

分子影像靶向诊断与治疗——恶性肿瘤精准诊疗的利器

兰晓莉 安锐

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 安锐, Email: anruiwh@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200323-00121

Molecular imaging and targeted therapy: a powerful tool for accurate diagnosis and treatment of malignant tumors

Lan Xiaoli, An Rui

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: An Rui, Email: anruiwh@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200323-00121

恶性肿瘤是威胁人类健康的重大疾病,由于人口老龄化和环境因素的影响,其发病率不断增加。恶性肿瘤临床表现隐匿,缺乏早期诊断的方法,部分肿瘤在诊断时已经处于晚期,错过了治疗的最佳时机;而由于肿瘤细胞在基因表达、代谢活性、增殖方式和转移潜能等诸多方面具有异质性,目前常用的治疗方法很难取得足够的疗效^[1]。因此,对恶性肿瘤的早期特异性诊断和个体化治疗是提高恶性肿瘤诊疗水平的重要因素。以显示分子水平基因受体、生化生理改变为分子影像和基于影像的靶向治疗为恶性肿瘤的个体化精准诊疗带来希望,成为近年来研究的热点。

对于肿瘤靶向,理想的靶点(target)是在肿瘤细胞或肿瘤相关血管中过度表达,而在正常细胞中不表达或微量表达的生物分子。目前一些在肿瘤细胞表面过度表达的受体被作为靶点在肿瘤诊断和治疗中应用,例如细胞外基质黏附分子家族中的整合素受体(integrin receptors), 酪氨酸激酶受体家族中的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor 2, HER2), G 蛋白偶联受体家族中的生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)等^[2]。与受体结合的选择性配体是基于这些受体的分子、肽和抗体的结构而构建和发展起来的。对这些配体进行适当的修饰和标记后就可以用于在体 PET、SPECT、MRI 和光学成像,使无创可视化肿瘤细胞或肿瘤微环境成为可能,为恶性肿瘤早期、特异性诊断

提供了分子水平影像学方法。靶向治疗是依据肿瘤发生中已经明确的异常分子和基因,设计和研制相应的药物,选择性杀伤肿瘤细胞,其优点是对肿瘤高度的选择性和特异性,而对正常组织损伤少。应用发射 α 或 β 射线的放射性核素标记靶向治疗药物,即可以将核素“转运”到肿瘤局部,通过射线达到杀伤肿瘤细胞的目的,实现核素靶向精准治疗。核素靶向治疗具有靶向性好、持续内照射、低剂量率、高吸收剂量的特点。目前放射免疫治疗、受体介导的放射性核素治疗在恶性淋巴瘤、神经内分泌肿瘤中已取得较好的临床效果。

肿瘤的核素靶向显像和治疗实现了图像引导治疗,为基于个体化的肿瘤精准诊疗开启了新时代。在本期“分子靶向诊断与治疗”专栏中,有 3 篇论文从不同的角度为目前的肿瘤显像和治疗提供了新的思路。汪文霞等^[3]以 EGFR 作为靶点,对三阴性乳腺癌进行量子点(quantum dots, QDs)标记的体外和在体实验研究。EGFR 是多种肿瘤中较为常用的靶点,其在核素显像、MRI 中的应用已有报道^[4]。QDs 作为一种在生物医学研究中具有良好发展潜力的光学纳米材料,拥有许多独一无二的光学特性,如通过改变尺寸可发出不同波长的光(从可见光到近红外)、激发光谱宽、发射光谱窄、抗光漂白性强等^[5]。但是目前这种方法常用于组织细胞水平研究,进行活体成像较少。汪文霞等^[3]应用西妥昔单克隆抗体(简称单抗)偶联 QDs,结果显示了这一探针较好的体外肿瘤靶向 EGFR 的能力,且成功进行了肿瘤

离体成像,但在体显像结果仍不尽如意,需修饰探针以进一步提高在体荧光显像效果。

随着对免疫抑制及其抑制恶性肿瘤分子机制和作用的进一步研究,免疫疗法正在改变癌症治疗的临床策略。然而,近 70% 接受免疫检查点治疗的患者对该方法没有反应,联合核素靶向治疗可能为这部分患者带来希望^[6]。在赵亮等^[7]的研究中,采用了针对程序性死亡受体配体 (programmed cell death protein ligand 1, PD-L1) 的免疫治疗联合放射性核素靶向治疗的方法,进行恶性肿瘤的治疗和机制方面的探索。该研究组以整合素 $\alpha_v\beta_3$ 为靶点、结合伊文思蓝 (Evans blue, EB) 提高肿瘤靶向摄取和药物在肿瘤内的滞留时间,制备¹⁷⁷Lu-EB- $\alpha_v\beta_3$,实现肿瘤的放射性核素靶向治疗。结果发现,经过联合治疗,9 只结肠癌荷瘤鼠中的 7 只表现为完全缓解、且未出现肿瘤复发,另 2 只为部分缓解。核素靶向治疗可以促进肿瘤微环境中的 PD-L1 表达上调、使 CD8⁺ T 细胞浸润增加,从而增强 PD-L1 的作用。因而,核素靶向治疗对免疫治疗产生了协同效应,这种联合治疗方法可能为肿瘤的治疗带来新的希望。

¹³¹I 在甲状腺疾病的核素治疗中的应用具有悠久的历史和确定的疗效,但却不能被应用在除甲状腺以外的其他肿瘤中,最主要的原因是其他肿瘤不能摄取¹³¹I,即使在肿瘤细胞中转染钠碘同向转运体 (sodium iodide symporter, NIS),¹³¹I 也会在短期内从肿瘤细胞内排出而造成治疗效果差^[8]。张璐等^[9]构建了可以表达早期生长反应蛋白 1 (Early growth response protein 1, Egr1) 启动子并携带金纳米颗粒 (gold nanoparticles, AuNPs) 重组慢病毒的骨髓间充质干细胞。该研究显示,在辐射诱导下,细胞 NIS 表达增加,对¹³¹I 的摄取增强;而 AuNPs 具有独特的光学性质,在接收 γ 射线照射后可产生较强的光电吸收效应和二次电子,增强射线对肿瘤的杀伤力,弥补了¹³¹I 滞留时间短所导致的疗效受限。虽然该研究载体设计较为复杂,但为¹³¹I 治疗各种肿瘤提供了新的思路和促进辐射增敏的方法。

肿瘤的靶向显像和治疗无疑是近年来肿瘤诊疗的研究热点,而核素显像和治疗是最成熟也最具临床前景的方法,在这一领域中,不得不提到一个新兴并不断扩展的医学领域——诊疗一体化 (theranostics)。诊疗一体化技术是将疾病的诊断或监测与治疗有机结合的新型生物医学技术。在过去的 10 年里,这一领域发展迅速,出现了包括基于放射性核素的诊疗一体化、生物图像引导的放射治疗、激光消

融、光学或光声引导诊疗一体化、纳米治疗、介入肿瘤学等在内的广泛研究应用^[10]。放射性核素诊疗一体化 (radiotheranostics) 是“诊疗一体化”领域中最具临床应用前景的领域,具有更多的发展机会,其关键在于核素靶向治疗患者的选择完全基于靶向显像,影像与治疗密切相关,真正实现“所见即所治”、“所治即所见”。

总之,分子影像通过在体无创显示疾病发生发展过程中的生化生理的改变,可以用于早期特异地诊断肿瘤;分子影像通过对肿瘤早期治疗反应评估和疗效预测,指导临床治疗决策,并促进分子靶向治疗;核素诊疗一体化真正实现了分子水平显像引导的分子靶向治疗,具有巨大的发展空间。分子影像靶向诊断和治疗将成为未来肿瘤个体化精准诊疗领域中最具发展前景的耀眼明珠。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(2): 81-94. DOI: 10.1038/nrelinonc.2017.166.
- Hagimori M, Fuchigami Y, Kawakami S. Peptide-based cancer-targeted DDS and molecular imaging [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2017, 65(7): 618-624. DOI: 10.1248/cpb.c17-00098.
- 汪文霞,刘振,盖永康,等.靶向 EGFR 可见光量子点用于三阴乳腺癌显像的实验研究 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(5): 260-267. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190930-00214. Wang WX, Liu Z, Gai YK, et al. Visable light emitted quantum dots targeting EGFR in triple-negative breast cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(5): 260-267. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190930-00214.
- 张敬勉,赵新明,王士杰,等.⁹⁹Tcm 标记人表皮生长因子受体 2 小分子靶向结合蛋白的制备及体外结合特性 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(3): 208-212. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.03.012. Zhang JM, Zhao XM, Wang SJ, et al. Preparation and characterization of ⁹⁹Tcm-labeled human epidermal growth factor type 2 antibody molecule *in vitro* [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(3): 208-212. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.03.012.
- 李崇佼,兰晓莉,张永学.无机纳米晶体量子点光学成像应用进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(3): 246-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.03.025. Li CJ, Lan XL, Zhang YX. Application advances in optical imaging of inorganic fluorescent nano-materials-quantum dots [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(3): 246-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.03.025.
- Li J, Van Valkenburgh J, Hong X, et al. Small molecules as theranostic agents in cancer immunology [J]. Theranostics, 2019, 9(25): 7849-7871. DOI: 10.7150/thno.37218.
- 赵亮,富凯丽,姚兰琳,等.整合素 $\alpha_v\beta_3$ 放射性核素靶向治疗联合 PD-L1 免疫治疗的实验研究 [J]. 中华核医学与分子影像杂

- 志, 2020, 40(5): 268-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191128-00278.
- Zhao L, Fu KL, Yao LL, et al. Enhancement of therapeutic efficacy by combination of integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted radiotherapy and anti-PD-L1 immunotherapy: a preclinical study [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(5): 268-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191128-00278.
- [8] 杨珂, 林岩松. 分化型甲状腺癌钠碘转运体功能的影响因素 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(6): 512-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.024.
- Yang K, Lin YS. Influencing factors on the function of sodium iodide symporter in differentiated thyroid cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(6): 512-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.024.
- [9] 张璐, 郭睿, 郑本超, 等. 骨髓间充质干细胞介导 NIS 基因及金纳米颗粒治疗乳腺癌的实验研究 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(5): 275-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191210-00291.
- Zhang L, Guo R, Zheng BC, et al. Vitro experiment of bone marrow mesenchymal stem cells mediated NIS gene and gold nanoparticles in the treatment of breast cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(5): 275-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191210-00291.
- [10] Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS, et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): e146-e156. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30821-6.

(收稿日期: 2020-03-23)

• 读者 • 作者 • 编者 •

2020 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP (adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

CI (confidence interval), 可信区间

CT (computed tomography), 计算机体层摄影术

CV (coefficient of variation), 变异系数

DNA (deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

HAV (hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒

Hb (hemoglobin), 血红蛋白

HBsAg (hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原

HBV (hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒

HCV (hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒

MRI (magnetic resonance imaging), 磁共振成像

PCR (polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET (positron emission tomography), 正电子发射体层摄影术

PLT (platelet count), 血小板计数

RBC (red blood cells), 红细胞

RNA (ribonucleic acid), 核糖核酸

SPECT (single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术

WBC (white blood cells), 白细胞

WHO (World Health Organization), 世界卫生组织

本刊编辑部