

# 靶向 PSMA 分子探针 $Al^{18}F$ -PSMA-BCH 的制备优化及其初步显像研究

刘特立<sup>1</sup> 刘辰<sup>1</sup> 夏雷<sup>1</sup> 郭晓轶<sup>1</sup> 蒋金泉<sup>1</sup> 朱华<sup>1</sup> 李因<sup>1</sup> 王铁<sup>2</sup> 杨志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院核医学科 100020

通信作者:王铁, Email: tieww@sina.com; 杨志, Email: pekyz@163.com

**【摘要】** 目的 优化靶向前列腺特异膜抗原(PSMA)分子探针  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH(北京肿瘤医院)的标记方法,研究该探针进行临床试验及临床转化的可行性。**方法** 将无载体的  $^{18}F^-$  加入到含有标记前体 PSMA-BCH、 $AlCl_3$  和邻苯二甲酸氢钾溶液的反应瓶中,震荡摇匀后 110 °C 加热 15 min,经 Sep-Pak Light C18 柱纯化和 0.22  $\mu m$  微孔无菌滤膜过滤,制得  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH。测定其放化纯和体外稳定性;研究  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH 在 5 名健康志愿者[年龄:(68±7)岁]体内的生物分布并估算吸收剂量;对 1 例前列腺癌生化复发患者(65 岁)行 PET/CT 显像研究。**结果** 制得的  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH 未衰变校正的产率为 (38.0±3.5)%,放化纯大于 99%,比活度为 (16.4±4.4) MBq/nmol,在室温生理盐水体系中具有良好的稳定性。在健康志愿者体内, $Al^{18}F$ -PSMA-BCH 主要在膀胱、肾脏、泪腺、腮腺和下颌下腺等部位有高摄取,其中肾脏的内照射吸收剂量最高[(152.89±33.43)  $\mu Gy/MBq$ ],而骨骼中较低[(11.10±1.23)  $\mu Gy/MBq$ ];健康志愿者的全身有效剂量为(0.013 5 ±0.002 5) mSv/MBq。前列腺癌生化复发患者 PET/CT 显像可见多发骨转移病灶。**结论** 采用邻苯二甲酸氢钾作 pH 调节剂制备得到的  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH 有助于对前列腺癌诊断、分期和复发监测的潜力。

**【关键词】** 前列腺肿瘤;前列腺特异膜抗原;同位素标记;氟放射性同位素;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机

**基金项目:**国家自然科学基金(81871386);北京市自然科学基金(7194246)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.008

## Improvement of $Al^{18}F$ -PSMA-BCH preparation and its preliminary imaging study

Liu Teli<sup>1</sup>, Liu Chen<sup>1</sup>, Xia Lei<sup>1</sup>, Guo Xiaoyi<sup>1</sup>, Jiang Jinquan<sup>1</sup>, Zhu Hua<sup>1</sup>, Li Nan<sup>1</sup>, Wang Tie<sup>2</sup>, Yang Zhi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; <sup>2</sup>Nuclear Medicine Department, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding authors: Wang Tie, Email: tieww@sina.com; Yang Zhi, Email: pekyz@163.com

**【Abstract】 Objective** To optimize the radiolabeling of prostate specific membrane antigen (PSMA)-targeted probe  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH (Beijing Cancer Hospital) and to evaluate its potential for clinical trial and translation. **Methods** The mixture of PSMA-BCH,  $AlCl_3$ , potassium biphthalate and no-carrier loaded  $^{18}F^-$  was reacted at 110 °C for 15 min, then purified by Sep-Pak Light C18 column and filtered through 0.22  $\mu m$  sterile filter to obtain  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH. The radiolabeled yield and radiochemical purity were determined.  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH PET/CT imaging was performed on 5 healthy volunteers (age: (68±7) years) for bio-distribution and radiation dosimetry estimate and on 1 patient (65 years) with recurrent prostate cancer. **Results** The non-decay-corrected radiochemical yield of  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH was (38.0±3.5)% with the radiochemical purity >99% and the specific activity of (16.4±4.4) MBq/nmol.  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH was stable in saline at room temperature. In healthy volunteers, radioactivity was mainly accumulated in the bladder, kidneys, lacrimal glands, parotid glands and submandibular glands, of which kidneys were the most critical organs with the dosimetry of (152.89±33.43)  $\mu Gy/MBq$ , while bones showed lower uptake ((11.10±1.23)  $\mu Gy/MBq$ ) than most organs. The effective dose of whole body was (0.013 5 ±0.002 5) mSv/MBq. Multiple bone metastases were observed by  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH PET/CT imaging in a patient with recurrent prostate cancer. **Conclusions**  $Al^{18}F$ -PSMA-BCH prepared with the pH controller of potassium biphthalate holds the potential for the diagnosis, staging and monitoring recurrence of prostate cancer.

**【Key words】** Prostatic neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Isotope labeling; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81871386); Beijing Municipal Natural Science Foundation (7194246)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.008

前列腺癌是一种发病率较高的男性泌尿系统肿瘤, 在我国的发病率和死亡率均位列第 6 位<sup>[1]</sup>, 并有逐年上升的趋势; 预计在 2030 年, 我国前列腺癌新发患者数量将达到 23.7 万例, 新发患者数量的年复合增长率为 5%<sup>[2]</sup>。前列腺癌的早期诊断及临床分期至关重要, 不仅与后续临床决策密切相关, 而且对预后判断有显著的指导作用<sup>[3]</sup>。前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 高表达于前列腺癌及其转移灶细胞, 已成为前列腺癌诊疗的重要靶点<sup>[4]</sup>。近年来, 放射性核素标记的靶向 PSMA 的小分子探针已成功用于前列腺癌的诊断、分期、危险度分层、疗效监测和生化复发监测等<sup>[5]</sup>。

目前研究得较多的 PSMA 分子探针主要有<sup>68</sup>Ga-PSMA-11<sup>[6]</sup>、<sup>68</sup>Ga-DKFZ-PSMA-617<sup>[7-8]</sup>、2-(3-{1-羧基-5-[(6-[<sup>18</sup>F] 氟-吡啶-3-羰基)-胺基]-戊基}-脲基)-戊二酸[2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F] fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, <sup>18</sup>F-DCFPyL]<sup>[9]</sup> 和<sup>18</sup>F-PSMA-1007<sup>[10-11]</sup> 等。<sup>18</sup>F 由加速器制备, 产量大, 物理半衰期较长 (109.8 min), 可实现药物配送, 且空间分辨率高, 近年来发展的 Al<sup>18</sup>F 标记方法具有标记步骤简单、标记条件温和、反应时间短、无需亲核取代试剂、可进行药盒化制备等优势<sup>[12-16]</sup>。本课题组开发了一种制备简单且产量较大的靶向 PSMA 的分子探针 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH (Beijing Cancer Hospital, 北京肿瘤医院), 该分子探针在保证高 PSMA 亲和力的同时, 集<sup>68</sup>Ga-PSMA 标记步骤简单、标记时间短和<sup>18</sup>F-PSMA 可大剂量制备、药物配送和空间分辨率高等优势为一体, 初步的 PET/CT 临床试验证实其可用于前列腺癌患者的诊断和分期<sup>[17]</sup>。但是醋酸-醋酸钠缓冲液在 110 °C 加热条件下缓冲能力有限, 已有文献报道可采用邻苯二甲酸氢钾作为 Al<sup>18</sup>F 分子探针标记的 pH 调节剂<sup>[18]</sup>。本文通过改进邻苯二甲酸氢钾溶液的浓度和体积来优化标记方法, 并研究 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 在健康志愿者体内的分布情况及其用于复发性前列腺癌患者的 PET/CT 显像, 以验证该标记方法的有效性及其标记产物临床应用的可行性。

## 资料与方法

1. 实验试剂和仪器。<sup>18</sup>F 由日本住友公司 HM-20 型加速器获得; PSMA-BCH 由强耀生物科技有限公司

(中国) 定制合成; 邻苯二甲酸氢钾购自国药集团; AlCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O、三氟乙酸、乙腈 (色谱级)、乙醇 (色谱级) 均购自美国 Sigma 公司; 生理盐水购自广东大冢制药有限公司。仪器及软件: Sep-Pak Light C18 固相萃取纯化小柱、QMA 离子交换柱 (美国 Waters 公司); Agilent 1260 型高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 仪 (美国 Agilent 公司); B-Fc-1000 HPLC 放射性检测器 (美国 Bioscan 公司); 分析用 ZORBAX EclipsePlus C18 柱 (4.6×250 mm; 美国 Agilent 公司); 放射性活度计 (美国 Capintec 公司); 电子天平 (FB224; 上海双旭电子有限公司); OLINDA/EXM 2.0 软件 (瑞典 Hermes Medical Solution 公司); Gemini PET/CT 及 EMW 图像后处理工作站 (荷兰 Philips 公司)。

2. Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 的放射性标记。将加速器生产的<sup>18</sup>F 加载到已用 10 ml NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (0.5 mol/L) 和 10 ml 注射用水活化的 QMA 离子交换柱上, 用 0.4 ml 生理盐水淋洗, 得到 Na<sup>18</sup>F 溶液。向反应管中分别加入 12 μl 邻苯二甲酸氢钾溶液 (0.5 mol/L)、24 μl AlCl<sub>3</sub> 溶液 (2 mol/L, 由 0.05 mol/L 的邻苯二甲酸氢钾溶液配制)、100 μl Na<sup>18</sup>F 溶液 (2.2~3.0 GBq) 和 10 μl PSMA-BCH (4 mmol/L), 振荡摇匀后 110 °C 反应 15 min。冷却至室温后, 加入 4 ml 注射用水稀释并加载到已用 10 ml 无水乙醇和 10 ml 注射用水活化的 Sep-Pak Light C18 柱上, 再用 6 ml 注射用水淋洗。后分别用 0.8 ml 体积分数 80% 乙醇和 5 ml 生理盐水淋洗 Sep-Pak Light C18 柱, 溶液通过 0.22 μm 微孔无菌滤膜过滤得到目标产物。

3. Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 的质量控制。采用放射性 HPLC 法对 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 进行质量控制, 流动相分别为含体积分数 0.1% 三氟乙酸的水 (A 相) 和体积分数 0.1% 三氟乙酸的乙腈 (B 相), 梯度淋洗: 5%~65% B 相 (0~10 min), 65%~5% B 相 (10~15 min), 流速: 1 ml/min; 紫外波长为 220 nm。取 20 μl Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH (3.7 MBq) 溶于去离子水中, 配制成 3.7 MBq/ml 溶液, 置于进样瓶中, 进样 10 μl。

4. Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 的体外稳定性测定。取 50 μl Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 溶液 (37 GBq) 于进样品中, 分别在 1、2、4 和 6 h 时, 取 1~5 μl 采用放射性 HPLC 法测定溶液中乙醇对 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 稳定性的影响。取 10 μl Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 溶液 (7.4 MBq) 于

990  $\mu\text{l}$  生理盐水中, 37  $^{\circ}\text{C}$  温育, 分别在 0、30 min, 1、2、4 和 6 h 时取 10 ~ 50  $\mu\text{l}$  行放射性 HPLC 分析, 测定  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 在生理盐水中的稳定性。

5. 健康志愿者  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH PET/CT 显像研究。经伦理委员会批准(伦理批号: 2017KT94), 本研究入组 5 名健康志愿者[(68 $\pm$ 7)岁], 并签署知情同意书。向健康志愿者静脉注射 168.3~212.8 MBq 的  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH(按体质量 3.7 MBq/kg), 注射后 1 和 2 h, 使用荷兰 Philips Gemini PET/CT 进行全身静态扫描, 扫描前排空膀胱。CT 扫描参数为: 120 kV, 380 mA, 层厚 5 mm。PET 扫描范围为头顶部至大腿中部, 采用摇篮床程序, 扫描速度 1.5 mm/s。使用 EBW 后处理工作站进行图像处理及定量分析, 采用基于 CT 衰减和散射校正的三维迭代重建算法进行重建。多数器官采取全器官感兴趣区(region of interest, ROI)勾画法(根据各器官的形状在器官边缘手动逐层勾画 ROI)<sup>[19]</sup>; 针对骨骼、皮肤和肌肉则采取球型 ROI 勾画法(根据各器官的大小和形状在不同位置勾画 3 个以上球型或椭球型 ROI, 并通过荷兰 Philips 公司 Pinnacle3 治疗计划软件勾画后自动获得脏器体积)。记录勾画区域内的最大标准摄取值(maximum standardized uptake value,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ )、平均标准摄取值(mean standardized uptake value,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ )及 ROI 的放射性活度浓度( $\text{Bq}/\text{cm}^3$ )和体积( $\text{cm}^3$ )等。分析脑、泪腺、腮腺、下颌下腺、甲状腺、心脏、肺、肝脏、胆囊、胰腺、脾脏、肾、红骨髓、骨、胃、肠和肌肉等脏器的放射性活度浓度( $\text{Bq}/\text{cm}^3$ ), 乘以各脏器体积( $\text{cm}^3$ )和相应显像时间点衰变校正后的注射剂量, 计算每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g), 计算得到各脏器的时间-活度累积, 并输入 OLINDA/EXM 2.0 软件中, 选择成年男性、未考虑特殊代谢模式进行各脏器内照射吸收剂量和全身有效剂量的计算。

6. 前列腺癌患者  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH PET/CT 显像。经过伦理委员会批准(伦理批号: 2017KT94), 本研究入组了 1 例前列腺癌术后生化复发的前列腺癌患者(65 岁), 在签署知情同意书的情况下, 静脉注射 219.2 MBq  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 后 1 h 行 PET/CT 全身静态扫描, 扫描及图像处理方式同上。

7. 统计学处理。采用 GraphPad Prism 5 软件, 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示。

## 结 果

1.  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 的标记及质量控制。采用

邻苯二甲酸氢钾作为 pH 缓冲剂,  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 标记的未衰变校正的放射化学产率为 (38.0  $\pm$  3.5)%, 比活度为 15.2~20.1(16.4 $\pm$ 4.4) MBq/nmol, 放射性 HPLC 分析结果示产品的放化纯大于 99%。

2.  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 的体外稳定性。 $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 在产品溶液(含体积分数 11.3% 乙醇的生理盐水)和生理盐水中 37  $^{\circ}\text{C}$  温育 6 h 后, 放化纯仍大于 95%, 表明产品溶液中乙醇的存在未影响  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 的稳定性,  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 在生理盐水中也具有良好的稳定性。

3. 健康志愿者  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH PET/CT 显像。 $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH 在健康志愿者体内的放射性主要浓聚于膀胱、肾脏、泪腺、腮腺和下颌下腺中, 且随时间延长而增加; 肝脏和近端小肠中也有一定程度的放射性摄取; 骨中的放射性摄取值低于多数脏器, 且随时间的延长而降低(图 1; 表 1)。所有健康志愿者行 PET/CT 显像后 1 个月随访, 主诉均未出现任何不良反应。健康志愿者各脏器的内照射吸收剂量结果见表 2, 肾脏的内照射吸收剂量最大, 脾脏次之; 全身有效剂量为(0.013 5  $\pm$  0.002 5) mSv/MBq。

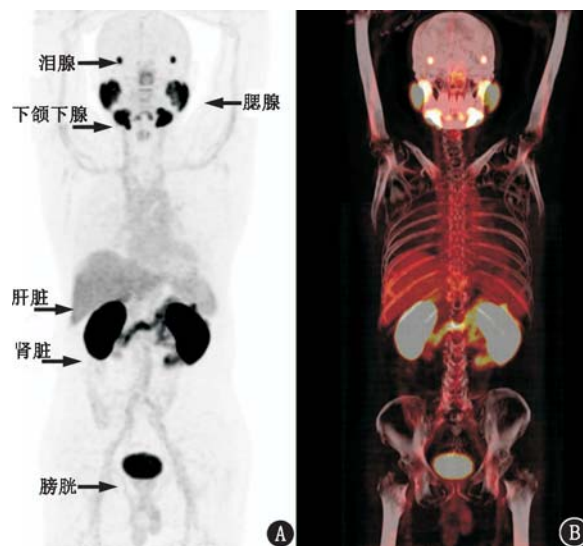


图 1 健康志愿者(男, 72 岁)注射  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -前列腺特异膜抗原(PSMA)-BCH(北京肿瘤医院)后 1 h 的 PET 图像(A)和 PET/CT 融合图(B)。结果示放射性主要浓聚在膀胱、肾脏、下颌下腺、腮腺、泪腺和肝脏(箭头示)

4. 前列腺癌生化复发患者  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -PSMA-BCH PET/CT 显像(图 2)。PET/CT 显像示前列腺术区无明显的放射性摄取, 左肩胛骨、胸骨、肋骨、脊柱多个椎体和右髌骨等见多发高摄取病灶,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  为 16.4, 提示该患者出现前列腺癌术后多发骨转移病灶。

表 1 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 注射后不同时间在健康志愿者体内的生物分布(SUV<sub>mean</sub>;  $\bar{x} \pm s$ )

时间	下颌下腺	腮腺	泪腺	肾	肝	脾	心	肠
1 h	9.32±2.07	8.52±1.47	6.60±2.29	17.98±1.26	4.30±0.51	4.22±1.24	2.24±0.12	4.10±0.50
2 h	10.67±2.38	9.60±2.55	7.44±3.10	21.21±2.31	3.47±1.39	4.20±1.20	1.94±0.12	4.37±0.35
时间	胰腺	肌肉	骨髓	肺	骨	脑	胆囊	
1 h	1.92±0.37	0.56±0.10	0.90±0.09	0.96±0.10	0.46±0.15	0.18±0.07	1.48±0.50	
2 h	1.79±0.38	0.43±0.06	0.88±0.06	0.79±0.10	0.32±0.14	0.10±0.07	1.65±0.42	

注:共入组 5 名健康志愿者;BCH 为北京肿瘤医院,PSMA 为前列腺特异膜抗原,SUV<sub>mean</sub> 为平均标准摄取值

表 2 5 名健康志愿者的 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 内照射吸收剂量估算( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}; \bar{x} \pm s$ )

器官	内照射吸收剂量	器官	内照射吸收剂量
肾上腺	2.83±1.21	肺	15.43±1.36
脑	2.77±0.20	胰腺	11.79±0.80
食管	11.41±1.42	前列腺	10.72±1.58
眼	6.83±0.50	唾液腺	8.19±0.65
胆囊壁	17.32±2.30	红骨髓	8.96±0.74
左结肠	12.94±1.03	骨原细胞	11.10±1.23
小肠	13.11±2.10	脾	29.47±2.49
胃壁	13.28±1.32	睾丸	8.27±0.17
右结肠	12.49±1.53	胸腺	10.82±1.11
直肠	10.42±2.44	甲状腺	10.34±1.31
心壁	21.37±2.48	膀胱壁	10.14±2.46
肾脏	152.89±33.43	全身	10.03±1.88
肝	25.21±2.18		

## 讨 论

PSMA PET/CT 显像对前列腺癌诊断具有明显优势,PSMA 靶向分子探针的研发已成为近年来放射性药物及核医学领域的热点。<sup>68</sup>Ga 标记的 PSMA 分子探针制备简单,该类探针是在 PSMA PET/CT 显像中应用最广的分子探针,但是因<sup>68</sup>Ga 由发生器制备、半衰期较短等限制了其进一步推广使用。<sup>18</sup>F 可以通过加速器制备,产量大、半衰期长、空间分辨率高,是标记放射性诊断药物的理想核素,但传统的<sup>18</sup>F 标记条件较苛刻。本课题组开发了一种 Al<sup>18</sup>F 标记的 PSMA 分子探针 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH,集<sup>68</sup>Ga 标

记方法和<sup>18</sup>F 分子探针优势为一体<sup>[17]</sup>。

邻苯二甲酸氢钾溶液(0.05 mol/L)是一种 pH 标准液(pH=4.0),本研究将 pH 缓冲体系由醋酸-醋酸钠改为邻苯二甲酸氢钾溶液,通过调节反应液中邻苯二甲酸氢钾的浓度(0.05 mol/L)有效稳定了标记过程,并通过加入 10 倍浓度(0.5 mol/L)的邻苯二甲酸氢钾溶液减小反应液总体积,有效提高了标记率。邻苯二甲酸氢钾不具有挥发性,因此可用于制备 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 标记配套冻干药盒和自动化生产。采用该方法标记得到的 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 产品放射化学产率和比活度均高于以醋酸-醋酸钠做 pH 缓冲液标记方法所得产品(38.0%与 32.5%;15.2~20.1 与 13.2~18.9 MBq/nmol)<sup>[17]</sup>。由于反应液体积变小,可以适当降低加入的<sup>18</sup>F<sup>-</sup>活度,从而降低了对操作人员的辐照。质量控制和体外稳定性结果显示,采用该方法标记得到的 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 具有良好的体外稳定性,符合临床应用要求。

本研究中,Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 在健康志愿者体内的 PET/CT 显像示放射性活度主要浓聚在 PSMA 表达的器官(肾脏、泪腺、腮腺、下颌下腺和近端小肠等)和排泄器官,且由于 PSMA 的内吞作用,放射性在 PSMA 表达的器官中的摄取随时间延长而增加,符合 PSMA 分子探针的生物分布特点。所有志愿者均未出现明显的骨放射性摄取,证实该分子探针具有良好的体内稳定性。本研究中健康志愿者体内 Al<sup>18</sup>F-PSMA-

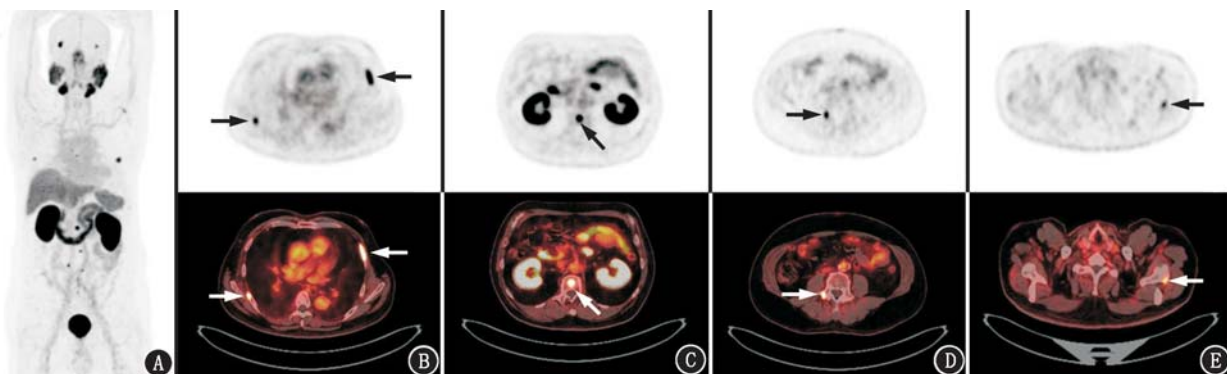


图 2 前列腺癌生化复发患者(65 岁)注射 Al<sup>18</sup>F-前列腺特异膜抗原(PSMA)-BCH(北京肿瘤医院)后 1 h PET/CT 显像图。全身最大密度投影图(A)和 PET、PET/CT 横断面显像图(示右 6 肋和左 4 肋(B)、第 1 腰椎(C)、骶骨右侧横突骨(D)、左侧肩胛骨(E)骨转移病灶(箭头示))

BCH 有效剂量(0.013 5 mSv/MBq)略低于已报道的前列腺癌患者的有效剂量(0.015 8 mSv/MBq)<sup>[17]</sup>,这与前列腺癌患者中较高的肿瘤负荷有关。由于 OLINDA/EXM 2.0 软件无法输入泪腺时间-活度累积值,因此眼球实际所接受的内照射剂量与计算值存在一定差异。同时由于未收集志愿者从注射到显像过程中的排泄物,本研究在假定其无排泄的基础上进行吸收剂量的估算,因此计算的结果与实际值也存在一定差异,但该结果仍在很大程度上反映了 Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 的辐射安全性。本研究中,Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH PET/CT 显像可清楚显示和定位前列腺癌生化复发患者的转移病灶,并可观察盆腔外的病灶情况,有效弥补了盆腔 CT/MR 监测复发的不足。

综上,Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 分子探针标记简单,可通过自动化标记进行大剂量生产,半衰期较长,易于推广及实现药物配送。初步临床试验证实,Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH 可用于前列腺癌患者的诊断、分期和复发监测,有望通过更深入的临床研究实现其临床转化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [2] Qi D, Wu C, Liu F, et al. Trends of prostate cancer incidence and mortality in Shanghai, China from 1973 to 2009[J]. Prostate, 2015, 75(14): 1662-1668. DOI:10.1002/pros.23046.
- [3] Lai V, Khong PL. Updates on MR imaging and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncol, 2014, 50(6): 539-548. DOI:10.1016/j.oraloncology.2013.05.005.
- [4] Violet JA, Hofman MS. Prostate-specific membrane antigen from diagnostic to therapeutic target: radionuclide therapy comes of age in prostate cancer[J]. BJU Int, 2017, 120(3): 310-312. DOI:10.1111/bju.13871.
- [5] Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer; evaluation in 1007 patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(8): 1258-1268. DOI:10.1007/s00259-017-3711-7.
- [6] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging[J]. Bioconjug Chem, 2012, 23(4): 688-697. DOI:10.1021/bc200279b.
- [7] Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2015, 56(6): 914-920. DOI:10.2967/jnumed.114.147413.
- [8] 韩雪迪,朱华,刘菲,等. <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 的制备及 microPET 显像研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(9): 568-571. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.010.
- [9] Han XD, Zhu H, Liu F, et al. Preparation of <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 and its microPET imaging in BGC-823 cell bearing mice[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(9): 568-571. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.010.
- [9] Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [<sup>18</sup>F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(24): 7645-7653. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1357.
- [10] Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, et al. Preclinical evaluation of <sup>18</sup>F-PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging[J]. J Nucl Med, 2017, 58(3): 425-431. DOI:10.2967/jnumed.116.181768.
- [11] Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007; biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(4): 678-688. DOI:10.1007/s00259-016-3573-4.
- [12] Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of [<sup>18</sup>F]DCFPyL and [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer[J]. Mol Imaging Biol, 2015, 17(4): 575-584. DOI:10.1007/s11307-015-0866-0.
- [13] Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, et al. PSA-stratified performance of <sup>18</sup>F- and <sup>68</sup>Ga-PSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2017, 58(6): 947-952. DOI:10.2967/jnumed.116.185538.
- [14] D'Souza CA, McBride WJ, Sharkey RM, et al. High-yielding aqueous <sup>18</sup>F-labeling of peptides via Al<sup>18</sup>F chelation[J]. Bioconjug Chem, 2011, 22(9): 1793-1803. DOI:10.1021/bc200175c.
- [15] Shetty D, Choi SY, Jeong JM, et al. Stable aluminium fluoride chelates with triazacyclononane derivatives proved by X-ray crystallography and <sup>18</sup>F-labeling study[J]. Chem Commun (Camb), 2011, 47(34): 9732-9734. DOI:10.1039/c1cc13151f.
- [16] Boschi S, Lee JT, Beykan S, et al. Synthesis and preclinical evaluation of an Al<sup>18</sup>F radiofluorinated GLU-UREA-LYS (AHX)-HBED-CC PSMA ligand[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(12): 2122-2130. DOI:10.1007/s00259-016-3437-y.
- [17] Liu T, Liu C, Xu X, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of Al<sup>18</sup>F-PSMA-BCH for prostate cancer PET imaging[J]. J Nucl Med, 2019, 60(9): 1284-1292. DOI:10.2967/jnumed.118.221671.
- [18] 郭飞虎,陈玉清,刘婷,等. n-Glu-Lys([<sup>18</sup>F]NOTA)-TOCA 的制备和初步生物学评价[J].核化学与放射化学, 2012, 34(3): 157-165.
- [18] Guo FH, Chen YQ, Liu T, et al. Preparation and preliminary biological evaluation of n-Glu-Lys([<sup>18</sup>F]NOTA)-TOCA[J]. J Nucl Radiochem, 2012, 34(3): 157-165.
- [19] Li X, Rowe SP, Leal JP, et al. Semiquantitative parameters in PSMA-targeted PET imaging with <sup>18</sup>F-DCFPyL: variability in normal-organ uptake[J]. J Nucl Med, 2017, 58(6): 942-946. DOI:10.2967/jnumed.116.179739.

(收稿日期:2019-10-24)