

文章编号: 1001-098X(2003)04-0151-03

## $^{188}\text{Re}$ 在肿瘤治疗中的应用

孙 逊

**摘要:** 概述了放射性核素  $^{188}\text{Re}$  在肿瘤的骨转移治疗、放射免疫治疗、受体介导靶向治疗、腔内治疗及介入治疗等方面的应用, 并简单介绍了  $^{188}\text{Re}$  治疗肿瘤的机制及优势。

**关键词:**  $^{188}\text{Re}$ ; 肿瘤; 内照射治疗

**中图分类号:** R817.5 **文献标识码:** A

## Application of $^{188}\text{Re}$ in tumor treatment

SUN Xun

( Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430022, China )

**Abstract:** The use of radionuclide  $^{188}\text{Re}$  for bone metastases treatment, tumors radioimmunotherapy, receptor-targeted radiotherapy, intracavitary radiotherapy and intervention therapy were reviewed. The mechanism and advantage of  $^{188}\text{Re}$  for tumor treatment were simply introduced.

**Key words:** Rhenium-188; tumor; endoradiotherapy

核医学可以利用某些放射性药物中标记核素的特殊物理性质, 在对多种肿瘤及其转移病灶进行显像的同时实施内照射治疗, 这一独特的肿瘤诊疗方法在临床中已日益受到人们的重视。目前, 这类兼备治疗和显像双重作用的放射性核素主要有  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{117}\text{Sn}^m$ ,  $^{186}\text{Re}$  和  $^{188}\text{Re}$  等。其中,  $^{188}\text{Re}$  更是以其优良的理化性质而在肿瘤诊断和治疗领域倍受关注。

### 1 $^{188}\text{Re}$ 用于肿瘤治疗的机制和优势

$^{188}\text{Re}$  的半衰期为 16.9 h, 能发射最大能量 2.12 MeV 的  $\beta$ -射线, 其辐射作用一方面可直接引起生物大分子的损伤导致细胞凋亡, 另一方面还可电离水分子, 产生过氧化氢等氧自由基, 间接加速细胞凋亡, 利用  $^{188}\text{Re}$  及其标记物进行肿瘤内照射治疗的机制正是基于此<sup>[1]</sup>。已有学者发现,  $^{188}\text{Re}$  的确能

诱导乳腺癌 ER-75-30、前列腺癌 PC-3 等肿瘤细胞发生凋亡形态学和生化特征改变, 表现为 p53 和 bax 表达的显著上调而 bcl-2/bax 比值明显下降, 并且具有表达水平、时间和周期依赖性。

利用  $^{188}\text{Re}$  及其标记物进行肿瘤内照射治疗, 具有其他肿瘤治疗方法所不能比及的许多优势: (1)  $^{188}\text{Re}$  发射的  $\beta$ -射线能量适中, 组织内射程较短 (95%以上在 4mm 的范围内被吸收), 对周围组织损伤小; (2)  $^{188}\text{Re}$  可同时发射能量为 155 keV 的  $\gamma$  射线, 可用于显像, 以了解药物的生物学分布情况; (3)  $^{188}\text{Re}$  与  $^{99}\text{Tc}^m$  同属 VIII 族元素, 化学性质相近, 标记多种放射性药物的可能性更大, 应用范围更广; (4) 可将  $^{188}\text{Re}$  标记于某些特异性分子上, 提高治疗的靶向性。同时, 内照射治疗时作用时间的持续性和作用效应的累积性特点, 也增强了  $^{188}\text{Re}$  治疗肿瘤的效果。

### 2 $^{188}\text{Re}$ 在肿瘤骨转移治疗中的应用

癌症患者晚期骨转移的发生率很高, 且 70% 的骨转移患者有严重的骨痛症状。与化疗和外照射治疗等方法相比, 放射性药物内照射治疗以其疗效

收稿日期: 2003-06-07

作者简介: 孙逊 (1977-), 女, 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 (武汉, 430022) 硕士研究生, 主要从事肿瘤核医学研究。

审校者: 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 安锐, 王荣福

确凿、镇痛时间长和毒副作用小等特点而受到临床青睐。其中， $^{188}\text{Re}$  标记的化合物又以其良好的理化和生物学特性，成为一类非常理想的治疗转移性骨痛骨痛的放射性药物。

### 2.1 $^{188}\text{Re}$ 标记膦酸盐类配体

在癌性骨痛治疗药物中， $^{188}\text{Re}$  标记的膦酸盐类化合物的研究起步较晚，但进展却很快，人们已先后对  $^{188}\text{Re}$  标记的 HEDP (1-羟基-亚乙基-1,1-二膦酸)、AEDP (1-氨基-亚乙基-1,1-二膦酸) 和 EDTMP (乙二胺四亚甲膦酸) 进行了不同程度的研究，其中  $^{188}\text{Re}$ -HEDP 在德国和乌拉圭已进入 I 期和 II 期临床研究。

$^{188}\text{Re}$ -HEDP 在骨组织中的摄取明显高于肺、肝、肌肉、脾、睾丸、血液和粪便，骨组织中其生物半衰期长达 69.86h，而在肌肉和血液中仅为 2.99h 和 6.21h；示踪剂主要经泌尿系统排泄。为了提高  $^{188}\text{Re}$ -HEDP 在骨组织中的摄取率，人们对其标记条件进行了改进，发现在标记过程中加入适量的载体，不但标记物的稳定性得到了增强，趋骨性也明显提高<sup>[2]</sup>，当载体浓度达到  $10^{-4}\text{mol/L}$  时，骨与周围软组织的放射性比值可达 25.06。Palmedo H 等人<sup>[3]</sup>用一次静脉注射法对 22 例前列腺癌骨转移患者分别给予 4 种剂量 (1.3 GBq, 2.6 GBq, 3.3 GBq, 4.4 GBq) 的  $^{188}\text{Re}$ -HEDP，治疗反应率达到了 60%~75%，并随着用药剂量的增加而增加。Liepe K 等<sup>[4]</sup>则对  $^{188}\text{Re}$ -HEDP、 $^{186}\text{Re}$ -HEDP 和  $^{90}\text{SrCl}_2$  治疗骨转移癌的疗效进行了比较，结果发现  $^{188}\text{Re}$  治疗组患者的生活质量都得到了提高且无明显的骨髓抑制， $^{186}\text{Re}$  组和  $^{90}\text{Sr}$  组虽有 83% 患者的生活质量得到了不同程度的提高，但有相当一部分患者出现白细胞、血小板下降。由此可见， $^{188}\text{Re}$ -HEDP 治疗骨转移癌疗效好、无明显副作用，且由于  $^{188}\text{Re}$  半衰期较短，采用多次小剂量的给药方式，也会在一定程度上减轻对骨髓的抑制作用。

### 2.2 五价 $^{188}\text{Re}$ 标记的 DMSA (二巯基丁二酸钠)

五价  $^{99\text{Tc}}$  标记的 DMSA 作为一种肿瘤显像剂，在甲状腺髓样癌、头颈部肿瘤、软组织肿瘤、乳腺癌和肺癌等多种肿瘤原发灶及骨转移灶的诊断中所起的作用已逐渐为人们所认识，尤其对肿瘤骨转移患者，更具有评估预后和指导治疗的作用。在此基础上，人们开始了对五价  $^{188}\text{Re}$  标记 DMSA 的研究。Blower PJ 等<sup>[5]</sup>用  $^{188}\text{Re}$ (V)-DMSA 对肿瘤骨

转移患者进行显像研究时发现，显像剂能高选择性地被骨转移病灶和肾脏摄取，而正常骨骼与周围软组织中的放射性摄取并无明显差异；与  $^{99\text{Tc}}$ (V)-DMSA 相比，除前者肾脏与本底放射性稍高于后者以外，两者在显像特征上亦无显著差异。Limouris GS 等<sup>[6]</sup>研究发现，在给予相同的治疗剂量后， $^{188}\text{Re}$ (V)-DMSA 和  $^{188}\text{Re}$ -HEDP 均可使肿瘤骨转移患者的骨痛得到缓解，且无明显的骨髓抑制现象，进一步证明了  $^{188}\text{Re}$ (V)-DMSA 用于肿瘤骨转移内照射治疗的可行性。

### 3 $^{188}\text{Re}$ 在肿瘤 RIT (放射免疫治疗) 中的应用

RIT 的疗效受到多种因素的影响，其中核素和抗体的选择尤为重要。Murray A 等<sup>[7]</sup>发现， $^{188}\text{Re}$  标记的抗大分子糖蛋白 MUC1 (mucin) 抗体 C595 对高表达该糖蛋白分子的膀胱癌组织有着很高的亲和力，肿瘤组织与正常组织平均放射性比值达 4:1。Lou C 等人<sup>[8]</sup>以直接标记法标记抗肝癌单克隆抗体片段，产物  $^{188}\text{Re}$ -HAb18 F(ab)<sub>2</sub> 可以高选择性地浓聚于荷人肝癌裸鼠的肿瘤部位，与正常肝组织的放射性比值在 18h 时达到最大，并在抑瘤实验中表现出明显的抑瘤效应。此外，预定位技术在  $^{188}\text{Re}$  的 RIT 研究中也得到了广泛的运用。Gestin JF 等<sup>[9]</sup>联合使用抗半抗原抗体和  $^{188}\text{Re}$  标记的半抗原 AG8.0，增强了荷人结肠癌裸鼠中放射性药物与肿瘤组织的亲和力。Ferro-Flores G 等<sup>[10]</sup>也发现，利用生物素-亲和素系统可明显加快  $^{188}\text{Re}$ -单抗在血液中的清除速度。

### 4 $^{188}\text{Re}$ 标记多肽在肿瘤治疗中的应用

与抗体相比，肽分子具有易于合成和修饰、与受体的亲和性高、很少导致免疫反应、容易穿透组织和血液清除速度快等优点。近几年来， $^{188}\text{Re}$  标记的生长抑素类似物和胃泌素肽类似物等治疗用放射性药物的研究已经取得了一定的进展。

#### 4.1 $^{188}\text{Re}$ 标记生长抑素类似物

许多人类肿瘤如小细胞肺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤及多种神经内分泌肿瘤等都富含生长抑素受体，因此放射性核素标记的生长抑素及其类似物可用于肿瘤受体显像，还可作为细胞抑制剂来控制肿瘤的生长。生长抑素类似物  $^{188}\text{Re}$ -RC-160 能选择性地浓聚于肿瘤部位，其余部位摄取很少并

迅速经肝胆排泄。研究显示,  $^{188}\text{Re}$ -RC-160 确有减小肿瘤体积、延长荷瘤动物生存时间的作用<sup>[11]</sup>。Zinn KR 等<sup>[12]</sup> 还以  $^{188}\text{Re}$  标记的生长抑素类似物  $^{188}\text{Re}$ -P829 为报告探针, 对转染有生长抑素 2 型受体基因的肿瘤进行显像的同时进行内照射治疗。

#### 4.2 $^{188}\text{Re}$ 标记胃泌素肽类似物

胃泌素肽受体在小细胞肺癌和其他多种肿瘤中存在过量表达, 因此, 具有受体拮抗剂作用的小分子肽配体将有可能成为治疗这些肿瘤的有效药物, 铃蟾肽 (bombesin, BBN) 及其类似物就有此作用。一种铃蟾肽的七肽类似物  $^{188}\text{Re}$ -TrisBBN, 可通过 6-碳连接物得到  $^{188}\text{Re}$ -TrisC6BBN, 两种标记物分别与 BNR-11 (鼠胃泌素肽受体基因转染的 3T3 鼠成纤维细胞) 和 PC-3 (胃泌素肽受体阳性的人前列腺癌细胞) 进行结合实验, 结果均为阳性。 $^{188}\text{Re}$  标记的另一种铃蟾肽类似物  $^{188}\text{Re}$ -( $\text{H}_2\text{O}$ )(CO)<sub>3</sub>-Dpr-SSS-BBN (7-14) NH<sub>2</sub> 也能被接种有 PC-3 裸鼠模型的肿瘤部位迅速摄取并滞留较长时间<sup>[13]</sup>。

### 5 其他 $^{188}\text{Re}$ 标记物在肿瘤治疗中的应用

$^{188}\text{Re}$  除在肿瘤的骨转移治疗、RIT 和受体介导靶向治疗中发挥作用以外, 还可通过以下几种途径进行肿瘤治疗。

#### 5.1 $^{188}\text{Re}$ -硫化铼瘤内注射治疗肿瘤

$^{188}\text{Re}$ -硫化铼胶体 (sulphur colloid) 最早被用于关节增生滑膜的切除治疗。实验证实, 肿瘤内注射大颗粒放射性物质可直接并最大限度地对靶器官产生电离辐射, 减少对正常组织的辐射。有学者将改造后的  $^{188}\text{Re}$ -硫化铼胶体制成混悬液, 直接注入瘤体内观察其分布、代谢及抑瘤效果时发现,  $^{188}\text{Re}$ -硫化铼混悬液的颗粒度对肿瘤内的放射性滞留起到了重要的作用, 放射性在肿瘤内 2d 的保持率约为 90%, 而正常组织摄取的放射性很少, 当肿瘤边缘 (距肿瘤中心 0.5~0.6 cm) 的吸收剂量为 507.6 Gy 时, 肿瘤抑制率可达 89%<sup>[14]</sup>。

#### 5.2 $^{188}\text{Re}$ 标记物进行肿瘤介入治疗

肿瘤的放射性核素介入治疗可以通过阻塞血管和射线放疗的双重作用达到目的, 因此, 利用碘油或微球等物质作为  $^{188}\text{Re}$  的载体, 进行肿瘤介入放射治疗也成为了研究方向之一。

另外,  $^{188}\text{Re}$  标记的其他物质, 如脂质体、叶啉等的研究也正在进行之中, 这将给  $^{188}\text{Re}$  在肿瘤

治疗中的应用开辟新的道路。

#### 参考文献:

- [1] Knapp FF Jr. Rhenium-188 a generator-derived radioisotope for cancer therapy [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 1998, 13(5): 337-349.
- [2] Hsieh BT, Hsieh JF, Tsai SC, et al. Comparison of various rhenium-188 labeled diphosphonates for the treatment of bone metastases [J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26(8): 973-976.
- [3] Palmedo H, Gohlke S, Bender H, et al. Dose escalation study with Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases [J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(2): 123-130.
- [4] Liepe K, Franke WC, Kropp J, et al. Comparison of Rhenium 188, Rhenium 186 HEDP and Strontium 89 in palliation of painful bone metastases [J]. *Nuklearmedizin*, 2000, 39(6): 146-151.
- [5] Blower PJ, Kettle AG, O'Doherty MJ, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ (V)DMSA quantitatively predicts  $^{188}\text{Re}$  (V)DMSA distribution in patients with prostate cancer metastatic to bone [J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(9): 1405-1409.
- [6] Limouris GS, Pirmettis I, Frantzis AP, et al. Re-188 (Sn) labeled -HEDP and -(V)DMSA in the treatment of painful osseous and disseminated soft tissue metastases [J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26(suppl): 1208.
- [7] Murray A, Simms MS, Scholfield DP, et al. Production and characterization of  $^{188}\text{Re}$ -C595 antibody for radioimmunotherapy of transitional cell bladder cancer [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(5): 726-732.
- [8] Lou C, Chen ZN, Bian HJ, et al. Pharmacokinetics of radioimmunotherapeutic agent of direct labeling mAb  $^{188}\text{Re}$ -HAb18 [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(1): 69-73.
- [9] Gestin JF, Loussouarn A, Bardies M, et al. Two-step targeting of xenografted colon carcinoma using a bispecific antibody and  $^{188}\text{Re}$ -labeled bivalent hapten: biodistribution and dosimetry studies [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(1): 146-153.
- [10] Ferro-Flores G, Pimentel-Gonzalez G, Gonzalez-Zavala MAW, et al. Preparation, biodistribution, and dosimetry of  $^{188}\text{Re}$ -labeled MoAb iorceal and its F(ab')<sub>2</sub> fragments by avidin-biotin strategy [J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26(1): 57-62.
- [11] Bender H, Zamora PO, Rhodes BA, et al. Clinical aspects of local and regional tumor therapy with  $^{188}\text{Re}$ -RC-160 [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17(3B): 1705-1712.
- [12] Zinn KR, Buchsbaum DJ, Chaudhuri TR, et al. Noninvasive monitoring of gene transfer using a reporter receptor imaged with a high-affinity peptide radiolabeled with  $^{99}\text{Tc}^m$  or  $^{188}\text{Re}$  [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(5): 887-895.
- [13] Smith CJ, Sieckman GL, Owen NK, et al. Radiochemical investigations of [ $^{188}\text{Re}$ ( $\text{H}_2\text{O}$ )(CO)<sub>3</sub>-diaminopropionic acid-SSS-bombesin(7-14)NH<sub>2</sub>]: syntheses, radiolabeling and in vitro/in vivo GRP receptor targeting studies [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(1A): 63-70.
- [14] Junfeng Y, Ruping Z, Xinlan D, et al. Intratumoral injection with [(188)Re]rhenium sulfide suspension for treatment of transplanted human liver carcinoma in nude mice [J]. *Nucl Med Biol*, 2000, 27(4): 347-352.