

P-gp 功能的 PET 显像剂的研究进展

郁春景 吴翼伟 万卫星

【摘要】 肿瘤对化疗药物产生耐药性是肿瘤治疗失败的主要原因,引起肿瘤对化疗药物耐药的重要机制是 ATP 结合盒(ABC)转运蛋白的过度表达。P-糖蛋白(P-gp)是 ABC 转运蛋白超家族中研究最广、最深入的一类转运蛋白,目前检测 P-gp 主要依赖于组织活检或术后病理组织在体外进行定性、定量分析,这些检测方法受取材技术、肿瘤标本差异等因素的限制,因此,寻找一种无创性、可以动态检测肿瘤多药耐药的方法就显得尤为重要。目前许多 ^{18}F 、 ^{11}C 标记的 P-gp 底物及抑制剂的正电子显像剂已经进行基础研究,部分进入了临床试验阶段。该文对 P-gp 的 PET 显像剂现状进行综述。

【关键词】 P-糖蛋白;正电子发射断层显像术;放射性示踪剂

Progress in PET imaging evaluating of P-gp function Yu Chunjing*, Wu Yiwei, Wan Weixing. *Department of Nuclear Medicine, the Fourth People's Hospital, Wuxi 214062, China

Corresponding author: Wu Yiwei, Email: wuyiwei3988@gmail.com; Wan Weixing, Email: wwxjs@126.com

【Abstract】 The resistance of malignant tumors to chemotherapy is a major cause of treatment failure. One important mechanism in this resistance is the overexpression of adenosine triphosphate-binding cassette transporters. The best-characterize member of this superfamily of transporters is P-glycoprotein (P-gp). The qualitative and quantitative analysis of P-gp mainly depends on the tissue biopsy or postoperative pathologic tissue in vitro. It is important to find a method of noninvasive and dynamic monitoring tumor multidrug resistance. Many positron imaging agent of P-gp substrates and inhibitors have been researched, and part of them have been researched in clinic. In this review, the current status is summarized on PET imaging and P-gp function.

【Key words】 P-glycoprotein; Positron emission tomography; Radiotracer

肿瘤的发病率和病死率呈逐年上升趋势,近30年来尽管肿瘤的治疗方案有很大改进,但肿瘤的长期生存率仍然很低,其中多药耐药(multidrug resistance, MDR)是导致化疗失败的主要原因之一。MDR 的发生与多种因素有关,目前研究较多的是 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白,其中已经明确的 ABC 转运蛋白有 48 种,这些转运蛋白具有共同的 ATP 结合域,水解 ATP 释放能量将药物泵出细胞。活体、无创性观察肿瘤多药耐药成为亟待解决的问题,一些针对 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)底物及抑制剂的正电子显像

剂不断涌现,成为肿瘤多药耐药研究的热点。

1 P-gp

P-gp 是 ABC 转运蛋白超家族中研究最广、最深入的一类转运蛋白,2009 年 Aller 等^[1]在 Science 杂志上报道了 P-gp 的晶体结构。P-gp 晶体结构的发现为药物结合提供了分子基础,使我们可以在分子水平的催化和转运机制,并在此基础上合理设计药物,调节或干预 P-gp 的功能,提高药物的敏感性和防止耐药的产生。目前检测肿瘤组织 P-gp 的方法可分为检测 mRNA 和蛋白表达两大类,但是这些技术均需依赖组织活检或术后病理组织在体外进行的定性、定量分析,无法在活体内观察肿瘤组织的 P-gp 表达,这在一定程度上影响了化疗前后肿瘤组织 MDR 状态的动态观察。寻找一种无创性、可以动态检测肿瘤 MDR 的方法就显得尤为

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.013

基金项目:国家自然科学基金主任基金资助项目(81341048)

作者单位:214062,无锡市第四人民医院核医学科(郁春景,万卫星);215006,苏州大学附属第一医院核医学科(吴翼伟)

通信作者:吴翼伟 (Email: wuyiwei3988@gmail.com), 万卫星 (Email: wwxjs@126.com)

重要。

PET检测P-gp是利用放射性核素标记P-gp底物,测量放射性核素标记的P-gp底物在给予P-gp抑制剂前后摄取的不同。放射性核素标记的显像剂需满足以下条件:①放射性核素标记的底物对P-gp具有高选择性;②给予P-gp抑制剂后能够产生较大的放射性显像剂摄取的变化;③放射性显像剂要尽可能避免产生放射性代谢产物进入靶组织^[2]。目前PET显像所用的药物主要为正电子核素标记的P-gp底物或其抑制剂。

2 正电子核素标记的P-gp底物

2.1 ¹⁴C-verapamil(VER)

VER是钙通道阻滞剂,它既是P-gp底物也是P-gp抑制剂,¹⁴C-VER是第一个被应用的P-gp底物的放射性显像剂。Hendrikse等^[3]研究发现,P-gp基因敲除小鼠脑摄取¹⁴C-VER是野生型小鼠的9.5倍,睾丸摄取¹⁴C-VER是野生型小鼠的3.4倍。当野生型小鼠给予50 mg/kg环孢素A治疗后,其脑和睾丸摄取¹⁴C-VER分别增加了10.6倍和4.1倍,而P-gp基因敲除小鼠脑和睾丸的¹⁴C-VER摄取在环孢素A治疗前后无明显变化。Hendrikse等^[4]对双侧荷瘤小鼠进行研究,其中一侧肿瘤为无P-gp表达的小细胞肺癌细胞(GLC₄),另一侧为P-gp过表达的小细胞肺癌细胞(GLC₄/P-gp),GLC₄摄取¹⁴C-VER是GLC₄/P-gp的1.85倍,加入50 mg/kg环孢素A治疗后,GLC₄/P-gp摄取¹⁴C-VER水平升高至无P-gp表达的GLC₄水平,且小鼠脑摄取¹⁴C-VER水平是未加入环孢素A前的12.8倍。Sasongko等^[5]分析健康受试者¹⁴C-VER PET显像,分别对健康受试者行环孢素A治疗前及治疗后的¹⁴C-VER PET显像,环孢素A的用量高于临床用量数倍(2.5 mg·kg⁻¹·h⁻¹),结果发现,脑组织的药时曲线下面积(area under the concentration-time curve, AUC)在给予环孢素A治疗后增加了88%±20%。该研究首次报道了¹⁴C-VER被人血脑屏障P-gp泵出,环孢素A可以阻滞P-gp的功能。通过¹⁴C-VER可以评价非人类灵长类动物中、晚期孕龄时的胎盘P-gp功能,结果发现,给予环孢素A治疗后AUC_{胎儿胎盘}/AUC_{母体血液}明显增加,中期孕龄及晚期孕龄比值分别增加为35%±25%、125%±66%,给予环孢素A治疗后AUC_{母体脑}/AUC_{母体血液}值分别增加为172%±80%、337%±148%,研究认为,

这是由于随着孕龄的增加胎盘P-gp活性也随着增加的结果^[6-7]。

2.2 ¹⁴C-洛哌丁胺和¹⁴C-N-去甲基-洛哌丁胺

洛哌丁胺(loperamide)是一种阿片受体拮抗剂,对中枢神经系统无不良反应,在血脑屏障中可以作为P-gp的底物。Zoghbi等^[8]对野生型小鼠、P-gp基因敲除小鼠及非人类灵长类动物行¹⁴C-洛哌丁胺PET显像,结果发现猴子脑基线PET显像表现为¹⁴C-洛哌丁胺低摄取,给予第3代P-gp抑制剂((2R)-anti-5-[3-[4-(10,11-dichloromethanodibenzo-suber-5-yl)piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy]quinoline trihydrochloride (DCPQ)8 mg/kg后,脑组织摄取¹⁴C-洛哌丁胺增加了3.7倍,P-gp基因敲除小鼠摄取¹⁴C-洛哌丁胺较野生型小鼠增加了3倍。通过¹⁴C-高效液相色谱发现了¹⁴C-洛哌丁胺的放射性标记的代谢产物¹⁴C-N-去甲基-洛哌丁胺(¹⁴C-N-desmethyl-loperamide),研究发现,¹⁴C-N-去甲基-洛哌丁胺占基因敲除小鼠全脑放射性的24%,其放射性摄取是野生型小鼠的16倍,研究者认为,¹⁴C-N-去甲基-洛哌丁胺与¹⁴C-洛哌丁胺相比,是一种更好的PET显像剂^[8]。另有研究发现,¹⁴C-N-去甲基-洛哌丁胺在野生型小鼠、非人类灵长类动物及人脑中放射性摄取非常少,与¹⁴C-洛哌丁胺的研究结果一致,脑组织中的¹⁴C-N-去甲基-洛哌丁胺放射性摄取会随着DCPQ或tariquidar剂量的增加而增加,当给予DCPQ 8 mg/kg后,猴脑中放射性摄取较基线显像增加了7倍;给予4、6 mg/kg tariquidar后,人脑中放射性摄取分别增加了2倍和4倍^[9-11]。进一步研究发现了¹⁴C-N-去甲基-洛哌丁胺放射性代谢产物N-羟甲基类似物,该代谢产物同样是P-gp的底物,其在P-gp基因敲除小鼠脑中的放射性摄取是野生型的8倍,因此,受其放射性代谢产物的影响,¹⁴C-N-去甲基-洛哌丁胺准确定量脑P-gp功能存在一定的不足^[12]。

2.3 ¹⁴C-卡维地洛(carvedilol)

卡维地洛是一种非选择性β拮抗剂,其与β肾上腺素受体呈纳摩尔级的亲和力。¹⁴C-卡维地洛最初是用作脑β肾上腺素受体PET显像剂,因为脑部放射性摄取低而被弃用。随后的体外研究发现,卡维地洛可以抑制P-gp功能,并且认为¹⁴C-卡维地洛可以作为¹⁴C-VER替代显像剂用于评价血脑屏障P-gp功能^[13]。¹⁴C-卡维地洛在小鼠基线显像中脑组织摄取很低,脑组织中¹⁴C-卡维地洛摄取会

随着环孢素 A 给予剂量的增加 (0~50 mg/kg) 而增加, 与 ^{14}C -VER 相比, ^{14}C -卡维地洛达到脑最大摄取量所需环孢素 A 的剂量较低, 提示评价脑 P-gp 功能 ^{14}C -卡维地洛可能较 ^{14}C -VER 更灵敏^[14]。但是未见 ^{14}C -卡维地洛在人体中的研究报道。

2.4 ^{14}C -苯妥英(phenytoin)

苯妥英是广泛使用的抗癫痫药物, 研究发现, 苯妥英是啮齿类和人类 P-gp 的底物^[15]。Baron 等^[16]通过 8 例耐药性部分性癫痫患者及 2 例非癫痫患者研究 ^{14}C -苯妥英脑药物动力学, 稳态后癫痫患者脑与血液中的 ^{14}C -苯妥英放射性比值为 1.32 (1.05~1.66), 而非癫痫患者比值为 1.61 (1.34~1.87), 该研究发现癫痫患者致痫灶部位 ^{14}C -苯妥英摄取同对侧相比并无明显差别。 ^{14}C -苯妥英和 ^{14}C -苯巴比妥(phenobarbital)作为抗癫痫药物的 PET 显像剂, 是较弱的 P-gp 底物, 脑部摄取较 ^{14}C -VER 或 ^{14}C -N-去甲基-洛哌丁胺高, 可能更适合评价癫痫患者局部脑 P-gp 功能。

3 正电子核素标记的紫杉醇及其衍生物

紫杉醇是一种天然化疗药, 主要来自短叶红豆杉, 抑制 G2/M 期细胞, 是一种广谱抗肿瘤化疗药物。通过 P-gp 基因敲除小鼠研究发现, 紫杉醇是 P-gp 的底物^[17]。紫杉醇除用 ^{14}C 标记外, 还可以用 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{76}Br 、 ^{111}In 及 ^{18}F 标记。体内研究较多的放射性核素标记紫杉醇衍生物是 4-(^{18}F)fluoropaclitaxel。Kiesewetter 等^[18]通过 P-gp 基因敲除小鼠及野生型小鼠研究 4-(^{18}F)fluoropaclitaxel 的体内生物分布, 结果发现, P-gp 基因敲除小鼠心脏(+79%)、肺(+143%)及脑(+1400%)的 4-(^{18}F)fluoropaclitaxel 摄取高于野生型小鼠。Hsueh 等^[19]将人乳腺癌 MCF-7 细胞及 MCF5/AdrR(紫杉醇耐药细胞株)细胞接种于荷瘤裸鼠体内, 然后对荷瘤小鼠 PET 显像后给予紫杉醇治疗, 结果发现, 对紫杉醇治疗无反应的肿瘤摄取 4-(^{18}F)fluoropaclitaxel 较紫杉醇治疗敏感的肿瘤低, 研究认为 PET 显像肿瘤组织 4-(^{18}F)fluoropaclitaxel 低摄取可以预测肿瘤的化疗耐药性。

4 正电子核素标记的其他 P-gp 底物显像剂

4-(2'-甲氧苯基)-1-[2'-(N-2'-吡啶基)-p- ^{18}F]氟苯]乙基哌嗪(4-(2'-methoxyphenyl)-1-[2'-(N-2'-pyridinyl)-p- ^{18}F]fluorobenzamido] ethylpiperazine, ^{18}F -

MPPF) 是 5-HT_{1A} 受体拮抗剂, 研究发现其是 P-gp 的底物, 给予环孢素 A 治疗后小鼠脑摄取 ^{18}F -MPPF 增加, P-gp 基因敲除小鼠脑摄取 ^{18}F -MPPF 是野生型小鼠的 2~3 倍^[20]。吉非替尼(gefitinib)是一种表皮生长因子酪氨酸激酶的选择性抑制剂, PET 显像发现 ^{14}C -吉非替尼在 P-gp 基因敲除小鼠脑的放射性摄取是野生型小鼠的 8 倍, 野生型小鼠在给予 P-gp 与乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)双重抑制剂 elacridar (50 mg/kg)或环孢素 A (50 mg/kg)后, 脑摄取 ^{14}C -吉非替尼是脑基线的 10.6 倍和 3.6 倍, 研究认为 ^{14}C -吉非替尼在鼠类中同时被 P-gp 与 BCRP 转运^[21]。秋水仙碱(colchicine)是一种微管蛋白结合生物碱, 是经典的 P-gp 底物, 在荷瘤小鼠研究中, 接种肿瘤细胞分别为秋水仙碱敏感与秋水仙碱抵抗的神经母细胞瘤 BE(2)-C 细胞株, 研究结果发现, 秋水仙碱敏感肿瘤组织摄取 ^{14}C -秋水仙碱是秋水仙碱抵抗肿瘤组织的 2 倍, 研究认为这是由于抵抗肿瘤组织 P-gp 介导的 ^{14}C -秋水仙碱外排所引起的^[22]。

柔红霉素(daunorubicin)是细胞生长抑制剂, 人卵巢癌细胞株及其阿霉素耐药细胞株的 ^{14}C -柔红霉素体外实验发现, 敏感细胞放射性摄取是耐药细胞的 16 倍, 耐药细胞加入 50 $\mu\text{mol/L}$ VER 后, ^{14}C -柔红霉素摄取增加到敏感细胞水平。6, 7-二甲氧基-2-[3-(5-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-羟基)-丙基]-1, 2, 3, 4-四氢化-异喹啉(MC266)是 P-gp 的底物, van Waarde 等^[23]进行 ^{14}C -MC266 体内研究发现, 小鼠脑摄取 ^{14}C -MC266 是 ^{14}C -VER 的 3 倍, 经环孢素 A (50 mg/kg, 静脉注射)治疗后脑组织放射性摄取是基线显像的 2.8 倍。由于脑部 ^{14}C -MC266 摄取较高, 可以替代 ^{14}C -VER 或 ^{14}C -N-去甲基-洛哌丁胺显像, 更适合评价癫痫患者局部脑 P-gp 功能的差异。

2009 年 Seo 等^[24]采用人肝癌细胞株 PLC/PRF/5 与 PLC/DOR 研究 P-gp 与 ^{18}F -FDG 的摄取关系, 其中 PLC/DOR 细胞株是 PLC/PRF/5 细胞株经阿霉素诱导产生的耐阿霉素的细胞株, 研究结果表明 ^{18}F -FDG 可能为 P-gp 的底物, 但该实验采用的细胞模型是经阿霉素诱导得到的耐药细胞模型, 其耐药机制比较复杂, 存在一定的干扰因素。Yu 等^[25]用 Bcap37 及 Bcap37/MDR1 细胞株研究 P-gp 表达与 ^{18}F -FDG 的摄取关系, 体内外研究结果表明, P-gp 的表达与否

影响肿瘤细胞 ^{18}F -FDG 摄取水平, 其摄取程度与 P-gp 表达水平呈负相关, 认为 ^{18}F -FDG 是 P-gp 的底物之一。

5 正电子核素标记的 P-gp 抑制剂

P-gp 抑制剂的 PET 显像剂正在被研究, 这类显像剂将与 P-gp 结合而不被转运, 因而可以反映 P-gp 水平。放射性核素标记的 P-gp 抑制剂在 P-gp 过表达的脑组织中应表现为放射性摄取增加, 这与放射性核素标记的 P-gp 底物结果相反, 因此, 放射性核素标记 P-gp 抑制剂可以用来评价脑不同区域 P-gp 表达的差异。放射性核素标记的第 3 代 P-gp 抑制剂已见报道, 如 ^{11}C -laniquidar、 ^{11}C -elacridar (GF120918)、 ^{11}C -tariquidar 及 ^{11}C 标记的 elacridar 衍生物 ^{11}C -MC18、 ^{11}C -MC113 等^[23,26-30]。 ^{11}C -elacridar 和 ^{11}C -tariquidar 在野生型小鼠脑中摄取较低, 在转运蛋白基因敲除小鼠脑中摄取较高, 脑摄取 ^{11}C -elacridar 和 ^{11}C -tariquidar 随着非标记 P-gp 抑制剂给予剂量的增加而增加^[28-30]。与 ^{11}C -VER 及 ^{11}C -N-去甲基-洛哌丁胺相比, ^{11}C -laniquidar、 ^{11}C -elacridar 和 ^{11}C -tariquidar 体内代谢稳定性要明显优于前者, 给药 20 min 后血浆中的 ^{11}C -elacridar 和 ^{11}C -tariquidar 仍占总放射性的 85% 和 96%, 给药 30 min 后血浆中的 ^{11}C -laniquidar 占总放射性的 68%^[26-27,29]。Yamasaki 等^[31]通过接种了人结肠腺癌(Caco-2)的荷瘤小鼠模型研究 ^{11}C -elacridar 的分布, Caco-2 肿瘤组织同时表达 P-gp 和 BCRP, 结果发现肿瘤组织摄取 ^{11}C -elacridar 较低, 静脉给予 5 mg/kg 非标记 elacridar 后肿瘤组织放射性摄取增加了 1.8 倍。Bauer 等^[29]研究发现, ^{11}C -elacridar 和 ^{11}C -tariquidar 并不能反映脑内 P-gp 的量, 主要是因为 ^{11}C -elacridar 和 ^{11}C -tariquidar 与脑内 P-gp 亲和力较低有关。Kannan 等^[32]通过计算得出脑内 P-gp 的量为 0.04~5.19 nmol/L, 目前, 用于显像的中等程度亲和力 (>5 nmol/L) 放射性标记物不足以显示脑内 P-gp 的量。Kawamura 等^[33]合成了 ^{18}F 标记的 elacridar 和 tariquidar 类似物, 在啮齿类动物体内其生物学行为与 ^{11}C -elacridar 和 ^{11}C -tariquidar 类似。

6 结论

PET 利用放射性核素标记的 P-gp 底物或 P-gp 抑制剂可以在体内显像和定量分析 P-gp 功能。目

前体内 P-gp 显像研究主要集中在血脑屏障和实体肿瘤。PET 体内显像评价 P-gp 功能有助于指导癫痫或肿瘤患者的个体化用药, 对 P-gp 表达增高的患者可以改变治疗策略, 如给予特异性的 P-gp 抑制剂抑制 P-gp 功能^[34]。目前所用的评价 P-gp 功能的 PET 显像剂仍然存在一定的不足, 主要是显像剂在体内摄取影响因素较多, 专一性不强, 以及 P-gp 抑制剂受剂量限制难以达到抑制 P-gp 的效果, 故难以推广应用于临床, 有待于进一步研究发现更适合临床使用的反映 P-gp 功能的显像剂。

参 考 文 献

- [1] Aller SG, Yu J, Ward A, et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding[J]. *Science*, 2009, 323(5922): 1718-1722.
- [2] Kannan P, John C, Zoghbi SS, et al. Imaging the function of P-glycoprotein with radiotracers: pharmacokinetics and in vivo applications[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(4): 368-377.
- [3] Hendrikse NH, Schinkel AH, de Vries EG, et al. Complete in vivo reversal of P-glycoprotein pump function in the blood-brain barrier visualized with positron emission tomography[J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 124(7): 1413-1418.
- [4] Hendrikse NH, de Vries EG, Eriks-Fluks L, et al. A new in vivo method to study P-glycoprotein transport in tumors and the blood-brain barrier[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(10): 2411-2416.
- [5] Sasongko L, Link JM, Muzi M, et al. Imaging P-glycoprotein transport activity at the human blood-brain barrier with positron emission tomography[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(6): 503-514.
- [6] Chung FS, Eyal S, Muzi M, et al. Positron emission tomography imaging of tissue P-glycoprotein activity during pregnancy in the non-human primate[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(2): 394-404.
- [7] Eyal S, Chung FS, Muzi M, et al. Simultaneous PET imaging of P-glycoprotein inhibition in multiple tissues in the pregnant nonhuman primate[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(5): 798-806.
- [8] Zoghbi SS, Liow JS, Yasuno F, et al. ^{11}C -loperamide and its N-desmethyl radiometabolite are avid substrates for brain permeability-glycoprotein efflux[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(4): 649-656.
- [9] Kreisl WC, Liow JS, Kimura N, et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer ^{11}C -N-desmethyl-loperamide[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(4): 559-566.
- [10] Lazarova N, Zoghbi SS, Hong J, et al. Synthesis and evaluation of [N-methyl- ^{11}C] N-desmethyl-loperamide as a new and improved PET radiotracer for imaging P-gp function[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(19): 6034-6043.
- [11] Liow JS, Kreisl W, Zoghbi SS, et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier imaged using ^{11}C -N-desmethyl-loperamide in

- monkeys[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(1): 108–115.
- [12] Seneca N, Zoghbi SS, Shetty HU, et al. Effects of ketoconazole on the biodistribution and metabolism of [¹¹C]loperamide and [¹¹C]N-desmethyl-loperamide in wild-type and P-gp knockout mice [J]. *Nucl Med Biol*, 2010, 37(3): 335–345.
- [13] Jonsson O, Behnam-Motlagh P, Persson M, et al. Increase in doxorubicin cytotoxicity by carvedilol inhibition of P-glycoprotein activity[J]. *Biochem Pharmacol* 1999, 58(11): 1801–1806.
- [14] Bart J, Dijkers EC, Wegman TD, et al. New positron emission tomography tracer [¹¹C]carvedilol reveals P-glycoprotein modulation kinetics[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 145(8): 1045–1051.
- [15] Luna-Tortos C, Fedrowitz M, Loscher W, et al. Several major antiepileptic drugs are substrates for human P-glycoprotein [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(8): 1364–1375.
- [16] Baron JC, Roeda D, Munari C, et al. Brain regional pharmacokinetics of ¹¹C-labeled diphenylhydantoin: positron emission tomography in humans[J]. *Neurology*, 1983, 33(5): 580–585.
- [17] Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(8): 4028–4033.
- [18] Kiesewetter DO, Jagoda EM, Kao CH, et al. Fluoro-, bromo-, and iodopaclitaxel derivatives: synthesis and biological evaluation[J]. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(1): 11–24.
- [19] Hsueh WA, Kesner AL, Gangloff A, et al. Predicting chemotherapy response to paclitaxel with ¹⁸F-Fluoropaclitaxel and PET[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(12): 1995–1999.
- [20] Laćan G, Plenevaux A, Rubins DJ, et al. Cyclosporine, a P-glycoprotein modulator, increases [¹⁸F]MPPF uptake in rat brain and peripheral tissues: microPET and ex vivo studies[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(12): 2256–2266.
- [21] Kawamura K, Yamasaki T, Yui J, et al. In vivo evaluation of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein modulation in the brain using [¹¹C]gefitinib[J]. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(3): 239–246.
- [22] Levchenko A, Mehta BM, Lee JB, et al. Evaluation of ¹¹C-colchicine for PET imaging of multiple drug resistance[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(3): 493–501.
- [23] van Waarde A, Ramakrishnan NK, Rybczynska AA, et al. Synthesis and preclinical evaluation of novel PET probes for P-glycoprotein function and expression[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(14): 4524–4532.
- [24] Seo S, Hatano E, Higashi T, et al. P-glycoprotein expression affects ¹⁸F-fluorodeoxyglucose accumulation in hepatocellular carcinoma in vivo and in vitro[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(5): 1303–1312.
- [25] Yu C, Wan W, Zhang B, et al. Evaluation of the relationship between [¹⁸F]FDG and P-glycoprotein expression: an experimental study[J]. *Nucl Med Biol* 2012, 39(5): 671–678.
- [26] Luurtsema G, Schuit RC, Klok RP, et al. Evaluation of [¹¹C]laniquidar as a tracer of P-glycoprotein: radiosynthesis and biodistribution in rats[J]. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(6): 643–649.
- [27] Dorner B, Kuntner C, Bankstahl JP, et al. Synthesis and small-animal positron emission tomography evaluation of [¹¹C]elacridar as a radiotracer to assess the distribution of P-glycoprotein at the blood-brain barrier[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(19): 6073–6082.
- [28] Kawamura K, Yamasaki T, Konno F, et al. Evaluation of limiting brain penetration related to P-glycoprotein and breast cancer resistance protein using [¹¹C]GF120918 by PET in mice[J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(1): 152–160.
- [29] Bauer F, Kuntner C, Bankstahl JP, et al. Synthesis and in vivo evaluation of [¹¹C]tariquidar, a positron emission tomography radiotracer based on a third-generation P-glycoprotein inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(15): 5489–5497.
- [30] Kawamura K, Konno F, Yui J, et al. Synthesis and evaluation of [¹¹C]XR9576 to assess the function of drug efflux transporters using PET [J]. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(5): 403–412.
- [31] Yamasaki T, Kawamura K, Hatori A, et al. PET study on mice bearing human colon adenocarcinoma cells using [¹¹C]GF120918, a dual radioligand for P-glycoprotein and breast cancer resistance protein [J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(11): 985–993.
- [32] Kannan P, Brimacombe KR, Zoghbi SS, et al. N-desmethyl-loperamide is selective for P-glycoprotein among three ATP-binding cassette transporters at the blood-brain [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(6): 917–922.
- [33] Kawamura K, Yamasaki T, Konno F, et al. Synthesis and in vivo evaluation of ¹⁸F-fluoroethyl GF120918 and XR9576 as positron emission tomography probes for assessing the function of drug efflux transporters[J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(2): 861–870.
- [34] Mairinger S, Erker T, Muller M, et al. PET and SPECT radiotracers to assess function and expression of ABC transporters in vivo[J]. *Curr Drug Metab* 2011, 12(8): 774–792.

(收稿日期: 2014-02-11)