

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.001

³²P-磷酸铬-紫杉醇-聚 L 乳酸缓释粒子
实体瘤间质植入 microSPECT-CT 韧致辐射显像的实验研究^{*}

刘 伟^{1,2}, 邵国强^{2△}, 孟庆乐², 杨 瑞², 王 峰², 王自正²
(1. 江苏省盐城市亭湖区人民医院影像科 224001 2. 南京医科大学附属
南京医院核医学科 210006)

[摘要] 目的 以³²P-磷酸铬-紫杉醇微球-聚 L 乳酸(³²P-CP-PSP-PLLA)缓释粒子实体瘤间质靶向植入后,行小动物单光子发射计算机断层成像-透射断层成像(microSPECT-CT)韧致辐射显像,探讨其³²P 体内生物学分布及其降解缓释特性。**方法** 构建前列腺癌皮下移植瘤动物模型,microSPECT-CT 融合显像介导完成实体瘤间质植入³²P-CP-PSP-PLLA 缓释粒子,显像和生物学分布实验验证放射性³²P 在荷瘤鼠体内分布,电镜下观察粒子超微结构变化。**结果** microSPECT-CT 韧致辐射显像可有效指导缓释粒子实体瘤内植入操作,显像清晰,缓释的部分³²P 主要在实体瘤内滞留,在肝脾等重要脏器分布少,并为生物学分布结果证实,缓释粒子瘤内植入后电镜下可见粒子表面及内部微孔和隧道形成并进行性增加、融合和贯通。**结论** microSPECT-CT 韧致辐射显像可有效监测³²P-CP-PSP-PLLA 缓释粒子及缓释的³²P 体内生物学分布,为缓释粒子前列腺癌靶向植入治疗奠定基础。

[关键词] 韧致辐射显像;小动物单光子发射计算机断层成像-透射断层成像;³²磷;缓释粒子;化学治疗

[中图分类号] R817.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)18-2449-04

Experimental study on microSPECT-CT bremsstrahlung imaging in solid tumor mesenchymal
implantation of ³²P-chromic phosphate-paclitaxel-poly-L-lactic acid sustained-release seeds^{*}
Liu Wei^{1,2}, Shao Guoqiang^{2△}, Meng Qingle², Yang Rui², Wang Feng², Wang Zizheng²

(1. Department of Radiology, Tinghu District People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224001, China; 2. Department of
Nuclear Medicine, Affiliated Nanjing Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of single photon emission computed tomography (CT) imaging and transmission CT imaging (microSPECT-CT) bremsstrahlung imaging for the solid tumor mesenchymal implantaion of ³²P-chromic phosphate- paclitaxel-poly-L-lactic acid (³²P-CP-PSP-PLLA) sustained release seeds and to investigate the ³²P in vivo biodistribution and degradation sustained release characteristics. **Methods** The animal model of prostate cancer subcutaneously transplanted tumor was established. ³²P-CP-PSP-PLLA sustained- release seeds were intratumorally implanted by the mediation of microSPECT-CT bremsstrahlung imaging and the ³²P distribution in bearing tumor mouse was verified by the imaging and biological distrubtion tests. The ultrastructural changes of ³²P seeds were observed by the scanning electron microscope. **Results** The MicroSPECT/CT bremsstrahlung imaging could effectively guide the intratumoral implantation operation of the ³²P sustained-release seeds with clear visualization. Partial sustained- release ³²P was remained in the tumor tissues with little distribution in important organs of spleen and liver, which was proved by the biodistribution results. The particle surface and inside micropores and tunnels formation, their progressive increase, fusion and connection were found by the electronic microscope after the ³²P sustained-release seeds intratumoral implantation. **Conclusion** The MicroSPECT/CT bremsstrahlung imaging can effectively monitor the ³²P sustained-release seeds and their in vivo biodistribution and lays a foundation for the sustained-release seeds prostatic targeted implantation.

[Key words] bremsstrahlung imaging; microSPECT-CT; ³²P; sustained-release seeds; chemotherapy

³²P-磷酸铬(³²P-chromic phosphate, ³²P-CP)胶体肿瘤间质注射具有较好的治疗效果,但操作困难,易于溢出,肝、脾脏等富含网状内皮细胞系统的器官摄取较多^[1-2],注射靶位有效半减期短,增加局部剂量毒副作用大。¹²⁵I 等粒子疗效确切,但局部永久滞留,异位移动或栓塞所致并发症多^[3-4];生物可降解材料如聚乳酸(PLA)、聚乳酸/乙醇酸共聚物(PLGA)等具有较好的生物相容性、生物降解可控性,被作为药物缓释控释的递送载体^[5-7]。本课题前期研究以聚 L 乳酸(poly-L-lactic acid, PLLA)为辅料,制备生物可降解³²P 缓释粒子,显示良好的缓释特性、安全性

和生物疗效^[8-10];但部分肿瘤生长过程中,容易出现放射性不敏感、放射性抵抗和化疗药物耐药^[11-12]。系统用药增加药物剂量的同时增加了其全身毒副作用,紫杉醇作为常规化疗药物,具有一定的放疗增敏效果。为保证及提高实体瘤治疗效果,并有效提高应用安全性,本研究以生物相容性良好、体内可降解的 PLLA 为支架,制备³²P-CP-紫杉醇微球-PLLA(³²P-CP-paclitaxel microsphere-PLLA, ³²P-CP-PSP-PLLA)放、化疗联合应用的缓释粒子(以下简称缓释粒子),通过小动物单光子发射计算机断层成像-透射断层成像(microSPECT-CT)韧致辐射

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81301247);江苏省自然科学基金青年基金资助项目(SBK20134281)。 作者简介:刘伟(1974—),主治医师,本科,主要从事影像医学研究。 △ 通讯作者, E-mail: guoqiangshao@163.com。

显像监测实体瘤间质植入后 ^{32}P 的生物学分布及其粒子缓释特性^[13],为取代永久滞留性粒子并应用于实体瘤近距离放疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 材料 动物: BALB/c 雄性荷人前列腺癌(PC-3)裸鼠 30 只, 6~8 周龄, 体质量 18~20 g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司[SCXK(沪)2012-0002]提供。试剂: ^{32}P -CP, 由原子高科股份有限公司提供, 放射性化学纯度大于或等于 98%, 胶体粒度直径 20~50 nm(60%), 放射性比活度 1 110~1 850 MBq/mL, PH 6.0~8.0; PLLA(相对分子质量 8 000)和 PLLA-紫杉醇微球(粒径 10~100 μm , 紫杉醇包封率 40%~60%, 体内缓释达 30 d), 均由合肥工业大学控释室提供。仪器: 行星式球磨机购自南京大学仪器厂, MicroSPECT-CT 购自新西兰 Milabs 公司, CRC-增强型 β 活度计购自美国 Capintec 公司, γ 放射免疫计数仪购自科大创新股份有限公司中佳分公司, 液体闪烁计数仪购自美国 Beckman 公司。

1.2 方法

1.2.1 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子的制备 拟采用混合成型法制备 ^{32}P -PSP-PLLA 缓释粒子, 即将 PLLA(Mo: 8 000)辅料经行星式球磨机研磨至微米水平, 取 100 mg PLLA、2 mL 高放射性比活度 ^{32}P -CP 胶体(1 110~1 850 MBq/mL)、100 mg PLLA-紫杉醇微球, 加适量无水乙醇和吐温 80, 50 $^{\circ}\text{C}$ 、200 r/min 搅拌 1 h, 超声处理 30 min, 真空干燥箱内 60 $^{\circ}\text{C}$ 恒温干燥 9~12 h, 均匀研磨, 以 1% 硬脂酸镁作为阻滞剂和界面润滑剂、NaCl 为致孔剂, 自动精密压制机压制成型 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子, 备用。

1.2.2 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子荷瘤鼠实体瘤间质靶向植入后韧致辐射显像和生物学分布 每只 PC-3 裸鼠在 microCT 介导下瘤体间质植入类零级释放的 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子 1 枚。选择植入缓释粒子后 1 h 及 1、4、8、16、64 d 各时间点的 PC-3 裸鼠 5 只, 于心脏取血后断颈椎处死, 解剖瘤体、瘤周组织、主要脏器及残留粒子称湿质量, 并采用增强型 β 活度计、放射性计数仪进行 ^{32}P 定量, 动态监测二者体内动态生物分布, 计算其在实体瘤体中有效半减期。64 d 处死组在每个时间点均行 microSPECT-CT 显像, 准直器为 0.6 mm 多针孔准直器, 异氟烷麻醉, 仰卧位, 通过“webcams”快速扫描完成正交光学成像, 在此基础上选择 SPECT-CT 显像范围即感兴趣区, SPECT 扫描参数为: 能峰 70 keV, 窗宽 20%, 矩阵 256 $\times$ 256, 每帧 30 min, 完成 75 次投射, 然后平移床位进行 CT 扫描, CT 扫描采用‘normal’程序采集(电压 45 kV, 电流 500 μA), 计算肿瘤部位(T)与肝脏(NT)放射性摄取比值 T/NT。

1.2.3 图像重建和数据处理 SPECT 图像重建通过 pixelated ordered subsets by expectation maximization(POSEM) 程序完成 6 次迭代重建, 16 子集, CT 图像重建通过锥体束滤波反投影算法(NRecon v1. 6. 3, Skyscan)完成。通过“co-registered”程序, 将 SPECT 数据与 CT 数据完全匹配得到新的 SPECT 数据。通过 PMOD (PMOD Technologies, Zurich, Switzerland) 软件进行 SPECT-CT 图像融合, 并通过 3D-Gaussian filter (0.6 mm FWHM) 和调整图像色阶等获得较好的对比度和低噪音图像。在 microSPECT/CT 融合显像上, 勾画肿瘤感兴趣区, 计算肿瘤体积, 在肿瘤、肝脏部位勾画等体积感兴

趣区, 计算肿瘤(T)及肝脏(B)感兴趣区放射性密度(放射性计数/像素)比值(T/NT)。

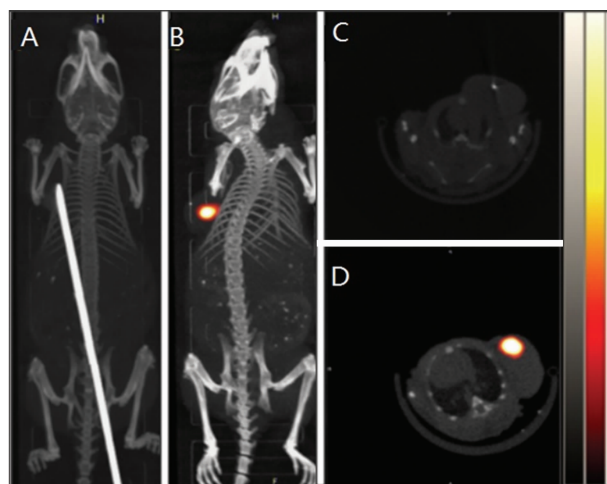
1.2.4 粒子实体瘤内植入溶蚀降解超微结构变化 每组分别取出 1 枚粒子, 清洁表面, 经 PBS 清洗、戊二醛固定、乙醇梯度脱水、叔丁醇置换、冷冻干燥、粘样、镀膜等处理, 扫描电镜下观察表面及截面超微结构改变, 每组另取含粒子的肿瘤, 处理后进行电镜观察。另外每组 3 枚粒子经有机溶剂溶解, 加入 2 mL 乙醇提取游离紫杉醇, HPLC 测定紫杉醇残留量。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理, 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多个样本均数比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 t 检验, 显著性水平 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子大体形态及粒径考察 ^{32}P -CP-PLLA 粒子为淡绿色圆柱体形, 直径 1.1~1.3 mm, 长 2.0~2.2 mm, 形态圆整, 质地硬, 每粒质量为 1.3~1.4 mg, 表面放射性活度均数每粒为 3.7 MBq。

2.2 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子前列腺癌实体瘤间质植入后 microSPECT-CT 韧致辐射显像 在 microSPECT/CT 的介导下, 完成 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子实体瘤内的靶向植入, 粒子在局部滞留, 未见异位迁徙现象, 韧致辐射显像可见 ^{32}P 主要在实体瘤内聚集, 且随着时间延长, 缓释的 ^{32}P 也主要滞留在实体瘤内, 瘤体周围及全身重要脏器均未见明显放射性摄取(图 1), 粒子植入后 1 h 及 1、4、8、16、64 d 肿瘤与肝脏放射性 ^{32}P 摄取比值(T/NT)分别为(720.33 $\pm$ 127.44)、(693.40 $\pm$ 156.24)、(714.73 $\pm$ 102.38)、(814.41 $\pm$ 143.85)、(786.74 $\pm$ 283.46)%ID/g。



A: 植入前 3D; B: 植入后 3D; C: 植入前横断层; D: 植入后横断层。

图 1 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子实体瘤间质内粒子植入前后韧致辐射显像

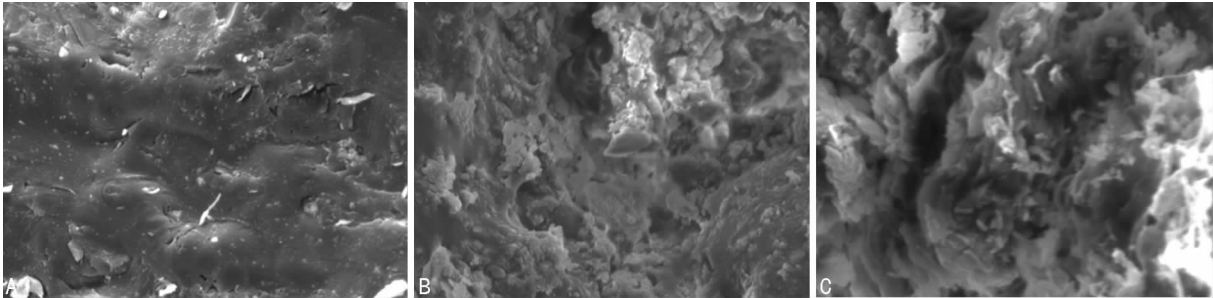
2.3 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子前列腺癌实体瘤间质植入后生物分布特点 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子前列腺癌实体瘤间质植入后 1 h 及 1、4、8、16、64 d, ^{32}P 在体内的生物学分布见表 1, 其中 ^{32}P 主要在肿瘤内滞留, 在粒子植入后 16 d, 肿瘤放射性 ^{32}P 摄取(%ID/g)显著增高。

2.4 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子溶蚀失重和超微结构动态变化 缓释粒子瘤体植入前后不同时间点截面超微结构低倍镜下观测, 粒子呈现外层和中央出现较快降解(图 2); 而二者

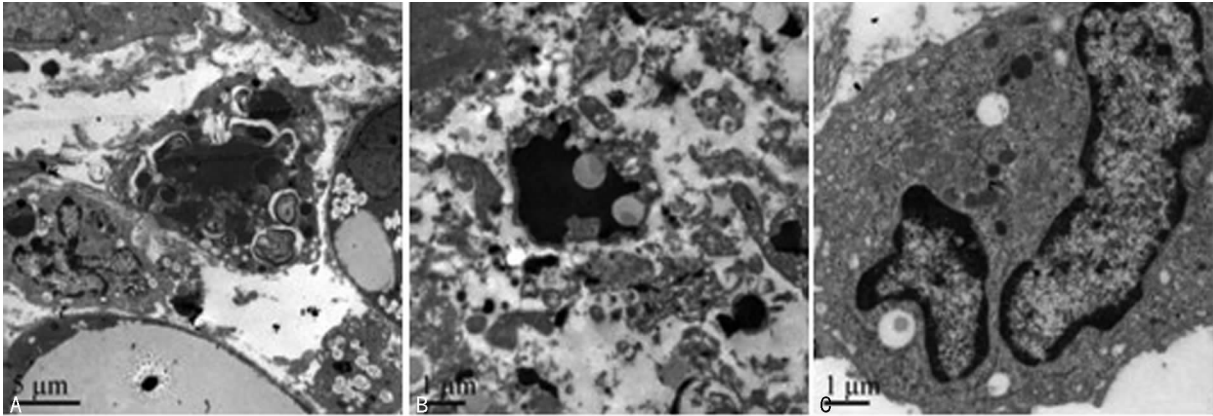
表 1 PC-3 鼠实体瘤间质植入 ³²P-CP-PSP-PLLA 缓释粒子后不同时间点各脏器每克组织放射性摄取量 ($\bar{x}\pm s, n=5, \%ID/g$)

组织	1 h	1 d	4 d	8 d	16 d	64 d
血	0.06±0.02	0.05±0.01	0.03±0.01	0.03±0.00	0.03±0.00	0.02±0.00
脑	0.01±0.00	0.02±0.00	0.02±0.00	0.02±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00
心	0.06±0.03	0.07±0.01	0.09±0.01	0.09±0.02	0.09±0.02	0.08±0.05
肝	0.07±0.02	0.1±0.01	0.12±0.02	0.11±0.03	0.14±0.01	0.19±0.11
脾	0.09±0.01	0.11±0.01	0.13±0.04	0.18±0.07	0.16±0.02	0.32±0.03
肺	0.04±0.01	0.07±0.01	0.06±0.01	0.06±0.01	0.08±0.02	0.05±0.02
肾	0.08±0.02	0.10±0.02	0.11±0.01	0.11±0.02	0.12±0.04	0.22±0.08
胃	0.04±0.00	0.06±0.01	0.08±0.01	0.07±0.01	0.07±0.01	0.06±0.02
肠	0.09±0.01	0.09±0.02	0.15±0.01	0.14±0.02	0.14±0.04	0.26±0.06
肌	0.06±0.01	0.08±0.02	0.09±0.02	0.09±0.03	0.09±0.02	0.06±0.04
胰	0.07±0.01	0.11±0.04	0.14±0.02	0.19±0.06	0.22±0.08	0.16±0.09
性腺	0.02±0.00	0.04±0.01	0.05±0.01	0.07±0.02	0.07±0.02	0.09±0.02
肿瘤	740.43±43.17 ^a	711.54±143.45 ^a	725.62±122.57 ^a	843.79±156.35	1 051.30±205.15	1 276.31±171.50

^a: $P<0.05$, 与 16、64 d 比较。



A:1 h;B:16 d;C:64 d。
图 2 ³²P-CP-PSP-PLLA 缓释粒子前列腺癌实体瘤间质植入后低倍镜 (×2000)



A:距粒子最近肿瘤组织;B:距粒子略远的肿瘤组织;C:距粒子远处的肿瘤组织。
图 3 16 d 粒子周围肿瘤组织电镜下载面超微结构变化

间降解相对较慢,电镜检查结果见图 3。粒子植入 1 h 可观察到粒子断面质地均匀,镶嵌有球形紫杉醇微粒,直径约 200~800 nm。植入后 16 d,可见断面边缘原发性微孔(直径数个微米)散在出现,且向粒子深部延伸,形成隧道;粒子周围的肿瘤组织可见部分紫杉醇微球和³²P-CP 颗粒存在。植入后 64 d,粒子体积轻度肿胀,粒子表面布满微孔,向深处延伸形成管状隧道,并彼此网状连通,呈蜂窝状,但仍维持柱状结构,部分微孔间发生融合,数目减少,孔径增大,部分脱落形成碎片。

3 讨 论
随着影像介入植入技术和三维治疗计划系统的优化^[13-14],被动靶向给药系统,逐渐成为肿瘤治疗的有效手段。永久滞留型载体主要适于放射性药物,对化疗药物不适用;瘤内插植局部发挥作用,对转移灶无效,插植治疗复发者难以再次应用,体内永久滞留、异位迁徙等所致并发症多^[15-17]。而以生物可降解材料(如高聚物 PLA、PLGA 等)为载体的缓释制剂成为目前的研究热点。

^{32}P 作为理想治疗性核素,是纯 β -发射体,平均能量为 0.695 MeV,物理半衰期为 14.28 d,组织中射程平均为 3~4 mm,传能线密度(LET)和诱导肿瘤细胞凋亡的相对生物学效应高。本课题以 PLLA 为载体,制备了放、化疗联合应用的 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子,可有效解决 ^{32}P -CP 胶体及荷载化疗药物的紫杉醇微球流动性大、间质注射后易于溢出并在肝脾、骨髓大量聚集等毒副作用。微球静脉注射后在肝脾等脏器分布较多,荷载放射性药物后局部毒副作用大,且药物突释效应明显。本研究结果显示, ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子肿瘤间质植入后,缓释的 ^{32}P 、紫杉醇主要以纳米颗粒的形式在肿瘤部位聚集,少量游离的 ^{32}P 和紫杉醇释放入血。 ^{32}P 在肝脏部位分布极少,放射性分布(%ID/g)均数小于 0.2,利于提高局部药物浓度。紫杉醇在发挥抗癌作用的同时,具有一定的放疗增敏作用,对提高肿瘤疗效具有一定的意义,预期利于减少全身重要脏器如肝脏、脾脏、骨髓等的毒副作用。而 ^{32}P 发射的 β -射线在组织中射程约数毫米,利用 SPECT 直接探测 β -射线成像是不可可能的。然而, β -射线与介质作用时产生韧致辐射,即电子被原子核阻挡突然降低速度,将一部分动能转变成具有连续能谱的电磁辐射放出来,这种电磁波性质与 γ 射线类似,在一定条件下利用现有 γ 射线成像设备成为可能^[18-21]。

本文初步探讨 microSPECT/CT 韧致辐射显像用于 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子实体瘤内植入治疗的价值,尤其是对粒子植入操作和 ^{32}P 药代动力学评价的价值研究。由于生物相容性和生物可降解性良好的 PLLA,密度与周围软组织相近,无法有效通过 microCT 进行精确定位,microCT 可有效提供植入针针头在肿瘤中的位置,但不能有效监测粒子植入后的体内分布情况。本研究结果显示 ^{32}P microSPECT/CT 韧致辐射断层显像图清晰度好,可有效完成 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子植入前后的精确定位,有效评价其在植入术后有无异位迁移和沿针道的移位,具有较好的临床应用价值。同时 microSPECT/CT 可有效评价粒子缓释的 ^{32}P 在体内生物学分布。

粒子瘤内植入后主要在瘤内滞留,位置固定,易于剂量控制和操作,缓释的 ^{32}P 也主要集中于粒子周围肿瘤组织中,在荷瘤鼠主要脏器分布较少,为增加肿瘤局部疗效、降低对周围组织和全身脏器毒副作用提供影像学数据支持。而韧致辐射显像结果显示粒子植入 16、64 d 时肿瘤放射性分布较 1 h 明显增加,考虑与治疗后肿瘤体积明显减小相关。肠道放射性计数相对较高,考虑与缓释的 ^{32}P 颗粒被肝内网状内皮系统摄取、代谢和排泄有关,并为生物学分布实验结果证实。进一步的实验结果显示,粒子瘤内植入溶蚀降解,可见粒子周边和中央降解较快,而二者间降解缓慢,考虑原因为:骨架外层 PLLA 与水直接接触且面积较大,降解迅速,而随着起于表面的管状隧道的形成,内部 PLLA 水环境中水解断链,可溶于水的寡聚物大量生成,因隧道相对较少,内部的酸性产物大量滞留,pH 迅速降低而加速 PLLA 的自催化水解。因此,PLLA 的降解特点为粒子植入早期增加局部放射性活度和延长其靶位滞留时间奠定基础,并避免了永久植入术等籽源体内永久滞留及严重并发症的出现。本实验结果为 microSPECT/CT 韧致辐射显像用于 ^{32}P -CP-PSP-PLLA 缓释粒子实体瘤内植入治疗实体瘤奠定基础。

参考文献

- [1] Gao W, Liu L, Liu ZY, et al. Intratumoral injection of ^{32}P -chromic phosphate in the treatment of implanted pancreatic carcinoma[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2010, 25(2):215-224.
- [2] Daozhen C, Lu L, Guansheng T, et al. Preventing and treating lymphatic minute metastasis with (^{32}P)-chromic phosphate during an operation[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2007, 22(1):24-32.
- [3] Zhu AX, Wallner KE, Frivold GP, et al. Prostate brachytherapy seed migration to the right coronary artery associated with an acute myocardial infarction[J]. Brachytherapy, 2006, 5(4):262-265.
- [4] Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, et al. Sequential comparison of seed loss and prostate dosimetry of stranded seeds with loose seeds in ^{125}I permanent implant for low-risk prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(1):61-68.
- [5] Gu GZ, Hu QY, Feng XY, et al. PEG-PLA nanoseeds modified with APT(EDB) peptide for enhanced anti-angiogenic and anti-glioma therapy[J]. Biomaterials, 2014, 35(28):8215-8226.
- [6] Jain D, Bajaj A, Athawale R, et al. Surface-coated PLA nanoseeds loaded with temozolomide for improved brain deposition and potential treatment of gliomas: development, characterization and in vivo studies[J]. Nber Chapters, 2014, 395(1):81-102.
- [7] Tong R, Gabrielson NP, Fan TM, et al. Polymeric Nanomedicines Based on Poly(lactide) and Poly(lactide-co-glycolide)[J]. Curr Opin Solid State Mater Sci, 2012, 16(6):323-332.
- [8] 邵国强,王自正,刘璐,等. ^{32}P -磷酸铬-聚 L 乳酸缓释粒子的制备及其放射性释出和生物分布[J]. 中华核医学杂志, 2009, 29(3):189-193.
- [9] Sun L, Zhu X, Xu L, et al. Antitumor effects of (^{32}P)-chromic-poly (L-lactide) brachytherapy in nude mice with human prostate cancer[J]. Oncol Lett, 2013, 6(3):687-692.
- [10] Zhao J, Du G, Su Y, et al. Preliminary study of the biodegradation and the correlation between in vitro and in vivo release of (^{32}P)-chromic phosphate-poly(L-lactide) seeds[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2013, 28(10):703-708.
- [11] 付振宇,张鸽,黄玉华,等. siRNA 沉默 HIF-1 α 基因对前列腺癌 PC-3 细胞多西紫杉醇化疗敏感性的影响[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(10):881-885.
- [12] Drake CG, Sharma P, Gerritsen W. Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implications for immunotherapy[J]. Oncogene, 2014, 33(43):5053-5064.
- [13] Parsai EI, Ayyangar KM, Dobelbower (下转第 2456 页)

749-756.

- [3] Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system[J]. Eur Radiol, 2006, 16(2): 256-268.
- [4] Wiant A, Nyberg E, Gilkeson RC. CT evaluation of congenital heart disease in adults[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(2): 388-396.
- [5] Leschka S, Oechslin E, Husmann L, et al. Pre- and post-operative evaluation of congenital heart disease in children and adults with 64-section CT[J]. Radiographics, 2007, 27(3): 829-846.
- [6] Navallas M, Orenes P, Sánchez Nistal MA, et al. Congenital heart disease in adults; the contribution of multidetector CT[J]. Radiología, 2010, 52(4): 288-300.
- [7] Larsson CM. The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection. ICRP publication 103[J]. Ann ICRP, 2007, 37(2/3/4): 325-332.
- [8] Ávila P, Mercier LA, Dore A, et al. Adult congenital heart disease: a growing epidemic[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(12 Suppl): S410-419.
- [9] Coles DR, Smail MA, Negus IS, et al. Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(9): 1840-1845.
- [10] Nie P, Wang X, Cheng Z, et al. Accuracy, image quality

and radiation dose comparison of high-pitch spiral and sequential acquisition on 128-slice dual-source CT angiography in children with congenital heart disease[J]. Eur Radiol, 2012, 22(10): 2057-2066.

- [11] 孙占国, 陈月芹, 孙海新, 等. 双源 CT 在先天性心脏病术前评估中的应用价值[J]. 实用放射学杂志, 2010, 26(2): 1441.
- [12] 龙启华, 杨志刚, 邓雯, 等. 先天性心脏病法洛四联症合并心血管畸形的双源 CT 血管成像评价[J]. 生物医学工程杂志, 2015, 32(2): 418-422.
- [13] 曾涵江, 徐忠孜, 余建群, 等. 双源 CT 血管造影在先心病右室双出口诊断的应用价值[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(14): 1519-1523.
- [14] Vyas HV, Greenberg SB, Krishnamurthy R. Mr imaging and CT evaluation of congenital pulmonary vein abnormalities in neonates and infants[J]. Radiographics, 2012, 32(1): 87-98.
- [15] Chandrashekhar G, Sodhi KS, Saxena AK, et al. Correlation of 64 row MDCT, echocardiography and cardiac catheterization angiography in assessment of pulmonary arterial anatomy in children with cyanotic congenital heart disease[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(12): 4211-4217.

(收稿日期: 2015-12-13 修回日期: 2016-03-28)

(上接第 2452 页)

RR, et al. Clinical fusion of three-dimensional images using bremsstrahlung SPECT and CT[J]. J Nuclear Medicine, 1997, 38(2): 319-324.

- [14] Yang R, Wang J, Zhang H. Dosimetric study of Cs-131, I-125, and Pd-103 seeds for permanent prostate brachytherapy[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2009, 24(6): 701-705.
- [15] Imad A, Ozer A, Spencer T, et al. A comparative study of seed localization and dose calculation on pre- and post-implantation ultrasound and CT images for low-dose-rate prostate brachytherapy[J]. Phys Med Biol, 2009, 54(18): 5595-5611.
- [16] Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(5): 1261-1266.
- [17] Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, et al. Seed fixity in the prostate/periprostic region following brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(1): 215-220.

- [18] Walrand S, Hesse M, Wojcik R, et al. Optimal design of anger camera for bremsstrahlung imaging: Monte Carlo evaluation[J]. Frontiers Oncology, 2014(4): 149.

- [19] Beylgeril V, Sofocleous CT, Carrasquillo JA. Extrahepatic visualization in the distribution of falciform artery in posttreatment Bremsstrahlung images after radioembolization with Y-90 microspheres[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2014, 33(3): 178-179.
- [20] Ota S, Uno M, Kato M, et al. (89)Sr bremsstrahlung single photon emission computed tomography using a gamma camera for bone metastases[J]. Ann Nucl Med, 2014, 28(2): 112-119.
- [21] Wang XD, Yang RJ, Cao XC, et al. Dose delivery estimated by bremsstrahlung imaging and partition model correlated with response following intra-arterial radioembolization with (32)P-Glass microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointestinal Surgery, 2010, 14(5): 858-866.

(收稿日期: 2015-11-18 修回日期: 2016-03-06)