

中国放射性药物 发展战略研究

顾慰萍 朱 霖 主编



原子能出版社

2005 年首届中国放射性药物学术与发展战略研讨会文集

中国放射性药物发展战略研究

顾慰萍 朱 霖 主编

原子能出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国放射性药物发展战略研究/顾慰萍,朱霖主编.
北京:原子能出版社,2006.8
ISBN 7-5022-3717-8

I. 中… II. ①顾…②朱… III. 放射性药物—发
展战略—中国—学术会议—文集 IV. R817-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 098879 号

内 容 简 介

本书以专著形式收集了“首届放射性药物学术与发展战略研讨会”的报告,分为“发展与管理”、“学术交流”和“研发与展望”三个部分,共 22 篇文章。其中第一部分“发展与管理”的内容涉及国内外放射性药物研究现状、发展,以及管理政策等,分别由放射性药物行业的国内外专家、行业主管部门和协会的专家等撰稿;第二部分“学术交流”,主要介绍了国内长期从事放射性药物研究的单位及其研究内容,包括北京师范大学、北京大学、四川大学等高等院校的实验室和中国科学院、中国医学科学院的研究单位以及省、部级研究所等,此外对当前小动物分子显像仪器的发展进行了介绍;第三部分“研发与展望”,介绍了国内外放射性药物相关企业的研究和开发状况,为更好地开拓中国市场奠定基础。

总之,本书将当前放射性药物的研究—开发与生产—行业管理的内容有机地融合在一起,能够使读者受益匪浅。

中国放射性药物发展战略研究

出版发行 原子能出版社(北京市海淀区阜成路 43 号 100037)

责任编辑 刘 朔

责任校对 徐淑惠

责任印制 丁怀兰

印 刷 保定市中国画美凯印刷有限公司

经 销 全国新华书店

开 本 787 mm×1092 mm 1/16

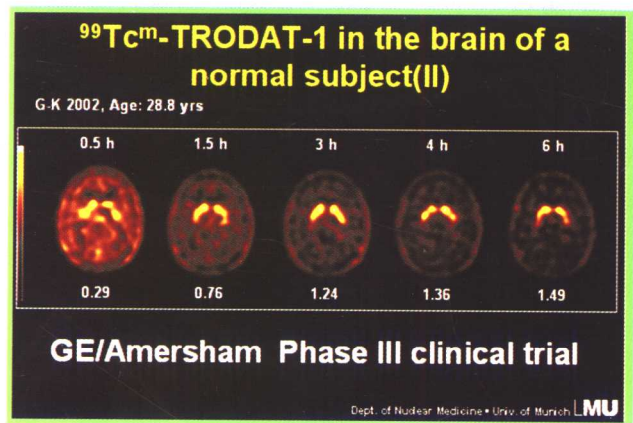
印 张 9.125 插 页 2

字 数 234 千字

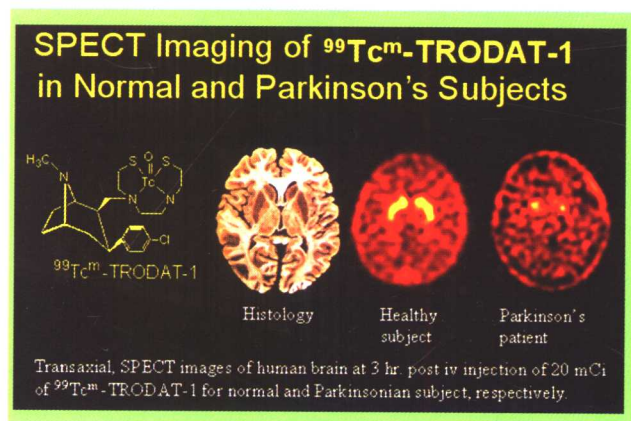
版 次 2006 年 8 月第 1 版 2006 年 8 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 7-5022-3717-8

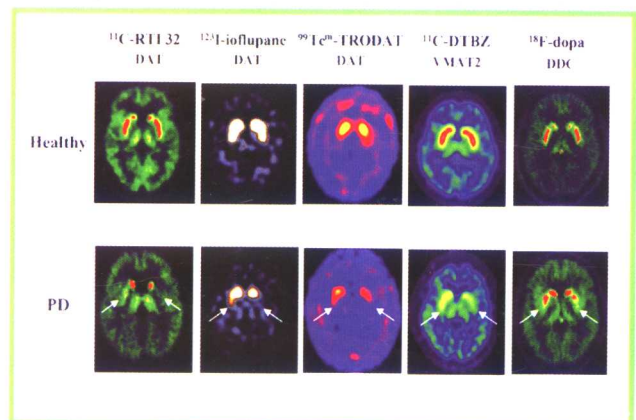
印 数 1—1 500 定 价 60.00 元



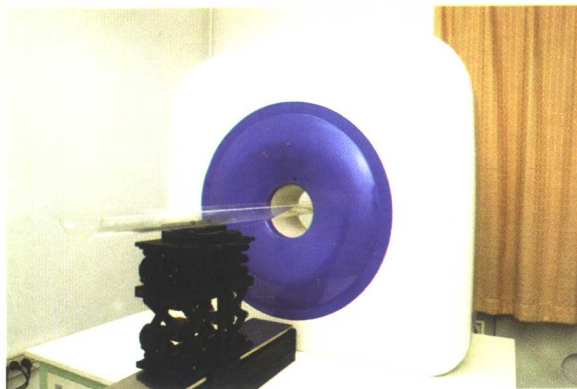
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 在正常人脑的显影



$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 的显像

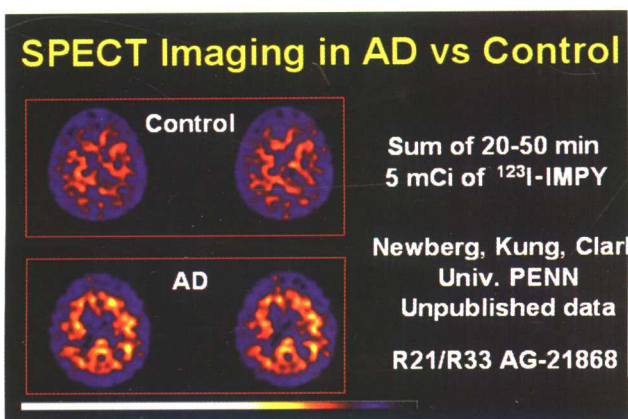


几种PD 诊断显像剂的比较

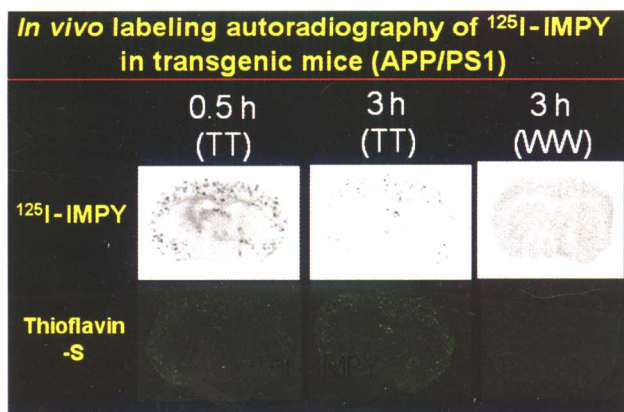


在友好的用户界面编辑器中设计所需的面向仪器的图形化用户界面 (GUI)

▲ 中国科学院高能物理研究所自行研制开发的小动物 PET 成像仪



▲ ^{125}I -IMPY 的正常人和 AD 病人脑显像



▲ ^{125}I -IMPY 在 AD 转基因老鼠脑中的放射自显影和染色图

前 言

放射性药物为临床医学和分子医学提供有力的支持,在医疗和科研中具有不可替代的作用。加快我国新的放射性药物研究(研制)和生产、加速放射性药品的规范化和专业化管理,将为我国核医学发展、为人民健康事业的可持续发展奠定基础。

2005年9月,在北京召开了“首届中国放射性药物学术与发展战略研讨会”,会议期间国内外专家、学者针对“瞄准国际学术前沿,服务国家目标,建设产、学、研体系,推动放射性药物发展和产业化”等问题进行了广泛的学术交流和专题讨论,会议取得了积极的效果。这次会议对我国核科学——放射性药物事业的发展具有重要意义。

本书以专著形式出版,收集了此次参加会议的国内外专家、学者以及放射性药物(品)研究、生产单位的学术报告、国际著名专家对相关领域的产业发展报告,以及有关放射性药品管理的报告等等。内容涉及:放射性药物、显像仪器、cGMP、药品注册、人才培养等各个方面。希望本书对相关行业的工作人员以及对放射性药物行业感兴趣的读者有所裨益。

编 委

2006年5月于北京

目 录

一、发展与管理

1. 国际放射性药物研究现状与发展趋势 孔繁渊(Hank F. Kung)等 (3)
2. 中国放射性药物(药品)研究发展现状 朱 霖 等(16)
3. 中美英(欧)药典收载放射性药品标准比较 钟建国(22)
4. 欧盟放射性药物的法规简介 Jenny Greenhorn(27)
5. 放射性同位素行业迅速发展 郭永吉 等(32)
6. 对国内发展正电子放射性药物的建议 林祥通(35)
7. 中国放射性药品管理 顾慰萍(40)

二、学术与交流

8. 分子显像(Molecular Imaging)—小动物体内成像技术 韩 梅 等(45)
9. 靶向纳米药物载体及其应用 汪勇先 等(60)
10. 医学用放射性核素研究进展 罗顺忠(68)
11. α 核素用于肿瘤靶向治疗研究的进展 刘 宁 等(81)
12. 放射性药物教育部重点实验室(北京师范大学) 朱 霖 等(90)
13. 北京大学的放射性药物化学研究(2000—2005 年) 褚泰伟 等(93)
14. 江苏省原子医学研究所放射性药物研究 罗世能 等(103)
15. 临床前期分子影像设备 Patrick Phelps(108)
16. 肿瘤正电子放射性药物研制开发和应用前景 王荣福(114)
17. 放射性核素标记的生长抑素类似物及其临床应用 杜延荣 等(122)

三、研发与展望

18. 重视和加强创新放射性药物的研发 王学斌(129)
19. 企业发展——原子高科、中核高通、飞利浦和安盛科兴 张锦荣 等(133)
20. 美国 GMS 公司放射性药物研发 国毓智(137)
21. 利用小型回旋加速器制备 ^{123}I 和 ^{124}I 的设想与实践 庄达君 等(139)
22. PET 成像中的三维重建技术 李海鹏(140)

一、发展与管理

国际放射性药物研究现状与发展趋势

Hank F. Kung and Mei-Ping Kung

美国宾夕法尼亚大学

目 录

一、前言

二、肿瘤诊断药物及相关产业研发思路

三、重要的脑神经变性病显像剂的进展

1. 帕金森病(Parkinson's disease, PD)的诊断显像剂研究

2. 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)诊断显像剂的发展

一、前 言

放射性药物的应用主要分为两方面,一方面是科学研究;另一方面是医学应用。放射性药物按其功能可分为诊断药物和治疗药物,前者主要包括心脏、肿瘤、脑神经及其他疾病的诊断药物。由于放射性核素辐射类型的不同,放射性药物又可分为正电子放射性药物和单光子放射性药物。

目前,国际上正电子放射性药物的发展极为迅速,与 PET 显像仪器配套,在显像诊断上具有较高的灵敏度与解析度,但使用价格昂贵;单光子放射性药物在国内已发展了很多年,临床用量较大,它的灵敏度较前者稍低,但相对便宜,且目前三级甲等医院都装备了单光子显像设备 SPECT。虽然单光子放射性药物发展缓慢,但在整个放射性药物用量中仍占有相当比例。因此从药物发展角度看,正电子与单光子放射性药物应并行发展。

在 PET 中心的地域分布上,国内与美国的情况类似,东部密度高于西部。此外正电子显像剂之所以成为现今放射性药物研究的热点,主要得益于它可获得高解析度的图像,若结合 CT 的精确定位,能够准确显示出人体各器官的生理代谢情况和解剖结构,显著提高了诊断功效。

在核医学领域,仪器的发展比较快,Siemens、Pilips 与 GE 公司是目前开发核医学影像设备的三家主要公司,近年来他们推出的 PET/CT、SPECT/CT 融合成像设备,既可以做功能诊断,又可以做结构上的诊断。而在药物方面,虽然研究发展较快,但新药的注册、临床实验以至于真正达到广泛应用的过程所需时间很长,且需投入大量人力物力,这已成为放射性药物发展

的瓶颈,由此造成了当前药物的发展落后于仪器的技术进步的现状。美国药典收录的 ^{18}F 和 ^{11}C 的药物见表1。

表1 美国药典收录的正电子药物

^{18}F 药物	^{18}F -FDG	^{18}F -DOPA	^{18}F -fluoromethane	^{18}F -FLT	
^{11}C 药物	^{11}C -acetate	^{11}C -FMZ	^{11}C -Mespiperone	^{11}C -Raclopride	^{11}C -Methionine
^{15}O - H_2O		^{13}N -Ammonia			

目前研发的放射性药物大部分用于分子显像,而分子显像具有非侵入性、可在分子或基因水平上对细胞的功能及生物过程改变予以成像和量化。分子显像所包含的面很广,如基因表达、蛋白质与蛋白质的相互作用、酶与受体的结合、转运体、细胞生物过程的显像等。分子显像所采用的显像技术主要有核医学、光学、核磁共振、超声成像等。当前,诊断核医学的研究热点是基因显像,而上述几种显像技术手段中,由于核医学 PET 与 SPECT 的高灵敏度和实用性使其荣居首位(表2)。尽管光学显像技术手段也具有相当高的灵敏度,但目前尚处于实验阶段。相比较而言,在分子显像上,目前核医学正电子与单光子显像具有较高的可行性与实用性^[1,2]。

表2 几种显像方法的灵敏度比较

方法	灵敏度
PET	$10^{-12} \sim 10^{-11}$
SPECT	$10^{-12} \sim 10^{-11}$
光学显像	
生物荧光	$10^{-17} \sim 10^{-12}$
荧光	$10^{-12} \sim 10^{-10}$
MRI	$10^{-5} \sim 10^{-3}$
CT	
超声	

二、肿瘤诊断药物及相关产业研发思路

1. 正电子显像药物

PET 显像的临床应用发展很快(图1),就正电子放射性药物而言,从临床应用的角度考虑, ^{18}F 标记的化合物最具魅力,而 ^{11}C 标记的化合物由于 ^{11}C 核素的半衰期过短,使其在实用上受限,但 ^{11}C 是构成人体组织的基本元素,具有标记生命必需的各种化合物及其代谢产物或类似物而不改变其原有生物活性的优点,因而具有很好的科研价值。此外,还有 ^{64}Cu , ^{76}Br , ^{124}I ,以及发生器制备的 ^{68}Ga , ^{62}Cu 和 ^{82}Ru 正电子核素标记的药物也处于研究和应用中。

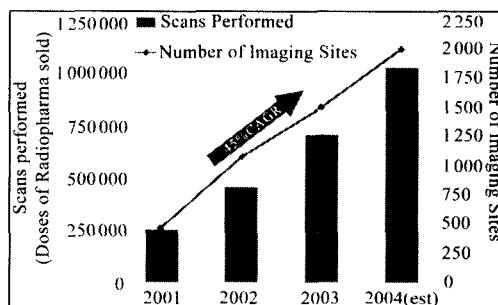


图1 PET 成像:美国每年的 PET 显像例数

注:PET 显像例数在 2004 年达到 100 万。

^{18}F -FDG: 主要反映组织细胞的代谢过程, 其合成方法简便、药物稳定, 此外 ^{18}F 核素的较长半衰期便于一定距离(半径 30 km)的运输, 已成为 PET 临床诊断药物的主力军。 ^{18}F -FDG 为葡萄糖的类似物, 具有与葡萄糖相同的细胞转运及己糖激酶磷酸化过程, 但转化为 ^{18}F -FDG-6-P 后因结构差异, 不再参与葡萄糖的进一步代谢, 从而滞留于细胞内达到显像的目的(图 2)。从影像的角度而言, 这包含了细胞转运与酶化两个步骤, 由于不能揭示两个步骤各自的影响程度, 有时会降低对肿瘤诊断的准确性。因此, 今后若能开发新的葡萄糖衍生物, 能够分别指征上述两步骤, 无疑具有更高的临床诊断价值。

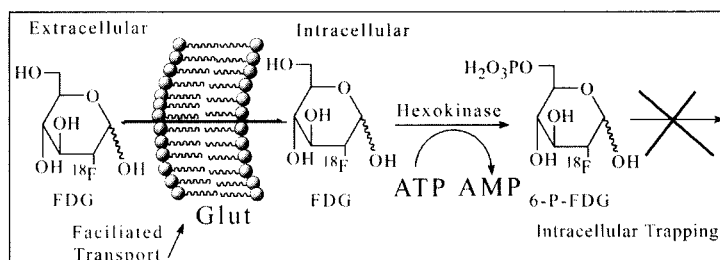


图 2 ^{18}F -FDG 的细胞摄取机制

^{18}F -FDG 大部分用于肿瘤的诊断, 但尚存在不少缺点: 由于它是葡萄糖的类似物, 在正常的细胞里也会有摄取, 这就提高了本底, 从而降低了影像的解析度; 若肿瘤偏小或其新陈代谢速度不够快, 则难以检测; 无法揭示糖转运蛋白与己糖激酶对其摄取的影响程度, 有时会给诊断带来困难; 另外不能鉴别良性肿瘤及炎症^[3]。

^{18}F -FLT: 相对于 ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT(图 3)在肿瘤的诊断上具有更高的特异性, 后者经过酶的转变进入 DNA, 可以反映细胞的 DNA 代谢过程、区别炎症和肿瘤病变, 目前已经成为欧美临床研究的热点^[4,5]。

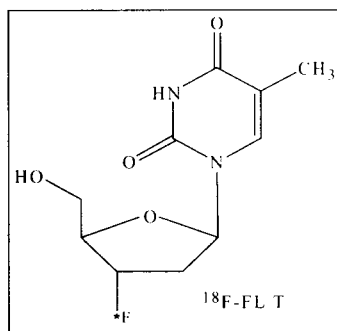


图 3 ^{18}F -FLT 的结构

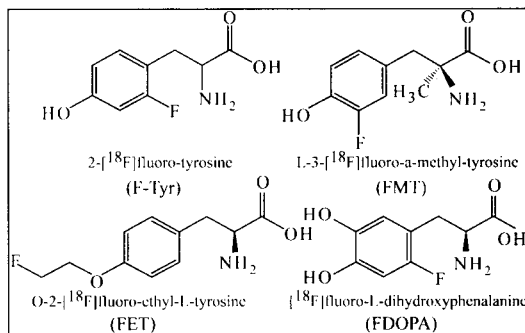


图 4 ^{18}F 标记的氨基酸结构

其他的肿瘤显像剂: (1) 氨基酸衍生物(图 4)有望成为新的性能超过 ^{18}F -FDG 的肿瘤诊断药物, 已有公司开始开发这方面的药物。研发特异性基因显像剂, 使其可对病变基因进行可视化的定性与定量检测, 从而提高对肿瘤诊断的准确性及治疗质量, 这是目前一个很好的课题, 但难度较大, 需各学科的多方合作予以攻关。(2) 乏氧显像剂(^{18}F -MISO, ^{18}F -FAZA)。(3) 受

体显像剂(最好的是生长激素抑制素受体 SSTR 显像剂)。(4)抗体显像剂(单株抗体或人化单株抗体,也可将放射性核素标记的抗体用于肿瘤的治疗)。在美国已有 2 个放射性核素标记抗体: ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan(Zevalin)、 ^{131}I -anti-B1 抗体(Bexxar),且已获得 FDA 批准并正式用于临床作放射免疫治疗。另外,在肿瘤的诊断上也需要开发新的显像剂,可以检测细胞凋亡、反映多药抗药性、揭示信号传导情况。

2. 正电子核素发生器

正电子核素发生器(图 5)具有很高的应用价值,使用方便、经济,国内虽然有此技术,但尚不足以达到临床实用的标准,需利用国内现有资源与科研力量予以攻关。

例如, ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器可以用 2 年, ^{82}Sr - ^{82}Rb 发生器可用 50 天,而 ^{62}Zn - ^{62}Cu 发生器仅能用 1 天。目前, ^{82}Rb 仅用于心脏的显影,而 ^{62}Zn - ^{62}Cu 发生器寿命过短,因此 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器的开发前景可能最好,其使用寿命长,且 ^{68}Ga 半衰期不足 2 h,该发生器一天内可多次使用,经济实用。在国内,投资开发 ^{68}Ge - ^{68}Ga 发生器应具有较好的经济效益。

^{68}Ge	→	^{68}Ga	2 a
$T_{1/2}=280\text{ d}$		$T_{1/2}=68\text{ min}$	
^{82}Sr	→	^{82}Rb	50 d
$T_{1/2}=25\text{ d}$		$T_{1/2}=75\text{ s}$	
^{62}Zn	→	^{62}Cu	1 d
$T_{1/2}=9.2\text{ h}$		$T_{1/2}=9.7\text{ min}$	

图 5 放射性核素发生器
(正电子核素发生器)

3. ^{18}F -FDG 生产系统

^{18}F -FDG(氟化去氧葡萄糖)是应用最广泛的正电子放射性药物,因其可准确反映体内器官/组织的葡萄糖代谢过程,被誉为“世纪分子”。提高 ^{18}F -FDG 的制备产率将获得更好的经济效益,国内应当在其现有制备技术基础上予以改进甚至创新,并申请专利,建立自己的一套生产系统。

4. 正电子放射性药物配送中心

目前,诸如 ^{18}F -FDG 等正电子药物大部分在医院里制备,已配备加速器的医院,应设法成立配送中心,将其富余资源分与其他医院共享,无疑具有更好的经济效益,而合作也有利于避免出现重复建设与恶性竞争,当然这需要建立一系列相关的法规予以管理。在美国由于 ^{18}F -FDG 已纳入医保,因此有关正电子放射性药物及相关仪器的市场成长速度非常快。

5. 新的正电子药物研究方向及其应用

目前,肿瘤细胞信号传导药物是抗癌药物研究的一个重要方向。已至少有 3 个药物:诺华公司的 Gleevec,阿斯利康公司的 Iressa(ZD1839)和 OSI 公司的 Tarceva(OSI-774),它们是酪氨酸激酶的抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs),获 FDA 批准上市,更多此类新药也即将获得批准。若能设计某些放射性药物,可以看出细胞信号传导的步骤,从而能指导肿瘤的治疗,这将具有很好的临床应用价值,因此这些课题可能是很有意义的。

目前,一些 ^{18}F 标记的氨基酸衍生物可以做肿瘤的显像,如 ^{18}F -FMT,它在病变的位置与 ^{18}F -FDG 有相似的摄取,但本底较 ^{18}F -FDG 高。二者在机体内的摄取机制不同:前者参与氨基酸的新陈代谢,而后者参与的是葡萄糖的代谢。从药物设计的角度考虑,人体内至少有 26 种氨基酸,可以设法用 ^{18}F 标记,并维持其原有性质,从而揭示人体的新陈代谢活动情况;从临床需要的角度出发,肿瘤显像剂应不仅仅能对肿瘤作出诊断,而且可对治疗的效果作出评估,因此放射性药物在肿瘤诊断方面的发展空间仍很大。

在对肝癌的诊断上,香港的何智礼将 ^{11}C -Acetate 与 ^{18}F -FDG 结合起来使用,对肝癌诊断的灵敏度可达100%,而单是 ^{18}F -FDG 或 ^{11}C -Acetate 对肝癌诊断的灵敏度则分别为47.3%和87.3%。

^{68}Ga 标记蛋白、多肽进行肿瘤显像已有不少的报道,目前临床效果最好的是 ^{68}Ga 标记的生长激素抑制剂。 ^{62}Cu 标记的 PTSM 和 ATSM 分别作为脑、心肌灌注显像剂和肿瘤乏氧显像剂。

6. 中国 PET 放射性药物的发展方略

在核医学领域,科研、临床应用、企业之间构成了三角关系,三者要在主管单位的监督下,能够彼此互相推动发展。

发展中国的正电子放射性药物,同样需要化学、物理、生物、医学、影像、工程等学科的紧密结合,要发展靶技术并开发正电子核素发生器,同时结合市场分析与经济效益,制定有利于整个行业发展的有自己特色的“游戏规则”。

三、重要的脑神经变性病显像剂的进展

1. 帕金森病(Parkinson's disease PD)的诊断显像剂研究

神经递质是用于传递神经信号的特殊物质,由神经末梢释放出来,并跨越神经细胞间相互联系的“突触”间隙,将神经信号传递给下一个神经细胞的“受体”,再通过“受体”这一媒介与神经细胞的电学、代谢和基因机制联系起来,共同完成神经系统的复杂调节功能。多巴胺是20世纪研究的最有成效的脑内神经递质之一,瑞典科学家阿尔维德·卡尔森(Arvid Carlsson)因发现了多巴胺这一重要的神经递质而于2000年获得诺贝尔医学奖。

多巴胺是由酪氨酸合成而来,当后者进入神经元后,经酪氨酸羟化酶(TH)催化生成左旋多巴,在左旋芳香氨基酸脱羧酶(AADC)进一步作用下转变为多巴胺,并储存于“突触”前的囊泡内。当神经冲动到来时,多巴胺由“突触”前膜释放入“突触”间隙,与下一级神经元的“突触”后膜上不同受体($\text{D}_1 \sim \text{D}_5$)相结合,产生生理效应,使神经信号得以继续传下去。而“突触”间隙中多余的多巴胺,经多巴胺转运体重新汲取回前神经元,重新组合后再次利用(图6)。

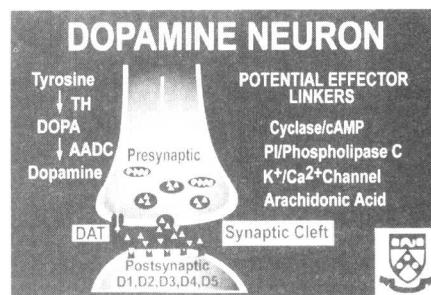


图6 多巴胺神经元

帕金森病(PD)是由于多巴胺能神经元变性、坏死,导致黑质-纹状体系统的多巴胺含量下降而引起的一种神经系统退行性疾病,其症状主要表现为:震颤、抖动,摇头,肌僵直,动作缓慢,失灵巧或写字、步态语言障碍,记忆力减退、全身乏力、肌无力、面部表情呆板等。该病具有较强的致残性,严重影响人的正常工作与生活,帕金森病的早期诊断和早期治疗极其重要。我们先后进行了有关多巴胺受体、多巴胺转运体、囊泡单胺转运体显像剂方面的研究,最终认为多巴胺的浓度是反映多巴胺神经元功能的最直接标志。有关早期诊断PD的放射性药物研究详述如下。

多巴胺 D₂受体显像剂-¹²³I-IBZM: ¹²³I-IBZM 主要用于帕金森病(PD)的诊断及预测药物治疗的效果。十几年前,我们首先研究的是“突触”后膜多巴胺 D₂受体显像剂¹²³I-IBZM,利用其与“突触”后膜受体的结合来检测多巴胺神经元的退化程度。但在临床上,早期的 PD 病人由于不一定出现明显的多巴胺 D₂受体结合下降,甚至会出现代偿性的轻微上升,因此我们分析认为,开发“突触”前多巴胺转运体显像剂可能对早期诊断 PD 病更为有效。由于多巴胺转运体(DAT)密度的改变与多巴胺神经元的数量及功能变化相一致,DAT 被认为是多巴胺神经元的标志物^[6]。

目前,我们只能用¹²³I-IBZM 间接测量“突触”内多巴胺的浓度,当然还有其他的方法,相关文献有所报道^[7,8]。

¹⁸F-DOPA: 1978 年,第一个用于诊断 PD 的放射性药物是¹⁸F-DOPA(图 7),它是氨基酸衍生物,可选择性地聚积在纹状体区的 DA 能末梢。作为“突触”前示踪剂,其摄取量可反映“突触”前 AADC 的活性,从而间接反映黑质多巴胺神经元轴突数目和病情的严重程度。一些研究表明 PD 病人的纹状体区的¹⁸F-DOPA 的积聚明显较正常人低^[9~11]。

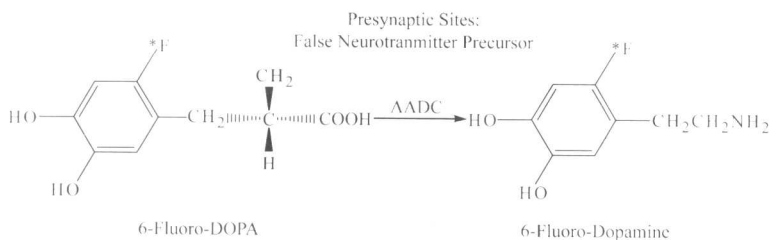


图 7 ¹⁸F-DOPA 被“突触”前 AADC 作用转变为 F-多巴胺结构图

但此显像剂存在以下缺点:首先,它不能直接反映黑质神经元的数量;其次,PD 病人的 AADC 活性通常会增强,这使其影像与 PD 之间的相关性降低;再者,它的代谢产物会产生干扰信号^[11,12]。正是存在上述不足,虽然¹⁸F-DOPA 对 PD 的成像机制目前已很清楚,但至今尚无公司愿意投资使其成为商业化产品。

VMAT2 显像剂: 多巴胺进入“突触”前囊泡内,需要借助囊泡单胺转运体(VMAT2)(图 8)。相关研究表明,PD 病人脑中的 VMAT2 较少。考虑设计选择性结合 VMAT2 的放射性示踪分子,其影像与病理有更直接的关系,目前正在研究此类显影机制的示踪剂。

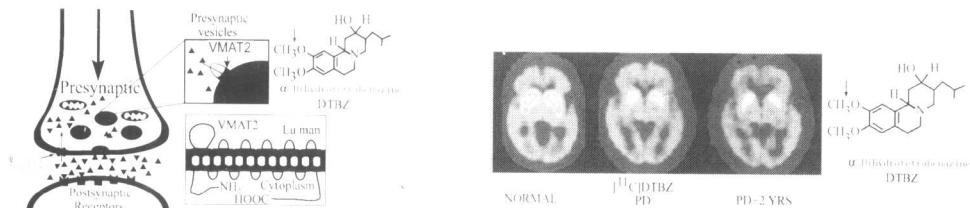


图 8 VMAT2 作为诊断帕金森病的标志物

DTBZ 是临床上用的一种 PD 治疗药物(Nitoman[®]),我们用¹¹C-DTBZ 进行 PET 显像

(图 8)^[13,14], 可显示 VMAT2 的存在和作用, 但 ^{11}C 核素半衰期较短, 使研究及应用受限, 因此我们希望能研发 ^{18}F 标记的 DTBZ 系列衍生物。

DAT 显像剂—可卡因类似物: 目前大部分 PD 显像剂是可卡因的类似物。虽然可卡因是毒品, 但从化学角度出发, 它是很有用的天然化合物。1978 年, 人们发现, 将可卡因的苯甲酸基团替换为卤代苯环后, 所得到的化合物与 DAT 的亲合性较可卡因可增加 100 倍。原本想以此阻断多巴胺受体, 用于毒品成瘾的治疗, 但是该化合物与 DAT 结合率过高, 不仅无法解决原有问题, 反而会使患者产生新的药物依赖。

PD 病人的神经元退化会造成 DAT 密度降低, 用作诊断 PD 的标志物(图 9), 利用放射性标记的可卡因类似物作为示踪分子, 通过显影, 测定其与 DAT 的结合率, 早期诊断 PD 或判断疗效。

通过对可卡因结构进行修饰, 目前有十几种放射性核素标记的可卡因类衍生物可用于诊断 PD, 其显影反映的是 DAT 的状况。如 ^{18}F -CFT, ^{123}I - β -CIT, ^{123}I -FP-CIT 等, 我们实验室则制备了 ^{123}I -IPT 与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodar-1。

以下是几种不同的 PD 诊断显像剂的 SPECT 或 PET 影像图。

图 10 中各图像虽比较相似, 但它们的显影机制却不同。 ^{18}F -DOPA 反映的是 AADC 活性, ^{11}C -DTBZ 揭示的是 VMAT2 状况^[14], 而 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodar-1^[15], ^{11}C -CFT^[16], ^{123}I -ioflupane^[17,18]反映的是 DAT 活性^[9,19]。以上药物各有千秋, 目前尚看不出哪个显像剂在将来的临床应用上更为方便, 但在其他因素相同的情况下, 我认为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物可能会占得先机。目前 GE 公司已着手开发 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodar-1, 希望在几年内能推出商业化产品。

此外, 还有一系列其他放射性核素标记的可卡因衍生物, 但目前影像最清晰的是 Goodman 等人研制的 ^{18}F -FECNT(图 11), 利用西门子解析度最高的 PET, 可以清楚地对黑质造影, 而 ^{18}F -DOPA 的影像与之相比则显得模糊。在临床试验上, 若想侦测黑质部位, 且要求解析度很高的话, 我建议用 ^{18}F -FECNT^[20,21]。当然, 示踪剂的挑选需与欲探测的部位相结合, 比如你了解氨基酸的代谢状况, 则 ^{18}F -DOPA 是最佳选择。

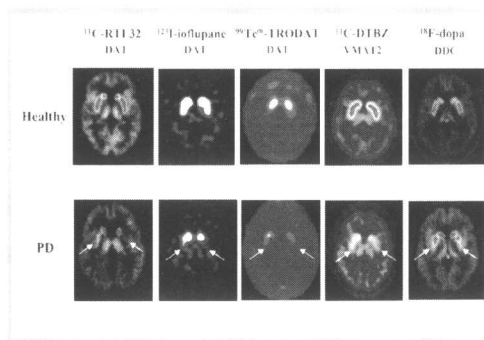


图 10 几种 PD 诊断显像剂的比较

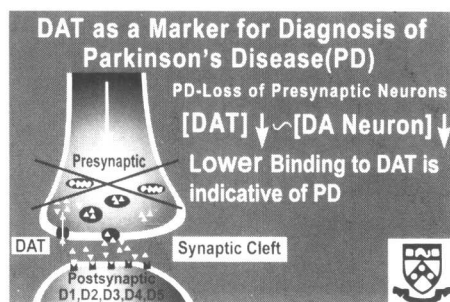


图 9 DAT 作为诊断帕金森病的标志物

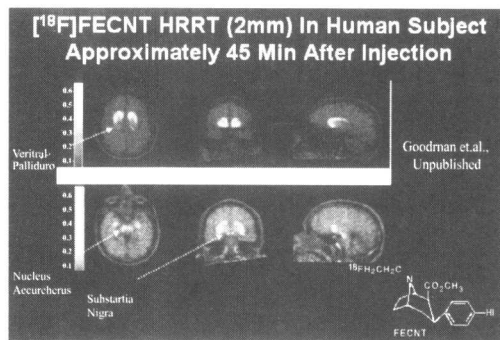


图 11 ^{18}F -FECNT 的 DAT 显像

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 核素的配位方式之所以选择 N_2S_2 结构,是参照了已临床使用的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -ECD。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -ECD 的 N_2S_2 结构设计并未有人申请专利,而巯基配位的架构已有专利保护,所以我们决定采用 N_2S_2 的结构,以最简便的方法制备得到了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1^[22~24]。

利用本实验室三探头 SPECT,对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 在正常人与 PD 病人显影,得到非常清晰的图像(图 12)。同样的照片若转换为 3D 图像,则效果更佳。

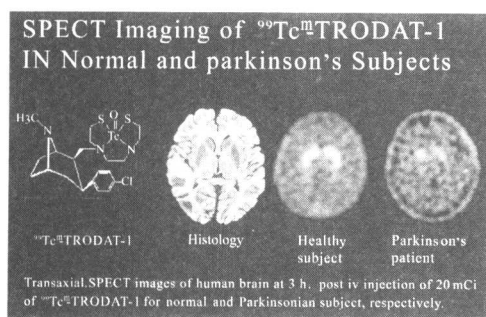


图 12 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 的显像

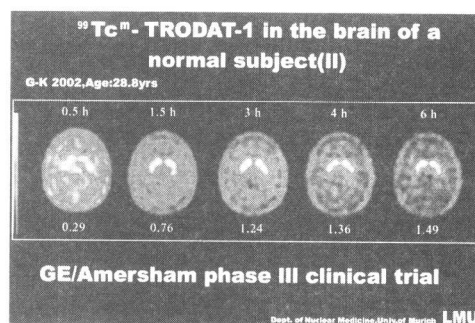


图 13 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 在正常人脑的显影

我们对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 进行了正常人与 PD 病人脑中的药代动力学研究,结果表明其在注射 3 h 后达到动力学平衡,因此显影的时间选在 3~5 h 之间。临床试验显示,除部分老年人以外,正常人与 PD 病人的图像易于区分。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 的显像还揭示出 DAT 密度随年龄的增长变化关系:青年人的 DAT 密度水平最高,之后逐年下降,至 35~40 岁后基本不变,而 PD 病人的 DAT 密度则较同龄正常人低^[24]。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 若能通过 FDA 注册,并得到商业推广,相信对临床 PD 的诊断是很有帮助的。现在,我们还用它来做 PD 基因、抑郁症、多动症等方面研究。

目前,GE-Amersham 公司对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Trodat-1 已进入了三期临床(图 13)。通过细致的试验,建立了不同显像时间的影像分析方法。将来,他们开发的放射性药物可能会与配套软件一起出售。

因此,发展新的显像剂,还需有相应的影像处理手段,否则会降低新药的实用价值。以我的观点:放射性药物的发展离不开相关仪器的开发与医生的合作支持,实验室的研究成果离临床应用尚有很多路要走。

核医学上主要对 PD 进行分辨诊断。对于有手颤抖症状的病人,既可能患的是 PD,也可能是原发性震颤,可选用不同的放射性药物鉴别诊断。

2. 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)诊断显像剂的发展

AD 是一种非常棘手的疾病,在所有脑中枢神经疾病中,AD 的病期相对很长,病人最后的结局非常悲惨。AD 主要是由 β -淀粉样蛋白和脑中的其他蛋白质形成结合物,在脑组织中沉积形成老年斑,致使病人的脑神经细胞慢慢地死亡而致^[25]。

关于 AD 的发病机制有两个假设,目前还未完全得到证实。一个是 $\text{A}\beta$ 蛋白形成 $\text{A}\beta$ 斑块,另一个是高度磷酸化的 Tau 蛋白形成神经原纤维缠结。目前,斑块假设比较占上风,但还有一些人仍认为 Tau 是一个重要的因素^[26]。