

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 Eckenman 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。¹⁸F-雌二醇已成功地用于乳腺肿瘤显像; 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。^{99m}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

量较少, 平均每个细胞约有 10 000 个, 占胞内蛋白的百万分之一, 测得的核受体与相应配体的亲和力 (K_d 即平衡解离常数) 通常在 10^{-9} mol/L 以下^[2]。

类固醇受体的克隆化序列分析显示, 其两个主要结合域有高度同源序列。其中一个结合域为 65~85 个氨基酸链的折叠片层, 与 DNA 基因调节位点结合; 另一个结合域 (约 250 个氨基酸) 为激素提供结合位点。最近报道了受体的 DNA 结合域—DNA 反应单元的晶体结构, 揭示了结合域的螺旋-螺旋与 DNA 反应单元在分子水平的相互作用^[3]。关于激素结合域, 虽有多种假设模型, 但其具体结构所知甚少。

2 乳腺癌的放射性受体示踪剂

目前针对乳腺肿瘤的放射性受体示踪剂大致为二类: 雌激素类和孕激素类, 前者用于乳腺癌病人的原发灶及转移灶受体阳性显像; 后者主要适用于对雌激素疗效的监测。为了获得理想的受体显像剂, 已有数十种雌激素和孕酮衍生物被选用于标记研究, 采用的标记核素则包括卤素核素 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{77}Br 和金属核素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 及 ^{186}Re 等。

雌激素卤代衍生物中的二种, 雌二醇 (甾体) 及己雌酚 (非甾体), 是目前标记研究的主要对象。Katzellenbogen 等^[1] 研究了这二种雌激素结构与受体和非特异性结合之间关系的某些细节; 卤素的性质及其置换位点对于受体的亲和力及非特异性结合影响很大, 从而也使不同衍生物的选择性结合指数的值 (受体亲和力与非受体特异结合的比值) 有很大不同。

小卤素元素氟可被置于任何取代位, 且不会导致非特异性结合的明显升高。试验结果证明, 采用 ^{18}F 标记类固醇, 其标记结果对于配体的大小、极性及受体的亲和力均无显著影响。当一个大的卤素元素, 如碘或溴, 取代于雌二醇或己雌酚的 A 环, 受体亲和性则

下降 1 至 2 个数量级, 而非特异性结合增加, 导致选择性结合指数降低, 放射性分布也差。但如果将大的卤素元素置于雌激素的 16α -位, 或己雌酚的脂肪链上, 其选择性结合指数值接近于天然激素, 并可获得较好的靶组织分布。目前已有许多报道采用碘标记多种雌激素衍生物, 其中多数将 ^{125}I (及 ^{123}I) 置于 16α 位^[4,5], 也有将 ^{125}I 置于 17α 位^[6]。这些雌激素标记物既可用于体外的受体测定 (放射自显影), 在体内也获得较好的选择性分布, 适用于临床试验研究。

确定雌激素标记物在体内选择性分布的简单而又有效的方法是将标记化合物给未成熟小鼠注射, 然后在数小时内动态观察示踪剂在体内的摄取情况。富含雌激素受体的子宫为主要的靶组织, 其放射性分布高于其它非靶组织。子宫摄取的多少反映了选择性结合指数大小。许多研究表明, 这些放射性标记的雌激素在体内靶组织摄取效率及选择性与其选择性结合指数具有良好的相关性。鉴于选择性结合指数包含有受体亲和力及非特异性结合, 因而它比任何体外单个结合试验结果能更好地预测受体介导的摄取^[7]。

由于氟标记物的优良生物学特性及 ^{18}F 显像的优越性, 目前许多研究采用 ^{18}F 标记雌激素衍生物以适用于 PET 显像。最早的四种化合物为 16α -和 16β -氟代雌二醇, 氟代己雌酚及氟代去甲己雌酚, 在未成熟小鼠体内呈现了非常好的选择性, 注射后 2 小时子宫血液比可高达近 $100:1$ ^[8]。随后, 一大批 ^{18}F 雌激素标记物相继被合成, 且大多数氟取代位在 16α -和 16β -。其中, 临床研究报道最多见的是 16α -氟- 1β -雌二醇 (FES)。但在吸收效率方面表现最佳的可能是 16β -氟- 1β -甲氧基- 17α -乙炔基雌二醇 ($\beta\text{FM OX}$), 其亲和性适中, 非特异性结合率低, 子宫摄取率几乎是 FES 的 4 倍。这主要归因于 $\beta\text{FM OX}$ 可能具有更好的代谢稳定性^[9]。

多种氟代孕酮受体显像剂也在研究之

中。其中之一的 21 氟乙基 16 α -去甲孕酮 (FENP) 与孕酮受体具有特别强的亲和力, 子宫摄取率高, 靶-本底比值好。或许是由于该药物在血中代谢速率较快, ^{18}F -FENP 的 PET 图像质量不及 ^{18}F -雌二醇的显像图^[10], 因此目前孕酮的放射性标记物研究的重点之一是阻断易于代谢的部位。 ^{125}I 标记孕酮衍生物的研究也有报道^[11]。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 作为核医学常规显像的主要核素, 自然会被选择用于标记类固醇受体的配体, 但在实际的标记方法上会遇到较大的困难。由于应用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记涉及螯合系统, 其结构大小几乎相当于配体化合物本身, 配体与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的螯合会改变配体的立体结构, 影响了配体与相应受体的亲和性, 同时也可改变配体的代谢特性和体内清除速率, 从而难以进行有效的体外显像^[12]。采用 ^{188}Re 标记类固醇也遇到与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 相似的问题。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (以及 ^{186}Re) 标记孕酮的研究已取得一些进展。研究显示, 孕酮受体可以耐受配体的三个位点有大的基团取代, 即甾体 C 环上方, 靠近 1 β 位; D 环下方, 16 和 17 碳后面; 及远在 21 位的取代基团。D'Zio 等采用四种系统的方法测试当配体的上述三部位分别存在一个 N_2S_2 螯合系统时孕酮受体对配体的耐受情况^[13]。结果表明, 21 位和 17 α 位取代的化合物其结合受体能力降低, 而 1 β -化合物显示仍具有很高的受体亲和性。 N_2S_2 螯合系统具有二个立体化学中心, 分别在氮原子和金属原子上, 所以 1 β 化合物可有四个立体异构体, 其中二个化合物 (反式异构体 1-2) 可以分离开, 另外二个化合物 (顺式异构体 1-2) 只能以混合物存在。反式异构体 1 与受体的亲和力是孕酮的三倍, 可是体内研究显示它在靶组织中的摄取及选择特异性仍不尽如人意。D'Zio 等认为这是由于它的亲脂性所致 (并导致高度非特异性结合), 但 O'Neill 等通过对一个极性更大的类似物研究后发现, 这可能归咎于这些孕酮—金属螯合

体太大, 从而影响了体内的摄取^[14]。

对于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 及 ^{186}Re 标记的现行研究正致力于将金属结合功能整合到类固醇结合配体的核心部, 这样的标记化合物分子大小几乎等同于天然激素。

3 乳腺癌受体显像的临床应用价值

初步的临床报道业已显示, 采用 16 α -氟雌二醇 (FES) 可对乳腺癌病人的原发灶及转移灶进行受体阳性显像。通过对一系列乳腺癌病例的研究表明, 乳腺癌的原发灶对该示踪剂的摄取率与肿瘤组织活检所测定的受体浓度之间呈现良好的相关关系^[15]。乳腺癌转移灶的受体显像呈阳性的病例, 在接受了三苯氧胺治疗后作重复显像时癌转移灶已不再选择性摄取示踪剂, 这显然是由于三苯氧胺及其代谢产物阻断了类固醇受体。这种对受体示踪剂摄取减少的现象可作为抗雌激素治疗成功的指标^[16], 另有报道则对乳腺癌病人进行了 ^{18}F -ES 摄取率与 ^{18}F -DG 摄取率的比较研究, 结果提示肿瘤的 ^{18}F -DG 摄取与肿瘤的雌激素受体状态乃至 16 α -氟代雌激素的摄取无明显关联^[17]。

与雌激素受体显像不同, 孕酮受体的闪烁显像从另一角度判断乳腺癌的病理性质, 尤其对接受了抗雌激素治疗后雌激素受体已经被阻断者, 该显像方法更为适用。例如, 常用于乳腺癌治疗的激动剂拮抗剂混合型药物三苯氧胺, 在亲和雌激素受体的同时对孕酮受体具有短暂性诱导作用。基于三苯氧胺的这一独特的药理特性, 可以对接受该药治疗的病人进行早期孕酮受体监测, 孕酮受体显像剂摄取增加可能是反映治疗成功的早期指标^[18]。

4 前列腺癌受体显像

前列腺癌的特点之一是该类癌组织中存在两类细胞: 一类细胞富含雄激素受体且细胞生长依赖于雄激素; 另一类寡含雄激素受

体。虽然报道有异,但多数研究认为癌组织雄性激素受体的浓度可预测激素疗效。由于组织活检涉及的样本量有限,有时活检结果可能不完全反映整个癌病灶的受体情况,通过雄激素受体示踪剂显像则可全面了解体内所有癌病灶雄性激素的分布,从而有助于该病的分期判断。准确的分期是对前列腺癌采取恰当治疗措施的决定因素。例如,手术治疗须根据肿瘤是否局限在前列腺内,或已有淋巴转移甚至更远端转移^[19]。

前列腺癌的激素治疗通常包括多种雌激素或雄激素生成抑制剂。这种治疗降低了内源性配体的数量,从而导致未结合态雄激素受体数量的增加。显然,雄激素受体显像还有助于监测这些病人接受激素治疗的疗效。目前已经配备有多种¹⁸F标记的雄激素并用于经雌激素治疗后的小鼠模型试验。这些氟代雄激素包括:睾酮、睾酮体内代谢产物双氢睾酮及雄性激素合成剂马勃诺龙(Mib)等^[19,20]。

但是,与氟标记雌激素和孕激素不同,每一种雄激素化合物都因为氟标记而在某种程度上降低了与受体结合的亲和力。以前列腺作为靶器官,即使最好的标记化合物,其最大的靶本底比也只能达到10~13,略低于雌激素示踪剂^[19]。Liu等将¹⁸F标记在Mib的20碳位,标记化合物与受体仍具有很高的亲和性,小鼠模型试验结果显示,¹⁸F-Mib靶组织/肌肉(非靶组织)比值在注射后0.5小时为4,注射后4小时提高至12,说明该标记物的代谢耐受性良好,不失为有潜在应用价值的雄激素显像剂^[20]。另有二种¹⁸F标记雄激素被用于狒狒前列腺显像^[21]。碘标记雄性激素衍生物的研究也在进行之中^[22]。

综上所述,多种的类固醇受体示踪剂已经被合成,并通过了一系列体内和体外试验,对它们的受体亲和性与选择性进行了评价。¹⁸F-雌二醇已成功地用于乳腺肿瘤显像,

孕酮类似物闪烁显像可用于监测三苯氧胺治疗乳腺癌的疗效。氟及碘代雄性激素显像可能会有助于前列腺癌的分期诊断。同时,^{99m}Tc标记类固醇受体配体正取得进展。随着分子核医学技术的不断发展,类固醇受体显像技术将趋于成熟和完善,成为乳腺癌和前列腺癌诊断及指导治疗决策的有效手段。

参考文献

- 1 Katzenellenbogen JA. J Nucl Med. 1995; 36 (Suppl): 8S-13S.
- 2 Evans RM. Science. 1988; 240: 889-895.
- 3 Schwabe JW et al. Nature. 1990; 348: 458.
- 4 Zielinski JE et al. Endocrinology. 1986; 119: 130-139.
- 5 Zielinski JE et al. J Nucl Med. 1989; 30: 209-215.
- 6 Jagoda EM et al. J Nucl Med. 1984; 25: 472-477.
- 7 Katzenellenbogen JA et al. Nucl Med Biol. 1993; 20: 735-745.
- 8 Pomper MG et al. J Med Chem. 1990; 33: 3143-3155.
- 9 VanBrocklin et al. Life Sci. 1993; 53: 811-819.
- 10 Verhagen A et al. Nucl Med Biol. 1994; 21: 941-952.
- 11 Shughue PJ et al. Endocrinology. 1989; 124: 333-338.
- 12 Dzib JP et al. Bioconj Chem. 1991; 2: 353-366.
- 13 Dzib JP et al. J Nucl Med. 1992; 33: 558-569.
- 14 O'Neil JP et al. Bioconj Chem. 1994; 5: 182-193.
- 15 Mintun MA et al. Radiology. 1988; 169: 45-48.
- 16 McGuire AH et al. J Nucl Med. 1991; 32: 1526-1531.
- 17 Dehdashti F et al. J Nucl Med. 1995; 36: 1766-1774.
- 18 Verhagen A et al. Cancer Res. 1991; 51: 1930-1938.
- 19 Liu A et al. J Nucl Med. 1992; 33: 724.
- 20 Liu A et al. J Nucl Med. 1991; 32: 81-88.
- 21 Bonasera TA et al. J Nucl Med. 1994; 359 (Suppl): 53P.
- 22 Hoyte RM et al. Steroid. 1993; 58: 13-23.

(收稿日期: 1995-11-20)