• 综述•

# 生长抑素受体显像与放射性核素治疗

朱小华 综述 吴华 审校

【中图分类号】R817 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2002) 06-0546-03

近十年来,一类重要的放射性药物——放射性标记的受体 结合肽的出现使核医学领域发生了巨大的变化。在脊椎动物, 肽类物质通过与靶细胞表面的特异性受体结合来传递其生物 功能。由于肽类物质分子小,易于从血液及其他非靶组织中迅 速清除,且与靶组织表达的特异性受体具有高度亲和力。因 此,利用发射 Y射线或 B射线的放射性核素标记的受体结合肽 可在体内对表达特异性受体的组织进行显像或放射性治疗。 目前,在肿瘤领域,研究和应用最广泛的是生长抑素受体显像 及放射性治疗。

### 生长抑素及其受体

于1972 年被正式命名为生长激素释放抑制素(somatostatin)的含 14 个氨基酸残基的环形肽(简称 SST-14)及 1981 年 由 Mandarino等报告的另一种含 28 个氨基酸残基的环形肽 (SST-28),是生物体内天然存在的两种多肽,均具有显著的生 物学活性,它们对生长激素、胰岛素、胰高血糖素及胃泌素等多 种内分泌和外分泌激素具有强大的抑制效应。作为神经调节 肽,位于中枢神经系统内的 SST 可调节大脑运动和识别功能的 生物学效应。

SST 及其类似物的各种生物学作用是由应答细胞的细胞 膜上的 SST 受体(somatostatin receptor, SSTR) 介导的。SSTR 属于 G 蛋白偶联受体。目前,已经发现并克隆的 SSTR 亚型有 5 种,分别为 SSTR 1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5。尽管 5 种 亚型各具特色,它们之间仍有一定程度的同源性,氨基酸序列 的同源性在 39%~ 57%。依据它们同源性程度及对配体选择 性的异同,可将 SSTR 分为两个亚族,其一由 SSTR1、SSTR4 组 成;另一个由 SSTR2、SSTR3、SSTR5 组成。SSTR 的 5 种亚型 重叠表达于脑、肠、神经内分泌组织、大多数淋巴组织、肾脏、前 列腺和甲状腺组织。在大多数起源于 SST 靶组织的人类肿瘤 组织,包括大多数神经内分泌肿瘤、神经母细胞瘤、一些甲状腺 髓样癌、前列腺癌、嗜铬细胞瘤和小细胞肺癌等,都呈现出 SSTR 不同程度的高表达。人们普遍认为,大多数肿瘤以表达 SSTR2 为主。

## 生长抑素受体显像

内源性的 SST 分子容易被酶降解,在体内不稳定,生物活性短。因此,一系列性质与 SST 相似,但不易被酶降解且易于

1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishi

被放射性核素标记的生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)应运而生。

SST 受体显像剂主要包括用于 SPECT 的<sup>111</sup> In 标记的奥曲 肽、lanreotide、<sup>99m</sup> Tc 标 记 的 RC160 (vapreotide)、P829 (depreotide) 等。SST 受体显像主要应用于诊断神经内分泌肿瘤、 神经系统肿瘤、淋巴瘤及其它(乳腺癌、肾癌、前列腺癌等)。

奥曲肽为最早研制的 SSA,含 8 个氨基酸,能够抵抗酶的降 解。奥曲肽与 SSTR2 和 SSTR3 具有高的亲和力,与 SSTR3 亲 和力低,不与 SSTR1 及 SSTR4 结合。目前,应用最多的是 l DTPA-奥曲肽,其诊断肿瘤病灶的准确性已在众多肿瘤患者中 得到证实。其阳性显像结果主要见于神经内分泌肿瘤的患者 (如垂体肿瘤、胰岛细胞瘤、外分泌型胰腺癌、小细胞肺癌、类 癌、神经母细胞癌)。 在胃肠胰肿瘤(GEP)的患者<sup>111</sup> In-DTPA-奥曲肽显像的敏感性在 80%~90%,胰高血糖素瘤高达 100%, 血管活性肠肽瘤达 80%,胃泌素瘤达 73%,类癌达 87%<sup>[1-3]</sup>。 因此,<sup>111</sup> In-DTPA-奥曲肽已正式注册成为一种放射性药物用于 神经内分泌肿瘤的监测。但是,在一项对 146 例 Zollinger-Ellison 综合征患者的研究中,发现有 12% 的假阳性<sup>[4]</sup>。

<sup>114</sup> DTPA-奥曲肽显像在大多数乳腺癌和淋巴癌的患者亦 呈阳性。Chiti等<sup>[5]</sup>的研究建议奥曲肽显像可用于乳腺癌的分 级。而在淋巴瘤患者,肿瘤摄取<sup>111</sup> In-DTPA-奥曲肽的差异较 大,且摄取率一般较低<sup>[6,7]</sup>。

目前,一类新的 SSA: DOT A-Tyr3-奥曲肽已合成。其结构 中,插入一个酪氨酸作为第 3 位氨基酸以维持其疏水性,且 DT-PA 被大环螯合剂 DOT A 取代,后者与<sup>90</sup>Y 可形成稳定的复合 物。体外实验显示,DOT A Tyr3-奥曲肽与 SST R2 的亲和力比 DTPA-奥曲肽高。<sup>111</sup> In  $\pi^{90}$ Y 标记的 DOT A-Tyr3-奥曲肽在小鼠 受体阳性表达的组织和肿瘤中呈高的摄取(kd 分别为2.2和 2. 6nmol/1)<sup>[8,9]</sup>,而且肿瘤与非靶比值、肿瘤与 SST R 阳性表达的 组织的放射性比值较 DTPA-奥曲肽高<sup>[10]</sup>。

 $\Pi^{99m}Te$ 标记的奥曲肽进行体外、体内实验亦表现出令人 满意的特性。在体外,<sup>99m</sup>Te奥曲肽与 SSTR2 有高的亲和力 (kd 为 1~ 2.5nmol/1),并迅速进入 SSTR2 阳性的细胞<sup>[8]</sup>。在 荷 AR42J 瘤小鼠的研究中,肿瘤细胞高度摄取<sup>99m</sup>Te奥曲肽(给 药后 4h, 9.7% ID/g),而肾脏滞留较低<sup>[11]</sup>。病人的初步研究显 示肿瘤摄取<sup>99m</sup>Te奥曲肽比<sup>111</sup>In-DTPA-奥曲肽多,且图像质量 优良<sup>[12,13]</sup>。

与奥曲肽不同, lanreot ide 与 SSTR3 和 SSTR4 有较高的亲和力(kd 分别为 5.1 和 3.8nmol/l)<sup>[4]</sup>。由于 SSTR3 也表达于 大多数腺癌,因此, lanreotide 显像和/或放射性治疗也将有其广 泛的应用领域,一项用<sup>111</sup> In DOT A lanreotide 对不同类型肿瘤

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院 核医学科 作者简介:朱小华(1970~),女,山东人,主治医师,博士研究生,主 要从事肿瘤核医学工作。

患者(神经内分泌肿瘤 13 例、肠腺癌 6 例、淋巴瘤 4 例、前列腺 癌 1 例) 的显像研究表明: 所有的肿瘤 均可阳性显示, 日表现出 适宜的辐射吸收剂量(肿瘤 0.21~ 5.8mGy/mBg, 肾脏0.34±0. 08mGy/mBq)<sup>[15]</sup>。但是,在荷 SST R2 阳性肿瘤大鼠的对比研 究中发现,细胞摄取及肿瘤聚集放射性核素标记的 lanreotide 均 低于奥曲肽<sup>[16]</sup>。

P829 为一种不含二硫键的环状 SSA, 在标记过程中可避免 二硫键发生还原性断裂的可能。容易被<sup>99m</sup>Tc标记。它与 SSTR2、SSTR5、SSTR3 有高的亲和力(kd 分别为 2.5、 2.0 和 0.2nmol/l)。在荷 AR42J 肿瘤的 Lewis 大鼠研究中, 肿瘤摄取99m Tc-P829 高于<sup>111</sup>In-奥曲肽(分别为 4.5 和 2.9% ID/g)<sup>[17]</sup>。临 床<sup>99m</sup>T e P829 显像结果表明: 8 例乳腺癌中的 6 例以及 6 例黑 色素瘤患者可阳性显示<sup>[18]</sup>。在一项对X线发现有肺部孤立性 肿块的 30 例患者的研究中.<sup>99m</sup>TeP829 显像鉴别其良恶性的准 确率达 90%<sup>[18]</sup>。基于上述研究, 最近, <sup>99m</sup>Te-P829 用于无创伤 性鉴别诊断经 X 线检查有孤立性肺部肿块中 SST R 阳性表达 的恶性肿瘤,并有可能代替胸穿针刺活检。

RC160 可透过血脑屏障,因此可能用于脑肿瘤的显像,但 体内、体外实验均显示肿瘤细胞摄取<sup>99m</sup>TeRC160的量较 低[11]。

由于 PET 具有更高的空间分辨率和绝对定量的特性,因 此,应用于 PET 的 SSTR 显像剂的研究也开始尝试。Henze M 等<sup>[20]</sup>的研究表明,<sup>68</sup>Ga标记的 DOT A-Tyr3-奥曲肽能迅速从血 液中清除,给药后脑膜瘤的标准化摄取值(SUV)立即升高并于 1~ 2h 达到高峰, 而周围正常脑组织无放射性分布。即使是直 径小至 7~8mm 的脑膜瘤亦能清晰显示。在 PET 影像上,不仅 肿瘤的图像边界与匹配的 CT、MRI 符合, 而且对位于颅底的脑 膜瘤范围的确定亦能提供更有价值的信息。

# 生长抑素受体放射性治疗

提奥曲肽对神经内分泌 肿瘤的良好显像效果促进了放射 性核素标记的 SSA 放射治疗的应用发展。目前,研究的放射性 治疗药物有<sup>111</sup>In 或 <sup>9</sup>标记的奥曲肽。

由于<sup>111</sup>In 不仅发射 ¥射线,而且能发射具有细胞毒性的短 射程的俄歇电子,因此,<sup>111</sup>In-DTPA-奥曲肽可用于治疗。研究 表明,2次注射(间隔7d)高剂量(370MBq)的<sup>111</sup>In-DTPA-奥曲 肽能使 Lew is 大鼠肝内转移的 CA20984 肿瘤的数量减少<sup>[2]</sup>。 21 例恶性肿瘤患者用超过 18.5GBg 的累积剂量治疗,其中 6 例 肿瘤体积缩小,8例病情得以控制<sup>[2]</sup>。神经内分泌肿瘤患者多 次注射 6.7MBg 的<sup>111</sup> In DT PA-奥曲肽,直至累积剂量达 52GBq,其白细胞和肾功能仍无明显影响<sup>[2]</sup>。尽管这些研究结 果令人鼓舞,但其高昂的费用限制了广泛的临床应用。

<sup>99</sup>发射β射线,是一种较理想的用于治疗的放射性核素。<sup>90</sup> Y-DTPA-奥曲肽的研究正在进行,但其结构在体内不稳定,相 当一部分<sup>90</sup>Y 游离出来并与骨中无机物结合,引起极度的骨髓 毒性。因此,限制了该药物安全注射的放射性活度。

对于荷 CA 20948 胰腺肿瘤的大鼠,  $< 1 \text{ cm}^2$  的皮下肿瘤, 111M Ba 的 为 DOTA-Tyr 3 奥曲肽与 370MBg 的 描 DOTA-Tyr 3 奥 ishing tions on management in patients with gastrinomas [J]. J. Nucl Med,

曲肽具有同样的治疗效果, 对于>  $8 \text{cm}^2$  的肿瘤, 90 Y-DOTATyr3 奥曲肽的治疗效果更好<sup>[21]</sup>。最近公布的一项结果表明. 44 例 SSTR 阳性肿瘤的患者接受多次 <sup>♀</sup>DOTA-T yr3-奥曲肽治 疗(间隔6周),患者可耐受 7.4GBq/m<sup>2</sup>的累积剂量 NCI(National Cancer Institute) 毒性分级≤2。当 5 例患者的 累积剂量超 过 7.4GBg/ m<sup>2</sup> 时,其中 4 例出现肾毒性(3 级),1 例出现血液毒 性(4级)。 29 例患者中 20 例病情控制, 2 例呈部分缓解, 4 例肿 瘤缩小,3例肿瘤继续增大<sup>[22]</sup>。目前,关于<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-奥 曲肽的治疗效果和最大耐受剂量的研究正在展开。

由于放射性标记物在肾脏较多的滞留易引起肾脏毒性,因 此,用<sup>111</sup>In 或<sup>90</sup>Y标记的奥曲肽进行治疗时,肾毒性是一个不可 忽视的问题。一系列旨在确定肾脏滞留机制和减少对肾脏辐 射的研究已开始实施。一般说来,分子质量低于60kD的肽和 蛋白质经肾小球过滤并继而被近曲小管细胞重吸收。在生理 条件下,所有的肽和蛋白质通过胞吞作用由小管细胞再吸收。 进入细胞后,标记的肽或蛋白质在溶酶体内降解,其代谢产物 大多被转运回血液。但是<sup>111</sup>In 或<sup>90</sup>Y 标记的 DOTA Tyr3 奥曲 肽的主要代谢产物<sup>111</sup>In-DOTA或<sup>90</sup>Y-DOTA却不能离开溶酶 体并继续滞留在近曲小管内。

由于肽或蛋白质通过静电作用吸附在小管细胞的管腔膜, 因此.带正电荷的分子能阻止其与小管细胞膜上带负电荷的受 体相结合,从而减少小管细胞对它们的重吸收。动物实验<sup>[23,24]</sup> 表明,注射基础氨基酸,尤其是赖氨酸,可减少肾脏摄取放射性 标记的肽或蛋白质。由于 L-赖氨酸能阻碍<sup>111</sup> Le DT PA-奥曲肽 与靶受体结合,因此 D-赖氨酸可用来减少放射性核素在肾脏的 滞留。一些临床研究[25,26]也表明,注射基础氨基酸溶液可减少 对肾脏的辐射。这样,将允许注射高活度的<sup>90</sup> Y-DOT A-T yr3-奥 曲肽来提高治疗效果。在没有基础氨基酸的介入下,肾脏受到 的<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-奥曲肽的辐射估计为 2.1~ 2.3mGy/ Bd<sup>26,27]</sup>, 但是,引起急性或慢性肾脏毒性的剂量阈值尚未能确定。

除了<sup>111</sup>In 或 <sup>9</sup> 标记外, 一些其他的放射性核素诸如<sup>13,161</sup> Tb、<sup>64</sup>Cu、<sup>188</sup>Re、<sup>177</sup>Lu 和<sup>67</sup>Ga 也被用于治疗研究。Bernhardt P 等<sup>[28]</sup>对上述几种放射性核素治疗的剂量学的比较研究表明、发 射低能电子、不发射或低频率发射光子的长半衰期放射性核素 更适于治疗小的 SSTR 阳性表达的肿瘤。

### 参考文献

- 1 Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe 1]-and [123-Tyr3]-oetreotide: the rotterdam experience with more than 1000 patients [J]. Eur J Nucl Med. 1993. 20(8): 716-713.
- 2 Krenning EP, de Jong M, Kooij PP, et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy [J]. Ann Oncol, 1999, 10 (suppl 2): 23-29.
- 3 Van Eijck CHJ, de Jone M, Breeman Wap, et al. Somatostatin receptor imaging and therapy of pancreatic endocrine tumors [ J]. Ann Oncol, 1999, 10(suppl 4): 177-181.
- 4 Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localiza-

1999, 40(4): 539-553.

- 5 Chiti A, Agresti R, Maffioli LS, et al. Breast cancer staging using technetium-99m sestamibi and indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24(2): 192-196.
- 6 Leners N, Jamar F, Fiass R, et al. Indium-111-pentetreotide uptake in endocrine tumors and lymphoma [J]. J Nucl Med, 1996, 37(6):916-922.
- 7 Sarda L, Duet M, Zini JM, et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy in malignant lymphomas [J]. Eur J Nucl Med, 1995, 22 (10):1105-1109.
- 8 De Jong M, Breeman WA, Bakker WH, et al. Comparison of 1111In-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radio-nuclide therapy [J]. Cancer Res, 1998, 58(3): 437-441.
- 9 De Jong M, Bakker WH, Krenning EP, et al. Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DOTA, D-Phe 1, Tyr 3] octreotide, a promising somatostatin analogue for radio-nuclide therapy [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24(4): 368-371.
- 10 Froidevaux S, Heppeler A, Eberle AN, et al. Preclinical comparison in AR4-2J tumor bearing mice of four radiolabeled 1, 4, 7, 10tetraazacyclododecane 1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-somatostatin analogs for tumor diagnosis and internal radiotherapy[J]. Endocrinology, 2000, 141(9): 3304-3312.
- 11 Decristoforo C, Mather SJ. Technetium-99m somatostatin analogues effect of labelling methods and peptide sequence[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26 (8):869-876.
- 12 Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, et al. <sup>99m</sup>T e EDDA/HYN-IC-TOC: a new %Pe-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with life labelled octreotide derivatives[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(9): 1318-1325.
- 13 Bangard M, Behe M, Guhlke S, et al. Detection of somatostatin receptor positive tumors using the new 99mTe-tricine HYNIG-D-Phel-Tyr3-octreotide: first results in patients and comparison with 1111n-DT PA-D-Phel-octreotide[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(6): 628-637.
- 14 Smith J PM, Bischof C, Leimer M, et al. DOTA- lanreotide: a novel somatostatin analog for tumor diagnosis and therapy[J]. Endocrinology, 1999, 140(11): 5136-5148.
- 15 Virgolini I, Szilvasi I, Kurtatran A, et al. Indium-111-DOTA-lanreotide: biodistribution, safety and radiation absorbed dose in tumor patients [J]. J Nucl Med, 1998, 39(11): 1928-1936.
- 16 De Jong M, de Bruin E, Bemard B, et al. Internalization of In-111-

labelled somatostatin anabgues for tumor scintigraph and radionuclide therapy[J]. J Nucl Med, 1998, 39(  ${\rm suppl}):261P(~{\rm abstr})$  .

- 17 Vallabhajosula S, Moyer BR, Lister JJ, et al. Preclinical evaluation of technetium 99m-labeled somatostatin receptor binding peptides [J]. J Nucl Med, 1996, 37(6): 1016-1022.
- 18 Virgolini I, Leim er M, Handmaker H, et al. Somatostatin receptor subtype specificity and in vivo binding of a novel tumor tracer, 99mT e P829[J]. Cancer Res, 1998, 58 (9): 1850-1859.
- 19 Blum JE, Handmak er H, Rinne NA. The utility of a somatostatin-type receptor binding peptide radiopharmaceutical (P829) in the evaluation of solitary pulmonary nodules[J]. Chest, 1999, 115(1): 224-232.
- 20 Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, et al. PET imaging of somatostatin receptor using[J]. J Nucl Med, 2001, 42(7): 1053-1056.
- 21 De Jong M, Breeman WA, Bemard BF, et al. Tumor uptake of the radiolabeled somatostatin analogue[DOT A, Tyr3] octreotide is dependent on the peptide amount[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(7): 693-698.
- 22 Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium 90 DOTA TOC: first clinical results[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26 (11): 1439-1447.
- 23 De Jong M, Rolleman EJ, Bernard BF, et al. Inhibition of renal uptake of indium-111-DT PA-octreotide in vivo[J]. J Nucl Med, 1996, 37 (8): 1388-1392.
- 24 Bernard BF, Krenning EP, Breeman WA, et al. D-lysine reduction of indium-111 octreotide and yttrium-90 octreotide renal uptake[J]. J Nucl Med, 1997, 38(12): 1929-1933.
- 25 Behr T M, Boerman O C. Report of the 13th meeting of the internation research group on immunoscintigraphy and immunotherapy (IRIST) [J]. Eur J Nucl M ed, 1999, 26(8): 950-952.
- 26 R9 sch F, Herzog H, Stolz B, et al. Uptake kinetics of the somatostatin receptor ligand[86Y]DOT A-Dphel-Tyr3- octreotide ([86Y]SMT487) using positron emission tomography in non-human primates and calculation of radiation doses of the 90Y-kabelled analogue[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(3): 358-366.
- 27 Cremonesi M, Ferrari M, Zoboli S, et al. Biokinetics and dosimetry in patients administered with 1111n-DOTA-Tyr (3)-octreotide: implications for internal radiotherapy with 90Y-DOTATOC[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(8): 877-886.
- 28 Bernhardt P, Benjegard SA, Kolby L, et al. Dosimetric comparison of radionuclides for therapy of somatostatin receptorexpressing tumors [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(2): 514-524.

(200-1+23 收稿 2002-0+08 修回)