

以血管生成为分子靶点的放射性核素显像分子探针在肿瘤个体化用药中的应用

刘晓梅 魏玲格 张芳

050051 石家庄, 河北医科大学第三医院核医学科

通信作者: 刘晓梅, Email: ky121@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.011

【摘要】 血管生成对肿瘤生长至关重要, 以肿瘤血管为靶点的抗血管生成治疗日益受到重视, 但抗血管生成疗法的机制以及治疗后产生的耐药性尚不明确。无创性放射性核素分子显像可阐明基本的药物机制以及耐药通路, 并通过治疗前和治疗期间的靶点量化表达实现个体化的抗血管生成治疗。笔者重点讨论在血管生成过程中4个关键蛋白质, 即血管内皮生长因子(VEGF)及其受体、整合素 $\alpha\beta3$ 、细胞外基质纤连蛋白、基质金属蛋白酶(MMP)的表达在放射性核素标记分子显像探针发展中的作用及其在个体化抗血管生成疗法中的应用。

【关键词】 血管内皮生长因子类; 整合素 $\alpha\beta3$; 血管生成; 放射性核素显像; 分子探针; 个性化用药

基金项目: 河北财政厅优秀人才项目(361005)

Targeting angiogenesis of radionuclide imaging molecular probes for tumor individualized medicine

Liu Xiaomei, Wei Lingge, Zhang Fang

Department of Nuclear Medicine, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Liu Xiaomei, Email: ky121@163.com

【Abstract】 Angiogenesis is essential for tumor growth, and anti-angiogenesis therapy has gained increasing attention in clinical oncology. Nonetheless, the mechanisms underlying anti-angiogenic therapeutics and cancer cell resistance to these drugs remain unclear. Non-invasive nuclide molecular imaging can be used to determine the mechanism of basic drugs and drug-resistant pathways. This tool can also be utilized to personalize anti-angiogenic therapy by enabling target expression quantification prior to and during treatment. This review focuses on the development of radio-labeled probes for imaging the following key proteins expressed during angiogenesis: vascular endothelial growth factor and its receptor integrin $\alpha\beta3$, the extracellular domain of fibronectin, and matrix metalloproteinases. This review also discusses the potential of these probes for individualized anti-angiogenesis therapy.

【Key words】 Vascular endothelial growth factor; Integrin $\alpha\beta3$; Angiogenesis; Radionuclide imaging; Molecular probes; Individualized medicine

Fund program: The Excellent Talent Program of Hebei Finance Department (361005)

血管生成在肿瘤的生长、转移中发挥重要作用, 是恶性肿瘤的标志之一。在肿瘤血管生成的多步骤级联过程中, 已确定多处潜在的生物作用靶点, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、整合素 $\alpha\beta3$ 、细胞因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)MMP-2和MMP-9等。如何将这

些分子靶点作为放射性核素显像探针应用到抗肿瘤血管生成的个体化治疗中日益受到科研人员的重视^[1]。

1 肿瘤个体化抗血管生成疗法

贝伐单抗于2004年被批准使用, 随后其他的抗血管生成靶向小分子药物, 如帕唑帕尼、索拉菲尼、舒尼替尼等也在临床上开始使用。抗肿瘤血管

生成治疗相较于以肿瘤细胞为目标的化学治疗的优越性是显而易见的:抗血管生成治疗的抗癌谱较广;药物不需穿透血管,易进入肿瘤区;靶向作用稳定,耐药可能性小;组织毒性小,不易影响其他生理过程等。但抗血管生成治疗目前也存在一些问题,有待进一步阐述,如:抑制血管生成的机制是什么,对抗血管生成治疗敏感或耐药的生物标记是什么。了解这些,才能掌握患者在肿瘤耐药、肿瘤异质性及一般治疗反应上的差异,有助于实现肿瘤患者的个体化用药^[2]。

肿瘤学上的个体化用药是指专门为个体患者设计的化疗和(或)靶向治疗的最佳组合疗法。理想状态下,这种治疗可根据患者的遗传学(如 VEGF 型)和肿瘤异质性进行治疗,包括确定血管生成的范围、血管生成的通路(是否为 VEGF 独立型、血管生成对该肿瘤是否必需)、哪些通路是活跃的并有蛋白过度表达等^[3]。收集上述信息并对血管生成过程中的关键蛋白质(生物标记)进行诊断性测试,不仅可以在治疗前实现患者分层,而且在治疗过程中可以通过监测这些指标来调整药物、用药剂量和用药时间,从而达到个体化治疗的目的。目前,最常用的生物标记检查方法之一是肿瘤活检,但是这一方法具有侵入性,并且在技术上具有挑战性,此外,肿瘤往往存在病变内部和病变之间的异质性,因此活检容易出现抽样误差,而且有可能错失转移性肿瘤细胞。根据实体瘤疗效评价标准测定肿瘤的大小也不足以监测抗血管生成疗法的治疗反应,因为在治疗时,尽管血管生成已被抑制,但肿瘤通常不会马上缩小。肿瘤血管生成分子靶向成像技术可以明确分子靶点的表达水平及其在肿瘤中的位置,是监测抗血管生成疗效并调整用药的理想工具^[4]。

2 以血管生成成为靶点的分子显像探针在肿瘤抗血管生成治疗中的应用

特定的放射性核素标记分子显像探针可以为监测抗血管生成靶向治疗以及治疗前患者的分层提供依据。这种分子显像具有无创、不受限于肿瘤的类型和位置的特点,它可以通过动态显像监测肿瘤的治疗反应并获得功能参数,实现药物作用靶点的可视化。分子显像探针的结合量是一种复合参数,与分子靶点的表达水平有关,同时也由血流量和渗透性决定,这使其成为预测抗血管生成疗效最有

力的工具。

核医学包含两种主要的显像模式: SPECT 和 PET, 与其他成像技术相比, 这两种显像模式具有更高的灵敏度。本文将重点讨论以 VEGF、整合素 $\alpha v\beta 3$ 为靶点的分子显像示踪剂在肿瘤个体化治疗中的应用, 同时讨论纤连蛋白的胞外域 B(extracellular domain of fibrin-B, ED-B)、MMP 分子靶点显像的可行性。

2.1 基于 VEGF 的探针

VEGF 有许多亚型, 其中 VEGF121 和 VEGF165 是 VEGF 的分泌型, 能够在内皮细胞上与 VEGF 受体特异结合。制备以血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)为靶点的探针时, 需要考虑到 VEGF 会与 VEGFR1 和 VEGFR2 结合。由于大部分促血管生成信号只有在 VEGF 与 VEGFR2 结合时才会释放, 因此 VEGFR1 通常被认为是 VEGF 诱骗受体^[5]。

Cai 等^[6]标记出 ^{64}Cu -1,4,7,10,-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸-血管内皮生长因子 121 (^{64}Cu -1,4,7,10,-4 n heterocyclic dodecane-1,4,7,10-4 carboxylic acid-vascular endothelial growth factor, ^{64}Cu -DOTA-VEGF121), 其与非标记的 VEGF121 具有相似的亲和性, 半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 分别为 1.66 nmol/L 和 1.02 nmol/L, 对裸鼠恶性胶质瘤细胞株(U87MG)行 micro PET 显像, 裸鼠移植瘤可快速、特异、显著地摄取 ^{64}Cu -DOTA-VEGF121{肿瘤摄取显像剂的平均体积 65 mm^3 ; 每克组织的放射性计数(14.9 ± 0.7)% ID/g}。进一步的研究表明, 在以阻断 VEGFR 为机制的抗血管生成药物治疗后的卵巢癌异种移植裸鼠体内, ^{64}Cu -DOTA-VEGF121 的肿瘤摄取明显降低, 从而证实, ^{64}Cu -DOTA-VEGF121 可用于评价以阻断 VEGFR 为机制的抗血管生成的疗效^[7]。Blankenberg 等^[8]通过螯合剂胍基烟酰胺(hydrazino-nicotinamide, HYNIC)与有半胱氨酸结合修饰的二聚体或单链血管内皮生长因子(single-chain VEGF, scVEGF)结合, 然后用 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记, 从而实现荷瘤裸鼠模型体内的肿瘤血管成像以及环磷酰胺治疗后(T/N 由 12.3 ± 5.0 降低至 1.03 ± 0.18)的治疗反应监测。Levashova 等^[9]使用 $^{99}\text{Tc}^m$ -HYNIC-scVEGF 监测舒尼替尼在原位乳腺肿瘤模型中的治疗反应, 结果证实, 在体外, 舒尼替尼不影响 VEGFR2 介导的 $^{99}\text{Tc}^m$ -HYNIC-scVEGF 摄

取;在体内,使用4日量的舒尼替尼(每次80 mg/kg,每日1次)后,示踪剂 ^{99m}Tc -HYNIC-scVEGF的摄取减少2.2倍至2.6倍,治疗停止后,示踪剂的摄取在3 d之内增加,结果表明, ^{99m}Tc -HYNIC-scVEGF显像可以监测治疗反应中VEGFR的动态变化。Blankenberg等^[10]使用 ^{99m}Tc -HYNIC-scVEGF对帕唑帕尼(每次100 mg/kg,每日2次)治疗人结肠癌细胞株(HT29)移植瘤的治疗反应进行显像,治疗5 d后,肿瘤部位摄取 ^{99m}Tc -HYNIC-scVEGF显著减少,然而治疗15 d后,肿瘤部位摄取 ^{99m}Tc -HYNIC-scVEGF又转而增多,免疫组织化学检测结果证实肿瘤血管再生,提示肿瘤产生耐药性。因此 ^{99m}Tc -HYNIC-scVEGF连续显像也可监测药物治疗的耐药性。

以上所述的示踪剂是基于VEGF亚型的,也有研究者对基于抗VEGF抗体的放射性示踪剂进行评估。Nagengast等^[11]报道了一种更有前景的方法,即使用放射性核素标记的贝伐单抗进行无创的VEGF显像。在人类卵巢肿瘤细胞株(SKOV-3)异种移植的动物模型中,使用 ^{89}Zr -贝伐单抗作为显像剂进行PET显像,注射 ^{89}Zr -贝伐单抗后72 h肿瘤显像最清晰。在动物模型中, ^{89}Zr -雷珠单抗也有成为监测舒尼替尼抗血管生成治疗反应的标志物的潜力^[12]。由于分子质量较小并且可以快速清除, ^{89}Zr -雷珠单抗可在注射后(24 h)更早地进行显像,这一特点使它比 ^{89}Zr -贝伐单抗更适合于监测治疗后VEGF表达的快速变化。

Stollman等^[13]在临床上使用 ^{111}In -贝伐单抗对VEGF表达进行显像。对12例结、直肠癌患者行 ^{111}In -贝伐单抗显像,其中发现9例肝转移病灶;14例肾细胞癌患者使用 ^{111}In -贝伐单抗对VEGF表达进行显像研究^[14],患者肿瘤部位有 ^{111}In -贝伐单抗摄取,其中9例使用索拉非尼(每次400 mg,每日2次)新辅助疗法进行为期4周的治疗后,肿瘤部位出现了显著的 ^{111}In -贝伐单抗摄取减少。这种减少与肿瘤血管的破坏相对应,与VEGF表达无关。

以上研究证实这些显像探针可应用于临床诊断和个体化用药中的疗效监测,同时说明,在预测贝伐单抗治疗效果方面,显像比测量VEGF的表达水平效果更好。尽管这些研究都不能证实抗血管生成治疗后特异性显像剂的摄取降低完全是由靶向受体表达水平降低导致的,但在治疗中和治疗后使用核

素分子靶向显像仍然是必要并且有价值的,其放射性示踪剂的摄取水平仍然与抗血管生成疗法的有效性相对应。

2.2 基于整合素 $\alpha v\beta 3$ 的探针

整合素是细胞黏附分子家族的重要成员之一,主要介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)之间的相互黏附,并介导细胞与ECM之间的双向信号传导,它由 α 亚单位和 β 亚单位组成,可组合形成24种不同的整合素受体。在血管生成早期,整合素 $\alpha v\beta 3$ 在激活的内皮细胞上高表达,参与肿瘤的血管生成、侵袭转移等病理过程。因此,整合素 $\alpha v\beta 3$ 成为许多抗肿瘤血管生成药物的靶点^[2]。含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)序列的多肽可被整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体识别,放射性核素标记的含RGD序列的多肽作为肿瘤血管生成的显像剂和治疗药物的研究已成为热点。研究已证实一些肿瘤细胞,如恶性胶质瘤、黑色素瘤和乳腺癌等肿瘤细胞均有整合素 $\alpha v\beta 3$ 的高表达,整合素 $\alpha v\beta 3$ 已被证明是血管生成显像适合的分子靶点^[15]。随着以整合素 $\alpha v\beta 3$ 为靶点的化学疗法的进展,对整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达的无创性分子显像变得重要,它可以提供肿瘤对这些抗血管生成药物的治疗反应的可视化信息。

RGD环肽c-末端氨基酸相连乙二醇链(^{99m}Tc -cyclic RGD peptide, ^{99m}Tc -NC100692)是临床上已有研究的整合素 $\alpha v\beta 3$ SPECT显像剂。 ^{99m}Tc -NC100692显示出对整合素 $\alpha v\beta 3$ ($\text{IC}_{50} = 1 \text{ nmol/L}$)的高亲和性,对乳腺癌患者5~40 mm的恶性病变有良好的检出率(19/22)^[16]。在对乳腺癌和肺癌患者进一步的研究中, ^{99m}Tc -NC100692对脑转移(1/1)和肺转移(4/5)均显示出高灵敏度,但对肝转移(1/7)和骨转移(8/17)的灵敏度不高^[17],不足的是, ^{99m}Tc -NC100692含RGD环五肽,所以在肝脏中高摄取,并经肾脏排泄。岳宁等^[18]将RGD多肽糖基化以提高其亲水性并改善药代动力学特征,从而对肾通路的排泄途径进行重新定向。体内研究显示,糖基化的RGD比放射性标记的非糖基化多肽类的肝摄取减少,血中浓度增大,并且增加了其在肿瘤中的摄取和滞留。

Avastin是一种人源化单克隆免疫球蛋白G抗体,可阻止VEGF与其受体在血管内皮表面结合,抑制血管内皮增生和新生血管形成。邵国强等^[19]使用 ^{99m}Tc -聚乙二醇-RGD环状二聚体SPECT显像评

价抗血管生成药物 Avastin 治疗肿瘤的疗效。在荷人脑胶质瘤(U87MG)和荷人前列腺癌(PC-3)裸鼠模型中,给予裸鼠 Avastin 腹腔注射,每日 50 mg/kg,隔日 1 次,共计 8 次/只,Avastin 治疗 3 d 后,治疗组肿瘤部位 $^{99}\text{Tc}^m$ -聚乙二醇-RGD 环状二聚体的摄取(%ID/g)明显低于对照组肿瘤部位的摄取($t=3.26, P<0.05$),且随着治疗进行,治疗组肿瘤的放射性摄取(%ID 和 %ID/g)均逐渐减少。研究证实,治疗中肿瘤部位放射性摄取的变化明显早于肿瘤体积的变化。因此在抗血管生成治疗早期的疗效评价上, $^{99}\text{Tc}^m$ -聚乙二醇-RGD 环状二聚体 SPECT 显像显示出了明显优势,其动态监测可为早期评价肿瘤抗血管生成的疗效提供数据支持。

2005 年, ^{18}F -低聚半乳糖-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(^{18}F -Galacto-Arg-Gly-Asp, ^{18}F -Galacto-RGD)在转移性黑素瘤、软骨肉瘤、转移性肾癌和绒毛结节性滑膜炎患者中得到评估^[20]。一项 ^{18}F -Galacto-RGD 和 ^{18}F -FDG 显像的对比研究结果证实, ^{18}F -Galacto-RGD 与 ^{18}F -FDG 的肿瘤摄取不相关。研究人员认为,尽管 ^{18}F -FDG 对肿瘤分期更加敏感,但 ^{18}F -Galacto-RGD 是对计划和评估抗血管生成治疗反应最好的显像方法^[21]。另一种很有前景的整合素 $\alpha v\beta 3$ 显像剂 ^{18}F -精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸三肽(^{18}F -AH11585 Arg-Gly-Asp peptide, ^{18}F -fluciclatide)的合成比 ^{18}F -Galacto-RGD 更具有可行性,它是一种 RGD 肽,并且已通过环化改善了药代动力学特征,引入多种二硫键并与一种聚乙二醇间隔段进行结合,将体内降解减小到最少。 ^{18}F -fluciclatide 成功实现了对转移性乳腺癌患者 18 个肿瘤病灶的显像^[22]。使用 ^{18}F -fluciclatide 对胶质母细胞瘤异种移植的荷瘤小鼠进行体内研究显示, ^{18}F -fluciclatide 能够对舒尼替尼治疗后的早期抗血管生成反应进行显像^[23],再次提示了这一示踪剂的临床前景。

与前面所述的 RGD 肽单聚体示踪剂比较,多聚体 RGD 具有更好的体内特性。当 RGD 肽二聚体通过螯合剂 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸和 HYNIC 用 $^{99}\text{Tc}^m$ 进行放射性标记时,其保留了对整合素 $\alpha v\beta 3$ 的高亲和性($\text{IC}_{50} = 0.9 \text{ nmol/L}$)。Janssen 等^[24]在卵巢癌裸鼠模型中将 $^{99}\text{Tc}^m$ -精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体肽二聚体的肿瘤靶向性与 $^{99}\text{Tc}^m$ -联胍尼克酰胺-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体肽单聚体进行对比,结果显示,二聚体

对整合素 $\alpha v\beta 3$ 的亲合性($\text{IC}_{50} = 0.1 \text{ nmol/L}$)比单聚体($\text{IC}_{50} = 1.0 \text{ nmol/L}$)高 10 倍,而且在 1 h 后二聚体的肿瘤中摄取更高,结果表明 RGD 肽二聚体优于单聚体。Liu^[25]在人肾细胞癌异种移植模型中对 c(RGDfK) 肽的 RGD 单聚体、二聚体和四聚体进行了对比显像研究,结果证实,增加多价肽可提高其与整合素 $\alpha v\beta 3$ 的亲合性。RGD 多聚体的非肿瘤器官,如肺、脾和肠的摄取也呈现特异性增加,提示整合素 $\alpha v\beta 3$ 也会在正常组织中表达,较高的肾和肠摄取会阻碍四聚体示踪剂对这些器官附近的肿瘤进行显像。

2.3 纤连蛋白 ED-B

纤连蛋白存在多种亚型,其中含有纤连蛋白 ED-B 的亚型在血管增生中发挥主要作用,同时它在胚胎和肿瘤组织中高度表达,但在正常成人组织中的表达非常有限。

为了成功获取纤连蛋白 ED-B 的成像途径,Wang 等^[26]用噬菌体展示技术合成 ED-B 的单链抗体 scFv(single chain variable fragment, 单链抗体基因片段),将 ^{125}I -ED-B 的单链抗体片段二聚体在肺癌、结肠癌和脑肿瘤患者中显像,结果表明其是一种无临床不良反应、适用于肿瘤血管生成的显像剂。Berndorff 等^[27]将氨基酸序列(Gly)3-Cys-Ala 插入羧基端创造出可以用 $^{99}\text{Tc}^m$ 进行放射性标记的 AP39。这种放射性示踪剂保留了较高的免疫反应性,在畸胎瘤异种移植瘤动物模型中有较高的 T/NT 比值,注射后 3 h 肿瘤摄取最多。纤连蛋白 ED-B 的成像示踪剂有用于肿瘤血管生成显像并应用于临床的可能性。

2.4 MMP

由于 MMP 能够降解 ECM 蛋白质,包括基膜,因此其在血管生成中起关键作用。MMP 有不同种类,但只有 MMP-2 和 MMP-9 与恶性肿瘤组织相关,并且通过 ECM 释放的生长因子(如 VEGF)参与血管生成^[1]。目前很多基于 MMP 抑制剂抗体的治疗策略均在进行评估。

最新研究合成的 MMP 抑制剂马司他被用做一种新型的 PET 显像示踪剂 ^{18}F -马司他-(4-叔丁基苯基)三氟硼酸钾。 ^{18}F -马司他-(4-叔丁基苯基)三氟硼酸钾可以停留在 MMP-2 表达的移植瘤上且不影响 MMP-2 的抑制效率,但由于其 T/NT 比值过低,因此需要对该示踪剂进行进一步的优化才能

有新的发展^[28]。

3 血管生成分子显像在个体化抗血管生成治疗中的应用前景

研究人员不断研究抗血管生成新药并测试其应用前景, 同时也在探索目前已批准药物的新的治疗用途。抗血管生成药物作用机制包括: ①通过阻断肿瘤血管扩张生长并使已形成的肿瘤血管消退, 从而阻断营养和氧的供给, 使细胞增殖终止, 肿瘤大小被控制。但是, 肿瘤血管减少的同时也会产生另一个结果, 即瘤体内部区域缺氧, 导致肿瘤对放、化疗产生耐药性并增加转移的可能性; ②抗血管生成药物也可通过使肿瘤血管正常化, 增加治疗药物的可及性和放疗效果而达到治疗目的^[29]。用于抗血管生成疗法的药物很多, 但关于个体化抗血管生成疗法如何作用以及这些药物耐药性产生的机制一直不明确, 而且不同剂量的抗血管生成药物的作用机制也不同, 因此, 依据血管正常化、低氧和转移可能性的权重来调整个体化治疗方案显得更为重要^[2]。为了研究不同的血管生成靶向药物的作用方式以及不同剂量的治疗效果, 迫切需要发现一种靶向肿瘤血管生成的特异性标志物。

个体化用药旨在区分不同个体对特定的抗血管生成疗法的敏感性和不良反应的差异。对关键的血管生成分子靶点进行核素显像在抗血管生成个体化用药中起关键作用。这一技术在筛选抗血管生成药物的治疗对象以及对接受治疗的患者进行分层并监测治疗反应方面有很大潜能, 同时核素显像对于确定是否已出现耐药性也有帮助, 此外, 它在研究抗血管生成药物的耐药机制中也发挥作用。

以 VEGF、VEGFR 和整合素 $\alpha v\beta 3$ 等作为靶点的放射性标记分子探针都经过深入研究并被证明可以成为血管生成的分子标志物。但是一些基于 VEGF 的探针都有一个缺点, 即它们不仅把 VEGFR2 当做靶点, 同时也会把诱骗受体 VEGFR1 当做靶点, 导致这些探针并不能对肿瘤内的 VEGF 信号进行准确描述。大部分基于 RGD 的探针中也发现上述问题, 即基于 RGD 的探针也会把其他正常组织中的整合素 $\alpha v\beta 3$ 当做靶点, 造成肝脏对显像剂的高摄取, 从而使其对肝脏附近肿瘤的灵敏度降低。此外, 与标准成像技术相比, 上述探针的制备存在着放射性标记方法复杂、显像本底值高和灵

敏度低等缺点, 还需要大量的优化措施进行不断改进。由于针对血管生成靶点的探针的合成方法复杂, 因此虽然目前已经合成了多个探针, 但还没有一个在临床上常规使用。

¹¹¹In-贝伐单抗、⁸⁹Zr-雷珠单抗和 ¹⁸F-fluciclatide 探针分别在动物模型或临床上对抗肿瘤血管生成治疗的疗效进行了显像监测, 从而证实这些探针对索拉菲尼、贝伐单抗和舒尼替尼治疗肿瘤的反应进行成像监测具有可行性^[11,13,23]。

随着新型基于整合素 $\alpha v\beta 3$ 的抗血管生成药物的发展, 放射性核素标记 RGD 肽的探针很可能会随着肿瘤抗血管生成疗法的个体化而变得更加受到关注。因此, 如果进一步的临床试验证明基于 RGD 的放射性核素显像探针同样具有潜力, 那么无论其作为单一治疗还是与其他抗血管生成药物或细胞毒性药物联合治疗, 基于整合素 $\alpha v\beta 3$ 的疗法都是个体化抗血管生成疗法的一种可行的途径^[30]。

如何简化这些探针的标记合成过程、提高其灵敏度及特异度、减少显像中的高本底值, 还需要我们进行大量的试验进行优化和改进。

4 结论

尽管抑制肿瘤生长的血管生成靶向疗法的理想途径尚未建立, 但可以肯定的是放射性核素显像方法将是实现个体化抗血管生成疗法的关键。以血管生成成为靶点的放射性核素标记探针将在实现治疗前和治疗期间的患者分层以及确定抗血管生成疗法的耐药机制方面发挥核心作用, 最终实现更加灵活的个性化治疗。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 刘晓梅负责研究命题的提出、设计、论文起草及最终版本的修订; 魏玲格、张芳负责内容文字的审核、校对。

参 考 文 献

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [2] Moreno Garcia V, Basu B, Molife LR, et al. Combining antiangiogenics to overcome resistance: rationale and clinical experience[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(14): 3750-3761. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1275.
- [3] Eng L, Azad AK, Habbous S, et al. Vascular endothelial growth factor pathway polymorphisms as prognostic and pharmacogenetic factors

- in cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(17): 4526–4537. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1315.
- [4] Desar IM, van Herpen CM, van Laarhoven HW, et al. Beyond RECIST: molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(4): 309–321. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.12.001.
- [5] 杨明福, 李前伟. 肿瘤血管内皮生长因子受体核素显像研究现状[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2010, 34(1): 19–22. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.01.005.
- Yang MF, Li QW. Review present study on vascular endothelial growth factor receptor imaging[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2010, 34(1): 19–22.
- [6] Cai W, Chen K, Mohamedali KA, et al. PET of vascular endothelial growth factor receptor expression[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(12): 2048–2056.
- [7] Lee I, Yoon KY, Kang CM, et al. Evaluation of the angiogenesis inhibitor KR-31831 in SKOV-3 tumor-bearing mice using ^{64}Cu -DOTA-VEGF₁₂₁ and micro PET[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(6): 840–846. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.01.007.
- [8] Blankenberg FG, Backer MV, Levashova Z, et al. In vivo tumor angiogenesis imaging with site-specific labeled $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-VEGF[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(7): 841–848. DOI: 10.1007/s00259-006-0099-1.
- [9] Levashova Z, Backer M, Hamby CV, et al. Molecular imaging of changes in the prevalence of vascular endothelial growth factor receptor in sunitinib-treated murine mammary tumors[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(6): 959–966. DOI: 10.2967/jnumed.109.072199.
- [10] Blankenberg FG, Levashova Z, Sarkar SK, et al. Noninvasive assessment of tumor VEGF receptors in response to treatment with pazopanib: a molecular imaging study[J]. *Transl Oncol*, 2010, 3(1): 56–64. DOI: 10.1593/tlo.09271.
- [11] Nagengast WB, Lub-De Hooge MN, Oosting SF, et al. VEGF-PET imaging is a noninvasive biomarker showing differential changes in the tumor during sunitinib treatment[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(1): 143–153. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1088.
- [12] Meyer JP, Edwards KJ, Kozlowski P, et al. Selective imaging of VEGFR-1 and VEGFR-2 using ^{89}Zr -labeled single-chain VEGF mutants[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(11): 1811–1816. DOI: 10.2967/jnumed.116.173237.
- [13] Stollman TH, Scheer MG, Franssen GM, et al. Tumor accumulation of radiolabeled bevacizumab due to targeting of cell- and matrix-associated VEGF-A isoforms[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(2): 195–200. DOI: 10.1089/cbr.2008.0574.
- [14] Scheer MG, Stollman TH, Boerman OC, et al. Imaging liver metastases of colorectal cancer patients with radiolabelled bevacizumab: Lack of correlation with VEGF-A expression[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(13): 1835–1840. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.05.026.
- [15] 邵国强, 王自正. 整合素 $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ 受体靶向肿瘤显像研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2014, 38(1): 33–36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.01.007.
- Shao GQ, Wang ZZ. Integrin $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ targeted tumor imaging[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2014, 38(1): 33–36.
- [16] Axelsson R, Bach-Gansmo T, Castell-Conesa J, et al. An open-label, multicenter, phase 2a study to assess the feasibility of imaging metastases in late-stage cancer patients with the $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -selective angiogenesis imaging agent $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NC100692[J]. *Acta Radiol*, 2010, 51(1): 40–46. DOI: 10.3109/02841850903273974.
- [17] Weis SM, Cheresh DA. αv integrins in angiogenesis and cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1(1): a006478[2017-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234453/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a006478.
- [18] 岳宁, 袁双虎, 杨国仁. RGD 分子影像在肺癌的研究现状与进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(12): 855–858. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.12.06.
- Yue N, Yuan SH, Yang GR. Status and advances of RGD molecular imaging in lung cancer[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2014, 17(12): 855–858.
- [19] 邵国强, 杨瑞, 梁凯, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3P4-RGD2 microSPECT/CT 显像评价抗新生血管治疗肿瘤疗效价值的实验研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(1): 12–18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.01.003.
- Shao GQ, Yang R, Liang K. Study on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3P4-RGD2 micro SPECT/CT imaging to anti-angiogenesis therapeutic effect[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2017, 37(1): 12–18.
- [20] Haubner R, Weber WA, Beer AJ, et al. Noninvasive visualization of the activated $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin in cancer patients by positron emission tomography and ^{18}F Galacto-RGD[J]. *PLoS One*, 2005, 2(3): e70[2017-05-01]. <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.0020070&type=printable>. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020070.
- [21] Chen H, Niu G, Wu H, et al. Clinical application of radiolabeled RGD peptides for PET imaging of integrin $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ [J]. *Theranostics*, 2016, 6(1): 78–92. DOI: 10.7150/thno.13242.
- [22] Doss M, Kolb HC, Zhang JJ, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the integrin marker ^{18}F -RGD-K₅ determined from whole-body PET/CT in monkeys and humans[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(5): 787–795. DOI: 10.2967/jnumed.111.088955.
- [23] Battle MR, Goggi JL, Allen L, et al. Monitoring tumor response to antiangiogenic sunitinib therapy with ^{18}F -fluciclatide, an ^{18}F -labeled $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -integrin and $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ -integrin imaging agent[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(3): 424–430. DOI: 10.2967/jnumed.110.077479.
- [24] Janssen ML, Oyen WJ, Dijkgraaf I, et al. Tumor targeting with radiolabeled $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin binding peptides in a nude mouse model[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(21): 6146–6151.
- [25] Liu S. Radiolabeled cyclic RGD peptide bioconjugates as radiotracers targeting multiple integrins[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(8): 1413–1438. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00327.
- [26] Wang K, Seo BR, Fischbach C, et al. Fibronectin mechanobiology regulates tumorigenesis[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2016, 9: 1–11. DOI:

- 10.1007/s12195-015-0417-4.
- [27] Berndorff D, Borkowski S, Moosmayer D, et al. Imaging of tumor angiogenesis using ^{99m}Tc-labeled human recombinant anti-ED-B fibronectin antibody fragments[J]. J Nucl Med, 2006, 47(10): 1707-1716.
- [28] Yoshimoto M, Kurihara H, Fujii H, et al. Theragnostic imaging using radiolabeled antibodies and tyrosine kinase inhibitors[J/OL]. Scientific World J, 2015, 2015: 842101[2017-05-01]. https://www.researchgate.net/publication/276159365_Theragnostic_Imaging_Using_Radiolabeled_Antibodies_and_Tyrosine_Kinase_Inhibitors.
- DOI: 10.1155/2015/842101.
- [29] Jung KH, Lee KH. Molecular imaging in the era of personalized medicine[J]. J Pathol Transl Med, 2015, 49(1): 5-12. DOI: 10.4132/jptm.2014.10.24.
- [30] Mees G, Dierckx R, Mertens K, et al. ^{99m}Tc-labeled t ricarbonyl his-CNA35 as an imaging agent for the detection of tumor vasculature [J]. J Nucl Med, 2012, 53(3): 464-471. DOI: 10.2967/jnumed.111.095794.

(收稿日期: 2017-05-11)

(上接第 362 页)

- sigma-1 receptor occupancy by donepezil in rat brain can be assessed with ¹¹C-SA4503 and microPET[J]. Psychopharmacology(Berl), 2014, 231(20): 3997-4006. DOI: 10.1007/s00213-014-3533-2.
- [26] Liu LL, Wang L, Zhong YM, et al. Expression of sigma receptor 1 mRNA and protein in rat retina[J]. Neuroscience, 2010, 167(4): 1151-1159. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.006.
- [27] Tagashira H, Zhang C, Lu YM, et al. Stimulation of sigma-1 receptor restores abnormal mitochondrial Ca²⁺ mobilization and ATP production following cardiac hypertrophy[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(4): 3082-3094. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.12.029.
- [28] Shimazawa M, Sugitani S, Inoue Y, et al. Effect of a sigma-1 receptor agonist, cutamesine dihydrochloride (SA4503), on photoreceptor cell death against light-induced damage[J]. Exp Eye Res, 2015, 132: 64-72. DOI: 10.1016/j.exer.2015.01.017.
- [29] Vilner BJ, John CS, Bowen WD. Sigma-1 and sigma-2 receptors are expressed in a wide variety of human and rodent tumor cell lines[J]. Cancer Res, 1995, 55(2): 408-413.
- [30] Wang WF, Ishiwata K, Kiyosawa M, et al. Visualization of sigma1 receptors in eyes by ex vivo autoradiography and in vivo positron emission tomography[J]. Exp Eye Res, 2002, 75(6): 723-730.
- [31] Bor-Seng-Shu E, Felicio AC, Braga-Neto P, et al. Dopamine transporter imaging using ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT in Parkinson's disease[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1413-1418. DOI: 10.12659/MSM.890522.
- [32] Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(1): 184-192. DOI: 10.1007/s00259-015-3146-y.
- [33] Wu H, Lou C, Huang Z, et al. SPECT imaging of dopamine transporters with ^{99m}Tc-TRODAT-1 in major depression and Parkinson's disease[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2011, 23(1): 63-67. DOI: 10.1176/jnp.23.1.jnp63.
- [34] Yuan J, Liu XD, Han M, et al. Comparison of striatal dopamine transporter levels in chronic heroin-dependent and methamphetamine-dependent subjects[J]. Addict Biol, 2015, 22(1): 229-234. DOI: 10.1111/adb.12271.
- [35] Yuan J, Lv R, Robert Brašić J, et al. Dopamine transporter dysfunction in Han Chinese people with chronic methamphetamine dependence after a short-term abstinence[J]. Psychiatry Res, 2014, 221(1): 92-96. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.11.005.
- [36] Liu Y, Han M, Liu X, et al. Dopamine transporter availability in heroin-dependent subjects and controls: longitudinal changes during abstinence and the effects of Jitai tablets treatment[J]. Psychopharmacology(Berl), 2013, 230(2): 235-244. DOI: 10.1007/s00213-013-3148-z.
- [37] 席晓勃, 褚仁远, 周行涛, 等. 实验性近视视网膜多巴胺转运蛋白研究[J]. 中华眼科杂志, 2003, 39(6): 27-30. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2003.06.007.
- Xi XQ, Chu RY, Zhou HT, et al. Studies of retinal dopamine transporter in experimental myopia[J]. Chin J Ophthalmol, 2003, 39(6): 27-30.
- [38] 汪维芳, 盛敏杰, 林安娟, 等. 正电子发射断层扫描术在兔眼神经受体成像的应用[J]. 眼科新进展, 2009, 29(7): 514-518.
- Wang WF, Sheng MJ, Lin AJ, et al. Application of positron emission tomography for imaging of neuroreceptor in rabbit eyes[J]. Rec Adv Ophthal, 2009, 29(7): 514-518.
- [39] 汪维芳, 盛敏杰, 林安娟, 等. 眼内 σ_1 受体在 PET 中显像的实验研究[J]. 眼科, 2009, 18(3): 198-203.
- Wang WF, Sheng MJ, Lin AJ, et al. Visualization of σ_1 receptors in eyes by in vivo positron emission tomography and ex vivo autoradiography[J]. Ophthalmol Chn, 2009, 18(3): 198-203.

(收改日期: 2017-06-28)