

# 放射免疫导向治疗真菌感染灶的研究

蒋宁一 熊玥

**【摘要】** 由于广谱抗生素、皮质类固醇和免疫抑制剂的广泛应用,可能会导致机体免疫力低下,使致病真菌感染的机会增大,寻找更好的抗真菌疗法是医学研究方向之一。电离辐射可以快速有效的杀死微生物,也可以抗真菌。研究表明,通过特异性抗体标记的靶向放射免疫治疗方法将可能成为抗真菌的一种有效治疗途径。

**【关键词】** 放射免疫疗法;真菌病;抗体,真菌;铼

## Research about the radioimmunotherapy of fungal infection

JIANG Ning-yi, XIONG Yue

(Department of Nuclear Medicine, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**【Abstract】** The wide use of the broad-spectrum antibiotics, corticosteroids and immunosuppressant may lead to lower immunity which can increase the chance of fungi infection. Searching a better antifungal therapy is one of the direction of medical research. Ionizing radiation can quickly and effectively kill the microorganisms, and also can be the antifungal. The research suggests that the method of targeting radioimmunotherapy labeled specific antibody may become an effective antifungal treatment channels.

**【Key words】** Radioimmunotherapy; Mycoses; Antibodies, fungal; Rhenium

## 1 真菌感染的发生及治疗现状

近年来,随着医学领域各项技术的飞速发展和广泛应用,使各种重症患者的病死率有所下降,但同时也使各种严重免疫缺损(缺陷)患者的数量显著增加,特别是由于广谱抗生素、皮质类固醇激素和免疫抑制剂的应用越来越广泛,以及破坏人类免疫系统的各类疾病如艾滋病的传播、各种导致机体免疫低下因素的增加,使其受到侵袭性相对较弱的微生物尤其是机会真菌感染的概率增加。

目前,许多大医院的医院感染率明显增加,致病真菌感染更为明显,呈大幅度上升趋势,据美国国家医院感染监测中心资料显示,20世纪90年代住院患者深部真菌感染率为80年代的1.9倍<sup>[1]</sup>。1995~2002年美国49所医院连续7年的监测资料表明,念珠菌败血症在医院感染败血症中居第4位,仅次于凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和肠球菌,病死率则居首位<sup>[2]</sup>。我国医院感染监

控网1998~1999年的监测资料显示,在确诊为医院感染的患者中,真菌感染已占17.1%,特别是难治性真菌感染的比例升高<sup>[3]</sup>。因此,真菌感染已是肿瘤、器官移植患者死亡的主要原因,严重威胁着患者的预后。

深部真菌感染的治疗很棘手,如果不及时治疗,会很快形成全身性感染,病死率较高,如念珠菌病病死率可达40%,侵袭性曲霉病可高达50%~100%。用于治疗深部真菌感染的药物很少,且多数仅具有抑菌作用,疗程较长,需数周至数月,一方面深部真菌感染患者常伴有肝肾功能受损;另一方面由于真菌与人类细胞同为真核细胞,长期用药后往往对宿主具有相当毒性<sup>[4]</sup>。临床上普遍采用全身性抗真菌药物,但不良反应严重,对患者造成损害,同时导致耐药真菌增多,使治疗更加困难并加重经济负担及资源浪费。因此,如何提高治疗效果,寻找更好的治疗方法是当今抗真菌治疗研究的重要课题。

## 2 放射免疫导向治疗的研究进展

放射免疫导向治疗是通过放射性核素衰变释放

作者单位:510120 广州,中山大学附属第二医院核医学科

通讯作者:蒋宁一 (E-mail: ningyij@163.net)

高能粒子来杀伤靶细胞,放射性核素本身的半衰期要足够长,才能在治疗部位累积足够的量。根据放射性核素释放的粒子不同,其分为三类:①发射 $\beta$ 射线的核素,如 $^{131}\text{I}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 等;②发射 $\alpha$ 射线的核素,如 $^{211}\text{At}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 等;③发射俄歇电子的核素,如 $^{125}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等。

放射性核素产生的电离辐射对靶细胞治疗的关键取决于射线、粒子能否到达靶细胞,而放射性核素高剂量定位于靶细胞往往比较困难,但可以通过使用放射性核素与特异性抗体结合,经免疫反应特异性浓聚于靶细胞,从而起到对靶细胞的抑制、杀灭作用,因而此类治疗方法具有重要的临床意义和广泛的应用前景。

近年来, $^{188}\text{Re}$ 作为一种治疗用放射性核素得到开发与研究,它具有良好的物理特性,半衰期为17 h, $\beta$ 粒子最大能量为2.12 MeV,是目前已开发的医用 $\beta$ 类核素中能量较高的一种,在组织中最大射程达12 mm。另一方面, $^{188}\text{Re}$ 的制备简易、可行,可以很方便地通过 $^{188}\text{W}$ - $^{188}\text{Re}$ 发生器淋洗柱用生理盐水淋洗,由母体 $^{188}\text{W}$ (半衰期为69.4 d)经 $\beta$ 衰变而产生。由于 $^{188}\text{Re}$ 的半衰期适中,可以防止高能 $\beta$ 射线对骨髓等正常组织可能引起的损伤,并可采用多次给药的方式以提高疗效<sup>[5]</sup>。由于它的母体 $^{188}\text{W}$ 的半衰期长达69.4 d,可以制作核素发生器,适合远距离运输,医院可以随时获得新鲜的 $^{188}\text{Re}$ 溶液,使用方便。它与长期普遍使用的 $^{131}\text{I}$ 相比,避免了 $^{131}\text{I}$ 发射的高能 $\gamma$ 射线(364 keV)对医务人员和患者正常组织带来的伤害,与纯 $\beta$ 射线发射体的 $^{90}\text{Y}$ 相比,可以方便地借助SPECT估算靶器官的吸收剂量,了解药物在体内的分布与代谢。

### 3 放射免疫靶向治疗可能是真菌感染治疗的一种新途径

放射线所产生的电离辐射具有杀菌剂特性,如通过发射 $\gamma$ 射线,常规用来做医疗用品和某些食品等的杀菌工作。放射免疫导向治疗真菌感染的有效机制尚未确定,Dadachova等<sup>[6]</sup>的实验数据表明,放射免疫导向治疗真菌的机制可能包括促进真菌细胞的凋亡,甚至死亡,减少在酵母胶囊中的大小,协同巨噬细胞及炎性应答等作用。 $\beta$ 射线及某些 $\alpha$ 粒子能杀死各种细菌或真菌感染的细胞,比

如大肠杆菌、隐球菌、结核杆菌等。尽管电离辐射具有杀菌剂的特性,但它并没有用于当前临床治疗感染中,Dadachova等<sup>[7]</sup>尝试过应用放射性核素治疗多重抗药性的感染,有证据表明,通过特异性抗体,放射性核素可以定向到感染灶而起到治疗作用,而对正常组织无损伤,对患者的不良反应很小。另外,对卡氏肺囊虫肺炎和结核杆菌感染的免观察发现,放射性核素标记的抗体可以使感染灶视觉化、具体化,应用标记粒细胞显像定位诊断感染灶已有报道<sup>[8,9]</sup>。

上述实验已证明,放射性核素标记的抗体可以探测感染灶,通过放射性核素标记特异性抗体与感染灶中相关抗原结合发生免疫反应的原理,可以将放射性核素准确地载运到病灶处,从而达到有效的治疗作用,因此可为真菌及其他感染性疾病的治疗提供新的有效途径。

## 4 真菌特异性抗体的研究进展

应用特异性抗体治疗感染性疾病尤其是常见真菌如新生隐球菌、白色念珠菌、组织胞浆菌等感染性疾病已引起了临床的广泛关注<sup>[7,10,11]</sup>。

90%以上新生隐球菌感染者为艾滋病患者,故研究较多,现已发现5种血清型菌株中的共20余种抗荚膜多糖的特异性鼠单克隆抗体,有关人的特异性抗体研究也正在进行<sup>[12]</sup>。其中,18B7单克隆抗体(18B7mAb)对所有血清型新生隐球菌的荚膜多糖都具有极高的亲和力,对新生隐球菌感染的鼠应用18B7mAb后,能有效清除血液中的真菌,结合后主要沉积于肝脾中;通过免疫组化分析发现,18B7mAb特异性地结合于感染的鼠组织中的隐球菌荚膜多糖上,而与人类及鼠的正常组织无任何反应,因此提示18B7mAb可特异性结合到病灶部位而起到有效的治疗作用,预示着良好的免疫治疗前景,故对其进一步的深入研究与开发具有很好的临床实用价值<sup>[13]</sup>。

## 5 放射免疫导向治疗真菌感染的前景

目前,对于放射免疫导向治疗真菌感染的研究主要是集中在探索高特异抗体和选择理想的放射性核素,使电离辐射定向到达病灶并杀死感染灶中的致病微生物(真菌)。这种靶向放射免疫治疗方法有

可能成为抗微生物的一种重要手段,特别是对难治性抗真菌治疗可能更有价值。

标记放射性核素的特异性抗体的分子质量大小影响感染部位的非特异性积聚及血液清除,并且影响感染部位特异性吸引抗体积聚<sup>[14]</sup>。某些真菌细胞较宿主正常细胞大,有利于抗原与抗体结合,而且相对于正常组织细胞而言,真菌细胞的抗原性与宿主有一定差别,因此正常组织对其摄取较少,而对真菌细胞有足够的抗原抗体反应,有效地减少了其不良反应,加上标记特异性抗体的放射性核素的定向电离辐射作用而起到对真菌细胞的双重杀伤效果。研究证实,18B7mAb不仅具有良好的免疫学特性,还有着极好的分子学特性,可经直接法或利用双功能螯合剂稳定地标记多种放射性核素而不影响其免疫特性<sup>[15]</sup>,这为靶向放射免疫导向治疗真菌感染奠定了理想的基础。由于众所周知真菌感染疾病在治疗上很困难,通过放射性核素标记的特异性抗体靶向放射免疫导向治疗将可能成为一种有效的治疗途径并取得良好的效果。

### 参 考 文 献

[1] Beck-Sagué C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System[J]. J Infect Dis, 1993, 167(5): 1247-1251.

[2] Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(8): 686-691.

[3] 吴安华,任南,文细毛,等.全国医院感染监控网1998~1999年监测资料分析[J].中华医院感染学杂志,2000,10(6):401-403.

[4] Loeffler J, Stevens DA. Antifungal drug resistance[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(Suppl 1): S31-S41.

[5] Klein SA, Hermann S, Dietrich JW, et al. Transplantation related toxicity and acute intestinal graft-versus-host disease after conditioning regimens intensified with Rhenium 188-labeled anti-

CD66 monoclonal antibodies[J]. Blood, 2002, 99(6): 2270-2271.

[6] Dadachova E, Bryan RA, Apostolidis C, et al. Interaction of radiolabeled antibodies with fungal cells and components of the immune system in vitro and during radioimmunotherapy for experimental fungal infection[J]. J Infect Dis, 2006, 193(10): 1427-1436.

[7] Dadachova E, Howell RW, Bryan RA, et al. Susceptibility of the human pathogenic fungi *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* to gamma-radiation versus radioimmunotherapy with alpha- and beta-emitting radioisotopes [J]. J Nucl Med, 2004, 45(2): 313-320.

[8] 杨斌,何杨,张玮,等.<sup>99m</sup>Tc-抗人粒细胞单克隆抗体对兔炎症的放射免疫显像,中华核医学杂志,2002,22(4):228-230.

[9] Shokeen M, Fettig NM, Rossin R. Synthesis, in vitro and in vivo evaluation of radiolabeled nanoparticles[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 52(3): 267-277.

[10] Rosas AL, Nosanchuk JD, Casadevall A. Passive Immunization with melanin-binding monoclonal antibodies prolongs survival of mice with lethal *Cryptococcus neoformans* Infection [J]. Infect Immun, 2001, 69(5): 3410-3412.

[11] Dadachova E, Patel MC, Toussi S, et al. Targeted killing of virally infected cells by radiolabeled antibodies to viral proteins [J]. PLoS Med, 2006, 3(11): e427.

[12] Rodrigues ML, Travassos LR, Miranda KR, et al. Human antibodies against a purified glucosylceramide from *Cryptococcus neoformans* inhibit cell budding and fungal growth [J]. Infect Immun, 2000, 68(12): 7049-7060.

[13] Casadevall A, Cleare W, Feldmesser M, et al. Characterization of a murine monoclonal antibody to *Cryptococcus neoformans* polysaccharide that is a candidate for human therapeutic studies [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(6): 1437-1446.

[14] Dadachova E, Casadenal A. Antibodies as delivery vehicles for radioimmunotherapy of infectious diseases[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2005, 2(6): 1075-1084.

[15] Dadachova E, Nakouzi A, Bryan RA, et al. Ionizing radiation delivered by specific antibody is therapeutic against a fungal infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(19): 10942-10947.

(收稿日期:2008-01-03)