

人血清白蛋白结合型分子探针在核医学诊疗中的研究进展

Research progress of human serum albumin binding molecular probe in diagnosis and treatment of nuclear medicine

Han Yanjiang, Wang Meng, Zhi Shengfang, Xu Wanbang

引用本文:

韩彦江, 王猛, 智生芳, 等. 人血清白蛋白结合型分子探针在核医学诊疗中的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(8): 496–502. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204020-00330

Han Yanjiang, Wang Meng, Zhi Shengfang, et al. Research progress of human serum albumin binding molecular probe in diagnosis and treatment of nuclear medicine[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(8): 496–502. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204020-00330

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204020-00330>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

核医学诊疗中患者内照射的研究进展

Internal irradiation of patients in the diagnosis and treatment of nuclear medicine

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(8): 539–544 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007033-00087>

靶向Tau蛋白PET分子探针的研究进展

Research progress of PET molecular probes targeting Tau protein

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(5): 317–322 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031>

多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展

Research progress in targeted molecular imaging of multimodal nanomolecular probes in vulnerable plaques in animal models

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 661–666 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201909035-00074>

神经内分泌肿瘤核医学显像剂的研究进展

Research progress of nuclear medicine imaging tracers for neuroendocrine neoplasma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(9): 582–588 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906012-00062>

以血管生成为分子靶点的放射性核素显像分子探针在肿瘤个体化用药中的应用

Targeting angiogenesis of radionuclide imaging molecular probes for tumor individualized medicine

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(5): 363–369 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.011>

加强新型冠状病毒肺炎后疫情时期核医学诊疗工作的防控

Strengthening the prevention and control measurement during nuclear medicine diagnosis and treatment in the post-COVID-19 period

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 607–609 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202009032-00086>

人血清白蛋白结合型分子探针在核医学诊疗中的研究进展

韩彦江¹ 王猛¹ 智生芳² 徐万帮³

¹南方医科大学南方医院核医学科, 广东省药品监督管理局放射性药物质量控制与评价重点实验室, 广州 510515; ²南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)核医学科, 东莞 523059; ³广东省药品检验所, 国家药品监督管理局药品快速检验技术重点实验室, 广州 510663

通信作者: 徐万帮, Email: wbxu@163.com

【摘要】 人血清白蛋白(HSA)是一种多功能蛋白质, 能结合和运输多种内源性和外源性化合物, 也可作为药物载体用于肿瘤的靶向给药。通过在药物分子中添加功能性化学基团可实现药物与HSA的结合, 增加药物在血液中的循环时间, 同时不会显著影响药物的生物活性, 这种方法可以提高放射性治疗药物在肿瘤部位的浓集程度并延长浓集时间, 改善其靶向治疗的效果。HSA结合型分子探针还可用于心脏功能和血管通透性评价以及淋巴显像。笔者综述了近年来各种HSA结合型分子探针在核医学诊疗中的研究进展。

【关键词】 血清白蛋白, 人; 核医学; 分子探针

基金项目: 东莞市社会发展科技项目(20231800935972); 南方医院院长基金(2020L002)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204020-00330](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204020-00330)

Research progress of human serum albumin binding molecular probe in diagnosis and treatment of nuclear medicine

Han Yanjiang¹, Wang Meng¹, Zhi Shengfang², Xu Wanbang³

¹GDMPA Key Laboratory for Quality Control and Evaluation of Radiopharmaceuticals, Department of Nuclear Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

²Department of Nuclear Medicine, the Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan 523059, China; ³NMPA Key Laboratory for Rapid Testing Technology of Drug, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China

Corresponding author: Xu Wanbang, Email: wbxu@163.com

【Abstract】 Human serum albumin (HSA) is a multi-functional protein, which is able to bind and transport a variety of endogenous and exogenous compounds. HSA can be used as a drug carrier in the targeted delivery of cancer drug therapy. To bind to HSA, a large variety of strategies has been developed through adding functional chemical groups to the drug molecule, thus changing the pharmacokinetics, increasing the circulation time of the drug in the blood without significantly affecting its biological activity. This strategy can increase the concentration and prolong the time of radiotherapeutic drugs at the tumor site and improve the effect of radionuclide targeted therapy. Drugs binding to HSA has been exploited to evaluate cardiac function, vascular permeability, and lymphography. In this review article, the recent developments of various ligands binding to HSA in the diagnosis and treatment of nuclear medicine are reviewed.

【Key words】 Serum albumin, human; Nuclear medicine; Molecular probes

Fund programs: Dongguan Science and Technology of Social Development Program (20231800935972); President Foundation Project of Nanfang Hospital (2020L002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204020-00330

人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)是人血浆中含量最高的蛋白质,成年人正常参考值为40~55 g/L,其在体内的主要作用是维持血液的渗透压和运输小分子物质。在临床上,HSA作为血浆容量扩充剂广泛用于治疗出血、休克、烧伤、恶性肿瘤和红细胞、白细胞增多症等^[1];作为药物载体,HSA是一种安全可靠的生物材料,可避免难溶性药物被血液清除。在临床上,HSA偶联药物被广泛应用,如HSA结合型紫杉醇作为一种新型紫杉醇类药物,以其独特的剂型优势,显示出良好的疗效及安全性。近年来有多种HSA结合型核医学分子探针被开发,在临床前和临床研究中表现出优异的特性。我们就HSA结合型分子探针的研究进展进行综述。

1 HSA

HSA是一种含有585种氨基酸残基的单链多肽,相对分子质量为66 458。HSA的分子结构包含17个二硫键、许多带电的残基(如赖氨酸、天冬氨酸和没有辅基的基因或碳水化合物)、少量的色氨酸或甲硫丁氨酸残基。

HSA的多个化合物结合域使其具有多种生理功能,如运载脂质、激素、金属离子、蛋白质和亲脂性药物等。HSA的生物半衰期为19 d,与免疫球蛋白半衰期相近。HSA作为抗肿瘤药物的载体与其他载体相比具有如下优势:(1)生物相容性好;(2)稳定性好;(3)载药性能好;(4)具有靶向性^[2];(5)延长药物在体内的半衰期^[3]。HSA的这些优点,为其成为一种良好的药物载体奠定了基础。

2 HSA结合型分子探针

新型分子探针的发展推动了核医学的进步。近年来,HSA结合型分子探针的研究进展迅速,其具有独特的临床

应用潜力。目前用于HSA结合的修饰基团有伊文思蓝(evans blue, EB)、4-(对碘苯基)丁酸[4-(p-iodophenyl)butyric acid, IPBA]、脂肪酸等,其中基于EB和IPBA的分子探针研究较多,EB和IPBA的分子结构见图1。

2.1 EB类化合物

EB是突触囊泡通过谷氨酸转运体吸收L-谷氨酸的有效抑制剂,同时也是一种离子型谷氨酸受体拮抗剂,属于一种常用的偶氮染料制剂,其在血液中与HSA有很高的亲和力,常作为示踪剂用于观察血脑屏障的完整性,也可用于测定血容量和评价心功能。

2.1.1 EB类化合物修饰多肽用于延长药物在外周血中的循环时间

EB与HSA的亲和力在微摩尔级别,1单位的HSA分子可以结合14单位的EB,由于血液中富含HSA,静脉注射EB后,其几乎都与HSA结合,代谢清除速度非常缓慢。因此,化合物偶联EB后间接具有了与HSA结合的能力。目前已有文献报道了精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arg-gly-asp, RGD)肽^[4]、艾塞那肽(Exendin-4)^[5]、奥曲肽^[6]、前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)^[7]、成纤维细胞活化蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)^[8]能与EB偶联,这大大延长了分子探针在体内的循环时间,使肿瘤的靶向治疗效果得到明显提升。

奥曲肽经EB修饰标记¹⁷⁷Lu后得到¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-伊文思蓝-奥曲肽(简称¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE),其耐受性良好,在受试者身上未发现严重的不良反应。与¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-奥曲肽(简称¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE)相比,¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE在体内的循环时间明显延长,并且其在肿瘤部位的T/NT提高了7.9倍。¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE的全身有效



图1 伊文思蓝和4-(对碘苯基)丁酸的分子结构

Figure 1 Molecular structures of evans blue and 4-(p-iodophenyl) butyric acid

吸收剂量为 (0.205 ± 0.161) mSv/MBq, 而 ^{177}Lu -DOTA-TATE为 (0.174 ± 0.072) mSv/MBq; 同时 ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE在肾脏和骨髓中的吸收剂量均明显增加, 分别为 ^{177}Lu -DOTA-TATE的3.2倍和18.2倍; 注射更少剂量的 ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE可实现与 ^{177}Lu -DOTA-TATE相同的效果^[6]。其他多肽如RGD、PSMA偶联EB后也显示出类似的结果^[2,9]。

Chen等^[10]发现, 在U87MG胶质瘤模型动物中, 肿瘤对 ^{64}Cu -EB-RGD的摄取量约为 ^{64}Cu -RGD的10倍[注射24 h后: (16.60 ± 1.99) %ID/g对 (1.06 ± 0.03) %ID/g]; MDA-MB-435乳腺癌和HT-29结肠癌肿瘤模型对 ^{64}Cu -EB-RGD的摄取量也高于 ^{64}Cu -RGD。此外, 在U87MG模型动物中应用 ^{90}Y -EB-RGD进行治疗研究(给药剂量分别为 2×1.85 、 2×3.7 、 2×7.4 MBq)时观察到剂量依赖性效应; 注射 2×7.4 MBq的 ^{90}Y -EB-RGD可使肿瘤完全消退, 而较低剂量的给药只能延缓模型动物的肿瘤生长。

2.1.2 EB类化合物用于淋巴显像

^{68}Ga -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-伊文思蓝(简称NEB)的PET显像可发现淋巴转运的变化, 用于淋巴系统相关疾病的诊断。11例下肢淋巴水肿患者(分为I~III期)的PET显像显示血管和淋巴结异常摄取 ^{68}Ga -NEB; 术前进行 ^{68}Ga -NEB PET显像与磁共振淋巴造影术(magnetic resonance lymphography, MRL), 可提供有利于手术的三维图像; 与 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -硫胶体相比, ^{68}Ga -NEB PET图像的分辨率更高, 患者等待检查的时间更短, 淋巴管分布的图像更加清晰, 术后分析结果显示, ^{68}Ga -NEB PET图像的优势在于能够区分淋巴水肿的严重程度与分期, 且结果与组织病理学检查结果一致^[11]。因此, 对淋巴管疾病患者进行个体化治疗时建议行 ^{68}Ga -NEB PET/MRL显像以便制定治疗计划。另有个案报道 ^{68}Ga -NEB PET显像可用于乳糜瘘的诊断及疗效评估^[12]。

2.1.3 EB类化合物用于心脏功能评价

EB可作为血池造影剂来评价心脏功能。对心梗模型动物(结扎了左前降支冠状动脉)进行 ^{18}F -NEB PET显像, 检查小鼠心动周期, 基于图像的计算结果显示心梗小鼠左心室收缩末容积显著高于对照小鼠(仅进行手术, 未结扎冠状动脉), 左心室射血分数显著低于正常小鼠 $[(60.24\pm 6.88)$ %对 (79.54 ± 2.95) %], 与超声检查结果具有高度一致性^[13]。

2.1.4 EB类化合物用于肿瘤血管通透性的定量检测

外周动脉疾病会导致四肢组织缺血, 而血管通透性在靶向药物的给药中起着关键作用, 如何有效恢复血液流通是个重要问题。通过 ^{18}F -NEB PET显像可直观反映血管通透性和血液流通情况。对下肢缺血模型小鼠术后第1、3、5、7、10、14天分别进行 ^{18}F -NEB PET显像检测血管通透性, 其结果与组织病理学检查结果一致^[14]。

人胶质瘤U87MG模型小鼠注射 ^{18}F -NEB后, 肿瘤组织

呈现 ^{18}F -NEB高摄取, 60 min连续动态扫描结果显示, ^{18}F -NEB在肿瘤组织中的摄取水平逐渐升高, 而在血液中的摄取水平逐渐下降, 数学分析计算出的参数肿瘤血管通透因子(Ps)可用于定量评价肿瘤组织中血管的通透性和血容量, 该参数可用于患者的筛查, 评价抗血管生成药物的应答, 指导靶向药物的递送^[15]。

2.2 IPBA及其类似物

IPBA最初用于改善多肽和药物的药代动力学特性, IPBA偶联的氨基酸与HSA的结合常数在微摩尔级别^[16]。目前基于IPBA与HSA的结合型探针大多应用于临床前研究。

2.2.1 IPBA修饰探针用于延长药物在血液中的循环时间

最早采用IPBA修饰进行核医学研究的化合物为叶酸。有研究结果显示, 经 ^{177}Lu 标记后, IPBA修饰的叶酸比未修饰叶酸在模型动物肿瘤部位的摄取值更高(注射后4 h的摄取值为17.56 %ID/g), 肾蓄积显著减少, IPBA修饰的叶酸在肾脏的摄取值为28 %ID/g, 而未修饰的叶酸注射后4 h在肾脏的摄取值为70 %ID/g, 这使得SPECT图像质量优异; 治疗后结果显示, IPBA修饰叶酸的核素治疗组中5例模型动物有4例肿瘤完全缓解, 并且动物的存活时间显著延长^[17]。

IPBA修饰的PSMA分子 ^{177}Lu -PSMA-IPBA-01169(简称 ^{177}Lu -HTK01169)与靶点的亲和力非常高, K_i 值为0.04 nmol, 而 ^{177}Lu -PSMA-617的 K_i 值为0.24 nmol。SPECT显像结果和生物学分布研究结果显示, ^{177}Lu -PSMA-617和 ^{177}Lu -HTK01169均通过肾脏排泄, ^{177}Lu -PSMA-617具有快速血液清除特性[注射后1 h血液中的摄取值为 (0.68 ± 0.23) %ID/g], 注射后1 h肿瘤摄取达到峰值(15.1 %ID/g), 120 h后逐渐降至7.91 %ID/g, ^{177}Lu -HTK01169注射24 h后肿瘤摄取达到峰值(55.9 %ID/g), 并一直维持至试验结束(120 h); 剂量学计算结果显示, ^{177}Lu -HTK01169在肿瘤部位的辐射剂量是 ^{177}Lu -PSMA-617的8.3倍^[18]。使用 ^{177}Lu -PSMA-617(18.5 MBq)治疗的小鼠中位生存期为58 d; 而采用18.5、9.3、4.6、2.3 MBq ^{177}Lu -HTK01169治疗的小鼠中位生存期分别为120、103、61、28 d^[19]。 ^{177}Lu -HTK01169大大提高了肿瘤的核素靶向治疗效果^[18]。

2.2.2 ^{131}I -IPBA SPECT显像

^{131}I -IPBA制备简便, 反应10 min即可获得非常高的放射性标记产率($>99\%$)和良好的放射化学纯度($>98\%$)。其以高亲和力($\text{IC}_{50}=46.5$ μmol)与HSA结合, 并具有良好的稳定性^[20]。生物学分布研究结果表明, ^{131}I -IPBA主要聚积在血液中, 并具有良好的滞留性[30 min时的摄取值为 (10.51 ± 2.58) %ID/g, 4 h时为 (4.63 ± 0.17) %ID/g], 胶质瘤U87MG模型动物的 ^{131}I -IPBA SPECT图像可以清晰地显示血池、淋巴结和肿瘤, 并且T/NT很高^[19]。 ^{131}I -IPBA属于放射性碘

HSA 结合剂, 具有较长的血液半衰期和良好的稳定性, 可用于修饰多种 HSA 结合放射性配体, 并发展成为一种多用途的治疗药物。

2.2.3 ^{131}I -IPBA 修饰叶酸用于动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 中活性斑块的检测

AS 相关炎症的早期检测可以降低与之相关疾病的发生率, 其与非酒精性脂肪肝之间存在着相关性。在 AS 和脂肪肝的发展过程中, 巨噬细胞的活化会造成斑块的不稳定和临床并发症的发生, 其特征是活化巨噬细胞不间断地聚集叶酸受体 β 并在几种并发症中高表达。通过 ^{131}I -IPBF (^{131}I -IPBA 偶联的叶酸) 可实现叶酸受体 β 的显像, 从而用于 AS 斑块和非酒精性脂肪肝的无创检测。 ^{131}I -IPBF 的体外测定结果显示, 其与血浆蛋白具有中等强度的结合力, 并可被活化的巨噬细胞特异性摄取; 正常小鼠的药代动力学研究结果显示, ^{131}I -IPBF 的血液清除半衰期为 8.14 h, 在 Raw 264.7 小鼠单核巨噬细胞白血病细胞中测定的 K_d 值为 (43.94 ± 9.83) nmol; ^{131}I -IPBF SPECT 显像结果显示, 其在模型动物的晚期斑块和脂肪肝中具有高摄取率^[20]。 ^{131}I -IPBF 在高危 AS 斑块中的特异性摄取, 可用于监测 AS 斑块和伴随的脂肪肝的发生。

2.2.4 IPBA 类似物的应用

由于 IPBA 修饰基团与 HSA 结合的优良性能, 许多类似物被设计出来用于改变药物在体内的药代动力学特性, 如 4-(对甲基苯基)丁酸、4-(对氯苯基)丁酸和 4-(对甲氧基苯基)丁酸等。

Kramer 等^[21]对 4-(对甲基苯基)丁酸修饰的 PSMA 进行研究, 经 ^{177}Lu 标记后进行的临床试验结果显示, ^{177}Lu -PSMA-白蛋白结合型 (简称 ALB)-56 的耐受性良好, 未观察到严重不良反应; SPECT 显像结果显示, ^{177}Lu -PSMA-ALB-56 在血液中的循环时间较长, 注射 48 h 后在肿瘤病灶中的摄取值最高。他们发现, 与经典的 PSMA 放射性配体 (如 PSMA-617 和 PSMA-I&T) 的体内分布数据相比, ^{177}Lu -PSMA-ALB-56 在病灶内的浓集剂量 $[(6.64 \pm 6.92)$ Gy/GBq] 高达 2.3 倍, 唾液腺体分布剂量 $[(0.87 \pm 0.43)$ Gy/GBq] 相似, 肾脏和红骨髓的分布剂量 $[(2.54 \pm 0.94)$ Gy/GBq 和 (0.29 ± 0.07) Gy/GBq] 稍高。这说明 4-(对甲基苯基)丁酸修饰 PSMA 进行核素靶向治疗是可行的, 并且会显著提升治疗效果。

通过筛选不同的修饰基团来提高 PSMA 类核素治疗药物的肿瘤摄取, 不同的基团用来修饰 PSMA 以优化亲和力并改善肿瘤与肾脏的分布比值。9-蒽基丙氨酸修饰的 PSMA 在注射 1 h 后肿瘤摄取值最高, 达到 (23.1 ± 6.11) %ID/g; 4-(对氯苯基)丁酸和 N-(4-(对甲氧基苯基)丁酸修饰的 PSMA 分别被命名为 HTK03121 和 HTK03123; ^{177}Lu -HTK03121 和 ^{177}Lu -HTK03123 具有极高的肿瘤摄取值 $[(104 \pm 20.3)$ %ID/g

和 (70.8 ± 23.7) %ID/g], 并且该摄取值在注射后维持了 120 h; 剂量测定计算结果显示, ^{177}Lu -HTK03121 和 ^{177}Lu -HTK03123 在肿瘤部位的吸收剂量分别为 ^{177}Lu -PSMA-617 的 18.7 倍和 12.7 倍, 在肾脏的吸收剂量仅高出 ^{177}Lu -PSMA-617 6.4 倍和 6.3 倍, 这使得肿瘤与肾脏的吸收剂量比值分别提高了 2.9 倍和 2.0 倍^[22]。

2.3 其他类型化合物

HSA 作为药物载体的应用非常广泛, 包括化疗药物和生物制剂, 很多化合物和蛋白被筛选出来用于与 HSA 结合。除 EB 和 IPBA 外, 近年来用于核医学诊疗研究的有以下几种。

2.3.1 工程化蛋白

通过噬菌体技术筛选出的蛋白 ABD₀₃₅ 对 HSA 显示出了良好的亲和力 ($K_d = 5.0 \times 10^{-13}$ mol/L)^[23]。通过蛋白工程技术, 将 ABD₀₃₅ 与纳米抗体 Z_{HER2.2891} 偶联, 然后进行螯合基团 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (DOTA) 的化学修饰形成新的抗体 (ABY-027), 该抗体的亲和力与 Z_{HER2.2891} 一致 (74 pmol 对 76 pmol), 该纳米抗体经过 ^{177}Lu 标记后, 在模型动物肾脏和肝脏的摄取显著降低 (为原来抗体的 1/2 和 1/3), 48 h 后肿瘤摄取值是 ABD-(Z_{HER2.342})₂ 的 2 倍, 显示出更加优异的治疗潜力^[24]。

ABD₀₃₅ 偶联的人类表皮生长因子受体 2 型 (HER-2) 配基 ADAPT6 经 ^{177}Lu 标记后, 模型鼠 48 h 的肾脏摄取降低至原来的 1/14, 肿瘤摄取为 ^{177}Lu -DOTA-ADAPT6 的 3 倍; 相较于 ^{177}Lu -DOTA-ADAPT6, 荷瘤鼠单次注射 18 MBq ^{177}Lu -DOTA-ADAPT6-ABD₀₃₅, 中位存活率提高了 2 倍以上^[25]。因此, 探针与 ABD₀₃₅ 的融合设计为放射性核素靶向治疗药物开发提供了非常有意义的探索。

2.3.2 脂肪酸

脂肪酸作为功能基团用于 HSA 载药已经有较长的应用历史, 近年来主要应用于抗肿瘤药物如紫杉醇^[26]、血糖控制药物^[27-30] 以及其他药物的修饰改造。月桂酸 (C12) 和棕榈酸 (C16) 2 种脂肪酸分别与 FAPI-04 偶联成 FAPI-C12 和 FAPI-C16, 用 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 和 ^{177}Lu 对 2 种化合物进行放射性标记, 结果显示, 与 ^{177}Lu -FAPI-04 相比, ^{86}Y -FAPI-C12 和 ^{86}Y -FAPI-C16 具有更长的循环时间和更高的肿瘤摄取; ^{177}Lu -FAPI-C16 在 24 h 时的肿瘤摄取值比 ^{177}Lu -FAPI-C12 更高 $[(11.22 \pm 1.18)$ %ID/g 对 (7.54 ± 0.97) %ID/g], 二者均比 ^{177}Lu -FAPI-04 $[(1.24 \pm 0.54)$ %ID/g] 高, 这 2 种修饰均改变了药物的药代动力学特性, 提高了肿瘤摄取值^[31]。

2.4 基于 HSA 结合的显像剂和治疗药物

2014—2021 年, 经国内外伦理委员会或药监部门审批进入临床试验或已上市的基于 HSA 的显像药物或者治疗药物详见表 1。

表1 2014—2021年已上市或已开展临床试验的人血清白蛋白结合型放射性药物

Table 1 Human serum albumin binding radiopharmaceuticals that have been approved for marketing or undergoing clinical trials from 2014 to 2021

| 药物名称 | 原理 | 用途 | 临床试验分期或批准上市机构 | 开展时间 | 数据来源 | 患者可能出现的不良反应 |
|------------------------------------|--|---------------|---------------|----------------|------------------------------|-----------------------|
| ⁶⁸ Ga-NEB | ⁶⁸ Ga标记的EB衍生物 | 血池显像和淋巴造影 | I期 | 2014年 | NCT02496013 NCT04273334 | - |
| ⁸⁹ Zr-GSK3128349 | ⁸⁹ Zr标记的HSA结合抗体 | 抗体的药代动力学和分布研究 | I期 | 2016年 | NCT02829307 | - |
| ¹⁷⁷ Lu-DOTA-EB-TATE | ¹⁷⁷ Lu标记的EB修饰的生长抑素受体配基 | 神经内分泌瘤的靶向治疗 | I期 | 2017年 2018年 | NCT03308682 NCT03478358 | 血小板减少、贫血，未观察到3/4级血液毒性 |
| ¹⁷⁷ Lu-EB-PSMA-617 | ¹⁷⁷ Lu标记的EB修饰的PSMA配基 | 前列腺癌的核素靶向治疗 | I期 | 2021年 | NCT04996602 | 1~2级白细胞减少、疲劳 |
| ¹⁷⁷ Lu-PSMA-ALB-56 | ¹⁷⁷ Lu标记的4-(对甲基苯基)丁酸修饰的PSMA配基 | 前列腺癌的核素靶向治疗 | I期 | 2017年 | 智利圣地亚哥大都市东区伦理委员会批准(20171107) | 贫血、1~2级白细胞减少、轻度恶心 |
| ⁹⁹ Tc ^m -MAA | ⁹⁹ Tc ^m 标记的聚合白蛋白 | 静脉造影、肺灌注显像 | 中国NMPA批准上市 | - | 中国药典2020版 ^[32] | 荨麻疹、胸闷、气喘 |
| ¹³¹ I-HSA | ¹³¹ I标记的HSA | 血容量测定、血池显像等 | 美国FDA批准上市 | - | 美国FDA数据库 | - |

注：NEB为1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-伊文思蓝；GSK3128349为英国葛兰素史克公司抗体3128349；DOTA为1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸；EB为伊文思蓝；TATE为奥曲肽；PSMA为前列腺特异性膜抗原；ALB为白蛋白结合型；MAA为聚合白蛋白；HSA为人血清白蛋白；NMPA为国家药品监督管理局；FDA为食品药品监督管理局；NCT为全球临床试验。-表示暂未检索到的数据

3 小结与展望

利用放射性核素衰变产生的射线对肿瘤进行诊断和治疗的方法已经成为核医学的主要研究内容。其关键在于如何将放射性核素定向导入肿瘤组织，提高肿瘤诊疗的准确性，这要求放射性药物在靶部位能特异性浓集，且靶向性好。近年来基于HSA结合的设计策略，多种探针被设计出来用于淋巴显像、心肌功能评价、AS斑块的检测、改变探针的药代动力学特点从而延长其在体内的循环时间等，很多探针已经被用于临床试验研究。这些探针的设计和改造需要注意以下几个方面的问题：(1)探针的设计与评价要关注骨髓、腺体等敏感脏器和组织的受照射剂量，因探针循环时间显著增长，这些脏器所受剂量较使用未修饰探针时的辐射剂量显著增加，需要测算给药剂量与敏感脏器吸收剂量之间的关系，确保用药安全。(2)HSA结合型探针用于肿瘤的靶向治疗研究刚刚起步，临床数据较少，已经发表的文章大多侧重于指出HSA结合型探针的优势与价值，忽略了可能出现的不良反应。常规的核素靶向治疗药物具有的不良反应包括3/4级血液学毒性，如贫血、血小板减少和

白细胞减少；非血液学毒性，如肝肾毒性、胃肠道症状(如恶心、呕吐)、干燥综合征、疲劳等。有文献报道，¹⁷⁷Lu-PSMA-617有3%~14%具有3/4级血液学毒性，另有一部分表现为口腔干燥症和恶心等^[33-34]。而¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617的首次临床试验未观察到明显的肾毒性、肝毒性或血液学毒性，患者存在一定程度的白细胞减少，40%的患者出现疲劳症状^[35]。而¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-56的相关研究结果证实，没有患者出现相关口干、疲劳、恶心、食欲不振、肾毒性、肝毒性或严重血液学毒性，其中有40%(4/10)患者出现贫血症状^[21]。¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE的临床研究未观察到严重的血液毒性和肾脏毒性^[36]。有研究者建议，需要对肾脏和骨髓采取保护措施^[37]。经过HSA修饰后的放射性药物未发现严重的血液毒性反应，但肾脏、胰腺、腮腺等高摄取脏器和组织需要被关注并对其采取保护措施。(3)目前进行的基于HSA结合的核医学诊疗策略大多集中在临床前和I、II期临床研究，缺乏大型的前瞻性III期随机对照研究来证明HSA结合型探针比传统药物具有更好的疗效，但基于现有的临床研究可以预测未来的III期临床试验的疗效，希望未来的III期临床试验可以明确治疗方案和给药剂量。

优化探针的药代动力学,使得用更小的剂量达到同样的效果,或用同样剂量实现更好效果;进一步优化剂量学研究,根据剂量学相关基因型等进行个性化治疗,并减少不良反应。(4)目前进行的临床试验大多使用的是 β 粒子发射体核素,而 α 粒子凭借较高的传能线密度、较强的相对生物学效应及较低的毒性和不良反应,将来有可能被推向临床,特别是 $^{223}\text{RaCl}_2$ 获得NMPA的批文及在临床上的应用,为 α 核素HSA结合型药物的发展开辟了广阔的空间。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 韩彦江负责综述的撰写、图片的处理与审核;王猛、徐万帮负责综述的审阅与修订;智生芳负责文献的查阅、写作思路的拟定、综述撰写的指导

参 考 文 献

- [1] Matos MJ. Learning from nature: the role of albumin in drug delivery[J]. *Future Med Chem*, 2018, 10(9): 983–985. DOI: 10.4155/fmc-2018-0053.
- [2] Lau J, Jacobson O, Niu G, et al. Bench to bedside: albumin binders for improved cancer radioligand therapies[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(3): 487–502. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00919.
- [3] Battogtokh G, Kang JH, Ko YT. Long-circulating self-assembled cholesteryl albumin nanoparticles enhance tumor accumulation of hydrophobic anticancer drug[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 96: 96–105. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.07.013.
- [4] Gapizov SS, Petrovskaya LE, Shingarova LN, et al. Fusion with an albumin-binding domain improves pharmacokinetics of an $\alpha\text{v}\beta_3$ -integrin binding fibronectin scaffold protein[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(4): 617–625. DOI: 10.1002/bab.1762.
- [5] Kaeppeli SAM, Jodal A, Gotthardt M, et al. Exendin-4 derivatives with an albumin-binding moiety show decreased renal retention and improved GLP-1 receptor targeting[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(9): 3760–3769. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00271.
- [6] Zhang JJ, Wang H, Jacobson O, et al. Safety, pharmacokinetics, and dosimetry of a long-acting radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in patients with advanced metastatic neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(11): 1699–1705. DOI: 10.2967/jnumed.118.209841.
- [7] Kelly JM, Amor-Coarasa A, Ponnala S, et al. Albumin-binding PSMA ligands: implications for expanding the therapeutic window[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(5): 656–663. DOI: 10.2967/jnumed.118.221150.
- [8] Wen XJ, Xu PF, Shi MQ, et al. Evans blue-modified radiolabeled fibroblast activation protein inhibitor as long-acting cancer therapeutics[J/OL]. *Theranostics*, 2022, 12(1): 422–433[2022-04-19]. <https://www.thno.org/v12p0422.htm>. DOI: 10.7150/thno.68182.
- [9] Deberle LM, Tschan VJ, Borgna F, et al. Albumin-binding PSMA radioligands: impact of minimal structural changes on the tissue distribution profile[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(11): 2542 [2022-04-19]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/11/2542>. DOI: 10.3390/molecules25112542.
- [10] Chen HJ, Jacobson O, Niu G, et al. Novel "add-on" molecule based on Evans blue confers superior pharmacokinetics and transforms drugs to theranostic agents[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 590–597. DOI: 10.2967/jnumed.116.182097.
- [11] Long X, Zhang JJ, Zhang DM, et al. Microsurgery guided by sequential preoperative lymphography using ^{68}Ga -NEB PET and MRI in patients with lower-limb lymphedema[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(9): 1501–1510. DOI: 10.1007/s00259-017-3676-6.
- [12] Peng L, Zhao JL, Mao F, et al. ^{68}Ga -NEB PET/CT can be a new method for diagnosing chylous fistula: case reports of a rare complication after breast cancer surgery[J]. *Medicine*, 2020, 99(29): e21201. DOI: 10.1097/MD.00000000000021201.
- [13] Niu G, Lang LX, Kiesewetter DO, et al. *In vivo* labeling of serum albumin for PET[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(7): 1150–1156. DOI: 10.2967/jnumed.114.139642.
- [14] Wang Y, Lang LX, Huang P, et al. *In vivo* albumin labeling and lymphatic imaging[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(1): 208–213. DOI: 10.1073/pnas.1414821112.
- [15] Chen HJ, Tong X, Lang LX, et al. Quantification of tumor vascular permeability and blood volume by positron emission tomography[J/OL]. *Theranostics*, 2017, 7(9): 2363–2376[2022-04-19]. <https://www.thno.org/v07p2363.htm>. DOI: 10.7150/thno.19898.
- [16] Dumelin CE, Trüssel S, Buller F, et al. A portable albumin binder from a DNA-encoded chemical library[J]. *Angew Chem*, 2008, 120(17): 3240–3245. DOI: 10.1002/ange.200704936.
- [17] Müller C, Struthers H, Winiger C, et al. DOTA conjugate with an albumin-binding entity enables the first folic acid-targeted ^{177}Lu -radionuclide tumor therapy in mice[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(1): 124–131. DOI: 10.2967/jnumed.112.107235.
- [18] Kuo HT, Merckens H, Zhang ZX, et al. Enhancing treatment efficacy of ^{177}Lu -PSMA-617 with the conjugation of an albumin-binding motif: preclinical dosimetry and endoradiotherapy studies[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(11): 5183–5191. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00720.
- [19] Wen XJ, Shi CR, Xu D, et al. Radioiodinated portable albumin binder as a versatile agent for *in vivo* imaging with single-photon emission computed tomography[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(2): 816–824. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01116.
- [20] Wen XJ, Shi CR, Yang L, et al. A radioiodinated FR- β -targeted tracer with improved pharmacokinetics through modification with an albumin binder for imaging of macrophages in AS and NAFL[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(2): 503–516. DOI: 10.1007/s00259-021-05447-4.
- [21] Kramer V, Fernández R, Lehnert W, et al. Biodistribution and dosimetry of a single dose of albumin-binding ligand [^{177}Lu]Lu-

- PSMA-ALB-56 in patients with mCRPC[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(3): 893–903. DOI: 10.1007/s00259-020-05022-3.
- [22] Kuo HT, Lin KS, Zhang ZX, et al. ^{177}Lu -labeled albumin-binder-conjugated PSMA-targeting agents with extremely high tumor uptake and enhanced tumor-to-kidney absorbed dose ratio[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 521–527. DOI: 10.2967/jnumed.120.250738.
- [23] Jonsson A, Dogan J, Herne N, et al. Engineering of a femtomolar affinity binding protein to human serum albumin[J]. *Protein Eng Des Sel*, 2008, 21(8): 515–527. DOI: 10.1093/protein/gzn028.
- [24] Orlova A, Jonsson A, Rosik D, et al. Site-specific radiometal labeling and improved biodistribution using ABY-027, a novel HER2-targeting affibody molecule–albumin-binding domain fusion protein[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(6): 961–968. DOI: 10.2967/jnumed.112.110700.
- [25] Garousi J, Von Witting E, Borin J, et al. Radionuclide therapy using ABD-fused ADAPT scaffold protein: proof of principle[J]. *Biomaterials*, 2021, 266: 120381. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120381.
- [26] Callmann CE, LeGuyader CLM, Burton ST, et al. Antitumor activity of 1, 18-octadecanedioic acid-paclitaxel complexed with human serum albumin[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(30): 11765–11769. DOI: 10.1021/jacs.9b04272.
- [27] Zhang JH, Dong YZ, Ju DW, et al. Design, synthesis and biological evaluation of double fatty chain-modified glucagon-like peptide-1 conjugates[J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 44: 116291. DOI: 10.1016/j.bmc.2021.116291.
- [28] Wolff M, Schüler A, Gast K, et al. Self-assembly of exendin-4-derived dual peptide agonists is mediated by acylation and correlated to the length of conjugated fatty acyl chains[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(3): 965–978. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01195.
- [29] Han J, Huang X, Sun LD, et al. Novel fatty chain-modified glucagon-like peptide-1 conjugates with enhanced stability and prolonged in vivo activity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(2): 297–308. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.05.012.
- [30] Lee JY, Park T, Hong E, et al. Genetic engineering of novel super long-acting Exendin-4 chimeric protein for effective treatment of metabolic and cognitive complications of obesity[J]. *Biomaterials*, 2020, 257: 120250. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120250.
- [31] Zhang P, Xu MX, Ding J, et al. Fatty acid-conjugated radiopharmaceuticals for fibroblast activation protein-targeted radiotherapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1985–1996. DOI: 10.1007/s00259-021-05591-x.
- [32] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020年版(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1897–1898. Chinese Pharmacopoeia Commission. China Pharmacopoeia 2020 (Volume II)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 1897–1898.
- [33] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): 825–833. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
- [34] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
- [35] Zang J, Fan XR, Wang H, et al. First-in-human study of ^{177}Lu -EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(1): 148–158. DOI: 10.1007/s00259-018-4096-y.
- [36] Liu QX, Cheng YJ, Zang J, et al. Dose escalation of an Evans blue-modified radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(4): 947–957. DOI: 10.1007/s00259-019-04530-1.
- [37] Hänscheid H, Hartrampf PE, Schirbel A, et al. Intraindividual comparison of [^{177}Lu]Lu-DOTA-EB-TATE and [^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(8): 2566–2572. DOI: 10.1007/s00259-020-05177-z.

(收稿日期: 2022-04-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于统计结果的解释和表达

根据中华医学会杂志社的规定, 作者对于论文统计结果的解释和表达需注意: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如: $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等); 用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要, 无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数和总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 给出 95% 置信区间。