

文章编号:1001-098X(2003)01-0011-03

## 放射性核素标记奥曲肽诊断小细胞肺癌的研究进展

王叙馥

**摘要:** 小细胞肺癌是神经内分泌肿瘤,起源于APUD(胺前体摄取脱羧化)细胞。其细胞表面高水平表达SSTR(生长抑素受体)。奥曲肽是SST(生长抑素)的八肽类似物,它保留了SST类似的活性结构而且有更强的生物学效应和更长的生物半衰期,不易被降解。用放射性核素标记奥曲肽来诊断小细胞肺癌是一种较为理想的无创性检查方法。

**关键词:** 放射性核素标记;奥曲肽;小细胞肺癌

中图分类号:R817.4 文献标识码:A

## Development of study on diagnosis of small cell lung cancer with radioisotope labeled octreotide

WANG Xu-fu

(Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Shangdong Qingdao 266003, China)

**Abstract:** Small cell lung cancer is neuroendocrine neoplasm and origins from APUD (amine precursor uptake decarboxylation) cell. Somatostatin receptors (SSTR) are highly expressed on the surface of tumor cell. Octreotide is an analogue of somatostatin consisting of 8 amino acids, which with a similar bioactive structure not only has stronger biologic effect and longer biologic half life but also is less susceptible to degradation. Tumor receptor imaging with isotope labeled octreotide is a suitable noninvasive technique in the diagnosis of small cell lung cancer.

**Key words:** radioisotope labeling; octreotide; small cell lung cancer

SSTR(生长抑素受体)肿瘤显像是利用放射性核素标记的SST(生长抑素)及其类似物与存在于肿瘤表面的特异性受体结合而使肿瘤显像的一种无创性检查方法。这种方法可以发现常规检测方法不敏感的肿瘤及其转移灶。应用放射性核素标记SST类似物——奥曲肽来诊断小细胞肺癌是当前肺癌研究的热点之一。

### 1 奥曲肽的生物学特点及功能

1972年被正式命名的生长激素释放抑制激素(somatostatin, SST)是由下丘脑及胰腺等组织产生的由14个氨基酸组成的小肽类激素,简称SST-14;1981年,Mandarin又报告了一种含有28个氨基酸的SST,简称SST-28。它们都是体内天然存在的多肽,

其作用主要是通过结合细胞膜表面的特异性SST受体,并通过喹宁-核苷酸作用介导,诱导细胞中cAMP(环磷酸腺苷)的还原和细胞膜的超极化而抑制生长激素、胰岛素、胰高血糖素、胃泌素及肿瘤生长因子<sup>[1]</sup>的释放。

天然存在的SST在体内迅速被酶降解,其生物半衰期为1~3 min,不适合临床应用。肽类的突出优点是可以修饰不是功能基团的序列而不影响活性<sup>[2]</sup>,因此,寻求化学合成SST类似物成为可能。奥曲肽(octreotide, SMS201-995, or sandostatin)就是其中的一种由8个氨基酸组成的环状SST类似物,其生物学活性比天然型SST强70倍,抑瘤效应约是天然SST-14的2000倍,且作用持久(生物半衰期为9 h),并还用于治疗胃肠胰腺肿瘤及肢端肥大症。

随着分子克隆学及放射自显影技术的进展,中枢神经系统、脑垂体、胃肠道黏膜、胰腺和肾脏等若干人体正常器官均发现有少量不同类型的SSTR。现在已发现5种SSTR(SSTR1~5),并已经克隆出来,

收稿日期:2002-04-03

作者简介:王叙馥(1976-),女,青岛大学医学院附属医院核医学科(青岛,266003)硕士研究生,主要从事肿瘤核医学的研究。

审校者:青岛大学医学院附属医院核医学科 左书耀

其中奥曲肽对SSTR2、SSTR3和SSTR5亲和力较强,而对SSTR1和SSTR4的亲和力甚低<sup>[1]</sup>。大部分神经内分泌性肿瘤及其转移灶均比正常组织表达更多的SSTR<sup>[3]</sup>。这些肿瘤包括胺前体摄取脱羧细胞瘤(简称APUD肿瘤)、内分泌性垂体腺瘤、乳腺癌、前列腺癌、类癌、神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、甲状腺髓样癌、恶性淋巴瘤(HD,NHL)、脑膜瘤、星形细胞瘤、少枝神经胶质瘤和皮肤默克尔细胞瘤等。这些肿瘤表达的SSTR亚型中以SSTR2最为显著。因此,可以运用放射性核素标记的奥曲肽通过核医学方法可以进行肿瘤定位诊断。

## 2 小细胞肺癌的特点及受体的表达

小细胞肺癌又称燕麦细胞癌,占肺恶性肿瘤的25%,发病年龄较低,但在各型肺癌中预后最差,五年生存率为1%~3%,发现时一般已经发生转移。因此,早期诊断小细胞肺癌,从而获得手术机会是目前研究的重点。

小细胞肺癌是一种神经内分泌性肿瘤,起源于APUD细胞,体外培养细胞及体内肿瘤细胞的细胞膜均高水平表达SSTR<sup>[4]</sup>。通过反转录PCR技术和Southern blotting技术证明,小细胞肺癌以表达SSTR1、SSTR2种亚型为主,且SSTR1、SSTR2的表达是各自独立的。SSTR2高度亲和生长抑素类似物奥曲肽,因此出现了一种新的有诊断意义的核医学诊断方法,即用放射性核素标记的奥曲肽进行小细胞肺癌阳性显像<sup>[5]</sup>,这已成为肺肿瘤诊断的一大热点。

## 3 放射性配体的制备及生物学性能的研究

目前,人们已经用多种放射性核素对奥曲肽进行标记,希望获得一类新的适用于SSTR阳性肿瘤诊断用的显像剂。经过一系列临床实验,1994年研究成功的<sup>111</sup>In-DTPA-Phe-octreotide被美国FDA(Food and Drug Administration)批准为临床放射性药物,命名为Octreoscan,主要用来诊断神经内分泌肿瘤。其标记方法为向柠檬酸钠溶液(柠檬酸钠溶于0.2 mol/L HCl,其终质量浓度为25 mg/mL)加入所需数量的<sup>111</sup>In,使之比活度为74 MBq/mL,然后加入到10 μL质量浓度为1 μg/μL的DTPA-octreotide溶液,室温反应30 min。其放化纯度用0.1 mol/L pH5.0柠檬酸缓冲液作展开剂,采用ITLC-SG(瞬时硅胶薄层色谱)法测定<sup>[6]</sup>。这是现在对奥曲肽较成熟和较普遍的

标记方法,并已经制成试剂盒。另外,有人研究<sup>[123I-3-Tyr]-octreotide</sup>、<sup>[67Ga-desferroxamine-β-succinyl-(D)-Phe]-octreotide</sup>的标记方法也趋于成熟。但它们各有缺点,<sup>123I</sup>标记过程复杂,标记肽在体内很容易脱标,不稳定;<sup>67Ga</sup>和<sup>111In</sup>半衰期较长,而奥曲肽的肿瘤浓集和血液清除速度都很快,易造成不必要的辐射损伤。因此,选用化学性质活泼、半衰期较短、价格便宜的核素<sup>99m</sup>Tc标记最为理想。

目前,<sup>99m</sup>Tc标记奥曲肽主要用直接标记法和间接标记法。间接标记法主要有两种:一种方法是,先用<sup>99m</sup>Tc标记间接配体,然后再连接到奥曲肽上,这种方法的各种放射性反应产物之间分子质量大体相同,所以很难进行纯化;另一种方法是,间接配体先连接到奥曲肽分子上,然后进行<sup>99m</sup>Tc标记,该方法产生单一的放射性标记产物,所以较容易纯化<sup>[2]</sup>。目前主要以后者为主,所用的间接配体主要有DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)、N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>S、BATOS(钨的硼酸加合物)、6-HYNIC(6-胍基尼克酰胺)。直接标记法的原理是奥曲肽分子内的-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-SH等含有孤立电子对,与<sup>99m</sup>Tc形成多个配位键而发生螯合反应。但是,新鲜淋洗的<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>中,<sup>99m</sup>Tc是+7价,为了形成一个稳定的螯合物,<sup>99m</sup>Tc必须还原至+5价<sup>[6]</sup>。作为目前最常用的还原剂氯化亚锡会还原奥曲肽分子内的二硫键桥,产生自由巯基基团,而存在于二硫键桥内的Phe-D-Trp-Lys-Thr是奥曲肽的药效基团,破坏二硫键桥会使小细胞肺癌与SSTR的结合力降低4个数量级<sup>[7]</sup>,明显降低其生物学活性。另外,+5价的<sup>99m</sup>Tc不稳定,在空气中很容易被氧化成+7价的<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>,因此在标记过程中常需加一些抗氧化剂,如抗坏血酸钠、2,5-二羟基苯甲酸等,而这样会使反应溶液中杂质增多,放化纯度难以控制。直接标记法主要存在两个问题:①<sup>99m</sup>Tc与奥曲肽形成不稳定化合物;②很难控制标记位置。许多学者<sup>[8]</sup>已经尝试各种反应条件如采用弱的还原剂(如抗坏血酸、连二亚硫酸钠、硫酸亚铁),加抗氧化剂,调节pH值及反应温度等,来使<sup>99m</sup>Tc直接标记奥曲肽,但缺少其临床推广应用价值的进一步论述。

## 4 奥曲肽受体阳性显像诊断小细胞肺癌的研究现状及应用进展

应用放射性核素标记奥曲肽进行小细胞肺癌

受体阳性显像近几年逐渐受到人们的重视,临床应用报道尚不多见。目前,临床用于诊断小细胞肺癌的受体显像剂主要以 $^{123}\text{I}$ 和 $^{111}\text{In}$ 标记的奥曲肽为主。Kwekkeboom D等<sup>[9]</sup>首先应用 $^{123}\text{I}$ -Tyr-3-octreotide进行小细胞肺癌受体阳性显像,发现63%的小细胞肺癌病灶显示肿瘤部位异常放射性浓聚灶,并发现两处CT、MRI未发现的脑转移;结果中产生的假阴性可能与肿瘤大片坏死和近期放疗有关;由于 $^{123}\text{I}$ 大部分由肝胆系统排泄,因此,其对肝转移的诊断敏感性较差。

1995年,Bombardieri E等<sup>[10]</sup>用 $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide对小细胞肺癌的病人进行肿瘤受体阳性显像。其显像方法为静脉注射111MBq  $^{111}\text{In}$ -octreotide后,进行全身前后位和胸部SPECT检查,以注射后5 h作为标准扫描时间,发现被检查的20例病人均呈阳性显像,病灶总检出率为86%,其中对纵隔转移灶的灵敏度为94%,骨转移的灵敏度为75%,腹部转移淋巴结的灵敏度为71%,肝转移的灵敏度较差,仅有的两处肝转移均未被检测出;另有5处 $^{111}\text{In}$ -octreotide检测出的病灶而CT、B超、MRI未检出。因此,他们认为 $^{111}\text{In}$ -octreotide是评价小细胞肺癌表达SSTR水平较适宜的核素显像剂。由于部分单核细胞呈SSTR阳性,因此,肉芽肿性疾病是引起假阳性的最主要原因。

尽管目前对小细胞肺癌奥曲肽受体阳性显像的报道很有限,但已显示出极为广阔的应用前景:①可以检测出小于2 cm的病灶<sup>[11]</sup>,且灵敏度和特异性较高,这对于早期诊断小细胞肺癌获得手术机会有很大的意义;②用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 作为理想的诊断核素直接标记奥曲肽初步取得了成功,这使SSTR显像剂广泛应用于临床成为可能;③由于放射性核素标记的奥曲肽和小细胞肺癌表面的SSTR结合后,可诱导肿瘤细胞释放肿瘤坏死因子,并且可抑制激素的高分泌,因此肿瘤显像的同时其生长亦受到抑制,而借鉴 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的标记方法,应用 $\beta$ 发射体核素(如 $^{186}\text{Re}$ ,

$^{188}\text{Re}$ )进行标记,发展一种新型靶向放、化疗双效药物,是临床诊断、治疗包括小细胞肺癌在内的所有SSTR阳性肿瘤的又一新方向。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Virgolini I, Leimer M, Handmaker, et al. Somatostatin receptor subtype specificity and in vivo binding of a novel tumor tracer,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P829[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(9): 1850-1859.
- [ 2 ] Decristoforo C, Mather SJ. Preparation  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeling, and in vitro characterization of HYNIC and  $\text{N}_3\text{S}$  modified RC-160 and [Tyr3] octreotide[J]. *Bioconjug Chem*, 1999, 10(3): 431-438.
- [ 3 ] Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, et al. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with  $^{111}\text{In}$ -Pentetreotide[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(7): 1134-1138.
- [ 4 ] Vaccarili M, Lococo A, Fabiani F, et al. Clinical diagnostic application of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigraphy in small cell lung cancer[J]. *Tumori*, 2000, 86(3): 224-228.
- [ 5 ] Reisinger I, Bohuslavitzki KH, Brenner W, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in small-cell lung cancer: results of a multicenter study[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(2): 224-227.
- [ 6 ] Pearson DA, Lister-James J, McBride WJ, et al. Somatostatin receptor-binding peptides labeled with technetium-99m: chemistry and initial biological studies [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 1361-1371.
- [ 7 ] Uehara T, Arano Y, Ono M, et al. The integrity of the disulfide bond in a cyclic somatostatin analog during  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  complexation reactions[J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26(8): 883-890.
- [ 8 ] Pervez S, Mushtaq AM, Arif M. Technetium-99m direct radiolabeling of lanreotide: a somatostatin analog[J]. *Appl Radiat Isot*, 2001, 55(5): 647-651.
- [ 9 ] Kwekkeboom D, krenning E, Bakker W. Radioiodinated somatostatin analog scintigraphy in small-cell lung cancer [J]. *J Nucl Med*, 1991, 32: 1845-1848.
- [ 10 ] Bombardieri E, Chiti A, Crippa F, et al.  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe-1-octreotide scintigraphy of small cell lung cancer [J]. *Q J Nucl Med*, 1995, 39(4 suppl 1): 104-107.
- [ 11 ] Bohuslavitzki KH. Somatostatin receptor imaging: current status and future perspectives[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(7): 1057-1058.