

## $^{64}\text{CuCl}_2$ 在肿瘤与铜代谢异常疾病诊疗中的研究进展

李娴 王云华 马晓伟

中南大学湘雅二医院核医学科/PET 影像中心,长沙 410011

通信作者:王云华, Email: wangyunhua0801@csu.edu.cn

**【摘要】** 铜是人体代谢的必需金属元素。铜稳态失衡可导致遗传性铜代谢障碍疾病,其在肿瘤增殖中也起着重要作用。近年放射性金属核素显像剂的研发取得较大进展,分子显像迅速成为检测机体铜代谢的新型检查技术。通过 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET 显像追踪机体铜离子变化可对铜代谢异常疾病及高铜代谢肿瘤进行诊断。同时, $^{64}\text{CuCl}_2$  的 $\beta^-$ 衰变和电子俘获具有治疗作用,可直接用于肿瘤核素治疗。因此, $^{64}\text{CuCl}_2$  作为诊疗一体化的放射性药物,是当前分子影像学的研究热点。该文对 $^{64}\text{CuCl}_2$  的制备、生物代谢及其在铜代谢异常疾病和肿瘤诊疗中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 肿瘤;代谢疾病;铜;铜放射性同位素;正电子发射断层显像术;发展趋势

**基金项目:** 湖南创新型省份建设专项(2019SK2252)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200617-00237

### Advances development of $^{64}\text{CuCl}_2$ in the diagnosis and treatment of tumor and disease of abnormal copper metabolism

Li Xian, Wang Yunhua, Ma Xiaowei

Department of Nuclear Medicine PET Center, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Wang Yunhua, Email: wangyunhua0801@csu.edu.cn

**【Abstract】** Copper is an essential metal element for human metabolism. Copper homeostasis can lead to inherited disorders of copper metabolism and also play an important role in tumor proliferation. In recent years, great progress has been made in the research and development of radioactive metal nuclide tracers, and molecular imaging quickly becomes a new inspection technology for detecting copper metabolism.  $^{64}\text{CuCl}_2$  carries out PET imaging diagnosis of diseases with abnormal copper metabolism and tumors with high copper metabolism through real-time tracking of changes of copper ions in the body. At the same time,  $\beta^-$  decay and electron capture of  $^{64}\text{CuCl}_2$  have a therapeutic effect, and can be directly used for tumor nuclide therapy. Therefore,  $^{64}\text{CuCl}_2$ , as an integrated radiopharmaceutical for diagnosis and treatment, is the current research focus of molecular imaging. This article reviews  $^{64}\text{CuCl}_2$  preparation, biological metabolism and its application in the diagnosis and treatment of abnormal copper metabolism diseases and tumors.

**【Key words】** Neoplasms; Metabolic diseases; Copper; Copper radioisotopes; Positron-emission tomography; Trends

**Fund program:** Special Project for Construction of Innovative Province in Hunan Province (2019SK2252)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200617-00237

铜是人体代谢必需的金属元素之一。铜离子在机体细胞增殖、氧化呼吸、创伤愈合、血管生成、神经发育等生物过程中发挥极其重要的作用<sup>[1]</sup>。铜代谢平衡对于人体健康尤为重要,严密的调控系统在维持铜代谢平衡中发挥关键作用。机体调节机制一旦失控,则导致一系列因铜过量或缺失的疾病和功能障碍,例如遗传性铜代谢疾病——门克斯病(Menkes disease, MD)与威尔逊病(Wilson disease, WD)<sup>[2]</sup>。铜离子也参与其他非遗传性疾病,包括神经退行性疾病、脑创伤、炎性反应等病理过程<sup>[3]</sup>。铜代谢异常在肿瘤增殖中也起着重要作用。然而,铜代谢异常病变的发病机制目前尚未完全阐明,寻找准确测定铜代谢变化的无创检查手段对明确铜代谢异常疾病和高铜代谢肿瘤的发病机制及其精准诊疗都具有重要意义。 $^{64}\text{Cu}$ (半衰期 12.7 h, 17.4% $\beta^+$ , 43%电子俘获, 39% $\beta^-$ )是铜的一种放射性同位素<sup>[4]</sup>,通过 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET

可监测全身铜代谢及其分布,用于铜代谢异常疾病及高铜代谢肿瘤的诊断。本文对 $^{64}\text{CuCl}_2$ 的生产、生物代谢及其在铜代谢异常疾病和肿瘤诊疗的研究进展进行综述。

#### 一、 $^{64}\text{CuCl}_2$ 的合成、正常生物分布与安全性评价

1.  $^{64}\text{CuCl}_2$ 的合成。通过核反应堆或回旋加速器 2 种方式生产 $^{64}\text{Cu}$ ,核反应堆包括热中子俘获 $^{63}\text{Cu}(n, \gamma)^{64}\text{Cu}$ 和快中子俘获 $^{64}\text{Zn}(n, p)^{64}\text{Cu}$ 。然而,热中子生产的 $^{64}\text{Cu}$ 比活度低,不适合制备特异性放射性药物;快中子生产因常无法获得反应堆芯的快速位置也应用受限<sup>[5-6]</sup>。因此目前最常用回旋加速器通过 $^{64}\text{Ni}(p, n)^{64}\text{Cu}$ 反应生产。首先进行制靶,即将富集后的 $^{64}\text{Ni}$ 电镀到金等惰性金属表面,然后通过质子束流轰击 Ni 靶,再经溶靶、离子交换柱分离提纯等过程,获得理想的产率和核纯度。 $^{64}\text{Cu}$ 一般以 $^{64}\text{CuCl}_2$ (或 $^{64}\text{Cu}^{2+}$ 离子)溶液

的形式存在,溶液呈弱酸性。故在给受试者注射 $^{64}\text{CuCl}_2$ 前,需用生理盐水或磷酸盐缓冲盐水稀释,使其 pH 值至 6~7。

2.  $^{64}\text{CuCl}_2$  的生理分布。在动物实验研究中, $^{64}\text{CuCl}_2$  放射性摄取最高的器官是肝脏,其次是肾脏、肺、心脏、胰腺,低代谢器官包括大脑、肌肉和血液<sup>[7]</sup>。人体肝脏为 $^{64}\text{CuCl}_2$  主要的代谢器官,依次是下部大肠、上部大肠和胰腺、肾脏和小肠、心脏、红骨髓和脑。随着时间的变化,器官代谢逐渐减退,其中肝脏摄取减退的速度缓慢<sup>[8]</sup>。

3.  $^{64}\text{CuCl}_2$  的生物安全性。放射性药物的细胞毒性一直是重要且备受关注的课题。研究报道人类机体  $\text{Cu}^{2+}$  离子质量浓度  $\geq 7.42 \text{ mg/L}$  可导致严重的细胞毒性<sup>[9]</sup>。 $^{64}\text{CuCl}_2$  作为显像剂, $\text{Cu}^{2+}$  离子含量常为几纳克<sup>[10]</sup>,按成人平均血容量约 4~5 L 计算,其在人体内的浓度显著低于细胞毒性限值;在已发表的动物和临床研究中均未报道任何毒性和不良反应<sup>[8,11-14]</sup>。临床研究表明, $^{64}\text{CuCl}_2$  显像肝脏有效剂量为  $(51.2 \pm 3.0) \mu\text{Sv/MBq}$  (男)和  $(61.8 \pm 5.2) \mu\text{Sv/MBq}$  (女),全身有效剂量约 5.7~7.1 mSv<sup>[8,15]</sup>。另外,在 $^{64}\text{CuCl}_2$  用于肿瘤核素治疗时也未发现明显的正常组织损伤<sup>[16]</sup>,表明 $^{64}\text{CuCl}_2$  具有良好的生物安全性和辐射安全性。

## 二、 $^{64}\text{CuCl}_2$ 的临床前研究

1.  $^{64}\text{CuCl}_2$  PET 显像在疾病诊断中的研究。(1) 遗传性铜代谢异常疾病。机体通过食物摄取的铜元素主要由胃、十二指肠和小肠上部吸收,经肠黏膜转运后进入血液循环,血液中 90% 以上的铜至肝脏与  $\alpha_2$ -球蛋白结合形成铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP)<sup>[17]</sup> 供机体组织发挥作用。铜转运系统主要包括铜离子转运蛋白家族 (copper transporters, CTR) 和铜转运 ATP 合酶。CTR 包含 CTR1 和 CTR2,CTR1 主要负责细胞铜离子的转入,CTR2 功能尚未明确。铜转运 ATP 合酶包括 ATP7A 酶、ATP7B 酶,通过 ATP 水解供能负责铜离子的泵出。ATP7A 酶主要在小肠表达,负责铜离子的吸收、转运,而在肝脏不表达。ATP7B 酶主要在肝脏中表达,负责将铜转运至高尔基复合体与  $\alpha$ -球蛋白结合生成 CP。铜进入细胞前, $\text{Cu}^{2+}$  经还原酶转换为  $\text{Cu}^+$ ,再通过 CTR1 进入细胞,细胞色素 C 氧化酶铜伴侣蛋白 COX17、超氧化物歧化酶 1 铜伴侣蛋白 (copper chaperone for superoxide dismutase 1, CCS)、抗氧化蛋白 1 (anti-oxidant 1, ATO1) 等铜伴侣蛋白将铜运输至胞内相应的靶蛋白,如线粒体细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome C oxidase, CCO)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、ATP7A、ATP7B 等,最终形成 CP,进入血浆供其他组织使用。

当 ATP7A 基因发生突变<sup>[2]</sup>时,会导致 ATP7A 酶受损,进而造成胃肠道中的铜无法被吸收,肝脏、大脑等重要器官出现铜缺乏状态,表现为生长障碍和严重的神经退行性病变等症状,临床称为 MD<sup>[18]</sup>。当 ATP7B 基因突变时,会导致 ATP7B 酶失活,使得 CP 生成显著减少,肝脑中铜无法排泄而过度积累,即 WD<sup>[17]</sup>。基于上述原理,通过 $^{64}\text{CuCl}_2$  可对肝脑等器官的铜离子代谢动态 (缺失或过量状态) 进行实时追踪,从而实现 MD 和 WD 的显像诊断。

Nomura 等<sup>[19]</sup>通过建立小鼠 MD 模型,发现 MD 小鼠肝脏和大脑的 $^{64}\text{Cu}$  摄取明显低于正常小鼠,表明 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 用于 MD 显像可行。Peng 等<sup>[20-21]</sup>建立 ATP7B 基因敲除 (ATP7B<sup>-/-</sup>)

的小鼠 WD 模型,通过静脉注射或喂服方式给予其 $^{64}\text{CuCl}_2$ ,24 h 后全身 $^{64}\text{Cu}$  代谢图及时间-活度曲线显示 ATP7B<sup>-/-</sup> 小鼠的铜吸收率持续高于对照组,而对对照组小鼠的显像剂经肝胆系统逐渐排泄到肠道,此研究初步证实 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 对 WD 具有较好的显像效果。除肝脏受损外,WD 患者常出现神经性病变,多与脑内 ATP7B 酶失活相关。基于前期实验结果,研究团队进一步跟踪大脑铜代谢情况,观察到 WD 小鼠大脑 $^{64}\text{Cu}$  摄取量与年龄呈正相关<sup>[11]</sup>,再次证实 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 能实时监测 WD 全身的铜代谢情况。

综上, $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 可实时监测全身铜代谢,进而用于 WD 和 MD 诊断及疗效评估。

(2) 恶性肿瘤。一些研究证实肿瘤组织中含铜含量增高,但具体机制现尚未完全明确,可能与其参与肿瘤细胞增殖、血管生成、转移等过程相关<sup>[22]</sup>。研究显示肿瘤 CTR1 蛋白表达与 $^{64}\text{CuCl}_2$  摄取程度、肿瘤大小呈正相关<sup>[7,23]</sup>,表明肿瘤细胞通过 CTR1 对 $^{64}\text{Cu}$  特异性摄取,CTR1 是 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 肿瘤显像的特异性靶点。

Peng 等<sup>[7]</sup>利用 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET 对小鼠前列腺癌进行显像研究,发现 $^{64}\text{Cu}$  摄取与 CTR1 表达相关。随后研究者将敲除 CTR1 与未敲除 CTR1 的前列腺癌小鼠模型进行对比,结果显示敲除 CTR1 模型鼠肿瘤的 $^{64}\text{Cu}$  摄取较对照组明显减低<sup>[23]</sup>,证实肿瘤细胞通过 CTR1 对 $^{64}\text{Cu}$  进行特异性摄取。Peng 等<sup>[24]</sup>发现 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET 能对肝癌的肝外转移灶进行显像,初步证实其可评估肝外转移情况,在评估低 $^{64}\text{Cu}$  摄取的器官 (如肌肉和大脑) 的肝外转移时尤其有利。但由于肝脏为铜代谢的主要器官,其对原发性肝癌的评估能力有限。随后该团队为检测组织 $^{64}\text{Cu}$  摄取与 CTR1 的相关性,将 $^{64}\text{Cu}$  摄取情况与反转录聚合酶链反应、免疫组织化学法检测到的 CTR1 表达量进行对比<sup>[25]</sup>,发现肝癌高表达 CTR1 且呈高 $^{64}\text{Cu}$  摄取,而脑瘤为显著的低 $^{64}\text{Cu}$  摄取,再次证明 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 适用于肝癌脑转移的定位诊断。另外, $^{64}\text{CuCl}_2$  PET 也可对乳腺癌<sup>[26]</sup>、肺癌<sup>[27]</sup>、黑色素瘤<sup>[28]</sup>、头颈肿瘤<sup>[13,29]</sup>、骨髓瘤<sup>[30]</sup> 等多种肿瘤进行显像。这些临床前研究均表明 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 在恶性肿瘤显像诊断上具有重要价值。

(3) 脑老化与创伤性脑损伤。铜是大脑运行的重要微量元素,其与脑老化、阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 等神经退行性疾病密切相关<sup>[31]</sup>。Xie 和 Peng<sup>[32]</sup>首次建立小鼠脑衰老模型,以探究大脑铜量随年龄增长的变化情况,结果显示大脑铜量在不同年龄段存在差异,中年期的脑铜量高于青年与老年。该实验初步证实 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 能评估随年龄变化的大脑铜量,助于诊断脑衰老和 AD 等其他神经退行性病变。

创伤性脑损伤是造成神经功能障碍的常见原因。CT、MRI 为脑创伤常用的检查技术,然而早期损伤多无明显的结构改变,难以通过解剖学检查发现。由于伤口修复再生过程需要铜,学者利用 $^{64}\text{CuCl}_2$  对小鼠损伤模型进行 PET 显像,发现损伤组织 $^{64}\text{Cu}$  摄取程度明显高于正常组织<sup>[33]</sup>,由此可见 $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT 能协助诊断脑外伤并评估损伤程度。

(4) 炎症反应。炎症反应是机体免疫系统反应的常见表现,在正常情况下保护身体免受有害的刺激。然而炎症反应

也会产生胃肠道毒性、神经系统损害等,故早期诊断炎症反应可减少正常组织损伤,提高治疗效果。不少学者发现急、慢性炎症反应都存在铜代谢变化。Jiang 等<sup>[12]</sup>通过 HE 和免疫组织化学染色及蛋白印迹法对比观察正常组织与炎症组织的 CTR1 表达情况,证实炎症组织 CTR1 表达升高且<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 摄取增高,故<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 可用于炎症病变的诊断。

2. <sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 显像与铂类耐药。<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 显像不仅助于疾病诊断,同时在指导肿瘤治疗决策上也具有重要意义。铂类药物广泛用于实体瘤的治疗,然而多数患者易产生耐药,故铂类耐药为当前肿瘤治疗的一大难题。顺铂、卡铂和奥沙利铂等铂类药物为高极性分子,不易通过脂质膜扩散<sup>[34]</sup>,主要通过转运蛋白出入细胞。细胞 CTR1 介导铂类药物的摄入,且 CTR1 高表达可增强铂类药物的摄取<sup>[35]</sup>,故通过 CTR1 水平预测肿瘤细胞对铂类药物的敏感性可行。为明确 CTR1 与铂类药物敏感性的关系, Kim 等<sup>[26]</sup>构建了高 CTR1 表达的乳腺癌细胞株,用顺铂分别处理高表达 CTR1 的实验组与普通瘤株组;经顺铂治疗后,高 CTR1 表达的肿瘤的生存率和<sup>64</sup>Cu 摄取程度显著高于对照组,验证了肿瘤 CTR1 水平与<sup>64</sup>Cu 摄取、铂类药物疗效的正相关性。因此,通过<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 可预测肿瘤对铂类药物的敏感性,为治疗铂耐药性肿瘤提供新的视角。

3. <sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 在肿瘤治疗中的临床前研究。除发生 β<sup>+</sup>衰变外,<sup>64</sup>Cu 还发生 β<sup>-</sup>衰变和电子俘获。β<sup>-</sup>粒子及电子俘获发射的俄歇电子能量高、射程短,可在几立方纳米的范围内释放出超高能量(106~109 cGy)<sup>[29]</sup>,对肿瘤细胞的遗传物质进行不可逆的破坏,达到治疗的效果。

2014 年, Qin 等<sup>[28]</sup>首次基于 CTR1 靶点对恶性黑色素瘤进行<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 放射性治疗,发现治疗组肿瘤显著小于对照组,且生存期[(45.4±5.8) d]明显高于无治疗组[(20.7±2.3) d]。随后 Ferrari 等<sup>[29]</sup>为进一步探究<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 的治疗作用,将胶质母细胞瘤小鼠分为 3 组:未治疗组(对照组)、单次给药组(单次 333 MBq)和多次给药组(55.5 MBq×6 d),结果显示对照组小鼠均在 8 周内死亡,多次给药和单次给药治疗组在第 20 周的生存率分别为 70%和 73.3%,同时 PET 监测到治疗组肿瘤均明显缩小。2018 年 Guerreiro 等<sup>[16]</sup>将细胞遗传学方法与放射性细胞毒性测定法相结合,以获取<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 处理后的前列腺癌细胞株与正常细胞的内部变化情况;结果示经<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 处理后,前列腺癌细胞的 DNA 损伤程度和基因不稳定性远高于正常组织,且肿瘤的 DNA 损伤修复系统出现严重的缺陷,而正常组织的修复系统尚完好。这些研究充分证明<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 可用于肿瘤核素治疗,为治疗高铜摄取的肿瘤提供新方案。

### 三、<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET 在肿瘤的临床显像研究

目前<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 在肿瘤的临床转化研究较少,主要应用于脑肿瘤及前列腺癌的显像。因大脑糖代谢活跃,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在诊断颅脑疾病受到脑本底高的限制。然而大脑对<sup>64</sup>Cu 摄取低,故<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 可作为诊断脑肿瘤的 PET 显像剂。Panichelli 等<sup>[36]</sup>为检测<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 对脑肿瘤的诊断能力,对 19 例经病理确诊的脑肿瘤进行显像,结果显示 18 例胶质母细胞瘤均呈高<sup>64</sup>Cu 摄取,另 1 例低级别星形细胞瘤无放射性摄取,PET/CT 与 MRI 对脑肿瘤的诊断表现出高度的一致

性,此研究表明<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 可应用于诊断人体脑肿瘤。

2015 年 Capasso 等<sup>[37]</sup>对确诊的 7 例前列腺癌患者进行<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 显像,结果示原发灶和转移的淋巴结皆呈高<sup>64</sup>Cu 摄取,表明<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 显像在前列腺癌分期方面具有一定的优势。2018 年,有前瞻性研究纳入 50 例生化复发前列腺癌患者,对比了<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT、<sup>18</sup>F-胆碱 PET/CT 和多参数 MRI 的诊断能力,结果显示<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 的病灶检出率高达 82%(41/50),而<sup>18</sup>F-胆碱 PET/CT 和 MRI 分别为 56%和 74%;<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 对小淋巴结转移灶(短径<7 mm)的灵敏度高;此外,即使对于前列腺特异抗原水平较低(<1 μg/L)的生化复发患者,<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 的检出率(73%)亦明显高于<sup>18</sup>F-胆碱 PET/CT(36%)<sup>[15]</sup>。基于此,该团队又新增<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/MRI 与<sup>18</sup>F-胆碱 PET/MRI 检查,得出<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/MRI、<sup>18</sup>F-胆碱 PET/MRI、<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT、<sup>18</sup>F-胆碱 PET/CT 和多参数 MRI 在 50 例生化复发前列腺癌患者的检查率分别为 88%、68%、82%、56%和 74%,进一步证实<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 成为诊断前列腺癌 PET 显像剂的较大潜力<sup>[38]</sup>。另外, Wachsmann 和 Peng<sup>[39]</sup>的研究表明,<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 对肝癌患者的肝外转移灶也具有较好的显像效果。综上,尽管当前<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 的临床报道较少,但已有的研究均表明<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET 在临床肿瘤诊断上拥有较高的应用价值。

### 四、存在的问题与展望

<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 能较好地显示机体铜离子的动态变化,在铜代谢异常疾病和高铜摄取肿瘤的影像诊断上具有一定的价值,同时<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> PET/CT 显像有助于指导疾病的治疗决策制定,包括筛选出适合铂类药物的高铜代谢肿瘤。此外,由于<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 的 β<sup>-</sup>衰变和电子俘获具有治疗作用,其可直接用于肿瘤核素治疗。因此,<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 为适用于肿瘤和铜代谢异常疾病的一种重要的诊疗分子。

然而,<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 研究主要集中在疾病的临床前显像研究,以肝癌、脑肿瘤、前列腺癌、黑色素瘤和遗传性铜代谢疾病 WD 多见,其他种类的疾病较少,同时临床转化研究相对较少。因此,需对更多类型肿瘤及铜代谢疾病进行研究,进一步推动<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 的应用与转化。我国在<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 放射性药物的研究相对缓慢,与国内加速器购置费昂贵、进口手续繁琐等多种原因有关。随着新型放射性药物研发和核医学诊疗一体化的快速发展,期待我国在<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 及其他金属放射性药物基础实验和临床研究取得新的突破。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans [J]. Am J Clin Nutr, 1998, 67(5 Suppl): 952S-959S. DOI: 10.1093/ajcn/67.5.952S.
- [2] Kodama H, Murata Y. Molecular genetics and pathophysiology of Menkes disease[J]. Pediatr Int, 1999, 41(4): 430-435. DOI: 10.1046/j.1442-200x.1999.01091.x.
- [3] Stelmashook EV, Isaev NK, Genrikhs EE, et al. Role of zinc and copper ions in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Biochemistry (Mosc), 2014, 79(5): 391-396. DOI: 10.1134/S0006297914050022.

- [4] International BR. Retracted; the copper radioisotopes: a systematic review with special interest to  $^{64}\text{Cu}$  [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018; 3860745. DOI:10.1155/2018/3860745.
- [5] Chakravarty R, Chakraborty S, Dash A.  $^{64}\text{Cu}^{2+}$  ions as PET probe: an emerging paradigm in molecular imaging of cancer [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(11): 3601-3612. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.6b00582.
- [6] 朱华, 王凤, 刘特立, 等. 新型固体靶核素  $^{64}\text{Cu}$  的生产、质控及 microPET 显像 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(12): 797-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.006.
- Zhu H, Wang F, Liu TL, et al. Production, quality control and microPET analysis of novel solid-target based radionuclide  $^{64}\text{Cu}$  [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(12): 797-800. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.006.
- [7] Peng F, Lu X, Janisse J, et al. PET of human prostate cancer xenografts in mice with increased uptake of  $^{64}\text{CuCl}_2$  [J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(10): 1649-1652.
- [8] Avila-Rodriguez MA, Rios C, Carrasco-Hernandez J, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of [ $^{64}\text{Cu}$ ]copper dichloride: first-in-human study in healthy volunteers [J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 98. DOI:10.1186/s13550-017-0346-4.
- [9] Grillo CA, Reigosa MA, de Mele MA. Does over-exposure to copper ions released from metallic copper induce cytotoxic and genotoxic effects on mammalian cells? [J]. *Contraception*, 2010, 81(4): 343-349. DOI:10.1016/j.contraception.2009.12.003.
- [10] Chakravarty R, Chakraborty S, Vimalnath KV, et al.  $^{64}\text{CuCl}_2$  produced by direct neutron activation route as a cost-effective probe for cancer imaging: the journey has begun [J]. *RSC Advances*, 2015, 5(111): 91723-91733. DOI:10.1039/c5ra17266g.
- [11] Xie F, Xi Y, Pascual JM, et al. Age-dependent changes of cerebral copper metabolism in  $\text{Atp7b}^{-/-}$  knockout mouse model of Wilson's disease by [ $^{64}\text{Cu}$ ]  $\text{CuCl}_2$ -PET/CT [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(3): 717-726. DOI:10.1007/s11011-017-9956-9.
- [12] Jiang L, Song D, Chen H, et al. Pilot study of  $^{64}\text{CuCl}_2$  for PET imaging of inflammation [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 502. DOI: 10.3390/molecules23020502.
- [13] Jørgensen JT, Persson M, Madsen J, et al. High tumor uptake of  $^{64}\text{Cu}$ : implications for molecular imaging of tumor characteristics with copper-based PET tracers [J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(3): 345-350. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2013.01.002.
- [14] Righi S, Ugolini M, Bottoni G, et al. Biokinetic and dosimetric aspects of  $^{64}\text{CuCl}_2$  in human prostate cancer: possible theranostic implications [J]. *EJNMMI Res*, 2018, 8(1): 18. DOI:10.1186/s13550-018-0373-9.
- [15] Piccardo A, Paparo F, Puntoni M, et al.  $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT in prostate cancer relapse [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(3): 444-451. DOI:10.2967/jnumed.117.195628.
- [16] Guerreiro JF, Alves V, Abrunhosa AJ, et al. Radiobiological characterization of  $^{64}\text{CuCl}_2$  as a simple tool for prostate cancer theranostics [J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2944. DOI:10.3390/molecules23112944.
- [17] Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2089-2111. DOI:10.1002/hep.22261.
- [18] Kodama H, Abe T, Takama M, et al. Histochemical localization of copper in the intestine and kidney of macular mice: light and electron microscopic study [J]. *J Histochem Cytochem*, 1993, 41(10): 1529-1535. DOI:10.1177/41.10.8245411.
- [19] Nomura S, Nozaki S, Hamazaki T, et al. PET imaging analysis with  $^{64}\text{Cu}$  in disulfiram treatment for aberrant copper biodistribution in Menkes disease mouse model [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(5): 845-851. DOI:10.2967/jnumed.113.131797.
- [20] Peng F, Lutsenko S, Sun X, et al. Positron emission tomography of copper metabolism in the  $\text{Atp7b}^{-/-}$  knock-out mouse model of Wilson's disease [J]. *Mol Imaging Biol*, 2012, 14(1): 70-78. DOI: 10.1007/s11307-011-0476-4.
- [21] Peng F, Lutsenko S, Sun X, et al. Imaging copper metabolism imbalance in  $\text{Atp7b}^{-/-}$  knockout mouse model of Wilson's disease with PET-CT and orally administered  $^{64}\text{CuCl}_2$  [J]. *Mol Imaging Biol*, 2012, 14(5): 600-607. DOI:10.1007/s11307-011-0532-0.
- [22] Denoyer D, Masaldan S, La Fontaine S, et al. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer' [J]. *Metallomics*, 2015, 7(11): 1459-1476. DOI:10.1039/c5mt00149h.
- [23] Cai H, Wu JS, Muzik O, et al. Reduced  $^{64}\text{Cu}$  uptake and tumor growth inhibition by knockdown of human copper transporter 1 in xenograft mouse model of prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(4): 622-628. DOI:10.2967/jnumed.113.126979.
- [24] Peng F, Liu J, Wu JS, et al. Mouse extrahepatic hepatoma detected on MicroPET using copper ( $\text{II}$ )- $^{64}$  chloride uptake mediated by endogenous mouse copper transporter 1 [J]. *Mol Imaging Biol*, 2005, 7(5): 325-329. DOI:10.1007/s11307-005-0021-4.
- [25] Zhang H, Cai H, Lu X, et al. Positron emission tomography of human hepatocellular carcinoma xenografts in mice using copper ( $\text{II}$ )- $^{64}$  chloride as a tracer with copper ( $\text{II}$ )- $^{64}$  chloride [J]. *Acad Radiol*, 2011, 18(12): 1561-1568. DOI: 10.1016/j.acra.2011.08.006.
- [26] Kim KI, Jang SJ, Park JH, et al. Detection of increased  $^{64}\text{Cu}$  uptake by human copper transporter 1 gene overexpression using PET with  $^{64}\text{CuCl}_2$  in human breast cancer xenograft model [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(10): 1692-1698. DOI: 10.2967/jnumed.114.141127.
- [27] Wang Q, Song D, Ma X, et al. Preclinical PET imaging study of lung cancer with  $^{64}\text{CuCl}_2$  [J]. *Ann Nucl Med*, 2020, 34(9): 653-662. DOI:10.1007/s12149-020-01491-6.
- [28] Qin C, Liu H, Chen K, et al. Theranostics of malignant melanoma with  $^{64}\text{CuCl}_2$  [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(5): 812-817. DOI:10.2967/jnumed.113.133850.
- [29] Ferrari C, Asabella AN, Villano C, et al. Copper-64 dichloride as theranostic agent for glioblastoma multiforme: a preclinical study [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015; 129764. DOI:10.1155/2015/129764.
- [30] Bailly C, Gouard S, Lacombe M, et al. Comparison of immuno-PET of CD138 and PET imaging with  $^{64}\text{CuCl}_2$  and  $^{18}\text{F}$ -FDG in a preclinical syngeneic model of multiple myeloma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9061-9072. DOI:10.18632/oncotarget.23886.
- [31] Bush AI, Tanzi RE. Therapeutics for Alzheimer's disease based on the metal hypothesis [J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(3): 421-432. DOI:10.1016/j.nurt.2008.05.001.
- [32] Xie F, Peng F. Radiopharmaceuticals for assessment of altered metabolism and biometal fluxes in brain aging and Alzheimer's disease with positron emission tomography [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(2): 527-536. DOI:10.3233/JAD-170280.
- [33] Peng F, Muzik O, Gatson J, et al. Assessment of traumatic brain injury

- by increased  $^{64}\text{Cu}$  uptake on  $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT[J]. J Nucl Med, 2015, 56(8): 1252-1257. DOI:10.2967/jnumed.115.154575.
- [34] Hall MD, Okabe M, Shen DW, et al. The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2008, 48: 495-535. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.48.080907.180426.
- [35] Larson CA, Blair BG, Safaei R, et al. The role of the mammalian copper transporter 1 in the cellular accumulation of platinum-based drugs[J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(2): 324-330. DOI:10.1124/mol.108.052381.
- [36] Panichelli P, Villano C, Cistaro A, et al. Imaging of brain tumors with copper-64 chloride: early experience and results[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2016, 31(5): 159-167. DOI:10.1089/cbr.2016.2028.
- [37] Capasso E, Durzu S, Piras S, et al. Role of  $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT in staging of prostate cancer[J]. Ann Nucl Med, 2015, 29(6): 482-488. DOI:10.1007/s12149-015-0968-4.
- [38] Paparo F, Peirano A, Matos J, et al. Diagnostic value of retrospectively fused  $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/MRI in biochemical relapse of prostate cancer: comparison with fused  $^{18}\text{F}$ -Choline PET/MRI,  $^{64}\text{CuCl}_2$  PET/CT,  $^{18}\text{F}$ -Choline PET/CT, and mpMRI[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(11): 3896-3906. DOI:10.1007/s00261-020-02591-7.
- [39] Wachsmann J, Peng F. Molecular imaging and therapy targeting copper metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(1): 221-231. DOI:10.3748/wjg.v22.i1.221.
- (收稿日期:2020-06-17)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社