

业已展开,在肿瘤及损伤处,这些多肽的受体都有高度的表达。例如,用肿瘤生长因子(TGF)识别神经损伤产生的受体;用成纤维细胞生长因子(FGF)确定损伤区;用血小板衍生生长因子(PDGF)识别血管损伤及可能的梗塞区;用表皮生长因子(EGF)识别神经胶质瘤等等。此外,神经多肽Y和肠促胰酶肽标记后可用于脑部厌腻中心的检测。到目前为止,有超过300种的受体和它们的激动剂已被认识,每一种都有其潜在的应用前景。

多肽应用于生物靶向造影剂尚处于起步阶段,其主要优点有:①药代动力学性质好,能很快达到靶点和从血液中清除;②能够合成具有生物活性的类似物,适于标记;③体内分布性质好,本底少;④成像快。

显然,以多肽导向的靶向造影剂为快速、准确地诊断肿瘤及其它病变提供了有力的武器。通过化学家、生物化学家和临床医师们的共同努力,它必将成为二十一世纪诊断医学发展的重要基础。

### 参考文献

- 1 Meares CF et al. Nucl Med Biol, 1986;13:311
- 2 Gansow OA. Nucl Med Biol, 1991;18:369
- 3 Morguet AJ et al. J Nucl Med, 1992;33:223
- 4 Gillette RW et al. J Immunol Methods, 1989; 124:277
- 5 Milenic DE et al. Cancer Res, 1991;51:6363
- 6 Yokata T et al. Cancer Res, 1992;52:3402
- 7 Bird RE et al. Science, 1989;242:423
- 8 Riechmann L et al. J Mol Biol, 1992;20:913
- 9 Knight LC et al. J Nucl Med, 1990;31:757
- 10 Taliaferro CH et al. Inorg Chem, 1984;23: 1188
- 11 Bakker WH et al. Life Sci, 1991;49:1583
- 12 Fischman AJ et al. J Nucl Med, 1991;32:483
- 13 Jurisson S et al. Chem Rev, 1993;93:1137
- 14 Thakur ML et al. J Labeled Compd Radiopharm, 1993;32:365
- 15 Nagasawa O. JP 04224523(Cheical Abstract, 1993;118(1):3149w)
- 16 Vera DR et al. J Nucl Med, 1985;26:1157
- 17 Bakker WH et al. J Nucl Med, 1990;31:1501
- 18 Babich JW et al. J Nucl Med, 1993;34:1964

(收稿日期:1995-01-09)

## 显示脑肿瘤活力的四种 SPECT 显像剂

上海医科大学华山医院核医学科(上海,200040) 赵晋华 综述 林祥通 审校

**摘要:**肿瘤细胞活力的体内显像和测定可帮助确定肿瘤恶性程度的分级,鉴别诊断肿瘤复发与坏死,具有临床实用价值。本文扼要介绍 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{123}\text{I}$ -MT、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI及 $^{131}\text{I}$ -UdR等四种可在体内测定脑肿瘤细胞活力的SPECT显像剂。

**关键词:**脑肿瘤 肿瘤细胞活力 SPECT显像剂

颅内恶性肿瘤的生物学特征、临床表现与肿瘤的增殖活力、代谢活力密切相关。测定肿瘤细胞活力可用于估计肿瘤生长潜力、恶性程度以及患者的预后。目前用 $^{11}\text{C}$ 标记的氨基酸或胸腺嘧啶脱氧核苷进行正电子发射型计算机断层(PET)显像可以测定肿瘤的增殖活力,用 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -DG)进行

PET显像可以测定肿瘤的代谢活力,但PET检查价格昂贵,且只有少数科研单位及大医院才能开展该项工作,而单光子发射型计算机断层(SPECT)显像的使用则比较广泛。积极开发和应用能反映脑肿瘤活力的SPECT显像剂对于脑肿瘤的早期诊断、治疗效果的评价等具有非常重要的实际意义。

理想的脑肿瘤 SPECT 显像剂应具备以下条件:①对所用显像剂的基本原理要清楚;②显像剂在肿瘤中的摄取相对地不依赖于血脑屏障的状态;③显像剂在肿瘤中滞留的时间足够进行 SPECT 显像;④肿瘤摄取显像剂的程度应与肿瘤的恶性程度相关。并且能够鉴别肿瘤复发与放疗后坏死、手术后硬化,还要将肿瘤的无活性成分(如:坏死、囊肿)与有侵略性的肿瘤病灶区别开来;⑤显像剂的肿瘤摄取与组织病理结果相关;⑥放射性药物的纯度和探头的分辨率要适当,使灰质与白质、皮质与皮质下结构有足够对比。

最近的研究发现,  $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{123}\text{I}$ - $\alpha$ -甲基-L-酪氨酸( $^{123}\text{I}$ -MT)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异喹( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI)和  $^{131}\text{I}$ -碘代脱氧尿嘧啶核苷( $^{131}\text{I}$ -UdR)各自在一定程度上符合上述条件,并且可以反映脑肿瘤的活力,在脑肿瘤的影像学诊断方面具有较大潜力。

### 1 $^{201}\text{Tl}$

恶性组织与良性组织对 $^{201}\text{Tl}$ 的摄取是有差别的,无论治疗前还是治疗后,肿瘤与正常脑组织对 $^{201}\text{Tl}$ 的摄取比大于1.5即可判断肿瘤为恶性<sup>[1]</sup>。膜电位和膜对 $^{201}\text{Tl}$ 的通透性被认为是人脑肿瘤摄取 $^{201}\text{Tl}$ 的重要因素<sup>[2]</sup>。无论是对术前、术后脑肿瘤的评估,还是寻找肿瘤复发、肿瘤残余, $^{201}\text{Tl}$ 都是非常有用的 SPECT 显像剂,它可鉴别低度和高度恶性脑肿瘤。许多学者认为 $^{201}\text{Tl}$ 可反映肿瘤细胞活力<sup>[3~5]</sup>, Oriuchi 等<sup>[3,4]</sup>报道,对临床诊断为原发性神经胶质瘤的患者,先做 $^{201}\text{Tl}$  SPECT 脑显像,手术时静脉注射溴代脱氧尿嘧啶核苷(BUdR)标记肿瘤细胞,计算切除肿瘤标本的 BUdR 阳性细胞数,将 $^{201}\text{Tl}$ 摄取指数与 BUdR 阳性细胞数进行对照,发现两者显著相关,认为 $^{201}\text{Tl}$ 摄取指数能够反映肿瘤细胞增殖活力,可非侵入性地预测恶性胶质瘤的恶性程度,准确估计治疗效果,早期探测恶性肿瘤复发或转移。

对  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 和  $^{18}\text{F}$ -DG PET、CT、MRI 的综合研究<sup>[5~8]</sup>显示, $^{201}\text{Tl}$  诊断脑肿瘤的灵敏度和特异性都较高,Kahn 和他的同事<sup>[5]</sup>做了 $^{201}\text{Tl}$  SPECT 与 $^{18}\text{F}$ -DG PET 诊断复发性脑肿瘤的对比研究,方法是:对 19 例 CT 或 MRI 诊断为复发性脑肿瘤的患者进行 $^{201}\text{Tl}$  SPECT 和 $^{18}\text{F}$ -DG PET 两项检查,局部 $^{201}\text{Tl}$  或 $^{18}\text{F}$ -DG 摄取增高者考虑为肿瘤复发。将显像结果与病理检查及临床随访作对照,结果是 $^{201}\text{Tl}$  SPECT 探测肿瘤复发的灵敏度和特异性分别为 69%和 40%, $^{18}\text{F}$ -DG PET 的灵敏度和特异性分别为 81%和 40%,对 1.6cm 以下的复发肿瘤, $^{201}\text{Tl}$  SPECT 有 4 例假阴性, $^{18}\text{F}$ -DG PET 有 3 例假阴性,对 1.6cm 或以上的肿瘤,两种显像方法都能探测到。他们得出的结论是, $^{201}\text{Tl}$  SPECT 和 $^{18}\text{F}$ -DG PET 显像的灵敏度和特异性没有统计学上的差异,两者对 1.6cm 以下或以上的复发肿瘤都是灵敏的,但 $^{201}\text{Tl}$  SPECT 具有普遍、简单、价廉、图像容易解释的特点,在探查复发脑肿瘤时应优先考虑。Dierckx 等的研究表明, $^{201}\text{Tl}$  SPECT 对幕上脑肿瘤的灵敏度为 71.7%,特异性为 80.9%<sup>[7]</sup>。大多数研究认为, $^{201}\text{Tl}$  SPECT 与 $^{18}\text{F}$ -DG PET 具有相似的诊断效能<sup>[5,6]</sup>。

一些研究指出, $^{201}\text{Tl}$  摄取指数越高,肿瘤恶性程度越高<sup>[4,8]</sup>,患者生存期越短<sup>[8]</sup>。但也有一些报道认为, $^{201}\text{Tl}$  摄取指数与肿瘤的组织学分级无关,不能从 $^{201}\text{Tl}$  SPECT 获得 MRI 所不能提供的临床有用信息<sup>[9]</sup>。

### 2 $^{123}\text{I}$ - $\alpha$ -甲基-L-酪氨酸( $^{123}\text{I}$ -MT)

PET 的出现使测定局部组织的氨基酸摄取与蛋白质的合成成为可能。用 $^{11}\text{C}$ -L-蛋氨酸对脑胶质瘤进行 PET 研究已证实,氨基酸转运到肿瘤组织与局部代谢需要相适应。与正常脑组织相比,肿瘤组织的蛋白合成率增加,对氨基酸的摄取也增加, $^{11}\text{C}$ -L-蛋氨酸被认为在脑肿瘤的研究中具有特殊的意义,

可用来预测化疗第一个周期后肿瘤的反应<sup>[10]</sup>。但众所周知,由于只有少数研究中心才有PET,因此,迫切需要一种可用于核医学科常规SPECT的氨基酸类示踪剂。

<sup>123</sup>I-MT是近年发展起来的一种脑SPECT的氨基酸类示踪剂,它是酪氨酸的衍生物,与酪氨酸相比,<sup>123</sup>I-MT的 $\alpha$ -甲基使其稳定,左旋型提供了选择性通过血脑屏障和脑细胞膜的转运亲和力<sup>[11]</sup>。因此,<sup>123</sup>I-MT对酶的分解代谢,尤其是脱碘具有高度稳定性。对血脑屏障和脑细胞膜上的转运系统具有高亲和力<sup>[12,13]</sup>,在脑肿瘤有高度聚集<sup>[10,11]</sup>。<sup>123</sup>I-MT依靠载体介导的氨基酸转运系统通过血脑屏障及依靠ATP酶依赖的转运系统通过脑细胞膜进入细胞内<sup>[11]</sup>,它的摄取与氨基酸转运有关,是氨基酸摄取的示踪剂,通过氨基酸转运的增加可显示肿瘤细胞活力<sup>[10,12]</sup>。

对<sup>123</sup>I-MT的基础及临床研究始于80年代后期,文献报道不多。其中Langen和他的同事所做的研究比较系统、全面<sup>[10,12,13]</sup>。他们用动态PET对两例脑胶质瘤病人进行了<sup>124</sup>I-MT动力学的研究,发现<sup>124</sup>I-MT在脑组织及脑肿瘤的浓聚于注射后15分钟达到高峰。动物实验证实,<sup>123</sup>I-MT以原型集聚于鼠脑中,但并不掺入蛋白质中。<sup>123</sup>I-MT作为肿瘤活力的标志物,不是通过蛋白质合成,而是通过氨基酸转运增加来起作用的<sup>[10]</sup>。Langen等<sup>[12]</sup>所做的人脑肿瘤<sup>123</sup>I-MT SPECT显像及<sup>11</sup>C-L-蛋氨酸显像研究还获得了玛丽·居里奖。

在用<sup>123</sup>I-MT SPECT显像诊断脑肿瘤的同时,一些作者也将<sup>123</sup>I-MT SPECT与CT、MRI进行了对比研究<sup>[14,15]</sup>。Guth-Tougelidis等<sup>[15]</sup>对20例恶性脑肿瘤术后病人做了<sup>123</sup>I-MT SPECT显像,其中17例为恶性脑肿瘤复发,<sup>123</sup>I-MT SPECT探查到的14例,与CT、MRI结果相关。作者认为,<sup>123</sup>I-MT SPECT起到与CT、MRI相互补充的作用。

从对<sup>123</sup>I-MT已取得的初步研究结果可

看出,<sup>123</sup>I-MT SPECT脑显像有助于脑肿瘤的早期诊断,脑肿瘤放疗及化疗疗效的评价,治疗后脑肿瘤复发与疤痕、坏死组织的早期鉴别诊断<sup>[12~15]</sup>。

### 3 <sup>99m</sup>Tc-甲氧基异丁基异腈(<sup>99m</sup>Tc-MIBI)

既往的研究表明,<sup>201</sup>Tl在探测脑肿瘤代谢活力方面具有高度特异性,但它并不是一种非常理想的SPECT显像剂,它的缺点是①供显像用的特征X射线能量偏低(69~83keV),在组织内衰减较明显;②物理半衰期长(73小时),肾脏所受的辐射剂量较大,因此临床应用受到了限制;③由加速器生产,价格昂贵。以上缺点限制了它的广泛使用。

<sup>99m</sup>Tc-MIBI为正一价的<sup>99m</sup>Tc-异腈类络合物,与<sup>201</sup>Tl相比,<sup>99m</sup>Tc-MIBI的优点是:①<sup>99m</sup>Tc的物理性能好;②物理半衰期短,纯 $\gamma$ 射线,病人所接受的辐射剂量低,故可应用较大活度;③<sup>99m</sup>Tc标记的药盒随时都可获得。因此,使用<sup>99m</sup>Tc-MIBI进行脑肿瘤的SPECT显像具有临床实用价值。

<sup>99m</sup>Tc-MIBI与<sup>201</sup>Tl有许多极其相似之处:①都是非常好的心肌灌注显像剂;②都不能通过正常的血脑屏障;③都能被人体的其它肿瘤浓聚。所以,近年来一些学者开始研究用<sup>99m</sup>Tc-MIBI评价人脑肿瘤活力的可能性。已取得的初步研究证明,<sup>99m</sup>Tc-MIBI能被原发的和继发的脑肿瘤摄取<sup>[16,17]</sup>,并提示人癌细胞株对MIBI的摄取与线粒体及胞浆膜电位有关<sup>[18]</sup>。

O'Tuama和他的同事<sup>[17]</sup>比较了MIBI和<sup>201</sup>Tl SPECT探查儿童复发脑肿瘤代谢活力的相对效能以及SPECT和MR、CT的相对诊断特异性,结果:①<sup>201</sup>Tl和MIBI的分布基本相似,都不能通过正常的血脑屏障进入脑组织,唯一的区别是正常脉络丛对MIBI有显著而持久的摄取;②<sup>201</sup>Tl和MIBI在肿瘤活力区都有中度到高度的局灶性摄取,由于信噪比较高,MIBI摄取区的边界更清楚;

③<sup>201</sup>Tl 和 MIBI 的灵敏度都是 67%左右，<sup>201</sup>Tl 的特异性是 91%，MIBI 的特异性是 100%；④总体上 SPECT 所确定的代谢活性区都在 MRI 所描绘的密度异常范围内。作者得出的结论是：MIBI 与<sup>201</sup>Tl 一样，可反映脑肿瘤活力，并且由于 MIBI 优良的物理性能所致的病灶边界清晰显示，对脑肿瘤 γ 刀手术立体定位具有重要的应用价值。此外，作者还推论，MIBI 对有代谢活力肿瘤的亲和力可能超过另一种肿瘤阳性 SPECT 显像剂——<sup>123</sup>I-MT。

Bagni 等<sup>[19]</sup>用 MIBI 对颅内肿瘤 SPECT 的显像研究得出的结论是，MIBI 摄取与肿瘤的血供、血脑屏障的完整性、肿瘤恶性程度以及肿瘤活力有关。

#### 4 <sup>131</sup>I-碘代脱氧尿嘧啶核苷(<sup>131</sup>I-UdR)

开发一种在体内评价细胞增殖的方法将会提供一个测定肿瘤生长率的客观工具。细胞增殖的基本特征是 DNA 合成的增加，业已证明，测定胸腺嘧啶脱氧核苷(TdR)掺入 DNA 的量可以评价 DNA 的合成速率<sup>[20]</sup>。IUdR 是胸腺嘧啶脱氧核苷的类似物，它在细胞分裂的 DNA 合成期(S 期)掺入到细胞核的 DNA 中。与 TdR 相比，IUdR 的特点是：掺入到 DNA 中的 IUdR 在数天内化学结构稳定；在正常细胞更新过程中，IUdR 的再利用少于 10%；在肿瘤细胞的多核苷酸和核苷酸水平，IUdR 的再利用可能性不大；掺入到 DNA 的 IUdR 从肿瘤组织清除的半排期为 1-3 天，半排期取决于细胞死亡率或 DNA 修复率<sup>[21]</sup>。

Tjuvajev 等<sup>[21]</sup>对 6 例原发性脑肿瘤摄取和滞留 IUdR 的情况进行了 SPECT 显像，并与 MRI、<sup>18</sup>F-DG PET、<sup>201</sup>Tl SPECT 图像进行了直接比较，结果是：①6 例病人中有 5 例显示出显著的 IUdR 导出的放射性摄取和滞留。在 1 例低度少突神经胶质瘤患者未见可探测的<sup>131</sup>I-UdR 导出的放射性摄取，该病灶

只在 T2 加权的 MRI 图像上可见；②<sup>131</sup>I-UdR SPECT 的 2 小时图像与 24 小时图像差别显著，2 小时图像的放射性总的来说与 MRI 对照-增强图像、<sup>201</sup>Tl 及<sup>18</sup>F-DG PET 显示范围一致，而 24 小时图像上的放射性较 2 小时图像明显降低，放射性分布区形状不规则，而且定位在<sup>201</sup>Tl、FDG PET 所显示肿瘤的边缘。24 小时图像上的放射性增高区被认为是代表了增殖活力最强的肿瘤组织。<sup>131</sup>I-UdR SPECT 显示的肿瘤范围较 MRI 为大；③由于计数率低，<sup>131</sup>I-UdR SPECT 对脑肿瘤增殖活力显像的灵敏度不高。

<sup>131</sup>I-UdR SPECT 显像的特点是：大多数肿瘤中，肿瘤细胞的增殖活力是不均质的，许多肿瘤中心区无增殖或低增殖，没有<sup>131</sup>I-UdR DNA 掺入，在肿瘤生长的边缘和浸润区有高的<sup>131</sup>I-UdR DNA 掺入<sup>[22]</sup>。所以，注射<sup>131</sup>I-UdR 后 24 小时，SPECT 图像上显示的放射性浓聚很可能代表了具有最高增殖活力的肿瘤区和掺入到肿瘤 DNA 中的<sup>131</sup>I-UdR。<sup>131</sup>I-UdR SPECT 确定肿瘤增殖最强区域的潜力对指导诊断性活检、γ 刀的定位及外科手术切除范围具有重要的应用价值。

#### 参 考 文 献

- 1 Silizofski WJ et al. Cancer, 1994; 74: 3190-3197
- 2 O'Tuama LA et al. J Nucl Med, 1993; 34: 1045-1051
- 3 Oriuchi N et al. J Nucl Med, 1993; 34: 2085-2089
- 4 Oriuchi N et al. 核医学, 1991; 28: 1263-1271
- 5 Kahn D et al. Am J Roentgenol, 1994; 163: 1459-1465
- 6 Buchpiguel CA et al. J Nucl Med, 1995; 36: 159-164
- 7 Dierckx RA et al. Eur J Nucl Med, 1994; 21: 621-633
- 8 Kosuda S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994; 30: 1201-1206
- 9 Rollins NK et al. Pediatr Neurosurg, 1995; 22: 8-14
- 10 Langen KJ. J Nucl Med, 1990; 31: 281-286
- 11 Kawai K et al. J Nucl Med, 1988; 29: 778

- |   |  |
|---|--|
| 12 Langen KJ et al. J Nucl Med, 1993; 34: 355               | 18 Delmon-Moingeon LI et al. Cancer Res, 1990; 50: 2198-2202 |
| 13 Langen KJ et al. J Nucl Med, 1991; 35: 1225-1228         | 19 Bagni B et al. Nucl Med Commun, 1995; 16: 258-264         |
| 14 Guth-Tougelidis B et al. J Nucl Med, 1990; 31: 766       | 20 Borghet TV et al. J Nucl Med, 1994; 35: 974-982           |
| 15 Guth-Tougelidis B et al. Nuklearmedizin, 1995; 34: 71-75 | 21 Tjuvajev J et al. J Nucl Med, 1994; 35: 1407-1417         |
| 16 O'Tuama LA et al. J Nucl Med, 1990; 31: 2040-2041        | 22 Tjuvajev J et al. Neurology, 1993; 43: A399               |
| 17 O'Tuama LA et al. J Nucl Med, 1993; 34: 1045-1051        |  |

(收稿日期: 1996-03-25)

## $^{99m}\text{Tc}$ 标记的肾功能显像剂研究进展

上海市第六人民医院核医学科(上海, 200233) 朱 璠综述 马寄晓 朱瑞森审校

**摘要:**  $^{131}\text{I}$ -OIH 是一种广泛使用的肾脏放射性药物, 但是由于  $^{131}\text{I}$  的缺陷, 人们一直在寻找  $^{99m}\text{Tc}$  标记的肾功能显像剂, 且发展迅速, 主要有 DADS、 $\text{CO}_2$ -DADS、PAHIDA、 $\text{MAG}_3$ 、EC、DACH 及 N-取代吡哆醛衍生物等。本文扼要介绍这些化合物的化学结构、生物学特征及临床应用情况。

**关键词:**  $^{99m}\text{Tc}$  肾功能显像剂

60 年代以来, 肾显像剂发展很快, 特别是  $^{99m}\text{Tc}$  标记的, 多达 30 种以上。依据各化合物的极性、分子量和蛋白质结合程度等生物学特性的差异, 以及经肾排泄情况不同, 可将肾显像剂分为以下几种类型:

1. 肾皮质结合型: 在  $^{203}\text{Hg}$ -新醇被淘汰之后, 代之而起的是  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA 和新近发展的  $^{99m}\text{Tc}$ -AP(抑肽酶)。此类显像剂在静脉注射后聚集于肾小管上皮细胞, 尿中排泄极慢, 24 小时排出仅为 37%, 故多用来作静态肾显像或肾 SPECT 显像, 适宜于研究肾内占位性病变, 但不能反应集尿系统。

2. 肾小球滤过型: 此类药物主要有  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA<sup>[1]</sup>, 静脉注射该药物后, 90% 以上被肾小球滤过后排出体外, 适用于肾灌注显像及肾盂、输尿管积液的检测。因为它极少与血浆蛋白结合(5%~10%), 所以在弹丸注射良好的情况下, 可形成良好的灌注曲线, 有助于肾血流的分析。此外, 它还可用作肾小球

滤过率的测定。

3. 性能兼具的肾显像剂: 此类药物主要指  $^{99m}\text{Tc}$ -GHA(葡庚糖酸盐)和葡萄糖酸<sup>[2]</sup>, 兼具 DTPA 和 DMSA 的性能。虽然他们在早期影像中能适度显出肾盂、肾盏系统, 1~2 小时后延迟显像能提供较好的肾皮质形态资料, 但二者出现于尿中的放射性 1 小时内仅为注入量的 36%~38%, 故效率不高, 且有明显的肾滞留<sup>[3]</sup>, 目前已少用。

4. 肾小管分泌型: 早期采用  $^{131}\text{I}$ -OIH, 虽然其临床实用价值很好, 但由于  $^{131}\text{I}$  的性能, 不适合用  $\gamma$  像机或 SPECT 检查, 且不宜作为肾灌注显像剂。改用  $^{123}\text{I}$ -OIH<sup>[4]</sup>, 虽然显像特性好, 且无  $\beta$  辐射, 允许给予较高的剂量, 能获得较高的光子流量而使空间分辨率提高, 但是  $^{123}\text{I}$  为加速器生产, 故不能普及使用。在过去的十年, 许多化合物被用来替代 OIH, 主要是一些  $\text{N}_2\text{S}_2$ 、 $\text{N}_3\text{S}$  和 IDA 类化合物, 现分述如下。