



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106492237 A

(43)申请公布日 2017.03.15

(21)申请号 201611095315.4

A61P 35/00(2006.01)

(22)申请日 2016.12.02

(66)本国优先权数据

201610258294.7 2016.04.22 CN

(71)申请人 中国科学院生物物理研究所

地址 100101 北京市朝阳区大屯路15号

申请人 北京大学

佛山瑞迪奥医药有限公司

(72)发明人 王凡 史继云 赵海涛 贾兵

(74)专利代理机构 北京国林贸知识产权代理有限公司 11001

代理人 郑俊彦

(51)Int.Cl.

A61K 51/08(2006.01)

A61K 51/02(2006.01)

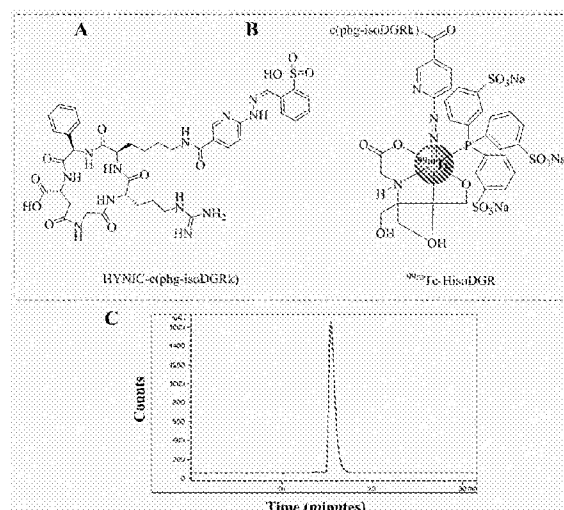
权利要求书2页 说明书5页 附图5页

(54)发明名称

一种isoDGR多肽放射性药物及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明提供了一种isoDGR多肽放射性药物及其制备方法和应用,所述isoDGR多肽放射性药物包括isoDGR多肽和放射性核素^{99m}Tc,该药物通过双功能螯合剂HYNIC(hydrazinonicotinamide,联胍尼克酰胺)将放射性核素^{99m}Tc标记到新型isoDGR多肽分子上,在体内标记药物通过isoDGR多肽的靶向作用浓聚到肿瘤部位,利用核医学的单光子断层显像技术,对多种肿瘤进行显像诊断。



1. 一种isoDGR多肽放射性药物,包括isoDGR多肽和放射性核素^{99m}Tc,其特征在于:所述isoDGR多肽是D-苯基甘氨酸-异型天冬氨酸-甘氨酸-精氨酸-D-型精氨酸五元环肽序列,所述放射性核素^{99m}Tc通过双功能螯合剂HYNIC标记所述isoDGR多肽,即得到所述isoDGR多肽放射性药物——^{99m}Tc-HisoDGR,所述isoDGR多肽放射性药物为无色透明液体针剂。

2. 一种如权利要求1所述的isoDGR多肽放射性药物的制备方法,其特征在于:所述制备方法包括以下步骤:

1) HYNIC-c (phg-isoDGRk) 的制备

将isoDGR多肽溶于pH为9.0的混合液中得到混合液A,所述混合液为0.1 M NaHCO₃与0.1 M Na₂CO₃按9:1混合所得,再将HYNIC-NHS溶于DMF中得到混合液B;将混合液A和混合液B混合,置于30 °C振荡器上反应24小时,反应过程中通过HPLC检测反应进程,当反应物isoDGR多肽反应完全后,产品经YMC-Pack ODS-A C18 半制备柱HPLC分离纯化,收集目标物的馏分,合并收集液并冻干,即得到所述HYNIC-c (phg-isoDGRk);

2) ^{99m}Tc-HYNIC- c (phg-isoDGRk) 的制备

配制含三苯基膦三磺酸钠、三羟甲基甘氨酸、琥珀酸二钠、琥珀酸和HYNIC- c (phg-isoDGRk) 的混合液500 mL于10 mL西林瓶中,加入1.0-1.5 mL的Na^{99m}TcO₄溶液,100 °C水浴加热西林瓶反应20-25分钟,待反应结束后室温冷却10分钟,即制成isoDGR多肽放射性药物,经放射性HPLC质控分析放化纯。

3. 根据权利要求2所述的isoDGR多肽放射性药物的制备方法,其特征在于:所述步骤2)中所述含三苯基膦三磺酸钠、三羟甲基甘氨酸、琥珀酸二钠、琥珀酸和HYNIC- c (phg-isoDGRk) 的混合液中,各物质的含量为:

三苯基膦三磺酸钠	5.0 mg
三羟甲基甘氨酸	6.5 mg
琥珀酸二钠	38.5 mg
琥珀酸	12.7 mg
HYNIC- c (phg-isoDGRk)	20 μg。

4. 根据权利要求2所述的isoDGR多肽放射性药物的制备方法,其特征在于:步骤1)所述通过HPLC检测反应的方法为:使用安捷伦1260 Infinity HPLC系统配备YMC-Pack ODS-A C18分析柱,梯度淋洗35分钟,流速1 mL/min,其中流动相A为含0.05% TFA的去离子水,B为含0.05% TFA的乙腈,淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,25分钟时50% A和50% B,30分钟时0% A和100% B,35分钟时100% A和0% B。

5. 根据权利要求2所述的isoDGR多肽放射性药物的制备方法,其特征在于:步骤1)所述半制备柱HPLC分离纯化方法为:使用安捷伦1260 Infinity HPLC系统配备YMC-Pack ODS-A C18半制备柱,梯度淋洗35分钟,流速4 mL/min,其中流动相A为含0.05% TFA的去离子水,B为含0.05% TFA的乙腈,淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,25分钟时50% A和50% B,30分钟时0% A和100% B,35分钟时100% A和0% B。

6. 根据权利要求2所述的isoDGR多肽放射性药物的制备方法,其特征在于:步骤2)所述放射性HPLC质控分析的方法为:放射性HPLC质控使用Agilent Technologies 1260 Infinity HPLC操作系统,配有Raytest Gabi放射性检测器,以及Agilent Zorbax SB-C18 column,流动相A为0.05% TFA水溶液,流动相B为0.05% TFA乙腈,对^{99m}Tc-HYNIC-isoDGR4#

进行梯度洗脱30分钟,流速1.0 mL/min,淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,5分钟时保持起始梯度不变,10分钟时90% A和10% B,20分钟时40% A和60% B,30分钟时回到基线梯度100% A和0% B。

7.一种如权利要求1所述的isoDGR多肽放射性药物的应用,其特征在于:所述isoDGR多肽放射性药物可用于制备整合素 $\alpha_v\beta_6$ 与整合素 $\alpha_5\beta_1$ 双阳性、以及整合素 $\alpha_v\beta_6$ 或整合素 $\alpha_5\beta_1$ 单阳性的肿瘤显像诊断的放射性药物。

8.根据权利要求7所述的isoDGR多肽放射性药物的应用,其特征在于:所述整合素 $\alpha_v\beta_6$ 与整合素 $\alpha_5\beta_1$ 双阳性、以及整合素 $\alpha_v\beta_6$ 或整合素 $\alpha_5\beta_1$ 单阳性的肿瘤包括结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、脑胶质瘤、胰腺癌、结肠癌、肺癌。

一种 isoDGR 多肽放射性药物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及肿瘤诊断放射性药物,特别涉及一种 isoDGR 多肽放射性药物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 整合素是一类异二聚体跨膜受体,由 α 和 β 两个亚单位构成,组成至少24中具有不同功能和配体结合活性的异二聚体。它们做为双向信号分子调节细胞内部和外部的信号从而调控各种重要的细胞功能,如粘附、极性、分化、迁移和细胞分裂。在病理状态下,不正常的整合素信号导致异常的细胞分裂、迁移和黏附,这些是肿瘤及其转移的标志。其中,整合素 $\alpha_v\beta_6$ 的独特性在于,它专一的表达在上皮细胞,并且 β_6 仅与 α_v 组成单一的异二聚体。整合素 $\alpha_v\beta_6$ 在胚胎发育过程中,高表达在发育中的肺、皮肤和肾的上皮细胞,在健康的成人中它的表达下调。整合素 $\alpha_v\beta_6$ 在胰腺癌、乳腺癌、肺癌、口腔和皮肤鳞状细胞癌(SCC)、结肠癌、胃癌和子宫内膜癌中表达上调。而整合素 $\alpha_5\beta_1$ 是类似于整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的重要的细胞粘附分子,是纤连蛋白的主要受体,主要作用是引起纤连蛋白细胞外基质聚集,也是整合素家族的重要组成成员。近期研究发现整合素 $\alpha_5\beta_1$ 在肿瘤血管新生中的作用同样非常重要,在新生血管生成过程中调控内皮细胞的增殖和迁移。此外,整合素 $\alpha_5\beta_1$ 在成熟的正常细胞和血管不表达或者低表达,而在肿瘤新生血管中高表达,目前已经发现其在诸如结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌和神经脑胶质瘤等很多种肿瘤中高表达。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种 isoDGR 多肽放射性药物及其制备方法和应用,所述 isoDGR 多肽放射性药物是一种新型的用于整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 阳性肿瘤早期诊断的多肽放射性药物,该药物通过双功能螯合剂 HYNIC (hydrazinonicotinamide, 联胍尼克酰胺) 将放射性核素 ^{99m}Tc 标记到新型 isoDGR 多肽分子上,在体内标记药物通过 isoDGR 多肽的靶向作用浓聚到肿瘤部位,利用核医学的单光子断层显像技术,对多种肿瘤进行显像诊断。

[0004] 本发明的目的是通过如下技术方案实现:

一种 isoDGR 多肽放射性药物,包括 isoDGR 多肽和放射性核素 ^{99m}Tc ,所述 isoDGR 多肽是 D-苯基甘氨酸-异型天冬氨酸-甘氨酸-精氨酸-D-型精氨酸五元环肽序列,所述放射性核素 ^{99m}Tc 通过双功能螯合剂 HYNIC 标记所述 isoDGR 多肽,即得到所述 isoDGR 多肽放射性药物—— ^{99m}Tc -HisoDGR,所述 isoDGR 多肽放射性药物为无色透明液体针剂。

[0005] 所述的 isoDGR 多肽放射性药物的制备方法,包括以下步骤:

1) HYNIC-c (phg-isoDGRk) 的制备

将 c (phg-isoDGRk) 溶于 pH 为 9.0 的混合液中得到混合液 A,所述混合液为 0.1 M NaHCO_3 与 0.1 M Na_2CO_3 按 9:1 混合所得,再将 HYNIC-NHS 溶于 DMF 中得到混合液 B;将混合液 A 和混合液 B 混合,置于 30 °C 振荡器上反应 24 小时,产品经 YMC-Pack ODS-A C18 半制备柱 HPLC 分离纯化,收集目标物的馏分,合并收集液并冻干,即得到所述 HYNIC-c (phg-isoDGRk);

2) ^{99m}Tc -HYNIC- c(phg-isoDGRk) 的制备

配制含三苯基膦三磺酸钠、三羟甲基甘氨酸、琥珀酸二钠、琥珀酸和HYNIC- c(phg-isoDGRk) 的混合液500 mL于10 mL西林瓶中,加入1.0-1.5 mL的 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 溶液,100°C水浴加热西林瓶反应20-25分钟,待反应结束后室温冷却10分钟,即制成isoDGR多肽放射性药物,经放射性HPLC质控分析纯化。

[0006] 进一步的,所述步骤2)中所述含三苯基膦三磺酸钠、三羟甲基甘氨酸、琥珀酸二钠、琥珀酸和HYNIC- c(phg-isoDGRk)的混合液中,各物质的含量为:

三苯基膦三磺酸钠	5.0 mg
三羟甲基甘氨酸	6.5 mg
琥珀酸二钠	38.5 mg
琥珀酸	12.7 mg
HYNIC- c(phg-isoDGRk)	20 μg 。

[0007] 进一步的,步骤1)所述半制备柱HPLC分离纯化方法为:使用安捷伦1260 Infinity HPLC系统配备YMC-Pack ODS-A C18半制备柱,梯度淋洗35分钟,流速4 mL/min,其中流动相A为含0.05% TFA的去离子水,B为含0.05% TFA的乙腈,淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,25分钟时50% A和50% B,30分钟时0% A和100% B,35分钟时100% A和0% B。

[0008] 进一步的,步骤1)所述半制备柱HPLC分离纯化方法为:使用安捷伦1260 Infinity HPLC系统配备YMC-Pack ODS-A C18半制备柱(250 mm \times 10 mm, 5 μm , 12 nm),梯度淋洗35分钟,流速4 mL/min,其中流动相A为含0.05% TFA的去离子水,B为含0.05% TFA的乙腈,淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,25分钟时50% A和50% B,30分钟时0% A和100% B,35分钟时100% A和0% B。

[0009] 进一步的,步骤2)所述放射性HPLC质控分析的方法为:放射性HPLC质控使用Agilent Technologies 1260 Infinity HPLC操作系统,配有Raytest Gabi放射性检测器,以及Agilent Zorbax SB-C18 column(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm),流动相A为0.05% TFA水溶液,流动相B为0.05% TFA乙腈,对 ^{99m}Tc -HYNIC-isoDGR4#进行梯度洗脱30分钟,流速1.0 mL/min,淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,5分钟时保持起始梯度不变,10分钟时90% A和10% B,20分钟时40% A和60% B,30分钟时回到基线梯度100% A和0% B。

[0010] 所述的isoDGR多肽放射性药物的应用,所述isoDGR多肽放射性药物可用于制备整合素 $\alpha_v\beta_6$ 与整合素 $\alpha_5\beta_1$ 双阳性、以及整合素 $\alpha_v\beta_6$ 或整合素 $\alpha_5\beta_1$ 单阳性的肿瘤显像诊断的放射性药物。

[0011] 进一步的,所述整合素 $\alpha_v\beta_6$ 与整合素 $\alpha_5\beta_1$ 双阳性、以及整合素 $\alpha_v\beta_6$ 或整合素 $\alpha_5\beta_1$ 单阳性的肿瘤包括结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、脑胶质瘤、胰腺癌、结肠癌、肺癌。

[0012] 所述isoDGR多肽为c(phg-isoDGRk) (cyclo(D-ph-Gly-isoAsp-Gly-Arg-D-Lys) (c表示环肽, phg代表D型-苯基甘氨酸, isoD代表异型天冬氨酸, G代表甘氨酸, R代表精氨酸, k代表D型-精氨酸) (图1-左上)。在本发明中设计的 ^{99m}Tc -HisoDGR分子探针首先将双功能螯合剂HYNIC与isoDGR多肽连接,然后在协同配体存在下进行 ^{99m}Tc 标记,即合成 ^{99m}Tc -HisoDGR (图1-右)。

[0013] 本发明相比现有技术的有益效果为:

1、本发明中使用HYNIC作为双功能螯合剂,同时使用tricine(三羟甲基甘氨酸)和

TPPTS (trisodium triphenylphosphine- 3,3',3''-trisulfonate,三苯基膦三磺酸钠)作为协同配体从而使“ ^{99m}Tc -HYNIC核”具有更加良好的体内外稳定性;

2、本发明中异天冬氨酸-甘氨酸-精氨酸(isoDGR)序列是不同于RGD(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸)序列的靶向整合素家族的新的氨基酸序列,新型isoDGR五元环肽c(phg-isoDGRk)是在isoDGR三个氨基酸序列上通过在分子对接结合模型上分别模拟了c(X-isoDGR-X)与整合素 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_v\beta_3$ 结合的构象,筛选得到的高亲和力的配体。研究结果表明,c(phg-isoDGRk)多肽能与整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 高亲和力结合,基于该序列设计的放射性分子探针能有效地用于整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 阳性肿瘤的诊断。

附图说明

[0014] 图1为isoDGR多肽与HYNIC的偶联物(A)及其 ^{99m}Tc 标记物结构示意图(B)与HPLC(高效液相色谱)谱图(C);

图2为流式细胞术检测BxPC-3、U87MG和HT-29整合素(Integrin) $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_5\beta_1$ 的表达情况,(A-B)BxPC-3细胞为整合素 $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_5\beta_1$ 双阳性表达,(C-D)U87MG细胞为整合素 $\alpha_5\beta_1$ 单阳性表达,(E-F)HT-29细胞为整合素 $\alpha_v\beta_6$ 单阳性表达;

图3为 ^{99m}Tc -Hi isoDGR在整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 双阳性Bx-PC3人胰腺癌肿瘤模型0.5、1和2 h(A)和对照组封闭实验0.5 h的生物分布结果(B);

图4为整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 双阳性BxPC-3人胰腺癌肿瘤模型注射 ^{99m}Tc -Hi isoDGR(A)以及用过量冷肽封闭的对照组(B)于注射后0.5、1和2 h的nanoSPECT/CT显像图;

图5为整合素 $\alpha_5\beta_1$ 阳性U87MG人脑胶质瘤裸鼠注射 ^{99m}Tc -isoDGR后0.5、1和2 h(A)以及用过量冷肽封闭的对照组0.5 h(B)的nanoSPECT/CT显像图,箭头代表肿瘤部位;

图6为整合素 $\alpha_v\beta_6$ 阳性HT-29人结肠癌肿瘤裸鼠注射 ^{99m}Tc -isoDGR后0.5、1和2 h(A)以及用过量冷肽封闭的对照组0.5 h(B)的nanoSPECT/CT显像图。

具体实施方式

[0015] 以下结合附图及实施例对本发明作进一步说明。

[0016] 1.材料

Dicyclohexylcarbodiimide (DCC,N,N'-二环己基碳二亚胺),N-hydroxysuccinimide (NHS,N-羟基琥珀酰亚胺),succinic acid (琥珀酸),trisodium triphenylphosphine-3,3',3''-trisulfonate (TPPTS,三苯基膦三磺酸钠),tricine(三羟甲基甘氨酸)均购自美国Sigma-Aldrich公司。HYNIC-NHS购自美国Noca-biochem公司。isoDGR多肽c(phg-isoDGRk) (cyclo(D-ph-Gly-isoAsp-Gly-Arg-D-Lys)委托希施生物科技(上海)有限公司(美国希施生物(CSBio)海外第一个分公司)订单合成。 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 洗脱液购自北京原子高科股份有限公司

2 方法与结果

2.1 HPLC方法

HPLC方法1:使用安捷伦1260 Infinity HPLC系统配备YMC-Pack ODS-A C18分析柱(250 mm × 4.6 mm,5 μm,12 nm),梯度淋洗35分钟,流速1 mL/min,其中流动相A为去离子水(含0.05% TFA),B为乙腈(含0.05% TFA)。淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,25分钟

时50% A和50% B,30分钟时0% A和100% B,35分钟时100% A和0% B。

[0017] HPLC方法2:使用安捷伦1260 Infinity HPLC系统配备YMC-Pack ODS-A C18半制备柱(250 mm × 10 mm, 5 μm,12 nm),梯度淋洗35分钟,流速4 mL/min,其中流动相A为去离子水(含0.05% TFA),B为乙腈(含0.05% TFA)。淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,25分钟时50% A和50% B,30分钟时0% A和100% B,35分钟时100% A和0% B。

[0018] HPLC方法3:放射性HPLC质控使用Agilent Technologies 1260 Infinity HPLC操作系统,配有Raytest Gabi放射性检测器,以及Agilent Zorbax SB-C18 column(4.6 mm × 250 mm, 5 μm)。流动相A为0.05% TFA水溶液,流动相B为0.05% TFA乙腈,对^{99m}Tc-HYNIC-isoDGR4#进行梯度洗脱30分钟,流速1.0 mL/min,淋洗梯度设定为起始时100% A和0% B,5分钟时保持起始梯度不变,10分钟时90% A和10% B,20分钟时40% A和60% B,30分钟时回到基线梯度100% A和0% B。

[0019] 2.2 HYNIC-c(phg-isoDGRk) (HisoDGR)的制备

准确称取多肽isoDGR多肽 4.25 mg(7.3 μmol),溶于600 μL pH为9.0(0.1 M NaHCO₃与0.1 M Na₂CO₃按9:1混合)的水溶液中,再称取HYNIC-NHS 6.4 mg(14.5 μmol),溶于100 μL DMF中。将两种反应物的溶液混合,呈淡黄色透明液体。将反应液置于30 °C振荡器上反应24小时。反应过程中通过HPLC(YMC-Pack ODS-A C18分析柱,HPLC方法1)检测反应进程。当反应物多肽isoDGR多肽反应完全后,将产物用HPLC(YMC-Pack ODS-A C18半制备柱,HPLC方法2)进行分离纯化,收集合并HPLC方法2保留时间21.5 min的产物。冷冻干燥后得到白色粉末状固体产物HisoDGR 5 mg。产物经HPLC分析柱检测分析纯度,纯度大于95%。再经MALDI-TOF质谱分析确证,质谱分析结果: m/z =893.19 ([M+H]⁺),C₃₉H₄₉N₁₂O₁₁S]⁺理论值为893.33。

[0020] 2.3 ^{99m}Tc-HisoDGR的制备

配制含TPPTS 5.0 mg, tricine 6.5 mg,琥珀酸二钠(disodium succinate hexahydrate) 38.5mg,琥珀酸 12.7 mg和20 μg的HisoDGR(1 μg/μL,溶于超纯水)的混合液500 mL于10 mL西林瓶中,加入1.0 - 1.5 mL的Na^{99m}TcO₄溶液(10 - 50 mCi),100 °C水浴加热西林瓶反应20 - 25分钟,待反应结束后室温冷却10分钟,取样于放射性HPLC分析(HPLC方法3),^{99m}Tc-HisoDGR标记率>95%,经Sep-Pak C18柱纯化后放射化学纯度>98%。

[0021] 2.4 ^{99m}Tc-HisoDGR在荷瘤裸鼠生物分布

图2为流式细胞术检测BxPC-3、U87MG和HT-29整合素(Integrin)α_vβ₆和α₅β₁的表达情况。结果表明BxPC-3细胞为整合素α_vβ₆和α₅β₁双阳性表达(图2A-B),U87MG细胞为整合素α₅β₁单阳性表达(图2C-D),HT-29细胞为整合素α_vβ₆单阳性表达(图2E-F)。

[0022] 将BALB/c荷BxPC-3人胰腺癌肿瘤裸鼠随机分成若干组,每组4只。各组实验裸鼠分别经尾静脉注射100 mL (~74 kBq)的^{99m}Tc标记的HisoDGR多肽,于注射后30分钟、60分钟和120分钟按组分别处死实验裸鼠,取血及主要脏器,称重并测量放射性计数,经衰变校正后计算每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。受体封闭对照组在注射^{99m}Tc-HisoDGR时共同注射过量isoDGR冷肽(~400 μg/只),于注射后30分钟、60分钟和120分钟按以上同样方法进行生物分布实验。

[0023] 在荷BxPC-3人胰腺癌肿瘤裸鼠模型中,在所观察的时间内^{99m}Tc-HisoDGR的肿瘤摄取仅低于肾的摄取,几乎高于所有其它脏器肿瘤摄取(图3A),受体封闭实验结果显示注射

后0.5 h肿瘤的摄取收到显著性抑制(图3B),这说明 ^{99m}Tc -HisoDGR在肿瘤的摄取是受体介导的特异性摄取。

[0024] 2.4 ^{99m}Tc -HisoDGR在荷瘤裸鼠的nanoSPECT/CT显像

将BALB/c荷BxPC-3人胰腺癌、U87MG人脑胶质瘤、HT-29人结肠癌肿瘤裸鼠随机分成若干组,每组4只。各组实验裸鼠分别经尾静脉注射100 mL (~ 37 MBq)的 ^{99m}Tc -HisoDGR,于注射后30分钟、60分钟和120分钟按组分别在nanoSPECT/CT显像系统中进行显像。受体封闭对照组在注射 ^{99m}Tc -HisoDGR时共同注射过量isoDGR冷肽(~ 400 μg /只),于注射后30分钟、60分钟和120分钟按以上同样方法进行显像实验。

[0025] 图4 显示了 ^{99m}Tc -HisoDGR能清晰地高对比度地显像BxPC-3人胰腺癌肿瘤,显像结果除了肾有较高摄取外,其它脏器背景较低。受体封闭实验显像结果显示肿瘤摄取能被有效抑制,说明肿瘤显像是受体特异性介导的摄取。也表明 ^{99m}Tc -HisoDGR具有用于整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 双阳性肿瘤早期诊断的应用潜力。同时,注射 ^{99m}Tc -HisoDGR后30分钟、60分钟和120分钟整合素 $\alpha_5\beta_1$ 阳性脑胶质瘤(U87MG)肿瘤与整合素 $\alpha_v\beta_6$ 阳性人结肠癌(HT29)的nanoSPECT/CT显像图(图5和图6)也能高对比度清晰显像肿瘤,并在受体封闭实验中肿瘤摄取表现出明显抑制,表明 ^{99m}Tc -HisoDGR在整合素 $\alpha_5\beta_1$ 或 $\alpha_v\beta_6$ 单阳性的肿瘤的显像都是受体特异性介导的。 ^{99m}Tc -HisoDGR具有用于整合素 $\alpha_5\beta_1$ 或 $\alpha_v\beta_6$ 单阳性的肿瘤早期诊断的应用潜力。

[0026] 综上所述,基于新型isoDGR多肽放射性标记探针 ^{99m}Tc -HisoDGR具有用于整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 双阳性以及整合素 $\alpha_5\beta_1$ 或 $\alpha_v\beta_6$ 单阳性的多种肿瘤早期诊断的应用潜力。

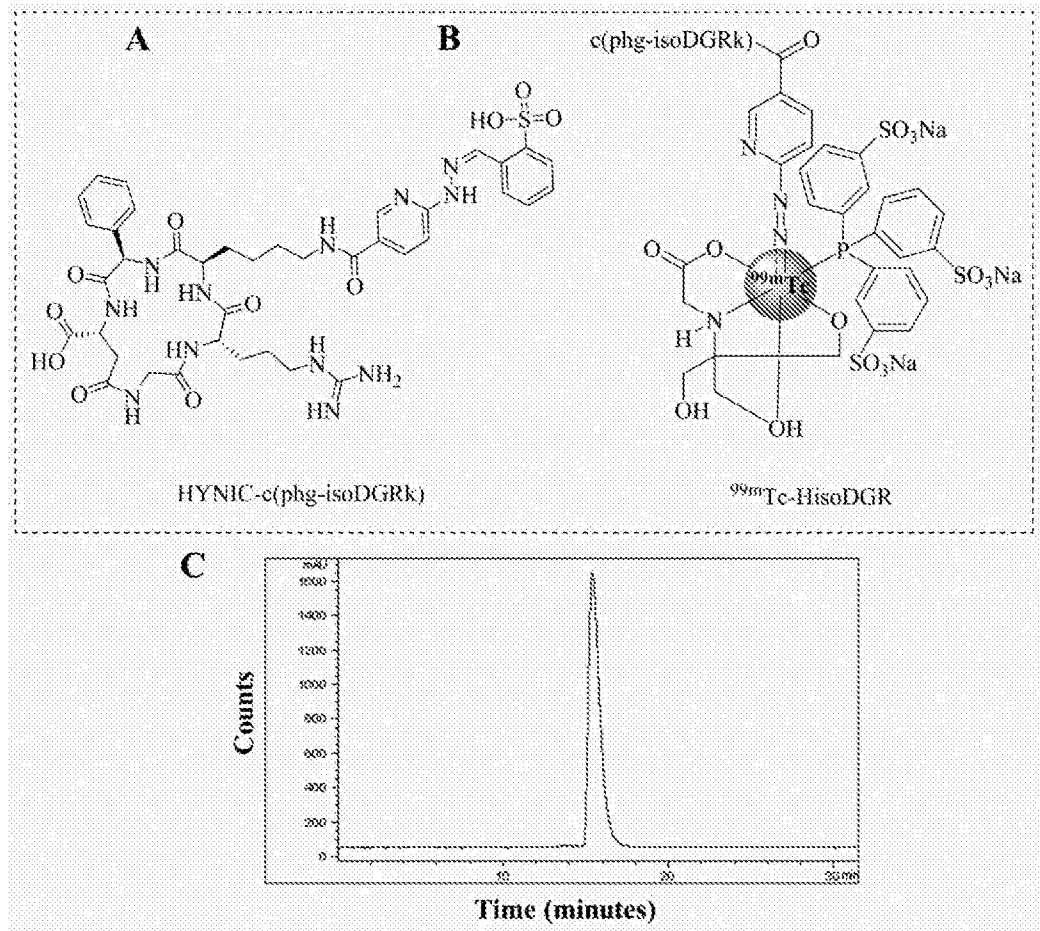


图1

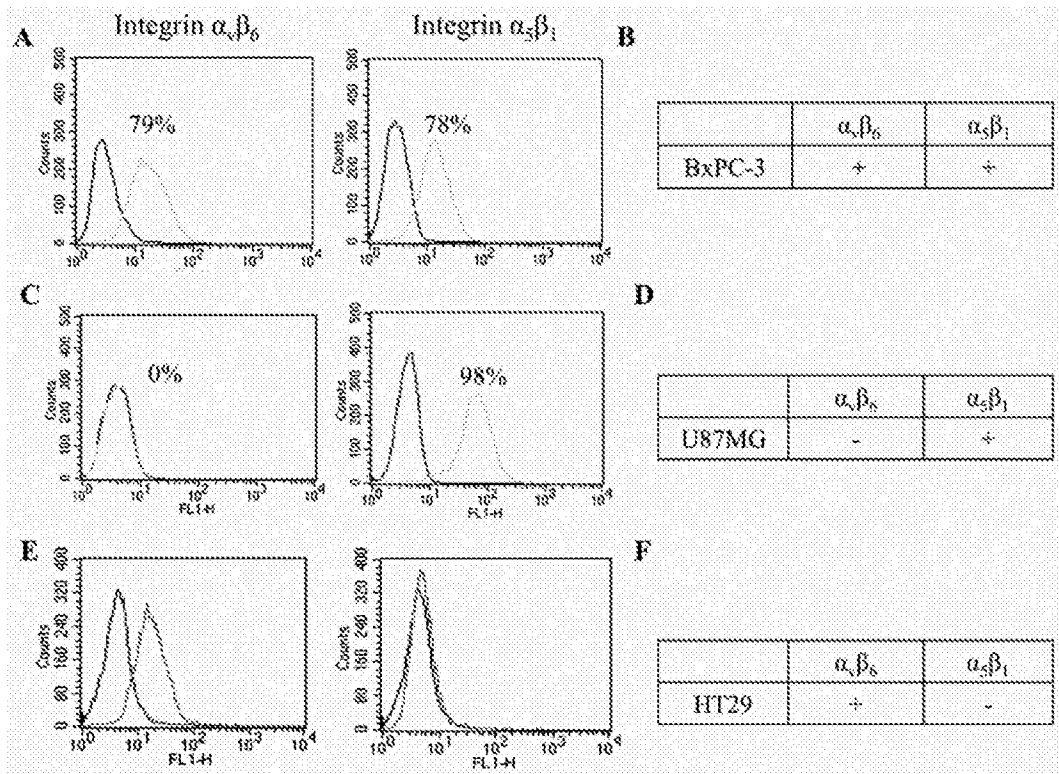


图2

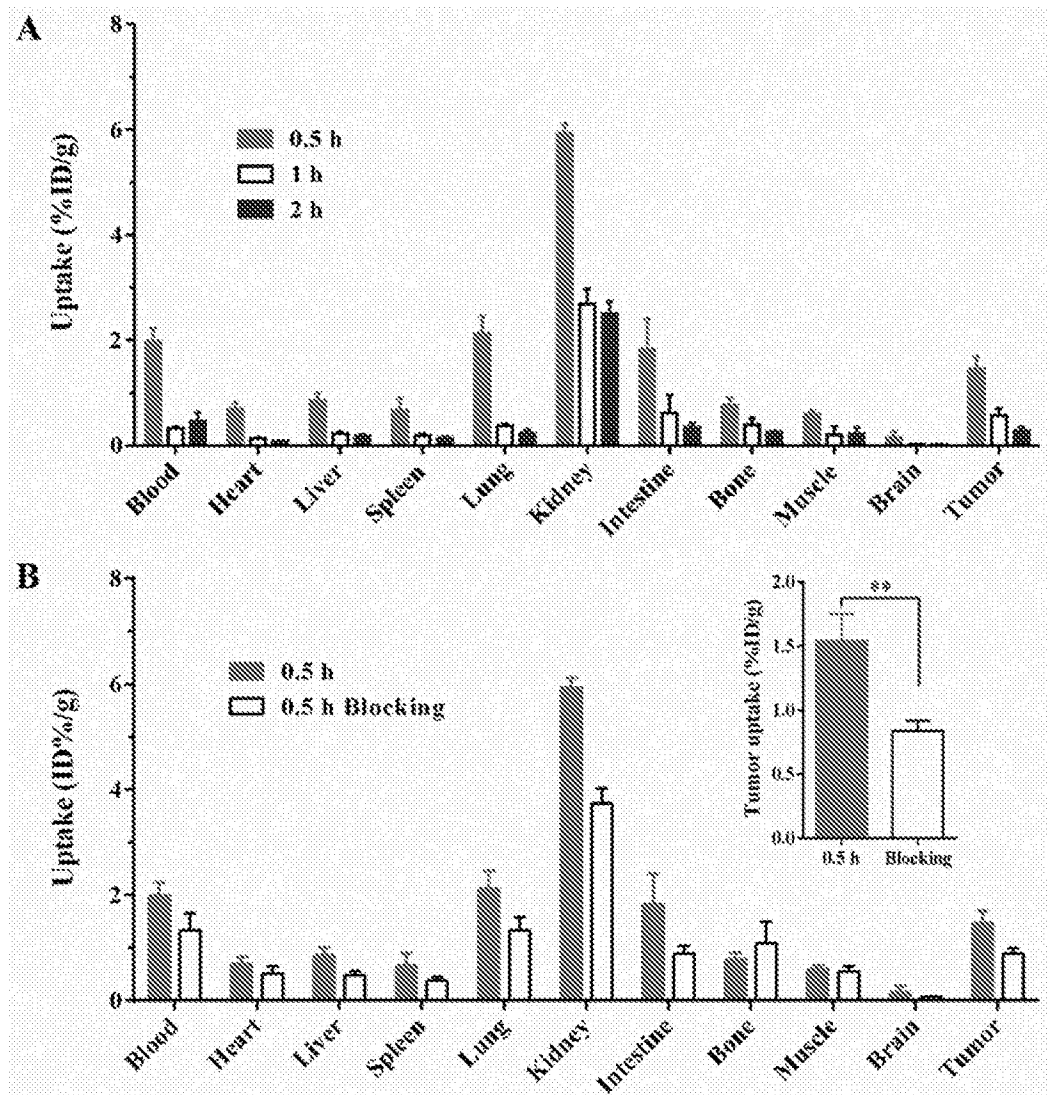


图3

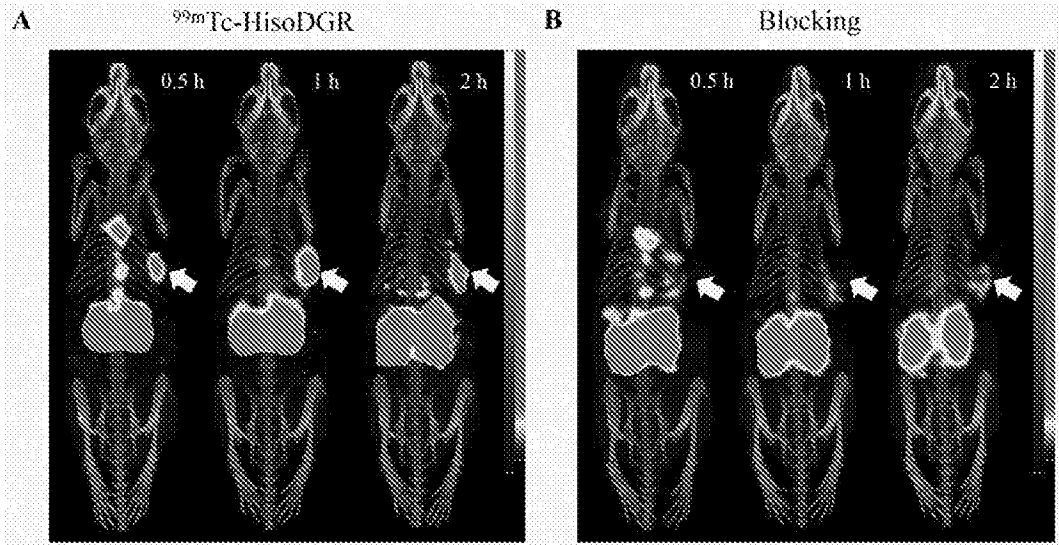


图4

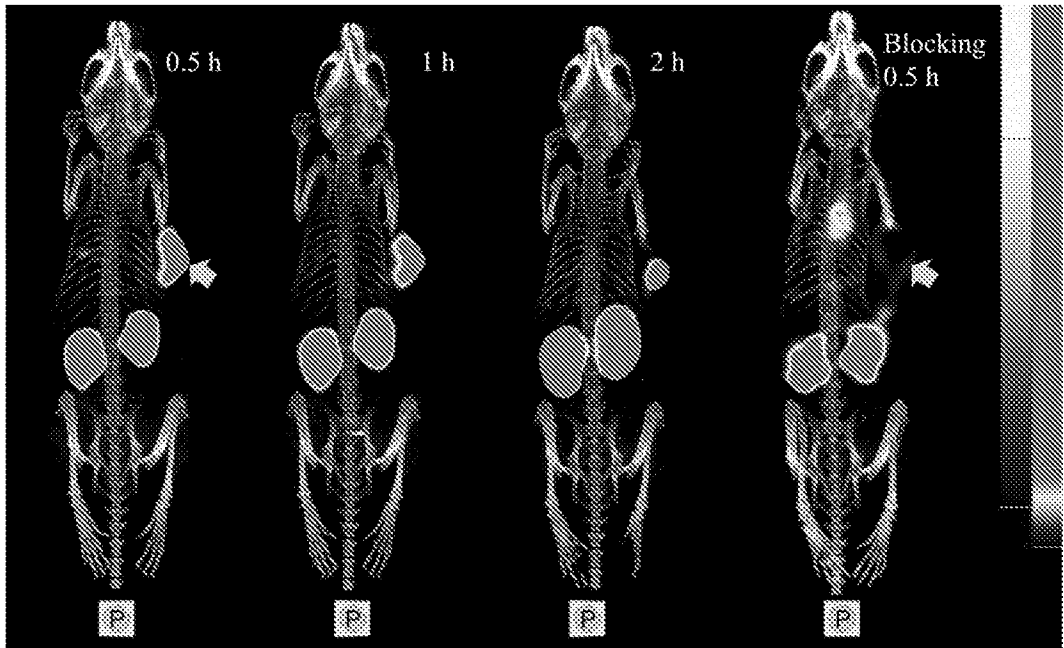


图5

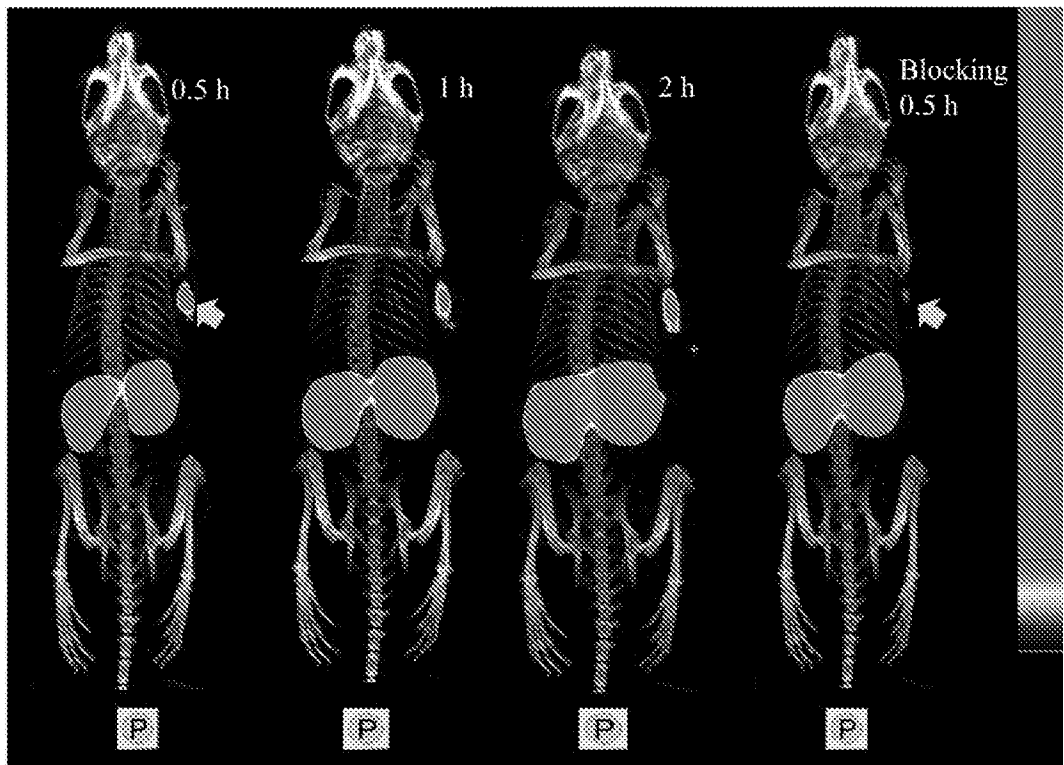


图6