

正电子放射性药物的应用现状与进展

陈开宇¹, 李新平², 陈盛新¹ (第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 江原安迪科分子核医学研究中心, 江苏 无锡 214063)

[摘要] 基于医学发展和临床诊疗实践的迫切需求, 正电子放射性药物的研究和应用日益广泛。本文简要介绍了正电子放射性药物及其特点, 回顾性分析了国内外正电子放射性药物的发展历程, 针对我国正电子放射性药物的现状, 探讨推进正电子放射性药物研发、生产和临床应用的设想。

[关键词] 正电子放射性药物; 特点; 应用; 进展

[中图分类号] R445.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0175-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.006

Progress on positron emission tomography drugs

CHEN Kai-yu¹, LI Xin-ping², CHEN Sheng-xin¹ (1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Wuxi Molecular Imaging CRO. CO., Ltd, WUXI 214063, China)

[Abstract] Because of the urgent needs of the medical advances and clinical diagnosis practice, positron emission tomography drugs were increasingly widely researched and used. The characteristics and the course of the development of positron emission tomography drugs were reviewed at home and abroad. Based on the current status of positron emission tomography drugs in China, the ideas of promoting the research, production and clinical application of positron emission tomography drugs were also discussed in this paper.

[Key words] positron emission tomography drugs; characteristics; application; progress

正电子放射性药物(PET drugs)是指通过临床给药, 借助特定的成像技术 PET (positron emission tomography, 正电子发射断层摄影), 对人体器官和组织进行扫描成像的放射性药品^[1]。通过将¹⁸F、¹¹C、¹⁵O、¹³N 等核素标记在人体所需营养物质(如葡萄糖、氨基酸、水、氧等)或药物上, PET 可以从体外无创、定量、动态地观察这些物质进入人体后的生理、生化变化, 从分子水平洞察代谢物或药物在人体内的分布和活动。因此, PET 图像反映的是用发射正电子的核素标记的药物在体内的生理和生化分布, 以及随时间的变化。通过使用不同的药物, 可以测量组织内的葡萄糖代谢活性、蛋白质合成速率以及受体的密度和分布等, 这对于观察活体内的生理和病理的生化过程, 研究生命现象的本质和各种疾病的发生、发展的机制非常有用。在临床上, 特别适用于在没有形态学改变之前, 早前诊断疾病、发现亚临床病变以及早前、准确地评价治疗效果^[2]。目前, PET 主要应用于心脏疾病、中枢神经系统疾病和某些肿瘤的诊治。

1 正电子放射性药物的特点^[3,4]

与普通放射性药物相比, 正电子放射性药物有如下特点: ①正电子核素大多为组成生命的最基本元素的放射性同位素, 如: “¹¹C 是¹²C 的同位素, ¹³N 是¹⁴N 的同位素, ¹⁵O 是¹⁶O 的同位素, 而¹⁸F 取代羟基(或氢)。”②正电子核素所发射的正电子与周围电子湮没, 产生二个方向相反、能量均为 511 keV 的光子。用符合探测线路测量这二个光子, 比常用的直接测量方法空间分辨率好、灵敏度高, 且不受组织厚度影响。③正电子核素的半衰期一般很短, 因此可以在较短时间内重复给药, 以研究不同生理、病理状态下示踪剂的分布。④正电子类放射性药物批量较少, 一般每批仅为数剂, 药物的标记要求快速、自动化, 制备和质控检验需快速可行, 这样对药物生产的工艺要求比较高。

2 正电子放射性药物的应用进展

1978 年美国 Brookhaven 国家实验室用¹⁸F₂ 合成了氟-[¹⁸F]脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG), 揭开了 PET 药物研发的序幕^[5]。1986 年 Hamacher 等人以 [¹⁸F] 氟化物为原料成功制备了¹⁸F-FDG, 为大量合成 PET 药物创造了条件^[6], 随后 Füchtner 等人对此法进行了改良^[7]。20 世纪 70 年代以来, 数千种

[作者简介] 陈开宇(1986-), 男, 硕士。E-mail: cky2005001@163.com.

[通讯作者] 陈盛新. Tel: (021) 81871203, E-mail: xlbyjsc@smmu.edu.cn.

PET 示踪剂被研发出来。2010 年美国国家卫生研究院分子成像造影剂的数据库显示大约有 800 种分子成像示踪剂具有潜在的临床应用价值^[8]。同年,国际原子能组织的调查表明全球有超过 650 台医用回旋加速器制备 PET 药物以满足大约 2

200 台 PET 或 PET/CT 的使用需求^[9]。尽管越来越多的 PET 药物得到了应用,但¹⁸F-FDG 仍是目前使用最广泛的 PET 药物,占据了 PET 药物 90% 的使用份额^[8]。目前有数个 PET 药品获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准^[8,10](见表 1)。

表 1 FDA 批准的 PET 放射性药品

药品名称	FDA 批准临床应用		FDA 批准新药		
	时间	适应症	时间	编号	申请人/公司
⁸² Rb-generator	1992	心肌灌注	1989	19-414	Squibb Diagnostics
[¹⁸ F]FDG	1994	致痫灶	1994	20-306	Methodist Medical Center and CTI
[¹⁸ F]Fluoride	2000	骨显像	2011	22-494	NCL/PETNET Solutions
[¹⁸ F]FDG	2000	脑致痫灶	2004	70-638	Weill Cornell Medical College
		心肌葡萄糖代谢	2005	21-870	Feinstein Institute for Medical Research
		肿瘤葡萄糖代谢			
	2005	阿尔茨海默病和额颞叶痴呆			
[¹³ N]NH ₄ ⁺	2000	心肌灌注	2007	21-219	Feinstein Institute for Medical Research
[¹⁸ F]Florbetapir	2012	阿尔茨海默病	2012	202-008	AVID/PENET Solutions

20 世纪 80 年代,我国原子能科学研究院同位素研究所用反应堆合成了¹⁸F-FDG,但由于产量不足,加之国内没有相应临床显像设备,该药物没有应用于临床。1995 年山东淄博万杰医院从 GE 引进成套设备,开始了中国真正意义上的正电子药物生产和应用,但该设备仅生产¹⁸F-FDG 和¹³N-NH₄⁺两种正电子药物^[3]。随着正电子发射断层摄影在我国的迅速发展和应用,2010 年全国核医学现状普查显示截至 2010 年 7 月底,我国大陆地区除西藏以外 30 个省(直辖市、自治区)共有 133 台 PET/CT 仪、72 台医用回旋加速器,分布于 25 个省(直辖市、自治区)的 130 个医疗机构^[11]。目前,我国 PET 药物主要由医疗机构于临

床使用前制备,只有一种氟标记的正电子放射性药品¹⁸F-FDG 获得了国家注册批准^[12]。随着 PET 药物应用的日益广泛,国家有关部门颁布了相关文件和规定,如《大型医疗设备配置与使用管理办法》、《放射性药品管理办法》、《医疗机构制备正电子类放射性药品质量管理规范》、《正电子类放射性药品质量控制指导原则》、《医疗机构正电子类放射性药品生产质量管理规范》、《医疗机构制备正电子类放射性药品管理规定》等,用于 PET 药物的管理。其中 2006 年 1 月颁布的《医疗机构制备正电子类放射性药品管理规定》明确了我国医疗机构制备正电子类放射性药品品种^[3,4,8,13,14](见表 2)。

表 2 我国医疗机构制备正电子类放射性药品品种

药品	种类	用途
氟-[¹⁸ F]脱氧葡萄糖(¹⁸ F-FDG)	葡萄糖代谢	肿瘤、心肌、中枢
氟-[¹⁸ F]氟化钠(¹⁸ F 离子)	离子	肿瘤、心肌
氮-[¹³ N]氨水(¹³ N-NH ₄ ⁺)	灌注	肿瘤、心肌、中枢
氧-[¹⁵ O]水(¹⁵ O-H ₂ O)	灌注	肿瘤、心肌、中枢
碳-[¹¹ C]乙酸盐(¹¹ C-Accepte)	磷脂代谢	肿瘤、心肌
碳-[¹¹ C]一氧化碳(¹¹ C-CO)	灌注	中枢神经
碳-[¹¹ C]蛋氨酸(¹¹ C-Methionine)	氨基酸代谢	肿瘤
碳-[¹¹ C]胆碱(¹¹ C-Choline)	氨基酸代谢	肿瘤
碳-[¹¹ C]氟马西尼(¹¹ C-FMZ)	苯二氮卓受体	中枢神经
碳-[¹¹ C]雷氯必利(¹¹ C-Raclopride)	多巴胺受体	中枢神经
碳-[¹¹ C]甲基 N-2β-甲基酯-3β-(4-氟-苯基)托烷(¹¹ C-β-CFT)	多巴胺转运蛋白	中枢神经
碳-[¹¹ C]甲基哌啶螺环酮(¹¹ C-NMSP)	多巴胺受体	中枢神经

3 思考与建议

3.1 PET/CT 的迅速增长为 PET 药物的应用提供更加开阔的平台 随着我国人口老龄化和医疗保

健水平的提高,PET/CT 的数量一直保持了较快的增长。1998 年~2001 年卫生部批准配置 PET/CT 数目为 3 台,2002 年~2004 年为 28 台,2005 年~2007 年为 26 台,2008 年~2010 年为 49 台^[15],

2011年~2015年全国规划新增配置160台^[16], PET/CT的大量配置必将对PET药物产生大量应用需求,为PET药物的研制和生产提供更大的机遇。

3.2 PET药物的生产质量管理和质量控制有待进一步规范 迄今我国只有一种PET药品¹⁸F-FDG获得了国家注册批准,且还没有一种PET药品标准被我国药典收录。若医疗机构制备PET药品,只需向省药监局提出申请即可,但只能自用,如向其他医疗机构调剂,应通过GMP认证。迄今为止,尚无一家医疗机构通过认证。严格来讲,目前国内所有医疗机构自行制备的药品也只有¹⁸F-FDG一个品种,这既导致我国医疗机构已大量购入的扫描仪、加速器等大型设备没有得到充分利用而造成大量资源浪费,又造成所制备的药品不能确保达到要求的药品生产质量^[12]。与欧美对PET药品质控标准相比,我国少了化学纯度和有机溶剂残留检测等项目,因此增加了PET药品安全管理的不确定性^[17,18]。

3.3 应加强对PET药品研发和生产的导向作用,促进其分工发展 目前我国PET药物研发力量薄弱,注册和生产管理还欠规范^[12],从业人员水平参差不齐,因此有必要强化政策的导向作用,加强相关专业人员培训,加大对PET药物研制的鼓励力度。对于像¹⁸F此类半衰期相对较长^[8],便于运输,但生产成本高的PET药品,应支持专业药品供应商对其开发、配送,提高用药的安全性及经济性。

【参考文献】

[1] U. S. Food and Drug Administration. Positron Emission Tomography (PET): Questions and Answers about CGMP Regulations for PET Drugs [EB/OL]. (2009-12-9) [2012-4-30]. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm193476.htm>.

[2] 金征宇. 医学影像学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2010:20.

[3] 张锦明, 田嘉禾. 国内正电子放射性药物发展现状简介[J]. 同位素, 2006, 19(4):240.

[4] 国家食品药品监督管理局, 卫生部. 医疗机构制备正电子类

放射性药品管理规定 [EB/OL]. (2006-1-5) [2012-4-30]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0058/9355.html>.

[5] Ido T, Wan CN, Fowler JS, *et al.* Fluorination with F₂: convenient synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose [J]. *J Org Chem*, 1977, 42: 2341.

[6] Hamacher K, Coenen HH, Stocklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution [J]. *J Nucl Med*, 1986, 27:235.

[7] Fuchtnner F, Steinbach J, Mading P. Basic previous term hydrolysis next term 2-[¹⁸F] fluoro-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetyl-image-glucose in the preparation of 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-Image-glucose [J]. *Appl Radiat Isot*, 1996, 47:61.

[8] Shankar V, Lilja S, Brigitte V. A broad overview of positron emission tomography radiopharmaceuticals and clinical applications: What is new? [J]. *Semin Nucl Med*, 2011, 41: 246.

[9] International Atomic Energy Agency. Nuclear Technology Review 2010 [R/OL]. (2010-8-10) [2012-4-30]. http://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC54/GC54InfDocuments/English/gc54inf-3_en.pdf.

[10] U. S. Food and Drug Administration. Drug information [DB/OL]. [2012-4-30]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.

[11] 中华医学会核医学分会. 2010年全国核医学现状普查[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(6):428.

[12] 梁银杏, 叶桦. 关于我国正电子放射性药品新药注册管理的建议[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(2):68.

[13] 张锦明. 正电子放射性药物进展[J]. 中华核医学杂志, 2003, 23(5):315.

[14] 周克, 杨勤, 向燕. 正电子放射性药物的现状与进展[J]. 西南军医, 2005, 7(2):47.

[15] 卫生部. 中华人民共和国卫生部批准配置PET/CT医疗机构名单[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(6):418.

[16] 卫生部. 2011~2015年全国正电子发射型断层扫描仪配置规划 [EB/OL]. (2011-11-2) [2012-4-30] <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohghcws/s3585/201111/53257.htm>.

[17] 国家食品药品监督管理局, 卫生部. 正电子类放射性药品质量控制指导原则 [EB/OL]. (2006-1-5) [2012-4-30]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0058/9355_6.html.

[18] USP 32-NF 27[S]. 2008: 2406.

[收稿日期]2012-05-11

[修回日期]2012-05-15

(上接第174页)

[31] 高博, 梁中琴, 顾振纶. 天山雪莲水提取物抗辐射损伤作用的机理研究[J]. 江苏医药杂志, 2003, 29(1):17.

[32] Jia JM, Wu CF, Yu H, *et al.* Anti-radiation activity of the tissue culture of *Saussurea involucreata* Kar. EtKir[J]. *J. Shenyang Pharmaceutical University*, 2005, 22(6):444.

[33] 陈寅生, 李武营. 茜草中多糖成分的提取分离与抗辐射作用的实验研究[J]. 河南大学学报(医学版), 2004, 23(1):32.

[收稿日期]2011-07-10

[修回日期]2012-04-10