

冠状病毒相关靶点的 PET 成像研究进展

丁缙, 李大鹏, 张倩, 孟祥溪, 刘特立, 杨志*, 朱华**

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科 国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] 分子影像技术作为新兴发展的非侵入性、活体、动态的临床诊断技术,是现代医疗中达到可视化和诊疗一体化的关键技术。其中正电子发射计算机断层扫描(PET)以其超高的灵敏度和在核医学应用中的准确性,经过数十年的发展已成为当代临床应用的前沿与核心的分子显像技术,其在临床诊疗中的指导作用和重要应用为新型冠状病毒的抑制剂和靶向探针的研发提供了实践基础。综述新型冠状病毒潜在的受体如血管紧张素转换酶等蛋白靶点、核苷类受体和抑制剂进行的系列分子影像的生物和临床研究进展,以期新型冠状病毒诊疗一体化药物的研发提供参考。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 血管紧张素转换酶 2; 表皮生长因子受体; 整合素 $\beta 6$; 血管内皮生长因子 A

[中图分类号] R816.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 06-0464-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.06.008

PET Imaging Study of Coronavirus-related Targets

DING Jin, LI Dapeng, ZHANG Qian, MENG Xiangxi, LIU Teli, YANG Zhi, ZHU Hua

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute of Cancer Prevention and Treatment, Beijing 100142, China)

[Abstract] Molecular imaging technology, as a newly developed non-invasive, *in vivo* and dynamic clinical diagnosis technology, is the key technology to achieve visualization and integration of diagnosis and treatment in modern medical practice. Among them, positron emission computed tomography (PET), with its ultra-high sensitivity and accuracy in nuclear medicine application, has become the forefront and core molecular imaging technology in current clinical application after decades of development. Its guiding role and important application in clinical diagnosis and treatment provide a practical basis for the research and development of inhibitors and targeting probes of novel coronavirus. The biological and clinical research progress of series of molecular imaging of potential receptors of novel coronavirus, such as human angiotensin converting enzyme and other protein targets, nucleoside receptors and inhibitors, was reviewed, in order to provide reference for the research and development of integrated drugs for the diagnosis and treatment of novel coronavirus.

[Key words] severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; human angiotensin converting enzyme 2; epidermal growth factor receptor; integrin $\beta 6$; vascular endothelial growth factor A

2019 冠状病毒病 (COVID-19) 自 2020 年初开始席卷全球,截至 2022 年 6 月 30 日已蔓延至全球超过 220 个国家和地区,累计造成逾 5.4 亿万名确诊病例,逾 630 万名患者死亡^[1]。造成这一重大疫情的“元凶”新冠病毒,于 2020 年 2 月 11 日被国

际病毒分类委员会正式命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)^[2]。SARS-CoV-2 是一种凶猛的 RNA 复合病毒,可导致高度传染性呼吸道疾病,其症状不仅包含各种普遍的呼吸系统疾病,还包括更严重的并发症,如特发性肺纤维化、肺炎、急性呼吸窘迫甚至多器官衰竭和死亡^[3]。

病毒通常由 2 个或 3 个成分组成:遗传物质 (RNA 或 DNA)、由蛋白质形成的衣壳 (包裹和保护其中遗传物质) 及环绕在外的脂质包膜 (存在于部分病毒中)。其中,表面蛋白决定了病毒的传播能力、传播范围,是抗病毒药物、治疗性抗体开发的重要靶标,在诱导中和抗体和 T 细胞反应以及免疫保护中起关键作用。内部遗传物质的遗传信

接受日期: 2022-09-28

项目资助: 北京市百千万人才工程培养经费资助 A 类项目 (No. 2019A38)

*** 通信作者:** 杨志, 研究员;

研究方向: 影像医学与核医学;

Tel: 010-88196196; **E-mail:** pekyz@163.com

**** 通信作者:** 朱华, 研究员;

研究方向: 放射性药物、影像医学与核医学;

Tel: 010-88196495; **E-mail:** zhuhuaBCH@pku.edu.cn

息决定病毒的复制方式, 从而确定其属种和各项生理机制特征, 是研发治疗和抑制患者体内病毒增殖的特效药物的关键指标。对于新型冠状病毒 SARS-CoV-2 来说, 纤突蛋白 (spike protein, S 蛋白) 是疫苗设计、治疗性抗体和诊断方法的关键靶标, 而 S1 蛋白 (S 蛋白亚基, 负责病毒与细胞膜的结合)、受体结合域 (receptor binding domine, RBD)、人血管紧张素转化酶 2 (human angiotensin-converting enzyme 2, hACE2) 等蛋白的特性和应用均是抗病毒药物开发的一个关键。与之相应, RNA 的特异性抑制剂是有效控制病毒在体内复制的另外一个关键。

本文针对冠状病毒特异性靶点相关研究和目前已有的 SARS-CoV-2 特异性药物研发最新进展, 通过病毒入侵过程和病毒体内繁殖 2 个主要方面开展综述, 以期能够结合分子影像学的相关进展来评价 SARS-CoV-2 特异性药物在人体各个器官的代谢情况, 揭示器官中药物代谢过程等系列生物学行为, 从影像学角度阐述 SARS-CoV-2 机制研究和特异性药物研发进展。

1 分子影像技术

现代分子影像技术包括磁共振成像、光学成像、单光子发射计算机断层扫描 (single photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射计算机断层扫描 (positron emission computed tomography, PET) 等, 它们均属于非侵入性分子成像技术, 但每种技术有各自的优缺点, 其中以 PET 及 PET/CT 为代表的放射性显像技术因其灵敏度高、信号穿透率强、定量准确等优点脱颖而出, 是在目前核医学诊断与治疗中最具优势的一线显像技术^[4]。使用核医学影像技术 (PET 或 SPECT) 监测 SARS-CoV-2 侵入过程关键靶标的靶向标志物, 用于在体内无创监控其生物分布、充分了解其生理作用以及促进其在生物医学中的应用, 是目前的较佳选择。

2 侵入细胞关键靶点成像

2.1 人血管紧张素转换酶 2

血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 是羧肽酶 ACE 的同源物, 羧肽酶生成血管紧张素 II, 这是肾素-血管紧张素系统

(renin-angiotensin system, RAS) 的主要活性肽。ACE2 与 SARS-CoV-2 中的 S 蛋白的结合是目前已报道和确证的病毒进入细胞的通道^[5-7]。

ACE2 作为 SARS-CoV-2 侵入细胞的关键位点, 引起大量关注, 以 ACE2 为靶点的放射性探针开始出现。2021 年 2 月, 美国加州大学旧金山分校的 Parker 等^[8]开展 ACE2 特异性的环肽药物 ⁶⁸Ga-NOTA-PEP4 的研究。该研究基于已报道的 ACE2 特异性结合肽 DX600 作为修饰前体^[9], 体内分布和活体显像结果显示, 该示踪剂在心、肝、肺、肠道等易感区域均出现特异性摄取。2021 年 5 月, 北京大学肿瘤医院核医学科的 Zhu 等^[10]合成了新型 ACE2 探针 ⁶⁸Ga/⁶⁴Cu-HZ20, 首次在临床试验 (共 21 例健康志愿者, 包括一名 COVID-19 康复患者) 中得到 ACE2 在人体中的全局表达分布的定量结果; 同时在康复患者体内的分布情况也可能揭示了 ACE2 表达水平在感染前后的变化。2021 年 11 月, 该课题组的 Li 等^[11]以长半衰期核 ¹²⁴I 标记病毒突刺蛋白重组得到的 RBD, 监测该 ACE2 靶向蛋白的体内分布, 并将肺内给药与静脉注射相对比, 以期进行初步模拟病毒入侵路径。

2.2 表皮生长因子受体

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因的突变与肺癌相关, 其编码的蛋白是一种与表皮生长因子结合的细胞表面跨膜糖蛋白^[12]。EGFR 是一种多功能信号传感器, 参与一系列细胞过程。研究表明, EGFR 信号传导介导的对肺损伤的过度活跃反应会引起肺纤维化, 而肺纤维化在呼吸道病毒感染特别是 SARS-CoV 类病毒感染中常见^[13-14]。此外, EGFR 也与各种病毒活动相关, 例如牛痘病毒的传播以及甲型流感病毒、丙型肝炎病毒和爱泼斯坦-巴尔病毒的侵入等^[15-16]。抑制 EGFR 信号传导可能防止 SARS 及其他呼吸道病毒感染致肺部纤维化反应^[17]。

在包括 SARS-CoV-2 在内的各相关研究领域, 研究人员对 EGFR 作用的关注日益增加。2007 年, Cai 等^[18]首次使用 ⁶⁴Cu 标记的靶向 EGFR 的西妥昔单抗在 EGFR 阳性表达的多种动物模型中进行 micro-PET 显像, 并使用阴性模型 MDA-MB-435 作为对照, 结果表明 PET 定量的示踪剂摄取和通

过蛋白质印迹测得的 *EGFR* 表达水平之间呈正相关。2011 年, Yeh 等^[19] 开发了放射性标记小分子 ¹⁸F-PEG6-IPQA, 在不同种突变 *EGFR* 表达模型中的 PET 显像结果表明该放射性探针可用于非小细胞肺癌 (NSCLC) 个体化治疗中的患者选择。2019 年, Xu 等^[20] 合成了靶向 *EGFR* 的放射性示踪剂 ⁶⁴Cu-NOTA-C225, 影像结果表明该探针具备敏感性和特异性地区分不同 *EGFR* 表达水平的能力, 即对 *EGFR* 阳性位点示踪显像的潜力。

2.3 整合素 $\beta 6$

整合素 $\beta 6$ (integrin $\beta 6$, *ITGB6*) 基因是整合素超家族成员, 编码整合素 $\beta 6$ 蛋白。*ITGB6* 是整合蛋白 $\alpha\beta 6$ 的 $\beta 6$ 亚基, 是控制整个异二聚体 $\alpha\beta 6$ 表达的关键性亚单位。在实验模型中观察到, 肺纤维化依赖于转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号传导, 而整合蛋白 $\alpha\beta 6$ 是肺中的主要 TGF- β 激活剂^[21-23]。*ITGB6* 在肺上皮细胞中的表达可促进肺部发生特发性肺纤维化, 所以抑制 $\alpha\beta 6$ 介导的 TGF- β 激活是治疗肺纤维化的新策略, *ITGB6* 可能成为 SARS-CoV-2 引发的 COVID-19 的潜在治疗靶标^[24-25]。

整合素 $\alpha\beta 6$ 作为细胞纤维化的潜在生物标志物已成为众多 PET 显像探针研究领域的热点。2014 年、2017 年、2020 年, 国内外各个课题组均发表了以环肽为核心的放射性标记 $\alpha\beta 6$ 靶向探针, 并分别对其在以胰腺癌为代表的肿瘤模型中的分布进行了评价, 结果表明这些探针具有良好的药代动力学和剂量学特性, 有望成为整合素 $\alpha\beta 6$ 的特异性 PET 放射性示踪剂^[26-28]。2013 年, Hackel 等^[29] 对 2 种 ¹⁸F-氟苯甲酸酯标记的 $\alpha\beta 6$ 高亲和的脱氨酸结肽进行了在肿瘤模型中的临床前评估, 结果显示放射性探针对胰腺癌和其他癌症中整合素 $\alpha\beta 6$ 过表达部位的分子显像的转化前景。2019 年, 该课题组对新合成的 3 种不同放射性核素 (⁶⁴Cu、⁶⁸Ga、¹⁸F) 标记的脱氨酸结肽探针做 3D 结构认证及进一步的临床前实验, 并在临床上证明了这几种探针检测患者特发性纤维化肺病的能力^[30]。2020 年, Maher 等^[31] 在 I 期临床试验中对健康志愿者和特发性肺纤维化患者雾化给药新型 $\alpha\beta 6$ 抑制剂 GSK3008348,

并首次使用放射性标记的 $\alpha\beta 6$ 特异性探针 [¹⁸F]FB-A20FMDV2 进行 PET 显像以评定治疗药物的肺内靶向结合, 结果显示, PET 显像有助于肺病治疗药开发前期的药理学研究。

2.4 血管内皮生长因子 A

血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 是由人类 *VEGFA* 基因编码的蛋白质。*VEGFA* 属于 β -连环蛋白 (β -catenin) 的标志靶分子, 而 β -catenin 参与成肌纤维细胞的活化和肺纤维化的病理过程。动物模型实验与临床试验的结果表明, 增加 VEGF 的递送会加重肺纤维化过程^[32-33]。然而 SARS-CoV-2 引发的 COVID-19 很明显的一个表型特征是肺部损伤造成呼吸衰竭。

在多种疾病模型中将 *VEGFA* 作为靶点进行的研究很多, 包括肺癌在内的多种肿瘤模型研究均可能成为 SARS-CoV-2 病毒研究的实验基础和佐证。2009 年, Chen 等^[34] 使用 VEGF 受体 (VEGFR) 靶向的放射性 PET 显像探针 ⁶⁴Cu-DOTA-VEGF121 对不同大小的人胶质母细胞瘤 U87MG 中的 VEGFR1 和 VEGFR2 表达进行定量 PET 显像, 并与 Western 印迹得到的结果进行线性相关比较, 阳性的结果表明该探针可能有助于癌症和潜在的其他血管生成相关疾病的治疗和监测。2015 年, Zhu 等^[35] 报道了一种新型探针 ⁶⁴Cu-DOTA-F56 的合成、放射性标记和评价工作, 该探针由 ⁶⁴Cu 标记的修饰肽 F56 (WHSDMEWWYLLG) 构成^[35]。对 BCG823 (*VEGFR1* 阳性) 荷瘤小鼠进行的 micro-PET 显像结果表明, 与 ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) 相比, 该探针特异性识别该肿瘤的能力更具优势; 结合免疫组化结果表明, ⁶⁴Cu-DOTA-F56 有可能作为 *VEGFR1* 阳性位点的非侵入性显像剂。2016 年, Luo 等^[36] 以 ⁶⁴Cu 标记的人源化雷莫芦单抗 (⁶⁴Cu-NOTA-RamAb) 在肺癌动物模型中验证了该探针可作为 PET 显像剂用于体内 VEGFR2 表达的可视化, 也具备在监测靶向药物治疗中的潜在应用。2020 年, Hu 等^[37] 开发了一种新型的 VEGFR 靶向肽 ⁶⁴Cu-VEGF125-136, 可在各种小鼠模型中快速显像, 注射后 1 h 内即可达到最高显像质量, 在肿瘤血管生成和给药后的即时动态显像方面具有较好的潜力。

3 以病毒为靶标的小分子抑制剂相关分子成像

3.1 remdesivir

2020年1月24日, 中国武汉金银潭医院的黄朝林团队在 *Lancet* 上在线发表论文, 该课题组启动了抗人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 药物洛匹那韦/利托那韦 (lopinavir / ritonavir, LPV/r, 商品名: 克力芝) 治疗 COVID-19 的随机对照试验^[38]。这种联合疗法靶向 HIV 和冠状病毒在复制时用于切割蛋白质的酶 (protease)。2020年1月31日 *NEJM* 报道显示, 美国首例 COVID-19 患者住院第7天开始使用药物瑞德西韦 (remdesivir, RDV, GS-5734), 次日退烧, 症状减轻^[39]。Baric 教授团队发表在 *Nat Commun* 的研究对“瑞德西韦与蛋白酶抑制剂克力芝 (LPV/r) 治疗中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 哪一个疗效更好”进行了比较, 结果表明预防性和早期使用瑞德西韦能够明显降低 SARS-CoV、MERS-CoV 感染小鼠的肺组织病毒载量水平, 同时改善肺功能、缓解症状; 细胞学实验也证明瑞德西韦比克力芝效果更好^[40]。2020年10月22日, 瑞德西韦成为首个获得 FDA 紧急使用授权 (EUA), 用于治疗需住院的 COVID-19 成人患者及 12 岁以上儿童患者的抗病毒药物^[41-42]。虽然瑞德西韦治疗对部分患者 (尤其是肝或肾功能不全的患者) 存在副作用, 但具有广谱的抗病毒活性^[43-44]。2020年11月, 江苏省原子医学研究所的 Yang 等^[45] 研究团队公开了一项瑞德西韦衍生物的制备技术专利, 为合成病毒靶向的放射性探针和放射性治疗药物提供了稳定、可靠的前体。

3.2 中和抗体

相对于完整抗体, 纳米抗体具有体积小、高特异性且性质稳定的优点, 在生产和临床应用上更具有发展潜力。中和抗体 Nb11-59 可与 SARS-CoV-2 中的 RBD 部位结合, 通过占位阻断 RBD 与人体 ACE2 的结合过程, 起到中和病毒的作用, 阻止病毒在生物体内的感染^[46]。2022年, Liu 等^[47] 开发和表征了基于中和纳米抗体的新型分子探针 ⁶⁸Ga-Nb1159, 并在证明其在体外和体内对 RBD 的中和能力后, 通过 PET 影像证实体内 ⁶⁸Ga-Nb1159 摄

取与 RBD 残留量呈正相关。这说明基于中和抗体 Nb11-59 构建的 RBD 靶向 PET 探针, 可能是实时在体监测病毒感染部位的有效手段之一, 并且具备评价其他治疗药物疗效的潜力。

3.3 氟代脱氧山梨醇

由于葡萄糖代谢作为重要的能量供应源在各种增生过程中高度表达, ¹⁸F-FDG PET/CT 常用于肿瘤及其转移灶的检测, 也可作为靶向病毒引起的各种炎症及并发症的代谢显像剂。与 ¹⁸F-FDG 结构相似的 ¹⁸F-氟代脱氧山梨醇 (¹⁸F-fluorodeoxysorbitol, ¹⁸F-FDS) 是一种选择性高、灵敏度高的细菌感染显像剂。2014年, 美国约翰斯·霍普金斯大学医学院的研究者们发表了 ¹⁸F-FDS 在小鼠肌炎模型中对肠杆菌科感染区别于革兰阳性菌和癌细胞的选择性成像研究成果, 证明了 ¹⁸F-FDS 可能用于肠杆菌科特异性感染的放射性示踪^[48]。2015年, Yao 等^[49] 对 ¹⁸F-FDS 作为肠杆菌科感染探针的首次临床验证, 从获得的健康志愿者的药代动力学和生物分布参数可见, ¹⁸F-FDS PET 显像在活体细菌感染检测中具有良好的应用前景。2020年, 美国路易斯维尔大学医学院的 Li 等^[50] 发布了 ¹⁸F-FDS 与 ¹⁸F-FDG 在区分克雷伯菌肺部感染和肺部炎症方面的对比实验结果, 实验跟踪数据表明两者均具有检测病变程度的能力, 但 ¹⁸F-FDS 比 ¹⁸F-FDG 在感染与炎症的对比显像中更具特异性。¹⁸F-FDS 在肺部等病灶感染显像中的应用优势也为其对病毒感染的检测提供了可能。

3.4 氟代胸苷

¹⁸F-氟代胸苷 (¹⁸F-fluorothymidine, ¹⁸F-FLT) 是一种肿瘤特异性 PET 示踪剂和放射性药物, 通过参与 DNA 合成的主要酶——胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1) 的磷酸化作用被捕获于增殖细胞内, 从而可作为增殖示踪剂。2012年, Huang 等^[51] 通过对比 ¹⁸F-FLT 和 5-[¹²³I] 碘代阿糖基尿苷 (5-[¹²³I] iodo arabinosyl uridine, ¹²³I-IaraU) 在单纯疱疹病毒 1 型-胸腺激酶 (herpes simplex type 1 virus-thymidine kinase, *HSV1-tk*) 基因转染的鼠纤维肉瘤细胞中的成像结果, 表明 ¹⁸F-FLT 在 *HSV1-tk* 转染的细胞中表现出更优的积累, 说明其存在协同的显像效能, 而对病毒基因的协同靶向能力使得 ¹⁸F-FLT 具有作

为核苷类抑制药物类似物研究的潜力。2015年, Wang 等^[52]针对¹⁸F-FDG在肿瘤显像中可能存在的假阳性问题,以¹⁸F-FLT进行了对比显像,结果显示对于肺部恶性肿瘤,¹⁸F-FLT与¹⁸F-FDG相比虽然灵敏度略低,但特异性更高,且对于肺部病变(良性)无论大小均显示出更好的特异性。2021年,Christensen 等^[53]的临床PET显像研究表明,¹⁸F-FLT比¹⁸F-FDG更具有对肺癌治疗后复发的诊断价值,且对临床治疗方案的影响更为明显。¹⁸F-FLT对于肺部病变的敏感性和特异性也是其成为潜在肺部感染显像剂及治疗药物的重要依据。

4 结语与展望

新型冠状病毒抑制剂的开发旨在切断病毒入侵和阻断病毒繁殖,分别指向2种更具体的关键结构:表面识别蛋白/受体和内部遗传物质。分子探针的指导作用可能成为非侵入治疗病毒感染病灶的新方法。实验室和临床研究表明,EGFR、ITGB6、VEGFA等蛋白受体均通过不同的机制和途径参与和引起肺部的纤维化过程,而这也是COVID-19患者的主要影像学特征。近年来,研究者们发表的靶向上述冠状病毒相关靶点的放射性探针成果证明,分子影像学指导的针对病毒感染症状(如肺纤维化)的诊疗药物设计已经具备理论和现实的基础。

从病毒在细胞内的增殖过程来看,治疗和阻断主要通过2种方式:一是直接靶向遗传物质本身或帮助其增殖的蛋白如RNA复制酶等,抗HIV药物克力芝和新型药物瑞德西韦属于此类;另一种方式是通过特异性靶向被病毒感染的细胞或受体(如ACE2)达到精准诊疗的目的,这也是分子影像学发挥指导意义的主要方式。

靶向ACE2的最新研发药物⁶⁸Ga-NOTA-PEP4、⁶⁸Ga/⁶⁴Cu-HZ20、¹²⁴I-RBD等诊疗探针,不仅为病毒感染过程的实时监测和病灶发展的预测提供了可能,有助于理解新型病毒感染的临床机制,更为后续的

缓释和治疗方案的制定提供方便,且可能通过改变核素种类达到治疗目的。然而对于病毒感染机制的研究目前仍进展缓慢,这一方面是由于临床上难以对确诊患者或康复患者进行大规模采样,以达到与健康志愿者体内数据形成对比得到指导性结论的目的;另一方面,放射性探针PET显像在肿瘤诊疗领域近年来突飞猛进,已经成为一线临床技术,但在病毒学领域仍在起步阶段,各项生化相关数据仍需摸索整合,亟需更为有效、广谱的特异性探针打开领域和视野。

与肿瘤的增生类似,RNA病毒不断复制的过程中一方面需要大量的能量,使得¹⁸F-FDG和¹⁸F-FDS等代谢探针得以发挥优良的靶向作用;另一方面RNA链和片段的生成需要大量的核苷类化合物作为原料,¹⁸F-FLT和¹⁸F-FHBG等核苷类分子探针也被研究证明具有特异性的病灶靶向功能。然而,对于病毒RNA靶向的分子探针研究则更为困难,大部分前体依然在临床前评价阶段,而对于在肿瘤和炎症中高特异性的分子更适用于治疗而非预防或诊断。

虽然目前针对病毒的放射性靶向探针研究仍比较初级,但这也为后续的新型探针研发提供了更多可能的方向。从早期检测的角度来看,放射性分子靶向探针无疑具有非侵入性、快捷性和可视化的优势,且目前已有的研究表明新探针的研发具备良好的可行性;从治疗的角度来看,分子探针的实时显像在为治疗药物代谢和疗效等属性作监测和评估的同时,也具有结合靶向治疗达到诊疗一体化的潜力。综上所述,将病毒侵入抑制剂转化为诊断探针,与将病毒繁殖抑制剂转化为治疗探针一样,均具有研究价值和临床需求,而将二者联合的联合显像或联合治疗则具有更广阔的前景。

总之,借助分子影像技术监测体内病毒量的增减趋势,除协助判断抗病毒治疗效果外,还可协助判断对患者的传染能力以及可能的传染媒介,进而指导感染防控的范围、力度和强度以及病毒标本取样的部位与检测的最佳时机。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard[EB/OL]. (2022-06-30)[2022-07-01]. <https://covid19.who.int>.
- [2] Gorbalenya A E, Baker S C, Baric R S, *et al*. The species severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and

- naming it SARS-CoV-2[J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 536–544.
- [3] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507–513.
- [4] Khan AA, de Rosales R T M. Radiolabelling of extracellular vesicles for PET and SPECT imaging[J]. *Nanotheranostics*, 2021, 5(3): 256–274.
- [5] Wang M, Cao R, Zhang L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269–271.
- [6] Roy B. COVID-19 pandemic: how close are we for an effective therapy?[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 7(1): 1–3.
- [7] Li Y, Zhou W, Yang L, *et al.* Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104833. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104833.
- [8] Parker M F L, Blecha J, Rosenberg O, *et al.* Cyclic ^{68}Ga -labeled peptides for specific detection of human angiotensin-converting enzyme 2[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(11): 1631–1637.
- [9] Huang L, Sexton D J, Skogerson K, *et al.* Novel peptide inhibitors of angiotensin-converting enzyme 2[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(18): 15532–15540.
- [10] Zhu H, Zhang H, Zhou N, *et al.* Molecular PET/CT profiling of ACE2 expression *in vivo*: implications for infection and outcome from SARS-CoV-2[J]. *Adv Sci*, 2021, 8(16): e2100965. DOI: 10.1002/advs.202100965.
- [11] Li D, Ding J, Liu T L, *et al.* SARS-CoV-2 receptor binding domain radio-probe: a non-invasive approach for angiotensin-converting enzyme 2 mapping in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 43(7): 1749–1757.
- [12] Zhang H, Berezov A, Wang Q, *et al.* ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(8): 2051–2058.
- [13] Lai K M, Lee W L. The roles of epidermal growth factor receptor in viral infections[J]. *Growth Factors*, 2022, 40(1/2): 46–72.
- [14] Venkataraman T, Frieman M B. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis[J]. *Antiviral Res*, 2017, 143: 142–150. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.03.022.
- [15] Eierhoff T, Hrinčič E R, Rescher U, *et al.* The epidermal growth factor receptor (EGFR) promotes uptake of influenza A viruses (IAV) into host cells[J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(9): e1001099. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001099.
- [16] Lupberger J, Zeisel M B, Xiao F, *et al.* EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy[J]. *Nat Med*, 2011, 17(5): 589–595.
- [17] Feng Y, Ying H Y, Qu Y, *et al.* Novel matrine derivative MD-1 attenuates hepatic fibrosis by inhibiting EGFR activation of hepatic stellate cells[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(9): 662–672.
- [18] Cai W, Chen K, He L, *et al.* Quantitative PET of EGFR expression in xenograft-bearing mice using ^{64}Cu -labeled cetuximab, a chimeric anti-EGFR monoclonal antibody[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(6): 850–858.
- [19] Yeh H H, Ogawa K, Balatoni J, *et al.* Molecular imaging of active mutant L858R EGF receptor (EGFR) kinase-expressing nonsmall cell lung carcinomas using PET/CT[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(4): 1603–1608.
- [20] Xu X, Liu T, Liu F, *et al.* Synthesis and evaluation of ^{64}Cu -radiolabeled NOTA-cetuximab (^{64}Cu -NOTA-C225) for immuno-PET imaging of EGFR expression[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(2): 400–409.
- [21] Chapman H A. Disorders of lung matrix remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(2): 148–157.
- [22] Flanders K C. Smad3 as a mediator of the fibrotic response[J]. *Int J Exp Pathol*, 2004, 85(2): 47–64.
- [23] Branton M H, Kopp J B. TGF-beta and fibrosis[J]. *Microbes Infect*, 1999, 1(15): 1349–1365.
- [24] Tatler A L, Goodwin A T, Gbolahan O, *et al.* Amplification of TGFβ induced ITGB6 gene transcription may promote pulmonary fibrosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0158047. DOI: 10.1371/journal.pone.0158047.
- [25] Puthawala K, Hadjiangelis N, Jacoby S C, *et al.* Inhibition of integrin $\alpha\text{v}\beta 6$, an activator of latent transforming growth factor- β , prevents radiation-induced lung fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(1): 82–90.
- [26] Durkan K, Jiang Z, Rold T L, *et al.* A heterodimeric [RGD-Glu- ^{64}Cu -NO2A]-6-Ahx-RM2] $\alpha\text{v}\beta 3$ /GRPr-targeting antagonist radiotracer for PET imaging of prostate tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41(2): 133–139.
- [27] Notni J, Reich D, Maltsev O V, *et al.* *In vivo* PET imaging of the cancer integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ using ^{68}Ga -labeled cyclic RGD nonapeptides[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 671–677.
- [28] Feng X, Wang Y, Lu D, *et al.* Clinical translation of a ^{68}Ga -labeled integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ -targeting cyclic radiotracer for PET imaging of pancreatic cancer[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(10): 1461–1467.
- [29] Hackel B J, Kimura R H, Miao Z, *et al.* ^{18}F -fluorobenzoate-labeled cystine knot peptides for PET imaging of integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(7): 1101–1105.
- [30] Kimura R H, Wang L, Shen B, *et al.* Evaluation of integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ cystine knot PET tracers to detect cancer and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4673. DOI: 10.1038/s41467-019-11863-w.
- [31] Maher T M, Simpson J K, Porter J C, *et al.* A positron emission tomography imaging study to confirm target engagement in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis following a single dose of a novel inhaled $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitor[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 75. DOI: 10.1186/s12931-020-01339-7.

- [32] Farkas L, Farkas D, Ask K, *et al.* VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(5): 1298–1311.
- [33] Fehrenbach H, Kasper M, Haase M, *et al.* Differential immunolocalization of VEGF in rat and human adult lung, and in experimental rat lung fibrosis: light, fluorescence, and electron microscopy[J]. *Anat Rec*, 1999, 254(1): 61–73.
- [34] Chen K, Cai W, Li Z B, *et al.* Quantitative PET imaging of VEGF receptor expression[J]. *Mol Imaging Biol*, 2009, 11(1): 15–22.
- [35] Zhu H, Zhao C, Liu F, *et al.* Radiolabeling and evaluation of ^{64}Cu -DOTA-F56 peptide targeting vascular endothelial growth factor receptor 1 in the molecular imaging of gastric cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(11): 3301–3310.
- [36] Luo H, England C G, Graves S A, *et al.* PET imaging of VEGFR-2 expression in lung cancer with ^{64}Cu -labeled ramucirumab[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 285–290.
- [37] Hu K, Shang J, Xie L, *et al.* PET imaging of VEGFR with a novel ^{64}Cu -labeled peptide[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(15): 8508–8514.
- [38] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2019, 395(10223): 497–506.
- [39] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929–936.
- [40] Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- [41] U.S. Food and Drug Administration. Remdesivir EUA fact sheet for healthcare providers[EB/OL]. (2022-01-22)[2022-07-01]. <https://www.fda.gov/media/137566>.
- [42] U.S. Food and Drug Administration. FDA's approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19—the science of safety and effectiveness[EB/OL]. (2020-10-22)[2022-07-01]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdas-approval-veklury-remdesivir-treatment-covid-19-science-safety-and-effectiveness>.
- [43] World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline[EB/OL]. (2022-04-22)[2022-07-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>.
- [44] European Medicines Agency. Veklury: EPAR[EB/OL]. (2022-03-28)[2022-07-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>.
- [45] Yang M, Pan D, Xu Y, *et al.* Preparing remdesivir derivative useful in preparing new coronary pneumonia related disease diagnosis, eg. clinical PET imaging and new drug efficacy evaluation drugs comprises preparing the labeling precursor: CN111875638-A[P]. 2020-11-03.
- [46] Gai J, Ma L, Li G, *et al.* A potent neutralizing nanobody against SARS-CoV-2 with inhaled delivery potential[J]. *MedComm*, 2021, 2(1): 101–113.
- [47] Liu S, Li G, Ding L, *et al.* Evaluation of SARS-CoV-2-neutralizing nanobody using virus receptor binding domain administered model mice[J]. *Research (Wash D C)*, 2022, 2022: 9864089. DOI: 10.34133/2022/9864089.
- [48] Weinstein E A, Ordonez A A, DeMarco V P, *et al.* Imaging Enterobacteriaceae infection *in vivo* with ^{18}F -fluorodeoxyorbitol positron emission tomography[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(259): 259ra146. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009815.
- [49] Yao S, Xing H, Zhu W, *et al.* Infection imaging with ^{18}F -FDS and first-in-human evaluation[J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43(3): 206–214.
- [50] Li J, Zheng H, Fodah R, *et al.* Validation of 2- ^{18}F -fluorodeoxyorbitol as a potential radiopharmaceutical for imaging bacterial infection in the lung[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 134–139.
- [51] Huang H L, Chiang L W, Chen J R, *et al.* Study of [^{18}F]FLT and [^{123}I]IaraU for cellular imaging in HSV1 tk-transfected murine fibrosarcoma cells: evaluation of the tracer uptake using 5-fluoro, 5-iodo and 5-iodovinyl arabinosyl uridines as competitive probes[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(3): 371–376.
- [52] Wang Z, Wang Y, Sui X, *et al.* Performance of FLT-PET for pulmonary lesion diagnosis compared with traditional FDG-PET: a meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(7): 1371–1377.
- [53] Christensen T N, Langer S W, Persson G, *et al.* ^{18}F -FLT PET/CT adds value to ^{18}F -FDG PET/CT for diagnosing relapse after definitive radiotherapy in patients with lung cancer: results of a prospective clinical trial[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(5): 628–635.



【专家介绍】朱华：博士生导师、研究员，北京大学肿瘤医院核医学科影像教研室副主任、伦理委员会委员；中国核学会放射性药物分会秘书长。获得北京市“百千万”人才、北京市“高创计划”青年拔尖人才，北京市科技新星。担任 *J Labelled Compd Rad* 编委，*Life* 期刊客座编委。在核素 / 探针研发-（肿瘤）临床展开应用转化研究。研发高品质碘-124（全国首创）等固体靶核素用于近 200 种化合物标记评价，组织撰写“中国固体靶放射性核素制备与应用共识”。牵头 12 项新型核素 PET 探针的 NCT 临床注册研究；以第一或通信作者在 *Research*, *Adv Sci*, *Small* 等期刊发表论文 110 余篇（2018 年以来发表 SCI 研究论文 55 篇）。获得授权专利 12 项，国际 PCT 专利 4 项；以主要参与者进行核素探针转让（专利权）4 项（总额 6 000 余万元）；主持 3 项国家自然科学基金、3 项北京市自然科学基金、2 项北京市科技新星计划等，以项目骨干参加 3 项国家重点研发计划项目等；与业内企业合作，牵头 2 项 NMPA 临床试验药物评价。