

# $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽自动化合成及神经内分泌肿瘤 PET/CT 显像

宫晓艳 孙芳芳 余飞 陈博 冯洪波 杜雪梅

大连医科大学附属第一医院核医学科 116021

通信作者:杜雪梅, Email: duxm917@163.com

**【摘要】** 目的 探究自动化合成 $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-奥曲肽的方法并进行神经内分泌肿瘤(NET)显像。方法 利用 Trasis AllinOne 合成模块,将 $\text{Al}^{18}\text{F}$ 与前体 NOTA-奥曲肽在 100 °C 下通过螯合反应自动化合成 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽,并对产品进行质量分析。对 1 例 NET 患者(男,35 岁)行 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽和 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像并比较显像结果。结果  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽总合成时间为 35 min,合成产率为 $(55.8\pm 1.8)\%$ (经非衰减校正, $n=6$ ),放化纯 $>95\%$ ,稳定性好,产品的无菌和无热原要求均符合规定。与 $^{18}\text{F}$ -FDG 相比(病灶 $\text{SUV}_{\max}$ 为 3.8,靶/本底比值为 1.03), $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽在 NET 患者体内显像清楚,病灶 $\text{SUV}_{\max}$ 为 21.7,靶/本底比值为 4.09。结论 利用 Trasis AllinOne 合成模块制备 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽简单快捷,方法稳定,得到的产品放化纯高,能满足临床应用需求。 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽在 NET 患者体内显像具有较高的靶/本底比值,与 $^{18}\text{F}$ -FDG 相比有明显的优势。

**【关键词】** 神经内分泌瘤;奥曲肽;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

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201231-00466

## Automatic synthesis of $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide and PET/CT imaging in neuroendocrine tumor

Gong Xiaoyan, Sun Fangfang, Yu Fei, Chen Bo, Feng Hongbo, Du Xuemei

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116021, China

Corresponding author: Du Xuemei, Email: duxm917@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the automatic synthesis method of  $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)-octreotide and the imaging in neuroendocrine tumor (NET). **Methods** Using the Trasis AllinOne synthesis module,  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide was automatically synthesized by chelating  $^{18}\text{F}$ -AIF and NOTA-octreotide at 100 °C, and the quality of the product was analyzed.  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging were performed and compared in one patient with NET (male, 35 years old). **Results** The total synthesis time of  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide was 35 min with a radiochemical yield of  $(55.8\pm 1.8\%)\%$  (non-decay corrected,  $n=6$ ), radiochemical purity more than 95% and good stability. The sterility and pyrogen-free of the product met the requirements. Compared with  $^{18}\text{F}$ -FDG (the lesion  $\text{SUV}_{\max}=3.8$ , target-to-background (T/B) ratio = 1.03),  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide could be clearly imaged in the patient with NET with  $\text{SUV}_{\max}$  of 21.7 and T/B ratio of 4.09. **Conclusions** The preparation of  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide with Trasis Allinone synthesis module is simple, rapid and stable. The product has high radiochemical purity and can meet the needs of clinical application. *In vivo*  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide PET/CT imaging in the patient with NET shows higher T/B ratio, which has obvious advantages compared with  $^{18}\text{F}$ -FDG.

**【Key words】** Neuroendocrine tumors; Octreotide; Isotope labeling; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201231-00466

生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)作为 G 蛋白偶联受体家族的一员,共有 5 个亚型,即 SSTR1~5<sup>[1-2]</sup>。SSTR 可在神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)细胞表面高表达<sup>[3]</sup>。奥曲肽(octreotide)是生长抑素经过人工修饰后合成的环八肽,能特异性靶向 SSTR 并与之结合,其对 SSTR2 和 SSTR5 表现出更高的选择性和亲和力<sup>[4]</sup>。

放射性核素标记奥曲肽相关肽一直以来都是核医学与分子影像领域的研究热点,其在 NET 的诊断、复发检测、治疗方案的制定及治疗随访中一直起着关键作用<sup>[5]</sup>。 $\text{Al}^{18}\text{F}$  标记法将基于螯合剂放射性标记方法的优势与 $^{18}\text{F}$  的独特性能相结合<sup>[6]</sup>。Laverman 等<sup>[7-8]</sup>提出了基于 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-

奥曲肽与  $Al^{18}F$  螯合的一步标记法,合成产物  $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽具有良好的药代动力学和肿瘤特异性,并在临床前模型中与  $^{111}In$ -二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)-奥曲肽和  $^{68}Ga$ -NOTA-奥曲肽进行了比较,证明了  $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽对 SSTR 具有较高的体外亲和力。目前国内鲜有关于  $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽合成的报道。为了推进其在临床上的应用,本研究探索自动化合成  $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽的工艺,并在 NET 患者体内进行显像。现报道如下。

## 材料与方法

### 一、实验材料

1. 实验试剂和材料。 $^{18}O$ - $H_2O$  (以色列 Rotem 公司),前体 NOTA-奥曲肽(德国 ABX 公司); Sep-Pak light QMA 柱、Oasis<sup>®</sup> HLB 固相萃取纯化小柱(美国 Waters 公司); Vented Millex-GV 0.22  $\mu m$  无菌过滤器、无水乙醇(美国 Merck 公司);  $AlCl_3$ 、抗坏血酸钠、无水乙腈(美国 Sigma 公司); 冰乙酸(国药集团化学试剂有限公司); 无菌注射用水(回音必集团江西东亚制药有限公司)。

2. 实验仪器。Eclipse RD 回旋加速器(德国 Siemens 公司); Trasis AllinOne 药物合成模块(比利时 Trasis 公司); CRC-25R 活度计(美国 Capintec 公司); 分析型高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC) 仪(型号 1200 系列,美国安捷伦公司); Eclipse XDB-C18 柱(5  $\mu m$ , 4.6 mm $\times$ 150 mm; 美国安捷伦公司); 放射性薄层色谱仪(美国 Bioscan 公司); PET/CT 仪(Biograph Truepoint 64HD, 德国 Siemens 公司)。

### 二、实验方法

1. 自动化合成。编辑相应的合成程序并连接好管线后,运行自检程序,结束后将试剂瓶、QMA 柱、HLB 柱连接好。回旋加速器生产的  $^{18}F$  吸附于

QMA 柱上,生理盐水将  $^{18}F^-$  洗脱入反应瓶中,再向其中加入前体混合溶液[内含 1 ml 乙腈、100  $\mu l$  前体 NOTA-奥曲肽溶液(2 mg/ml)、280  $\mu l$  乙酸缓冲液(pH=4)、20  $\mu l$   $AlCl_3$  溶液(1 mg/ml)],反应瓶温度升至 100  $^{\circ}C$ ,标记 14 min,冷却至 60  $^{\circ}C$ ,注入无菌注射用水进行稀释。将稀释的反应溶液转移到 HLB 柱(5 ml 的无水乙醇和 10 ml 的无菌水预先活化)上,无菌水冲洗 HLB 柱去除杂质。先用体积分数 50% 乙醇溶液将  $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽从 HLB 上洗脱,再用抗坏血酸钠溶液冲洗 HLB 柱,最后洗脱液通过 0.22  $\mu m$  无菌过滤器进入产品接收瓶中。合成路线见图 1。

2. 质量控制。用活度计测量  $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽活度。放化纯检测采用 HPLC 仪,色谱柱为 Eclipse XDB-C18 柱,紫外检测器( $\lambda=277$  nm),流动相 A 为含体积分数 0.1% 三氟乙酸的水,流动相 B 为含体积分数 0.1% 三氟乙酸的乙腈,梯度洗脱,流速 1 ml/min,进样量 20  $\mu l$ 。开始时,75% 流动相 A 和 25% 流动相; 10 min 时,70% 流动相 A 和 30% 流动相,保持至 15 min。另外,对产品进行性状检查,用精密 pH 试纸测量 pH 值,并进行细菌内毒素检测和无菌检测。

3.  $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽 PET/CT 显像。1 例患者(男,35 岁),因胰腺 NET(G2 级)术后怀疑肝转移入院。先行  $^{18}F$ -FDG PET/CT 显像,隔日行  $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽 PET/CT 显像[通过大连医科大学附属第一医院伦理委员会批准(批件号:PJ-XJS-2019-01),患者在检查前签署知情同意书]。 $^{18}F$ -FDG 注射剂量为 407 MBq,注射后 60 min 显像; $^{18}F$ -AlF-NOTA-奥曲肽注射剂量为 222 MBq,注射后 45 min 显像。2 次显像采集范围均为从颅顶至大腿中段,先行常规低剂量螺旋 CT 扫描,管电压 120 kV,管电流采用 CAREDOSE 技术自动调节,层厚为 2 mm,螺距 0.8;PET 图像采集使用三维采集,常规采集 7~8 个床位,每个床位采集 2 min。PET 图像经 CT 衰减校

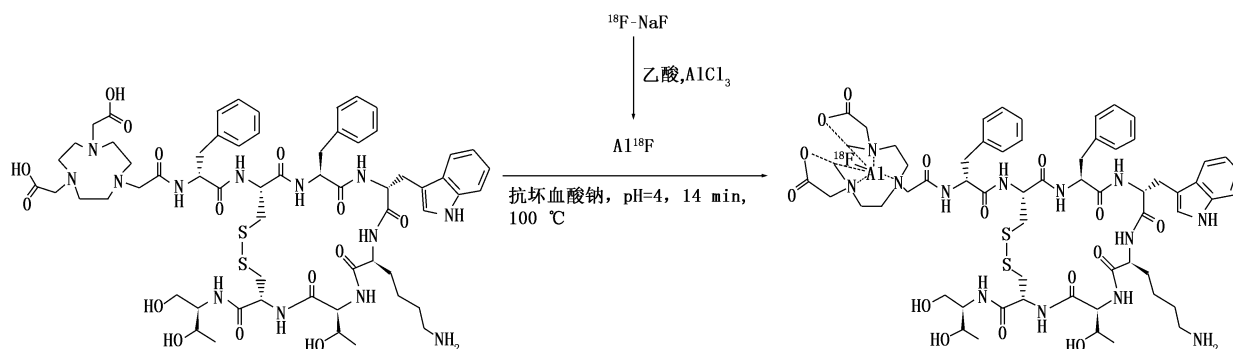


图 1  $^{18}F$ -AlF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-奥曲肽的合成路线示意图

正,图像重建方法为 TrueX,迭代次数 3 次,子集数 21,通过德国 Siemens MMWP 后处理工作站 TrueD 软件得到 PET/CT 融合图像。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件处理数据,符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 结 果

1. 自动化合成。自动化合成时间为 35 min,经非衰变校正的放射性标记产率为  $(55.8 \pm 1.8)\%$  ( $n=6$ ),放化纯  $>95\%$ 。 $^{18}\text{F}$  的投入量为 5.8~27.5 GBq,得到  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽的放射性活度为 2.5~12.1 GBq,随着  $^{18}\text{F}$  的投入量增大,产品的放射性活度增加。

2. 质量控制。所得产品为无色澄明溶液,无浑浊和悬浮颗粒,pH 值在 4~6 之间,用活度计测得半衰期为 109.7 min。产品溶液放置 2、4 和 6 h 后放化纯  $>95\%$ ,稳定性好。细菌内毒素检测均合格。HPLC 结果显示存在 2 个放射性峰,表明形成了 2 个  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽立体异构体(图 2)。

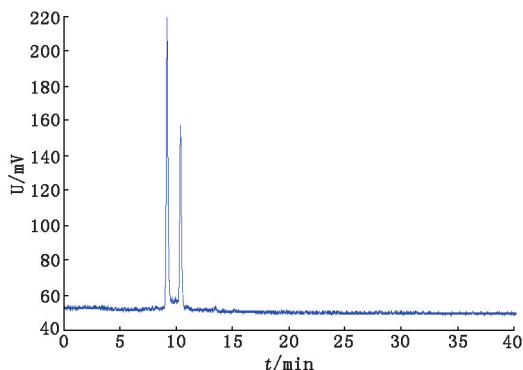


图 2  $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-奥曲肽高效液相色谱(HPLC)放射化学图谱(仪器将放射性信号转换成电压信号形成图谱)

3. PET/CT 显像结果(图 3)。1 例胰腺 NET(G2 级)术后疑诊肝转移患者的  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像示肝脏未见明显异常摄取,SUV<sub>max</sub> 为 3.8,靶/本底比值为 1.03;但  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽 PET/CT 显像示肝内可见多个异常放射性浓聚灶,边界清楚,其中肝右叶较大灶最大径约 2.0 cm,病灶 SUV<sub>max</sub> 为 21.7,

靶/本底比值为 4.09,图像质量好。

## 讨 论

目前用于 NET 的生长抑素显像剂多为  $^{68}\text{Ga}$  标记,但  $^{68}\text{Ga}$  标记显像剂尚有不足,如受  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  发生器的限制, $^{68}\text{Ga}$  标记显像剂产量较低等;而  $^{18}\text{F}$  具有较长的半衰期、较低的能量以及更高的空间分辨率等优良的核素特征,且由回旋加速器产生,可以保证  $^{18}\text{F}$  标记显像剂的产量。鉴于  $\text{Al}^{18}\text{F}$  标记方法的优势,本研究探索在模块上自动化生产  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽的工艺。

在合成条件方面,需要注意的是此反应体系中  $\text{Al}^{3+}$  的浓度影响标记产率。 $\text{Al}^{3+}$  浓度过低,会获得较低的放射性化学产率; $\text{Al}^{3+}$  浓度过高,会导致终产物中副产物的量增多甚至反应失败。另外由于自动化模块不能够精确地转移微量体积溶液到反应瓶中,在自动合成程序运行前,需将微量  $\text{AlCl}_3$  溶液提前添加到前体瓶中,以减少合成加样过程中可能的  $\text{AlCl}_3$  损失。抗坏血酸钠的使用可以降低肽类放射标记过程中放射分解作用,因此本研究在反应混合物中加入抗坏血酸钠,以防止终产物的放射分解,减少副产物生成,实现产物的高放化纯。本研究 HPLC 结果显示存在 2 个放射性峰,表明形成了 2 个立体异构体,与文献报道一致<sup>[8-9]</sup>。研究表明这 2 个立体异构体可以快速相互转化,依次收集第 1 和第 2 个放射性峰,并在相同的 HPLC 系统上注入分离的 2 个放射性峰,分离峰再次出现相同的 2 个放射性峰,因此无法进一步研究单独的异构体<sup>[9]</sup>。本研究在自动合成模块上编辑合成程序自动化生产  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽,可有效简化标记流程,无需复杂纯化程序,减少工作人员与射线的直接接触。本研究产物的合成产率为  $(55.8 \pm 1.8)\%$  (经非衰减校正, $n=6$ ),比 Tshibangu 等<sup>[9]</sup>报道的合成产率高。

将本研究合成的  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽用于胰腺 NET(G2 级)患者 PET/CT 显像,结果显示肝内可见多个异常放射性浓聚灶,边界清楚,与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像比较,肿瘤  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽摄取

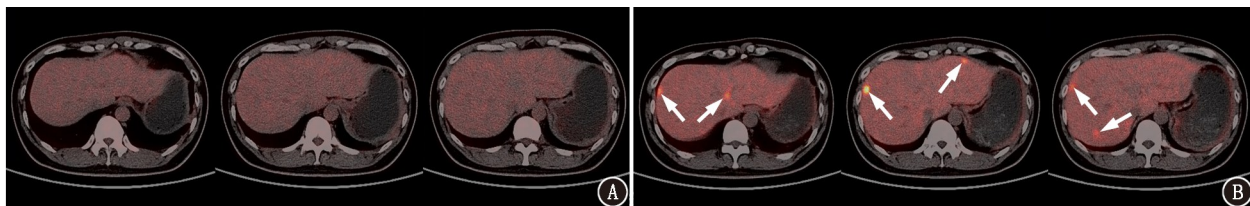


图 3 胰腺神经内分泌肿瘤(G2 级)术后疑诊肝转移患者(男,35 岁)PET/CT 显像图。A.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 融合图像,肝脏未见明显异常摄取;B.  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽 PET/CT 融合图像,可见肝内多个异常显像剂浓聚灶(箭头示)

更高,有较高的靶/本底比值,结果这与 Long 等<sup>[10]</sup>报道一致,提示自动化合成的<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-奥曲肽在 NET 显像中能获得令人满意的图像。

本研究也存在不足之处:合成条件方面,随着<sup>18</sup>F<sup>-</sup>的投入量继续增大,产品的放射性活度是否增加、有无限值、有无线性范围等方面未做进一步的探讨,今后将进一步完善。

综上所述,本研究利用 Trasis AllinOne 合成模块自动化制备<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-奥曲肽,一步便能完成,该方法简便、合成时间短、产率高,产物无需 HPLC 纯化。合成的<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-奥曲肽在 1 例胰腺 NET(G2 级)术后疑诊肝转移患者体内显像效果好,肿瘤有特异性高摄取。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 宫晓艳:研究实施、论文撰写;孙芳芳、余飞:研究实施;陈博、冯洪波:图像采集;杜雪梅:研究指导、论文修改

### 参 考 文 献

- [1] Patel YC. Somatostatin and its receptor family[J]. Front Neuroendocrinol, 1999, 20(3): 157-198. DOI:10.1006/frne.1999.0183.
- [2] 王健,王秀问.生长抑素受体显像和治疗研究进展[J].中华核医学杂志, 2011, 31(3): 213-216. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.019.  
Wang J, Wang XW. Progress in research on somatostatin receptor imaging and therapy[J]. Chin J Nucl Med, 2011, 31(3): 213-216. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.019.
- [3] Reubi JC, Laissue J, Krenning E, et al. Somatostatin receptors in human cancer: incidence, characteristics, functional correlates and

clinical implications[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1992, 43(1-3): 27-35. DOI:10.1016/0960-0760(92)90184-k.

- [4] Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action[J]. Life Sci, 1982, 31(11): 1133-1140. DOI:10.1016/0024-3205(82)90087-x.
- [5] 王玲,胡桂兰,乔真,等.神经内分泌肿瘤转移灶 PET/CT 生长抑素受体显像特点分析[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(3): 132-136. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.003.  
Wang L, Hu GL, Qiao Z, et al. Characteristics of neuroendocrine neoplasm metastasis in somatostatin receptor PET/CT imaging: a retrospective analysis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(3): 132-136. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.003.
- [6] McBride WJ, Sharkey RM, Karacay H, et al. A novel method of <sup>18</sup>F radiolabeling for PET[J]. J Nucl Med, 2009, 50(6): 991-998. DOI:10.2967/jnumed.108.060418.
- [7] Laverman P, McBride WJ, Sharkey RM, et al. A novel facile method of labeling octreotide with <sup>18</sup>F-fluorine[J]. J Nucl Med, 2010, 51(3): 454-461. DOI:10.2967/jnumed.109.066902.
- [8] Laverman P, D'Souza CA, Eek A, et al. Optimized labeling of NOTA-conjugated octreotide with F-18[J]. Tumour Biol, 2012, 33(2): 427-434. DOI:10.1007/s13277-011-0250-x.
- [9] Tshibangu T, Cawthorne C, Serdons K, et al. Automated GMP compliant production of [<sup>18</sup>F]AIF-NOTA-octreotide[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2020, 5(1): 4. DOI:10.1186/s41181-019-0084-1.
- [10] Long T, Yang N, Zhou M, et al. Clinical application of <sup>18</sup>F-AIF-NOTA-octreotide PET/CT in combination with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for imaging neuroendocrine neoplasms[J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(6): 452-458. DOI:10.1097/RLU.0000000000002578.

(收稿日期:2020-12-31)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

本刊编辑部