

^{18}F -氟脱氧葡萄糖以外新型 PET 肿瘤显像剂

彭添兴 吴华

【摘要】 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 PET 虽是一种非常敏感的技术,但其特异性不高,有一定的局限性。因此,其他一些用于研究氨基酸摄取、蛋白质合成、DNA 合成、细胞增殖、三羧酸循环中其他底物的代谢改变、肿瘤乏氧性、免疫活性和受体的示踪剂有望成为新的肿瘤显像剂。这些药物主要包括 ^{18}F 、 ^{11}C 等标记的用于 PET 肿瘤显像的短半衰期放射性药物。

【关键词】 放射性药物;肿瘤学;体层摄影术,发射型计算机

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)01-0009-04

New type PET imaging agent excluding ^{18}F -fluorodeoxyglucose in oncology

PENG Tian-xing, WU Hua

(Department of Nuclear Medicine and Minnan PET Center, Xiamen First Hospital of Fujian Medical University, Xiamen 361003, China)

【Abstract】 ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET is a very sensitive technology, yet it still has limitation such as low specificity. In this way, tracers used to study amino acid uptake, protein synthesis, DNA synthesis, cell proliferation, changes of other substrates of tricarboxylic acid cycle metabolism, tumor hypoxia, immunological activity and receptor are expected to be new tumor imaging agent. The study and possible use of short half-life radiopharmaceuticals(excluding FDG) in oncology with positron emission tomography are reviewed in this article, those that include ^{18}F and ^{11}C labeled compounds.

【Key words】 Radiopharmaceuticals; Oncology; Tomography, emission computed

多数肿瘤具有较高的葡萄糖利用率,因此可以用 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)确定恶性组织的部位及鉴别良、恶性。 ^{18}F -FDG PET 虽是一种非常敏感的技术,但其特异性不高,必须严格选择患者、仔细地对比解剖影像及多示踪技术进行综合分析。因此,其他一些用于研究氨基酸摄取、蛋白质合成、DNA 合成、细胞增殖和三羧酸循环等底物的代谢改变、肿瘤乏氧性、免疫活性和受体的示踪剂有望成为新的肿瘤显像剂。

1 ^{18}F 标记物

1.1 代谢类显像剂

1.1.1 氨基酸代谢显像剂

S-(^{18}F -氟代乙基)-L-甲硫氨酸(S-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-methionine, ^{18}F -FEMET)是甲硫氨酸类似物,初步动物实验和临床试验表明, ^{18}F -FEMET 能够区分肿瘤和炎症,是一种有前景的特异性肿瘤氨基酸代谢 PET 显像剂^[1]。

氨基酸代谢 PET 显像剂^[1]。

氟代烷基化反应是制备 ^{18}F 标记物的重要手段,L-酪氨酸苯环上含有-OH 基团,可发生氟代甲基化、氟代乙基化及氟代丙基化等反应,生成 O-(^{18}F -氟代甲基)-L-酪氨酸(O-(2- ^{18}F -fluoromethyl)-L-tyrosine, ^{18}F -FMT)、O-(2- ^{18}F -氟代乙基)-L-酪氨酸(^{18}F -fluoroethyl-tyrosine, ^{18}F -FET)和 O-(3-(^{18}F -氟代丙基)-L-酪氨酸(O-(3- ^{18}F -fluoropropyl)-L-tyrosine, ^{18}F -FPT)等。 ^{18}F -FMT 合成困难,放化产率仅为 20%,而 ^{18}F -FET 和 ^{18}F -FPT 可用类似的简单方法合成。与 ^{18}F -FDG 相比较, ^{18}F -FET 的优点是脑肿瘤组织与周围正常组织的放射性比值高,肿瘤边界清楚,图像清晰易辨认;肿瘤组织与炎症部位或其他糖代谢旺盛的病灶更易鉴别^[2]。Tang 等^[3]进行的动物实验表明,肾、肝、肺等脏器及血液摄取 ^{18}F -FPT 较高,滞留时间较长,脑摄取较低。 ^{18}F -FPT 可被肿瘤细胞高度摄取,而炎性细胞摄取很低。 ^{18}F -FPT 可以区分肿瘤与炎症病灶,有望成为一种有效的肿瘤氨基酸代谢类 PET 显像剂。

^{18}F - α -甲基酪氨酸(^{18}F - α -methyltyrosine, ^{18}F -AMT)是近来研制出的正电子肿瘤阳性显像剂,在骨骼肿瘤

作者单位: 361003, 福建医科大学附属厦门第一医院核医学科、闽南 PET 中心

通讯作者: 吴华(E-mail: wuhuaa@hotmail.com)

和脑肿瘤等方面表现出良好的诊断性能^[4]。

¹⁸F-*L*-苯丙氨酸(¹⁸F-fluoro-phenylalanine)是早期的¹⁸F标记的氨基酸类的肿瘤显像剂,效果较理想,但制备时标记率低,放化率小于5%,应用受到限制^[5]。

¹⁸F-1-氨基-3-环丁基-1-羧酸(¹⁸F-1-amino-3-cyclobutyl-1-carboxylic acid, ¹⁸F-ACBC)是一类非天然氨基酸代谢显像剂,动物研究和肿瘤患者PET表明其可用于脑肿瘤的诊断^[6]。

¹⁸F-*L*-脯氨酸(¹⁸F-*L*-proline)在肿瘤组织中摄取高,肝、胰腺摄取少,标记率可达40%,目前已用于临床,但不能用于泌尿系统肿瘤显像^[7]。

除甲硫氨酸外,几乎所有的氨基酸如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、丝氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、赖氨酸和环丁氨酸等都可进行¹¹C或¹⁸F标记。

1.1.2 胆碱代谢显像剂

胆碱代谢PET显像剂以¹¹C-choline应用最广,其次为¹⁸F-氟甲基胆碱(¹⁸F-fluorocholine, ¹⁸F-FCH),¹⁸F-氟乙基胆碱(¹⁸F-fluoroethylcholine, ¹⁸F-FECH)也有临床应用报道,但尚无¹⁸F-氟丙基胆碱(¹⁸F-fluoropropylcholine, ¹⁸F-FPCH)和¹⁸F-氟甲乙基胆碱(¹⁸F-fluoromethylethylcholine, ¹⁸F-FMEC)体内分布资料及临床应用的文献报道。

¹⁸F-FCH显示出与¹¹C-choline相类似的肿瘤PET效果,并具有比¹¹C-choline更好的临床应用前景^[7]。

¹⁸F-FECH主要用于脑瘤和前列腺癌的诊断^[8]。其主要优点是肿瘤显像图像清晰,周围正常组织的辐射低,肿瘤边界清楚;可以观察到骨盆中的肿瘤及其转移灶。

1.1.3 核酸代谢显像剂

3'-脱氧-3'-¹⁸F-氟胸苷(¹⁸F-3'-deoxy-3'-fluorothymidine, ¹⁸F-FLT)是目前性能最好的核酸代谢显像剂,不仅被用于多种肿瘤的鉴别诊断、临床分期及疗效评价,而且被用于评价肿瘤细胞的增殖性,有助于对肿瘤的良恶性鉴别、转移灶的寻找、抗增殖治疗疗效的评估和预后做出准确的判断,是一种极具应用前景的PET增殖类显像剂^[9]。

Perault等^[10]报道,5-¹⁸F-氟尿嘧啶(5-¹⁸F-fluorouracil, ¹⁸F-5-FU)已成功用于探测肿瘤。¹⁸F-5-FUPET也可以测量5-FU在肿瘤和正常组织中的药物动

力学,为确定临床治疗方案提供了有价值的依据。

Alauddin等^[11]报道,¹⁸F-9-[4-氟-3-(羟甲基)-丁基]鸟嘌呤(¹⁸F-9-[4-fluoro-3-hydroxymethylbutyl]-guanine, ¹⁸F-FHBG)是一种抗病毒核苷衍生物^[11],可以无创伤地监测肿瘤自杀性基因的表达产物。这类显像剂主要以¹⁸F标记的无环核苷衍生物较多且最有发展前景,如¹⁸F-阿昔洛韦(8-¹⁸F-fluoroacylovir)、¹⁸F-8-3H-丙氧鸟苷(8-¹⁸F-fluoroganciclovir)、¹⁸F-潘昔洛韦(8-¹⁸F-fluoropenciclovir)、¹⁸F-9-(1-氟-3-羟基-2-丙氧基甲基)鸟嘌呤(9-[1-(¹⁸F-fluoro-3-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine)等。

1.2 受体类显像剂

1.2.1 多巴胺能神经受体显像剂

3-氧甲基-6-¹⁸F-*L*-多巴(3-*O*-methyl-6-¹⁸F-fluoro-*L*-dopa, ¹⁸F-FDOPA)为*L*-多巴的类似物,是研究大脑突触前多巴胺能神经功能的正电子显像剂,已广泛用于早期帕金森病的鉴别诊断和部分肿瘤的鉴别诊断^[12]。

1.2.2 激素受体显像剂^[13,14]

¹⁸F-17β-雌二醇(¹⁸F-fluoro-17β-estradiol, ¹⁸F-FES)与雌激素受体具有高亲和力,已用于乳腺癌的诊断、分期、疗效判断及良恶性病变的鉴别诊断。孕激素受体显像剂有¹⁸F-21-氟乙基-16α-去甲基孕酮(¹⁸F-21-fluoroethyl-16α-desmethylprogesteron)、¹⁸F-6α-氟孕酮(6α-¹⁸F-fluoroprogesteron)。其中6α-¹⁸F-fluoroprogesteron与孕酮受体具有很强的亲和力,已用于乳腺癌PET。雄激素受体显像剂有¹⁸F-16β-1-双氢睾酮(¹⁸F-fluorodihydrotestosterone)和7α-¹⁸F-17α-甲基-5α-双氢睾酮(¹⁸F-7α-fluoro-17α-methyl-5α-dihydrotestosterone),可用于前列腺癌的诊断和化疗疗效的评价。

1.2.3 σ受体显像剂

Waterhouse等^[15]报道,σ受体存在于中枢神经系统、肝脏、肾脏、肾上腺和垂体等内分泌腺体,可分为σ₁型受体和σ₂型受体,能够调控多巴胺能和儿茶酚胺能系统的神经受体,在黑色素瘤、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌及非小细胞肺癌等恶性肿瘤中有过度表达,可用于上述肿瘤显像。显像剂有¹⁸F-σ-(4-氟苯基)-5-氟-2-嘧啶酮-1-哌嗪-丁醇(¹⁸F-σ-4-fluorophenyl-5-fluoro-2-pyrimidinyl-1-piperazine-butanol)和¹⁸F-1-(3-氟丙基)-4-(4-腈基苯氧基甲基)哌啶(¹⁸F-1-(3-fluoropropyl)-4-[(4-cyanophenoxy)methyl]

piperidine)。

1.3 乏氧显像剂和细胞凋亡显像剂

^{18}F 标记的乏氧组织显像剂主要是硝基咪唑类^[16]。 ^{18}F -氟米索硝唑 (^{18}F -fluoromisonidazole, ^{18}F -MISO) 显像已用于临床, 结果满意, 但其脂溶性高, 存在一定的神经毒性。用 ^{18}F 标记亲水性的依他硝唑, 制备了单氟取代的 ^{18}F -氟依他硝唑 (^{18}F -fluoroetanidazole) 和五氟取代的 ^{18}F -2-(2-硝基-1H-咪唑基)-N-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-乙酰胺 (^{18}F -2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-acetamide), 毒性明显下降。将 ^{18}F -MISO 结构稍加改造后, 制备了亲水性的 ^{18}F -赤型硝基咪唑 (^{18}F -fluoroerythronitroimidazole) 和 ^{18}F -氟硝基咪唑呋喃糖苷 (^{18}F -fluoroazomycinarabinofuranoside), 动物实验研究表明其均有望成为性能更优的乏氧组织显像剂。

^{18}F -苯甲酰膜联蛋白 (4- ^{18}F -fluorobenzoylannexin) 是一个有潜力的细胞凋亡显像剂, 可用于肿瘤治疗的评价^[17]。

1.4 肽类显像剂

肽类显像剂的优点为体内分布特异性好, 免疫原性小, 至多含有 50 个氨基酸, 方便易得。 ^{18}F - α -黑色素细胞刺激素 (^{18}F - α -melanocyte stimulating hormone) 因结构中含有 D 氨基酸 (Me4, D-Phe7), 标记物稳定, 放化产率高, 有望成为新的肿瘤显像剂^[6]。

2 ^{11}C 标记物

2.1 代谢类显像剂

2.1.1 氨基酸显像剂

目前, 已用于人体 PET 的 ^{11}C 标记氨基酸显像剂有 ^{11}C -L-甲硫氨酸 (^{11}C -methionine, ^{11}C -MET)、 ^{11}C -L-酪氨酸 (^{11}C -L-tyrosine, ^{11}C -TYR)、 ^{11}C -L-苯丙氨酸和 ^{11}C -氨基异丙氨酸等。

^{11}C -MET 主要在体内显示氨基酸的转运、代谢和蛋白质的合成情况。该显像剂在肿瘤细胞中浓聚高, 图像清晰易于诊断, 同时在炎性病灶部位放射性浓聚不同于 ^{18}F -FDG, 易于区别原发肿瘤、肿瘤复发、细胞组织坏死及炎症。由于 ^{11}C -MET 在大脑内的本底低, 可用于原发、复发脑肿瘤的诊断, 也可用于前列腺癌的诊断^[18]。

^{11}C -TYR 由于仅产生很少的细胞组织代谢产物, 非常适量化蛋白质合成过程。通过计算肿瘤

组织的蛋白质合成率, 可以量化肿瘤的代谢率, 从而更准确地评价病灶的良性与恶性^[19]。

(S-[^{11}C]-甲基)-L-半胱氨酸 ((S-[^{11}C]-methyl)-L-cysteine) 是 L-半胱氨酸的类似物, 但不是组成蛋白质的氨基酸, 在体内不参加蛋白质的合成, 体内代谢比 ^{11}C -MET 简单, 其显像机制可能只涉及氨基酸转运, 因而在肿瘤 PET 中的特异性有可能优于 ^{11}C -MET^[20]。

^{11}C - α -氨基异丁酸 (^{11}C - α -aminoisobutyric acid, ^{11}C -AIB) 与 ^{18}F -FDG 结合可检测黑色素瘤, ^{18}F -FDG 为代谢指示剂, 而 ^{11}C -AIB 不能通过血脑屏障, 在各种程度的原发性和转移性脑损伤中, 均有两种示踪剂的累积。在恶性纤维组织肿瘤中, ^{11}C -AIB PET 有较高的 T/NT 值。

2.1.2 胆碱显像剂

细胞利用胆碱作为合成磷脂的前体, 在合成卵磷脂的过程中, 胆碱首先在胆碱激酶的催化下, 利用三磷酸腺苷提供的磷酸, 形成磷酸胆碱, 大多数肿瘤组织中磷酸胆碱含量升高, 肿瘤摄取胆碱增加, 故原发肿瘤均显像。Zhang 等^[21]报道, ^{11}C -胆碱 (^{11}C -choline) PET 在脑转移灶诊断中的准确性明显高于 ^{18}F -FDG PET。此外, ^{11}C -choline PET 在食道癌、骨转移癌、软组织肿瘤的诊断中也有优势。 ^{11}C -choline 不经肾脏排泄, 更有利于前列腺癌的诊断。

2.1.3 核酸显像剂

AG337 是一种胸苷酸合成酶抑制剂, ^{11}C -脱氧胸苷 (^{11}C -thymidinedeoxyribose, ^{11}C -TdR) PET 已对 AG337 进行临床 I 期研究, 并取得了较好结果^[22]。 ^{11}C -TdR 主要用于肿瘤显像, 研究结果表明, ^{11}C -TdR 血中清除速度很快, 用药后 20 min 脑肿瘤即能得到清晰图像。

2.2 受体类显像剂

^{11}C -N-甲基螺环哌啶酮 (^{11}C -N-methylspiperone, ^{11}C -NMSP) 可与多巴胺受体结合, 用于诊断垂体瘤、催乳素瘤。O-甲基- ^{11}C -雷氯必利 (^{11}C -raclopride) 是一种多巴胺 D_2 受体的特异性拮抗剂, 用于立体特异性研究以及各种神经和精神疾病包括精神分裂症、垂体腺瘤和帕金森病等研究^[23]。 ^{11}C -苯并二氮杂草 (^{11}C -benzodiazepine) 可显示前激肽释放酶型结合位点, 用于脑肿瘤诊断。 ^{11}C -偏羟基麻黄碱 (^{11}C -meta-hydroxy ephedrine) 可以与麻黄碱受体相结合, 用于嗜铬细胞瘤和神经母细胞瘤的诊断。

^{11}C -双氢睾酮(^{11}C -dihydrotestosterone)雄激素受体显像可诊断前列腺癌^[24]。

PD153035 是表皮生长因子受体-酪氨酸激酶(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase, EGFR-TK)抑制剂, Johnstrom 等^[25]报道, ^{11}C -PD153035 能够和 EGFR-TK 竞争性结合, 所以通过 ^{11}C -PD153035 可以达到 EGFR 显像目的。 ^{11}C -PD153035 反映的是细胞EGFR 分布和密度, 这些与肿瘤细胞增殖具有密切关系。

3 结语

随着核医学设备、核素快速标记技术、分子生物学和分子药理学的发展, 正电子放射性药物研究开发的方向逐渐转向细胞代谢、细胞受体、细胞衰老与凋亡、核酸、基因等方面。只有使用高度特异性正电子药物才能使 PET 真正发挥更具临床价值的作用。更多具有高度特异性的正电子药物问世, 将使 PET 更加有效地应用于医学研究与临床。

参 考 文 献

- 1 Tang G, Wang M, Tang X, et al. Fully automated synthesis module for preparation of S-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-methionine by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin. Nucl Med Biol, 2003, 30(5): 509-512.
- 2 Tang GH, Tang XL, Wang MF, et al. Automated commercial synthesis system for preparation of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine by direct nucleophilic displacement on a resin column. J Labelled Compd Radiopharm, 2003, 46(7): 661-668.
- 3 Tang G, Tang X, Wang M, et al. Fully automated synthesis of O-(3-[^{18}F]fluoropropyl)-L-tyrosine by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin. Appl Radiat Isot, 2003, 58(6): 685-689.
- 4 张宏, 田梅. PET 在骨和软组织肿瘤方面的应用. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(2): 98-101.
- 5 朴日阳, 崔瑞雪, 杜宜奎, 等. O-(2- ^{18}F -氟代乙基)-L-酪氨酸的合成及初步动物实验. 中华核医学杂志, 2000, 20(6): 272-273.
- 6 吴春英, 林祥通, 张满达, 等. ^{18}F 标记的正电子放射性药物及其临床应用. 中华核医学杂志, 2002, 22(2): 125-128.
- 7 Hara T. ^{18}F -Fluorocholine: a new oncologic PET tracer. J Nucl Med, 2001, 42(12): 1815-1817.
- 8 吴战宏, 王世真, 周前, 等. ^{18}F 标记氟乙基胆碱的合成与动物显像. 中华核医学杂志, 2005, 25(3): 138-140.
- 9 Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC, et al. ^{18}F -FLT PET in oncology: current status and opportunities. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(12): 1659-1672.
- 10 Perault C, Schvartz C, Wampach H, et al. Thoracic and abdominal SPECT-CT image fusion without external markers in endocrine carcinomas. J Nucl Med, 1997, 38(8): 1234-1242.
- 11 Alauddin MM, Shahinan A, Gordon EM, et al. Preclinical evaluation of the penciclovir analog 9-(4-[^{18}F] fluoro-3-hydroxyethylbutyl) guanine for in vivo measurement of suicide gene expression with PET. J Nucl Med, 2001, 42(11): 1682-1690.
- 12 唐刚华, 张岚, 唐小兰, 等. 6-氟-L-多巴的不对称合成. 中国药科大学学报, 2001, 32(3): 166-171.
- 13 Aliaga A, Rousseau JA, Ouellette R, et al. Breast cancer models to study the expression of estrogen receptors with small animal PET imaging. Nucl Med Biol, 2004, 31(6): 761-770.
- 14 Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. J Clin Oncol, 2001, 19(11): 2797-2803.
- 15 Waterhouse RN, Fawwaz R, Atuahene NF, et al. Micro PET imaging and biodistribution studies of the sigma-1 receptor radiotracer ^{18}F -FPS in the MMTV transgenic mouse breast cancer model. J Labelled Comp Radiopharm, 2003, 46(1): 7.
- 16 Sorger D, Patta M, Kumard P, et al. ^{18}F -fluoroazomycinarabinofuranoside (^{18}F -FAZA) and ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F -FMISO): a comparative study of their selective uptake in hypoxic cells and PET imaging in experimental rat tumors. Nucl Med Biol, 2003, 30(3): 317-326.
- 17 Zijlstra S, Gunawan J, Burchert W. Synthesis and evaluation of a ^{18}F labeled recombinant annexin-V derivative, for identification and quantification of apoptotic cells with PET. Appl Radiat Isot, 2003, 58(2): 201-207.
- 18 Berridge MS, Cassidy EH, Miralid F. [^{11}C]acetate and [^{11}C]Methionine: Improved synthesis and quality control. Appl Radiat Isot, 1995, 46(3): 173-175.
- 19 杨晓诚, 胡怀湘, 霍力. 放射性标记氨基酸的肿瘤基础研究. 国外医学·放射医学核医学分册, 2003, 27(1): 25-27.
- 20 唐刚华. 肿瘤氨基酸代谢正电子发射断层显像. 第一军医大学学报, 2002, 22(12增刊): 74-77.
- 21 Zhang H, Tian M, Oriuchi N, et al. ^{11}C -choline PET for the detection of bone and soft tissue tumours in comparison with FDG PET. Nucl Med Commun, 2003, 24(3): 273-279.
- 22 Price P, Harte R, Wells P, et al. The potential of tracer kinetic studies in drug development programs: a new investigation area for cancer research. Drug Inf J, 1997, 31(3): 1045-1049.
- 23 Kaasinen V, Ruottinen HM, Nagren K, et al. Upregulation of putaminal dopamine D2 receptors in early Parkinson's disease: a comparative PET study with ^{11}C -raclopride and ^{11}C -N-methylspiperone. J Nucl Med, 2000, 41(1): 65-70.
- 24 周克, 杨勤, 向燕. 正电子放射性药物的现状与进展. 西南军医, 2005, 7(2): 47-48.
- 25 Johnstrom P, Fredriksson A, Thorell JO, et al. Synthesis of [Methoxy- ^{11}C] PD 153035, a selective EGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. 1998, 41(7): 623-629.

(收稿日期: 2006-02-02)