

22. Cheesman EH et al. J Labell Comp Radiopharm, 1989; 26(3):421-423
23. Vallabhajosula S et al. J Nucl Med, 1989; 30(5):599-604
24. Taddei G et al. Eur J Nucl Med, 1989; 15(8):408
25. Watso AD et al. J Labell Comp Radiopharm, 1987; 123(10~12):1150-1151
26. Verbraggen A et al. J Nucl Med Allied Sci, 1989; 33(3):325
27. Verbraggen A et al. J Labell Comp Radiopharm, 1989; 26(3):415-417
28. Verbraggen A et al. J Nucl Med, 1990; 31(5):908
29. Villanueva J et al. Eur J Nucl Med, 1988; 14(5/6):310
30. Jones RC et al. J Nucl Med, 1989; 31(5):707
31. Devous et al. J Nucl Med, 1990; 31(5):817
32. Demoucean C et al. Eur J Nucl Med, 1989; 15(8):456
33. Moretti JL et al. Eur J Nucl Med, 1988; 14(5/6):311
34. 袁爱娜等. 中华核医学杂志, 1991; 11(7):7-10
35. Orlandi C et al. Stroke, 1990; 21(Suppl 1):1059-1063

^{67}Ga 的肿瘤定位机制

北京复兴医院同位素室 杜铁桥综述

中国人民解放军总医院核医学科 田嘉禾审

摘 要: 重点介绍了到目前为止提出的关于 ^{67}Ga 在肿瘤局部浓聚机制的几种理论, 包括转铁蛋白受体(TFR)学说及其它铁结合蛋白受体学说, 肿瘤细胞膜通透性理论或称非TFR途径学说等, 并就上述几种 ^{67}Ga 摄取机制在肿瘤局部的综合作用及其有关的影响因素进行了综述。

自从1969年首次发现 ^{67}Ga 可以在肿瘤局部浓聚以来, 至今已广泛地应用于包括淋巴瘤、肺癌、肝肿瘤及恶性黑色素瘤在内的多种软组织肿瘤^[1, 2]及炎症的放射性核素显像。其灵敏度通常在90%~95%, 但由于它在肿瘤及炎症部位都可浓聚, 故特异性相对较低^[3~6]。此外, ^{67}Ga 在肝内和肠道中分布较多, 并能浓聚于唾液腺、乳腺、骨髓、睾丸及肾脏等器官, 因而容易造成对这些脏器及其周围病变观察的干扰。

为了进一步改善 ^{67}Ga 的显像效果, 许多研究者从探讨它的肿瘤定位机制入手进行了大量研究工作。包括①体外研究测定培养肿瘤细胞对 ^{67}Ga 的摄取和②体内测定经静脉或肌肉注入动物体内的肿瘤细胞 ^{67}Ga 摄取。本文就至今为止研究 ^{67}Ga 在肿瘤浓聚定位的可能机制及有关因素分述如下。

一、 ^{67}Ga 在循环中的运输

注射后最初的24小时, ^{67}Ga 可迅速从血流中清除, 主要排泄通道是肾脏, 随后经肠道分泌清除。注入体内的 ^{67}Ga -柠檬酸经超滤法及亲和层析研究表明, 几乎99%与转铁蛋白(TF)结合。与 Fe^{3+} 一样, ^{67}Ga 是结合到TF上的两个特殊的金属结合位点上, 它们的亲和常数分别为 $\log k_1 = 20.3$ 和 $\log k_2 = 19.3$, 比 Fe^{3+} ($\log k_1 = 22.8$, $\log k_2 = 21.5$)的亲合力稍低^[7]。

除此之外, ^{67}Ga 与其它铁结合分子也有很高的亲和力, 如脱铁胺(desferrioxamine), 乳铁蛋白(lactoferrin, LF), 铁肠蛋白(ferritin, FE)等, 因而产生了 ^{67}Ga 是一种铁拟似物的理论^[8], 即认为 ^{67}Ga 与铁十分相似。在生理pH时, LF有比TF更

高的亲和力^[9]，但FE与⁶⁷Ga的亲合力要比TF为低。尽管在某些情况下，⁶⁷Ga可从TF-⁶⁷Ga复合物上转移至LF及FE上。LF和FE的血浆浓度分别为0.4~2.2μg/ml和0.01~0.25μg/ml，它们比TF的血浆浓度(2mg/ml)低3个数量级。因而在正常情况下，LF和FE在⁶⁷Ga转运中可能不起主要作用，而在某些病理情况下，如感染或铁负荷过重时，可能会使它们的血浆水平提高^[10]，但这还有待于进一步研究。

二、⁶⁷Ga在肿瘤局部浓聚的几种机制

目前，被较为普遍承认的解释有以下几种。

(一) TF受体学说

Sephton和Harris^[11]首先发现TF可引起⁶⁷Ga与培养中的肿瘤细胞结合，并进一步证明了⁶⁷Ga的摄取以一种剂量依赖方式随着TF加入量的增加而增加。而TF的铁饱和度，即不饱和的TF的铁结合容量(UIBC)，通常是用测定去铁转铁蛋白(ApoTF)而得知的。它很大程度上影响⁶⁷Ga与TF的结合、血浆清除及体内滞留^[12、13]。Wang^[14]及其他研究者们也观察到TF可以增加肿瘤部位的⁶⁷Ga摄取。Iarson等^[15]于1980年首次提出肿瘤TF受体学说(TFR)，将⁶⁷Ga的铁拟似物概念明确地扩展到包括TFR在内。他们以详细的体内、外模型系统的研究结果为依据，指出“肿瘤相关的TFR是一种可引起⁶⁷Ga在某些肿瘤中亲合的功能单位”，由受体到细胞内部的过程包括以下几个步骤：1, Fe-TF复合物结合到受体表面；2, TF-受体对的组成引起细胞膜外层内陷；3, 凹陷区内向化改变；4, 溶酶体的酸化作用使Fe³⁺从TF上释放；5, Fe³⁺被运至线粒体或其它铁利用部位；6, ApoTF再结合到TFR上；7, 核内体与细胞膜结合，暴露出ApoTF；8, ApoTF与TFR分离再入循环。

⁶⁷Ga在上述过程可以置换Fe³⁺，而TFR

的正、负向调节是为了满足细胞增殖中的铁需求，因而TFR的正、负向调节也就是⁶⁷Ga摄取的控制因素。在细胞周期S相之前，这种正负向调节作用就会促使TFR在细胞表面出现，核酸合成抑制剂可减少TFR出现的实验支持这种认识^[16]。因此，某些增殖活跃的肿瘤细胞，由于DNA合成增加，从而正向调节细胞表面的TFR量，后者导致⁶⁷Ga摄取增加。

此外，有人把TF分子上碳水化合物末端的唾液酸去除得到了asialo-TF，用后者做离体鼠肝灌注，可显著地增加⁶⁷Ga在肝脏局部的定位，因此认为TF在对肝脏摄取⁶⁷Ga发挥作用之前，必先进行分解代谢，使其半乳糖残基得以暴露，而后与细胞膜上的半乳糖结合位点(半乳糖受体)相结合^[17]。

(二) 细胞膜通透性理论或称“非TFR物质”学说

Hages等^[18]于1976年首次提出肿瘤细胞和炎症细胞膜的高通透性是引起⁶⁷Ga选择性浓聚的原因，这可能是由于它们的脂质双层膜及其相关蛋白的结构发生紊乱所致。这类细胞膜的某些尚未确定的特性允许非离子Ga(OH)₃迅速地通过，到达溶酶体后因pH不同成为带电状态，即[Ga(OH)₂]⁺，从而被锁在细胞内，造成⁶⁷Ga在肿瘤或炎症等部位的浓聚。另有实验证明，⁶⁷Ga是通过与之相连的柠檬酸离子的物理扩散作用而被带入细胞内的^[19]。此外，增加温度及短期内孵育(30~60分钟)所获得的数据也都支持肿瘤细胞膜通透性增加的理论，或称“非TFR物质”学说。使用免疫荧光检测技术还表明，⁶⁷Ga的摄取与TFR的存在无明显关系^[20]。动物试验的结果表明，当血液处在铁饱和状态时，亲⁶⁷Ga组织(肝、脾)的⁶⁷Ga摄取就降低，但肿瘤部位的⁶⁷Ga摄取却不受影响，这也提示肿瘤部位的⁶⁷Ga摄取与血TF关系不大。这些结果都是对“非TFR物质”理论的支持。但究竟哪种细胞膜成份发生了

怎样的变化? 注入体内的 ^{67}Ga 的主要水解产物 $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ 与可通过细胞膜的 $\text{Ga}(\text{OH})_3$ 之间的转换率怎样? 还有待于进一步研究。

(三) LF受体及其它受体在 ^{67}Ga 摄取中的作用理论

LF被认为与炎症及某些正常组织(乳腺)等部位的 ^{67}Ga 摄取关系密切^[7]。注入体内的 ^{67}Ga 一旦运输到炎症部位或感染灶局部, LF就会从TF上夺取 ^{67}Ga ^[21]。LF存在于炎症局部的多形核白细胞(PMN)的次极颗粒上, 后者通过PMN与细菌的搏斗而暴露于细胞表面。LF还可以结合到炎症局部内大量浸润的单核细胞和巨噬细胞上的LF结合位点上(LFR), 再将 ^{67}Ga 传递到这类细胞内FE上。上述改变造成了 ^{67}Ga 在炎症局部的浓聚。

研究表明, LFR和TFR有很大区别。TFR是一种亲和力很高($K_a = 10^7 \sim 10^8$), 但结合位点很少($10^4 \sim 10^5$ 受体/细胞)的受体, 它本质上是一种埋置于细胞膜的特殊糖蛋白。而LF却有数量多但亲和力低的结合位点($K_a = 10^5 \sim 10^6$, $10^7 \sim 10^8$ 受体/细胞), 人们称这种细胞结合类型为“特异的、非受体结合”^[22]。

Hoffer等^[23]报告了两例病人(1例为Hodgkin's病, 另1例为Burkotto's淋巴瘤)的病变部位有显著的 ^{67}Ga 浓聚, 使用免疫荧光技术证明肿瘤组织中有LF浓度的增加。目前认为, 肿瘤组织中的LF增加可能与铁的再利用有关。也有认为LF可能是一种骨髓抑制剂, 在淋巴瘤、白血病及其它骨髓造血病变中伴随有LF的上升, LF可能是对细胞失控性增生的一种无效的抑制因素^[24]。

关于嗜铁受体(Siderophore受体, SID受体)是最近提出来的。人们发现, 炎症、脓肿部位的细菌可以摄取大量 ^{67}Ga , Hoffer等认为, ^{67}Ga 在这些部位的摄取与SID受体有关。SID受体在肿瘤部位的 ^{67}Ga 摄取作用研究不多。

(四) 其它导致 ^{67}Ga 在肿瘤局部定位的因素

肿瘤局部病理生理改变包括: 病变部位的毛细血管床通透性增加, 特别是对巨分子的通透性增加; 由于新生血管形成及毛细血管床增生, 同时伴随出现毛细血管壁间隙的增大; 与周围相比局部血流总灌注量增加; 同时伴有淋巴管生长相对缓慢, 这些都导致像 ^{67}Ga -TF这类巨分子进入肿瘤间质液中增加, 停留时间延长, 从而成为引起 ^{67}Ga 在肿瘤部位浓聚的部份原因。如有人发现注射组织胺可使局部 ^{67}Ga 浓聚, 说明毛细血管通透性增加对 ^{67}Ga 摄取的作用^[25]。体内的类脂质可以大量地向肿瘤局部聚集, 这使有些研究者们将 ^{67}Ga 封闭于类脂质中给病人投药, 结果出现 ^{67}Ga 在肿瘤局部的浓聚量显著增加^[26]。

三、 ^{67}Ga 在肿瘤局部的摄取

相当多的证据表明, ^{67}Ga 在肿瘤局部的摄取机制十分复杂, 不同组织器官肿瘤细胞的 ^{67}Ga 摄取机制可以各不相同, 即使是组织类型完全相同的肿瘤, 对 ^{67}Ga 摄取的程度也千差万别。一些原发肝癌可显著地浓聚 ^{67}Ga , 而另一些经过病理检查证实的原发性肝癌却不摄取 ^{67}Ga ^[27]。因此, 人们进行了上述种种研究, 以期掌握 ^{67}Ga 的浓聚规律, 从而改善 ^{67}Ga 的显像效果, 或找出某种手段, 来提高 ^{67}Ga 肿瘤显像的阳性率, 并且已收到成效^[28]。而某一脏器肿瘤对 ^{67}Ga 的摄取又常是多种因素的综合作用, 如包括肿瘤局部的血液供应, 当血供不好时, 例如在较大肿瘤的中心坏死区, ^{67}Ga 的摄取较非坏死的肿瘤部位少。体内TF的铁饱和度、TF量的多少也是 ^{67}Ga 运输和在局部定位的重要影响因素, 当使用某种方法使种植了肿瘤细胞小鼠的血不饱和铁结合容量(UIBC)减少时, ^{67}Ga 在软组织肿瘤中的摄取就会减少, 而经尿中排泄的 ^{67}Ga 量就会显著增加。当TF含量下降, 如多次输血, 出现铁过剩时, 有报告表明 ^{67}Ga

与TF的结合率就会从99%下降到84%~96%〔7〕。Hoffer〔28〕等用动物试验表明,用抗TFR单克隆抗体(B3/25)可使 ^{67}Ga 在肿瘤局部的摄取量减少到对照组注入量的25%,被减少部份的 ^{67}Ga 摄取是通过TFR途径,而剩下的这25%为“非TFR依赖”途径,说明同一种肿瘤细胞的 ^{67}Ga 摄取也是通过不同的细胞摄取途径来实现的。有人还证实,TF充足时, ^{67}Ga 的摄取随细胞表面受体位点的减少(用抗TFR抗体阻断受体)而减少,但在减少TF时,减少受体量却不影响 ^{67}Ga 的摄取。LF、FE对 ^{67}Ga 在肿瘤局部的浓聚和存在亦可发挥一定作用,如Hodgkin's病等。以上诸多因素的共同作用决定了 ^{67}Ga 在肿瘤局部的摄取及浓聚程度。

参 考 文 献

- 1 Bekerman C. Semin Nucl Med, 1984; 14(4):296-323
- 2 Bekerman C. Semin Nucl Med, 1985; 15(1):72-103
- 3 Weiner R. Nucl Med Biol, 1990; 17(1):141-149
- 4 Waxman AD. Semin Nucl Med, 1986; 16(4):285-295
- 5 Burnett DA. Semin Liver Dis, 1989; 9(1):1-6
- 6 Oratz M. Semin Liver Dis, 1989; 9(1):7-15
- 7 Harris WR et al. Biochemistry, 1983; 22(2):292-299
- 8 Hoffer PB. J Nucl Med, 1980; 21(3):282-284
- 9 Hoffer PB. J Nucl Med, 1977; 18(7):713-717
- 10 Min-Fu Tsan et al. J Nucl Med, 1986; 27(7):1215-1219
- 11 Sephto RG et al. J Natl Cancer Inst, 1975; 54(5):1263-1266
- 12 Bradley WP et al. J Nucl Med, 1979; 20(3):243-247
- 13 Hayes RL et al. J Nucl Med, 1981; 22(4):325-332
- 14 Wong H et al. Int J Nucl Med Biol, 1980; 7(1):9-16
- 15 Larson SM et al. J Natl Cancer Inst, 1980; 64(1):41-53
- 16 Hedley DW et al. J Cell Physiol, 1985; 124(1):61-66
- 17 Scheffel U et al. J Nucl Med, 1986; 27(3):395-398
- 18 Hayes RL. J Nucl Med, 1977; 18(7):740-742
- 19 Anghileri LJ et al. J Nucl Med, 1988; 29(5):663-668
- 20 Chen DCP et al. Eur J Nucl Med, 1982; 7(12):536-540
- 21 Harris WR et al. Biochemistry, 1986; 25(4):803-808
- 22 Debanne MT et al. Am J Physiol, 1985; 248(4):G463-469
- 23 Hoffer PB et al. J Nucl Med, 1979; 20(5):424-427
- 24 Broxmeyer HE. Int J Cell clon, 1986; 4(6):378-405
- 25 Tzen KY et al. J Nucl Med, 1980; 21(1):31-35
- 26 Ogihara-Umeda I et al. J Nucl Med, 1988; 29(4):516-523
- 27 Naofumi Nayasue. Clin Radiol, 1983; 34(2):139-142
- 28 Chan SM et al. J Nucl Med, 1987; 28(8):1303-1307

(上接第92页)

结 论

判别肿瘤的复发及放射性结缔非常重要。研究证实, ^{18}F -FDG和氨基酸是最适用的示踪剂。测定体内蛋白合成和细胞增殖也可确定这些肿瘤的加速器放疗提供重要手段。同样,抗癌药剂量测定要有利于选择最佳治疗方案,降低抗癌的副作用。

尽管PET是一种费用昂贵的影像技术,但在英国现在已有5个中心,今后两年还会不断增加。它的特殊优点以及提供的定量和功能方面的信息,使它成为一种最受肿瘤学家欢迎的影像设备。

〔Br J Cancer 1991; 63(8):343~345(英文)〕
刘风云节译 崔允峰 陈盛祖 赵惠扬校