

肿瘤表皮生长因子受体的分子显像研究

汪永红 陈文新 何品玉

【摘要】 表皮生长因子在不同类型肿瘤的生长、发展等不同阶段的信号通路中起着重要的作用,无创性的表皮生长因子受体(EGFR)监测在肿瘤的诊断与疗效的判断中具有重要的意义。近年来针对EGFR的放射性示踪剂研究进展迅速,为EGFR分子显像提供了良好的基础。

【关键词】 受体,表皮生长因子;肿瘤;放射性核素显像

Tumor epidermal growth factor receptor molecular imaging research

WANG Yong-hong, CHEN Wen-xin, HE Pin-yu

(Department of Nuclear Medicine, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

【Abstract】 Because of the importance of epidermal growth factor signaling pathway in oncogenesis, maintenance, and progression of different types of tumors, there are great significance that non-invasive monitoring of epidermal growth factor receptor (EGFR) in the diagnosis and the judge of therapeutic efficacy. The studies of radioactive tracers for EGFR have provided a good basis for the molecular imaging of EGFR.

【Key words】 Receptor, epidermal growth factor; Neoplasms; Radionuclide imaging

1 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和表皮生长因子受体(EGF receptor, EGFR)概述

EGF是生长因子家族的主要成员之一,因其能直接刺激表皮的生长和角化,故命名为EGF^[1]。1975年有研究者用免疫亲和层析法从人尿中提取了一种与小鼠EGF相似的多肽,称人表皮生长因子(human EGF, hEGF)。EGF一旦同应答细胞表面的特异受体结合,便促进受体二聚体化并使细胞质位点磷酸化,被激活的受体至少可与5种具有不同信号序列的蛋白结合,进行信号转导,在翻译水平上对蛋白质的合成起调节作用。此外,EGF可提高细胞内DNA拓扑异构酶活性,也可促进一些与增殖有关的基因表达,如myc、fos基因等。

EGFR是由含1186个氨基酸的单一肽链组成,它由膜外结合区域、跨膜转换区域和面临胞质效应区域三部分组成^[2]。研究证明,EGF的生理作用均通过与细胞膜上的EGFR结合而发挥。EGF与EGFR具有特异性高亲和力,其解离常数 K_d 为0.16~0.77 nmol/L。当EGF与受体结合后,结合区

域发生构型变化,胞质内效应部位具有酪氨酸激酶活性,而ATP磷酸化底物的结合部位在EGF作用下,受体本身能使酪氨酸自动磷酸化和活化,细胞内三磷酸肌醇和甘油二酯增多,作为第二信使引起细胞内游离Ca增多,激活蛋白激酶C和腺苷酸环化酶,改变细胞的骨架结构,使细胞分化、分裂和增殖^[3]。

2 肿瘤与EGFR

越来越多的研究表明,90%的肿瘤表面有高密度EGFR表达,其中大部分恶性肿瘤的EGFR与肿瘤具有相关性,如大肠癌及癌前病变、大肠癌的淋巴结及肝转移、非小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、鼻咽癌、头颈部癌等均有EGFR的高表达。由于肿瘤的分化程度、大小、阶段、有丝分裂指数等特征均与EGFR的密度有显著的正相关关系,因此对EGFR的量的监测在肿瘤诊断和疗效判断中具有重要意义。但现有检测手段多需获得肿瘤组织,为有创性检查,穿刺活检或脱落细胞学方法常因获得细胞量少而导致检测无法进行或检测结果的可信度不高,不能全面评价肿瘤组织内EGFR水平及活性状态,给临床应用带来难度。肿瘤EGFR显像具有重要意义:①对EGFR阳性肿瘤(原发或转移)提供敏感的、特异的定性和定位方法;②可预告该肿瘤

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.04.004

作者单位:350001 神州,福建医科大学省立临床学院、福建省立医院核医学科

通信作者:陈文新(E-mail:wenxinchn@yahoo.com.cn)

治疗的有效性,对治疗方法的选择有重要意义。

3 EGFR 显像对肿瘤定性、定位的诊断

Rosenthal 等^[4]利用 EGFR 在头颈部鳞状细胞癌中的高表达,将 Cy 5.5 荧光标记 EGFR 抗体后注射到种植了人肿瘤细胞的小鼠瘤体上,结果显示,肿瘤范围与免疫球蛋白 G1 对照组的范围一致,因此这种头颈部肿瘤 EGFR 抗体荧光显像在指导外科手术中具有重要临床意义。彭志平等^[5]对胶质瘤 EGFR 显像的研究显示:体外培养的神经胶质瘤 C6 细胞对 ¹²⁵I-EGF 的摄取率随时间延长而逐渐增加,在 90 min 时摄取率基本达峰值,而细胞对 ¹²⁵I-EGF 摄取率随时间延长基本无变化,故神经胶质瘤 C6 细胞对 ¹²⁵I-EGF 有较好的放射性摄取和滞留;SPECT 显示,荷瘤鼠体内的放射性在 0.5 h、2 h、6 h、12 h 各个时间点分布在肝、脾、肾等组织,瘤区放射性分布较高,脑组织最低,随时间延长肿瘤组织放射性分布逐渐增加,在 12 h 时达最高,12 h 时 SPECT 图像清晰,肿瘤组织放射性分布明显,各组织器官的靶/非靶放射性比值随时间延长逐渐增高,同时在 12 h 时具有较高的瘤/血比值。因此,用 ¹²⁵I-EGF 进行胶质瘤的诊断具有较高的临床实用价值。

4 EGFR 显像对肿瘤治疗疗效的判断

许多上皮性肿瘤的 EGFR 高表达与其不良的预后及较低的生存率相关,应用阻断 EGFR 活性的药物将会抑制其磷酸化和信号转导,从而起到多途径的抗肿瘤作用。目前,许多药物用于分子靶向治疗是针对参与肿瘤发生、发展过程的信号转导和其他生物学途径的治疗手段,这些药物有人 EGFR (human EGFR, hEGFR) 家族抑制剂如单克隆抗体、小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂等。西妥昔单抗 (Cetuximab) 是嵌合的单克隆抗体,可竞争性 EGFR 结合,抑制由内源性配体引起的 EGFR 活化,细胞周期演进障碍即 G₁ 期停止,细胞增殖减少,细胞凋亡增加,血管生成减少,侵袭力、转移能力降低;西妥昔单抗与受体的结合还可引起细胞内陷、抗体受体复合物降解以及 EGFR 表达下调,发挥抗肿瘤作用^[6]。吉非替尼 (Gefitinib) 属小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,能抑制 EGFR 酪氨酸激酶磷酸化和 EGF 刺激的细胞增殖,均可使肿瘤细

胞内 EGFR 表达量减低或被完全抑制^[7]。基于上述药物作用原理,应用针对 EGFR 表达的特异性显像剂反映体内或肿瘤组织内 EGFR 的数目、密度和空间分布,从而能特异性反映肿瘤经药物治疗前后 EGFR 的情况,对疗效进行客观、有效的评估,及时调整治疗方案,达到个性化治疗的目的。

目前,唑啉衍生物是 EGFR 小分子抑制剂标记显像研究中的热点,唑啉类可竞争性结合 EGFR 胞内区 ATP 结合位点,抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性,其中 ¹⁴C 标记的 4-N-(3-溴苯氨基)-6,7-二甲氧唑啉 [4-N-(3-bromoanilino)-6,7-dimethoxyquinazoline, PD153035] 是目前研究最为成熟的小分子显像剂。PD153035 是强有力的 ATP 竞争性的 EGF 抑制剂 (K_i 为 5 pmol, IC_{50} 为 29 pmol/L), 对 EGF 酪氨酸激酶有高度的选择性,结合力比与其他酪氨酸激酶结合力高 5~6 倍。目前对 PD153035 的研究主要是对 EGFR 的抑制作用,即切断 EGFR 活化的转导通路在不同肿瘤组织的作用情况等方面,而在肿瘤诊断方面的研究则较少。Wang 等^[8]用 ¹⁴C-PD153035 对裸鼠肿瘤进行体内和体外显像,结果显示肿瘤组织内 ¹⁴C-PD153035 放射性计数与其 EGFR 的表达水平呈正相关 ($r^2=0.72$, $P<0.001$), 肿瘤/正常肌肉组织放射性计数比值有明显的差异性,且这种差异与肿瘤细胞的 EGFR 表达水平也明显相关 ($r^2=0.63$, $P=0.003$)。作者在随后的研究中进一步表明, ¹⁴C-PD153035 构建的 EGFR PET-CT 可无创性评估非小细胞肺癌患者体内肿瘤组织的 EGFR 水平,能够更好地指导诊断和治疗。除 PD153035 外,研究较多的还有放射性核素标记的 EGFR 抑制剂 ML01、ML03、ML04、ML06、ML07、ML08 等,其中 ¹⁴C 标记的 ML04 具有高度生物稳定性、低代谢率, ¹⁸F 标记的 ML04 体内生物分布、肿瘤/血液比值及肿瘤/肌肉比值均优于其他 ML 类,但血、肝清除率较快。有学者提出,加强 ML04 侧链溶解性、减低其亲脂性,可以减少肝胆排泄^[9],但尚未见深入报道。近来有报道多种小分子蛋白质作为 EGFR 显像剂的可能性,该类分子小于免疫球蛋白,能与 EGFR 特异性结合,如 Nordberg 等^[10]评价了 ¹¹¹In 标记的高亲和 EGFR 的 (ZEGFR: 955) 2 作为 EGFR 分子探针的可能性,在裸鼠移植肿瘤 A431 细胞中研究显示,该标记探针在肿瘤内富集,其肿瘤/本底比值高达 9.1,并能被 γ 相机记录放射

性信号; Gaiakam 等^[11]合成了两种抗 EGFR 的小分子探针 ^{99m}Tc -7C12 和 ^{99m}Tc -7D12, 研究显示两种探针均能特异性识别 EGFR, 具有肿瘤内高摄取、肝内低排泄和快速血液清除, 其中 ^{99m}Tc -7C12 的动物体内分布更佳, 有望用于显像研究。

随着 hEGFR 抑制剂等分子靶向治疗药物的不断研发与应用, 病灶内 EGFR 水平的监测在个性化治疗中的作用日趋重要。虽然诸多 EGFR 显像剂仍在开发研究中, 临床应用的报道尚少, 但作为无创性、特异性和敏感性较高的分子水平显像, EGFR 显像在肿瘤的早期诊断、疗效判断以及个性化靶向治疗中将发挥重要的作用, 有着广阔的发展前景。

参 考 文 献

- [1] Waterfield MD. Epidermal growth factor and related molecules. *Lancet*, 1989, 333(8649): 1243-1246.
- [2] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*, 1990, 265(14): 7709-7712.
- [3] 李云春, 谭天秩. 表皮生长因子(EGF)与肿瘤的放射性核素显像诊断和治疗. *同位素*, 1999, 12(4): 222-225.
- [4] Rosenthal EL, Kulbersh BD, King T, et al. Use of fluorescent labeled anti-epidermal growth factor receptor antibody to image head and neck squamous cell carcinoma xenografts. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(4): 1230-1238.
- [5] 彭志平, 文明, 王树斌, 等. 胶质瘤表皮生长因子受体显像的实验研究. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(5): 467-469.
- [6] 熊建萍, 项晓军. 抗肿瘤新型靶向药物西妥昔单抗. *药品评价*, 2006, 3(6): 446-449.
- [7] 王洪武. 肿瘤分子靶向治疗在实体肿瘤中的应用. *中华医学信息导报*, 2006, 21(9): 7-9.
- [8] Wang H, Yu JM, Yang GR, et al. Further characterization of the epidermal growth factor receptor ligand ^{111}C -PD153035. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(11): 960-964.
- [9] Gelovani JG. Molecular imaging of epidermal growth factor receptor expression-activity at the kinase level in tumors with positron emission tomography. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(4): 645-653.
- [10] Nordberg E, Orlova A, Friedman M, et al. In vivo and in vitro uptake of ^{111}In , delivered with the affibody molecule(ZEGFR: 955) 2, in EGFR expressing tumour cells. *Oncol Rep*, 2008, 19(4): 853-857.
- [11] Gaiakam LO, Huang L, Caveliers V, et al. Comparison of the biodistribution and tumor targeting of two ^{99m}Tc -labeled anti-EGFR nanobodies in mice, using pinhole SPECT/micro-CT. *J Nucl Med*, 2008, 49(5): 788-795.

(收稿日期: 2009-04-02)

过量碘摄入对甲状腺功能影响的探讨

王玉华 李亚明

【摘要】 过量碘摄入可以引起甲状腺细胞形态的改变, 继而引起甲状腺功能紊乱, 从而导致各种甲状腺疾病。将与碘属同族元素的核素引入体内进行甲状腺显像对于诊断甲状腺疾病有重要意义, 而阐述过量碘对甲状腺功能的影响, 对于指导甲状腺核素显像前的准备有重要的临床价值。

【关键词】 碘; 甲状腺

The effect of excessive iodine diet on thyroid function

WANG Yu-hua, LI Ya-ming

(Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of China Medical, Shenyang 110001, China)

【Abstract】 The modify of the thyroid cell structure can be induced by excessive iodine diet. Then the disordered thyroid function can result in a number of thyroid disease. The radionuclide thyroid imaging play an important role in diagnoses of thyroid. Amplify on the effect of excessive diet on thyroid function will be worthy instructing what preparation should do before doing the thyroid nuclide imaging.

【Key words】 Iodine; Thyroid

甲状腺激素是人体重要内分泌器官——甲状腺发挥作用的关键物质, 其水平的异常会引起机

体代谢的紊乱。碘是合成甲状腺激素必需的物质, 当体内碘缺乏或过多时都会影响甲状腺激素的合成, 继而引起甲状腺功能紊乱。我国是世界上碘缺乏疾病的重病区之一, 1950年我国实行碘化食盐防治碘缺乏疾病后, 在消除碘缺乏病方面取得