

文章编号: 1001-098X(2004)04-0160-03

# 胶体铼及其应用

吴涛 刘长征

**摘要** 胶体铼按所标核素的不同分为  $^{188}\text{Re}$  标记的胶体铼和其他核素标记的胶体铼。在放射性关节滑膜切除术中, 用  $^{188}\text{Re}$  标记的硫化胶体铼是一种有效的治疗手段, 对于荷瘤(如黑色素瘤、肝癌等)小鼠也有一定的治疗效果。淋巴显像中  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$  标记的胶体铼是前哨淋巴结显像中常用的一种显像剂。

**关键词** 铼; 胶体; 滑膜切除术; 淋巴显像

中图分类号 R817 文献标识码 A

## Colloidal rhenium and its application

WU Tao, LIU Chang-zheng

(Zhongshan Medical College, Zhongshan University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract** The most useful colloidal rhenium can be classified into two kinds according to its radionuclide: the  $^{188}\text{Re}$  labelled colloid and the colloidal rhenium labeled with other radionuclide. Rhenium-188 sulphur colloid has been shown to be an effective treatment as a radiation synovectomy agent.  $^{188}\text{Re}$ -labeled colloid, in addition was used to evaluate the effectiveness of this agent on some tumors such as melanoma, liver cancer in mice. For mapping sentinel nodes in lymphoscintigraphy,  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$  labeled rhenium colloid is a suitable agent.

**Key words**  $^{188}\text{Re}$ ; colloid; synovectomy; lymphoscintigraphy

铼作为核医学中常用的核素之一, 它的核特性十分优良: ①能以 79%和 21%的几率发射最大能量为 2.11MeV 和 1.97MeV 的高能  $\beta$  射线, 同时伴随发射能量为 155MeV 的  $\gamma$  射线, 组织中最大射程为 12mm; ②半衰期为 16.9 h; ③易从  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  发生器制得, 适于远距离运输, 使用十分方便。有关铼应用的介绍很多, 但是具体讨论胶体铼应用的不多, 本文介绍近年来胶体铼的应用现状。

### 1 胶体铼的制备

胶体铼中, 硫化铼是最常见的一种, 它的制备方法大体有两种: 一种为凝聚法, 另一种为分散法。1990年, Venkatesan PP等<sup>[1]</sup>首先用分散法制备  $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$  胶体用于治疗类风湿性关节炎, 其方法是将  $^{188}\text{Re}_2\text{O}_4$  和 HCl 及  $\text{KReO}_4$  按比例混合, 加热, 分离洗涤后加明胶, 粉碎后制成胶体。此法易形成沉淀。此后, Wang J等<sup>[2]</sup>对其方法作了改进, 即在反应之前先加入明胶, 再按上述方法反应, 最后调

到中性就成胶体, 此法即为凝聚法。

### 2 胶体铼的实验和应用研究

#### 2.1 胶体铼在肿瘤中的应用

采用含放射性的颗粒直接注入肿瘤内可以最大限度地发挥电离辐射对肿瘤的破坏作用, 减少对正常组织的损伤。目前涉及的肿瘤主要有黑色素瘤、肝癌及肉瘤等。

Chen FD等<sup>[3]</sup>报道了用不同颗粒大小的  $^{188}\text{Re}$ -硫化铼胶体治疗荷黑色素瘤小鼠情况, 结果示胶体颗粒  $< 3\mu\text{m}$  的治疗组比颗粒  $> 3\mu\text{m}$  的治疗组效果要好, 放射性在各组织中有高集聚, 其中在肿瘤中的集聚最高(40%), 其他依次为脾、胃和肝, 而且生存期明显延长(平均延长约3周)。实验结果还表明, 最有效的剂量为 16~31MBq 组, 治疗生存时间最长。

#### 2.2 在滑膜切除中的应用

放射性治疗关节滑膜切除术是通过向关节腔内注射发射  $\beta$  射线的放射性药物治疗滑膜炎, 它可以有效地切除发炎滑膜或关节翳, 从而减轻关节疼

痛、肿胀、僵硬、改善关节功能。

早在1990年, Venkatesan PP等<sup>[1]</sup>就尝试用硫化铈胶体进行放射性关节滑膜切除。以后很多人用不同的核素(<sup>90</sup>Y、<sup>153</sup>Sm等)进行更深一步的研究,发现不同核素的胶体被吸收后,均匀分布于整个滑膜表面。一般来说,高能 $\beta$ 粒子(如<sup>90</sup>Y)适用于大的关节,而中低能量的 $\beta$ 粒子(如<sup>188</sup>Re)适用于中小关节。

Jeong JM等<sup>[4]</sup>对<sup>188</sup>Re标记的锡胶体和<sup>188</sup>Re标记的硫化铈胶体在关节滑膜切除术中的作用进行了比较,结果显示:硫化铈胶体比锡胶体在颗粒大小的可控性、标记率和注射器的残留量等方面更有优势。

Molho P等<sup>[5]</sup>报道了1970年~1994年关节滑膜切除的研究结果:在116例药物(锶酸)治疗和90例核素(铈50例,镱35例,金5例)治疗的关节炎中(以手术后6月为评估期限),81%用核素治疗的患者有很好的效果;6个月后随访调查表明,核素治疗者仍有84例可测得放射性,而用锶酸治疗效果较好的多在手术前评分(国际类风湿关节炎评分标准)小于7分的患者。

Salis G等<sup>[6]</sup>报道了用<sup>188</sup>Re标记的硫化铈胶体对6例假性血友病患者(2例为II期,其他为III期)关节炎进行治疗的情况,6月后评估治疗结果显示,有5例得到完全缓解。其结果与其他非核素治疗血友病的报道情况相近。

对于核素治疗的副作用,一直是让人担心的问题,其中,最大的问题就是对染色体的破坏情况。Fernandez - Palazzi F等<sup>[7]</sup>对1976年以来所进行的104例血友病患者关节滑膜切除术后进行观察,84%患者有很好的效果,不再进一步出血,失败的1例患者6月后再次进行核素治疗,效果很好。副作用研究表明,所有染色体的改变都是可逆的。他们进行了4次调查,1978年在354例患者中有61例DNA断裂(无致癌性),而6例有结构性改变(有致癌性,一般认为,DNA的结构改变小于2%为安全);1982年调查表明,同样的群体,有21例DNA断裂,无结构改变的出现;1991年针对13例<sup>188</sup>Re治疗患者进行调查,以6月后的结果为对照,结果染色体改变与放射性有关,但是因放射性引起的染色体损伤会随时间的延长而消失,最高比例也没有达到2%;2001年又对130例用<sup>188</sup>Re治疗的患者进行研究,表明治疗前后染色体改变的对

比结果未发现显著性差异。

### 2.3 在淋巴显像中的应用

癌症侵犯的淋巴与正常淋巴相比较,受侵犯的淋巴不能正常摄取显像剂,从而产生不同于正常的影像,据此可以判断癌症是否转移。常用的显像剂为<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的抗体<sup>[8]</sup>和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的抗体制备方便,清除快,对淋巴的引流观察清楚,在显像中应用较广;相对于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的抗体,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈因颗粒大小较均匀,直径较小(4~12nm),利于通过小的淋巴管道,有较高的淋巴摄取率,可以清晰显示小的淋巴结和通道,而且由于被淋巴结的网状内皮细胞胞饮而在局部的清除较慢,利于延迟显像,便于在手术中对前哨淋巴结进行定位,故在恶性肿瘤手术中,判断是否转移时倍受重视。常用的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记胶体铈是H<sub>2</sub>S还原的Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub>胶体,目前已有商品药盒。

颗粒大小是淋巴显像的关键,颗粒小于4nm将穿过淋巴管而不被淋巴结截留,不能显像<sup>[9]</sup>;颗粒较大(>500nm)在间质中清除很慢,不能在淋巴结聚集显像,或是只在第一站淋巴结而不延伸到淋巴链的其他部位,不能显像淋巴链中其他病变部位。理想的粒子应该均匀且直径不小于5nm,最好在10~100nm<sup>[10]</sup>。对粒子大小的检查可以有很多的方法,一种为分光镜法,一种为膜滤镜法,还有一种为电子显微镜法。对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的抗体颗粒大小的比较实验表明,电子显微镜法有更高的可信度,分光镜法适用于较大的颗粒如硫化铈胶体的测量,而膜滤镜法则可以较好地测出各类颗粒的比例。

目前,胶体铈淋巴显像主要应用于癌症的淋巴转移显像,为疾病的分期和手术方式选择提供指导,在乳腺癌中应用最多。Watanabe T等<sup>[11]</sup>对87例确诊乳腺癌但无临床腋窝转移症状的患者用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈(颗粒大小为50~200nm,平均为100nm)进行了淋巴显像,结果表明,所有患者都显示了腋窝热点,在手术时发现在所有的前哨淋巴结都有胶体集聚;87例患者中37例有前哨淋巴结的转移扩散,没有假阴性出现。Allen B等<sup>[12]</sup>评估了淋巴显像的准确性,他们对36例进展型乳腺癌患者,用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的硫化铈胶体在手术前进行显像,手术过程中用苏木精染色和前哨淋巴结活检对比淋巴显像,结果,100%的前哨淋巴结在显像中都有

显示,腋窝淋巴结显像阳性者,活检时100%都得到证明,8例患者在内乳淋巴结有胶体摄取,其中7例证明有转移。Mudun A等<sup>[8]</sup>用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈去绘制乳腺癌患者的淋巴通路以指导乳腺癌治疗,结果显示,淋巴通路虽然多种多样,但是仍有其指导作用,有内乳淋巴通路者,如果淋巴显像阳性则放疗精确性可以提高。Sato T等<sup>[9]</sup>对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈淋巴显像、CT、MRI和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记免疫抗体进行显像比较,结果显示,淋巴显像早于临床症状的出现,在精确性、特异性以及阳性和假阳性方面,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈优于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记免疫抗体;淋巴显像比CT、MRI在精确性、专一性上差一些,但是在灵敏度和假阴性上强于CT、MRI;而且它还可以显示淋巴的功能。所以,淋巴显像可以作为在CT、MRI之前的一项常规检查。Lambaudie E等<sup>[13]</sup>对12例早期宫颈癌的研究也证明,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈有较高的灵敏度(66%)和特异性(100%)。针对半衰期的长短对显像的影响, Schneebaum S等<sup>[14]</sup>报道了对于注射显像剂时间的研究,他们对30例乳腺癌患者注射60 MBq<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的胶体铈,分别在20 min、2 h、6 h、25 h进行显像,结果表明,28例前哨淋巴结在2h后就有显像,一直可以保持24h。

总之,放射性胶体铈在肿瘤治疗方面,动物实验结果比较理想,临床应用有待进一步深入研究;其在关节滑膜切除的临床实验已经开展,经验有待进行总结;稳定的胶体铈已经在淋巴显像方面逐渐显示出它的优势,目前临床研究较多,有很好的应用前景。我们相信,良好的物理特性和较成熟的合成方法一定会使更多更好的铈药物在临床发挥更大作用。

#### 参 考 文 献

- 1 Venkatesan PP, Shortkriff S, Zalutsky MR, et al. Rhenium heptasulfide: a potential carrier system for radiation synovectomy [J]. J Nucl Med Biol, 1990, 17: 357-362.
- 2 Wang SJ, Lin WY, Hsieh BT, et al. Rhenium-188 sulphur colloid

- as a radiation synovectomy agent[J]. J Eur Nucl Med, 1995, 22(6): 505-507.
- 3 Chen FD, Hsieh BT, Wang HE. Efficacy of Re-188-labelled sulphur colloid on prolongation of survival time in melanoma-bearing animals[J]. J Nucl Med Biol, 2001, 28(7): 835-844.
- 4 Jeong JM, Lee YJ, Kim YJ, et al. Preparation of rhenium-188-tin colloid as radiation synovectomy agent and comparison with rhenium-188-sulfur colloid[J]. J Appl Radiat Isot, 2000, 52(4): 851-855.
- 5 Molho P, Verrier P, Stieljes N, et al. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis[C]. Haemophilia, 1999, 5(2): 115-123.
- 6 Salis G, Molho P, Verrier P, et al. Nonsurgical synovectomy in the treatment of arthropathy in Von Willebrands Disease [J]. Rev Rhum Engl Ed, 1998, 65(4): 232-237.
- 7 Fernandez-Palazzi F, Caviglia H. On the safety of synoviorthesis in haemophilia[J]. J Haemophilia, 2001, 7( Suppl 2): 50-53.
- 8 Mudun A, Aslay I, Aygen M, et al. Can lymphoscintigraphy be used as a guide n treatment planning of breast cancer[J]. J Clin Nucl Med, 2001, 26(5): 405-411.
- 9 Sato T, Yamaguchi K. lymphoscintigraphy for interpretation of changes cervical lymph node function in patients with oral malignant tumors: comprison of Tc-99m-Re and Tc-99m-HAS-D [J]. J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000, 90(4): 525-537.
- 10 Tsopelas C. Particle size analysis of 99mTc-labeled and unlabeled antimony trisulfide and rhenium sulfide colliods Intended for lymphoscintigraphic application [J]. J Nucl Med, 2001, 42(3): 460-466.
- 11 Watanabe T, Kimijima I, Ohfake T, et al. Sentinel node biopsy with technetium-99m colloid rhenium sulphide in patients with breast cancer [J]. J Br Surg, 2001, 88(5): 704-707.
- 12 Allen B, Campbell I, Desai S, et al. Pilot study comparing the accuracy of lymphoscintigraphy sentinel lymph node localisation with axillary node dissection in women with operable breast cancer [J]. N Z Med J, 2001, 114(1132): 233-236.
- 13 Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer :prosppective study using a combination of patent blue dye injection and technetium rdiocolloid injection[J]. J Gynecol Oncol, 2003, 89(1): 84-87.
- 14 Schneebaum S, Stadler J, Cohen M, et al. Gamma probe-guided sentinel node biopsy-optimal timing for injection[J]. J Eur Surg Oncol, 1998, 24(6): 515-519.

(收稿日期: 2003-10-12)

本期参与审稿的专家和学者名单: 林祥通, 吕仲虹, 杨天恩, 李修义, 姜恩海, 唐发清, 张良安。