

放射性药物研究的新领域

核医学必须发挥特长才能继续证明临床上有用和立足于新的世纪。

人们从事放射性药物学研究，有许多不同的理由。制药工业中的研究者，遵从明确规定的发展策略，其最终目的是注册新的产品和为公司挣钱。本文主要涉及学术机构中开展的放射性药物学研究工作。在这些机构中，衡量业绩的标准是研究成果而不是经济效益。最成功的研究项目，一般是那些试图解决一个具体临床问题的项目。这为项目规定了必要的重点，并且使研究人员看见其努力化作成果而感到最终的满意。随着一些有竞争性的方法——例如螺旋CT（计算机断层照像）、用于测定位置的多普勒回声与分光MRI（磁共振显象）和疾病灌注显象法——得到改进，核医学愈来愈有必要发挥其进行组织功能评估尤其是尝试评估细胞内外变化的特长。放射性核素定靶治疗方面的最新发展，也已经给放射性药物学领域的工作带来新的动力。

这篇评论文章介绍作者个人对最近放射性药物研究的一些最有希望的领域的看法。这些方面可被概括为：

- 感染显象；

- 癌显象；
- 癌治疗；
- 神经受体显象；
- 放射性药物化学。

感染显象也许是放射性药物开发成果最多的领域。对文献进行一次调研，肯定会找到几十种可能“有用的”新产品，但是经得住时间考验的即使有也寥寥无几。感染显象中的主要困难是能否把真正的感染与一些无菌发炎过程区分开来，并且找到一种全能的发炎探测器来取代使用经过放射性标记的白血球。在癌症方面，核医学的诊断应用已经从早期筛选和初步诊断转向患者治疗的第二阶段和随后的个别安排。随着一些昂贵的生物学治疗新方法变得可供使用，确定用哪些方法能够鉴别出将从这种治疗中受益的那些患者将是必不可少的。

一些新的治疗用放射性药物——例如用于治疗淋巴瘤组织瘤的经过标记的抗CD20抗体，用于治疗神经内分泌疾病的放射性标记奥曲肽（octreotide）类似物和用于治疗骨转移的经过放射性标记的磷酸根——多年来第一次正在证明其具有实际的临床用途。这刺激了人们进一步研究别的一些治疗应用，甚至包括β发射体镭-177和α发射体铋-213之类“新的”放射性核素的治疗应用。

神经受体显象中的挑战是，设法根据在PET（正电子发射断层照像法）中取得的成果，找到一些SPECT（单光

子发射计算机断层照像）示踪剂。虽然一些能够结合到离体受体的镓-99m标记的配体已经被开发出来，但是它们的体内应用继续受低的脑摄取所限制，而后者是由这些化合物不是特别理想的物理化学性质引起的。

放射性药物化学中的进展，例如水法生产三羰基锝-99m前体开发成功，使人们得以继续生产具有新性质的新配合物，而这种新性质将为未来若干年内的临床应用提供未被探索过的手段。

放射性药物开发自从约50年前开始以来，已经走过若干个阶段。从上个世纪50年代到60年代的早期诸年，以天然存在的放射性盐的临床应用为特征。含碘-131的碘盐和含磷-32的磷酸盐就属于这样的盐。早期诸年的另一个特征是，在镓-99m被引入以后，对镓-99m进行了若千的开发，例如开发出用于骨扫描的焦磷酸镓-99m。直至80年代早期，曾以开发这样的放射性药物为目标：它们以各种不同机理被人体主要器官吸收——用于肝扫描的胶体，用于肺扫描的大团聚体，以及用于肾显象的^{99m}Tc-DTPA（镓-99m喷替酸）和^{99m}Tc-DMSA（镓-99m-二巯丁二酸）等。上个世纪80年代是镓配位化学应用的年代，并且曾产生若干种用于测量局部器官灌注或功能的示踪剂：用于脑灌注的^{99m}Tc-exametazime，用于心肌灌注的

锝-99m 司它比 ($^{99m}\text{Tc-SESTAMIBI}$) 和锝-99m 替曲膦 ($^{99m}\text{Tc-TETROFOSMIN}$), 以及用于肾小管分泌的锝-99m 巯替肽 ($^{99m}\text{Tc-MAG3}$)。

在上个世纪 90 年代, 发生了朝向细胞群的而不是整个器官的性质的显象的转变。瞄准肿瘤相关抗原决定部位和神经肽的放射性标记单克隆抗体, 例如一些生长抑制素类似物, 曾被开发出来, 用于其在恶性细胞表面的受体的过度表达的显象。

这种趋势继续到这个千年, 并且很可能在可预见的未来得以保持。MRI 和螺旋 CT 之类有强的竞争性的显象方法愈来愈便于使用, 意味着核医学必须发挥它的特长才能继续证明临床上有用和立足于新的世纪。

核医学的两个最重要的属性是: (i) 使用使活体内低容量机理显象成为可能的极高比活度示踪剂和 (ii) 放射性核素的定靶治疗应用。未来的最成功的放射性药物开发, 将产生于将这些特长应用于解决实际临床问题的过程。因此, 放射性药物研究的方向, 势必会从疾病的定位转向组织的功能评估, 从细胞膜外的靶转向那些深埋在胞浆和细胞核中的靶, 从核医学科中的“被动的”显象转向手术教室中的干预应用, 并且从疾病的诊断转向疾病的治疗。

这些发展很可能主要发生在下列的研究领域:

- 发炎显象;
- 癌显象;
- 癌治疗;
- 神经受体显象;
- 放射性药物化学。

发炎显象

发炎显象中遇到的那些问题与下述两点有关: 一是现在的“金本位”研究——标记白血球——的复杂性, 二是这种

研究不能把感染引起的发炎与其他原因引起的发炎区别开来。广泛使用的血标记方法耗时较长, 需要专门技能和专用设备, 并且会带来肝炎和艾滋病之类血载传染病的针头感染的危险。为克服这种困难而做的努力包括使用这样一些示踪剂: 它们能够标记活体内全血中的白血球, 从而排除操作活体外血的必要性。应用最广的实例也许是 $\text{Leukoscan}^{\text{TM}}$ ($^{99m}\text{Tc-Sulesomab}$)。这是一个能够结合到白血球上的 NCA-90 抗原决定部位的放射性标记抗体片段。虽然开发时的想法是, 这种抗体将结合到一些循环的白血球上, 而后者随后将移动到感染部位, 但这似乎不是其实际作用机理。这种吸收, 其部分原因是标记抗体在感染部位发生“非特异性的”外渗, 随后 (也许) 结合到感染部位附近的白血球上。另一些配体, 例如细胞分裂素和趋化性的肽, 能够识别白血球不同种群上的标志。这样的配体现在正在探索, 并且将来会得到更广泛的应用。不过, 了解到一些非特异性机理能够有助于发炎显象之后, 一些研究小组已经在寻求对这个问题的种种完全非白血球促成的解决方法。属于最成功的解决方法之列的, 有非特异免疫球蛋白 (HIG) 和微脂粒应用。这两类东西可以用各种放射性同位素, 特别是锝-99m 和铟-111, 加以标记, 并且因此具有用于投药当天和之后数日显象的潜力。虽然这些试剂的临床试验已经显示发炎探测上的高灵敏性, 但它们都未实现广泛的应用。造成这种情况的主要原因也许是, 由于种种理由, 制造厂商都未开发产品、取得市场认可, 并且使其普遍可供使用。没有这种商业开发, 任何放射性药物, 即使是“好的”放射性药物, 也很可能仍旧是一个纯学术意义上的项目。

发炎显象中的第二个重要问题是鉴定发炎的根源。重要的问题是, 是否要继续使用抗生素。因此, 人们正在尝试开发

这样一些放射性药物: 它们不与人体自己的防卫机制相互作用, 只与侵入的微生物本身相互作用。属于现在有价值的候选者之列的是防御素 (defensins) ——天然存在的能够结合到各种细菌上面的肽。虽然这些防御素已经被证明对感染而不是无菌发炎有一定程度的特异性, 但是所达到的靶-本底比值一直是较小的, 因而人们尚未寻求将其用于临床。相反, 锝-99m 标记的 ciprofloxacin 即一种氟喹诺酮类抗生素的应用, 已经在几乎 1000 名患者中进行了研究, 并且取得令人鼓舞的结果。实际上, ciprofloxacin 只是为实现感染显象目的而被标记的大量抗生素中的一种。随着带有更特异性的细菌相互作用和更有利的生物分配模式的抗生素被鉴定出来, 我们可以预期这个领域会有更多的发展。特别有价值的是, 用这些药物进行非细菌感染显象。对真菌感染或寄生感染有特异性的抗生素, 在免疫受损患者或发展中世界中的外感染显象方面, 可能是极其宝贵的。

癌显象

放射性药物在癌患者管理中可能的应用领域包括:

- 群体筛选;
- 初步诊断;
- 疾病分期;
- 测量对治疗的响应;
- 最优治疗方法的安排和鉴定。

现实是, 放射性药物的社会经济问题以及一些临床实际情况意味着, 核医学不大可能在筛选或初步诊断中起重要作用。但是, 核医学能够在随后的三个管理领域中起愈来愈重要的作用。

癌的分期需要进行显象研究。这种研究要提供快速通过能力、全身显象、高灵敏度和高特异性。最近几年, 人们认识到 ^{18}F FDG 至少能够给出这 3 个属性中的两个属性。临床 PET 中心的发展, 现在是

核医学在发达世界中发展最快速的应用。眼下,能够在这个舞台与FDG相竞争的另一种放射性药物还没有冒出地平线。因此,一些新开发活动的方向很可能是生产能够有助于克服FDG可能有限的特异性的补充性示踪剂。属于被最广泛地探索的方法之列的是放射性标记的神经肽的应用。虽然放射性标记神经肽的应用,一般限于那些在其中受体的表达被提高的特殊疾病,但是这些放射性药物的确具有填补癌分期中的这个当前不足之处的潜力。到目前为止,探索末梢神经受体显象的最广泛领域,仍然是生长抑制素受体族。不过,因为它的成功,这种应用也正在鼓舞人们去开发这样一种新的放射性标记技术:它不仅将改善生长抑制素受体显象的效果,还将在整个神经肽受体瞄准领域有更广泛的用途。实例包括开发用 ^{99m}Tc 标记肽的更好的方法。例如,在 ^{99m}Tc 配位方面,胍基烟酰胺(HYNIC)的使用与各种共配体相结合已经被证明对这些示踪剂在显象上的性能有很大影响。再如,三羰基、三水反应性 ^{99m}Tc 中间体简单生产方法的开发成功,为生产具有新的显象特性的新肽配合物提供了机会。这种新的化学一定会被应用于一系列能够与其他神经肽受体结合的配体,这些受体包括例如神经降压素、促胃酸激素、释放促胃酸激素的肽和作用于血管的肠肽的受体。

癌的许多很成熟的疗法都是高毒性的。同时,现在的癌患者管理的主要不足之一是,我们没有能力鉴定一些具体的患者是否将受益于若干种药物的一种特定的组合。肿瘤收缩的经典量度,一般只能够在患者已经接受往往使人衰弱的治疗的一个疗程之后的某个时间提供信息。一种能够用来甚至是在给入一剂之后便提供有关一个具体疗法的有效性的信息的研究方法,可能是极其有价值的,并且不仅能够为患者节省很多钱,还能使那些不会从其治疗中显著受益的患者少接

受许多不必要的毒。药物响应的最有价值的量度之一,理应是其对肿瘤细胞增殖的影响。为设法对这种过程进行显象,研究人员已经标记细胞代谢的多种底物,包括若干种核苷酸和氨基酸。最广泛研究的相关放射性药物之一是 ^{18}F -3'-脱氧-3'-氟胸苷(FLT)。用FLT进行的PET显象能够勾划正常细胞增殖的大部位,尤其是骨髓这种部位。FLT也能够高效率地对许多肿瘤进行显象,尽管给出的SUV值比FDG低得多。FLT很可能只是增殖显象用这样一类新的放射性药物的先锋之一:它们在给入一种细胞毒素药物之前和之后被给入时,将能够提供药物响应的一个定量的量度。不过,为证明这类示踪剂的临床应用的正当性,重要的是确认其吸收和保留机理。FLT是这类研究的一个范例。FLT通过细胞膜扩散到胞液中,并且在被胸苷激酶 TK_1 所磷酸化以后被胞液吸收。因此,FLT被一个组织吸收的程度,将取决于其中的 TK_1 活度水平。为判定 TK_1 活度是否与增殖相关,Rasey及其同事(Rasey J.S, Grierson J.R, Wiens L.W, Kolb P.D, Schwarz J.L, 论文发表于《核医学杂志》,2002年;43:1210-7)将FLT的细胞吸收与分裂细胞数目及 TK_1 活度水平做过比较,并且发现细胞吸收与后两个参数有线性关系。由此我们可以得出结论说,FLT吸收的确是增殖的一个量度。不过,在一个对胸苷之类代谢底物的食欲增大的变了形的细胞中,也可能出现这样的情况: TK_1 活度水平是被与增殖无关地提高的,因为这会提供一个存活的好处。Wagner及其同事(Seitz U., Wagner M., Neumaier B., Wawra E., Glattig G., Leder G., 等人,论文发表于《欧洲核医学分子显象杂志》,2002年;29:1174-81)研究过各种各样的胰腺细胞系中的 TK_1 (和别的酶)活度的水平,并且发现 TK_1 活度水平是独立于细胞增殖而变化的。在今后几年内还将进行许多这样的研究工作,以便在能够

建立增殖标志的常规临床应用之前,使这些增殖标志的应用有充分根据。

癌疗法所以奏效的机理之一是程序细胞死亡或凋亡。当细胞监视系统发现某个细胞的DNA受到高水平损伤,而如果该细胞被允许正常地分裂,这种损伤便会导致遗传码中发生继承突变的风险时,程序细胞死亡就将发生。程序细胞死亡的效应之一,是细胞膜的再折叠,导致在正常情况下处于细胞膜的内表面上的一些成份到了细胞外面。对于那些旨在对细胞凋亡过程进行显象以度量肿瘤对治疗的响应的放射性药物来说,这些成份能够被用作靶。开发得最完善的方法,是使用放射性标记annexin-V。annexin-V能够结合磷脂酰丝氨酸,而后者是细胞膜中的那些在细胞凋亡的早期阶段中暴露的成份之一。已经用 ^{99m}Tc 标记了annexin-V,并且已在若干次预期要发生细胞凋亡的临床试验中对这种标记物进行了研究。虽然 ^{99m}Tc -annexin-V是作为肿瘤响应的标志而开发的,并且是以动物模型加以确认的,但是事实上一些给人印象最深刻的显象已经在心肌梗塞之类的细胞“自然”凋亡中获得。虽然 ^{99m}Tc -annexin-V的吸收已经在细胞毒杀治疗或放射治疗之后的肿瘤中被观察到,但是吸收的程度有很大变化,而且显象的质量也不是给人深刻印象的。这肯定有多种原因;尤其是细胞凋亡是一个这样的瞬变现象,其时机的选择是可变的和不可预测的。不过,一个起作用的因素是,annexin-V本身对放射性药物应用而言不是一种理想的底物。annexin-V是一种相对较大的蛋白质,它只缓慢地从血液清除,并且像其他蛋白质一样,只是慢慢地扩散到肿瘤中。因此,实现的靶-本底比值不是特别好的。看来,annexin-V很可能是具有更理想的药物动力学性质的新一代细胞凋亡显象放射性药物的一个范例。

虽然这些响应标志主要与常规的、

成熟的癌疗法有关，但一些放射性药物在确定新出现的疗法的作用方面也有潜在的用途。例如，抗血管生成疗法对肿瘤大小几乎没有即刻的影响，因此其有效性是不可能用常规的结构显象方法加以测定的。那些以血管生成过程中被表达的VEGF和其他标志为目标的示踪剂，可以在这些化合物的临床试验中被用作药物功效的代用标志。

放射性药物除了能够显示癌肿治疗的响应以外，也可能有助于鉴定出那些将受益于特定类别疗法的患者。人们很久以来就已知道，低氧的肿瘤对外部束流辐射治疗的响应要弱于氧水平正常的肿瘤。这已经促使人们去寻找其吸收由组织氧水平决定的放射性药物。探索最广泛的一类化合物是硝基咪唑。这类化合物被优先还原，结果被结合到低氧组织中，因而在进行放射性标记以后，可能用于对肿瘤和心脏之类重要器官中的氧张力分布进行显象。硝基咪唑已经用多种放射性核素标记。使用过放射性核素包括氟-18 (F-MISO) 和碘-123 (IAZA) 以及镓-67。这类标记化合物有一些正在临床试验中。它们的作用以及吸收与氧张力的其他标记之间的关系尚待确定。以铜为基础的新的放射性药物已于最近出现。这些药物显示出在低氧或正常氧组织中的不同程度的滞留能力。这些N4半硫卡巴脲示踪剂的滞留机理是，铜(II)被还原为铜(I)，接着放射性铜离开配合物。现已证明，改变配合物周围的取代基能够使铜核心的还原势发生改变。这样，通过适当的调节，便能够设计出来一种被一切正常氧细胞滞留的配合物(例如Cu-ATSM)或只被低氧细胞滞留的配合物(例如Cu-PTSM)。

癌治疗

正如本文开头所提出的，核医学的特长之一是有实施放射性核素定靶治疗的可能性。最近几年，对这个领域的兴趣

重新高涨起来。这方面的促进因素是定靶治疗用的两种新的标志——用于淋巴瘤治疗的放射性标记抗-CD20抗体和用于神经内分泌癌治疗的放射性标记奥曲肽类似物——开发成功。这个研究领域中存在的主要困难是，缺少有关有效治疗的重要决定因素的基本知识。我们往往使用具有一系列不同物理衰变性质的多种多样的不同放射性核素，却不真正了解最佳半衰期、微粒辐射类型和能量应该是怎样的。我们对低剂量定靶放射治疗的作用机理也知道不多。这种机理是否与高剂量外部束流治疗时一样，即主要是双链DNA劈开，还是一些不同的机理占支配地位？为解决这些问题，需要做更多的基本研究工作。同时，有人认为不论基本的作用机理如何，最重要的研究类型是在患者或动物模型中进行功效的活体试验。对这样的研究而言，最大问题往往是所需使用的放射性同位素的可获得性，而不是它的衰变方式。最近几年，可在市场上买到的放射性核素的数目一直在增加，同时出现了几个镓-67供货源，并于更近出现了镓-67的供货源。这很可能导致研究人员从事该领域的临床试验的能力的显著增加。

神经受体显象

许多年来，脑中神经受体显象用放射性药物的开发，一直是专业的PET化学家们独占的活动领域。虽然作为他们的工作的一个结果，大量的对各种受体类型和亚类型有亲和力的放射性配体已经被开发出来，但是这些示踪剂的应用一直限于很少几个专门研究中心。为使这类放射性药物得到更广泛的应用，更多的中心应该有机会掌握相应的技术(一种现实的可能是建立临床PET)，或者需要开发出来这些用单光子发射放射性核素标记的示踪剂的类似物。虽然不少碘-123标记化合物现在已被开发出来，并且至少有1种(¹²³I-FP-CIT或DatScan™)

现在已被批准普遍应用，但是碘-123的昂贵和有限的可获得性仍然是一个难题。镓-67标记受体配体的开发虽然仍然是几个研究小组的目标，但是其完成仍然难以捉摸。一种有用的神经受体显象放射性药物必须显示出(在溶液中、在血浆中和在活体外的)高稳定性、高活体外结合亲和力、好的活体外结合选择性、可接受的脑吸收和特异的活体内受体吸收。虽然头3个要求是可以达到的，但是把这些要求与足够高程度的脑吸收结合起来却是一个现实的问题。到目前为止，只为一个靶即多巴胺递质体开发了几种有效的示踪剂。预计以后会有更多示踪剂被开发出来。

提 要

放射性药物化学是联系本文所介绍的各种临床应用的基础性技术。理解这种配位化学(这种化学使人们得以制备稳定配合物)和了解这种化学与放射性示踪剂在生物学环境中的行为之间的关系，对于放射性药物设计的继续发展是必不可少的。尤其是，控制二官能螯合物的稳定性、电荷、大小和亲脂性的能力，一定会使我们能够设计出带有将体现新生物分配方式的新的物理化学性质的新配合物，并且因此提供超出人们想象的新一代放射性药物。

2001年以来，Stephen Mather博士一直是伦敦大学医学和牙医学院医院和皇家伦敦医院的放射性药物学教授。他也是圣巴塞洛缪医院ICRF核医学研究室主任。他是100多种外部同行审议过的出版物和特邀评论以及150多条已出版会议摘要的作者，并且是两本书的编者。欲获全部参考资料，请与作者联系。电子信箱：Stephen.mather@cancer.org.uk。