

核素示踪技术在疾病诊治中的应用

王荣福 (北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要:放射性核素示踪技术原理主要基于放射性示踪剂与被测研究物质具有相同的化学性质和生物学行为,即同一性和示踪剂在生物体系或外部环境的代谢转化过程中其放射性核素自发衰变放出射线可被探测和记录,即可测性。因此,核医学核素示踪体外分析、功能测定、显像及靶向治疗是无创、安全的,且可提供精确的定性、定量和定位信息,可用于疾病的早期诊断与治疗。

关键词:放射性核素;示踪技术;生物学行为;显像;靶向治疗

中图分类号:R81 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2013)12-0911-03

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.12.B001

Application of Radionuclide Tracing Technique on the Diagnosis and Treatment for Diseases

WANG Rong-fu

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: Radionuclide tracing technique is mainly based on the principle of material to be measured with radioactive tracer with the nature of the chemical and biological behavior of the same, that is the same and the tracer is transformed in the biological system or the external environment in the metabolism of radionuclide decay spontaneously emitting radiation can be detected and recorded. Therefore, the analysis of radionuclide tracing in vitro, functional examination, imaging and target therapy is a non-invasive, safe and could provide qualitative, quantitative and accurate positioning information, also could be used for early diagnosis and treatment of disease.

Subject words: radionuclide; tracing technique; biological behavior; imaging; targeted therapy

科学的发展日新月异,核医学核素示踪技术不断完善和创新的步伐也在不断加快。近年来,活体内以分子或生物大分子作为靶目标的分子成像技术,即分子影像学与分子核医学异军崛起^[1,2]。分子核医学能从分子水平上揭示人体的生理、生化及代谢变化,实现了分子水平上对人体内部生理或病理过程中进行无创、实时的功能成像,富有广阔的应用前景。放射性核素示踪技术是临床与分子核医学的精髓和核心,其关键科学问题是在分子识别基础上研发具有我国自主知识产权的各种特定分子特异结合部位的分子探针或显像剂及研发高灵敏度和高分辨率的多模态探测仪器等^[3,4]。这无疑对我国医学为适应当前医学模式由原来诊断、治疗转向预防和保健、

并借助现代分子功能影像学技术对疾病发生发展过程进行预警、监测、真正实现早期诊断和治疗,为人类健康事业作出巨大贡献具有重要的划时代意义^[5]。放射性核素示踪技术的开创和广泛应用,在临床医学应用研究中揭示生命现象的本质,阐明生命活动的物质基础、新陈代谢的变化规律以及疾病发生发展的生命科学发展史上最重大的成就之一。

肿瘤新生血管生成在肿瘤的生长、侵袭及演进过程中起着重要的作用。北京大学第一医院王荣福教授研究团队在国内外率先开展了放射性核素碘^[131I]标记的小分子多肽精氨酸—精氨酸—亮氨酸(arginine-arginine-leucine, RRL)在肿瘤新生血管的实验研究,并取得了令人满意的成果^[6,7]。赵倩等^[8]大胆尝试用临床常规使用和具有优良理化性能的放射性核素锝^[99mTc]标记 RRL,通过摸索和优化标记条件获得了理想标记率(>80%)和放射性化学纯度高达 95%的^{99mTc}-RRL^[7],动物模型活体实验观察到

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_wang@163.com

收稿日期:2013-12-02

^{99m}Tc -RRL 能够特异性地聚集于不同类型肿瘤组织。体内生物分布好,可提供良好的靶/非靶组织摄取比值,是具有应用价值的肿瘤新生血管靶向示踪剂。卢霞利用计算机分子对接(molecular docking)技术,较小环状结构的 tRRL(g2)多肽经分子对接发现能够嵌入在肿瘤新生血管形成过程中发挥重要作用的血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)的“空穴”中,形成较为牢固的氢键结合,这可能是 RRL 之所以能够特异靶向结合于肿瘤新生血管的机制之一。研究结果发现新型肿瘤新生血管多肽探针 ^{99m}Tc -RRL(g2) 相比于 ^{131}I -tRRL,在肿瘤新生血管分子显像应用中拥有更大的优势,在肿瘤组织中有较高的摄取比值 (2.578 ± 0.293),而且在肿瘤组织中能滞留较长时间,是更有应用前景的新型肿瘤新生血管的分子显像多肽探针^[9]。反义显像是以放射性核素标记靶向 DNA 或 mRNA 反义的寡核苷酸,经引入活体后通过与靶向核酸分子识别、特异结合进而进行基因显像的一种显像技术^[10]。 ^{99m}Tc 标记的反义寡核苷酸探针在活体显像应用中起重要推动作用^[11,12]。马超等^[13]探索制备放射性核素 ^{99m}Tc 标记的反义寡核苷酸探针的方法与实验条件,优化不同实验条件下的标记率及放化纯,并对标记产物进行凝胶电泳鉴定及稳定性评价。通过优化探针设计和标记反应条件能够大大提高标记率和放化纯度,无需纯化即可进一步应用,达到简化制备程序的目的。这为在活体水平判断 miRNA 的表达遗传谱和表达水平成为分子影像新的研究方向,有助于实现肿瘤的早期诊断、分型及预后判断,同时为分子治疗提供新的靶标。

PET/CT 多模态显像作为分子影像新技术的临床应用价值已得到肯定,其在肿瘤的早期诊断与鉴别诊断、分期与再分期、寻找原发病灶、监测治疗反应和预后判断及生物靶区适形精确放疗计划实施具有重要临床应用价值^[14]。北京协和医院郑有璟等^[15]回顾了 ^{18}F -FDG PET/CT 对 67 例不明原因发热的疑难病例影像特征及对病因诊断价值,研究结果发现 ^{18}F -FDG PET/CT 对不明原因发热病因诊断的总有效率为 40.3%,对肿瘤(90.0%)诊断能力最强,其次为感染(33.3%)和免疫疾病(20.0%)。肿瘤患者脾大发生率明显增高,淋巴结大和脏器(淋巴结、脾和骨髓)代谢增高发生率以及增高程度与感染

和免疫疾病组间无差异。 ^{18}F -FDG PET/CT 有效组患者淋巴结和脾代谢以及血沉增高程度与无效组有明显差异。福建肿瘤医院唐明灯等^[16]对 46 例手术或活检证实为乳腺癌患者的 ^{18}F -FDG PET/CT 显像肿瘤标准摄取值(standard value uptake, SUV)与其免疫组化指标 Ki67、ER、PR、Her-2 进行了比较分析,结果观察到 SUV_{max} 可反映乳腺癌 Ki67 的表达水平,并有助于确认 ER 的表达状态, SUV_{max} 高的乳腺癌 ER 状态可能为阴性,但 SUV_{max} 与乳腺癌 PR、Her-2 的表达状态无关。

将基因治疗与靶向核素治疗相结合,即“基因靶向核素治疗”为肿瘤基因治疗开辟了一条崭新的途径。中南大学湘雅医院柴文文研究生和胡硕教授^[17]对钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)基因在恶性肿瘤中的研究进展进行了综述。NIS 是存在于甲状腺滤泡细胞基底膜上的一种跨膜糖蛋白,介导碘的主动摄取,其摄碘功能是临床上治疗甲状腺疾病的基础。随着 NIS 基因的成功克隆以及基因治疗手段的发展,通过将 NIS 基因转染到甲状腺及非甲状腺肿瘤中,为 ^{131}I 靶向治疗恶性肿瘤的研究提供了新的思路^[18]。但其巨大的研究价值和潜在的临床效果已得到学术界和临床医生的广泛认可。相信随着基因治疗技术的不断完善和发展,NIS 在肿瘤治疗方面的研究必将取得重大的突破。北京中医药大学东方医院王向龙等^[19]对 182 例引发甲状腺功能亢进症的自主功能性甲状腺瘤及弥漫性增大的甲亢患者分别进行了 ^{131}I 治疗前、治疗后(6 个月)显像,观察比较治疗前后 ^{131}I 消融结果。临床研究发现治疗前甲状腺核素显像:弥漫增生的甲状腺组织摄取放射性 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 增强增快,甲状腺体积均匀性增大; ^{131}I 治疗后显像可见弥漫性增生的甲状腺组织均匀缩小,摄取功能恢复正常,治疗前和 ^{131}I 消融后 6 个月甲状腺显像的甲状腺质量均匀缩小约 50%, ^{131}I 对自主功能性甲状腺瘤及弥漫性肿大具有显著消融作用,从而治愈甲亢。利用安全、无创的放射性核素示踪技术进行疾病的特异性诊断和靶向治疗已广泛开始应用于临床,并越来越备受关注和重视^[20]。

参考文献:

- [1] Wang RF. Application study and development of molecular nuclear medicine[J]. Journal of China Clinic Medical Imaging,

- 2008,19(8):585-590. [王荣福. 分子核医学应用研究进展[J]. 中国临床影像杂志,2008,19(8):585-590.]
- [2] Wang RF. Nuclear medicine[M]. 3rd edition. Beijing: Peking University Medical Press,2013. [王荣福. 核医学[M]. 第三版.北京:北京大学医学出版社,2013.]
- [3] Ma C,Kang L,Wang RF. Progress of research on technetium-99m radiolabelling methods in antisense imaging[J]. Journal of Nuclear and Radiochemistry,2013,10(5):257-262. [马超,康磊,王荣福. 放射性核素 ^{99m}Tc 标记方法在反义显像中的应用进展[J]. 核化学与放射化学,2013,10(5):257-262.]
- [4] Wang RF. PET/CT—a novel technological application of molecular imaging [M]. Beijing:Peking University Medical Press,2011. [王荣福. PET/CT—分子影像学新技术应用[M].北京:北京大学医学出版社,2011.]
- [5] Wang RF. Giving full play to the role of radionuclide tracer technique in tumor diagnosis application advantage [J]. Journal of Chinese Oncology,2012,18(10):721-723. [王荣福. 充分发挥核医学核素示踪技术在肿瘤诊治应用的优势[J]. 肿瘤学杂志,2012,18(10):721-723.]
- [6] Yu MM,Wang RF,Yan P,et al. Design,synthesis and iodination of Arg-Arg-Leu peptides for potential imaging agent of human prostate carcinoma[J]. J Labelled Comp Radiopharm,2008,51(10):374-378.
- [7] Lu X,Wang RF. A concise review of current radiopharmaceuticals in tumor angiogenesis imaging[J]. Curr Pharm Des,2012,18(8):1032-1040.
- [8] Zhao Q,Li J,Yin L,et al. A novel ^{99m}Tc -labeled molecular probe for tumor angiogenesis imaging in hepatoma xenografts model:a preliminary study [J]. Journal of Chinese Oncology,2013,19(12):930-935. [赵倩,李娟,殷雷,等. 新型肿瘤新生血管靶向分子探针 ^{99m}Tc -RRL的合成及初步研究[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(12):930-935.]
- [9] Lu X,Wang RF. Technetium-99m- Arg-Arg-Leu (g2),a modified peptide probe targeted to neovascularization in molecular tumor imaging[J]. Journal of Chinese Oncology,2013,19(12):925-929. [卢霞,王荣福. 肿瘤血管靶向分子探针多肽 RRL(g2)的作用研究[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(12):925-929.]
- [10] Skotland T. Molecular imaging:challenges of bringing imaging of intracellular targets into common clinical use [J]. Contrast Media Mol Imaging,2012,7(1):1-6.
- [11] Liu M,Wang RF,Zhang CL,et al. Noninvasive imaging of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) messenger RNA with ^{99m}Tc -radiolabeled antisense probes in malignant tumors[J]. J Nucl Med,2007,48(12):2028-2036.
- [12] Kang L,Wang RF,Yan P,et al. Noninvasive visualization of RNA delivery with ^{99m}Tc -radiolabeled small-interference RNA in tumor xenografts[J]. J Nucl Med,2010,51(6):978-986.
- [13] Ma C,Kang L,Wang RF,et al. Preparation and optimization of ^{99m}Tc -radiolabeled antisense oligonucleotide targeting microRNA[J]. Journal of Chinese Oncology,2013,19(12):919-924. [马超,康磊,王荣福,等. MicroRNA 靶向的放射性标记探针的制备及条件优化 [J]. 肿瘤学杂志,2013,19(12):919-924.]
- [14] Wang RF. PET/CT molecular imaging technology application in tumor [J]. Journal of Chinese Oncology,2011,17(10):727-729. [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.]
- [15] Zheng YJ,Lv W,Pan QQ,et al.Effect of ^{18}F -FDG PET/CT on etiological diagnosis for Fever of Unknown Origin(FUO) [J]. Journal of Chinese Oncology,2013,19(12):936-939. [郑有璟,吕玮,潘青青,等. ^{18}F -FDG PET/CT 对不明原因发热(FUO)疑难病例病因诊断效果分析[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(12):936-939.]
- [16] Tang MD,Liu DJ,Lin DY,et al. The correlation between FDG uptake and expressions of Ki67,ER,PR,Her-2 in breast cancer [J]. Journal of Chinese Oncology,2013,19(12):944-946. [唐明灯,刘道佳,林端瑜,等. 乳腺癌 ^{18}F -FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 与 Ki67、ER、PR、Her-2 的关系 [J]. 肿瘤学杂志,2013,19(12):944-946.]
- [17] Chai WW,Hu S. Progress in sodium iodide symporter for tumors [J]. Journal of Chinese Oncology,2013,19(12):914-918. [柴文文,胡硕. NIS 基因在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(12):914-918.]
- [18] Wang RF. Application and progress of iodine [^{131}I] treatment for differentiated thyroid cancer [J]. Journal of Chinese Oncology,2012,18(10):742-745. [王荣福. 碘 [^{131}I] 对分化型甲状腺癌的治疗应用与进展 [J]. 肿瘤学杂志,2012,18(10):742-745.]
- [19] Wang XL,Zhou XJ,Zhao Y. The ablation effect of ^{131}I therapy on high functional thyroid nodular and diffuse goiter[J]. Journal of Chinese Oncology,2013,19(12):940-943. [王向龙,周新建,赵媛. 甲状腺功能性瘤及弥漫肿大的 ^{131}I 消融作用[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(12):940-943.]
- [20] Wang RF. Molecular functional diagnosis and targeted therapy in tumor[J]. Journal of Chinese Oncology,2010,16(6):421-422. [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.]