

¹²⁵I放射性粒子治疗恶性肿瘤研究进展

王鑫,陈千慧,徐海兰,张晓彤,刘镭,张力*

(承德医学院附属医院肿瘤科,河北承德 067000)

关键词:恶性肿瘤;近距离放疗;¹²⁵I;粒子植入

中图分类号:R730.5

文献标志码:A

文章编号:1004-6879(2025)01-0057-04

恶性肿瘤的发生发展是一个非常复杂的过程,涉及多个步骤,受多种因素影响,尤其与环境及遗传因素关系密切,是影响人类生命健康最重要的病因之一,可导致巨大的疾病负担。全球恶性肿瘤处于稳定增长状态,目前仍然缺乏有效的治疗手段。放射性粒子植入是一种近距离治疗方法,通过在成像指导下或手术中将含有放射性核素的粒子传递到肿瘤的组织间、瘤床或淋巴的引流区域,从而达到治疗的目的,目前已逐渐应用于肝癌、肺癌、前列腺癌、头颈部恶性肿瘤及颅内恶性肿瘤的治疗。随着粒子链技术、粒子支架、3D模板打印技术及治疗计划系统的应用,放射性粒子植入治疗在近年来发展迅速^[1],常用的放射性核素主要有²²⁶Ra、¹⁹¹Ir、⁶⁰Co、¹²⁵I、¹⁰³Pd和¹⁹⁸Au,其中以¹²⁵I最常用。

1 ¹²⁵I放射性粒子治疗的特点

¹²⁵I是一种常用的人工放射性碘同位素,半衰期为59.4天^[2]。它可发射能量27.4~31.5 KeV的x射线和γ射线,辐射距离为1.7~2.0 cm。¹²⁵I粒子产生的辐射是连续的,剂量率低,通过释放大量的x射线和γ射线对肿瘤细胞造成DNA损伤,导致G2/M期阻滞、有丝分裂抑制和诱导细胞凋亡,显著降低肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[3]。与传统的放射治疗相比,定位误差和器官运动对¹²⁵I粒子植入治疗的影响很小,因此,粒子植入治疗更为精准,降低了对正常组织的损伤,患者因治疗产生的并发症也相应减少。目前,¹²⁵I的生产主要采用连续回路法^[4],即在核反应堆内部进行辐照,然后在反应堆外部进行衰变。¹²⁵I主要由反应堆热中子辐照¹²⁴Xe产生的¹²⁵Xe衰变得来。放射性¹²⁵I粒子

植入治疗的方式,是目前很多不可手术的恶性肿瘤或术后残余瘤床及转移癌的不可或缺的疗法。

2 ¹²⁵I放射性粒子植入的方式

¹²⁵I放射性粒子植入肿瘤组织可以通过多种引导方法实现^[5],其中包括超声、CT、MRI引导下的手术切口植入以及经内镜引导的植入,后者多用于消化道内生长肿瘤的患者。随着3D打印技术的出现和临床应用,三维模板辅助下的¹²⁵I粒子植入使恶性肿瘤的治疗更加精确,并显著降低了并发症的发生率,3D模板辅助下的¹²⁵I粒子植入已成为晚期恶性肿瘤治疗的有效手段^[6]。随着现代机器人技术的不断发展,Li等^[7]通过机器人精准穿刺技术,实现了对前列腺癌的粒子植入,有效避免由于人工操作的不确定性因素而带来的各种手术风险,保证了前列腺粒子植入手术的疗效性和安全性。

3 ¹²⁵I放射性粒子治疗恶性肿瘤

3.1 肺癌

肺癌是一种最为常见的恶性肿瘤,其死亡率高,生存期短,尤其对于晚期肺癌患者缺乏有效的控制手段。在Wang等^[8]的研究中共纳入105例肺癌患者,其中晚期肺癌患者78例,肺转移癌患者27例,在放射性粒子治疗后,患者术后中位生存时间为395天,术后1年生存率约为78.1%,术后2年生存率约为56.1%。通过对其研究结果进行进一步分析可以得知,粒子植入治疗晚期肺癌的效果与肺转移癌的效果相当,在与传统治疗方式相对比,CT引导下进行的¹²⁵I放射性粒子术可以作为晚期肺癌患者和肺转移癌患者的一种有效的治疗手段,这种治疗方式

资助项目:国家自然科学基金项目(81703001);河北省自然科学基金项目(H2021406021,H2024406046);河北省医学科学研究课题(20210247,20221335);2024年承德市应用技术与开发暨可持续发展议程创新示范区专项科技计划项目(202404B009)

* 通讯作者

的临床安全性相对可靠,并发症可控,并且在生存期上也同样具有优势。在杜等^[9]的实验中共纳入58例非小细胞肺癌患者,均接受¹²⁵I粒子植入术,按所受剂量不同分为A、B、C三组,A组纳入患者19例,剂量为80~99 Gy;B组纳入患者20例,剂量为100~119 Gy;C组同样纳入19名患者,受量为120 Gy~140 Gy。结果显示,A、B、C三组肿瘤病灶3个月局部控制率分别为84.2%、85.0%、100.0%,有效率分别为26.3%、40.0%、57.9%。A组患者在粒子植入术后有26.3%的患者咳嗽症状得到缓解,B组患者的咳嗽缓解率为40.0%,C组则远高于其他两组,为52.5%;胸闷症状改善率分别为21.1%、35.0%、47.4%。这进一步证明了¹²⁵I粒子植入治疗非小细胞癌是高效且安全的,而且处方剂量为120~140 Gy能达到更好的近期疗效。Lin等人分析了¹²⁵I粒子植入治疗和外照射放疗技术治疗肺癌的疗效和不良反应,患者被随机分配到接受¹²⁵I粒子植入治疗的研究组(20例患者)和接受外照射放疗的对照组(20例患者),通过CT扫描肿瘤判断大小以及测量血清癌胚抗原、细胞角蛋白片段和神经特异性烯醇化酶水平,对患者进行6个月的随访。两组的癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶和细胞角蛋白19的可溶性片段均较治疗前基线显著下降;与外照射放疗组相比,前者肿瘤控制率高于后者。通过上述的实验可以得出,在肺癌中植入¹²⁵I粒子的近距离放射治疗具有更好的治疗效果。

3.2 肝癌

目前,肝恶性肿瘤的治疗以手术切除治疗为主,全身化疗及局部化疗也是应对肝恶性肿瘤的治疗方式,但截至目前,肝恶性肿瘤的预后相对较差,5年生存期较短,复发率高。何等^[10]探讨通过导管动脉栓塞化疗联合放射性粒子植入治疗对原发性肝癌患者疗效,对照组采用经导管动脉栓塞化疗,观察组采用经导管动脉栓塞化疗联合放射性¹²⁵I粒子治疗。结果显示,观察组的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)均相对于对照组升高,实验结果说明,经导管动脉栓塞化疗联合¹²⁵I放射性粒子植入治疗提升了患者的疗效。鲁等^[11]进一步研究了放射性¹²⁵I粒子植入治疗肝脏特殊部位肿瘤的临床效果,肝脏特殊部位肿瘤手术完全切除难度高、手术创伤大,且并发症发生率高,射频消融治疗时易发生胸腔并发症,且目前单纯应用动脉栓塞化疗治疗效果欠佳。其结果表明,CT引导下

放射性¹²⁵I粒子植入治疗肝脏特殊部位肿瘤取得了较好的近期疗效,具有较高的肿瘤局部控制率。在目前的研究中,通过CT引导下植入放射性¹²⁵I粒子方式的安全性较高,并发症相对较少且轻微,值得临床上进一步推广应用。

3.3 前列腺癌

前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的肿瘤之一。前列腺特异抗原(Prostate specific antigen, PSA)是一种含有237个氨基酸的蛋白酶,由前列腺上皮细胞及尿道周围组织分泌,是早期诊断前列腺癌、预测前列腺癌预后的重要指标。Dickinson等^[12]指出,单独使用近距离放疗对于低危前列腺癌已能达到前列腺癌根治术的效果,对其预后进行分析,治疗后5年PSA无进展率可达96%,10年PSA无进展率可达86%,由此可知¹²⁵I粒子植入是早期前列腺癌的主要治疗手段之一。Xie等^[13]选取13例接受¹²⁵I粒子植入治疗的前列腺癌患者,结果显示¹²⁵I近距离放射治疗对于前列腺癌治疗前的效果良好,PSA上升至术前水平的时间与术前PSA呈负的直线相关关系。Yaxley等^[14]应用粒子植入联合内分泌治疗高危前列腺癌,其5年无生化进展生存率可达74.2%,从远期上看具有较好的疾病控制率。Abugharib等^[15]通过比较单独外放疗和放射性¹²⁵I粒子植入联合外放疗对于中危前列腺癌患者疾病的控制情况,发现联合治疗组的10年无复发生存期明显优于单纯外放疗组。李等^[16]通过循证医学meta分析得出,在中高危局限性前列腺癌患者治疗中,¹²⁵I粒子植入联合外放疗相比于单独¹²⁵I粒子植入和单独外放疗,联合治疗组5年生化无进展生存期及生存时间均优于单独治疗组($P < 0.05$),疗效令人满意。由此可见,¹²⁵I粒子植入治疗在前列腺癌治疗中的重要地位。

3.4 胰腺癌

在刘等^[17]研究中纳入60例胰腺癌患者,全部在CT引导下植入¹²⁵I放射性粒子进行治疗,结果显示,近期总有效率为61.66%,疼痛缓解的有效率达80.00%,且术后未出现严重的并发症,多数癌症患者癌痛缓解明显,生活质量方面得到明显优化。¹²⁵I粒子植入能够有效抑制肿瘤生长,并且缓解疼痛,这一实验研究充分显示了该方法应用于胰腺癌治疗的有效性。在贺等^[18]的研究中,纳入A组患者为¹²⁵I放射性粒子植入联合GS化疗方案,纳入B组患者采用

单纯GS化疗方案,比较2组患者近期疗效、不良反应发生及远期生存情况。结果显示,A组患者近期客观有效率52.78%、疾病控制率77.78%,均显著高于B组ORR29.79%、DCR55.32%。A组患者中位无进展生存期为10.3个月,B组患者中位无进展生存期为6.1个月;A组患者中位生存时间为13.2个月,B组患者中位生存时间为9.8个月,A组患者无进展生存情况以及总体生存情况均显著优于B组($P<0.05$)。因此,我们得知, ^{125}I 放射性粒子植入联合GS化疗方案在治疗中晚期胰腺癌时可获得显著的近远期疗效,有助于改善患者生存质量,并延长生存时间,且治疗安全,值得临床推广。

3.5 颌面部肿瘤

王等^[19]的实验纳入了127例口腔颌面部恶性肿瘤患者,手术切除后接受间质性 ^{125}I 治疗。植入前,所有患者接受MRI扫描以评估病变范围、程度和性质。 ^{125}I 植入靶区基于术前影像学, ^{125}I 粒子在MRI实时引导下通过穿刺针输送到靶区,植入后立即进行计算机断层扫描(CT)或MRI,每3个月进行一次。在 ^{125}I 植入成功后,所有患者定期检查肿瘤复发、淋巴转移和远处转移情况。CT或MRI验证显示,13/127患者出现肿瘤复发或淋巴转移,或远处转移,并且未观察到影响患者生活质量的严重并发症,未观察到重要器官如颈大血管、脊髓等损伤。结果表明,磁共振引导下的 ^{125}I 植入是一种有效的针对口腔颌面部肿瘤的部位特异性治疗方法,可以潜在地减少术后并发症和肿瘤复发率,提高患者的生存率,提高生活质量。

4 ^{125}I 放射性粒子治疗的安全防护

^{125}I 放射性粒子具有相对较长的半衰期^[20],因而能够持续释放射线,其辐射剂量表现为前低后高的趋势,在放射性粒子治疗的前后会对周围人造成一定的伤害,因此,如何做好术前及术后的放射防护事项至关重要。对工作人员来说,手术前后及后期随诊过程采用标准防护措施即可减少辐射剂量,所以医护人员在规范化、合理化的操作的前提下,其所接受的辐射剂量是相对安全的。杨等^[21]通过研究发现,随着时间和距离的增加,患者周围辐射剂量率下降。因此,对于患者接触的非医护人员,其缺少专业、安全的防护设备,以远距离防护为主。

5 展望

近年来, ^{125}I 放射性粒子治疗成为一些手术不可切除

的恶性肿瘤、手术肿瘤切除后残存的瘤床以及转移癌等恶性肿瘤治疗的不可或缺手段,临床评效明显,被广泛认可。越来越多的研究结果表明,不论单一治疗还是联合治疗都延长了患者的生存期,减少了并发症的产生。然而,也显现出一些缺点。首先, ^{125}I 粒子植入及其转化为外部放疗的剂量学研究仍然不明确,对待老年体质差的患者,在使用粒子植入治疗时应更加谨慎,以防放射性副反应的产生;其次, ^{125}I 粒子植入治疗的放射生物学基础研究相对有限,缺乏 ^{125}I 粒子植入治疗特定肿瘤的标准化诊疗规范;最后,大多数医疗单位缺乏足够的工作人员,特别是辐射物理学家,导致 ^{125}I 放射性粒子的滥用,医疗环保问题仍然需加以重视。

综上所述, ^{125}I 粒子植入治疗带来了机遇和挑战,它在癌症治疗中发挥着重要作用,目前仍要加强对术后患者的进一步随访,长周期、动态的观察粒子植入治疗的疗效。随着基因组学及放射生物学的进一步研究,放射性粒子治疗将会不断得到完善。

参考文献

- [1] Shi H, Wang C, Qiang W, et al. Case Report: Successful Control of Pulmonary Metastatic Pheochromocytoma With Iodine-125 Seed Implantation[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 714006.
- [2] Seniwal B, Thipe VC, Singh S, et al. Recent Advances in Brachytherapy Using Radioactive Nanoparticles: An Alternative to Seed-Based Brachytherapy[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 766407.
- [3] Hu P, Huang J, Zhang Y, et al. Iodine-125 seed implantation in the treatment of malignant tumors[J]. *Journal of Interventional Medicine*, 2023, 6(3): 111-115.
- [4] Yu N, Shen Y, Wu Y, et al. Commissioning for ^{125}I Production Loop Simulation System by Reactor Irradiation[J]. *Journal of Isotopes*, 2018, 31(1): 104-109.
- [5] Xiao L, Tang J, Li W, et al. Improved prognosis for recurrent epithelial ovarian cancer by early diagnosis and ^{125}I seeds implantation during suboptimal secondary cytoreductive surgery: a case report and literature review[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2020, 13(1): 141.
- [6] Liang Y, Wang Z, Zhang H, et al. Three-dimensional-printed individual template-guided ^{125}I seed implantation for the cervical lymph node metastasis: A dosimetric and security study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(1): 30-35.

- [7] 李冰. 前列腺粒子植入机器人精准穿刺控制方法研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨理工大学, 2023.
- [8] Wang Y, Zhu L, Lin X, et al. Therapeutic Effect of CT-guided ^{125}I Seed Implantation on Advanced Lung Cancer and Pulmonary Metastatic Carcinoma[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2020, 23(6): 424-428.
- [9] 杜随. 不同剂量 ^{125}I 粒子治疗非小细胞肺癌的临床观察[D]. 石家庄:河北医科大学, 2019.
- [10] 何玉, 张磊, 李丽琼. 经导管动脉栓塞化疗联合放射性粒子对原发性肝癌患者疗效研究[J]. 西藏医药, 2024, 45(1): 23-25.
- [11] 鲁月. CT引导下放射性 ^{125}I 粒子植入治疗肝脏特殊部位肿瘤的临床研究[D]. 济南:山东大学, 2024.
- [12] Dickinson PD, Malik J, Mandall P, et al. Five-year outcomes after iodine-125 seed brachytherapy for low-risk prostate cancer at three cancer centres in the UK[J]. BJU Int, 2014, 113(5): 748-753.
- [13] Zhaoyuan X, Xingxia L, Zhen W, et al. Clinical analysis of three dimensional conformal ^{125}I of nCRPC[J]. Yixue Yingxiangxue Zazhi, 2023, 33(1): 79-81.
- [14] Yaxley JW, Lah K, Yaxley JP, et al. Long-term outcomes of high-dose-rate brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer with a median follow-up of 10 years[J]. BJU Int, 2017, 120(1): 56-60.
- [15] Abugharib AE, Dess RT, Soni PD, et al. External beam radiation therapy with or without low-dose-rate brachytherapy: Analysis of favorable and unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients[J]. Brachytherapy, 2017, 16(4): 782-789.
- [16] 李华福, 谢群, 叶啸, 等. 粒子植入近距离放射治疗与外放射治疗对局限性前列腺癌疗效比较的Meta分析[J]. 放射学实践, 2018, 33(9): 950-955.
- [17] 刘颖, 冉林浩, 黄学全. CT引导下植入 ^{125}I 放射性粒子应用于胰腺癌治疗的临床价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(2): 105-107.
- [18] 贺安利. CT引导下 ^{125}I 放射性粒子植入联合GS化疗方案治疗中晚期胰腺癌的临床价值[J]. 宁夏医学杂志, 2018, 40(8): 717-719.
- [19] Wang Y, Kang P, He W, et al. MR-guided ^{125}I seed implantation treatment for maxillofacial malignant tumor[J]. J Appl Clin Med Phys, 2021, 22(1): 92-99.
- [20] Stone NN, Stock RG. Permanent seed implantation for localized adenocarcinoma of the prostate[J]. Current Urology Reports, 2002, 3(3): 201-206.
- [21] 杨剑, 耿建华, 洪浩, 等. ^{125}I 粒子植入治疗的前列腺癌患者出院后对周围人员辐射水平的研究[J]. 中国医学装备, 2018, 15(4): 23-27.

(收稿日期: 2024-11-07)

中药干预骨性关节炎相关信号通路的研究进展

张海源¹, 董林^{2*}, 胡星荣², 李陈¹, 邢海峰¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 甘肃兰州 730005)

关键词: 骨性关节炎; 信号通路; 中药干预

中图分类号: R684.3

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2025)01-0060-05

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)通常被称为磨损性关节炎、退行性关节炎,是最常见的关节炎存在形式,全球约有5亿人受到OA影响^[1],在中医学说中属于“骨痹”范畴。OA的病理特征表现为软骨退变、软骨细胞外基质(ECM)恶化、软骨下骨硬化、骨赘形成和滑膜炎^[2-3],还会导致滑膜纤维化^[4]。临床表现为关节局部肿胀、疼痛和活

动受限,甚至关节畸形,影响患者日常生活、劳动,给家庭和社会带来沉重负担^[5]。研究表明^[6],影响OA发展的因素主要是软骨基质代谢异常和软骨细胞凋亡,炎症反应是OA发病机制的核心^[7]。OA尚无治愈方法,部分原因是缺乏对该疾病发生和进展的病理机制的全面了解。Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶

资助项目:甘肃省自然科学基金(22JR5RA640)

* 通讯作者