

基于突触囊泡蛋白 2A 成像的正电子发射断层显像剂的合成及临床研究进展

胡梅^{1,2,3,4}, 刘楠^{1,2,3}, 陈跃^{1,2,3}, 王力^{1,2,3*} [1.西南医科大学附属医院核医学科, 四川 泸州 646000; 2.核医学与分子影像四川省重点实验室, 四川 泸州 646000; 3.四川省院士(专家)工作站, 四川 泸州 646000; 4.西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000]

摘要: 神经突触异常与多种神经精神疾病有关, 包括癫痫、阿尔茨海默病和精神分裂症等。神经突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 在中枢神经系统的神经元中广泛表达, 由于靶向 SV2A 的药物在神经退行性疾病和精神疾病中的潜在价值, 研究人员对使用靶向 SV2A 的正电子发射断层扫描显像剂表现出越来越多的关注。在过去的十年中, 已经开发了几种 SV2A 的正电子发射断层显像剂, 以实现体内突触的可视化和定量。研究人员使用 C-11 或 F-18 对药物进行放射性标记, 然后注入啮齿动物和非人类灵长类动物体内进行临床前研究, 应用不同的动力学建模方法对药物进入体内效果进行定量分析。本文综述了这些正电子发射断层扫描显像剂的放射合成方法, 并通过聚焦其放射化学特性介绍它们的前景和局限性, 以及临床前概念验证和目前进行的主要临床研究。

关键词: 突触囊泡蛋白 2A; PET 放射性示踪剂; 突触丧失; 放射化学; 临床研究

中图分类号: R914.5; R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)03-0417-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.03.023

引用本文: 胡梅, 刘楠, 陈跃, 等. 基于突触囊泡蛋白 2A 成像的正电子发射断层显像剂的合成及临床研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(3): 417-423.

Synthesis and Clinical Research Progress of Positron Emission Tomography Imaging Agent Based on Synaptic Vesicle Protein 2A Imaging

HU Mei^{1,2,3,4}, LIU Nan^{1,2,3}, CHEN Yue^{1,2,3}, WANG Li^{1,2,3*} [1.Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2.Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Luzhou 646000, China; 3.Academician(Expert) Workstation of Sichuan Province, Luzhou 646000, China; 4.School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China]

ABSTRACT: Synaptic abnormalities are related to a variety of neuropsychiatric diseases, including epilepsy, Alzheimer's disease and schizophrenia. Synaptic vesicle protein 2A(SV2A) is widely expressed in neurons of the central nervous system. Due to the potential value of drugs targeting SV2A in neurodegenerative diseases and mental diseases, researchers have shown increasing concern about the use of positron emission tomography imaging agents targeting SV2A. In the past decade, several positron emission tomography imaging agents of SV2A protein have been developed to realize the visualization and quantification of synapses *in vivo*. Researchers use C-11 or F-18 to radioactively label the drug, and then inject it into rodents and non-human primates for preclinical studies, and apply different kinetic modeling methods to quantitatively analyze the effects of drugs entering the body. This review describes the radiation synthesis methods of these positron emission tomography imaging agents, and introduces their limitations and prospects by focusing on their radiochemistry properties, as well as preclinical proof of concept and major clinical studies currently in progress.

KEYWORDS: synaptic vesicle protein 2A; PET radiotracer; synapse loss; radiochemistry; clinical research

神经突触囊泡蛋白 2 (synaptic vesicle protein 2, SV2) 是突触前区的一种突触囊泡蛋白。SV2 由 SV2A、SV2B 和 SV2C 3 种亚型组成^[1], 是高度保守的 12-跨膜糖蛋白, 在脊椎动物的神经元和内分泌细胞的分泌囊泡上表达^[2]。在 3 种 SV2 亚型中, SV2A 是分布最广泛的亚型, 几乎存在于各种神经元中, 在大脑皮质广泛分布, 与神经递质的释放、

内分泌的胞吐作用、突触泡稳态的维持等密切相关, 是拥有 12 个完整跨膜区域的突触囊泡蛋白^[3-5]。迄今为止, 对 SV2A 的研究已进行了近三十年, Lynch 等^[6]首先发现 SV2A 是第一类抗癫痫药物左乙拉西坦的结合位点。近年来, 研究者们通过使用特定放射性药物研究了体内 SV2A 的表达变化。SV2A 可以在大脑中普遍表达, 它对大脑的正常发

基金项目: 核医学与分子影像四川省重点实验室课题(HYX18005)

作者简介: 胡梅, 女, 硕士生 E-mail: 809494339@qq.com

*通信作者: 王力, 女, 博士, 副教授 E-mail: liwang_512@163.com

育及功能非常重要^[3,7],其变化与多种神经和精神疾病有关。作为一种囊泡蛋白,SV2A 对神经系统完成其正常功能至关重要^[1,8]。此外,SV2A 的变化也与多种神经和精神疾病有关,包括癫痫^[9-11]、阿尔茨海默病^[12]、帕金森病^[13]和精神分裂症等^[14]。SV2A 也是抗癫痫药物左乙拉西坦和布瓦西坦的生物靶点^[15-16]。研究人员通过修饰药物左乙拉西坦的结构,衍生出了许多 SV2A 正电子发射断层扫描显像剂,并以此对该类药物在脑部作用位点的分布进行了研究。

1999 年美国食品和药物管理局批准左乙拉西坦可用于治疗成人部分性癫痫发作,2002 年左乙拉西坦结合位点被鉴定为 SV2A,研究人员通过对药物左乙拉西坦的结构的深入研究,发现了一系列左乙拉西坦衍生物都可作用于 SV2A 结合位点,例如布瓦西坦、司来曲塞坦等,见图 1^[16-20]。

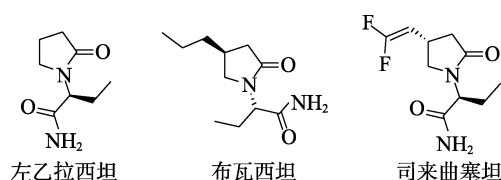


图 1 靶向 SV2A 药物
Fig. 1 SV2A target drugs

1 靶向 SV2A 的正电子发射断层显像剂

神经系统疾病如癫痫^[9-11]、阿尔茨海默病^[12]和帕金森病^[13]等,在临床上存在早期诊断困难的问题。现有诊断方法中,影像诊断是最常用的,但传统的 CT、MRI 成像只能对脑组织解剖结构成像,并不能观察到脑组织内部功能结构变化,如受体表达、神经突触变化情况等。PET/CT 成像是近几年应用于临床的成像方法,由于具有高灵敏度、高特异性、疾病早期诊断等优势,广泛应用于临床各类疾病的诊断,尤其是神经系统疾病的诊断。传统的 ^{18}F -FDG 诊断神经系统疾病中,仅能通过观察脑组织的糖代谢情况判断其功能变化,并不能真实反映脑组织神经突触的功能。而使用靶向 SV2A 的正电子发射断层扫描显像剂正好可以填补这一缺陷,因而得到越来越多的关注。良好的 PET 示踪剂必须对靶点具有高度的亲和力,摩尔活性必须尽可能高。研究人员尝试使用 C-11 或 F-18 对药物进行放射性标记,从而对药物进入人体内所产生的一些效果进行定量分析。

2014 年, Cai 等^[21]用 C-11 对左乙拉西坦进行了放射化学标记(图 2),但是由于左乙拉西坦对

SV2A 的亲和力太低,在体内成像效果较差,导致其临床应用受到一定限制。

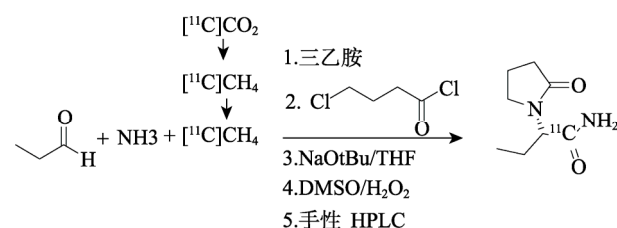


图 2 ^{11}C -左乙拉西坦的放射合成^[21]
Fig. 2 Synthesis of radiotracer ^{11}C -levetiracetam^[21]

近些年,UCB 制药公司通过对左乙拉西坦结构进行改造修饰并用 F-18 和 C-11 进行放射性标记,包括: ^{18}F -UCB-H、 ^{11}C -UCB-A、 ^{11}C -UCB-J 和 ^{18}F -UCB-J 等,见图 3。这些药物对 SV2A 都具有较高的亲和力,且 R 构型相比 S 构型对 SV2A 的亲和力更高。

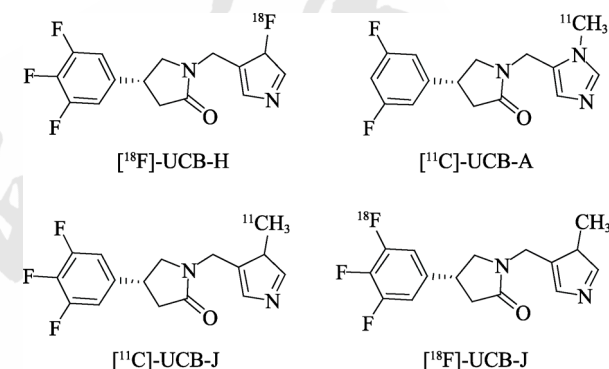


图 3 ^{18}F -UCB-H、 ^{11}C -UCB-A、 ^{11}C -UCB-J、 ^{18}F -UCB-J 的结构

Fig. 3 Structure of ^{18}F -UCB-H, ^{11}C -UCB-A, ^{11}C -UCB-J and ^{18}F -UCB-J

1.1 C-11 核素标记靶向 SV2A 的 PET 显像剂

碳元素是生物体内最常见的元素之一,利用放射性核素 C-11 标记化合物,具有靶材料价格便宜、生产成本低、前体用量小、标记相对容易等优点。同时,以 ^{11}C -甲基标记化合物,化合物标记前后化学和生物学性质不易改变,可以比较如实地反映物质在体内的分布、代谢及排泄的过程,但也受限于其半衰期短($T_{1/2}$ 约 20 min)的问题。利用 C-11 核素标记靶向 SV2A 的小分子制备 PET 显像剂也有很优秀的成果,包括 ^{11}C -UCB-A、 ^{11}C -UCB-J 等。

^{11}C -UCB-A 是通过 2 步合成法获得的(图 4),将 ^{11}C -甲基三氟甲磺酸酯引入三苯甲基化的 UCB-A 前体,然后对中间体进行酸化处理,即得 ^{11}C -UCB-A。在 30~45 min 即可获得 ^{11}C -UCB-

A(衰变校正放射化学产率为 14%, 放射化学纯度>98%, 比活度为 $62.9 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$)^[22]。由于 C-11 半衰期较短且 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-A 体内代谢比较缓慢, 其大脑摄取的 T_{max} 为 20 min, 较 UCB-H 和 UCB-J 长, 从而导致 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-A 在定量分析和临床应用上存在一定问题。

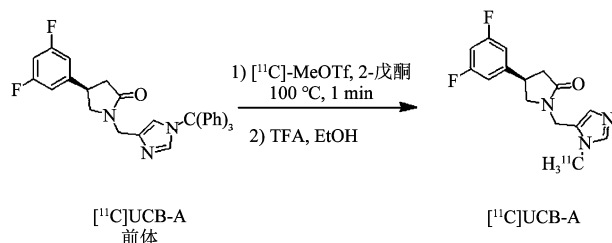


图 4 放射性示踪剂 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-A 的合成
Fig. 4 Synthesis of radiotracer $^{[11]\text{C}}$ -UCB-A

2016 年, 研究人员通过金属催化的方法制备了 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-J(图 5): 在金属钯催化下与前体反应然后再与 $^{[11]\text{C}}$ -甲基碘标记三氟硼酸盐通过 Suzuki-Miyaura 偶联反应得到 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-J^[23]。在第 1 步中, $^{[11]\text{C}}$ -甲基碘与钯催化剂反应, 然后通过原位水解三氟硼酸盐活化前体, 该偶联反应可获得 35% 的衰变校正放射化学产率和较高比活度为 $215 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ 的 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-J。值得注意的是, 前体的纯度对甲基化标记的效率有很大影响, 为了获得良好的产率, 反应需要在微量硼酸存在下进行。近年来, Rokka 等^[24]改变了反应的溶剂(用 THF-H₂O 代替 DMF-H₂O), 并在加入 $^{[11]\text{C}}$ -甲基碘之前将所有试剂混合在一起进行反应, 这种方法在 40 min 内获得的衰变校正放射化学产率 39.5%, 比活度为 $390 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ 的 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-J。Milicevic 等^[25]也提出了一种完全自动化放射合成标记的方法, 在符合 CGMP 的条件下合成 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-J, 用盐酸对前体进行预活化, 形成反应性更强的硼酸衍生物, 通过 Suzuki-Miyaura 方法获得的衰变校正放射化学产率为 35.4%, 比活度约 $30 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ 。实验数据表明 UCB-J 是 SV2A 类放射性扫描显像剂中效果最好的, 具有代谢速度快、高脑摄取高等特点^[23], 但 C-11 半衰期短的问题仍需得到解决。

1.2 F-18 核素标记靶向 SV2A 的 PET 显像剂

由于 C-11 标记的药物比活度受环境中 C-12 的影响较大, 且半衰期短, 这极大地限制了该类药物的临床应用。而 F-18 核素的半衰期适中($T_{1/2}=109.8 \text{ min}$), 核素图像分辨率高, 通过放射性核素

F-18 来标记具有靶向 SV2A 的化合物一直是该类药物的一个重要研究方向。

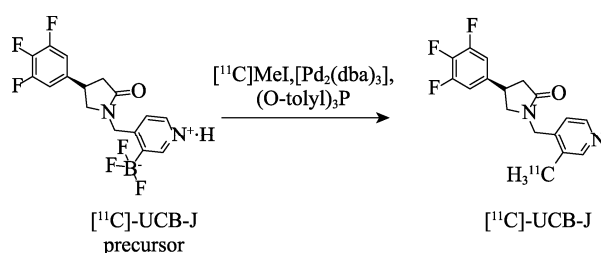


图 5 放射性示踪剂 $^{[11]\text{C}}$ -UCB-J 的合成
Fig. 5 Synthesis of radiotracer $^{[11]\text{C}}$ -UCB-J

$^{[18]\text{F}}$ -UCB-H 是第一个报道的正电子放射断层扫描显像剂。在 2013 年, Aerts 等^[26]发表了 1 种多步合成 $^{[18]\text{F}}$ -UCB-H 的方法, 涉及吡啶衍生物前体的亲核 F-18 标记, 然后进行还原胺化及环闭合反应, 经过实验研究证明, 合成 $^{[18]\text{F}}$ -UCB-H 是非常困难的, 研究人员在研究了多种合成路线后, 成功地实现了 $^{[18]\text{F}}$ -UCB-H 的合成, 见图 6。使用 $^{[18]\text{F}}$ -Et₃NF 的 DMSO/DMF 混合液和前体 3-硝基异烟醛反应, 经过还原胺化和环化, 获得 $^{[18]\text{F}}$ -UCB-H (约 30% 校正放射化学产率, 比活度 $96.2 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$)。由于该方法合成时间较长(150 min), 限制了 $^{[18]\text{F}}$ -UCB-H 在临床作为 SV2A 显像剂使用。

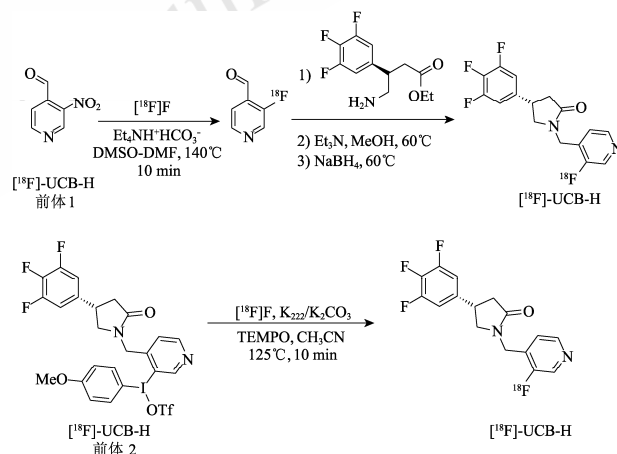


图 6 放射性示踪剂 $^{[18]\text{F}}$ -UCB-H 的合成
Fig. 6 Synthesis of radiotracer $^{[18]\text{F}}$ -UCB-H

为了解决合成效率问题, 2014 年同一实验室的研究人员重新设计了合成路线, 利用 Pike 方法标记吡啶基(4-甲氧基吡啶基)三氟甲磺酸碘鎓盐前体^[27]。二芳基碘盐这些类型的化合物在加热时会分解成自由基中间体, 通过加入 TEMPO 作为自由基清除剂来稳定前体, 提高标记的产率。但该

方法使用的 TEMPO 具有一定的遗传毒性,虽然质量控制研究表明,最终注射液中的含量低于规定的中毒剂量。值得一提的是,该合成方法可利用自动化标记模块进行全自动化的合成,合成所需时间为 50 min,产物衰变校正放射化学产率约 35%,比活度达 $815 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ [28]。

为了解决 C-11 标记 UCB-J 导致核素半衰期短的问题,耶鲁大学 Li 等 [29-30] 研究了利用同位素交换和亲核取代制备 ^{18}F -UCB-J,但这些方法都没有成功,后面他们用标记高碘盐前体进行 ^{18}F 标记,成功获得了 ^{18}F -UCB-J,见图 7。由于标记反应条件需要高温 ($>170^\circ\text{C}$),且这 2 个反应都产生了化合物的外消旋化,需要用手性高效液相色谱纯化,这个合成方法获得衰变校正放射化学产率仅 1%~2%,比活度为 $(59 \pm 36) \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ 。后期他们也尝试用芳基锡烷、苯氟衍生物和硼酸酯进行其他放射性氟化标记方法,但都没有取得进一步的成功。 ^{18}F -UCB-J 的化学结构与 ^{11}C -UCB-J 一致,在药物吸收、分布、代谢、清除等方面表现出类似的特性。

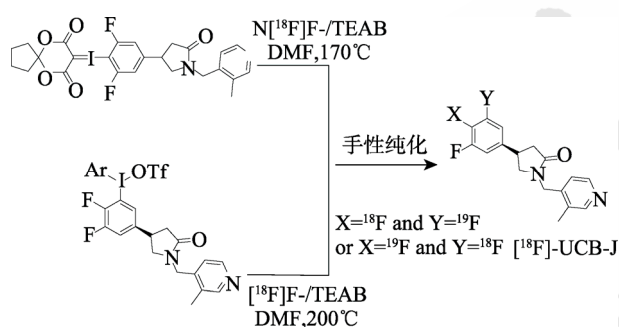


图 7 放射性示踪剂 ^{18}F -UCB-J 的合成

Fig. 7 Synthesis of radiotracer ^{18}F -UCB-J

2018 年,耶鲁大学和英维克罗公司先后发布了一种新的 ^{18}F -UCB-J 类似物(图 8),该类显像剂在芳香环上有 2 个氟原子 [30-31],它最初被耶鲁大学命名为 ^{18}F -SDM-8,英维克罗公司将其命名为 ^{18}F -MNI-1126。后经协商,2 个小组同意将其命名为 ^{18}F -SynVesT-1,方便以后的出版。这种显像剂与 SV2A 的亲合力与 UCB-J 相当(K_i 分别为 $0.58 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.27 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) [31],并具有 F-18 标记物的优点。Warnier 等 [28] 研究了制备该显像剂的合成路线,包括高碘化前体,硼酸酯前体和芳基锡类前体,但碘化前体的 F-18 的产率非常低 ($<1\%$),研究人员猜测其原因可能是由于标记所需的高温导致产物外消旋,且该反应也没有添加自

由基清除剂 TEMPO。硼酸酯前体获得的放射化学产率更高 (150°C 时为 11%, 110°C 时为 6%),而芳基锡类前体在 110°C , $<120^\circ\text{C}$ 的条件,经过 95 min 反应后,标记放射化学产率为 19%,比活度为 $242 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ 。几种方法相比,芳基锡类前体路线具有最好的应用前景。

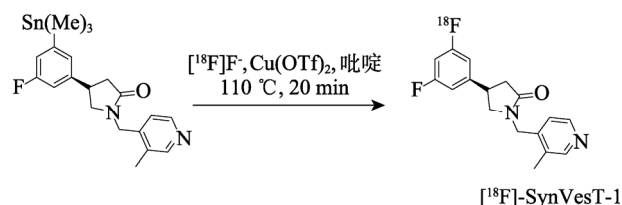


图 8 放射性示踪剂 ^{18}F -SynVesT-1 的合成

Fig. 8 Synthesis of radiotracer ^{18}F -SynVesT-1

另一种 F-18 核素标记的 UCB-J 类似物也由耶鲁大学 CAI 等 [32] 发表,这种化合物 (^{18}F -SMD-2, 见图 9) 的芳香环上只有 1 个氟原子,后来改名为 ^{18}F -SynVesT-2。与 SynVesT-1 一样, SynVesT-2 也是 SV2A 显像剂候选物之一,通过碘代和芳基锡烷类前体合成,碘代前体的放射合成方法标记的衰变校正放射化学产率仅 1%。芳基锡烷类前体进行放射合成标记的衰变校正放射化学产率更高 (7%)。 ^{18}F -SynVesT-2 标记过程也需要 90 min,平均比活度为 $14 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$ 。

2019 年, Patel 等 [32] 对 SV2A 成像的潜在放射性扫描显像剂进行了一系列筛选,得到都与 UCB-J 具有相似结合亲和力的化合物。通过一系列的研究,发现 SynVesT-1 和 SynVesT-2 是 SV2A PET 成像最有希望的候选药物。

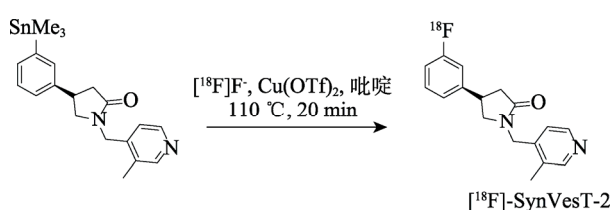


图 9 放射性示踪剂 ^{18}F -SynVesT-2 的合成

Fig. 9 Synthesis of radiotracer ^{18}F -SynVesT-2

2019 年, Trump 等 [33] 报道了 UCB-J 的 ^{18}F -二氟甲基类似物的合成。由于 UCB-J 的吡啶环上的甲基被氟原子取代,使分子对 SV2A 的亲合力略有降低,研究人员研究了用 ^{18}F -一氟离子取代高价碘鎓盐的可能性,直接通过紫外催化的碳氢活化, ^{18}F -一氟离子取代得到 ^{18}F -二氟苯并噻唑酮。虽然合成最后也得到几种异构体,但放射化学产率仅为

1.5%，但全自动化的合成过程可以提供足够量的放射性标记分子，比活度较高(40~80 GBq·μmol⁻¹)，研究人员随后也进行了一系列的动物研究^[34]。这种通过碳氢活化对氮杂芳族化合物进行 F-18 标记的方法可以作为一种快速评估新的 SV2A 正电子发射断层扫描显像剂合成的途径。

[¹¹C]-UCB-J 和 [¹⁸F]-UCB-H 是目前广泛用于 SV2A 正电子发射断层显像。 [¹¹C]-UCB-J 对 SV2A 结合位点具有较高的亲和力，但由于 C-11 的半衰期较短，从而影响了它在正电子断层扫描显像剂中的应用。相反， [¹⁸F]-UCB-H 的合成具有良好的产率和较高比活度，但 [¹⁸F]-UCB-H 在成像方面仍有一定的局限性。最近报道的新一代放射性扫描显像剂 [¹⁸F]-SynVesT-1 和 [¹⁸F]-SynVesT-2 是通过标记芳基锡烷化前体产生的。这种化学合成方法的缺点是用毒性有机锡化合物以及用作催化剂的铜可能导致一些并发症，从而影响临床应用。另一方面，碘化前体的放射性标记并没有显示出像 [¹⁸F]-UCB-H 那样令人满意的产率。自由基清除剂的使用处于探索阶段，但是已经证明了它对 [¹⁸F]-UCB-H 的标记是有用的。

2 靶向 SV2A 正电子发射断层显像剂的临床研究

2.1 靶向 SV2A 正电子发射断层显像剂的临床前评价

目前已经报道了 C-11 标记的左乙拉西坦^[34]，由于其相对较低的亲和力和缓慢的脑渗透速度，限制了它作为 SV2A 显像剂的应用，并且迄今为止还没有出现其在体内评价的报道。UCB-A、UCB-H 和 UCB-J 作为快速穿透大脑的高亲和力 SV2A 配体，在过去几年中已进行了相应的临床实验研究。

UCB-A 已经在 SD 大鼠和猪身上进行了显像实验。UCB-A 在动物体内摄取较慢，大脑摄取达峰值时间 $T_{\max}$ 为 20 min，而 UCB-H 和 UCB-J 的大脑摄取的 $T_{\max}$ 仅为 5 min。同时，利用 UCB-H 或 UCB-J 与 SV2A 阻断剂(如布瓦西坦、司来曲塞坦)的相互作用，可量化比较个体间 SV2A 的表达和研究靶点占用率^[25]。在适当的剂量范围内，允许多次给药，但首次人体给药剂量的研究还在进行中，虽然最近已有初步数据报道^[34-35] [¹¹C]-UCB-A 清除速度较慢，但是仍然需要进一步的人体试验来证实。

UCB-H 在大脑中高度摄取，在大鼠和非人类灵长类动物中具有良好的动力学特征、重现性和低剂量等优点^[26, 36-37]。SV2A 结合的特异性可用特

异性配体左乙拉西坦进行剂量依赖性阻断研究来证明，其主要代谢物已被鉴定为非脑渗透性的吡啶氮氧化物，证实了大鼠脑中不存在相关浓度的有害放射性代谢物。由于 SV2A 在整个大脑组织都有表达，所以没有相对的参考区域用于在临床前对 SV2A 进行可靠和非侵入性的定量研究。最近有报道称，基于群体的输入函数可以可靠地用于量化大鼠脑中的 [¹⁸F]-UCB-H 结合率研究^[38]。

[¹¹C]-UCB-J 已被报道为恒河猴 SV2A 类中最好的显像剂^[26]，有脑摄取高、快速吸收($T_{\max}$ 为 5 min)、脑清除快等特点。它主要的代谢途径与 UCB-H 相似，研究人员已经在血浆中检测到了吡啶氧化成氮氧化物以及甲基羟基化和吡咯烷酮脱烷基产生的代谢物，但大鼠脑中只有微量的存在，证实了 [¹¹C]-UCB-J 不存在有能透过血脑屏障的放射性代谢物。剂量测定评估实验也证实了可以对健康人群进行多次给药。最近报道了一项在非人类灵长类动物中进行的 [¹¹C]-UCB-J 以及抗癫痫药物布瓦西坦的临床前研究^[38-39]，使用左乙拉西坦和布瓦西坦对 [¹¹C]-UCB-J 的脑渗透率进行比较，证明了布瓦西坦的脑渗透速度更快。这些数据也证实了研究人员之前从啮齿动物体外研究中获得的结果，见表 1。

表 1 3 种 SV2A PET 示踪剂候选物的性能比较^[40]

Tab. 1 Summary of properties of the three SV2A PET tracer candidates^[40]

参数	UCB-A	UCB-H	UCB-J
SV2A pIC ₅₀	7.9	7.8	8.2
ΔpIC ₅₀ vs SV2B/C	2.1/0.5	2.5/1.5	2.5/1.4
多参数优化中枢神经系统 PET 值	5.4	4.6	4.6
LogD	1.4	2.3	2.5
表观渗透率/流出率/nm·s ⁻¹	383/1.2	707/0.7	323/0.8
鼠脑血浆蛋白结合率/%	12	8	4.5
脑渗透率(Free B/P ration)	0.6	1.6	1.6
鼠脑摄取峰值时间 $T_{\max}$ (iv,min)	20	5	5

2.2 靶向 SV2A 正电子发射断层显像剂的临床研究

Bretin 等^[41]在 2015 年首次报道了 [¹⁸F]-UCB-H 在人体内的显像研究案例。与 SV2A 在大脑中的表达特点一致， [¹⁸F]-UCB-H 可被大脑快速摄取。通过洛根图形模型能提供可靠的室性心动过速 (ventriculartachycardia, VT)估计值，并与 [¹⁸F]-UCB-H 在脑内的摄取数据进行适当的拟合，从而实现了 SV2A 的量化。Bahri 等^[42]也通过采集 [¹⁸F]-UCB-H 的人脑部摄取影像，计算了 SV2A 在人脑

部各区域的分布密度。在这项工作中, 研究人员使用 PET 动态扫描颈动脉的标准摄取值 (standardized uptake value, SUV) 值来估计 [^{18}F]-UCB-H 剂量的“输入函数”, 并证明了该方法具有非常好的相关性。

第 1 例 [^{11}C]-UCB-J 人体显像, 证实了 [^{11}C]-UCB-J 在健康志愿者体内显像良好^[43]及其在人脑中 SV2A 表量化量, 与其在非人类灵长类动物中的临床前研究特征相一致, 证明 [^{11}C]-UCB-J 具有优异的动力学特性, 它在灰质区域可以快速被摄取, 区域放射性值在注射 20 min 后开始稳定下降, 在白质区域低吸收, 这与已知的 SV2A 分布相一致^[44]。为了证实 [^{11}C]-UCB-J 可以与 SV2A 特异性相结合, 研究人员用抗癫痫药物左乙拉西坦和布瓦西坦在 SV2A 结合位点进行了一系列置换研究, 数据结果直接证明了布瓦西坦进入人脑的速度比左乙拉西坦快, 这也与之前报道的正电子发射断层扫描显像剂临床前 PET 数据相一致, 见图 10^[43,45]。Finnema 等^[43]还报道了使用半卵圆锥体作为参考区域进行量化研究, 可避免在大量患者群体中进行动脉取样, 与皮质区相比, [^{11}C]-UCB-J 在半卵圆锥体的摄取可忽略不计, 但用左乙拉西坦进行的正电子发射断层扫描位移研究表明, 在半卵圆锥体有少量的可结合位点。这项初步研究尚无法得出半椭圆形椎体是否可以作为合适的参考区域的结论。

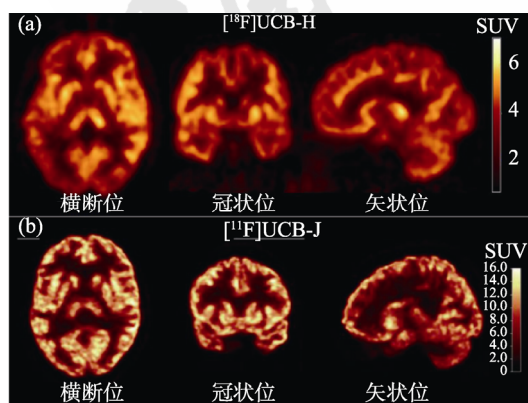


图 10 人脑 [^{18}F]-UCB-H(a) 和 [^{11}C]-UCB-J(b) 摄取图像对比^[42-43]
Fig. 10 The human brain uptake comparison of [^{18}F]-UCB-H(a) and [^{11}C]-UCB-J(b)^[42-43]

3 总结

目前, 3 种 SV2A PET 示踪剂 [^{11}C]-UCB-A、
[^{18}F]-UCB-H 和 [^{11}C]-UCB-J 都可用于临床研究, 通过 SV2A 靶向的 PET 示踪剂药物测量 SV2A 的表

达情况。迄今为止的研究数据表明, 它们作为人脑突触密度的活体生物标记物可能具有更大的潜力。由于突触密度的改变与多种神经退行性疾病和精神疾病相关, SV2A 的 PET 显像可能在其研究、临床诊断和治疗监测方面有广泛的应用价值。但 [^{11}C]-UCB-J 和 [^{18}F]-UCB-H 用于靶向 SV2A 的正电子发射断层显像也都存在一定的不足: 一方面, C-11 的半衰期极大地限制了 [^{11}C]-UCB-J 的可用性, 另一方面, [^{18}F]-UCB-H 结合特异性又相对较低。尽管如此, 两者获得的临床结果是非常一致的。第 2 代 SV2A 显像剂的代表 [^{18}F]-SynVesT-1 和 [^{18}F]-SynVesT-2 都是通过标记芳基锡烷化前体生产的。由于使用到有害金属催化剂, 因此产品需要进行 ICP-MS 分析, 以确保产品中不含金属杂质而可供静脉注射使用。随着该类显像剂放射化学标记策略的改进, 该类显像剂也会具有更广泛的临床应用前景。

REFERENCES

- [1] BAJJALIEH S M, PETERSON K, LINIAL M, et al. Brain contains two forms of synaptic vesicle protein 2[J]. PNAS, 1993, 90(6): 2150-2154.
- [2] BUCKLEY K, KELLY R B. Identification of a transmembrane glycoprotein specific for secretory vesicles of neural and endocrine cells[J]. J Cell Biol, 1985, 100(4): 1284-1294.
- [3] BAJJALIEH S M, FRANTZ G D, WEIMANN J M, et al. Differential expression of synaptic vesicle protein 2 (SV₂) isoforms[J]. J Neurosci, 1994, 14(9): 5223-5235.
- [4] DONG M, YE H F, TEPP W H, et al. SV₂ is the protein receptor for botulinum neurotoxin A[J]. Science, 2006, 312(5773): 592-596.
- [5] EDVINSSON J, WARFVINGE K, EDVINSSON L. Modulation of inflammatory mediators in the trigeminal ganglion by botulinum neurotoxin type A: An organ culture study[J]. J Headache Pain, 2015, 16(1): 1-11.
- [6] LYNCH B A, LAMBENG N, NOCKA K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam[J]. PNAS, 2004, 101(26): 9861-9866.
- [7] CROWDER K M, GUNTHER J M, JONES T A, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A)[J]. PNAS, 1999, 96(26): 15268-15273.
- [8] BAJJALIEH S M, PETERSON K, SHINGHAL R, et al. SV2, a brain synaptic vesicle protein homologous to bacterial transporters[J]. Science, 1992, 257(5074): 1271-1273.
- [9] LÖSCHER W, GILLARD M, SANDS Z A, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond[J]. CNS Drugs, 2016, 30(11): 1055-1077.
- [10] FENG G B, XIAO F, LU Y, et al. Down-regulation synaptic vesicle protein 2A in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy[J]. J Mol Neurosci, 2009, 39(3): 354-359.
- [11] TOKUDOME K, OKUMURA T, SHIMIZU S, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) regulates kindling epileptogenesis via GABAergic neurotransmission[J]. Sci Rep, 2016(6): 27420. Doi: 10.1038/srep27420.
- [12] SANCHEZ P E, ZHU L, VERRET L, et al. Levetiracetam

- suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model[J]. PNAS, 2012, 109(42): E2895-E2903.
- [13] HOU Z, LEI H, HONG S, et al. Functional changes in the frontal cortex in Parkinson's disease using a rat model[J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(5): 628-633.
 - [14] MATTHEISEN M, MÜHLEISEN T W, STROHMAIER J, et al. Genetic variation at the synaptic vesicle gene SV2A is associated with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2012, 141(2/3): 262-265.
 - [15] GILLARD M, CHATELAIN P, FUKS B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 536(1/2): 102-108.
 - [16] GILLARD M, FUKS B, LECLERCQ K, et al. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: Relationship to anti-convulsant properties[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 664(1/2/3): 36-44.
 - [17] KLITGAARD H, VERDRU P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy[J]. Expert Opin Drug Discov, 2007, 2(11): 1537-1545.
 - [18] HAMANN M, SANDER S E, RICHTER A. Brivaracetam and selretacetam, two new SV2A ligands, improve paroxysmal dystonia in the dt sz mutant hamster[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 601(1/2/3): 99-102.
 - [19] GILLARD M, FUKS B, MICHEL P, et al. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 478(1): 1-9.
 - [20] KLITGAARD H, MATAGNE A, GOBERT J, et al. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy[J]. Eur J Pharmacol, 1998, 353(2/3): 191-206.
 - [21] CAI H C, MANGNER T J, MUZIK O, et al. Radiosynthesis of (11C)-levetiracetam: A potential marker for PET imaging of SV2A expression[J]. ACS Med Chem Lett, 2014, 5(10): 1152-1155.
 - [22] WARNOCK G I, AERTS J, BAHRI M A, et al. Evaluation of 18F-UCB-H as a novel PET tracer for synaptic vesicle protein 2A in the brain[J]. J Nucl Med, 2014, 55(8): 1336-1341.
 - [23] NABULSI N B, MERCIER J, HOLDEN D, et al. Synthesis and preclinical evaluation of ¹¹C-UCB-J as a PET tracer for imaging the synaptic vesicle glycoprotein 2A in the brain[J]. J Nucl Med, 2016, 57(5): 777-784.
 - [24] ROKKA J, SCHLEIN E, ERIKSSON J. Improved synthesis of SV2A targeting radiotracer [¹¹C]UCB-J[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2019, 4(1): 30.
 - [25] MILICEVIC S S, MIKLOVICZ T, RUSSELL J J, et al. Automated radiosynthesis of [¹¹C]UCB-J for imaging synaptic density by positron emission tomography[J]. J Label Compd Radiopharm, 2020, 63(3): 151-158.
 - [26] AERTS J, OTABASHI M, GIACOMELLI F, et al. Radiosynthesis and first small animal microPET imaging of [¹⁸F]UCB-H, a new fluorine-18 labelled tracer targeting synaptic vesicle protein 2A(SV2A)[J]. EAMA Abstr, 2013(40): S158.
 - [27] PIKE V W, AIGBIRHIO F I. Reactions of cyclotron-produced [¹⁸F] fluoride with diaryliodonium salts—a novel single-step route to no-carrier-added [¹⁸F]fluoroarenes[J]. J Chem Soc, Chem Commun, 1995(21): 2215-2216.
 - [28] WARNIER C, LEMAIRE C, BECKER G, et al. Enabling efficient positron emission tomography(PET) imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A(SV2A) with a robust and one-step radiosynthesis of a highly potent ¹⁸F-labeled ligand ([¹⁸F]UCB-H)[J]. J Med Chem, 2016, 59(19): 8955-8966.
 - [29] CONSTANTINESCU C C, TRESSE C, ZHENG M Q, et al. Development and *in vivo* preclinical imaging of fluorine-18-labeled synaptic vesicle protein 2A(SV2A) PET tracers[J]. Mol Imaging Biol, 2019, 21(3): 509-518.
 - [30] LI S Y, CAI Z X, ZHANG W J, et al. Synthesis and *in vivo* evaluation of [¹⁸F]UCB-J for PET imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A(SV2A)[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(9): 1952-1965.
 - [31] LI S Y, CAI Z X, WU X A, et al. Synthesis and *in vivo* evaluation of a novel PET radiotracer for imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A(SV2A) in nonhuman Primates[J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(3): 1544-1554.
 - [32] CAI Z X, LI S Y, ZHANG W J, et al. Synthesis and Preclinical Evaluation of an 18F-Labeled Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A PET Imaging Probe: [¹⁸F]SynVesT-2. ACS Chem Neurosci[J]. 2020, 11(4): 592-603.
 - [33] TRUMP L, LEMOS A, JACQ J, et al. Development of a general automated flow photoredox 18F-difluoromethylation of N-heteroaromatics in an AllinOne synthesizer[J]. Org Process Res Dev, 2020, 24(5): 734-744.
 - [34] ZHANG L, VILLALOBOS A. Strategies to facilitate the discovery of novel CNS PET ligands[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2017, 1(1): 13. Doi: 10.1186/s41181-016-0016-2.
 - [35] MARK L, LIEUWE A, JOHANNES D, et al. Tracer kinetic analysis of the SV2A ligand ¹¹C-UCBA as a PET marker for synaptic density in humans[J]. J Nucl Med, 2017, 58(S1): 631.
 - [36] WARNOCK G I, AERTS J, BAHRI M A, et al. Evaluation of 18F-UCB-H as a novel PET tracer for synaptic vesicle protein 2A in the brain[J]. J Nucl Med, 2014, 55(8): 1336-1341.
 - [37] BRETIN F, WARNOCK G, BAHRI M A, et al. Preclinical radiation dosimetry for the novel SV2A radiotracer [¹⁸F]UCB-H[J]. EJNMMI Res, 2013, 3(1): 1-8.
 - [38] BECKER G, WARNIER C, SERRANO M E, et al. Pharmacokinetic characterization of [¹⁸F]UCB-H PET radiopharmaceutical in the rat brain[J]. Mol Pharmaceutics, 2017, 14(8): 2719-2725.
 - [39] NICOLAS J M, HANNESTAD J, HOLDEN D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A(SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action[J]. Epilepsia, 2016, 57(2): 201-209.
 - [40] MERCIER J, ARCHEN L, BOLLU V, et al. Discovery of heterocyclic nonacetamide synaptic vesicle Protein 2A(SV2A) ligands with single-digit nanomolar potency: Opening avenues towards the first SV2A positron emission tomography(PET) ligands[J]. ChemMedChem, 2014, 9(4): 693-698.
 - [41] BRETIN F, BAHRI M A, BERNARD C, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the novel SV2A radiotracer [¹⁸F]UCB-H: First-in-human study[J]. Mol Imaging Biol, 2015, 17(4): 557-564.
 - [42] BAHRI M A, PLENEVAUX A, AERTS J, et al. Measuring brain synaptic vesicle protein 2A with positron emission tomography and [¹⁸F]UCB-H[J]. Alzheimers Dement: N Y, 2017, 3(4): 481-486.
 - [43] FINNEMA S J, NABULSI N B, EID T, et al. Imaging synaptic density in the living human brain[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(348): 348-396.
 - [44] FINNEMA S J, NABULSI N B, MERCIER J, et al. Kinetic evaluation and test-retest reproducibility of [¹¹C]UCB-J, a novel radioligand for positron emission tomography imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A in humans[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(11): 2041-2052.
 - [45] FINNEMA S J, MERCIER J, NAGANAWA M, et al. Brivaracetam enters the brain faster than levetiracetam: A PET study in healthy volunteers (P6.233)[J]. Neurology, 2017, 88(16 Suppl): 233.

收稿日期: 2021-03-24
(本文责编: 蔡珊珊)