

NIS 基因在恶性肿瘤中的研究进展

柴文文 综述, 胡 硕 审阅

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

摘要:恶性肿瘤的发生严重威胁着人类的生命健康。将基因治疗与靶向核素治疗相结合, 即“基因靶向核素治疗”为肿瘤基因治疗开辟了一条崭新的途径。钠碘转运体(NIS)是存在于甲状腺滤泡细胞基底膜上的一种跨膜糖蛋白, 介导碘的主动摄取, 其摄碘功能是临床上治疗甲状腺疾病的基础。随着 NIS 基因的成功克隆以及基因治疗手段的发展, 通过将 NIS 基因转染到甲状腺及非甲状腺肿瘤中, 为 ^{131}I 靶向治疗恶性肿瘤的研究提供了新的思路。

关键词:钠碘转运体; 基因治疗; 肿瘤; 放射性核素

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)12-0914-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.12.B002

Progress in Sodium Iodide Symporter for Tumors

CHAI Wen-wen, HU Shuo

(Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: Cancer is still a serious disease. The combination of gene therapy and targeted radiotherapy will be a novel approach to tumor gene therapy, that means “Genetic Radiotherapy Targeting Therapy”. The sodium iodide symporter (NIS), located in thyroid follicular basement membrane, is a transmembrane glycoprotein responsible for uptake of iodide into cells. The ability of uptake iodide is also an important mechanism to treat the thyroid disease. At the same time, the cloning and characterization of NIS and the development of gene therapy methods make it possible to treat nonthyroid tumors that cannot accumulate iodide using radioiodine mediated by NIS. That will provide a new idea targeting to cancer with ^{131}I .

Subject words: sodium iodide symporter; gene therapy; tumor; radionuclide

肿瘤是人类最常见和最难治的疾病之一, 其发生、发展和转移是一个极其复杂的多基因异常调控的过程。目前, 肿瘤的治疗主要包括手术干预、化疗和放射治疗等, 其中 70% 左右的恶性肿瘤明确诊断时已经是中晚期, 大多数已经失去早期治疗的机会, 外科手术往往束手无策。化疗和外照射治疗作为恶性肿瘤目前最主要的治疗方式, 往往存在着耐药性、全身不良反应大以及靶定位欠准确等缺点, 治疗效果并不理想。因此, 寻找一种肿瘤定位准确、局部有效而无明显全身不良反应的新型治疗方案, 成为近年来肿瘤治疗研究领域的热点。

放射性核素 ^{131}I 靶向治疗是利用某些特定的组织器官, 在机体内能高度选择性聚集 ^{131}I , ^{131}I 靶向与

病变组织细胞紧密结合, 辐射剂量主要集中于病灶内发挥最大的治疗作用, 而对机体其他正常组织器官的辐射损伤则很少。但是这种方法的前提是肿瘤细胞必须具有摄碘功能, 钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)因能介导细胞摄取放射性核素, 已经成为一种新的基因靶向治疗手段。

NIS 是存在于甲状腺滤泡细胞基底膜上的一种跨膜糖蛋白, 属于钠/葡萄糖协同转运体家族, 其主要功能是逆浓度转运碘, 从而使甲状腺内的碘浓度高于血浆 20~40 倍^[1]。近年来研究表明, 大多数分化良好的甲状腺癌能高表达 NIS, 可运用放射性 ^{131}I 治疗, 已经取得肯定的临床疗效^[2]; 如果能将 NIS 基因转染到低表达或不表达的肿瘤细胞中, 让肿瘤细胞摄取碘, 利用大剂量 ^{131}I 的辐射生物效应杀伤肿瘤细胞, 就有望成为 ^{131}I 靶向治疗甲状腺和非甲状腺肿瘤的新途径。

通讯作者: 胡 硕, 主任医师, 博士; 中南大学湘雅医院核医学科, 湖南省长沙市开福区湘雅路 87 号 (410008); E-mail: hushuo_xy@sina.com

收稿日期: 2013-11-26

1 NIS 的结构和生物学特征

1996 年,Dai 等^[3]阐明了大鼠钠/碘同向转运体(rat NIS,rNIS)cDNA 序列及蛋白质结构。同年 Smanik 等^[4]从 rNIS 基因核苷酸序列获得引物,获取了人钠/碘同向转运体(human NIS,hNIS)cDNA 片段,并进而分离出 hNIS 基因。hNIS 基因位于人类 9 号染色体的短臂,由 15 个外显子和 14 个内含子组成,其开放阅读框架为 1 929 个核苷酸,编码 643 个氨基酸,基因全长 3.9kb。rNIS 基因全长 2 839 个碱基对,其开放阅读框架为 1 854 个核苷酸,编码 616 个氨基酸,与 hNIS 氨基酸序列有 84%的同源性和 93%的相似性。目前研究认为 NIS 二级结构包括 13 个跨膜结构域,氨基端位于细胞外侧,羧基端位于胞浆内^[5]。NIS 是钠碘同向转运体,借助于细胞膜上的 Na⁺/K⁺-ATP 酶产生和维持 Na⁺的跨膜梯度,Na⁺与 I⁻以 2:1 的比例协同转运,I⁻随着 Na⁺电化学梯度而逆电化学梯度转入细胞内。NIS 基因的表达和调控受一系列因素的影响,包括促甲状腺激素、甲状腺球蛋白、碘、细胞因子及生长因子、甲状腺特异性转录因子等。

NIS 作为一种跨膜糖蛋白,主要表达于甲状腺滤泡细胞基底膜,其他一些组织如唾液腺、胃黏膜、乳腺、卵巢、直肠、腮腺、颌下腺、胰腺、睾丸、肾上腺、心脏、胸腺以及肺等非甲状腺组织中亦有少量表达^[6],并显示聚集碘的能力;但与甲状腺组织相比,甲状腺外周组织 NIS 表达水平相对较低,且只有甲状腺才能在促甲状腺激素作用下促进碘聚集,并能够将碘有机化。故 NIS 被认为是甲状腺的特异蛋白,在甲状腺疾病的诊断中,具有与甲状腺球蛋白或甲状腺过氧化物酶一样的意义。此外,NIS 除了表达于正常组织外,在甲状腺癌(主要是乳头状癌和滤泡上皮癌)和乳腺癌以及口咽部、肺、胃、结肠、前列腺、皮肤、卵巢和子宫内膜等组织器官的肿瘤中亦有所表达,这些肿瘤中 NIS 主要表达于细胞胞浆内,其表达程度要比正常甲状腺组织弱得多^[7,8]。

2 NIS 的临床意义

2.1 NIS 与甲状腺疾病

碘是合成甲状腺激素的物质之一,NIS 的主要功能是介导甲状腺滤泡细胞对碘的主动摄取,维持

正常生理条件下甲状腺内的碘浓度,其摄碘功能是临床上应用 ¹³¹I 诊断和治疗 Graves'病及甲状腺癌的重要机制。研究表明^[9],病理状态下的甲状腺组织摄碘能力发生明显变化。Graves'病、高功能腺瘤及分化良好的甲状腺癌等摄碘能力强的疾病 NIS 基因表达明显升高,而亚急性甲状腺炎、桥本氏甲状腺炎的 NIS 基因表达水平则明显降低。临床上,人们已经针对甲状腺组织这种独特的摄碘功能,利用放射性核素 ¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进及分化较好的甲状腺癌。

研究显示,具有摄碘功能的分化良好的甲状腺癌(differentiated thyroid cancer,DTC),无论病变早期还是晚期,也无论原发灶或者术后复发以及转移灶,应用放射性 ¹³¹I 治疗的甲状腺癌患者 10 年生存率高达 80%~90%^[10]。未分化腺癌和甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer,MTC)基本无 NIS 的表达,相对于乳头状癌和滤泡上皮癌对放射性碘治疗不敏感,但基因转染的方法为此提供了解决途径。Ke 等^[11]构建包含 hNIS cDNA 的慢病毒载体,感染甲状腺未分化癌 ARO 细胞,体内显像和体外摄取实验均证实转染组细胞保留了较高的 NIS 基因表达和浓聚碘的能力,给予治疗剂量的 ¹³¹I 后肿瘤体积明显缩小。还有学者研究发现^[12],放射性 ¹³¹I 照射时间越长,DTC 患者肿瘤细胞摄碘率出现进行性下降,可能原因是 NIS 是位于基底膜的一种膜蛋白,细胞膜特别是功能蛋白作为重要靶点,照射时间延长,编码 NIS 的 DNA 因辐射出现畸变,甲状腺癌细胞 NIS mRNA 表达降低摄碘能力下降。另有文献报道在碘缺乏地区,DTC 的 NIS 表达与 ¹³¹I 摄取无相关性^[13],故放射性 ¹³¹I 照射与甲状腺癌细胞 NIS 表达的关系以及对其摄碘变化的影响仍有待进一步深入研究。

2.2 NIS 与非甲状腺肿瘤

17 年前 rNIS 和 hNIS 基因克隆成功,为人们进行 NIS 转染介导 ¹³¹I 靶向治疗非甲状腺肿瘤的研究奠定了基础,通过 NIS 基因转染非甲状腺肿瘤介导放射性核素靶向治疗成为基因治疗领域又一研究方向。研究者应用基因克隆与转染技术,将 NIS 基因导入无摄碘功能的甲状腺癌及甲状腺外肿瘤中,已被证明具有良好的临床应用潜力。目前 NIS 基因已经被广泛转染到肿瘤细胞,如乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、宫颈癌、胶质瘤、生殖腺肿瘤^[14~18],并成功地使这些肿瘤细胞具有摄碘功能,结果证实无论是在体

外培养还是接种在裸鼠皮下,被转染的肿瘤细胞均有NIS的功能性表达,都表现出极高的摄碘能力;将对转染后的肿瘤细胞移植瘤小鼠进行活体显像,发现转染了NIS的肿瘤组织可有效地摄取放射性核素;再一次性给予大剂量的 ^{131}I 治疗,结果有60%以上的肿瘤细胞被杀死,皮下移植瘤体缩小80%以上,60%的肿块可完全消退。另有研究者^[19,20]发现,*rNIS*基因能介导肿瘤细胞摄取更多的放射性核素,其摄取能力较*hNIS*基因高达5倍,且*rNIS*基因可以介导较小剂量的 ^{131}I 发挥杀伤肿瘤细胞的作用。

3 NIS 的研究方向

NIS 转染介导 ^{131}I 靶向治疗肿瘤,是利用 ^{131}I 在衰变中发射 β 射线所产生的电离辐射作用进行内照射治疗,肿瘤局部获得足够高的辐射剂量是治疗能否成功的关键,而该剂量是由治疗所用的 ^{131}I 剂量和其有效半衰期决定的。其中有效半衰期又是由 ^{131}I 的内流率、外流率和是否有机化决定,故 ^{131}I 治疗成功与否与应用剂量、内流率、外流率及有机化程度密切相关。

①延长碘的流出时间

为了达到杀灭肿瘤的治疗效果,放射性核素必须在肿瘤中滞留足够的时间。尽管体外实验表明,碘在NIS转染的肿瘤细胞中能快速聚集,但在无碘的环境中亦快速流出,碘在肿瘤细胞中的滞留时间很短。Huang等^[21]将NIS转基因技术应用到非小细胞肺癌的治疗研究中。研究发现虽然NIS基因成功转导并表达,但是摄入的碘很快漏出细胞,未能发挥杀伤作用。原因可能是肺癌细胞缺乏将碘有机化的功能。王澎等^[22]将甲状腺过氧化物酶(*TPO*)基因与NIS基因共同转染胶质瘤细胞,结果发现在单独转染*hNIS*基因的胶质瘤细胞中碘会快速地外流,与Ad-CMV-*hTPO*联合转染后可以增加与蛋白结合的碘量,使碘在细胞内的停留时间有所延长,从而提高放射性碘对胶质瘤细胞的杀伤效果。原因可能是肺癌细胞获得摄碘能力的同时也能够将摄入的碘有机化,避免其漏出细胞,延长了放射性碘在癌细胞内的存留时间,从而使放射性碘发挥治疗作用。尽管*TPO*基因可以将细胞摄取的碘有机化而延长碘在细胞内的滞留时间,但是,关于碘有机化是否是分子靶向

放射性核素治疗的前提条件目前仍存在较多的争议^[22,23]。

②NIS 正确定位及NIS 表达水平

碘的摄取是放射性 ^{131}I 治疗的关键步骤,而这一过程主要是由NIS介导完成的,但是与正常的甲状腺组织相比,未分化型甲状腺癌和非甲状腺肿瘤中NIS只有少量表达。尽管NIS的低表达可能是肿瘤组织不能浓聚碘的主要原因,有研究者通过免疫组化发现在一些甲状腺肿瘤组织中NIS呈现过度表达,而这些过度表达的NIS存在于胞浆内,提示NIS不能正确定位到细胞膜的缺陷可能是这些组织中摄碘功能下降的原因^[24]。

由于不同组织转染NIS后,NIS的表达及其摄取 ^{131}I 的量不同,会导致不同的生物学效应。Penheiter等^[25]研究显示建立稳定表达NIS的人胰腺癌BxPC-3细胞,观察细胞内NIS蛋白表达水平与放射性核素吸收的相关性,显示在一定范围内NIS蛋白水平增加,放射性核素摄取能力增强,两者呈线性关系。因此,如何提高NIS的表达成为放射性 ^{131}I 靶向治疗的又一研究热点。Sue等^[26]研究抗甲状腺药物丙基硫氧嘧啶(PTU)及甲硫咪唑(MMI)对甲状腺特异基因NIS表达水平和功能的影响,结果发现PTU组NIS启动子5'-1 880bp和5'-1 052bp基因片段活性明显增强,大鼠甲状腺FRTL-5 cells细胞中NIS基因的表达明显增加,放射性碘摄取能力随之增强,但MMI组未见相同的作用,考虑与两组药物对甲状腺的治疗效应不同有关。Willhauck等^[27]联合维甲酸、氨甲酰氮草(CBZ)及地塞米松治疗发现乳腺癌细胞 ^{131}I 摄取率明显提高,且存活率提高了30%。Furuya等^[28]在体外实验中应用小剂量的组蛋白脱乙酰酶抑制剂能提高分化不良的甲状腺癌细胞NIS mRNA的表达,进而提高甲状腺癌细胞的摄碘率。

③特异性启动子

启动子是影响外源基因表达的关键因素之一。非肿瘤特异性启动子属于强启动子,如巨细胞病毒启动子CMV,Ad-CMV-NIS在肿瘤细胞和正常细胞中均能驱动NIS的转录和表达。肿瘤特异性启动子可调控NIS基因选择性地表达在肿瘤靶细胞内,最大程度增加对肿瘤组织的治疗效应,尽量减小对正常组织的不良反应。

为了达到外源基因的高表达,可选择强启动子

或增加启动子的数目,另外,使用含有 *NIS* 基因的组织特异性启动子,可以定向诱导 *NIS* 的表达,使其具有肿瘤靶向性而特异性地表达于肿瘤细胞,从而提高肿瘤细胞摄碘的数量,增强 ^{131}I 的杀伤力。有研究者^[29-31]将 Probasin 启动子、间充质干细胞(MSCs)、巨细胞病毒启动子(CMV)分别应用于前列腺癌、肝癌、肺癌细胞,*NIS* 表达水平明显增高,摄碘能力明显增强。Roisin 等^[32]在体外构建了以上皮黏蛋白(MUC1)为启动子调控 *NIS* 基因表达的乳腺癌细胞系,将其接种于无胸腺裸鼠皮下,建立了表达 *NIS* 基因的乳腺癌肿瘤细胞模型,碘摄取率明显增高,一次性给予治疗剂量的 ^{131}I 后,裸鼠移植瘤体积明显缩小。Huang 等^[33]分别将 Survivin 肿瘤特异性启动子和非特异性启动子(CMV)指导下的 hNIS 腺病毒感染肿瘤细胞,结果 Survivin 肿瘤特异性启动子控制的肿瘤细胞摄 ^{125}I 的能力增加了 45~56 倍,以 CMV 为启动子的肿瘤细胞摄 ^{125}I 能力增加了 85~120 倍,表明组织特异性启动子表达能力弱于非特异性启动子。李承霞等^[34]成功构建了更广谱的端粒酶(hTERT)肿瘤特异启动子,结果证实转染 Ad-hTERT-hNIS 胶质瘤 U87 和 U251 细胞摄 ^{125}I 能力较空白对照组分别提高了约 25.7 和 21.6 倍,而在阴性对照组和空白对照组均未见明显的 ^{125}I 摄取($P>0.05$)。

④其他放射性核素

利用放射性 ^{131}I 治疗肿瘤的关键是肿瘤中要获得足够的电离辐射剂量,而该电离辐射剂量的高低由两种因素决定:一是由治疗所用的 ^{131}I 的剂量,二是肿瘤部位滞留 ^{131}I 的有效半衰期。由于 ^{131}I 进入肿瘤细胞后又很快流出,使其难以真正发挥杀伤肿瘤的作用,于是有学者寄希望于寻找一种半衰期短、对人体辐射量更小而又在肿瘤细胞内滞留足够时间的放射性核素来达到治疗肿瘤的目的。

NIS 可以介导 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 浓聚在甲状腺组织中进行放射性自显影,同样, ^{188}Re 和 ^{211}At 等^[35-37]放射性核素也能被 *NIS* 摄取,这对于 *NIS* 基因转导效率低或者 *NIS* 蛋白表达水平不高的肿瘤能获得更好的杀灭肿瘤的效果。 ^{188}Re 物理半衰期短(16.7h),射程约 23~32mm,发射 β 射线能量高(最大能量 21.2MeV)。而放射性核素 ^{211}At 发射 α 射线,具有物理半衰期短(半衰期为 7.2h)、很高的传能线密度(100keV/ μm)和射程更短(40~80 μm)的优点。正是由于这些特性,

使 ^{188}Re 、 ^{211}At 可以比 ^{131}I 在同等剂量条件下获得更大的放射效应,同时可以解决 ^{131}I 在肿瘤细胞内有效半衰期过短所致治疗疗效差的问题。Klutcz 等^[37]研究发现,将 Ad5-AFP-NIS 转染肝癌 HepG2 细胞,建立 HepG2 肝癌裸鼠移植瘤模型,给予治疗剂量(55.5MBq)的 ^{131}I 和 ^{188}Re 后,实验组肿瘤体积明显缩小,生存率明显提高,但是两者之间无明显差别。究其原因一是与作者之前的剂量学数据一致;另一个原因可能是模型中肿瘤体积较小以及肝癌细胞的恶性生物学行为,导致了 ^{188}Re 照射治疗中辐射效应的衰减。

4 结 语

综上所述,*NIS* 基因转染介导放射性碘治疗是转基因技术与放射性碘治疗技术的有机结合,该方法已在动物体内获得初步成功,为放射性碘治疗甲状腺及非甲状腺肿瘤提供了新的思路。但其离临床应用还有较长距离,许多问题仍有待解决,尤其是如何控制 *NIS* 基因表达及定位和如何提高放射性碘的疗效,是现阶段 *NIS* 基因治疗研究的重点。尽管目前仍有些问题还没有得到解决,但其巨大的研究价值和潜在的临床效果已得到学术界和临床医生的广泛认可。相信随着基因治疗技术的不断完善和发展,*NIS* 在肿瘤治疗方面的研究必将取得重大的突破。

参考文献:

- [1] Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1154(1): 65-82.
- [2] Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135(3): 355-370.
- [3] Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter [J]. *Nature*, 1996, 379(6564): 458-460.
- [4] Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 226(2): 339-345.
- [5] Levy O, De la Vieja A, Ginter CS, et al. N-linked glycosylation of the thyroid Na^+/I^- symporter (NIS) [J]. *Biol Chem*, 1998, 273(35): 22657-22663.
- [6] Baril P, Martin-Duque P, Vassaux G. Visualization of gene expression in the live subject using the Na/I symporter as a reporter gene: applications in biotherapy [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(4): 761-771.
- [7] Damle AA, Narkar AA, Badwe RA. Radioiodide uptake and sodium iodide symporter expression in breast carcinoma [J]. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49(6): 416-422.
- [8] Ahn BC. Sodium iodide symporter for nuclear molecular imaging and gene therapy: from bedside to bench and

- back[J]. *Theranostics*, 2012, 2(4): 392–402.
- [9] Kollecker I, von Wasielewski R, Langner C, et al. Subcellular distribution of the sodium iodide symporter in benign and malignant thyroid tissues[J]. *Thyroid*, 2012, 22(5): 529–535.
- [10] Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(3): 784–795.
- [11] Ke CC, Hsieh YJ, Hwu L, et al. Evaluation of lentiviral-mediated expression of sodium iodide symporter in anaplastic thyroid cancer and the efficacy of in vivo imaging and therapy[J]. *J Oncol*, 2011, 2011: 178967.
- [12] Lai W, Li JJ. Effect of ^{131}I irradiation on radioiodine uptake in differentiated thyroid cancer cell and expression of NIS mRNA[J]. *Modern Diagnosis & Treatment*, 2012, 23(11): 837–838. [赖伟, 李俊杰. ^{131}I 照射对分化型甲状腺癌细胞摄碘水平及 NIS mRNA 表达的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2012, 23(11): 837–838.]
- [13] Midh'its A, Pal L, Mishra SK. Distribution of Na^+/I^- symporter in thyroid cancers in an iodine-deficient population: an immunohistochemical study[J]. *World J Surg*, 2007, 31(9): 1737–1742.
- [14] Li W, Tan J, Wang P, et al. The glial fibrillary acidic protein promoter directs sodium/iodide symporter gene expression for radioiodine therapy of malignant glioma [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(2): 669–674.
- [15] Huang R, Ma X, Li S, et al. Radioiodide treatment mediated by adenovirus transfer of human sodium iodide symporter gene into androgen-independent cancer [J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2010, 27(5): 1080–1084.
- [16] Liu Z, Xing M. Induction of sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in non-thyroid cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31729.
- [17] Micali S, Maggisano V, Cesinaro A, et al. Sodium/iodide symporter is expressed in the majority of seminomas and embryonal testicular carcinomas[J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(2): 125–133.
- [18] Grünwald GK, Klutz K, Willhauck MJ, et al. Sodium iodide symporter (NIS)-mediated radiovirotherapy of hepatocellular cancer using a conditionally replicating adenovirus[J]. *Gene Ther*, 2013, 20(6): 625–633.
- [19] Hu S, Cao W, Lan X, et al. Comparison of rNIS and hNIS as reporter genes for noninvasive imaging of bone mesenchymal stem cells transplanted into infarcted rat myocardium[J]. *Mol Imaging*, 2011, 10(4): 227–237.
- [20] Mitrofanova E, Unfer R, Vahanian N, et al. Rat sodium iodide symporter allows using lower dose of ^{131}I for cancer therapy[J]. *Gene Ther*, 2006, 13(13): 1052–1056.
- [21] Huang M, Batra RK, Kogai T, et al. Ectopic expression of the thyroperoxidase gene augments radioiodide uptake and retention mediated by the sodium iodide symporter in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2001, 8(8): 612–618.
- [22] Wang P. Study of hNIS and hTPO regulated by hTERT promoter combined with radioiodine therapy in transfected glioma cells [D]. Medical University of Tianjin, 2010. [王澎. hTERT 启动子调控 hNIS 和 hTPO 基因联合转染胶质瘤细胞介导放射性碘治疗的研究[D]. 天津医科大学, 2010.]
- [23] Li W, Tan J, Wang P, et al. Cotransfected sodium iodide symporter and human thyroperoxidase genes following human telomerase reverse transcriptase promoter for targeted radioiodine therapy of malignant glioma cells [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(4): 443–451.
- [24] Wang ZF, Liu QJ, Liao SQ. The expression of sodium iodide symporter in thyroid carcinoma[J]. *Tumor*, 2010, 30(11): 939–943. [王志峰, 刘勤江, 廖世奇. 钠/碘转运体在甲状腺癌中的表达[J]. *肿瘤*, 2010, 30(11): 939–943.]
- [25] Penheiter AR, Griesmann GE, Federspiel MJ, et al. Pinhole micro-SPECT/CT for noninvasive monitoring and quantitation of oncolytic virus dispersion and percent infection in solid tumors[J]. *Gene Ther*, 2012, 19(3): 279–287.
- [26] Sue M, Akama T, Kawashima A, et al. Propylthiouracil increases sodium/iodide symporter gene expression and iodide uptake in rat thyroid cells in the absence of TSH[J]. *Thyroid*, 2012, 22(8): 844–852.
- [27] Willhauck MJ, O Kane DJ, Wunderlich N, et al. Stimulation of retinoic acid-induced functional sodium iodide symporter (NIS) expression and cytotoxicity of ^{131}I by carbamazepine in breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(2): 377–386.
- [28] Furuya F, Shimura H, Suzuki H, et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2865–2875.
- [29] Trujillo MA, Oneal MJ, McDonough S, et al. A probasin promoter, conditionally replicating adenovirus that expresses the sodium iodide symporter (NIS) for radiovirotherapy of prostate cancer [J]. *Gene Ther*, 2010, 17(11): 1325–1332.
- [30] Knoop K, Kolokythas M, Klutz K, et al. Image-guided, tumor stroma-targeted ^{131}I therapy of hepatocellular cancer after systemic mesenchymal stem cell-mediated NIS gene delivery[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(9): 1704–1713.
- [31] Guo R, Zhang Y, Liang S, Xu H, et al. Sodium butyrate enhances the expression of baculovirus-mediated sodium/iodide symporter gene in A549 lung adenocarcinoma cells [J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(10): 916–921.
- [32] Roisin M, Elizabeth R, Michael K, et al. In vivo radioiodide imaging and treatment of breast cancer xenografts after MUC1-driven expression of the sodium iodide symporter[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4): 1483–1489.
- [33] Huang R, Zhao Z, Ma X, et al. Targeting of tumor radioiodine therapy by expression of the sodium iodide symporter under control of the survivin promoter[J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 18(2): 144–152.
- [34] Li CX, Li W, Tan J. Increased uptake of radioiodine by glioma cells transfected with human sodium/iodide symporter gene under targeting promoter[J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2011, 15(4): 374–376. [李承霞, 李玮, 谭建. 靶向性启动子携带报告基因 NIS 介导提高胶质瘤摄碘能力[J]. *生物医学工程与临床*, 2011, 15(4): 374–376.]
- [35] Verburg FA, Brans B, Mottaghy FM. Molecular nuclear therapies for thyroid carcinoma [J]. *Methods*, 2011, 55(3): 230–237.
- [36] Hingorani M, Spitzweg C, Vassaux G, et al. The biology of the sodium iodide symporter and its potential for targeted gene delivery [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(2): 242–267.
- [37] Klutz K, Willhauck MJ, Wunderlich N, et al. Sodium iodide symporter (NIS)-mediated radionuclide (^{131}I) therapy of liver cancer after transcriptionally targeted intratumoral in vivo NIS gene delivery [J]. *Hum Gene Ther*, 2011, 22(11): 1403–1412.