

• 综述 •

 ^{18}F 标记的正电子放射性药物及其临床应用

吴春英 林祥通 张满达 王博诚

PET 显像可以无创、动态、定量地研究特定标记物在人体内的化学过程和生理生化过程,在活体水平研究生命物质的代谢,研究受体的分布和功能、基因调控的变化等,这些使核医学的发展达到了真正意义上的分子水平。

PET 的发展离不开 PET 药物,其均为正电子核素标记药物。发射正电子的核素很多,主要有 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{62}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{82}Rb 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{38}K 、 ^{73}Se 和 $^{94}\text{Tc}^m$ 。由于 ^{18}F 有相对较长的半衰期(110 min),通过置换取代有机化合物分子中的氢原子、羟基或硝基,可以实现药物的 ^{18}F 标记。同时, ^{18}F 标记正电子放射性药物既可用于 PET 显像,也可用于分子符合探测,临床应用广泛。

一、代谢型显像剂

1. 糖代谢显像剂。 $2\text{-}^{18}\text{F}$ 脱氧葡萄糖(FDG)是葡萄糖结构类似物,通过与葡萄糖相同的转运载体 Glut-1 转运入细胞,在胞浆内经己糖激酶 II 催化生成 6-磷酸-FDG,因后者不被特异的果糖-1-激酶识别和催化,无法生成相应的二磷酸己糖参加有氧和无氧糖代谢,而停留、聚集在胞浆内。在不同的生理和病理状态下,细胞对葡萄糖的利用会发生变化,从而反映人体的某些功能改变。 ^{18}F -FDG 是目前临床应用最多的正电子显像剂,已大量用于:①神经系统疾病的诊断:癫痫、脑肿瘤、痴呆和帕金森病等;②探测心肌缺血,测定心肌存活;③肿瘤的诊断、分期、疗效监测和预后判断;④脑功能研究。

2. 多巴胺代谢显像剂。多巴胺能系统主要调控锥体外系的运动功能、精神活动、脑垂体激素的分泌等生理过程。多巴胺不能通过血脑屏障,必须由在体内生物合成的前体 *L*-多巴通过神经元细胞内脱羧酶的作用在脑内生成并储

存。 $6\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-*L*-DOPA($6\text{-}^{18}\text{F}$ -FDOPA)的体内行为类似 *L*-多巴,注入体内后参与多巴胺的合成和代谢,临床主要用于研究和诊断突触前多巴胺功能失调的疾病如帕金森病、精神分裂症和遗传性舞蹈病等,也有报道用于甲状腺癌的诊断。

3. 氨基酸代谢显像剂。氨基酸参与蛋白质的合成、转运和调控,体内蛋白质合成的异常与多种肿瘤及神经精神疾病有关,目前常用来研究脑胶质瘤、恶性淋巴瘤、脑转移瘤、肺癌和乳腺癌。已用于人体 PET 显像的 ^{18}F 标记的氨基酸主要有 ^{18}F -*L*-酪氨酸(tyrosine)、 ^{18}F -*L*-苯丙氨酸(phenylalanine)和 ^{18}F -*L*- α -甲基酪氨酸(FMT),前两者由于放化产率极低,临床应用报道少,而 ^{18}F - α -FMT 的体内外性能较好,肿瘤组织与正常组织的放射性比值高,图像清晰,放化合成时间 45 min,产率 20% (未校正)。 $0\text{-}2\text{-}^{18}\text{F}$ 氟乙基酪氨酸(FET)体内稳定性好,能与肿瘤组织快速结合,靶组织/本底比值高,放化产率约 40%,主要用于脑肿瘤显像。由于 ^{18}F -FET 不与蛋白质结合,在骨髓、肾和胰腺中摄取相当低,故可以作为肺癌和乳腺癌显像剂。 ^{18}F -*L*-氨基-3-环丁基-1-羧酸(ACBC)是一类非天然氨基酸代谢显像剂,动物研究和人体 PET 显像表明其可用于脑肿瘤的诊断。 $Z\text{-}4\text{-}^{18}\text{F}$ -*L*-脯氨酸在肿瘤组织中摄取高,肝、胰腺摄取少,标记率可达 40%,目前已用于临床,但不能用于泌尿系统肿瘤显像。

4. 核酸代谢显像剂^[1]。核酸的合成与代谢可反映细胞分裂增殖状况, $3\text{-}^{18}\text{F}$ 脱氧- $3\text{-}^{18}\text{F}$ 氟胸腺嘧啶(FLT)是性能最好的核酸代谢显像剂,能被细胞摄取并由胸腺嘧啶酶 1 磷酸化而滞留在细胞内,参与 DNA 合成。动物模型实验结果表明注入 ^{18}F -FLT 后,95% 以原形清除,并可在快速增生的器官中大量浓聚,已成功地用于人体脑肿瘤、肺癌、食管癌、淋巴瘤转移癌 PET 显像,结果满意,可为肿瘤治疗成功与否提供早期的评价指标。 $5\text{-}^{18}\text{F}$ 氟尿苷和 $5\text{-}^{18}\text{F}$ 氟脱氧尿苷参与 DNA 和 RNA 的合成,两者可用于脑胶质瘤、

肝癌、结肠癌和乳腺癌的诊断,由于体内降解迅速,清除半衰期只有 8 和 10 min,现已很少用。 ^{18}F 氟代甲基阿糖味喃尿酸啉(FMAU)也可用于核酸代谢研究,缺点是其在体内降解。

5. 胆碱代谢显像剂。细胞中普遍存在磷酸胆碱反应, ^{11}C -胆碱已广泛用于肿瘤显像。 ^{18}F 标记胆碱代谢显像剂有 ^{18}F -fluorocholine (FCH)、 $2\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoroethylcholine (FEC) 和 $3\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoropropylcholine (FPC),其中仅 ^{18}F -FCH 的磷酸化速率与 ^{11}C -胆碱相似,具有与 ^{11}C -胆碱相似的体内特性,标准摄取值(SUV)相近,参与 PG-3 前列腺癌细胞的磷酸化过程,60 min 时肿瘤/血比值高达 12 ± 5 ,且图像质量明显优于 ^{11}C -胆碱,可用于前列腺癌的诊断。

6. 脂肪酸代谢显像剂^[2]。脂肪酸是心肌的主要能量来源,心肌脂肪酸代谢与心肌状态密切相关。局部心肌缺血时,心肌脂肪酸的摄取和清除也随之改变,因此 ^{18}F 标记脂肪酸可用于心肌细胞存活的估测。近年来比较成功的有 ^{18}F -fluoro-6-thia-heptadecanoic acid (FTHA) 和 ^{18}F -fluoro-4-thia-palmitate (FTP),分别在长链脂肪酸的 6 位和 4 位杂一硫原子,降低了脂肪酸的 β 氧化速度,明显延长其在心肌中的滞留时间。研究表明, ^{18}F -FTHA 通过线粒体摄取,心肌放射性浓集速度可以反映长链脂肪酸的氧化速率,目前已用于临床非创伤性测定心肌底物利用状态,指导临床药物治疗。结合 ^{18}F -FDG,可用于心肌活力的测定,也有报道用于骨骼肌脂肪酸代谢测定。此外,大鼠离体肝脏肉碱棕榈酸转移酶抑制实验表明, $15\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-3-oxa-pentadecanoate (FOP) 可用于肝脏线粒体脂肪酸氧化测定,很有可能成为临床酒精脂肪肝、非酒精脂肪肝和 2 型糖尿病患者的 PET 显像剂。

7. 骨显像剂。利用 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ 核反应,经直接法处理制备得到 ^{18}F -NaF,可用于人体骨血流和代谢显像研究。

8. 肾上腺显像剂。肾上腺皮质的主要功能是分泌和产生醛固酮、皮质醇、雄激素和雌激素。胆固醇基- ^{18}F 苯甲酸

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院核医学科(吴春英、林祥通);江苏省原子医学研究所、核医学国家重点实验室(张满达、王博诚)

酯(CFB)的大鼠体内分布结果显示,肾上腺摄取高(1, 3 和 6 h % ID/g 分别为 6.02, 4.84 和 4.27), 正常狒狒肾上腺显像清晰, 周边本底低。用雌激素 EE₂ 和 4APP 诱导的低脂血症模型大鼠, 其肾上腺摄取有明显提高, 提示利用 ¹⁸F-CFB PET 显像, 能够快速诊断肾上腺功能。

二、结合型显像剂

1. 多巴胺受体显像剂。多巴胺受体显像是目前分子核医学的研究热点。多巴胺受体可分为 D₁ 受体和 D₂ 受体, 其中 D₁ 受体又可分为 D₁ 和 D₅ 2 种亚型, D₂ 受体可分为 D₂、D₃ 和 D₄ 3 种亚型。用于 D₁ 受体显像的 ¹⁸F 标记药物有 7 氯-¹⁸F 氟代-3-甲基-1-(3-氨基苯基)-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并吡啶酮, 该化合物与 D₁ 受体亲和力高、选择性高。大鼠体内分布和狒狒的 PET 显像研究显示, 纹状体/小脑比值高达 12。D₂ 受体 PET 显像剂主要有螺环哌啶酮类(spiperone)、苯甲酰胺类(benzamide)、Pride 类和苯哌啶酮类(benperidol)。其中 ¹⁸F-N-methylspiperone(MSP) 和 ¹⁸F-fluoroethylspiperone(FESP) 的选择性最高, 性能优于其他显像剂, 已广泛用于 D₂ 受体显像。苯甲酰胺类中以 ¹⁸F-2, 3-dimethoxy-N-[9-(4-fluorobenzyl)-9-azabicyclo(3, 3, 1)nonan-3-β-ethyl]benzamide(MABN) 和 ¹⁸F-2, 3-dimethoxy-N-[1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl]benzamide(MBP) 为代表, 狒狒显像表明纹状体有明显特异性摄取。Pride 类衍生物中以 ¹⁸F-fallypride、¹⁸F-desmethoxyfallypride^[3] 和 ¹⁸F-cetobopride^[4,5] 为代表, 猴 PET 显像表明该类药物与 D₂ 受体亲和力高, 选择性好, 能定量测定纹状体内 D₂ 受体的密度。苯哌啶酮类 ¹⁸F-N-methylbenperidol (NMB) 狒狒显像显示, 在注药后 3 h, 纹状体/小脑比高达 35, 特异性摄取高, 上述药物均具有很好的临床应用前景。¹⁸F-5-OH-PF-PAT 和 ¹⁸F-7-OH-PFPAT 是对现有 D₃ 受体配体分子结构改进后的新化合物, 放化纯 > 90%, 体内外稳定性好, 但其临床价值有待进一步研究。4-(4-¹⁸F 氟乙氧基苯基)-哌嗪基-1-甲基-吡啶啉(1, 5a) 吡啶的体内外受体结合分析表明, 该药有望成为第 1 个合适的 D₄ 受体显像剂。

2. 多巴胺转运体显像剂。中枢多巴胺转运体(DAT)是位于多巴胺神经元突触前膜的膜蛋白质, 主要功能是再摄取突触间隙的多巴胺, 是控制脑内多巴胺

水平的关键因素, 其变化较受体变化更为早期、灵敏和直接。¹⁸F 标记的 DAT 显像剂都是以可卡因的母体结构托烷作为基本结构加以改进, 主要有 ¹⁸F-CFT(¹⁸F-WIN35, 428)、¹⁸Fβ-CFF-PP 和 ¹⁸F-FECNT^[6]。¹⁸F-CFT 与 DAT 具有较高的结合动力学, 选择性高, 但其在纹状体的摄取随时间增加, 不能达到坪浓度, 因此不能用于定量分析。人体 ¹⁸Fβ-CFF-PP PET 显像结果显示, 纹状体/小脑比值高, 在显像过程中出现短暂的平衡, 因此可用于 DAT 的定量分析。¹⁸F-FECNT PET 图像清晰, 比 ¹⁸Fβ-CFF-PP 具有更好更快的结合动力学, 2 h 内纹状体摄取达峰值, 豆、尾状核摄取高, 小脑摄取低且清除很快。该化合物标记简单, 放化产率高, 纯度好, 人体内吸收剂量小。

3. 5-羟色胺(HT)受体显像剂^[7]。5-HT 受体与许多神经精神疾病有关。5-HT 受体分为 7 类 15 个亚型, 用于 PET 显像的主要有 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体显像剂。WAY-100635 是最早发现的 5-HT_{1A} 受体显像剂, 但其代谢产物与 α-肾上腺素能受体有亲和力, 影响 5-HT_{1A} 的定量测定。通过对一系列 WAY 类似物的动物研究发现, 含有环己烷羧基(¹⁸F-CWAY)的类似物与 5-HT_{1A} 具有高的亲和力和靶/本底比, 适合测定 5-HT_{1A} 受体密度。含有苯甲酰胺基(¹⁸F-FBWAY)的衍生物和含有甲基甲酰胺基(¹⁸F-MeFBWAY)的衍生物适合测定内源性 5-HT_{1A} 的变化。¹⁸F-MPPF 能选择性地与 5-HT_{1A} 受体结合, 适用于定量测定 5-HT_{1A} 在脑中的分布, 目前已用于临床。5-HT_{2A} 受体显像剂主要有 ¹⁸F-setoperone、¹⁸F-altanserin 和 ¹⁸F-MSP, 均已用于临床多种神经精神疾病的诊断。其中 ¹⁸F-setoperone 可用于人体 5-HT_{2A} 受体显像, 其最大优点是代谢产物不能穿过血脑屏障, 且小脑摄取很低。¹⁸F-altanserin 与 5-HT_{2A} 特异性结合, 最新研究表明其代谢产物并不影响 5-HT_{2A} 的定量测定。¹⁸F-altanserin 的二取代类似物 ¹⁸F-deuterioaltanserin, 可减少在体内的 N-脱烷基作用, 脑特异性摄取更高, 性能优于 ¹⁸F-altanserin, 也已用于临床。2, 5-dimethyl-3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-indole(¹⁸F-Lu9-024)^[8] 是新一类的 ¹⁸F 标记的吲哚衍生物, 动物实验显示纹状体有较好的摄取和滞留, 靶/本底比高, 是一个较好的 5-HT_{2A} 显像剂。

4. 乙酰胆碱转运体显像剂。囊泡乙酰胆碱转运体主要存在于胆碱能末梢的突触囊泡内, ¹⁸F(+)-4-fluorobenzyltrozamicol (FBT) 能够选择性、特异地与突触前乙酰胆碱能神经元中的囊泡乙酰胆碱转运体结合。恒河猴基底节显像清晰, 可用于测定基底节胆碱能末梢密度, 临床用于认知和痛觉的研究。

5. 乙酰胆碱受体显像剂。中枢乙酰胆碱受体参与许多精神活动, 如认知、记忆等。乙酰胆碱受体分为 M 和 N 受体, M 受体分为 M₁~M₅ 受体。¹⁸F 标记的 M 受体显像剂主要有 ¹⁸F-MeQNB 和 3-[3-(3-fluoropropyl)thio-1, 2, 5, thiazolo-4]-1, 2, 5, 6-tetrahydro-1H-methylpyridine(¹⁸F-FP-TZIP)。恒河猴显像表明, 前者在脑中有一定的摄取, 滞留时间 5 h, 小脑清除快。后者临床前研究表明其为选择性的 M₂ 受体显像剂。¹⁸F 标记的 N 受体显像剂有 ¹⁸F-norchlorofluoropibatidine (NFEP) 和 ¹⁸F-FPH^[9], 动物和人体 PET 显像研究表明, 其与 N 受体均有较好的特异性结合, 但毒性较高, 临床应慎用。为降低毒性, 制备了 2 位和 6 位取代的 ¹⁸F-fluoro-3-(2-(S)-azetidinylmethoxy)pyridine(6-¹⁸F-A85380 和 2-¹⁸F-A85380), 动物分布、毒性实验和狒狒显像表明, 这 2 个药物有可能成为新的 ¹⁸F 标记 N 受体显像剂, 用于早老性痴呆的早期诊断。

6. 肾上腺素能受体显像。肾上腺素能受体与心律失常、抑郁和精神病有关, 分 α 和 β 肾上腺素能受体, ¹⁸F 氟代阿拉明可用于 α 肾上腺素能受体显像。¹⁸F-fluorocarzolo^[10] 是很强的 β 肾上腺素能受体拮抗剂, 也是第 1 个用于人脑和肺的 β 肾上腺素能受体 PET 显像剂, 可观察抑郁症和精神分裂症患者脑内 β 肾上腺素能受体的分布。(1R, 2S)-6-¹⁸F-fluorometaramiol(6-¹⁸F-FMR) 是中枢去甲肾上腺素能转运体的底物, 犬心脏显像表明其能特异地与心脏交感神经元结合。

7. 激素受体显像剂。雌激素受体(ER)在乳腺癌的诊治中起很重要的作用。¹⁸F-fluoro-17β-estradiol(FES), 与 ER 具有高亲和力, 已用于乳腺癌的诊断、分期、疗效判断及良恶性病变的鉴别诊断。孕激素受体显像剂有 ¹⁸F-2-氟乙基-16α-去甲基孕酮, 6-α-¹⁸F-fluoroprogesteron 与孕酮受体具有很强的亲和力, 已用于乳腺癌 PET 显像。雄激素受体显像剂有 ¹⁸F-16β-1-双氧睾酮(FDHT) 和 7α-¹⁸F-17α-甲

基-5 α -双氢睾酮(MDHT), 前者的前列腺/软组织放射性比值高, 已用于狒狒的前列腺显像, 结果满意。后者注射后 1 h 前列腺/软组织、前列腺/血放射性比值分别高达 8 和 9, 具有很好的临床应用前景。近年来研究发现性激素结合球蛋白(SHBG)在雌激素被转运至靶器官中起作用。现正在研究一种新的对 ER 和 SHBG 均具有高亲和力的显像剂。

8. σ 受体显像剂。 σ 受体存在于中枢神经系统、肝脏、肾脏、肾上腺和垂体等内分泌腺体, 可分为 σ_1 受体和 σ_2 受体, 能够调控多巴胺能和儿茶酚胺能系统的神经受体, 在黑色素瘤、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌及非小细胞肺癌等恶性肿瘤中有过度表达, 可用于上述肿瘤显像^[11]。显像剂有 ¹⁸F- α -4-(fluorophenyl)-5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazine-butanol 和 ¹⁸F-1-(3-氟丙基)-4-(4-胍基苯氧基甲基)哌啶(FPS), 后者是选择性 σ_1 受体显像剂, 已用于脑 σ_1 受体密度的定量测定。临床前研究表明 *N*-(*n*-benzylpiperidin-4-yl)-2-¹⁸F-fluorobenzamide 对 σ_1 受体和 σ_2 受体都有高的亲和力, 可用于心、肺、肾、脑和胰腺 σ 受体显像, [1-(4-2-¹⁸F-fluoroethoxy-3-methoxyphenethyl)-4-(3-(4-fluorophenyl)-propyl)piperazine] (¹⁸F-SA5845) 与 σ_1 受体有高度选择性结合, PET 显像可用于肿瘤分期。

9. 阿片受体显像剂。阿片受体主要分布在中枢系统、外周系统、内分泌系统和胃肠道, 分为 μ_1 、 μ_2 、 δ 、 κ 、 ϵ 和 σ 6 种亚型, 与多种生理功能有关。用于 PET 显像的阿片受体有 ¹⁸F-cylofoxy, 是一种无选择性的阿片受体拮抗剂。将 diprenorphine 的结构改造后进行 ¹⁸F 标记, 制备了 ¹⁸F-fluoroethyl-diprenorphine 和 6- σ -(2-¹⁸F-fluoroethyl)-6-*o*-desmethyldiprenorphine(¹⁸F-DPN), 前者与阿片受体具有很强的亲和力, 脑摄取动力学类似于 ¹¹C-diprenorphine(DPN), 已用于人体阿片受体的 PET 显像, 后者的体内外稳定性好, 标记率 > 30%, 与阿片受体特异结合, 图像清晰, 可用于癫痫、成瘾、镇痛和神经变性研究。

10. 氨基酸受体显像剂。兴奋性氨基酸受体可分为 *N*-methyl-D-aspartate(NMDA)、QA、KA 和 AP₄ 4 种亚型, 其中 NMDA 受体对中枢神经系统起重要作用, 可用于多种神经疾病(如脑卒中、癫痫、先天性中枢神经缺陷、阿尔茨海默病

和亨廷顿舞蹈病)的诊断。NMDA 受体拮抗剂 1-amine-3-¹⁸F-fluoromethyl-adamantane(¹⁸F-MEM)的小鼠体内分布和狒狒显像证明, ¹⁸F-MEM 在脑中摄取高(3.6% ID, 60 min), 滞留时间长, 并可被(+)MK-801 阻断, 有望成为中枢 NMDA 受体显像剂, 用于阿尔茨海默病和帕金森病等的诊断。

三、基因显像剂

随着肿瘤基因治疗的迅速发展, 核医学主要在基因诱导受体显像和基因表达显像中发挥作用。¹⁸F 标记放射性药物多用于基因表达显像研究。目前常用的有 HSV1-_{tk}/GCV 和 HSV1-_{tk}/PCV 体系。研究表明 ¹⁸F-fluoroganciclovir(GCV) 和 ¹⁸F-fluoropenciclovir(FPCV)^[12, 13] 能够用于 HSV1-_{tk} 报告基因表达显像, 后者在 C6-stbtk 瘤中浓聚高, 小鼠 micro PET 显像清晰, 且对体内更低水平的 HSV1-_{tk} 报告基因也可进行表达显像。此外动物研究表明鸟嘌呤衍生物 ¹⁸F-FHPG 和 ¹⁸F-FHBC 也可作为报告探针用于 HSV1-_{tk} 报告基因显像。3-(2-¹⁸F-fluoroethyl)spiperone(¹⁸F-FESP)可作为报告探针多巴胺 D₂ 受体报告基因进行显像。

四、其他

1. 乏氧组织显像剂。乏氧组织显像剂是一类阳性显像剂, 能选择性地滞留在乏氧组织中, 应用乏氧组织显像能直接提供器官中组织存活但有功能障碍的证据, 在心、脑血管疾病和肿瘤的诊断中有重要价值。¹⁸F 标记的乏氧组织显像剂主要是硝基咪唑类, ¹⁸F-fluoromisonidazole(MISO) 显像结果满意, 已用于临床, 但其脂溶性高, 存在一定的神经毒性。用 ¹⁸F 标记亲水性的 etanidazole, 制备了单氟取代的 ¹⁸F-Feta 和五氟取代的 ¹⁸F-EF5, 毒性明显下降, 将 ¹⁸F-MISO 结构稍加改造后, 制备了亲水性的 ¹⁸F-FETNIM 和 ¹⁸F-FAZA, 动物研究表明其均有望成为性能更优的乏氧组织显像剂。

2. 单胺氧化酶活性显像剂。DA 经 DAT 从突触间隙重摄取以后, 由单胺氧化酶(MAO) 和儿茶酚胺甲基转移酶(COMT) 催化, 最终代谢成高香草酸(HVA), MAO 活性与帕金森病、遗传性舞蹈病、抑郁症等疾病有关, 目前主要用于评价上述疾病药物治疗的疗效。MAO 有 MAO-A 和 MAO-B 2 种。用于 PET 显像的 MAO-A 型显像剂有 *N*-[3-(2,4-二

氯苯氧基)-2-¹⁸F-氟丙基]-*N*-甲基苯丙基胺(¹⁸F-fluorocorglyline), 其对 MAO-A 的亲合力是 MAO-B 的 1 000 倍, 能被 corglyline 和 Ro-41-1049(MAO-A 抑制剂) 阻断, 特异和非特异结合比类似于 ¹¹C-corglyline。动物的 PET 显像结果表明其很有可能成为一个合适的 MAO-A 显像剂。MAO-B 显像剂有 ¹⁸F-*N*-(2-氨基乙基)-5-氟-2-吡啶酰胺(AHPA)、¹⁸F-deprenyl-*N*-6-¹⁸F-fluorohexyl)-*N*-methylpropargylamin(¹⁸F-FHMP) 和 *E*-6-¹⁸F-Fluoro- β -methylene-*m*-tyrosine(*E*-6-¹⁸F-FMFMT), 其中 ¹⁸F-FHMP 能与脑中 MAO-B 特异结合, 有望成为 MAO-B 酶活性显像剂。*E*-6-¹⁸F-FMFMT 能特异地聚集在纹状体内, 猴脑显像清晰, 可作为体内中枢多巴胺能探针。

2. 儿茶酚胺甲基转移酶活性显像剂。对儿茶酚胺甲基转移酶进行 ¹⁸F 标记后, 制备了 ¹⁸F-Ro41-0960。动物体内分布和狒狒 PET 显像表明, ¹⁸F-Ro41-0960 是一个很有应用前景的儿茶酚胺甲基转移酶活性显像剂。

3. 单纯疱疹病毒胸腺嘧啶酶活性显像剂。许多核苷如胸腺嘧啶类似物和无环鸟苷衍生物, 都具有抗病毒的活性。在病毒激酶的启动下, 这些核苷转变成有毒性的阴离子磷酸化代谢物而滞留在细胞内, 阻止 DNA 的合成, 用正电子核素标记核苷有可能对病毒激酶活性进行显像。单纯疱疹病毒胸腺嘧啶 1 型激酶(HSV1-_{tk}) 可催化核苷类似物的磷酸化, 因此近年来 HSV1-_{tk} 的研究较多。鸟嘌呤类似物 ¹⁸F-9-[3-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine(FHPG)、¹⁸F-9-[3-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)butyl]guanine(FHBC) 和 ¹⁸F-FudR 的动物体内外研究表明三者均能快速、有选择地浓聚于 HSV1-_{tk} 表达的细胞内。对 HSV1-_{tk} 酶活性进行显像, ¹⁸F-FHPG 与 ¹⁸F-FHBC 比较, 前者性能更优。此外 ¹⁸F-FHPG 还可用于人巨细胞病毒(HCMV) 的感染示踪研究。

4. 芳香 *L*-氨基酸脱羧酶活性显像剂。氨基酸脱羧酶在蛋白质代谢中有很重要的作用。6-¹⁸F-fluoro-*m*-tyrosine(6-FMT) 恒河猴 PET 显像示, 其在纹状体内有特异的高摄取, 其摄取与芳香 *L*-氨基酸脱羧酶(AAAD) 有很好的相关性($r = 0.97$), 提示可作为 AAAD 活性显像剂, 因其在血浆和红细胞之间的分配需 1 h 才达平衡, 似可作为突触前多巴胺代谢的示踪剂。

5. 评价肿瘤多药耐药。肿瘤化疗的失败多是内源性耐药或化疗过程中产生的获得性耐药所致, 耐药的形式之一就是多药耐药, 其机制之一是由于 Pgp 糖蛋白的过度表达, 组织学检查进一步证实化疗失败与肿瘤细胞对药物的清除过快, 即 Pgp 泵的转运功能增强有关。用正电子核素标记与多药耐药相关的抑制细胞生长的药物, 可进行体内药物洗脱泵研究。¹⁸F-paditaxel (PAC, 一种由 Pgp 泵离肿瘤的化疗药物的猴体内代谢、阻断等动力学研究结果表明, ¹⁸F-PAC 有望用于评价多药耐药及其调控。

6. 肽类显像剂。肽类显像剂的优点为: ①体内分布特异性好; ②免疫原性小; ③至多含有 50 个氨基酸, 方便易得。¹⁸F-α-melanocyte stimulating hormone (MSH), 因结构中含有 D-氨基酸 (Me4, D-Phe7), 标记物稳定, 放化产率高, 有望制成新的肿瘤显像剂。¹⁸F-octreotide 用于测定生长激素抑制素受体, ¹⁸F-chemotactic 用于细菌感染显像, ¹⁸F-galate-RGD 可用于细胞粘连受体 α_vβ₃ 表达和肿瘤治疗过程中的 α_vβ₃ 受体变化的定量。

7. 单克隆抗体 (McAb) 显像剂。McAb 具有良好的特异性, 由于 McAb 的大小、免疫原性以及核素半衰期等问题, 对 ¹⁸F 标记 McAb 的研究不多。Guhle 用 8-[(4-¹⁸F-fluorobenzyl) amino] suberate (SFBS) 和 4-¹⁸F-fluorobenzoate (SFB) 偶联 Me4 14F (α_vβ₃)₂ 在荷瘤鼠及犬 PET 显像中取得

满意结果, 2 h 后肿瘤显影, 血液清除快, 但未见临床应用报道。

值得注意的是, 大多数 ¹⁸F 标记正电子药物的放化产率低。如何提高 ¹⁸F 标记正电子药物的放化产率, 使其具有足够放射性活度和比活度, 是 ¹⁸F 标记放射性药物研究中必须重视的问题。

参 考 文 献

- 1 Grierson JR, Shields AF. Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine: ¹⁸F-FLT for imaging of cellular proliferation in vivo. Nucl Med Biol, 2000, 27: 143-148.
- 2 Taylor M, Wallhaus TR, Degradó TR, et al. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with ¹⁸F-fluoro-6-thiahepatecanoic acid and ¹⁸F-FDG in patient with congestion heart failure. J Nucl Med, 2001, 42: 55-62.
- 3 Christian BT, Narayanan TK, Shi B, et al. Quantitation of striatal and extrastriatal D₂ dopamine receptors using PET imaging of ¹⁸F-fallypride in nonhuman primates. Synapse, 2000, 38: 71-79.
- 4 Gage HD, Voytko ML, Richard LE, et al. Reducibility of repeated measures of cholinergic terminal density using ¹⁸F-(+)-4-fluorobenzyltrozamicol and PET in the rhesus monkey brain. J Nucl Med, 2000, 41: 2069-2076.
- 5 Nader MA, Grant KA, Gage HD, et al. PET imaging of dopamine D₂ receptors with ¹⁸F-fluorocleopride in monkeys: effects of isoflurane and ketamine-induced anesthesia. Neuropsychopharmacology, 1999, 12: 589-596.

- 6 Goodman MM, Kilts CD, Keil R, et al. ¹⁸F-labelled FECNT: a selective radioligand for PET imaging of brain dopamine transporters. Nucl Med Biol, 2000, 27: 1-12.
- 7 Houle S, Dasilva JN, Vilson AA, et al. Imaging the 5-HT (1A) receptors with PET: WAY100635 and analogues. Nucl Med Biol, 2000, 27: 463-466.
- 8 Sobrio F, Amohtari M, Gourand F, et al. Radiosynthesis of ¹⁸F-Lu29-024: a potential PET ligand for brain imaging of the serotonergic 5-HT₂ receptor. Biol Org Med Chem, 2000, 8: 2511-2518.
- 9 Villemagne VL, Horti A, Scheffel U, et al. Imaging nicotinic acetylcholine receptors with ¹⁸F-FPH, an epibatidine analog. J Nucl Med, 1997, 38: 1737-1741.
- 10 Elsinga PH, Vos MG, Waarde AV, et al. (S, S)- and (S, R)-1-(¹⁸F-fluorocarazolol), ligands for the visualization of pulmonary beta-adrenergic receptors with PET. Nucl Med Biol, 1996, 23: 159-167.
- 11 Varagnolo L, Stokkel MP, Mazzi U, et al. ¹⁸F labeled radiopharmaceuticals for PET in oncology, excluding FDG. Nucl Med Biol, 2000, 27: 103-112.
- 12 Shiue C, Shiue GG, Benard F, et al. N-(n-benzylpiperidin-4-yl)-2-¹⁸F-fluorobenzamide: a potential ligand of breast cancer. Nucl Med Biol, 2000, 27: 763-767.
- 13 Meera I, Jorge R, Barrio MN, et al. 8-¹⁸F-fluoropenciclovir: an improved reporter probe for imaging HSV1-_{tk} reporter gene expression in vivo using PET. J Nucl Med, 2001, 42: 96-105.

(收稿日期: 2001-09-20)

第二届全国核医学技术学术会议征文通知

经中华医学会、中国核学会核医学分会常委会研究决定, 第二届全国核医学技术学术会议拟定于 2002 年 10 月在浙江省杭州市举行。会议征文内容: 核医学技术新项目、新方法; 医学影像计算机处理; γ 相机、SPECT、SPECT 符合线路、SPECT-CT 图像融合、PET 显像和其他核医学仪器使用中有关质量控制、经验和存在的问题; 放射性药物研制和评价; 体外放射分析的研究和发展方向; 放射性核素、内照射和种子治疗的方法学探讨; 高能核素和日常工作的防护等。凡 2002 年 6 月 30 日前未在国内正式出版物全文发表的论文均可投稿。来稿为 2 000 字以内全文和 800 字以内的结构性摘要, 一式两份, 会议以专题讲座、论文报告、论文壁报和专题讨论等形式进行, 并将邀请有关专家进行优秀论文评选。截稿日期为 2002 年 6 月 30 日(以邮戳为准)。来稿请寄: 杭州市庆春路 79 号浙江大学医学院附属第一医院核医学科李林法收。邮编: 310003; 电话: 0571-87236510。来稿请在信封左下角注明“技术会议”字样。

(黄钢)