

毒蕈碱乙酰胆碱受体显像的分子探针

中国医学科学院放射医学研究所 (天津, 300192) 袁洪卫编译 林 汉审核

摘要: 从两个方面讨论了用分子生物学技术设计的放射性标记的探针检测与疾病有关的受体浓度的变化: 在技术水平上, 通过分子生物学, 加深了对体外实验中放射性标记探针的选择性的理解。在生理学水平上, 分子核医学与分子生物学共同提供了在体内确证已知体外受体实验结果的机会。

关键词: 毒蕈碱乙酰胆碱受体 分子探针

在各种疾病诊断方法中, 应用放射性显像药物监测体内生化过程, 特别是在结合力较低的情况下, 分子核医学的能力是无与伦比的。而且, 放射性药物的应用使我们有可能将诊断用生化探针的结果转用于治疗。

本文从技术水平和生理学水平讨论用分子生物学技术设计的放射性标记的探针检测与疾病有关的受体浓度的变化。

1 毒蕈碱类乙酰胆碱受体

毒蕈碱类乙酰胆碱受体 (mAChR) 是细胞膜上识别乙酰胆碱的一类蛋白质, 为胆碱受体亚型之一。它与具有七个跨膜结构的受体超家族有同源性, 这类受体在胞内与 G 蛋白联合产生生物化学效应。其第二、第三个跨膜结构中有一个天冬氨酸结合位点, 与毒蕈碱类配体的高亲和力结合有关。

放射性标记化合物对 mAChR 概念的发展起了重要作用: 阿托品由于特异性和亲和力较低, 未能定位 mAChR, 然而随着强亲和力、高特异性的化合物如³H-二苯乙醇酸奎宁环酯 (QNB) 的开发, 利用离体组织可以很容易地确定受体的分布。这也是第一个体内显示 mAChR 的探针。总之, 放射性标记化合物有助于在体外实验中确定受体, 同时也为开发用于检测整体受体浓度变化的放射性药物奠定了基础。

2 生物化学探针

一种 mAChR 的高亲和力配体——碘标

记 QNB(4-IQNB) 的研制展示了放射性标记生化探针在检测整体受体浓度变化方面的作用。这一特殊放射性药物的研究始于药物化学发展早期, 当时人们用离体组织对内源性配体的衍生物进行受体结合的筛选。最近, 用分子生物学技术分离出的受体亚型已被用来更精确地对放射性药物进行分类。应用经典药理学方法, 人们确定了二至三种 mAChR 的亚型, 但应用分子生物学技术, 现已确定了五种受体亚型。二者经比较, 结果在对拮抗剂的结合特性及组织学分布方面, 克隆的 M₁~M₄ 受体亚型与经典药理学的 M₁~M₄ 亚型是相对应的。为了研究各亚型的组织学分布, 人们采用了体外原位杂交技术, 为此目的, 使用的是各亚型 mRNA 的特异探针。在病理学实验室, 这些探针已被用于体外检测各种疾病状态下 mRNA 的水平。将这类探针用于体内诊断或作为阻断异常受体合成的治疗性药物是目前人们的愿望。

探针 4-IQNB 具有两个手性中心, 一个是奎宁环的碳 (R 或 S 型), 另一个是二苯乙醇酸中心 (R 或 S 型), 因此存在四种与 mAChR 有不同亲和力的立体异构体。将其中一个化合物 R, R₄-IQNB 与 QNB 本身比较, 发现在平衡条件下, R, R₄-IQNB 对 M₁ 的特异性是对 M₂ 的 4 倍, 而 QNB 对 M₂ 的特异性是对 M₁ 的 1~2 倍; 另外, 4-IQNB 与 M₁ 的解离速率要远远大于其与 M₂ 的, 而 QNB 与 M₁ 或 M₂ 的解离速率则基本相等。

3 体内外表现的比较

其基本实验步骤有三条:①检查特异性和饱和性,证实其与靶受体结合;②测定放射性示踪物对受体浓度变化的灵敏度;③寻找一种其受体浓度变化可被检出的疾病状态。从逻辑上讲,第三条应是第一位的,但实际上只有当放射性配体的特性被确定后才能进行这一步。

要完成第一步,需要放射性示踪物有强的结合能力(定义为亲和常数与受体浓度的乘积)以得到示踪物的高选择性和高比活性,从而避免仅饱和较少数受体位点。

要完成第二步,需要开发一种放射性标记配体并设计一种分析方法,即靶器官中放射活性的浓度不依血流中放射活性而变,而是受体浓度的函数。血流放射活性无疑是分布过程中的一部分,但从动力学来看,它并非分布过程的主导部分。这是化合物能否满足要求的最好的标准。早期的工作大部分与肾上腺素能受体的配体有关,然而受体浓度和这些化合物的亲和常数虽然仅低于 mAChR 系统,但给动物静脉注射这些放射性标记配体后并未反映出受体浓度的变化情况。

如将 ^{125}I -4-IQN B 注入大鼠体内,在 4 小时内,它在纹状体内的分布是相对恒定的。然而,在另一实验中,在放射性配体注入后 1 小时再注射大剂量非放射性配体,已结合于受体的放射性配体将迅速被置换,但在含 mAChR 很少的大鼠小脑区域几乎不发生这种置换反应。

更重要的证据来自 R₁R₄-IQNB 和 S₁S₄-IQNB 的体内行为:前者对 mAChR 有很高的亲和力,而后者的亲和力却很低。在纹状体中,放射性标记的强特异性 R₁R₄-IQNB 有高度稳定的结合;在肺部,它具有更高的浓集和缓慢的清除率。如与 S₁S₄-IQNB 的生物学分布相比,肺摄取大致相同,但纹状体区的摄取起始时要远远低于前者且清除速率更

快。这表明虽然 R₁R₄ 化合物在肺部未参与受体的结合,但在纹状体中的分布确实与受体结合有关。这两种化合物的比活性很高,因而毒性和药理学作用低,因此这是一种重要的技术。放射自显影亦可说明放射性标记的 4-IQN B 在大鼠体内的分布情况。作为时间的函数,4-IQN B 从 M₂ 受体上清除掉,因而 24 小时的分布反映了 M₁ 受体的分布。Gibson 等人应用放射自显影发现,在 2 小时时,4-IQN B 的分布与总的受体浓度成比例。24 小时显示出清除的差别:皮质、海马、尾核、壳核清除最慢,丘脑清除居中,而小脑清除最快。

上述这些间接证据已证明 4-IQN B 在体内有选择性地与 mAChR 结合。下一步的研究就是要证明这一探针能够检测作为疾病的函数的受体浓度的变化。有许多放射性配体,特别是高亲和力配体,它们能与受体结合但并不表现出对受体浓度变化的灵敏性。理想的情况是,当受体浓度降到 50% 时,放射性强度减至 50% (即体外测得的受体浓度与靶组织放射性之回归方程的斜率为 1)。人们应用大量的模型(从涉及血流和转运的相对简单的模型到包括非特异吸附的更为复杂的模型)来研究配体对受体浓度变化的灵敏度。在复杂的模型中,结合能力与体外受体浓度间的相关性是“金标准”。

最让人感兴趣的临床数据来自 Weinberger 等人的研究,他们给病人注射 ^{123}I -4-IQN B 后 21 小时采集的一次显像,表现出这一配体对受体浓度变化的高灵敏度,但这种相关性由于 R₁R₄-IQNB 从不同受体亚型上差速消除而变得复杂化。对大鼠的研究表明,注射后 2 小时放射性分布与总受体浓度成正比。由于大鼠的代谢速度比人快 7 倍,所以 Weinberger 等将病人 21 小时的显像与大鼠的 2 小时时 R₁R₄-IQNB 的分布相对应,而不是与其 24 小时时的分布相对应。在 Weinberger 等对人的研究中,已发现测量血流灌注、葡萄糖代谢和 mAChR 浓度的放射性示

踪剂分布不同的多种病例,他们认为,4-IQNB是一个测量 mAChR浓度的灵敏探针,对检出和监测与此受体系统变化相关的疾病或许有用,例如用于对痴呆病人的研究。

参 考 文 献

1 Eckelman WC. J Nucl Med, 1995; 36(Suppl):

5S-7S

- 2 Venter JC and Frazer C. Am Rev Respir Dis, 1990; 141: S99-S105
- 3 Gibson RE et al. Life Sci, 1992; 50: 629-637
- 4 Weinberger DR et al. Arch Neurol, 1991; 48: 169-176

(收稿日期: 1995-12-18)

乳腺癌和前列腺癌类固醇受体显像研究现状

上海市第六人民医院核医学科(上海, 200233) 陆汉魁综述 林祥通* 刘家慧** 林汉** 审校

摘 要: 依据乳腺癌和前列腺癌类固醇受体含量进行核素示踪显像有助于这两种肿瘤的诊断和判断预后,并指导治疗决策。目前已对多种雄激素、孕激素与雌激素类似物进行了放射性标记,并通过一系列体内和体外试验来确定受体示踪剂对它们相应的亲和性与选择性。 ^{18}F 雌二醇已成功用于乳腺肿瘤显像;放射性标记的孕酮类似物闪烁显像可用于监测乳腺癌的疗效。氟或碘标记的雄激素受体显像可用于前列腺癌分期诊断。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记类固醇受体配体正取得一些进展。

关键词: 乳腺癌 前列腺癌 受体显像剂

乳腺癌和前列腺癌的共同特点之一是其癌细胞常常保留有类固醇激素受体,因而这类肿瘤细胞与其原生组织的细胞一样,也接受相应激素的调节作用。据此,目前临床上对乳腺癌和前列腺癌的治疗常采用激素激动剂和拮抗剂以调节和抑制肿瘤病灶的生长。由于癌细胞受体状态的不同,对激素的疗效存在很大的个体差异。显然,监测乳腺癌和前列腺癌组织中的相关激素受体浓度会有利于选择病例接受激素治疗。

目前,研究人员正在研制类固醇受体显像剂以便对这些肿瘤进行示踪显像。初步的研究结果显示,类固醇受体显像不仅有助于乳腺癌和前列腺癌的定位诊断或分期判断,而且可以指导治疗决策和估计预后^[1]。

1 类固醇受体系统

进行类固醇受体显像的技术关键是设计和合成适用的受体示踪剂。理想的受体示踪剂应具有下列特性:对靶组织受体的浓度最为敏感;非靶组织的摄取率低且清除速度快;代谢稳定性好等。为此,应首先了解类固醇受体系统的结构和作用特点。

类固醇激素受体具有细胞内配体依赖性转录调节蛋白的作用。效应配体(类固醇)透入细胞膜内与相应受体形成复合体,然后与染色质上的特异性调节位点(称为反应单元)紧密结合,从而启动调节作用。对这些位点的调节改变了RNA从相应基因转录的速率。在这类核受体系统中,每个细胞内的受体数

* 上海医科大学附属华山医院

** 中国医学科学院放射医学研究所