

分子影像技术在抗肿瘤药物研发中的应用进展[△]

高海燕*,任 恩,刘 刚*(厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心,福建 厦门 361102)

中图分类号 R979.1;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3448-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.39

摘要 目的:为借助分子影像技术提高抗肿瘤药物研发效率、降低研发成本提供参考。方法:以“分子影像技术”“药物研发”“肿瘤诊断”“生物标志物”等为关键词,通过检索和筛选中国知网、中国国家图书馆、PubMed、Web of Science等数据库收录的2017年4月以前发表的分子影像技术用于抗肿瘤药物研发的最新文献,进行整理、归纳和综述。结果与结论:近年来分子影像技术已取得重大进展,正越来越广泛地应用于抗肿瘤药物研发,并在药物生物分布标志物(药物由血液循环运送到体内各脏器的过程)、药效学生物标志物(药物对机体的作用及作用机制)、疾病生物标志物(用于疾病诊断、判断疾病分期或者用来评价新药或新疗法在目标人群中的安全性及有效性)及患者选择生物标志物(识别可能对治疗有反应的患者,指导治疗)等方面发挥重要作用。分子影像技术的成功应用,有望提高抗肿瘤药物开发全链条的效率和收益,其潜在价值有待进一步开发。

关键词 分子影像技术;抗肿瘤药物;研发;生物标志物

如今,虽然人们对肿瘤生物学和相关药物研发方面的认识有了长足进步,但恶性肿瘤致死率仍居高不下^[1]。与此同时,传统抗肿瘤药物研发模式所需周期长且成本高,因此降低药物研发成本也是当前面临的巨大挑战^[2-3]。近年来,分子影像技术发展迅速,为肿瘤早期诊断和相关药物研发提供了非常有效的工具,如定量全身放射自显影、X射线计算机断层扫描(CT)、正电子发射

断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、磁共振成像(MRI)、超声(US)、光学成像(包括生物发光、荧光、红光及多光谱等)、光声成像、高分辨显微镜以及多模态显像等技术。借助分子影像技术,可方便、快速地了解一种新的抗肿瘤药物的体内代谢过程,缩短药物研发时间,并可评估药效和确定有效剂量^[4-5]。本文中,笔者以“分子影像技术”“药物研发”“肿瘤”“诊断”

使学生素质、知识、能力方面得到协调发展,有利于提高地方院校药学专业的人才培养质量。

参考文献

- [1] 王承德. 改革高等药学教育 加强药学人才培养[J]. 教育与职业, 2015, doi:10.13615/j.cnki.1004-3985.2015.01.004.
- [2] 周庆颂. 药学专业“三位一体分流培养”职业教育培养模式探讨[J]. 科教文汇, 2014: 152-153.
- [3] 张子安, 张唯聪, 周先林. 应用型人才创新能力培养的理论与实践探索[J]. 教育与职业, 2007(15): 56-57.
- [4] 王焕琦, 杜培革, 张丽华, 等. 以市场需求为导向的药学人才培养模式研究与实践[J]. 职业技术教育, 2011, 32(14): 12-14.
- [5] 刘国买. 应用型人才综合素质和创新能力培养的探讨[J]. 中国大学教学, 2009(7): 73-76.

- [6] 肖辉赞. 应用创新型人才培养模式[J]. 辽宁工程技术大学学报(社会科学版), 2008, 10(2): 208-209.
- [7] 刘春妹, 秦红兵. 案例教学模式在高等职业教育《药学英语》中的应用[J]. 中国药房, 2016, 27(36): 5174-5176.
- [8] 于德红, 耿增岩, 庄鹏宇. 多种教学方法在生药学教学中的应用[J]. 学园, 2013(24): 59-60.
- [9] 陈锋, 吴明晖. 符合时代发展的高素质应用型人才体系的探索与实践: 基于知识创新的SECI模型分析框架[J]. 中国高教研究, 2011(8): 63-64.
- [10] 邢伟. 基于“项目教学法”实践途径的几点思考[J]. 职教论坛, 2010(23): 34-35.
- [11] 彭长根, 牛坤, 田有亮, 等. 基于项目的任务驱动式多层次创新人才培养模式[J]. 高教研究与实践, 2016, 35(4): 39-43.
- [12] 于彦华, 周建忠. 构建高等农业院校学生创新能力培养多维实践平台的探索[J]. 东北师范大学学报(哲学社会科学版), 2012(6): 277-278.
- [13] 徐蕾, 王立玲, 白晓梅, 等. 矩阵式二维码在药用植物标本中的应用与探索[J]. 中国药物经济学, 2015(2): 21-25.

[△] 基金项目: 国家科技部重点专项项目(No.2017YFA0205200); 国家自然科学基金资助项目(No.81101101、81422023、51273165、U1505221); 教育部科技重点项目(No.212149); 教育部新世纪优秀人才支持计划(No.NCET-13-0502)

* 硕士研究生。研究方向: 纳米药物。E-mail: 1074144437@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 分子影像探针、生物医用高分子、药物/基因传输体系。E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

(收稿日期: 2016-11-23 修回日期: 2017-04-11)

(编辑: 刘 柳)

“生物标志物”等为关键词,检索和筛选中国知网、中国国家图书馆、PubMed、Web of Science 等数据库收录的2017年4月以前发表的分子影像技术用于抗肿瘤药物研发的文献,进行整理、归纳和综述,旨在为借助该技术提高抗肿瘤药物研发效率、降低研发成本提供参考。

1 生物标志物分类及分子影像技术应用

恶性肿瘤伴随着高发病率和死亡率,是当前一个主要的公共卫生问题,而研发新的抗肿瘤药物是恶性肿瘤治疗中迫切需要解决的难题。在恶性肿瘤治疗中,患者的个体差异以及肿瘤的时间和空间异质性等因素都会影响到药物的疗效;而在不同的病理过程中有不同的生物标志物,其随着肿瘤的形态变化而发生特异性变化,借助分子影像技术检测相关的生物标志物对于评价新药在目标人群中的安全性及有效性至关重要,生物标志物的发现推动了新药的研发进程。相关生物标志物分类及分子影像技术应用见表1。

表1 生物标志物分类及分子影像技术应用

生物标志物分类	应用	药物举例	疾病	分子影像技术
药物生物分布标志物	评价药物的组织分布	¹²⁵ I与白蛋白结合的特异性结合的假单胞菌外毒素(IL-13PE) ^[6]	胶质瘤	SPECT/CT
	确认药物到达其靶器官	¹²⁵ I-曲妥珠单抗	乳腺癌	PET
	评估潜在的安全风险	⁶⁴ Cu-抗癌胚抗原相关细胞黏附分子抗体(CEACAM6) ^[7]	胰腺癌	PET
药效学生物标志物	检查药物与其靶标相互作用效果及机制	⁶⁷ Ga-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD) ^[8]	肺癌等	PET/CT
	监测与疾病进展相关参数,提供药效信息	¹⁸ F-氟脱氧葡萄糖(FDG)	胃肠道间质瘤	PET
患者选择生物标志物	前瞻性识别最可能对治疗有反应的患者	⁹⁰ Tc-etarfolatide	卵巢癌	SPECT

2 药物生物分布标志物

药物生物分布是指从给药部位进入血液后,由血液循环转运到各脏器的过程。理想制剂应在给药后,迅速到达靶器官,实现药物高效性治疗。但药物的分布往往受到机体的影响,比如血脑屏障^[9]、转移蛋白P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌阻抗蛋白(BCRP)和其他耐药性蛋白(MRPs)^[10]。同时,药物疗效也可能会因为无法到达靶组织或受到病理变化的影响如肾功能改变而降低。在这些情况下,得到精准的机体药物分布数据至关重要^[11]。例如,在脑胶质瘤治疗过程中,确定治疗药物在肿瘤区域的浓度非常必要^[6]。通常药物小分子被放射性核素标记后能够用PET和SPECT成像检测其在体内的分布,但是也需要注意药物标记后的药理学分布可能发生改变。而放射性核素标记的基本原则是所选用的核素与药物的半衰期应该是在同一个范围内。

通过同位素置换法(如¹¹C替代¹²C,¹⁸F替代¹⁹F)直接标记药物是理想方法,但需确定标记物与药物结合不会影响药物的重要理化性质。此外,含有螯合基团的金属元素或者碘同位素因具有较长的半衰期通常用来标记

抗体和其他蛋白质(⁸⁹Zr_{t1/2}=78.41 h)。但应注意这些同位素或螯合剂可能对放射性药物的生物分布和功能产生影响,而开发新的标记方法是当前药物生物分布生物研究的热点,如利用单克隆抗体的选择性和小分子的快速药动学性质的优点,设计放射性标记的单克隆抗体^[12-13],使其在被血液清除前到达靶组织,或使用放射性核素标记抗体片段等^[14-16]。除了评估药物的疗效之外,了解药物的生物分布还有助于评估安全性。例如,抗体-药物缀合物(ADC)在非靶器官中的积累可能需要仔细检查药物对该器官功能的潜在危害性问题^[17]。此外,治疗持续时间和器官敏感性也是重要的考察因素。

药物生物分布标志物研究还可提供靶向验证^[18],如⁸⁹Zr-曲妥珠单抗用于转移性乳腺癌患者中人表皮生长因子受体2(HER2)阳性病变的PET成像^[19]。将标记的双特异性抗体的生物分布与其两种亲本抗体(治疗和靶向组分)进行比较,可以确认靶组织分布情况^[8]。

3 药效学生物标志物

药效学(PD)生物标志物用于监测抗肿瘤药物达到靶标后的作用情况。利用分子影像技术可在动物模型上以连续、动态、定量的非侵袭的方式观测细胞代谢、增殖、凋亡、血管再生以及某些疾病的病理变化,因此可真正实现活体的无创药效评价。

3.1 细胞代谢成像

分子影像技术可显示肿瘤细胞的代谢情况,包括葡萄糖、氨基酸和脂类代谢。与解剖成像相比,PET成像的优点在于可评估肿瘤细胞的药物反应。¹⁸F-FDG是使用最为广泛的PET成像示踪剂,其原理是恶性肿瘤细胞内糖酵解增加^[20-23]。目前认为,¹⁸F-FDG PET在评价对胃肠道肉瘤中的伊马替尼(Gleevec)治疗反应是有效的。在胃肠道间质瘤患者(GIST)服用甲磺酸伊马替尼后24 h内,利用FDG-PET可监测到其体内药物反应^[24];并且Valls-Ferrusola E等^[25]利用¹⁸F-FDG PET/CT评估了GIST的转移情况,其成像数据对GIST的疾病发展进程也有一定参考价值。FDG-PET作为癌症分子成像工具的价值在其他几种癌症如乳腺癌、前列腺癌、直肠癌和卵巢癌中都得到体现。同时,FDG-PET也可对接免疫治疗的患者实施无创免疫检测。此外,肿瘤细胞对卵磷脂需求增加,由此将加快胆碱的转运和磷酸化速度,因此胆碱也可作为肿瘤增殖的成像标记物^[26]。

3.2 细胞增殖成像

肿瘤细胞增殖成像常用于抗增殖药物的疗效评估^[27-28],如用于评估法尼基转移酶抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂等药物的抗增殖作用^[29]。类胸苷3'-脱氧-3'-氟胸苷(FLT)是细胞增殖成像中应用最广泛的一类标记物,其通过核苷转运蛋白被细胞摄取,并被胸苷激酶(TK)1磷酸化。研究表明,¹⁸F-FLT可作为药效评估和疗效评价的重要标记物^[30]。Leyton J等^[31]向小鼠肿瘤模型体内注射顺铂,发现与FDG-PET相比,FLT-PET对

肿瘤增殖的反应更具敏感性,成像效果更佳。此外,¹⁸F-FLT也用于评估注射胸苷酸合酶抑制剂5-氟尿嘧啶后对肿瘤的抑制效果。

3.3 细胞凋亡成像

肿瘤细胞凋亡是恶性肿瘤治疗研究中的一个热点。许多化疗药物是通过诱导细胞凋亡而抑制肿瘤增殖,对诱导细胞凋亡进行无创性成像,可为评价肿瘤治疗药物的药效提供重要信息^[32-33]。细胞凋亡时,膜联蛋白(Annexin V)与磷脂酰丝氨酸(Phosphatidylser, PS)相结合移动到细胞膜外。使用^{99m}Tc-¹²⁵I或¹⁸F标记Annexin V进行SPECT和PET成像,可用于评估化疗效果^[34-36]。Belhocine TZ等^[37-38]使用^{99m}Tc-Annexin V结合SPECT评估由化疗药物诱导形成的肿瘤细胞凋亡,并根据所有的临床成像数据定量分析了^{99m}Tc-Annexin V摄取标准,从而可更好地预测肿瘤对治疗的反应。然而,Annexin V也能在坏死细胞中通过渗透作用穿过细胞膜而与膜内的PS结合,难以特异性地反映肿瘤细胞凋亡。因此,如何优化相关成像方法仍需进一步研究。

3.4 血管生成成像

血管生成为肿瘤细胞提供所需要的营养,其与肿瘤形成和发展密切相关,对其进行评价已成为抗血管生成药物的目标。动态增强MRI(DCE-MRI)是MRI成像的一个常用成像方法,可测量肿瘤微血管功能情况,被广泛用于抗血管生成和血管阻断药物的早期临床药物试验评估中的成像监控。除MRI成像尤其是高分辨率磁共振血管造影(MRA)],CT、PET、US和光学成像等方法也可用于肿瘤血管生成成像,包括CT血管造影(CTA)及增强US造影(CEU)等。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在许多肿瘤的新生血管系统活化的内皮细胞上表达较高,并参与肿瘤生长、侵袭和转移,对 $\alpha_v\beta_3$ 受体成像可以用于监测血管生成^[39]。例如,RGD与 $\alpha_v\beta_3$ 结合用于血管生成成像促进了多种药物研发。¹⁸F-低聚半乳糖(Galacto)-RGD在多种肿瘤中显示出良好的肿瘤摄取、动力学特征和药物生物分布成像效果^[40]。而⁶⁸Ga标记的RGD目前也在进行临床前研究,其肿瘤血管生成成像效果良好^[41-42]。

3.5 组织缺氧成像

几乎所有的肿瘤中均存在缺氧现象,组织缺氧与血管生成、肿瘤侵袭、局部复发和转移密切相关,是宫颈、头颈、前列腺、胰腺和脑等部位癌症的预后指标^[43]。缺氧性肿瘤表现出对放疗或化疗的低响应,低氧影像技术可以帮助选择、指导放疗和化疗^[44-45]。相比较氧分压 $[p(O_2)]$ 的创伤性Eppendorf测量,基于分子标记物(如缺氧诱导因子1和碳酸酐酶同工酶IX)的组织缺氧成像方法提供了更好的选择^[46-47]。其他肿瘤组织缺氧显影剂还包括^{[18}F]氟硝基咪唑阿拉伯糖苷(FAZA)、^{60/62/64}Cu标记的二乙酰-2(*N*₄-甲基氨基硫脲)、氟化的¹⁹F MR造影剂和^{[18}F]氟甲氧甲基硝基咪唑乙醇(FMISO)等。

3.6 免疫治疗成像

免疫治疗已成为部分癌症患者的新选择。随着人类基因组计划的开展,新型分子标记物和相应靶向治疗

药物数量不断激增。抗体治疗药是目前正在开发的最新一类分子药物。抗体可自身发挥生物效应,也可作为与药物分子结合的递送制剂。为最大限度地发挥药物治疗作用,减少副作用,免疫疗法的定点释药已成为一种重要的手段。一些利用基因工程抗体片段[如Fab、单链Fv、(Fab')₂等]结合放免液闪法和SPECT取得了令人振奋的结果,打开了利用免疫PET探索短半衰期同位素(如¹⁸F、⁶⁸Ga)标记相关衍生物的大门^[48]。

免疫PET将PET理想的灵敏性与单克隆抗体的特异靶向性结合起来^[49]。用放射性免疫显像的长半衰期正电子发射放射性核素(如¹²⁴I、⁸⁹Zr和⁸⁶Y)弥补了针对特异性抗原的单克隆抗体药动学过程较慢的不足,是该领域的发展趋势^[50]。特别是长半衰期的正电子发射放射性核素⁸⁹Zr具有适用于毫米尺寸肿瘤的分辨率以及3.27 d半衰期的理想物理成像特征,与完整的抗体所达到最佳的肿瘤-血液比的时间一致。此外,抗体治疗也可与相关免疫放射性核素结合用于免疫SPECT成像。例如,在小细胞肺癌(SCLC)患者身上同时进行相应的非放射性单克隆抗体给药,通过¹¹¹In-hu3S193 SPECT能无创实时监控所有>2 cm的FDG阳性病灶^[51]。

4 疾病生物标志物

疾病生物标志物可用于反映疾病相关的病理生理学的变化。疾病生物标志物评估经常被判断为临床治疗反应的持续效应指标,理论上,疾病的生物标志物的分子成像可以在肿瘤体积变化前验证治疗是否有效。当前,FDG-PET被广泛用于GIST患者对舒尼替尼(一种多靶向酪氨酸激酶抑制剂)的治疗反应预测。一项研究对患者舒尼替尼治疗前和治疗中的第4周进行FDG-PET成像,发现在第4周时FDG-PET应答情况与生存期密切相关^[52]。这些成像数据往往在早期临床诊断中至关重要。

5 患者选择生物标志物

患者选择生物标志物通常用于识别可能对治疗有反应的患者。蛋白质和受体的发现对于靶向治疗来说是必要的,如目前^{99m}Tc-etafolotide已被用于鉴定叶酸受体阳性患者。研究显示,^{99m}Tc-etafolotide-SPECT阳性与vintafolide二期临床试验效果密切相关^[53]。Meng X等、Gebhart G等^[54-55]研究还表明,用于表皮生长因子受体(EGFR)的成像剂¹¹C-PD153035的最大标准化摄取值(SUVmax)与用厄洛替尼治疗的非小细胞肺癌(NSCLC)患者总生存期和无恶化存活期呈正相关。患者选择生物标志物的成像方法重点考虑因素是成本和技术可行性,尤其是当目标人口相对较少时。为增加早期临床阳性检出率,分子影像技术作为筛选工具是可行和实用的,也有助于对其他生物标记物识别和理解。基于该技术的患者选择策略有助于优化治疗方案,提升临床治疗成功率。

6 结语与展望

分子影像技术当前已取得重大进展,正被越来越广泛地应用于抗肿瘤药物研发中,并在各个阶段发挥重要

作用。例如,通过药物生物分布标志物研究可确定药物的活体分布、药动力学和潜在的靶向作用;通过药效学生物标志物研究可用于确认给药方案和药物作用机制;通过疾病生物标志物研究可反映疾病相关病理生理学变化;通过患者选择生物标志物研究可指导患者进行治疗。因此,分子影像技术应用有望提高抗肿瘤药物开发全链条的效率和收益,其潜在价值有待进一步开发。

参考文献

- [1] Shamliyan TA, Middleton M, Borst C. Patient-centered outcomes with concomitant use of proton pump inhibitors and other drugs[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(2):404-427.
- [2] Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, et al. The cost of drug development: a systematic review[J]. *Health Policy*, 2011, 100(1):4-17.
- [3] Fitzner K, Oteng-Mensah F, Donley P, et al. Safety of cancer therapies: at what cost?[J]. *Popul Health Manag*, 2017, doi:10.1089/pop.2016.0097.
- [4] Dienstmann R, Rodon J, Tabernero J. Biomarker-driven patient selection for early clinical trials[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(3):305-312.
- [5] Roda D, Jimenez B, Banerji U. Are doses and schedules of small-molecule targeted anticancer drugs recommended by phase I studies realistic?[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(9):2127-2132.
- [6] Suzuki A, Leland P, Kobayashi H, et al. Analysis of biodistribution of intracranially infused radiolabeled interleukin-13 receptor-targeted immunotoxin IL-13PE by SPE-CT/CT in an orthotopic mouse model of human glioma[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(8):1323-1329.
- [7] Strickland LA, Ross J, Williams S, et al. Preclinical evaluation of carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 as potential therapy target for pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Pathol*, 2009, 218(3):380-390.
- [8] Andersson KG, Oroujeni M, Garousi J, et al. Feasibility of imaging of epidermal growth factor receptor expression with ZEGFR: 2377 affibody molecule labeled with ^{99m}Tc using a peptide-based cysteine-containing chelator[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6):2285-2293.
- [9] Allhenn D, Boushehri MA, Lamprecht A. Drug delivery strategies for the treatment of malignant gliomas[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2):299-310.
- [10] Binkhathlan Z, Lavasanifar A. P-glycoprotein inhibition as a therapeutic approach for overcoming multidrug resistance in cancer: current status and future perspectives[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(3):326-346.
- [11] Wei YH, Xu LZ, Shen Q, et al. Microdialysis: a technique for pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of oncological drugs[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009, 10(6):631-640.
- [12] Zeglis BM, Sevak KK, Reiner T, et al. A pretargeted PET imaging strategy based on bioorthogonal Diels-Alder click chemistry[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(8):1389-1396.
- [13] Denk C, Svatoněk D, Filip T, et al. Development of a (18)F-labeled tetrazine with favorable pharmacokinetics for bioorthogonal PET imaging[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(36):9655-9659.
- [14] Wiehr S, Bühler P, Gierschner D, et al. Pharmacokinetics and PET imaging properties of two recombinant anti-PSMA antibody fragments in comparison to their parental antibody[J]. *Prostate*, 2014, 74(7):743-755.
- [15] Lütje S, Franssen GM, Sharkey RM, et al. Anti-CEA antibody fragments labeled with [(18)F]AlF for PET imaging of CEA-expressing tumors[J]. *Bioconjug Chem*, 2014, 25(2):335-341.
- [16] Zhang Y, Hong H, Orbay H, et al. PET imaging of CD105/endoglin expression with a ^{61/64}Cu-labeled Fab antibody fragments[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(5):759-767.
- [17] Cheng TM, Murad YM, Chang CC, et al. Single domain antibody against carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6) inhibits proliferation, migration, invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(4):713-21.
- [18] van Rij CM, Lütje S, Frielink C, et al. Pretargeted immuno-PET and radioimmunotherapy of prostate cancer with an anti-TROP-2 x anti-HSG bispecific antibody[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(9):1377-1383.
- [19] Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, et al. Biodistribution of ⁸⁹Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(5):586-592.
- [20] Nativo P, Prior IA, Brust M. Uptake and intracellular fate of surface-modified gold nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2008, 2(8):1639-1644.
- [21] Groheux D, Majdoub M, Sanna A, et al. Early metabolic response to neoadjuvant treatment: FDG PET/CT criteria according to breast cancer subtype[J]. *Radiology*, 2015, 277(2):358-371.
- [22] Beriwal S, Kannan N, Sukumvanich P, et al. Complete metabolic response after definitive radiation therapy for cervical cancer: patterns and factors predicting for recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2):303-306.
- [23] Hatt M, van Stiphout R, le Pogam A, et al. Early prediction of pathological response in locally advanced rectal cancer based on sequential 18F-FDG PET[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(3):619-626.
- [24] Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(Suppl 5):S60-S65.
- [25] Valls-Ferrusola E, García-Garzón JR, Ponce-López A, et al. Patterns of extension of gastrointestinal stromal tumors

- (GIST) treated with imatinib (Gleevec®) by 18F-FDG PET/CT[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012, 104(7):360-366.
- [26] Campoy FJ, Vidal CJ, Muñoz-Delgado E, *et al.* Cholinergic system and cell proliferation[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 259(Pt B):257-265.
- [27] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [28] Bading JR, Shields AF. Imaging of cell proliferation: status and prospects[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49 (Suppl 2): 64S-80S.
- [29] Scarpelli M, Bruce JY, Carmichael L, *et al.* 18F-FLT PET/CT imaging in patients with advanced solid malignancies treated with axitinib on an intermittent dosing regimen [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(6): 1245-1252.
- [30] Nakajo M, Kajiyama Y, Jinguji M, *et al.* Current clinical status of 18F-FLT PET or PET/CT in digestive and abdominal organ oncology[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(3):951-961.
- [31] Leyton J, Latigo JR, Perumal M, *et al.* Early detection of tumor response to chemotherapy by 3'-deoxy-3'-[18F] fluorothymidine positron emission tomography: the effect of cisplatin on a fibrosarcoma tumor model in vivo[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10):4202-4210.
- [32] Zeng X, Yuan Y, Wang T, *et al.* Targeted imaging and induction of apoptosis of drug-resistant hepatoma cells by miR-122-loaded graphene-InP nanocompounds[J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1):9.
- [33] Wang X, Feng H, Zhao S, *et al.* SPECT and PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of apoptosis: from bench to clinic[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):20476-20495.
- [34] Benali K, Louedec L, Azzouna RB, *et al.* Preclinical validation of ^{99m}Tc-annexin A5-128 in experimental autoimmune myocarditis and infective endocarditis: comparison with ^{99m}Tc-HYNIC-annexin A5[J]. *Mol Imaging*, 2014, doi:10.2310/7290.2014.00049.
- [35] Verma VK, Beevi SS, Tabassum A, *et al.* In vitro assessment of cytotoxicity and labeling efficiency of ^{99m}Tc-HMPAO with stromal vascular fraction of adipose tissue[J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41(9):744-748.
- [36] Lu C, Jiang Q, Hu M, *et al.* Preliminary biological evaluation of ¹⁸F-FBEM-Cys-Annexin V a novel apoptosis imaging agent[J]. *Molecules*, 2015, 20(3):4902-4914.
- [37] Belhocine TZ, Blankenberg FG, Kartachova MS, *et al.* (99m) Tc-Annexin A5 quantification of apoptotic tumor response: a systematic review and meta-analysis of clinical imaging trials[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(13):2083-2097.
- [38] Belhocine TZ, Blankenberg FG. ^{99m}Tc-Annexin A5 uptake and imaging to monitor chemosensitivity[J]. *Methods Mol Med*, 2005(111):363-380.
- [39] Hyoun Kim M, Kim SG, Guhn Kim C, *et al.* A novel Tc-99m and fluorescence labeled peptide as a multimodal imaging agent for targeting angiogenesis in a murine hindlimb ischemia model[J]. *Appl Radiat Isot*, 2017 (121):22-27.
- [40] Laitinen I, Saraste A, Weidl E, *et al.* Evaluation of alpha_vbeta₃ integrin-targeted positron emission tomography tracer 18F-galacto-RGD for imaging of vascular inflammation in atherosclerotic mice[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(4):331-338.
- [41] Eo JS, Jeong JM. Angiogenesis imaging using (68)Ga-RGD PET/CT: therapeutic implications[J]. *Semin Nucl Med*, 2016, 46(5): 419-427.
- [42] Pohle K, Notni J, Bussemer J, *et al.* ⁶⁸Ga-NODAGA-RGD is a suitable substitute for (18)F-Galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(6):777-784.
- [43] Colliez F, Gallez B, Jordan BF. Assessing tumor oxygenation for predicting outcome in radiation oncology: a review of studies correlating tumor hypoxic status and outcome in the preclinical and clinical settings[J]. *Front Oncol*, 2017(7):10.
- [44] Gallez B, Neveu MA, Danhier P, *et al.* Manipulation of tumor oxygenation and radiosensitivity through modification of cell respiration. A critical review of approaches and imaging biomarkers for therapeutic guidance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1858(8):700-711.
- [45] Grkovski M, Schöder H, Lee NY, *et al.* Multiparametric imaging of tumor hypoxia and perfusion with ¹⁸F-fluoromisonidazole dynamic PET in head and neck cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(7):1072-1080.
- [46] Shu C, Wang J. The relationship between MRI quantitative parameters and the expression of hypoxia inducible factor-1 alpha in cerebral astrocytoma[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017(153):14-19.
- [47] Li J, Bao B, Liu L, *et al.* Near-infrared fluorescence imaging of carbonic anhydrase IX in athymic mice bearing HT-29 tumor xenografts[J]. *Biomed Res Int*, 2016(2016): 6825712.
- [48] Wong KJ, Baidoo KE, Nayak TK, *et al.* In vitro and in vivo pre-clinical analysis of a F(ab')₂ fragment of panitumumab for molecular imaging and therapy of HER1 positive cancers[J]. *EJNMMI Res*, 2011(1):1.
- [49] Nayak TK, Brechbiel MW. Radioimmunoimaging with longer-lived positron-emitting radionuclides: potentials and challenges[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20(5):825-841.
- [50] Dijkers EC, Kosterink JG, Rademaker AP, *et al.* Development and characterization of clinical-grade ⁸⁹Zr-trastuzumab for HER2/neu immuno PET imaging[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(6):974-981.
- [51] Krug LM, Milton DT, Jungbluth AA, *et al.* Targeting

二甲双胍用于治疗胰腺癌的研究进展

赵 贝^{1*}, 李光慧¹, 张晓丹¹, 赵永红¹, 王 斌^{1,2#}(1.上海市静安区中心医院/复旦大学附属华山医院静安分院, 上海 200040; 2.复旦大学附属华山医院, 上海 200040)

中图分类号 R979.1⁹;R965;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3453-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.40

摘要 目的:为将二甲双胍用于治疗胰腺癌提供参考。方法:通过查阅近十余年国内外相关研究文献,就二甲双胍对胰腺癌的治疗作用及作用机制等进行归纳和综述。结果与结论:二甲双胍能降低糖尿病患者胰腺癌的发病率,延长胰腺癌患者的生存时间,增加癌细胞对放化疗的敏感性。其抗胰腺癌的主要作用机制包括激活 AMPK、抑制炎症因子、抑制特异蛋白转录因子、抑制肿瘤干细胞等。虽然二甲双胍抗胰腺癌作用的临床前研究较为乐观,但其相关临床研究结果还存在差异,还需设计更严密的临床试验以获取更充分的证据,从而为治疗胰腺癌开辟新的途径。

关键词 二甲双胍;糖尿病;胰腺癌;抗肿瘤

胰腺癌是一种生长迅速、侵袭性强、恶化程度高的消化道恶性肿瘤。由于胰腺癌缺乏有效的早期诊断方法,确诊时大多已是晚期或者转移,导致手术切除率低,所以药物治疗(化疗)在其综合治疗中占有非常重要的地位。但由于治疗过程中形成的获得性耐药,一线药物吉西他滨的药效已经降低,目前还没有效果明确的二线药物,所以发现治疗胰腺癌的新药物具有重大意义。

二甲双胍应用于临床已经有50年的历史,目前是治疗2型糖尿病的一线药物。该药能增加周围组织对葡萄糖的利用,减少胃肠道对葡萄糖的吸收,抑制肝、肾的糖异生,进而降低血糖水平。自从2005年苏格兰研究人员提出二甲双胍可降低糖尿病患者癌症的发病率^[1],该药的抗肿瘤作用就开始引起广泛关注。流行病学资料和体内外试(实)验表明,二甲双胍能降低糖尿病患者的癌症发病率,对代谢相关肿瘤具有较好的抗肿瘤作用,尤其是肝癌、结肠癌和胰腺癌等^[2]。

胰腺癌被认为是跟糖尿病密切相关的恶性肿瘤。

糖尿病可通过上调晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和活性氧自由基(ROS)系统,下调抗氧化酶和一些其他酶,从而增强胰腺癌细胞的增殖、浸润和转移能力^[3-5];胰腺癌可通过引起胰腺增生、高胰岛素血症和胰岛素抵抗以及使糖原合成和储存功能受损,从而促进糖尿病的发生和发展^[6-7]。可见,胰腺癌与糖尿病是互为因果关系的,二甲双胍抗胰腺癌的作用值得重视和深入研究。本文中,笔者通过查阅近十余年国内外相关研究文献,就二甲双胍对胰腺癌的治疗作用及作用机制等进行归纳和综述,旨在为将该药用于治疗胰腺癌提供参考。

1 二甲双胍对胰腺癌的治疗作用

1.1 降低糖尿病患者胰腺癌的发病率

众多研究表明,降糖药能独立影响胰腺癌的发病率,不过各研究之间存在很大的异质性。Zhang P等^[8]的Meta分析结果表明,使用二甲双胍的患者比不使用二甲双胍的患者患胰腺癌的风险降低46%[合并相对风险

Lewis Y (Le(y)) in small cell lung cancer with a humanized monoclonal antibody, hu3S193: a pilot trial testing two dose levels[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2 (10) : 947-952.

[52] Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, et al. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3) : 439-445.

[53] Morris RT, Joyrich RN, Naumann RW, et al. Phase II study of treatment of advanced ovarian cancer with fo-

late-receptor-targeted therapeutic (vintafolide) and companion SPECT-based imaging agent (^{99m}Tc-etarfolatide) [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(4) : 852-858.

[54] Meng X, Loo BW Jr, Ma L, et al. Molecular imaging with ¹¹C-PD153035 PET/CT predicts survival in non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKI: a pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(10) : 1573-1579.

[55] Gebhart G, Lamberts LE, Wimana Z, et al. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPH-IR trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4) : 619-624.

(收稿日期:2017-03-03 修回日期:2017-07-19)

(编辑:周 箐)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail: zhaobei_0908@163.com

通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:临床药学与药事管理。E-mail: wangbin@huashan.org.cn