

# 新型脑肿瘤显像剂 IMT 的研究与应用

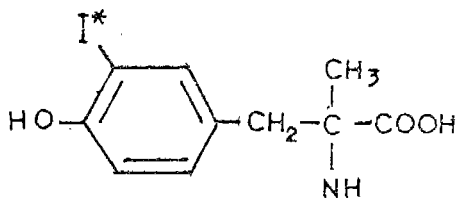
上海医科大学附属华山医院 李圣利综述 林祥通 刘永昌审校

**摘要:**放射性碘标记的 IMT 是一种新型 SPECT 脑肿瘤阳性显像剂,应用 IMT-SPECT 显像对于脑肿瘤诊断和鉴别诊断有重要价值。本文就其放射性碘标记的方法、体内动力学和作用机理、以及临床应用的现状作一综述。

$^{11}\text{C}$  标记的酪氨酸 PET 技术成功地用于脑肿瘤诊断<sup>[1]</sup>,使探索用于 SPECT 显像的氨基酸类示踪剂诊断脑肿瘤成为可能。放射性碘标记的  $\alpha$ -甲基-L-酪氨酸(简称 IMT)就是近年来发展起来的新型脑肿瘤显像剂。

## 一、IMT 的放射性碘标记

IMT 的化学结构式如图:



\* : I  $\rightarrow$   $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$

放射性碘标记的 IMT 可采用以碘酸钾<sup>[2-4]</sup>或氯胺-T<sup>[5]</sup>为氧化剂的亲电子芳香族置换反应,经 Sephadex LH-20 层析柱或 HPLC(高效液相层析)分离纯化,其放射性得率约 60%,放射化学纯度大于 95%。现以氯胺-T 法为例说明其标记过程:

新鲜高比度的  $\text{Na}^{125}\text{I}$ (或  $\text{Na}^{123}\text{I}$ ,  $\text{Na}^{131}\text{I}$ ): 7.4~37MBq

$\alpha$ -甲基-L-酪氨酸(简称 IMT)

$1.0 \times 10^{-8}$  mol/35 $\mu\text{l}$ . 0.4mol/L P. B. S(磷酸缓冲液) pH=6.2

新鲜配制的氯胺-T 溶液:  $2.0 \times 10^{-8}$  mol/10 $\mu\text{l}$ ,

0.05mol/L P. B. S pH=6.2

□ 混匀,反应2分钟

加入新鲜配制的 10% 偏重亚硫酸钠

20 $\mu\text{l}$

终止反应

□ 取反应终止液

上 Sephadex LH-20 层析柱(10 $\times$ 200mm)

□ 乙酸乙酯:甲醇:2N 氨水=40:10:1 洗脱纯化的 IMT

## 二、IMT 的体内动力学

Tisljar<sup>[2]</sup>首先研究了 IMT 在正常小鼠的体内分布,发现在胰腺、肝脏、胃肠和肾脏放射性聚集较高,静脉注射后 90 分钟,动物整体放射性的 50% 被排泄清除;7 小时后体内残留放射性不足给药剂量的 10%,显示其较短的生物半衰期。此后, Bubeck 和 Kloster 都报道 IMT 在仓鼠实验性黑色素瘤模型的肿瘤组织中聚集增高<sup>[4,6]</sup>。动物体内未见明显脱碘现象,甲状腺的放射性摄取量小于注射量的 0.5%。以上动物实验提示,IMT 在动物体内代谢较稳定; $^{131}\text{I}$  IMT 体外稳定性跟踪测定:在等渗盐水中存放 15 天未发现分解现象<sup>[2]</sup>。

Kawai 于 1988 年首次报告了脑对 IMT 转运的初步动物实验结果<sup>[7]</sup>。IMT 在脑内聚集量高且迅速,通过右颈总动脉同时注射  $^{125}\text{I}$  IMT 和  $^3\text{H}$ - $\text{H}_2\text{O}$  测定脑对 IMT 的摄取指数(brain uptake index, BUI),  $^{125}\text{I}$  IMT 的 BUI 为 62%,显著高于  $^{14}\text{C}$ -L-酪氨酸的 34%,并发现 IMT 通过血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)与其空间结构特异性和载体介导的转运系统有关,IMT 通过脑细胞膜是靠 ATP 酶依赖的转运系统<sup>[8,9]</sup>。Kawai 的进一步研究也证实了上述结论<sup>[5]</sup>。通过 IMT 在小鼠的体内分布、脑和血浆

内代谢产物分析、体外大鼠脑切片 IMT 聚集量的研究及其在有机相(N-Octanol)和无机相(0.1mol/L P. B. S)分配系数的比较显示,IMT 不参与脑内蛋白质合成,对酶引起的脱碘分解代谢高度稳定<sup>[5,7]</sup>。

L-型 IMT 在体内的稳定性与其甲基化有关,据报道酪氨酸的甲基化能使分子保持代谢稳定<sup>[10,11]</sup>。L-型酪氨酸在脑内高度聚集而 D-型则不然<sup>[5]</sup>,但是非甲基化的 L-型酪氨酸性质不太稳定,因为它是甲状腺素代谢的中间体,容易受酶作用而脱碘。研究结果还表明,IMT 在脑内聚集又明显高于碘标记 L-型非甲基化的酪氨酸,甚至高于其母体<sup>14</sup>C-L-酪氨酸。IMT 不参与蛋白质合成,这与 L-酪氨酸不同,但 IMT 对转运系统的亲和力不变,同样具有饱和性,载体、温度依赖性,哇巴因抑制性和仅受 L-型酪氨酸高度抑制的特点<sup>[5]</sup>。Langen 报告<sup>[12]</sup>:静注 IMT 后 40 分钟,小鼠脑组织摄取注射剂量的 0.8%,对脑蛋白质用 TCA(三氯醋酸)沉淀,然后行不连续 SDS 凝胶电泳分离,经紫外(UV)吸取和放射性分布测定,证明绝大部分放射性均以 IMT 形式存在;另外,HPLC 分析结果显示:给药后 40 分钟 IMT 占脑内放射性的 95% 以上;二种方法测定结果完全一致,并且脑内未见代谢产物形成,体内代谢产物也不能通过血脑屏障到达脑组织。对病人血浆放射性的进一步分析研究:IMT 以原型呈线性下降,静脉注射后 90 分钟降至 30%;血浆中游离放射性碘由给药后 4 分钟的 0.5% 到 90 分钟血浆总放射性的 4%,这与动物实验结果基本相符。Langen 认为,IMT 不参与蛋白质合成的原因在于体内缺乏对碘标记甲基化酪氨酸特异的转运 RNA (Transfer-RNA)。IMT 不参与蛋白质合成并不影响其临床应用的前途,已知用 [<sup>14</sup>C]-L-蛋氨酸作 PET 研究脑胶质瘤显示:氨基酸转运到肿瘤组织与局部代谢需要相适应<sup>[13]</sup>,因此静脉注射开始后与氨基酸转运有关的 IMT 摄取可能提示局部组织的代谢需要。虽然 IMT 不参与蛋白质合成,但它不可能置于体内生物活性之外,因

为它是酪氨酸羟化酶的抑制剂,是否 IMT 也具有同样的作用尚待阐明。Langen 等应用动态 PET 技术观察了 2 例脑胶质瘤病人<sup>124</sup>IMT 在脑组织的动力学变化<sup>[12]</sup>,<sup>124</sup>IMT 在脑肿瘤和正常脑组织的聚集于静脉注射 15 分钟达到高峰,15~60 分钟 T/C(Tumor/Cortex)放射性比值基本稳定,两例病人分别是 1.3 和 2.3。PET 对脑摄取<sup>124</sup>IMT 的动力学研究与 Biersack<sup>[14]</sup>应用 SPECT<sup>123</sup>IMT 的结果有所差别,后者报告给药后开始显示与脑血流灌注有关的高峰,随后迅速下降,30~60 秒后呈平坦曲线。Langen 认为开始 15 分钟 SPECT 平面显像受头皮血流的影响较大,有可能掩盖<sup>123</sup>IMT 在脑组织的相对缓慢聚集;从 PET 对<sup>124</sup>IMT 的动力学研究,建议行 SPECT 检查的最佳时间应在静脉给药后 15~60 分钟;在此之前,示踪剂在脑内聚集不足且血流因素影响较大。总之,脑对氨基酸的摄取相对较低,SPECT 研究会出现脑的放射性计数偏低从而影响显像效果。<sup>123</sup>IMT SPECT 脑显像的质量与显像时间及示踪剂量有关。给予病人 370MBq 的给药剂量是可以接受的,因为<sup>123</sup>I 的物理半衰期仅 13.2 小时, $\gamma$ 光子能量 159keV 以及 IMT 具有快速尿路排泄的特点<sup>[2]</sup>。

### 三、IMT 对脑肿瘤诊断的临床应用

Biersack 应用旋转  $\gamma$ -相机,配置高分辨力、低能准直器,首次将<sup>123</sup>IMT SPECT 用于脑肿瘤显像<sup>[14]</sup>。所有 10 例病人都行早期(静注给药后 10 分钟)和延迟(60 分钟)显像,设置感兴趣区(ROI)以计算早期和延迟显像脑肿瘤与正常脑组织的放射性比值,脑肿瘤诊断均经 CT 或外科手术证实。6 例脑胶质瘤和 3 例支气管肺癌脑转移病人的肿瘤组织对<sup>123</sup>IMT 的摄取均增加;脑肿瘤组织的放射性比值为 1.4~2.6,且不随时间而明显变化。1 例病灶直径为 1cm 的淋巴瘤病人呈假阴性。这些初步结果表明:<sup>123</sup>IMT 能象 PET 的<sup>11</sup>C 标记氨基酸一样,在脑肿瘤组织聚集而被用于 SPECT 显像。随后 Langen 报道了<sup>123</sup>IMT SPECT 对 32 例不同类型脑肿瘤患者

的显像结果<sup>[12]</sup>,其中26例阳性,<sup>123</sup>IMT的摄取程度在脑胶质瘤Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ级之间无显著差异。脑肿瘤对<sup>123</sup>IMT的快速摄取和稳定的瘤/脑放射性比值难以单纯从血脑屏障介导的转运机制来解释,AMT是一种酪氨酸羟化酶抑制剂,因此有可能存在通过酶抑制系统对IMT的“滞留机制(trapping mechanism)”<sup>[14]</sup>。Langen在上述工作的基础上进一步研究了基础状态(禁食12小时)与氨基酸负荷状态下(静脉输注L-型混合中性氨基酸)脑和脑肿瘤组织对IMT摄取的影响<sup>[15]</sup>。研究对象为10例脑肿瘤病人,包括5例脑胶质细胞瘤、2例脑膜瘤、1例支气管肺癌脑转移瘤和2例垂体瘤,在同一病人的基础状态和氨基酸负荷研究设置相应的ROI以便前后比较。结果除2例垂体瘤外所有脑肿瘤均显像阳性,氨基酸负荷状态下正常脑组织和肿瘤组织IMT的摄取基础状态均显著下降,分别为45.6%和53.2%。2例脑膜瘤和1例脑转移瘤仅下降23.9%。IMT从全脑的清除有所增加,自基础状态的34.5%提高到氨基酸负荷状态的39.2%,但清除增加与正常脑组织对IMT的摄取下降无相关关系。脑胶质瘤的瘤/脑放射性比值在基础和氨基酸负荷状态下基本稳定(1.65~1.74),而脑膜瘤和脑转移瘤则显示相当程度的增加(1.44~2.22)。静脉输注混合L-型氨基酸,结果出现正常脑组织和胶质瘤对IMT的摄取明显下降,证明IMT利用其中一种氨基酸转运系统,具体哪一种尚不清楚,转运非碘标记的IMT载体系统有可能参与<sup>[16]</sup>。不同类型脑肿瘤对氨基酸负荷产生的结果也不同,来源于胶质的肿瘤与正常脑组织的影响相同,用<sup>11</sup>C-L-蛋氨酸对胶质瘤的研究也有类似报道<sup>[17]</sup>。Langen指出:由于脑膜瘤和脑转移瘤对IMT的摄取很高,难以单纯从血脑屏障破坏而产生简单、被动的渗透过程来解释,可能与二者缺乏氨基酸竞争机制有关。已知中性氨基酸转运到脑与脑外组织不同<sup>[18]</sup>,在体内非脑组织缺乏竞争影响,因为脑膜瘤和脑转移瘤为非脑实质组织,由此可以解释在氨基酸负荷状态下不同类型的脑肿

瘤对IMT摄取的差别。在正常脑组织和胶质瘤表现氨基酸的竞争机理对脑内肿瘤定性有重要意义<sup>[19]</sup>。此外,在禁食状态下行IMT SPECT检查,脑摄取IMT较高将有利于脑肿瘤诊断<sup>[15]</sup>。

Ell等在Langen发表其IMT SPECT脑瘤显像的工作报告之后,回顾了他曾在1982年做的一例腮腺瘤脑转移的显像结果<sup>[20]</sup>。应该说,这是第一例应用IMT SPECT脑肿瘤显像的病例,只是未付诸于公开文献<sup>[21]</sup>。病人分别用<sup>99m</sup>Tc-GH(葡庚糖)和<sup>123</sup>IMT显像显示多处脑肿瘤转移灶,有趣的是,位于脑中间位置的<sup>99m</sup>Tc-GH阳性病灶<sup>123</sup>IMT显像阴性。这说明来源于同一原发肿瘤的转移瘤也表现出多样化的代谢特点。Ell的发现也提供一个佐证:即IMT在脑肿瘤的聚集不是由于血脑屏障的破坏所致,而是氨基酸主动转运提高的结果<sup>[5,7,12,15,21]</sup>。在检测占位性病变方面,CT及MRI的作用可能较SPECT优越,但IMT SPECT显像能够获得体内肿瘤的生物化学特征。过去十年来,PET在确定胶质瘤的分型和疗效评价方面已显示其应用潜力,IMT SPECT的研究应用有望使之普及、常规化。

Guth-Tougelides等用<sup>123</sup>IMT SPECT前瞻性研究了11例脑恶性肿瘤术后病人<sup>[22]</sup>,9例有外科证实的复发或已不能手术而行保守治疗,其中7例<sup>123</sup>IMT SPECT脑显像病灶呈现高放射性聚集,很快证实肿瘤复发,T/NT(肿瘤/非肿瘤)的放射性比值为1.3~2.1,所有无复发病病人显像结果阴性。因此,IMT SPECT脑显像也是评价脑肿瘤治疗效果的手段之一。

综上所述,IMT作为新的脑肿瘤显像剂为脑肿瘤的诊断和鉴别诊断以及疗效评价提供了新的途径,有着广泛的普及应用价值。由于IMT利用氨基酸的转运系统通过血脑屏障,脑摄取后不参与蛋白质合成,因此将有助于建立氨基酸示踪剂的动力学模型<sup>[7,17]</sup>。IMT SPECT也是PET的结果转向普及型SPECT的一个典型例证。

## 参考文献

- 1 Bolster JM et al. Eur J Nucl Med, 1986; 12: 321-324
- 2 Tisljar U et al. J Nucl Med, 1979; 20: 973-975
- 3 Kloss G, Leven M. Eur J Nucl Med, 1979; 4: 179-181
- 4 Bubeck B et al. Eur J Nucl Med, 1981; 6: 227-230
- 5 Kawai K et al. J Nucl Med, 1991; 32: 819-823
- 6 Kloster. Int J Nucl Med Biol, 1982; 9: 259-262
- 7 Kawai K et al. J Nucl Med, 1988; 29: 778 (abstract)
- 8 Oldendorf WH. Brain Res, 1970; 24: 372-375
- 9 Oldendorf WH. Am J Physiol, 1971; 221: 1629-1639
- 10 Copper JR et al. In: The biochemical basis of neuropharmacology. Fifth edition. New York: Oxford University Press, 1986: 203
- 11 Mimnaugh MN, Gearien. In: Foye Wo (eds), Principles of medicinal chemistry. Third edition. Philadelphia: Lea & Febige 1989: 343
- 12 Langen KJ et al. J Nucl Med, 1990; 31: 281-284
- 13 Meyer GJ. Eur J Nucl Med, 1985; 10: 373-375
- 14 Biersack HJ et al. J Nucl Med, 1989; 30: 110-114
- 15 Langen KJ et al. J Nucl Med, 1991; 32: 1225-1228
- 16 Pardrige WH et al. J Neurochem, 1977; 28: 103-106
- 17 Bergstrom M et al. J Comput Assist Tomogr, 1987; 11: 208-210
- 18 Pardridge WM. Phys Rev, 1983; 63: 1481-1482
- 19 Oldendorf WH. J Nucl Med, 1991; 32: 1229 (editorial)
- 20 Ell PJ et al. J Nucl Med, 1991; 32: 2193 (letter)
- 21 Langen KJ et al. J Nucl Med, 1991; 32: 2193 (reply)
- 22 Guth-Tougelides et al. J Nucl Med, 1990; 31: 766

## 肾血管性高血压药物介入肾放射性核素检查方法及临床应用

湖北医学院附一院核医学科 陈辉霖  
 解放军二〇二医院核医学科 刘秀兰 综述  
 华西医科大学附一院核医学科 谭天秩 审

**摘要:**核医学方法评价和诊断肾血管性高血压病已有较长时间。近年来,药物介入肾放射性核素检测肾性高血压的方法有了很大的发展,其中血管紧张素转换酶抑制剂对肾脏的血流动力学产生影响,在动脉狭窄肾表现出特征性变化,某些利尿药也能促使狭窄肾出现特征性改变,从而提高了检测的灵敏度和特异性。本文就药物介入放射性核素检测肾血管性高血压的方法及临床应用作一综述。

肾血管疾病所致高血压是可治性高血压,约占高血压病人总数的0.5%~10%,对于这一较低的发病率,要求检测方法有较高的灵敏度和特异性,以获得较高的检测准确性。核医学方法在评价和诊断肾血管性高血压病中的作用是较为肯定的,其中肾脏的放射性核素检查在检测高血压患者中的肾缺血、评价肾动脉狭窄时的血液动力学变化,均已被确立为一种过筛试验而作为肾动脉造影前的常规检测方法之一。随着核医学仪器和药物的不断发展,其检查方法越来越完善、深入,在给予一定药物介入后,对肾血管性高血压诊断的灵敏度、准确度更高。

本文就药物介入放射性核素检测肾血管性高血压的方法及临床应用作一综述,并对核医

学检查方法的发展简要回顾。

### 一、检查方法的发展及药物介入方法的建立

传统的核医学方法用于诊断肾血管性高血压的检查主要为放射性核素肾图及肾显像。肾显像的突出特点是患肾体积缩小、显影延迟和放射性核素分布稀疏;肾图则可为正常或仅有轻度异常。这些表现均无特异性,而且由于受对位误差、肾脏位置深浅不一等因素的影响,常常出现一些误诊和漏诊。Maxwell等<sup>[1]</sup>曾对14篇文献进行归纳,肾图检测肾血管性高血压的阳性率可低至54%,而对照组的假阳性率可高达34%。

随着放射性药物的发展,计算机的应用以