

·综述与编译·

生长激素抑制素肿瘤受体显像

华西医科大学附一院 管昌田综述

摘要:近年研究发现,垂体肿瘤、脑膜瘤、乳腺癌、星形细胞瘤和少突神经胶质瘤、成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、嗜铬细胞瘤、小细胞肺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤、胃泌素瘤和类癌瘤等均含有高密度的生长激素抑制素受体,故用放射性核素标记生长激素抑制素及其类似物可进行肿瘤受体显像。本文除对生长激素抑制素作一般介绍外,重点介绍其标记化合物的制备和生物学性能研究,以及生长激素抑制素肿瘤受体显像临床研究现状和意义。

越来越多的资料表明,某些特定的激素和生长因子对肿瘤细胞的生长有着重要影响。这些激素和生长因子可以由远处腺体和组织产生(内分泌效应)、相邻细胞和组织产生(旁分泌效应)或肿瘤细胞自身产生(自体分泌效应)。其中,有的直接刺激肿瘤细胞生长(如雌激素),有的则起抑制作用(如生长激素抑制素, Somatostatin)。但不论怎样,它们均是作为肿瘤细胞相应受体的配体彼此相互作用的结果^[1,2]。肿瘤受体显像就是利用放射性核素标记的配体与存在于肿瘤的特异性受体相结合而使肿瘤显像的一种方法。由于诊断的敏感性和特异性较高,是肿瘤诊断的重要发展方向和最新技术之一,有可能成为单克隆抗体标记肿瘤的有力替代物^[3]。本文仅就放射性核素标记 Somatostatin 类似物进行肿瘤受体显像的研究现状作简要综述。

1 Somatostatin 简介

1968年, Krulich 等在测定大鼠下丘脑生长激素释放因子(GHRF)分布的过程中,发现了一种抑制生长激素释放的物质。次年, Hellman 等在猪胰岛提取物中又发现了一种能抑制胰岛释放胰岛素的因子。后来证实二者为同一物质,它们是存在于下丘脑和胰腺的一种环形肽,并于1972年命名为生长激素抑制素(Somatostatin)^[4]。最初发现的生长激素抑制素为一种14肽(Somatostatin 14),主要调节生长激素的分泌。现在认为,与 So-

matostatin 有关的肽构成了一个族,除 Somatostatin 14外,尚有末端氨基延长的 Somatostatin 28和各种种属特异性变种以及较大的前激素形式^[4,5]。

生长激素抑制素这一名称现已名不副实。因为该物质广泛分布于与生长激素调节无关的细胞中,包括神经系统和脑外的许多组织,如肠、内分泌腺和外分泌腺等,对垂体、胰腺和胃肠道组织的各种分泌过程都有抑制作用,亦可能是一种中枢神经系统的神经递质^[2,4]。

近年来,经组织切片受体放射自显影和组织匀浆体外结合分析证明, Somatostatin 的各种生理作用,都是通过特异性高亲和力受体所介导,目前认为至少有2~3种形式的 Somatostatin 受体。Somatostatin 14和 Somatostatin 28虽然结合相同的受体,但在不同组织中具有不同的亲和力。Somatostatin 28相对选择作用于垂体的生长激素和胰岛的胰岛素分泌,而 Somatostatin 14更可能与脑受体结合和抑制胰岛的胰高血糖素以及胃的外分泌^[2,6,7]。

近年又发现,除 Somatostatin 的正常靶组织外,垂体肿瘤^[8]、脑膜瘤^[9]、乳腺癌^[10]、星形细胞瘤和少突神经胶质瘤^[11]、成神经细胞瘤^[10]、成神经管细胞瘤^[10]、嗜铬细胞瘤^[12]、小细胞肺癌^[13]以及产生激素的胃肠道肿瘤,如胰岛瘤、胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤、胃泌素瘤和类癌瘤等均含有高密度的 So-

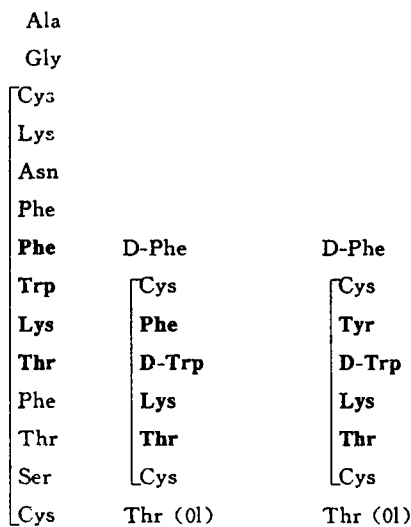
matostatin 受体^[14,15], 并且 Somatostatin 及其类似物对这类肿瘤具有良好的治疗作用^[16]。Somatostatin 的作用机制是抑制敏感细胞中 cAMP 的合成, 并对膜离子运输有重要影响, 包括膜的超极化、K⁺ 丧失增加、Ca⁺⁺ 流入减少, 均分别通过膜的哇宁-核苷酸相互作用所介导, 从而导致某些肿瘤缩小和分泌减少^[2,7]。以上发现和研究成果为利用 Somatostatin 及其类似物的放射性标记物进行肿瘤受体显像奠定了理论基础; 倘若用发射 β 射线的适当核素标记, 则可望发展一种新型靶向放、化疗双效药物, 对 Somatostatin 受体阳性的肿瘤进行治疗。

2 Somatostatin 标记化合物的制备及其生物学性能研究

天然 Somatostatin 在体内迅速被酶降解, 故临床疗效差, 且分子结构不易用 γ 放射性核素标记。近年来有学者对 Somatostatin 进行结构改造, 合成了一种 8 肽衍生物 Octreotide, 它与原激素的生物学性能相似, 且体内半衰期较长。在此基础上, 再将 Octreotide 分子中的苯丙氨酸用酪氨酸取代, 得到 Tyr-3-Octreotide。此化合物可用氯胺 T 法或 LPO 法进行碘标记, 从而使对 Somatostatin 受体阳性的肿瘤显像定位成为可能。天然生长激素抑制素(Somatostatin 14)及其衍生物的结构见图1^[17]。

Tyr-3-Octreotide 的碘标记普遍采用氯胺 T 法^[17]: ¹²⁵I 或 ¹²³I 的 0.01mol/L NaOH 溶液 40μl, 加入 pH 为 7.5 的 0.05mol/L 磷酸盐 20μl 和 Tyr-3-octreotide 的 0.05mol/L 醋酸溶液 20μl, 混匀, 加入含有氯胺 T 1.6μg 的 0.05mol/L 磷酸盐溶液 20μl, 震荡 1 分钟, 加入 10% HSA 0.1ml 中止反应, 再加入 5mmol/L 醋酸胺 1.85ml, 然后用 SEP-PAK C 18 反相萃取过滤器进行纯化, 标记产物用 96% 乙醇洗脱, 洗脱液蒸发干燥后溶解于 2~10ml 154mmol/L NaCl 和 0.05mol/L 醋酸

溶液中, 最后用 0.22μ 过滤器无菌过滤即可应用, 其比放可达 30~37MBq/μg 肽。若需大量标记物, 则可按比例增加 30 倍进行标记。



Somatostatin Octreotide Tyr-3-octreotide

图1 天然生长激素抑制素及其衍生物的结构 (黑体字表明该分子的活性位置)

Bakker 等^[17]用体内外试验证明, 碘化 Tyr-3-Octreotide 能与 Somatostatin 竞争结合人脑膜瘤细胞膜的特异性受体, 二者能同等抑制大鼠垂体细胞的生长激素分泌, 并在鼠的胰腺肿瘤中实现了 ¹²³I-Tyr-3-Octreotide 肿瘤受体显像。继后, 在人体内的研究再次证实了动物试验的结果^[18]。给人体静注 ¹²³I-Tyr-3-Octreotide 后 10 分钟, 其 85% 从血液循环中清除, 主要由肝胆系统迅速排泄, 这有利于降低本底, 提高肿瘤显像的对比度。注射后 3 小时以前, 在循环中和尿中主要以原药形式存在, 此后, 游离碘含量的比例才逐渐增加, 说明该药物的体内稳定性较好。学者们发现, 大多数内分泌活性肿瘤对天然 Somatostatin 和合成 Octreotide 均具有大量高亲和力结合位置^[14]。因此, 放射性碘化 Tyr-3-Octreotide 是一种比较理想的肿瘤受体显像剂。

但是, ¹²³I-Tyr-3-Octreotide 也有其固有缺点: 标记复杂, 不易推广应用; 循环清除快, 有效半衰期短, 使肿瘤摄取示踪剂数量受限;

因经肝胆清除,对腹部显像干扰大。为了克服上述缺点,新近有学者^[19,21]合成了[DTPA-Phe]¹-Octreotide,它用¹¹¹In通过一步法标记。已经证明,¹¹¹In-[DTPA-Phe]¹-Octreotide和Octreotide一样具有受体介导结合特征,能为Somatostatin受体阳性肿瘤所摄取。该药物注射后主要由肾脏以原药形式清除,30分钟内膀胱显影,24小时全身滞留量<15%。因有效半衰期较长,允许24小时以后显像,故本底低,且腹部显像不受肝胆干扰,优于¹²³I-Tyr-3-Octreotide。此外,[DTPA-Phe]¹-Octreotide可用^{99m}Tc或¹⁸⁶Re等核素标记,在显像和治疗方面有其独特优点。特别是¹⁸⁶Re,主要发射β粒子,同时发射γ光子,加之Octreotide本身对肿瘤就具有治疗作用,故其标记物不但可作肿瘤受体显像剂,而且可能发展成一种治疗Somatostatin受体阳性肿瘤的放、化疗双效药物。国外学者曾提议用¹³¹I-Tyr-3-Octreotide进行这种治疗^[2,22]。

3 临床研究现状及意义

Somatostatin类似物的合成和标记成功,为Somatostatin肿瘤受体显像的临床应用奠定了基础,近几年来已获得迅速发展。其显像方法是将37~555MBq的¹²³I-Tyr-3-Octreotide弹丸式静脉注射,用大视野γ相机配接190keV平行孔准直器,视野包括ROI,从注射开始,最初1帧/3秒共2分钟,以后1帧/60秒共28分钟。在注射后0.5,2,4,24,有时48小时进行前、后位静态全身显像,必要时作SPECT显像。有学者同时用^{99m}Tc-白蛋白微胶体进行显像,以扣除正常肝组织放射性^[3,13,15,20]。其具体成果大致有下列几方面:

第一,已经证明,许多神经内分泌肿瘤甚至非神经内分泌肿瘤均有足够进行体外显像的高亲和力的和高密度的Somatostatin受体。目前,学者们已对脑膜瘤、产生GH或

TSH的垂体瘤、非功能性垂体瘤、胃泌素瘤、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、未分类APUD瘤(指来源于APUD细胞的肿瘤。APUD细胞是指具有摄取胺或胺前身物,并能进行脱羧反应的一组细胞,在体内分布广泛)、副神经节瘤、甲状腺髓样癌、成神经细胞瘤、嗜铬细胞瘤、类癌瘤和小细胞肺癌等应进行了¹²³I-Tyr-3-Octreotide或¹¹¹In-[DTPA-Phe]¹-Octreotide受体显像研究,发现其敏感性分别达61%~100%;此外,某些肉芽肿和自体免疫性疾病,因有Somatostatin受体阳性的单核白细胞局部蓄积,亦可能被显影^[3,13,15,22,23]。

第二,初步研究发现,Somatostatin肿瘤受体显像可能较其他显像方式敏感。如有报道直径小于1cm的类癌瘤被显像,并准确诊断;5例内分泌腺肿瘤,除4例原发病灶显影外,其中3例还发现了早先未知的转移灶;有的检出了CT和NMR未能发现的肿瘤^[2,15]。Bomanji等^[22]对7例转移性类癌瘤病人进行了¹²³I-Tyr-3-Octreotide和¹²³I-MIBG显像比较,有2例前者阳性而后者阴性。

第三,放射性核素标记的Octreotide肿瘤显像阳性,的确代表该配体在活体内与Somatostatin受体特异性结合。这已为¹²³I-Tyr-3-Octreotide显像和体外¹²⁵I-Tyr-3-Octreotide放射自显影平行研究的结果所证实^[15],表明Octreotide的标记物的确是一种受体显像剂。

第四,显像所示肿瘤上特异性受体的存在和数量,与Somatostatin及其类似物对肿瘤的生物活性(治疗作用)相平行。例如凡显像阳性者,Octreotide对这些肿瘤的生长和激素分泌都有较好的抑制作用,反之,则无抑制作用^[2,15]。

综上所述, Somatostatin肿瘤受体显像有如下临床意义:①对Somatostatin受体阳性肿瘤(原发或转移)提供敏感、特异的定位诊断方法,是单克隆抗体标记肿瘤的有力替代物;②预示用Somatostatin及其类似物治

疗肿瘤的有效性;③提供一种独特的受体研究技术,在生理状态下显示活体内受体的数目、密度和空间分布,有助于某些器官和组织的生理、病理和药理学研究;④为发展一种新型靶向放、化疗双效药物奠定了基础。

但是,不能不看到,Somatostatin 肿瘤受体显像还面临许多问题:①临床应用才刚刚起步,有必要扩大应用范围和积累更多的病例数,才能对其临床价值作出恰当的评价;②由于 Somatostatin 受体有若干亚型,有的肿瘤不结合 Octreotide 却能与 Somatostatin 14 相结合,且不同组织相同受体的亲和力也不一样,给诊断带来一定困难^[2,24];③通过显像定量测定肿瘤受体的方法学有待解决,因这有助于决定一种药物(如 Octreotide)的最佳治疗方案。如果能研制出 Octreotide 的正电子核素(如¹²⁴I)标记物,或发展一种 SPECT 的定量测定方法,那么就可能应用碘化 Octreotide 进行这项工作^[1]。

参 考 文 献

- 1 Larson S. J Nucl Med, 1991;32:1189-1191
- 2 Reichlin S. J Clin Endocrinol Metab, 1990;71:564-565
- 3 Krenning EP et al. Lancet, 1989;1(8632):242-244
- 4 Reichlin S. New Engl J Med, 1983;309:1495-1501
- 5 Reichlin S. New Engl J Med, 1983;309:1556-1563
- 6 Murthy KK et al. Endocrinology, 1989;125:948-956
- 7 Theros K et al. Neuroscience, 1989;31:131-141
- 8 Reubi JC et al. J Clin Endocrinol Metab, 1984;59:1148-1153
- 9 Reubi JC et al. J Chln Endocrinol Metab, 1986;63:433-438
- 10 Reubi JC et al. Cancer Res, 1987;47:551-558
- 11 Reubi JC et al. Cancer Res, 1987;47:5758-5764
- 12 Sato GH, et al. J Natl Cancer Inst, 1989;81:1600-1601
- 13 Kwekkeboom DJ et al. J Nucl Med, 1991;32:1845-1848
- 14 Reubi JC et al. J Clin Endocrinol Metab, 1987;65:1127-1143
- 15 Lamberts SWJ et al. J Clin Endocrinol Metab, 1990;71:566-574
- 16 Gorden P et al. Ann Intern Med, 1989;110:35-50
- 17 Bakker WH et al. J Nucl Med, 1990;31:1501-1509
- 18 Bakker WH et al. J Nucl Med, 1991;32:1184-1189
- 19 Kooij PPM et al. J Nucl Med, 1991;32:1043
- 20 Bakker WH et al. J Nucl Med, 1991;32:1084
- 21 Kwekkeboom DJ et al. J Nucl Med, 1993;34:873-878
- 22 Bomanji J et al. J Nucl Med 1992;33:1121-1124
- 23 Oei H-Y et al. 首届世界华人核医学讨论会论文集,中国:无锡,1993:5
- 24 Reubi JC. Life Sciences, 1985;36:1829-1836

门电路心肌灌注断层显像的临床评价

上海医科大学附属中山医院核医学科 曾 骏 王凤琴综述 赵惠扬审校

摘 要:门电路心肌灌注断层显像能同时评价心肌灌注与心室室壁运动。它克服了因心脏搏动而引起的常规心肌断层显像中心室壁边缘不清的缺点,提高了图像分辨率和对 CAD 的诊断灵敏度与分辨率。ED 图像消除了局部容积效应的影响,反映心肌灌注缺损的范围和程度更加真实。舒张和收缩图像经计算机处理,可以提供反映心室室壁收缩厚度、心室室壁向心性运动和左心室腔射血功能等几种功能参数,评价心室室壁运动和心肌灌注、心肌组织的存活性