

- during volitional beathing in man. J Physiol, 1991, 443(1): 91-103.
- 10 Zeki S, Watson JD, Frackowiak RS. Going beyond the information given: the relation of illusory visual motion to brain activity. Proc Biol Sci, 1993, 252(1335): 215-222.
- 11 Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, et al. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. J. Neurophysiol, 1995, 73(1): 373-386.
- 12 Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain fuction in coma, vegetative state, and related disoerds. Lancet Neurol, 2004, 3(9): 537-546.
- 13 Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. Neuroimage, 2002, 17(2): 732-741.
- 14 Laureys S, Perrin F, Schnakers C, et al. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. Curr Opin Neurol, 2005, 18(6): 726-733.

(收稿日期: 2005-11-16)

· 实验核医学 ·

σ 受体及其在肿瘤核医学中的应用

徐宇平 杨敏 曹国宪

【摘要】 σ 受体是一类非阿片受体, 其在各种肿瘤如恶性黑色素瘤、神经胶质瘤、乳腺癌、前列腺癌和肺癌等中高度表达, 而在正常组织中的表达高度保守。通过对其分类、功能、分布、配体及其在肿瘤核医学中的应用研究, 将有助于肿瘤的早期诊断和针对肿瘤细胞的靶向治疗。

【关键词】肿瘤; σ 受体; 核医学

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2006)03-0136-03

Sigma receptor and the application in tumor nuclear medicine

XU Yu-ping, YANG Min, CAO Guo-xian

(Department of Research, The Key Laboratory of Nuclear Medicine of Ministry of Public Health, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China)

【Abstract】The sigma receptor is a class of non-opiate receptor. It is overexpressed in a wide variety of human tumor such as malignant melanoma, neural, breast, prostate and lung cancer, while being highly restricted in most normal tissues. The studies of sigma receptor in the isoforms, functions, distribution, ligand and application in tumor nuclear medicine will be helpful in the early diagnosis and treatment of tumors.

【Key words】Tumor; Sigma receptor; Nuclear medicine

恶性肿瘤是严重危害人类健康的常见病、多发病, 近年来其发病率呈逐年增加。专家认为, 要减少癌症的死亡率, 最为有效的方法是及早发现, 及早治疗。

传统的肿瘤诊断方法为 MRI、放射性单克隆抗体显像、 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)正电子显像等。以上方法虽可检测肿瘤, 但也存在着诸如特异性差、肿瘤摄取低、肿瘤细胞抗原的不均一性、抗体潜在的免疫原

性、药物快速降解以及假阳性和假阴性等缺陷^[1, 2]。随着分子生物学的发展, 放射性核素标记的配体与细胞受体高特异性结合显像对恶性肿瘤的诊断起了很大的作用。与其他用于肿瘤诊断的肿瘤受体如雌激素受体等相比, σ (Sigma) 受体在数量上处于优势。因此, 自 20 世纪 90 年代初, σ 受体显像成为新的研究热点之一。

1 σ 受体的分子生物学性质

σ 受体是于 1976 年由 Martin 等人提出的, 目前至少有两种 σ 受体亚型被确认: 即 $\sigma 1$ 型受体和 $\sigma 2$ 型受体。 $\sigma 1$ 型受体分子质量约为 25×10^3 , 而 $\sigma 2$ 型受体分子质量为 $18 \times 10^3 \sim 21.5 \times 10^3$ 。基因编

基金项目: 卫生部核医学重点实验室青年基金资助项目 (QN200504)
作者单位: 214063 无锡, 江苏省原子医学研究所卫生部核医学重点实验室

通讯作者: 杨敏 (E-mail: ymzfk@163.com)

码显示, $\sigma 1$ 型受体不同于已知的任何一种受体种类, 该受体与已知的哺乳动物蛋白质没有任何同源性, 而与固醇合成有关的霉菌蛋白有部分相似性; 氨基酸序列分析表明, $\sigma 1$ 型受体与阿片或其他神经受体没有结构同源性, 研究表明, $\sigma 1$ 型受体为跨膜蛋白, NH_2 及 COOH 端均位于膜的细胞内侧, 其膜外段由大约 50 个氨基酸组成, 膜内段由大约 125 个氨基酸组成。目前, 还没有关于 $\sigma 2$ 型受体克隆成功的报道, 其结构依然未知^[3]。

2 σ 受体的分布

σ 受体位于细胞的亚器官如线粒体、内质网中, 其存在于神经组织中, 内分泌、免疫和生殖系统的组织含量也很高。进一步研究发现, σ 受体丰富存在于各种肿瘤细胞系如神经胶质瘤、黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌和肺癌细胞中, 在癌细胞中的数量是临近正常组织细胞的 2 至 5 倍^[4]。

Vilner 等^[5]采用放射性配体结合实验测量了乳腺癌、肺癌、恶性黑色素瘤等癌细胞中 σ 受体亚型的分布, 结果发现除乳腺癌细胞 MCF-7 中无特异性 $\sigma 1$ 受体结合外, 其他癌细胞中 $\sigma 1$ 受体和 $\sigma 2$ 受体在数量上基本相当; $\sigma 2$ 受体与配体结合的亲和力为中等($K_d=19.95\sim 80.83$ nmol), 而 $\sigma 1$ 受体与配体结合呈两种亲和力, 分别为高亲和力($K_d=0.67\sim 7.0$ nmol) 及低亲和力($K_d=127\sim 360$ nmol) $\sigma 1$; 在同一种癌细胞中, 具有中等亲和力的 $\sigma 2$ 受体数目高于具有高亲和力的 $\sigma 1$ 受体 3~100 倍。

3 σ 受体的功能

对 σ 受体功能研究较多的是 $\sigma 1$ 受体, 其主要功能为: ①控制多巴胺及乙酰胆碱的合成及释放; ②调控 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 类谷氨酸受体的电生理学; ③调控 NMDA 刺激神经递质的释放; ④调控毒蝇碱(muscarinic) 受体刺激磷酸肌酯的转换; ⑤神经保护作用; ⑥调控痛觉等。

$\sigma 2$ 受体与细胞的增殖及活力相关。对大鼠中枢神经系统研究发现, $\sigma 2$ 型配体如 ibogaine、CB-64D 可以诱导细胞形态和活力的改变, 而 $\sigma 1$ 型配体对细胞没有任何影响。用 $\sigma 2$ 受体激动剂处理 SK-N-SH 神经胶质瘤细胞, 结果发现 $\sigma 2$ 受体激动剂引起细胞凋亡。因此, $\sigma 2$ 受体具有调控作用,

$\sigma 2$ 受体的活化促进了细胞的死亡。

由于 $\sigma 2$ 型配体可诱导细胞形态的改变及细胞凋亡, 因此人们对 $\sigma 2$ 受体的信号转导机制发生了浓厚兴趣。众所周知, 钙离子在细胞毒性中发挥着作用, 且细胞内钙离子水平的变化会影响细胞凋亡, 因此推测 $\sigma 2$ 受体有调节细胞内钙离子的变化、细胞形态的变化以及细胞凋亡的能力。研究发现, 当细胞快速增长时, 其内部 $\sigma 2$ 受体数目是静止期癌细胞中 $\sigma 2$ 受体数目的 10 倍, 表明 $\sigma 2$ 受体可能在细胞增生控制中发挥着重要作用^[6-8]。

4 σ 受体的配体

尽管对于 σ 受体的研究进行了很多年, 但是其内源性配体尚不清楚。许多已知的肽及神经递质如组胺、多巴胺和 5-羟色胺等与 σ 受体均无相互作用, 类固醇类激素如孕酮或睾酮可能与 σ 受体相互作用。

外源性的配体如苯吗啡胺、胍类、苯哌啶类衍生物、环己胺类似物等对 σ 受体具有较高的亲和力, 但特异性不尽相同。如 N-allylnormetazocine 为特异性 $\sigma 1$ 型受体配体, ibogaine 为特异性 $\sigma 2$ 型受体配体, haloperidol 为非特异性 σ 受体配体^[3]。

5 σ 受体在肿瘤核医学中的应用

鉴于 σ 受体在正常组织中表达高度保守, 而在大部分恶性肿瘤如神经胶质瘤、黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌和肺癌中高度表达, 利用 σ 受体进行肿瘤特异性显像和治疗受到人们的关注。大多数研究的 σ 受体显像剂为 $\sigma 1$ 受体或非特异性 σ 受体配体, 为碘标记苯甲酰胺类衍生物如 ^{125}I -哌啶氮甲基碘苯甲酰胺 (N-(piperidinylaminoethyl) -4-iodo [^{125}I] benzamide, ^{125}I -IPAB)、 ^{125}I -二乙基氮甲基碘苯甲酰胺 (N-(diethylaminoethyl) -4-iodo [^{125}I] benzamide, ^{125}I -IDAB)、 ^{125}I -哌啶甲氧基碘苯甲酰胺 (N-[2-(1'-piperidinyl) ethyl] -3-[^{125}I] -iodo-4-methoxybenzamide, ^{125}I -PIMBA)、 ^{125}I -苯哌啶碘苯甲酰胺 ([^{125}I] -N-(N-benzylpiperidin-4-yl) -iodobenzamide, ^{125}I -IBP) 等。体内实验显示, 在注射上述显像剂 6 h 后, 模型鼠肿瘤/血液的摄取比值为 14~70, 肿瘤/肌肉的比值达 10~30, 说明其在血液中清除快, 肿瘤/正常组织摄取比高, 能特异性地浓聚在肿瘤细胞中。Caveliers 等^[9]将 ^{131}I -PIMBA 分别注射入 12 例乳腺癌

患者体内, 2 h 后显像, 结果发现 ^{131}I -PIMBA 在癌细胞处浓聚, 肿瘤 / 本底摄取比值平均为 2.04。因此, 上述显像剂有望成为肿瘤早期诊断试剂。

近年来的研究发现, σ 2 受体可以作为肿瘤增殖状态的生物学标记, 因此 σ 2 受体显像剂的研究也日益增多。Choi 等^[10]对 σ 2 受体显像剂锝标石榴皮烷衍生物进行了研究, 显示其可以选择性地保留在肿瘤细胞中, 且在血液中迅速转化成代谢产物, 而在肿瘤细胞中则保持稳定。Mach 等^[11]将非特异性受体配体 ^{18}F -N-4'-氟苯基-4-(3-溴苯基) 乙酰胺 (^{18}F -N-4'-fluorobenzyl-4-(3-bromophenyl) acetamide)、以及分别加 σ 1 受体阻断剂、 ^{18}F -FDG、 ^{125}I -5-碘脱氧尿苷 (^{125}I -iodouridine deoxyribose, ^{125}I -IUDR) 注入接种有乳腺癌细胞的大鼠体内, 测定组织学分布, 发现加有 σ 1 受体阻断剂的 ^{18}F -N-4'-氟苯基-4-(3-溴苯基) 乙酰胺在肿瘤 / 血液以及肿瘤 / 肌肉的比例高于无 σ 1 受体阻断剂的 ^{18}F -N-4'-氟苯基-4-(3-溴苯基) 乙酰胺, 也高于 ^{18}F -FDG 和 ^{125}I -IUDR。

利用 σ 受体配体进行肿瘤治疗也取得进展。John 等^[12]将癌细胞与 PIMBA 接触, 孵育一段时间后测定癌细胞数目, 结果发现, 与同期癌细胞正常数量相比, 与 PIMBA 接触的癌细胞数量明显减少。Moody 等^[13]将癌细胞分别与 IPAB 及 2-IBP 接触, 孵育一段时间后测定癌细胞数目, 结果发现, 与同期癌细胞正常数量相比, 与 IPAB 及 2-IBP 接触的癌细胞数量也明显减少。因此, σ 受体配体能抑制癌细胞的生长。

6 展望

综上所述, σ 受体作为一类新型受体, 其在正常组织中表达高度保守, 而在大部分恶性肿瘤如神经胶质瘤、黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌和肺癌中高度表达。利用放射性核素标记的 σ 受体配体可以进行肿瘤的早期诊断。早先 σ 受体显像剂的研究主要集中在 σ 1 受体配体上, 显像效果良好。随着分子生物学的发展, 特异性 σ 2 受体配体也已经出现。Mach 等^[14]研究了苯甲酰胺异喹啉类衍生物, 该类衍生物对 σ 2 受体亲和力远高于 σ 1 受体, 有望成为特异性 σ 2 受体显像剂。由于 σ 2 受体可能在细胞增生控制中发挥着重要作用, 且具有中等亲和力的 σ 2 受体数目高于具有高亲和力的 σ 1 受体, 因此, 该类 σ 2 受体配体有望成为肿瘤增殖状

态显像剂。

利用 σ 受体配体也可进行肿瘤治疗, 效果显著。因此研制 σ 受体配体, 将有助于肿瘤的早期诊断和针对肿瘤细胞的靶向治疗, 促进肿瘤诊断和治疗的发展。

参 考 文 献

- 1 Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I, et al. Pitfalls and artifacts in ^{18}F FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med*, 2004, 34(2): 122-133.
- 2 Avril N. Glut1 expression in tissue and ^{18}F -FDG uptake. *J Nucl Med*, 2004, 45(6): 930-932.
- 3 Guitart X, Codony X, Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. *Psychopharmacology*, 2004, 174(3): 301-319.
- 4 Bem WT, Thomas GE, Mamone JY, et al. Overexpression of σ receptors in nonneural human tumors. *Cancer Res*, 1991, 51(24): 6558-6562.
- 5 Vilner BJ, John CS, Bowen WD. Sigma-1 and sigma-2 receptors are expressed in a wide variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res*, 1995, 55(2): 408-413.
- 6 Bowen WD. Sigma receptors: recent advances and new clinical potentials. *Pharm Acta Helv*, 2000, 74(2): 211-218.
- 7 Aydar E, Palmer CP, Djamgoz MB. Sigma receptor and cancer: possible involvement of ion channels. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5029-5035.
- 8 Cavelliers V, Everaert H, Lahoutte T, et al. Labelled sigma receptor ligands: can their role in neurology and oncology be extended? . *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(2): 133-135.
- 9 Cavelliers V, Everaert H, John CS, et al. Sigma receptor scintigraphy with N-[2-(1'-piperidinyl)ethyl]-3- ^{125}I -iodo-4-methoxybenzamide of patients with suspected primary breast cancer: first clinical results. *J Nucl Med*, 2002, 43(12): 1647-1649.
- 10 Choi SR, Yang B, Plossl K, et al. Development of a Tc-99m labeled sigma-2 receptor-specific ligand as a potential breast tumor imaging agent. *Nucl Med Biol*, 2001, 28 (6) : 657-666.
- 11 Mach RH, Huang Y, Buchheimer N, et al. [^{18}F] N-4'-fluorobenzyl-4-(3-bromophenyl) acetamide for imaging the sigma receptor status of tumors: comparison with [^{18}F]FDG and [^{125}I]IUDR. *Nucl Med Biol*, 2001, 28(4): 451-458.
- 12 John CS, Vilner BJ, Geyer BC, et al. Targeting sigma receptor-binding benzamides as in vivo diagnostic and therapeutic agents for human prostate tumors. *Cancer Res*, 1999, 59(18): 4578-4583.
- 13 Moody TW, Leyton J, John C. Sigma ligand inhibit the growth of small cell lung cancer cells. *Life Sci*, 2000, 66(20): 1979-1986.
- 14 Mach RH, Huang Y, Freeman RA, et al. Conformationally-flexible benzamide analogues as dopamine D3 and Sigma2 receptor ligands. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(1): 195-202.