

## 基于 PARP 的放射性药物在肿瘤 PET 显像与靶向放疗中的研究进展

向鸿 王云华

中南大学湘雅二医院核医学科/PET 影像中心,长沙 410011

通信作者:王云华, Email: wangyunhua0801@csu.edu.cn

**【摘要】** 多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)是广泛存在于真核生物细胞核内的一系列具有多功能的酶,在修复损伤 DNA、衰老、染色质重塑和转录方面有重要作用。其中 PARP-1 在肿瘤细胞中过度表达,是 DNA 损伤修复中的关键作用因子。PARP 抑制剂(PARPi)通过与 PARP-1 的催化位点结合并抑制其活性,从而阻碍肿瘤细胞 DNA 复制和损伤修复,起到治疗肿瘤的作用,但 PARPi 的肿瘤治疗效果直接与肿瘤 PARP 的表达相关。该文对基于 PARP 靶点的 PET 显像剂与治疗性放射性药物的研发现状、存在问题及其临床应用前景进行综述。

**【关键词】** 肿瘤;放射性药物;多(ADP 核糖)聚合酶 1;正电子发射断层显像术;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250113-00011

### PARP-targeted radiopharmaceuticals: advances in tumor PET imaging and targeted radiotherapy

Xiang Hong, Wang Yunhua

Department of Nuclear Medicine & PET Imaging Center, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Wang Yunhua, Email: wangyunhua0801@csu.edu.cn

**【Abstract】** Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) is a series of enzymes with multiple functions widely present in the nuclei of eukaryotic cells, playing a crucial role in DNA damage repair, senility, chromatin remodeling, and transcriptional regulation. Notably, PARP-1 is overexpressed in tumor cells and serves as a pivotal factor in DNA damage repair. PARP inhibitors (PARPi) bind to the catalytic site of PARP-1, thereby inhibiting its activity and impeding DNA replication and repair in tumor cells, leading to therapeutic effects. However, the efficacy of PARPi is directly correlated with PARP expression levels in tumors. This review summarizes the current research and development status, existing challenges, and clinical application prospects of PET imaging agents and therapeutic radiopharmaceuticals targeting the PARP pathway.

**【Key words】** Neoplasms; Radiopharmaceuticals; Poly (ADP-ribose) polymerase-1; Positron-emission tomography; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250113-00011

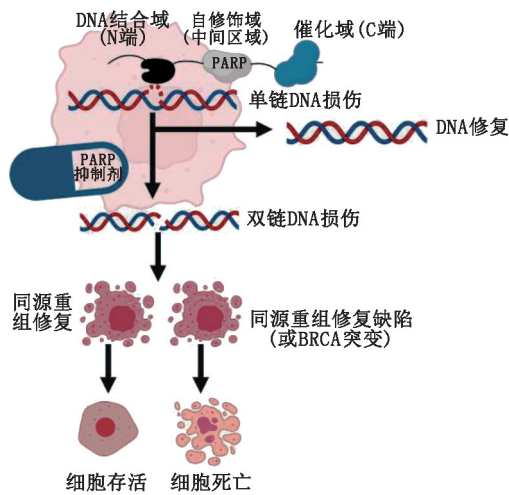
多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(adenosine diphosphate-ribose)polymerase, PARP]主要存在于细胞核中,是一系列具有多功能的酶,在 DNA 的损伤修复尤其是在单链断裂修复中起重要作用。PARP 家族共有 17 个成员,其中 PARP-1 承担着该家族 90% 以上的功能<sup>[1]</sup>。与正常组织相比,PARP-1 在肿瘤细胞中过度表达,其主要通过与 DNA 损伤位点结合,催化多聚腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)核糖链的合成,促进 DNA 修复蛋白的募集和修复。PARP-1 是 PARP 抑制剂(PARP inhibitors, PARPi)的治疗靶点,现阶段 PARPi [如奥拉帕利(Olaparib)、鲁卡帕尼(Rucaparib)、尼拉帕利(Niraparib)、氟唑帕利(Fluzoparib)等]通常用于卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤的治疗<sup>[2-3]</sup>。研究结果显示 PARP 的表达可以作为 PARPi 疗效评估的一种生物标志物<sup>[4]</sup>,在指导临床患者 PARPi 治疗、化疗、放疗、PARP 靶向放疗以及疗效监测等方面都有潜在的应用价值。病灶 PARP 的检测主要依赖于对肿瘤组织有创活组织检查与免疫组织化学验

证。近年有文献报道,以 PARP 为靶点的 PET 显像剂可以通过核素显像对体内 PARP 的整体表达进行无创评估<sup>[5]</sup>,对高 PARP 表达的肿瘤进行 PARP 靶向的核素治疗也具有可行性。本文拟总结基于 PARP 的放射性药物在肿瘤 PET 显像及靶向放疗中的研究现状与存在的问题。

### 一、靶向 PARP 的放射性药物及其研究进展

PARP-1 及 PARPi 的作用机制见图 1。PARP 靶向放射性药物目前多为核素(<sup>18</sup>F、<sup>68</sup>Ga)标记的 PARPi(如 Olaparib),核素通过 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)或 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸等螯合剂与 PARPi 进行连接。这类放射性药物沿袭了 PARPi 高效穿膜与核内递送的分子机制,核素衰变释放的正电子经 PET 捕获并转化为高对比度影像,从而实时、可视化地映射体内 PARP 的空间分布与酶活性。

2012 年,Reiner 等<sup>[6]</sup>利用首个美国食品与药品监督管理



**图 1** 多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)-1 及 PARP 抑制剂的作用机制 PARP-1 由 3 个结构域组成: DNA 结合域检测 DNA 损伤后启动修复复合物的募集;自修饰域催化自身及产物发生构象变化;催化域启动损伤 DNA 修复。PARP 抑制剂多为小分子,能特异性地与细胞核内 PARP-1 的催化活性域结合并对 PARP-1 进行捕获,从而阻碍肿瘤细胞 DNA 复制和损伤修复。BRCA 为乳腺癌易感基因

局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 PARPi 药物 Olaparib,研发出 PARP 靶向的显像剂<sup>18</sup>F-生物正交奥拉帕利(bio-orthogonal Olaparib, BO),细胞摄取实验以及荷瘤鼠的代谢分布显像结果显示细胞和组织学摄取与 PARP 表达呈现出良好的相关性,小鼠体内显像示 Olaparib 可以阻断显像剂的摄取,该显像剂主要经肝胆系统排泄。

2017 年,Michel 等<sup>[7]</sup>研发了<sup>18</sup>F-氟他那(FluorThanatrace, FTT),行生物分布实验确定初始人体研究剂量,完成首次人

体显像试验,并监测不良反应。Makvandi 等<sup>[4]</sup>行免疫组织化学、免疫荧光、放射性显影等检测组织的 PARP,并将定量分析结果与<sup>18</sup>F-FTT 进行相关性研究,显示<sup>18</sup>F-FTT 可测定患者体内 PARP 的表达。到目前为止,PARP 靶向显像剂研究最成熟的还是<sup>18</sup>F-FTT<sup>[4]</sup>和<sup>18</sup>F-PARPi<sup>[8]</sup>,均已进入临床转化研究,并且在头颈、卵巢、肝脏、前列腺、乳腺等恶性肿瘤患者的人体显像中取得良好的效果。<sup>18</sup>F-FTT 和<sup>18</sup>F-PARPi 分别为 Rucaparib、Olaparib 的结构衍生物,二者在亲和力、选择性、细胞透性和药代动力学特性等都显示出良好的特性,但其均通过肝胆排泄,在肝脏表现出高摄取,影响腹部病变(如胰腺癌、肝癌、卵巢癌腹膜转移等病灶)的观察。

至今已有 30 余种 PARP 靶向的放射性药物,但是绝大多数仍处于动物实验阶段。其中 2019 年以来新研发的 PARP 靶向药物有 10 余种(表 1),基本都是 PARPi 作为化合物进行结构修饰的放射性药物,显像药物大多采用<sup>18</sup>F、<sup>68</sup>Ga、<sup>11</sup>C 等标记,治疗性放射性药物采用<sup>77</sup>Br、<sup>123</sup>I 等标记。

2022 年,Stotz 等<sup>[15]</sup>研发了第一个主要通过肾代谢的显像剂<sup>18</sup>F-氟吡啶基(fluoropyridyl, FPy) PARP,但由于该显像剂肝本底浓聚较高,肿瘤与肝脏比仍低于 1,还需要修改结构以便于腹部病变的 PARP 显像。随后 Wang 等<sup>[9]</sup>在 2023 年研究了一系列新型<sup>68</sup>Ga 标记探针,其中<sup>68</sup>Ga-DOTA-Olaparib 在肿瘤模型中显像稳定、快速,但由于相对分子质量增加和脂溶性降低,在肿瘤中的摄取较低。2023 年,Chen 等<sup>[17]</sup>研发了一种基于维利帕尼(Veliparib)的 PARP 靶向显像剂(R)-2-(2-甲基-1-(甲基-<sup>11</sup>C)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酰胺[2-(2-methyl-1-(methyl-<sup>11</sup>C)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole-4-carboxamide, <sup>11</sup>C-PyBic],大鼠以及灵长类动物显像证实该显像剂能顺利通过血-脑屏障,可用于颅内肿瘤及其他神经系统疾病显像。

**表 1** 2019 年以来研发的 PARP 靶点的放射性药物

核素	探针	PARPi	细胞株	参考文献
<sup>68</sup> Ga	<sup>68</sup> Ga-DOTA-Olaparib、 <sup>68</sup> Ga-DOTA-GABA-Olaparib、 <sup>68</sup> Ga-DOTA-(Gly) <sub>3</sub> -Olaparib	Olaparib	SK-OV-3, A549	[9]
	<sup>68</sup> Ga-DOTANPB	Niraparib	A549, HeLa	[10]
<sup>18</sup> F	<sup>18</sup> F-Olaparib	Olaparib	PSN-1, MiaPaCa-2, CAPAN-1	[11]
	<sup>18</sup> F-PARPZ(或 <sup>18</sup> F-WC-DZ-F)	Rucaparib	22Rv1-Luc	[12]
	<sup>18</sup> F-Rucaparib	Rucaparib	PSN1	[13]
	<sup>18</sup> F-AZD2461	AZD2461	PSN-1, PANC-1, CFPAC-1, AsPC-1	[14]
	<sup>18</sup> F-FPyPARP	Olaparib	HCC1937	[15]
<sup>11</sup> C	<sup>18</sup> F-SuPAR	SuPAR	HeLa, MDA-MB-231	[16]
	<sup>11</sup> C-PyBic	Veliparib	RG2	[17]
	<sup>11</sup> C-Veliparib	Veliparib	-	[18]
<sup>76</sup> Br/ <sup>77</sup> Br	<sup>11</sup> C-Niraparib	Niraparib	-	[18]
	<sup>76</sup> Br/ <sup>77</sup> Br-RD1	Rucaparib	ID 8, OVCAR8, OVCAR8 PARP1-KO, UWB1.289, UWB1.289+BRCA1	[19]
<sup>123</sup> I	<sup>123</sup> I-GDI	Rucaparib	AsPC-1, PSN-1, H1299, FLO-1, OE-33	[20]

注:PARP 为多腺苷二磷酸核糖聚合酶, DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸, Olaparib 为奥拉帕利, GABA 为 γ-氨基丁酸, Gly 为甘氨酸, NPB 为尼拉帕利, PARPZ(WC-DZ-F)为 2-(4-氟苯基)-5,6-二氢咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂卓-7(4H)-酮, Rucaparib 为鲁卡帕尼, AZD2461 为 4-(4-氟-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮, FPy 为氟吡啶基, SuPAR 为 PARP 活性剂, <sup>11</sup>C-PyBic 为 (R)-2-(2-甲基-1-(甲基-<sup>11</sup>C)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酰胺, Veliparib 为维利帕尼, Niraparib 为尼拉帕利, RD1 为鲁卡帕尼衍生物, <sup>123</sup>I-GDI 为 8-[<sup>123</sup>I]碘-5-(4-(甲基氨基)甲基)苯基)-2,3,4,6-四氢-1H-阿西匹诺[5,4,3-cd]咪唑-1-酮, PARPi 为 PARP 抑制剂, BRCA 为乳腺癌易感基因; - 为未使用细胞株开展研究

目前 PARP 靶向的 PET 显像剂的主要问题在于肿瘤细胞内摄取低、肝胆排泄致肝脏本底摄取过高。PARP 主要位于细胞核内,因此显像需要能够自由穿过细胞膜和核膜的靶向载体,通过改变结构可增加脂溶性,以提高摄取效率。此外,也有研究指出调整喹唑啉二酮衍生物的结构,特别是其哌嗪环上的取代基,可以进一步优化与 PARP-1 的结合能力,例如他拉唑帕利(Talazoparib)的哌嗪环上连接了 1 个甲基化的三唑环,这种结构设计有助于提高药物的结合亲和力与稳定性<sup>[21]</sup>。

## 二、基于 PARP 的放射性药物用于肿瘤 PET 显像及靶向放疗的研究现状

1. PARP 靶向的 PET/CT 显像。(1)检测肿瘤中 PARP-1 的表达,指导 PARPi 治疗。现阶段 PARPi 常用于存在乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA) 1/2 突变的卵巢癌、三阴性乳腺癌等的维持治疗,大约 40%~50% 的 BRCA1/2 突变患者由于先天性或内在的耐药性而对 PARPi 的治疗没有反应,筛选 PARPi 的潜在获益人群显得十分重要<sup>[22]</sup>。Marques 等<sup>[23]</sup>对 3 组卵巢癌患者的 313 个样本进行 PARP 组织学测定,并且对组织学分类、临床分期、化疗方式、疗效反应、疾病最终进程进行队列分析,结果显示存在 BRCA 缺陷的患者中,PARP 高表达的患者对 PARPi 的反应效果更好,提示在接受 PARPi 治疗前进行 PARP 的监测很有必要。Makvandi 等<sup>[4]</sup>对存在 BRCA 突变的卵巢癌细胞进行 PARP-1 敲除后使用 PARPi 治疗,研究发现 PARP-1 缺失组对 PARPi 产生了耐药,表明 PARP-1 低表达的患者可能不适用于 PARPi 的治疗。以上研究表明治疗前的 PARP-1 检测能影响 PARPi 治疗决策。

(2) PARPi 治疗后疗效评估与预后预测。将目前 FDA 批准的 5 种 PARPi 按对 PARP 的捕获能力排序: Talazoparib> Niraparib> Olaparib=Rucaparib> Veliparib<sup>[24]</sup>。Laird 等<sup>[25]</sup>对荷瘤鼠给予不同剂量的单药 PARPi 治疗后进行多次<sup>18</sup>F-PARPi 显像,并且行生存分析,结果发现:治疗后 1~3 h PET 代谢活性下降最快,符合 Talazoparib 的药代动力学改变;0.1 mg/kg (按体质量,下同)的治疗剂量不抑制肿瘤的生长而 0.3 mg/kg 的治疗剂量对肿瘤的生长抑制明显,二者差异有统计学意义( $P=0.04$ );治疗剂量为 0.2 mg/kg 时<sup>18</sup>F-PARPi 的  $SUV_{max}$  与  $SUV_{mean}$  的摄取阻断效果最好。Pantel 等<sup>[26]</sup>对受试者行基线和 PARPi 治疗后的<sup>18</sup>F-FTT 显像,基线  $SUV_{max}$  为 1.68~10.23,治疗后随访  $SUV_{max}$  为 1.36~3.10。以治疗后 PARP 的下降程度>50%为节点进行疗效分析,<sup>18</sup>F-FTT 摄取降低>50% 的受试者的无进展生存(progression-free survival, PFS)期>6 个月,糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125 降低>50%。以上研究表明,基于 PARP 靶点的 PET 显像是 PARPi 靶向药物的选择、治疗过程中靶点的监测、潜在治疗效果的预测、确定靶向药物适当治疗剂量的强有力的潜在工具。

(3) 化疗疗效评价与预后预测。PARPi 目前主要应用于卵巢癌的维持治疗,手术及紫杉醇+铂类药物化疗的方式仍是目前卵巢癌的主流治疗方式。根据患者治疗后反应,分为铂敏感、铂耐药、铂难治、铂过敏等,其中铂敏感的定义是接受铂类药物末次化疗后 6 个月以上才出现复发。铂敏感患者更适合铂类药物的治疗。目前已经明确存在 BRCA1/2 突

变是铂敏感的可能原因<sup>[27]</sup>。Marques 等<sup>[23]</sup>对 69 例接受卡铂和紫杉醇的卵巢癌患者治疗前的组织学 PARP 表达量进行分组,并且分析各组化疗后的效果,结果发现具有高 PARP-1 表达的肿瘤更具有铂敏感性,治疗前 PARP-1 的高表达可以成为另一个铂治疗敏感的指标,这可能与 PARP-1 是细胞应激反应中细胞死亡的重要介导因子有关。

2018 年, Makvandi 等<sup>[4]</sup>对 20 例癌症患者行<sup>18</sup>F-FTT 显像,其中 2 例患者接受卡铂及紫杉醇 4 周期化疗后,在第 2 周同时完成<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>18</sup>F-FTT 显像,显像结果表明:每例患者都有 2 处病灶,其中 1 例患者 2 处病灶 PARP 与<sup>18</sup>F-FDG 的  $SUV_{max}$  分别为 7.8、5.1 与 3.4、2.0, PARP 呈高摄取,此例患者在治疗后的第 4 个月出现了疾病的进展,表现为铂耐药;另 1 例患者的 2 处病灶 PARP 显像和<sup>18</sup>F-FDG 都呈低摄取,  $SUV_{max}$  分别为 2.4、2.3 和 3.7、2.9,在最后的疗效评估中被认定为铂敏感。

治疗前的 PARP 高表达被认定为铂敏感,而上述铂类药物治疗后有个案病例在基于 PARP 的 PET 显像中提示 PARP 高摄取时出现铂耐药,而 PARP 低表达时表现为铂敏感,具体原因有待探究。有研究对化疗前后的标本进行检测发现,接受标准化疗(卡铂+紫杉醇)的肿瘤标本的 PARP 数量仅为治疗前的一半;这一发现表明化疗对肿瘤中 PARP-1 蛋白表达的抑制作用可能与化疗后分子机制的改变有关,另一种可能是,化疗后剩余的存活细胞是 PARP 低表达的肿瘤细胞<sup>[23]</sup>。化疗后低 PARP 表达与化疗疗效间的关系有待进一步验证。

Thakur 等<sup>[28]</sup>对来自 31 项研究的 10 667 例患者进行统计学比较,发现较高的 PARP 表达与多种实体肿瘤总生存、无病生存和 PFS 相关,除胰腺癌外,PARP 高表达患者的预后通常更差,这表明初治肿瘤组织中 PARP 的表达可能与其预后相关。Litton 等<sup>[29]</sup>、Marzio 等<sup>[30]</sup>的研究提示在乳腺癌、非小细胞肺癌的研究中 PARP 高表达构成一个独立的预后指标。PARP 还与肿瘤的其他预后因素存在相关性,如乳腺癌中 PARP 高表达患者往往存在更高的肿瘤分级以及雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 缺失<sup>[31]</sup>。以上研究表明活组织检查 PARP 表达的可视化有望成为恶性肿瘤生存预测的可能工具。

(4) 放疗疗效评价。放疗可以分为内照射治疗与外照射治疗等,其本质是通过射线对 DNA 造成损伤,损伤类型主要有单链损伤、双链损伤等。放疗疗效往往与 DNA 损伤程度与修复能力相关。

Zhang 等<sup>[12]</sup>使用<sup>225</sup>Ac-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 对前列腺癌的荷瘤鼠进行治疗,于治疗前、治疗后第 6 天(<sup>225</sup>Ac 的半衰期为 10 d,第 6 天局部治疗产生总辐射剂量的 35%)行<sup>18</sup>F-2-(4-氟苯基)-5,6-二氢咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂卓-7(4H)-酮{2-(4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazocin-7(4H)-one, PARPZ}显像,实验发现治疗后的荷瘤鼠肿瘤区域 PARP 表达明显增加,放疗后治疗区域 DNA 损伤标志物组蛋白  $\gamma$ -H2A.X 与 PARP 同时出现,表明 PARP 的 PET 显像可能通过放疗造成的损伤程度有效预测放疗疗效。有 1 例胰腺癌患者在接受放疗后的第 18 天行<sup>18</sup>F-FTT

显像,发现病灶区放射性缺失,表明放疗后 PARP 表达增加可能只是一个早期放疗反应的指标,放疗后表达缺失可能为大多肿瘤细胞失活,<sup>18</sup>F-FTT 显像表现为代谢缺失,但具体时间点有待进一步研究<sup>[7]</sup>。

放疗后的 PARP 检测可评价放疗后 DNA 损伤的情况。PARPi 联合放疗的放射损伤增敏作用被期望为一种良好的综合治疗方式。即使是不存在 BRCA1/2 突变的肿瘤细胞,对其进行 PARP 抑制,也能增加其放疗的敏感性即放射增敏,使用 PARP 显像不仅能对放疗的损伤进行检测,也能对放疗后使用 PARPi 后靶点下降程度进行提示。

2. 基于 PARP-1 的靶向放疗。PARP-1 广泛存在于 DNA 高度不稳定的肿瘤细胞中。将 PARPi 与治疗性核素进行整合,合成治疗性放射性药物,可在高 PARP 表达的肿瘤中浓聚,从而对 PARP 高表达的肿瘤进行靶向治疗。Hoffman 等<sup>[19]</sup>设计了一种 PARP 靶向药物——Rucaparib 衍生物<sup>77</sup>Br-RD1,细胞以及荷瘤鼠治疗研究发现该药物的细胞毒性依赖于 PARP 的表达,但该药物在非靶向器官(如血液、肠道、肝脏等)中呈高摄取,导致靶/非靶比值(target to nontarget ratio, T/NT)过低,无法开始临床治疗研究。

现阶段已经开展 PARP 靶向的核素治疗,主要方向为神经系统肿瘤、胰腺肿瘤等。由于胶质母细胞瘤的独特解剖学位置,外部放疗容易损伤周围的健康脑组织,这通常会导致脑水肿等严重的不良反应,准确靶向肿瘤组织具有挑战性。Jannetti 等<sup>[32]</sup>使用<sup>131</sup>I-PARPi 对 U251 MG 或 U87-p53 的皮下荷瘤小鼠和原位荷瘤鼠进行治疗,皮下小鼠治疗结果显示治疗组的小鼠生存时间明显长于对照组(29 与 22 d,  $P < 0.005$ )。原位瘤小鼠也经鞘内注射证明<sup>131</sup>I-PARPi 能在原位脑肿瘤中有效滞留并且从健康脑组织中快速清除,<sup>131</sup>I-PARPi 的治疗将给各种放射敏感的恶性肿瘤的治疗带来全新机会。但是游离的<sup>131</sup>I 可能对周围正常组织尤其是甲状腺造成损伤,导致甲状腺功能减退等不良反应。同时<sup>131</sup>I 的  $\beta$  射线穿透能力有限,使用高线性能量传递的核素<sup>225</sup>Ac 更能有效提升疗效。

PARP 靶向治疗亟需改良的是提高 T/NT 以及延长放射性药物在肿瘤区域的滞留时间。在提升靶/本底比方面可以经局部注射或植入式药物释放系统,直接向肿瘤组织递送药物,可以减少对正常组织的损伤。结合 PARPi 与其他 DNA 损伤修复通路上的靶向分子(如共济失调毛细血管扩张突变蛋白,即 DNA 双链断裂修复的关键激酶)就可实现 DNA 损伤区域的双重靶向,提高 DNA 损伤区域的靶向性。

### 三、存在的问题与展望

PARP 靶向 PET 显像在评估肿瘤 PARP 表达、指导治疗及预后预测方面展现出了一定的潜力。PET 显像取决于靶向特异性、肿瘤的 PARP 表达水平以及本底摄取情况等,影响 PARP 靶向 PET 显像效果的原因包括:(1) PARP 表达水平在肿瘤内可能存在异质性(如缺氧区域 PARP 表达低),导致假阴性;而炎性病变或正常增殖组织(如骨髓、肠道)中 PARP 本底摄取高,从而使图像信噪比降低;(2) 正常组织(如肝脏等)的高摄取影响图像对比度与病灶的显示;(3) 其他:有些实体瘤药物渗透性差(如血-脑屏障限制药物进入脑转移灶);核素-药物偶联物在循环中可能解离,使靶向性降低;若 PARP 表达下调或突变也可降低药物结合效率。目前

大多数 PARP 显像剂仍处于基础研究阶段,有望通过以下策略改善其 PET 显像的灵敏度与特异性:(1) 基于基因检测(如 BRCA 突变状态)筛选敏感患者<sup>[33]</sup>;(2) 开发更稳定的放射性标记方法;(3) 优化药物结构:如使用纳米载体(如脂质体、外泌体)包载药物,改善肿瘤渗透性和靶向性,减少正常组织摄取;或引入亲水基团等优化抑制剂结构以降低肝脏摄取,提高肿瘤摄取与 T/NT;(4) 联合其他正电子药物进行双示踪剂显像以提高诊断准确性。

PARP 靶向的核素治疗研究很少,且主要在荷瘤鼠等动物模型中进行。提高患者 PARP 靶向 PET 显像的 T/NT 是决定可否推广的关键要素。通过改善以下策略,推动 PARP 靶向放疗的研究,从而推动精准诊疗一体化发展:(1) 选择适合的核素类型进行靶向治疗,如  $\alpha$  粒子对微小病灶更有效;(2) 开发更稳定的放射性标记方法;(3) 优化药物结构,改善肿瘤渗透性和靶向性,减少正常组织摄取;(4) 开发双功能探针,如同时靶向 PARP+表皮生长因子受体或 PARP+PSMA,减少肿瘤逃逸风险;(5) 结合其他疗法,如化疗(与 DNA 损伤剂如铂类化疗联用,增强 PARP 抑制效果)或免疫治疗(联合免疫检查点抑制剂,如程序性死亡受体-1 抗体,激活抗肿瘤免疫应答)。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 向鸿:研究实施、论文撰写;王云华:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] Huang D, Su Z, Mei Y, et al. The complex universe of inactive PARP1[J]. Trends Genet, 2024, 40(12): 1074-1085. DOI:10.1016/j.tig.2024.08.009.
- [2] Li X, Zou L. BRCAness, DNA gaps, and gain and loss of PARP inhibitor-induced synthetic lethality[J]. J Clin Invest, 2024, 134(14): e181062. DOI:10.1172/JCI181062.
- [3] 罗波, 吴江, 张朋俊, 等. <sup>177</sup>Lu-PSMA-I&T 联合氟唑帕利治疗前列腺癌的实验研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(5): 288-293. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240514-00168. Luo B, Wu J, Zhang PJ, et al. Experimental research on the treatment of prostate cancer with the combination of <sup>177</sup>Lu-PSMA-I&T and fluzoparib[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(5): 288-293. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240514-00168.
- [4] Makvandi M, Pantel A, Schwartz L, et al. A PET imaging agent for evaluating PARP-1 expression in ovarian cancer[J]. J Clin Invest, 2018, 128(5): 2116-2126. DOI:10.1172/JCI97992.
- [5] Puentes LN, Makvandi M, Mach RH. Molecular imaging: PARP-1 and beyond[J]. J Nucl Med, 2021, 62(6): 765-770. DOI:10.2967/jnumed.120.243287.
- [6] Reiner T, Lacy J, Keliher EJ, et al. Imaging therapeutic PARP inhibition *in vivo* through bioorthogonally developed companion imaging agents[J]. Neoplasia, 2012, 14(3): 169-177. DOI:10.1593/neo.12414.
- [7] Michel LS, Dyroff S, Brooks FJ, et al. PET of poly (ADP-ribose) polymerase activity in cancer: preclinical assessment and first in-human studies[J]. Radiology, 2017, 282(2): 453-463. DOI:10.1148/radiol.2016161929.
- [8] Schöder H, França PDS, Nakajima R, et al. Safety and feasibility of PARP1/2 imaging with <sup>18</sup>F-PARPi in patients with head and neck cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(13): 3110-3116.

- DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3484.
- [9] Wang X, Liu W, Li K, et al. PET imaging of PARP expression using <sup>68</sup>Ga-labelled inhibitors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(9): 2606-2620. DOI:10.1007/s00259-023-06249-6.
- [10] Wang Q, Li Z, Jiang Y, et al. Synthesis and bioevaluation of a new <sup>68</sup>Ga-labelled niraparib derivative that targets PARP-1 for tumour imaging[J]. Bioorg Chem, 2025, 154: 108063. DOI:10.1016/j.bioorg.2024.108063.
- [11] Wilson TC, Xavier MA, Knight J, et al. PET imaging of PARP expression using <sup>18</sup>F-olaparib[J]. J Nucl Med, 2019, 60(4): 504-510. DOI:10.2967/jnumed.118.213223.
- [12] Zhang H, Abou D, Lu P, et al. [<sup>18</sup>F]-Labeled PARP-1 PET imaging of PSMA targeted alpha particle radiotherapy response[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 13034. DOI:10.1038/s41598-022-17460-0.
- [13] Chan CY, Chen Z, Destro G, et al. Imaging PARP with [<sup>18</sup>F]rucaparib in pancreatic cancer models[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(11): 3668-3678. DOI:10.1007/s00259-022-05835-4.
- [14] Guibbal F, Hopkins SL, Pacelli A, et al. [<sup>18</sup>F]AZD2461, an insight on difference in PARP binding profiles for DNA damage response PET imaging[J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22(5): 1226-1234. DOI:10.1007/s11307-020-01497-6.
- [15] Stotz S, Kinzler J, Nies AT, et al. Two experts and a newbie: [<sup>18</sup>F]PARPi vs [<sup>18</sup>F]FTT vs [<sup>18</sup>F]FPyPARP—a comparison of PARP imaging agents[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(3): 834-846. DOI:10.1007/s00259-021-05436-7.
- [16] Shuhendler AJ, Cui L, Chen Z, et al. [<sup>18</sup>F]-SuPAR: a radiofluorinated probe for noninvasive imaging of DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase activity[J]. Bioconjug Chem, 2019, 30(5): 1331-1342. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.9b00089.
- [17] Chen B, Ojha DP, Toyonaga T, et al. Preclinical evaluation of a brain penetrant PARP PET imaging probe in rat glioblastoma and nonhuman primates[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(7): 2081-2099. DOI:10.1007/s00259-023-06162-y.
- [18] Ferrat M, Dahl K, Schou M. One-pot synthesis of <sup>11</sup>C-labelled primary benzamides via intermediate [<sup>11</sup>C] aryl dimethylaminopyridinium salts[J]. Chemistry, 2021, 27(34): 8689-8693. DOI:10.1002/chem.202100544.
- [19] Hoffman SLV, Mixdorf JC, Kwon O, et al. Preclinical studies of a PARP targeted, Meitner-Auger emitting, theranostic radiopharmaceutical for metastatic ovarian cancer[J]. Nucl Med Biol, 2023, 122-123: 108368. DOI:10.1016/j.nuclmedbio.2023.108368.
- [20] Destro G, Chen Z, Chan CY, et al. A radioiodinated rucaparib analogue as an Auger electron emitter for cancer therapy[J]. Nucl Med Biol, 2023, 116-117: 108312. DOI:10.1016/j.nuclmedbio.2022.108312.
- [21] Zhou J, Du T, Wang X, et al. Discovery of quinazoline-2,4(1H,3H)-dione derivatives containing a piperizinone moiety as potent PARP-1/2 inhibitors—design, synthesis, *in vivo* antitumor activity, and X-ray crystal structure analysis[J]. J Med Chem, 2023, 66(20): 14095-14115. DOI:10.1021/acs.jmedchem.3c01152.
- [22] Makvandi M, Xu K, Lieberman BP, et al. A radiotracer strategy to quantify PARP-1 expression *in vivo* provides a biomarker that can enable patient selection for PARP inhibitor therapy[J]. Cancer Res, 2016, 76(15): 4516-4524. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-0416.
- [23] Marques M, Beauchamp MC, Fleury H, et al. Chemotherapy reduces PARP1 in cancers of the ovary; implications for future clinical trials involving PARP inhibitors[J]. BMC Med, 2015, 13: 217. DOI:10.1186/s12916-015-0454-9.
- [24] Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(362): 362ps17. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf9246.
- [25] Laird J, Lok BH, Carney B, et al. Positron-emission tomographic imaging of a fluorine 18-radiolabeled poly(ADP-ribose) polymerase 1 inhibitor monitors the therapeutic efficacy of talazoparib in SCLC patient-derived xenografts[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(10): 1743-1752. DOI:10.1016/j.jtho.2019.05.032.
- [26] Pantel AR, Gitto SB, Makvandi M, et al. [<sup>18</sup>F]FluorThanatrace ([<sup>18</sup>F]FTT) PET imaging of PARP-inhibitor drug-target engagement as a biomarker of response in ovarian cancer, a pilot study[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(8): 1515-1527. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1602.
- [27] Funingana IG, Reinius MAV, Petrillo A, et al. Can integrative biomarker approaches improve prediction of platinum and PARP inhibitor response in ovarian cancer? [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 77: 67-82. DOI:10.1016/j.semcancer.2021.02.008.
- [28] Thakur N, Yim K, Abdul-Ghafar J, et al. High poly(ADP-ribose) polymerase expression does relate to poor survival in solid cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(22): 5594. DOI:10.3390/cancers13225594.
- [29] Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation[J]. N Engl J Med, 2018, 379(8): 753-763. DOI:10.1056/NEJMoa1802905.
- [30] Marzio A, Kurz E, Sahni JM, et al. EMSY inhibits homologous recombination repair and the interferon response, promoting lung cancer immune evasion[J]. Cell, 2022, 185(1): 169-183.e19. DOI:10.1016/j.cell.2021.12.005.
- [31] Luo J, Jin J, Yang F, et al. The correlation between PARP1 and BRCA1 in AR positive triple-negative breast cancer[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(12): 1500-1510. DOI:10.7150/ijbs.16176.
- [32] Jannetti SA, Carlucci G, Carney B, et al. PARP-1-targeted radiotherapy in mouse models of glioblastoma[J]. J Nucl Med, 2018, 59(8): 1225-1233. DOI:10.2967/jnumed.117.205054.
- [33] Weddle CJ, Blancard M, Uche N, et al. Examining patient-specific responses to PARP inhibitors in a novel, human induced pluripotent stem cell-based model of breast cancer[J]. NPJ Precis Oncol, 2025, 9(1): 53. DOI:10.1038/s41698-025-00837-5.

(收稿日期:2025-01-13)