

充分发挥核医学核素示踪技术在肿瘤诊治中的优势

To Give Full Play to Advantage of Radionuclide Tracing Technique in Diagnosis and Treatment for Cancer

WANG Rong-fu

王荣福 (北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要:核医学核素示踪技术是利用核医学显像设备探测放射性核素及其标记化合物在生物体内发生核衰变过程中发射出来的射线,研究被标记的化学分子在生物体系中的客观存在、生物学行为及其变化规律,可用于疾病的早期诊断。同时利用放射性核素衰变发射的 β 、 α 粒子或特征X射线等可进行肿瘤靶向性内照射治疗,造福于人类健康。

主题词:核医学;核素;肿瘤;诊断;治疗

中图分类号:R817 **文献标识码:**C **文章编号:**1671-170X(2012)10-0721-03

恶性肿瘤是当前危害人类健康的主要疾病之一。随着目前各种先进的体内、体外检测技术应用和临床医学诊疗水平的大大提高,肿瘤的诊断正确率明显提高,且由于采取有效治疗,使得肿瘤患者的5年生存率有了明显提高,但总体肿瘤的诊治状况不是太令人满意。国内外文献报道肿瘤年发病率与死亡率仍然呈上升趋势。主要的困惑是难以真正做到早期诊断,以及正确掌握或获得各种肿瘤的生物学行为或特征而进行有针对性的或有效的防治措施和个性化诊疗^[1]。因此,面临着各种新技术、新疗法的问世,核医学如何开拓创新,与时俱进,充分发挥放射性核素示踪技术灵敏度高、特异性强的独特优势,尤其在分子功能代谢显像^[2]、受体显像^[3]、基因显像^[4]、肿瘤新生血管显像^[5]、放射免疫显像^[6]与治疗^[7]等新技术应用上,与现有的医学影像技术互补,探索和寻求一种无创、方法简便、更有效的肿瘤诊治方法是目前肿瘤核医学急待研究和解决的重要课题。

分子核医学能够利用放射性核素示踪技术从分子水平上认识恶性肿瘤生物学行为特点,阐明其

血流、代谢、受体密度与功能的变化、基因的异常表达、生化代谢变化与细胞信息传导等肿瘤特异性信息,为恶性肿瘤的早期诊断、有效治疗与基础研究提供分子水平上的相关信息,已经成为当今世界医学领域研究的前沿、热点课题,是现代分子医学的追求目标^[8]。分子核医学与分子影像学关键科学问题之一是特异分子探针。探索新型肿瘤靶向诊治的分子探针的研究和寻求理想的并有望成为我国知识产权的特异性分子探针是人们期盼急待攻关和研究的热点课题之一。随着肿瘤学研究的深入,大多数研究者逐渐把目光投向了肿瘤血管生成研究,试图为肿瘤早期发现及治疗带来了新的曙光。肿瘤新生血管生成在肿瘤的生长、侵袭及演进过程中起着关键性的作用。肿瘤血管显像是21世纪肿瘤研究的热点,精氨酸—甘氨酸—天冬氨酸(Arg-Gly-Asp,RGD)肽是针对整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体而设计的靶向亲和性配体,它与整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体结合时具有高特异性和高亲和力等特点,整合素 $\alpha v \beta 3$ 和内皮生长因子在调节肿瘤新生血管形成中发挥重要作用。精氨酸—精氨酸—亮氨酸(arginine-arginine-leucine,RRL)与肿瘤来源内皮细胞结合的机制,使RRL能够结合于高表达VEGFR-2受体的内皮细胞。由此具有代表性的放射性核素标记的小分子多肽RGD^[9]和RRL^[10]肿瘤新生血管显像研究孕育而

基金项目:国家重大科学仪器设备开发专项(2011YQ03011409);国家自然科学基金(81071183)。

通讯作者:王荣福,主任,主任医师,教授,博士生导师,博士;北京大学第一医院核医学科,北京市西城区西什库大街8号(100034);E-mail: rongfu_wang2003@yahoo.com.cn。

收稿日期:2012-09-24

生,具有较好应用前景。目前的研究表明,骨髓来源的内皮祖细胞在肿瘤血管的形成过程中起重要作用。华中科技大学同济医学院朱少华教授带领的研究团队^[11]构建含有自杀基因单纯疱疹病毒胸腺激酶基因的重组腺病毒载体,并感染大鼠骨髓来源的内皮祖细胞,以期用于抗肿瘤血管生成的基因治疗及核素报告基因显像。重组腺病毒 Ad5-HSV1-tk-EGFP 感染内皮祖细胞后可以在细胞中成功表达,并且感染后自杀基因具有生物学活性,从而为利用内皮祖细胞作为载体进行肿瘤靶向基因治疗、报告基因显像监测内皮祖细胞生物学行为及治疗效果提供科学依据。近年来利用现代分子影像学新技术——PET/CT 在肿瘤分子功能显像的临床应用价值已得到公认^[12],但临床上误诊和漏诊时有发生^[13]。北京大学第一医院张苏蕾博士等^[14]通过构建膀胱癌 EJ 细胞、宫颈癌 Hela 细胞荷瘤动物模型,利用 ¹⁸F-FDG 动物 PET 显像,探讨来自不同上皮起源的肿瘤组织的葡萄糖代谢的差异。研究结果发现膀胱癌与宫颈癌的最大标准化摄取值(SUV_{max})之间差异有统计学意义,鳞状上皮来源的肿瘤摄取要高于移行上皮来源的,为临床上根据肿瘤葡萄糖代谢水平的差异正确判断 PET/CT 中的上皮来源的肿瘤葡萄糖代谢的水平以及假阳性和假阴性等问题提供理论依据。

PET/CT 在肿瘤的早期诊断与鉴别诊断、分期与再分期、监测治疗反应、生物靶区适形精确放疗计划实施和预后判断具有重要临床应用价值^[15]。扬州大学苏北人民医院张俊中等^[16]报道了经确诊的 21 例早期鼻咽癌和 11 例鼻咽部炎性肿块患者,分别进行了 ¹⁸F-FDG PET/CT 和 MRI 检查的对比研究,探讨 PET/CT 和 MRI 在鼻咽癌早期诊断中的价值。研究发现 PET/CT 在灵敏度方面较 MRI 有明显优势 ($P < 0.05$)。PET/CT 和 MRI 在鼻咽癌诊断中均有较高的价值,两种诊断方法有各自的优缺点,应将两者结合起来,以提高早期诊断鼻咽癌的准确性。周海中等^[17]对 49 例经胃镜和病理确诊的胃癌患者进行 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像,并与其他影像学检查比较及临床随访观察。研究中观察到 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像对胃癌原发灶、淋巴结转移和远处转移具有较高的灵敏度,在胃癌诊断中具有较高的临床价值。中南大学附属肿瘤医院 PET/CT 中心叶慧等^[18]回顾性分析 46 例临

床可疑胰腺癌患者的 ¹⁸F-FDG PET/CT 及 CT 平扫、增强的影像学资料,比较两种检查方法对胰腺癌的诊断价值。结果 ¹⁸F-FDG PET/CT 对胰腺癌诊断的灵敏度(92.5%与 75.0%)、特异性(83.3%与 66.7%)、准确率(91.3%与 73.9%)明显高于 CT,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。¹⁸F-FDG PET/CT 对胰腺癌的诊断与分期有较高的临床应用价值^[19]。

利用安全、无创的放射性核素示踪技术进行肿瘤靶向治疗已广泛应用于临床,并越来越受到关注和重视^[20]。分子靶向治疗成为了分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)治疗的研究热点,目前 DTC 的最佳治疗方案为外科手术近全切除+¹³¹I 去除甲状腺癌术后残留组织或甲状腺癌转移灶+甲状腺激素替代治疗^[21]。北京大学第一医院王荣福教授^[22]报道了国内外有关 ¹³¹I 进行清除术后残余的甲状腺组织、治疗局部淋巴结和/或远处转移灶、通过 ¹³¹I 的全身扫描发现以前未知的转移灶等研究。¹³¹I 放射内照射治疗已具有可靠的理论依据和临床实践基础,尽管目前在国内的发展仍受到许多客观条件的制约,但随着人们认识水平的提高和医疗条件的改善,定会有越来越多的分化型甲状腺癌患者受益于放射性核素 ¹³¹I 的治疗。

参考文献:

- [1] 王荣福. PET/CT 肿瘤诊断学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2008. 172-184.
- [2] 王荣福. 肿瘤分子功能显像诊断与靶向治疗[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(6):421-422.
- [3] 张春丽,杨铭,王荣福. RGD 肽与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合的构效关系及放射性标记配体的设计[J]. 肿瘤学杂志,2009,15(1):76-81.
- [4] 康磊,王荣福,闫平,等. 放射性标记的端粒酶靶向 RNA 探针在肝肿瘤细胞的摄取研究[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(6):438-441.
- [5] 卢霞,王荣福. 肿瘤新生血管显像剂 RRL 在体内靶向示踪机制研究[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(6):449-452.
- [6] 闫平,王荣福,张春丽,等. ¹³¹I 标记抗人肿瘤分泌 IgG 轻链单克隆抗体荷瘤裸鼠体内分布与显像初步研究[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(6):442-445.
- [7] 赵媛,王荣福,刘鹏程,等. 碘^[125]粒子植入对人肝癌细胞裸鼠 HepG2 移植瘤抑制作用的实验研究[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(6):446-448.
- [8] 王荣福. 分子核医学应用进展[J]. 中国临床影像杂志,

- 2008,19(8):585-590.
- [9] 李玲, 张春丽, 王荣福. 整合素 $\alpha V \beta 3$ 非肽类小分子拮抗剂的设计及其在肿瘤显像中的研究进展[J]. 同位素, 2010, 23(4):247-252.
- [10] Lu X, Wang RF. A concise review of current radiopharmaceuticals in tumor angiogenesis imaging [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(8): 1032-1040.
- [11] 张国鹏, 沈艳霞, 朱小华. 重组腺病毒介导自杀基因 *HSV1-tk* 转染内皮祖细胞的实验研究[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10):724-728.
- [12] 王荣福, 于明明. PET/CT 在肿瘤的临床应用价值[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(1):73-75.
- [13] 王欣璐, 尹吉林, 欧阳习, 等. 结节病 ^{18}F -FDG+PET/CT 的诊断及误诊原因分析[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(3) 206-209.
- [14] 张苏蕾, 李春明, 王荣福, 等. 移行上皮与鳞状上皮来源的恶性肿瘤摄取 ^{18}F -FDG 差异性的实验研究[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10):729-733.
- [15] 王荣福. PET/CT 分子影像新技术在肿瘤应用[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(10):727-729.
- [16] 张俊中, 李孝丰, 彭新, 等. PET/CT 和 MRI 在鼻咽癌早期诊断中的价值对比分析[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10):740-741.
- [17] 周海中, 于明明, 段钰, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 显像在胃癌诊断中的应用[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10):738-739.
- [18] 叶慧, 李杨, 莫逸, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 显像在胰腺癌诊断中的应用价值[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10):734-737.
- [19] 殷雷, 王荣福. PET/CT 在胰腺癌的应用进展[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(10):748-750.
- [20] 王荣福. 核医学[M]. 第2版, 北京:北京大学医学出版社, 2009. 178-192.
- [21] Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(Suppl 5):v214-v219.
- [22] 王荣福. 碘 131 对分化型甲状腺癌的治疗应用进展[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10):742-745.