

文章编号: 1001-098X(2005)04-0169-02

恶性骨肿瘤多药耐药的⁹⁹Tc^m-MIBI体层显像研究

黄建敏 曲雁 潘莉萍

摘要 大多数肿瘤都有多药耐药-1(MDR-1)基因的过度表达,其表达产物P-糖蛋白(P-gp)在肿瘤的耐药机制中起着关键作用,对P-gp表达的预测在化疗中至关重要,⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈(⁹⁹Tc^m-MIBI)转运分析可作为探测低水平的P-gp表达和定量评价调节转运的敏感指标,指导应用调节剂改善化疗效果。

关键词 骨肿瘤;单光子,发射型计算机,体层摄影术;多药耐药;⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈

中图分类号 R817.4 **文献标识码** A

Research of ⁹⁹Tc^m-MIBI SPECT imaging for assessment of multidrug resistance in Bone tumor

HUANG Jian-min, QU Yan, PAN Li-ping

(Department of Nuclear Medicine, the Third Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract There has a overexpression of multidrug resistance (MDR) gene in most tumor. It is very important that its expression product P-glycoprotein(P-gp)in multidrug resistance machine of tumor. The anticipation for P-gp expression is significance for chemotherapy. The conveying analysis of ⁹⁹Tc^m-sestamibi (⁹⁹Tc^m-MIBI) is a sensitiveness index for low-level P-gp expression.

Key Words bone tumor; single photon emission computed tomography; multidrug resistance; ⁹⁹Tc^m-sestamibi

随着外科技术与化疗的发展,恶性骨肿瘤的处理方法由传统的截肢疗法发展到保肢疗法,这有利于提高手术效果和患者的生存质量。保肢手术的疗效很大程度上取决于手术前后放、化疗的效果,而导致肿瘤化疗药物治疗失败的主要原因是肿瘤存在对药物的耐受性。现已证实,人类大多数肿瘤都有多药耐药(multidrug resistance, MDR)基因的过度表达^[1]。MDR-1基因的表达产物P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)在肿瘤的耐药机制中起着关键作用,对肿瘤早期明确有P-gp高度表达的患者,可在治疗中使用P-gp的调节剂来降低其在细胞内的水平,减弱肿瘤的耐药性,这给肿瘤的化疗带来转机。

1 恶性骨肿瘤化疗与MDR

P-gp是一相对分子质量为 170×10^3 的糖蛋白,其DNA序列由MDR-1基因编码,这种蛋白质作为

能量依赖性(ATP)流出泵,能有效地将阳离子、亲脂性化合物及一些毒性物质转运至细胞外,使细胞内化学物质水平持续下降而失去对细胞的杀伤作用,最终使细胞对这些制剂产生耐受性。临床研究也表明,MDR-1基因的mRNA和P-gp水平的提高与多种肿瘤的化疗失败有关。

恶性骨肿瘤中同样存在着MDR-1基因的过度表达, Baldini N等^[2]体外细胞实验证实,将骨肉瘤细胞用10g/L阿霉素37℃下处理30min,药物敏感细胞显示核内有药物摄取,而抗药细胞无明显的亚细胞水平的阿霉素分布,这种情况与P-gp的表达呈反比。恶性骨肿瘤中大多有P-gp表达,P-gp高表达者其对化疗疗效差,提示P-gp阴性的患者可以接受化疗,不应采取以往的截肢疗法。同时,P-gp的存在是由于MDR-1基因扩增和过度表达而导致的编码产物,与骨肿瘤细胞分化程度及恶性程度无关,故P-gp检测对骨科临床保肢手术的开展有指导意义,而在有效化疗的情况下,恶性骨肿瘤的预后与组织学无关。

2 ^{99m}Tc -MIBI 显像与 MDR

反映成骨活性(骨生成)为主的 ^{99m}Tc -亚甲基二磷酸(^{99m}Tc -methylene diphosphonic acid, ^{99m}Tc -MDP)已被广泛用于骨显像,但其缺乏特异性,不能区分骨病变的良恶性。而 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异脒(^{99m}Tc -sestamibi, ^{99m}Tc -MIBI)反映的是肿瘤细胞的活性,能鉴别骨肿瘤的良恶性。恶性骨肿瘤摄取 ^{99m}Tc -MIBI 明显高于良性病变,这一点明显优于 ^{99m}Tc -MDP,此外同一个瘤体用 ^{99m}Tc -MIBI 显示的病变范围比用 ^{99m}Tc -MDP 大,且可显示远处转移灶,这无疑有助于确定手术范围或放疗野的大小。

除用于一些肿瘤显像外,近年来,人们发现 ^{99m}Tc -MIBI 可作为 P-gp 的底物被转运至细胞外,使之在细胞内的浓度下降,于是学者们将其能被人类多种肿瘤组织摄取与肿瘤表达 P-gp 联系起来,并对两者之间的关系进行了深入的研究。 ^{99m}Tc -MIBI 可被培养的多药耐药性啮齿类动物细胞、人肿瘤细胞和高度表达重组人类 MDR-1 细胞的 P-gp 识别,并作为其流出转运底物。P-gp 上存在 ^{99m}Tc -MIBI 高亲和位点和转运区域, ^{99m}Tc -MIBI 转运分析可作为探测低水平的 P-gp 表达和定量评价调节转运的敏感指标,且 P-gp 介导的转运不受低渗透缓冲液和细胞外 ATP、Cl⁻、K⁺ 浓度的调节,用翻转酶模式来解释其转运行为,表明脂质-蛋白相互作用是关键。

现已证实,肿瘤对 ^{99m}Tc -MIBI 的摄取量与肿瘤细胞所含 P-gp 量呈反比关系,表现在骨与软组织肿瘤患者的 ^{99m}Tc -MIBI 显像中,肿瘤的 P-gp 表达越高,肿瘤/本底比值越小;P-gp 表达越少,肿瘤/本底比值则升高,从而开创了 P-gp 功能显像的新方法,能够在体内无创伤性地评价 P-gp 的表达,预示化疗效果,评价调节剂的作用^[1]。但是,由于肿瘤细胞摄取 ^{99m}Tc -MIBI 受多种因素的影响,如肿瘤组织的血供、瘤体有无坏死等,因此, ^{99m}Tc -MIBI 的摄取量有时并不与 P-gp 的表达呈反比,近来又发现 ^{99m}Tc -MIBI 亦是另一种能量流出泵多药耐药相关蛋白(MDR-related protein, MRP)的转运底物,它的摄取与 MRP 表达的关系也在进一步研究之中。另外, ^{99m}Tc -tetrafosmin 作为亲脂性阳离子、 ^{99m}Tc (III)-Q 化合物中的 ^{99m}Tc -Q63、 ^{99m}Tc -Q57、 ^{99m}Tc -Q63 均可作为较理想的显像剂用于体内 P-gp 的功能显像。

由于 ^{99m}Tc -MIBI 只要存在细胞代谢旺盛而致细胞膜和线粒体电位增高就可以浓聚成像,所以它对于骨原发及转移性恶性肿瘤的定性诊断具有特殊价值,而且 ^{99m}Tc -MIBI 转运分析可作为探测低水平的 P-gp 表达和定量评价调节转运的敏感指标。Junichi T 等^[4]对肿瘤多药耐药研究显示:骨和软组织肿瘤患者通过早期、延迟显像计算 ^{99m}Tc -MIBI 洗脱率提示,高度表达 P-gp 的患者的 ^{99m}Tc -MIBI 洗脱率明显高于 P-gp 低度表达的患者,故 ^{99m}Tc -MIBI 显像中洗脱率分析能很好地反映 P-gp 的过度表达。Burak Z 等^[5]的研究也证实了上述观点。

恶性骨肿瘤临床应用 ^{99m}Tc -MIBI 功能显像尚存在一些问题,如:①肿瘤细胞摄取显像剂受多种因素的影响, ^{99m}Tc -MIBI 显像能否真正准确地评价 P-gp 的表达水平;②如何利用 ^{99m}Tc -MIBI 显像来定量评价 P-gp 的表达水平;③ P-gp 介导的各种转运底物(包括各种化疗药、调节显像剂)的转运方式尚未完全清楚, ^{99m}Tc -MIBI 显像能否准确预测化疗效果尚需进一步研究。尽管如此, ^{99m}Tc -MIBI 显像作为一种非侵入性检查方法,因不受取材的限制,也不受 P-gp 非均一表达的影响,而 P-gp 介导的 MDR 可被三苯氧胺、异博定等药物逆转,故 ^{99m}Tc -MIBI 在恶性骨肿瘤显像中对预测化疗效果,指导应用调节剂改善化疗效果可提供较大作用,可作为 P-gp 定性检查的一个有效的补充手段。

参 考 文 献

- 1 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,2003. 85.
- 2 Baldini N, Scotland K, Scerra M, et al. Adria mycin binding assay; avaluable chemosensitivity test in human osteosarcoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1992, 119(1): 121-126.
- 3 Burak Z, Ersoy O, Moretti J, et al. The role of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy in the assessment of MDR1 overexpression in patients with musculoskeletal sarcomas: comparison with therapy response[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(9): 1341-1350.
- 4 Junichi T, Hisashi S, Naohiro A, et al. Assessment of P-glycoprotein in patients with malignant bone and soft-tissue tumors using technetium-99m-MIBI scintigraphy[J]. J Nucl Med, 1998, 39(10): 1179-1184.
- 5 Burak Z, Moretti JL, Ersoy O, et al. ^{99m}Tc -MIBI imaging as a predictor of therapy response in osteosarcoma compared with multidrug resistance-associated protein and P-glycoprotein expression[J]. J Nucl Med, 2003, 44(9): 1394-1401.

(收稿日期:2004-12-20)