

蛋白激酶小分子抑制剂 PET 显像研究进展及其在胰腺癌诊断中的应用前景

李訢 朱朝晖 李方

【摘要】 胰腺癌为消化道较常见的恶性肿瘤。针对胰腺癌特异性诊断探针和靶向治疗的药物研究包括抗体、亲和体、多肽以及小分子化合物抑制剂,其中针对蛋白激酶的小分子抑制剂的研究备受关注。笔者综述了这一方向的 PET 示踪剂的研究进展,其中 H-89 作为异喹啉磺酰基类小分子化合物,可能是最好的胰腺癌蛋白激酶小分子抑制剂之一,用正电子核素标记后,可能成为较有潜力的胰腺癌 PET 示踪剂。

【关键词】 胰腺肿瘤;蛋白激酶;小分子抑制剂;正电子发射断层显像术;示踪剂

Advances of small-molecule protein kinase inhibitor-based PET tracers with prospective application in pancreatic cancer Li Zhu, Zhu Zhaohui, Li Fang. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Fang, Email: lifang@pumch.cn

【Abstract】 Pancreatic cancer is one of the most common malignancies of digestive tract. The targeted therapeutic drugs and specific diagnostic probes for pancreatic cancer include antibodies, affinity ligands, polypeptides, and small-molecule protein kinase inhibitors. The research on small-molecule protein kinase inhibitors is a hot topic of both preclinical research and clinical application in recent years. The advances in this area were briefly reviewed in this article. Data indicated that H-89, a kind of isoquinoline sulfonamide small molecule, might be one of the best small-molecule protein kinase inhibitors to treat pancreatic cancer, and if labeled with positron emitter, it might become a potential PET tracer for pancreatic cancer.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Protein kinase; Small-molecule inhibitor; Positron-emission tomography; Tracer

胰腺癌为消化道较常见的恶性肿瘤,根据世界卫生组织公布的统计资料(全球癌症流行病学的数据库 2008)显示,其发病率占全部恶性肿瘤的 2.1%,且发达国家或地区的发病率更高,而在中国等发展中国家,随着经济的发展,发病率也呈明显上升趋势^[1]。目前,早期彻底手术切除可能是胰腺癌能够被治愈的唯一可靠手段,但胰腺癌早期诊断困难,仅约 20% 的患者确诊时可行根治性切除,且术后大部分患者往往会复发^[2],5 年生存率仅约为 6%^[3],被称为“癌症之王”。因此,寻找和建立

早期发现和诊断方法,成为提高胰腺癌诊疗效果的主攻方向之一。

胰腺癌的发生是多基因、多步骤、多阶段的演变过程^[4-5]。与胰腺癌相关的癌基因异常一般分为 3 大类,即原癌基因的激活或过度表达、抑癌基因的失活和 DNA 错配修复(mismatchrepair, MMR)基因异常。原癌基因是编码关键性调控蛋白的正常细胞基因,表达的蛋白质可以定位在细胞膜上的受体、细胞质内的传递分子和胞核内的转录因子。一些原位基因本身就是蛋白激酶,有些则参与或涉及其磷酸化过程。胰腺肿瘤发生过程中,大多情况下会发生 ras 基因突变,以及 Raf 激酶、蛋白质脂肪酸转移酶(法尼基转移酶)、蛋白激酶和有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)等改变。细胞生物学和分子医学研究结果

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.010

基金项目:公益性行业科研专项(201402001);国家自然科学基金(81171369)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科

通信作者:李方(Email: lifang@pumch.cn)

表明,胰腺癌发生是多种基因共同和相互作用的结果,仅 ras 一种基因突变并不会导致胰腺癌的发生^[5]。

PET 具有极高的探测灵敏度 (>10~12 mmol)和一定的图像分辨率 (4~6 mm), PET/CT 则结合了 CT 的解剖和密度信息,同机融合使得定位更加准确,更重要的是能够提供放射性示踪剂在体内组织细胞精准定量化的分布。PET/CT 已成为临床广泛应用的分子影像成像设备。

胰腺癌特异性诊断探针和靶向治疗的药物包括抗体、亲和体、多肽和小分子化合物抑制剂等。小分子有机化合物具有分子质量小、容易进入细胞内和空间特异性及化学特异性高等特点。一些学者探讨了采用蛋白激酶小分子抑制剂进行胰腺癌 PET/CT 显像,以实现胰腺癌的早期诊断及对靶向治疗的效果进行评估。本文综述了基于蛋白激酶小分子抑制剂的 PET 示踪剂的研究进展及在胰腺癌方面的应用前景。

1 蛋白激酶分类及其在胰腺癌发生过程中的作用

蛋白激酶是细胞信号通道中起化学修饰作用的成员、参与多种细胞功能,如细胞生长、分裂、分化、细胞间相互作用和细胞与细胞外基质相互作用等调控。蛋白磷酸化是蛋白激酶将磷酸基团转移到特定底物蛋白上的共价修饰过程,调控蛋白质的酶学活性或生物学功能。按照蛋白激酶磷酸化蛋白质中氨基酸位点不同,蛋白激酶可分为 3 大类:对酪氨酸磷酸化专一的激酶家族,即酪氨酸蛋白激酶 (tyrosine protein kinase, TK);对丝氨酸/苏氨酸磷酸化专一的激酶家族,即丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine protein kinase, Ser/Thr PK)和双专一性蛋白激酶 (dual specific protein kinase, DSPK)。

TK 又被称为受体酪氨酸激酶系统。许多多肽激素和生长因子与细胞膜外的受体识别部位结合后,使其细胞膜内的酪氨酸激酶被激活,受体聚合并自身磷酸化,然后再使效应器蛋白的酪氨酸残基磷酸化,从而改变效应器的活性。Ser/Thr PK 是另一大类特异性催化底物蛋白质丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化的激酶家族。其按照蛋白激酶在细胞内与第二信使关系,又分为:环磷酸腺苷 (cAMP) 依赖的蛋白激酶 (cAMP dependent protein kinase, PKA)、环鸟苷酸腺苷 (cGMP) 依赖的蛋白激酶 (cGMP dependent protein kinase, PKG) 和钙依赖的蛋白激酶

(protein kinase C, PKC)^[6-7]。

G 蛋白 (G Protein) 是指三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 结合蛋白。它含有一个 GTP 结合结构域,由 α 、 β 、 γ 3 个亚基组成。激活状态下的 G 蛋白可以激活腺苷酸环化酶系统产生第二信使 cAMP,从而产生进一步的生物学效应。小 G 蛋白是指分散在细胞内有类似 G 蛋白作用的单体蛋白,因分子质量小而得名。ras 癌基因家族编码的 P21ras 与 G 蛋白的 α 亚基相似,也具有与 GTP 结合的能力和催化能力,ras-GTP 能够激活 ras。ras 又被称之为小 G 蛋白。ras 能够被复杂的网络激活^[7]。首先,被磷酸化激活的受体如血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 直接结合生长因子受体结合蛋白 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2), 这些受体也可以间接结合并磷酸化含有 src 同源区 2 (SH2) 结构域的蛋白质,再激活 Grb2。其次,Grb2 的 src 同源区 3 (SH3) 结构域与靶蛋白如 mSos1、mSos2、C3G 及发动蛋白结合。C3G 与连接蛋白 Crk 的 SH3 结构域结合后耦联酪氨酸磷酸化而激活 ras。当 GTP 取代二磷酸鸟苷 (guanosine diphosphate, GDP) 与 ras 结合,ras 被激活后,再激活 Ser/Thr PK 形成级联放大效应,招集细胞浆内 Raf-1 丝氨酸/苏氨酸激酶至细胞膜上,Raf 激酶磷酸化 MAPK 激酶 (MAPKK),MAPKK 激活 MAPK。MAPK 被激活后,转至细胞核内,直接激活转录因子。另外,MAPK 刺激 Fos、Jun 转录因子形成转录因子 AP1,该因子与 myc 基因旁的特异的 DNA 序列结合,从而启动转录。myc 基因产物也是转录因子,它能激活其他基因。最终,这些信号集中起来诱导 D 型细胞周期蛋白的表达和活性。可以看出 MAPK 与 TK 和 Ser/Thr PK 在肿瘤发生过程中起着重要的作用。如果能够抑制 TK 或 Ser/Thr PK 可能能够达到早期抑制肿瘤生长目的。

胰腺癌发生、发展过程中细胞内蛋白激酶活性均显著提高^[4-6],包括 TK 和 Ser/Thr PK、Raf-1、MAPK 等;一些蛋白激酶还被证实与胰腺癌分化程度、肿瘤分期和淋巴结转移有关。通过检测这些激酶数量和活性就可以了解肿瘤细胞生物活性,抑制这些酶活性就可以达到对胰腺癌治疗的目的。而经过放射性标记的蛋白激酶抑制剂可与蛋白激酶特异

性结合, 从而对胰腺癌细胞进行显像。

2 蛋白激酶抑制剂的分类和特点

TK 和 Ser/Thr PK 抑制剂包括 3 类, 即与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)竞争的抑制剂、与蛋白激酶辅助因子竞争的抑制剂和与蛋白/肽底物竞争的抑制剂^[7-9]。

2.1 TK 的 ATP 结合位点抑制剂

这类抑制剂基本选择与 ATP 相似的空间结构, 其基本结构是 4-苯氨基-喹啉结构^[10-11]。最早使用的表皮生长因子受体酪氨酸激酶(epidermal growth factor receptortyrosine kinase, EGFR-TK)抑制剂是 PD153035, 能与 ATP 竞争性结合, 非特异性地抑制 EGFR-TK 的活性, Ki 值仅为 5 $\mu\text{mol/L}$ ^[9-11]。许多针对 EGFR-TK 的抑制剂由其衍生而来。比如易瑞沙(Iressa)、Pelitinib (EKB-569)、厄洛替尼(Erlotinib)和 Tarceva, 以及目前正在进行临床前研究的一些药物。迄今, 对这一类抑制剂结构、生物学特性和药理学特性的研究相对比较多, 也很深入, 并且像一些 TK 小分子抑制剂, 如 Erlotinib, 已被批准用于临床对胰腺癌的治疗。一项关于 Erlotinib 联合吉西他滨与吉西他滨单药分别用于晚期胰腺癌治疗的 III 期临床试验的比较^[12], 结果显示, 吉西他滨联合 Erlotinib 较吉西他滨单药能够提高晚期胰腺癌患者的生存期和疾病无进展生存期。

2.2 Ser/Thr PK 的 ATP 结合位点抑制剂

这类抑制剂包括 H 系列化合物和含吡啶唑啉生色基团抑制剂。

(1)H 系列化合物: 在此类化合物中, 其结构特征与 ATP 类似, 在化学结构中均有一个磺酰基团。此类化合物包括 H-7、H-8、H-9、H-88、H-89、ML-9、KN-62 和 CKI-7 等。在这些化合物中最受关注的是 H-89, 其抑制效果远远高于 H-7、H-8 和 H-9。H-89 在基于异喹啉结构的基础上, 连有磺酰基并在氨基上连接- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}$, 是高度特异性抑制剂, 能够进入细胞内并特异性抑制 ATP 酶的活性。这样作用于细胞信息调控、转导的上游, 能够更有效地抑制细胞活性和增殖等。这类磺酰化合物除了抑制 PKA 外, 还对 PKC、PKG、酪蛋白激酶 I (casein kinase I, CK I) 和钙调蛋白激酶 II (calmodulin kinase II, CaMK II) 等具有抑制作用。CKI-7、KN-62、ML-9、H-89、H88 抑制

PKC 的 Ki 值分别是 1000、100、54、30、80 $\mu\text{mol/L}$ (表 1), 磺酰化合物 HA-1077 抑制 PKC 的 IC_{50} 为 3.3 μmol , 有血管扩张作用。Reuveni 等^[9]在对 H 类化合物基本骨架进行详细研究的基础上, 筛选出针对蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 具有较高特异性的 NL-71-101 化合物, 其 IC_{50} 达到 3.7 μmol 。

(2)含吡啶唑啉生色基团抑制剂: 最早发现的是 staurosporine, 它来源于放线菌属, 是目前发现 Ki 值最低的抑制剂。但是, 从结构上来看, staurosporine 和它的衍生物 sotrastaurin 远比 H 类小分子化合物结构复杂。这样导致合成过程也相对比较复杂。

表 1 蛋白激酶抑制剂对不同蛋白激酶的抑制常数 ($\mu\text{mol/L}$)

Table 1 The inhibition constants (Ki) of different protein kinase inhibitors ($\mu\text{mol/L}$)

抑制剂	PKA	PKG	PKC	CaMKII	CK I
H-88	0.4	0.8	80	70	60
H-89	0.05	0.5	30	30	40
ML-9	32	-	54	-	-
KN-62	>100	-	>100	0.9	>100
CKI-7	550	-	>1 000	195	9.5

注: 表中, PKA: 环磷酸腺苷依赖的蛋白激酶; PKG: 环鸟苷酸腺苷依赖的蛋白激酶; PKC: 钙依赖的蛋白激酶; CaMK II: 钙调蛋白激酶 II; CK I: 酪蛋白激酶 I; -: 表示无此项数据。

2.3 与蛋白激酶辅助因子竞争的抑制剂

这类抑制剂包括 PKC、钙调蛋白(calmodulin, CaM)依赖型蛋白抑制剂等。

(1)PKC 抑制剂: PKC 分布广, 参与调解多种细胞功能。Calphostins 是 PKC 抑制剂。H 类抑制剂也对 PKC 位点具有显著的抑制作用。

(2)CaM 依赖性蛋白抑制剂: 异喹啉衍生物 KN-2 能够与 CaM 竞争结合酶的 CaM 结合, 抑制 CaMKII。KN-62 能够与 CaM 竞争性结合激酶的 CaM 结合, 在浓度为 10^{-6} mol/L 时可以抑制 80% 的 CaMKII。

2.4 与蛋白/肽底物竞争的抑制剂

一些具有与底物蛋白磷酸化位点相同序列的肽具有抑制蛋白激酶的作用。热稳定性 Walsh 抑制剂能够抑制 PKA 活性。它能够与肽底物竞争, 从而特异性抑制 PKA 活性, Ki 值约为 1 mol/L。

它也能够与 PKC 结合。Erbstatin 是另一种能够与肽底物竞争的化合物,是 EGFR-TK 较强的竞争性抑制剂, K_i 值约为 $6 \mu\text{mol/L}$, 对 PKA 几乎无作用。

3 蛋白激酶小分子抑制剂 PET 显像研究进展及其在胰腺癌诊断中的应用前景

目前, TK 的 ATP 结合位点小分子抑制剂 PET 示踪剂的研究已有报道^[10-12], 但是有关正电子核素标记 Ser/Thr PK 小分子抑制剂的研究却很少, 而有关 ^{18}F 标记 H-89 类的研究未见报道。

3.1 TK 的 ATP 抑制剂 PET 示踪剂

^{14}C -PD153035 是最早用于 EGFR-TK 抑制剂成像的 PET 示踪剂, 研究者试图将 ^{14}C -PD153035 用于肺癌诊断和监测疗效。但是, 由于 ^{14}C 半衰期仅为 20 min, 并且 ^{14}C -PD153035 在正常肝脏有大量摄取, 然后通过胆道、肠道排泄, 会明显影响对腹部病灶的检测。另外, PD153035 与吉非替尼和厄洛替尼等药物的结构相差比较大, 对肿瘤诊断特异性不高, 因此, 学者们认为 ^{14}C -PD153035 并不适合作为 EGFR 的 PET 示踪剂, 更不适合指导个性化治疗^[9-10]。最近几年, 很多学者采用转化医学的理念和分子影像学技术加速分子探针开发和向临床应用转化^[10-11, 13]。例如, 在 Iressa 或 Erlotinib 结构中增加亲水性基团, 以降低肝脏摄取。在提高肿瘤摄取率后, 针对肺癌采用 ^{18}F 标记的新型 EGFR-TK 抑制剂显像的研究取得了很大进展。另外, Poot 等^[14]采用 ^{14}C -Sorafenib 对鼠头颈部肿瘤、乳腺癌及直肠癌模型进行显像, 结果发现均呈阳性, 且 ^{14}C -Sorafenib 在肿瘤部位的摄取最高可达 $(2.52 \pm 0.33)\% \text{ID/g}$ 。但是, 把这些 TK 抑制剂作为 PET 示踪剂针对胰腺癌显像的研究却未见报道。同上述肿瘤一样, 胰腺癌细胞内蛋白激酶活性增高, 并可用 Erlotinib 等蛋白激酶抑制剂治疗, 上述针对其他肿瘤的 TK 抑制剂 PET 显像在对胰腺癌的显像中也应有很好的临床效果。

3.2 蛋白激酶 ATP 结合位点抑制剂 PET 示踪剂

在 H 系列化合物中, 对异喹啉磺酰基类小分子化合物正电子示踪剂的研究相对较多。Vasdev 等^[15]报道了采用 ^{14}C 标记 H-9 和 H-89 的研究结果。两种化合物 ^{14}C 标记率(未校正)分别为 20%和16%, 放射化学纯度达到 98%, 比活度为 $418 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$ 。

小鼠静脉注射 ^{14}C -N-甲基-H89 后 0~60 min 发现, 脑摄取均小于 $0.2\% \text{ID/g}$ 。作者认为, ^{14}C -N-甲基-H89 并不适合作为脑 PKA 抑制剂, 但是在脑外有高分布, 可以用于其他研究, 如可作为对胰腺癌等外周躯体实体肿瘤的 PKA 抑制剂, 对其进行显像。

3.3 蛋白激酶辅助因子竞争抑制剂 PET 示踪剂

2011 年, Wang 等^[16]报道了 ^{14}C -enzastaurin 作为 PKC 抑制剂的 PET 显像研究, 校正后标记率达到 25%, 比活度达到 $370 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$, 显示出其作为一种新型 PET 示踪剂对 PKC 进行显像的潜能。如上文所述, 包括 PKC 在内的蛋白激酶与胰腺癌的发生及分化程度、淋巴转移等相关, 通过对 PKC 进行显像可反应胰腺癌细胞生长活性, 实现对胰腺癌的显像。

3.4 蛋白/肽底物竞争的抑制剂 PET 示踪剂

由于蛋白和多肽类转运进入细胞受到的影响因素多, 有关针对细胞蛋白激酶的蛋白和多肽类抑制剂研究很少。

4 小结与展望

胰腺癌相关蛋白激酶抑制剂是一类具有胰腺癌 PET 示踪剂开发潜能的分子, 其中蛋白激酶小分子抑制剂因其具有易进入细胞、更易标记等优势, 相较于抗体、多肽等大分子, 更能受到肿瘤靶向治疗药物开发者的关注。目前一些蛋白激酶小分子抑制剂作为新型 PET 显像剂在肺癌、乳腺癌等肿瘤中的应用有很大进展, 虽然这些蛋白激酶小分子抑制剂同样与胰腺癌相关, 并且有的已批准用于胰腺癌治疗, 但针对胰腺癌显像的研究却寥寥无几, 而更早期更准确地诊断胰腺癌具有重要临床意义。因此, 把蛋白激酶小分子抑制剂作为新型 PET 显像剂用于胰腺癌诊断是一个很可行的研究方向, 有较好的临床价值及前景。可筛选一些较成熟的蛋白激酶小分子抑制剂作为 PET 显像剂, 用于胰腺癌显像的研究。此外, 如 ^{14}C -H-89 等一些蛋白激酶小分子抑制剂只在活体动物中进行了体内分布相关的研究, 可进一步对胰腺癌人体肿瘤显像进行研究。从初步研究的结果发现, H-89 这一类含有磺酰基的异喹啉类小分子 PK 抑制剂不但对 PKA 具有抑制作用, 而且对 PKC 也具有明显的抑制作用。该类化合物容易标记, 在其骨架上容易对其修饰, 可获得不同的特异性更高的抑制剂, 是很有潜力的 PET 示踪剂, 如能采用 ^{18}F 标记将更便于科研和临床应用。

综上所述, 蛋白激酶小分子抑制剂 PET 示踪剂在蛋白/肽底物竞争的抑制剂研究中已取得一定进展, 但目前作用于 ATP 小分子抑制剂的正电子示踪剂肿瘤成像研究仍较少, 而且已经报道的研究多数集中于神经系统, 并且使用的是 ^{14}C 标记化合物, 其标记率仅为 10%~25%, 放射性活度约 370 GBq/ μmol 。尽管如此, 这些初步研究结果对于进一步开发基于蛋白激酶小分子抑制剂的正电子示踪剂用于胰腺癌成像研究具有重要的价值。相信随着转化医学理念的建立和分子影像技术的发展, 针对胰腺癌蛋白激酶小分子抑制剂的 PET 示踪剂研究会不断发展, 并最终使得胰腺癌的早诊早治成为可能。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] Paulson AS, Tran Cao Hs, Tempero MA, et al. Therapeutic advances in pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6): 1316-1326.
- [3] Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6): 1252-1261.
- [4] 王霞, 王晖, 张啸. 胰腺癌中表观遗传修饰研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(11): 1141-1146.
- [5] Omura N, Goggins M. Epigenetics and epigenetic alterations in pancreatic cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2009, 2(4): 310-326.
- [6] 顾华丽, 田字彬. ras 基因突变与肿瘤的关系[J]. *青岛大学医学院学报*, 2005, 41(4): 372-374.
- [7] 刘景生. 细胞信息与调控[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004.
- [8] 刘世英, 蒋宇扬, 曹健, 等. 蛋白激酶 C 的抑制剂[J]. *科学通信*, 2005, 50(5): 405-415.
- [9] Reuveni H, Livnah N, Geiger T, et al. Toward a PKB inhibitor: modification of a selective PKA inhibitor by rational design[J]. *Biochemistry*, 2002, 41(32): 10304-10314.
- [10] 孙夕林, 王凯, 赵周社, 等. ^{18}F 标记表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 4-苯氨基-喹啉类方法进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(3): 579-600.
- [11] 孙夕林, 王凯, 李宏利, 等. 分子影像技术在转化医学中的应用[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(2): 377-382.
- [12] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 1960-1966.
- [13] Hicks JW, Van Brocklin HF, Wilson AA, et al. Radiolabeled small molecule protein kinase inhibitors for imaging with PET and SPECT[J]. *Molecules*, 2010, 15(11): 8260-8278.
- [14] Poot AJ, Van Der Wildt B, Stigter-van Walsum M, et al. [^{14}C]Sofarafenib: radiosynthesis and preclinical evaluation in tumor-bearing mice of a new TKI-PET tracer[J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(2): 488-497.
- [15] Vasdev N, LaRonde FJ, Woodgett JR, et al. Rationally designed PKA inhibitors for positron emission tomography: synthesis and cerebral biodistribution of N-(2-(4-bromocinnamylamino)ethyl)-N- [^{14}C]methyl-isoquinoline-5-sulfonamide[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(9): 5277-5284.
- [16] Wang M, Xu L, Gao M, et al. [^{14}C]enzastaurin, the first design and radiosynthesis of a new potential PET agent for imaging of protein kinase C[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(6): 1649-1653.

(收稿日期: 2014-12-19)

中华医学会