

文章编号:1001-098X(2003)01-0025-03

放射性标记氨基酸的肿瘤基础研究

杨晓诚, 胡怀湘, 霍力

摘要: 随着代谢显像的不断发展, 放射性标记氨基酸引起临床更多关注。弄清氨基酸代谢基础和标记氨基酸在肿瘤中的作用更显必要。目前临床最常用的氨基酸显像剂如 ^{11}C -蛋氨酸、 ^{11}C -酪氨酸和 ^{123}I -碘代甲基酪氨酸等, 与 ^{18}F -FDG PET相比很少受炎症影响, 对脑部肿瘤显像准确性更好, 对其他类型肿瘤也显示出更多的临床意义。

关键词: 放射性标记氨基酸; ^{11}C -蛋氨酸; ^{11}C -酪氨酸; ^{123}I -碘代甲基酪氨酸; 肿瘤显像

中图分类号: R817.4 文献标识码: A

Radiolabeled amino acids were applied to basic aspects in oncology

YANG Xiao-cheng, HU Huai-xiang, HUO Li

(Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Huangshan City, Huangshan 245000, China)

Abstract: As the applications of metabolic imaging are expanding, radiolabeled amino acids has gained increased clinical interest. It is necessary to understand the basic aspects of amino acid metabolism and radiolabeled; and finally describe in the tumors. Have been most used clinically, such as, ^{11}C -methionine, ^{11}C -tyrosine and ^{123}I -iodomethyltyrosine. And the theoretic and clinical back-ground of amino acid imaging is clear and is fit for clinical applications. Contrasting with the ^{18}F -FDG PET suggested that is less troubled by interfering uptake in inflammatory tissues. There is a more accuracy in the brain tumors specially. In the other tumor types has been shown sufficiently.

Key words: radiolabeled amino acids; ^{11}C -methionine; ^{11}C -tyrosine; ^{123}I -iodomethyltyrosine; tumor imaging

近年来,放射性标记氨基酸逐渐引起人们的重视,因为肿瘤细胞中亦存在旺盛的蛋白质代谢,这些氨基酸显像剂有助于 ^{18}F -FDG显像受限的某些领域的研究,如脑显像以及肿瘤与炎症的鉴别诊断等方面。

1 肿瘤细胞氨基酸和蛋白质代谢特点

所有氨基酸均能以扩散方式进入细胞内,但主要的进入方式仍为载体运输。其中,一类为钠依赖性载体,这种转运类型的驱动力来自细胞内的钠含量和膜电位,并由Na, K-ATP酶来维持;另一类为非钠依赖性载体,氨基酸转运取决于它在细胞内外的

含量差,此种转运经常伴有另一种氨基酸自然逆向转运,而后者需要由一种或多种钠依赖性载体维系。

恶性肿瘤细胞的氨基酸转运增强,这可能与细胞表面发生某种特殊变化有关^[1]。细胞恶变需要获得并且有效利用营养成分以维持其能量、蛋白质合成和细胞分裂,因此,氨基酸需求增加很可能是导致氨基酸转运增加的一个非特异性原因。蛋白质代谢中的二个主要步骤是氨基酸摄取和蛋白质合成。细胞恶变后,氨基酸转运率的增加可能比蛋白质合成增加更多,因为不少过程是作用于氨基酸转运而不是蛋白质合成,包括转氨基和甲基化作用^[2,3]。

2 几种常见的放射性标记氨基酸

几乎所有氨基酸均可进行放射性标记,但在实际工作中,从研究的可行性和获得高质量图像出发,需要有选择性地对几种氨基酸进行标记。目前,对于MET(蛋氨酸)和TYR(酪氨酸)的标记技术、体内分布及其代谢产物研究得比较清楚,并进

收稿日期:2002-10-20

作者简介:①杨晓诚(1955-),男,黄山市人民医院核医学科(黄山市,245000)主治医师,主要从事临床核医学研究。

②胡怀湘(1967-),女,北京大学第一医院核医学科(北京,100034)硕士研究生,主要从事临床核医学研究。

③霍力(1969-),女,北京大学第一医院核医学科(北京,100034)主治医师,主要从事临床核医学研究。

审校者:北京大学第一医院核医学科 王荣福

行了较多临床研究。同时,也对多种人造氨基酸,如 ^{123}I -IMT(^{123}I -碘代甲基酪氨酸) ^{18}F -FMT(L - ^{18}F - α -甲基酪氨酸) ^{18}F -FET(O - ^{18}F -氟代乙基- L -酪氨酸) ^{18}F - L -苯丙氨酸、 ^{18}F - L -脯氨酸和 ^{11}C -甲基- α -氨基异丁酸等进行了研究。

2.1 ^{11}C -MET

最常用的放射性标记氨基酸是 ^{11}C -MET,该显像剂合成迅速、放化纯度高、纯化过程简单。然而,由于 ^{11}C -MET在体内非蛋白代谢活跃,并产生大量的非蛋白质代谢产物,因而难以对蛋白质合成进行准确定量分析^[4]。临床上 ^{11}C -MET显像多用于脑肿瘤诊断。研究证实,放化疗后 ^{11}C -MET摄取率普遍迅速降低,且比 ^{18}F -FDG下降更快,而比 ^{18}F -氟代脱氧尿嘧啶等DNA-RNA示踪剂下降慢^[5]。在头颈部鳞状细胞癌中, ^{11}C -MET摄取与肿瘤增生活跃程度的相关性比 ^{18}F -FDG更好。也有个案报道,MET在卵巢和结肠癌放、化疗后病变部位摄取增加。

2.2 ^{11}C -TYR

^{11}C -TYR可用于蛋白质合成的定量测定。现已开发出一种可靠的自动标记方法,并已有成熟的代谢模型用于定量测定蛋白质合成率。 ^{11}C -TYR与蛋白质的亲和力较好,且在PET显像时间内组织代谢后仅产生少量标记化合物,但它的血浆代谢物标记蛋白质、标记 CO_2 和可溶于酸的代谢物在注射后1h可上升50%,因此,定量测量蛋白质合成率时,需经动脉血采样和代谢修正。

早期对鼠横纹肌肉瘤研究发现,肿瘤生长与 ^{11}C -TYR摄取的相关性比 ^{18}F -FDG更高。热疗可使 ^{11}C -TYR摄取减少,与肿瘤缩小有很好相关性,但放疗合并的高热却不能使 ^{11}C -TYR摄取下降^[6]。

2.3 ^{123}I -IMT

神经胶质瘤能特异地摄取人工合成的 ^{123}I -IMT,反映其氨基酸转运增强。由于 ^{123}I -IMT制备相对较易,且可用于SPECT显像,因此其临床应用引起广泛关注。

脑肿瘤快速摄取 ^{123}I -IMT,注射后15~30min达到高峰,它不与蛋白质结合,并缓慢从肿瘤中清除(注射后1h清除约30%)。脑组织中脑肿瘤/本底比值约为1.5~2.5,当病人输入天然氨基酸混合物后, ^{123}I -IMT在脑胶质瘤和正常脑组织的绝对摄取率分别下降53%和45%,说明尽管 ^{123}I -IMT这个人工合成物中含有大量碘原子和甲基,但它仍是血脑屏障上特异性氨基酸载体的作用底物,并且 ^{123}I -

IMT代谢稳定,脱碘率低^[7]。

除脑部肿瘤外, ^{123}I -IMT在颅外肿瘤,如乳癌、肺癌、软组织肉瘤和淋巴瘤中也有类似动力学变化。 ^{123}I -IMT在肿瘤中的转运机理与其通过血脑屏障的机制相似,使得它有着广泛的临床应用前景^[8]。

在鼠肉瘤摄取中, ^{123}I -IMT和 ^{11}C -TYR主要与局部血流和扩散有关,与肿瘤生长状态无关,但在人类肉瘤中, ^{123}I -IMT摄取与肿瘤增殖标志物(Ki-67,有丝分裂)有显著相关性,而与肿瘤的微血管数无关^[9]。

2.4 其他氨基酸

IMT的氟化物异构体FMT、FET均可用于PET显像,组织代谢过程相似。 ^{18}F -FMT和 ^{18}F -FET均可在正常脂肪组织和肿瘤中迅速聚集(30min内),然后缓慢清除。 ^{18}F -FMT在鼠肿瘤摄取高于 ^{18}F -FDG,其肿瘤/肌肉比约为3。 ^{18}F -FET的动力学效应与 ^{18}F -FMT相似,放化产率高。色氨酸代谢物标记的 ^{11}C -5-HT(^{11}C -5-羟色胺)可用于类癌肿瘤研究,它可被神经内分泌瘤特异、不可逆摄取。

3 正常摄取和摄取分布

^{11}C -MET在脑部摄取较少,在唾液腺、泪腺、骨髓有较高摄取,有时心肌摄取也较高,腹部和胰腺摄取较常见,小肠可有不同程度摄取。由于 ^{123}I -IMT经肾排泄,肾和膀胱摄取较高,而 ^{11}C -MET和 ^{11}C -TYR与 ^{123}I -IMT不同,它们在垂体和胰腺摄取较高,在肾皮质仅有中等摄取。

肿瘤摄取氨基酸较快,平衡期通常出现较早,所以显像常在显像剂注入后1h内进行。从临床应用的角度看,在注射后45min内获得稳定放射性分布是可能的。患者检查前需禁食,因为外源性氨基酸可明显影响体内氨基酸转运。尽管正常脑组织和神经胶质瘤摄取率同时降低不会改变肿瘤/本底比率,但可降低图像质量;在另一些肿瘤中,肿瘤摄取不变,如果本底摄取减低,可提高肿瘤/本底比,基于以上原因,病人检查前应禁食。

4 氨基酸转运或蛋白质合成标志物

放射性标记氨基酸可参与蛋白质合成(如TYR和部分MET),由于细胞增殖需要蛋白质合成增加,因此细胞对氨基酸的摄取可反映癌细胞的恶性程度和增殖率,但是恶性肿瘤细胞氨基酸转运也加快,增快的程度甚至比蛋白质合成的增加更显著。

因此,恶性肿瘤细胞内氨基酸的增多,部分可进入核糖体内合成蛋白质,部分参与其他代谢。不同的氨基酸参与蛋白质合成及其他代谢的比例不尽相同,参与蛋白质合成的那部分氨基酸的数量可以反映恶性细胞的增殖率。但应注意,用于维持细胞正常存在的蛋白质合成将会对上述结论有影响。参与其他代谢的那部分氨基酸数量也与恶性细胞的增殖有部分相关性,例如:活性甲基循环在恶性细胞中增强;细胞利用氨基酸代谢中间产物作为代谢能量来源;蛋氨酸是重要的翻译起始物;及某些肿瘤分泌物来自氨基酸等。所有这些非蛋白合成过程的增强促使氨基酸转运增强,而蛋白质合成却不随之增加。显像所表示的是两部分(转运和蛋白质合成)氨基酸的总和,这个总的氨基酸信息也与细胞增殖相关。对鼠肿瘤(非蛋白部分)研究表明,在蛋白质合成抑制情况下, ^{11}C -MET 仍有显著摄取,表明蛋白质合成显像剂能反映细胞的修复、整合机制。氨基酸转运示踪剂与蛋白质合成示踪剂有着同样重要的临床应用价值。

5 氨基酸的特异性

炎症细胞的蛋白质代谢低于葡萄糖代谢,用 ^{18}F -FDG 作对照的体外实验也表明,氨基酸在炎症组织中的摄取较低。正是由于氨基酸在炎症组织中的摄取干扰比 ^{18}F -FDG 少,使得其对肿瘤诊断更为特异。但是,放射性标记氨基酸在一些非肿瘤组织中的摄取也增加,如局部脑缺血、脑梗死、疤痕组织、脓肿、类肉瘤、放疗区域、血管瘤和其他许多非瘤组织。另外,炎症细胞活动也需要氨基酸,感染的增强也可以引起氨基酸摄取增加,因此,尽管放射性标记氨基酸对肿瘤的特异性比 ^{18}F -FDG 好,但并不是绝对的。

6 结论

理论和临床前期研究表明,氨基酸显像适合临床应用。其优势是,氨基酸显像比 ^{18}F -FDG 显像更少受炎症影响,缺点是肿瘤特异性差。

在脑肿瘤显像中,放射性氨基酸显像已成熟。 ^{123}I -IMT SPECT 显像与 PET 显像的使用价值相同。氨基酸显像优点是诊断准确,诊断价值高,但疗效

评价及病人转归评价方面的应用仍需进一步加强。

有限的头颈部癌和肺癌研究表明,氨基酸诊断准确性好,但诊断价值稍逊于 ^{18}F -FDG PET 显像。虽然对大多数其他肿瘤的诊断价值尚不明确,但总体上氨基酸显像的可行性是显而易见的,尽管需要大量的资料来确定其临床意义,但在大家共同努力下,新的放射性标记氨基酸药物仍不断问世,如 ^{18}F -FMT 的临床应用已引起广泛关注。

参考文献:

- [1] Saier MH, Daniels GA, Boerner P, et al. amino acid transport systems in animal cells: Potential targets of oncogene action and regulators of cellular growth [J]. *J Membr Biol*, 1988, 104 :1-20.
- [2] Souba WW, Pacitti AJ. How amino acids get into cells: machnisms, models, menusand mediators[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 1992, 16 :569-578.
- [3] Jager PL, Vaalburg W, Pruijm J, et al. Radiolabeled amino acids: Basic aspects and clinical application in oncology[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42 :432-445.
- [4] Langstrom B, Antoni G, Gullberg P, et al. Synthesis of L- and D-[methyl- ^{11}C]methionine[J]. *J Nucl Med*, 1987, 28 :1037-1040.
- [5] Kubota K, Ishiwata K, Kubota R, et al. Tracer feasibility for monitoring tumor radiotherapy, a quadruple tracer study with flurine -18- fluorodoxyglucose or fluorine -18-fluorodeoxyuridine, L-[methyl- ^{11}C]methionine,[6- ^3H] thymidine, and gallium-67[J]. *J Nucl Med*, 1991, 32 :2118-2123.
- [6] Daemen BJJ, Elsinga PH, Paans AMJ, et al. Radiation -induced inhibition of tumor growth as monitored by PET using L- [^{11}C] tyrosine and fluorine-18- fluorodeoxyglucose [J]. *J Nucl Med*, 1992, 22 :373-379.
- [7] Langen KJ, Muhlensiepen H, Holschbach M, et al. Transport mechanisms of I-123 iodo-alpha-methyl-L-Tyrosine in a human glioma cell line:comparison with [methyl- ^3H]-L-methionine[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41 :1250-1255.
- [8] 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.
- [9] Jager PL, Plaat BE, Vriesde EG, 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.