体平均体积-实验组瘤体平均体积)/对照组平均肿瘤体积。比较肿瘤抑制率。

1.2.5 肿瘤细胞及微血管结构观察 植入后 15 d,对照组、各实验组分别取裸鼠 6 只,经 2.5% 戊巴比妥钠腹腔麻醉,选择肿瘤旁切口,观察移植瘤、周围浸润及局部皮肤情况。在瘤体最大剖面上取材,如大体观察标本已消失,则取瘤周 10 mm 内皮肤、肌肉。取材经固定、脱水、透明、包埋,连续切片,苏木精-伊红染色。因¹²⁵I 粒子作为固定微型放射源,就单个粒子而言,剂量分布是不均匀的(各向异性)。为提高准确性,沿粒子长轴切面各选取 4 组切片,光镜观察各组的肿瘤血管内皮细胞及微血管病理组织学。

1.2.6 VEGF、MVD 检测 采用 SP 法,按操作说明对病理切片进行 VEGF、MVD 免疫组化检测。

VEGF 结果判定标准: VEGF 染色见于肿瘤细胞质及细胞膜。参照 Takahash 等^[5] 标准,染色强度记分为:0 分=完全阴性;1 分=弱阳性,仅少量细胞着色,染色呈淡黄色;2 分=阳性,染色呈黄色;3 分=强阳性,多量细胞着色,染色呈褐色或棕褐色。阳性细胞记分:0 分=阳性细胞<10%,1 分=阳性细胞 10%~25%,2 分=阳性细胞 25%~50%,3 分=阳性细胞 50%~80%,4 分=阳性细胞>80%。两者积分和为 0~2 分记为阴性,≥3 分为阳性。

MVD 判定标准:参照 Tanaka 等^[6] 标准,在低倍光镜(40×,100×)下全面观察切片以确定肿瘤内皮血管密度最高处及热点处。在高倍光镜(×400)下计数上述 4 个不同区域的微血管数,取其平均值作为 MVD。每个染成棕黄色的、可与周围血管、肿瘤细胞和其他结缔组织区分的内皮细胞或内皮细胞簇,均作为一个单一的、可计数的微血管。管腔面积大于 8 个红细胞直径,或带有较厚肌层的微血管均不计数;纤维硬化、炎症及坏死区的微血管不计数,且视野分辨不清或染色模糊的细胞不计入计数结果。

1.3 统计学处理

采用 SAS8.1 统计软件进行分析,裸鼠移植瘤体积及抑瘤率以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用单因素方差分析;均以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 裸鼠生存情况

全部裸鼠顺利成瘤。所有裸鼠自种植瘤至取瘤,均存活。

2.2 皮下移植瘤体积及抑瘤率

4 组肿瘤体积及抑瘤率比较见表 1。

表 1 4 组肿瘤体积及抑瘤率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	植入前体积	植入后 15 d 肿	抑瘤率
	(mm^3)	瘤体积(mm^3)	(%)
A 组($n=6$)①	516.51±7.87	879.32±54.90	32.50%
B 组($n=6$)②	511.50±7.82	186.91±32.70	85.65%
C 组($n=6$)③	515.97±8.71	122.01±34.72	90.63%
D 组($n=6$)④	515.97±7.69	1302.71±62.39	—
F, P 值	0.51, 0.681	844.21, 0.000	
q, P 值		$q_{4-1}=21.647, P<0.05$	
		$q_{4-2}=57.048, P<0.05$	
		$q_{4-3}=60.366, P<0.05$	
		$q_{1-2}=35.401, P<0.05$	
		$q_{1-3}=38.719, P<0.05$	
		$q_{2-3}=3.318, P<0.05$	

2.3 光学显微镜检测

肿瘤细胞染成蓝色,间质及血管呈红色。对照组 D 组肿瘤细胞及间质丰富,可见丰富血管;实验组 A、B、C 组粒子周边 2 mm 内可见大片凝固性坏死区,稍远处为变性坏死的肿瘤细胞,邻近血管数量减少,新生血管少见(图 1)。

2.4 免疫组化结果(图 2~5)

2.5 VEGF、MVD 检测结果(表 2,3)

表 2 粒子植入后 15 d 各组 VEGF 比较

组别	VEGF 表达		
	阳性	阴性	阳性率
A 组($n=24$)①	13	11	54.2% (13/24)
B 组($n=24$)②	7	17	29.2% (7/24)
C 组($n=24$)③	5	19	20.8% (5/24)
D 组($n=24$)④	16	8	66.7% (16/24)
χ^2, P 值	13.410, 0.004		
	$\chi^2_{4-1}=0.784, P=0.376$		
	$\chi^2_{4-2}=6.762, P=0.009$		
	$\chi^2_{4-3}=10.243, P=0.001$		
	$\chi^2_{1-2}=3.086, P=0.079$		
	$\chi^2_{1-3}=5.689, P=0.017$		
	$\chi^2_{2-3}=0.444, P=0.505$		

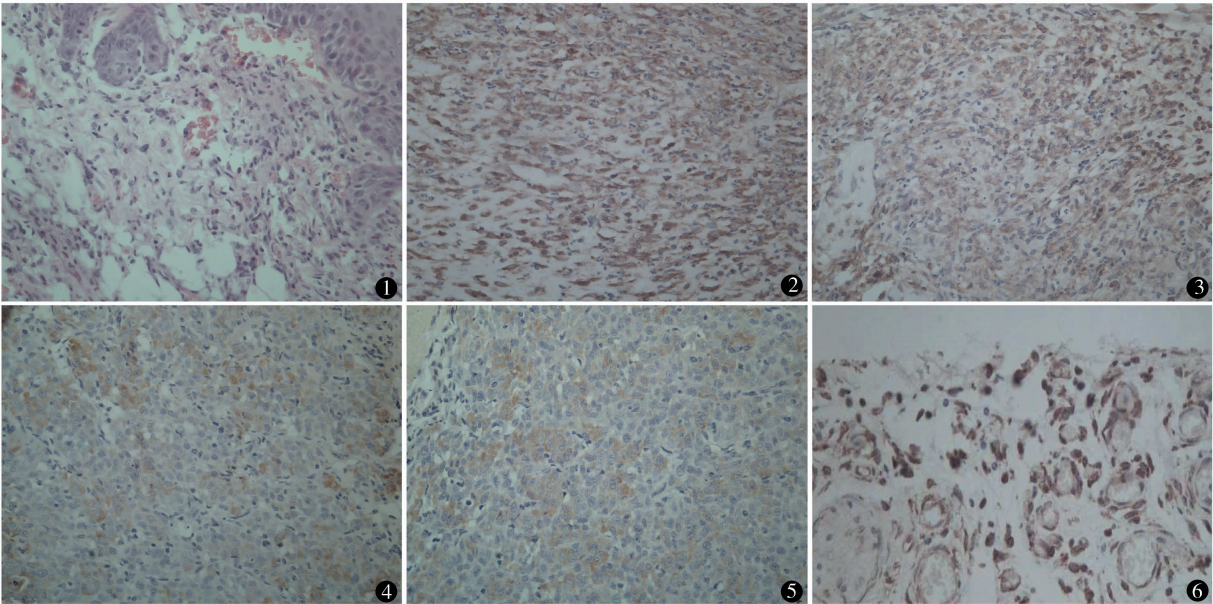


图 1 肿瘤细胞染成蓝色,间质及血管呈红色 HE 染色 ×100 图 2~5 VEGF 在肿瘤中主要表达于细胞浆或细胞膜。阳性者可见胞浆内棕黄色颗粒,随植入粒子活度增高,细胞中 VEGF 表达减低。图 2:D 组,图 3:A 组,图 4:B 组,图 5:C 组 ×100 图 6 CD34 标记的 MVD,CD34 将肿瘤组织和肿瘤间质微血管染成深棕色,与其他组织分界清楚 ×100

表 3 粒子植入后 15 d 各组血管内皮细胞 MVD 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MVD(个)
A 组($n=24$)①	27.49 ± 3.10
B 组($n=24$)②	10.27 ± 3.57
C 组($n=24$)③	9.14 ± 2.49
D 组($n=24$)④	30.15 ± 4.26
F, P 值	$253.22, 0.000$
q, P 值	$q_{4-1} = 3.814, P > 0.05$
	$q_{4-2} = 28.502, P < 0.05$
	$q_{4-3} = 30.123, P < 0.05$
	$q_{1-2} = 24.689, P < 0.05$
	$q_{1-3} = 26.309, P < 0.05$
	$q_{2-3} = 1.628, P > 0.05$

3 讨论

肿瘤血管生成是影响肿瘤生长、迁移的重要因素,对于血管丰富、生长迅速、复发率高的软组织肉瘤而言,抗肿瘤血管治疗显得更为重要^[7]。Mao 等^[8]定量研究低剂量率射线杀伤血管内皮细胞机理主要是阻止血管内皮细胞群分裂周期,使其停留在 G1 期的细胞比例增加,随治疗时间延长,呈剂量依赖的 DNA 损伤逐渐出现。VEGF 是目前已知最强的促血管生长因子,在大多数恶性肿瘤中均高表达,能促进肿瘤内皮细胞分裂、增殖,诱导血管新生,并直接作用于肿瘤细胞,刺激其生长^[9]。Kumar 等^[10]认

为 VEGF 通过磷酸肌醇 - 3 激酶 (PI3K) - Akt - Bcl - 2 途径保护射线对血管内皮细胞损伤。有研究证实^[11],肿瘤组织中的 MVD 与 VEGF 的表达具有显著正相关性,即在肿瘤组织中,微血管密度越高的区域,VEGF 表达就越丰富。对各种不同的肿瘤研究中显示,MVD 因可量化微血管生成成为评估血管生成的“金标准”^[12],因此,本研究以 VEGF 表达、MVD 作为观察指标。

本研究结果表明,对照组 D 组肿瘤血管、微血管数量丰富,VEGF 有较高表达,与文献报道相似。¹²⁵I 粒子产生的持续低剂量率射线显著杀灭纤维肉瘤裸鼠移植瘤细胞,破坏血管内皮细胞,抑制 VEGF 表达,减少微血管生成,可能与以下机制有关:①¹²⁵I 粒子植入后产生的局部高剂量持续作用于肿瘤微血管及内皮细胞,降低内皮细胞亚致死性损伤修复,提高了杀伤效果。②VEGF 具有保护肿瘤血管免受放疗介导的细胞毒作用,降低肿瘤血管对放射线敏感性^[10]。¹²⁵I 粒子植入通过抑制 VEGF 表达,减少其产生的放射抵抗作用,正向促进了射线对肿瘤血管内皮细胞的杀伤作用。③通过杀伤血管内皮细胞减少微血管生成,切断肿瘤供养来源及转移通道,从而达到消灭肿瘤细胞的目的。

¹²⁵I 粒子在临床近距离治疗人纤维肉瘤中粒子活度及靶区剂量尚无规范可寻,常用的活度为 14.8 ~ 29.6 MBq^[13,14]。临床通过外放疗已证实上

皮来源的恶性肿瘤致死剂量大多高于 50 Gy, 软组织肉瘤细胞的致死剂量 80 Gy 以上, 本研究采用不同活度单颗¹²⁵I 粒子种植于直径(10 ± 1) mm 的人纤维肉瘤裸鼠皮下移植瘤。根据 TPS 计划系统, 活度为 14.8、22.2、29.6 MBq 的粒子 90% 靶区平均吸收剂量(D90)分别为 50、80、100 Gy。¹²⁵I 粒子植入早期, 肿瘤组织水肿抵消射线对肿瘤细胞增殖的抑制。另外, 肿瘤接受低剂量率射线照射并不能立刻出现生物效应, 随时间延长, 粒子植入导致的水肿消退而肿瘤吸收剂量增加, 肿瘤会逐渐缩小。预实验提示经 15 ~ 22 d ¹²⁵I 粒子近距离放疗, C 组裸鼠有约 90.0% 瘤体消失, 抑瘤率未随时间延长出现统计学差异, 对照组小鼠因瘤体迅速增大、出现恶液质而死亡。因此, 本实验选择 15 d 为观察窗, 可见随粒子初始活度递增, 各实验组肿瘤接受放疗剂量增大, 抑瘤效果增加, 中、高活度组肉瘤体积缩小迅速, 瘤体表面血管减少、闭塞, VEGF 表达降低, 微血管生成明显减少, 疗效较低活度组均有显著差异。但 B 组(22.2 MBq)和 C 组(29.6 MBq)的 VEGF 的表达、微血管生成无显著差异($\chi^2 = 0.444$, $P = 0.505$; $q = 1.628$, $P > 0.05$)。各实验组未出现严重并发症, 对裸鼠的活动、进食、寿命无明显影响。

小结:¹²⁵I 粒子产生的持续低剂量率射线可以杀灭纤维肉瘤裸鼠移植瘤细胞, 早期即可破坏血管内皮细胞, 抑制 VEGF 表达, 减少微血管生成, 疗效显著。

参考文献

- 1 Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, et al. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *J Surg Oncol*, 2005, 92(1):39-45.
- 2 Martínez-Monge R, San Julián M, Amillo S, et al. Perioperative high-dose-rate brachytherapy in soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk in adults: initial results of a pilot study. *Brachytherapy*, 2005, 4(4):264-270.
- 3 Kubo T, Sugita T, Shimose S, et al. Nerve tolerance to high-dose-rate brachytherapy in patients with soft tissue sarcoma: a retrospective study. *BMC Cancer*, 2005, 5: 79-81.
- 4 Llúcer C, Delannes M, Minsat M, et al. Low-dose intraoperative brachytherapy in soft tissue sarcomas involving neurovascular structure. *Radiother Oncol*, 2006, 78(1):10-16.
- 5 Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res*, 1995, 55:3964-3968.
- 6 Tanaka F, Otake Y, Yanagihara K, et al. Correlation between apoptotic index and angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between CD105 and CD34 as a marker of angiogenesis. *Lung Cancer*, 2003, 39: 289-296.
- 7 Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(1):10-30.
- 8 Mao XW. A quantitative study of the effects of ionizing radiation on endothelial cells and capillary-like network formation. *Technol Cancer Res Treat*, 2005, 5(2):127-134.
- 9 孙立新, 武燕, 连润生, 等. 血管内皮生长因子、p53 在卵巢上皮癌中表达的临床意义. *肿瘤研究与临床*, 2004, 16(5):306.
- 10 Kumar P, Miller AI, Polverini PJ. P38 MARK mediates gamma-irradiation-induced endothelial cell apoptosis, and vascular endothelial growth factor protects endothelial cells through the phosphoinositide 3-kinase-Akt-Bcl-2 pathway. *Biol Chem*, 2004, 279(41):43352-43360.
- 11 Fansatti E, Jekumen AP, Kairemo KJ, et al. Endoglin is a suitable target for efficient imaging of solid tumors: in vivo evidence in a canine mammary carcinoma model. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5):2037-2043.
- 12 Papadopoulos I, Giatromanolaki A, Koukourakis MI, et al. Tumour angiogenic activity and vascular survival ability in bladder carcinoma. *J Clin Pathol*, 2004, 57(3):250-255.
- 13 王娟, 隋爱霞, 贾漪涛, 等. 单纯放射性¹²⁵I 粒子治疗不能切除的 IV 期胃癌 9 例报告. *中国实用外科杂志*, 2006, 26:530-532.
- 14 王俊杰, 冉维强, 袁慧书, 等. 放射性¹²⁵I 粒子治疗头颈部肿瘤. *中华放射医学与防护杂志*, 2006, 26:23-26.

(收稿日期:2009-11-27)

(修回日期:2010-06-09)

(责任编辑:李贺琼)