核素与靶分子多样性驱动的 PET 探针研发

朱华 丁缙 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、放射性药物研究与试验评价北京市重点实验室、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142

通信作者:杨志, Email: pekyz@163.com

基金项目:国家自然科学基金(92359203);青年北京学者项目(113)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250625-00213

Development of PET probes driven by nuclide and target molecule diversity

Zhu Hua, Ding Jin, Yang Zhi

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

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

Fund program: National Natural Science Foundation of China (92359203); Beijing Young Scholar Program (113)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250625-00213

在核医学领域,新型分子探针的研发始终是推动疾病精准诊疗发展的关键动力。近 10 余年来,我国多种医用核素供给能力的提升,以及对众多新型靶分子探索的深入,为新型核医学分子探针的创新研发提供了丰富的资源,展现出令人瞩目的前景^[1-2]。其中,固体靶核素技术的进步为新型核素(如⁸⁹Zr、⁶⁴Cu、¹²⁴I 等)的应用提供了更多可能性^[3]。

从核素层面来看,不同核素各具特性,为核医学探针研发赋予了独特优势。¹⁸F 凭借 110 min 的适中半衰期,成为 PET 显像的常用核素。本期“重点号”的论文中^[4-7],有 2 篇属于¹⁸F 标记探针研究。彭莹等^[4]的研究显示,基于雌激素受体(estrogen receptor, ER)拮抗剂和降解剂 giredestrant (GDC-9545) 开发的¹⁸F-GDC 在肿瘤相关抗原 ER α 亚型的靶向检测中表现出色;另一项研究结果提示,(*R*)-*N*-仲丁基-*N*-甲基-4-(3-(¹⁸F-三氟甲基)苯基)喹唑啉-2-甲酰胺 [(*R*)-*N*-sec-butyl-*N*-methyl-4-(3-(¹⁸F-trifluoromethyl) phenyl) quinazoline-2-carboxamide, ¹⁸F-TFQC] 在神经退行性疾病等缓慢进展病症的研究中发挥独特作用,有望用于神经炎症反应早期识别以及抗炎性反应药物的疗效监测^[5]。⁶⁸Ga 的半衰期约 68 min,其良好的螯合性能使其在靶向癌细胞过表达受体显像方面潜力巨大。周博等^[6]的研究表明,以 CD36 为靶点,基于⁶⁸Ga 开发的特异性分子探针,对胶质母细胞瘤的潜在转移可实现特异性可视化。

值得注意的是,⁸⁹Zr 半衰期长达 78.4 h,为分子探针体内长时间追踪创造了条件,进而为免疫治疗效果监测等长期观察需求开辟了新途径^[7]。

分子靶点的多样性同样为分子探针研发提供了多元方向。ER α 作为肿瘤诊疗中的经典靶点,在肿瘤显像诊断与治疗中持续发挥重要作用;相对分子质量 18×10^3 转位蛋白(translocator protein, TSPO)与神经炎症反应关联紧密,是神经系统疾病诊断与监测的重要靶点;平足蛋白(podoplanin, PDPN)作为介导肿瘤转移与免疫抑制的关键跨膜糖蛋白,在黑色素瘤等实体瘤的靶向诊疗探针开发中展现出重要潜力;CD36 作为参与脂质代谢和细胞黏附过程的跨膜糖蛋白,逐渐成为分子探针研发的新兴靶点。

目前靶向 ER 的 PET 显像探针存在代谢快、肿瘤摄取低、肝摄取高、特异性差等问题^[8]。彭莹等^[4]基于 ER α 拮抗剂和降解剂 GDC-9545 设计合成了¹⁸F-GDC,该探针放化纯高、稳定性好,可浓聚于 ER α 高表达的癌细胞和荷瘤鼠模型病灶区域,并在 PET 显像中呈现出良好的图像对比度,具有优异的诊断性能。在此基础上的定向修饰和改进有助于开发具有理想显像效果的新型靶向 ER α 的 PET 显像剂。

苏洪星等^[5]基于第 3 代靶向 TSPO 的探针母体,优化并合成¹⁸F-TFQC,且对比了该探针与第 2 代探针 *N,N*-二乙基-2-(2-(4-(2-¹⁸F-氟乙氧基)苯基)-5,7-二甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)乙酰胺 [*N,N*-di-

ethyl-2-(2-(4-(2-¹⁸F-fluoroethoxy) phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo [1,5-a] pyrimidin-3-yl) acetamide, ¹⁸F-DPA-714] 的 TSPO 基因多态性的选择性差异,以及对大鼠神经炎性反应模型的显像效能。该研究结果显示,2 种探针在注入大鼠体内后均能快速进入大脑,并在炎症反应区域实现特异性摄取,二者显像性能无明显差异;但与 ¹⁸F-DPA-714 相比,¹⁸F-TFQC 对 TSPO 基因多态性不敏感,更契合临床应用需求,在神经炎性反应的早期识别及抗炎性反应药物疗效监测方面具有潜力,有望为相关临床实践和研究提供更有效的工具。

跨膜蛋白 CD36 在脂质代谢、炎症反应等生理及病理过程中发挥关键作用^[9],CD36 过表达可显著增强黑色素瘤、胶质母细胞瘤和乳腺癌等侵袭性恶性肿瘤的转移潜能^[10]。因此,通过分子影像手段动态、特异地监测肿瘤患者 CD36 表达变化,以及及时、准确地评估疗效并指导个体化治疗意义重大。周博等^[6]以 CD36 靶向的抗血管生成肽 ABT-510 为活性骨架,设计并合成 3 种新型 ⁶⁸Ga 标记分子探针 ⁶⁸Ga-BQ01、⁶⁸Ga-BQ02、⁶⁸Ga-BQ03。结果显示,⁶⁸Ga-BQ03 具有较高的肿瘤摄取[注射后 0.5 h 为 (0.63±0.06) 每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, % ID/g)];同时,⁶⁸Ga-BQ03 的肿瘤/肌肉比值显著高于 ⁶⁸Ga-BQ01 和 ⁶⁸Ga-BQ02 ($F=161.50$, 均 $P<0.001$),且 microPET 显像效果最好,有望用于 CD36 阳性恶性肿瘤的精准诊断,并可作为治疗应答的早期预测指标,为 CD36 靶向治疗策略的优化与疗效评估提供重要影像学依据。

刘雨等^[7]制备 ⁸⁹Zr 标记的抗人 PDPN 单克隆抗体 (简称单抗) 探针 ⁸⁹Zr-去铁胺 (desferrioxamine, DFO)-SZ168,通过系统性质量控制 (标记率 >60%, 放化纯 >95%, 体外稳定性良好) 证实其可靠性。在黑色素瘤小鼠模型中,该探针表现出优异靶向性;microPET/CT 显像示注射后 48 h 肿瘤摄取达峰值,注射后 7 d 离体生物分布显示肿瘤高摄取 [(29.36±7.29) %ID/g],明显高于同源对照抗体 ⁸⁹Zr-DFO-免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G [(8.78±1.63) %ID/g; $t=4.77$, $P=0.009$],且免疫组织化学验证肿瘤 PDPN 高表达。该研究将 SZ168 单抗与 ⁸⁹Zr 结合用于免疫 PET 显像,证实其通过特异性靶向 PDPN 实现黑色素瘤高对比度显像,为黑色素瘤的分子靶向诊断提供了新工具,并为诊疗一体化研究奠定了基础。

另外,本期安排了 1 篇与“重点号”主题相关的

综述。丁缙等^[11]聚焦于一类与经典的糖代谢显像探针 ¹⁸F-FDG 完全不同的探针——靶向肿瘤糖基化表位的糖特异性核素诊疗探针。作者回顾了靶向肿瘤黏蛋白 1 (mucoprotein-1, MUC1) 糖基化表位的适配体、多肽及单抗 3 类探针的分子设计、临床转化进展与技术瓶颈,重点解析其肿瘤摄取效率、靶向特异性及诊疗一体化潜力,为优化 MUC1 靶向探针的临床转化路径提供了理论依据。

不同核素与不同靶点的组合应用使得新型核素标记分子探针在多种疾病诊疗中展现出强大功能。在肿瘤领域,分子探针能够精准定位肿瘤组织,为手术方案制定与靶向治疗策略选择提供关键依据;在神经系统疾病方面,可助力早期发现神经退行性病变,实现疾病的及时干预,延缓病情发展。这种多维度的研发模式,不仅提升了疾病诊断的准确性,更为个性化医疗方案的制订提供了有力支撑。然而,当前的新型核素探针研发仍面临诸多挑战。核素标记的稳定性与效率、分子探针在体内的药代动力学特性优化、新核素-靶点组合的探索等问题,都需要进一步深入研究。核素与靶点的多样性为新型核素分子探针研发奠定了坚实基础,随着研究的不断深入,有望在未来实现更多突破,推动核医学在疾病诊疗领域发挥更大的作用,为患者带来更精准、更有效的医疗服务。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 朱华:论文撰写、经费支持;丁缙:论文修改;杨志:论文指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] 中华医学会核医学分会. 2024 年全国核医学现状普查结果简报[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(10): 617-618. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240920-00327. Chinese Society of Nuclear Medicine. A brief report on the results of the national survey of nuclear medicine in 2024[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(10): 617-618. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240920-00327.
- [2] Zhang J, Kang F, Wang X, et al. Recent advances in radiotracers targeting novel cancer-specific biomarkers in China; a brief overview[J]. J Nucl Med, 2024, 65(Suppl 1): 38S-45S. DOI:10.2967/jnumed.123.266314.
- [3] 中华医学会核医学分会《中国固体靶工作委员会应用共识》编写委员会,中国核学会放射性药物分会,北京市核医学质量控制和改进中心,中国固体靶放射性核素制备与应用共识[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(9): 545-548. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190904-00190. Writing Committee of Chinese Society of Nuclear Medicine for the expert consensus on the preparation and application of solid target radionuclides in China; Chinese Society of Radiopharmaceutical Sciences-Chinese Nuclear Society; Beijing Quality Control and Im-

- provement Center for Nuclear Medicine. Expert consensus on the preparation and application of solid target radionuclides in China [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40 (9): 545-548. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190904-00190.
- [4] 彭莹,陈盼盼,邱玲,等.雌激素受体 α 靶向 PET 显像探针的合成及初步生物学评价[J].中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(8): 452-457. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240722-00269. Peng Y, Chen PP, Qiu L, et al. Synthesis and preliminary biological evaluation of estrogen receptor α -targeted PET imaging probe [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45 (8): 452-457. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240722-00269.
- [5] 苏洪星,马玉飞,林卿玉,等. ^{18}F -TFQC 和 ^{18}F -DPA-714 对 TSPO 基因多态性的选择性差异及在大鼠神经炎症反应模型中的 PET 显像对比[J].中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(8): 458-463. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250319-00081. Su HX, Ma YF, Lin QY, et al. Comparative study on the selectivity differences of ^{18}F -TFQC and ^{18}F -DPA-714 for TSPO gene polymorphisms and their PET imaging in rat neuroinflammation models [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45 (8): 458-463. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250319-00081.
- [6] 周博,梁婷,张超,等.靶向 CD36 新型放射性示踪剂的研制及初步应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(8): 464-469. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250421-00113. Zhou B, Liang T, Zhang C, et al. Development and preliminary application of novel radiotracers targeting CD36 [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(8): 464-469. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250421-00113.
- [7] 刘雨,孙晓慧,刘思文,等. ^{89}Zr 标记抗人 PDPN 单抗 SZ168 用于黑色素瘤免疫 PET 显像的实验研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45 (8): 470-474. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240725-00273. Liu Y, Sun XH, Liu SW, et al. Experimental study of ^{89}Zr -labeled anti-human PDPN monoclonal antibody SZ168 for immunoPET imaging of melanoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45 (8): 470-474. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240725-00273.
- [8] Liao GJ, Clark AS, Schubert EK, et al. ^{18}F -fluoroestradiol PET: current status and potential future clinical applications [J]. J Nucl Med, 2016, 57 (8): 1269-1275. DOI: 10.2967/jnumed.116.175596.
- [9] Feng WW, Zuppe HT, Kurokawa M. The role of CD36 in cancer progression and its value as a therapeutic target [J]. Cells, 2023, 12(12): 1605. DOI:10.3390/cells12121605.
- [10] Wang H, Franco F, Tsui YC, et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors [J]. Nat Immunol, 2020, 21 (3): 298-308. DOI: 10.1038/s41590-019-0589-5.
- [11] 丁缙,杨宇雯,刘特立,等.肿瘤糖基化表位特异性核素诊疗探针:回顾与展望[J].中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45 (8): 497-502. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250506-00137. Ding J, Yang YW, Liu TL, et al. Tumor glycosylation epitope-specific radionuclide theranostic probes: review and prospect [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(8): 497-502. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250506-00137.

(收稿日期:2025-06-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2025 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷

AUC(area under curve),曲线下面积

CI(confidence interval),可信区间

CT(computed tomography),计算机断层摄影术

CV(coefficient of variation),变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸

FDG(fluorodeoxyglucose),脱氧葡萄糖

HAV(hepatitis A virus),甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin),血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen),乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus),乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus),丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging),磁共振成像

PBS(phosphate buffered solution),磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction),聚合酶链反应

PET(positron emission tomography),正电子发射断层摄影术

PLT(platelet count),血小板计数

RBC(red blood cells),红细胞

RNA(ribonucleic acid),核糖核酸

ROC(receiver operating characteristic),受试者工作特征

ROI(region of interest),感兴趣区

SPECT(single photon emission computed tomography),单光子发射计算机断层摄影术

SUV(standardized uptake value),标准摄取值

SUV_{max}(maximum standardized uptake value),最大标准摄取值SUV_{mean}(mean standardized uptake value),平均标准摄取值

WBC(white blood cells),白细胞

WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部