

文章编号: 1001-098X(2002)01-0021-04

## 生长抑素类似物及其标记核素

向艳, 夏劲松

**摘要:** 利用标记小肽进行功能显像有望开创核素显像与肿瘤生物学研究的新纪元。为了提高肿瘤生长抑素受体显像的特异性和敏感性, 从受体亚型水平开发受体显像剂, 以及研究适合临床应用的简捷标记方法是今后的重要课题。综述了新的核素标记的生长抑素多肽受体配体的研究及其药代动力学性质并评价了其用于肿瘤受体显像的可行性。

**关键词:** 受体显像; 生长抑素类似物; 核素; 多肽

**中图分类号:** R817.4

**文献标识码:** A

## Recent development of radio-labeled somatostatin analogues as receptor image agent

XIANG Yan, XIA Jin-song

( Xiehe Hospital, Huazhong University of science and Technology, Wuhan 430022, China )

**Abstract:** The development of radiolabeled peptide-based radiopharmaceuticals for imaging a variety of tumors has seen a new era in nuclear medicine. Recently, a number of radio-labeled somatostatin analogues have proven to be useful diagnostic imaging agents. The challenge is to synthesize a wide range of biologically active somatostatin analogue peptides without affecting their receptor binding properties, and label bioactive peptides with radionuclides with high specific activity without impairing the biological properties of the peptides. This review presents recent developments in radio-labeled somatostatin analogues and their pharmacokinetic properties, their potential as diagnostic imaging agents are also addressed.

**Key words:** receptor image; somatostatin analogue; radionuclides; peptide

自 1989 年 Krenning EP 等用  $^{123}\text{I}$ -奥曲肽成功进行肿瘤定位以来, 人们对利用标记小肽 (少于 30 个氨基酸或分子量小于 3500) 进行功能显像产生了广泛的兴趣, 期待它将开创肿瘤生物学研究、核素显像与治疗的新纪元<sup>[1]</sup>。近年来, 多种多肽配体已用于肿瘤受体显像, 其中研究与应用最广泛的是生长激素释放抑制素 (somatostatin, SST, 简称生长抑素), 但目前各种核素标记的生长抑素及其类似物都有自身的局限性, 难以快速发展和进入实用<sup>[2-4]</sup>。为了提高肿瘤生长抑素受体显像的特异性和敏感性, 从受

体亚型水平开发受体显像剂以及研究适合临床应用的简捷标记方法是今后的重要课题。

### 1 生长抑素及其类似物

研制高稳定性的具有理想血液清除时间和 SST 类似物、选择性能更优的生长抑素受体配体 (SSTR), 对 SSTR 显像具有重要意义。

#### 1.1 SST 及其受体

天然生长激素释放抑制素有 14 肽 (SST<sub>14</sub>) 和 28 肽 (SST<sub>28</sub>) 两种分子结构。SST<sub>14</sub> 是一种具有二硫桥的环状 14 肽。SST<sub>28</sub> 的 C 端含有 SST<sub>14</sub> 的完整顺序, N 端则另有 14 肽的延伸。SST 广泛存在于下丘脑、大脑皮层、脑干、胃肠道和胰腺中。尽管 SST 有广泛的生物学功能, 但它直接用于受体显像却存在严重的缺陷: 选择性差, 生物半衰期短, 血浆半衰期仅 2min。

对 SSTR 显像来说, SSTR 非常关键。最近, 五种人体 SSTR 亚型被克隆化 (SSTR-1 ~ SSTR-5)。所有

收稿日期: 2001-07-20

作者简介: ①向艳 (1973-), 女, 湖北宜昌人, 华中科技大学同济医学院 (武汉, 430022) 硕士研究生, 主要从事妇科肿瘤及不孕症的研究。

②夏劲松 (1973-), 男, 湖北通山人, 华中科技大学同济医学院 (武汉, 430022) 博士研究生, 主要从事特异性靶向药物的研究和肿瘤核医学的研究。

审校者: 华中科技大学同济医学院核医学科 吴华

这些亚型都能与 SST<sub>14</sub> 及 SST<sub>28</sub> 高亲和力结合,但亲和力的差别很大<sup>[5]</sup>。由于不同肿瘤之间受体亚型、受体表达量、受体分布以及血循环中 SST 的水平差异显著,合成不同的 SST 类似物则既可克服天然 SST 的缺憾,又能与不同的 SSTR 亚型更好地特异性结合,有望对多种肿瘤的显像或治疗获得最佳效果。

### 1.2 SST 类似物

天然 SST 经静脉注入人体后被迅速酶解,不适合临床显像。为了克服天然 SST 的缺点,找到能用于临床的 SST 类似物,有人对 SST 的构效关系进行深入研究,得出以下结论:①SST 与受体结合主要是由于氨基酸片段 7~10(Phe-Trp-Lys-Thr)的存在;②片段 -Cys-Aha-Cys- 只起构象限制作用,二硫键通过构象和立体限制作用增强肽的水解稳定性;③苯丙氨酸(Phe)<sup>6</sup>和 11 形成疏水键,部分增加了肽的构象稳定性。近年来,放射化学家从 SST 的关键结构 Phe-Trp-Lys-Thr 和二硫键出发,对 N-末端和 C-末端进行修饰,如插入 D-氨基酸或特种氨基酸(如 statin)、用亚胺取代氨基酸的氨基末端等方法提高其稳定性,成功地得到一系列包含该片段的多肽,这些类似物有一个共同点:都能与 SSTR 特异结合。

寻找新的生长抑素多肽受体配体的研究还包括寻求具有全新氨基酸序列的 SST 类似物和更适合标记的双功能整合剂。以下类似物被证实体内外实验中都有很高的活性,与天然 SST 相比,具有显著的稳定性和良好的药代动力学性质。

#### 1.2.1 奥曲肽

奥曲肽 [D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(OH)] 由 Baner W 等于 1982 年合成。它对生长激素的抑制作用是天然激素的 3 倍,对酶的分解作用也有很好的抵抗性。它选择性抑制生长激素的分泌且具有较长的作用时间。实验动物和人对它都有很好的耐受性。

Tyr<sup>3</sup>-Octreotid [D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(OH)] 是奥曲肽的衍生物,与奥曲肽具有相同的生物性质。<sup>125</sup>I-Tyr-奥曲肽能够与 SSTR 发生特异性的稳定结合,并可区分不同的 SSTR 亚型。

#### 1.2.2 RC-160

RC-160 [D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-NH<sub>2</sub>]

由 Srkalovic G 等于 1990 年首先制备。有文献报道,RC-160 在体内和离体实验中均具有明显的抑制激素分泌的作用,人的乳房、卵巢、胰腺、前列腺和结肠等部位癌变组织的 SSTR 与 RC-160 的亲合力比与奥曲肽的强。另外,RC-160 和放射性碘标记的 RC-160 可穿过血脑屏障。而且,RC-160 结合的 SSTR 亚型同奥曲肽结合的亚型是不一样的,这就使核素标记 RC-160 在肿瘤示踪时,比起奥曲肽来,有了一些潜在的益处。

#### 1.2.3 连接双功能整合剂的 SST 类似物

为使 SST 类似物能被放射性核素标记,又能保留和改善 SST 类似物的生物活性以及与 SSTR 结合的特异性,常用一些双功能整合剂与 SST 类似物发生缩合反应。分子量约 500 的金属整合剂与低分子多肽的连接,对小分子多肽的生物学性质会产生很大的影响,但值得强调的是,双功能整合剂与短肽相连后,标记的多肽仍然能成功地与 SSTR 结合,这个事实很好的证实了小的受体配基的专一性,显示放射性核素标记多肽具有良好的发展前景。Breeman WA 等<sup>[6]</sup>对 [DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]-RC-160 进行研究发现,DTPA-D-Phe<sup>1</sup>-RC-160 可用于某些 SSTR 阳性但又不与奥曲肽结合的肿瘤的显像。目前研究较多的连接了双功能整合剂的 SST 类似物还有 HYNIC-RC-160, MAG<sub>3</sub>-RC-160, N<sub>3</sub>S-RC-160, PnAO-(D)-Phe<sup>1</sup>-Octreotide 等。

#### 1.2.4 其他

近年来,受到了广泛关注的 SST 类似物还有:P587,P829, fluoropropionyl-(D)-Phe<sup>1</sup>-Octreotide SST [(D)-Phe-Cys-Phe-(D)-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(oI)], CGP23996 (des-Ala<sup>1</sup>, Gly<sup>2</sup>-desamino-Cys<sup>3</sup>-Tyr<sup>11</sup>-dicarba<sup>3,14</sup>-SST) 等等。

## 2 标记 SST 类似物的核素

核素的选择是影响显像效果的一个重要方面。标记 SST 类似物的放射性核素很多,根据不同的目的,人们可选用不同的核素。

### 2.1 发射正电子的核素

SST 类似物是小分子药物,用 <sup>11</sup>C 替代一个正常碳或 <sup>18</sup>F 代替一个氢原子后,生物学性质变化较小。1994 年, Guhlke S 等用 2-<sup>18</sup>F-fluoropropionyl-Phe<sup>1</sup>-octreotide 成功进行了受体显像。<sup>68</sup>Ca-[DFO]-octreotide 的 PET 研究也表明,它非常快速地浓集在

肿瘤中,能够用于 SSTR 阳性肿瘤如胃肠胰肿瘤、小细胞肺癌及乳腺肿瘤等的诊断。 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{18}\text{F}$  的半衰期很短,用它们标记奥曲肽并不最适于显像。 $^{64}\text{Cu}$  的半衰期为 12.8h,相对地较适合于 SSTR 阳性肿瘤的 PET 显像。而 Anderson CJ 等<sup>[7]</sup>研究发现, $^{64}\text{Cu}$ -CPTA-octreotide 和  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide 与 SSTR 的亲合力差不多,但体内实验显示肝和肾对它的吸收量很高,因此它用于人体 PET 显像也不大合适。一些研究人员正在寻找新的合适的双功能整合剂用于  $^{64}\text{Cu}$  标记 SST 类似物。

## 2.2 发射 $\beta$ 射线的治疗性核素

Bakker WH 等<sup>[8]</sup>报道, $^{131}\text{I}$  直接标记奥曲肽时,单碘标记的  $^{131}\text{I}$ -SST 类似物分解很快,不能用于 SSTR 治疗。一些研究发现,DTPA(二乙三胺五乙酸)等双功能整合剂可显著延长奥曲肽在肿瘤细胞中的停留时间,因此,值得研究标记连有双功能整合剂的 SST 类似物用于核素治疗<sup>[9]</sup>。用  $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{169}\text{Yb}$ 、 $^{186}\text{Re}$  等发射  $\beta$  射线的放射性核素标记 pentetreotide 时,它们与  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 相比,表现出更高的肿瘤吸收并通过肾脏排泄,但血液去除速度慢,骨、肝和脾的吸收量也较高。Bugal JE 等<sup>[10]</sup>建议,如果用  $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{90}\text{Y}$  等标记 SST 类似物用于放射性核素治疗,则应试用其他双功能整合剂替代常用的 DTPA 以获得更理想的显像效果。

## 2.3 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{67}\text{Ga}$

$^{111}\text{In}$  是目前最常用于标记 SST 类似物的放射性核素之一。 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 可对多种类型的肿瘤显像,其敏感性很高,显像质量也非常好,自 1993 年首次报道以来,每年都有大量关于它的研究报告发表。 $^{111}\text{In}$  的标记采用双功能整合剂连接法,用于  $^{111}\text{In}$  标记的双功能整合剂包括多羧酸的开链化合物 [DTPA、二乙胺四乙酸 (EDTA)、二胺乙基乙二胺六乙酸 (TTH) 等] 和大环化合物 (环 DTPA、环 EDTA、环 TTHA 与穴状配体等)。Pentetreotide 在体内主要通过肾脏排泄,注射后 2h,90% 以上的注射剂量排出体外。 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{67}\text{Ga}$  也都曾用于标记 Tyr<sup>11</sup>-SST、Tyr<sup>3</sup>-octreotide 等 SST 类似物,进行 SSTR 显像。总的来说,这些核素标记的 SST 类似物表现出较高的受体亲和性,体内生物学分布与显像实验显示, T/B (肿瘤/本底) 很高,标记化合物主要通过肾脏排泄,但要进一步应用于临床实践,各自有一些困难有待克服。

## 2.4 $^{99}\text{Tc}^m$

$^{99}\text{Tc}^m$  标记 SST 类似物常用二种方法:直接标记和间接标记。体外研究证明,通过还原二硫键直接标记 SST 时,受体的亲和力降低 4 个数量级,这也表明多肽内环状结构的改变会显著降低其生物活性。为了克服直接标记的缺点,人们利用高亲和性的螯合剂来结合  $^{99}\text{Tc}^m$ ,已有一些  $^{99}\text{Tc}^m$  间接标记 SST 类似物的探索。

## 3 结论

综上所述,核素标记 SST 进行受体显像是前景广阔的肿瘤诊断方法,但存在的问题不少,有必要从筛选高亲和力和稳定性高的配体,改善标记方法,选用理想的核素等多方面进行深入研究,以解决受体显像面临的困难。

## 参考文献:

- 1 Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy[J]. J Nucl Med, 2000, 41(10): 1704 - 1713.
- 2 Slooter GD, Mearadi A, Breeman WA, et al. Somatostatin receptor imaging, therapy and new strategies in patient with neuroendocrine tumours [J]. Br J Surg, 2001, 88(1): 31 - 40.
- 3 Chiti A, Briganti V, Fanti S, et al. Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours[J]. Q J Nucl Med, 2000, 44(1): 42 - 49.
- 4 Kurtaran A, Ofluoglu S, Traub T, et al. An unusual visualization of the gallbladder by somatostatin receptor (SSTR) scintigraphy: usefulness of hepatobiliary imaging for differential diagnosis [J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(5): 1367 - 1368.
- 5 Forssell-Aronsson EB, Nilsson O, Bejgard SA, et al.  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe<sup>1</sup>-octreotide binding and somatostatin receptor subtypes in thyroid tumors[J]. J Nucl Med, 2000, 41(4): 636 - 642.
- 6 Breeman WA, Holland LJ, van der Pluijm M, et al. A new adiolabelled somatostatin analogue [ $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe<sup>1</sup>] RC-160: preparation, biological activity, receptor scintigraphy in rats and comparison with [ $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe<sup>1</sup>] octreotide [J]. Eur J Nucl Med, 1994, 21(4): 328 - 335.
- 7 Ander CJ, Dehdashti F, Cetler PD, et al.  $^{64}\text{Cu}$ -TETA-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumor[J]. J Nucl Med, 2001, 42(20): 213 - 221.
- 8 Bakker WH, Breeman WA, van der Pluijm ME, et al.

- Iodine-131 labelled octreotide: not an option for somatostatin receptor therapy[J]. Eur J Nucl Med, 1996, 23(7): 775 - 781.
- 9 Krenning EP, Valkema R, Kooij PP, et al. The role of radioactive somatostatin and its analogues in the control of tumor growth[J]. Recent Results Cancer Res, 2000, 153: 1 - 13.
  - 10 Bugaj JF, Erion JL, Johnson MA, et al. Radiotherapeutic efficacy of (153) Sm - CMDTPA - Tyr(3) - octreotate in tumor-bearing rats \* (1) [J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(3): 327 - 334.
  - 11 Lister James J, Moyer BR, Dean T, et al. Small peptides radiolabeled with <sup>99m</sup>Tc[J]. Q J Nucl Med, 1996, 40(3): 221 - 233.
  - 12 Lister-James J, Moyer BR, Dean T. Pharmacokinetic considerations in the development of peptide-based imaging agents[J]. Q J Nucl Med. 1997, 41(2): 111 - 118.
  - 13 Decristoforo C, Mather SJ, et al. Preparation, <sup>99m</sup>Tc- labeling, and in vitro characterization of HYNIC and N3S modified RC-160 and [Tyr3] octreotide[J]. Bioconj Chem, 1999, 10(3): 144 - 150.
  - 14 Kolan H, Li J, Thakur ML. Sandostatin labeled with <sup>99m</sup>Tc; in vitro stability, in vivo validity and comparison with <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide[J]. Pept Res, 1996, 9(3): 144 - 150.
  - 15 Bangard M, Behe M, Gohlke S, et al. Detection of somatostatin receptor - positive tumours using the new <sup>99m</sup>Tc-tricine-HY-NIC- D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide: first results in patients and comparison with <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients and comparison with <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1-octreotide[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(6): 628 - 637.
  - 16 Spradau TW, Edwards WB, Anderson CJ, et al. Synthesis and biological evaluation of Tc-99m-cyclopentadienyltricarbonyltechnetium-labeled octreotide[J]. Nucl Med Biol, 1999 26(1): 1 - 7.

## · 书 评 ·

### 联系核医学和临床各科的桥梁

#### ——评价《核医学影像与临床思维》

随着我国医学事业的发展,核医学在临床诊断和治疗上的应用也更加广泛。然而,它毕竟是一门年轻的学科,一方面大多数核医学工作者对核医学影像所揭示的临床意义的了解还不够全面,另一方面临床各科医师对核医学的检测报告和由此引发的临床思路也认识不深。陈绍亮主编的《核医学影像与临床思维》一书试图在核医学和临床各科之间架起一座相互沟通的桥梁。核医学工作者通过本书可了解核医学解决什么问题,临床医师对核医学检查有什么要求,核医学如何解决这些问题;临床医师也能从本书中了解核医学能为临床解决什么问题,了解核医学的影像和诊断报告的阅读方法,帮助确立临床诊治思路。

此书在写法上也有创新。按系统和核医学方法自成章节,每节提出一种典型影像,首先分析其影像特征,然后探讨可能产生这一影像的最常见、常见、少见、罕见的疾病,以及需要进行的鉴别诊断。此书图文并茂,又不同于普通的图谱,而是从图像引发思路,通过文字点评揭示临床思维。这样既突出了核医学影像诊断方法,又从临床医师的角度进行了分析。

此书的出版发行得到了自然科学基金会的资助,对核医学的推广普及和与临床各科的联系都很有意义。