

照射量少。

IGF-1R 抗体、酪氨酸激酶抑制剂和其他多种方法阻断 IGF-1 作用途径可治疗多种肿瘤,如乳腺癌、肺癌、结肠癌、颈部肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、黑色素瘤、前列腺癌、成纤维细胞瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤和多发性骨髓瘤等,许多药物已进入一期和二期临床试验^[9,10]。本实验发现,¹⁸⁸Re-IGF-1A 经瘤内注射后可较长时间聚集在肿瘤部位,而在肿瘤外器官放射性排泄较快,可以达到体内靶向治疗的目的,并能通过显像观察药物在荷瘤鼠活体内的分布,可望作为胰腺癌治疗的药物。

参 考 文 献

[1] Bergmann U, Funatomi H, Yokoyama M, et al. Insulin-like growth factor 1 overexpression in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine roles[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(10): 2007-2011.

[2] Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor- I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(3): 1001-1011.

[3] Fabry M, Cabrele C, Höcker H, et al. Differently labeled peptide ligands for rapid investigation of receptor expression on a new human glioblastoma cell line[J]. *Peptides*, 2000, 21(12): 1885-1893.

[4] Marinelli PW, Gianoulakis C, Kar S. Effects of voluntary ethanol drinking on [¹²⁵I]insulin-like growth factor-I, [¹²⁵I]insulin-like growth factor-II and [¹²⁵I]insulin receptor binding in the mouse hippocampus and cerebellum[J]. *Neuroscience*, 2000, 98(4): 687-695.

[5] 罗朝学. ¹³¹I-抗 IGF-1R 单抗对肝癌的放射免疫显像实验研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2003.

[6] 杨晓春. 联合转染反义寡核苷酸治疗胰腺癌和 MRI 动态观测的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2006.

[7] 章斌, 吴翼伟, 范我. 用 ¹⁸⁸Re 标记 IGF-1 类似物的方法[J]. *苏州大学学报*, 2007, 27(5): 722-725.

[8] 章斌, 吴翼伟, 范我, 等. ¹⁸⁸Re/⁹⁹Tc^m-IGF-1 类似物的制备及与胰腺癌细胞结合实验研究[J]. *中华核医学杂志*. 2007, 27(6): 338-342.

[9] Hartog H, Wesseling J, Boezen HM, et al. The insulin-like growth factor 1 receptor in cancer: Old focus, new future[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(13): 1895-1904.

[10] Karamouzis MV, Papavassiliou AG. The IGF-1 network in lung carcinoma therapeutics [J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12(12): 595-602.

(收稿日期: 2007-12-09)

肿瘤 PET 代谢显像剂及其特点

向玲 张永学

【摘要】 随着肿瘤 PET 代谢显像技术的不断发展,其在肿瘤的诊断、治疗及评价等方面的应用也越来越广泛,同时对各种代谢显像剂的研究也日趋深入。综述了各种 PET 代谢显像剂的基本特性和临床应用,并重点对反映糖代谢、氨基酸代谢和胆碱代谢的显像剂进行评价和比较。

【关键词】 肿瘤; 体层摄影术, 发射型计算机; 代谢显像剂

Characteristics of metabolic imaging agents in PET oncology

XIANG Ling, ZHANG Yong-xue

(PET Center, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Key Laboratory of Molecular Imaging, Hubei Province, Wuhan 430022, China)

【Abstract】 As the developing of the PET technology on metabolic imaging, the application in the diagnosis, treatment and evaluation of neoplasms is extending, this also promotes the research on various metabolic imaging agents. This article summarized the characteristics and clinical applications of different kinds of metabolic imaging agents, in which the glucose, amino acid and choline metabolic imaging agents are highlighted.

【Key words】 Neoplasms; Tomography, emission-computed; Metabolic imaging agents

肿瘤是危害人类生命和健康的主要疾病之一,

为提高肿瘤患者的生存率,肿瘤的早期诊断尤为重要。肿瘤的 PET 代谢显像就是利用某些发射正电子的放射性核素来标记机体的代谢底物或类似物(糖、蛋白质、脂肪及核苷酸等),引入体内后参与

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学协和医院 PET 中心, 湖北省分子影像重点实验室

通讯作者: 张永学 (E-mail: zhyx1229@163.com)

细胞代谢的过程,并以功能影像方式从分子水平直观显示机体及病灶组织细胞的代谢,从而精确、动态反映病变组织与机体正常组织细胞代谢的差异,对肿瘤的早期诊断、治疗计划的制定、疗效及预后评估等方面均具有重要作用。

目前研究和应用的 PET 代谢显像剂主要包括糖代谢显像剂、氨基酸代谢显像剂、胆碱代谢显像剂、核酸代谢显像剂、乙酸代谢显像剂、脂肪酸代谢显像剂和多巴胺局部代谢显像剂等。其中,脂肪酸代谢显像剂主要用于心肌局部缺血和功能的评价,多巴胺局部代谢显像剂主要用于研究和诊断多巴胺功能失调的疾病,因此本文不作讨论。

1 糖代谢显像剂

葡萄糖代谢显像是目前在临床上应用最为成熟的 PET 检查方式。葡萄糖是人体最主要的能量来源,也为肿瘤组织生长所必需。肿瘤组织生长、代谢旺盛,需要消耗大量的营养物质,对葡萄糖的利用也明显高于正常组织。 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 是葡萄糖的类似物,通过血液到达组织后同样可以在细胞膜上葡萄糖转运体的帮助下进入细胞内,在己糖激酶的作用下磷酸化为 6-磷酸- ^{18}F -FDG,由于后者与天然葡萄糖在结构上的差异,使其不能进一步参与代谢生成 ATP,而是较长时间滞留于细胞内,而且在细胞内积聚 6-磷酸- ^{18}F -FDG 的量反映了组织细胞的葡萄糖代谢水平,因而为 PET 显示细胞的代谢活性提供了基本条件^[1]。根据肿瘤摄取 ^{18}F -FDG 的活性可对肿瘤进行分级、分期;根据肿瘤摄取 ^{18}F -FDG 的基本影像特征,并结合半定量分析、病灶形态和位置以及放射性的时相变化,可以对恶性肿瘤进行诊断与鉴别诊断,寻找转移瘤的原发灶,鉴别诊断手术或放疗后组织坏死与残余肿瘤灶的复发,监控治疗的疗效及预后评估等^[1]。

^{18}F -FDG 是非特异性肿瘤显像剂,除肿瘤外,正常组织可生理性摄取,一些良性病变也可摄取。例如,正常肝脏组织内含有特异的葡萄糖-6-磷酸酶,其去磷酸化过程增强,且少数分化好的肝癌组织内亦含有较高浓度的葡萄糖-6-磷酸酶,其内 ^{18}F -FDG 含量相对较低,因而 ^{18}F -FDG 肝脏显像易造成假阴性^[2];炎性细胞被激活时葡萄糖转运体表达也增加,一些炎性病变和肉芽肿病变也会有不

同程度的 ^{18}F -FDG 摄取,特别是活动性结核病灶中含有大量代谢旺盛的类上皮细胞、郎罕巨细胞和淋巴细胞,其摄取 ^{18}F -FDG 的量与肿瘤组织有较大重叠;而一些分化较好的恶性肿瘤组织由于摄取 ^{18}F -FDG 的量相对较少而造成假阴性^[3]。

Kumar 等^[4]对 44 例乳腺癌患者行双时相显像,共发现 57 处病灶,经病理证实的 39 处恶性病灶中,延迟相 33 处标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 增加,6 处无增加;18 处炎性病灶中,3 处延迟相 SUV 增加,15 处无增加,以延迟相 SUV 增加 3.75% 以上来判断炎性病变与恶性病变,可改善其敏感性和特异性。张永学等^[5]的研究亦表明,延迟显像可明显提高 ^{18}F -FDG 对恶性肿瘤诊断的敏感性和对良、恶性病变的鉴别能力;极少数恶性肿瘤早期摄取可无增高,而延迟显像时则明显增加;多数良性病灶 (尤其是炎性病灶) 在延迟显像时摄取降低或无变化,仅少数摄取进一步增高。因此,早期显像呈阳性、延迟显像 SUV 明显减低或阴性者,基本上可排除恶性病变;而早期阳性、延迟显像进一步增高者多见于恶性病变,亦见于良性病变^[6]。

2 氨基酸代谢显像剂

氨基酸是人体必需的营养物质,其在体内主要代谢途径为合成蛋白质。疾病或生理、生化改变可出现蛋白质合成的异常,核素标记氨基酸类显像剂可以显示其异常变化。肿瘤细胞增殖的基础是氨基酸代谢,其氨基酸需求量的增加,促使氨基酸转运加快,因此肿瘤组织摄取氨基酸的水平与恶性程度相关并明显高于正常组织。目前,用于人体 PET 的核素标记氨基酸主要有甲硫氨酸、亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸等。

^{11}C 标记的甲硫氨酸是目前肿瘤 PET 应用最广泛的氨基酸类显像剂之一,它可参与肿瘤的蛋白质代谢,提供局部组织中的氨基酸利用情况,其摄取速度反映了肿瘤细胞增殖速度,在鉴别肿瘤的良好性、肿瘤的浸润范围、早期评价治疗效果等方面有其特定的临床价值^[7,8]。但 ^{11}C -甲硫氨酸除参与蛋白质的合成外,还发生 ^{11}C -甲基的转移、5-腺苷甲硫氨酸的生成等代谢过程,故不能精确地描述蛋白质的合成速率。

从 ^{11}C -甲硫氨酸的生物学分布看, ^{11}C -甲硫氨酸

酸在血液中的清除较慢,需注射后 30 min 显像。研究表明,注射 ^{14}C -甲硫氨酸 1 h 内显像效果较为理想^[9]。动物实验证实, ^{14}C -甲硫氨酸在肿瘤内有较长的滞留时间,特别是 40 min 后,脑组织和血液每克组织的百分注射剂量出现一个平台期,而此时其他器官的值却因生理代谢等原因明显减少,因此注射后 30 min 显像完全能满足临床显像的需要。 ^{14}C -酪氨酸的代谢产物二氧化碳能很快被排除体外,其代谢产物对合成蛋白质的放射性影响较少,可用于测定蛋白质的合成速率,已用于多种肿瘤 PET 研究,并表现出特异地鉴别肿瘤和炎症的优越性^[10]。

由于蛋白质的合成需要较长时间,用半衰期较长的 ^{18}F 标记的氨基酸更有利于反映蛋白质的合成, L -2- ^{18}F -氟酪氨酸和 ^{18}F - L -苯丙氨酸可参与蛋白质的合成而不发生明显的代谢,其 PET 可反映蛋白质的合成。但在脑肿瘤显像中,肿瘤中的摄取主要反映氨基酸的转运速率而不是蛋白质的合成速率,因此其主要用于脑肿瘤的检出而不是对其恶性程度的评价。 S - ^{18}F -氟乙基- L -甲硫氨酸是甲硫氨酸类似物,初步动物实验和临床试验表明, S - ^{18}F -氟乙基- L -甲硫氨酸能够区分肿瘤和炎症,是一种有前景的特异性肿瘤氨基酸代谢显像剂^[11]。

炎性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,氨基酸在炎性组织中的摄取较低。正是由于氨基酸在炎性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、瘢痕组织、脓肿、类肉瘤、放疗区域、血管瘤和其他许多非瘤组织等。另外,炎性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。

3 胆碱代谢显像剂

胆碱是正常血液的组成部分,并能穿透细胞膜。胆碱在哺乳动物体内有三种主要代谢途径,即磷酸化途径、氧化途径和乙酰化途径,其中以胆碱磷酸化途径与肿瘤关系最密切。肿瘤组织内的细胞膜生物合成非常活跃,细胞膜的合成需要大量胆碱作为原料合成磷脂酰胆碱,因此恶变细胞内用于催

化胆碱磷酸化为磷酸胆碱的胆碱激酶活性明显增高;另外,胆碱激酶活性的增高导致了其底物胆碱的需求增加,这两个因素的共同作用造成了肿瘤细胞对胆碱的利用率增高。此外,胆碱一旦被磷酸化就停留在细胞中,即“化学滞留”^[12],是胆碱可以用于肿瘤显像的原因。

目前,最常用于胆碱代谢的 PET 显像剂是 ^{14}C -胆碱,其在正常人体内主要分布在肝脏、肾脏及胰腺内,其他组织器官如脑、肺、心肌、纵隔、肠道和骨盆等则分布较低。正常人血液中 ^{14}C -胆碱放射性清除快,静脉给药 5 min 时,血液中放射性达到很低水平,其他组织器官放射性摄取也较低,主要经肝胆系统排泄,尿和膀胱中几乎无放射性排泄和摄取。

在禁食条件下,注射 ^{14}C -胆碱后 5 min 可得到高的肿瘤与非肿瘤组织摄取比,因此,静脉给药后 5 min 即可开始显像,使检查时间大大缩短。 ^{14}C -胆碱已用于脑瘤、肺癌、食管癌、结肠癌、前列腺癌及膀胱癌等肿瘤的鉴别诊断^[13]。与 ^{18}F -FDG 相比较,其主要优点是:肿瘤显像影像清晰,周围正常组织的放射性低,肿瘤边界清楚;可以观察到骨盆中肿瘤及其转移灶。但 ^{14}C 半衰期 ($t_{1/2}=20$ min) 较短,显像时间有限,限制其广泛应用。

^{18}F 的核性质优于 ^{14}C ,用 ^{18}F 标记胆碱成为一项新的研究课题。目前已使用 ^{18}F 标记的胆碱有 ^{18}F -氟胆碱、 ^{18}F -氟乙基胆碱、 ^{18}F -氟丙基胆碱等,其中 ^{18}F -氟乙基胆碱和 ^{18}F -氟丙基胆碱磷酸化速率较低,而 ^{18}F -氟胆碱的磷酸化速率与 ^{14}C -胆碱相近,具有与 ^{14}C -胆碱相似的体内特性,其 SUV 也与 ^{14}C -胆碱相近,是一种性能优良的磷脂代谢显像剂。

4 核酸代谢显像剂

细胞的繁殖离不开核酸的参与,核酸的合成和代谢可反映细胞的分裂增殖状况,而肿瘤的关键特性是细胞的大量增殖,故正电子放射性核素标记的核酸可用于肿瘤的显像。理想的核酸代谢显像剂应具有与胸苷相近的细胞转运,被胸苷激酶的磷酸化和掺入 DNA 的过程,而且不被代谢为放射性的代谢产物。

目前,研究较多的核酸代谢显像剂主要有 ^{14}C -胸苷、 ^{18}F -氟尿苷、 ^{18}F -氟胸苷等。人脑肿瘤显像表明, ^{14}C -胸苷在血中清除速度很快,给药后 20 min

能够获得清晰的图像。与 ^{18}F -FDG 相比, ^{11}C -胸苷在肿瘤组织中虽然放射性浓聚较少, 但肿瘤显像却更清楚^[14]。 ^{18}F -氟尿苷是早期应用的核酸代谢显像剂, 它可被增殖细胞摄取, 但它既可以掺入 DNA 中, 又可以掺入 RNA 中。 ^{18}F -氟胸苷是目前性能最好的核酸代谢显像剂, 它可以被细胞摄取并由胸苷激酶 1 磷酸化而滞留在细胞内, 参与 DNA 合成, 其通过反映胸苷激酶 1 的活性而间接反映肿瘤细胞的增殖状况, 这是 ^{18}F -氟胸苷作为肿瘤代谢 PET 显像剂的基础^[15]。

5 乙酸代谢显像剂

乙酸盐不仅是氧化代谢的底物, 而且可以作为脂肪酸、氨基酸和类固醇的前体。心肌中 ^{11}C -乙酸盐首先被转化成乙酰化基团, 最后被线粒体氧化成二氧化碳排出, 因此可用于心肌代谢显像。梗死心肌中氧耗下降, 因此 ^{11}C -乙酸盐的摄取降低。乙酸盐同时也是氨基酸合成的基础, 故也可用于肿瘤的诊断, ^{11}C 标记的乙酸盐可以进入肿瘤组织的脂质池中进行低氧代谢以及脂质高合成。目前, ^{11}C -乙酸盐的肿瘤显像主要用于原发性肝细胞癌以及肾脏恶性肿瘤的诊断, 对于原发性肝癌及肾癌, ^{11}C -乙酸盐 PET 的敏感性显著高于 ^{18}F -FDG, 而 ^{18}F -FDG 对于肝脏转移癌的敏感性较高^[16-18]。

参 考 文 献

- [1] Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(8): 2785-2808.
- [2] 李家敏, 孙启银, 赵军, 等. ^{18}F -FDG PET 显像在肝癌诊断及疗效评价中的作用 [J]. 中华核医学杂志, 1998, 18 (3): 181.
- [3] 丁勇, 张书文, 田嘉禾. FDG-PET 在肿瘤学中的应用 [J]. 中国医学影像学杂志, 2000, 8 (6): 469-471.
- [4] Kumar R, Loving VA, Chauhan A, et al. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with ^{18}F -FDG PET [J]. J Nucl Med, 2005, 46 (11): 1819-1824.
- [5] 张永学, 吴志坚, 贾清, 等. ^{18}F -FDG PET 双时相显像在鉴别良恶性病变中的价值 [J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(9): 1415-1417.
- [6] Lan XL, Zhang YX, Wu ZJ, et al. The value of dual time point ^{18}F -FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions[J]. Clin Radiol, 2008, 63(7): 756-764.
- [7] Matheja P, Schober O. ^{123}I -IMT SPET: Introducing another research tool into clinical neuro-oncology [J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28 (1): 1-4.
- [8] Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, et al. Radiolabeled aminoacids: basic aspects and clinical applications in oncology [J]. J Nucl Med, 2001, 42 (3): 432-445.
- [9] Goldman S, Levivier M, Pirotte B, et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy[J]. J Nucl Med, 1997, 38(9): 1459-1462.
- [10] Pieterman R, Willemsen A, Appel M, et al. Visualisation and assessment of the protein synthesis rate of lung cancer using carbon-11 tyrosine and positron emission tomography [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29 (2): 243-247.
- [11] Tang G, Wang M, Tang X, et al. Fully automated synthesis module for preparation of S-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-methionine by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin [J]. Nucl Med Biol, 2003, 30 (5): 509-512.
- [12] Zhang H, Tian M, Oriuchi N, et al. ^{11}C -choline PET for the detection of bone and soft tissue tumors in comparison with FDG PET [J]. Nucl Med Commun, 2003, 24 (3): 273-279.
- [13] Hara T, Kosaka N, Kondo T, et al. Imaging of brain tumor, lung cancer, esophagus cancer, colon cancer, prostate cancer, and bladder cancer with [^{11}C]choline [J]. J Nucl Med, 1997, 38 (Suppl): 250.
- [14] VanderBorghT, Pauwels S, Lambotte L, et al. Brain tumor imaging with PET and 2-[carbon-11]thymidine [J]. J Nucl Med, 1994, 35 (6): 974-982.
- [15] Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC, et al. ^{18}F -FLT-PET in oncology: current status and opportunities [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31 (12): 1659-1672.
- [16] Ho CL, Yu SC, Yeung DW. ^{11}C -acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses [J]. J Nucl Med, 2003, 44 (2): 213-221.
- [17] Ho CL, Chen S, Yeung DW, et al. Dual-Tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma [J]. J Nucl Med, 2007, 48 (6): 902-909.
- [18] 霍力, 周前, 吴战宏, 等. ^{11}C -乙酸盐 PET 显像在肾脏肿瘤诊断中的作用 [J]. 中华核医学杂志, 2006, 26 (4): 205-208.

(收稿日期: 2007-09-17)