

胰岛 β 细胞的分子核医学显像进展

乌海飞 尹红燕 刘帅 张一帆

【摘要】 糖尿病是严重威胁人类健康的常见病和多发病。糖尿病主要是由于胰岛 β 细胞选择性破坏或胰岛 β 细胞分泌胰岛素迟缓及胰岛素抵抗而使胰岛素相对不足所致。 β 细胞的数量只有减少 50%~60% 时才会出现相关的症状。由于胰腺位置较深, β 细胞含量少, 目前临床诊断主要采用有创性方法, 且难于进行早期诊断。因此, 通过无创性的方法进行 β 细胞相关代谢疾病的早期诊断, 越来越受到人们的关注, 影像学诊断也就成了关注焦点, 但是如何进行 β 细胞数量和功能的评估仍是目前影像学诊断面临的重要课题。

【关键词】 糖尿病; 胰岛素分泌细胞; 正电子发射断层显像术

Progress in molecular nuclear medicine imaging of pancreatic beta cells

WU Hai-fei, YIN Hong-yan, LIU Shuai, ZHANG Yi-fan.

(Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Diabetes mellitus is a common and frequently occurring disease which seriously threaten the health of human beings. Type 1 and type 2 diabetes respectively results from being destroyed and insufficient beta-cell mass. The associated symptoms appear until 50%~60% decrease of beta-cell mass. Because pancreas is deeply located in the body, with few beta-cell mass, the current methods of clinical diagnosis are invasive and late. So diagnosis of metabolism disease of beta-cell early and non-invasively becomes more and more popular, imaging diagnosis of diabetes mellitus becomes the focus of researches, but how to estimate the mass of beta-cell is still an important subject in imaging technology.

【Key words】 Diabetes mellitus; Insulin-secreting cell; Positron-emission tomography

糖尿病是严重威胁人类健康的常见病和多发病。目前, 我国糖尿病患者将近 4000 万人, 位居世界第二位。糖尿病不仅给患者本人造成痛苦, 也给其家庭和社会带来沉重的负担。

糖尿病以高血糖为标志, 是由于胰岛 β 细胞选择性破坏或 β 细胞分泌胰岛素迟缓及胰岛素抵抗而使胰岛素分泌不足所致。 β 细胞的数量只有减少 50%~60% 时才会出现相关的症状。由于胰腺位置较深, β 细胞含量少, 所以目前对 β 细胞量的检测是通过胰岛素分泌能力的测定来替代的, 但是血清胰岛素水平并不能精确反映 β 细胞量。因此, 如何通过无创性的方法早期进行 β 细胞量和功能的评估, 是目前分子影像学所面临的重要课题之一^[1-2]。

本文就胰岛 β 细胞疾病的分子核医学显像的进展进行综述。

1 β 细胞显像剂

特异的靶向放射性核素显像剂是实现分子核医学显像的基础, 因此寻找 β 细胞特异性结合的显像剂是目前所面临的重要挑战之一。Sweet 等^[3]进行了 β 细胞显像剂的筛选, 共筛选出 8 种化合物, 体外实验表明, 其中格列本脲(glibenclamide)及氟二苯硫卡巴脲(flurorodithizone)与 β 细胞特异性结合率最高, 但所有化合物与 β 细胞结合的量均不超过非 β 细胞的 2 倍, 因此, 达不到进行 β 细胞显像的基本要求; 动物显像表明, ^3H -格列本脲及 ^{18}F -氟二苯硫卡巴脲显像均未见胰腺特异性摄取。

目前, 在格列本脲结构基础上, 已合成数十种化合物。用筛选出的两种化合物 ^{18}F -氟乙氧基-5-溴格列本脲(^{18}F -fluoroethoxy-5-bromoglibenclamide)和

^{18}F -氟乙氧基-5-碘格列本脲进行了正常及糖尿病鼠的显像,结果显示,胰腺放射性摄取稍高于脑,但低于周围器官^[4]。Schneider等^[5]用 ^{18}F -氟乙氧基-5-碘格列本脲进行正常人胰岛 β 细胞显像的尝试发现,肝脏摄取明显增高,增高约10倍;而且血液清除低,血本底较高, β 细胞不能显示,主要原因是绝大多数显像剂与血浆白蛋白结合^[6]。

2 神经转运体显像

胰腺是一个受神经支配的周围器官,胰岛 β 细胞和神经内分泌细胞有很多相似的功能。因此,神经显像剂也被用于 β 细胞显像。Clark等^[7]通过结合突触前囊泡的乙酰胆碱转运体的放射性配基 ^{18}F -fluorobenzyltrozamicol进行了哺乳动物的PET,结果可清楚显示胰腺。尽管神经显像剂用于测定胰岛 β 细胞数量和功能具有潜在价值,但还需要进一步的研究。

囊泡单胺转运体2 (vesicular monoamine transporter 2, VMAT2)在中枢神经系统多巴胺神经末梢和胰岛 β 细胞上表达,但在胰腺外分泌组织和其他腹部器官不存在^[8]。宾夕法尼亚大学Kung等^[9]用 ^{18}F -氟丙基-(+)-二氢四苯唑嗪(^{18}F -fluoropropyl-(+)-dihydrotrabenazine)对正常鼠胰岛 β 细胞行PET,结果显示胰腺显影明显,认为它是有潜力的胰岛 β 细胞检测显像剂。但Eriksson等^[10]最近进行了 ^{18}F -氟乙基-(+)-二氢四苯唑嗪(^{18}F -fluoroethyl-(+)-dihydrotrabenazine)结合猪胰岛 β 细胞特性的体内外研究,结果表明,尽管 ^{18}F -氟乙基-(+)-二氢四苯唑嗪与体外胰岛组织VMAT2具有较高的结合特异性,但与外分泌组织也有较高的不可取代的结合,由于示踪剂的代谢及脱卤作用,将严重低估对VMAT2的表达及质量。

3 单克隆抗体免疫显像

细胞膜受体特异的单克隆抗体早已应用于癌症的分子靶向诊断和治疗。尽管有学者进行 ^{125}I 标记单克隆抗体胰岛 β 细胞显像的研究,但研究显示,通过抗体难以进行 β 细胞量的SPECT评估^[11]。

4 放射性标记多肽显像

与单克隆抗体相比,多肽具有更强的组织渗透

性和在非靶组织中快速清除的特性,并且通常对重复用药无免疫原性。

Exendin-4是一种从美洲毒蜥唾液中分泌出来的胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide, GLP-1)类似物,由39个氨基酸残基组成,与人GLP-1有53%的同源性^[12]。Exendin-4通过与GLP-1受体作用,可发挥几乎与GLP-1相同的生理活性,而由于其缺乏二肽酰基酶IV的酶解位点,能抵抗二肽酰基酶IV的降解,因而半衰期较长,可达9.57 h左右^[13]。López de Maturana等^[14]通过竞争性结合实验研究发现,Exendin-4与GLP-1受体的亲和力比GLP-1更高。因此,Exendin-4被认为是治疗非胰岛素依赖性糖尿病最具潜力的药物。

Körner等^[15]用 ^{125}I -GLP-1(7-36)酰胺对正常组织进行了受体放射自显影观察,并通过药理学竞争实验证实其特异性,研究表明,其在神经垂体表达最明显,胰岛的表达较腺泡高2倍,小肠、大肠、乳腺、甲状腺、肾和肺内有少量GLP-1受体表达。Gotthardt等^[16]用 ^{111}In 标记的GLP-1类似物Exendin-4并通过多针孔准直器SPECT及MRI小动物显像系统,进行了小鼠及大鼠的体内生物学分布及显像研究,结果显示, ^{111}In -二乙三胺五乙酸-赖氨酸40-Exendin-4与GLP-1受体特异性表达胃、胰腺、肺、肾上腺和脑垂体。但目前尚未见通过核素标记多肽进行 β 细胞显像的研究报道。

5 报告基因显像

报告基因显像是无创性的分子影像技术之一,它是在细胞和分子水平对生物过程进行定量和定性的无创性显像方法,在生物治疗领域具有独特的应用价值。通过载体将报告基因转导B细胞进行核医学显像,可以监测移植细胞的存活。

Lu等^[17]通过腺病毒介导突变型单纯疱疹病毒胸苷激酶(mutant herpes simplex virus type 1 thymidine kinase, HSV1-TK)作为报告基因转染人胰岛细胞,以 ^{18}F -氟羟甲基丁基鸟嘌呤(^{18}F -fluorohydroxymethylbutylguanine)为显像剂通过PET重复显像来监测移植的胰岛细胞的存活,发现放射性计数与胰岛细胞数量直接相关,但腺病毒介导的基因表达短暂;研究显示,尽管移植的胰岛细胞在肝内弥散分布,PET仍可清晰显示小鼠肝区放射性达数周,而

且基因转导、显像剂及重复显像均对转导的胰岛细胞无明显的不良作用,为胰岛移植存活的无创性定量评估奠定了基础。

考虑到腺病毒介导基因的短暂性及其免疫原性, Lu 等^[18]构建了重组突变型 HSV1-tk 基因慢病毒,感染人胰岛细胞后接种于免疫缺陷小鼠腋下,通过 ¹⁸F-氟羟甲基丁基鸟嘌呤标记探针进行移植胰岛细胞小动物 PET 的监测研究,结果显示,移植后 2~3 周,腋窝处的移植胰岛细胞的放射性摄取下降一半,此后放射性摄取稳定 90 d 左右,提示慢病毒介导的报告基因 PET 对长期监测胰岛细胞移植是一种可行的方法。

6 结语

胰岛 β 细胞显像剂的进展及报告基因显像技术的应用,为胰岛 β 细胞疾病的早期临床诊断和胰岛 β 细胞的移植治疗提供了无创性检测及监测方法。随着该领域研究的进一步深入,定会对糖尿病的发病机制、早期诊断和探寻新的治疗方法做出重要的贡献。

参 考 文 献

- [1] Gimi B, Leoni L, Oberholzer J, et al. Functional MR microimaging of pancreatic beta-cell activation. *Cell Transplant*, 2006, 15 (2): 195-203.
- [2] Zhang S, Trokowski R, Sherry AD. A paramagnetic CEST agent for imaging glucose by MRI. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(50) : 15288-15289.
- [3] Sweet IR, Cook DL, Lemmark A, et al. Systematic screening of potential beta-cell imaging agents. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(4): 976-983.
- [4] Shiue CY, Schmitz A, Schirmacher R, et al. Potential approaches for beta cell imaging with PET and SPECT. *Curr Med Chem*, 2004, 4(4): 271-280.
- [5] Schneider S, Feilen PJ, Schreckenberger M, et al. In vitro and in vivo evaluation of novel glibenclamide derivatives as imaging agents for the non-invasive assessment of the pancreatic islet cell mass in animals and humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(7): 388-395.
- [6] Olsen KM, Kearns GL, Kemp SF. Glyburide protein binding and the effect of albumin glycation in children, young adults, and older adults with diabetes. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35(7): 739-745.
- [7] Clark PB, Gage HD, Brown-Proctor C, et al. Neurofunctional imaging of the pancreas utilizing the cholinergic PET radioligand [¹⁸F]4-fluorobenzyltrozamicol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31 (2): 258-260.
- [8] Maffei A, Liu Z, Witkowski P, et al. Identification of tissue restricted transcripts in human islets. *Endocrinology*, 2004, 145(10): 4513-4521.
- [9] Kung MP, Hou C, Lieberman BP, et al. In vivo imaging of beta-cell mass in rats using ¹⁸F-FP-(+)-DTBZ: a potential PET ligand for studying diabetes mellitus. *J Nucl Med*, 2008, 49(7): 1171-1176.
- [10] Eriksson O, Jahan M, Johnström P, et al. In vivo and in vitro characterization of [¹⁸F]-FE-(+)-DTBZ as a tracer for beta-cell mass. *Nucl Med Biol*, 2010, 37(3): 357-363.
- [11] Ladrrière L, Malaisse-Lagae F, Alejandro R, et al. Pancreatic fate of a (125)I-labelled mouse monoclonal antibody directed against pancreatic B-cell surface ganglioside (s) in control and diabetic rats. *Cell Biochem Funct*, 2001, 19(2): 107-115.
- [12] Eng J, Kleinman WA, Singh L, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*, 1992, 267(11): 7402-7405.
- [13] Chen J, Yu L, Wang L, et al. Stability of synthetic exendin-4 in human plasma in vitro. *Protein Pept Lett*, 2007, 14(1):19-25.
- [14] López de Maturana R, Willshaw A, Kuntzsch A, et al. The isolated N-terminal domain of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor binds exendin peptides with much higher affinity than GLP-1. *J Biol Chem*, 2003, 278(12): 10195-10200.
- [15] Körner M, Stöckli M, Waser B, et al. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med*, 2007, 48(5): 736-743.
- [16] Gotthardt M, Lalyko G, van Eerd-Vismale J, et al. A new technique for in vivo imaging of specific GLP-1 binding sites: first results in small rodents. *Regul Pept*, 2006, 137(3): 162-167.
- [17] Lu Y, Dang H, Middleton B, et al. Noninvasive imaging of islet grafts using positron-emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(30): 11294-11299.
- [18] Lu Y, Dang H, Middleton B, et al. Long-term monitoring of transplanted islets using positron emission tomography. *Mol Ther*, 2006, 14(6): 851-856.

(收稿日期: 2010-04-11)