

文章编号: 1001-098X(2002)01-0018-03

用于肿瘤代谢显像的几种放射性标记氨基酸

陈立波

摘要: 随着代谢显像的广泛应用,放射性标记氨基酸越来越引起临床关注。与 ¹⁸F-FDG PET 显像相比,氨基酸显像的优点在于其受炎症的影响较小。对于脑肿瘤,氨基酸代谢显像具有较高的诊断价值。对大多数其它类型的肿瘤而言,尽管凭现有资料尚不能得出最终结论,但其总体可行性已得到充分显示。因此,仍有必要进行经过精心设计的更大样本病例的研究。本文着重描述了 ¹⁴C-蛋氨酸(MET)、¹⁴C-酪氨酸(TYR)、¹²³I-甲基酪氨酸(IMT)的基本特性和临床应用。

关键词: 放射性标记氨基酸; ¹⁴C-蛋氨酸; ¹⁴C-酪氨酸; ¹²³I-甲基酪氨酸; 肿瘤显像

中图分类号: 817.4

文献标识码: A

The clinical application of radiolabeled amino acids in tumor imaging

CHEN Li-bo

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Abstract: As the application of metabolic imaging are expanding, radio labeled amino acids may gain increased clinical interest. The fact that amino acid imaging is less influenced by inflammation may be advantageous in comparison with ¹⁸F-FDG PET imaging. In brain tumor, the diagnostic value of amino acid imaging is adequate. In most of other tumors, the data do not yet permit definitive conclusions, but the general feasibility of amino acid imaging has sufficiently been shown. More research is required in larger patient series and in well-defined clinical setting. This review mainly describes the basic aspects and clinical applications of ¹⁴C-methionine, ¹⁴C-tyrosine, and ¹²³I-iodomethyrosine.

Key words: radiolabeled amino acids; ¹⁴C-methionine; ¹⁴C-tyrosine; ¹²³I-iodomethyrosine; tumor imaging

几乎所有的恶性肿瘤细胞对葡萄糖的无氧酵解均有所增强,以 ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)作为显像剂的正电子发射断层(PET)肿瘤代谢显像在肿瘤的分期、再分期、良恶性鉴别等方面已得到了成功的运用。同样,由于恶性肿瘤细胞的蛋白质代谢亦有所增强,近年来,用放射性标记氨基酸进行蛋白质代谢显像也取得了明显的进展,尤其在 FDG 显像应用受限的领域,如脑肿瘤显像、炎症与肿瘤的鉴别诊断等。

由于 ¹⁴C 取代氨基酸的碳原子不会改变原来分子的化学性质,所以近乎所有氨基酸都可进行放射性标记,进而研究其显像的特性。各种放射性标记

氨基酸在其合成的难易程度、生物学分布以及体内放射性代谢产物的结构等方面都有所不同,正因为如此,当前临床研究主要集中在 ¹⁴C-蛋氨酸(MET)、¹⁴C-酪氨酸(TYR)上。最近,对 ¹²³I-甲基酪氨酸(IMT)、¹⁸F-甲基酪氨酸(FMT)^[1]、¹⁸F-乙基酪氨酸(FET)^[2]、¹⁸F-苯丙氨酸^[3]等人造氨基酸的研究也有报道。

1 MET

MET 是最常应用的放射性标记氨基酸,这主要是由于其合成方便快捷,放化纯高,且无须复杂的纯化步骤。因为对 MET 的临床应用研究主要集中在脑肿瘤上,所以对其摄取机制的研究通常也利用同样的组织和模型。Bergstrom M 等^[4]研究发现,在注射支链氨基酸后,正常人脑组织和血脑屏障未受破坏的神经胶质瘤组织中放射性标记 MET 的积累率下降 35%,这表明特异性载体介导的摄取是调控

收稿日期: 2002-02-06

作者简介: 陈立波(1973-),男,江苏盐城人,上海第六人民医院核医学科(上海,200233)住院医师,苏州大学临床核医学硕士研究生,主要研究方向:分子核医学。

审校者:上海第六人民医院核医学科 朱瑞森

MET 摄取的重要因素。然而, O'Tuama LA 等^[5]用苯丙氨酸负荷时, 未能重复出上述结果。Roelcke U 等^[6]的实验表明, 血流情况显著地影响肿瘤对 MET 的摄取, 并据此认为至少有一部分的 MET 的摄取是依赖于被动扩散, 尤其是在血脑屏障受损的区域。细胞学研究^[7]发现, MET 的转运主要是通过 L 转运系统, 仅一小部分是通过 A 系统和 ASC 系统。

Kubota K 等^[8]的临床前研究证实, MET 可用来评价放疗和化疗的疗效, 通常在放、化疗后 MET 的摄取迅速下降, 该过程较 FDG 快, 但较诸如 ¹⁸F-脱氧尿苷之类的 DNA-RNA 示踪剂缓慢而轻微。放射自显影证实, MET 主要被代谢活跃的肿瘤细胞摄取, 巨噬细胞及其他细胞摄取较少。Minn H 等^[9]研究认为, 与 FDG 的摄取量相比, MET 摄取量与头颈部鳞癌细胞系的增殖活力之间存在着更好的相关性。结论相反的两项研究^[10, 11]发现, 经过放疗或化疗后的卵巢癌细胞和直肠癌细胞对 MET 的摄取量却有所增加。

2 TYR

为了寻找适当的放射性标记氨基酸, 以便对蛋白质合成进行定量测定, 人们对 ¹⁴C-TYR 进行了研究^[12, 13]。虽然 TYR 的放射性合成十分困难, 但人们已经开发出性能可靠的自动合成仪和对蛋白质合成进行定量测定的模型。TYR 在体内主要参与蛋白质合成, 产生极少量组织代谢产物。在注射 TYR 后 1 小时, 血浆代谢产物即可上升 50%, 这就需要动脉采集血样并对定量测定蛋白合成率进行校正。

3 IMT

早在 1991 年就发现, IMT 在神经胶质瘤中的摄取能特异地反映氨基酸转运的升高。另外, IMT 的制备相对较容易, 并能用于 SPECT 进行肿瘤显像。上述优点引起了研究人员的极大兴趣。事实上, 自从 20 世纪 70、80 年代 ⁷⁵Se-蛋氨酸的应用普及之后, ¹²³I-IMT 已成为第一个用于 SPECT 进行肿瘤显像的放射性标记氨基酸。

研究^[14]表明, IMT 在肿瘤中摄取较快, 静脉注射后 15~30 min 即可达峰值。它不参与蛋白质的合成, 所以逐渐从肿瘤中洗脱出来, 脑肿瘤/本底比通常在 1.5~2.5 之间。IMT 在肿瘤细胞中的转运与通过血脑屏障转运相类似, 该发现极大地开阔了临

床研究的范围。对神经胶质瘤细胞系、肺癌细胞系中 IMT 转运动力学的研究^[15, 16]表明, IMT 的主要转运系统可能是 L 系统。IMT 的摄取途径与 TRY 相同。但 Deehan B 等^[17]发表了迥然不同的研究结果, 他们在鼠恶性肿瘤模型中发现, IMT 和 TYR 的摄取主要是由血流和扩散来调节, 并认为肿瘤生长状况与氨基酸的摄取毫无关系。此外, Jager PL 等^[18]在恶性肿瘤患者中发现了类似结果, IMT 的摄取量与肿瘤增殖指数明显相关, 而与微血管计数无关。

4 其他氨基酸

IMT 的氟化物异构体 FMT、FET 的代谢行为与 IMT 相似^[11, 19, 20], 但在正常脑组织及脑肿瘤中积聚迅速, 洗脱缓慢。Amano S 等^[21]发现, FMT 在鼠肿瘤中的摄取量较 FDG 高, 肿瘤/肌肉比约为 3, 给予大剂量中性氨基酸后, IMT 的摄取明显下降。

¹⁴C 标记色氨酸的代谢产物 5-羟色氨酸已被用于类癌的研究^[22]。它在神经内分泌肿瘤中的摄取是不可逆的, 且特异性强。

5 临床应用及评价

虽然, 当前在各种氨基酸的摄取机制上仍然存在争议, 但氨基酸显像已为其实际临床应用提供了充分的支持。与 FDG PET 相比, 氨基酸显像的优势在于其受炎症干扰较少, 但肿瘤特异性不佳。

用放射性标记氨基酸进行脑肿瘤显像的方法已经建立。应用 IMT 作为显像剂, SPECT 与 PET 的诊断价值相仿, Wienhard K 等^[23]发现, 包括星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、淋巴瘤及其转移灶在内的几乎所有脑肿瘤对 IMT 的摄取量均有上升。综合各家报道, IMT SPECT 对恶性肿瘤的诊断灵敏度在 85%~100%。氨基酸显像拥有足够的诊断灵敏度和特异性, 在评价疗效和监测复发上为 CT 和 MRI 等形态学检查提供了必要的补充。Ogawa T 等^[24]用 MET PET 对 32 例肿瘤患者进行了检查, 结果发现该方法对分期较高的肿瘤的诊断灵敏度竟高达 97%, 而对分期较低的肿瘤诊断灵敏度仅为 61%。TYR 在脑肿瘤显像上的应用经验还很有限。就肿瘤分期而言, 各研究之间还存在着很大的争议。

氨基酸显像到头颈部肿瘤及肺癌的诊断上具有一定的准确性, 但诊断价值不及 FDG PET。就大多数肿瘤而言, 虽然仅凭目前掌握的有限研究数据尚

难以得出肯定的结论,但氨基酸显像的可行性已得到充分显示,仍然有必要进行更多经过精心设计的更大样本病例的研究。

参考文献:

- Inoue T, Tomiyoshi K, Higuchi T, et al. Biodistribution studies on L-3-[fluorine-18] fluoro-alpha-methyl tyrosine: a potential tumor detecting agent[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39: 663 - 667.
- Wester HJ, Herz M, Weber W, et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-¹⁸F) fluoroethyl) -L-tyrosine for tumor imaging [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40: 205 - 212.
- Kubota K, Ishiwata K, Kubota R, et al. Feasibility of fluorine-18-fluorophenyl-alanine for tumor imaging compared with carbon-11-L-methionine[J]. *J Nucl Med*, 1996, 37: 320 - 325.
- Bergstrom M, Lundqvist H, Eriksen K, et al. Comparison of the accumulation kinetics of L-methionine in brain tumors studied with positron emission tomography [J]. *Acta Radiol*, 1987, 28: 225 - 229.
- O' Tuama LA, Guilarte TR, Douglass KH, et al. Assessment of [¹¹C]-L-methionine transport into the human brain [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1988, 8: 341 - 345.
- Roelcke U, Radu F, Ametamey S, et al. Association of rubidium and L-methionine uptake in brain tumors measured by positron emission tomography [J]. *J Neurooncol*, 1996, 27: 163 - 171.
- Souba WW, Pacitti AJ. How amino acids get into cells: mechanism, models, menus and pediaters[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 1992, 16: 569 - 578.
- Kubota K, Ishiwata K, Kubota R, et al. Tracer feasibility for monitoring tumor radiotherapy: a quadruple tracer study with or fluorine-18-fluorodeoxyxyridine, L-[methyl-¹⁴C] methionine, [6-³H] thymidine, and gallium-67 [J]. *J Nucl Med*, 1991, 32: 2118 - 2123.
- Minn H, Clavo AC, Grenman R, et al. In vivo comparison of cell proliferation kinetics and uptake of tritiated fluorodeoxyglucose and L-methionine in squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *J Nucl Med*, 1995, 36: 252 - 258.
- Iigashi K, Clavo AC, Wahl RL. In vitro assessment of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, L-methionine and thymidine as agents to monitor the early response of a human adenocarcinoma cell line to radiotherapy [J]. *J Nucl Med*, 1993, 34: 773.
- Schaidt H, Haberkorn U, Berger MT, et al. Application of alpha-aminoisobutyric acid, L-methionine thymidine and 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose to monitor effect of chemotherapy in a human colon carcinoma cell line [J]. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23: 55 - 60.
- Luurtsma G, Medina J, Elsinga PH, et al. Robotic synthesis of L-[¹¹C]-tyrosine[J]. *Appl Radiat Isot*, 1994, 45: Willemsen AT, van Waarde A, Paams AM, et al. In vivo protein synthesis rate determination in primary or recurrent brain tumors using L-[¹¹C]-tyrosine and PET [J]. *J Nucl Med*, 1995, 36: 411 - 419.
- Jager PL, Franssen EJ, Kool W, et al. Feasibility of tumor imaging using L-3-[iodine-123]-iodo-alpha-methyl tyrosine in extracranial tumors [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39: 1736 - 1743.
- Langen KJ, Muhlensipen H, Holschbach M, et al. Transport mechanisms of 3-123iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with methyl-³H] -L-methionine [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41: 1250 - 1255.
- Riemann B, Stogbauer F, Kopka K, et al. Kinetics of 3-[(123) I] -alpha-methyltyrosine transport in rat C6 glioma cells [J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26: 1274 - 1278.
- Deehan B, Carmochan P, Trivedi M, et al. Uptake and distribution of L-3-[iodine-125]-iodo-alpha-methyl tyrosine in experimental rat tumors: comparison with blood flow and growth rate[J]. *Eur J Nucl Med*, 1993, 20: 101 - 106.
- Jager PL, Plaats BE, Vries de EC, et al. Imaging of soft-tissue tumors using L-3-[iodine-123] iodo-alpha-methyl tyrosine SPECT: comparison with proliferative and mitotic activity, cellularity and vascularity [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 2252 - 2259.
- Heiss P, Mayer S, Hert M, et al. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-¹⁸F) fluoroethyl) -L-tyrosine in vivo and in vitro [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40: 1367 - 1373.
- Tomiyoshi K, Inoue T, Higuchi T, et al. Metabolic studies of [¹⁸F]-alpha-methyl] tyrosine in mice bearing colorectal carcinoma LS-180[J]. *Anticancer Drugs*, 1999, 10: 329 - 336.
- Amano S, Inoue T, Tomiyoshi K, et al. In vivo comparison of PET and SPECT radiopharmaceuticals in detecting breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39: 1424 - 1427.
- Orlefors H, Sundin A, Ahlstrom H, et al. Positron emission tomography with 5-hydroxytryptophan in neuroendocrine tumors[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2534 - 2541.
- Wienhard K, Herholz K, Coenen HH, et al. Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-(2-¹⁸F)fluorotyrosine[J]. *J Nucl Med*, 1991, 32: 1338 - 1346.
- Ogawa T, Shishido F, Kann I, et al. Cerebral glioma: evaluation with methionine PET[J]. *Radiology*, 1993, 186: 45 - 53.