

^{99m}Tc 标记葡萄糖衍生物肿瘤显像药物的现状与展望*

尹广星 张俊波[†]

(北京师范大学化学学院, 放射性药物教育部重点实验室, 国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室, 100875, 北京)

摘要 糖酵解是肿瘤细胞代谢的主要能量来源. 与正常细胞相比, 肿瘤细胞代谢更旺盛, 因此对葡萄糖的摄取更为显著. 基于此, 放射性核素标记的葡萄糖及其衍生物可以用于肿瘤显像. 由于 ^{99m}Tc 优良的核性质, 通过 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器方便获得且 ^{99m}Tc 标记药物可通过药盒化制备, 因此 ^{99m}Tc 标记葡萄糖衍生物肿瘤显像剂成为 ^{99m}Tc 标记肿瘤放射性药物的研究热点之一. 本文对各类 ^{99m}Tc 标记的葡萄糖衍生物肿瘤显像剂的研究进展进行了评述, 并对其发展方向进行了展望.

关键词 ^{99m}Tc ; SPECT; 肿瘤; 葡萄糖衍生物; 显像

中图分类号 O615

DOI: 10.12202/j.0476-0301.2022083

葡萄糖是自然界分布最广且最为重要的一种单糖, 在生物学领域具有重要地位. 它通过葡萄糖转运体(GLUTs)在一些代谢旺盛的细胞和组织中积累. 与正常细胞相比, 肿瘤细胞快速生长和分裂更依赖于葡萄糖的糖酵解过程来供给能量, 而不是产生能量更多的氧化磷酸化过程, 这被称为 Warburg 效应, 从而导致肿瘤细胞对葡萄糖的摄取远高于正常细胞^[1-3], 因此用放射性核素标记葡萄糖及其衍生物, 结合分子影像技术在肿瘤诊断方面具有良好的应用前景. 葡萄糖及其衍生物有许多取代位点, 易于修饰和进行放射性核素标记. 研究表明, 用放射性核素标记的经修饰的葡萄糖衍生物用于肿瘤诊断具有良好的应用价值. 其中 ^{18}F -2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖(^{18}F FDG)是临床应用最广的、用于正电子发射断层(PET)显像的肿瘤分子探针, 占 PET 肿瘤显像剂的 90% 以上, 被誉为“世纪分子”. 它是一种 ^{18}F 标记的葡萄糖衍生物, 其通过葡萄糖转运蛋白进入细胞, 然后被细胞内的己糖激酶磷酸化. 由于 C2 位 F 原子的存在, 磷酸化的 ^{18}F FDG 不再是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的底物, 导致其不能被进一步代谢, 同时磷酸化的 ^{18}F FDG 带有负电荷, 无法穿透细胞膜, 从而滞留在细胞中^[4-5]. ^{18}F 核素需要加速器制备, 核素来源不便, 并且 PET 检测费用较高, 这些因素限制了其在临床上的推广应用.

与 PET 仪器相比, 目前全球范围内单光子发射计算机断层(SPECT)设备数量远超 PET, 此外, 铊锌镉(CTZ)相机和先进的电子计算机断层扫描(CT)技术

与 SPECT 的融合, 缩小了 SPECT 显像与 PET 显像的差距^[6], 因此 SPECT 显像在临床上拥有广阔的应用前景, 开发用于 SPECT 显像的放射性核素标记葡萄糖衍生物, 用作肿瘤放射性药物具有重要的现实意义. 由于 ^{99m}Tc 具有优异的核素性质(半衰期为 6.02 h, 发射 140 keV 的 γ 射线, 可通过 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器由生理盐水淋洗得到), 具有从-1 到+7 价的各种价态, 配位化学性质丰富, 各种氧化态的 ^{99m}Tc 以及不同 ^{99m}Tc 中心核(如 ^{99m}Tc]TcN 核、 ^{99m}Tc]TcO 核、 ^{99m}Tc]Tc(CO)₃ 核等)均可与各种配体形成相应的 ^{99m}Tc 配合物, 这为设计合成性能优良的各种 ^{99m}Tc 放射性药物打开了方便之门. 鉴于 ^{99m}Tc 上述理想的特性, 用于肿瘤显像的 ^{99m}Tc 标记葡萄糖衍生物的研究成为 ^{99m}Tc 标记肿瘤放射性药物领域关注的热点. 近年来, 研究人员围绕 ^{99m}Tc 的葡萄糖衍生物肿瘤显像剂开展了不少有意义的工作, 结果表明 ^{99m}Tc 标记的葡萄糖衍生物有望用于临床肿瘤诊断. 本文就 ^{99m}Tc 标记的葡萄糖衍生物肿瘤显像剂的主要研究进展进行综述, 并对其发展方向进行展望.

1 ^{99m}Tc]TcN 核标记的葡萄糖衍生物

1.1 ^{99m}Tc]TcN-DGDTC 2009 年, 张俊波等^[7]通过亲核加成反应将葡萄糖胺与二硫化碳在碱性条件下反应制得 DGDTC 配体(DGDTC 为葡萄糖氨荒酸盐), 利用氨荒酸盐上的 S 原子与 ^{99m}Tc]TcN 核配位

* 国家自然科学基金资助项目(21771023, 22076013); 北京市科技重大专项资助项目(Z181100002218033)

[†] 通信作者: 张俊波(1971—), 男, 教授, 博士生导师. 研究方向: 放射性药物化学. E-mail: zhjunbo@bnu.edu.cn

收稿日期: 2022-04-12

得到 $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcN-DGDTC}$ 配合物, 结构如图 1 所示. 经高效液相色谱(HPLC)和薄层层析色谱(TLC)鉴定, 其放射化学纯度 $>90\%$, 在室温放置 6 h 以及小鼠血清中 37°C 孵育 4 h 后放射化学纯度仍 $>90\%$, 说明该配合物体外稳定性良好. 脂水分配系数 $\lg P = -1.30$, 显示其为水溶性物质. S180 荷瘤小鼠生物分布实验结果表明: 该配合物在肿瘤中的滞留效果较好, 但是肿瘤摄取偏低, 在 0.5、2.0、4.0 h 的肿瘤摄取值分别为 $(1.48 \pm 0.23)\%$ 、 $(1.66 \pm 0.88)\%$ 、 $(1.16 \pm 0.57)\%$ $\text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$. 此外, 该配合物在肿瘤中的摄取机制尚不明确.

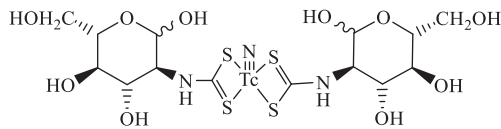


图 1 $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcN-DGDTC}$ 的化学结构

1.2 $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcN-dithiocarbamate-glucose}$ 2016 年, 刘

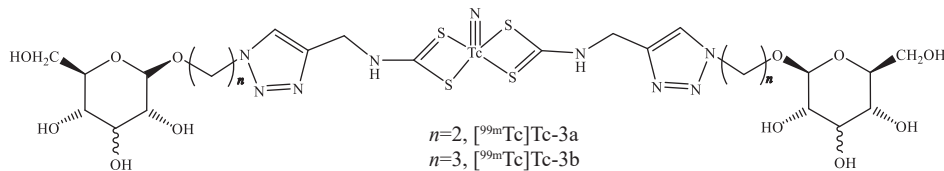


图 2 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3a}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3b}$ 的结构

2 $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcO}$ 核标记的葡萄糖衍生物

2.1 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 2003 年, Yang 等^[9]报道一种 ^{99m}Tc 标记的葡萄糖类衍生物 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ (ECDG 为乙酰半胱氨酸-脱氧葡萄糖), 结构如图 3 所示. 目前 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 已进入 III 期临床阶段. 与 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 类似, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 能够经葡萄糖转运蛋白进入细胞内. 在 A549 荷瘤小鼠体内注射 2 和 4 h 后, 肿瘤摄取值分别为 $(0.42 \pm 0.12)\%$ 和 $(0.41 \pm 0.16)\%$ $\text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$, 肿瘤滞留性质良好. 不足之处在于肿瘤摄取偏低, 血本底偏高, 导致肿瘤与血液的比值在注射 2 h 后仅为 0.42^[10]. 临床研究表明: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 在肺癌细胞系中摄取与 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 相当, 能够用于肿瘤成像以及肿瘤治疗疗效评价^[11]. 用 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 对非小细胞肺癌进行诊断, 其诊出率及对肿瘤位点、尺寸、恶性程度的判断跟 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 完全一致, 在转移性非小细胞肺癌的诊断上有 70% 的准确率^[12]. 此外, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 还可以用于其他疾病如类风湿关节炎^[13] 以及间质性肺病等疾病的诊断^[14]. 尽管 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 与 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 在全身分布及生物动力学方面有很多相似之处, 但二者仍存在很多不同之处, 例如 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 在脑和心肌显示出高摄取, 而 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 不能穿过血脑屏障, 在脑、心肌等摄取较少.

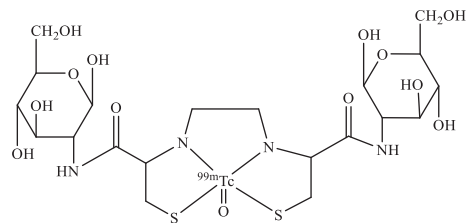
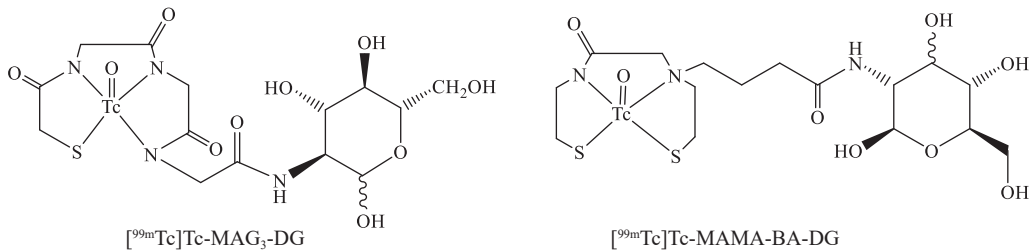


图 3 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 的结构

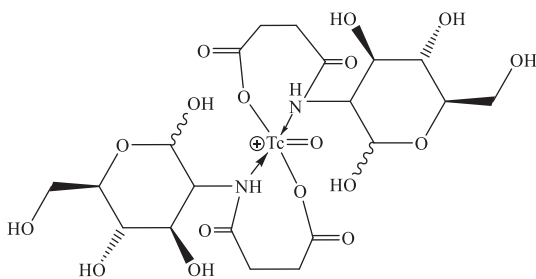
特立等^[8]通过“点击化学”反应, 在葡萄糖的 C-1 位修饰得到不同碳链长度的葡萄糖巯基衍生物, 用 $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcN}$ 核标记得得到 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3a}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3b}$ 配合物, 结构如图 2 所示. 2 种配合物体外稳定性良好, 配体 3b 比 3a 多 1 个 CH_2 , 所以 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3b}$ 的脂溶性稍强于 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3a}$ ($\lg P$ 分别为 -0.97 ± 0.01 与 -1.01 ± 0.01), 使其更易穿透细胞膜进入肿瘤细胞, 因此其肿瘤摄取高于 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3a}$. S180 荷瘤小鼠生物分布实验结果显示: 注射 2 h 后二者的肿瘤摄取值分别为 $(4.30 \pm 0.61)\%$ 、 $(1.04 \pm 0.18)\%$ $\text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$, 并且 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3b}$ 的瘤与肉比值 (5.00 vs. 0.68) 以及瘤与血比值 (1.04 vs. 0.78) 都高于 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3a}$. $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3b}$ 的 SPECT 显像结果也可以看出: 肿瘤部位有明显放射性浓集, 但 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-3b}$ 在腹部的摄取高, 影响腹部肿瘤成像效果, 且肿瘤摄取机制尚不明晰, 临床转化存在一定困难.

2.2 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAG}_3\text{-DG}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAMA-BA-DG}$

2006 年, 陈祥纪等^[15]合成了 $\text{MAG}_3\text{-DG}$ 和 MAMA-BA-DG 等葡萄糖衍生物配体, 其与 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-GH}$ (GH 为葡庚糖酸盐) 发生配体交换反应后得到以 $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcO}$ 核为核心的 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAG}_3\text{-DG}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAMA-BA-DG}$ 配合物, 推测结构如图 4 所示. 2 种标记物均有较高的标记率和放射化学纯度. 脂水分配系数显示二者均为亲水性物质, 其中 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAG}_3\text{-DG}$ 亲水性强于 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAMA-BA-DG}$. 在 MA891 荷瘤小鼠体内, 与 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 不同, 它们在脑和心肌中的摄取都很低. 注射 4 h 后, 肿瘤摄取 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAG}_3\text{-DG}$ ($(0.82 \pm 0.06)\%$ $\text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$) 高于 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAMA-BA-DG}$ ($(0.21 \pm 0.03)\%$ $\text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$), 但二者在肿瘤中摄取均较低, 可能是一分子标记物只含有 1 个糖基分子所致. 二者在肝和肾中的摄取较高, 因此推测其主要通过肝胆和肾脏进行代谢^[16].

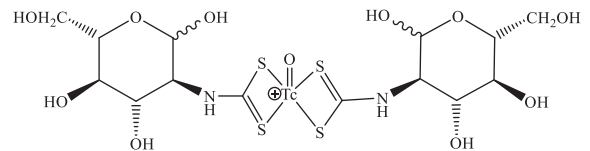
图4 [^{99m}Tc]Tc-MAG₃-DG 和 [^{99m}Tc]Tc-MAMA-BA-DG 的化学结构

2.3 [^{99m}Tc]Tc-CPADG 2014年,王跃等^[17]将葡萄糖胺与琥珀酸酐在碱性条件下反应得到配体CPADG,并用^{99m}Tc标记得得到 [^{99m}Tc]Tc-CPADG,配合物的结构如图5所示.由软硬酸碱理论可知,金属锝离子属于偏软酸,而氧、氮原子属于偏硬碱,不易形成稳定金属配合物,因此需要加入的CPADG配体量较大.经TLC和HPLC鉴定, [^{99m}Tc]Tc-CPADG的标记率>90%,在生理盐水以及小鼠血清中放置6h仍是稳定的. S180体外细胞实验结果显示,加入D-葡萄糖后肿瘤细胞摄取 [^{99m}Tc]Tc-CPADG显著降低,且加入D-葡萄糖量越多,抑制效果更加明显,表明 [^{99m}Tc]Tc-CPADG可能是通过葡萄糖转运蛋白转运进入细胞. S180荷瘤小鼠体内生物分布结果表明,该标记物在肿瘤中的摄取随着时间推移逐渐降低,注射后0.5、2.0、4.0h的肿瘤摄取值分别为(2.08±0.44)%、(1.52±0.15)%和(0.53±0.05)% ID·g⁻¹.注射4.0h后的肿瘤/肌肉比值为5.05,大约是 [¹⁸F]FDG(0.51)的10倍,但是肿瘤的绝对摄取明显低于 [¹⁸F]FDG,同时在肝和肾中存在较高摄取,性质有待改善.

图5 [^{99m}Tc]Tc-CPADG 的化学结构

2.4 [^{99m}Tc]TcO-DGDTC 2012年,林潇等^[18]报道了^{99m}TcO核标记的葡萄糖氨荒酸盐([^{99m}Tc]TcO-DGDTC),结构如图6所示. [^{99m}Tc]Tc-GH中间体与配体DGDTC通过配体交换反应得到 [^{99m}Tc]TcO-DGDTC配合物.所得配合物标记率>90%,体外稳定性良好.在S180荷瘤小鼠体内,注射0.5、2.0、4.0h后 [^{99m}Tc]TcO-DGDTC配合物在肿瘤中摄取分别为(2.37±0.72)%、(2.85±0.63)%和(3.53±0.85)% ID·g⁻¹,说明其在肿瘤中滞留性质好. [^{99m}Tc]TcO-DGDTC在肿瘤中摄取高于 [^{99m}Tc]TcN-

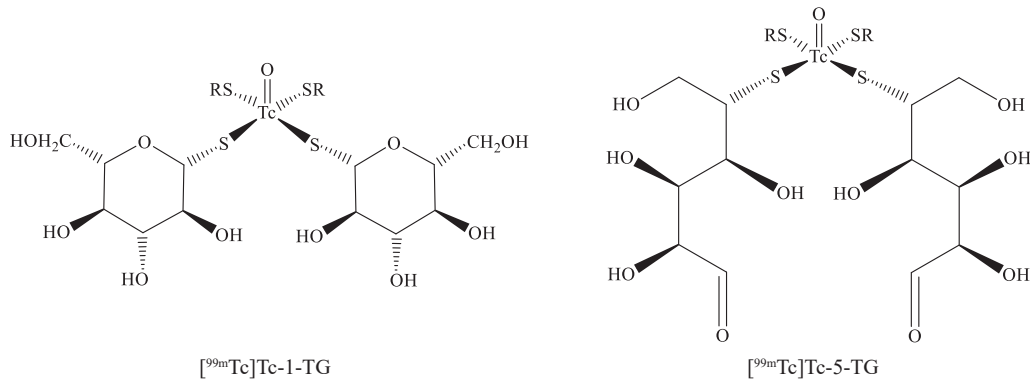
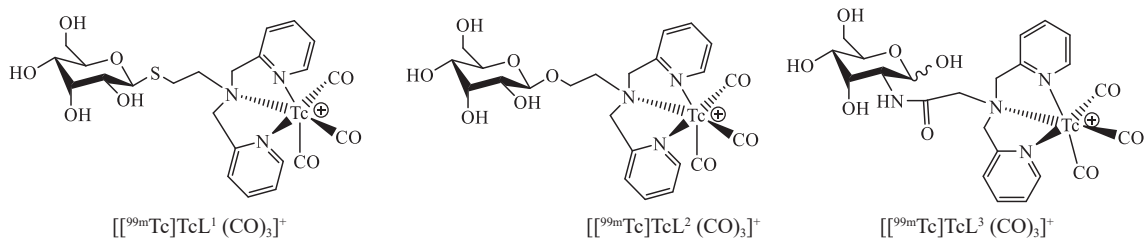
DGDTC,这可能与前者脂溶性较强有关(二者lg*P*值分别为-0.73和-1.30),也表明在配体相同的情况下,不同锝核心对肿瘤摄取也存在一定影响. [^{99m}Tc]TcO-DGDTC在血中清除较慢,且在肝脏中摄取高,限制其用于腹部肿瘤显像.

图6 [^{99m}Tc]TcO-DGDTC 的化学结构

2.5 [^{99m}Tc]Tc-1-TG 和 [^{99m}Tc]Tc-5-TG [^{99m}Tc]Tc-1-TG与 [^{99m}Tc]Tc-5-TG的推测结构如图7所示,一般认为其结构中的S原子可以与^{99m}Tc配位形成稳定^{99m}Tc配合物.体外细胞实验显示: [^{99m}Tc]Tc-1-TG和 [^{99m}Tc]Tc-5-TG在HCT-116和A549细胞中摄取高于 [¹⁸F]FDG,但主要浓集在细胞膜上;而 [¹⁸F]FDG主要浓集于胞液中^[19].另外,有研究表明,1-TG含量会对细胞摄取产生影响,即1-TG含量越高,细胞摄取越低^[20].尽管如此, [^{99m}Tc]Tc-1-TG在B16F1黑色素瘤小鼠以及MCF-7乳腺癌肿瘤小鼠的肿瘤部位都有明显的放射性浓集.近年来, [^{99m}Tc]Tc-1-TG已经可以通过药盒化制备,标记率>95%^[21-22]. Ozker等^[23]制备并评价了 [^{99m}Tc]Tc-5-TG,结果显示:在荷MC26肿瘤小鼠体内肿瘤有明显摄取以及滞留,注射1h和3h后肿瘤摄取分别为(1.6±0.3)%和(1.2±0.3)% ID·g⁻¹,肝脏和肾摄取最高,说明该化合物主要通过肝脏和肾脏代谢.

3 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃核标记的葡萄糖衍生物

3.1 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃核标记的葡萄糖-二吡啶甲基胺化合物 Ferreira等^[24]以二吡啶甲基胺为螯合基团,用 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃核标记得得到3种放射性葡萄糖衍生物,结构如图8所示.三者标记率均>98%,且均为+1价的阳离子配合物.研究表明 [ReL¹⁻³(CO)₃]⁺和配体L¹⁻³都不是己糖激酶的底物.在B16F10黑色素瘤小鼠体内,三者肿瘤中的摄取均较低(注射1h后

图 7 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-1-TG}$ 与 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-5-TG}$ 的化学结构图 8 $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcL}(\text{CO})_3^+$ ($L = L^1, L^2, L^3$) 的结构

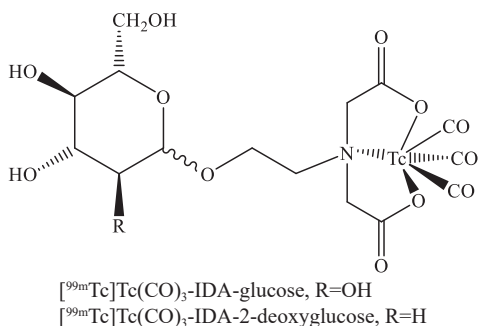
均 $< 0.5\% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$), 分析可能是由于该类 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3$ 核标记的葡萄糖衍生物改变了葡萄糖原有的生物活性, 因此其均不适合作为肿瘤显像剂开发。

3.2 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-glucose}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-2-deoxyglucose}$ 2001 年, Petrig 等^[25] 以葡萄糖和 2-脱氧葡萄糖为原料, 在 C-1 上修饰了亚氨基二乙酸(IDA), 用 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3$ 核进行标记得到 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-glucose}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-2-deoxyglucose}$, 结构如图 9 所示。研究表明, 它们都是体外稳定性良好的水溶性物质, 其中 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-glucose}$ 的水溶性更好, 因此肝脏摄取更低, 在荷 B16F1 黑色素瘤小鼠体内, 注射 6 h 后, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-glucose}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-2-deoxyglucose}$ 的肿瘤摄取分别为 $(0.31 \pm 0.23)\%$ 和 $(0.40 \pm 0.28)\% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$, 无显著差异, 二者的瘤与肉、瘤与血比值也类似。B16F1 体外细胞实验结果显示, D-葡萄糖只能显著抑制 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-}$

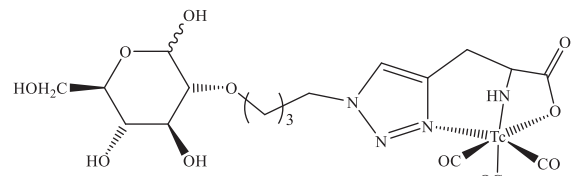
IDA-glucose 的摄取, 说明前者可能通过 GLUTs 进入细胞, 后者摄取机制有待进一步研究。2 种配合物分子中均只含有 1 个糖基分子, 在 B16F1 黑色素瘤中的摄取均较低, 靶与非靶比值也不高, 因此不适合用于 B16F1 黑色素瘤的显像。

3.3 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记的类组氨酸-葡萄糖衍生物

2012 年, Fernández 等^[26] 报道了一种 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记的葡萄糖衍生物。该配体通过“点击化学”反应在葡萄糖的 C-2 位引入类似组氨酸结构的螯合基团, 之后进行 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记, 最终配合物结构如图 10 所示。该类配合物的标记率 $> 90\%$, 为亲水性物质且 4 h 内体外稳定性良好。在 Lewis 肺癌模型小鼠体内, 该配合物的肿瘤摄取较低, 注射 1 和 2 h 后的肿瘤摄取仅为 $(0.55 \pm 0.05)\%$ 、 $(0.35 \pm 0.01)\% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$, 这可能是因为该配合物分子中只含有 1 个糖基分子, 而且其水溶性太强导致其难以穿透细胞膜。



$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-glucose}$, $R = \text{OH}$
 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-2-deoxyglucose}$, $R = \text{H}$

图 9 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-glucose}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-IDA-2-deoxyglucose}$ 的结构图 10 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记的类组氨酸-葡萄糖衍生物的结构

3.4 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DGDTC}$ 2014 年, 林潇等^[27] 用 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记 DGDTC 配体(DGDTC 为葡萄糖氨荒酸盐), 得到配合物 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DGDTC}$, 结构

如图 11 所示. 该配合物的脂水分配系数 $\lg P$ 为 -0.96 ± 0.03 , 表明其为水溶性物质. S180 体外细胞实验显示, 加入 D-葡萄糖抑制肿瘤细胞对 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-DGDTC 的摄取, 且随着 D-葡萄糖浓度增加, 抑制效果也更加明显, 说明该配合物主要通过葡萄糖转运蛋白进入细胞. [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-DGDTC 在 S180 肿瘤小鼠体内有较高肿瘤摄取和良好的滞留性质(注射 0.5、2.0 和 4.0 h 后的肿瘤摄取值依次为 $(2.22 \pm 0.32)\%$ 、 $(2.70 \pm 0.21)\%$ 和 $(2.77 \pm 0.11)\%$ ID · g⁻¹), 其肿瘤摄取略低于 [^{99m}Tc]TcO-DGDTC, 这可能与 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-DGDTC 中含有 1 个糖分子, 而 [^{99m}Tc]TcO-DGDTC 中含有 2 个糖分子有关, 而且不同钨核心对肿瘤摄取也会带来影响. 在 VX2 荷瘤兔子的 SPECT 显像上, 可以清楚地观察到肿瘤部位有明显放射性浓集. 由于 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃ 中间体制备操作较为麻烦, 不利于该类药物在临床的推广.

3.5 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-大环多胺-葡萄糖衍生物 大环多胺广泛应用于很多领域, 其氮原子上含有孤对电子, 能和多种金属形成配位键, 因此可以开发 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃

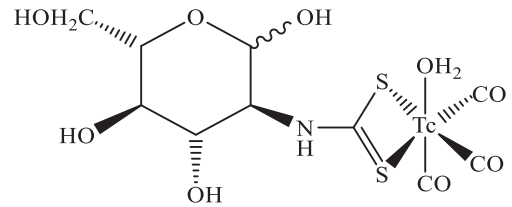


图 11 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-DGDTC 的结构

标记的大环多胺衍生物. 2017 年, 刘特立等^[28]通过“点击化学”反应得到 1, 5, 9-三氮杂环十二烷(12N3)连接的葡萄糖衍生物 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-6(C-1 位取代)和 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-7(C-2 位取代), 结构如图 12 所示. [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-6 和 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-7 标记率均 >90%, 体内外稳定性良好, 二者均为水溶性物质, 但后者的水溶性更好. 在 S180 肿瘤小鼠体内, [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-7 的肿瘤摄取高于 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-6, 且滞留较好([^{99m}Tc]Tc(CO)₃-7 的肿瘤摄取值在注射 0.5、2.0 和 4.0 h 后依次为 $(2.22 \pm 0.25)\%$ 、 $(1.95 \pm 0.50)\%$ 和 $(1.29 \pm 0.06)\%$ ID · g⁻¹). 但是 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-7 的血液摄取高, 肿瘤与血液比值低(<1), 且标记需要氮气保护, 制备不方便, 不利于临床转化.

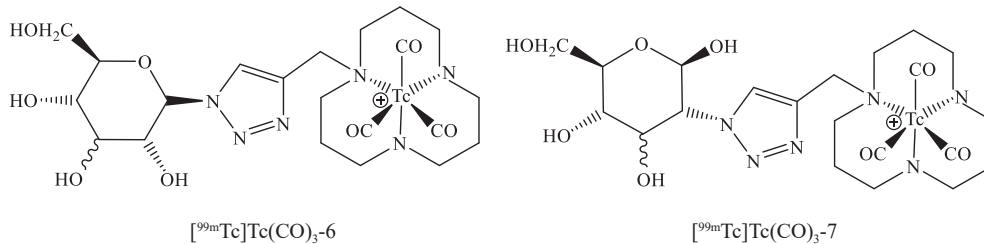


图 12 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-6 和 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-7 的结构

3.6 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-DHP-DG 和 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-ECB-DG 2013 年, Sadeghzadeh 等^[29]报道了 2 种以 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃ 为核心的配合物 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-DHP-DG 和 [^{99m}Tc]Tc(CO)₃-ECB-DG, 配体结构如图 13 所示. 从动物实验结果来看, 后者的脑摄取低于 [¹⁸F]FDG,

注射 10 和 60 min 后, 脑摄取分别为 $(0.83 \pm 0.10)\%$ 和 $(0.61 \pm 0.09)\%$ ID · g⁻¹. 注射 60 min 后, 前者的心脏摄取为 [¹⁸F]FDG 的 1/2($(1.16 \pm 0.10)\%$ vs. $(2.20 \pm 0.05)\%$ ID · g⁻¹). 由于这 2 种配合物在肝、肠中的摄取较高, 因此影响腹部肿瘤成像效果.

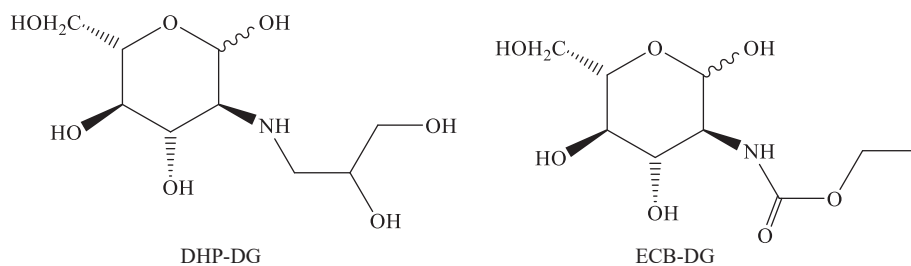


图 13 DHP-DG 和 ECB-DG 的化学结构

3.7 [[^{99m}Tc]Tc(CO)₃-C7-GlucN₃]⁺ 2019 年, Ding 等^[30]报道了一篇采用预着靶技术的^{99m}Tc 标记的葡萄糖类肿瘤探针, 结构如图 14 所示. 他们提出以 [3+2] 叠氮-

炔环加成反应为基础的预着靶技术可以避免中心核素^{99m}Tc 以及其他修饰基团对葡萄糖本身生物活性的影响, 尝试对 [[^{99m}Tc]Tc(CO)₃-C7-GlucN₃]⁺ 作为肿瘤显

像剂的潜力进行一系列临床前评价。结果表明, $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7-GlucN}_3]^+$ 在磷酸盐缓冲液(PBS)放置 6 h 及胎牛血清放置 4 h 都能保持稳定, 体外稳定性良好. $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7-GlucN}_3]^+$ 为水溶性物质, 但 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7}]^+$ 为脂溶性物质. 体外细胞实验表明, 预着靶组的摄取显著高于 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7}]^+$ 组和 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7-GlucN}_3]^+$ 组以及 D-葡萄糖组, 说明 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7}]^+$ 与 GlucN_3 可能在细胞内发生反应. 在 S180 肿瘤小鼠体内, 他们通过优化预着靶

时间(PT)和寻靶时间(TS), 发现注射 GlucN_3 6 h 后注射 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7}]^+$, 在 2 h 后肿瘤、肿瘤与血液、肿瘤与肌肉比值达到最大值, 即 PT 为 6 h, TS 为 2 h 为最优条件. 在最优条件下, 预着靶组的肿瘤摄取、靶与非靶比值均显著高于 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7}]^+$ 组和 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7-GlucN}_3]^+$ 组, 这说明小鼠体内“点击化学”反应是成功的. 但是预着靶组仍然存在肝、肾摄取高的问题, 且 2 次给药增加使用难度, 不利于临床推广.

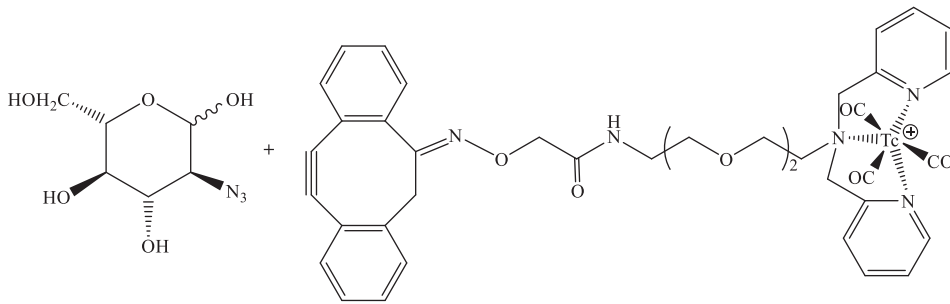


图 14 GlucN_3 和 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-C7}]^+$ 的结构

3.8 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{CN3DG})_3]^+$ 2020 年, Zhang 等^[31] 报道了以 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3$ 为核心的 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{CN3DG})_3]^+$, 结构如图 15 所示, 其结构通过相应 Re 化合物进行确认. 该化合物为水溶性物质, 体外稳定性良好, 在室温下放置 6 h 以及小鼠血清中 37 °C 下孵育 4 h 后其放射化学纯度仍 >90%. 在 S180 肿瘤小鼠体内, $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{CN3DG})_3]^+$ 的肿瘤摄取并不高, 靶与非靶比值也偏低, SPECT 显像结果表明肿瘤放射性浓集不明显, 不适合作为肿瘤显像剂.

4 其他 ^{99m}Tc 核心标记的葡萄糖衍生物

4.1 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA-DG}$ 陈跃等^[32-33] 将二乙基三胺

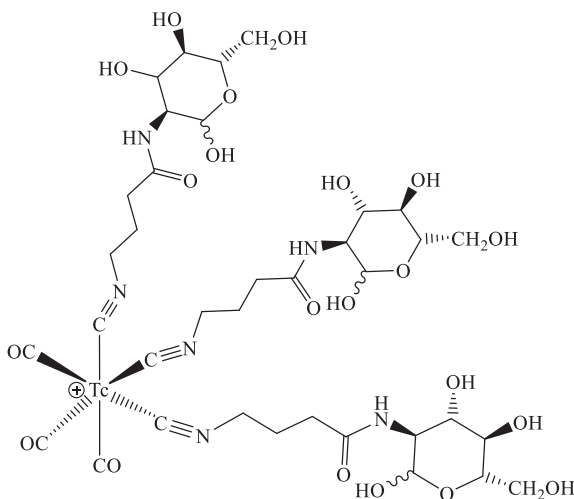


图 15 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{CN3DG})_3]^+$ 的结构

五乙酸(DTPA)与 D-葡萄糖胺反应得到配体 DTPA-DG, 结构如图 16 所示. $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA-DG}$ 配合物目前已实现药盒化制备, 具体为: 将 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{TcO}_4$ 淋洗液加入 DTPA-DG 药盒中, 室温条件下反应 30 min, 得到标记率达到 99% 的标记物, 且 6 h 内稳定存在; $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA-DG}$ 在 MCF-7 荷瘤小鼠体内的肿瘤摄取较高且滞留性质较好; 与 $[[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 相比, 虽然肿瘤摄取相当, 但是由于 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA-DG}$ 带电荷, 其肌肉和脑的摄取低于 $[[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, 所以肿瘤与肌肉、肿瘤与脑的比值明显优于 $[[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. SPECT 显像结果表明, 注射 2 h 后肿瘤位置有明显放射性浓集, 且能够区分肿瘤和非细菌性炎症^[34]. 由于 DTPA-DG 分子中含有多个配位原子, 其与 ^{99m}Tc 配位形成的 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA-DG}$ 配合物的结构尚不明确.

4.2 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA-bisDG}$ 2020 年, Singh 等^[35] 报道了 ^{99m}Tc 标记的葡萄糖类肿瘤探针 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA-}$

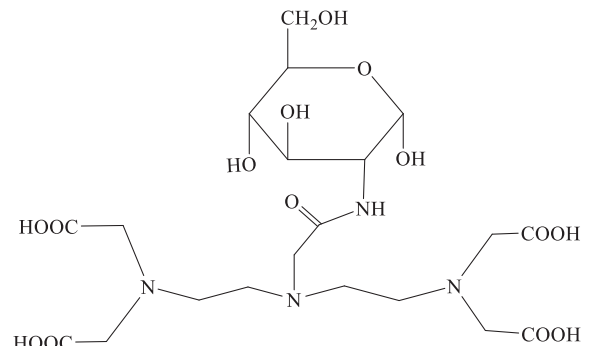


图 16 DTPA-DG 的结构

bisDG, 结构如图 17 所示. 利用“点击化学”反应, 将 D-葡萄糖的 C-1 位与 DTPA 连接, 所得配体 DTPA-bisDG 中含 2 个糖分子. 体外细胞实验结果表明, 该配合物的摄取不受葡萄糖、细胞松弛素以及温度的影响, 表明 [^{99m}Tc]Tc-DTPA-bisDG 的摄取可能与 GLUT1

转运蛋白或其他转运蛋白无关, 具体机制尚不明确. [^{99m}Tc]Tc-DTPA-bisDG 在 A549 肿瘤小鼠体内注射 4 h 后肿瘤摄取最高, 为 $(3.88 \pm 0.05) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$, 瘤与肉比为 20.46, 肝和肾摄取较高, 推测该配合物主要通过肝脏和肾脏代谢.

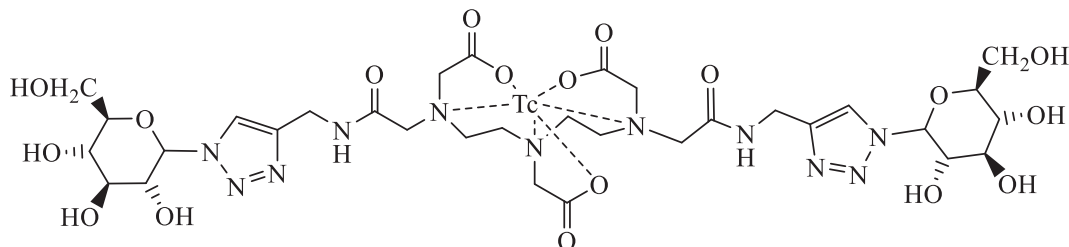


图 17 [^{99m}Tc]Tc-DTPA-bisDG 的结构

4.3 [^{99m}Tc]Tc-EDTA-DG 2015 年, Wang 等^[36] 将 D-葡萄糖胺与乙二胺四乙酸二酐在碱性条件下反应得到配体 EDTA-DG, 结构如图 18 所示. 之后进行 ^{99m}Tc 标记得到 [^{99m}Tc]Tc-EDTA-DG. 经 HPLC 鉴定其放射化学纯度 >95%, 且体外稳定性良好. 该配合物具有较高的水溶性, lg P 为 -2.54 ± 0.06 . 电泳实验表明其带负电荷. [^{99m}Tc]Tc-EDTA-DG 在荷 S180 肿瘤小鼠体内生物分布结果显示其肿瘤摄取较高, 在 0.5 及 2.0 h 后分别为 $(2.25 \pm 0.28) \%$ 、 $(1.11 \pm 0.14) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$. 血液清除较快, 肿瘤与血液比值随时间延长逐渐升高, 0.5、2.0 和 4.0 h 的瘤与血比值分别为 1.45、2.84 和 3.30. 注射后 30 min 的荷瘤小鼠的 SPECT 显像可以看到肿瘤部位有明显放射性浓集, 但腹部放射性浓集明显, 显像品质有待提高.

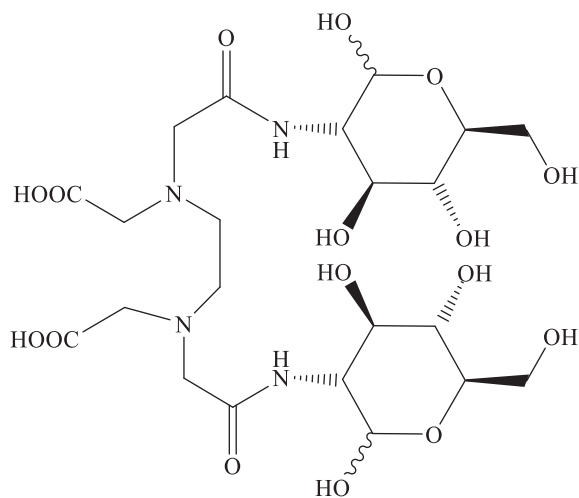


图 18 EDTA-DG 的结构

4.4 [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-DG 近年来, 胍基尼古酰胺 (HYNIC) 作为一种常见的双功能连接剂, 在 ^{99m}Tc 放射性药物领域的应用越发广泛. 由于 HYNIC 基团中

只含有 1 个配位原子, 稳定的 [^{99m}Tc]Tc-HYNIC 药物需要乙二胺二乙酸 (EDDA)、三甲甘氨酸 (tricine)、三苯基膦三间磺酸钠 (TPPTS) 等共配体的参与, 因此可以通过调节共配体的组成和比例来调整标记物的生物化学性质, 以期得到性质最优的显像剂^[37]. 2014 年, Liu 等^[38] 首次报道了 [^{99m}Tc]Tc-HYNIC 葡萄糖衍生物, 结构如图 19 所示. 他们分别以 tricine 和 EDDA, 以及 tricine 和 TPPTS 为共配体制备得到 2 个标记物 [^{99m}Tc]Tc-(tricine)(EDDA)-HYNIC-DG 和 [^{99m}Tc]Tc-(tricine)(TPPTS)-HYNIC-DG, 结构如图 19 所示. 二者都是水溶性的, lg P 值分别为 -2.77 与 -3.61 . 二者体外稳定性良好, 且电泳实验结果显示, 二者均显负电性. 在 S180 肿瘤小鼠体内, [^{99m}Tc]Tc-(tricine)(EDDA)-HYNIC-DG 的肿瘤摄取高于 [^{99m}Tc]Tc-(tricine)(TPPTS)-HYNIC-DG, 这可能与前者脂溶性稍强有关. 而前者的其他非靶组织摄取也高于后者, 使其靶与非靶比值低于 [^{99m}Tc]Tc-(tricine)(TPPTS)-HYNIC-DG, 因此后者更具有成为新型肿瘤显像剂的潜力.

4.5 [^{99m}Tc]Tc-glucarate 葡萄糖二酸 (glucarate) 作为葡萄糖类似物可进行 ^{99m}Tc 标记, 配体结构如图 20 所示. [^{99m}Tc]Tc-glucarate 可以用于急性脑、心肌损伤以及肿瘤显像^[39]. 作为肿瘤显像剂时, [^{99m}Tc]Tc-glucarate 在乏氧肿瘤中摄取会更高^[40]. 近年来, 有研究表明: [^{99m}Tc]Tc-glucarate 在肿瘤细胞中的摄取与 GLUT5 相关^[41].

4.6 [^{99m}Tc]Tc-CNnDG 设计合成含糖分子靶向基团和适宜相对分子质量及脂溶性的 ^{99m}Tc 配合物, 通过葡萄糖转运体转运进入肿瘤细胞是成功制备该类肿瘤显像剂的关键所在. 如图 21 所示, 该类标记物大体可分为 4 个部分: 放射性核素 (^{99m}Tc), 螯合基团, 靶向基团, 连接螯合基团与靶向基团之间的 linker.

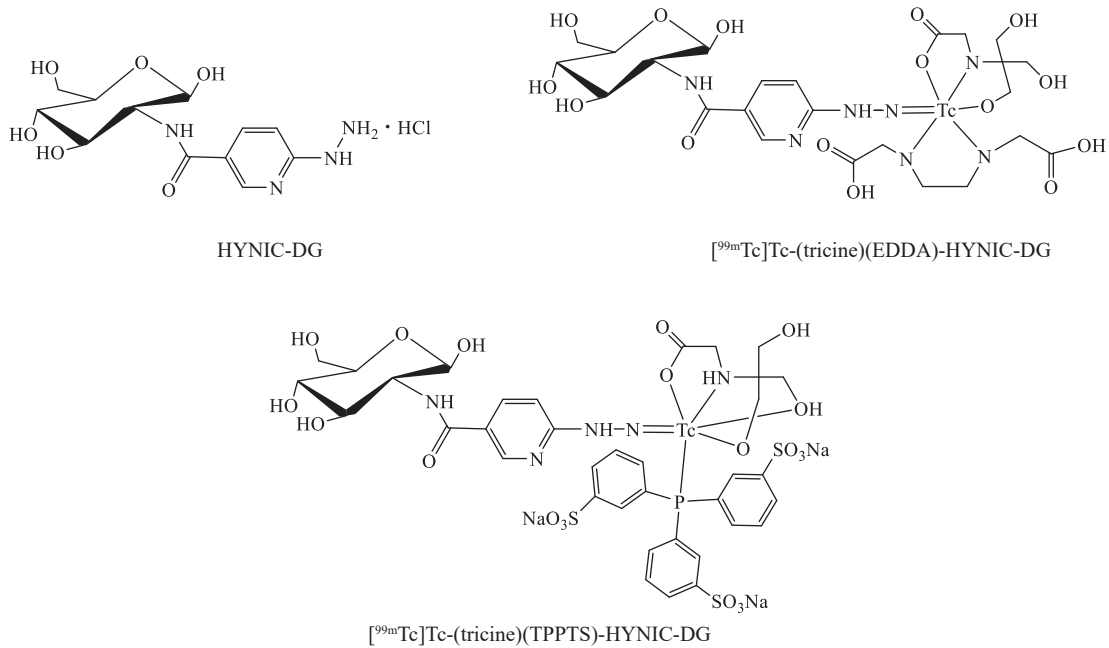


图 19 HYNIC-DG, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{tricine})(\text{EDDA})\text{-HYNIC-DG}$ 以及 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{tricine})(\text{TPPTS})\text{-HYNIC-DG}$ 的结构

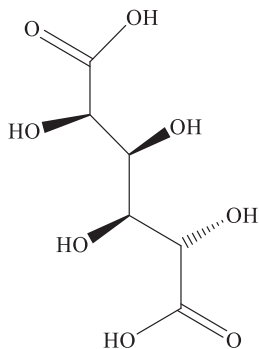


图 20 gluconate 的结构

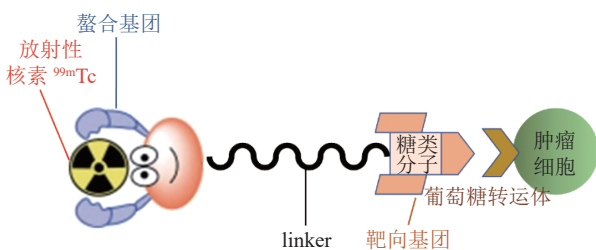
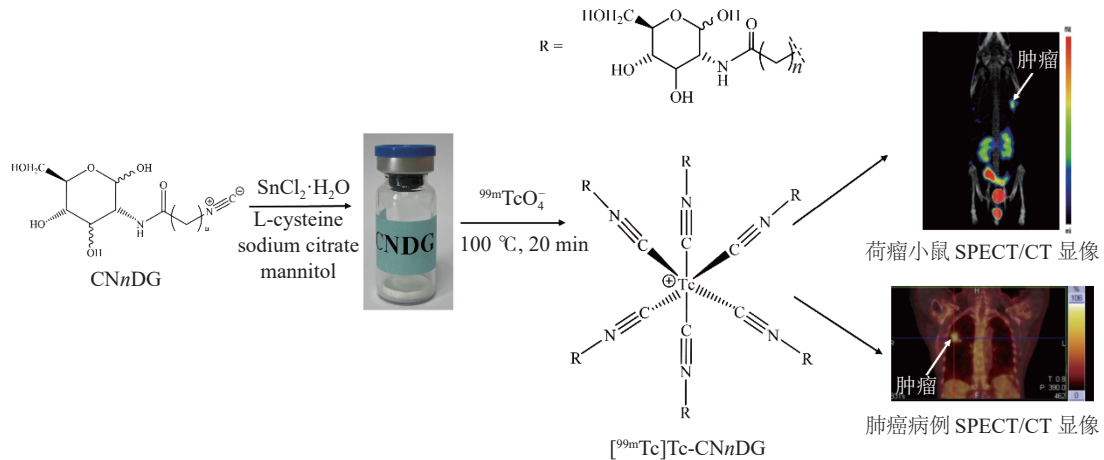
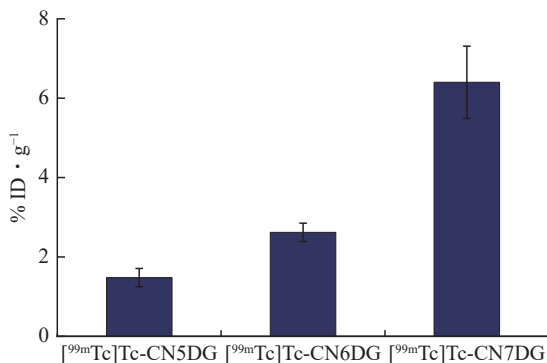


图 21 ^{99m}Tc 标记糖类衍生物作为肿瘤显像剂示意

异脒是一类通式为 RNC 的有机化合物, 其中 N 原子带部分正电荷, C 原子带部分负电荷. 异脒与 CO 一样属于强配体, 当其与具有 d^6 低自旋的 $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$ 配位时, 异脒中的 C 原子上的孤对电子与 $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$ 的空轨道形成 σ 配键, 同时 $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$ 上的 d 电子向异脒中的 π 反键空轨道形成反馈 π 键, 最终形成稳定性好的六配位 ^{99m}Tc 标记物. 研究表明, 异脒中的碳原子能够与 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{I})$ 配位形成 +1 价的 $[[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{CNR})_6]^+$ 配合物, 其中 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异脒 ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-MIBI}$)

作为心肌灌注显像剂在临床上已广泛应用, 并在临床中发现该显像剂也具有一定的亲肿瘤作用. 异脒分子可以在肿瘤分子探针中把 ^{99m}Tc 和糖分子连接起来, 起着双功能连接剂的作用, 使亲肿瘤的糖代谢功能与 ^{99m}Tc 示踪功能合为一体. 在放射性核素、螯合基团和靶向基团一定的情况下, linker 就成为调节配合物性质的着手点. 张俊波课题组报道了一系列 ^{99m}Tc 标记含异脒葡萄糖衍生物 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_n\text{DG}$ ($n=3, 5, 6, 7$) 作为 SPECT 肿瘤显像剂^[31, 42-45], 结构如图 22 所示, 配体以异脒基为配位基团与铊形成六配位化合物.

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_3\text{DG}$ 、 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_5\text{DG}$ 、 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_6\text{DG}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_7\text{DG}$ 标记物均通过药盒制备, 简单快速, 标记率高 ($>95\%$), 不需要 HPLC 分离纯化, 利于临床使用. 标记物体外稳定性良好, 在室温下及小鼠血清中 37°C 下放置 4 h 后, 其放射性化学纯度仍保持 $>90\%$. 肿瘤细胞对上述 4 种配合物的摄取均与葡萄糖转运体相关, 4 种配合物在肿瘤与肌肉比值和肿瘤与血液比值上均有较好的结果. 将 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_5\text{DG}$ 、 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_6\text{DG}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_7\text{DG}$ 标记物对比发现, 随着配体碳链的延长, 化合物脂溶性增强, 肿瘤绝对摄取值增加, 如图 23 所示, 其中 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-CN}_7\text{DG}$ 在 A549 荷瘤小鼠体内注射 2 h 后的肿瘤摄取值最高, 达到 $(6.40\pm 0.91)\% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$. 此外, 由于该类标记物带有正电荷, 不能够穿透血脑屏障, 因此在正常脑中的摄取低, 预示其对脑部肿瘤或肿瘤的脑转移的显像效果可能会优于 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

图 22 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN}_n\text{DG}$ 的示意图 23 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN}_n\text{DG}$ 在 A549 肿瘤小鼠体内注射 2 h 后的肿瘤摄取值

目前 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 在 S180 肿瘤(肉瘤模型)、A549 肿瘤(人非小细胞肺癌模型)、U87MG 肿瘤(人脑胶质瘤模型)、HCT-116 肿瘤(人直肠癌模型)、PANC-1 肿瘤(人胰腺癌模型)和 TE-1 肿瘤(人食管癌模型)中, 都有较好的摄取和滞留以及肿瘤与非靶比值, 说明其是一种广谱类的肿瘤显像剂^[43]。初步临床试验已经证明了 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 在脑部肿瘤和肺部肿瘤诊断中的价值^[46-47]。研究结果表明 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 在脑部肿瘤表现出靶向性和良好的显像特性。 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ SPECT/CT 诊断肺癌的灵敏度、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值均高于强化 CT(分别为 97.5%、76.5%、93.8%、95.1%、86.7% vs. 87.5%、41.2%、79.4%、87.7%、41.2%)， $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ SPECT/CT 提供了优于强化 CT 的纵膈淋巴结分期、肿瘤边界勾画等重要信息, 是使用简便、价格低廉、安全有效的肺癌诊断和鉴别诊断方法。 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 拥有我国自主知识产权, 还申请了美国、英国、德国、加拿大、日本、韩国等多国专利, 其作为肿瘤显像药物 1.1 类新药已经获得国家药物监督管理局颁发的药物临床试验批准通知书, 即将开展 I~III 期临床研究, 有望成为第一代 ^{99m}Tc 标记葡萄糖衍生物肿瘤显像剂。与

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 相比, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN7DG}$ 的肿瘤摄取是 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 的 4 倍以上, 其肿瘤摄取和肿瘤与非靶比值也全面优于 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ^[44], 极有希望实现放射性核素标记的葡萄糖衍生物作为肿瘤显像剂的重大突破, 是该类肿瘤显像剂的优选。

通过上述文献回顾, 不难发现, 大多数 ^{99m}Tc 标记的葡萄糖衍生物肿瘤显像剂尚处于实验室研究阶段, 它们在诸如肿瘤摄取值偏低、非靶器官和血液摄取偏高、标记方法烦琐、^{99m}Tc 标记物结构无法确定、^{99m}Tc 标记物改变了葡萄糖分子的生物活性等方面或多或少存在不足, 导致其无法推广到临床应用, 而 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 和 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 均不存在上述不足, 因此被批准进入临床研究。将二者相比较, 由于 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECDG}$ 中含有 2 个糖分子而 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 中含有 6 个糖分子, 因此后者的肿瘤摄取明显优于前者。此外由于 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN5DG}$ 含有更多的糖分子使其亲水性更好, 导致其在血液和其他非靶器官中的摄取更低且清除更快, 具有更好的肿瘤/非靶比值, 用于肿瘤显像时效果更佳。在 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN}_n\text{DG}$ 类配合物研究中, 适宜相对分子质量及脂溶性的 ^{99m}Tc 配合物的选择非常关键, 由于 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN7DG}$ 适宜的相对分子质量和脂溶性, 使其具有最高的肿瘤摄取值和满意的肿瘤与非靶比值, 成为目前该类配合物中的最有希望的肿瘤分子探针, 有待进一步开发获批上市。

5 总结与展望

癌症是 21 世纪危害人类健康的重要杀手之一, 对癌症的及早发现、诊断和治疗是有效降低癌症死亡率的重要举措。随着 PET 和 SPECT 技术的不断进步, 以及与 CT、磁共振成像(MRI)等技术的融合, PET/CT、SPECT/CT 等核医学分子影像技术在肿瘤早期诊断及预后评价中发挥着不可替代的重要作用。发展性质

优良的放射性药物是现代分子核医学的灵魂所在。放射性核素标记的葡萄糖及其衍生物作为肿瘤显像剂的研究已取得不错的进展, [^{18}F]FDG 作为“世纪分子”已在临床广泛应用于原发、转移、复发肿瘤的诊断和疗效评估等。但是从显像仪器数量、临床诊断费用以及核素来源的便利性等方面考虑, 临床上 SPECT 显像仍是核医学诊断的主要手段。而且随着近年来基于碲锌镉(CZT)技术的 SPECT/CT 以及软件的发展, 螺旋定量 SPECT/CT 生产, 进一步提升显像品质和缩短显像时间, SPECT/CT 显像再次迎来了曙光^[6]。在 SPECT 核素方面, 由于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 具有适宜的半衰期、140 keV 的 γ 单光子发射等优点, 且 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器的推广应用使得 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射性药物制备简单、可药盒化、价廉易得、品质可靠, 非常有利于临床推广使用, 因此 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的葡萄糖类衍生物肿瘤显像剂具有重要的临床应用价值和广阔的市场前景。此外, 由于镧系收缩, 铈和镱元素性质相似, ^{188}Re 可以通过 ^{188}W - ^{188}Re 发生器制得, 是一种极具应用前景的治疗用放射性核素, 所以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和 ^{188}Re 是一对理想的“诊断/治疗放射性核素对”。对于同一癌症患者, 首先可以使用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的葡萄糖衍生物对肿瘤病灶进行显像, 然后利用 ^{188}Re 标记的葡萄糖衍生物进行肿瘤的精准治疗, 从而实现核医学诊疗一体化。

尽管目前还没有一种 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的葡萄糖类衍生物肿瘤显像剂被批准上市, 但是这一领域的研究在糖分子的选择和修饰、双功能连接剂的选择、linker 长度的改变及 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记策略等方面开展了系列工作, 并取得了重要进展, 这些成果对新的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的葡萄糖衍生物肿瘤显像剂的研制将具有重要的指导意义, 预计未来几年 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的葡萄糖类衍生物肿瘤显像剂将会实现重大突破。由于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的葡萄糖衍生物可能会在一定程度上改变葡萄糖的理化性质及生物特性, 从而影响其在肿瘤部位的摄取机制, 因此对 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的葡萄糖衍生物在肿瘤中的摄取和滞留机制还需要进一步研究。随着 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 配位化学的不断发展和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记技术研究的不断深入, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的葡萄糖衍生物肿瘤显像剂的研究一定会取得突破, 为肿瘤的临床早期、无创诊断提供有利的工具。就我国而言, 随着 2021 年国家发布《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》文件的出台, 内容涉及反应堆、加速器、药物研发、诊疗设备、废物处置、行业规范、核医学推广、医保政策、人才培养等多个方面, 势必会推动我国放射性药物和核医学事业的发展, 相信我国在 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记糖类衍生物作为肿瘤显像剂方面会取得重大突破, 为人类健康事业贡献“中国智慧”。

6 参考文献

- [1] WARBURG O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309
- [2] MEDINA R A, OWEN G I. Glucose transporters: expression, regulation and cancer[J]. *Biological Research*, 2002, 35(1): 9
- [3] WILSON J E. Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function[J]. *The Journal of Experimental Biology*, 2003, 206(Pt 12): 2049
- [4] PETRIEV V M, TISHCHENKO V K, KRASIKOVA R N. ^{18}F -FDG and other labeled glucose derivatives for use in radionuclide diagnosis of oncological diseases (review)[J]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2016, 50(4): 209
- [5] GALLAGHER B M, FOWLER J S, GUTTERSON N I, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [^{18}F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 1978, 19(10): 1154
- [6] VAN DEN WYNGAERT T, ELVAS F, DE SCHEPPER S, et al. SPECT/CT: standing on the shoulders of giants, it is time to reach for the sky![J]. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 2020, 61(9): 1284
- [7] ZHANG J B, REN J L, LIN X, et al. Synthesis and biological evaluation of a novel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nitrido radiopharmaceutical with deoxyglucose dithiocarbamate, showing tumor uptake[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(10): 2752
- [8] LIU T L, GAN Q Q, ZHANG J B, et al. Synthesis and biodistribution of novel $^{99\text{m}}\text{TcN}$ complexes of glucose dithiocarbamate as potential probes for tumor imaging[J]. *MedChemComm*, 2016, 7(7): 1381
- [9] YANG D J, KIM C G, SCHECHTER N R, et al. Imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ECDG targeted at the multifunctional glucose transport system: feasibility study with rodents[J]. *Radiology*, 2003, 226(2): 465
- [10] LIU T, ZHANG J, WANG X, et al. Radiolabeled glucose derivatives for tumor imaging using SPECT and PET[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2014, 21(1): 24
- [11] YANG D, YUKIHIRO M, YU D F, et al. Assessment of therapeutic tumor response using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethylenedicysteine-glucosamine[J]. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2004, 19(4): 443
- [12] DAI D, ROLLO F D, BRYANT J, et al. Noninferiority of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethylenedicysteine-glucosamine as an alternative analogue to ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the detection and

- staging of non-small cell lung cancer[J]. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2018, 2018: 8969714
- [13] ANGELIDES S, EL-MASHALEH M, ANAGNOSTOU M, et al. The role of ^{99m}Tc -labelled glucosamine (^{99m}Tc -ECDG) in the evaluation of rheumatic joint disease: a screening experience[J]. *Nuclear Medicine Communications*, 2014, 35(6): 655
- [14] ENGLERT H, RICHARDS B L, ANGELIDES S, et al. ^{99m}Tc -labelled glucosamine in the assessment of systemic sclerosis inflammatory lung disease: a novel inexpensive investigative tool with predictive value[J]. *Annals of Nuclear Medicine*, 2021, 35(10): 1157
- [15] CHEN X J, LI L, LIU F, et al. Synthesis and biological evaluation of technetium-99m-labeled deoxyglucose derivatives as imaging agents for tumor[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(21): 5503
- [16] LI Y L, ZHANG J B. A review of ^{99m}Tc -labeled tumor metabolic imaging agents[J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2022, 22(12): 1586
- [17] WANG Y, ZHU J J, SONG X Q, et al. Synthesis and evaluation of ^{99m}Tc -2-[(3-carboxy-1-oxopropyl)amino]-2-deoxy-D-glucose as a potential tumor imaging agent[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(16): 3882
- [18] LIN X, JIN Z H, REN J L, et al. Synthesis and biodistribution of a new ^{99m}Tc -oxo complex with deoxyglucose dithiocarbamate for tumor imaging[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2012, 79(3): 239
- [19] SEIDENSTICKER M, ULRICH G, MUEHLBERG F L, et al. Tumor cell uptake of ^{99m}Tc -labeled 1-thio- β -D-glucose and 5-thio-D-glucose in comparison with 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose *in vitro*: kinetics, dependencies, blockage and cell compartment of accumulation[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2014, 16(2): 189
- [20] OH S J, RYU J S, YOON E J, et al. ^{99m}Tc -labeled 1-thio-beta-D-glucose as a new tumor-seeking agent: synthesis and tumor cell uptake assay[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2006, 64(2): 207
- [21] CASTELLI R, FERNÁNDEZ M, PORCAL W, et al. Preparation and primary bioevaluation of ^{99m}Tc -labeled-1-thio- β -D-glucose as melanoma targeting agent[J]. *Current Radiopharmaceuticals*, 2011, 4(4): 355
- [22] BRASILEIRO C B, DA FONSECA PACHECO C M, QUEIROZ-JUNIOR C M, et al. (^{99m}Tc)-labeled-1-thio-beta-D-glucose as a new tool to temporomandibular joint inflammatory disorders diagnosis[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2010, 68(12): 2261
- [23] OZKER K, COLLIER B D, LINDNER D J, et al. Biodistribution of ^{99m}Tc -labelled 5-thio-D-glucose[J]. *Nuclear Medicine Communications*, 1999, 20(11): 1055
- [24] FERREIRA C L, MARQUES F L N, OKAMOTO M R Y, et al. Cationic technetium and rhenium complexes with pendant carbohydrates[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2010, 68(6): 1087
- [25] PETRIG J, SCHIBLI R, DUMAS C, et al. Derivatization of glucose and 2-deoxyglucose for transition metal complexation: substitution reactions with organometallic ^{99m}Tc and Re precursors and fundamental NMR investigations[J]. *Chemistry: A European Journal*, 2001, 7(9): 1868
- [26] FERNÁNDEZ S, CRÓCAMO N, INCERTI M, et al. Preparation and preliminary bioevaluation of a $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -glucose derivative prepared by a click chemistry route[J]. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 2012, 55(7): 274
- [27] LIN X, CHAO X Y, ZHANG J B, et al. Preparation and biodistribution of a ^{99m}Tc tricarbonyl complex with deoxyglucose dithiocarbamate as a tumor imaging agent for SPECT[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(16): 3964
- [28] LIU T L, GAN Q Q, ZHANG J B. Macrocyclic triamine derived glucose analogues for $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ labeling: synthesis and biological evaluation as potential tumor-imaging agents[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2017, 89(2): 277
- [29] SADEGHZADEH M, CHARKHLOOIEA G, JOHARI DAHA F. Synthesis, radiolabeling and biological evaluation of ^{99m}Tc -labeled deoxyglucose derivatives for molecular imaging[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 2013, 12(3): 273
- [30] DING J, SU H, WANG F, et al. A pre-targeting strategy for imaging glucose metabolism using technetium-99m labelled dibenzocyclooctyne derivative[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2019, 29(14): 1791
- [31] ZHANG X R, GAN Q Q, RUAN Q, et al. Evaluation and comparison of ^{99m}Tc -labeled D-glucosamine derivatives with different ^{99m}Tc cores as potential tumor imaging agents[J]. *Applied Organometallic Chemistry*, 2020, 34(12): e6008
- [32] YUE C, ZHAN W H, LING H, et al. Synthesis and evaluation of a technetium-99m-labeled diethylenetriamine-pentaacetate-deoxyglucose complex (^{99m}Tc -DTPA-DG) as a potential imaging modality for tumors[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2006, 64(3): 342
- [33] 陈跃, 黄占文, 何菱, 等. ^{99m}Tc -DTPA-DG的制备及其荷瘤裸鼠实验研究[J]. *中华核医学杂志*, 2005, 25(3): 176
- [34] CHEN Y, XIONG Q F, YANG X Q, et al. Noninvasive scintigraphic detection of tumor with ^{99m}Tc -DTPA-

- deoxyglucose: an experimental study[J]. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2007, 22(3): 403
- [35] SINGH S, SINGH S, SHARMA R K, et al. Synthesis and preliminary evaluation of a ^{99m}Tc labeled deoxyglucose complex $\{[^{99m}\text{Tc}]\text{DTPA-bis(DG)}\}$ as a potential SPECT based probe for tumor imaging[J]. *New Journal of Chemistry*, 2020, 44(7): 3062
- [36] WANG Y, SONG X Q, ZHANG J B. Synthesis and evaluation of a ^{99m}Tc -labeled deoxyglucose derivative as a potential agent to target tumor[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2015, 306(2): 477
- [37] TORABIZADEH S A, HOSSEINIMEHR S J. The influence of co-ligands on improving tumor targeting of ^{99m}Tc -HYNIC conjugated peptides[J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2017, 17(2): 86
- [38] LIU L Q, ZHAO M C, WANG Z, et al. Synthesis and biological evaluation of novel technetium-99m-labeled HYNIC-D-glucose as a potential tumor imaging agent[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2014, 301(3): 731
- [39] ZHANG D J, JIN Q M, GAO M, et al. Untiring pursuit for glucarate-based molecular imaging probes[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2021, 23(3): 310
- [40] BALLINGER J R, HSUE V, RAUTH A M. Accumulation of technetium-99m glucarate: *in vitro* cell cultures and *in vivo* tumour models[J]. *Nuclear Medicine Communications*, 2003, 24(5): 597
- [41] MENG L F, XIU Y, LI Y L, et al. Investigations of ^{99m}Tc -labeled glucarate as a SPECT radiotracer for non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential tumor uptake mechanism[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2015, 42(7): 608
- [42] ZHANG X R, RUAN Q, DUAN X J, et al. Novel ^{99m}Tc -labeled glucose derivative for single photon emission computed tomography: a promising tumor imaging agent[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(8): 3417
- [43] ZHANG X R, RUAN Q, JIANG Y H, et al. Evaluation of ^{99m}Tc -CN5DG as a broad-spectrum SPECT probe for tumor imaging[J]. *Translational Oncology*, 2021, 14(1): 100966
- [44] GAN Q Q, ZHANG X R, RUAN Q, et al. ^{99m}Tc -CN7DG: a highly expected SPECT imaging agent of cancer with satisfactory tumor uptake and tumor-to-nontarget ratios[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(3): 1356
- [45] 李一林, 张旭冉, 张俊波. 用于肿瘤显像的 ^{99m}Tc 标记葡萄糖衍生物的合成与生物评价[J]. *中国科学: 化学*, 2022, 52(6): 963
- [46] NIU J, LIU H Y, ZHANG J B, et al. Clinical value of Tc-99m-deoxy-glucose derivative SPECT/CT in tumors[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(1): 1293
- [47] 王勤奋, 秦将均, 许有忠, 等. ^{99m}Tc -异脲脱氧氨基葡萄糖 SPECT/CT在肺癌诊断中的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(21): 1125

^{99m}Tc labeled glucose derivatives for tumor imaging

YIN Guangxing ZHANG Junbo

(College of Chemistry, Key Laboratory of Radiopharmaceuticals of Ministry of Education, Beijing Normal University, NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration), 100875, Beijing, China)

Abstract Glycolysis is a major energy source in tumor cells. Compared with normal cells, tumor cells tend to have higher metabolic rates and higher rates of glucose uptake. Therefore radionuclide-labeled glucose and derivatives are used for tumor imaging. ^{99m}Tc has excellent nuclear properties and is easily obtained from ^{99}Mo - ^{99m}Tc generator. ^{99m}Tc labeled radiotracers can be prepared easily from ready commercial kits. Consequently, ^{99m}Tc labeled glucose derivatives are widely used radiopharmaceuticals in tumor imaging. Recent progresses in ^{99m}Tc labeled glucose derivatives are summarized in this paper, with an outline of possible future developments.

Keywords ^{99m}Tc ; SPECT; tumor; glucose derivative; imaging

【责任编辑: 刘先勤】