

# 肿瘤新型放射性药物的研发与应用

朱华 杨志

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室、北京市核医学质量控制和改进中心 100142

通信作者:杨志, Email: pekyz@163.com

基金项目:北京市百千万人才工程(2019A38)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210824-00293

## Development and application of novel radiopharmaceuticals for tumor

Zhu Hua, Yang Zhi

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing Quality Control and Improvement Center for Nuclear Medicine, Beijing 100142, China

Corresponding author: Yang Zhi, Email: pekyz@163.com

Fund program: Beijing Millions of Talents Training Project (2019A38)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210824-00293

肿瘤是危害生命健康的重大疾病,分子影像技术在肿瘤等重大疾病的诊断与治疗中具有不可替代的优势。分子影像能无创地将肿瘤发生发展过程中的基因表达、生理、生化、功能、代谢改变可视化,便于我们从分子水平了解肿瘤发生机制,并为肿瘤早期精准诊断与干预、疗效与预后评估提供决策依据<sup>[1]</sup>。分子影像技术是生命科学和临床医学重要的探索工具之一,可以达到传统显像技术难以实现的早期微小肿瘤病灶显像,并从分子层面反映其病理特征,实现人体无创精准个体化诊疗。

在当今“精准医学”和“个体化医疗”时代,核医学 PET 分子影像在肿瘤的精确诊断和分期、指导治疗方案制定、疗效预测和评价等方面发挥着越来越重要的作用。如果将 PET/CT/MR 等装备看作“枪炮”,核素显像剂就是“弹药”。当前我国的现状是,“枪炮”短缺的问题逐步得到解决,然而绝大部分“弹药”都依赖进口。美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的放射性药物已达 60 种,近 10 年来有 10 余种放射性药物获批上市<sup>[2]</sup>。与之相比,国内放射性药物相对较少。为了尽快补足短板,2021 年 6 月,《医用同位素中长期发展规划(2021-2035 年)》正式发布,为医用同位素及放射性药物的研发带来强有力的支持,也指明了我国医用同位素及放射性药物产业发展的关键路径<sup>[3]</sup>。本期重点号选登了我国学者诸多论文中

的 4 篇,分别从不同的侧面展现了业内对肿瘤新型放射性药物开发的新进展。

张倩等<sup>[4]</sup>制备了<sup>68</sup>Ga(半衰期 68 min)标记靶向于血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)2 的 PET 探针<sup>68</sup>Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-DX600,利用稳转的 ACE2 高表达宫颈癌细胞构建荷瘤裸鼠模型,实现该探针在荷瘤裸鼠模型中的显像。初步研究表明,该探针对 ACE2 高表达肿瘤具有良好的靶向性。除肿瘤以外,ACE2 还在急性淋巴细胞白血病、脑血管疾病、肾脏疾病中扮演着重要的角色<sup>[5]</sup>,<sup>68</sup>Ga-DOTA-DX600 探针 PET 显像有望为这些疾病的研究提供潜在的应用价值。值得说明的是,严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)通过与宿主呼吸道细胞 ACE2 结合,从而感染人体<sup>[6-9]</sup>;上述药物有望成为评估 SARS-CoV-2/ACE2 结合体对机体生理学影响的重要探针。

张颖颖等<sup>[10]</sup>制备了<sup>68</sup>Ga 标记靶向于肿瘤微环境中整合素受体  $\alpha$ M(CD11b)的 PET 探针 [<sup>68</sup>Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-甘氨酸-精氨酸-谷氨酸-精氨酸-谷氨酸-十一聚乙二醇-1,2,4,5-四嗪/CD11b 抗体片段-反式-环辛烯(<sup>68</sup>Ga-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid-Glycine-Arginine-Glu-

tamate-Arginine-Glutamate-polyethylene glycol<sub>11</sub>-1, 2, 4, 5-terazine/CD11b antibody-F(ab')<sub>2</sub>-trans-cyclooctene, <sup>68</sup>Ga-NOTA-Polypeptide-PEG<sub>11</sub>-Tz/anti-CD11b-F(ab')<sub>2</sub>-TCO], 利用生物正交点击化学预定位方法, 实现其在 CT26 结肠癌荷瘤裸鼠模型显像。初步研究结果表明, 该预定位分子探针亲水性强, 体内代谢快, 对 CD11b 受体具有良好的靶向性, 对 CT26 结肠癌具有较强的特异性显像能力。除此之外, CD11b 在卵巢癌、乳腺癌、胃癌及动脉粥样硬化疾病的发展中具有重要作用<sup>[11]</sup>, 预定位显像可提高肿瘤信噪比, 该探针的开发有望用于肿瘤的诊断、疗效评估以及动脉粥样硬化斑块形成机制探究, 同时在肿瘤的靶向放射治疗方面存在潜在价值。

曹祯等<sup>[12]</sup>制备基于三七素-脲-赖氨酸新型结构的前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)靶向探针, 尝试在侧链引入杂环结构, 用于提升放射性药物体内代谢动力学性能。他们通过探针的合成、<sup>68</sup>Ga 标记、PET 显像筛选研究, 发现具有苯并噻吩结构的靶向探针<sup>68</sup>Ga-P151 可以大幅提升在前列腺癌肿瘤模型中的显像对比度。进一步对<sup>68</sup>Ga-P151 的标记方法与质量控制进行优化, 对模型动物活体显像及生物分布进行深入分析后, 发现该探针具有肿瘤摄取高、肾脏代谢快、正常组织对比度高的特性, 该研究为高性能 PSMA 靶向分子影像探针的开发提供了新思路。

石岱等<sup>[13]</sup>针对“胃黏液腺癌低摄取<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)”的临床问题, 构建适合监测低摄取<sup>18</sup>F-FDG 的胃黏液腺癌模型, 开发<sup>89</sup>Zr 标记的单克隆抗体探针。初步研究结果表明, 相较于<sup>89</sup>Zr-去铁胺(Deferoxamine, DFO)-帕妥珠单抗抗体(Pertuzumab)和<sup>18</sup>F-FDG, <sup>89</sup>Zr-DFO-西妥昔单抗抗体(Cetuximab)对胃黏液腺癌 MGC803 具有良好的靶向性, 具备肿瘤显像的功能。<sup>89</sup>Zr-DFO-Cetuximab 具有指导临床单克隆抗体用药和无创监测低葡萄糖代谢胃黏液腺癌的潜能。

本期重点号的 4 篇研究论文, 为肿瘤新型放射性药物的研发提供了明确的借鉴思路: (1) 得益于 PET 较高的空间分辨率和灵敏度, 针对新靶点的正电子核素<sup>68</sup>Ga/<sup>18</sup>F 标记药物的研发是目前放射性药物研发的热点; (2) 新型较长半衰期固体靶 PET 核素的逐步推广, 为单克隆抗体药物的筛选与疗效监测带来全新思路; (3) 新型探针的研发及其巨大的临床潜力为放射性药物诊疗提供充足的支持, 有望为肿瘤特异性诊疗提供全新思路。

得益于核素的发展与更新, 肿瘤新型放射性药物在我国发展日新月异, 《医用同位素中长期发展规划(2021-2035 年)》<sup>[3]</sup> 的发布更是让各大院校、相关事业单位及医院纷纷加强了对核医学、放射性药物行业的重视, 越来越多的放射性药物被开发并用于临床转化研究。可喜的是, 社会资本的注入, 客观上也在积极推动国产放射性药物原创性研究、提升临床转化效率。

我国新型放射性药物近几年得到快速发展, 但与国外最高水平还存在一定的差距, 尚缺乏具有原始创新的研究。为弥补这些差距与不足, 国内放射性药物的研究应围绕以下几方面进行: (1) 应在最大程度上满足临床发展需求; (2) 开发诊疗一体化放射性药物, 特别是可用于治疗的放射性药物; (3) 开发面对新靶点的探索性放射性药物。这些举措将提供更多有益诊断的信息, 提升人民健康水平, 突破现有瓶颈, 发挥放射性药物巨大的应用潜力。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 李红岩, 夏晓天, 兰晓莉, 等. PET 分子影像与肿瘤微环境的可视化[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.  
Li HY, Xia XT, Lan XL, et al. Visualization of tumor microenvironment and PET molecular imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.
- [2] Schwarz SW, Decristoforo C, Goodbody AE, et al. Harmonization of United States, European Union and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals-is this possible? [J]. J Nucl Med, 2018, 60(2): 158-166. DOI: 10.2967/jnumed.118.209460.
- [3] 国家原子能机构. 医用同位素中长期发展规划(2021-2035 年) [EB/OL]. (2021-06-25) [2021-08-20] <http://www.caea.gov.cn/n6759295/n6759296/c6812195/content.html>.
- [4] 张倩, 丁缙, 任亚楠, 等. 靶向血管紧张素转化酶 2 新型 PET 探针的制备及其肿瘤特异性分子显像[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(10): DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210618-00199.  
Zhang Q, Ding J, Ren YN, et al. Preparation and tumor-specific molecular imaging of a novel PET probe targeting angiotensin converting enzyme 2[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(10): DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210618-00199.
- [5] Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation[J]. Nature, 2012, 487(7408): 477-481. DOI: 10.1038/nature11228.
- [6] Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, in press. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
- [7] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.

- [8] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. Nature, 2003, 426(6965): 450-454. DOI:10.1038/nature02145.
- [9] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(5): 756-759. DOI:10.1164/rccm.202001-0179LE.
- [10] 张颖颖,石岱,徐展程,等.靶向 CD11b 受体<sup>68</sup>Ga 生物正交点击化学预定位分子探针的制备及结肠癌模型鼠显像[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(10): DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210701-00218.
- Zhang YY, Shi D, Xu ZC, et al. Preparation of <sup>68</sup>Ga labeled pre-targeted molecular probe based on bio-orthogonal Diels-Alder click chemistry and CD11b receptor targeted imaging in CT26 colon cancer mouse models [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(10): DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210701-00218.
- [11] Saed GM, Fletcher NM, Diamond MP, et al. Novel expression of CD11b in epithelial ovarian cancer: potential therapeutic target [J]. Gynecol Oncol, 2018, 148(3): 567-575. DOI:10.1016/j.ygyno.2017.12.018.
- [12] 曹祯,段小江,张景明,等.新型<sup>68</sup>Ga 标记三七素类 PSMA 靶向探针的制备与评估[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(10): DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210630-00215.
- Cao Z, Duan XJ, Zhang JM, et al. Synthesis and evaluation of <sup>68</sup>Ga-labeled ODAP-PSMA targeting probe [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(10): DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210630-00215.
- [13] 石岱,曹庆辉,张颖颖,等.<sup>89</sup>Zr 标记 EGFR 及 HER2 抗体用于胃黏液腺癌的 microPET 显像研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(10): DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210701-00217.
- Shi D, Cao QH, Zhang YY, et al. MicroPET imaging studies of <sup>89</sup>Zr-labeled EGFR and HER2 antibodies in gastric mucinous adenocarcinoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(10): DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210701-00217.

(收稿日期:2021-08-24)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

### 一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

### 二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

### 三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需著录其单位。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

中华医学会杂志社