

·综述·

靶向肿瘤新生血管整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体显像研究现状及进展

郝玉美 贺欣 宋娜玲

【摘要】 恶性肿瘤的生长和转移依赖于肿瘤血管新生, 研究发现整合素 $\alpha v \beta 3$ 高表达于肿瘤新生血管内皮细胞和部分肿瘤细胞表面, 可通过介导细胞粘附来调控肿瘤血管新生, 而整合素 $\alpha v \beta 3$ 在正常血管和组织表面不表达或呈低水平表达, 据此可将其用作肿瘤新生血管显像和治疗的新靶点。近年来国内外关于整合素 $\alpha v \beta 3$ 靶向药物的设计、放射性核素的选择以及此类药物的最新研究内容有了较大进展, 笔者将对如何更好地设计整合素 $\alpha v \beta 3$ 靶向药物、选择合适的放射性核素以及此类药物的研究方向进行综述。

【关键词】 新生血管化, 病理性; 整合素 $\alpha v \beta 3$; 放射性核素显像

Progress on tumor angiogenesis imaging targeting integrin $\alpha v \beta 3$ receptor Hao Yumei, He Xin, Song Naling. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: He Xin, Email: saluoo@163.com; Song Naling, Email: nalingsong@sina.com

【Abstract】 Malignant tumors' growth and metastasis depend on tumor angiogenesis. Recent studies had found that the integrin $\alpha v \beta 3$ had a high expression on the surface of tumor angiogenesis endothelial cells and parts of the tumor cells, it can regulate tumor angiogenesis by cell adhesion, but it does not express on the surface of normal blood vessels or the normal organizations, or only had a low level expression. Thus it can be used as a new target for the tumor angiogenesis imaging and treatment. Recent years, there is a great progress on the design of the integrin $\alpha v \beta 3$ targeting agents, the selection of radionuclides, and the latest research on the agents at home and abroad. This article will made a review on how to better design the integrin $\alpha v \beta 3$ agents, choose the appropriate radionuclides, and the research direction of these agents.

【Key words】 Neovascularization, pathologic; Integrin $\alpha v \beta 3$; Radionuclide imaging

癌症是全球第二大死因, 尽管癌症发生的确切原因尚不清楚, 但早期的检测和治疗却能够改善患者的生活质量并延长其生命。因此, 早期诊断肿瘤并制定合适的治疗方案就显得极为关键^[1]。放射性核素显像是肿瘤早期的诊断方法之一, 目前能够为临床提供极富参考价值的分子和肿瘤生物学显像技术尚未较好地发现或建立, 已应用于临床的基于肿瘤对葡萄糖高摄取的 ^{18}F -FDG PET 显像虽具备肿瘤

高灵敏度, 但却存在一定的假阳性率和假阴性率的问题, 例如, 炎症反应也会引起其聚集^[2]。放射性核素显像对于肿瘤的应用前景除显像设备外, 另一个重要方面是有待于新型的、特异性更高的显像剂的开发, 问题的关键在于如何设计出具备肿瘤摄取高、背景低、血液清除迅速的肿瘤放射性靶向药物。本文对目前备受关注且正处于广泛研究阶段的肿瘤新生血管整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体显像进行综述。

1 肿瘤新生血管

早在 1971 年, Folkman^[3]就提出肿瘤生长具有血管依赖性, 肿瘤在生长的过程中会产生许多血管生成因子, 促进血管内皮细胞的增生和迁移, 若无血管为其提供氧气和营养物质, 肿瘤的直径不会超过 1~2 mm, 且肿瘤一旦发生血管化就会迅速生长。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.03.010

基金项目: 国家自然科学基金(30970851); 北京协和医学院协和青年科研基金(2012J06); 中国医学科学院放射医学研究所发展基金(SF1306); 中国医学科学院放射医学研究所探索基金(ST1313)

作者单位: 300192 天津, 北京协和医学院中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者: 贺欣 (Email: saluoo@163.com); 宋娜玲 (Email: nalingsong@sina.com)

肿瘤的生长与其抗血管治疗均是基于肿瘤血管的变化, 肿瘤常规评估标准, 如检测肿瘤形成及大小等, 所测结果往往晚于肿瘤的实际反应阶段, 以致错过了早期治疗机会, 而肿瘤分子水平的变化要早于其结构和功能的变化。

肿瘤新生血管显像研究将为肿瘤的早期诊断、抗肿瘤血管药物疗效评价提供极大的参考价值。目前, 肿瘤新生血管显像受体包括整合素 $\alpha v\beta 3$ 、血管内皮生长因子受体和基质金属蛋白酶等^[4], 本文主要针对肿瘤新生血管整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体显像进行综述。

2 整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体

整合素是存在于细胞间隙和细胞基膜上, 通常由 α 亚基和 β 亚基两个不同的链组成, 通过与细胞外基质蛋白(extracellular matrix protein, ECM)结合来介导细胞粘附和转移, 还可对细胞周期进行调节^[5]。整合素 $\alpha v\beta 3$ 是整合素中的一种亚型, 高表达于肿瘤新生血管内皮细胞和部分肿瘤细胞表面, 如恶性黑色素瘤、恶性胶质瘤、前列腺癌、肺癌和乳腺癌等^[6], 而在普通上皮细胞和成熟血管内皮细胞表面不表达或呈低水平表达。整合素 $\alpha v\beta 3$ 能够识别 ECM 中的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arg-gly-asp, RGD)序列, 并与其特异性结合^[7]。ECM 包括玻连蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白、胶原、血小板反应蛋白 1、骨桥蛋白和 von Willebrand 因子等。据此, 可用放射性核素来标记含 RGD 序列的化合物或多肽, 并进行肿瘤新生血管的 SPECT、PET/CT 显像来早期特异性地监测肿瘤, 确定肿瘤分期和抗肿瘤血管新生药物的疗效等。

一个最佳的放射性显像剂应该同时具备易获取、早期肿瘤摄取高、背景低、血液清除迅速、无肝肾滞留等优点。本文接下来将对肿瘤新生血管整合素 $\alpha v\beta 3$ 靶向药物的设计、放射性核素的选择进行论述。

3 整合素 $\alpha v\beta 3$ 显像剂的设计

3.1 引入环状 RGD

想要更好地设计靶向药物还需要对显像剂与其作用位点间的相互作用展开更深入的研究。目前, 已有研究表明, 环状 RGD 肽对整合素 $\alpha v\beta 3$ 的特异性更高^[8]。Yu 等^[9]对 RGD 与整合素 $\alpha v\beta 3$ 间的相互作用进行了分子水平上的动态模拟, 其靶向识别

主要通过 RGD 残基与整合素 $\alpha v\beta 3$ 上的金属离子间的静电相互作用而实现。其研究表明, 大多数 RGD 单链体在体内易降解而导致肝脏高摄取、肿瘤低摄取, 而环状 RGD 则具有更强的抗蛋白酶水解特性, 环状 RGD 还因具有多 RGD 位点而呈现出肿瘤高亲和力和高摄取, 且在体内更稳定。此外, RGD 单链体还易发生自我结合(该单链的不同位点及两个单链之间)而呈现肿瘤低摄取, 而环状 RGD 肽则不易发生自我结合。RGD 多肽与整合素 $\alpha v\beta 3$ 间的最适体积与摩尔浓度之比为 2:1。环状 RGDFV(其中, F 为苯丙氨酸, V 为缬氨酸)较单链 RGD 更适于用作整合素 $\alpha v\beta 3$ 的靶向剂。c(RGDfK)和 c(RGDyK)是两种常用的环状肽, c(RGDfK)中引入了 D-苯丙氨酸, c(RGDyK)中引入了 D-酪氨酸, Alam 等^[10]用 ^{68}Ga -DOTA-[c(RGDfK)]₂(其中, DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸)进行 M21、MDA-MB-231 和 M21L 肿瘤 PET 显像, 发现随着整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达量的降低, 肿瘤的 ^{68}Ga -DOTA-[c(RGDfK)]₂ 摄取量(%ID/g)依次降低(0.44%>0.17%>0.12%, $P<0.05$), 表明 ^{68}Ga -DOTA-[c(RGDfK)]₂ 的特异性与准确率较高。Oxboel 等^[11]利用 ^{68}Ga -NODAGA-E[c(RGDyK)]₂(其中, NODAGA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-二乙酸)和 ^{64}Cu -NODAGA-E[c(RGDyK)]₂ 两种肿瘤新生血管 PET 显像剂进行人脑胶质瘤 U87 和神经内分泌瘤 H727 裸鼠体内 PET 显像, 发现两种药物均易合成, 均有望用作整合素 $\alpha v\beta 3$ 显像剂, 研究表明 c(RGDyK)对整合素 $\alpha v\beta 3$ 具有特异性, 其研究还发现 ^{68}Ga -NODAGA-E[c(RGDyK)]₂ 拥有更长的肿瘤滞留时间, 且 ^{68}Ga 的获得更容易些。

3.2 糖基化修饰

显像剂的糖基化修饰有助于促进其在人体内的清除。Maschauer 等^[12]的研究表明, 糖基化能够促进小分子在体内的运动, 并提高其在体内的清除速率。肾脏为剂量限制性器官, Jin 等^[13]发现, 为了降低肾脏对放射性显像剂 ^{64}Cu -cyclam-RAFT-c(RGDfK)₄(其中, RAFT 为 regioselectively addressable functionalized template)的聚集, 可同时注射 Gelofusine(一种琥珀酰明胶和 L-赖氨酸), 它可阻断肾脏对放射性显像剂的再吸收, 但并不影响其代谢, 研究结果表明 Gelofusine 可明显降低肾的放射性摄取, 保护肾脏, 并略微增加了肿瘤的放射性摄取。

3.3 引入修饰基团聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)₄和 Gly₃

为了提高显像剂的受体亲和力、肿瘤摄取值,并改善其药代动力学特性,可根据需要在显像剂中引入修饰基团 PEG₄和 Gly₃等。Liu 等^[14]的研究表明,在两个 RGD 间引入 PEG₄和 Gly₃的 RGD 二聚体(G₃-RGD₂和 P₄-RGD₂)较未修饰的 RGD 二聚体拥有更高的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 亲和力,肿瘤摄取值高,药代动力学特性好,此外,其图像也拥有更好的 T/NT 比值。

3.4 引入双功能螯合剂(bifunctional chelators, BFC)

BFC 的引入可以更好地进行放射性显像剂标记。BFC 用于连接小分子多肽与放射性显像剂,其引入还可加速显像剂的肾脏代谢、延长其在肿瘤部位的滞留时间,但 BFC 需具备体内稳定性高、与放射性核素间亲和力高、抗辐射分解、不改变显像剂的生物特性等特点。BFC 的选择主要取决于放射性核素,目前尚无针对所有放射性核素的 BFC。已发现的 BFC 包括 6-hydrazinonicotinic acid(HYNIC)、DTPA、1,4,7-tritazacyclononane-1,4,7-triacetic acid(NOTA)、NODAGA、3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triene-3,6,9-triacetic acid(PCTA)、1-oxa-4,7,10-triazacyclododecane-4,7,10-triacetic acid(Oxo-DO3A)等。其中, HYNIC 拥有较高的 ^{99m}Tc 标记率,且标记迅速,产物稳定。DTPA 来源于乙二胺四乙酸,拥有 8 个多肽可结合位点,作用条件温和, DTPA 的使用需加入氯甲酸异丁酯作为偶联剂, DTPA 拥有广泛的放射性核素谱,但通常多用于 ¹¹¹In、⁹⁰Y、^{99m}Tc 的标记, DPTA 标记产物的体内稳定性低^[15]。DOTA 及其衍生物可以与金属形成稳定的二价或三价化合物,可应用的核素广泛,包括 ⁶⁴Cu、⁶⁸Ga、¹¹¹In、⁸⁶Y、⁹⁰Y、²¹³Bi 和 ²²⁵Ac 等^[16],体内稳定性高于 DTPA,但标记慢、产率低,可通过加入 4-羟乙基哌嗪乙磺酸或 2-(N-吗啉代)乙烷磺酸缓冲液来弥补。NOTA 是 DOTA 的衍生物,有研究报道 DOTA 的 ⁶⁴Cu 标记存在问题,而 NOTA 较 DOTA 更适于用作 ⁶⁴Cu 标记,拥有非靶器官低放射性摄取^[17]。NODAGA 因其具有高亲水性和高体内稳定性更适用于 ⁶⁴Cu 和 ⁶⁸Ga 标记,其标记产物的体内稳定性强。PCTA 和 Oxo-DO3A 是 Yapp 等^[18]研制的新型 BFC,其将 DOTA、PCTA 和 Oxo-DO3A 3 种 BFC 分别与 c(RGDyK)螯合后经

⁶⁴Cu 标记,血清孵育检测其稳定性,并经体内显像对比后发现, PCTA 和 Oxo-DO3A 的放射性比活度和放化纯度均高于 DOTA,其在肿瘤靶部位的摄取值相近,但 ⁶⁴Cu-PCTA-RGD 拥有更好的非靶部位清除速率,呈现出背景低的优点,表明 PCTA 有望成为 ⁶⁴Cu 标记多肽的最适 BFC。

4 放射性核素的选择

4.1 核医学显像技术

放射性核素的选择要以显像剂的临床应用为基础, SPECT 和 PET 是核医学的两种主要检查设备,均为对从患者体内发射的 γ 射线进行成像。SPECT 可以显示细胞和分子的生物学活动,精确定位病变的位置、性质和程度,并可进行三维立体显像,但由于 SPECT 成像不够清晰,单一 SPECT 显像逐渐被 SPECT/CT 所取代,成为目前人类最先进的医学影像设备之一,是进行活体疾病诊断和新药研发的理想工具^[19],80%以上的平面显像和 SPECT 显像剂采用 ^{99m}Tc 标记。

PET 显像可以从细胞代谢和生物分子水平揭示疾病的发生、发展,具备灵敏度高、分辨率高和图像质量高等优点,但运行成本明显高于 SPECT。PET/CT 的联合应用具有更高的空间分辨率,提高了对小病灶的诊断能力。目前临床上所做的 PET 显像 90%以上都是基于组织代谢的 ¹⁸F-FDG 显像,其对于肿瘤的诊断具有较高的灵敏度而不具特异性,一些增殖快、代谢高的良性病变如炎症肉芽肿、脓肿等也会导致 ¹⁸F-FDG 摄取增加。PET 显像多选用 ¹⁸F、⁶²Cu、⁶⁴Cu 和 ⁶⁸Ga 等放射性核素。

CT 和 MRI 多与 SPECT、PET 联合使用,能够精确反应人体形态、结构的改变,利于肿瘤的精确定位。

4.2 放射性核素的选择

核医学中常用的显像核素有 ¹⁸F、^{99m}Tc、¹²³I、¹²⁵I、⁶⁴Cu、⁶²Cu、⁶⁸Ga、¹¹¹In 等,常用的治疗核素有 ¹³¹I、¹²⁵I、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y、¹⁵³Sm、⁸⁹Sr 等。其中, ¹⁸F、^{99m}Tc、¹²³I、¹¹¹In 已成功标记 RGD 肽^[20]。

^{99m}Tc 拥有最佳核性能,是纯 γ 光子发射体,半衰期为 6.02 h,为前期放射性显像剂合成预留了足够时间,在体内只需 740~1110 MBq 即可,避免了体内大剂量照射,且价格低廉、方便易得、标记过程简单。80%以上的平面显像和 SPECT 显像剂

均采用 ^{99m}Tc 标记。

^{18}F 的半衰期为 109.8 min, 足够进行放射性标记, 其半衰期虽短, 但标记方法简单, 拥有低正电子发射, 可降低患者的风险。 ^{18}F 可以通过共价键直接与环状 RGD 多肽相连, 极适于进行 PET 显像。Beer 等^[21]将 ^{18}F -galacto-RGD 与 ^{18}F -FDG 显像进行对比, 发现在一良性支气管肿瘤患者的原位与转移部位, ^{18}F -galacto-RGD 的摄取值明显高于 ^{18}F -FDG, ^{18}F -galacto-RGD 的研究已经进入临床观察阶段。目前, ^{18}F 标记的放射性显像剂占 PET 显像的 90% 以上^[22]。

^{64}Cu 因具备良好的核医学特性而备受研究者关注, 其为正电子核素, 半衰期为 12.7 h, 尽管发射的 β 射线量少 (18%, $E_{\text{max}}=0.655$ MeV), 但长半衰期使其更易于运输、传递, 且足够进行药物准备、质控和体内显像等。

^{68}Ga 的半衰期为 68 min, 制备简单、造价低、肾代谢快、肾损伤低, 是一种有望取代 ^{18}F 的拥有良好性能的放射性核素。Zhu 等^[23]用 ^{68}Ga -PRGD₂ (其中, PRGD₂ 为 NH-mini-PEG-E[c(RGDyK)]₂) 和 ^{18}F -FDG 对风湿性关节炎患者进行 PET/CT 显像, 发现其均可进行新生血管显像, 但 ^{68}Ga -PRGD₂ 与临床检测报告更吻合, 能够更准确地反映疾病严重程度, 目前该研究已在美国国立卫生研究院中得到注册。 ^{62}Cu 的半衰期为 9.7 min, ^{62}Cu 和 ^{68}Ga 的半衰期极短, 如何快速并有效地对其进行标记极为关键。

^{111}In 的标记率高, 稳定性好, 半衰期长达 67 h, 肿瘤摄取值高于 ^{99m}Tc , 但其由加速器生成, 来源受限, 成本高。此外, ^{111}In 为双能量核素, 空间分辨率低、图像清晰度差、检查所需时间长、标记方法复杂。

^{177}Lu 由核反应堆生成, 半衰期为 6.75 d, 发射 β 射线, 但射线能量较低, 故其标记的化合物极适于进行小瘤体及转移瘤的治疗; ^{90}Y 的半衰期为 2.7 d, 发射 β 射线, 具备适宜的射线能量和射程, 稳定无毒, 方便易得, 基于 ^{90}Y 的射线能力强而适于进行较大瘤体的治疗。如将 ^{177}Lu 和 ^{90}Y 联合应用, 同时标记, 有望对不同大小的瘤体都能产生较好的治疗效果。

5 整合素 $\alpha\text{v}\beta3$ 受体靶向药物研究方向

5.1 荧光显像

Trajkovic-Arsic 等^[24]在体内胰腺癌整合素 $\alpha\text{v}\beta3$

多模态分子显像实验中, 通过 ^{68}Ga -NODAGA-RGD PET 显像与整合素敏感性 680 荧光分子显像 (Integri Sense 680 fluorescence molecular tomography) 进行对比, 发现两者均能进行胰腺癌显像, 且 IntegriSense 680 显像能够更精确地描绘出肿瘤轮廓边缘。为了证明 IntegriSense 680 能够特异地与 $\alpha\text{v}\beta3$ 结合, 其在注射 ^{68}Ga -NODAGA-RGD 前注射了 IntegriSense 680, 结果发现 ^{68}Ga -NODAGA-RGD 显像强度急剧降低。IntegriSense 680 是市场上可以买到的非多肽小分子物质, 用近红光荧光染料标记后可与整合素 $\alpha\text{v}\beta3$ 特异性结合进行显像。该实验主要通过静脉方式注射, 注射后可在动物体内 24 h 循环, 进行 FMT-CT 荧光显像 (其中, FMT 为荧光分子断层成像)。荧光显像具备低价、高灵敏度、高分辨率和无电离辐射的优点, 在分子显像领域极具吸引力。

5.2 双靶点显像

肿瘤细胞具有异质性, 并非始终表达所需要的靶受体。目前有一个极具潜力的新研究方向, 即设计出能够同时靶向不同受体的放射性显像剂, 即双靶点异二聚体, 以提高肿瘤显像率, 双靶点较单靶点显像更具准确性和敏感性, 能够更早地诊断肿瘤。例如, Durkan 等^[25]设计了 GRPr/ $\alpha\text{v}\beta3$ (其中, GRPr 为胃泌素释放肽受体) 双靶点异二聚体 RGD-Glu-[^{64}Cu -NO₂A]-6-Ahx-RM₂, 其中 NO₂A 为 BFC, RM₂ 为可靶向 GRPr 的蛙皮素多肽类似物, GRPr 为表达于多种肿瘤细胞表面的蛋白受体, 能与蛙皮素类似物高亲和力结合, 经 PC-3 裸鼠移植瘤 PET/CT 显像, 发现该二聚体具备良好的药代动力学特性、体内稳定, 具备高肿瘤摄取、能够在肿瘤部位较长时间地聚集、足够进行分子显像、在血液等其他部位清除迅速、背景清晰等优点, 明显优于 GRPr、 $\alpha\text{v}\beta3$ 单靶向放射性显像。Shallal 等^[26]目前也研制了能够同时靶向前列腺癌特异性膜蛋白和 $\alpha\text{v}\beta3$ 的双靶点异二聚体 IRDye800。此外, Rangger 等^[27]还利用纳米脂质体技术设计了一种能够同时靶向 $\alpha\text{v}\beta3$ 和神经激肽 1 受体的显像剂, 研究结果表明脂质体具备高放射性标记率、高细胞亲和力, 经生物学分布和 SPECT/CT 检测发现 ^{111}In 标记的此双靶点纳米脂质体具备肿瘤高摄取。

5.3 MRI 实时监测

临床抗肿瘤血管治疗的早期表现主要为“微血管的正常化”, 针对肿瘤临床前期与治疗前期进行

肿瘤反应显像是一项极为有利的研究项目。常规检测结果往往晚于肿瘤的实际反应阶段。“肿瘤微血管的正常化”这一过程还表现为微血管渗透性的降低。Debergh 等^[28]的最新研究表明,将能够增强动态对比度的 MRI 与数学建模相结合能够早期鉴定肿瘤微血管渗透性和肿瘤灌注方面的变化。其课题组研制了一种能够靶向 $\alpha\text{v}\beta 3$ 的新型 MRI 分子示踪剂 P1227,可形象地显示肿瘤新生血管状态。P1227 能够在肿瘤边缘新生血管内特异性高浓度聚集,但不在正常肌肉组织内聚集,而其对比物 Gd-DOTA 则在肿瘤和正常肌肉组织内均增高。当注射西仑吉肽(血管生成抑制药物)后,在前 20 min 内能够看到 P1227 的聚集明显被抑制,而 Gd-DOTA 则无变化。用 P1227 能够更容易更实时地观察肿瘤边缘增长状况及免疫组织化学所呈现出的与整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 表达量间的联系,且能够更早期地观察各种抑制肿瘤血管新生药物的早期药效。

5.4 显像与治疗相结合

$^{99\text{Tc}^m}$ -3PRGD₂ 为目前已成功应用到临床的显像剂,其中,3PRGD₂ 为含有 3 个 PEG₄ 的 RGD 二聚体,它可对恶性肺孤立性结节、已分化的甲状腺癌和肺癌等进行显像^[29-31]。为了进一步利用 3PRGD₂, Shi 等^[32]利用治疗性放射性核素 ^{177}Lu 标记 3PRGD₂, ^{177}Lu 具有长达 6.7 d 的半衰期,较温和的 β -电子能量(最大为 0.497 MeV),可进行高剂量注射,能够在肿瘤部位保持长时间的放射性聚集,且在肿瘤周围组织的放射性很低,经裸鼠 U87 脑胶质瘤显像发现, ^{177}Lu -3PRGD₂ 经 γ 显像后能够在肿瘤部位高聚集[(6.03±0.65)%ID/g],且能清楚地进行肿瘤显像, ^{177}Lu -3PRGD₂ 在裸鼠体内的最大耐受量为 ^{90}Y -3PRGD₂ 的 2 倍(111 MBq vs. 55.5 MBq)。此外,其研究还发现可利用 ^{177}Lu -3PRGD₂ 进行肿瘤的放射性靶向治疗,由于 ^{177}Lu 具备长半衰期,每周只需注射一次,能够减少不必要的麻烦和患者的痛苦,相信该药物有望走到临床应用阶段。

6 小结与展望

肿瘤的产生和转移离不开肿瘤血管新生,整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 高表达于肿瘤新生血管表面,针对整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体的显像剂目前正处于广泛研究阶段,且多以 RGD 肽类为主,但有些显像剂还可以通过 RGD 非依赖模式与整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 特异结合,但此类

研究较少,如本课题组所研究的源于肿瘤抑素的 T7 肽^[33],用 $^{99\text{Tc}^m}$ 标记 T7 肽后,经裸鼠非小细胞肺癌模型体内生物分布研究发现, $^{99\text{Tc}^m}$ -T7 可在肿瘤部位聚集^[34]。目前此类显像剂的研究难点还在于如何设计出特异性更高、背景更低、肿瘤滞留时间更长、拥有良好体内药代动力学特性的药物。据此,可通过引入环状 RGD、PEG₄、Gly₃ 等修饰基团,以及对其进行糖基化修饰等来增加其靶特异性,改善其药代动力学特性;通过选择合适的放射性核素及引入合适的 BFC 等对其进行更好的标记并进行体内显像。在此类显像剂的研究方向中,双靶点显像、显像与治疗相结合的研究策略可谓拥有极其广阔的应用前景。我们期待这些新型药物能够在肿瘤的早期诊断、实时监测、药效评估及其靶向治疗中取得更多突破性的进展。

参 考 文 献

- [1] Liu S. Radiolabeled cyclic RGD peptides as integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ -targeted radiotracers: maximizing binding affinity via bivalency[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20(12): 2199-2213.
- [2] Herrmann K, Erkan M, Dobritz M, et al. Comparison of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F] fluorothymidine positron emission tomography (FLT PET) and FDG PET/CT for the detection and characterization of pancreatic tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(5): 846-851.
- [3] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [4] Hu XD, Xing LG, Yu JM. Nuclear medical molecular imaging of tumor angiogenesis: current status and future prospects[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2013, 126(14): 2741-2746.
- [5] 刘开元,李前伟,刘广元.放射性标记 RGD 序列多肽与整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体显像的研究进展[J]. *医学综述*, 2006, 12(12): 757-759.
- [6] Max R, Gerritsen RR, Nooijen PT, et al. Immunohistochemical analysis of integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ expression on tumor-associated vessels of human carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 1997, 71(3): 320-324.
- [7] 王浩,施培基,周晓靓,等. RGD 肽及其衍生物在肿瘤显像剂治疗中的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2007, 31(5): 274-277.
- [8] 邵国强,王自正.整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 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.
- [9] Yu YP, Wang Q, Liu YC, et al. Molecular basis for the targeted binding of RGD-containing peptide to integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5): 1667-1675.
- [10] Alam IS, Witney TH, Tomasi G, et al. Radiolabeled RGD Tracer Kinetics Annotates Differential $\alpha\text{v}\beta 3$ Integrin Expression Linked to Cell Intrinsic and Vessel Expression[J/OL]. *Mol Imaging Biol*,

- 2013[2014-03-20]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2F11307-013-0710-3>. [published online ahead of print Dec 6, 2013].
- [11] Oxboel J, Brandt-Larsen M, Schjoeth-Eskesen C, et al. Comparison of two new angiogenesis PET tracers ^{68}Ga -NODAGA-E[c(RGDyK)]₂ and ^{64}Cu -NODAGA-E [c(RGDyK)]; in vivo imaging studies in human xenograft tumors[J]. Nucl Med Biol, 2014, 41(3): 259-267.
- [12] Maschauer S, Haubner R, Kuwert T, et al. ^{18}F -Glyco-RGD Peptides for PET Imaging of Integrin Expression; Efficient Radiosynthesis by Click Chemistry and Modulation of Biodistribution by Glycosylation[J]. Mol Pharm, 2014, 11(2): 505-515.
- [13] Jin ZH, Furukawa T, Sogawa C, et al. PET imaging and biodistribution analysis of the effects of succinylated gelatin combined with L-lysine on renal uptake and retention of Cu-cyclam-RAFT-c (-RGDFK-) in vivo[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 86(3): 478-486.
- [14] Liu ZF, Niu G, Shi J, et al. ^{68}Ga -labeled cyclic RGD dimmers with Gly3 and PEG4 linkers: promising agents for tumor integrin $\alpha\text{v}\beta3$ PET imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(6): 947-957.
- [15] Jamous M, Haberkorn U, Mier W. Synthesis of peptide radiopharmaceuticals for the therapy and diagnosis of tumor diseases [J]. Molecules, 2013, 18(3): 3379-3409.
- [16] Lewis MR, Kao JY, Anderson AL, et al. An improved method for conjugating monoclonal antibodies with N-hydroxysulfosuccinimidyl DOTA[J]. Bioconjug Chem, 2001, 12(2): 320-324.
- [17] Zhang Y, Hong H, Engle JW, et al. Positron emission tomography imaging of CD105 expression with a ^{64}Cu -labeled monoclonal antibody: NOTA is superior to DOTA[J/OL]. PloS One, 2011, 6(12): e28005[2014-03-20]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0028005>.
- [18] Yapp DT, Ferreira CL, Gill RK, et al. Imaging tumor vasculature noninvasively with positron emission tomography and RGD peptides labeled with copper 64 using the bifunctional chelates DOTA, oxo-DO3a, and PCTA[J]. Mol Imaging, 2013, 12(4): 263-272.
- [19] 王荣福, 李险峰, 王强. SPECT/CT 的最新应用进展[J]. CT 理论与应用研究, 2012, 21(3): 577-582.
- [20] 张春丽, 杨铭, 王荣福. RGD 肽与整合素 $\alpha\text{v}\beta3$ 受体结合的构效关系及放射性标记配体的设计[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(1): 76-81.
- [21] Beer A J, Lorenzen S, Metz S, et al. Comparison of integrin $\alpha\text{v}\beta3$ expression and glucose metabolism in primary and metastatic lesions in cancer patients; a PET study using ^{18}F -galacto-RGD and ^{18}F -FDG[J]. J Nucl Med, 2008, 49(1): 22-29.
- [22] Sugiura G, Kuhn H, Sauter M, et al. Radiolabeling strategies for tumor-targeting proteinaceous drugs[J]. Molecules, 2014, 19(2): 2135-2165.
- [23] Zhu Z, Yin Y, Zheng K, et al. Evaluation of synovial angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis using ^{68}Ga -PRGD₂ PET/CT: a prospective proof-of-concept cohort study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(6): 1269-1272.
- [24] Trajkovic-Arsic M, Mohajerani P, Sarantopoulos A, et al. Multimodal molecular imaging of integrin $\alpha\text{v}\beta3$ for in vivo detection of pancreatic cancer[J]. J Nucl Med, 2014, 55(3): 446-451.
- [25] Durkan K, Jiang Z, Rold T L, et al. A heterodimeric [RGD-Glu- ^{64}Cu -NO₂A]-6-Ahx-RM2] $\alpha\text{v}\beta3$ /GRPr-targeting antagonist radiotracer for PET imaging of prostate tumors[J]. Nucl Med Biol, 2014, 41(2): 133-139.
- [26] Shallal HM, Minn I, Banerjee SR, et al. Heterobivalent agents targeting PSMA and integrin- $\alpha\text{v}\beta3$ [J]. Bioconjug Chem, 2014, 25(2): 393-405.
- [27] Rangger C, Helbok A, Sosabowski J, et al. Tumor targeting and imaging with dual-peptide conjugated multifunctional liposomal nanoparticles[J]. Int J Nanomedicine, 2013, 8: 4659-4671.
- [28] Debergh I, Van Damme N, De Naeyer D, et al. Molecular imaging of tumor-associated angiogenesis using a novel magnetic resonance imaging contrast agent targeting alphabeta integrin[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 21(6): 2097-2104.
- [29] Ma Q, Ji B, Jia B, et al. Differential diagnosis of solitary pulmonary nodules using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PI4-RGDF scintigraphy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(12): 2145-2152.
- [30] Zhao D, Jin X, Li F, et al. Integrin $\alpha\text{v}\beta3$ Imaging of Radioactive Iodine-Refractory Thyroid Cancer Using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ [J]. J Nucl Med, 2012, 53(12): 1872-1877.
- [31] Zhu Z, Miao W, Li Q, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ for integrin receptor imaging of lung cancer: a multicenter study[J]. J Nucl Med, 2012, 53(5): 716-722.
- [32] Shi J, Fan D, Dong C, et al. Anti-tumor effect of integrin targeted ^{177}Lu -3PRGD₂ and combined therapy with endostar[J]. Theranostics, 2014, 4(3): 256-266.
- [33] 贺欣, 赵启仁, 宋娜玲, 等. 肿瘤抑制素 T7 肽及其衍生物 T7-NGR 载体构建及表达[J]. 生物工程, 2008, 12(3): 240-244.
- [34] 郝玉美, 贺欣, 周晓靓, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记 T7 肽及其在裸鼠非小细胞肺癌模型体内的生物分布研究[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(3): 189-196.

(收稿日期: 2014-03-20)