

- 483
- 7 Kosuda S et al. Ann Nucl Med, 1997; 11: 195~199
- 8 Bakheet SM et al. Semin Nucl Med, 1998; 28: 352~358
- 9 Shreve PD. Eur J Nucl Med, 1998; 25: 259~264
- 10 Lowe V J et al. Radiology, 1997; 202: 435~439
- 11 Keyes JW Jr et al. Radiology, 1994; 192: 99~102
- 12 Kapucu LO et al. J Nucl Med, 1998; 39: 1267~1269
- 13 Inoue T et al. J Nucl Med, 1995; 36: 788~793
- 14 Kubota R et al. J Nucl Med, 1994; 35: 104~112
- 15 Strauss LG. Eur J Nucl Med, 1996; 23: 1409~1415
- 16 Erasmus JJ et al. Am J Roentgenol, 1998; 170: 1369~1373
- 17 Jadvar H et al. J Nucl Med, 1997; 38: 1382~1383
- 18 Higashi K et al. J Nucl Med, 1998; 39: 1016~1020
- 19 Hara T et al. J Nucl Med, 1998; 39: 990~995
- 20 Marriott CJ et al. J Nucl Med, 1998; 39: 1376~1380
- 21 Hollinger EF et al. Clin Nucl Med, 1998; 23: 93~98
- 22 Diederichs CG et al. J Nucl Med, 1998; 39: 1030~1033

(收稿日期: 1998-09-26)

层粘素受体显像

华西医科大学附一院核医学科(成都, 610041) 李林综述 谭天秩审校

摘要:层粘素(亦称层粘连蛋白)在恶性肿瘤的浸润和转移中起着重要的作用,恶性细胞表面有大量的层粘素受体,而且能更多、更快地与层粘素结合。人工合成的层粘素五肽酪氨酸-异亮氨酸-甘氨酸-丝氨酸-精氨酸(YIGSR)肽能够与肿瘤相关的高亲和性层粘素受体结合放射性核素标记 YIGSR 是一种很有发展潜力的、能够估计活体内肿瘤细胞转移潜能的、具有受体特异性的放射性药物。

关键词:层粘素 受体显像 肿瘤

肿瘤的浸润和转移是恶性肿瘤的生物学特征之一,肿瘤浸润和肿瘤转移共同构成肿瘤播散,是肿瘤临床治疗的难题。

癌细胞从原位向周围组织间隙浸润必须突破细胞基底膜,在此之前,需经历粘连的阶段。癌细胞与基底膜的粘连受多种因素影响,其中包括癌细胞本身的生物学特性和基质成分的介导等。已经发现,层粘素(亦称层粘连蛋白)能介导肿瘤细胞粘着基底膜,使高度恶性的肿瘤细胞容易与层粘素粘连;而无转移倾向的肿瘤细胞则嗜附纤维连接蛋白。肿瘤细胞粘着层粘素后能产生更多的IV型胶原酶,在IV型胶原酶和其它各种水解酶类的作用下,基底膜发生分解,为肿瘤细胞侵袭创造

了有利条件。在各种条件具备的情况下,肿瘤细胞的移动和阿米巴运动有助于突破基底膜,进入周围组织间隙。现已证明,层粘素有促进肿瘤细胞移动的作用。进一步研究发现,一个肿瘤细胞表面约有7万个层粘素受体,这为层粘素与肿瘤细胞的结合提供了有利条件。层粘素及层粘素受体在肿瘤生长、浸润和转移中的作用,已成为热点研究课题。

1 层粘素及其在恶性肿瘤生长和转移中的作用

层粘素是1979年才发现的一种非胶原性结构糖蛋白,是构成基底膜的主要成分,能促进各种细胞的粘附、生长、迁移、轴突分支,

分化和转移^[1]。层粘素由三条链构成: A链(400ku)、B1链(230ku)和B2链(220ku),三条链呈十字形结构。B1链具有细胞附着、趋化和与层粘素受体结合的活性,其氨基酸序列为CDPGYIGSR^[4]。研究表明,人MCF-7乳腺癌细胞株每个细胞具有10 000~50 000个高亲和力层粘素结合位点。人结肠癌细胞株实验表明,分化程度低、转移能力强的癌细胞与层粘素结合更高。Lewis肺癌(3LL)每个细胞含有大约2 000个高亲和力层粘素结合位点,用消炎痛对3LL细胞进行处理后,层粘素结合位点和转移能力增加,如果特异性结合位点被五肽酪氨酸-异亮氨酸-甘氨酸-丝氨酸-精氨酸(YIGSR)占据,则可以逆转层粘素结合位点,抑制肿瘤细胞的转移能力。五肽YIGSR在体外实验中已经用于筛选具有高转移能力的黑色素瘤细胞株,因为转移细胞和非转移细胞的高亲和力层粘素受体数目具有显著的不同。转移细胞含有大量高亲和力受体,这种受体能够与放射性标记的小分子结合。

纤维连接蛋白和层粘素对瘤细胞移动性的影响^[5]:用琼脂糖滴扩散法分别观察在培养基内加入不同浓度的纤维连接蛋白和层粘连蛋白及地塞米松后培养的人肺巨细胞癌细胞和肺腺癌细胞体外移动性的改变,同时用考马斯蓝R-250染色显示瘤细胞内微丝结构的变化,结果显示,加入外源性纤维连接蛋白和层粘素后,两株瘤细胞的移动性均增强,胞浆内近胞膜周围的微丝增多;地塞米松处理后,瘤细胞内纤维连接蛋白合成增加,细胞移动性降低,胞浆内微丝增多,呈杂乱弥漫分布。结果表明,瘤细胞移动性的变化与细胞内微丝结构的变化有关。实验还观察到内源性层粘素阳性的肺巨细胞癌细胞的体外移动能力大于层粘素阴性的肺腺癌细胞。

2 层粘素受体显像研究

Koliakos等人^[2]探讨了放射性标记的多

肽YIGSR能否作为一种有潜力的肿瘤显像剂,其方法是将¹³¹I标记的YIGSR分别注入接种了Lewis肺肿瘤的小鼠和正常对照小鼠体内后10小时进行 γ 相机显像;将¹²⁵I-YIGSR注入荷瘤小鼠和正常小鼠体内,注入后在不同的时间点处死动物,测定肿瘤、肺、肝和脾的放射性,同时将上述组织进行组织切片放射自显影。显像结果显示,荷瘤小鼠肿瘤组织和脾显影,没有明显的血池本底;正常小鼠除膀胱和甲状腺显影外,其余器官不显影;放射性标记多肽在荷瘤小鼠的肿瘤组织和脾中保留较长时间,24小时以后荷瘤小鼠的肿瘤组织、肺、肝和脾的放射性明显高于正常小鼠相应器官的放射性;放射自显影发现,标记的多肽YIGSR存在于肿瘤细胞表面,而正常细胞表面则没有。Koliakos等人认为,多肽YIGSR是一种很有发展潜力的、能够估计活体内肿瘤转移潜能的、具有受体特异性的放射性药物。

在正常动物中,虽然¹²⁵I-YIGSR分布实验没有明显的本底和非特异性摄取,但是早期的一些研究发现,在注入放射性标记肽后的早期时相,正常实验动物的器官有较明显的非特异摄取,这种非特异摄取从正常动物器官组织中的洗脱速度要快于荷瘤动物器官和肿瘤组织,表明肿瘤和转移灶可能保留与之特异性结合的肽,这种高亲和力的结合可以保护肽被洗脱和脱卤素化的产生。

YIGSR在所有肿瘤细胞表面结合的数量并不都是相同的,因为即使来源于同一个细胞的肿瘤都含有不同性质的细胞亚群,在不同肿瘤细胞亚群中,只有某些具有转移能力。Kim等人(1994年)研究表明,在疾病进展期,具有转移能力的细胞群可离开肿瘤原发灶进入血液循环,与血管内皮的基底膜结合,癌细胞要发生转移,必须具备与血管内皮基底膜高亲和力结合的能力。具有高转移潜能的细胞群在其细胞表面分布有较多的与YIGSR结合的高亲和力基底膜受体。评价肿

瘤中是否存在高转移潜能的细胞可以通过体外 γ 相机显像和病理切片,这对于肿瘤的分期和转移潜能的估计具有十分重要的临床意义。

Kaneda等^[3]报道,将YIGSR与聚乙二醇偶联,比单纯的YIGSR具有更好的抗肿瘤转移能力,其原因是YIGSR与聚乙二醇偶联后具有更高的体内稳定性。可以预期,这种形式的肽或者其它形式的肽可以获得更清晰的显像结果。

用^{99m}Tc标记YIGSR的可能性也值得探讨。Zamora等人(1993年)报道了YIGSR可以用^{99m}Tc进行有效的标记。在种植B16黑色素瘤的裸鼠实验中发现,^{99m}Tc-YIGSR与肿瘤细胞没有结合,其原因是种植于T细胞缺乏动物(如裸鼠)的肿瘤,由于裸鼠体内有大量的自然杀伤细胞存在,可对抗转移细胞株

的生长,从而使肿瘤细胞失去转移能力。

3 结语

目前的国内外关于层粘素及其受体的研究表明,YIGSR可能发展成为一种具有受体特异性的放射性药物,用于在活体内估计肿瘤的转移潜能。这种放射性药物在癌症的分期和预后判断方面都将具有十分重要的作用。

参考文献

- 1 Iwamoto Y et al. Br J Cancer, 1996; 73: 589 ~ 595
- 2 Koiakos G et al. J Nucl Med, 1997; 38: 1940-1944
- 3 Kaneda Y et al. Invasion Metastasis, 1995; 15: 156-162

(收稿日期: 1999-09-01)

¹³¹I-MIBG治疗神经母细胞瘤的机制、原理和现状

上海第二医科大学附属新华医院核医学科(上海, 200092)傅宏亮 李佳宁编译 吴靖川审校

摘要: 对于神经母细胞瘤复发或顽症而其它治疗手段又无效的患者,¹³¹I-MIBG(¹³¹I间碘苄胍)曾作为一种缓解性治疗手段。因其治疗效果颇佳,就产生了将它与其它治疗手段联用,或作为首期治疗(up-front treatment)的想法。目前的研究结果表明,¹³¹I-MIBG的辐射效应与化疗的协同作用将会成为最佳的临床治疗手段,可避免采用那些更具毒性和侵袭性的治疗方法。

关键词: 神经母细胞瘤 儿童恶性肿瘤 ¹³¹I-MIBG 化疗 高压氧

间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)是一种胍乙啶衍生物,结构上类似于去甲肾上腺素,后者在交感神经组织和神经嵴来源肿瘤中多见。放射性碘标记的肾上腺阻滞剂起先被用来作为肾上腺髓质显像剂,应用于成人嗜铬细胞瘤和儿童神经母细胞瘤的研究。1984年以来,¹³¹I-MIBG即被成功应用于神经嵴肿瘤的放射性核素治疗。1986年的罗马会议上,首创者提供了75例¹³¹I-MIBG治疗的经验,作为一种缓解剂,它的价

值引人注目。从那时起,各种治疗修改方案被反复评估,以求提高治愈率。

1 治疗机制和原理

放射性碘标记的MIBG被神经嵴来源的组织和肿瘤所摄取和滞留的机制受到广泛研究。肾上腺髓质细胞和神经母细胞瘤对于去甲肾上腺素和MIBG的摄取和滞留是通过以下两种机制:特异性主动摄取和非特异性被动扩散。主动摄取是通过去甲肾上腺素