

基于小分子多肽放射性 药物临床应用研究现状与挑战

王荣福^{1,2}, 杜毓菁¹

1. 北京大学第一医院 核医学科, 北京 100034; 2. 北京大学国际医院 核医学科, 北京 102206

摘要:放射性药物是核科学技术在医学应用上的重要基石之一。我国放射性药物临床转化应用研究较国外发展较为滞后,且自身存在一定问题,研发具有我国自主知识产权并具有临床应用前景的新型放射性药物势在必行。本文回顾了我国放射性药物的应用现状,通过横向比较和纵向分析我国放射性药物发展的潜在共性问题,结合当前小分子多肽放射性药物应用研究呈不同程度持续推进的临床转化工作,针对存在问题深层次剖析,并提出了研发具有应用前景和临床转化的新型诊治放射性药物的重要性和必要性。

关键词:放射性药物;创新;临床转化;分子探针

中图分类号:R817 **文献标志码:**A **文章编号:**0253-9950(2020)03-0129-09

doi:10.7538/hhx.2020.42.03.0129

Current Situation and Challenge of Clinical Application of Based Small Molecular Peptide Radiopharmaceuticals

WANG Rong-fu^{1,2}, DU Yu-jing¹

1. Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;

2. Department of Nuclear Medicine, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Abstract: Radiopharmaceuticals are one of the important cornerstones of nuclear science and technology in medical application. The research on clinical transformation and application of radiopharmaceuticals in China lags behind that in foreign countries, and there are some problems in our country. It is imperative to develop new radiopharmaceuticals with independent intellectual property rights and clinical application prospects. This paper reviews the current situation of the application of radiopharmaceuticals in China, analyzes the potential common problems in the development of radiopharmaceuticals in China through horizontal comparison and vertical analysis, and in combination with the current clinical transformation of small molecular peptide radiopharmaceuticals application research, which has been continuously promoted in varying degrees, this paper analyzes the existing problems in depth, and puts

收稿日期:2020-01-21; **修订日期:**2020-04-12

基金项目:北京市科技计划项目(首都健康保障培育研究专项课题, Z181100001618017); 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); 北京大学医学青年科技创新平台发展基金(BMU2018MI010)

作者简介:王荣福(1955—),男,福建南平人,博士,教授,从事分子与临床核医学应用研究, E-mail: rongfu_wang@163.com

forward the research and development of new radiopharmaceuticals with application prospects and clinical transformation importance and necessity.

Key words: radiopharmaceuticals; innovation; clinical transformation; molecular probes

核医学放射性核素显像和治疗是以核素示踪技术为基础,其中核素显像和功能检测是以放射性浓度为重建变量,以组织吸收功能的差异作为诊断依据;核素治疗是通过高度选择性聚集在病变部位的放射性核素或其标记化合物所发射出的射程很短的核射线、通过核辐射对病变部位进行内照射治疗。放射性药物是核医学重要基石,尤其正电子放射性药物的研发对推动多模式跨尺度生物医学分子成像(正电子发射型计算机断层显像(PET/CT)和 PET/核磁共振(MR))技术的发展和满足临床应用需求至关重要^[1]。核医学的可持续、稳定性发展有赖于新型放射性药物的研发和临床转化应用研究^[2]。因此,研发具有我国自主知识产权,并具有应用前景和临床转化的新型诊治放射性药物具有重要意义。

1 概述

以放射性核素及其标记化合物为基础,利用核素示踪技术原理将核科学技术应用于临床疾病的研究、诊断和治疗,形成了现代医学的一个重要分支——核医学^[3-4]。放射性药物是指用于临床诊断和治疗的一类药物,一般由放射性核素和其标记药物组成^[5]。一般而言,放射性药物可分为体内放射性药物和体外放射性药物,前者又可分为诊断用放射性药物和治疗用放射性药物,体外放射性药物主要是指放射免疫分析检测试剂药盒,目前已被广泛用于肿瘤的诊断与治疗、心血管与神经精神疾病的诊断与预后评估。放射性药物的临床应用广泛,药物创新的研发具有重大意义。放射性药物是核医学的灵魂,可想而知,没有或缺放射性药物,核医学将难以生存发展。2015 版国家药典二部收载放射性药品 30 种,其中 24 种为放射性药品制剂(⁹⁹Tc^m药品 10 种,¹³¹I和³²P药品各 3 种,⁵¹Cr、¹²⁵I、¹³³Xe、¹⁵³Sm、²⁰¹Tl药品各 1 种,¹⁸F-FDG 正电子放射性药品仅 1 种,治疗药物来昔夫南钐 [¹⁵³Sm]注射液和氯化锶 [⁸⁹Sr]注射液各 1 种);6 种为放射性配套药盒^[6]。可以看出放射性药物发展非常滞后,放射性药品种少,应用范围限制,大大束缚了我国核医学发展。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准放射性药品数

量为 57 个,其中 2000 年至 2008 年 1 月新增了 17 个;中国食品药品监督管理局(CFDA)已批准放射性药品 30 个,临床常用药品仅 17 个,2000 年至 2008 年 1 月新增仅 2 个。这些数据说明了放射性药物研发与中国核医学迅速发展及临床需求不相适应。比如¹³¹I-间碘苄胍即使其临床价值已得到肯定,同时内分泌科医师一致呼吁开展¹³¹I-间碘苄胍临床应用,但该药物仍未获得临床治疗认证批号。为了保证临床急需用药,参考美国药典主要收录的正电子放射性药品,并结合各医疗机构研发的新型放射性药物临床应用研究结果和报送当地 FDA 审批或备案状况,2015 版中国临床用药需知^[7]拓展了放射性药物品种,刊载了单光子发射计算机断层成像(SPECT)放射性药物 21 种(包括⁹⁹Tc^m-奥曲肽等),PET 正电子放射性药物 20 种(包括¹⁸F-氟化钠、¹⁸F-左旋多巴(¹⁸F-L-DOPA)、¹⁸F-胸腺嘧啶脱氧核苷(¹⁸F-FLT)、¹⁸F-AV45、¹⁸F-N-(3-氟丙基)-2β-甲酯基-3β-(4'-碘苯)去甲基托烷(¹⁸F-FPβCIT)、¹⁸F-雌二醇(¹⁸F-FES)、¹¹C-雷氯必利等),放射性核素治疗药物 9 种(包括国家 5 种注册新药等),其他(¹⁴C-尿素、¹³¹I-间碘苄胍等)。尽管如此,应该清醒地认识到,与世界发达国家相比,我国还存在较大差距。中国放射性药物的基础研究和临床应用研究投入较少,放射性核素制备工艺技术依然落后,导致放射性药品数量少,品种单一,曾经发生过放射性核素钼锝发生器供不应求、造成“缺锝”现象。因此,我国放射性药物研发整体水平有待进一步加强和提高。

2011 年中国科学院学部组织撰写了《中国放射化学的现状,问题和对策》的咨询报告,放射性药物是该报告的一个重要方面。温家宝总理和刘延东副总理对该报告做出重要批示,明确提出:“应对放射化学研究和学科建设给予足够的重视。请认真研究,请各分管领域给以必要支持,请科技部拿出总体方案。”同年由北京师范大学张华北教授和北京大学第一医院王荣福教授起草的“关于加强放射性药物研发的建议”并有 34 位两院院士签署的报告得到国务院领导高度重视,并在 2013 年国家科技重大专项课题“用于重大疾病诊治的创

新放射性药物研制”立项和十二五国家支撑计划项目“核技术在疾病诊断和治疗中的应用研究”立项。随着国家的重视和投入,各大高校和企业积极开展放射性药物研发和临床前实验研究,研究结果表明:目前已研制出具有我国自主知识产权的创新放射性药物,其具有较好的临床应用前景^[8-11]。

2 小分子多肽应用研究现状

2.1 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽

1987年 Pierschbacher 等^[12]报道精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)三肽序列,发现许多存在于细胞外基质和血液中的粘附蛋白均含有 RGD 肽序,并可作为其细胞识别位点。随后的研究相继证明:RGD 肽序一方面可以作为最小功能肽段参与细胞外基质蛋白与整合素(integrin) $\alpha_v\beta_3$ 间的特异性黏附^[13-14],另一方面可以作为肿瘤诊断和治疗的配体药物^[15-16]。3PRGD₂是一种新型 RGD 二聚体^[17],在两个 RGD 模序之间引入 PEG₄作为连接基团,⁹⁹Tc^m标记 3PRGD₂可与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 特异性结合,并进行 SPECT 显像。Liu 等^[18]的动物实验研究表明:⁹⁹Tc^m-RGD 显像剂能有效区分 BxPC-3 细胞系荷瘤小鼠(整合素 $\alpha_v\beta_6$ 阳性)和 HEK293 细胞系荷瘤小鼠(整合素 $\alpha_v\beta_6$ 阴性)。之后,北京协和医院李方团队首次将⁹⁹Tc^m-3PRGD₂用于人体胰腺癌诊断中^[8]。结果显示:⁹⁹Tc^m-3PRGD₂制备过程快速、简便、稳定,质控成本低,标记率大于 99%,经检测产品无菌无热源,急性毒性实验提示安全性强,适用于推广应用。动物显像中,⁹⁹Tc^m-3PRGD₂在肿瘤的放射性摄取逐渐增加,软组织本底逐渐降低,1.5 h 肿瘤靶/非靶组织摄取比(T/NT)达峰值,为 2.51 ± 0.54 。观察至 6 h,肿瘤的放射性摄取仍清晰可见,T/NT 为 1.43 ± 0.06 。⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT 的人体全身显像表明:胰腺癌及肝左叶可见示踪剂浓聚灶,⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT 全身及断层显像检出所有的胰腺癌原发灶,检出率为 100%;肝脾、肠道、双肾及膀胱可见较多示踪剂分布,唾液腺及甲状腺的放射性摄取较少,其余脏器未见明显示踪剂分布,说明示踪剂主要经肾脏代谢后以尿液形式排出体外。除此之外,研究发现肝左叶转移灶较大者对⁹⁹Tc^m-3PRGD₂的放射性摄取高于¹⁸F-FDG,较小转移灶对¹⁸F-FDG的放射性摄取高于⁹⁹Tc^m-3PRGD₂,说明它们处于不同病理生理状态,肿瘤

细胞的糖代谢相对较低(¹⁸F-FDG 的放射性摄取较低),血管生成旺盛(⁹⁹Tc^m-3PRGD₂的放射性摄取较高),较小病灶对两种示踪剂的摄取程度相反,这个现象及原因有可能为 SPECT 空间分辨率限制,但需进一步深入研究。

近年来整合素受体显像已用于肺癌、乳腺癌、甲状腺癌肺转移的临床诊断及疗效评估。2012年 Zhu 等^[19]设计多中心实验探究⁹⁹Tc^m-3PRGD₂对肺癌的检出价值,并评估其鉴别诊断和转移诊断的应用意义。该课题从 6 个中心招募 70 名疑似肺部病变的患者,分别于静脉注射⁹⁹Tc^m-3PRGD₂(11.1 MBq/kg)后于 1 h 和 4 h 进行全身平面和胸部 SPECT 显像,设计对诊断医师实行盲法方法。肿瘤与本底(T/B)半定量分析得知:肺及纵隔⁹⁹Tc^m-3PRGD₂本底较低,1 h 图像显像效果较佳,平面显像肺恶性病变 T/B 摄取比值为 1.65 ± 0.47 ,胸部 SPECT 断层显像肺恶性病变 T/B 摄取比值为 2.78 ± 1.52 ,半定量分析的灵敏度为 88%,但特异性仅为 58%~67%;良性病变的 T/B 摄取比值明显降低($P < 0.05$);大多数淋巴结和骨的转移也能被发现,从而提示⁹⁹Tc^m-3PRGD₂对于肺癌的检出有积极的转化应用意义。2018年 Zhang 等^[20]设计胃泌素释放肽受体和整合素双靶向示踪剂⁶⁸Ga-BBN-RGD在乳腺癌及转移病灶的诊断价值,结果显示该显像剂摄取程度与人体病灶的胃泌素释放肽受体(GRPR)和整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达水平密切相关($P < 0.01$)。此外,文献[21]报道关于动物实验探究⁶⁸Ga-3PRGD₂对肿瘤抗血管治疗的疗效评估,结果显示⁶⁸Ga-3PRGD₂能早期评估荷瘤小鼠的治疗疗效。总体而言,3PRGD₂显像剂的技术工艺易于临床操作、质控体系便于推广,同时具有诊断和疗效评估的实际应用意义。王凡教授团队研发的⁹⁹Tc^m-3PRGD₂新型 SPECT 肿瘤新生血管显像剂 I 类新药已获食品药品监督管理局(FDA)批准,将由北京协和医院李方教授牵头做临床试验。

除了上述 SPECT 显像剂以外,以 RGD 为核心功能序列还有¹⁸F-阿法肽(alfatide II),即¹⁸F-AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-E[(聚乙二醇)₄-环(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-D-苯丙氨酸-酪氨酸)]₂(¹⁸F-AIF-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid-E[(PEG)₄-cyclo(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Tyr)]₂)也已获得临床试验资格。该

药物通过厦门大学分子影像暨转化医学中心联合江苏无锡原子医学研究所、北京师范大学、北京师范大学医药研制中心等国内放射性药物研发单位研制而得,目前该知识产权已全部转让给江苏施美康药业股份有限公司,并开始临床试验及临床转化应用研究。 ^{18}F -alfatide II 也是用 PEG_4 为连接基团的二聚体^[22],其在肿瘤病灶的摄取水平高,体内代谢快^[23]。 ^{18}F 标记主要采用 Al^{18}F 标记法,该法克服了叠氮点击法和芳烃标记法标记流程繁琐的缺点,缩短了标记时间且提高了产率,无需纯化更加有利于临床转化^[24-25]。Wu 等^[26]报道 ^{18}F -alfatide II 在鉴别乳腺癌病灶方面敏感度为 88.1%,特异性为 54.5%,阳性预测值为 88.1%,阴性预测值为 54.5%,虽然不优于 ^{18}F -FDG,但是其对雌激素受体强阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性乳腺癌的检出可能优于 ^{18}F -FDG。Du 等^[27]报道肺癌患者的癌病灶对 ^{18}F -alfatide II 的摄取明显高于肺结核的结节病灶,甚至有 3 例结节病患者 ^{18}F -alfatide II PET/CT 为阴性。除此以外, ^{18}F -alfatide II 还被应用到了食管癌^[28]、肿瘤转移^[29-30]、肝纤维化^[31]的研究中。

2.2 精氨酸-精氨酸-亮氨酸多肽

精氨酸-精氨酸-亮氨酸(Arg-Arg-Leu, RRL) 序列是 2000 年由 Brown 等^[32]发现能与肿瘤来源的内皮细胞(tumor derived endothelial cell, TDEC)特异性表面标志物特异性结合的多肽序列。该团队开发的 FliTrx 大肠杆菌肽展示文库分析得到 5 个与 TDEC 特异性结合的肽序列,为了确定最佳的序列,对所选的 5 条肽序列进行了 TDEC 细胞的体外结合实验,结果发现:异硫氰酸荧光素标记的 RRL 序列显示出最强的荧光信号,提示 RRL 与 TDEC 结合的量最多,特异性最强。Weller 等^[33]将气体微泡(microbubble, MB)连接于 RRL 多肽,分别与 TDEC 和人冠状动脉内皮细胞结合,人冠状动脉内皮细胞作为正常内皮细胞对照,实验结果发现:MB-RRL 在 TDEC 中的结合量是对照细胞中的 3~6 倍($P < 0.01$),表明 MB-RRL 能够优先结合于肿瘤新生血管内皮细胞,说明了 MB-RRL 具有与肿瘤新生血管结合的靶向特性。王荣福教授课题组^[34]对该小分子多肽进行了广泛深入的系列研究。2007 年王荣福^[35]课题组开始重新设计合成了小分子多肽 RRL 的结构,使其能够用于放射性核素碘的标记,在原有 RRL 结构的氨基端添加一个酪氨酸,设计合成的

RRL 结构变为 Tyr-Cys-Gly-Gly-Arg-Arg-Leu-Gly-Gly-Cys 而能够被放射性核素碘标记,此结构已申请专利。此后,该研究团队^[36]设计在多肽序列的两个半胱氨酸之间形成二硫键以维持序列的稳定性,结果显示 RRL 多肽序列被成功合成,经高效液相色谱法(HPLC)得到的目标产品纯度为 99.56%,质谱分析结果显示产物相对分子质量为 1 040 000,与 RRL 多肽理论分子量一致。通过氯胺-T 法进行 ^{131}I 标记 RRL 多肽的标记率为 60%,放射化学纯度为 96.5%,在 37 °C 血浆中放置 24 h 后其放化纯度仍然大于 90%;建立荷 PC-3 前列腺癌 BALB/c 裸鼠模型动物分别进行体内分布和肿瘤显像研究,在示踪剂注射后 24 h,肿瘤对 ^{131}I 标记多肽的放射性摄取为 $(0.65 \pm 0.12)\% \text{ID/g}$,肿瘤对 ^{131}I 标记对照肽的放射性摄取仅为 $(0.06 \pm 0.04)\% \text{ID/g}$ 。 ^{131}I 标记多肽组中,肿瘤与血液的放射性摄取比(T/NT)在 1、6、24 h 分别为 0.32、1.12、1.30;肿瘤与肌肉的 T/NT 分别为 1.40、3.94、9.08。在对照组中,肿瘤与血液的 T/NT 在 1、6、24 h 时分别为 0.30、0.37、0.22;肿瘤与肌肉的 T/NT 分别为 1.98、2.89、1.78^[37]。同时细胞毒性实验结果证明:RRL 化合物本身对血管内皮细胞、正常对照细胞及肿瘤细胞几乎没有毒性^[38]。尽管 ^{131}I 标记多肽 RRL 研究取得了一定成功,然而放射性核素 ^{131}I 并不是 SPECT 显像的理想核素。后期该团队^[39]成功设计并用一步法制备合成 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记 RRL,其标记条件相对简单,产物体外稳定性好。结果显示: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RRL 标记率为 $(76.9 \pm 4.5)\%$,放射化学纯度达 96% 以上,比活度达 1 480 kBq/mg 以上, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RRL 在肝癌动物模型中的 SPECT 显像可见肿瘤组织显像清晰且对比度好, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RRL 在原发肿瘤中有巨大应用潜力。为了进一步验证其在转移瘤的应用前景,建立了三种肺转移瘤动物模型(B16、HepG2 和 Hela 肿瘤细胞),新型分子探针 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RRL 在三种肺转移瘤裸鼠体内生物分布数据显示出良好的肿瘤靶向性,且肿瘤靶/非靶组织摄取比较高;同时三种肺转移瘤裸鼠模型的 SPECT 获得了良好的显像效果,肿瘤病灶影像清晰,且对比度好^[40]。同时有研究^[41]表明:示踪剂体内分布符合权重为 $1/C^2$ (C 为血液中放射性活度浓度, kBq/L)的三室模型,快分布相半衰期、慢分布相半衰期及消除相半衰期分别为 (2.04 ± 1.53) 、 (19.50 ± 7.07) 、 (361.30 ± 187.90) min,

清除率为 (2.03 ± 0.41) mL/min;示踪剂在血液中清除迅速,主要通过肾排泄,其余组织器官的放射性摄取均随时间逐渐降低,注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RRL后48 h内,小鼠无不良反应与死亡发生。该结果提示: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RRL具有理想的组织分布特点,无急性毒性作用,是一种用于人体比较理想的肿瘤分子显像剂。药代动力学实验中,探针 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RRL符合权重为 $1/C^2$ 的三室模型,组织分布特点理想、无热原、无急性毒性作用。但是 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RRL标记率不高成为其有效临床转化的一大短板。近年来,该课题组^[9]拟用双功能螯合剂巯基乙酰基三甘氨酸(MAG₃)连接多肽,探究其提高核素标记率的可能并对其生物学稳定性进行评估。MAG₃-G-(D-Ala)-GGK-(D-Ser)-(D-Ser)-CGGRRLLGGC-NH₂(C-C成环)多肽,质谱检测分子量为1 536.58,理论分子量为1 535.63,高效液相色谱测量纯度为98.94%。实验结果显示: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAG₃-RRL在生理盐水和50%(质量分数)BSA中放置6 h以内的稳定性较好,放化纯均在90%以上。纯化后标记多肽在100 μL 100、200、300、400、500 mmol/L的半胱氨酸溶液中的置换率分别为 $0.41\% \pm 0.14\%$ 、 $0.45\% \pm 0.24\%$ 、 $0.53\% \pm 0.04\%$ 、 $0.55\% \pm 0.17\%$ 、 $0.57\% \pm 0.21\%$,生理盐水对照组的置换率为 $0.41\% \pm 0.04\%$,无统计学差异($n=3$, $P>0.05$)。结果提示:游离锝含量随半胱氨酸浓度增加而略有增加,在500 mmol/L半胱氨酸溶液下增加约0.16,这表明 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAG₃-RRL的体内稳定性可能较好,不易脱锝,具有良好的理化性能和巨大的潜在临床应用前景。目前有关 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAG₃-RRL的动物实验研究及相关生物学性能研究正在进行中,期望有更好的研究结果,为研发新型放射性药物临床转化奠定良好基础。

2.3 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰神经胆碱受体

乙酰胆碱作为一种兴奋性神经递质,广泛分布于中枢及外周神经系统。乙酰胆碱受体分为神经元型($\alpha 2-\alpha 10$ 和 $\beta 2-\beta 4$)以及肌肉型($\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 γ 、 δ 和 ϵ)。在人脑中,含量最多的为 $\alpha 4\beta 2$ 以及 $\alpha 7$ 受体。其中, $\alpha 7$ 烟碱型乙酰神经胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)属于配体门控离子通道受体,并由5个 $\alpha 7$ 单体组装而成。由于 $\alpha 7$ nAChR功能、分布和数量与多种退行性神经疾病密切相关, $\alpha 7$ nAChR已经成为早期诊断和评估阿尔兹海默病(AD)等疾病治疗效果的热门靶点^[42-44]。据研究表明,烟碱型乙酰神经胆碱与诸多神经异常相关,例如阿尔

兹海默病、精神失常等^[45-47]。进一步研究表明,激活 $\alpha 7$ nAChR可以有效改善记忆认知功能,而疾病造成的 $\alpha 7$ nAChR损伤或丢失,则会导致记忆认知障碍,具体表现为AD、路易体痴呆、唐氏综合症或类似症状^[48]。张华北课题组长期从事 $\alpha 7$ nAChRs的研究,并在2016—2017年研究了高亲和性单光子 ^{125}I 标记的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰神经胆碱配体 ^{125}I CAIPE和 ^{125}I IBT及 ^{125}I IPPU^[49-50]。 ^{125}I IPPU体内生物分布实验显示出了很强的初始摄取,5 min时化合物在脑中的放射性摄取值高达 $(7.71 \pm 0.47)\% \text{ID/g}$,但是该化合物在小鼠体内的滞留性相对较差。 ^{125}I IBT生物分布结果表现出很强的初始摄取,15 min时在脑中的放射性摄取为 $(8.36 \pm 0.57)\% \text{ID/g}$,并达到了最高;到30 min时,该值仍然高于 $7\% \text{ID/g}$ ($7.32 \pm 0.59\% \text{ID/g}$)。将 ^{125}I IBT与已在人体做实验的药物 ^{11}C CHIBA-1001相比,它也体现出了相对优越的吸收特性。因此 ^{125}I IBT有望成为靶向 $\alpha 7$ nAChRs放射性标记化合物。2018—2019年,张华北教授团队^[51-52]又研究了 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰神经胆碱受体高亲和性和选择性的苄酮类衍生物配体YJF、YLN、YLF、YJI、YLI, ^{18}F YLF、 ^{125}I YJI、 ^{125}I YLI均表现出了极高的受体亲和力,其中YLN亲和力高达 0.0069 nmol/L ,为现有配体中活性最高的配体。放射性配体 ^{18}F YLF具有合适的放射性化学特性,并具有较强的 $\alpha 7$ nAChRs亲和力(亲和常数 $K_i=(2.98 \pm 1.41) \text{ nmol/L}$),适合进行深入研究。在对 ^{18}F YLF、 ^{125}I YJI、 ^{125}I YLI标记后进行体外稳定性实验,在生理盐水和胎牛血清中这些标记物均表现出很好的稳定性。生物分布实验说明, ^{18}F YLF、 ^{125}I YJI、 ^{125}I YLI在小鼠脑内具有非常高的初始脑摄取和适宜的脑清除速率,这表明了三个化合物具有适宜的脑内动力学性质。该结果与目前已报道的进入临床试验的 ^{18}F ASEM(其最高的脑摄取值出现在给药5 min后,为 $7.5\% \text{ID/g}$)相比,已表现出明显的优势。脑内抑制实验证明, ^{18}F YLF、 ^{125}I YJI、 ^{125}I YLI对于 $\alpha 4\beta 2$ nAChR和5-羟色胺受体几乎没有结合,验证了此三个放射性配体对于 $\alpha 7$ nAChR具有良好的选择性。大鼠PET/CT及SEPCT/CT显像研究结果表明,这三个放射性配体具有较高浓度的脑摄取,并具有适宜的脑部滞留,适于进行PET显像研究。另外,研究成员还对YLF标准品进行了半致死剂量毒性实

验,结果表明其半致死剂量 LD_{50} 值为 53.70 mg/kg,该数量级别远远超出了临床上做一次 PET 显像所注射的剂量,使用安全。这些优良的性质均表明 $[^{18}\text{F}]\text{YLF}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{YJI}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{YLI}$ 可以作为潜在的 $\alpha 7$ nAChR PET 显像剂被人们进行深入研究。鉴于 $[^{18}\text{F}]\text{YLF}$ 和 $[^{125}\text{I}]\text{YLI}$ 的优良体内性质,该课题组随后计划对其进行质量控制、药物代谢和急性毒性等临床前研究,并得到了部分结果。急性毒性实验表明, $[^{18}\text{F}]\text{YLF}$ 和 $[^{125}\text{I}]\text{YLI}$ 毒性较小。急毒实验表明,按正常活体成像剂量放大 1 000 倍时,仍无明显毒性。 $[^{18}\text{F}]\text{YLF}$ 和 $[^{125}\text{I}]\text{YLI}$ 正在加速临床转化,有望成为临床使用的新型 AD 诊断放射性药物^[10]。

2.4 YSSCREKA 肽

静脉血栓核素显像分为非特异(如 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA)和特异(如抗纤维蛋白抗体、抗血小板抗体、RGD 肽等)放射性核素显像。由于抗体在血液循环时间较长、在肺内的放射性聚积时间较长,因此临床应用受限。而小肽段的显像剂可从血液循环中很快被清除。CREKA 肽由 Simberg 等^[53]通过体内噬菌体展示技术筛选获得,可特异性结合纤维蛋白-纤维连接蛋白复合物,用于血栓形成早期、肿瘤微环境、动脉粥样硬化及心肌缺血再灌注研究^[53-55]。Zhong 等^[56]报道 CREKA 肽的纳米颗粒被用于急性血栓的核磁共振-超声-光声多模态成像研究中。张春丽课题组^[11]则将其用于放射性核素 ^{131}I 标记含 CREKA 的八肽 YDDCREKA,对其在动物模型中的早期血栓显像及体内生物分布进行研究。研究修饰为:CREKA 肽的半胱氨酸端加酪氨酸及 D 型丝氨酸,形成 Y-(D)Ser-(D)Ser-CREKA 八肽,以便被 ^{131}I 标记。实验结果显示:标记产物采用放射性纸层析法测得的标记率为 $77.7\% \pm 0.7\%$,经 Sephadex G10 柱纯化后放射化学纯度为 $90.0\% \pm 3.1\%$ 。 ^{131}I -YSSCREKA 在室温下磷酸盐溶液中前 6 h 放射化学纯度大于 80%,72 h 放射化学纯度大于 75%,说明 ^{131}I -YSSCREKA 在体外稳定性较高。结果表明: ^{131}I -YSSCREKA 在血液中 6 h 的放射性摄取为 $(0.44 \pm 0.05)\% \text{ID/g}$,12 h 的放射性摄取为 $(0.12 \pm 0.04)\% \text{ID/g}$,血液清除较快;在肾、膀胱积聚较高,在肝积聚低,表明 ^{131}I -YSSCREKA 主要经泌尿系统排泄。 ^{131}I -YSSCREKA 在胃积聚较高,尤其 12 h 的放射性摄取可达 $(0.74 \pm 0.19)\% \text{ID/g}$,但随着时间延长放射性摄取逐渐下

降。活体动物模型显像结果可知: ^{131}I -YSSCREKA 肽注射后 20 h 左右血栓病灶出现明显放射性浓聚,至 48 h 时逐渐减淡至消失。结果表明该分子探针有可能作为早期血栓的显像剂,但血栓部位的放射性摄取有待于进一步提高。

3 挑战与展望

一种新药的研发到临床应用少则需要 3~5 a,长达 5~8 a 或更漫长时间,所以药物研发是一个极其复杂的系统工程,是耗时、耗资、回馈晚及潜在风险的事情,这也是阻碍放射性药物发展的原因之一。放射性药物临床转化需要具有资质和经济实力较强的企业介入和国家政府相关部门的大力支持。2018 年国家科技部组织的 629 次香山科学会议“放射性药物化学发展战略”研讨会,与会专家学者们提出“中国放射性药物路在何方?”、“二十世纪分子是 ^{18}F -FDG”、“二十一世纪分子是 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -PMSA 或放射性核素标记的 PD-1/PD-L1?”值得我们深思。近年来民营企业十分活跃,高度关注和积极投资放射性药物产业,东诚药业先后收购中国森科医药、成都云克药业和安迪科医药集团有限公司后大力发展核医学放射性诊断和治疗药物;成都纽瑞特医疗科技股份有限公司主要研发治疗放射性药物如钇 $[^{90}\text{Y}]$ 碳微球介入治疗肝癌等;北京先通国际医药科技股份有限公司正在研发 ^{18}F 标记心肌显像剂、 $\text{A}\beta$ 和 tau 蛋白用于 AD 诊断正电子放射性药物及肿瘤治疗药物。放射性药物的研发及其临床转化应用过程十分复杂,涉及核化学、核医学、药学等诸多领域。此外,放射性新药的研制内容包括了工艺路线、质量标准、临床前药理及临床研究。同时,研发团队还必须研究该药的理化性能、纯度(包括核素纯度)及检验方法、药理、毒理、动物药代动力学、放射性比活度、剂量、剂型、稳定性等。一个适于临床转化的放射性药物常具备以下特点:(1) 药物自身具有明显的临床应用意义;(2) 在生物体内具有适用于显像的药物代谢水平;(3) 在生物体内具有良好的药物与靶点结合的药效水平;(4) 选取半衰期适宜的同位素进行放射性标记;(5) 较低的辐射负荷和较低的毒性。其中放射性核素标记和生物安全是基础,对于临床前和临床 I、II 期的研究来说,良好的药效学和药物代谢动力学是成功的关键^[57]。在临床转化研究中一方面可能会因为药物-靶点结合力不够,显示出足够的信噪比,

以致于无法应用于人体显像^[58-59];另一方面也可能因为药物代谢不佳,而产生一定的药物毒性导致临床转化失败。20世纪50年代后期,我国临床核医学开始放射性药物诊断和治疗。20世纪60年代初期,我国才开始研制放射性药物。虽然经过几十年的发展,我国的放射性药物取得了很大的进步,但与国外先进水平相比仍存在一定的差距^[60]。放射性药物能将医学生物学基础科研成果快速且有效地转化为可在临床实际应用的药物,实现理论研究向实际应用的转化,故大力研究新型放射性药物必然是核医学、核化学与放射化学的研究趋势所在。

参考文献:

- [1] 霍焱,王荣福.¹⁸F标记正电子药物研究现状与进展[J].核化学与放射化学,2015,37(5):376-380.
- [2] 王荣福,吴彩霞.放射性核素及其标记化合物的临床应用价值[J].同位素,2019,32(3):195-203.
- [3] 王荣福.核医学[M].第四版.北京:北京大学医学出版社,2018.
- [4] 王荣福,安锐.核医学[M].第九版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [5] 医学名词审定委员会核医学名词审定分委员会.核医学名词[M].北京:科学出版社,2018.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[M].2015版.北京:中国医药科技出版社,2015:1595-1608.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药需知:化学药和生物制品卷[M].2015版.北京:中国医药科技出版社,2017:1230-1276.
- [8] 靳晓娜,郑堃,石希敏,等.⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT显像用于胰腺癌荷瘤裸鼠动物实验及临床转化研究[J].核化学与放射化学,2020,doi:10.7538/hhx.2020.YX.2019090.
- [9] 杜毓菁,闫平,陈钊,等.⁹⁹Tc^m-MAG₃-RRL肿瘤靶向肽的标记和性质鉴定[J].核化学与放射化学,2020,doi:10.7538/hhx.2020.YX.2019086.
- [10] 高航,王淑霞,张华北.以 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体为靶点的阿尔兹海默症显像剂研究进展[J].核化学与放射化学,2020,doi:10.7538/hhx.2020.YX.2019091.
- [11] 刘敏,申镐源,马欢,等.纤维蛋白显像剂¹³¹I-YSS-CREKA肽的制备及对早期血栓定位的研究[J].核化学与放射化学,2020,doi:10.7538/hhx.2020.YX.2019088.
- [12] Pierschbacher R E. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins[J]. Science, 1987, 238(4826): 491-497.
- [13] Naidet C, Semeriva M, Yamada K M, et al. Peptides containing the cell-attachment recognition signal Arg-Gly-Asp prevent gastrulation in drosophila embryos[J]. Nature, 1987, 325(6102): 348-350.
- [14] D'Souza S E, Ginsberg M H, Lam S C, et al. Chemical cross-linking of arginyl-glycyl-aspartic acid peptides to an adhesion receptor on platelets[J]. J Biol Chem, 1988, 263(8): 3943-3951.
- [15] Cui L, Liu Z, Jin X, et al. Evaluation of ¹⁸⁸Re-MAG₂-RGD-bombesin for potential prostate cancer therapy[J]. Nucl Med Biol, 2013, 40(2): 182-189.
- [16] Zhang J, Niu G, Lang L, et al. Clinical translation of a dual integrin alphavbeta3- and gastrin-releasing peptide receptor-targeting PET radiotracer, ⁶⁸Ga-BBN-RGD[J]. J Nucl Med, 2017, 58(2): 228-234.
- [17] Fan D, Zhang X, Zhong L, et al. (68)Ga-labeled 3PRGD₂ for dual PET and Cerenkov luminescence imaging of orthotopic human glioblastoma[J]. Bioconjug Chem, 2015, 26(6): 1054-1060.
- [18] Liu Z F, Liu H, Ma T, et al. Integrin alphavbeta(6)-targeted SPECT imaging for pancreatic cancer detection[J]. J Nucl Med, 2014, 55(6): 989-994.
- [19] Zhu Z H, Miao W B, Li Q W, et al. ^{99m}Tc-3PRGD₂ for integrin receptor imaging of lung cancer: a multicenter study[J]. J Nucl Med, 2012, 53(5): 716-722.
- [20] Zhang J J, Mao F, Niu G, et al. ⁶⁸Ga-BBN-RGD PET/CT for GRPR and integrin alphavbeta3 imaging in patients with breast cancer[J]. Theranostics, 2018, 8(4): 1121-1130.
- [21] Shi J Y, Jin Z X, Liu X J, et al. PET imaging of neovascularization with Ga-68-3PRGD(2) for assessing tumor early response to endostar antiangiogenic therapy[J]. Mol Pharmaceut, 2014, 11(11): 3915-3922.
- [22] Chen X, Tohme M, Park R, et al. Micro-PET imaging of alphavbeta3-integrin expression with ¹⁸F-labeled dimeric RGD peptide[J]. Mol Imaging, 2004, 3(2): 96-104.
- [23] Li Z B, Chen K, Chen X. (68)Ga-labeled multimeric RGD peptides for micro PET imaging of integrin alpha(v)beta(3) expression[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(6): 1100-1108.
- [24] Lang L X, Li W H, Guo N, et al. Comparison study of [¹⁸F] FAI-NOTA-PRGD₂, [¹⁸F] FP-PRGD₂, and [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-PRGD₂ for PET imaging of U87MG tumors in mice[J]. Bioconjug

- Chem, 2011, 22(1): 2415-2422.
- [25] Guo J X, Lang L X, Hu S, et al. Comparison of three dimeric ^{18}F -AIF-NOTA-RGD tracers[J]. Mol Imaging Biol, 2014, 16(2): 274-283.
- [26] Wu J, Wang S, Zhang X, et al. (^{18}F) -alfatide II PET/CT for identification of breast cancer: a preliminary clinical study[J]. J Nucl Med, 2018, 59(12): 1809-1816.
- [27] Du X, Zhang Y, Chen L, et al. Comparing the differential diagnostic values of (^{18}F) -alfatide II PET/CT between tuberculosis and lung cancer patients[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2018, 2018: 8194678.
- [28] Dong Y, Wei Y, Chen G, et al. Relationship between clinicopathological characteristics and PET/CT uptake in esophageal squamous cell carcinoma: $[(^{18}\text{F})\text{alfatide}]$ versus $[(^{18}\text{F})\text{FDG}]$. Mol Imaging Biol, 2019, 21(1): 175-182.
- [29] Mi B, Yu C, Pan D, et al. Pilot prospective evaluation of (^{18}F) -alfatide II for detection of skeletal metastases[J]. Theranostics, 2015, 5(10): 1115-1121.
- [30] Yu C, Pan D, Mi B, et al. (^{18}F) -alfatide II PET/CT in healthy human volunteers and patients with brain metastases[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(13): 2021-2028.
- [31] Shao T, Chen Z, Belov V, et al. $[(^{18}\text{F})\text{-alfatide}]$ PET imaging of integrin $\alpha\text{v}\beta3$ for the non-invasive quantification of liver fibrosis[J]. J Hepatol, 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.018.
- [32] Brown C K, Modzelewski R A, Johnson C S, et al. A novel approach for the identification of unique tumor vasculature binding peptides using an *E. coli* peptide display library[J]. Ann Surgical Oncol, 2000, 7(10): 743-749.
- [33] Weller G E, Wong M K, Modzelewski R A, et al. Ultrasonic imaging of tumor angiogenesis using contrast microbubbles targeted via the tumor-binding peptide arginine-arginine-leucine[J]. Cancer Res, 2005, 65(2): 533-539.
- [34] Yu M M, Wang R F, Yan P, et al. Design, synthesis and iodination of Arg-Arg-Leu peptides for potential imaging agent of human prostate carcinoma[J]. J Label Compd Radiopharm, 2008, 51(10): 374-378.
- [35] 王荣福, 于明明, 张春丽, 等. 一种用于肿瘤显像的放射性同位素标记多肽: 中国, ZL200810114762.9[P]. 2012-05-30.
- [36] Yu M, Zhou H, Liu X, et al. Study on biodistribution and imaging of radioiodinated arginine-arginine-leucine peptide in nude mice bearing human prostate carcinoma[J]. Ann Nucl Med, 2010, 24(1): 13-19.
- [37] Zhao Q, Yan P, Yin L, et al. Validation study of ^{131}I -RRL: assessment of biodistribution, SPECT imaging and radiation dosimetry in mice[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(4): 1355-1360.
- [38] Lu X, Yan P, Wang R, et al. The further study on radioiodinated peptide Arg-Arg-Leu targeted to neovascularization as well as tumor cells in molecular tumor imaging[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2011, 290(3): 623-630.
- [39] Zhao Q, Yan P, Wang R F, et al. A novel $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}$ -labeled molecular probe for tumor angiogenesis imaging in hepatoma xenografts model: a pilot study[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61043.
- [40] Yao N, Yan P, Wang R F, et al. Detection of pulmonary metastases with the novel radiolabeled molecular probe, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RRL[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2): 1726-1736.
- [41] 姚宁, 王荣福, 闫平, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RRL 的药代动力学与急性毒性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1610-1612.
- [42] Arias H R. Topology of ligand binding sites on the nicotinic acetylcholine receptor[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1997, 25(2): 133-191.
- [43] Yin Lei, Zhao Qian, Li Ling, et al. An experimental study on ^{131}I -CHIBA-1001 a radioligand for $\alpha7$ nicotinic acetylcholine receptors[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e70188.
- [44] Ishikawa M, Sakata M, Toyohara J, et al. Occupancy of $\alpha7$ nicotinic acetylcholine receptors in the brain by tropisetron: a positron emission tomography study using $[^{11}\text{C}]$ CHIBA-1001 in healthy human subjects[J]. Clin Psychopharmacol Neuroscience, 2011, 9(3): 111-116.
- [45] Gotti C, Clementi F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology[J]. Prog Neurobiol, 2004, 74(6): 363-396.
- [46] Dani J A, Harris R A. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness[J]. Nat Neurosci, 2005, 8(11): 1465-1470.
- [47] Nott A, Levin E D. Dorsal hippocampal $\alpha7$ and $\alpha4\beta2$ nicotinic receptors and memory[J]. Brain Res, 2006, 1081(1): 72-78.
- [48] Perry E, Martin-Ruiz C, Lee M, et al. Nicotinic receptor subtypes in human brain ageing, Alzheimer and Lewy body diseases[J]. Eur J Pharmacol,

- 2000, 393(1-3): 215-222.
- [49] Wu A Q, Li X, Xue Q Q, et al. Radio synthesis and *in vivo* evaluation of two alpha 7 nAChRs radio-ligands: [I-125]CAIPE and [I-125]IPPU[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2016, 307(2): 1345-1351.
- [50] Wang H, Wu A Q, Liu J P, et al. Radiosynthesis and *in-vivo* evaluation of [I-125]IBT: a single-photon emission computed tomography radiotracer for 7-nicotinic acetylcholine receptor imaging[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(8): 683-693.
- [51] Wang S, Fang Y, Wang H, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 1, 4-diazobicyclo [3.2.2] nonane derivatives as alpha7-nicotinic acetylcholine receptor PET/CT imaging agents and agonists for Alzheimer's disease[J]. Eur J Med Chem, 2018, 159: 255-266.
- [52] Gao H, Wang S, Qi Y, et al. Synthesis and biological evaluation of 9-fluorenone derivatives for SPECT imaging of alpha7-nicotinic acetylcholine receptor[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(23): 126724.
- [53] Simberg D, Duza T, Park H J, et al. Biomimetic amplification of nanoparticle homing to tumors[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(3): 932-936.
- [54] Song Y, Huang Z, Xu J, et al. Multimodal SPION-CREKA peptide based agents for molecular imaging of microthrombus in a rat myocardial ischemia-reperfusion model[J]. Biomaterials, 2014, 35(9): 2961-2970.
- [55] Zhou Z, Qutaish M, Han Z, et al. MRI detection of breast cancer micrometastases with a fibronectin-targeting contrast agent[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7984.
- [56] Zhong Y, Zhang Y, Xu J, et al. Low-intensity focused ultrasound-responsive phase-transitional nanoparticles for thrombolysis without vascular damage: a synergistic nonpharmaceutical strategy[J]. ACS Nano, 2019, 13(3): 3387-3403.
- [57] Wang T, Rodina A, Dunphy M P, et al. Chaperome heterogeneity and its implications for cancer study and treatment[J]. J Biol Chem, 2019, 294(6): 2162-2179.
- [58] Ishiwata K, Takai H, Nonaka H, et al. Synthesis and preliminary evaluation of a carbon-11-labeled adenosine transporter blocker [(11)C]KF21562[J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(3): 281-285.
- [59] Pomper M G, Phillips E, Fan H, et al. Synthesis and biodistribution of radiolabeled alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor ligands[J]. J Nucl Med, 2005, 46(2): 326-334.
- [60] 贾红梅, 刘伯里. 中国放射性药物的现状与展望[J]. 同位素, 2011, 24(3): 129-139.