

文章编号: 1001-098X(2003)06-0255-05

## 放射性标记的维生素 B12 及其衍生物在肿瘤诊治中的应用进展

李 晔, 王学斌

**摘要:** 综述了基于维生素 B12 及其衍生物的放射性标记化合物的研究与临床试验情况, 并着重介绍维生素 B12 的生物活性和放射性核素  $^{111}\text{In}$ ,  $^{10}\text{B}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Re) 标记的衍生物及其在肿瘤诊治方面的应用。

**关键词:** 维生素 B12; 放射性标记衍生物; 肿瘤

**中图分类号:** R817.4      **文献标识码:** A

### Development of radiolabelled vitamin B12 and derivatives on oncology and tumor therapy

LI Ye, WANG Xue-bin

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**Abstract:** Current study and clinical application of the radiolabelled Vitamin B12 and derivatives are summarized. The biological activity of Vitamin B12 and the application of  $^{111}\text{In}$ ,  $^{10}\text{B}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Re) labelling derivatives on oncology and tumor therapy are mainly reviewed.

**Key words:** Vitamin B12; radiolabelled derivatives; tumor

维生素 B12 是人体必需的维生素之一, 它的主要结构(见图 1)基于带侧链和取代基的咕啉环, 中央螯合一个钴原子。钴原子呈六配位, 根据在咕啉环上方的另一个配位基团的不同, 维生素 B12 主要分为氰基钴胺素、甲基钴胺素、羟基钴胺素和腺苷基钴胺素四种<sup>[1]</sup>。

#### 1 维生素 B12 在体内的转运代谢和肿瘤摄取机制

维生素 B12 在人体内主要通过内源因子 (intrinsic factor, IF) 和钴胺转运蛋白(transcobalamin, TC) 吸收和转运。作为参与一碳基团代谢的辅酶, 维生素 B12 在传递甲基的过程中起重要作用, 该过程在体内四氢叶酸和甲硫氨酸的合成中必不可少, 所以维生素 B12 实际上与核酸和蛋白质的合成密切相关。细胞的增殖和发育过程中, 核酸和

蛋白质的合成显著加快, 因而在快速增殖的细胞链中, 针对维生素 B12 的 TC II 受体数目显著上浮, 表现出对维生素 B12 摄取的显著增加。肿瘤通常就是一种快速增殖的组织, 尤其是恶性肿瘤, 对维生素 B12 的摄取比一般细胞要高。由此, 利用维生素 B12 特殊的肿瘤亲和性能, 成为肿瘤放射性药物开发的一条新思路。总的来说, 它主要有以下几方面的潜力<sup>[2]</sup>:

- (1)能浓集于快速分裂组织、亲恶性增殖的组织, 尤其对与正常组织不容易区分的肿瘤组织有重要意义;
- (2)是水溶性的化合物;
- (3)无已知毒性;
- (4)由肾小球体滤出;
- (5)添加含氮氧化物或其他药物动力学试剂可以控制维生素 B12 的吸收情况。

#### 2 维生素 B12 衍生物的放射性标记

近几十年来, 对钴胺素的直接标记基本没有突破性的进展。人们曾经尝试用  $^{57}\text{Co}$ 、 $^{59}\text{Co}$ 、 $^{60}\text{Co}$  对其进行直接标记<sup>[3]</sup>, 然而, 由于放射性钴标记的

收稿日期: 2003-05-04

作者简介: ①李 晔 (1978-), 女, 北京师范大学化学系 (北京, 100875) 硕士研究生, 主要从事医用放射性药物化学研究。

②王学斌 (1939-), 男, 北京师范大学化学系 (北京, 100875) 博士生导师, 主要从事医用放射性药物化学研究。

钴胺素衍生物半衰期长和所发射的粒子能量偏高,使得该衍生物在人体代谢研究中的使用剂量受到了限制,体外显像也不可能实现。另外,用酪氨酸、组氨酸或者苯丙氨酸在氰钴胺咕啉环的乙酰胺或丙酰胺侧链上进行修饰,然后引入 <sup>125</sup>I 和 <sup>131</sup>I 标记后可以替代 <sup>57</sup>Co 标记的氰钴胺进行体外测定。但是,用放射性碘标记产率很低且活性受影响较大,放射性碘不理想的射线能量也最终限制了碘标记物的临床应用。

此后,研究的焦点转移到对维生素 B12 分子进行修饰以期标记可用于诊断或治疗的核素上来。

根据维生素 B12 的分子结构以及在常规药物发展中的经验,维生素 B12 的分子上有以下一些可供修饰的位点(见图 1): (1)对钴原子进行烷基化修饰;(2)苯并咪唑核苷酸上苯环的取代或偶联;(3)对三个咕啉环丙酰胺侧链分别进行接长和标记;(4)对核糖上的 5'-OH 进行接长和标记;(5)磷酸根部分偶联。在这些位点中,对钴原子烷基化产生的 Co-C 键见光容易断裂,而 5,6-苯并咪唑基团和磷酸根部分对体内活性是必不可少的,所以近年来发展的热点主要是咕啉环的丙酰胺侧链和核糖上的 5'-OH 两个位置的衍生物。

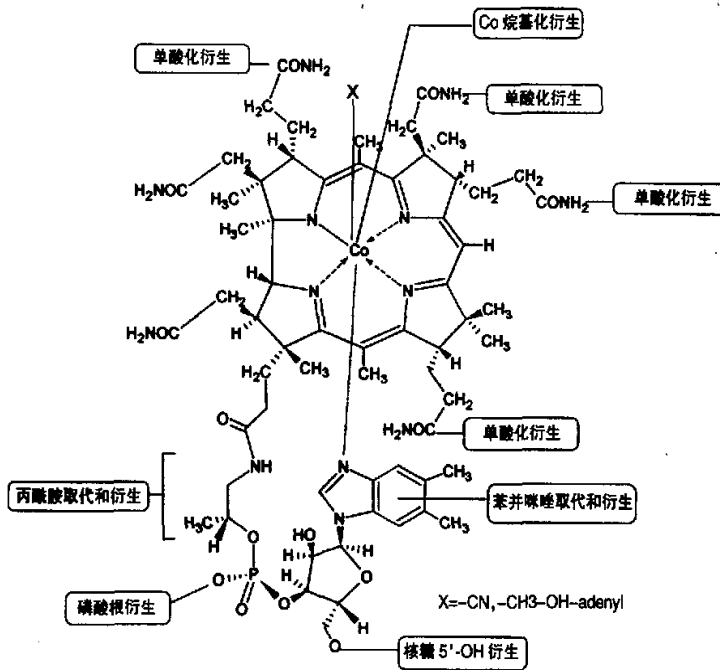


图 1 维生素 B12 分子结构及其可修饰位点示意图

2.1 标记的咕啉环丙酰胺侧链衍生物

2.1.1 <sup>111</sup>In 与 <sup>99m</sup>Tc 标记的维生素 B12 咕啉环丙酰胺侧链衍生物

1997 年,美国明尼苏达州立大学的和梅约医疗中心的 Collins DA 教授等<sup>[24]</sup>报道了成功制备钴胺素丙酰胺侧链 DTPA(二乙三胺五乙酸)衍生物并进行 <sup>111</sup>In 和 <sup>99m</sup>Tc 标记的成果<sup>[3]</sup>。在以后的几年里,他们用 <sup>111</sup>In 和 <sup>99m</sup>Tc 标记的 DTPA-ADB12(DTPA-4-丁氨基-腺苷基钴胺)(见图 2)进行了小鼠、猪、猫

等肿瘤模型动物试验,结果表明,该化合物可以对 TC II 受体上浮的肿瘤实现显像,尤其是猫乳腺小叶癌的成功显像突出了利用维生素 B12 进行肿瘤显像的重要性,因为到目前为止,其他的放射影像学方法尚不能实现乳腺小叶癌的早期显像。目前,经过对数十例患者的临床试验表明,原发性乳腺癌、肺癌、中枢神经系统癌、肉瘤样肿瘤、晚期前列腺癌、转移结肠癌和少数甲状腺癌等恶性肿瘤都对 <sup>111</sup>In-DTPA-ADB12 有显著摄取,并能

实现体外显像。

氰钴胺、甲基钴胺、腺苷基钴胺分别和 1, 4-丁二胺反应得到钴胺素的 4-丁氨基衍生物, 再和过量的 DTPA 双酞反应得到钴胺-DTPA 配合物 (见图 2)。这类衍生物在体外试验中能与 IF 和 TC 较好地相互作用。然而, 连接配体的确降低了其对转运蛋白的亲合力, 特别是对内源因子的亲合力。用  $^{99m}\text{Tc}$  和  $^{111}\text{In}$  对甲基和腺苷基钴胺的衍生物进行放射性标记, 在采用亚锡还原、氮气保护的情况下,  $^{99m}\text{Tc}$  和  $^{111}\text{In}$  在室温下便能实现对 DTPA-ADB12 的 99.9% 标记率。

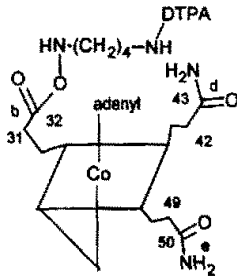


图 2 DTPA-ADB12 结构简化示意图

对正常小鼠的生物学分布研究表明<sup>[4]</sup>, 在  $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 注射或口服途径进入小鼠体内后没有病态或死亡迹象。由于施用的量较大, 在摄入后排尿为红色或粉红色, 并且检验尿中药物的放化纯, 与注射前相比没有明显下降。静脉注射后 5min 和 4h 后的显像表明, 早期的显著肾摄取在后期被肝、脾、胃肠道摄取所取代。24h 后, 最大的摄取部位是肾, 其次为肝、脾、胰脏、肺、脂肪、心、肌肉。 $^{111}\text{In}$ -DTPA 与  $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 的生物学分布十分类似, 但其摄取量是  $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 的 1/12~1/5。用荷瘤小鼠进行 24h 试验表明, 转移癌变组织对于  $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 的吸收是肝、脾、胰的 2~4 倍, 是心、肺、肌肉、脂肪的 5~12 倍。而  $^{111}\text{In}$ -DTPA 也在肿瘤部位有吸收, 但摄取量仅为  $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 的 1/29~1/20。猪体显像与小鼠体内的情况大致相同。另外,  $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 大量浓集于骨髓和骺部的生长点, 在小肠和回肠中也有显著摄取。

总之, 动物实验表明, 在体内,  $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 能够很好地与转运钴胺受体结合。

目前用  $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 进行的临床试验表

明<sup>[5]</sup>, 维生素 B12 衍生物完全可以成为一种有效的对各种恶性肿瘤进行诊断和治疗的载体。实验证明, 维生素 B12 在人体生物学分布没有性别差异, 标记衍生物呈快速的血清除和显著的尿排泄, 优选的肿瘤显像时间是注射示踪剂后 3~5h, 但中枢神经系统肿瘤和晚期代谢性前列腺疾病以及 Hurle 细胞甲状腺癌需要 24h。在各种恶性肿瘤显像中, 维生素 B12 衍生物的摄取与肿瘤的快速增殖和细胞增殖状态有关。 $^{111}\text{In}$ -DTPA-ADB12 的肿瘤显像质量可以由预先施用皮质甾醇和维生素 B12 得到提高。

### 2.1.2 $^{10}\text{B}$ 标记的维生素 B12 咕啉环丙酰胺侧链衍生物

2002 年, Hogenkamp HPC 等就基于维生素 B12 的  $^{10}\text{B}$  标记的中子俘获治疗剂又申请了发明专利<sup>[6]</sup>。该治疗剂的基本结构如图 3 所示, 它们仍是基于咕啉环侧链的衍生物, 根据巢式碳硼烷的取代位置不同分为氰钴胺-*b*-巢式碳硼烷、氰钴胺-*d*-巢式碳硼烷、氰钴胺-*b, d*-二巢式碳硼烷, 用未饱和钴胺联接检测方法进行体外生物活性研究, 对比  $^{57}\text{Co}$ -氰钴胺, 这三种衍生物的生物活性分别为 92.93%、35.75%、37.02%。这些发现说明,  $^{10}\text{B}$  钴胺共配体在通过中子俘获治疗肿瘤方面很有应用前景。

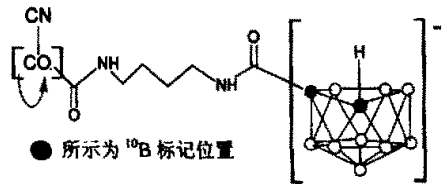


图 3 氰钴胺巢式碳硼烷基本结构示意图

### 2.2 核糖 5'-OH 位置衍生物的 $^{99m}\text{Tc}$ 和 Re 标记物

Kunze S 等<sup>[8]</sup>在 2001 年和 2002 年分别报道了两种对 5'-OH 位置进行修饰后应用  $\text{Tc}(\text{CO})_3$  和  $\text{Re}(\text{CO})_3$  进行标记的研究结果。2001 年报道的化合物如图 4 所示。遗憾的是, 利用吡啶甲基修饰的衍生物对氰钴胺的水溶性改变较大, 因而在较大程度上影响了生物活性, 其对内源因子的亲合力是原氰钴胺分子的 1/4。后一种衍生物的生物活性尚未见报道。

虽然对 5'-OH 的修饰和标记到目前为止还未

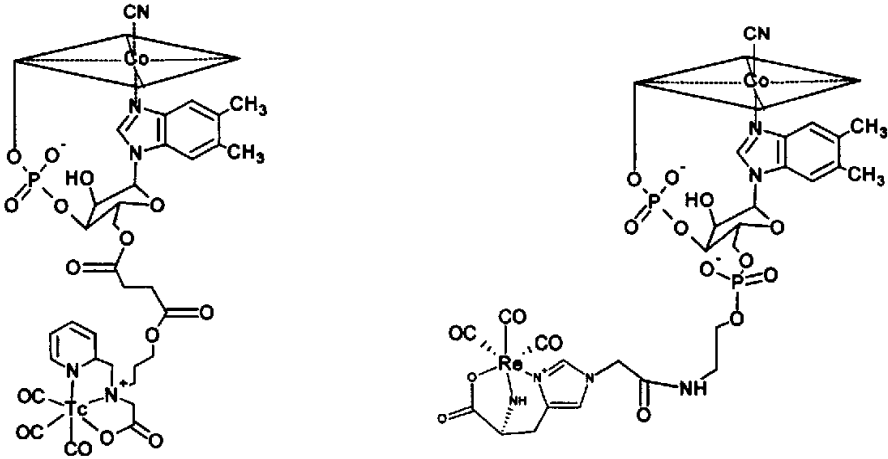


图4 氰钴胺 5'-OH 位置衍生物的标记物

发现成功保留生物活性的例子,但是先前针对常规药物的若干研究表明,对 5'-OH 的修饰还是有保留生物活性的可能性的。根据 McEwan JF 等<sup>[10]</sup>研究发现,经过对 5'-OH 部分进行酰胺化修饰,对生物活性的改变并不大,对内源因子的 IC<sub>50</sub> (半抑制浓度) 值在 1~2.5pmol 之间不等 (氰钴胺为 1pmol); 而对 TC II 的相对联接能力除一种仅为 40% 外,其余均处在 70%~100% 之间 (氰钴胺为 100%)。总之,对 5'-OH 的修饰仍有潜力可挖,它比修饰咕啉环侧链的优势主要在于修饰反应定位性较高,产率可观,利于推广,有进一步研究的价值。

### 3 小结

综上所述,利用 <sup>57</sup>Co、<sup>111</sup>In、<sup>109</sup>B、<sup>99m</sup>Tc (Re) 等核素对维生素 B12 及其衍生物的标记得到的标记化合物可用于临床肿瘤诊断和治疗的。更重要的是,临床试验表明,这些标记化合物还具有以下一些优于其他放射影像学的特点<sup>[9]</sup>: (1) 容易探测因乳腺软组织密度导致乳腺 X 造影误诊的乳腺恶性肿瘤,特别是对乳腺小叶癌,可以实现其他方法不能实现的早期诊断; (2) 临床试验表明,对原发性乳腺癌、肺癌、中枢神经系统癌等若干种肿瘤都能有效探测; (3) 对传统的肿瘤放疗和化疗的反馈监控十分有用; (4) 维生素 B12 衍生物还有成为炎症显像剂的可能。

从结构修饰而言,维生素 B12 分子的丙酰胺侧链是最利于放射性药物发展的,目前已经成功制备了多种基于这个结构修饰方向的衍生物,有的已经进展到临床试验阶段。另外,如果能提高核糖衍生物的水溶性,并尽量减小空间位阻,修饰 5'-OH 部位还是有成功的可能性的。

从辅助措施上讲,通过预先施用氮氧化物、反叶酸、乏甲硫氨酸餐或锁定剂,或用未标记的钴胺素进行 TC II 受体预饱和,可以达到增加钴胺配合物受体结合数目的目的,从而提高标记钴胺衍生物的肿瘤显像质量和肿瘤治疗疗效。

总之,基于维生素 B12 的放射性药物的发展目前已经取得了初步的成果,而且还有较大的发展余地,是一类有前途的放射性药物。

### 参考文献:

- [1] Ruma B. Chemistry and Biochemistry of B12 [M]. New York: John Wiley & Sons Inc, 1999.
- [2] Collins D A, Hogenkamp. H PC Transcobalamin II receptor imaging via radiolabeled diethylenetriaminepentaacetate cobalamin analogs[J]. J Nucl Med, 1997,38(5):712-723.
- [3] Collins DA, Hogenkamp HPC. Labeled cobalamin derivatives, their preparation and their use in medical imaging[P]. PCT Int Appl WO 97 18231(C1.C07H23/00) 22 May,1997.
- [4] Collins DA, Hogenkamp HPC and Mark WG. Tumor imaging via Indium 111-labeled DTPA-adenosyl cobalamin [J]. Mayo Clin Proc, 1999, 74: 687-691.
- [5] Collins DA, Hogenkamp HPC, MichaelKC, et al. Biodistri-

- bution of radiolabeled adenosylcobalamin in patients diagnosed with various malignancies[J]. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75: 568-580.
- [6] Hogenkamp H PC. Transcobalamin receptor binding conjugates for neutron capture therapy[P]. *PCT Int Appl. WO 02 42,318(CL.C07H23/00)* 30 May, 2002.
- [7] Kunze S, Mundwiler S, Waibel R, et al. Alberto  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled cobalamin and cobinamide [J]. *J Labeled Cpd Radiopharm*, 2001, 44(suppl.1): S491-S493.
- [8] Kunze S, Mundwiler S, Pak JK, et al. technetium( I )tricarboxyl labeled cobalamin and cobinamide derivatives [J]. *Technetium, Rhodium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine(Italy)*, 2002, 6: 135-137.
- [9] McEwan JF, Veitch HS, and Russell-Jones GJ. Synthesis and biological activity of ribose-5'-carbamate derivatives of vitamin B12[J]. *Bioconjugate Chem*, 1999, 10: 1131-1136.

文章编号: 1001-098X(2003)06-0259-04

## $^{18}\text{F}$ -fallypride: 一种多巴胺 D2 受体 PET 显像剂

杨敏

**摘要:**  $^{18}\text{F}$ -fallypride 是一种新的多巴胺 D2 受体 PET 显像剂, 它与多巴胺 D2 受体亲和力高 ( $K_i=0.03\text{nmol/L}$ ), 亲脂性适宜 ( $\log K_p=2.43$ ), 适于纹状体及纹状体外多巴胺 D2/D3 受体显像。对其合成、药理作用及体内过程、临床应用等进行了综述。

**关键词:** 多巴胺 D2 受体;  $^{18}\text{F}$ -fallypride; 正电子发射断层显像

**中图分类号:** R962 **文献标识码:** A

## $^{18}\text{F}$ -fallypride: an excellent dopamine D2 receptor imaging agent for PET

YANG Min

(*Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, State Key Laboratory of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China*)

**Abstract:**  $^{18}\text{F}$ -fallypride is a novel dopamine D2 receptor imaging agent for PET. With the high affinity to dopamine D2 receptor ( $K_i=0.03\text{nmol/L}$ ) and moderate lipophilicity ( $\log K_p=2.43$ ), it is suitable for visualizing both striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptor binding in the brain. Its synthesis, pharmacology, distribution in vivo and clinic study are reviewed in this paper.

**Key words:** dopamine D2 receptor;  $^{18}\text{F}$ -fallypride; positron emission tomography

体内定量分析中枢神经系统多巴胺 D2 受体有助于诊断多种神经精神性疾病(如帕金森氏症、精神分裂症等), 并可探索其发病机理、监测药物疗效、筛选药物, 为进一步治愈这些疾病提供基础。在活体情况下, 利用合适的示踪剂进行 SPECT 和 PET, 了解受体结构功能异常情况, 对其进行定量

分析, 是核医学独特的检测手段。

1988 年, epidepride 的合成和标记在美国 Stockholm, Berkeley, Nashville 三个实验室分别独立完成, 与其他碘代显像剂相比, 它的鼠纹状体/小脑值高达 234/1, 是较好的多巴胺 D2 受体显像剂, 且具有纹状体外 D2 受体显像的能力<sup>[1]</sup>。后来人们对 epidepride 的结构进行改造, 制得了 FPMB [(s)-5-氟丙基-N-(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基-2, 3-二甲氧基苯甲酰胺]、fallypride[(s)-5-氟丙基-N-(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基-2, 3-二甲氧基苯甲酰胺]等化合物, 发现  $^{18}\text{F}$ -fallypride 是很好的纹状体及纹状体外 D2/D3 受体 PET 显像剂。

收稿日期: 2002-12-29

作者简介: 杨敏(1972-), 女, 江苏省原子医学研究所, 核医学国家重点实验室(无锡, 214063)助理研究员, 中国药科大学博士研究生, 主要从事核药学的研究。

审校者: 江苏省原子医学研究所核医学国家重点实验室 项景德 曹国宪