

·综述 General review·

¹²⁵I 粒子治疗恶性肿瘤的分子生物学机制研究进展

王超, 孙柏, 王浩, 石红兵

【摘要】 碘-125(iodine-125, ¹²⁵I)粒子组织间植入是一种持续低剂量率内照射治疗方式,现已应用于多种恶性肿瘤的治疗。近年来,¹²⁵I 粒子治疗恶性肿瘤的分子生物学研究逐渐开展并深入。¹²⁵I 粒子除损伤 DNA 外还作用于内质网和线粒体,进而通过多条信号通路诱导肿瘤细胞凋亡和类凋亡、促进细胞保护性自噬、抑制肿瘤细胞上皮间质转化。此外,¹²⁵I 粒子还能改善肿瘤微环境,通过抑制肿瘤微血管、激活免疫应答,从而抑制肿瘤生长。本文就 ¹²⁵I 粒子诱导的上述生物学效应及相关分子机制进行综述,旨在为后续的机制研究和联合治疗提供思路。

【关键词】 ¹²⁵I 粒子; 恶性肿瘤; 分子生物学

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-12-1263-06

Research progress in the molecular biological mechanism of ¹²⁵I seed in the treatment of malignant tumors WANG Chao, SUN Bai, WANG Hao, SHI Hongbing. Department of Oncology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou, Jiangsu Province 213003, China

Corresponding author: SHI Hongbing, E-mail: shbcyr@163.com

【Abstract】 Interstitial implantation of ¹²⁵I seeds is a kind of continuous low-dose-rate internal irradiation therapy, and it has been used in the treatment of various malignant tumors. In recent years, molecular biology research on the treatment of malignant tumors with ¹²⁵I seeds has been gradually carried out and deepened. In addition to damaging DNA, ¹²⁵I seeds also act on the endoplasmic reticulum and mitochondria, and then, through multiple signaling pathways, induce tumor cells apoptosis and paraptosis, promote cytoprotective autophagy, and inhibit epithelial-mesenchymal transition of tumor cells. Moreover, ¹²⁵I seeds can also improve the tumor microenvironment. ¹²⁵I seeds can suppress tumor growth by inhibiting tumor microvessels and activating the immune response. This paper reviews the above-mentioned biological effects and related molecular mechanisms induced by ¹²⁵I seeds, aiming to provide ideas for future mechanism research and combination therapy. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 1263-1268)

【Key words】 ¹²⁵I seed; malignant tumor; molecular biology

放射性碘-125(iodine-125, ¹²⁵I)粒子组织间植入是一种持续低剂量率内照射治疗方式,通过发射 X 和 γ 射线来抑制和杀伤肿瘤。影像引导、微创入路、靶区剂量高和组织半价层低的特点,确保了 ¹²⁵I 粒子组织间植入在临床应用中的安全性和有效性。近 20 年来,¹²⁵I 粒子的临床应用得到了快速发展,¹²⁵I 粒子组织间植入已成为治疗前列腺癌、肺癌、脑胶质瘤、食管癌、肝癌等多种恶性肿瘤的重要方式^[1]。

在 ¹²⁵I 粒子治疗恶性肿瘤领域,虽然已进行了大量的临床研究和剂量效应研究,但是 ¹²⁵I 粒子的

分子生物学机制研究在近 10 余年才逐渐开展。随着近年来研究的深入,部分分子生物学机制已逐渐明了。本文将就现有研究,对 ¹²⁵I 粒子治疗恶性肿瘤的分子生物学机制进行综述,旨在为后续的机制研究和联合治疗提供思路。

1 ¹²⁵I 粒子对肿瘤细胞的损伤

1.1 DNA 损伤

电离辐射可以直接损伤 DNA 或者通过活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)间接损伤 DNA。

DNA 双链断裂(double strand breaks, DSBs)因其导致的染色体畸变和细胞凋亡被认为是最危险的 DNA 损伤^[2]。早期研究显示,¹²⁵I 粒子主要作用于 DNA 并造成 DSBs。在人肺腺癌细胞 A549^[3]和食管鳞癌细胞 KYSE150^[4]的研究中,相较于同等剂量的高剂量率 X 线照射,¹²⁵I 粒子辐射能造成更多的 DSBs。

非同源末端连接途径是哺乳动物 DSBs 修复的主要途径。DNA 依赖蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase, DNA-PK)是非同源末端连接途径的主要介导蛋白,它由催化亚基 DNA-PKcs 和 Ku70/80 异二聚体组成。Ku70/80 识别 DSBs,招募 DNA-PKcs,正向调控非同源末端连接途径。Chen 等^[5]在人肺癌细胞 A549 和 NCI-H446 中探讨了 ¹²⁵I 粒子对 DSBs 修复的影响。其结果显示,2Gy 的辐射能同时诱导两株细胞的 Ku80 磷酸化,但 4Gy 的辐射仅促进了 A549 细胞的 Ku80 磷酸化,却显著下调了 NCI-H446 细胞的 Ku80 磷酸化水平。Wang 等^[6]的研究显示,经过 4Gy ¹²⁵I 粒子照射后,人结肠癌细胞 CL187 中的 DNA-PKcs 和 Ku70 的水平显著降低。上述两项研究说明,在特定的肿瘤细胞中,足够累积剂量的 ¹²⁵I 粒子辐射可破坏 DNA 修复能力。如果 DSBs 修复受阻,持续的 DNA 损伤将通过诱导细胞衰老、有丝分裂突变或细胞死亡来发挥抗肿瘤作用^[7]。因此,靶向该机制将是有效的 ¹²⁵I 粒子增敏策略。Liu 等^[8]将 EGFR 单抗(西妥昔单抗)和 ¹²⁵I 粒子联合作用于人结肠癌细胞 LS180。其结果显示,西妥昔单抗可加剧 ¹²⁵I 粒子诱导的 DSBs,并通过下调 DNA-PKcs 和 Ku70 蛋白表达来阻止 DSBs 修复,从而增加 LS180 细胞对 ¹²⁵I 粒子的放射敏感性。

1.2 内质网损伤

包括电离辐射在内的多种细胞应激会导致错误折叠和未折叠蛋白在内质网腔内积聚,造成内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)状态。细胞在 ERS 时激活未折叠蛋白反应(unfold protein response, UPR)以加强蛋白折叠能力并维持内质网稳态。但在高 ERS 状态下,UPR 可介导细胞死亡。UPR 通过 PERK-eIF2 α -ATF4、IRE1-XBP1 和 ATF6 这 3 条通路执行功能。3 条 UPR 通路均可上调转录因子 CHOP 的表达,CHOP 既参与自噬过程,又可激活细胞死亡通路^[9]。在 Wang 等^[10-11]的研究中,人食管癌细胞 Eca109 在经过 ¹²⁵I 粒子照射后内质网发生肿胀,ERS 标志蛋白 GRP78 水平升高,3 条 UPR 通路均被激活。当累积剂量达到 4~8 Gy 时,GRP78 水平升高显著,且有随剂量增加而升高的趋势,这

提示 ¹²⁵I 粒子辐射可能存在持续加重 ERS 的作用。Li 等^[12]通过 iTRAQ 定量蛋白质组学分析发现,人肝癌细胞 HepG2 经过 4Gy ¹²⁵I 粒子照射后,eIF2 信号通路显著富集。他们后续的实验证实,¹²⁵I 粒子通过上调 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路促进肝癌细胞凋亡。

1.3 线粒体损伤

线粒体广泛参与细胞活动,包括能量供应、氧化应激、细胞周期调节和细胞死亡调控等。线粒体也是 ¹²⁵I 粒子的重要靶点。Hu 等^[13]评估了 2Gy ¹²⁵I 粒子照射后人结肠癌细胞 HCT116 的线粒体受损情况。其研究显示,¹²⁵I 粒子可以改变细胞线粒体形态并损伤线粒体功能,造成线粒体膜电位下降、ATP 合成减少、线粒体内 ROS 积聚。

2 ¹²⁵I 粒子诱导的肿瘤细胞死亡

2.1 凋亡

经典的凋亡是 Caspase 依赖的程序性细胞死亡模式,通过内源性和外源性两条通路执行。内源性凋亡通路继发于线粒体受损和外膜通透性增加。线粒体可释放多种促凋亡因子,其中细胞色素 C 与胞内 Apaf-1 结合,招募并激活 Caspase-9。活化的 Caspase-9 可剪切并激活 Caspase-3 等凋亡执行蛋白,后者通过剪切多种胞内底物诱导细胞死亡。线粒体外膜通透性受 Bcl-2 家族蛋白调控,如促凋亡蛋白 Bax 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 等。高 ERS 状态下,UPR 路上调的 CHOP 可通过调控 Bcl-2 家族蛋白的表达以启动凋亡^[14]。外源性凋亡通路继发于 Fas、TNFR 等死亡受体的激活和后续 Caspase-8 的招募及活化,活化的 Caspase-8 同样通过下游的 Caspase-3 执行功能。电离辐射造成的 DNA 损伤被 ATM/ATR 识别,并激活下游转录因子 p53,p53 可通过多途径介导细胞凋亡^[15]。

凋亡是 ¹²⁵I 粒子诱导的主要细胞死亡模式。Ma 等^[16]通过人胃癌细胞 NCI-N87 裸鼠移植瘤模型,首次对 ¹²⁵I 粒子治疗后的肿瘤组织进行了基因组芯片分析。他们发现 ¹²⁵I 粒子能显著上调多个细胞周期阻滞基因和促凋亡基因。孟茜等^[17]对人肺腺癌细胞 A549 裸鼠移植瘤进行了 ¹²⁵I 粒子植入治疗。病理结果显示,¹²⁵I 粒子可能通过上调 p21 和 Caspase-9 表达、下调凋亡抑制蛋白 Survivin 和 Livin 表达,发挥促凋亡作用。Chen 等^[18]在对大鼠 C6 脑胶质瘤行 ¹²⁵I 粒子植入治疗后发现,¹²⁵I 粒子可影响瘤内 Bax、Bcl-2 和活化的 Caspase-8 表达,能同时激活内源性和外

源性凋亡通路。Li 等^[12]在人肝癌细胞 HepG2 和 SMMC7721 中发现,¹²⁵I 粒子通过上调 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路促进 ERS 相关的内源性凋亡通路激活。

促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路调控细胞的增殖、分化、存活和死亡。近期研究证实,MAPK 通路是¹²⁵I 粒子抑制肿瘤增殖、诱导细胞凋亡的重要通路。Zhou 等^[19]对¹²⁵I 粒子作用于人胆管癌细胞 QBC939 和 RBE 的生物学机制进行了研究。其结果显示,p38 MAPK 通路在¹²⁵I 粒子抑癌过程中起关键作用,¹²⁵I 粒子通过下调 AGR2 和 DUSP1 表达、促进 p38 MAPK 和 p53 磷酸化来介导胆管癌细胞凋亡。在¹²⁵I 粒子治疗软组织肉瘤方面,一项 microRNA 芯片分析研究^[20]显示,MAPK 通路在经¹²⁵I 粒子照射的人软组织肉瘤细胞 SW1353 中显著富集。在 Ren 等^[21]的研究中,¹²⁵I 粒子通过抑制 miR-615 的启动子甲基化以激活 miR-615 表达,从而抑制人结肠癌细胞 HCT-8 的增殖并促进其凋亡。研究者后续通过生物信息学分析推测,miR-615-5p 通过靶向 MAPK13 基因,进而影响 MAPK 通路,最终发挥抗肿瘤作用。

恶性肿瘤往往存在一定的放射抵抗,尤其是凋亡抵抗。Zhuang 等^[22]在人结肠癌细胞 CL187 的¹²⁵I 粒子照射研究中发现,累积剂量 $\leq 5\text{Gy}$ 时,细胞凋亡率随剂量上升,然而,10Gy 时的凋亡率却较 5Gy 时降低。在人食管癌细胞 Eca109 和 KYSE150 中也存在类似的现象,凋亡率在 6Gy 时升至峰值,8Gy 时略有下降^[11]。研究者们认为,高累积剂量下调亡率下降可能与残存肿瘤细胞的凋亡抗性升高有关。多种药物已被证实能促进¹²⁵I 粒子诱导的凋亡。Liu 等^[23]在人胶质瘤细胞 U87 和 U251 中研究了盐霉素对¹²⁵I 粒子的增效作用。其结果显示,盐霉素通过加剧 ROS 介导的 DNA 损伤、上调 MAPK 通路、下调 AKT 通路以促进¹²⁵I 粒子诱导的细胞凋亡和增殖抑制。He 等^[24]评估了野黄芩苷对人肺腺癌细胞 A549 的¹²⁵I 粒子增敏作用,他们发现野黄芩苷能通过下调 AKT/mTOR 通路促进¹²⁵I 粒子诱导的细胞凋亡。此外,洛铂^[12]、吉西他滨^[24]等化疗药物也被证实能明显促进¹²⁵I 粒子诱导的凋亡。

2.2 类凋亡

类凋亡,或类凋亡样细胞死亡,是以内质网或线粒体肿胀后形成大量胞内空泡结构为特征的细胞死亡模式。作为一种细胞的后备死亡模式,类凋亡不依赖 Caspase 的活化,并对凋亡诱导剂及抑制

剂均不敏感。现有研究显示,类凋亡的发生与 ERS 和胞内离子稳态失衡密切相关,并最终导致细胞溶解^[26]。此外,在部分抗肿瘤药物的机制研究中,p38 MAPK、JNK 和 ERK2 这 3 条 MAPK 通路也参与了细胞的类凋亡^[27]。

Hu 等^[28]首次对¹²⁵I 粒子诱导肿瘤细胞类凋亡进行了报道。他们发现,人结肠癌细胞 HCT116 在经过 2Gy 照射后,表现出了典型的类凋亡样形态特征和显著的细胞死亡,但不伴有 Caspase-3 的活化。Hu 等还发现,¹²⁵I 粒子诱导的类凋亡由 PI3K/AKT 通路介导,PI3K 抑制剂 Ly294002 能抑制¹²⁵I 粒子诱导的类凋亡样改变。Wang 等^[11]在人食管癌细胞 Eca109 和 KYSE150 中也发现了¹²⁵I 粒子诱导的类凋亡现象。该研究显示,¹²⁵I 粒子诱导的 ROS 在类凋亡的发生中起关键作用,通过 N-乙酰半胱氨酸降低细胞内 ROS 后,¹²⁵I 粒子诱导的类凋亡也随之减轻。

2.3 自噬

自噬是一种进化上保守的细胞过程,以溶酶体依赖的方式降解受损的蛋白质和细胞器。适度的自噬能维持细胞稳态、促进细胞存活,而过度的自噬将诱导自噬性细胞死亡^[29]。现有研究显示,¹²⁵I 粒子可以诱导细胞保护性自噬,从而减弱其诱导细胞死亡的能力。在人结肠癌细胞 HCT116 中,Hu 等^[13]发现¹²⁵I 粒子可通过提高线粒体内 ROS 的积聚来上调 HIF-1 α 及其靶基因 BINP3 和 NIX 的表达,从而诱导细胞保护性的线粒体自噬。Wang 等^[10]在人食管癌细胞 Eca109 中研究了¹²⁵I 粒子对自噬的影响及机制。他们发现,自噬水平在 8Gy 范围内呈剂量依赖性升高。¹²⁵I 粒子诱导的自噬与 ERS 和 UPR 激活相关,PERK-eIF2 α 通路参与自噬体的形成。动物研究显示,自噬抑制剂氯喹可阻断肿瘤细胞的自噬流,促进¹²⁵I 粒子对食管癌移植瘤的杀伤作用。

3 ¹²⁵I 粒子抑制肿瘤细胞上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)

肿瘤细胞的 EMT 是指肿瘤细胞由上皮表型向间质表型细胞转化的过程。EMT 能促进肿瘤细胞的侵袭和转移。目前研究认为,高剂量率电离辐射在抑制肿瘤的同时会促使肿瘤细胞 EMT。电离辐射诱发的 EMT 可由 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、Notch、Hedgehog 等多条信号通路介导,这些通路通过促进下游 EMT 相关转录因子(如 Twist、Snail 和 ZEB1)的表达,最终引起细胞形态和功能的改变^[30]。

不同于上述高剂量率电离辐射能促进 EMT 的

观点, 多项研究显示, ^{125}I 粒子持续低剂量率辐射可抑制肿瘤细胞 EMT、降低肿瘤侵袭性。He 等^[31]对人非小细胞肺癌细胞 H23 裸鼠皮下移植瘤进行了 ^{125}I 粒子植入治疗。结果显示, ^{125}I 粒子能显著降低组织内间质标志蛋白 N-cadherin 和 Vimentin 的水平、升高上皮标志蛋白 E-cadherin 的水平, 验证了 ^{125}I 粒子对 EMT 的抑制作用。Tian 等^[32]的研究显示, 在人多形性成胶质细胞瘤细胞 U251 中, ^{125}I 粒子可通过下调 ZEB1 的表达来抑制 EMT, 且 ZEB1 水平在 8Gy 范围内随剂量增加而降低, 但 ^{125}I 粒子未引起 Snail 表达的变化。他们还发现 ^{125}I 粒子诱导的 ROS 可通过下调 Caveolin-1 的表达来抑制 EMT。Yang 等^[33]则在人肝癌细胞 PLC 和 Huh7 中探讨了 ^{125}I 粒子抑制肿瘤 EMT 的机制, 他们发现 ^{125}I 粒子通过下调 TGF- β 1/Smad 通路来抑制肝癌细胞 EMT。

4 ^{125}I 粒子改善肿瘤微环境

肿瘤细胞与肿瘤微环境间的相互影响对肿瘤的生长和转移至关重要。 ^{125}I 粒子不仅作用于肿瘤细胞本身, 还能通过改善肿瘤微环境以抑制肿瘤生长。

4.1 ^{125}I 粒子抑制肿瘤微血管

包括肺癌、纤维肉瘤、胃癌在内的多项动物研究证实了 ^{125}I 粒子对肿瘤微血管的抑制作用^[34-37]。在人肺腺癌细胞 A549 构建的裸鼠皮下移植瘤模型中^[34-35], ^{125}I 粒子能显著下调肿瘤组织内 HIF-1 α 和 VEGF 的表达, 并降低微血管密度。王娟等^[36]探讨了粒子活度对人纤维肉瘤 HT-1080 裸鼠皮下移植瘤微血管生成的影响。他们发现, 22.2 和 29.6 MBq 的 ^{125}I 粒子能显著降低 VEGF 表达和微血管密度, 而 14.8 MBq 的 ^{125}I 粒子的微血管抑制作用却十分有限。 ^{125}I 粒子抑制肿瘤微血管可能与以下机制有关: ① ^{125}I 粒子通过降低肿瘤细胞中 HIF-1 α 表达以抑制血管生成因子 VEGF 的转录, 从而削弱 VEGF 介导的肿瘤微血管生成和保护作用^[34]。② ^{125}I 粒子高累积剂量持续作用于肿瘤微血管内皮细胞, 造成致死性损伤, 破坏肿瘤微血管。肿瘤微血管的生成抑制及破坏会减少肿瘤血供及转移通道, 进一步协助 ^{125}I 粒子抑制局部肿瘤^[37]。

4.2 ^{125}I 粒子诱导免疫应答

抗肿瘤的免疫应答是机体自身识别并清除肿瘤细胞的主要形式, 在肿瘤的治疗中起着重要作用。放疗, 尤其是高剂量照射, 可以增强肿瘤细胞免疫原性, 诱导免疫性细胞调节和免疫原性细胞死亡。Kubo 等^[38]研究了前列腺癌患者在接受 ^{125}I 粒子

植入治疗前后的外周血淋巴细胞亚群的变化情况。其结果显示, 活化的 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞比例在治疗后的 500 d 内均显著增高, 而 Treg 细胞和单核样髓源性抑制细胞的比例在治疗 200 d 后显著降低, 提示 ^{125}I 粒子植入治疗前列腺癌能有效激活细胞免疫。Du 等^[39]从接受 ^{125}I 粒子植入的前列腺癌患者的外周血中发现, 尽管 ^{125}I 粒子辐射不影响 B 淋巴细胞数量, 但可诱导免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 和补体 C3、C4 的增加, 提示 ^{125}I 粒子辐射可增强体液免疫。

王增增等^[40]进一步通过 cT₁₋₃N₀M₀ 期前列腺癌患者的组织样本探讨了 ^{125}I 粒子植入治疗对前列腺癌免疫微环境的影响。其研究表明, ^{125}I 粒子不仅能促进肿瘤微环境中 T 淋巴细胞浸润, 还能诱发肿瘤抗原特异性 PD-1⁺CD8⁺T 细胞的生成和招募。另一方面, ^{125}I 粒子也会诱导肿瘤细胞 PD-L1 表达上调^[40-41], 导致 T 细胞衰竭, 抑制抗肿瘤免疫, 这为 ^{125}I 粒子联合免疫检查点抑制剂的治疗提供了合理性依据^[42]。动物研究^[41]显示, ^{125}I 粒子联合抗 PD-1 治疗能提高小鼠 Lewis 肺癌中肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞比例, 并明显抑制皮下瘤及其远位肿瘤的生长。

目前, 关于 ^{125}I 粒子与抗肿瘤免疫的研究仍在起步阶段, ^{125}I 粒子对肿瘤细胞免疫原性和免疫微环境的影响仍有待进一步探索。

5 展望

近年来, 得益于分子生物学实验技术的进步和生物信息学分析技术的应用, ^{125}I 粒子治疗恶性肿瘤的分子生物学机制研究获得了显著的进步, 但该领域仍有许多问题等待进一步研究。首先, 除凋亡、类凋亡和自噬外, 坏死、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡以及免疫原性细胞死亡都是电离辐射可诱导的重要细胞死亡模式, ^{125}I 粒子对死亡模式的影响及机制值得深入探索。其次, 肿瘤微环境影响着肿瘤的生物行为, ^{125}I 粒子对于肿瘤间质细胞的影响将决定着肿瘤的命运, 是重要的研究方向。针对不同肿瘤, 尤其是 ^{125}I 粒子放射抵抗的肿瘤, 进一步深入了解相关的分子机制将有助于 ^{125}I 粒子组织间植入的临床应用。基于这点, 靶向这些关键机制或通路的联合治疗, 将是提高恶性肿瘤对 ^{125}I 粒子放射敏感性的重要方法。

[参考文献]

- [1] Wei S, Li C, Li M, et al. Radioactive iodine-125 in tumor therapy: advances and future directions[J]. Front Oncol, 2021, 11: 717180.

- [2] Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, et al. ROS and the DNA damage response in cancer[J]. Redox Biol, 2019, 25: 101084.
- [3] Qu A, Wang H, Li J, et al. Biological effects of ^{125}I seeds radiation on A549 lung cancer cells: G2/M arrest and enhanced cell death [J]. Cancer Invest, 2014, 32: 209-217.
- [4] 杜立法, 刘敬佳, 黄 鹏, 等. ^{125}I 粒子持续低剂量率照射对人食管癌细胞系 KYSE150 抑制作用及其机制研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34:415-418.
- [5] Chen H, Bao Y, Yu L, et al. Comparison of cellular damage response to low-dose-rate ^{125}I seed irradiation and high-dose-rate gamma irradiation in human lung cancer cells[J]. Brachytherapy, 2012, 11: 149-156.
- [6] Wang H, Li J, Qu A, et al. The different biological effects of single, fractionated and continuous low dose rate irradiation on CL187 colorectal cancer cells[J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 196.
- [7] Prokhorova EA, Egorshina AY, Zhivotovsky B, et al. The DNA-damage response and nuclear events as regulators of nonapoptotic forms of cell death[J]. Oncogene, 2020, 39: 1-16.
- [8] Liu J, Wang H, Qu A, et al. Combined effects of C225 and ^{125}I -iodine seed radiation on colorectal cancer cells[J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 219.
- [9] Hsu S, Chiu C, Dahms H, et al. Unfolded protein response (UPR) in survival, dormancy, immunosuppression, metastasis, and treatments of cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20: 2518.
- [10] Wang C, Li TK, Zeng CH, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress - mediated autophagy enhances the anticancer effect of iodine-125 seed radiation on esophageal squamous cell carcinoma[J]. Radiat Res, 2020, 194: 236-245.
- [11] Wang C, Li TK, Zeng CH, et al. Iodine - 125 seed radiation induces ROS-mediated apoptosis, autophagy and paraptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2020, 43: 2028-2044.
- [12] Li D, Wang WJ, Wang YZ, et al. Lobaplatin promotes ^{125}I -induced apoptosis and inhibition of proliferation in hepatocellular carcinoma by upregulating PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway [J]. Cell Death Dis, 2019, 10: 744.
- [13] Hu L, Wang H, Huang L, et al. The protective roles of ROS-mediated mitophagy on ^{125}I seeds radiation induced cell death in HCT116 cells[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 9460462.
- [14] Senft D, Ronai ZA. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response[J]. Trends Biochem Sci, 2015, 40: 141-148.
- [15] Chen H, Han Z, Luo Q, et al. Radiotherapy modulates tumor cell fate decisions: a review[J]. Radiat Oncol, 2022, 17: 196.
- [16] Ma ZH, Yang Y, Zou L, et al. ^{125}I seed irradiation induces up-regulation of the genes associated with apoptosis and cell cycle arrest and inhibits growth of gastric cancer xenografts[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2012, 31: 61.
- [17] 孟 茜, 朱新红, 修麓璐, 等. 放射性 ^{125}I 粒子对人肺腺癌细胞株 A549 裸鼠移植瘤生长抑制及细胞凋亡机制研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38:407-413.
- [18] Chen F, Wang D. Inhibition of glioblastoma growth and invasion by ^{125}I brachytherapy in rat glioma model[J]. Am J Transl Res, 2017, 9: 2243-2254.
- [19] Zhou X, Zhang W, Dou M, et al. ^{125}I seeds inhibit proliferation and promote apoptosis in cholangiocarcinoma cells by regulating the AGR2-mediated p38 MAPK pathway[J]. Cancer Lett, 2022, 524: 29-41.
- [20] Li F, Xu J, Zhu Y, et al. Analysis of cells proliferation and microRNAs expression profile in human chondrosarcoma SW1353 cells exposed to iodine-125 seeds irradiation[J]. Dose Response, 2020, 18: 1559325820920525.
- [21] Ren F, Li B, Wang C, et al. Iodine-125 seed represses the growth and facilitates the apoptosis of colorectal cancer cells by suppressing the methylation of miR-615 promoter[J]. BMC Cancer, 2022, 22: 49.
- [22] Zhuang HQ, Wang JJ, Liao AY, et al. The biological effect of ^{125}I seed continuous low dose rate irradiation in CL187 cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 12.
- [23] Liu C, Wang L, Qiu H, et al. Combined strategy of radioactive ^{125}I seeds and salinomycin for enhanced glioma chemo-radiotherapy: evidences for ROS - mediated apoptosis and signaling crosstalk [J]. Neurochem Res, 2018, 43: 1317-1327.
- [24] He GH, Xing DJ, Jin D, et al. Scutellarin improves the radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells to iodine-125 seeds via downregulating the AKT/mTOR pathway[J]. Thoracic Cancer, 2021, 12: 2352-2359.
- [25] Li D, Jia Y, Cao P, et al. Combined effect of ^{125}I and gemcitabine on PANC-1 cells: cellular apoptosis and cell cycle arrest[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14: 1476-1481.
- [26] Kim E, Lee DM, Seo MJ, et al. Intracellular Ca^{2+} imbalance critically contributes to paraptosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 607844.
- [27] Lee D, Kim IY, Saha S, et al. Paraptosis in the anti-cancer arsenal of natural products[J]. Pharmacol Ther, 2016, 162: 120-133.
- [28] Hu L, Wang H, Zhao Y, et al. ^{125}I seeds radiation induces paraptosis-like cell death via PI3K/AKT signaling pathway in HCT116 cells[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 8145495.
- [29] Patel NH, Bloukh S, Alwohosh E, et al. Autophagy and senescence in cancer therapy[J]. Adv Cancer Res, 2021, 150: 1-74.
- [30] Lee SY, Jeong EK, Ju MK, et al. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation[J]. Mol Cancer, 2017, 16: 10.
- [31] He Y, Li L, Liu J, et al. Iodine-125 seed brachytherapy inhibits non-small cell lung cancer by suppressing epithelial-mesenchymal transition[J]. Brachytherapy, 2018, 17: 696-701.
- [32] Tian Y, Xie Q, He J, et al. Radioactive ^{125}I seeds inhibit cell growth and epithelial - mesenchymal transition in human glioblastoma multiforme via a ROS-mediated signaling pathway[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 1.
- [33] Yang C, Xiao Y, Du Y, et al. Iodine - 125 seeds inhibit carcinogenesis of hepatocellular carcinoma cells by suppressing epithelial-mesenchymal transition via TGF- β 1/Smad signaling [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 9230647.
- [34] Xiang GL, Zhu XH, Lin CZ, et al. ^{125}I seed irradiation induces apoptosis and inhibits angiogenesis by decreasing HIF-1 α and

- VEGF expression in lung carcinoma xenografts[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37: 3075-3083.
- [35] Zhang J, Zhu Y, Dong M, et al. Iodine-125 interstitial brachytherapy reduces tumor growth via Warburg effect inhibition in non-small cell lung cancer A549 × enografts[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16: 5969-5977.
- [36] 王 娟, 胡智慧, 李庆霞, 等. ^{125}I 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[J]. *中国微创外科杂志*, 2010, 10: 747-751.
- [37] Zhang WF, Jin WD, Li B, et al. Effect of brachytherapy on NF- κ B and VEGF in gastric carcinoma xenografts[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32: 635-640.
- [38] Kubo M, Satoh T, Ishiyama H, et al. Enhanced activated T cell subsets in prostate cancer patients receiving iodine-125 low-dose-rate prostate brachytherapy[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39: 417-424.
- [39] Du E, Wang L, Li CY, et al. Analysis of immune status after iodine-125 permanent brachytherapy in prostate cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 2561-2567.
- [40] 王增增, 徐 勇. ^{125}I 粒子植入放疗对前列腺癌免疫微环境影响的初步分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37: 261-267.
- [41] 曹熠熠, 李文波, 翁 宇, 等. ^{125}I 粒子植入联合抗 PD-1 治疗对小鼠 Lewis 肺癌的抑制作用研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48: 225-229.
- [42] 赵志远, 李培永, 张晓福, 等. ^{125}I 粒子与免疫检查点抑制剂治疗中晚期肝细胞癌的研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31: 922-926.
- (收稿日期: 2023-01-30)
(本文编辑: 茹 实)

• 病例报告 Case report •

C 臂 CT 栓塞导航判断肾出血责任血管 1 例

卢世涛, 毛鑫宇, 杨凯仑, 李 智

【关键词】 C 臂 CT; 栓塞导航; 超选择插管; 肾出血

中图分类号: R692 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2023)-12-1268-02

Application of C-arm CT navigation technique in determining the responsible artery during the embolization therapy of renal hemorrhage: report of one case LU Shitao, MAO Xinyu, YANG Kailun, LI Zhi. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215028, China

Corresponding author: LI Zhi, E-mail: lizhisoochow1983@163.com (J Intervent Radiol, 2023, 32: 1268-1269)

【Key words】 C-arm CT unit; navigation for embolization; superselective catheterization; renal hemorrhage

正确判断和充分显示责任血管是实现超选择插管的基础。然而, 分支血管在二维造影图像上的重叠, 很可能会导致误判。栓塞导航是 C 臂 CT 的一种软件模块, 常用于寻找肝癌供血动脉。我们利用该技术成功显示了 1 例困难的肾出血责任血管, 并顺利引导了超选择插管。这说明栓塞导航在出血责任血管的判断中有潜在的价值, 值得进一步研究。

1 临床资料

患者男, 33 岁, 因“左腰痛不适半月余”入院。增强 CT 示

左肾血管平滑肌脂肪瘤伴破裂出血。予以输血、卧床等保守治疗, 无好转, 血红蛋白进行性下降, 由入院时 111 g/L 降至 83 g/L。遂行选择性肾动脉栓塞。

术中造影见左肾下极异常血管团及片状造影剂浓聚影(图 1①)。分析二维造影图像(图 1①), 有图 1②、图 1③、图 1④所示的 3 种责任血管可能。然而, 超选择至图 1②、图 1③红线标记的分支血管的近端, 造影均未见异常。拟超选择图 1④红线标记的分支血管, 反复尝试未能探及血管开口。

遂于左肾动脉主干行 C 臂 CT 扫描, CBCT 高压注射器参数: 流速 0.2 mL/s, 总量 20 mL, 压力 600 PSI, 延迟时间 4 s, 西