

肺部恶性肿瘤组织摄取⁹⁹Tc^m-MIBI 与 Pgp 表达的相关性

尹雅芙, 李亚明

(中国医科大学附属第一医院核医学科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 用⁹⁹Tc^m-MIBI 术中 γ 探测法探讨活体肺部恶性肿瘤组织对⁹⁹Tc^m-MIBI 的摄取和肿瘤细胞 P-糖蛋白 (Pgp) 表达间的关系。结果表明, T/NT ≤ 2 的肺部恶性肿瘤组织 Pgp 含量明显高于 T/NT > 2 的肺部恶性肿瘤组织; Pgp 含量多寡与病理类型无关; 肺部恶性肿瘤组织对⁹⁹Tc^m-MIBI 的摄取与 Pgp 表达呈明显负相关, 即肿瘤细胞高度表达 Pgp 时, ⁹⁹Tc^m-MIBI 摄取较低。

关键词: 肺恶性肿瘤; γ 探测器; ⁹⁹Tc^m-MIBI; P-糖蛋白

中图分类号: R734.2; R817.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7512(2004)03-0157-03

⁹⁹Tc^m-MIBI 是一种带正电荷的兼脂溶性和水溶性的物质, 通过被动扩散进入细胞, 主要集中于线粒体丰富且线粒体跨膜负电势高的代谢旺盛的组织中, 如心肌组织和恶性肿瘤组织^[1,2]。有关实验研究表明, 部分恶性肿瘤细胞内 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, Pgp) 高表达影响肿瘤细胞对⁹⁹Tc^m-MIBI 的摄取。Pgp 是肿瘤细胞产生多药耐药性的主要原因之一^[3], Pgp 位于细胞膜上, 通过与化疗药物的结合将其泵出细胞外而产生多药耐药性。⁹⁹Tc^m-MIBI 是 Pgp 的转运底物之一^[4], 因此, 在 Pgp 高表达的肿瘤细胞中, ⁹⁹Tc^m-MIBI 虽然早期被摄取, 但随后由于 Pgp 的外排作用使⁹⁹Tc^m-MIBI 无法存留在肿瘤细胞内, 而被很快排出体外。

常规的⁹⁹Tc^m-MIBI 肺恶性肿瘤核素显像是术前体外显像, 但病灶形态较小时, 由于肿瘤组织表面覆盖其它组织, 可导致肿瘤组织本身信息量低, 图像不清晰, 计数不准确, 给准确定量评价带来较大误差。用 GDP 进行术中 γ 探测则可克服上述不足, 避免其它组织的干扰, 精确测量肿瘤组织。因此本工作拟采用⁹⁹Tc^m-MIBI 进行术中 γ 探测, 探讨活体肺部恶性肿瘤摄取⁹⁹Tc^m-MIBI 与 Pgp 表达之间的关系。

1 主要材料

1.1 研究对象

27 例原发性肺部恶性肿瘤患者, 均经病理检查证实, 于 2001 年 7 月~2002 年 7 月间在本院胸外科住院部接受治疗。其中男 19 例, 女 8 例, 平均年龄 56 ± 9 岁 (35~74 岁); 其病理类型分别为鳞癌 (9 例)、腺癌 (16 例) 和小细胞肺癌 (2 例)。

1.2 主要试剂

⁹⁹Tc^m-MIBI: ⁹⁹Tc^mO₄⁻ 由中国原子能科学研究院同位素研究所提供, MIBI 由江苏省原子医学研究所提供, 参照文献^[5]进行标记, 标记后纯化纯度 $> 95\%$, 放射性浓度为 1 480 GBq/L; 鼠抗人 Pgp 单克隆抗体: 克隆号 494, 产品编号 MS-1824, 晶美生物工程有限公司产品。

1.3 主要仪器

便携式 GDP γ 探测器: 美国 GDP 公司产品; UIC 和 Olympus 显微图像分析仪分别为美国 UIC 公司和日本 Olympus 公司产品。

2 试验方法

2.1 ⁹⁹Tc^m-MIBI 术中探测

术前 1 h 静脉注射 740 MBq ⁹⁹Tc^m-MIBI, 开

胸后用 GDP 探查患者正常肺组织和肿瘤组织,进行活体组织计数。每个部位计数 3 次,每次 10 s,取平均计数作为在体计数。取病灶计数与健侧相应肺部组织计数的比 $T/NT = 2$ 作为分组标准^[6]。

2.2 Pgp 表达的测定

2.2.1 肺恶性肿瘤组织免疫组织化学染色 肺部恶性肿瘤组织的石蜡标本采用链霉素生物素-过氧化物酶法(S-P 法)进行免疫组织化学染色。细胞浆或细胞膜呈清晰棕黄色为阳性细胞,即表达 Pgp 的细胞。

2.2.2 Pgp 表达的测定 用显微图像分析仪对每一张肿瘤组织切片进行图像分析,随机选取 3 个高倍视野($\times 400$),计数阳性细胞,用标记指数(Labeled Index, LI)表示, $LI = \text{阳性细胞数} / \text{计数细胞总数} \times 100\%$ 。

2.3 统计分析

结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较用 t 检验。对 T/NT 与 LI 行相关分析。

3 结果与讨论

27 例肺部恶性肿瘤患者中 $T/NT \leq 2$ 的患者有 5 例,其 LI 均值为 $43.34\% \pm 17.65\%$, $T/NT > 2$ 的患者 22 例,其 LI 均值为 $15.48\% \pm 14.70\%$ 。两组相比差异显著($t = 3.7, P < 0.005$), $T/NT \leq 2$ 时 Pgp 含量明显高于 $T/NT > 2$ 时的 Pgp 含量。

16 例腺癌患者的 T/NT 和 LI 分别为 2.67 ± 1.02 、 $22.66\% \pm 18.50\%$, 9 例鳞癌患者的 T/NT 和 Pgp LI 分别为 2.46 ± 0.30 和 $19.30\% \pm 20.36\%$ 。这两组患者的 T/NT 和 LI 相比,均无显著性差异($t' = 0.77, P > 0.05; t = 0.42, P > 0.05$)。说明肿瘤组织中 Pgp 含量与病理类型无关。小细胞肺癌患者例数过少,故未进行比较。

27 例肺部恶性肿瘤患者的 T/NT 与 LI 的相关系数为 $-0.57 (t = 3.48, P < 0.005)$, 呈负相关。表明肿瘤细胞 Pgp 高表达,则 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 摄取降低,即 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 早期进入细胞,随后大部分即被 Pgp 泵出细胞外;但部分患者肿瘤组

织的 Pgp 表达很少,且 T/NT 值并未见明显增高, $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 摄取仍较低,可能是患者的肿瘤细胞除了含有 Pgp 外,还含有其他多药耐药相关因子,如多药耐药相关蛋白(Multidrug Resistance-associated Protein, MRP),因为 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 也是 MRP 的转运底物^[7]。鉴于本研究未检测 MRP 的含量,此结论尚待进一步研究证实。

4 结 论

活体 GDP 术中 γ 探测结果表明肺恶性肿瘤 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 的摄取和 Pgp 表达呈负相关,肺恶性肿瘤细胞 Pgp 高表达,则 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 摄取较低。

参考文献:

- [1] Muller S, Guty-Tougelidis B, Greutzig H, et al. Imaging of Malignant Tumors With $\text{Tc}^{99\text{m}}\text{-MIBI}$ SPECT [J]. J Nucl Med, 1987, 28: 562.
- [2] Muller SP, Reiners C, Pass M, et al. $\text{Tc}^{99\text{m}}$ MIBI and Tl-201 Uptake in Bronchial Carcinoma [J]. J Nucl Med, 1989, 30: 845.
- [3] Zgurskaya HI, Nikaido H. Multidrug Resistance Mechanism: Drug Efflux Across Two Membranes [J]. Mol Microbiol, 2000, 37(2): 219~225.
- [4] Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al. Function Imaging of Multidrug-resistant P-glycoprotein With an Organotechnetium Complex [J]. Cancer Res, 1993, 53: 977~984.
- [5] 潘中允,朱承谟,赵惠扬.临床核医学[M].北京:原子能出版社,1994.30~33.
- [6] 王钰琦,孙玉鸮,高霁峰.肺癌放射免疫导向手术的动物实验研究[J].中国肺癌杂志,2000,3(1): 46~49.
- [7] Hendrikse NH, Franssen EJJ, Vandergraaf WT A, et al. $\text{Tc}^{99\text{m}}\text{-sestamibi}$ Is a Substrate for P-glycoprotein and the Multidrug Resistance-associated Protein [J]. Br J Cancer, 1998, 77: 353~358.

Correlation Between $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI Uptake and Pgp Expression of Lung Malignant Tumors

YIN Ya-fu, LI Ya-ming

(Department of Nuclear Medicine, The First Clinical Hospital of

China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: The correlation between the uptake of $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI and the expression of P-glycoprotein (Pgp) in patients with lung malignant tumor is explored by γ -detecting probe (GDP) intraoperatively. The results show that the Pgp expression of 5 patients with $T/NT \leq 2$ is much higher than that of the other 22 patients with $T/NT > 2$. The higher the Pgp expression in lung malignant tumor cells, the lower the uptake of $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI is. It indicates that as a major factor of multidrug resistance, Pgp correlates with the uptake of $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI negatively in lung malignant tumors.

Key words: pulmonary malignant tumor; γ -detecting probe; $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI; P-glycoprotein

"第九届全国放射性药物与标记化合物学术会议"简报

"第九届全国放射性药物与标记化合物学术会议"于 2004 年 7 月 11 日~17 日在云南省昆明市召开。本次会议由中国同位素公司主办,中国核学会同位素分会、中国核学会核化学与放射化学分会及中华医学会核医学分会协办。与会代表 50 余人,分别来自中国原子能科学研究院、中国同位素公司、北京原子高科核技术应用股份有限公司、北京大学医学部、北京大学肿瘤医院、北京师范大学化学系、北京北方生物技术研究所、中国人民解放军总医院、中国科学院上海应用物理研究所、上海奥瑞恩诊断试剂有限公司、中国工程物理研究院、成都中核高通同位素股份有限公司、西安利亚电子仪器有限公司、广州市南方医院 PET 中心、广州惠州中心医院等十多家单位。

大会由中国同位素公司张志仁副总经理致开幕词。会议采取大会报告和自由发言讨论相结合的方式进行。北京师范大学化学系朱霖教授、中国工程物理研究院核物理与化学研究所罗顺忠副所长、中国科学院上海应用物理研究所尹端正教授等 20 多位代表在会上作了报告,他们分别从不同的角度对放射性药物和标记化合物国内外的研究进展及国内放射性药物发展所面临的机遇与挑战作了全面介绍与交流。

本次会议共收到论文摘要 67 篇,并汇编成册。代表们踊跃参加讨论,会议学术气氛浓厚,取得了预期的效果。