文章编号：1001-098X(2005)02-0079-06

奥曲肽及其类似物用于肿瘤治疗的进展

马寄晓[1] 叶大铸[2]

摘要 简单综述 ^{90}Y-奥曲肽、^{177}Lu-奥曲肽在肿瘤治疗中的应用价值。对奥曲肽治疗的原理、在肿瘤及正常组织中的分布、对肾脏功能的影响和保护剂的应用进行介绍，主要治疗的病种包括不摄取 ^{131}I 的分化型甲状腺癌转移灶、Hurthle 细胞甲状腺癌、甲状腺髓样癌、来自胃肠胰的神经内分泌肿瘤、小细胞癌、嗜铬细胞瘤等。对应用适合的剂量和未来新的可能用于临床治疗的放射肽和发展方向加以综述。

关键词 生长抑素；奥曲肽；分化型甲状腺癌；Hurthle 细胞甲状腺癌；甲状腺髓样癌；胃肠胰神经内分泌肿瘤；小细胞癌；嗜铬细胞瘤

中图分类号 R817.5 **文献标识码** A

Advances in tumor treatment with labeled somatostatin analogues

MA Ji-xiao[1], YE Da-zhu[2]

(1. Department of Nuclear Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong Uiversity, Shanghai 200233, China; 2. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York 10021, USA)

Abstract The values of ^{90}Y-octreotide and ^{177}Lu-octreotate in tumor treatment were briefly reviewed. The rationale of clinincal applications, the distribution of radiopeptide in tumor and nomal tissues and application of renal protective agents were reviewed as well. Tumor with potential therapeutic responses are many such as non-iodide avid cancer of thyroid gland, Hurthle cell thyroid cancer, medullary thyroid cancer, neuroendo-gastro-entero-pancreatic(GEP)tumor, small cell l cancer, carcinoid tumors and pheochromocytoma. The current state of clinical use of radiopeptide for therapy of tumors, the development of new compounds and future development, the dosage of radiopeptide for tumor treatment with well tolerated and remarkable clinical benefit were presented.

Key Words somatostatin; octreotide; differentiated thyroid cancer; Hurthle cell thyroid cancer; medullary thyroid cancer; gastro-entero-pancreatic tumor; small cell cancer; pheochromocytoma

许多神经内分泌肿瘤多含有丰富的生长抑素(somatostatin, SST)受体(SST receptor, SSTR, 包括 SSTR1、2、3、4、5 等)，应用与这些受体具有亲和力的 SST 的类似物奥曲肽(octreotide)，用合适的放射性核素加以标记，则可作为诊断和治疗相关肿瘤的药物。本文重点就 ^{90}Y 和 ^{177}Lu 标记的奥曲肽作为多肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)的问题作一综述。

1 治疗原理和受体的分布

以肽为基质的放射性药物用于临床已十余年，其中最为成功的是 SST 的类似物奥曲肽，它具有 8 个氨基酸，在体内相对稳定，应用放射性核素标记后可作为有价值的显像剂和治疗药物，这种肽螯合的化合物进入人体后，通过靶细胞的特异受体(SSTR)进入到细胞内，经过细胞内的溶酶体内化作用(internalisation)将肽降解，使之离开靶细胞进入到血循环内，而与 DTPA 或 DOTA 结合的放射性金属螯合物仍留在靶细胞内，使靶细胞内的放射性远高于周围正常组织，此即为诊断显像和治疗的原理[1]。

各种神经内分泌肿瘤用 ^{111}In-奥曲肽注射后 1~35 日取肿瘤及正常组织标本测定放射性，不同肿瘤组织与血液的放射性比值不同，类癌、胰腺癌、肾癌、神经内分泌肿瘤与血液的放射性比值大于 100（最高可达 1 500），其他肿瘤低于 80，正常组

作者单位：1. 200233，上海交通大学附属第六人民医院核医学科；2. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（USA，New York 10021）。

织与血液的放射性比值小于10[2]。了解它的分布状况可帮助诊断和治疗剂量的计算。

2 关于DOTATOC的命名

早期放射性核素与DTPA螯合再标记奥曲肽，因稳定性差，后合成DOTA再标记奥曲肽，标记奥曲肽后称为DOTATOC，其化学式：[1，4，7，10-tetraagacyclodoecane-N，N′，N″，N‴-tetraacetic acid (0)，*D*-phe(1)-Tyr(3)]-octreotide，它对SSTR2表现高亲和性，对SSTR5表现为中度亲和性和亲水性，且易于用^{111}In、^{90}Y、^{177}Lu标记。许多文献均用^{111}In(^{90}Y、^{177}Lu)-DOTATOC来代表放射性奥曲肽。

3 保护肾脏

放射性核素治疗时，常顾及骨髓系统受抑制而慎重选择治疗剂量，而在PRRT中，则要考虑到肾脏因接受较高的辐射而限制治疗剂量。一般，肽的相对分子质量低于60 000时能被肾小球滤过，以后被近端肾小管重吸收而浓集于肾皮质内。就^{90}Y-DOTATOC治疗时不采用氨基酸肾保护剂而言，曾报告治疗剂量为0.1Gy/37MBq(即0.1Gy/mCi，每人可不一样)，如用4.4 GBq的^{90}Y-DOTATOC对双肾的辐射量约为36Gy，此量超过了外照射对双肾的辐射量 (2Gy/d)[3]而引起肾功能损伤。为准确测定^{90}Y-奥曲肽对肾脏的辐射量，又由于^{90}Y释放纯β射线而不适合作治疗前剂量计算，比利时Pauwels S等[4]采用释放正电子的^{86}Y-奥曲肽和MIRDOSE程序于不同时间测定奥曲肽在体内的分布和滞留。

在应用^{90}Y-奥曲肽的早期治疗中并未注意它对肾功能的影响，2001年瑞典作者Moll S等[5]报告患者接受超过7.4GBq的^{90}Y-奥曲肽治疗后3个月出现血清肌酐上升，部分病例于6个月进展为严重肾功能衰竭，活检证明肾小球、毛细血管和小动脉发生了血栓形成性微血管病(thrombotic microangiopathy，TMA)，当时未用任何保护肾脏的药物。2003年，意大利Bodei L等[6]应用静脉滴注氨基酸来降低肾脏摄取放射性奥曲肽，在注射^{90}Y-DOTATOC前后单用赖氨酸(lysine)或同用精氨酸(arginine)合剂静脉滴注，^{90}Y-DOTATOC起始用量为2.96GBq，滴注后有48%患者发生Ⅰ~Ⅱ级胃肠道反应，出现恶心、呕吐，3例接受5.18 GBq的用量者发生了Ⅲ级血液毒性反应。作者认为，用氨基酸保护剂时，^{90}Y-DOTATOC用量达5GBq，未见急性肾脏副反应发生，但仍需要注意慢性的肾脏副反应，主张限制累积吸收剂量为25Gy。

荷兰作者Rolleman EJ等[7]提出，氨基酸具有高渗性(hyperosmolarity)和癖好性(propensity)，它能引起呕吐而使体内代谢紊乱。作者研究了不同剂量组合或单用lysine与arginine，结果发现单用75g lysine组或arginine组的患者血钾明显上升，有的患者已达中毒范围，有50%的患者发生呕吐；而用25g lysine加25g arginine的患者仅9%发生呕吐；75g lysine和25g lysine加25g arginine均能抑制肾脏摄取[^{111}In-DOTA(0)]-octreotide，但75g arginine组能引起血钾明显增高，不适合临床应用，提出应用25g ly-sine加25g arginine组是在放射性奥曲肽治疗中保护肾脏的有效药物。比利时Barone R等[8]于2004年报道，应用lysine及arginine单用或混合应用作为肾保护剂，能提高应用放射性奥曲肽的剂量，而从观察的血尿生化指标 [肌酐清除率、无机磷的肾小管重吸收(TRP)、尿素排泄分数]中可见到混合剂中除有恶心、呕吐外，无其他临床副反应；单用lysine者见有血清钾和氯升高，所有各组无机磷均下降，TRP于混合剂应用患者中有明显下降，而在单用lysine及arginine组中未见下降。

关于肾功能与用^{90}Y-DOTATOC治疗时的剂量大小的关系，比利时Barone R等[9]于2005年报道应用^{86}Y-DOTATOC进行治疗前患者体内分布研究，分析肾脏摄取率、药物在肾内停留时间，研究采用了MIRDOSE 3.1软件(或用MIRD Pam-phlet 19)测算容量，肾皮质容量在治疗前用CT测量，每例患者按线性二次方程式模式计算剂量率和剂量分级(fractionation)，在18~65月内每6个月测定血清肌酐及肌酐清除率一次，以每年肾功能丢失率表示。结果，2/3患者肌酐清除率每年丢失<20%，肌酐清除率每年丢失>20%的患者接受的生物有效剂量>45Gy。作者认为，肾功能受损程度与^{90}Y-DOTATOC的剂量大小密切相关。

4 临床应用

4.1 甲状腺癌

4.1.1 不摄取^{131}I的分化型甲状腺癌

分化型甲状腺癌有一部分患者即使应用治疗剂量的^{131}I也未见转移灶能摄取^{131}I，而患者血清人甲

状腺球蛋白(human thyroglobulin, hTg)却明显超过正常，对这部分患者的治疗我们极为关注。应用基因重组人促甲状腺激素激发转移灶摄取 ^{131}I 的费用较昂贵，用维甲酸诱导甲状腺癌细胞分化促使其摄取 ^{131}I，但成功率不高，NIS 转基因技术可使不摄取 ^{131}I 的转移灶摄取 ^{131}I，但这仍在动物研究中。在欧洲，应用放射性 DOTATOC 治疗不摄取 ^{131}I 的分化型甲状腺癌有着深入的研究。奥地利 Gabriel M 等[10]应用 ^{99}Tc^{m} 标记的奥曲肽检查了 54 例完全不摄取 ^{131}I 的分化型甲状腺癌患者，结果呈真阳性者 33 例(61.1%)，真阴性者 4 例 (7.4%)，假阴性者 17 例(31.5%)，所有检查的灵敏度为 66%，其真阳性与血清 hTg 水平有关，高于 30μg/L 者易出现阳性结果。法国里昂 Gi-ammarile F 等[11]介绍用 ^{111}In-DOTATOC 检查不摄取 ^{131}I 的分化型甲状腺癌 43 例，其灵敏度为 51%，发现 2 例肺部感染病例出现假阳性，作者也认为 hTg 高于 50μg/L 者的灵敏度为 76%，而纵隔障病灶的灵敏度为 93%，Hurthle 细胞癌者为 88%。荷兰 Stokkel M P 等[12]报告，23 例不摄取或轻微摄取 ^{131}I 的分化型甲状腺癌患者应用 ^{111}In-DOTATOC 显像，按照显像中摄取放射性的程度分为 0~4 级，所有患者检出转移灶的灵敏度为 74%，完全不摄取 ^{131}I 者的灵敏度为 82%，轻微摄取 ^{131}I 者的灵敏度为 50%，患者 10 年生存率在 0~1 级者为 100%，2~4 级者为 33%。同一作者[13]又介绍了 15 例不摄取 ^{131}I 的甲状腺癌患者 (乳头状癌 8 例，滤泡状癌 6 例，Hurthle 细胞癌 1 例)应用 ^{111}In-TOTATOC 显像的结果，其中 7 例的病灶清晰显示，10 例在原发肿瘤显像中为 T3 或 T4，说明这些病例的病情进展，10 例中的 9 例 ^{131}I 全身扫描均阴性，而 ^{111}In-TOTATOC 显像证明他们均有多个转移灶，部分在肺、骨、纵隔、肝、脑和皮肤，显像的灵敏度为 80%，作者认为不能用 ^{131}I 治疗的分化型甲状腺癌可以考虑用大剂量的 ^{111}In-TOTATOC 治疗。

4.1.2 Hurthle 细胞甲状腺癌

Hurthle 细胞甲状腺癌是滤泡状甲状腺癌的变异，许多患者不能吸收 ^{131}I，因此用 ^{131}I 治疗的效果不佳。有些作者介绍可用放射性标记的奥曲肽进行有效的诊断和治疗。希腊作者 Kostoglou-Athanssiou I 等[14]报告，血清 hTg 增高的 Hurthle 细胞甲状腺癌及其残留的病灶能用 ^{111}In-TOTATOC 或 ^{201}Tl 进行诊断。荷兰 Jeap J M Teunissen 等[15]应用 ^{111}In-TOTATOC 作显像后再用 ^{177}Lu-DOTATATE(octreotate)治疗 3 例 Hurthle 细胞甲状腺癌，1 例疗效最好，1例的肿瘤分别缩小 25%和 50%，血清 hTg 下降，另 1 例病情部分缓解，肿瘤缩小≥50%。Hurthle 细胞甲状腺癌用 ^{131}I 治疗无益，而用 ^{177}Lu-DOTATATE 治疗是一条有效的途径。

4.1.3 甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌为一进展性疾病，应用放疗或化疗很少有疗效，其分为家族性和散在性两种，散在性常表现为一孤立的甲状腺结节，诊断明确后应尽早切除原发灶，外科手术是惟一治疗的途径。甲状腺髓样癌也表达 SSTR，特别是 SSTR2。应用 ^{111}In-TOTATOC 显像，可见生长缓慢的肿瘤摄取显像剂增高[16]，可得到预后的信息。意大利 Papotti M 等[17]应用免疫组织化学方法对 51 例甲状腺髓样癌患者的 SSTR 5 种亚型的分布进行研究，结果表明，85%的肿瘤有 1 个以上的 SSTR，它们分布在肿瘤细胞及肿瘤组织的周围，特别是血管的周围；不同亚型分布 SSTR1 为 49%，SSTR2 为 43%，SSTR3 为 47%，SSTR4 为 4%，SSTR5 为 57%；表达 1 或 2 种 SSTR 亚型者为 51%，表达 3 种或更多亚型者为 33%，仅 2 例同时表达 5 种亚型，各亚型受体的表达与年龄、性别、肿瘤大小或分期以及组织学类型无关。甲状腺髓样癌细胞含有与 SST 高亲和的受体，^{90}Y-TOTATOC 可安全地用于甲状腺髓样癌的治疗。意大利作者 Bodei L 等[18]介绍，对 21 例 SST 显像为阳性的转移灶甲状腺髓样癌患者应用 ^{90}Y-DOTATOC 治疗后 2~8 个周期内给予 7.5~19.2GBq 的剂量，结果有 2 例(10%)完全缓解，12 例(57%)病情稳定，7 例(33%)治疗无效，缓解期达 3~40 月；如用测定生化指标 (降钙素、癌胚抗原)评估疗效，则为 1 例(5%)完全缓解，5 例(24%)部分缓解，3 例(14%)病情稳定，12 例(57%)病情改善。作者体会，肿瘤越小，摄取 ^{90}Y-TOTATOC 越高，疗效越好。

甲状腺髓样癌还常存在其他受体。德国 Behe M 等[19]报道，应用通常的放射学诊断甲状腺髓样癌有时难于作出分期，应用 5 价胃泌素刺激试验来判定可疑的甲状腺髓样癌原发或转移灶，尽管有很高的敏感性，但不能定位。作者用放射自显影证明，甲状腺髓样癌细胞 90%以上存在胆囊收缩素-B(cholecystokinin-B, CCK-B)和胃泌素受体，他们发现与

CCK-B/胃泌素受体相关的肽在C端均有与CCK受体结合的4个氨基酸(Trp-Met-Asp-Phe-NH_2)序列，对CCK-B受体的亚型有很好的选择性和亲和性，使肿瘤与非肿瘤的放射性比值增高，因此作者应用^{111}In-DTPA-*D*-Glu(1)-微小胃泌素(minigastrin)对75例甲状腺髓样癌(43例为已知病灶，32例为隐匿性病灶)显像，结果在隐匿性病灶组中只少查出1个病灶，灵敏度达91%；8例用^{90}Y-微小胃泌素治疗，每4~6周注射1.11~1.85GBq·m^{-2}·次$^{-1}$，最多用4次，结果见2例部分缓解，原先病情进展的4例经治疗后得到稳定。作者认为如能很好解决肾脏的毒性作用，提高用药剂量，还可期望得到更好的效果。希腊Vainas I等[20]用^{111}In-TOTATOC显像检测甲状腺髓样癌转移灶，得到阳性结果者用非放射性SST治疗，分每日注射常用SST和每月注射长效SST两组，3~21周后，见每日注射组的1/3患者和每月注射组的1/4患者得到病情部分缓解，提出治疗要结合其他抗肿瘤药物。

4.2 胃肠胰神经内分泌肿瘤

许多胃肠胰神经内分泌肿瘤有高密度的SSTR均匀分布于肿瘤细胞中。日本多中心Ⅲ期临床研究胃肠激素分泌性肿瘤应用^{111}In-TOTATOC的诊断效果和安全性[21]：共22例患者，常规影像学方法检查未发现肿瘤，但这些患者血清激素水平很高，经^{111}In-TOTATOC显像有26.3%为阳性，这些肿瘤SST2表达最明显，SST5也有表达；这些肿瘤中胰岛素瘤(insulinomas)具有比SSTR更多的高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1)受体，肠内分泌性肿瘤(类癌)也表达CCK-B，铃蟾肽(即蛙皮素，bombesin)或作用于血管肠肽(vasoactive intestinal peptide)的受体。有时肠内分泌性肿瘤同时表达这些受体，为体内多受体靶细胞显像和治疗提供了分子学基础[22]。美国国家卫生院Gibril F和Jensen RT[23]建立了与SSTR有高度亲和力的SST或lantreotide显像技术作为胃肠胰肿瘤的首选的显像方法，并用受体介导的放射性核素治疗这些肿瘤。奥地利Virgolini I等[24]介绍用^{111}In-lantreotide诊断肿瘤，lantreotide与SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5有高度亲和力，对SSTR1的亲和力很低；^{99}Tc^{m}-depreotide对5种SSTR亚型具有广泛的亲和力，现已进入临床应用。荷兰、瑞典、意大利、比利时和美国于2005年报道了他们应用3种核素(^{111}In、^{90}Y、^{177}Lu)标记类似物合作治疗的结果：3种核素标记物均能改善症状，从得到完全缓解和部分缓解的疗效看，^{90}Y-TOTATOC优于^{111}In-TOTATOC，^{177}Lu-TO-TATOC对SSTR2有较高的亲和力；76例患者中有30%获得完全或部分缓解，缓解的程度与摄取量呈正相关[25]。

4.3 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤为神经内分泌肿瘤的主要病种之一，常表达1个以上的SSTR亚型。德国Mundschenk J等[26]采用特异的多克隆抗SST1~SST5抗体和鼠单克隆抗SS-14抗体，应用免疫染色方法研究了35例嗜铬细胞瘤的52个肿瘤，结果均有表达，17例作了^{111}In-TOTATOC显像，虽然大部分肿瘤(90%)呈SSTR3阳性染色，但SSTR2A只见于13个肿瘤(25%)，很少见到其他SSTR；免疫反应所见的SSTR3分布在整个细胞内，存在SSTR2A的肿瘤直径大于1cm能成功显示，如不存在SSTR2A只存在与细胞膜相关的SSTR3时方见显像阳性；这些对^{111}In-TOTATOC有高摄取的嗜铬细胞瘤，可用^{90}Y-TOTATOC治疗。

4.4 小细胞癌

小细胞癌易于转移，生存率很低，患者化疗多无效。有些表达SSTR、用^{111}In-TOTATOC显像为阳性者可用^{90}Y-TOTATOC治疗。瑞典Pless M等[27]首次报告了用^{111}In-TOTATOC对小细胞肺癌的显像结果，原发性肿瘤70%为阳性，纵隔障肿瘤87%为阳性，胸外肿瘤仅26%为阳性；6例应用^{90}Y-TOTATOC治疗，每3周注射1.6MBq·m^{-2}·次$^{-1}$，共3个周期，结果出现乏力2例，呼吸困难1例，未见肾或造血的副反应，作者认为^{90}Y-TOTATOC对小细胞肺癌似无效果。但在同一年，瑞典Schmitt A等[28]报道了他们的动物试验结果：在注射^{177}Lu-octreotate后一周，鼠荷小细胞肺癌模型的肿瘤明显缩小。已知约50%的前列腺癌为小细胞癌和雄激素敏感性腺癌，美国Spieth ME等[29]报告1例前列腺癌患者作了根治术后应用^{111}In-TOTATOC显像所见骨转移灶比用^{99}Tc^{m}-MDP骨扫描清晰，而骨转移引起的疼痛用放疗或化疗效果不明显，应用非放射性SST类似物治疗则取得了明显解痛和肿瘤明显缩小的效果。维也纳大学核医学科Virgolini I等[24]应用^{90}Y-lantreotide治疗了70例神经内分泌肿瘤患者，35%的患者病情稳定，10%的患者肿瘤消退，病种为不摄取^{131}I的甲状腺癌、肝细胞癌和肺癌。

5 剂量、肾功能与疗效

应用 ^{90}Y-TOTATOC 或 ^{177}Lu-octreotate 治疗神经内分泌肿瘤对肾功能的影响仍应积极关注，因为肾功能的减退可见于若干年以后。荷兰 Valkema R 等[30] 于 2005 年报道，一组 28 例神经内分泌肿瘤用 ^{90}Y-TOTATOC 治疗 1~5 个周期，肾每周期受到 5.9~26.9Gy（总量为 18.3~38.7Gy）的辐射，经过平均 2.9 年的随访；另一组 37 例用 ^{177}Lu-octreotate 治疗 3~7 个周期，肾每周期受到 1.8~7.8Gy（总量为 7.3~26.7Gy）的辐射，两组经过平均 2.4 年的随访，均应用肾保护剂，18 月后检查肌酐清除率，结果 ^{90}Y-DOTATOC 组每年下降 7.3%，^{177}Lu-octreotate 组每年下降 3.8%，另 11 例每年下降 15%；肾受辐射量、年龄、高血压、糖尿病均与肌酐清除率下降有关。到底应用多少剂量比较安全和有效？瑞士 Waldherr C 等[31] 总结了 39 例神经内分泌肿瘤患者的 ^{90}Y-DOTATOC 治疗效果和患者可耐受的剂量：所有患者治疗前后均滴注含有 8%氨基酸的 Hartmann-HEPA 溶液以保护肾脏，按 WHO 评估规范，总的客观有效率为 23%，内分泌胰腺肿瘤为 38%；39 例中完全缓解为 5%(2/39 例)，部分缓解为 18%(7/39 例)，病情稳定为 69%(27/39 例)，病情恶化为 8%(3/39 例)，临床疗效为 63%；患者最大耐受总剂量为 7.4GBq/m^2，此剂量能得到明显的疗效。荷兰 Kwekkeboom D J 等[32] 介绍了 ^{177}Lu-octreotate 的治疗作用：它对 SSTR2 的亲和力比奥曲肽高 9 倍。荷兰 de Jong M 等[33] 应用 ^{90}Y-DOTATOC、^{90}Y-octreotate 和 ^{177}Lu-octreotate 对荷胰腺肿瘤的路易斯小鼠的抗肿瘤效果进行观察，结果表明采用 50%的 ^{90}Y 和 50%的 ^{177}Lu 标记物进行治疗，比单用一种标记物的抗肿瘤作用好，认为 ^{90}Y 为纯 β 射线（2.27MeV），小的肿瘤未能完全吸收，^{177}Lu 的 β 射线为 0.5MeV，对较大肿瘤难于起到治疗作用，两者结合应用则适合对各种大小的肿瘤的治疗。

6 具有临床应用潜力的受体[34,35]

除了 SSTR，具有临床应有潜力的相关受体还有 CCK-B 受体、胃泌素释放肽受体、P 物质肽受体、高血糖素样肽-1 受体、神经肽 Y 受体、促皮质激素释放因子受体、微小胃泌素受体等。改良这些与受体相关的肽将可能应用到乳腺、前列腺、胃、肠、胰、脑等肿瘤的放射性受体核素治疗领域。

综观以上文献介绍，^{90}Y 或 ^{177}Lu 甚至使用 ^{188}Re 标记的 SST 类似物治疗神经内分泌肿瘤有一定的疗效，但这些肿瘤均是缺乏有效治疗手段的疾病，能获得一定的效果亦是可贵的，相信今后会有更多可供有效治疗的放射性肽类药物。

参 考 文 献

1 Boerman O C, Oyen W J G, Corstens F H M. Between the scylla and charybdis of peptide radionuclide therapy:hitting the tumor and saving the kidney[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28: 1447–1449.

2 Forssell-Aronsson E, Bernhardt P, Nilsson O, et al. Biodistribution data from 100 patients iv. injected with ^{111}In-DTPA-D-pheloctreotide [J]. Acta Oncol, 2004, 43(5): 436–442.

3 Bushnell D, Menda Y, O´ Dorisio T, et al. Effect of intravenous amino acid administration with Y-90 DOTA-Phe^1-Tyr^3-octreotide (SMT487[Octreo Ther^{TM}])treatment[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2004, 19(1): 35–41.

4 Pauwels S, Barone R, Walrand S, et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y-labeled somatostatin analogs[J]. J Nucl Med, 2005, 46(1 suppl): 92S-98S.

5 Moll S, Nickeleit V, Mueller-Brand J, et al. A new cause of renal thrombotic microangiopathy: Yttrium-90-DOTATOC internal radiotherapy[J]. Am J kidney Dis, 2001, 37(4): 847–851.

6 Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with ^{90}Y-DOTATOC in association with amino acid infusion. a phase I study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(2): 207–216.

7 Rolleman E J, Valkema R, de Jong M, et al. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(1): 9–15.

8 Barone R, Pauwels S, De Camps J, et al. Metabolic effects of amino acid solutions infused for renal protection during therapy with radiolabelled somatostatin analogs[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19 (9): 2275–2281.

9 Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with ^{90}Y-DOTATOC: relevence of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship [J]. J Nucl Med, 2005, 46(1suppl): 99s–106s.

10 Gabriel M, Froehlich F, Decristoforo C, et al. EDDA/HYNIC-TOC and ^{18}F-FDG in thyroid cancer patients with negative ^{131}I whole body scan[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(3): 330–341.

11 Giammarile F, Houzard C, Bournaud C, et al. Diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma:clinical value of octreotide scintigraphy in patients with negative high-dose radioiodine Scans[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 150(3): 277–283.

12 Stokkel M P, Verkooijen R B, Smit J W. Indium-111 octretide scintigraphy for the detection of non-functioning metastases from differentiated thyroid cancer:diagnostic and prognostic value[J]. Eur

J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(7): 950–957.

13 Stokkel MP, Rcigman HI, Verkooijen RB, et al. Indiun-111-octreotide scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma metastases that do not respond to treatment with high-dose I-131[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2003, 129(5): 287–294.

14 Kostoglou-Athanassiou I, Pappas A, Gogou L, et al. Scintigraphy with ^{111}In-octreotide and ^{201}Tl in a Hurthle cell thyroid carcinoma without detectable radio-iodine uptake. Report of a case and review of the literature[J]. Horm Res, 2003, 60(4): 205–208.

15 Tounissen J J, Kwekkeboom D J, Kooij P P, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 2005, 46(1 suppl): 107s–114s.

16 Rufini V, Salvatori M, Garganese M C, et al. Role of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma[J]. Rays, 2000, 25(2): 273–282.

17 Papotti M, Kumar U, Volante M, et al. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid[J]. Clin Endocsinol, 2001, 54(5): 641–649.

18 Bodei L, Haudkiewicz-Junak D, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas[J]. Cancer Biother Radiophasm, 2004, 19(1): 65–71.

19 Behe M, Behr T M. Cholecystokinin-B (CCK-B) /gastrin receptor targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other CCK-B receptor expressing malignancies[J]. Biopolymers, 2002, 66(6): 399–418.

20 Vainas I, Koussis CH, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medulary thyroid carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2004, 23(4): 549–559.

21 Saga T, Tamaki N, Itoi K, et al. Phase III additional clinical study of ^{111}In-pentetreotide (MP-1727): diagnosis of gastrointestinal hormone producing tumors based on the presence of somatostatin receptor[J]. Kaku Iguku, 2003, 40(2): 185–203.

22 Reubi J C. Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment[J]. Neuroendocrinology, 2004, 80(suppl 1): 51–56.

23 Gibril F, Jensen R T. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroentero-pancreatic endocrine tumors[J]. Dig Liver Dis, 2004, 36 (suppl 1): S106–S120.

24 Virgolini I, Traub T, Novotny C, et al. Experience with indium-111 and yttrium-90-labeled somatostat in analogs[J]. Curr Pharm Des, 2002, 8(20): 1781–1807.

25 Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G , et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs[J]. J Nucl Med, 2005, 46: 62S–66S.

26 Mundschenk J, Unger N, Schulz S, et al. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy[J]. J Clin Endocrin Metab, 2003, 88(11): 5150–5157.

27 Pless M, Waldherr C, Maecke H, et al. Targeted radiotherapy for small cell lung cancer using ^{90}Yttrium-DOTATOC, an Yttrium labelled somatostatin analogue: a pilot trial[J]. Lung Cancer, 2004, 45(3): 365–371.

28 Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, et al. Radiation therapy of small cell lung cancer with ^{177}Lu-DOTA-Tyr^{3}-octreotate in an animal model [J]. J Nucl Med, 2004, 45(9): 1542–1548.

29 Spieth ME, Lin YG, Nguyen TT. Diagnosing and treating small-cell carcinomas of prostatic origin[J]. Clin Nucl Med, 2002, 27(1): 11–17.

30 Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0), Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate [J]. J Nucl Med, 2005, 46(Suppl 1): 83S–91S.

31 Waldherr C, Pless M, Maecke H.R, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrin tumors after 7.4Bq ^{90}Y-DOTATOC[J]. J Nucl Med, 2002, 43(5): 610–616.

32 Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic(GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [^{177}Lu-DOTA(0),Tyrs]octreotate[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(3): 417–422.

33 de Jong M, Breeman WA, Valkema R, et al. Combination radionuclide therapy using ^{177}Lu- and ^{90}Y-labeled somatostatin analogs[J]. J Nucl Med, 2005, 46(1 suppl): 13S–17S.

34 Reubi JC, Macke HR, Krenning EP. Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future[J]. J Nucl Med, 2005, 46(1 suppl): 67S–75S.

35 Gotthardt M, Boermann OC, Behr TM, et al. Development and clinical application of peptide-based radiopharmaceuticals[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(24): 2951–2963.

（**收稿日期**：2005-01-15）