科学通报 2022 年 第 67 卷 第 14 期: 1498 ~ 1507
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS
香山科学会议专栏 进 展
第694次学术讨论会 · 用于硼中子俘获肿瘤治疗的含硼药物

# 放射性核素标记的硼携带剂

李硕, 褚泰伟*

北京大学化学与分子工程学院, 放射化学与辐射化学重点学科实验室, 北京分子科学国家实验室, 北京 100871
* 联系人, E-mail: twchu@pku.edu.cn

2021-08-25 收稿, 2021-10-18 修回, 2021-10-27 接受, 2021-11-17 网络版发表
国家自然科学基金(21976008, U1967216)资助

**摘要** 硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)面临的严峻挑战之一就是缺少精确的剂量测算体系. 核素成像是一种非侵入且能提供体内硼携带剂分布的技术. 本文介绍了核素成像中硼携带剂的放射性核素标记方法的研究进展. $^{18}$F标记的4-硼-L-苯丙氨酸($^{18}$F-BPA)最早是由亲电取代法制备的, 也是研究最多的一种放射性标记的硼携带剂. 研究表明, BPA和$^{18}$F-BPA在正常组织/器官中具有相似的药代动力学. [$^{18}$F]-FBPA也可以从高价碘叶立德前体进行亲核氟化反应得到, 该方法标记时间较短, 比活度高. 作为靶向肿瘤的正电子发射断层扫描显像剂, $^{18}$F标记的含硼酪氨酸衍生物([$^{18}$F]-FBY)可以通过同位素交换法非常高效地制备. 利用亲电碘化反应可以对巢式和闭式的碳硼烷进行放射性碘($^{131}$I和$^{125}$I)的标记. 利用同位素交换反应也可以实现放射性碘标记碳硼烷衍生物, 但是标记产物比活度较低. 在水溶液中可以制备[$^{99m}$Tc(CO)$_3$]$^+$标记的碳硼烷, 以及$^{99m}$Tc标记的BPA. 总的来说, 放射性核素标记的硼携带剂还处于起步阶段, 在后期发展中需要考虑多方面因素, 主要包括放射性核素选择、放射性核素标记位置的选择、标记方法的选择、标记化合物稳定性及其影响因素、给药方式和给药时间等.

**关键词** 标记, 同位素交换, 亲电碘化反应, 亲核氟化反应

癌症作为全球第二大死亡原因, 其死亡例数和发病例数逐年上升[1]. 目前癌症治疗主要依靠手术治疗、化学治疗及放射治疗等手段, 尽管这些手段能够对部分癌症产生疗效, 但对一些恶性肿瘤如胶质母细胞瘤而言, 需要更有效的靶向治疗[2]. 硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)作为一种靶向放射疗法, 得到了广泛关注.

硼中子俘获治疗是一种结合中子辐照和含硼靶向药物的二元放射治疗方式, 主要用于治疗恶性脑胶质瘤和黑色素瘤[3]. 它首先通过硼携带剂将硼-10($^{10}$B)原子选择性地聚集到肿瘤细胞中, 随后采用热中子照射, 利用低能热中子与$^{10}$B发生中子俘获反应$^{10}$B(n, α)$^7$Li, 从而释放出具有高传能线密度的α和$^7$Li粒子. 这些粒子在组织中的射程与一个细胞直径相近, 为5~9 μm. 因此其杀伤力仅限于选择性富集足够量$^{10}$B原子的肿瘤细胞, 而对未摄取$^{10}$B的正常组织基本不产生辐射损伤效应. 因此, BNCT成功实现癌症的靶向治疗主要取决于3个方面, 也是目前面临的挑战[4~6]. (1) 理想的硼携带剂. 实施BNCT的关键是将$^{10}$B富集于肿瘤组织(20~50 μg $^{10}$B/g), 且具有高的肿瘤/正常组织和肿瘤/血液硼浓度比(>3), 以及硼携带剂的全身低毒性和高生物利用度. (2) 合理的中子源. 目前大多数国家均采用基于反应堆和加速器的中子源开发BNCT, 但反应堆成本较高, 且操作运营程序复杂、安全性低; 加速器产生的中子能量高, 使其稳定性不易达到实际医用要求, 且可能存在快中子和γ线的污染, 不能完全满足医用需求, 合理的中子源正在进一步研发. (3) 精确的剂量测算体系. 在治疗前进行$^{10}$B的聚集程度检测, $^{10}$B在肿瘤组织

**引用格式:** 李硕, 褚泰伟. 放射性核素标记的硼携带剂. 科学通报, 2022, 67: 1498–1507
Li S, Chu T W. Radionuclide-labeled boron delivery agents (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 1498–1507, doi: 10.1360/TB-2021-0891

© 2021《中国科学》杂志社

中的分布与含量决定了中子辐照的剂量.

BNCT临床治疗中在给患者注射硼携带剂后, 药物的聚集程度与患者个体差异和肿瘤状态有关, 因此在这一治疗过程中实现患者体内硼浓度的快速精准测量, 掌握硼携带剂在体内的生物分布状态, 对BNCT的重要性不言而喻. 目前有多种手段已被用于BNCT的硼浓度测量. 本文简单概述了BNCT的硼浓度测量手段, 对核素成像中放射性核素标记硼携带剂的方法、进展和现状进行重点介绍, 并初步总结了其优缺点和具体实施中需要考虑的因素.

## 1 血液样品中硼浓度的测量手段

在BNCT实际应用中为了确保达到最大疗效, 评估患者接收的中子照射剂量, 需要考虑肿瘤组织中的硼浓度和中子通量. 硼携带剂从注射到被肿瘤摄取属于一个生理动态过程, 因此无法在中子照射实施阶段直接对肿瘤取样进行硼含量测定. 只能在多个时间点对患者血液取样进行分析, 根据经验公式和测得的血硼浓度, 来推断患者肿瘤部位硼浓度, 以此推测辐照剂量. 常见测定血硼浓度的方法有以下几种[7~10].

(1) 电感耦合等离子体原子发射光谱法. 由于不同元素具有不同的原子结构, 因此每种元素具有各自的特征谱线. 电感耦合等离子体原子发射光谱法是根据元素所发射的特征光谱而进行分析的方法. 通过测定血液样品中硼元素的谱线强度, 并参考标准样品浓度, 可以计算得到血液样品中的硼浓度. 该方法可以用于体内硼浓度的分布测量, 但测量样品须经前处理, 无法提供硼含量的实时信息.

(2) 高分辨率α放射自显影法. 这一方法主要利用中子俘获反应对样品中的硼浓度进行分析. 由于热中子与$^{10}$B发生$^{10}$B(n, α)$^{7}$Li核反应时会生成α粒子和$^{7}$Li粒子, 通过测量这些带电粒子的分布可以得出相应的$^{10}$B浓度分布. 高分辨率α放射自显影法利用所产生的带电粒子与一些固体径迹探测器发生相互作用能够得到样品中硼分布的径迹, 但此方法流程复杂且耗时较长, 难以用于临床应用.

(3) 瞬发γ射线分析. 瞬发γ射线分析主要基于$^{10}$B(n, α)$^{7}$Li核反应发射出的能量为470 keV的瞬发γ射线与硼中子俘获反应速率成正比, 此射线的强度与硼浓度紧密相关, 从而可以根据射线的能量和强度对血液样品内的硼元素进行定量分析. 这是一种使用瞬发γ射线能谱仪快速测量样品中平均$^{10}$B浓度的方法, 但由于此法测量得到的硼浓度是积分浓度, 使其不能对不均匀样品中不均匀的$^{10}$B浓度进行测量.

这些血硼浓度的测定方法尽管能在某一时间点取样, 间接推算肿瘤部位的硼浓度, 但不能准确地描述$^{10}$B浓度随时间变化的体内分布情况, 以及靶与非靶组织之间的硼浓度比值, 导致治疗剂量的不确定性和影响临床治疗的有效性.

## 2 分子成像技术测量体内硼浓度

分子成像技术的发展则在一定程度上填补了BNCT体内药代动力学方面的空白. 一系列非侵入性诊断手段, 能够较好地实现对患者体内不同部位的硼浓度评估[11,12].

(1) 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI). $^{10}$B是一种具有核磁矩的磁性核, 其自旋为3[13], 可以利用核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)对其进行定量分析. MRI是NMR中的一种, 由于MRI获取的信号与样品中检测到的$^{10}$B核数量成正比, 因此可以根据探测到的信号得到$^{10}$B在体内的浓度分布图像. 但由于$^{10}$B具有差的核磁共振特性, 不太适用于MRI检测[14]. 尽管后续开发了以$^{19}$F标记硼携带剂为基础的MRI, 但其灵敏度较低, 因此仍需发展具有更好显像能力的技术进行硼浓度测定[15].

(2) 放射性核素成像. 以放射性核素成像为基础的单光子发射断层扫描成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)和正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)是核医学临床应用与实验研究中反映生物体内分子代谢过程的关键成像技术. 主要利用放射性核素标记的示踪剂在组织中的靶向聚集或参与生化反应从而实现对浓度分布显像. 在BNCT临床应用中使用最广泛的硼携带剂为4-硼-*L*-苯丙氨酸(4-borono-*L*-phenylalanine, BPA), 因BPA和FBPA在正常组织/器官中具有相似的药代动力学, 并且高浓度BPA可以抑制人胶质母细胞瘤细胞对FBPA的摄取, 常采用$^{18}$F标记的手段, 利用PET显像评估此硼携带剂在肿瘤组织和正常组织的浓度比值.

## 3 硼携带剂放射性核素标记方法

现行临床应用的BNCT硼携带剂主要有两种: 一种是与酪氨酸具有类似结构且能参与蛋白质合成的BPA(图1(a)); 另一种是随碳硼烷发展而来的具有脑肿瘤特异性靶向的十一氢巯基十二硼化钠(disodium mercap-

toundecahydrododecaborate, BSH, 图1(b)), 但由于前者具有更好的肿瘤杀伤力和更低的副作用, 在临床适用范围更广.

### 3.1 $^{18}$F标记方法

20世纪90年代, Imahori等人[16,17]以BPA的放射性类似物[$^{18}$F]-FBPA(图1(c))为探针, 用PET对BNCT过程中的体内动力学进行了分析, 并且进一步分析了活体组织中的$^{10}$B浓度, 实验结果表明PET成像获得肿瘤组织内的硼浓度与通过手术测量得到的硼浓度基本接近. RGC6胶质瘤荷瘤大鼠的活体实验表明, [$^{18}$F]-FBPA在肿瘤部位的积累平均值可达0.79%±0.18%ID/g($n$=7), 电感耦合等离子体原子发射光谱法测定的BPA-果糖复合物积累平均值为1.44%±0.44%ID/g($n$=7)[18]. 这一结果说明了[$^{18}$F]-FBPA不仅能展现BPA在体内的代谢过程, 也能通过PET显像实时呈现BPA在体内的分布, 这对BNCT过程中的治疗时间选择和疗效评价有重大意义. 因而研究BNCT硼携带剂的$^{18}$F标记方法和优化标记条件对BNCT的发展至关重要.

$^{18}$F作为一种医用放射性核素, 广泛应用于PET显像. 其半衰期为109 min, 衰变产生正电子, 放出的能量较低(0.64 MeV). $^{18}$F标记BNCT硼携带剂的常用方法包括使用有载体的[$^{18}$F]$F_2$亲电取代法、使用无载体的[$^{18}$F]$F^-$亲核取代法以及同位素交换法.

#### 3.1.1 亲电取代法

$^{18}$F标记的BPA最早是由Ishiwata等人[19]报道的亲电取代法制备的. 利用$^{20}$Ne(d, α)$^{18}$F核反应生产的[$^{18}$F]-$F_2$或亲电氟化试剂[$^{18}$F]AcOF直接将$^{18}$F引入到BPA的苯环临近丙氨酸取代基一侧(存在供电子的次甲基)上(图2), 尽管放化纯度大于99%, 但放化产率仅在25%~35%, 且合成最终比活度为35~60 MBq/μmol. 为了获得更高比活度的[$^{18}$F]-FBPA, Vähätalo等人[20]以$^{18}$O-$H_2O$为靶材料, 通过$^{18}$O(p, n)$^{18}$F反应生产[$^{18}$F]$F^-$并将其转换为[$^{18}$F]-$F_2$对BPA直接标记. 在这一过程中, 总的合成时间相较之前缩短了30 min, 标记前体的用量大大减少(由100 μmol减至4.8 μmol), 最终的比活度增加到了0.85~1.52 GBq/μmol, 且放射化学纯度大于98%, 但放化产率仍处于较低水平(以[$^{18}$F]$F_2$的放射性计算为13%). 2006年报道了第一例临床使用$^{18}$F-BPA进行PET成像的头颈癌BNCT治疗, 数据证实了肿瘤对BPA的摄取, 并且表明肿瘤的摄取值与正常组织硼浓度比值约为2.9[12].

对于碳硼烷的亲电氟化反应, 只有文献[21]提到使用了[$^{18}$F]$F_2$对邻位碳硼烷直接标记, 放化产率为21%, 但未展开后续的实验.

尽管亲电氟化反应能得到高放化纯度的[$^{18}$F]-FBPA, 但总体而言, 反应的产率偏低, 且在这一过程中使用的[$^{18}$F]$F_2$性质较为活泼, 具有强的腐蚀性, 要求使用特殊的反应容器, 使得成本较高. 稳定$F_2$气载体在反应中的影响也是不可忽略的, 它能使产物的比活度降

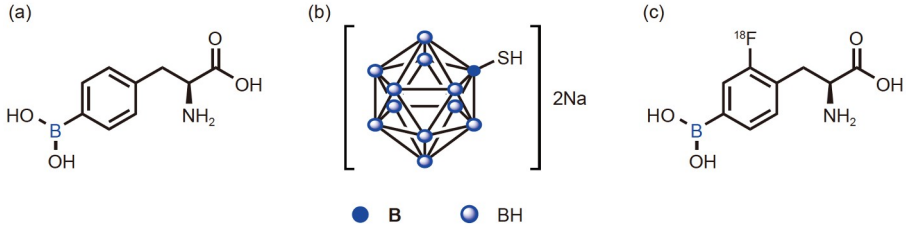


**图 1** (网络版彩色)BNCT硼携带剂及[$^{18}$F]-FBPA结构. (a) BPA; (b) BSH; (c) [$^{18}$F]-FBPA
**Figure 1** (Color online) Boron delivery agents for BNCT and the structure of [$^{18}$F]-FBPA. (a) BPA; (b) BSH; (c) [$^{18}$F]-FBPA

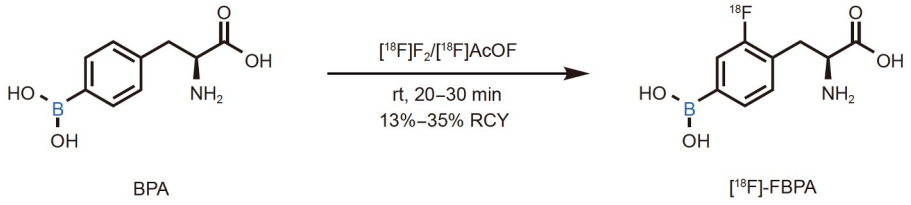


**图 2** (网络版彩色)[$^{18}$F]-FBPA的亲电取代制备
**Figure 2** (Color online) Electrophilic substitution preparation of [$^{18}$F]-FBPA

低, 显像效果变差.

3.1.2 亲核取代法

当前$^{18}$F标记的PET显像剂主要利用[$^{18}$F]F$^-$离子与带有合适离去基团的标记前体发生亲核取代反应制备. 由于BPA分子难以直接发生亲核氟化反应, 目前未见文献报道具体合成的实例, 仅有部分专利展示了利用亲核取代反应、多步法制备[$^{18}$F]-FBPA的流程, 且均未进行后续的生物分布实验. 罗志福等人[22]以4-甲酰苯硼酸为起始原料, 经发烟硝酸硝化, 二乙醇胺硼酸基团保护后, 采用F$^-$(KF)为进攻试剂合成了化合物**3**, 发生亲核加成再消去得到化合物**4**及后续脱保护反应得到非放射性的F-BPA. 此方法虽能在相转移催化剂的作用下, 利用KF作为亲核试剂取代苯环上的硝基, 经过后续多个步骤成功得到目标化合物(每一步的产率约为67%~80%), 但反应路线较为复杂且反应时间较长(图3(a)). 之后, 罗志福等人[23]于2018年申请的专利中应用新手段完成了[$^{18}$F]-FBPA的制备. 反应以3-氟-4-甲酸基苯硼酸为起始原料, 经过氨解、三氟甲磺酸甲酯季铵盐化、$^{18}$F$^-$亲核取代、硼氢化钠还原及碘化反应, 最后利用Maruoka催化剂实现了[$^{18}$F]-FBPA的合成(图3(b)). 这一制备过程的放射化学合成时间在100 min内, 放射化学纯度可以达到98%, 但放射化学产率不高, 约为26%.

$^{18}$F的亲核取代反应常可以利用硝基、三烷基胺、卤素、甲磺酸盐等离去基团实现, 但这些方法依赖于带吸电子基团的活化芳烃, 因此在一定程度上限制了$^{18}$F亲核取代产物的范围, 而利用芳基碘叶立德(iodonium ylides)作为氟化反应前体则扩大了[$^{18}$F]氟代芳香化合物的范围, 实现了对富电子芳烃[24]和非活性芳烃的放射性标记[25], 并且在缩短反应时间的同时具有良好的放射化学产率[26], 被证实是一种合成[$^{18}$F]氟代芳烃类放射性药物的有效手段. 碘叶立德是碘鎓离子的一类, 其中碳以碳负离子形式存在. 芳基碘叶立德可以利用对应的高价碘芳环化合物与活性亚甲基化合物在碱性条件下制备[27], 研究推测其实现氟化反应的机理是由碘叶立德发生质子化反应后, 氟离子进攻发生取代反应得到氟代芳烃[28].

王璐[29]采取对多种高价碘叶立德前体进行放射化学反应得到[$^{18}$F]-FBPA(图3(c)). 合成从含BPA核心骨架的芳基碘化合物出发, 得到系列高价碘叶立德标记前体, 再对其进行$^{18}$F标记及后续两步反应得到终产物. 此路径在由高价碘叶立德标记前体得到$^{18}$F标记产物的时间较短, 比活度达到了1~3 Ci/μmol, 但前体的合成较为冗长, 且未校正的合成产率为0~37%.

$^{18}$F亲核取代反应能实现[$^{18}$F]-FBPA的制备, 但反应的步骤均较为复杂且反应时间较长, 放射性产率不高, 尚未在临床应用见到报道.

Gona等人[30]报道了1例以邻位碳硼烷为原料, 由[$^{18}$F]F$^-$离子进攻中间体碘代碳硼烷, 合成$^{18}$F标记碳硼烷的方法. 在$AlCl_3$存在下, 邻碳硼烷与氯化碘反应得到9-碘-*o*-碳硼烷**13**, 随后在强酸性、甲苯和$NaBO_3$存在条件下生成对甲苯-(9-*o*-碳硼酰)溴化碘鎓**14**. 在干燥的乙腈溶液中, [$^{18}$F]F$^-$/$K_{222}$与其反应即可得到[$^{18}$F]9-氟-*o*-碳硼烷**15**(图4), 经衰变校正后的放射化学产率为44%, 合成时间为60 min, 但未进行下一步的显像实验.

3.1.3 同位素交换法

BNCT硼携带剂的放射性$^{18}$F标记除了可以采用化学合成法, 也能通过同位素交换法实现. 这种方法要求先得到含有稳定同位素的目标化合物, 但由于存在$^{19}$F载体, 导致比活度较低. Liu等人[31]利用$^{18}$F与$^{19}$F之间快速的同位素交换制备了$^{18}$F标记的芳基三氟硼酸酯, 并将其与一些多肽及酶抑制剂进行结合, 表明了这一方法的普适性. Zheng等人[32]采用氟磺酸酯与无机氟盐之间的快速氟交换反应, 经过2 min即可得到高比活度、高放化纯度的[$^{18}$F]氟磺酸酯用于PET显像. Li等人[33]开发了一种代谢稳定的含硼酪氨酸衍生物(fluoroborono-tyrosine, FBY)作为BNCT硼携带剂, 并采用同位素交换法制备了[$^{18}$F]-FBY作为靶向肿瘤的PET显像剂. 这一过程的完成时间不超过20 min, 且不需要用高效液相色谱纯化, 具有较高的放化产率(50%)和放化纯度(98%)(图5). 这一标记物体外稳定性良好(PBS溶液), 在移植有皮肤黑色素瘤的小鼠中, 肿瘤部位摄取值最高, 正常组织摄取值较低(肿瘤/肌肉, 3.16±0.48; 肿瘤/血, 3.13±0.50; 肿瘤/脑, 14.25±1.54).

## 3.2 放射性碘标记方法

放射性碘标记方法主要用于实现碳硼烷衍生物的标记, 一般通过两种方法实现标记: 氧化剂参与的放射性碘标记和在催化条件下的同位素交换法.

碘有37种已知的同位素, 但其中只有$^{127}$I是稳定同位素, 其他都具有放射性, 研究中通常使用$^{123}$I、$^{124}$I、$^{125}$I和$^{131}$I, 其中$^{125}$I和$^{123}$I可用于进行SPECT显像, 但$^{125}$I射线能量较低, 显像效果不理想, 可以用于早期的示踪和模拟研究; $^{124}$I作为正电子核素, 可以用于PET显像. $^{131}$I由于射线能量较高, 一般用于临

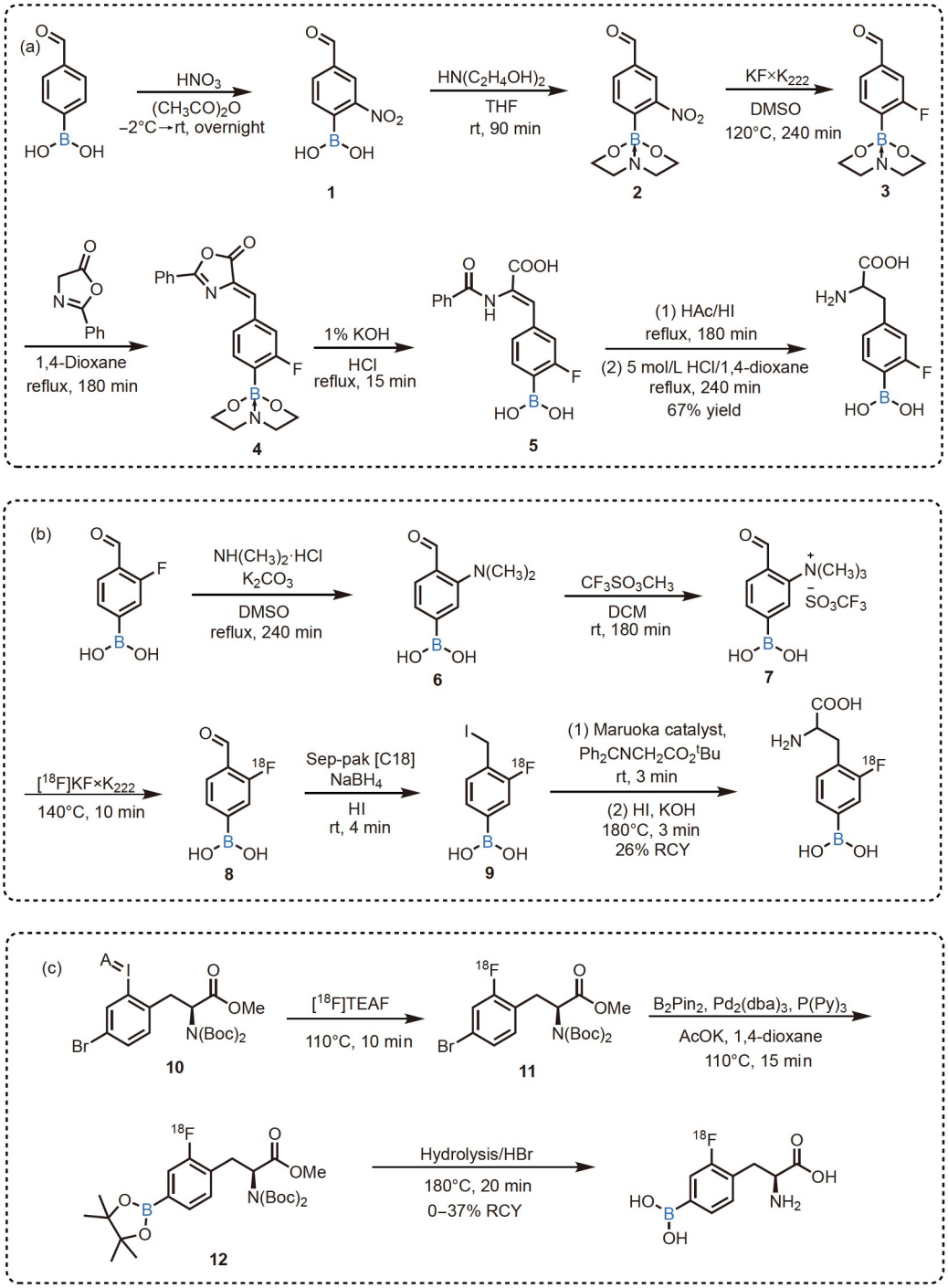


**图 3** (网络版彩色)$^{18}$F亲核取代法标记BPA. (a) FBPA合成; (b) [$^{18}$F]-FBPA的合成; (c) 碘叶立德法合成[$^{18}$F]-FBPA

**Figure 3** (Color online) $^{18}$F nucleophilic substitution label BPA. (a) Synthesis of FBPA; (b) synthesis of [$^{18}$F]-FBPA; (c) synthesis of [$^{18}$F]-FBPA by iodonium ylides

床治疗.

### 3.2.1 氧化剂参与的放射性碘标记

研究表明, 硼笼分子可以提供快速有效的放射性卤素标记[34]. Wilbur等人[35]利用亲电碘化反应对巢式和闭式的碳硼烷进行了稳定碘与放射性碘($^{131}$I和$^{125}$I)的产物合成. 反应中以*N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)为放射性碘化试剂, 甲醇/5%醋酸或冰醋酸为溶剂, 加入碳硼烷衍生物、放射性碘化钠的氢氧化钠溶液于室温下反应

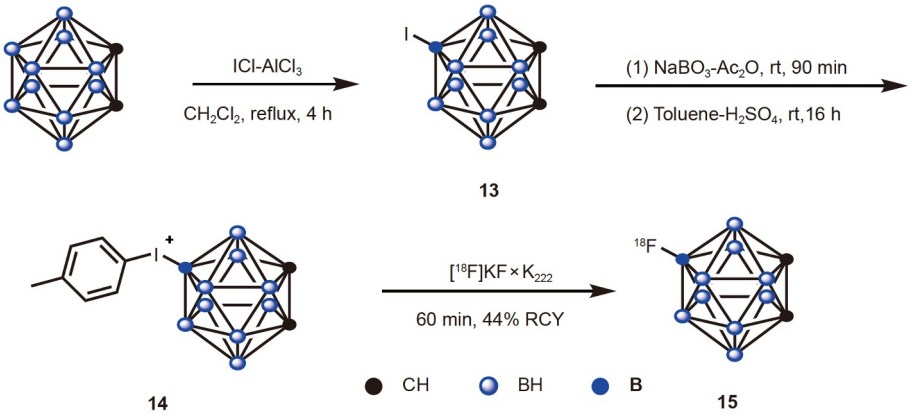


**图 4** (网络版彩色)[$^{18}$F]9-氟-*o*-碳硼烷合成
**Figure 4** (Color online) Synthesis of [$^{18}$F]9-fluoro-*o*-carborane

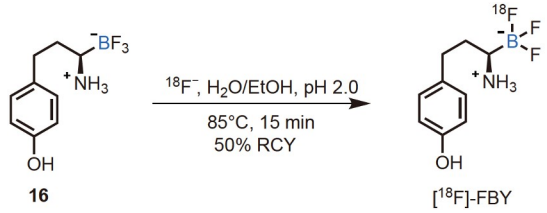


**图 5** (网络版彩色)同位素交换法合成[$^{18}$F]-FBY
**Figure 5** (Color online) Synthesis of [$^{18}$F]-FBY by isotope exchange

10~30 min，得到标记物，放射化学产率基本在70%以上，且反应活性更高的巢式碳硼烷以及未取代的碳硼烷更有利于放射性碘标记. 动物实验表明，标记物的稳定性较好，主要依靠肾脏清除. Lin等人[36]同样利用NCS对巢式碳硼烷进行了$^{125}$I标记(图6)，这一标记反应在2 min内基本完成，放化产率为88%~98%，进一步的实验将化合物**18**与牛血清白蛋白连接，目标分子显现出较好的体内/体外稳定性，但易在肝脏内积累，清除时间较长. Wilbur等人[37]以氯胺T为氧化剂，同样制备了$^{125}$I标记的闭式碳硼烷，并进行了相关活体实验，但大部分标记物在肝脏和肾脏保留时间较长，可能限制其应用.

### 3.2.2 催化剂参与的同位素交换

利用氧化反应对带负电荷的碳硼烷进行碘标记是一种常用手段，但该方法不适用于中性碳硼烷(反应时间长且条件苛刻)，由此发展了催化剂参与的同位素交换法.

在钯催化剂存在下，Eriksson等人[38]利用同位素交换反应首先制备了放射性碘标记的对位碳硼烷. Winberg等人[39]进一步拓宽该反应的底物，完成了邻位碳硼烷和间位碳硼烷衍生物的放射性碘标记(图7). 标记反应的基本流程是先将已有的碘代碳硼烷溶于乙腈配制成溶液，催化剂反式二-(*m*)-双[2-(二邻甲苯基膦)苄基]乙酸二钯(II)(Herrmann催化剂)同样溶于氩气脱气后的甲苯溶液中，标记时把两个溶液与[$^{125}$I]NaI溶液混合至密闭反应瓶中，在100°C下反应5 min，加入乙酸乙酯混合后得到$^{125}$I标记产物. 反应标记率随时间变化而有所不同，不同碳硼烷的标记率与其取代基有关(86%~98%). Korsakov[40]和Shchukin等人[41]采用类似的策略，以硫酸铜为碘交换催化剂，在有机相和水相中合成了碘标记的碳硼烷. 遗憾的是，上述报道均只提及标记物的合成，而无进一步的活体实验.

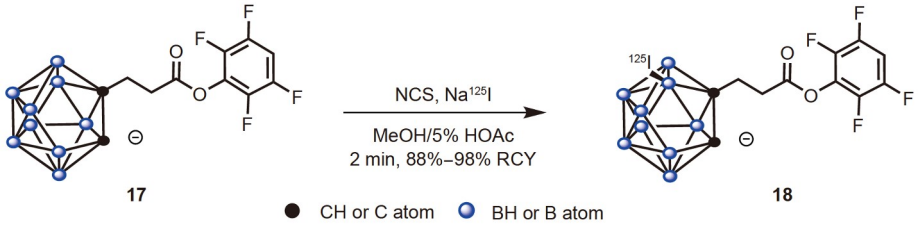


**图 6** (网络版彩色)NCS为氧化剂参与的放射性碘标记
**Figure 6** (Color online) Radioactive iodine labeling with NCS as an oxidant

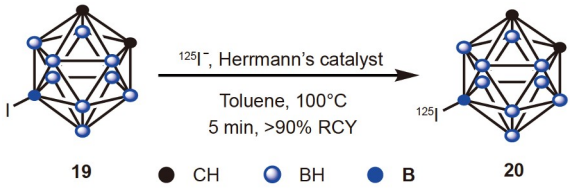


图 7 (网络版彩色)Pd催化的$^{125}$I标记碳硼烷
**Figure 7** (Color online) Pd-catalyzed $^{125}$I-labeled carborane

在同位素交换反应中，由于最终放射性标记的分子和未标记的前体具有完全相同的化学结构，因此无法分离，比活度较低.

### 3.3 $^{99m}$Tc标记方法

用于BNCT硼携带剂标记的核素，除了包括非金属核素氟和碘外，还有金属核素$^{99m}$Tc. $^{99m}$Tc是现在使用最广泛的医用SPECT放射性核素，半衰期为6.02 h，衰变产生141 keV的γ射线，能量低，在体内器官穿透性好. $^{99m}$Tc具有丰富的价态(从0价到+7)和优秀的配位能力(可以与含氧、氮、硫等的化合物配位)，具有与多种配体形成各种各样配合物的能力.

#### 3.3.1 $^{99m}$Tc[$CO_3$]$^+$核标记

1998年，Alberto等人[42]首次在CO气氛中以$NaBH_4$为还原剂，在75°C碱性水溶液中将+7价高锝酸根还原到+1价，制备了[$^{99m}$Tc$(CO)_3(H_2O)_3$]$^+$. 该反应的放射化学产率可以达到95%. [$^{99m}$Tc$(CO)_3(H_2O)_3$]$^+$中的3个水分子易被取代，便于制备稳定性好的标记物. 另外，[$^{99m}$Tc$(CO)_3$]$^+$体积类似一个苯环大小，对标记物的生物活性影响较小. 这类含[$^{99m}$Tc$(CO)_3$]$^+$的标记物得到了研究者的广泛关注. 环戊二烯基(Cp)作为[$^{99m}$Tc$(CO)_3(H_2O)_3$]$^+$的优良配体，能稳定地与其结合. 由于碳硼烷与环戊二烯基属于等电子体，这为实现碳硼烷的$^{99m}$Tc[$CO_3$]$^+$标记提供了思路和可能性. Sogbein等人[43]在温和条件下有氟化钾存在的水溶液中制备了[$^{99m}$Tc$(CO)_3$]$^+$标记的碳硼烷(图8). 这种标记方法可以用Sep-Pak C18柱分离获得放射化学产率为80%的目标化合物，其在pH 7.2的磷酸缓冲溶液中具有优异的稳定性. Green等人[44]发现将微波辅助加热引入到该标记方法中，不仅能缩短反应时间，还在一定程度上提高了放射化学产率. 可惜的是，上述研究只对标记反应进行了实验，而未有进一步的生物实验.

#### 3.3.2 [Tc=O]$^{3+}$核标记

常用的$^{99m}$Tc标记的SPECT显像剂除了用[$^{99m}$Tc$(CO)_3$]$^+$标记外，也常利用[$^{99m}$Tc=O]$^{3+}$核. 肖艳等人[45]将丁二酮肟、BPA、柠檬酸、二乙基三胺五乙酸、新制氯化亚锡溶液(1 mol/L HCl)及高锝酸钠水溶液混合于西林瓶，在100°C下搅拌15 min得到一个具有肿瘤亲和力的标记物$^{99m}$Tc-DMG-BPA. 该标记物在C57BL荷瘤小鼠的体内分布结果表明，其可以选择性地富集在肿瘤部位(30 min时肿瘤摄取值为0.74%±0.21%ID/g，$n$=4)，且在非靶区域清除速率较快，但可惜的是，其在肝脏和肾脏的摄取值较高，可能影响肿瘤显像.

## 4 总结与展望

BNCT自被提出以来，还没有被正式确立为一种常规的临床治疗手段是由多种因素造成的. 除了缺乏高肿瘤靶向性的硼携带剂和合理的中子源以外，还存在临床治疗时剂量测量不准的问题，常用的间接测量手段往往只能估算某一个时间点的硼浓度，而一种非侵入且能实时测定体内硼携带剂分布的检测手段是十分必要的.

基于放射性核素标记BNCT硼携带剂的成像技术是一类可以提供药物在生物体内动态实时代谢变化的检测技术，它可以在细胞和分子水平上对活体内复杂

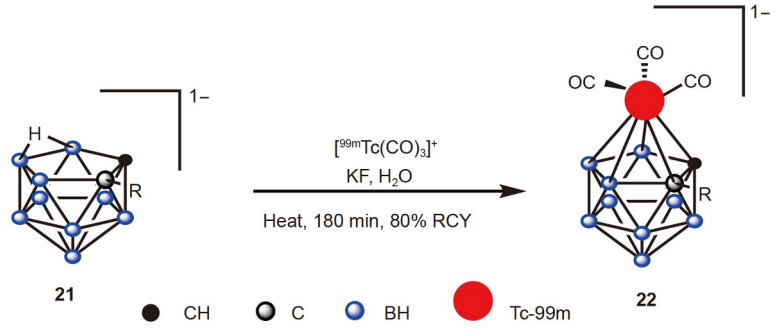


图 8 (网络版彩色)[$^{99m}$Tc$(CO)_3$]$^+$核标记碳硼烷
**Figure 8** (Color online) [$^{99m}$Tc$(CO)_3$]$^+$ labeled carborane

的生物过程进行定性与定量描述. 这类成像技术的重点在于放射性核素的引入, 因此在进行放射性核素标记和核素成像时, 需要考虑以下几个方面: (1) 放射性核素的选择, 好的显像效果需要合适的半衰期及衰变类型, 半衰期的选择主要基于硼携带剂到达肿瘤部位所需要的时间以及整个治疗需要的时间; (2) 放射性核素标记位置的选择, 需要保证放射性核素的引入基本不改变BNCT硼携带剂的结构, 并且标记化合物的物理化学性质、生物活性和药代动力学性质应该与原有硼携带剂保持一致; (3) 标记方法的选择, 根据不同的BNCT硼携带剂和放射性核素采用适宜的标记方法, 保证反应的放化纯度、放化产率及标记物的比活度; (4) 标记化合物稳定性, 多种因素会影响标记物稳定性(如脱碘、脱氟、水解), 需确保标记物具有良好的稳定性, 否则将导致放射性示踪剂浓度与体内实际硼浓度不一致; (5) 标记化合物的给药方式和给药时间, 需要根据标记物本身的性质采取合适的给药方式以及合理的给药时间.

随着研究的深入, BNCT硼携带剂的种类越来越多样化. 但目前仍未找到一种最理想的实施临床体内硼浓度的监测手段, 因此需要更多的科研人员共同努力, 以期迎来BNCT的新发展阶段.

## 参考文献


1 Zou X N, Jia M M, Wang X, et al. Interpretation of world cancer report 2020 (in Chinese). Chin J Clin Thoracic Cardiovasc Surg, 2021, 28: 11–18 [邹小农, 贾漫漫, 王鑫, 等. 《2020全球癌症报告》要点解读. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28: 11–18]

2 Paul D B, Kruse C A. Immunologic approaches to therapy for brain tumors. Curr Neurol Neurosci Rep, 2001, 1: 238–244

3 Yuan T Z, Xie S Q, Qian C N. Boron neutron capture therapy of cancer: Critical issues and future prospects. Thorac Cancer, 2019, 10: 2195–2199

4 Barth R F, Mi P, Yang W L. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. Cancer Commun, 2018, 38: 35

5 Hu K, Yang Z, Zhang L, et al. Boron agents for neutron capture therapy. Coord Chem Rev, 2020, 405: 213139

6 Zhou Y M. The boron neutron capture therapy (BNCT) status to go into the new era (in Chinese). Engineering, 2012, 14: 4–13 [周永茂. 迈入新世纪的硼中子俘获疗法(BNCT). 中国工程科学, 2012, 14: 4–13]

7 Solares G R, Zamenhof R G. A novel approach to the microdosimetry of neutron capture therapy. Part I. High-resolution quantitative autoradiography applied to microdosimetry in neutron capture therapy. Radiat Res, 1995, 144: 50–58

8 Altieri S, Bortolussi S, Bruschi P, et al. Neutron autoradiography imaging of selective boron uptake in human metastatic tumours. Appl Radiat Isot, 2008, 66: 1850–1855

9 Raaijmakers C P, Konijnenberg M W, Dewit L, et al. Monitoring of blood-$^{10}$B concentration for boron neutron capture therapy using prompt gamma-ray analysis. Acta Oncol, 1995, 34: 517–523

10 Matsumoto T, Aoki M, Aizawa O. Phantom experiment and calculation for *in vivo* $^{10}$B analysis by prompt gamma ray spectroscopy. Phys Med Biol, 1991, 36: 329–338

11 Gao S, Cao W T, Huang X R, et al. Advances in *in-vivo* measurement of boron-10 drug distribution and concentration in boron neutron capture therapy (in Chinese). Acta Phys Sin, 2021, 70: 129–133 [高嵩, 曹文田, 黄新瑞, 等. 硼中子俘获治疗中的含硼-10药物分布及浓度在体测量方法研究进展. 物理学报, 2021, 70: 129–133]

12 Aihara T, Hiratsuka J, Morita N, et al. First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using $^{18}$F-BPA PET. Head Neck, 2006, 28: 850–855

13 Bendel P. Biomedical applications of $^{10}$B and $^{11}$B NMR. NMR Biomed, 2005, 18: 74–82

14 Kabalka G W, Smith G T, Dyke J P, et al. Evaluation of fluorine-18-BPA-fructose for boron neutron capture treatment planning. J Nucl Med, 1997, 38: 1762–1767

15 Menichetti L, Cionini L, Sauerwein W A, et al. Positron emission tomography and [$^{18}$F]BPA: A perspective application to assess tumour extraction of boron in BNCT. Appl Radiat Isot, 2009, 67: S351–S354

16 Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, et al. Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine PET in patients with glioma. J Nucl Med, 1998, 39: 325–333

17 Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: Part II. Clin Cancer Res, 1998, 4: 1833–1841

18 Hanaoka K, Watabe T, Naka S, et al. FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: Prediction of $^{10}$B concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. EJNMMI Res, 2014, 4: 70

19 Ishiwata K, Ido T, Mejia A A, et al. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2-[$^{18}$F]fluoro-*D*,*L*-phenylalanine: A target compound for PET and boron neutron capture therapy. Int J Radiat Appl Instrum Part A Appl Radiat Isot, 1991, 42: 325–328

20 Vähätalo J K, Eskola O, Bergman J, et al. Synthesis of 4-dihydroxyboryl-2-[$^{18}$F]fluorophenylalanine with relatively high-specific activity. J Label

Compd Radiopharm, 2002, 45: 697–704
21 Kabalka G W, Lee S K, Longford C P D. The preparation of a fluorine-18 labeled ortho-carborane for use in the PET imaging of new boron neutron capture therapy agents. J Nucl Med, 1996, 37: S887
22 Luo Z F, Li F L, Fan C Y, et al. Nucleophilic synthesis of F-BPA (in Chinese). PRC Patent, CN 105348309 B, 2017-05-17 [罗志福, 李凤林, 樊彩云, 等. F-BPA的亲核合成方法. 中国专利, CN 105348309 B, 2017-05-17]
23 Luo Z F, Li F L, Fan C Y, et al. Intermediates, synthesis methods and applications of intermediates (in Chinese). PRC Patent, CN 108409759 B, 2020-10-09 [罗志福, 李凤林, 樊彩云, 等. 中间体、中间体合成方法及应用. 中国专利, CN 108409759 B, 2020-10-09]
24 Cardinale J, Ermert J, Humpert S, et al. Iodonium ylides for one-step, no-carrier-added radiofluorination of electron rich arenes, exemplified with 4-(([$^{18}$F]fluorophenoxy)-phenylmethyl)piperidine NET and SERT ligands. RSC Adv, 2014, 4: 17293–17299
25 Rotstein B H, Stephenson N A, Vasdev N, et al. Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics. Nat Commun, 2014, 5: 4365
26 Yusubov M S, Svitich D Y, Larkina M S, et al. Applications of iodonium salts and iodonium ylides as precursorsfor nucleophilic fluorination in positron emission tomography. ARKIVOC, 2013, (i): 364–395
27 Tong M H, Zhang X Y, Wang Y M, et al. Advances in reactions of iodonium ylides (in Chinese). Chin J Org Chem, 2021, 41: 126–143 [仝明慧, 张欣宇, 王也铭, 等. 碘叶立德的化学反应研究进展. 有机化学, 2021, 41: 126–143]
28 Gondo K, Kitamura T. Reaction of iodonium ylides of 1,3-dicarbonyl compounds with HF reagents. Molecules, 2012, 17: 6625–6632
29 Wang L. A novel preparation method for [$^{18}$F]FBPA (in Chinese). PRC Patent, CN 109384806 A, 2019-02-26 [王璐. 一种[$^{18}$F]FBPA新型制备方法. 中国专利, CN 109384806 A, 2019-02-26]
30 Gona K B, Gómez-Vallejo V, Padro D, et al. [$^{18}$F]fluorination of *o*-carborane via nucleophilic substitution: Towards a versatile platform for the preparation of $^{18}$F-labelled BNCT drug candidates. Chem Commun, 2013, 49: 11491–11493
31 Liu Z, Pourghiasian M, Radtke M A, et al. An organotrifluoroborate for broadly applicable one-step $^{18}$F-labeling. Angew Chem Int Edit, 2014, 53: 11876–11880
32 Zheng Q, Xu H, Wang H, et al. Sulfur [$^{18}$F]fluoride exchange click chemistry enabled ultrafast late-stage radiosynthesis. J Am Chem Soc, 2021, 143: 3753–3763
33 Li J, Shi Y, Zhang Z, et al. A metabolically stable boron-derived tyrosine serves as a theranostic agent for positron emission tomography guided boron neutron capture therapy. Bioconjugate Chem, 2019, 30: 2870–2878
34 Engler D, Burger A G. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. Endocr Rev, 1984, 5: 151–184
35 Wilbur D S, Hamlin D K, Srivastava R R, et al. Synthesis, radioiodination, and biodistribution of some *nido*- and *closo*-monocarbon carborane derivatives. Nucl Med Biol, 2004, 31: 523–530
36 Lin R, Liu N, Yang Y, et al. Radioiodination of protein using 2,3,5,6-tetrafluorophenyl 3-(*nido*-carboranyl) propionate (TCP) as a potential bi-functional linker: Synthesis and biodistribution in mice. Appl Radiat Isot, 2009, 67: 83–87
37 Wilbur D S, Chyan M K, Hamlin D K, et al. Preparation and *in vivo* evaluation of radioiodinated *closo*-decaborate(2-) derivatives to identify structural components that provide low retention in tissues. Nucl Med Biol, 2010, 37: 167–178
38 Eriksson L, Tolmachev V, Sjöberg S. Feasibility of palladium-catalyzed isotopic exchange between sodium [$^{125}$I] I and 2-iodo-*para*-carborane. J Label Compd Radiopharm, 2003, 46: 623–631
39 Winberg K J, Barberà G, Eriksson L, et al. High yield [$^{125}$I]iodide-labeling of iodinated carboranes by palladium-catalyzed isotopic exchange. J Organomet Chem, 2003, 680: 188–192
40 Korsakov M V. Feasibility of isotopic exchange in the system [$^{125}$I] iodide-undecahydro-iodo-*closo*-dodecaborate(2-) anion. J Radioanal Nucl Chem, 2003, 256: 67–71
41 Shchukin E, Orlova A, Korsakov M, et al. Copper-mediated isotopic exchange between [$^{125}$I]iodide and *bis*(triethylammonium) undecahydro-12-iodo-*closo*-dodecaborate in aqueous media. J Radioanal Nucl Chem, 2004, 260: 295–299
42 Alberto R, Schibli R, Egli A, et al. A novel organometallic aqua complex of technetium for the labeling of biomolecules: Synthesis of [$^{99m}$Tc(OH$_2$)$_3$-(CO)$_3$]$^+$ from [$^{99m}$TcO$_4$]$^-$ in aqueous solution and its reaction with a bifunctional ligand. J Am Chem Soc, 1998, 120: 7987–7988
43 Sogbein O O, Merdy P, Morel P, et al. Preparation of Re(I)- and $^{99m}$Tc(I)-metallocarboranes in water under weakly basic reaction conditions. Inorg Chem, 2004, 43: 3032–3034
44 Green A E C, Causey P W, Louie A S, et al. Microwave-assisted synthesis of 3,1,2- and 2,1,8-Re(I) and $^{99m}$Tc(I)-metallocarborane complexes. Inorg Chem, 2006, 45: 5727–5729
45 Xiao Y, Tu J, Tang L T, et al. $^{99}$Tc$^m$ labeling of p-dihydroxyboroylphenylalanine and its biological distribution (in Chinese). J Nucl Radiochem, 2005, (1): 35–42 [肖艳, 屠荆, 唐凌天, 等. 对二羟基硼酰苯丙氨酸的$^{99}$Tc$^m$标记及其生物分布. 核化学与放射化学, 2005, (1): 35–42]

Summary for “放射性核素标记的硼携带剂”

# Radionuclide-labeled boron delivery agents

Shuo Li & Taiwei Chu*

*Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Radiochemistry and Radiation Chemistry Key Laboratory of Fundamental Science, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China*
* Corresponding author, E-mail: twchu@pku.edu.cn

Boron neutron capture therapy (BNCT), as a duality radiotherapy method that combines neutron irradiation and boron-containing targeted drugs, has attracted much attention. The successful BNCT mainly depends on three aspects: (1) Ideal boron delivery agents, (2) reasonable neutron source, and (3) accurate dose measurement system. Therefore, it is very important to realize the rapid and accurate measurement of the boron concentration in the patient. There are a variety of methods that have been used to measure the boron concentration. The indirect measurement method often requires the blood/tissue sample, so it can only give an estimate of the boron concentration at a single time point and sampling point, but cannot accurately describe the biodistribution of $^{10}$B concentration and the boron concentration ratio between target and non-target tissues. The sensitivity of magnetic resonance imaging (MRI) is poor, while radionuclide imaging is a non-invasive method and can provide the distribution of boron delivery agents *in vivo*. This article briefly describes the existing methods of measuring the boron concentration in BNCT, and the progress of radionuclide ($^{18}$F, $^{125}$I/$^{131}$I, and $^{99m}$Tc) labeling methods of boron delivery agents (such as 4-borono-*L*-phenylalanine (BPA) and disodium mercaptoundecahydrododecaborate (BSH)) for radionuclide imaging.

The common methods for labeling boron delivery agents with $^{18}$F are [$^{18}$F]$F_2$ electrophilic substitution with a carrier, [$^{18}$F]$F^-$ nucleophilic substitution without a carrier, and isotope exchange. $^{18}$F-labeled BPA ([$^{18}$F]-FBPA) was first prepared by the electrophilic substitution method. Research has shown that BPA and [$^{18}$F]-FBPA had similar pharmacokinetics and biodistribution results. Although electrophilic fluorination can yield [$^{18}$F]-FBPA with high radiochemical purity, the overall yield of the reaction is low, and the [$^{18}$F]$F_2$ used in this process is relatively active and highly corrosive. The effect of stable $F_2$ gas carrier on the reaction cannot be ignored, which makes the specific activity of the product lower and the imaging quality worse. [$^{18}$F]-FBPA can also be obtained from the high-value iodine-ylide precursors by nucleophilic fluoridation reaction. This method has a short labeling time and high specific activity. Fluoroboronotyrosine (FBY), a metabolically stable boron-tyrosine derivative, can also be used as a boron delivery agent, and [$^{18}$F]-FBY has been prepared easily and quickly with a high radiochemical yield and radiochemical purity by isotope exchange as a tumor-targeting PET imaging agent. [$^{18}$F]-FBY was stable *in vitro*, and it had the highest uptake in tumor and low uptake in normal tissue in mice with cutaneous melanoma grafts.

The boron delivery agents of nested and closed carboranes can be radioiodine-labeled using N-chlorosuccinimide (NCS) as oxidant by electrophile iodization reaction at room temperature for 10−30 min, the radiochemical yield was basically above 70%. Radioiodine-labeled carborane derivatives can also be achieved using isotope exchange reactions under catalytic conditions, but they had a lower specific activity. Unfortunately, as for the radioiodine-labeled carborane compounds, most studies only described the labeling method without further *in vivo* experimental data.

[$^{99m}$Tc(CO)$_3$]$^+$-labeled carboranes have been prepared in aqueous solution in the presence of potassium fluoride under mild conditions, but no further biological experiments were conducted. $^{99m}$Tc-labeled BPA ($^{99m}$Tc-DMG-BPA) was also obtained. Biodistribution result showed that the complex was selectively enriched in the tumor and cleared faster in non-target tissues, but unfortunately, its uptake in liver and kidney was relatively high, which may affect tumor imaging.

In conclusion, radionuclide-labeled boron delivery agents are still in their infancy, and there are many aspects that need to be considered, such as radionuclide (half-life and decay type), radionuclide labeling position (influence on the biological activity of the boron delivery agent), labeling method (nucleophilic substitution, electrophilic substitution, isotope exchange, and coordination chemistry), the stability of the labeled compound and its influencing factors, and the administration method and time, etc.

**labeling, isotope exchange, electrophilic iodination reaction, nucleophilic fluorination reaction**

doi: 10.1360/TB-2021-0891