

核医学示踪技术的应用研究

王荣福,王 飞,李 颖

(北京大学第一医院,北京 100034)

摘要:放射性核素示踪技术是研究示踪剂在生物体系或外界环境中分布及运动规律的一门科学,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,即同一性和可测性。放射性核素示踪剂在体内的生物学行为主要取决于被标记化合物,而其标记在化学分子上的放射性核素在整体示踪研究体系中主要起示踪作用。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。

关键词:核医学;放射性核素;示踪技术;生物学行为;靶向

中图分类号:R817 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)04-0261-03

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.04.B001

Study on the Application of Nuclear Medicine Tracer Technique

WANG Rong-fu, WANG Fei, LI Ying

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: Radionuclide tracer technique is the science to study the distribution and mechanism of tracer in biological systems as well as the external environment. Radionuclide tracer technique is mainly based on the same chemical property (identity) and biological behaviors (measurability) between the tracer and the researched materials. The biological behavior of radionuclide tracer in vivo depends mainly on the tracer, and the radionuclide than labeled with tracer could be detected in the research system. Therefore, in vitro radioassay, functional measurement, imaging and targeted therapy based on tracer technique of nuclear medicine are a noninvasive, safe and providing precise location as well as qualitative and quantitative information methods.

Subject words: nuclear medicine; radionuclide; tracing technique; biological behaviors; target

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^[1]。无疑这对我国医学为适应当前医学模式由传统的诊断、治疗转向现代的预防和保健,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。

基金项目:国家自然科学基金(81071183);国家重大科学仪器设备开发专项(2011YQ03011409);十二五国家支撑项目基金(2014BAA03B03)

通讯作者:王荣福,教授,主任医师,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:2015-03-13

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及探索疾病发生发展的生命科学史上最重大的成就之一^[2]。肿瘤分子显像及靶向分子治疗是目前肿瘤研究领域的重要方向。北京大学第一医院孙宏伟等^[3]针对热休克蛋白在许多细胞过程中起着至关重要的作用,利用放射性核素碘示踪热休克蛋白 90 α 单克隆抗体,并研究其在胶质瘤荷瘤小鼠模型的生物分布以及放射免疫治疗效果。结果表明热休克蛋白 90 α 单克隆抗体可成功被放射性核素 ¹³¹I 标记,效率达到 56%,纯化后放射化学纯度大于 95%。¹³¹I 标记热休克蛋白 90 α 单克隆抗体可以被 U87 荷瘤小鼠的肿瘤组织特异性摄取,其主要聚集在肝脏、脾脏和肿瘤。治疗组肿瘤体积明显小于其他两组,抑瘤率高于其余两组且生存时间更长。¹³¹I-Hsp90 α 用于放免治

疗有一定的研究价值和临床应用前景。郝攀等^[4]用¹³¹I 标记人膀胱癌特异性单克隆抗体 BDI-1, 探讨其在荷瘤裸鼠体内的生物分布及药代动力学参数, 为其作为膀胱癌诊断和治疗的新型靶向药物提供科学依据。¹³¹I-BDI-1 在荷人膀胱癌裸鼠中具有特异的肿瘤摄取, 其在血液中清除较快而在肿瘤中具有较快的吸收半衰期及较长的清除半衰期, 适合作为一种肿瘤的靶向诊断与治疗药物。首都医科大学附属北京安贞医院卢霞博士后等^[5]以靶向作用于恶性肿瘤细胞特异高表达的局部黏着斑激酶(FAK)小分子抑制剂及其放射性核素标记探针为研究对象, 利用计算机辅助药物设计方法优势, 化学合成新型 FAK 小分子抑制剂化合物, 研究核素标记化合物的理化性质及体内稳定性, 制备人肿瘤模型动物, 观察放射性核素碘标记化合物在模型动物体内各脏器组织分布情况, 并应用小动物 SPECT/CT 研究该小分子探针肿瘤侵袭力分子功能成像价值。结果发现新型放射性药物 FAK 抑制剂靶向结合 FAK 位点, 具有对多种恶性度较高, 侵袭、转移能力较强的肿瘤靶向示踪和放射性核素靶向治疗价值。

PET/CT 在肿瘤的早期筛查、良恶性鉴别诊断与分期、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调强放疗计划实施具有重要临床应用价值^[6,7]。扬州大学临床医学院周海中等^[8]探讨¹⁸F-FDG PET/CT 显像在血清肿瘤标志物 CA199 水平升高中的应用价值, 15 例血清 CA199 升高患者的¹⁸F-FDG PET/CT 显像发现恶性病变仅 1 例, 余皆为良性病变。提示当患者血清 CA199 水平升高时, 应行常规影像学检查和血糖检测, 除外良性病变, 必要时行¹⁸F-FDG PET/CT 显像。温州医科大学附属第一医院林洁等^[9]对病理或随访确诊的孤立性肺结节(SPN)行 PET/CT 双时相检查的 142 例患者进行回顾性分析, 利用 ROC 曲线分析评价 PET/CT 双时相显像对 SPN 的诊断价值。研究结果显示诊断 SPN 的灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为 83.5%、51.3%、74.6%、81.9%、54.1%。PET/CT 双时相显像诊断 SPN 的 ROC 曲线下面积为 0.707±0.053, 以约登指数最大值为界点, 确立 ROC 曲线的最佳截断值为 5%, 对应诊断 SPN 的灵敏度、特异性及准确率分别为 92.2%、48.7%及 80.3%。对于早期显像诊断困难的 SPN, 采用 PET/CT 双时相显像有助于鉴

别。哈尔滨医科大学附属肿瘤医院陈暮楠等^[10]回顾性分析行直肠癌根治术的 102 例患者的临床和 CT 影像学资料, 分析原发肿瘤及肠旁淋巴结 CT 表现情况, 建立直肠癌原发病灶和肠旁淋巴结 CT 表现的 Logistic 回归模型, 探讨其预测肠旁淋巴结转移的应用价值。单因素分析有意义指标纳入 Logistic 回归模型, $\text{Logit } P = -2.46 - 0.701 \times \text{病变部位} + 0.138 \times \text{浆膜侵犯} - 1.814 \times \text{生长方式} + 2.14 \times \text{淋巴结总数} + 1.379 \times \text{淋巴结短径}$, 其曲线的线下面积(AUC)为 0.850, 临界值取 0.39 时, 灵敏度为 88.2%, 特异性为 72.9%, 准确率为 75.5%。综合分析直肠癌原发肿瘤和肠旁淋巴结 CT 表现有助于提高术前淋巴结转移预测的准确性。

多模态影像技术是近些年的一种新兴技术, 其通过联合多种成像技术、融合不同模态图像的信息, 以同时获得机体多方面信息, 从而使信息互补及交叉验证成为可能^[11,12]。北京大学第一医院吴茜等^[13]综述了超声、CT、SPECT 和 PET 或 PET/CT 在唾液腺肿瘤临床诊疗中起重要作用。PET/CT 作为功能和解剖成像相融合的新技术, 在唾液腺肿瘤诊断及治疗决策具有重要临床应用价值。

恶性肿瘤是当今致死的主要疾病之一, 多种治疗手段综合应用才能够取得较好的疗效, 放射性粒子组织间植入为恶性肿瘤的治疗提供了一条新的有效途径^[14]。北京大学第一医院马欢等^[15]对¹²⁵I 粒子的物理及生物学性能、实验研究及其在恶性肿瘤治疗方面的研究进展进行了回顾分析。¹²⁵I 粒子植入治疗具有高度适形性、创伤小、操作简单及并发症少的特点, 在控制原发性肝癌的复发、远处转移及改善患者生活质量等方面具有一定效果, 它的应用越来越受到临床的重视。随着超声、CT、MR 等影像学技术的发展及计算机三维治疗计划系统的出现, 使植入组织间近距离放射治疗肿瘤显示出更强的生命力。

参考文献:

- [1] Wang RF. Molecular targeting diagnosis and therapy of nuclear medicine [J]. Journal of Chinese Oncology, 2014, 20(11):871-874. [王荣福. 核医学分子靶向诊断与治疗 [J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(11):871-874.]
- [2] Wang RF. Nuclear medicine [M]. 3rd edition. Beijing: Peking University Medical Press, 2013. [王荣福. 核医学

- [M]. 第3版.北京:北京大学医学出版社,2013.]
- [3] Sun HW,Wang F,Wang RF,et al. Study on tumor radioimmunotherapy using radioiodinated labeled heat shock protein 90 α monoclonal antibody [J]. Journal of Chinese Oncology,2015,21(4):270-274. [孙宏伟,王飞,王荣福,等. 放射性碘标记热休克蛋白 90 α 单克隆抗体用于肿瘤放射免疫治疗的研究 [J]. 肿瘤学杂志,2015,21(4):270-274.]
- [4] Hao P,Zhang CL,Ma C,et al. Study on biodistribution and pharmacokinetic of ^{131}I -BDI-1 in nude mice bearing human bladder carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology,2015,21(4):275-278. [郝攀,张春丽,马超,等. ^{131}I -BDI-1 在荷人膀胱癌裸鼠体内的药代动力学研究[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(4):275-278.]
- [5] Lu X,Wang RF,Zhang HB. The study of radiolabeled focal adhesion kinase inhibitors on biological evaluation and tumor invasion molecular imaging[J]. Journal of Chinese Oncology,2015,21(4):264-269. [卢霞,王荣福,张华北. 放射性药物 FAK 抑制剂靶向肿瘤侵袭力作用研究[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(4):264-269.]
- [6] 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.]
- [7] Wang RF. PET/CT—a novel technological application of molecularImaging [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.]
- [8] Zhou HZ,Duan Y,Xiao H,et al. The diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT imaging in patients with increasing of serum CA199 level [J]. Journal of Chinese Oncology,2015,21(4):285-287. [周海中,段钰,肖汉,等. ^{18}F -FDG PET/CT 显像在血清 CA199 水平升高诊断中的应用价值[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(4):285-287.]
- [9] Lin J,Zheng XW,Yin WW,et al. The ROC analysis of dual time point PET/CT imaging in diagnosis of solitary pulmonary nodule[J]. Journal of Chinese Oncology,2015,21(4):292-296. [林洁,郑祥武,殷薇薇,等. PET/CT 双时相显像对孤立性肺结节诊断价值的 ROC 曲线分析[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(4):292-296.]
- [10] Chen MN,Zhou Y,Yu LJ,et al. The application value of Prediction of Logistic regression model in patients with lymph node metastasis in rectal cancer[J]. Journal of Chinese Oncology,2015,21(4):297-303. [陈暮楠,周洋,于丽娟,等. Logistic 回归模型在预测直肠癌肠旁淋巴结转移中的应用价值[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(4):297-303.]
- [11] Jennings LE,Long NJ. Two is better than one' probes for dual-modality molecular imaging[J]. Chem Commun,2009,24(5):3511-3524.
- [12] Tong ZH,Wang RF. Advancement of clinical application based on multi-mode molecular imaging[J]. CT Theory and Applications,2014,23(4):707-714. [佟正灏,王荣福. 多模态影像技术在临床中的应用进展[J]. CT 理论与应用研究,2014,23(4):707-714.]
- [13] Wu Q,Zhang JH,Wang RF. Progress of multimodality imaging in patients with salivary gland tumors [J]. Journal of Chinese Oncology,2015,21(4):288-291. [吴茜,张建华,王荣福. 多模态影像在唾液腺肿瘤临床诊疗中的应用进展[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(4):288-291.]
- [14] Zhao Y,Wang RF,Liu PC. Current status and recent advance in ^{125}I seed implantation in the treatment for malignant tumors[J]. Journal of Chinese Oncology,2010,16(6):427-431. [赵媛,王荣福,刘鹏程. 放射性 ^{125}I 粒子植入治疗恶性肿瘤的现状与进展[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(6):427-431.]
- [15] Ma H,Zhang CL. The application of Iodine-125 brachytherapy on the treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology,2015,21(4):279-284. [马欢,张春丽. ^{125}I 粒子植入在肝癌治疗中的应用[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(4):279-284.]