

综述与编译。

PET药物及其研究现状与进展

第一军医大学南方医院南方 PET中心(广州,510515) 唐刚华综述 黄祖汉审校

摘要: PET的发展离不开放射性药物, PET所采用的放射性药物是用“有机的”正电子发射体 ^{11}C ^{13}N ^{15}O 及 ^{18}F (类氢)等标记的药物, 目前已被研究与开发的有代谢型显像剂、结合型显像剂及血流和血容量显像剂等类型, 用低原子序数或更高原子序数正电子发射体标记大分子物质的研究亦获得了成功。

关键词: 代谢 受体 血流和血容量 放射性药物 PET

PET(positron emission tomography)是目前唯一用解剖形态方式进行功能、代谢和受体显像的技术, 基于它可显示生物物质相应生物活动的空间分布、数量及其时间变化, 故称之为生化显像或分子显像, 其应用使核医学迈入分子核医学的新纪元。PET所采用的放射性药物是用“有机的”正电子发射体 ^{11}C ^{13}N ^{15}O ^{18}F (类氢)等标记的药物, 研究与开发 PET 药物是 PET 发展的一个重要方向。

1 代谢型显像剂

1.1 糖代谢显像剂

体内细胞普遍存在糖代谢现象。糖代谢显像剂有多种, 其中 $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 是目前临床上最常用最广泛的 PET 显像剂。 $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 与天然葡萄糖代谢途径相似, 但因其结构差异(2位碳原子上的羟基被 F 取代)而有所不同: 第一步, 细胞中天然葡萄糖在己糖激酶的作用下分解为葡萄糖-6- PO_4 , 继而第二步在相应酶的作用下分解为果糖-6- PO_4 , 尔后转变为丙酮酸, 参与体内柠檬酸循环; 而 $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 在完成第一步后进入第二步时, 则不能通过细胞膜到其外侧继续分解, $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ -6- PO_4 较长时间滞留在细胞内, 且在葡萄糖代谢平衡状态下滞留量大体上与细胞氧耗量一致。因此, $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 能反映体内糖利用状况。

在脑功能研究方面, $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 被用于观察整体无损伤条件下人脑局部功能与糖代谢关系, 如视觉、听觉刺激、情感活动、记忆活动等引起相应的大脑皮质区域的放射性浓集。在脑临床研究方面, $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 可用于痴呆、癫痫、帕金森氏病及脑肿瘤等疾病的诊断与检查。 $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 心肌代谢显像可以用来探测心肌缺血, 但主要用途还是测定心肌存活。 $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 对癌症的诊断及分期是一种最准确的非创伤性的诊断技术^[1], 它可用于多种肿瘤的手术、放疗及化疗的疗效监测和评价。借助 PET 的检查结果, 有助于及时调整治疗方案, 避免不必要的治疗及其带来的副作用和浪费。此外, $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 可用于全身显像。

1.2 多巴胺局部代谢显像剂

$6\text{-}[^{18}\text{F}]\text{氟代-L-多巴}$ ($6\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDOPA}$)的体内行为类似 L-多巴, 它可用于评估体内突触前多巴胺能的功能, 临床上主要用于研究和诊断多巴胺功能失调的疾病, 如帕金森病、精神分裂症、遗传性舞蹈病等。 $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDOPA}$ 在外周神经被儿茶酚氧甲基转移酶(COMT)代谢成 3-甲氧基-6- $[^{18}\text{F}]\text{氟代-L-多巴}$ ($^{18}\text{F}\text{-OMFD}$)和被芳香族氨基酸脱羧酶代谢为 6- $[^{18}\text{F}]\text{氟代-L-多巴胺}$ ($^{18}\text{F}\text{-FDA}$)。 $^{18}\text{F}\text{-FDA}$ 进一步硫酸盐化得到 6- $[^{18}\text{F}]\text{氟代多巴胺硫酸盐}$, $^{18}\text{F}\text{-OMFD}$ 则能通过血脑屏障进入脑中, 可见 $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-FDOPA}$ 显像时测得

的总放射性浓度包括其代谢产物的放射性,这使 PET定量显像复杂化。 $L-4-[^{18}\text{F}]$ 氟代间酪氨酸($4-^{18}\text{F-MT}$)是突触前多巴胺功能的一种探针,但在体内不被 COMT 甲基化,能定量显像,因而弥补了 $6-^{18}\text{F-DOPA}$ 的不足^[2]。

1.3 氨基酸代谢显像剂

氨基酸是人体必需的营养物质,它在体内主要代谢途径为:合成蛋白质;转化为具有重要生物活性的酶、激素等;脱氨、脱羧后变成二氧化碳、尿素等,被其它组织利用或被排出体外。其中,合成蛋白质是其被生物利用的主要途径,而体内蛋白质合成的异常与各种生理、生化反应异常(如各种肿瘤、神经病、精神病等)有关。

目前,已用于人体 PET显像的 ^{11}C 标记氨基酸有 L -甲基蛋氨酸($^{11}\text{C-MET}$)、 L -亮氨酸、 L -酪氨酸、 L -苯丙氨酸、 L -蛋氨酸、氨基异丙氨酸, ^{18}F 标记的氨基酸有 L -酪氨酸、 L -苯丙氨酸以及 ^{13}N -谷氨酸等。由于 $^{11}\text{C-MET}$ 具有合成简单、易于自动化及显像效果较好等优点,使它成为临床上应用最广泛的氨基酸代谢显像剂。 $^{11}\text{C-MET}$ 体内 PET显像不仅反映蛋白质的合成,而且能够反映氨基酸的吸收利用。但是,在肿瘤显像中, $^{11}\text{C-MET}$ 除蛋白质的合成外还发生 ^{11}C -甲基的转移、 S -腺苷蛋氨酸的生成等其它代谢过程,它不能够被用来精确地描述蛋白质的合成速率。而 ^{11}C 标记在羧基上的 L -蛋氨酸、 L -酪氨酸、 L -亮氨酸等由于代谢产物二氧化碳能很快被排除到体外,其代谢产物对蛋白质的放射性影响较少,可用于测定蛋白质合成速率。在肿瘤显像中, ^{11}C 和 ^{18}F 标记氨基酸与 $2-^{18}\text{F-FDG}$ 相比较,其优点是肿瘤组织与正常组织的放射性比值高,图像清晰,更易于诊断,而且肿瘤组织与炎症部位或其它糖代谢旺盛病灶较易区别。

1.4 脂肪酸代谢显像剂

心肌的能量主要来自脂肪酸的氧化,心

肌脂肪酸代谢正常与否与心肌功能状况密切相关。 ^{11}C -乙酸在体内参与三羧酸循环,与辅酶 A 结合参与氧化过程,在临床上用于测定心肌耗氧量。但是, ^{11}C -乙酸不参与脂肪酸的 β -氧化,不能反映 β -氧化过程与氧化速率,而长链脂肪酸可以弥补它的不足。 ^{11}C -棕榈酸($^{11}\text{C-PA}$)最接近体内天然代谢底物脂肪酸的化学结构,被认为是脂肪酸代谢的标准品,在 PET显像中,心肌不摄取 $^{11}\text{C-PA}$ 是心肌细胞丧失活力的标志。近来报道, $^{11}\text{C-hexanoate}$ 、 $^{11}\text{C-octanoate}$ ^[3]和 $^{11}\text{C-C12C3}$ 也是较有前景的脂肪酸代谢显像剂。不过,长碳链脂肪酸由于发生 β -氧化,代谢速率快,在体内停留时间短,为了克服这一缺点,研究焦点转向3位、5位取代,以代替1位标记的脂肪酸, $[^{18}\text{F}]$ 氟代-6-硫代十七烷酸($^{18}\text{F-FTHA}$)的应用就是较成功的例子^[4]。

1.5 核酸代谢显像剂

核酸的合成与代谢可以反映细胞分裂繁殖状况, ^{11}C -胸腺嘧啶参与核酸的合成,可用于肿瘤组织的显像。人脑肿瘤显像结果表明, ^{11}C -胸腺嘧啶在血中清除速度很快,给药后20分钟能够得到清晰图像,与 $2-^{18}\text{F-FDG}$ 相比, ^{11}C -胸腺嘧啶在肿瘤组织中虽然放射性浓集少,但肿瘤显像清楚。 $5-^{18}\text{F}$ -脱氧尿核苷和 ^{11}C -胸腺嘧啶脱氧核苷也可用于肿瘤显像。

1.6 胆碱代谢显像剂

多数正常脑细胞和脑瘤细胞中都存在磷酸胆碱合成反应。用甲基- ^{11}C -胆碱进行脑肿瘤 PET显像,全部恶性肿瘤及两侧垂体腺瘤均得到阳性显像。其优点是周边本底放射性非常低,肿瘤组织显像清晰,而且与 $2-^{18}\text{F-FDO}$ 相比,可缩短显像时间^[5]。

2 血流和血容量显像剂

正常人的运动、情感活动及不正常状态都可以引起局部血流分布和血容量的变化,测定局部血流分布和血流量的 PET显像剂

有许多,其中最为常用的有 ^{15}O 标记的 O_3 、 H_2O 、 CO 、 CO_2 、正丁醇和 ^{13}N 标记的 NH_3 。 ^{15}O 标记的 O_2 和 CO_2 也是氧代谢显像剂。 ^{62}Cu -三甲基丙酮醛缩氨基硫脲($^{62}\text{-PTSM}$)是一种正处于研究中的血流显像剂,预计会有较好的发展前景^[6]。 ^{18}F -fluoromisonidazole是一种选择性地与乏氧细胞结合的乏氧组织显像剂,近年来用于肿瘤、心肌梗塞、中风等疾病的诊断^[7]。

3 结合型显像剂

3.1 多巴胺系统结合型显像剂

3.1.1 多巴胺转运蛋白显像剂

多巴胺转运蛋白(DAT)是位于多巴胺神经元突触前膜的多巴胺(DA)摄取位点,通过DAT的回收功能,调控突触间的DA浓度,从而在人体神经精神活动的调节中发挥其重要作用。DAT显像剂的研究是当前PET显像剂研究的一个新的前沿课题,在脑功能和中枢神经系统中占有特殊地位。DAT显像剂有nomifensine、cocaine类、phenyltropane类、benztropine类和GBR类,其对DAT的亲和力依次为GBR类 < nomifensine < benztropine类 < cocaine类 < phenyltropane类。phenyltropane类显像剂($^{11}\text{C}\beta\text{-CIP}$ 、 $^{11}\text{C}\beta\text{-CIP-FP}$ 和 $^{11}\text{C}\beta\text{-CIP-FE}$)显像效果较好,其中 $^{11}\text{C}\beta\text{-CIP-FP}$ 被认为是最有希望的DAT显像剂。动物实验结果表明, $^{18}\text{F}\beta\text{-CIP-FP}$ 比 $^{11}\text{C}\beta\text{-CIP-FP}$ 具有更好的显像效果^[8]。

3.1.2 多巴胺受体显像剂

多巴胺受体的表达及功能与多种精神和神经性疾病的病理有关,多巴胺受体显像是目前分子核医学的研究热点。多巴胺受体显像剂分为 D_1 和 D_2 受体显像剂。用于PET显像的 D_1 受体显像剂有 ^{11}C 标记的SCH 23390、NNC 756、SKF 82957、SCH 39166、NNC 687、SKF 75670和SKF 69024,其中以 ^{11}C -SCH 23390在临床应用较为广泛, ^{11}C -

NNC 756对 D_1 受体具有很高的亲和力,是令人鼓舞的 D_1 受体显像剂,但其临床应用价值有待进一步肯定。多巴胺 D_2 受体显像剂的研究最活跃,品种也最多,主要包括spiperone类衍生物、替代基苯甲酰胺类衍生物和lisuride类衍生物。目前临床应用较多的 D_2 受体PET显像剂有 ^{11}C -raclopride、3-N- ^{11}C -甲基螺环哌啶酮(^{11}C -MSP)、3-N- ^{18}F -甲基螺环哌啶酮(^{18}F -MSP)、3-N- ^{18}F -氟己基螺环哌啶酮(^{18}F -FESP)和 ^{76}Br -bromolisuride, ^{11}C -raclopride的选择性优于spiperone类衍生物,已广泛用于 D_2 受体显像^[9]。此外, ^{11}C -eticlopride、 ^{18}F -fallypride、 ^{11}C -benpridol、 ^{18}F -benpridol以及 ^{76}Br -FLB457等都是较有希望的显像剂。近来,国内作者首次设计并合成了性能优良的多巴胺 D_3 受体显像剂 ^{18}F -7-OH-AFPAT。

3.2 5羟色胺系统结合型显像剂

3.2.1 5羟色胺转运蛋白显像剂

5羟色胺(5-HT)储存于神经突触前,在体内由色氨酸羧化、脱羧生成。5-HT在中枢神经系统和一些外周组织具有广泛的生理效应,如睡眠、体温调节、情绪反应、下丘脑神经激素分泌和平滑肌张力等的调节。绝大多数5羟色胺转运蛋白显像剂由于选择性差、标记难等原因未能用于临床。Szabo等人^[10]首次成功地将 ^{11}C -McN 5652用于人脑5-HT转运蛋白显像,结果显示McN 5652在中脑、豆状核、尾核、下丘脑、丘脑等区域的放射性浓度在120分钟内持续升高,是很有前景的5-HT转运蛋白显像剂。

3.2.2 5-HT受体显像剂

5-HT所具有的生理效应都是由5-HT受体介导的,5-HT受体已发现有7类14种亚型(5-HT₁₋₇),但用于PET显像的放射性配基较少,主要有5-HT_{1A}受体显像剂和5-HT_{2A}受体显像剂。 ^{11}C -WAY100635是最早发现的5-HT_{1A}受体显像剂,但其代谢产物与 α -肾上腺素能受体有亲和力。 P - ^{18}F -MPPF

是 WAY100635 的类似物,是一种很有潜力的 5-HT_{1A}受体显像剂^[11]。5-HT_{2A}受体有 3 个亚型(5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}),用于 PET 显像主要是 5-HT_{2A}受体显像剂,常用的有¹⁸F-setoperone¹⁸F-altanserine¹⁸F-MSP¹¹C-ketanserin¹¹C-MSP 及¹¹C-titanserin 等,其中¹⁸F-altanserine 对 5-HT_{2A}受体显示出较好的特异性。近来报道了测定 5-HT_{2A}受体的一种新显像剂¹¹C-MDL100907^[12]。

3.3 苯并二氮䓬受体显像剂

中枢神经系统存在着能与苯并二氮䓬类特异结合的苯并二氮䓬受体,这些受体的分布与 γ -氨基丁酸(GABA)受体的分布一致,所以,可以说苯并二氮䓬类药物的药效是间接通过 GABA 起作用的。苯并二氮䓬受体密度的变化与焦虑、失眠、癫痫及舞蹈病等有关。研究苯并二氮䓬受体的 PET 显像剂有¹¹C-安定、¹¹C-氟安定、¹¹C-suriclone *R-N*-甲基-¹¹C-PK11195¹¹C-flunitrazepam 及¹¹C-flumazenil 等,其中最常用的是拮抗剂¹¹C-flumazenil 用于癫痫病灶及遗传性舞蹈病的显像检查。

3.4 单胺氧化酶活性显像剂

单胺氧化酶(MAO)的活性(或浓度)与帕金森病、遗传性舞蹈病、抑郁症等神经系统疾病有关,单胺氧化酶抑制剂在脑内的浓集和清除可反映酶的活性。MAO 显像剂有 MAO-A 显像剂和 MAO-B 显像剂,但用于 PET 显像的主要是 MAO-B 显像剂。用于 PET 显像的单胺氧化酶活性显像剂有¹⁸F-AHPA(吡啶羧酸胺衍生物)、¹¹C-deprenyl¹⁸F-deprenyl¹¹C-ro 19-6327 及¹¹C-DPEA(*N,N*-二甲基苯乙胺)等,其中最为常用的是¹¹C-deprenyl,¹⁸F-AHPA 是一种特异地绘制 MAO-B 图的显像剂^[13]。

3.5 肾上腺素能受体显像剂

肾上腺素受体分为 α -肾上腺素受体和 β -肾上腺素受体,各受体又分为 α_1 、 α_2 及 β_1 、 β_2 等亚型,肾上腺素受体与心律失常、抑郁及

精神病等疾病有关。用于 PET 显像的 α -肾上腺素能受体显像剂有¹⁸F-氟代阿拉明、¹¹C-间羟麻黄碱和¹¹C-metaraminol^[14]。 β -肾上腺素受体显像剂比较多,主要有¹¹C 标记的 CGP12177 metoprolol propranolol atenolol practolol pindolol 及¹⁸F-carazolol 等,其中 *S*-¹¹C-CGP 12177 用于人心脏 β -肾上腺素受体的显像效果较好,但它的极性较大,不易通过血脑屏障,不能用于脑 β -受体的显像。¹⁸F-carazolol 除用于人肺 β -受体的显像外,还可以用于人脑 β -受体的显像^[15]。

3.6 乙酰胆碱能受体显像剂

乙酰胆碱受体与认知、记忆等生理作用密切相关,也与痴呆等疾病有关。乙酰胆碱受体分为毒草碱乙酰胆碱受体(M 受体)和烟碱乙酰胆碱受体(N 受体)。用于 PET 显像的 M 受体显像剂有¹¹C-tropanyl benzylate⁷⁶Br-QNT(喹尼噻葱酯)、*N*-甲基-¹¹C-东莨菪碱及 *N*-甲基-¹¹C-MQNB(甲基二苯羟乙酸喹尼酯)等,其中后两者较为常用。用于 PET 显像的 N 受体显像剂有¹¹C-烟碱和¹⁸F-FPH 等,¹¹C-烟碱可以用于人脑烟碱受体的显像,但其非特异性高,限制了其应用;¹⁸F-FPH 与人脑 N 受体有较好的特异性结合^[16],但其毒性较强,应慎重使用。此外,尚有心肌突触前乙酰胆碱受体显像剂(如¹¹C 标记的 hydroxyephedrine 和 benzovesamical)和突触后乙酰胆碱受体显像剂(如¹¹C 标记的 methylquinuclidinylbenzylate 和 methyl-tropanyl benzylate),其应用有待进一步研究。

3.7 阿片受体显像剂

阿片受体广泛分布于中枢和外周神经系统、内分泌系统以及胃肠道的嗜铬细胞。阿片受体分为 μ 、 δ 、 κ 、 ϵ 等亚型,与疼痛、呼吸、体温、调节、运动行为等生理功能有关。用于 PET 显像的阿片受体显像剂主要有¹¹C-carfentanil¹¹C-diprenorphine 及¹⁸F-cylofoxy 等,¹¹C-carfentanil 可特异地与 μ -阿片受体

结合,¹¹C-diprenorphine 选择性不如¹¹C-carfentanil,但它除结合 μ 阿片受体外还结合其它亚型阿片受体,而¹⁸F-cyclofoxy 是一种无选择性的阿片受体拮抗剂。将 diprenorphine 进行结构改造,可以合成与阿片受体有较强亲和力的显像剂¹⁸F-FPN D,这是一种较有前景的阿片受体显像剂。

3.8 雌激素受体显像剂

雌激素受体(estrogen receptor)是第一个被证实的甾体激素受体,在肿瘤防治中受到人们的重视。用于 PET 显像的雌激素受体显像剂有¹⁸F-FES(氟代雌二醇)、¹⁸F-fluoromoxestrol(¹⁸F-FMOX)等,其中显像效果较好的是¹⁸F-FES^[17]。

除以上结合型显像剂外,尚有用 PET 显像的 p 物质受体显像剂和生长激素抑制素受体显像剂正处于研究之中。

近来,有两个研究方向引起了人们重视:一是用低原子序数正电子发射体标记大分子物质获得成功,如(2-¹⁸F-fluoropropionyl-D-phen)-octreotide 用于测定生长激素抑制素受体,从而使研制低原子序数正电子发射体标记多肽的 PET 显像剂成为可能;一是原子序数更高的正电子发射体(如^{99m}Tc^[18]和¹²⁰I^[19])的生产方法目前正在开发当中,同时标记大分子物质也获得成功,如⁶⁴Cu 标记单克隆抗体已用于肿瘤放射免疫 PET 显像^[20]。这些正电子发射体对于标记大分子以提供新品种放射性药物,同时对于沟通 PET 和 SPECT 两种显像方式具有巨大潜力,为进一步开发用于 PET 显像的生化放射性药

物及基因显像剂奠定了基础。

参 考 文 献

- 1 Conti PS et al. Nucl Med Biol, 1996; 23: 717-735
- 2 Barrio JR et al. J Cereb Blood Flow Metab, 1996; 16: 667-678
- 3 Yamamura N et al, Nucl Med Biol, 1998; 25(5): 467-472
- 4 Shulz G et al. Nucl Med Commun, 1996; 17: 1057-1064
- 5 Hara T et al. J Nucl Med, 1997; 38: 842-847
- 6 Wallhaus Tr et al. J Nucl Med, 1998; 39(11): 1958-1964
- 7 Rasey JS et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996; 36(2): 417-428
- 8 Lundkvist C et al. Nucl Med Biol, 1997; 24: 621-627
- 9 Antonini A. Mov Disord, 1997; 12: 33-38
- 10 Szabo Z et al. Synapse, 1995; 20: 37-43
- 11 Shiue CY et al. Synapse, 1997; 25(2): 147-154
- 12 Wong DF et al. J Nucl Med, 1996; 37: 112P
- 13 Beer HF et al. Nucl Med Biol, 1995; 22(8): 999-1004
- 14 Nagren K et al. Nucl Med Biol, 1996; 23(3): 21-27
- 15 Waarde A et al. J Nucl Med, 1997; 38: 934-939
- 16 Villemagne VL et al. J Nucl Med, 1997; 38: 1737-1741
- 17 Mankff DA et al. Nucl Med Biol, 1997; 24: 348-348
- 18 Christian BT et al. Appl Radiat Isot, 1995; 46: 69-73
- 19 Zweit J et al. J Labelled Compd Radiopharm, 1995; 37: 823-825
- 20 Philpott GW et al. J Nucl Med, 1995; 36(10): 1818-1824

(收稿日期: 1999-03-15)