

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.04.010

高压氧在放射性核素治疗大鼠种植癌后乏氧研究*

侯丽丽 杨志杰[△] 高慧棋 路宇 谢耀萍 刘佳

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:研究大鼠种植癌在高压氧(HBO)干预及放射治疗前后 99mTc-HL91 乏氧显像的变化,并探讨其与病理学改变之间的关系,为 HBO 联合放射性药物对恶性肿瘤治疗效果提供实验支持。**方法:**建立肿瘤株 walker-256 细胞大鼠皮下种植癌的动物模型,60 只荷瘤大鼠随机分为四组:对照组,高压氧(HBO)组、胶体磷 [³²P] 酸铬和 HBO+ 胶体磷 [³²P] 酸铬组。尾静脉注射 99mTc-HL91 37MBq(0.1 mL),4 h 后利用 SPECT 显像,计算肿瘤组织与对侧相应部位放射性计数比值(T/NT),显像当日游标卡尺测量肿瘤最大长径(a)和最大垂直横径(b),计算肿瘤体积以及治疗后不同时间的肿瘤生长率(f)。最后一次显像结束后处死全部模型大鼠,取肿瘤组织制成病理切片,观察各组大鼠肿瘤细胞的凋亡情况。比较实验各组 T/NT 与肿瘤生长率(f)以及凋亡的关系。**结果:**肿瘤 99mTc-HL91 显像良好,肿瘤部位与对侧相应部位具有较高的放射性计数比。治疗后大鼠肿瘤的乏氧区域及肿瘤体积均减少,以 HBO+ 胶体磷[³²P]酸铬组为著,T/NT 与 f 呈正相关;大鼠肿瘤的细胞凋亡数明显高于对照组,以 HBO+ 胶体磷[³²P]酸铬组增加明显,治疗后 T/NT 与大鼠肿瘤细胞的凋亡数呈负相关。**结论:**HBO 在放射性核素治疗大鼠种植癌中起到协同作用,通过 99mTc-HL91 乏氧显像观察 HBO 干预后胶体磷[³²P]酸铬治疗肿瘤效果,从而为二者联合在肿瘤治疗的应用提供依据。

关键词:高压氧;放射性核素显像;HL91;胶体磷[³²P]酸铬

中图分类号:Q95-3, R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)04-639-04

The Hypoxic Imaging of Combining Hyperbaric Oxygen Therapy with Radionuclide on Rats with Implanted Tumor*

HOU Li-li, YANG Zhi-jie[△], GAO Hui-qi, LU Yu, XIE Yao-ping, LIU Jia

(The first affiliated hospital of harbin medical university, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To observe the changes of 99mTc-HL91 imaging in implanted tumor on mice before and after hyperbaric oxygen therapy with radiotherapy, and investigate the relationship with pathology to provide the basis for the evaluation of clinical tumor treatment with 99mTc-HL91 imaging. **Methods:** Sixty tumor-bearing walker-256 mice were randomly assigned into an HBO group, a Colloidal chromic 32phosphate group, an HBO and Colloidal chromic 32phosphate group and the control group (n=15). Mice were killed after injection 37MBq (0.1 mL) 99mTc-HL91 for SPECT planar imaging and the radioactive count ratio (T/N) calculation. The maximum m diameter (a), the maximum vertical diameter (b), tumor volume and the tumor growth rate (f) after the treatment were calculated and the tumor pathological was observed for apoptosis. T / NT, tumor growth rate (f) was compared in some experimental groups and their relationships to apoptosis. **Results:** The 99mTc-HL91 imaging was well and the ratio of radioactive counts between tumor tissue and contralateral sites was high. Region of rat hypoxia region and tumor volume after treatment was reduced, especially in the 32P+HBO group, and the T/NT of hypoxia imaging was positively correlated with tumor growth. Tumor cells apoptosis after treatment was significantly higher than that in the control group, especially in 32P+HBO group, the T/NT was negative correlated with cells apoptosis. **Conclusion:** 99mTc-HL91 hypoxia imaging is effective way which is non-invasive monitoring the state of tumor hypoxia. It can predict the effect of 32P-colloid after the intervention of HBO, thus provides the basis of their combination in cancer therapy.

Key words: Hyperbaric oxygen; Radionuclide imaging; HL91; Colloidal chromic 32phosphate

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)04-639-04

前言

乏氧是恶性肿瘤的一个重要特征,由于恶性肿瘤生长迅速,肿瘤内的氧压显著低于正常组织的氧压,肿瘤中乏氧区域的存在是影响发射 β^- 粒子的放射性核素疗效的主要原因之一

[1-2],因此乏氧显像在代谢显像中占有十分重要的地位[3],可为肿瘤乏氧状况提供无创性评估方法,对于肿瘤的早期诊断、治疗方案的确立及疗效预后评价具有重要意义[4]。高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)能够改善肿瘤内部乏氧状态,提高氧分压[5],利用放射性核素标记的乏氧组织显影剂进行 SPECT(Sin-

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11531189)

作者简介:侯丽丽(1982-),女,硕士,医师,主要研究核素诊断与治疗,E-mail:yezihl@163.com

[△] 通讯作者:杨志杰,E-mail:hyxyzj@163.com

(收稿日期:2013-07-07 接受日期:2013-07-30)

gle photonemission computed tomography 单光子发射型计算机断层显像)显像为临床选择及调整合理的肿瘤治疗方案提供客观依据。本研究拟利用乏氧显像来监测 HBO 干预后放射性核素胶体磷 ^{32}P 酸铬对大鼠种植瘤的治疗效果,探讨 HBO 长期吸入是否可以改善肿瘤乏氧状态和提高放射性核素胶体磷 ^{32}P 酸铬的疗效,以及乏氧显像在监测肿瘤氧供的临床意义,从而为二者联合治疗肿瘤提供一定实验支持。

1 材料与方法

1.1 大鼠实体肿瘤模型建立及分组

大鼠乳腺癌 Walker-256 细胞由哈尔滨医科大学附属第二临床医学院中心实验室提供。健康 Wistar 大鼠 60 只,体重为 120-140g,由中国农业科学院哈尔滨兽医研究所提供,合格证号为 SCXK [黑]2006-008。无菌条件下,取传代大鼠瘤性腹水 0.3-0.5mL (细胞数约为 10^7),注射入待接种大鼠右后肢外侧根部皮下。将 60 只荷瘤大鼠随机分为四组,每组 15 只,分别为:对照组, HBO 组、胶体磷 ^{32}P 酸铬和 HBO+ 胶体磷 ^{32}P 酸铬组。

1.2 仪器及试剂

采用美国 GE 公司生产的双探头 Medical Systems Millennium VG SPECT 仪,配备低能高分辨平行孔准直器。 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 淋洗液及胶体磷 ^{32}P 酸铬由北京原子高科股份有限公司提供,胶体磷 ^{32}P 酸铬颗粒直径 20-50nm,放化纯度 99%。pH 值: 6.0-8.0。采用北京欣科思达医药科技有限公司提供的 4,9-二氮-3,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟 (4,9-diaza-3,3,10,10-tetramethyldodecan-2,11-dionedioxime, HL91) 药盒及标记方法获得 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ -HL91。动物实验舱采用 GY3200 型高压氧舱,由烟台宏远氧业有限公司制造。

1.3 方法

HBO 组及 HBO+ 胶体磷 ^{32}P 酸铬组进行 HBO 治疗,纯氧洗舱 5 min, 升压 25 min, 舱内压在 250 kPa 下保持 60 min, 经 25 min 减压后出舱,持续供给流量为 10 L/min 的纯氧。对照组

和 HBO 组分别瘤内注射 0.2 mL 生理盐水,胶体磷 ^{32}P 酸铬组瘤内注射胶体磷 ^{32}P 酸铬 11.1 MBq(0.2 mL),分 3 点向瘤内注射,缓慢退针同时推注药液。HBO+ 胶体磷 ^{32}P 酸铬组先行 HBO 治疗后再瘤内注射等量胶体磷 ^{32}P 酸铬。经上述处理后各组大鼠尾静脉注射 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ -HL91 37 MBq (0.1 mL), 10%的水合氯醛麻醉, 4h 后仰卧位固定,利用 SPECT 进行静态显像,计数 500k, 在所有采集的大鼠平面图像上,以相同感兴趣区 (ROI) 分别获取肿瘤部位(T)与对侧肢体相应部位的放射性计数(NT),计算 T/NT。比较各组治疗前、治疗后第 7d、第 14d 的 T/NT。计算 T/NT 及肿瘤生长率(V 治疗后 / V 治疗前%)。治疗第 14 天,断颈处死各组大鼠,完整切取肿瘤组织,置于 10%福尔马林溶液中固定,常规石蜡包埋,行 HE 染色及 Caspase-3 结果判定,于 200 倍光镜下计数细胞凋亡数。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示。各组 T/NT 和肿瘤生长率比较采用方差分析; 治疗前后 T/NT 值比较采用 t 检验; T/NT 与肿瘤生长率及凋亡关系采用相关性分析。P < 0.05 差异有统计学意义。

2 结果

肿瘤 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ -HL91 显像良好, T/NT 值较高 (表 1)。治疗 14d 后各组比较,胶体磷 ^{32}P 酸铬组肿瘤部位乏氧区域减少,肿瘤体积变小,而 HBO+ 胶体磷 ^{32}P 酸铬组效果更显著, T/NT 差异有统计学意义 ($t=7.228$, $P<0.05$)。治疗 14d 后,联合治疗组肿瘤生长率明显低于其他组 (表 2)。各组凋亡指数分别为 21.46 ± 1.87 , 21.90 ± 2.47 , 32.14 ± 2.17 , 53.45 ± 3.34 。联合治疗组的阳性表达率明显高于其它各组 ($P<0.001$),胶体磷 ^{32}P 酸铬组高于对照组和 HBO 组,具有统计学意义 ($P<0.05$),对照组与 HBO 组无差异 ($P>0.05$)。HBO+ 胶体磷 ^{32}P 酸铬组 T/NT 与肿瘤生长率呈正相关 ($r=0.899$, $P<0.01$), T/NT 与大鼠肿瘤细胞的凋亡指数呈负相关 ($r=-0.965$, $P<0.01$)。

表 1 不同时间肿瘤 T/NT 值 ($\bar{X} \pm S$)

Table 1 T/NT value of tumour at different times ($\bar{X} \pm S$)

Group	T/NT value of tumour		
	Before the treatment	7 d	14 d
A Control group	2.53 ± 0.24	3.33 ± 0.24	3.78 ± 0.19
B HBO group	2.51 ± 0.24	3.21 ± 0.23	$3.34 \pm 0.22^{\wedge}$
C ^{32}P group	2.51 ± 0.26	$2.16 \pm 0.11^*$	$1.96 \pm 0.24^*$
D HBO+ ^{32}P group	2.55 ± 0.25	$2.21 \pm 0.45^{* \&}$	$1.69 \pm 0.20^{* \wedge}$

Note: T/NT value of tumour at different times Comparison among the groups before treatment, $P>0.05$; group C, D compared to group A $*P<0.01$; 7d after treatment, group D compared to group C, $\&P>0.05$, group B compared to group A, $P>0.05$; 14d after treatment, group D compared to group C and group B compared to group A, $^{\wedge}P<0.05$.

3 讨论

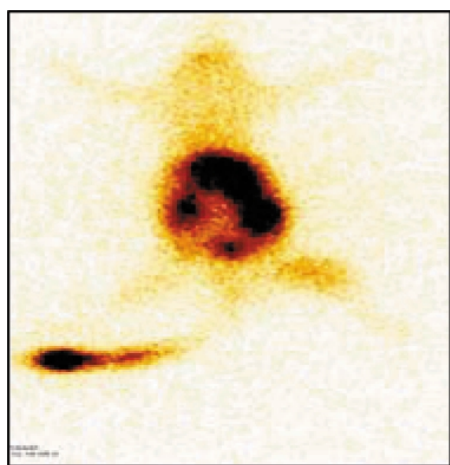
在多数实体肿瘤中,因生长异常迅速,血管生长速度不能满足肿瘤需要,使瘤体供血不足,导致其出现乏氧,这不仅增加了肿瘤的侵袭性,而且使肿瘤对放射治疗产生抗拒性,及早的了解肿瘤对治疗的反应,对调整治疗方案具有重要意义^[6]。理想

的乏氧组织显像剂应具有高渗透性和低氧化还原电位,前者便于它达到细胞内线粒体,后者有利于它在正常细胞内稳定而在乏氧细胞内被异常高浓度的电子还原^[7]。所以,硝基咪唑基团并不是乏氧显像的理想基团^[8]。目前,临床研究结果表明, ^{18}F 脱氧葡萄糖(FDG)确定的人恶性肿瘤中的大部分对 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 有摄取^[9]。药理及动物实验表明 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 对肿瘤乏氧组织具有良

表 2 不同时间肿瘤生长率的变化($f=V_t/V_0$, $\bar{X} \pm S$)Table 2 Growth rate of tumor at different time($f=V_t/V_0$, $\bar{X} \pm S$)

Group	Growth rate of volume(f)	
	7 d	14 d
A Control group	2.23± 0.68	8.99± 4.39
B HBO group	2.19± 0.32	8.45± 4.52
C ^{32}P group	1.63± 0.58*	5.05± 3.42*
D HBO+ ^{32}P group	1.03± 0.20*	1.14± 0.41*

Note: After treatment, C, D group compared with group A, * $P < 0.05$; D group compared with C group, ^ $P < 0.05$; B group compared with group A, $P > 0.05$.

图 1 对照组:大鼠右后肢肿瘤处 $^{99\text{m}}\text{Tc-HL91}$ 明显浓聚。Fig.1 Control group: $^{99\text{m}}\text{Tc-HL91}$ in the tumor of rats'right hind were uptaken obviously

好的亲和力,其合成较简单,血中清除快,可选择性浓集于乏氧细胞,在给药后 4h,乏氧细胞的放射性活性是有氧细胞的 9 倍,而在正常组织中并无增加^[10,11],因此乏氧组织与正常组织具有较高的肿瘤/正常组织放射性(T/N),提高了肿瘤的检出率,且无细胞毒性^[12]。Yutani 等^[13]对乳腺癌的小鼠模型研究发现, $^{99\text{m}}\text{Tc-HL91}$ 在乏氧和缺血组织中的摄取、滞留显著高于正常组织。研究表明放疗前后 $^{99\text{m}}\text{Tc-HL91}$ 核素显像可以评价肿瘤放疗效果^[14],实验中大鼠肿瘤部位乏氧显像图像清晰,具有较高的 T/N。随着 HBO 治疗后时间的延长, $^{99\text{m}}\text{Tc-HL91}$ 在大鼠肿瘤组织的滞留量逐渐增加^[15],HBO 治疗后 2 h 显像时大鼠的 T/NT 与对照组差异无统计学意义,表明一次性 HBO 治疗在体内的作用逐渐减弱,甚至消失。尾静脉注入显像剂 4h 后进行显像,可以排除 HBO 对显像的干扰,通过显像观察到实体瘤内注射 HBO+ 胶体磷 [^{32}P] 酸铬治疗后的 T/NT 最小,这说明了 $^{99\text{m}}\text{Tc-HL91}$ 乏氧显像可以准确的评价肿瘤抑瘤效果。大鼠的肝脏及肾脏持续的高放射性分布以及膀胱显影提示 $^{99\text{m}}\text{Tc-HL91}$ 主要经肝脏代谢,经泌尿系排泄,不适合腹部肿瘤的乏氧显像,对大鼠大腿部位接种的实体肿瘤显像良好,可以作为腹部外的实体瘤的乏氧显像研究,这与文献报道相一致。

高压氧是机体呼吸压力超过 0.1MPa 的纯氧而用于治疗疾病的一种新手段,它能改善微循环,提高氧分压,增强机体免疫功能,临床上已经将其应用于多种疾病的治疗和辅助治疗,用

于改善肿瘤组织的乏氧状态,提高肿瘤组织对放射治疗的敏感性。放射性药物内照射治疗以其疗效集中、辐射剂量小,组织损伤较轻等优点广受临床关注^[16],其中胶体磷 [^{32}P] 酸铬注射液是临床常用的组织内放射治疗药物之一,是理想治疗恶性肿瘤的核素^[17-18],其本身无药理作用,颗粒直径大部分在 20nm-50nm 之间,注入瘤内后大部分药物滞留于肿瘤组织内,不溶于体液,不能被血管系统吸收,滞留于肿瘤组织内的胶体磷 [^{32}P] 酸铬能够持续不断地照射肿瘤组织,产生滞留效应,肿瘤组织内受到的损伤大于周围正常组织,从而降低肿瘤的复发^[19]。实验中治疗组多数大鼠的生存状态良好,肿瘤生长缓慢且没有明显的放射损伤和全身症状,大鼠肿瘤体积减小,这可能是因为胶体磷 [^{32}P] 酸铬更容易滞留在新生血管局部,射线持续照射可导致病灶内及周围血管内皮细胞损伤,减少肿瘤组织因重建侧支循环而获得生长和复发的机会,从而能够抑制并杀死肿瘤细胞。单纯应用胶体磷 [^{32}P] 酸铬对大鼠实体瘤具有一定的抑瘤效果,但是治疗后的个别大鼠肿瘤体积略有增长,可能是因为乏氧细胞的存在导致肿瘤细胞对发射纯 β 射线的胶体磷 [^{32}P] 酸铬产生抗拒性的原因。肿瘤组织内的缺氧、乏氧细胞处于 G0 期,对放射治疗不敏感,在 HBO 环境下,肿瘤组织内乏氧细胞变成富氧细胞,G0 期细胞进入增殖期,增殖期的细胞对放射性照射敏感,两者联合对肿瘤可以起到更好的治疗效果。核素间质内放疗时,辐射杀伤肿瘤细胞是持续进行的,从理论上讲,需要持续改善乏氧状况才能有效进行放射增敏,本实验连续 14d 给予高压氧治疗后,观察到 HBO+ 胶体磷 [^{32}P] 酸铬组大鼠的肿瘤生长率在所有观察组中最低,并且较胶体磷 [^{32}P] 酸铬组有明显差别,而病理显示肿瘤细胞大量坏死,新生的肿瘤细胞排列稀疏,细胞凋亡指数最高,肿瘤部位的 $^{99\text{m}}\text{Tc-HL91}$ 浓聚最少,T/NT 与肿瘤生长率呈正相关。这提示我们长期给予 HBO 干预能够改善肿瘤的乏氧状态,增加放射性药物的杀伤作用。胶体磷 [^{32}P] 酸铬治疗组肿瘤组织的细胞凋亡数量较对照组增加,以联合组增加更明显,T/NT 与凋亡情况呈负相关。由于胶体磷 [^{32}P] 酸铬能够在局部组织持续释放辐射能量,因此可以不断地诱导受损细胞凋亡。一些动物实验发现胶体磷 [^{32}P] 酸铬内照射后,肿瘤组织内与诱导细胞凋亡相关的 P53 基因表达增高,这在一定程度上印证了上述观点。有研究表明,氧自由基的增多对细胞凋亡有促进作用,本实验中联合组大鼠的细胞凋亡数高于单纯的胶体磷 [^{32}P] 酸铬治疗组,这与 HBO 治疗过程中产生了氧自由基可能有关。

胶体磷 ^{32}P 酸铬与 HBO 联合作用对肿瘤模型的治疗在本次试验中取得了较理想的效果。由于引入了 HBO 治疗,大大提高了肿瘤的抑瘤效果,为肿瘤的治疗提供了一个新的思路。由于实验的观察指标有限,HL91 乏氧显像在胶体磷 ^{32}P 酸铬与 HBO 治疗的先后顺序,不同的胶体磷 ^{32}P 酸铬剂量及 HBO 治疗的不同治疗时间、压力、浓度的选择与疗效的关系等问题上还需要我们在今后的工作中作进一步观察。

参考文献(References)

- [1] Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy[J]. J Nucl Med, 2005, 46(1): 4-12
- [2] 冯彦林, 谭家驹, 杨劫, 等. 99Tcm-HL91 肺部恶性肿瘤乏氧显像的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(21): 40-41
Feng Yan-lin, Tan Jia-jie, Yang Jie, et al. Clinical research of 99mTc-HL91 hypoxia lung imaging in lung malignant tumor[J]. China Journal of Modern Medicine, 2002, 12(21): 40-41
- [3] Kosaka N, Ogawa M, Choyke PL, et al. In vivo stable tumor specific painting in various colors using dehalogenase based protein-tag fluorescent ligands[J]. Bioconjug Chem, 2009, 20(6): 1367-1374
- [4] 张丽, 张春丽, 王荣福. RGD 肽类肿瘤靶向受体显像的研究现状及前景[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(6): 1176-1178
Zhang Li, Zhang Chun-li, Wang Rong-fu. Present and future prospect of studies of the RGD peptide tumor targeting receptor imaging[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2010, 26(6): 1176-1178
- [5] 罗文芳, 易振佳, 李密, 等. 高压氧对颅脑损伤患者血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(5): 892-894
Luo Wen-fang, Yi Zhen-jia, Li Mi, et al. Effect of HPO therapy on hemorheology in patients with brain trauma [J]. Progress in modern biomedicine, 2008, 8(5): 892-894
- [6] Harris AL. Hypoxia-a key regulatory factor in tumor growth [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(1): 38-47
- [7] Ballinger JR. Imaging hypoxia in tumors [J]. Sem in Nucl Med, 2001, 31: 321-329
- [8] Imathashi K, Morishita K, Kusuoka H. Kinetics of a putative hypoxic tracer, 99Tcm-HL91, in normoxic, hypoxic, ischemic, and stunned myocardium[J]. J Nucl Med, 2000, 41: 1102-1107
- [9] Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors: opportunities for cancer therapy[J]. Cancer Res, 1998, 58: 1408-1416
- [10] Suzuki T, Nakamura K, Kawase T, et al. Biodistribution of hypoxic marker, 99Tcm-HL91 (4,9-diaza-3, 3, 10, 10-tetramethyl dodecan-2,11-dione dioxime)[J]. Kaku Igaku, 2001, 38: 333-341
- [11] Zhang X, Melo T, Ballinger JR, et al. Studies of 99mTcBnAO(HL91) : a non-nitroaromatic compound for hypoxic cell detection [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42: 737-740
- [12] SiimBG, Laux WT, Rutland MD, et al. Scintigraphic imaging of the hypoxia marker 99mTc labeled 2, 2' (1,4-diaminobutane) bis (2-methyl-3-butanone) dioxime (99mTc-labeled HL-91; prog-nox): noninvasive detection of tumor response to the antivasculature agent 5,6-dimethylx-anthenone-4-acetic acid[J]. Cancer Res, 2000, 60: 4582-4588
- [13] Yutani K, Kusuoka H, Fukuchi K. Applicability of 99mTc-HL91, a putative hypoxic tracer, to detection of tumor hypoxia [J]. J Nucl Med, 1999, 40(5): 854-861
- [14] Suzuki T, Nakamura K, Kawase T. Monitoring of response to radiation therapy for human tumor xenografts 99Tcm-HL91(4, 9-diaza-3, 3, 10, 10-tetramethyl dodecan-2, 11-dione dioxime)[J]. Ann Nucl Med, 2003, 17(2): 131-138
- [15] 尹立杰, 任延刚, 李彦敏, 等. Lewis 肺癌小鼠高压氧后不同时间照射的效应初探[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2002, 11(3): 197-198
Yin Li-jie, Ren Yan-gang, Li Yan-min, et al. Response of exposure at different times after hyperbaric oxygen of Lewis mice with lung carcinoma: Chinese Journal of Radiation Oncology, 2002, 11(3): 197-198
- [16] 谢耀萍, 杨志杰, 李勇, 等. 125I-UdR 提高内皮抑素基因的抑瘤作用[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(21): 4050-4053
Xie Yao-ping, Yang Zhi-jie, Li Yong, et al. 125I-UdR enhance the anti-tumor effect of endostatin gene[J]. Progress in modern biomedicine, 2011, 11(21): 4050-4053
- [17] 张英, 张长明, 郑建国, 等. 32P- 胶体磷酸铬与顺铂腔内治疗恶性胸腔积液的对比研究[J]. 中华核医学杂志, 2008, 28(1): 61
Zhang Ying, Zhang Chang-ming, Zheng Jian-guo, et al. Comparative study between colloidal chromic phosphate 32P and cisplatin on treatment of malignant pleural effusion by intrathoracic injection[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2008, 28(1): 61
- [18] 孙柳静, 邵国强, 王自正, 等. 32P- 磷酸铬 - 聚 L- 乳酸粒子植入对荷人前列腺癌裸鼠移植瘤的抑瘤效应和药物分布实验[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(6): 457-462
Sun Liu-jing, Shao Guo-qiang, Wang Zi-zheng, et al. Therapeutic effect and distribution of P-chromic-poly(L-lactide) Brachytherapy in nude mice bearing human prostate cancer [J]. Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2012, 32(6): 457-462
- [19] 马铎, 于峰, 高慧棋, 等. 血管抑素基因联合 32P- 胶体治疗大鼠肝癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(21): 4202-4204
Ma Duo, Yu Feng, Gao Hui-qi, et al. Angiostatin gene combined with 32P-colloid on treatment of liver cancer in rats[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(21): 4202-4204