

有潜力的 PET 脑肿瘤显像剂—— ^{18}F 标记的氨基酸药物

李俊玲 张 岚 张秀利 汪勇先

(中国科学院上海原子核研究所 上海 201800)

摘要 本文综述了 ^{18}F 的核素性质、常用标记方法及 ^{18}F 标记的多种氨基酸药物的合成、应用前景与以后的发展趋势。

关键词 ^{18}F , PET, 氨基酸

中图分类号 O623.73

用于肿瘤诊断的最常用的 ^{18}F 标记药物为葡萄糖的类似物—— ^{18}F -FDG(2-氟脱氧葡萄糖)^[1,2],它可用于肿瘤的分期诊断,对鉴别良恶性病变和判断复发有很高的准确性。另外,由于葡萄糖是脑活动的唯一能源,脑的正常和异常变化,都可以在 ^{18}F -FDG图像上表现出来,因此使得FDG成为迄今最常用的脑肿瘤显像剂。但由于正常脑组织对FDG的摄入量较大,非肿瘤组织及炎症细胞成分中也有较高的FDG吸收,致使FDG用于脑瘤显像可能因为存在炎症而造成肿瘤诊断时的假阳性结果^[3]。

许多研究表明,放射性核素标记的氨基酸在脑肿瘤显像方面具有巨大潜力,特别是经具有优良核素性质的 ^{18}F 标记的氨基酸,在脑肿瘤显像方面日趋显示出其独特的优势。

1 核素性质

^{18}F 可由 $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ 方便地得到,半衰期 110min,通过 β^+ 和 EC 衰变, β^+ 能量 649keV,对组织有较低的辐射剂量和较短射程。其它发射正电子的核素如 ^{76}Br ($T_{1/2} = 16\text{h}$)、 ^{124}I ($T_{1/2} = 4.15\text{d}$)等,因不能方便地得到,且具有较低的正电子衰变分子比和较高的 β^+ 能量而限制了应用;PET 医学诊断中另一种常用的发射正电子的核素 ^{11}C ,半衰期仅 20min;另外, ^{18}F 对正常组织的损伤较发射正电子的金属核素 ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68\text{min}$),在同样注射剂量下低 40%。优良的核素性质使得 ^{18}F 成为 PET 医学诊断中最常用的、理想的核素之一,而且因其较小的分子尺寸而不会使被标记生物分子的生物行为发生根本性变化,在某些情况下当分子中的 -OH 被 ^{18}F 取代后,反而会使生物分子的新陈代谢简化。

2 标记方法

^{18}F 标记可分为亲电取代和亲核取代两类方法,前者因其标记方法简便、步骤少,目前被广泛用于多种 PET 显像剂的常规生产中,但其缺点是使用气体靶,产物有载体、比活度低;而亲核取代法使用 PET 中心常用的 H_2^{18}O 水靶,产物无载体、比活度高,克服了亲电取代法的主要

第一作者:李俊玲,女,1974年7月出生,1999年于青岛化工学院获硕士学位,无机化学专业,现为中国科学院上海原子核研究所在读博士

收稿日期:2000-07-17,修回日期:2002-04-12

缺点。不足之处是标记方法复杂、步骤多、放化产率低,不利于 PET 药物的常规生产。但是,亲核取代法已成为当前国际上 ^{18}F 标记 PET 显像剂制备研究的主要发展方向。要进一步开发应用 ^{18}F PET 显像剂,就必须建立简便、实用、高产率的亲核取代标记技术。

3 ^{18}F - 氨基酸

最初,有关放射性核素标记氨基酸的研究,人们研究较多的是 [甲基 - ^{11}C] - L - 蛋氨酸^[4,5],然而 ^{11}C 仅 20min 的半衰期限制了该示踪剂的广泛应用。

有关 ^{18}F 标记氨基酸的研究,最初多集中于 2 - [^{18}F] 氟苯丙氨酸 (^{18}F - Phe) 与 2 - [^{18}F] 氟酪氨酸 (^{18}F - Tyr); 后来有关酪氨酸衍生物 - Methyltyrosine 的 ^{18}F 标记研究也逐渐发展起来; 而最近,又有作者利用亲核取代法成功合成了一种 ^{18}F 标记的酪氨酸衍生物——O - (2 - [^{18}F] 氟乙基) - L - 酪氨酸 (FET)。现分别予以介绍。

3.1 2 - [^{18}F] 氟苯丙氨酸 (^{18}F - Phe)

^{18}F - Phe 的合成,一般是以 [^{18}F]AcOF 或 [^{18}F]F₂ 为亲电试剂,亲电取代法合成。文献[6]曾分别对照了以 [^{18}F]AcOF 或 [^{18}F]F₂ 为亲电试剂,合成 ^{18}F - Phe 的研究,发现前者是较后者更有效的氟化试剂。

近来, Murakami 等研究了 ^{18}F - Phe 在鼠脑中的代谢发现,相比于天然 Phe, ^{18}F - Phe 具有较慢的代谢速率,表明它是一种可探测氨基酸至脑这一输运过程的有效示踪剂^[7]。另外,文献[8]利用 PET 研究了年龄对 ^{18}F - Phe 穿越大脑这一输运过程的影响,研究发现流入速率常数仅与氨基酸浓度有关,与年龄无关。文献[9]通过对 AH109A 鼠肿瘤模型的研究,发现有较高的肿瘤/正常脑组织比,表明 ^{18}F - Phe 可用于脑瘤的探测。

3.2 2 - [^{18}F] 氟酪氨酸 (^{18}F - Tyr)

^{18}F - Tyr 合成的反应路线如图 1^[10]。

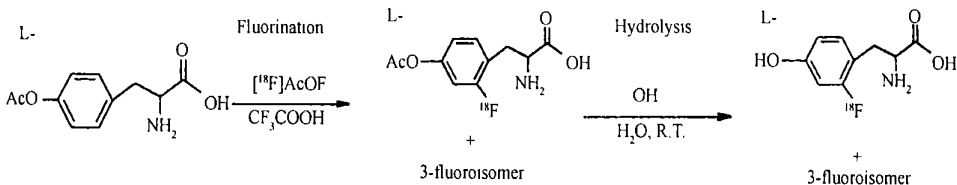


图 1 L - 2 - [^{18}F] 氟酪氨酸的放化合成

Fig. 1 Radiosynthesis of L - 2 - [^{18}F] fluorotyrosine

Coenen 等^[11]指出,脑对 ^{18}F - Tyr 的摄入随时间的延长而提高,结合于脑蛋白的 ^{18}F - Tyr 未发生明显的代谢,适于进行脑蛋白定量合成 (PSR) 的研究。

3.3 L - 3 - [^{18}F] - - 甲基酪氨酸 (FMT)

以上研究表明,某些天然的氨基酸(如 Tyr)经放射性标记后,输运至脑参与脑内蛋白质的合成而作为显像剂。但人们通过研究发现,某些被标记的氨基酸的衍生物虽然并不参与脑内蛋白质的合成,但只要能被肿瘤组织的输运体系所输运,能穿越血脑屏障,也可作为显像剂,因此经放射性核素标记的某些氨基酸的衍生物也可用作脑肿瘤显像剂。

最初,人们研究较多的是用放射性的 ^{123}I 标记的 3 - [^{123}I] Iodo - - Methyltyrosine (IMT)^[11,12],结果发现 IMT 有以下特性:

- (1) 在肿瘤组织有较高的浓集;
- (2) 可通过血脑屏障,但并不参与脑蛋白质的合成;
- (3) 体内注射天然氨基酸可阻止正常脑组织和神经胶质瘤对 IMT 的摄取。

以上特性使得 IMT 成为一种极有用的 SPECT 脑瘤显像剂。由此人们自然想到如果能以 PET 常用核素 ^{18}F 代替 ^{123}I 得到 L - 3 - [^{18}F] - 甲基酪氨酸(FMT),则极有希望能获得一种有用的 PET 脑瘤显像剂。

近来,日本人 Tomio 等^[13,14]在该方面作了大量工作,他们利用亲电取代法,以 [^{18}F]AcOF 为亲电试剂合成了 FMT,并研究了 FMT 在 12 个健康志愿者及 20 位脑肿瘤患者体内的分布,结果发现:脑组织摄取的 FMT 占总注射剂量的百分比(%ID)范围为 2.8%—4.9%;注入体内 60min 后,约有 50% 的 FMT 经尿液排出,其中有 86.6% 未参与代谢;正常脑皮质对 FMT 的标准摄入值(SUV)为 1.61 ± 0.32 (平行 8 次实验),肿瘤组织对 FMT 的(SUV)为 2.83 ± 1.57 (平行 23 次实验)。FMT 的肿瘤与正常皮质比($T/N = 2.53 \pm 1.31$)、肿瘤与白质比($T/W = 3.99 \pm 2.10$)均明显高于 FDG 值($T/N = 1.32 \pm 1.46$, $T/W = 1.39 \pm 0.65$)。最后作者得出结论:FMT 是一种类似于 IMT 的、有应用前景的脑肿瘤显像剂。

3.4 O - (2 - [^{18}F] 氟乙基) - L - 酪氨酸(FET)

以上几种 ^{18}F 标记的氨基酸均是利用亲电取代法合成,且均有合成产率偏低的问题。为克服该弊端,Wester 等^[15,16]做了大量的工作,探索了一种简便的亲核取代法,成功地合成了另一种 ^{18}F 标记的酪氨酸衍生物——O - (2 - [^{18}F] 氟乙基) - L - 酪氨酸(FET),得到了较高的产率($40 \pm 5\%$)及较满意的体内分布结果。

作者指出用无载体的 [^{18}F]F⁻ 进行亲核取代反应,辅基的选择非常重要,决定着反应的成败与否。所用辅基一般为带两个易离去亲核基团的短链烷烃,可用 X - (CH₂)_n - X 表示,其中 $n = 1 - 3$, X = Br、OMeS(甲磺酰氧基)、OTS(甲苯磺酰氧基)。反应时其中一个 - X 基团被 ^{18}F 取代,生成 X - (CH₂)_n - ^{18}F ,该氟化物再与含氢质子的酸性化合物发生缩合反应,脱去另一个 - X 基团,反应路线简图如图 2。

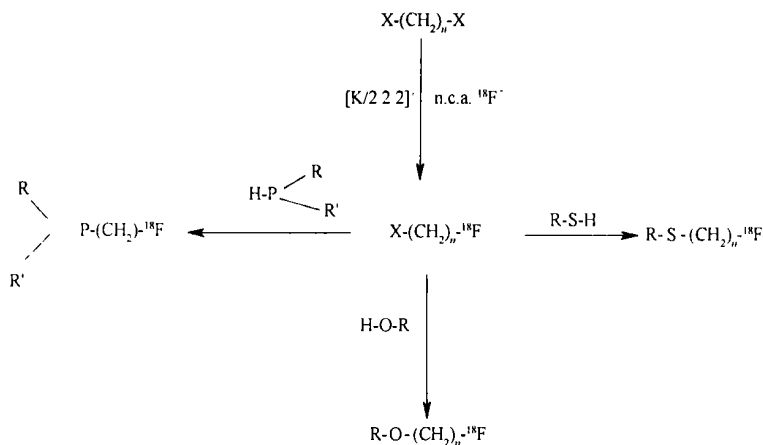


图 2 利用双功能基的烷烃的亲核取代反应对不同 H - 酸性化合物进行氟(无载体的 ^{18}F)烷基化的可能性^[17]

Fig. 2 Possibilities of [^{18}F] - fluoroalkylation of various H - acidic compounds via nucleophilic substitution of bifunctional alkanes with n. c. a. $^{18}\text{F}^-$ ^[17]

对二取代烷烃 $\text{X} - (\text{CH}_2)_n - \text{X}$, 当 $n = 1$ 时, $-\text{X}$ 选择 OMeS , 可得较高的反应产率 ($85 \pm 9\%$); 而当 $n = 2$ 和 3 时, 应选择 OTS 为离去基团进行反应, 可得产率 $86 \pm 8\%$ 。另外, 该取代反应的产率随溶剂极性的增大而增大, 这主要依赖于给定基质在该溶剂中的溶解度。最后作者选用 $n = 2$, 以 OTS 为离去基团, 通过两步反应大约 50min, 得到了约 40% 的放化产率。

体内分布的研究发现, 对患有复发性星形细胞癌的病人, $\text{L} - [^{18}\text{F}]\text{FET} - \text{PET}$ 能展示较清晰的癌细胞图像。注射后 35 min, 肿瘤/皮质比大于 2.7, 肿瘤/血液比大于 1.5, 且该比例随时间延长有继续增大趋势; 注射 40 min 内, 在周围神经末梢脏器未发现重要的活度堆积。作者认为 $\text{L} - [^{18}\text{F}]\text{FET}$ 在体内稳定性较高、脑与肿瘤组织有较快的摄入动力学、非肿瘤组织有较低密度的聚积, 是一种有应用前景的脑瘤显像剂。

但是, 总体来说目前有关 ^{18}F 标记氨基酸的研究工作仍比较有限, 如何探索一种简便、高产率的合成方法, 实现对某种氨基酸或其衍生物的间接标记, 获得一种有用的脑肿瘤显像剂将很有意义。

参 考 文 献

- 1 Wahl R L, Hutchins G D, Buchsbaum D J, *et al.* Cancer, 1991, **67**(6):1544—1550
- 2 Nolop K, Rhides C, Brudin L, *et al.* Cancer, 1987, **60**(11):2682—2689
- 3 Kubota R, Kubota K, Yamada S, *et al.* J Nucl Med, 1994, **35**(1):104—112
- 4 Ogawa T, Shishido F, Kanno I, *et al.* Radiology, 1993, **186**(1):45—53
- 5 Derlon J M, Boudet C, Bustany P, *et al.* Neurosurgery, 1989, **25**(5):720—728
- 6 Murakami M, Takahashi K, Kondo Y, *et al.* J Labeled Compds Radiopharm, 1987, **24**(4):573—578
- 7 Murakami M, Takahashi K, Kondo Y, *et al.* J Labeled Compds Radiopharm, 1989, **27**(2):245—255
- 8 Hiroshi I, Hatazawa I, Murakami M, *et al.* J Nucl Med, 1995, **35**(9):1232—1237
- 9 Coenen H H, Franken K, Kling P, *et al.* Appl Radiat Isot, 1988, **39**(9):1243—1250
- 10 Heina H C, Peer K, Gerhard S. J Nucl Med, 1989, **30**(10):1367—1372
- 11 Karl J L, Karl Z, Jurgen C W, *et al.* J Nucl Med, 1997, **38**(4):517—522
- 12 Kuwert I, Stefan P C, Burkhard W, *et al.* J Nucl Med, 1997, **38**(11):1551—1555
- 13 Tomiyoshi K, Ahmed K, Muhammad S, *et al.* Nucl Med Commun, 1997, **18**(2):169—175
- 14 Tomio I, Takashi S, Noboru O, *et al.* J Nucl Med, 1999, **40**(3):399—405
- 15 Wester H J, Herz M, Weber W, *et al.* J Nucl Med, 1999, **40**(1):205—212
- 16 Heiss P, Mayer S, Herz M, *et al.* J Nucl Med, 1999, **40**(8):1367—1373
- 17 Block D, Coenen H H, Laufer P. J Labeled Compds Radiopharm, 1986, **23**(10):1042—1044

A potential fluorine - 18 radiopharmaceutical —¹⁸F labeled amino acid

LI Junling ZHANG Lan ZHANG Xiuli WANG Yongxian

(Shanghai Institute of Nuclear Research, the Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800)

Abstract

The nuclear properties and commonly labeling methods of fluorine - 18 are described. The synthesis, application and potential promise of many fluorine - 18 labeling of amino acids are discussed in detail.

Key words ¹⁸F, PET, Amino acids

CLC O623.73