

放射性药物化学领域中的重要事件和研究前沿

沈浪涛^{1,2}

1. 中国原子能科学研究院 国家同位素工程技术研究中心, 北京 102413;

2. 原子高科股份有限公司, 北京 102413

摘要:评述了核化学和放射化学对人类健康改善的贡献。首先简要介绍了放射性的发现历史及在核化学和放射化学领域中其它与人类健康相关的重要发现。再介绍了钼-锝发生器和锝药物的研发历程、锝药物的基本原理及在核医学中的主要应用以及其它用于核医学中的重要放射性核素。其次介绍了 PET 药物的显像原理、 ^{18}F -FDG 的研发历程及在核医学中的广泛应用;还介绍了其它重要的 ^{18}F 标记的显像药物。然后概述了目前的放射性治疗药物,着重介绍了用于治疗骨转移瘤的 $^{223}\text{RaCl}_2$ 注射液。再概述了各种模式显像技术的特点,并着重介绍了 PET/MRI 双模态显像药物的研发进展。最后,对核化学和放射化学在改善人类健康中的作用进行了展望,并简要叙述了中国所取得的成就和存在的问题。

关键词:放射性诊断药物;放射性治疗药物;SPECT 显像药物;PET 显像药物;PET/MRI 双模式显像剂

中图分类号:R817 **文献标志码:**A **文章编号:**0253-9950(2015)05-0355-11

doi:10.7538/hhx.2015.37.05.0355

Important Events and New Frontiers in Field of Radiopharmaceutical Chemistry

SHEN Lang-tao^{1,2}

1. China Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275(58), Beijing 102413, China;

2. Atom High-Tech Co., Ltd., Beijing 102413, China

Abstract: The contributions of nuclear chemistry and radiochemistry to the improvements on human health were reviewed in this article. Firstly, the discovery history of radioactivity and other important discoveries, related to human health in the field of nuclear chemistry and radiochemistry, were briefly introduced. Secondly, the development history of $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ generator, the principles and major applications of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ radiopharmaceuticals as well as other major radionuclides in nuclear medicine, were described. Thirdly, the imaging principle of PET radiopharmaceuticals, the development history and the wide applications in nuclear medicine of ^{18}F -FDG, together with other important ^{18}F -labeled imaging agents were depicted. Fourthly, the current therapeutic radiopharmaceuticals were summarized; then, ^{223}Ra dichloride injection for the therapy of bone metastases was highlighted. Fifthly, the advantages and disadvantages of various imaging technology were outlined; then, the new developments of PET/MRI dual-modal imaging agents were emphasized. Lastly, the roles of nuclear

chemistry and radiochemistry to the improvements on human health were prospected; then, the achievements and existing problems of China were discussed.

Key words: diagnostic radiopharmaceutical; therapeutic radiopharmaceuticals; SPECT imaging agents; PET imaging agents; PET/MRI dual-modal imaging agents

1895 年, W. Rontgen 发现了 X-射线。X-射线的发现激发了许多研究者的兴趣。时任巴黎理工学院教授的 Becquerel 为了验证 X-射线的产生与磷光(即某些物质经紫外光照射后可以发出可见光)可能相关的设想,选择了一种已知具有磷光的铀盐晶体 ($[K_2UO_2(SO_4)_2 \cdot 2H_2O]$) 进行实验。他把铀盐和感光板放在一起并观察感光板曝光与紫外光或磷光的关系。最终其实验结果证明,感光板的曝光与紫外光或磷光无关,而与铀盐晶体有关。Becquerel 把这种能使感光板曝光的新射线称为“铀射线”^[1]。

其时,在巴黎学习的波兰研究生 Marie Sklodowska Curie 继续开展了 Becquerel 的研究。但她不像 Becquerel 那样把研究重点放在射线本身,而是寻找其它可能发射“铀射线”的物质上。

Curie 和 Pierre Curie 一起发现了其它两种也能发射“铀射线”的物质,在其中一种物质中含有未发现的一种新元素。她把该元素命名为钋。由于“铀射线”不只是铀才有,因此,她们把“铀射线”改称为放射性。通过后续研究,她们推断放射性不是化学反应的产物,而是源自于原子本身的变化。1898 年, Curie 夫妇又发现了第二种新元素镭。镭的放射性是铀的 400 倍^[2-3]。1903 年, Curie 夫妇和 Becquerel 因为发现放射性而获得了诺贝尔物理学奖。1911 年, 因为发现了镭和钋这两种新元素, Marie Curie 再次获得了诺贝尔化学奖。

在 Becquerel、Curie 夫妇等人作出了放射性方面的开创性工作后,其他科学家也做出了许多重大发现,与人类健康相关的核科学主要进展总结于表 1 中^[4-5]。

表 1 与人类健康相关的核科学主要进展
Table 1 Major progresses in nuclear science related to human health

年份 (Year)	科学发现 (Discovery)	研究者 (Researches/Organization)	诺贝尔奖 (Nobel Prize)
1895	X-射线(X-ray)	W. Rontgen	1901
1896	铀盐的放射性(Radioactivity from uranium salt)	H. Becquerel	1903
1898	钋和镭(Polonium and radium)	P. Curie, M. Curie	1903
1899	源于原子衰变的放射性 (Radioactivity is caused by the decomposition of atoms)	J. Elster, H. Geitel	
1900	认为 γ 辐射是电磁辐射 (Gamma radiation is considered as electromagnetic radiation) (1914 年由 E. Rutherford 和 E. Andrade 证明)	P. Villard, H. Becquerel	
1900	β 射线由电子组成(Beta decay consists of electrons)	H. Becquerel	
1902	镭的制备(Preparation of radium)	P. Curie, M. Curie	1911
1903	α 辐射由氦离子组成 (Alpha radiation consists of the ions of helium)	E. Rutherford	1908
1903	氡气(镭的辐射)(Radon (radium emanation))	W. Ramsay, F. Soddy	1904
1898—1902	辐射具有化学和生物效应 (Radiation has chemical and biological effects)	P. Curie, A. Debierne, H. Becquerel, H. Danlos 等	
1896—1905	放射性元素的“遗传”关系 (Genetic relation of the radioelements)	H. Becquerel, E. Rutherford, F. Soddy, B. Boltwood 等	
1905	质量和能量的关系(Equivalence of energy and mass)	A. Einstein	
1907	镭的治疗应用(Therapeutic application of radium)	T. Stenbeck	
1909	α 散射实验;发现了原子核的结构 (Alpha scattering experiments; discovery of nucleus)	H. Geiger, E. Mardsen	

续表 1

年份 (Year)	科学发现 (Discovery)	研究者 (Researches/Organization)	诺贝尔奖 (Nobel Prize)
1909	提出同位素的术语(Terms of isotopes)	F. Soddy	1921
1910	通过在电磁场中偏移测定了原子量 (Determination of atomic mass by deviation in electric and magnetic field)	J. J. Thomson	
1911	卢瑟福原子模型(Rutherford's atomic model)	E. Rutherford	
1912	放射性示踪(Radioactive indication)	G. Hevesy, F. Paneth	1943
1912	云雾室(Cloud chamber)	C. T. Wilson	1927
1913	用同位素解释衰变系 (Interpretation of the decay series by using isotopes)	K. Fajans, F. Soddy	
1913	用电磁场分离氖同位素 (Separation of neon isotopes using the deviation in electric and magnetic field)	F. W. Aston	1922
1913	原子核大小和电荷的测定 (Determination of the size and charge atomic nuclei)	H. Geiger, E. Mardsen	
1913	放射性测量的计数器 (Counter for radioactivity measurement)	H. Geiger	
1921	蒸馏法分离同位素(Separation of isotope by distillation)	J. N. Bronsted, G. Hevesy	
1924	生物研究中的放射性示踪剂(Po) (The radioactive tracer(Po) in biological research)	A. Lacassagne, J. S. Lates	
1928	盖革-米勒计数器(The Geiger-Muller counter)	H. Geiger, W. Muller	
1932	回旋加速器(Cyclotron)	E. Lawrence, M. S. Livingston	
1932	氘;通过液态氢的蒸发富集同位素 (Deuterium;isotope enrichment by evaporation of liquid hydrogen)	H. Urey	1934
1932	中子(Neutron)	J. Chadwick	1935
1932	正电子(Positron)	C. D. Andersson	1936
1934	湮灭(Annihilation)	M. Thibaud, F. Joliot-Curie	
1934	人工放射性(Artificial radioactivity)	F. Joliot-Curie, I. Curie	1935
1934	切伦科夫辐射(Cherenkov radiation)	P. A. Cserenkov, I. M. Frank, I. E. Tamm	1958
1937	锝(Technetium)	G. Perrier, E. Segre	
1938	采用中子实现铀的裂变 (Fission of uranium using neutrons)	O. Hahn, F. Strassman	1944
1938	光电倍增管(Photomultiplier)	Z. Bay	
1940	超铀元素(Transuranium)	E. M. McMillan, G. T. Seaborg	1951
1942	第一个核反应堆(First nuclear reactor)	E. Fermi 和 其同事	
1949	放射性碳计年法(Radiocarbon dating)	W. Libby	1960
1951	第一个增殖反应堆(First breeder reactor)	Argonne National Laboratory	
1951	正电子原子(Positronium atom)	M. Deutsch	
1951	⁶⁰ Co 用于治疗肿瘤 (Application of ⁶⁰ Co in therapy of cancer)		
1950	放射免疫测定方法:肽类激素的测定 (Radioimmunoassay(RIA): determination of peptide hormones)	R. S. Yalow	1977
1976	剂量国际单位(gray 和 sievert) (SI-dose units(gray and sievert))	IUPAC	

如表 1 所示,正是反应堆和回旋加速器的问世,使得人们可以获得各种放射性核素;正是对各种射线、核素性质的基础研究,使得人们可以把各种射线和核素应用于现代的医学诊断或治疗中。

核化学和放射化学在医学领域中的应用促进了放射性药物化学和核医学的诞生和发展。在放射性药物化学的发展历程中, $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 即时标记药盒的发明以及 2-[^{18}F]-氟-2-脱氧-D-葡萄糖 (^{18}F -FDG) 的出现是重要事件。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 系列药物和 ^{18}F -FDG 构成了当代核医学的重要基础。本文首先简介基于核化学和放射化学基础研究成果而产生的重要放射性诊断药物(特别是锝药物)和正电子显像药物 ^{18}F -FDG 的研发历程;在此基础上,根据个人的理解和判断,叙述笔者认为较重要的放射性药物研究前沿,即新出现的 α 核素 ^{223}Ra 治疗药物、双模式影像技术如正电子发射计算机断层显像/核磁共振成像(PET/MRI)及其影像剂的研发进展。本文旨在通过放射性药物发展史中重要事件的回顾和研究前沿的介绍,既说明核化学和放射化学对人类健康状况改善的重要作用,又给不同层次的研究者提供某些可能的启迪作用。尤其希望年轻的研究者和其它领域的研究者能产生或提高对放射性药物化学的兴趣并在今后开展跨学科领域的研究。这也是放射性药物化学领域不断创新和持续发展的动力。

1 单光子放射性诊断药物(特别是锝药物)的兴起与现状

医学影像就是利用某种装置对人体捕捉具有医学用途的图像。医学影像是现代医学的基石,使得“眼见为实”成为了现实。医学影像能直观地提供人体脏器和病变组织的丰富信息。因此,在病变的检测、疾病的诊断、疾病严重性的评估和疗效的监测等方面都起着非常重要的作用。现代医学影像技术主要包括:X 射线计算机断层成像(X-CT)、磁共振成像(MRI)、核医学显像(单光子发射计算机断层显像(SPECT)和正电子发射计算机断层显像(PET))、超声成像(USG)及光学成像等。

SPECT 显像的物理基础是 γ 射线^[6]。SPECT 显像依赖于单光子发射的放射性药物。在进行 SPECT 显像之前,必须预先在人体内引

入一种能发射 γ 射线的放射性药物。目前,单光子放射性诊断药物使用最为广泛的是 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物。

1937 年,Perrier 等^[7-8] 发现了 43 号元素。1947 年,Paneth 把该元素命名为 Tc^[9]。1939 年,Seaborg 等^[10] 发现了 Tc 的核异构及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的存在。1960 年代,Brookhaven National Laboratory 研发成功了 $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器^[11]。 $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器的发明是放射性药物化学领域的一场革命。从此,短寿命核素 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 作为长寿命核素 ^{99}Mo 的子体可以方便地通过 $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器获得(图 1^[12]),这为核医学中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的广泛使用奠定了核素基础。

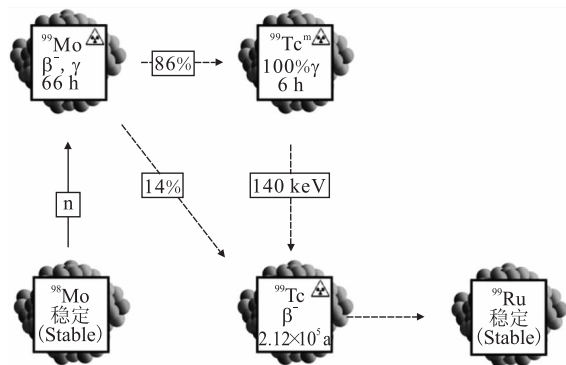


图 1 通过 $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器制备 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的衰变^[12]

Fig. 1 Generation and decay of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ using $^{99}\text{Mo}-^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ^[12]

从发生器中获得的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 为高锝酸盐(TcO_4^-), 在水溶液中很稳定。但是,高锝酸盐一般不能直接应用,因为它不能与螯合剂或生物分子结合。因此,必须先用还原剂把高锝酸盐还原为稳定性稍差的低氧化态锝。低氧化态锝易与螯合剂或生物分子结合。人们先后采用氯化铁和抗坏血酸作为还原剂制备了许多 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物^[13]。但是,制备这些 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物需要使用特殊的设备如 pH 计等,并且还需制备无菌缓冲液,特别麻烦,这阻碍了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物在大多数核医学实验室的应用。亚锡作为还原剂的引入,使得 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 可以直接加入到含有螯合剂或靶向分子的小瓶内,而不需要调节 pH 或加入其它化学试剂。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 在 pH = 4~7 范围内被还原,接着,还原锝被螯合剂结合。随后,Eckelman 等^[14] 发明了二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)即时标记药盒。采用亚锡还原技术的

即时标记药盒是 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 放射性药物制备的一个关键技术突破。冷药盒中一般含有与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 络合的配体、适量的还原剂、调节 pH 的缓冲剂、稳定剂和其它辅料。冻干药盒具有较长的保质期(几个月到几年),可以很好地保存并在室温下运输。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记仅仅通过将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 与冷药盒简单地混合就可以实现。因此,自此以后, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记物的数目迅速增加, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 放射性药物在核医学中的推广和普及才能成为现实。

由于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 具有下列优点:

- (1) 它发射能量较为理想的 140 keV 的 γ 射线,适合于显像;
- (2) 6.02 h 的半衰期适合于放射性药物的制备和临床应用;
- (3) 由于没有粒子辐射和短半衰期,对于病人的辐射剂量较小;
- (4) 当用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记某个化学底物,所得的标记物具有高的靶与非靶比;
- (5) 通过每周的发货, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 较易获得;
- (6) 在核医学科, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 放射性药物的质控可以采用常规手段迅速达到。

人们对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物进行了广泛而深入的研究^[15]。到目前为止,已有数百种 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物被用于诊断程序中,其中 30 多种已用于临床研究。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物已被用于甲状腺、肿瘤、心肌、骨等疾病的显像诊断和肾、脑、肝脾、肺等器官功能的诊断^[16]。由于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 是最理想的核素,在核医学诊断中,大约 85%使用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物。

除了核素 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$,其它放射性核素如 ^{123}I 、

^{131}I 、 ^{67}Ga 、 ^{111}In 、 ^{201}Tl 也被开发成各种单光子放射性诊断药物并在核医学中得到了一定的应用。

单光子放射性诊断药物的研究促进了核医学和放射性药物行业的发展。2012 年,美国 SPECT 药物的销量为 7.19 亿美元,增长率为 4.3%^[17]。2012 年,我国进行 SPECT 显像总数为 144.8 万人次^[18]。截至到 2013 年底,我国已拥有 SPECT 和 SPECT/CT 扫描设备 555 台^[19]。随着我国人民生活水平的不断提高,对单光子放射性诊断药物的需求也将越来越大。

2 ^{18}F -FDG 的发现与 PET 显像诊断

PET 显像是另一种核医学断层扫描显像方式。PET 显像比 SPECT 显像具有更高的空间分辨率和灵敏度。目前,PET 已与 CT 融合成 PET/CT。PET/CT 被誉为当代医学高科技之冠。PET 显像利用发射正电子的放射性核素,如 ^{18}F (半衰期约 110 min)、 ^{11}C (约 20 min)、 ^{13}N (约 10 min)、 ^{15}O (约 2 min)、 ^{82}Rb (76 s)、 ^{68}Ga (约 68 min)、 ^{64}Cu (12.7 h)等。PET 显像原理可用图 2^[20]加以简要说明。

在人体组织中,从正电子核素中发射出的正电子运动极短的距离(几毫米)即与负电子发生碰撞而产生电子湮灭,同时产生两个角度约为 180°、能量为 511 keV 的 γ 光子。通过 PET 扫描仪探测这两个同时发出的光子而显像。

在 PET 显像中,最常用的核素是 ^{18}F ,这是因为 ^{18}F 具有以下特点:

- (1) 具有较长的半衰期(110 min),因此, ^{18}F

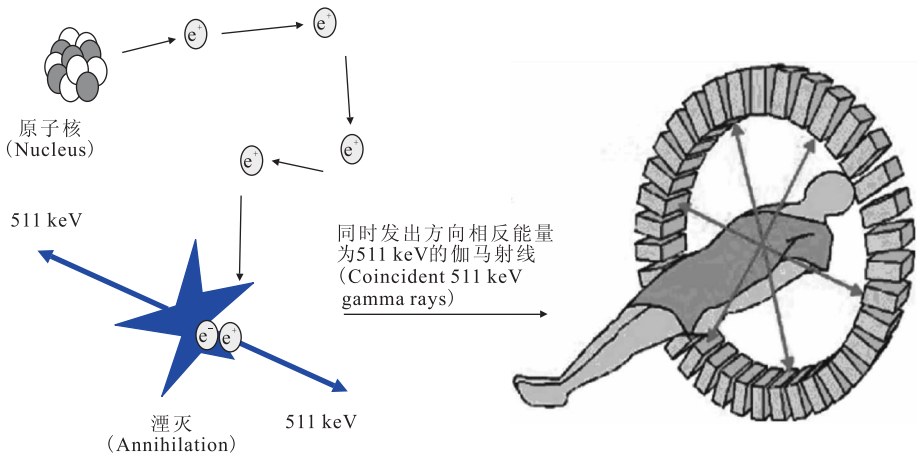


图 2 PET 显像的示意图^[20]

Fig. 2 Schematic of imaging with positron emission tomography(PET)^[20]

药物的合成和研究可持续到几小时并可以把药物运输到较远的 PET 中心；

(2) 由于正电子能量较低(640 keV)，在软组织中的运动距离短(2.3 mm)，因此，分辨率高且辐射剂量低；

(3) 相对较高放射性量(几居里级)的¹⁸F-核

素可被合成；

(4) 与更短半衰期的其它正电子核素相比，¹⁸F使得代谢物和血浆分析(这些研究需要定量和进行动力学研究)成为可能。

在临床 PET/CT 显像中，95%以上所使用的药物是¹⁸F-FDG，其结构示于图 3。

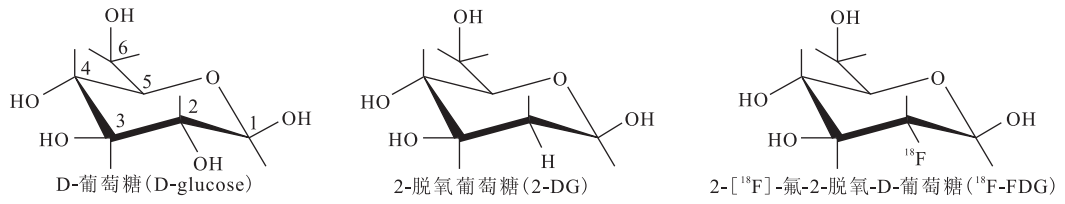


图 3 D-葡萄糖及类似物的结构

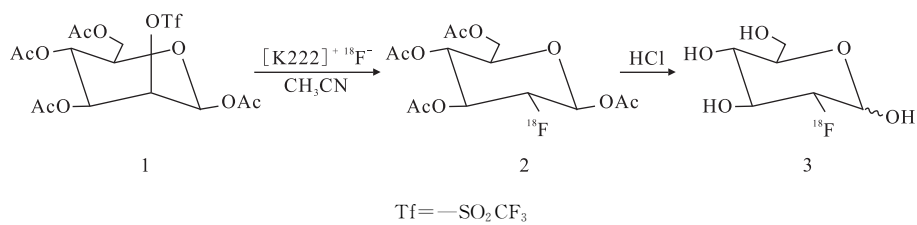
Fig. 3 Structure of D-glucose, 2-deoxy-D-glucose(2-DG) and 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG)

¹⁸F-FDG 是核医学中最重要、临床中最有用的 PET 显像药物。那么 ¹⁸F-FDG 是如何发现的呢？为什么利用 ¹⁸F-FDG 显像可以进行肿瘤和其它疾病的诊断？回顾 ¹⁸F-FDG 的研发历程，对我们研发新的 PET 显像剂具有较大的启迪作用。

1941 年，Helferich 等首先合成了 6-脱氧-6-氟-D-葡萄糖(6-¹⁹FDG)^[21]。1954 年，Sols 等^[22]提出：第 2 号碳原子(C-2)上的羟基对于把 D-葡萄糖运输到细胞中和通过己糖激酶促成的磷酸化反应不是必需的。此外，C-2 上的羟基对于 D-葡萄糖-6-磷酸盐的进一步代谢是必需的。为了合成抗癌药物，Pacak 等^[23]于 1969 年合成了 2-¹⁹FDG。然而，由于 2-¹⁹FDG 具有很高的毒性，因此，放弃了进一步的临床研究。Sokoloff 等^[24]研制了 ¹⁴C 标记的 2-[¹⁴C]-2-脱氧葡萄糖(2-CDG)并作为测量脑葡萄糖代谢的示踪剂用于放射性自显影中。受到 ¹⁴C 标记的 2-CDG 的启发，美国

Brookhaven 国立实验室的 Ido 等^[25-26]于 1976 年率先合成出了 ¹⁸F-FDG，并与美国国立卫生研究院和宾州大学合作将之用于人脑葡萄糖代谢的显像研究。该合成通过亲电氟化反应进行，但产率低并且合成时间长(大于 2 h)。大约 10 年后，Hamacher 等^[27]成功地利用 K222(一种氨基多醚)、碳酸钾形成了 ¹⁸F 的反离子，使得 ¹⁸F 成为了亲核试剂，实现了亲核取代反应合成 ¹⁸F-FDG。该合成过程具有大于 50%的合成产率且把合成时间缩短至 1 h 以内(图 4^[27])。此后，通过不断地技术改进，¹⁸F-FDG 的合成实现了模块化和自动化。

肿瘤细胞存在 Warburg 效应，即大多数肿瘤细胞比正常细胞消耗的葡萄糖要多得多^[28]。由于 ¹⁸F-FDG 与葡萄糖分子的结构相似，它也能被葡萄糖转运体运输到细胞中，但 ¹⁸F-FDG 的磷酸化产物能被肿瘤细胞摄取并滞留在细胞中。因此，¹⁸F-FDG 是一种广谱的肿瘤 PET 显像剂。¹⁸F-



1——1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-三氟甲磺酰基-β-D-吡喃甘露糖(1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-trifluoromethanesulfonyl-β-D-mannopyranose)；
2——全乙酰化-2-[¹⁸F]-氟-2-脱氧-D-葡萄糖(Peracetylated-2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose)；
3——2-[¹⁸F]-氟-2-脱氧-D-葡萄糖(2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose)

图 4 亲核取代法合成¹⁸F-FDG^[27]

Fig. 4 Synthesis of 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose via nucleophile substitution^[27]

FDG PET 显像被广泛用于许多恶性肿瘤的早期诊断,如非小细胞肺癌、乳腺癌、直肠癌、黑色素瘤等,并对原发肿瘤良恶性鉴别、恶性肿瘤的分期、寻找转移瘤原发灶、放射治疗后组织坏死与残余肿瘤灶鉴别、肿瘤复发的诊断以及肿瘤患者预后评价、肿瘤进行单独化疗或联合治疗后的疗效监测等都有重要的价值。此外,由于葡萄糖在心肌细胞和大脑细胞中也有较高摄取,因此, ^{18}F -FDG PET 显像也用于心血管疾病和神经系统疾病的诊断^[16]。

阿尔兹海默病是老年痴呆症中最主要的一种类型。60%左右的老年痴呆症为阿尔兹海默病。目前全世界约有2 700万人已被诊断为阿尔兹海默病,每年新增病例为500万。据估计,中国约有800万病人。日益增多的阿尔兹海默病病人,将给世界各国在临床、医保体系、社会和财政负担等多方面带来前所未有的挑战。目前,虽然阿尔兹海默病还不能治愈,但及早发现后可以通过药物干预的方式延缓阿尔兹海默病的进程。一直以来,阿尔兹海默病的最终确诊只能通过尸检确定。因此,阿尔兹海默病的早期诊断具有重大意义。自2012年4月6日以来,美国FDA、欧洲药品管理局已经批准了3种用于阿尔兹海默病诊断的 ^{18}F 标记PET显像药物(商品名分别为AmyvidTM、Vizamyl和NeuraceqTM)进入市场。这给阿尔兹海默病的早期诊断带来了新希望。

此外, ^{68}Ga 等正电子核素标记的药物也已通过了大量的临床研究即将走向市场。

近年来,我国PET/CT扫描仪的数量增长迅速,至2013年底,大陆地区已拥有PET及PET/CT扫描仪198台,较2011年增长22.2%^[19]。我国PET显像药物的市场前景非常广阔。

3 治疗肿瘤的新兴药物—— α 核素治疗药物

利用高能辐射如X-射线、 γ 射线、中子、质子等方式杀死肿瘤细胞和使肿瘤缩小的方法称为放疗。而主要发射俄歇电子、 β 或 α 粒子的核素常用来研发治疗放射性药物。这些治疗核素主要包括 ^{131}I 、 ^{32}P 、 ^{89}Sr 、 ^{153}Sm 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{111}In 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{67}Cu 等。治疗放射性药物的主要应用概述如下^[29-30]。从1940年起, ^{131}I NaI就一直用于甲亢和甲状腺肿瘤的治疗。 ^{32}P -磷酸盐用于治疗白血病和真性红细胞增多症。最近, ^{131}I

MIBG被用于嗜铬细胞瘤和神经母细胞瘤等肿瘤的治疗。 ^{90}Y 和 ^{177}Lu 标记的奥曲肽 ^{90}Y -DOTA-TOC和 ^{177}Lu -DOTA-TATE被用于神经内分泌肿瘤的治疗。单克隆抗体药物 ^{90}Y 标记的替伊莫单抗(Zevalin)和 ^{131}I 标记的托西莫单抗(Bexxar)被用于非霍奇金淋巴瘤的治疗。许多恶性肿瘤的后期会产生骨转移瘤, ^{89}Sr 和 ^{153}Sm 用于缓解前列腺癌骨转移所引起的疼痛。

尽管 α 核素具有治愈肿瘤的潜力,但长期以来一直没有 α 核素治疗药物问世。2013年5月15日,美国FDA批准了新型的首创药物 ^{223}Ra 注射液(商品名为Xofigo)用于前列腺癌骨转移的治疗^[31]。这是第一个 α 核素治疗药物。深入了解 ^{223}Ra 的治疗原理、特点等对于未来 α 核素新治疗药物的开发大有裨益。

^{223}Ra 可以从长寿命的 $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ 发生器获得。 ^{223}Ra 的衰变纲图示于图5。

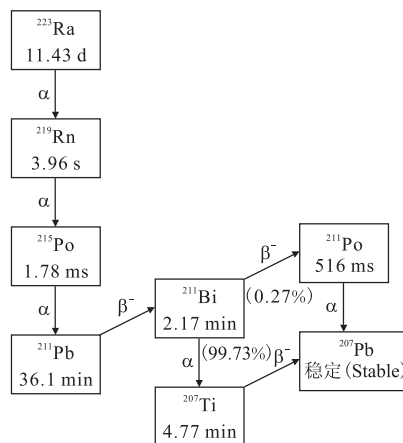


图5 ^{223}Ra 的衰变纲图

Fig. 5 Decay scheme for ^{223}Ra

半衰期为11.43 d的 ^{223}Ra 经过一系列的 α 、 β 和 γ 衰变后成为稳定的 ^{207}Pb 。每次衰变产生4个 α 粒子,产生高的能量(28.2 MeV)沉积,这些能量的95.3%来自 α 辐射,3.6%来自 β 辐射,1.1%来自 γ 辐射。 α 辐射比 β 辐射具有更高的线性能量传递(LET;指粒子穿过单位长度传递给被作用物质的能量),因此,产生更大的生物效应并使DNA双螺旋结构断裂,其细胞毒性与剂量率、细胞周期成长阶段、氧浓度无关。由 ^{223}Ra 衰变产生的 α 粒子的射程($<100\ \mu\text{m}$)比 ^{89}Sr (0.7 cm)和 ^{153}Sm (0.33 cm)的射程要小得多,因此, α 粒子

对正常骨髓区域的细胞损伤小,产生的血液毒性比 β 粒子小。由于 ^{223}Ra 和钙同属于碱土元素, ^{223}Ra 被强烈地吸附于骨肿瘤部位矿化活跃的骨基质上,具有骨肿瘤靶向性。

[^{223}Ra]RaCl₂ 从 2001 年进入临床 I 期研究至 2013 年 5 月,经过了大量的临床研究。研究结果表明: ^{223}Ra 药物具有抗肿瘤作用并且胜过了现有 ^{89}Sr 和 ^{153}Sm 的姑息疗法,改善了预期寿命和生活质量。该药物显示了以下特点:(1) 显著的抗癌作用;(2) 最小的副作用;(3) 随时可用的 $^{223}\text{RaCl}_2$ 配方;(4) 可以用于门诊病人;(5) 对于骨骼组织的固有靶向性;(6) 在骨转移瘤上的选择性积累;(7) 较佳的半衰期(11.4 d);(8) 光发射可同时成像;(9) 安全及易于生产、配送、操作和处置。

在美国,该药已用于前列腺癌的治疗并列入了医保报销的范围。

4 PET/MRI 等多模式显像药物的研发

虽然各种医学影像技术如 X-CT、MRI、SPECT、PET、USG 及光学成像等在临床诊断或临床前研究中均已发挥了各自重要的作用,但各种影像技术都有其局限性。没有一种影像技术能全面提供结构和功能的所有信息。一种影像模式的重要指标包括灵敏度、空间分辨率、信号穿透组织的能力以及用解剖参考图像定位病变组织的能力等。CT 的分辨率高(50 μm)、信号穿透组织的能力强、扫描速度快,但对软组织的分辨率低、不能定量、灵敏度低(10^{-6} mol/L)、具有辐射危害;MRI 对于软组织的分辨率高(50 μm)、信号穿透组织的能力强、无辐射危害,但灵敏度较低($10^{-6}\sim 10^{-9}$ mol/L)、扫描速度慢、成本高;USG 的分辨率高(50 μm)、扫描速度快、成本低、无辐射危害,但灵敏度较低(10^{-8} mol/L)、图像反差差、对含有空气的器官显像效果差;光学成像的灵敏度较高(10^{-12} mol/L)、操作简便、扫描速度快、无辐射危害,但分辨率低(1~2 mm)、信号穿透组织的能力弱,目前尚未用于临床;PET 的灵敏度很高(10^{-15} mol/L)且能定量、信号穿透组织的能力强、扫描速度快、可进行全身扫描,但分辨率低(1~2 mm)、成本高且具有辐射危害;SPECT 的灵敏度高(10^{-14} mol/L)、信号穿透组织的能力强、扫描速度快,但分辨率低(1~2 mm)且具有辐射危害^[32]。

当前医学影像的重要发展趋势是将优势互补的两种或多种影像模式融合为一体。PET/CT 的出现与普及就是一个很好的例子:现在单独的 PET 扫描仪的使用越来越少,而取而代之的是 PET/CT 扫描仪。PET/CT 在肿瘤学、心脏学等领域得到了广泛的应用和临床上的接受与认可^[33]。

PET/CT 在临床中的推广使用证明了双模式或多模式影像技术融合的可行性及优越性。这也促使人们对其它模式的融合进行了广泛的研究,如 PET/MRI、SPECT/CT、MRI/光学显像、PET/光学显像、SPECT/光学显像等。其中 PET/MRI 尤其具有广泛的应用前景。将两者融合的 PET/MRI 兼备了 MRI 高的软组织反差和 PET 的功能显像的特性,能给出高分辨率和高灵敏度的解剖学和功能信息。对于肿瘤来说,这能改善诊断的准确性和治疗方案。专家认为:在诸如肝癌、骨转移癌、脑癌、前列腺癌、妇科肿瘤、乳腺癌、头部和颈部肿瘤的准确诊断和分期方面,PET/MRI 优于 PET/CT,而对于胸部肿瘤,PET/CT 仍然是首选。而 PET/MRI 可以用于长时间的显像和反复显像以监测肿瘤治疗的疗效,因为其辐射剂量远低于 PET/CT^[34]。

在 PET 显像中必须采用正电子药物,而在现有的 MRI 成像检查中约有 35% 采用了磁共振造影剂,而且使用磁共振造影剂的趋势日益增加。因为人体某些不同组织或肿瘤组织的弛豫时间相互重叠,致使图像不清晰,因此,为了缩短成像时间,提高成像的对比度、清晰度、灵敏度、信号强度以显示一些较小的病变,使一部分疑难病变得以确诊,这就需要引入 MRI 造影剂。

在 PET/MRI 扫描仪推向临床之前,人们就已开始了 PET/MRI 双模式影像剂的探索研究。2008 年,韩国延世大学的 Choi 等^[35] 合成了 PET/MRI 双模式影像剂 ^{124}I -SA-MnMEIO。 ^{124}I -SA-MnMEIO 保持着各单模式探针同等的功能,磁性纳米微粒和 ^{124}I 之间没有干扰作用,当 ^{124}I -SA-MnMEIO 纳米微粒被老鼠的前爪吸收时,体内的上臂淋巴能被清晰地显像。2008 年,Jarrett 等^[36] 在超顺磁氧化铁纳米微粒表面涂上葡聚糖,然后,再将 DOTA 分子引入该纳米微粒上并以 ^{64}Cu 进行了标记,从而制备了 PET/MRI 双模式影像剂。同年, Lee 等^[37] 合成了含有氧化铁纳米微粒的 ^{64}Cu 标记的 PET/MRI 双模式影像剂

DOTA-IO-RGD。2009年,Hwang等^[38]利用钴铁氧体纳米微粒合成了能同时进行PET/MRI/fluorescent三模式显像的影像剂MFBR并进行了各模式的显像研究。2010年,Glaus等^[39]将超顺磁氧化铁纳米微粒涂上聚乙二醇磷脂,然后,再将DOTA与聚乙二醇的一端偶联,最后,以⁶⁴Cu进行标记,制备了PET/MRI双模式影像剂。该⁶⁴Cu-SPIO具有强的MRI和PET信号,且在37℃的血清中能稳定24h以上。2011年,加拿大的Patel等^[40]在超顺磁氧化铁和氧化锰纳米微粒上涂上3,4-二羟基苯丙氨酸(DL-DOPA),然后,再在DL-DOPA的一端偶联上可以进行⁶⁴Cu标记的DOTA。2011年,英国的Rosales等^[41]合成了基于二磷酸盐和⁶⁴Cu的PET/MRI双模式影像剂。Yang等^[42]以RGD为靶向配体,⁶⁴Cu作为放射性标记核素连接在PEG包裹的Fe₃O₄纳米粒子上,并且将抗癌药物阿霉素与PEG共价键合,得到了能够同时用于诊断治疗的PET/MRI双模态显像探针。本研究组分别研制了以Fe₃O₄纳米粒子和锰掺杂的纳米粒子MnFe₂O₂为MRI显像组分、叶酸和RGD多肽分别为肿瘤靶向分子、⁶⁴Cu标记的PET/MRI双模态显像探针,并在荷瘤鼠上进行了PET及MRI的显像研究和其它生物学初步评价^[43-44]。最近,Rosales^[45]对PET/MRI和SPECT/MRI双模式影像剂的研究进行了评述。

总之,虽然人们已对PET/MRI影像剂进行了一些研究,但至今为止这些研究尚处于基础或应用基础研究阶段,真正走上临床还有很长的路要走。但是,由于PET/MRI已用于临床,全球至少已安装了50多台PET/MRI扫描仪。到2015年2月为止,我国已有3台PET/MRI处于临床试验或使用中,新获得批准配置的有3台,拟规划配置的有5台,拟临床测试的有3台,共计将有14台。为了充分发挥PET/MRI在疾病诊断中的强大功能,对PET/MRI一体化药物的需求将增加,PET/MRI影像剂的研发步伐也可能加快。

5 展 望

自从1896年发现了放射性以后,随着科学家对放射性和放射性核素研究的不断拓展和深入,核化学和放射化学已成为了一门重要的学科。该学科已对人类健康的改善发挥了重要作用,随着它与生物医学、药物化学、有机化学等学科的不断

交叉融合又将产生许多新知识和应用领域,也必将对人类健康的改善作出更大的贡献。

经过了60年的历程,我国的核化学和放射化学已有了长足发展^[46]。1956年我国首次将放射性同位素用于医学研究,此后,我国的放射性药物化学研究水平在不断提高^[46-47]。目前,我国已拥有了许多放射性药物研究单位并形成了放射性药物产业,而且在全国许多大医院建立了核医学科或PET中心,核医学研究队伍也在不断壮大和加强^[19]。

然而,我们也应该清醒地认识到,我国放射性药物相关研究和产业化水平与美国等发达国家相比还有较大差距。首先是基础研究的水平还比较低,原始创新能力弱。以最近已进入临床并市场化的3种¹⁸F标记的阿尔兹海默病PET显像药物为例,没有一种来自我国;²²³Ra药物正成为治疗骨转移瘤的最佳药物,但多年来我国对该药物的研发几乎没人关注。⁹⁹Mo/⁹⁹Tc^m发生器是放射性药物和核医学的重要基础,可是,我国的⁹⁹Mo料液几乎靠进口,随着国际上几个生产⁹⁹Mo的主要反应堆的老化和即将停堆,将带来全球性的⁹⁹Mo短缺,而我国更将首当其冲,因为我国既没有生产数千居里级⁹⁹Mo的技术,也没有其它替代技术的储备。我国应该加强核化学和放射化学及核药物的基础研究,研发各种医学重要核素的制备和分离新技术,加强其化学、辐射生物学、药学等性质的研究,为原始创新打下良好的基础,为改善人类的健康做出中国应有的贡献。

参考文献:

- [1] Becquerel H. Sur les radiations invisibles émises par les corps phosphorescents[J]. Comptes Rendus Acad Sci Paris, 1896, 122: 501-503.
- [2] Curie M. Rayons émis par les composés de l'uranium et du thorium[J]. Comptes Rendus Acad Sci Paris, 1898, 126: 1101-1103.
- [3] Curie P, Skłodowska-Curie M. Sur une nouvelle substance radioactive contenu dans la pechblende[J]. Comptes Rendus Acad Sci Paris, 1898, 127: 175-178.
- [4] Adloff J P. Nobel prize awards in radiochemistry[J]. Radiochim Acta, 2012, 100: 509-521.
- [5] Choppin G, Liljenzin J, Rydberg J, et al. Radiochemistry and nuclear chemistry[M]. Fourth edition. Tokyo: Elsevier Inc., 2013: 1-13.
- [6] Wernick M N, d Aarsvold J N. Emission tomo-

- graphy: the fundamentals of PET and SPECT[M]. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004: 11-23.
- [7] Perrier C, Segre C. Radioactive isotopes of element 43[J]. Nature, 1937, 140: 193-194.
- [8] Perrier C, Segre C. Some chemical properties of element 43[J]. J Chem Phys, 1937, 5: 712-716.
- [9] Paneth F A. The making of missing chemical elements[J]. Nature, 1947, 159: 8-10.
- [10] Seaborg G T, Segre E. Nuclear isomerism of element 43[J]. Phys Rev, 1939, 55: 808.
- [11] Homepage of Brookhaven National Laboratory. Our history of discovery: medicine and medical imaging[EB/OL]. 2015-5-13. <http://www.bnl.gov/about/history/>.
- [12] Bartholoma M D, Louie A S, Valliant J F, et al. Technetium and gallium derived radiopharmaceuticals: comparing and contrasting the chemistry of two important radiometals for the molecular imaging era[J]. Chem Rev, 2010, 110: 2903-2920.
- [13] Harper P V, Lathrop K, Gottschalk A. Pharmacodynamics of some technetium-99m preparations[M] // Radioactive Pharmaceuticals. Washington, DC: US Atomic Energy Commission, 1964, 6: 335-358.
- [14] Eckelman W C, Richards P. Instant $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA[J]. J Nucl Med, 1970, 11: 761.
- [15] Welch M J, Redvanly C S. Handbook of radiopharmaceuticals[M]. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2003: 323-362.
- [16] Mettler F A, Guiberteau M J. Essentials of nuclear medicine imaging[M]. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier, 2012: 1-607.
- [17] The US market for SPECT and PET radiopharmaceuticals: BIO-TECH Report No. 360 [R]. Bio-Tech Systems Inc., <http://www.biotechsystems.com/reports/360/default.asp>, 2013.
- [18] 中华医学会核医学分会. 2012 年全国核医学现状普查简报[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32: 357.
- [19] 中华医学会核医学分会. 2014 年全国核医学现状普查简报[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34: 389.
- [20] Shokeen M, Anderson C J. Molecular imaging of cancer with copper-64 radiopharmaceuticals and positron emission tomography (PET)[J]. Acc Chem Res, 2009, 42(7): 832-841.
- [21] Pacak J, Cerny M. History of the first synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose the unlabeled forerunner of 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose[J]. Mol Imaging Biol, 2002, 4: 352-354.
- [22] Sols A, Crane R A. Substrate specificity of brain hexokinase[J]. J Biol Chem, 1954, 210: 581-595.
- [23] Pacak J, Tocik Z, Cerny M. Synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose[J]. J Chem Soc Chem Comm, 1969 (2): 77.
- [24] Sokoloff L. Mapping of local cerebral functional activity by measurement of local cerebral glucose utilization with ^{14}C deoxyglucose[J]. Brain, 1979, 102: 653-668.
- [25] Ido T, Wan C N, Fowler J S, et al. Fluorination with F_2 : a convenient synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose[J]. J Org Chem, 1977, 42: 2341-2342.
- [26] Ido T, Wan C N, Casella V, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: F-18 labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and C-14 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 1978, 14: 175-183.
- [27] Hamacher K, Coenen H H, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of NCA 2- ^{18}F -fluoro-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution[J]. J Nucl Med, 1986, 27: 235-238.
- [28] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, 123: 309-314.
- [29] Volkert W A, Hoffman T J. Therapeutic radiopharmaceuticals[J]. Chem Rev, 1999, 99: 2269-2292.
- [30] Strauss H W, Mariani G, Volterrani D, et al. Nuclear oncology[M]. New York: Springer, 2013: 21-34.
- [31] Kluetz P G, Pierce W, Maher V E, et al. Radium ^{223}Ra dichloride injection: US food and drug administration drug approval summary[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(1): 9-14.
- [32] Lee S Y, Jeon S I, Jung S, et al. Targeted multimodal imaging modalities[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 76: 60-78.
- [33] Lonsdale M N, Beyer T. Dual-modality PET/CT instrumentation: today and tomorrow[J]. Eur J Radiol, 2010, 73(3): 452-460.
- [34] Ratib O, Beyer T. Whole-body hybrid PET/MRI: ready for clinical use[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38: 992-995.
- [35] Choi J, Park J C, Nah H, et al. A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging[J]. Angew Chem Int Ed, 2008, 47: 6259-6262.
- [36] Jarrett B R, Gustafsson B, Kukis D L, et al. Synthesis of ^{64}Cu -labeled magnetic nanoparticles for

- multimodal imaging[J]. *Bioconj Chem*, 2008, 19(7): 1496-1504.
- [37] Lee H Y, Li Z, Hsu A R, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic(RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49: 1371-1379.
- [38] Hwang D W, Ko H Y, Kim D, et al. Development of a quadruple imaging modality by using nanoparticles[J]. *Chem Eur J*, 2009, 15: 9387-9393.
- [39] Glaus C, Rossin R, Welch M J, et al. *In vivo* evaluation of ^{64}Cu -labeled magnetic nanoparticles as a dual-modality PET/MR imaging agent[J]. *Bioconj Chem*, 2010, 21: 715-722.
- [40] Patel D, Kell A, Xiang B, et al. The cell labeling efficacy, cytotoxicity and relaxivity of copper-activated MRI/PET imaging contrast agents[J]. *Biomater*, 2011, 32: 1167-1176.
- [41] Rosales R T M de, Tavaré R, Paul R L, et al. Synthesis of $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ -bis (dithiocarbamate-bisphosphonate) and its conjugation with superparamagnetic iron oxide nanoparticles; *in vivo* evaluation as dual-modality PET-MRI agent[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 5509-5513.
- [42] Yang X, Cai W, Gong S, et al. cRGD-functionalized, DOX-conjugated, and ^{64}Cu -labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted anti-cancer drug delivery and PET/MR imaging[J]. *Biomater*, 2011, 32: 4151-4160.
- [43] Shi Xudong, Shen Langtao. The design and synthesis of potential PET/MRI dual-modal imaging agents based on MFe_2O_4 ($\text{M}=\text{Fe}, \text{Mn}$) nanoparticles[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(Suppl 1): 1026.
- [44] 孙钰林, 沈浪涛, 梁积新, 等. PET/MRI 双模式显像探针 ^{64}Cu -DOTA-SPION-PEG-FA 的合成及生物评价[C]//中华医学会核医学分会. 2015 年全国核医学学术年会论文摘要汇编. 上海: 中华医学会核医学分会, 2015: 110.
- [45] Rosales R T M de. Potential clinical applications of bimodal PET-MRI or SPECT-MRI agents[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2014, 57(4): 298-303.
- [46] Shi W Q, Zhao Y L, Chai Z F. Nuclear and radiochemistry in China: present status and future perspectives[J]. *Radiochim Acta*, 2012, 100: 529-539.
- [47] Jia H M, Liu B L. Radiopharmaceuticals in China: current status and prospects[J]. *Radiochim Acta*, 2014, 102: 53-67.