

伊文思蓝改构放射性药物在诊疗一体化中的应用进展

王国昌¹ 徐鹏飞² 张静静³ 陈小元³

¹中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、疑难重症及罕见病国家重点实验室、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730;²山东第一医科大学附属济宁第一人民医院转化药学实验室,济宁 272000;³新加坡国立大学杨潞龄医学院/工程学院,新加坡 119074

通信作者:陈小元, Email: chen.shawn@nus.edu.sg

【摘要】 核医学诊疗一体化是精准医学发展的重要方向。基于小分子/多肽的放射性核素治疗往往需要较高剂量。提高核素的使用效率、延长核素治疗型分子探针的体内代谢、增加靶/非靶比值,成为了国内外研究的热点前沿。利用与白蛋白高亲和力的截断型伊文思蓝(EB)对多肽核素药物进行修饰,可延长其半衰期,增加靶病灶对放射性药物的摄取和放射性药物在靶病灶的滞留,从而提高疗效并降低核素使用剂量。该文将围绕 EB 改构放射性药物用于诊疗一体化的研究进行概述。

【关键词】 精准医学;放射性药物;伊文思蓝;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221107-00335

Application progress of Evans blue modified radiopharmaceuticals for theranostics

Wang Guochang¹, Xu Pengfei², Zhang Jingjing³, Chen Xiaoyuan³

¹Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Disease; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; ²Translational Pharmaceutical Laboratory, Jining First People's Hospital, Shandong First Medical University, Jining 272000, China; ³Yong Loo Lin School of Medicine and Faculty of Engineering, National University of Singapore, Singapore 119074, Singapore

Corresponding author: Chen Xiaoyuan, Email: chen.shawn@nus.edu.sg

【Abstract】 Theranostics in nuclear medicine is an important direction for the precision medicine. Radionuclide therapy based on small molecules/peptides often requires high doses. Improving the utilization efficiency of radionuclides, optimizing the pharmacokinetics of radionuclide therapeutic molecular probes as well as increasing the target to non-target ratio have become the international hot frontiers in the field of radiotheranostics. Evans blue (EB) motif uses endogenous albumin as a reversible carrier, and the small molecule and polypeptide structure modified based on EB can effectively extend the half-life in the blood and substantially increase the uptake, accumulation and retention of radiopharmaceuticals in target lesions, and thereby enhance the therapeutic effect and reduce the dosage of nuclides. This article focuses on the research of EB modified radiopharmaceuticals for theranostics.

【Key words】 Precision medicine; Radiopharmaceuticals; Evans blue; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221107-00335

21 世纪以来,随着精准医学和分子影像的迅速发展,核素诊疗一体化成为国内外医学研究的热点前沿。针对同一靶点,使用诊断性核素(¹⁸F、⁶⁸Ga、^{99m}Tc 等)标记的分子探针进行明确诊断并精准定量,再用治疗性核素(⁹⁰Y、¹³¹I、¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac 等)标记同样或同类分子探针进行靶向治疗,这种诊疗一体化体系已被长期临床实践证明精准有效^[1]。

近年来,以前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)、生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)等靶点为代表的一体化核素诊疗在国内外取得了重大突破^[2-5]。¹⁷⁷Lu-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)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)和¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的相继获批也

开创了神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN)和前列腺癌精准诊疗的新时代。然而, DOTATATE 及 PSMA-617 等作为小分子多肽,在血液中的清除速度较快,大部分药物通过泌尿系统排出体外,这使得靶病灶不能充分摄取放射性药物,有效剂量较低,导致该类放射性药物主导的核素治疗需要使用较高的剂量^[6-7]。因此,优化分子探针的药代动力学、提高¹⁷⁷Lu 等放射性核素的利用率、降低核素使用剂量,是一体化核素诊疗发展的重要方向之一。

白蛋白可以与多种药物通过共价作用、静电相互作用或疏水作用可逆性结合,是这些药物的良好载体^[8]。美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)曾批准若干种脂肪酸作为白蛋白结合剂以改善药物的体内动力学;然而,这些亲脂性结合物会增加肝脏的排泄负担,且合成

和生产难度较大,因此临床应用受到了一定的限制^[9]。伊文思蓝(Evans blue, EB)是 1 种与白蛋白高亲和力的偶氮染料,其结构式见图 1。EB 在体内及体外均可与血浆白蛋白可逆性结合,形成 EB-白蛋白复合物,白蛋白长循环半衰期的特性可使该复合物的血液滞留延长,排出减缓,因此可作为有效靶向和持续药物释放的理想载体^[10]。相较于脂肪酸,EB 更适合作为白蛋白结合剂^[11]。

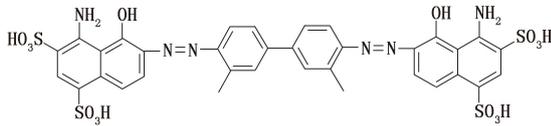


图 1 伊文思蓝(EB)结构式

围绕 EB 及其衍生物,国内外诸多研究团队在多模式成像及核素诊疗等方面进行了探索,如表 1 所示。本文就 EB 改构放射性药物用于诊疗一体化的临床(前)转化研究进行概述。

一、EB 改构核素诊疗药物的研发及临床(前)转化

1. 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-EB(NEB)。由于 EB 与血清白蛋白结合牢固,且在创伤、炎症反应、恶性肿瘤等病理条件下,会出现血浆白蛋白血管外渗出的增加,因此 EB 被广泛应用于血容量评估、血管壁通透性检测、淋巴结定位、坏死组织和肿瘤病灶检测等^[9,12-13]。根据这一原理,陈小元团队研发了 1 种新的分子结构 NEB,用于标记内源性白蛋白,其结构式见图 2。皮下注射 NEB 后,该药物能够被毛细血管重吸收,且在淋巴系统中迁移速度较快。之后,研究者将 NEB 与正电子放射性核素标记,合成了⁶⁸Ca-NEB、¹⁸F-AIF-NEB、⁶⁴Cu-NEB 等放射性诊断药物,并进行了一系列临床(前)转化^[14-15]。研究证实,NEB 在炎症反应组织显像、乳腺癌前哨淋巴结转移识别、颅内血管畸形检测、乳糜漏及淋巴显像等方面有着良好的应用前景^[14-18]。

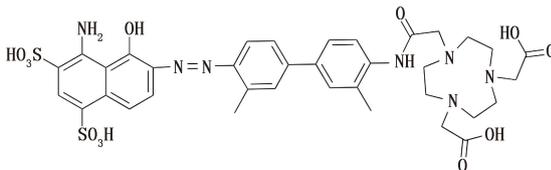


图 2 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-EB(NEB)结构式

2. EB-PSMA。PSMA 是 1 种高表达于前列腺癌及肿瘤

新生血管内皮细胞的 II 型跨膜蛋白,随着前列腺癌的发生、发展而上调,其表达水平与雄激素水平下降、肿瘤转移及疾病进展直接相关,这些特点使得 PSMA 成为前列腺癌诊疗的理想靶点。

靶向 PSMA 的放射性配体治疗(radioligand therapy, RLT)是转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)重要的治疗方式之一,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 是 RLT 最常用的核素治疗药物。2022 年 3 月 23 日,Pluvicto (¹⁷⁷Lu-PSMA-617)获美国 FDA 批准,用于治疗 PSMA 阳性、既往接受过雄激素受体抑制剂和紫杉烷类化疗的 mCRPC 成人患者^[19]。尽管¹⁷⁷Lu-PSMA-617 在治疗 mCRPC 患者方面取得了一定的进展,但仍有相当一部分前列腺癌患者治疗效果不佳^[20]。

2018 年,Wang 等^[21]在 PSMA 类似物 DOTA-(((R)-1-羧酸-2-硫代乙基)甲氨酰)-L-谷氨酸[(((R)-1-carboxy-2-mercaptoethyl) carbamoyl)-L-glutamic acid, MCG]中引入了 EB 结构,并标记⁸⁶Y 得到了⁸⁶Y-DOTA-EB-MCG。其临床前研究证实,⁸⁶Y-DOTA-EB-MCG 在 PSMA 阳性的 PC3-PIP 荷瘤鼠肿瘤中的摄取于注射药物后 24 h 达到峰值[(40.4±4.79) 每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)],且⁸⁶Y-DOTA-EB-MCG 在注射后 48 h 的肿瘤摄取值仍高达(35.7±4.27) %ID/g;相比之下,⁸⁶Y-DOTA-MCG 在注射后 1 h 达峰值,仅为(17.1±3.66) %ID/g。在⁹⁰Y-DOTA-EB-MCG 和⁹⁰Y-DOTA-MCG 的对比实验中,前者在荷瘤鼠肿瘤和肾脏的摄取分别为后者的 4.4 倍和 11 倍;且单疗程等/低剂量的⁹⁰Y-DOTA-EB-MCG(7.4 MBq/3.7 MBq)对肿瘤的抑制作用均优于⁹⁰Y-DOTA-MCG(7.4 MBq)。

基于前期研究成果,Wang 等^[22]于 2018 年将 EB 结构加入到 PSMA-617 中,得到了新型核素治疗药物 EB-PSMA,其结构式见图 3。临床前研究证实,EB-PSMA 在荷瘤鼠肿瘤组织中具有更好的内化作用和滞留效果。⁸⁶Y-EB-PSMA 在注射后 48 h 的肿瘤摄取是⁸⁶Y-PSMA-617 的 4 倍;且⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 对于肿瘤的治疗效果也显著优于⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-PSMA-617。Zang 等^[7]在 9 例 mCRPC 患者中开展了低剂量¹⁷⁷Lu-EB-PSMA(0.80~1.11 GBq)和¹⁷⁷Lu-PSMA-617(1.30~1.42 GBq)的剂量学对比研究,结果证实¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 在 mCRPC 患者病灶的靶向聚集和滞留时间显著增加,其在肿瘤组织中的有效吸收剂量是¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的 3.02 倍,但其在肾脏及骨髓的有效吸收剂量是¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的 6 倍;接受¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 治疗的 4 例患者接受单疗程给药后均被评定为部分缓解,而

表 1 常见伊文思蓝(EB)改构放射性药物的特点

放射性药物	临床诊断/治疗病种	特点
NEB	淋巴及血显像	标记内源性白蛋白,在淋巴系统中迁移速度较快
EB-PSMA	前列腺癌	①肿瘤摄取提高,可增加核素利用率;②血液滞留较长,系统毒性仍较突出,有待进一步优化
DOTA-EB-TATE	神经内分泌肿瘤	①肿瘤摄取提高,可增加核素利用率;②SSTR 拮抗剂可能优于激动剂
EB-RGD	非小细胞肺癌、甲状腺癌等	①肿瘤摄取提高,可增加核素利用率;②有待较大样本临床研究进一步证实
EB-FAPI	多种肿瘤	①肿瘤摄取提高,可增加核素利用率;②有待较大样本临床研究进一步证实
DOTA-EB-TMTP1	骨肉瘤	①肿瘤摄取提高,可增加核素利用率;②有待较大样本临床研究进一步证实

注:DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,FAPI 为成纤维细胞激活蛋白抑制剂,NEB 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-EB,PSMA 为前列腺特异膜抗原,RGD 为精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸,SSTR 为生长抑素受体,TATE 为 D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽,TMTP1 为天冬氨酸-缬氨酸-缬氨酸-精氨酸-谷氨酸

接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗的 5 例患者疗效不佳(4 例疾病稳定,1 例疾病进展)。基于此研究结果,Zang 等^[23]于 2020 年又开展了递增剂量的¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 在 mCRPC 患者中的有效性及安全性研究。该研究结果证实,2.22 和 3.70 GBq ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的疗效显著优于 1.11 GBq(疾病控制率分别为 70%、75% 和 10%; $P=0.007$);随着剂量的增加,血液系统毒性明显增加,其中血小板值下降最明显(1.11、2.22 和 3.70 GBq 组发生 3 级及以上血小板减少的比例分别为 0、10.0%、35.5%),但在随访期间大部分患者可逐渐恢复正常。此外,该研究未发现肝肾毒性事件,因此 2.22 GBq 可能是¹⁷⁷Lu-EB-PSMA RLT 可耐受的最大有效剂量。2023 年,Wang 等^[24]又进一步开展了 2.04 GBq ¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 治疗 mCRPC 安全性和有效性的研究。该研究共纳入 30 例患者,每例患者接受平均 2 个疗程的治疗,在 23.8 个月的中位随访时间中,17 例患者(56.7%)实现了前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)降低>50%,实验组中位 PSA 无进展生存期为 4.6(2.7~6.5)个月,中位总生存期为 12.6(8.1~17.1)个月。该试验组的 PSA 应答率基本与 4~6 疗程的 7.40 GBq ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 RLT 相当;但需要注意的是,由于该试验组治疗周期少,PSA 无进展生存期和总生存期较 VISION 试验短,且在有限的治疗周期内,试验组发生了 10 例(33.3%)3 级血液学毒性事件。血液毒性是 mCRPC 患者核素治疗最严重的不良反应,特别是对全身弥漫骨转移或骨髓储备功能较差的患者。¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 虽然能以较低的剂量取得一定的治疗效果,但其毒性不良反应仍较为突出,对于 mCRPC 患者,基于¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 的

RLT 应慎重进行。

研究者们目前仍在积极探索靶向 PSMA 的新型核素治疗药物,基于 EB-PSMA 自主研发并合成了二代探针 PSMA-EB-01,与采用巯基-马来酰亚胺(maleimide)作为直接基团的 EB-PSMA 相比,PSMA-EB-01 采用更加稳定、更加亲水的聚乙二醇酰胺链段作为连接结构。同等剂量下¹⁷⁷Lu-PSMA-EB-01 在 22Rv1 荷瘤鼠肿瘤中的摄取约为¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 的 8 倍,且¹⁷⁷Lu-PSMA-EB-01 的肿瘤/肾脏、肿瘤/血池比值分别为 1.92 和 56.15(¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 仅为 0.34 和 10.09)^[25]。关于¹⁷⁷Lu-PSMA-EB-01 的临床转化研究正在进行中。

3. EB-TATE。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 是最常用于治疗 SSTR 阳性 NEN 的放射性药物。2017 年公布的 III 期试验(NETTER-1)数据显示,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗晚期、进展性 SSTR 阳性中肠 NEN 患者的无进展生存率(65.2%与 10.8%)和疾病应答率(18%与 3%)均显著优于长效奥曲肽^[3],但仍有提升空间。

Tian 等^[26]于 2018 年将 EB 结构加入到 DOTATATE 中,得到了新型核素治疗药物 DOTA-EB-TATE,其结构式见图 4。临床前研究证实¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 在 SSTR 阳性 AR42J 荷瘤鼠肿瘤中的摄取于注射药物后 24 h 达到峰值[(78.8±4.1)% ID/g],在注射后 48 h 肿瘤摄取值仍高达(64.5±7.39)% ID/g;而¹⁷⁷Lu-DOTATATE 在注射后 4 h 达峰值,仅为(9.25±0.81)% ID/g。¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE(0.68 GBq,单次给药)组中 5 只小鼠中有 4 只肿瘤完全缓解,而在同等剂量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE 组,小鼠肿瘤体积仍逐渐增大^[27]。2018 年,Zhang 等^[6]开展了¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 治疗晚期

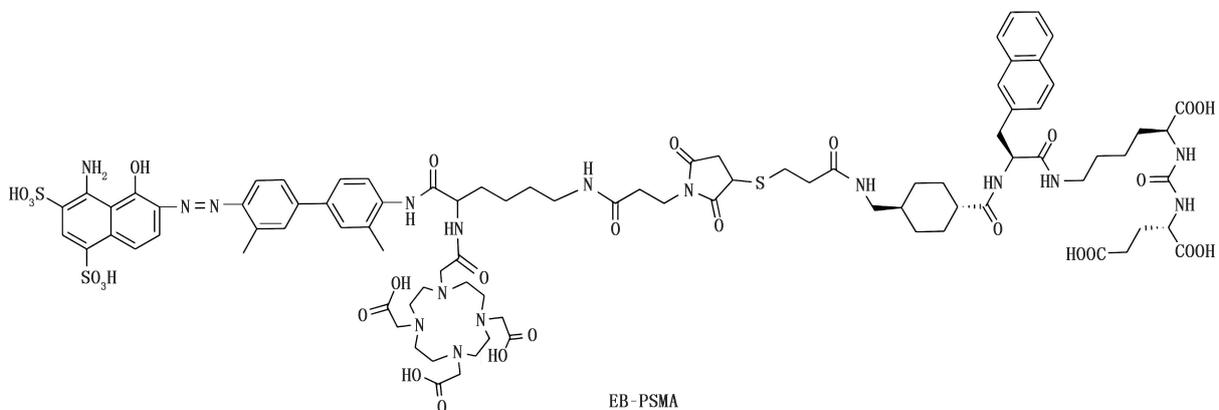


图 3 伊文思蓝(EB)-前列腺特异膜抗原(PSMA)的结构式

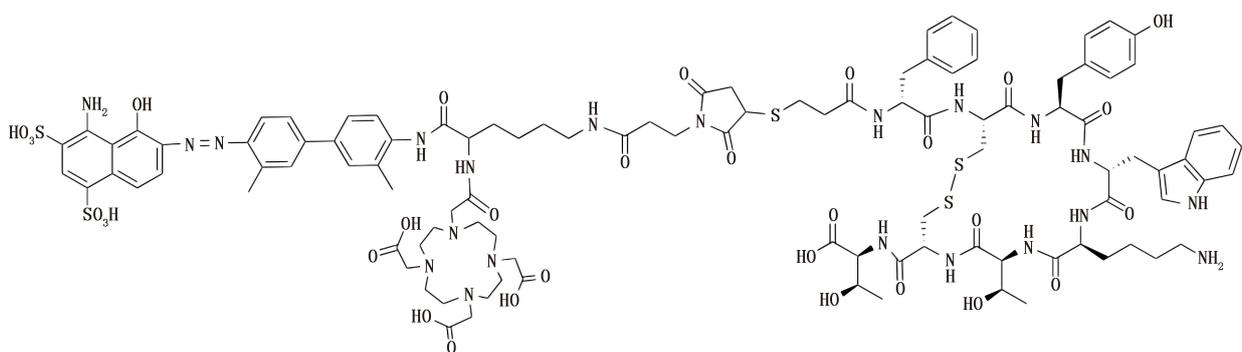


图 4 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-EB-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(TATE)结构式

NEN 患者的安全性和剂量学研究,结果证实¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 在 NEN 患者病灶的靶向聚集和滞留时间明显增加,其在肿瘤组织中的有效吸收剂量是¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的 7.9 倍,但在肾脏及骨髓的有效吸收剂量分别是¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的 18.2 倍和 3.2 倍。基于此研究结果,Wang 等^[28]初步开展了¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 和¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗 NEN 的安全性及疗效的对比研究,4 例患者接受了单疗程¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 给药[剂量为(0.66±0.06) GBq],3 例 NEN 患者则接受了单疗程较高剂量¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗[剂量为(3.98±0.17) GBq];治疗期间及治疗后 3 个月均未观察到明显的血液毒性及肝肾毒性事件发生,且 2 组的疗效也未观察到明显差异。随后,Liu 等^[29-30]进一步对¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 进行了多剂量递增的临床试验研究,结果证实即使¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 每疗程的剂量高达 3.97 GBq 时仍具有较好的安全性,1.89 GBq 可能是基于¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 的肽受体放射性核素疗法(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)的理想剂量。

4. EB-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartate, RGD)。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 是细胞黏附分子家族中研究最早和最深入的亚型之一,其在多种恶性肿瘤细胞表面和新生血管内皮细胞高表达,因此可作为恶性肿瘤诊疗的潜在靶点。近 10 年来,整合素受体显像,特别是基于 RGD 多肽的分子影像发展迅速。迄今,已有多种 RGD 多肽显像剂用于各项临床研究,且多项研究证实了¹⁷⁷Lu-RGD 可用于非小细胞肺癌及甲状腺癌的治疗^[31-32]。

Chen 等^[33]于 2017 年在 NOTA-RGD 中引入了 EB 结构,得到了 NOTA-maleimide-EB(NMEB)-RGD,其结构式见图 5。该研究证实⁶⁴Cu-NMEB-RGD 在 U87MG 荷瘤鼠肿瘤中的摄取在注射药物后 1、4 和 24 h 分别为(9.87±1.40)、(14.09±1.62)和(16.64±1.99) %ID/g,明显优于⁶⁴Cu-NOTA-RGD[分别为(1.29±0.17)、(1.15±0.07)和(1.06±0.03) %ID/g],且⁶⁴Cu-NMEB-RGD 在注射后 1 h 血池摄取达到高峰[(9.58±0.84) %ID/g],在 4 和 24 h 迅速下降,分别为(5.73±0.67)和(2.46±0.25) %ID/g。在初步的临床转化中,⁶⁴Cu-NMEB-RGD 在胶质瘤的 PET 显像上展现出良好的应用前景。基于此,Zhao 等^[34]于 2020 年开展了靶向 $\alpha_v\beta_3$ 的核素治疗探索,使用 DOTA 基团取代 NOTA 基

团并标记⁹⁰Y 得到了⁹⁰Y-DOTA-maleimide-EB(DMEB)-RGD,7.4 MBq ⁹⁰Y-DMEB-RGD 即可产生明显的治疗效果;在¹⁷⁷Lu-EB-RGD 和¹⁷⁷Lu-RGD 的临床前对比实验中,¹⁷⁷Lu-EB-RGD 在荷瘤鼠肿瘤的摄取是后者的 5.2 倍[(13.38±1.04)与(2.59±1.60) %ID/g]。

Davis 等^[35]使用不同的白蛋白结合基团,即 EB 及 4-(对碘苯基)丁酸,分别与整合素 $\alpha_v\beta_6$ 结合,合成了⁶⁴Cu-DOTA-EB- $\alpha_v\beta_6$ -结合肽(binding peptide, BP)和⁶⁴Cu-DOTA-4-(对碘苯基)丁酸- $\alpha_v\beta_6$ -BP,并证实后者相较于前者可能拥有更好的血清稳定性、更高的肿瘤摄取、更低的肾脏和肝脏蓄积。

5. EB-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)。成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)在肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)中高表达;同时,FAP 在以间质组织活化为特征的病变,如感染性、炎症反应性、纤维化疾病及愈合伤口中也呈高表达,而在正常组织和良性肿瘤间质中无表达或表达较低,使其成为上述疾病诊疗的理想靶点。

近年来,数十种以 FAP 为靶点的放射性药物被用于各项研究^[36]。Wen 等^[37]在 FAPI 中加入了 EB 结构,设计了一系列分子探针(¹⁷⁷Lu-EB-FAPI-B1~Bn),且发现 EB-FAPI-B1 较¹⁷⁷Lu-EB-FAPI-B2、B3、B4 亲和力更高、体内外靶向性更强,具有更为显著的肿瘤杀伤作用,其结构式见图 6。

Xu 等^[38]分别将 4-(对碘苯基)丁酸及 EB 与 FAPI-04 的类似物结合,得到了 2 种新的分子探针 TEFAPI-06 和 TEFAPI-07,其临床前研究证实 2 种探针的血清稳定性均十分良好,且与 FAPI-04 相比,TEFAPI-06 和 TEFAPI-07 的在肿瘤的聚集明显增加;此外,1.85/3.70 MBq ¹⁷⁷Lu-TEFAPI-06 及 1.85/3.70 MBq ¹⁷⁷Lu-TEFAPI-07 对于胰腺癌小鼠的肿瘤生长作用均显著优于 3.70 MBq ¹⁷⁷Lu-FAPI-04 组,且¹⁷⁷Lu-TEFAPI-06 与¹⁷⁷Lu-TEFAPI-07 组间的治疗效果差异无统计学意义。

6. DOTA-EB-天冬氨酸-缬氨酸-缬氨酸-精氨酸-谷氨酸(Asn-Val-Val-Arg-Gln, TMTP1)。TMTP1 是 1 种新型的靶向恶性肿瘤及其转移灶的多肽,其可特异性结合肿瘤原发灶以及隐匿性转移灶,而对低转移性肿瘤的亲和力较弱,对正常组织几乎无靶向性^[39],可作为肿瘤诊疗的潜在靶点。Mikkola 等^[40]合成了 [¹⁸F]AIF-NOTA-G-TMTP1,临床前研究证实其

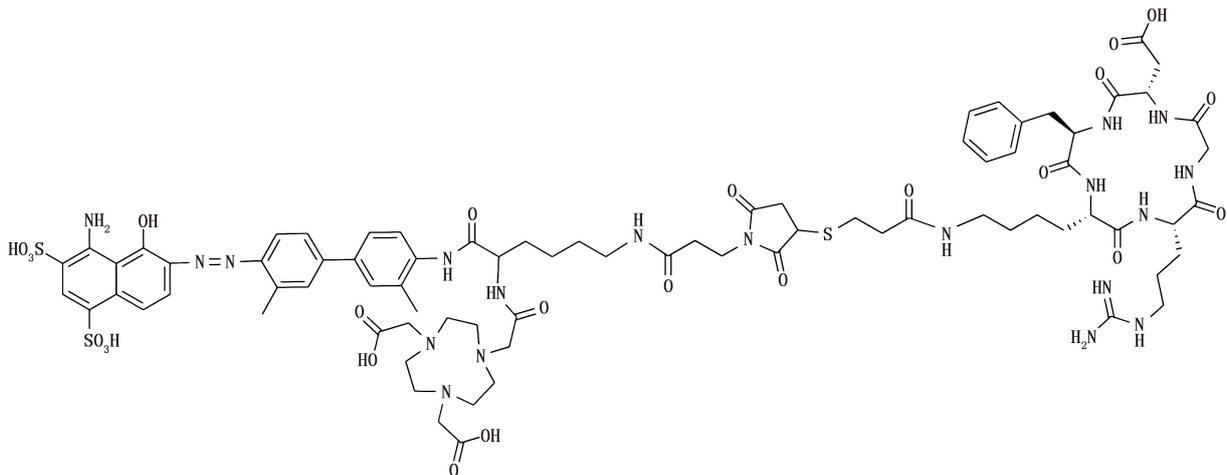


图 5 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-马来酰亚胺-伊文思蓝(NMEB)-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)结构式

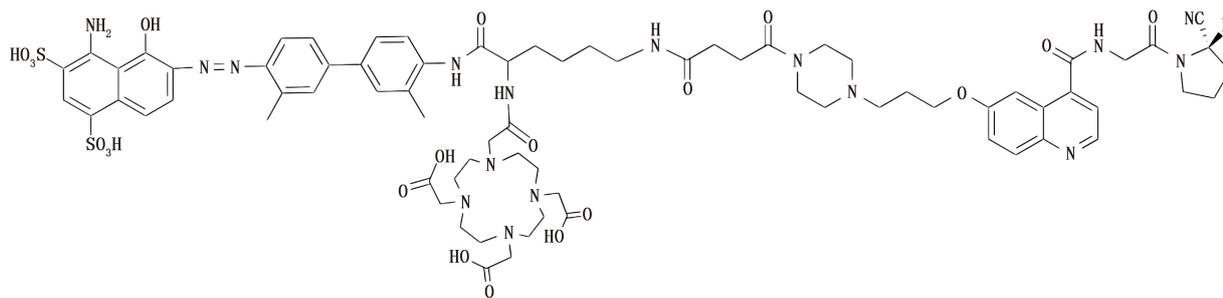


图 6 伊文思蓝(EB)-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)结构式

在所有荷肝癌小鼠的肝脏和肠道中活性较低,且对高转移潜能肝癌细胞构建的瘤体靶向性更好。但较快的血液清除率可能限制了其在 PRRT 中的应用价值。

Li 等^[41] 在 DOTA-TMTP1 结构中引入了 EB, 合成了 DOTA-EB-TMTP1, 临床前研究证实⁶⁴Cu-DOTA-EB-TMTP1 在骨肉瘤 143B 荷瘤鼠肿瘤中的摄取在注射药物后 1、2、4 h 分别达到(3.38±0.78)、(4.31±0.92)和(5.71±0.83) %ID/g, 在注射后 8 h 达到高峰[(6.50±0.88) %ID/g]; 48 h 后,⁶⁴Cu-DOTA-EB-TMTP1 在心脏中的滞留下降到(3.8±0.4) %ID/g。DOTA-EB-TMTP1 达到了显著延长了血液循环、增强肿瘤吸收的目的, 是一种有前景的可用于骨肉瘤诊疗一体化的药物。

二、小结与展望

结合白蛋白是优化一系列药物(小分子、多肽、寡核苷酸等)药代动力学和药效动力学的有效方法, 关于 EB 改构放射性药物的系列研究呈现出十分显著的效果。系列临床(前)研究显示, EB 与白蛋白的结合延长了药物在体内的滞留, 增加了肿瘤对放射性药物的摄取和吸收, 从而能以较小剂量的放射性药物达到较为理想的治疗效果, 这有助于在今后的临床实践中降低医疗成本, 具有一定的研究价值。但 EB 改构的 PSMA 等第一代探针由于血液滞留延长, 在临床研究中血液系统毒性仍较明显, 在未来的研究中需要进一步优化分子探针的结构, 在保证治疗效果的同时, 降低不良事件的发生。

随着核医学的不断发展, 基于 EB 改构放射性药物的一体化核素诊疗将发挥更大的作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王国昌: 数据收集、论文撰写; 徐鹏飞、张静静: 论文修改; 陈小元: 研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Liu N, Su X, Sun X. Cerenkov radiation-activated probes for deep cancer theranostics; a review [J]. *Theranostics*, 2022, 12(17): 7404-7419. DOI: 10.7150/thno.75279.
- [2] Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 797-804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
- [3] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.
- [4] 刘辰, 刘特立, 谢卿, 等. Al¹⁸F-PSMA-BCH PET/CT 对前列腺癌根治性切除术后早期复发的检测效能研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(4): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00020.
- [5] 刘亚超, 张晓军, 刘家金, 等. ¹⁸F-PSMA-3Q PET/CT 在前列腺癌术后低 PSA 水平患者中的应用价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(4): 201-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221220-00374.
- [6] Liu YC, Zhang XJ, Liu JJ, et al. Value of ¹⁸F-PSMA-3Q PET/CT in prostate cancer patients with low prostate specific antigen level after radical prostatectomy [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(4): 201-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221220-00374.
- [7] Zhang J, Wang H, Jacobson O, et al. Safety, pharmacokinetics, and dosimetry of a long-acting radiolabeled somatostatin analog ¹⁷⁷Lu-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.
- [8] Zang J, Fan X, Wang H, et al. First-in-human study of ¹⁷⁷Lu-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.
- [9] Sand KM, Bern M, Nilsen J, et al. Unraveling the interaction between FeRn and albumin: opportunities for design of albumin-based therapeutics [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 682. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00682.
- [10] Lee JY, Kim HY, Lee YS, et al. Preparation of a multi-modal agent for sentinel lymph node mapping using Evans blue and ^{99m}Tc^m-labeled mannosylated human serum albumin conjugate [J]. *Nucl Med Biol*, 2020, 84-85: 38-45. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2020.02.002.
- [11] Liu Z, Chen X. Simple bioconjugate chemistry serves great clinical advances; albumin as a versatile platform for diagnosis and precision therapy [J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(5): 1432-1456. DOI: 10.1039/c5cs00158g.
- [12] Tian R, Zhu S, Zeng Q, et al. An albumin sandwich enhances *in vivo* circulation and stability of metabolically labile peptides [J]. *Bioconj Chem*, 2019, 30(6): 1711-1723. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00258.
- [13] Yao L, Xue X, Yu P, et al. Evans blue dye: a revisit of its applications in biomedicine [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 7628037. DOI: 10.1155/2018/7628037.
- [14] Jin Q, Shan X, Luo Q, et al. ¹³¹I-Evans blue: evaluation of necrosis targeting property and preliminary assessment of the mechanism in animal models [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(3): 390-400.

- DOI:10.1016/j.apsb.2017.08.002.
- [14] Niu G, Lang L, 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.
- [15] Zhang J, Lang L, Zhu Z, et al. Clinical translation of an albumin-binding PET radiotracer ⁶⁸Ga-NEB [J]. J Nucl Med, 2015, 56(10): 1609-1614. DOI:10.2967/jnumed.115.159640.
- [16] Zang J, Liu Q, Sui H, et al. Combined ⁶⁸Ga-NOTA-Evans blue lymphoscintigraphy and ⁶⁸Ga-NOTA-RM26 PET/CT evaluation of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients[J]. Bioconjug Chem, 2020, 31(2): 396-403. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.9b00789.
- [17] Long X, Zhang J, Zhang D, et al. Microsurgery guided by sequential preoperative lymphography using ⁶⁸Ga-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.
- [18] Zhang W, Wu P, Li F, et al. Potential applications of using ⁶⁸Ga-Evans blue PET/CT in the evaluation of lymphatic disorder: preliminary observations[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(4): 302-308. DOI:10.1097/RLU.0000000000001171.
- [19] Mullard A. FDA approves first PSMA-targeted radiopharmaceutical [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(5): 327. DOI:10.1038/d41573-022-00067-5.
- [20] Pathmanandavel S, Crumbaker M, Yam AO, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 and idronoxil in men with end-stage metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPIN): patient outcomes and predictors of treatment response in a phase I/II trial[J]. J Nucl Med, 2022, 63(4): 560-566. DOI:10.2967/jnumed.121.262552.
- [21] Wang Z, Jacobson O, Tian R, et al. Radioligand therapy of prostate cancer with a long-lasting prostate-specific membrane antigen targeting agent ⁹⁰Y-DOTA-EB-MCG [J]. Bioconjug Chem, 2018, 29(7): 2309-2315. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.8b00292.
- [22] Wang Z, Tian R, Niu G, et al. Single low-dose injection of Evans blue modified PSMA-617 radioligand therapy eliminates prostate-specific membrane antigen positive tumors [J]. Bioconjug Chem, 2018, 29(9): 3213-3221. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00556.
- [23] Zang J, Liu Q, Sui H, et al. ¹⁷⁷Lu-EB-PSMA radioligand therapy with escalating doses in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. J Nucl Med, 2020, 61(12): 1772-1778. DOI:10.2967/jnumed.120.242263.
- [24] Wang G, Zang J, Jiang Y, et al. A single-arm, low-dose, prospective study of ¹⁷⁷Lu-EB-PSMA radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. J Nucl Med, 2023, 64(4): 611-617. DOI:10.2967/jnumed.122.264857.
- [25] Wen X, Xu P, Zeng X, et al. Development of [¹⁷⁷Lu]Lu-LNC1003 for radioligand therapy of prostate cancer with a moderate level of PSMA expression[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(9): 2846-2860. DOI:10.1007/s00259-023-06229-w.
- [26] Tian R, Jacobson O, Niu G, et al. Evans blue attachment enhances somatostatin receptor subtype-2 imaging and radiotherapy[J]. Theranostics, 2018, 8(3): 735-745. DOI:10.7150/thno.23491.
- [27] Bandara N, Jacobson O, Mpoy C, et al. Novel structural modification based on Evans blue dye to improve pharmacokinetics of a somatostatin-receptor-based theranostic agent [J]. Bioconjug Chem, 2018, 29(7): 2448-2454. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00341.
- [28] Wang H, Cheng Y, Zhang J, et al. Response to single low-dose ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE treatment in patients with advanced neuroendocrine neoplasm: a prospective pilot study[J]. Theranostics, 2018, 8(12): 3308-3316. DOI:10.7150/thno.25919.
- [29] Liu Q, Cheng Y, Zang J, et al. Dose escalation of an Evans blue-modified radiolabeled somatostatin analog ¹⁷⁷Lu-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.
- [30] Liu Q, Zang J, Sui H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of late-stage neuroendocrine tumor patients with multiple cycles of ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE [J]. J Nucl Med, 2021, 62(3): 386-392. DOI:10.2967/jnumed.120.248658.
- [31] Parihar AS, Sood A, Kumar R, et al. Novel use of ¹⁷⁷Lu-DOTA-RGD2 in treatment of ⁶⁸Ga-DOTA-RGD2-avid lesions in papillary thyroid cancer with TENS [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(10): 1836-1837. DOI:10.1007/s00259-018-4036-x.
- [32] Pirooznia N, Abdi K, Beiki D, et al. ¹⁷⁷Lu-labeled cyclic RGD peptide as an imaging and targeted radionuclide therapeutic agent in non-small cell lung cancer: biological evaluation and preclinical study [J]. Bioorg Chem, 2020, 102: 104100. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104100.
- [33] Chen H, 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.
- [34] Zhao L, Chen H, Guo Z, et al. Targeted radionuclide therapy in patient-derived xenografts using ¹⁷⁷Lu-EB-RGD [J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(10): 2034-2043. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-19-1098.
- [35] Davis RA, Hausner SH, Harris R, et al. A comparison of Evans blue and 4-(p-iodophenyl) butyryl albumin binding moieties on an integrin $\alpha_v\beta_6$ binding peptide [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4): 745. DOI:10.3390/pharmaceutics14040745.
- [36] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer [J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 801-805. DOI:10.2967/jnumed.119.227967.
- [37] Wen X, Xu P, Shi M, et al. Evans blue-modified radiolabeled fibroblast activation protein inhibitor as long-acting cancer therapeutics [J]. Theranostics, 2022, 12(1): 422-433. DOI:10.7150/thno.68182.
- [38] Xu M, Zhang P, Ding J, et al. Albumin binder-conjugated fibroblast activation protein inhibitor radiopharmaceuticals for cancer therapy [J]. J Nucl Med, 2022, 63(6): 952-958. DOI:10.2967/jnumed.121.262533.
- [39] Yang W, Luo D, Wang S, et al. TMTP1, a novel tumor-homing peptide specifically targeting metastasis [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(17): 5494-5502. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0233.
- [40] Mikkola K, Yim CB, Lehtiniemi P, et al. Low kidney uptake of GLP-1R-targeting, beta cell-specific PET tracer, ¹⁸F-labeled [¹⁸F]Nle¹⁴, Lys⁴⁰]exendin-4 analog, shows promise for clinical imaging [J]. EJNMMI Res, 2016, 6(1): 91. DOI:10.1186/s13550-016-0243-2.
- [41] Li Y, Li D, Wu H, et al. Synthesis and application of a long-circulating radiolabeled peptide for targeting of osteosarcoma [J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22(4): 940-947. DOI:10.1007/s11307-019-01468-6.