

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈 SPECT 预测肺癌多药耐药及化疗疗效

张一秋 石洪成

【摘要】 化疗作为肺癌特别是非小细胞肺癌综合治疗的主要手段之一。肺癌耐药尤其是多药耐药成为化疗失败的重要原因。早期发现多药耐药,选择合适的化疗方案,对于肺癌患者至关重要。肺癌的多药耐药与多药耐药相关蛋白(MRP)在肺癌中表达相关,某些亲脂性抗癌化疗药物和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI)可能同为某些MRP的底物,它们在肿瘤细胞中的滞留与MRP的表达相关。因而行无创性的肺 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT,在化疗前预测体内MRP的表达或在化疗过程中监测MRP表达的变化,有助于预测肺癌多药耐药及化疗疗效。

【关键词】 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈;体层摄影术,发射型计算机,单光子;肺肿瘤;抗药性;多药

Single photon emission computed tomography imaging using $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methoxyisobutylisonitrile predict the multi-drug resistance and chemotherapy efficacy of lung cancer
ZHANG Yi-qiu, SHI Hong-cheng

(Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Chemotherapy is one of the main comprehensive treatments for lung cancer, especially for non-small cell lung cancer (NSCLC). Multi-drug resistance of lung cancer plays an important role in the failure of chemotherapy. Early detection of multi-drug resistance (MDR) is essential for choosing a suitable chemotherapy regimen for the patients of lung cancer. In recent years lots of literature reports that MDR of lung cancer is related to many kinds of multi-drug resistance protein (MRP) expression in lung cancer. Some lipophilic chemotherapy drugs and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methoxyisobutylisonitrile($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI) may be the same substrate for some MRP. These MRP can transport them out of the tumor cells, then the chemotherapy is invalid or non-radioactive concentration. The retention of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI in tumor cells is correlated with the expression of MRP, thus the prediction of the MRP expression before chemotherapy or monitoring MRP expression changes in the process of chemotherapy by using the noninvasive $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI single photon emission computed tomography imaging is helpful to predict the MDR and chemotherapy efficacy of lung cancer.

【Key words】 Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile; Tomography, emission-computed, single-photon; Lungneoplasms; Drug resistance, multiple

近年来,肺癌的发病率和病死率都在不断的上升。化疗作为治疗肺癌的主要手段之一,其疗效直接影响患者的预后。但是,化疗对于肺癌特别是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)疗效欠佳,肺癌耐药是目前临床所面临的难题。肿瘤细胞对化疗药物的耐药有原发性耐药和获得性耐药,根据耐药谱又可以分为原药耐药和多药耐药(multidrug resistant, MDR)。MDR是指肿瘤细胞对一种化疗药物产生抗药性的同时,对其他从未接触过的、结构和作用机制完全不同的

抗肿瘤药物也产生抗药性的现象^[1],是导致肺癌尤其是NSCLC化疗失败的重要原因,早期发现MDR,有助于选择敏感的化疗药物及正确的综合治疗方案。近年来文献报道, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methoxyisobutylisonitrile, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI)肺SPECT预测肺癌MDR及化疗疗效有一定帮助。

1 肺癌MDR的相关蛋白及耐药机制

肺癌的MDR可能是多种因素共同参与的过程。①多药耐药基因1(multidrug resistance gene 1, MDR1)及其编码的P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp):MDR1作为肿瘤细胞的基因,其编码的P-gp是一

作者单位:200032上海,复旦大学附属中山医院核医学科
通信作者:石洪成(E-mail: shihongcheng@sina.com)

种单链糖蛋白, P-gp 与肿瘤内药物结合或直接从细胞膜上排除抗肿瘤药物, 从而降低药物对肿瘤细胞的毒性^[2]。②多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP): 位于细胞膜及细胞质, 广泛存在于机体组织, 它们属于能量依赖性的糖蛋白, 利用 ATP 水解释放的能量, 将药物转运至细胞外^[3]。MRP 与 P-gp 在结构和功能上有许多相似之处, 不同之处是 MRP 不能直接转运未经修饰的化疗药物, 而需谷胱甘肽的参与。MRP 识别与谷胱甘肽结合的化疗药物并与其形成耦合物, 导致细胞内药物浓度降低或分布改变而产生肿瘤耐药^[4]。③肺癌耐药蛋白(lung cancer resistance protein, LRP): 通过调节囊泡和核质的药物转运, 将化疗药物储存入胞质囊泡, 使靶点药物有效浓度下降, 而后通过胞吐机制排出胞外^[5]。④其他一些酶类: 如谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferase, GST)、拓扑异构酶、O⁶-烷基鸟嘌呤-DNA-烷基转移酶等, 都可能参与 MDR 机制, MDR 也可能与 DNA 损伤修复功能的改变、细胞凋亡抑制等有关^[6]。

2 LDR 表达及其与耐药相关性

各种 MRP 在不同类型的肺癌以及在不同分期的肺癌中表达不尽相同, 它们的不同表达情况对于肺癌 MDR 及预后的影响也不同。

Gao 等^[7]发现, NSCLC 患者 MDR1 和 MRP 多为同时表达, 在 MDR1 表达阳性者中 MRP 表达阳性占 94.8%, 在 MRP 表达阳性者中 MDR1 表达阳性占 60.4%, 比较发现二者呈明显相关, 故认为 MDR1 和 MRP 等共同作用导致了 NSCLC MDR, 且 MRP 基因作用比 MDR1 更明显。车春莉等^[8]对 4 种 MRP(P-gp、MRP、LRP、GST 的亚型 GST π) 进行免疫组化检测发现, 在 NSCLC 的 MDR 中, 任何一种 MRP 单一阳性表达率均低于该蛋白与其他 3 种蛋白组合后的两种阳性共同表达率, 且二者间具有显著差异, 说明 NSCLC 的 MDR 大部分是由两种或两种以上 MRP 共同表达所致, 更进一步揭示了肺癌 MDR 现象的复杂性。Paredes 等^[9]发现, 肺癌中通常有 MRP 表达, 研究 P-gp、MRP1 和 LRP 在肺癌中的表达, LRP 是最常见的, 协同表达比单一表达多见, P-gp 大多与 LRP 协同表达, 在不同年龄、性别以及不同分期的肿瘤患者中的

表达无显著差异; MRP1 在腺癌中表达较少, LRP 在鳞癌中表达较少, 3 种蛋白同时表达在鳞癌中最多见; P-gp 的表达和协同表达的数量与化疗耐药呈负相关。Peng 等^[10]报道, 31 例Ⅲ期 NSCLC 患者化疗前 P-gp、MRP 和 LRP 的检出率分别为 29.0%、45.2%和 38.7%, 化疗后分别为 61.3%、51.6%和 41.9%; 化疗前 MRP 和 LRP 同时表达检出率为 32.3%, MRP 和 LRP 的检出呈显著正相关($r=0.061$, $P<0.001$); 化疗前检出 P-gp、MRP 和 LRP 的患者化疗反应率分别为 44.4%、28.6%和 16.7%; MRP 和 LRP 同时检出的 10 例患者化疗反应率只有 10%, 说明 MRP 和 LRP 同时表达的患者化疗疗效差。Berger 等^[11]报道, 在肿瘤 TNM 分期为 I 期的 NSCLC 中, MRP1 表达水平最高且随 TNM 分期增高而下降, MRP1 的高表达水平与患者总体存活率有显著相关性。MRP1 主要与内源性耐药有关, 而化疗能显著激活 P-gp 的表达。

但是, Bouhamyia 等^[12]研究发现, 尽管 LRP 和 MRP1 都与 NSCLC MDR 相关, 但是 LRP 在 NSCLC 中的表达只是说明癌细胞源于呼吸道细胞。Ikuta 等^[13]报道, MDR1、MRP1 及 LRP 等在 NSCLC 化疗耐药及化疗药物返流出癌细胞的机制中可能不起重要作用。

3 ^{99m}Tc-MIBI SPECT 肺显像预测肺癌 MDR 及化疗疗效的相关性

^{99m}Tc-MIBI 与某些亲脂性抗癌药物有相同的生化特性, 都是某些转运蛋白的底物, 进入体内同样可以被这些相关 MDR 机制影响。目前普遍认为, ^{99m}Tc-MIBI 是 P-gp 和 MRP1 两种转运蛋白的底物, ^{99m}Tc-MIBI 在肿瘤细胞中的滞留与 P-gp 或 MRP1 的高表达相关, 而与其他耐药蛋白相关性报道较少。^{99m}Tc-MIBI 的动力学变化还与细胞凋亡的进程、肿瘤的血供、肿瘤细胞的氧饱和度等有关^[14]。^{99m}Tc-MIBI SPECT 肺显像的肿瘤病灶与对侧肺组织早期(15~30 min)摄取比值、延迟(2~3 h)摄取比值、滞留率、洗脱率及清除指数与肺癌 MDR 和化疗疗效的相关性也并非一致。

Duan 等^[15]报道, 26 例原发性肺癌患者的 P-gp、MRP 和 GST 的亚型 GST π 表达水平无明显差异; 洗脱率、P-gp 和 GST π 的表达在鳞癌和腺癌中有显著性差异; ^{99m}Tc-MIBI 的洗脱率与 P-gp 的表

达呈正相关,而与MRP和GSTpi无相关性; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI早期(15 min)摄取比值和延迟(2 h)摄取比值与P-gp、MRP和GSTpi的表达都无相关性。Ak等^[16]对19例肺癌患者研究发现, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI早期(15 min)摄取比值与P-gp、MRP1和LRP不相关, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI延迟(3 h)摄取比值和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI的洗脱率与P-gp的表达有相关性, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI的洗脱率与MRP1和LRP不相关,因此认为, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI肺显像可以预测P-gp引起的MDR,而不能预测MRP1和LRP引起的MDR。Akgun等^[17]研究40例小细胞肺癌发现,化疗反应好的患者(占72.5%)的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI的滞留率明显高于化疗反应差的患者(占27.5%)的滞留率,而两组的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI早期(30 min)摄取比值和延迟(2 h)摄取比值无明显差异;患者的存活时间与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI早期(30 min)摄取比值和延迟(2 h)摄取比值无明显差异,而 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI滞留率高者存活时间比滞留率低者长。因此认为, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT肺显像能预测小细胞肺癌的化疗反应和存活时间,滞留率可能是有用的参数。薛建军等^[18]报道,25例原发性肺癌患者 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI早期(30 min)显像阳性率为92%,延迟(3 h)显像为80%,P-gp和MRP表达阳性率分别为52%和16%;P-gp表达阴性组、阳性组的滞留率有显著性差异,P-gp表达与滞留率有相关性;以 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI的滞留率<0作为肺癌耐药阳性阈值时,滞留率对P-gp的灵敏度、特异度分别为84.62%、83.33%,阳性预测值、阴性预测值分别为84.62%、83.33%,P-gp表达在滞留率<0和滞留率>0组间差异显著,而MRP表达在两组间未见显著性差异。因此认为, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT肺显像的滞留率可以作为检测原发性肺癌P-gp表达的指标,是判断肺癌MDR的最佳参数,而 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI显像与MRP表达的关系尚需验证。

4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT肺显像预测肺癌MDR及化疗疗效的局限性

尽管 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT肺显像在化疗前预测体内P-gp的表达以及在化疗过程中随时监测P-gp表达的变化可预测P-gp引起的肺癌MDR及其化疗疗效,但是肺癌MRP表达各异,引起肺癌耐药的机制十分复杂,化疗疗效受诸多因素的影响。Dirlik等^[19]报道,23例肺癌患者 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI早期(30

min)摄取比值、延迟(2 h)摄取比值及滞留率在化疗后完全缓解(4/23)、部分缓解(12/23)和无缓解(7/23)的3组病例无统计学差异。韩宝惠等^[20]报道,NSCLC患者化疗有效和无效者的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI早期(15 min)摄取比值、延迟(2~3 h)摄取比值及清除指数未见明显统计学差异。因此,肺癌MDR相关因素及其耐药机制和对化疗疗效的影响还需进一步研究。

综上所述,相对于传统CT预测化疗疗效缺乏敏感性,而PET价格昂贵, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT预测肺癌MDR及化疗疗效相对廉价而且能早期预测MDR及化疗疗效,因而相对地更具有实用性。

参 考 文 献

- [1] 葛涛. 肿瘤多药耐药的研究进展[J]. 海南医学, 2006, 17(12): 140-142.
- [2] Calatuzzolo C, Gelati M, Ciusani E, et al. Expression of drug resistance proteins Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 and GST-pi in human glioma[J]. J Neurooncol, 2005, 74(2): 113-121.
- [3] Hipfner DR, Deeley RG, Cole SP. Structural, mechanistic and clinical aspects of MRP1[J]. Biochem Biophys Acta, 1999, 1461(2): 359-376.
- [4] Kolberg A, Rosa TG, Puhl MT, et al. Low expression of MRP1/GS-X pump ATPase in lymphocytes of Walker 256 tumour-bearing rats is associated with cyclopentenone prostaglandin accumulation and cancer immunodeficiency [J]. Cell Biochem Funct, 2006, 24(1): 23-39.
- [5] Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, et al. Overexpression of a M(r) 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance[J]. Cancer Res, 1993, 53(7): 1475-1479.
- [6] 顾岩, 王立红, 李国华. 非小细胞肺癌的多药耐药[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(2): 184-186.
- [7] Gao Z, Gao Z, Fields JZ, et al. Co-transfection of MDR1 and MRP antisense RNAs abolishes the drug resistance in multidrug-resistant human lung cancer cells[J]. Anticancer Res, 1998, 18(4C): 3073-3076.
- [8] 车春莉, 霍建民. 多药耐药相关蛋白在非小细胞肺癌中共表达的临床意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2006, 40(4): 309-311.
- [9] Paredes Lario A, Blanco Garcia C, Echenique Elizondo M, et al. Expression of proteins associated with multidrug resistance and resistance to chemotherapy in lung cancer[J]. Arch de Bronconeumol, 2007, 43(9): 479-484.
- [10] 彭忠民, 罗静, 王潍博, 等. 耐药相关基因表达对Ⅲ期非小细胞肺癌新辅助化疗的临床预测价值探讨[J]. 癌症, 2004, 23(8): 963-967.
- [11] Berger W, Setinek U, Hollaus P, et al. Multidrug resistance markers P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1, and lung resistance protein in non-small cell lung cancer: prognostic implications[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2005, 131(6): 355-363.

- [12] Bouhamyia L, Chantot-Bastarud S, Zaidi S, et al. Immunolocalization and cell expression of lung resistance-related protein (LRP) in normal and tumoral human respiratory cells[J]. J Histochem Cytochem, 2007, 55(8): 773-782.
- [13] Ikuta K, Takemura K, Sasaki K, et al. Expression of multidrug resistance proteins and accumulation of cisplatin in human non-small cell lung cancer cells[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(4): 707-712.
- [14] 徐金名. 肿瘤阳性显像剂 99m 锝-甲氧基异丁基膦研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33(10): 753-755.
- [15] Duan XY, Wang JS, Liu M, et al. Technetium-99m-hexakis-2-methoxyisobutyl-isonitrile scintigraphy and multidrug resistance-related protein expression in human primary lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2008, 22(1): 49-55.
- [16] Ak I, Gülbas Z, Ocak S, et al. Tc-99m MIBI SPECT imaging in patients with lung carcinoma: is it a functional probe of multidrug resistance genes?[J]. J Comput Assist Tomogr, 2007, 31(5): 795-799.
- [17] Akgun A, Cok G, Karapolat I, et al. Tc-99m MIBI SPECT in prediction of prognosis in patients with small cell lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2006, 20(4): 269-275.
- [18] 薛建军, 杨爱民, 张芬茹, 等. 原发性肺癌摄取 ^{99m}Tc -MIBI 与耐药蛋白表达的关系[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(7): 1090-1094.
- [19] Dirlik A, Burak Z, Goksel T, et al. The role of Tc-99m sestamibi imaging in predicting clinical response to chemotherapy in lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2002, 16(2): 103-108.
- [20] 韩宝惠, 廖美琳, 王韩雯, 等. ^{99m}Tc -MIBI 核素显像对预测肺癌化疗疗效的探讨[J]. 中国肺癌杂志, 2000, 3(3): 224-225.
- (收稿日期: 2008-08-27)

甲状腺性眼病患者外周血细胞因子的研究

曾志 袁卫红

【摘要】 甲状腺性眼病 (TED) 往往与器官特异性自身免疫有关, 已经发现多种细胞因子水平及其变化与 TED 的临床表现、治疗疗效和预后有一定的关系。对 TED 患者外周血中的某些细胞因子 (包括白细胞介素 1 β 、白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 8、肿瘤坏死因子 α 、胰岛素样因子 1) 的水平进行相关性研究意义重大。

【关键词】 Graves 眼病; 白细胞介素类; 肿瘤坏死因子 α ; 胰岛素样因子 1

Research of peripheral cytokine level in thyroid eye disease patients

ZENG Zhi, YUAN Wei-hong

(Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming University, Kunming 650101, China)

【Abstract】 Thyroid eye disease often associated with organ-specific autoimmune. Relationship has been found between a variety of serum cytokine level and clinical expression as well as the response to the treatment of patients with thyroid eye disease. The research of peripheral cytokine level in thyroid eye disease patients, including interleukin-1 β , interleukin-2, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor- α , insulin-like growth factor-1 is important.

【Key words】 Graves ophthalmopathy; Interleukins; Tumor necrosis factor alpha; Insulin-line growth factor 1

甲状腺性眼病 (thyroid eye disease, TED) 是与甲状腺疾病相关的以突眼为重要体征的眼部病变, Graves 病 (Graves disease GD) 是其典型代表。目前普遍认为, TED 是一种器官特异性自身免疫性疾病, 因此也称内分泌性眼病, 其具体发病机制尚不清楚。在整个病理学变化过程中, TED 的发生、

发展、转归与相关的细胞因子表达有密切的关系, 因此探讨多种细胞因子水平及其变化与 TED 临床表现、治疗疗效和预后, 对 TED 的早期诊断、治疗及预后评价有一定的启发, 提供一定的依据。

1 TED 的病理学变化及临床表现

TED 的早期病理学改变为一种炎性反应, 特征性的表现为淋巴细胞和浆细胞的浸润、葡糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 的沉积和眼眶结缔组