

- in colon carcinoma correlates with survival[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(11): 1126-1131.
- [8] Kanamori M, Kawaguchi T, Berger MS, et al. Intracranial microenvironment reveals independent opposing functions of host alphaV beta3 expression on glioma growth and angiogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(48): 37256-37264.
- [9] Zhao M, Wang C, Jiang X, et al. Synthesis of RGD containing peptides and their bioactivities [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2002, 32(4): 363-380.
- [10] Bogdanowich-Knipp SJ, Chakrabarti S, Williams TD, et al. Solution stability of linear vs. cyclic RGD peptides [J]. *J Pept Res*, 1999, 53(5): 530-541.
- [11] Richards J, Miller M, Abend J, et al. Engineered fibronectin type III domain with a RGDWXE sequence binds with enhanced affinity and specificity to human alphaV beta3 integrin [J]. *J Mol Biol*, 2003, 326(5): 1475-1488.
- [12] Mitra A, Mulholland J, Nan A, et al. Targeting tumor angiogenic vasculature using polymer-RGD conjugates [J]. *J Control Release*, 2005, 102(1): 191-201.
- [13] Chen X, Tohme M, Park R, et al. Micro-PET imaging of $\alpha_v\beta_3$ -integrin expression with ^{18}F -labeled dimeric RGD peptide [J]. *Mol Imaging*, 2004, 3(2): 96-104.
- [14] Chen X, Park R, Tohme M, et al. Micro PET and autoradiographic imaging of breast cancer alpha v-integrin expression using ^{18}F - and ^{64}Cu -labeled RGD peptide [J]. *Bioconjug Chem*, 2004, 15(1): 41-49.
- [15] Chen X, Park R, Hou Y, et al. MicroPET imaging of brain tumor angiogenesis with ^{18}F -labeled PEGylated RGD peptide [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(8): 1081-1089.
- [16] Chen X, Park R, Shahinian AH, et al. Pharmacokinetics and tumor retention of ^{125}I -labeled RGD peptide are improved by PEGylation [J]. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(1): 11-19.
- [17] Su ZF, Liu G, Gupta S, et al. In vitro and in vivo evaluation of a Technetium-99m-labeled cyclic RGD peptide as a specific marker of alpha(v)beta(3) integrin for tumor imaging [J]. *Bioconjug Chem*, 2002, 13(3): 561-570.
- [18] Haubner R, Wester HJ, Weber WA, et al. Noninvasive imaging of $\alpha_v\beta_3$ integrin expression using ^{18}F -labeled RGD-containing glycopeptide and positron emission tomography [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 1781-1785.
- [19] Bernard B, Capello A, van Hagen M, et al. Radiolabeled RGD-DTPA-Tyr3-octreotate for receptor-targeted radionuclide therapy [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(2): 173-180.

(收稿日期: 2007-06-13)

生长抑素受体显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide 的研究进展

侯仁花 吕中伟

【摘要】 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide 是一种新型生长抑素受体显像剂,能与多种肿瘤细胞高表达的生长抑素受体相结合,对肿瘤的良、恶性评估具有很高的特异性和敏感性,可定性、定位诊断多种生长抑素受体阳性肿瘤,特别是对非小细胞肺癌的定位诊断及鉴别诊断更具有临床价值。Depreotide 的生物学特点、放射性核素标记、药物体内分布及肿瘤显像等方面的研究都有了新的进展。

【关键词】 受体,生长抑素;放射性核素显像;肺肿瘤;甲状腺肿瘤; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2008)01-0015-04

The progress of a new somatostatin receptor agent $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide

HOU Ren-hua, LÜ Zhong-wei

(Department of Nuclear Medicine, the Tenth People's Hospital Affiliated Tongji University, Shanghai 200072, China)

【Abstract】 As a new somatostatin receptor imaging agent, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide can bind with somatostatin receptors (SSTR) which over express in many sorts of tumor cells. It shows high sensitivity and speciality on evaluating the malignancy and localization of tumors with SSTR overexpression, especially for non-small cell lung cancer (NSCLC). This article gives a review on the biology characteristics, radioisotope labeling, biodistribution and tumor imaging of depreotide.

【Key words】 Receptor, somatostatin; Radionuclide imaging; Lung heoplasms; Thyroid neoplasma; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide

生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR) 是

重要的基因型肿瘤标志物之一,大多数神经内分泌肿瘤,包括垂体腺瘤、胰岛细胞瘤、类癌瘤、嗜铬细胞瘤及小细胞肺癌等都有 SSTR 的高度表达,

基金项目:上海市卫生局科技发展基金资助项目(054035)

作者单位:200072 上海,同济大学附属第十人民医院核医学科

通讯作者:吕中伟(E-mail: heyixue163@163.com)

SSTR 可与相应的生长抑素(somatostatin, SST) 特异性结合, 从而产生一系列生物学效应。因此, 利用发射 γ 或 β 射线的放射性核素标记生长抑素及其类似物, 可以在体内对表达特异性受体的肿瘤组织进行核素显像或治疗。 ^{99m}Tc -depreotide 是近年发展起来的一种新型核素标记 SST 类似物, 由于其诊断的准确性高及成本低、应用广泛等优点^[1], 已经成为肿瘤显像尤其是肺部肿瘤诊断的重要显像剂。

1 SST 及其类似物 depreotide

生物体内天然存在的 SST 包含两种形式, 分别是含 14 或者 28 个氨基酸残基的环形多肽, 即 SST-14 和 SST-28, 两者均具有显著的生物学活性。研究证实 SST 的各种生物学作用是通过应答细胞细胞膜上的 SSTR 介导产生的。SSTR 属于 G 蛋白耦联受体, 目前已经发现并克隆的 SSTR 有 5 种, 分别为 SSTR-1、SSTR-2(含两种类型: SSTR-2A、SSTR-2B)、SSTR-3、SSTR-4、SSTR-5。根据 5 种亚型同源性的程度及对配体选择性的异同, 又可以分为两个亚族, 一组由 SSTR-1、SSTR-4 组成, 另一组由 SSTR-2、SSTR-3、SSTR-5 组成。SST 及其类似物可通过抑制促肿瘤生长的激素及细胞因子而抑制肿瘤血管的形成, 或诱导细胞发生凋亡而发挥抗肿瘤作用。由于内源性 SST 分子容易被酶降解、血浆半衰期较短(1~3 min) 而不易被利用, 因此研制合成了一系列性质与 SST 相似但又不被酶降解的 SST 类似物^[2]。

Depreotide 的分子质量为 1358, 环六肽结构可以特异地与 SSTR 结合^[3]。大量的实验研究已经证实, depreotide 对于 SSTR-2、SSTR-3、SSTR-5 都具有高度的亲和力, 与奥曲肽相比较, depreotide 被肿瘤摄取的浓度更高, 且由于其主要经过肾脏排泄, 肝脏吸收低, 显像质量优于奥曲肽^[4]。此外, depreotide 作为一种不含二硫键的环状 SST 类似物, 在标记过程中可避免二硫键发生还原性断裂的可能, 其中一段含半胱氨酸的三肽序列为 Tc^{45} 提供了配位电子, 因而更容易被 ^{99m}Tc 标记。

2 ^{99m}Tc -depreotide 及其在生物体内的分布代谢

2.1 ^{99m}Tc -depreotide

^{99m}Tc 标记 SST 类似物的体内外实验表明, ^{99m}Tc

标记的 SST 类似物的药物动力学优于 ^{111}In 标记的 SST 类似物, 显像剂的肿瘤/器官比值较高; 血液清除快, 大部分经过肾脏排泄, 腹部显像不受肝胆干扰; 影像空间分辨率高, 影像的最佳采集时间是注射后 4 h, 成像过程更加简单^[5]。因此, 与其他放射性核素标记显像剂相比较, ^{99m}Tc 标记的 SST 类似物是一种较为理想的核素肿瘤诊断药物。

由于 depreotide 连接在同型半胱氨酸侧链上的具有单胺-二酰胺-硫螯合体的-(β -Dap)-Lys-Cys-序列, 可以向 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 提供配对电子, 故标记时不会引起 depreotide 失去生物活性^[6]。实验表明, 标记药盒制备的放射性药物放化纯 $>95\%$, 标记后在荷人小细胞肺癌裸鼠模型的肿瘤部位浓聚明显, 平面显像中的肿瘤区/非肿瘤区放射性计数比值高达 0.715 ± 0.69 ^[7]。

2.2 ^{99m}Tc -depreotide 在生物体内的生物学分布

孙逊等^[7] 应用 ^{99m}Tc -depreotide 对荷人类小细胞肺癌裸鼠和昆明鼠分别行 SPECT, 实验数据表明, ^{99m}Tc -depreotide 主要浓聚在肾脏和高度表达 SSTR 的肿瘤部位, 其次为肝脏和胃等消化系统、肌肉、骨骼、脑、肺、血液等; 随着时间的延长, 肿瘤部位显像剂浓聚程度逐渐增高; 注入 ^{99m}Tc -depreotide 4 h 后, 荷瘤裸鼠平面显像中肿瘤组织中显像剂摄取与对侧相应部位的比值最大, 其后随着显像剂的逐渐清除, 比值逐渐减少。

Shih 等^[8] 对 28 例孤立性肺结节(solitary pulmonary nodules, SPN) 患者的 SPECT 进行回顾性试验研究: 对患者静脉注射 555~740 MBq ^{99m}Tc -depreotide 后 2~4 h 行全身扫描, 根据显像剂浓聚的程度分为 0 至++++ 不同等级, 研究数据显示, 胸部各脏器显像剂程度: 心脏为 0, 肺为+, 肋骨为+/, 胸骨为++, 脊柱为+; 上腹部各脏器摄取显像剂程度: 肝脏和脾脏为+++ , 肾脏为+++ /++++; 其中, 8 例肺气肿患者肺部 ^{99m}Tc -depreotide 弥漫性浓聚(+ /+), 1 例左肺切除后接受左侧胸部放射治疗的患者扫描后显示左侧肺部放射缺损且左侧胸部、肋骨影像变淡; 值得一提的是, ^{99m}Tc -depreotide SPECT 在正常脑组织中不显像, 因此有利于鉴别诊断颅内转移肿瘤。

3 ^{99m}Tc -depreotide 肿瘤显像临床应用研究

^{99m}Tc -depreotide 作为肿瘤显像剂具有靶/非靶比

值高、血液清除快、应用安全、灵敏度和特异性高等优点^[9],已经逐步应用于肺癌、甲状腺癌、脑膜瘤及肿瘤转移灶等多种肿瘤的显像。

3.1 肺癌

研究证实,^{99m}Tc-depreotide不仅可以鉴别良恶性SPN,而且对发现肺癌患者的区域淋巴结累及和远端骨转移灶有很大的价值^[10,11],并对其他肿瘤的早期诊断也具有重要意义^[12,13]。

小细胞肺癌是一种分化差的神经内分泌肿瘤,临床上表现为高度恶性,肿瘤生长迅速且早期就可发生转移。几乎所有的小细胞肺癌都有SSTR的高度表达,以表达SSTR-2为主。当肺内部分神经内分泌细胞发生癌变后,SSTR表达密度显著提高。因此,SSTR显像是一种有效的探测小细胞肺癌的理想方法,所有的小细胞肺癌的肿瘤病灶均能显像,并可检出<2 cm的病灶,同时还能发现一些常规方法不能探测的转移病灶^[14,15]。

Blum等^[16]曾对30例肺内结节直径>1 cm的SPN患者在明确有原发肺癌的危险因素后对其行^{99m}Tc-depreotide SPECT,最后通过穿刺活检结果作为标准来评价^{99m}Tc-depreotide显像的灵敏度和特异性,结果表明,14例患者肺部的SPN均有^{99m}Tc-depreotide异常浓聚,穿刺活检证实其中12例患者为肿瘤,2例患者为坏死性肉芽肿;另16例患者SPN内无^{99m}Tc-depreotide异常浓聚,活检证实其中14例SPN为良性结节,1例患者活检未能确诊(随访一年X线片检查未见有恶化趋势),1例患者证实为肺鳞状细胞癌;统计分析显示,^{99m}Tc-depreotide诊断的灵敏度为93%,特异度为88%,与已报道的¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose,¹⁸F-FDG)PET结果相近。此后,Blum等^[17]又开展了多中心研究,对114例SPN或肺占位患者进行^{99m}Tc-depreotide SPECT,将显像结果与组织切片结果对比分析,经数据统计分析后显示,^{99m}Tc-depreotide SPECT对肺癌诊断的灵敏度、特异度分别为97%、73%,即^{99m}Tc-depreotide SPECT是一种鉴别肺SPN良、恶性的安全、有效、无创伤性检查手段。

非小细胞肺癌组织也有SSTR表达。非小细胞肺癌SSTR表达水平高于小细胞肺癌,在腺癌和鳞癌以表达SSTR-1为主。Kahn等^[18]对166例肺部SPN患者分别进行^{99m}Tc-depreotide SPECT和¹⁸F-

FDG PET,发现两种显像结果基本相符,灵敏度分别为94%、96%,特异度分别为71%、51%。Shih等^[4]应用^{99m}Tc-depreotide显像半定量分析来预测肺癌的类型:如果肿瘤/非肿瘤比值>3.5即大致可预测肿瘤为鳞癌,低比率则可能是大细胞肺癌或者腺癌。因此,^{99m}Tc-depreotide对于非小细胞肺癌的定位诊断及鉴别诊断有客观价值^[19]。

3.2 甲状腺癌

分化型甲状腺癌治疗的首选方法为甲状腺全切除术,术后给予¹³¹I清理远处转移灶。然而部分患者因存在无功能转移灶,无浓聚¹³¹I的能力,即使应用治疗剂量的¹³¹I也未见转移灶能摄取¹³¹I,因此,有学者尝试用放射性核素标记的SSA受体显像评价其在分化型甲状腺癌复发灶或者转移灶诊断方面的价值。

Valsamaki等^[20]使用^{99m}Tc-depreotide对一例血清甲状腺球蛋白阳性且¹³¹I不显影的甲状腺乳头状癌患者分别进行^{99m}Tc-depreotide和¹³¹I SPECT全身显像,并与颈部B超、CT检查结果进行比较,研究显示,^{99m}Tc-depreotide显像发现了¹³¹I显像未能检查出的颈部淋巴结转移灶,显像结果与B超、CT检查结果一致,并由组织病理确诊为颈部淋巴结转移甲状腺乳头状癌;免疫组化检测证实,此淋巴结高度表达了SSTR-2、SSTR-3、SSTR-5亚型受体。由此证实^{99m}Tc-depreotide是可以用于¹³¹I显像阴性的甲状腺乳头状癌患者,尤其适用于同时伴血清甲状腺球蛋白阳性患者的检测。

3.3 脑膜瘤

脑膜瘤为最常见的颅内良性肿瘤。体外放射自显影证明,几乎所有的脑膜瘤有SSTR表达。Hellwig等^[21]利用¹¹¹In-奥曲肽和^{99m}Tc-depreotide分别对同一例脑膜瘤患者进行SPECT,发现应用¹¹¹In-奥曲肽显像脑膜瘤的肿瘤/非肿瘤比值高于^{99m}Tc-depreotide,但是^{99m}Tc-depreotide能够发现更多的病灶,具有更好的分辨率。虽然MRI可以对脑膜瘤进行很好的定位诊断,但由于与正常脑组织比较,脑膜瘤的信号强度改变不明显,故MRI鉴别脑组织肿瘤术后改变与肿瘤复发灶则非常困难。由于脑膜瘤细胞表面表达SSTR,而术后却没有SSTR表达,因此应用^{99m}Tc-depreotide在鉴别脑膜瘤术后脑组织改变与肿瘤复发方面具有很高的分辨率^[19]。

4 展望

放射性核素标记的 SSTR 显像技术在一些肿瘤的诊断研究中已经成为较常用的方法, 显示了其独特的价值。 ^{99m}Tc -depreotide 作为一种新型显像剂, 具有来源广泛、容易制备、所成影像空间分辨率高等优势, 可以与包括非小细胞肺癌在内的多种肿瘤表达的 SSTR 结合, 是一种敏感性和特异性较高的诊断神经内分泌肿瘤的方法, 并辅助临床评价手术或其他治疗方法的疗效。由于 SST 及其类似物具有直接和间接地抑制肿瘤细胞增殖的作用, 因此有关 SST 治疗作用的研究正逐渐开展起来。此外, 在进一步开展新的核素标记方法研制的同时, 也在研究检测多种组织的 SSTR 表达情况, 并观察 SSTR 表达情况与诊断结果及疗效的关系, 将 SST 的核素显像技术进一步简化并增强临床可操作性, 同步研究 SST 及其类似物的抗癌机制, 展开肿瘤显像和治疗的新领域。随着 depreotide 的合成和标记方法的不断完善, 必将在 SSTR SPECT 的临床应用中发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] Lamberts SWJ, Hofland LJ, Hofland LJ. Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer [J]. Trends Endocrinol Metab, 2002, 13(3): 451-457.
- [2] 朱小华, 吴华. 生长抑素受体显像与放射性核素治疗[J]. 放射学实践, 2002, 17(6): 564-548.
- [3] Van Den, Bossche B, D'haeninck E, De Vos F, et al. Oestrogen-mediated regulation of somatostatin receptor expression in human breast cancer cell lines assessed with ^{99m}Tc -depreotide [J]. Eur J Med Mol Imaging, 2004, 31(7): 1022-1030.
- [4] Shih WJ, Samayoa L. ^{99m}Tc -depreotide detecting malignant pulmonary nodules: histopathologic correlation with semiquantitative tumor-to-normal lung ratio [J]. Clin Nucl Med, 2004, 29(3): 171-176.
- [5] Gsbriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC with ^{111}In -DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors [J]. J Nucl Med, 2003, 44(5): 708-716.
- [6] Pearson DA, Lister-James J, McBride WJ, et al. Somatostatin receptor-binding peptides labeled with technetium-99m: chemistry and initial biological studies [J]. J Med Chem, 1996, 39(7): 1361-1371.
- [7] 孙逊, 安锐, 李烁, 等. 生长抑素受体显像剂 ^{99m}Tc -HYNIC-TOCA 和 ^{99m}Tc -P829 在肿瘤模型中的对比研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2006, 17(8): 438-443.
- [8] Shih WJ, Hirschowitz E, Bensadoun E, et al. Biodistribution on Tc-99m labeled somatostatin receptor-binding peptide (depreotide, NeoTec) planar and SPECT studies [J]. Ann Nucl Med, 2002, 16(3): 213-219.
- [9] Cholewinski W, Kowalczyk JR, Stefaniak B, et al. Diagnosis and staging of children's lymphoma using the technetium-labelled somatostatin analogue, ^{99m}Tc -depreotide [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(6): 820-824.
- [10] Shorr AF, Helman DL, Lettieri CJ, et al. Depreotide scanning in sarcoidosis: A pilot study [J]. Chest, 2004, 126(4): 1337-1343.
- [11] Mena E, Camacho V, Estorch M, et al. ^{99m}Tc -depreotide scintigraphy of bone lesions in patients with lung cancer [J]. Eur Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(10): 1399-1404.
- [12] Shih WJ, Romero RA, Timothy M, et al. ^{99m}Tc -Depreotide chest SPECT demonstrates pulmonary metastases from renal cell carcinoma [J]. J Nucl Med Technol, 2004, 32(1): 19-21.
- [13] Van Den Bossche B, D'haeninck E, Bacher K, et al. Biodistribution and dosimetry of ^{99m}Tc -depreotide (P829) in patients suffering from breast carcinoma [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2004, 19(6): 776-783.
- [14] 王峰, 王自正, 姚紫薇, 等. ^{99m}Tc -生长抑素受体显像对肺癌的诊断价值 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(4): 218-220.
- [15] Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005, 19(2): 265-276.
- [16] Blum JE, Handmaker H, Rinne NA. The utility of a somatostatin-type receptor binding peptide radiopharmaceutical (P829) in the evaluation of solitary pulmonary nodules [J]. Chest, 1999, 115(1): 224-232.
- [17] Blum J, Handmaker H, Lister-James J, et al. A multicenter trial with a somatostatin analog ^{99m}Tc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules [J]. Chest, 2000, 117(5): 1232-1238.
- [18] Kahn D, Menda Y, Kernstine K, et al. The utility of ^{99m}Tc -depreotide compared with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer [J]. Chest, 2004, 125(2): 497-501.
- [19] 王秀娟, 李险峰. 生长抑素受体肿瘤显像的临床应用及研究进展 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2006, 30(4): 217-219.
- [20] Valsamaki P, Gotzamani-Psarrakou A, Tsiouris S, et al. ^{99m}Tc -depreotide imaging of ^{131}I -negative recurrent metastatic papillary thyroid carcinoma [J]. Int J Cancer, 2006, 119(4): 968-970.
- [21] Hellwig D, Samnik M, Reif J, et al. Comparison of ^{99m}Tc -depreotide and Indium-111 octreotide in recurrent meningioma [J]. Clin Nucl Med, 2002, 27(11): 781-784.

(收稿日期: 2007-08-02)