

# 碳酸酐酶 IX 靶向 PET 显像探针的合成及初步生物学评价

王乾辉<sup>1</sup> 仇冰青<sup>1</sup> 彭幻<sup>1</sup> 彭莹<sup>2</sup> 林建国<sup>2</sup> 邱玲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>江南大学化学与材料工程学院, 无锡 214122; <sup>2</sup>国家卫生健康委员会核医学重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室、江苏省原子医学研究所, 无锡 214063

通信作者: 邱玲, Email: qiuling@jsinm.org

**【摘要】** 目的 设计合成一种<sup>18</sup>F 标记的靶向碳酸酐酶 IX (CAIX) 的小分子 PET 显像探针<sup>18</sup>F-单-乙酰唑胺 (SAZ), 并初步探究其生物学性质。方法 以乙酰唑胺为原料合成探针前体 SAZ, 通过亲核取代等反应制得目标探针<sup>18</sup>F-SAZ, 测定其标记产率、放化纯、比活度、脂水分配系数和稳定性。利用人肾癌细胞株 OS-RC-2 (CAIX 阳性表达) 和人结肠癌细胞株 HCT116 (CAIX 阴性表达) 进行细胞摄取实验, 并构建荷瘤鼠模型进行 microPET 显像, 对探针在荷瘤鼠体内的生物分布进行分析。通过重复测量方差分析及 Bonferroni 法比较组间差异。结果 成功制备探针<sup>18</sup>F-SAZ, 其产率约 (5.60±0.51)%, 比活度 (7.90±0.62) MBq/nmol, 放化纯大于 99%, 脂水分配系数  $\log P = -0.38 \pm 0.01$ , 在 PBS 或小鼠血清中温育 4 h 后放化纯仍大于 99%。细胞摄取实验显示, OS-RC-2 细胞对探针的摄取在 30 min 时为 (1.47±0.24) 百分加入放射性剂量 (%AD), 显著高于阻断组和 HCT116 细胞 [(0.60±0.07) %AD, (0.50±0.05) %AD;  $F = 24.31$ ,  $P$  值: 0.012, 0.013 (Bonferroni 法校正)]。MicroPET 显像示, OS-RC-2 荷瘤鼠肿瘤对探针摄取在 30 min 时达到最大 [(2.92±0.07) 每克组织百分注射剂量率 (%ID/g)], 而探针在阻断组和 HCT116 荷瘤鼠肿瘤摄取最大仅为 (1.36±0.02) 和 (1.12±0.07) %ID/g。<sup>18</sup>F-SAZ 在 OS-RC-2 荷瘤鼠中主要分布于肿瘤及肾、肠道、肝、胃等器官。结论 成功合成<sup>18</sup>F-SAZ, 其具有较高的放化纯及良好的体外稳定性, 可特异性靶向 CAIX 高表达肿瘤细胞, 有望成为一种新型靶向 CAIX 的 PET 显像探针。

**【关键词】** 癌, 肾细胞; 碳酸酐酶 IX; 同位素标记; 氟放射性同位素; 正电子发射断层显像术; 肿瘤细胞, 培养的; 小鼠, 裸

基金项目: 江苏省卫生健康委员会科研项目 (ZD2022036)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241108-00390

## Synthesis and preliminary biological evaluation of carbonic anhydrase IX-targeted PET imaging probe

Wang Qianhui<sup>1</sup>, Qiu Bingqing<sup>1</sup>, Peng Huan<sup>1</sup>, Peng Ying<sup>2</sup>, Lin Jianguo<sup>2</sup>, Qiu Ling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Chemistry and Materials Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; <sup>2</sup>NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

Corresponding author: Qiu Ling, Email: qiuling@jsinm.org

**【Abstract】** **Objective** To design and synthesize a <sup>18</sup>F-labeled small molecule PET imaging probe targeting carbonic anhydrase IX (CAIX), named as <sup>18</sup>F-single-acetazolamide (SAZ), and to evaluate its biological properties preliminarily. **Methods** Acetazolamide was used as raw material to synthesize the precursor SAZ, and the target probe <sup>18</sup>F-SAZ was obtained through nucleophilic substitution and other reactions. The radiochemical yield, radiochemical purity, specific activity, lipid water partition coefficient  $\log P$ , and stability of <sup>18</sup>F-SAZ were determined. Cancer cell lines OS-RC-2 (CAIX-positive) and HCT116 (CAIX-negative) were used for cell uptake experiments, and corresponding tumor-bearing mice were constructed for microPET imaging. Biodistribution of the probe in OS-RC-2 tumor-bearing mice was analyzed. The difference among groups was analyzed by repeated measures analysis of variance and Bonferroni method. **Results** The probe <sup>18</sup>F-SAZ was successfully prepared with the labelling yield of (5.60±0.51)%, specific activity of (7.90±0.62) MBq/nmol, radiochemical purity more than 99%, and the lipid water partition coefficient  $\log P$  of  $-0.38 \pm 0.01$ . After incubation with PBS or mouse serum for 4 h, the radiochemical purity was still more than 99%. The uptake of <sup>18</sup>F-SAZ in OS-RC-2 cells reached (1.47±0.24) percentage of the added radioactivity dose (%AD) at 30 min, which was significantly higher than the uptake in the blocked group and that in HCT116 cells ((0.60±0.07) %AD, (0.50±0.05) %AD;  $F = 24.31$ ,  $P$  values: 0.012, 0.013 (Bonferroni correction method)). The results of microPET imaging showed that the uptake of <sup>18</sup>F-SAZ in OS-RC-2

tumors reached the maximum at 30 min ((2.92±0.07) percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g)), while the maximum uptakes in the blocked group and HCT116 tumors were only (1.36±0.02) and (1.12±0.07) %ID/g, respectively. <sup>18</sup>F-SAZ was mainly distributed in tumors and organs including kidney, intestine, liver, stomach in OS-RC-2 tumor-bearing mice. **Conclusions** The probe <sup>18</sup>F-SAZ is successfully synthesized. It has high radiochemical purity and good stability *in vitro*, and can specifically target tumor cells with high expression of CAIX. It is expected to be a new CAIX-targeting PET imaging probe.

**【Key words】** Carcinoma, renal cell; Carbonic anhydrase IX; Isotope labeling; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tumor cells, cultured; Mice, nude

**Fund program:** Scientific Research Project of Jiangsu Commission of Health (ZD2022036)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241108-00390

肾细胞癌是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 占有肾脏肿瘤的 80%~90%, 其又以肾透明细胞癌(renal clear cell carcinoma, RCCC)为主<sup>[1]</sup>。多数 RCCC 患者在发现时已处于中晚期, 且 30% 的患者在初次手术后会发生复发或转移<sup>[2-3]</sup>。临床上主要使用 CT 或 MRI 对肾癌进行检查, 但提供的图像不足以判断肾癌的亚型及分期<sup>[4]</sup>, 且常用于肾癌检测的螺旋式 CT 很难鉴别出较小的肾癌病灶<sup>[5]</sup>。PET 显像可以快速无创获得高分辨率图像, 从分子水平鉴别诊断肿瘤的分型和分期。<sup>18</sup>F-FDG 是目前临床最常用的广谱肿瘤显像剂, 但其诊断 RCCC 原发灶的灵敏度仅为 62%<sup>[6]</sup>, 且在鉴别肾癌良恶性方面特异性有限<sup>[7-8]</sup>。因此, 为了提高肾癌的早期鉴别诊断能力, 亟需开发特异性的探针。

碳酸酐酶 IX (carbonic anhydrase IX, CAIX) 是一种在缺氧肿瘤细胞表面特异性过表达的跨膜蛋白<sup>[9-10]</sup>。CAIX 的表达水平受缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 1 $\alpha$  的调控, 而在 RCCC 中有高达 90% 的肿瘤细胞存在肿瘤抑制因子 von Hippel-Lindau (VHL) 的突变缺失, 导致 HIF-1 $\alpha$  聚集, 从而使 CAIX 表达明显上调<sup>[11]</sup>。此外, CAIX 的过表达不仅显著提高了肿瘤转移的可能性, 且与化疗耐药性和放疗耐受性有关<sup>[12]</sup>。因此, CAIX 被视为肾癌诊断、治疗方案选择、疗效预测与预后评估的重要标志物。本研究基于 CAIX 的小分子靶向基团乙酰唑胺, 设计合成一种 <sup>18</sup>F 标记的靶向 CAIX 的小分子 PET 显像探针 <sup>18</sup>F-单-乙酰唑胺 (single-acetazolamide, SAZ), 并探究其在 CAIX 高表达模型中的特异性摄取情况。

## 材料与方 法

### 一、实验材料与仪器

1. 主要仪器及材料。回旋加速器(四川玖源源粒子科技有限公司)、microPET 扫描仪(德国 Siemens 公司)、 $\gamma$  计数仪(美国 PerkinElmer 公司)、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪及紫外检测器(美国 Waters 公司)、放射性检测器

(美国 PerkinElmer 公司)。RPMI-1640 和 DMEM 培养基(德国 VivaCell Biotechnology 公司)、胎牛血清(浙江天杭生物科技股份有限公司)、青霉素-链霉素(上海碧云天生物科技股份有限公司)、乙酰唑胺(上海阿拉丁生化科技股份有限公司)、5-己炔酸(上海毕得医药科技有限公司), 其余化学试剂均购自国药集团有限公司。

2. 细胞株及实验动物。人肾癌细胞株 OS-RC-2 (CAIX 阳性表达) 和人结肠癌细胞株 HCT116 (CAIX 阴性表达) 均购自中国科学院细胞库, 在 37 °C 含体积分数 5% CO<sub>2</sub> 的环境下使用 RPMI-1640 和 DMEM 培养基(含体积分数 10% 胎牛血清、体积分数 1% 青霉素-链霉素) 培养。15 只雌性、4~6 周龄、体质量约 20 mg 的 BALB/c 小鼠购自常州卡文斯实验动物有限公司, 在无特定病原体级环境中饲养 1 周后于小鼠右侧腋下接种 OS-RC-2 或 HCT116 细胞(每只接种 4×10<sup>6</sup> 个细胞), 待肿瘤长至约 200 mm<sup>3</sup> 进行显像实验。所有动物实验经江苏省原子医学研究所伦理委员会批准(JSINM-2024022), 遵循单位和国家相关实验动物管理和使用规定, 实验动物使用许可证号为 SYXK(苏)2019-0025。

### 二、实验方法

1. <sup>18</sup>F-SAZ 的合成(图 1)。先将乙酰唑胺(3.0 g)溶于盐酸, 110 °C 冷凝回流 3 h, 乙酸乙酯萃取得到中间体 A(1.06 g, 产率 41.5%); 再将中间体 A(30.0 mg)、5-己炔酸(24.4 mg)、1-羟基苯并三唑(13.5 mg)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(60.0 mg) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(55.5 mg) 在室温下反应 6 h, 经柱层析得到前体 SAZ(25.0 mg, 产率 54.7%)。N<sub>3</sub>-(聚乙二醇)<sub>4</sub>-对甲苯磺酰酯(2 mg) 与处理后的 <sup>18</sup>F 靶水在 100 °C 下共温育 15 min, 获得的产物再与 SAZ(1.5 mg)、抗坏血酸钠(0.84 mg)、三(3-羟丙基三氮基甲基)胺(1.91 mg) 以及五水硫酸铜(0.55 mg) 在 45 °C 反应 45 min 得到探针 <sup>18</sup>F-SAZ。

2. 体外理化性质测定。将探针 <sup>18</sup>F-SAZ 加入等体积正辛醇和水的混合液中, 振荡后室温离心(离

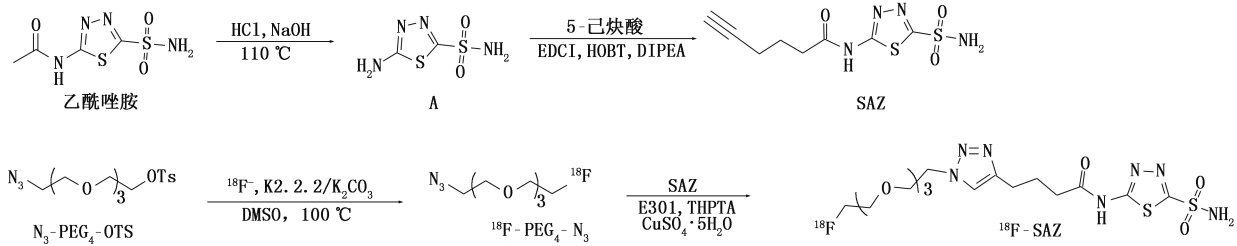


图 1  $^{18}\text{F}$ -单-乙酰咪唑胺(SAZ)的合成路线图。EDCI 为 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐,HOBT 为 1-羟基苯并三唑,DIPEA 为 *N,N*-二异丙基乙胺,  $\text{N}_3\text{-PEG}_4\text{-OTs}$  为  $\text{N}_3$ -(聚乙二醇)<sub>4</sub>-对甲苯磺酰酯,K2.2.2 为氨基聚醚,DMSO 为二甲基亚砜,PEG 为聚乙二醇,E301 为抗坏血酸钠,THPTA 为三(3-羟丙基三氮基甲基)胺

心半径 10 cm, 6 000 r/min) 5 min, 从两相各吸取 500  $\mu\text{l}$  样品, 使用  $\gamma$  计数仪测定放射性计数并计算脂水分配系数  $\log P$ 。取探针与 PBS 或小鼠血清共温育, 分别在 1、2、4 h 后取样进行 HPLC 检测分析。

3. 细胞摄取实验。以每管  $1.0 \times 10^6$  个细胞置于放免管中, 设置 OS-RC-2 组、阻断组和 HCT116 组, 每管加入 37 kBq 探针  $^{18}\text{F}$ -SAZ; 阻断组提前 30 min 加入冷化合物  $^{19}\text{F}$ -SAZ (2  $\mu\text{g}$ )。然后每管在 37  $^\circ\text{C}$  下温育 30、60 和 120 min, 细胞经 PBS 洗涤后收集并测量放射性计数, 计算细胞百分加入放射性剂量 (percentage of the added radioactivity dose, %AD)。

4. MicroPET 显像。荷瘤鼠模型设 3 组: OS-RC-2、阻断组和 HCT116 (每组各 3 只), 阻断组提前 30 min 注射冷化合物  $^{19}\text{F}$ -SAZ (按体质量 20 mg/kg, 100  $\mu\text{l}$ )。每组小鼠尾静脉注射探针  $^{18}\text{F}$ -SAZ (6.0 MBq) 后 30、60、90 和 120 min 进行 microPET 静态扫描 10 min, 采集图像并定量分析。

5. 生物分布实验。OS-RC-2 荷瘤鼠 (3 只) 注射  $^{18}\text{F}$ -SAZ (7.4 MBq) 后 1 h 处死, 解剖获得各组织, 称体质量并测量放射性计数, 计算每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 30.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。2 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用两因素重复测量方差分析和 Bonferroni 法。  $P < 0.05$  或  $P < 0.017$  (Bonferroni 法校正) 为差异具有统计学意义。

## 结 果

1. 探针的制备和质量控制。成功合成前体 SAZ, 其相对分子质量为 275.0, 结构经质谱确证无误。成功合成目标探针  $^{18}\text{F}$ -SAZ, 其放化纯大于 99%, 经衰减校正后产率约 (5.60  $\pm$  0.51)%, 比活度

(7.90  $\pm$  0.62) MBq/nmol, 脂水分配系数  $\log P$  为  $-0.38 \pm 0.01$ , 表现为亲水性。 $^{18}\text{F}$ -SAZ 在 37  $^\circ\text{C}$  下与 PBS 或小鼠血清共温育 4 h 后, 放化纯仍大于 99%, 表明其具有良好的体外稳定性。

2. 细胞摄取和阻断实验结果 (图 2)。分组和时间的交互作用对细胞摄取的影响有统计学意义 ( $F = 8.18, P = 0.006$ )。 $^{18}\text{F}$ -SAZ 在 CAIX 阳性细胞 OS-RC-2 中可被快速摄取, 30 min 时细胞摄取为 (1.47  $\pm$  0.24) %AD, 60 min 时达到最大为 (1.78  $\pm$  0.03) %AD, 在 120 min 时降至 (1.39  $\pm$  0.15) %AD。CAIX 阴性细胞 HCT116 对探针的摄取则相对较低, 30 min 时细胞摄取仅为 (0.50  $\pm$  0.05) %AD, 与 OS-RC-2 细胞差异有统计学意义 [ $F = 24.31, P = 0.013$  (Bonferroni 法校正)];  $^{19}\text{F}$ -SAZ 阻断后, OS-RC-2 细胞对探针的摄取明显受到抑制, 30 min 时仅为 (0.60  $\pm$  0.07) %AD [ $P = 0.012$  (Bonferroni 法校正)]。以上结果表明,  $^{18}\text{F}$ -SAZ 可特异性靶向 CAIX 高表达细胞。

3. MicroPET 显像结果 (图 3)。注射后 30 至 120 min,  $^{18}\text{F}$ -SAZ 在 OS-RC-2 荷瘤鼠中有明显的肿瘤摄取, 30 min 时达到最大值 [(2.92  $\pm$  0.07) %ID/g], 随后缓慢降低, 120 min 时降为 (1.99  $\pm$  0.06) %ID/g; 而  $^{18}\text{F}$ -SAZ 在 HCT116 荷瘤鼠肿瘤处的摄取最大仅为 (1.12  $\pm$  0.07) %ID/g。经  $^{19}\text{F}$ -SAZ 阻断后, OS-RC-2 荷瘤鼠肿瘤对探针的摄取受到明显抑制, 最高仅为 (1.36  $\pm$  0.02) %ID/g。 $^{18}\text{F}$ -SAZ 在 OS-RC-2 荷瘤鼠肌肉中的摄取持续较低, 最大摄取仅为 (1.34  $\pm$  0.11) %ID/g; 肿瘤/肌肉摄取比值在 30 min 时达到最大 (2.79  $\pm$  0.08), 显著高于相同时间点的 HCT116 组和阻断组 [1.57  $\pm$  0.23 和 1.37  $\pm$  0.29;  $F = 496.88$ , 均  $P < 0.001$  (Bonferroni 法校正)]。此外, 探针在荷瘤鼠骨髓中并未出现明显的摄取, 表明探针未发生体内脱氟现象, 具有优异的体内稳定性。然而, 在不同组荷瘤鼠的腹部均存在较高的探针蓄积, 60 min 时探针在 OS-RC-2 荷瘤鼠胃、肠道、肝和肾的摄取分别达到了 (4.00  $\pm$  0.29)、

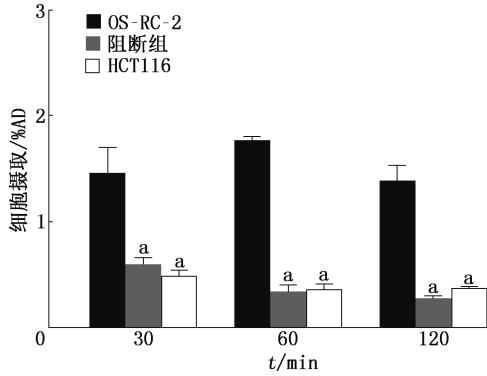


图 2 <sup>18</sup>F-单-乙酰唑胺(SA2)在不同细胞中不同时间点细胞摄取实验结果。阻断组为 OS-RC-2 细胞提前 30 min 加入 <sup>19</sup>F-SA2;%AD 为百分加入放射性剂量。<sup>a</sup>与相同处理时间的 OS-RC-2 细胞相比,  $P < 0.05$

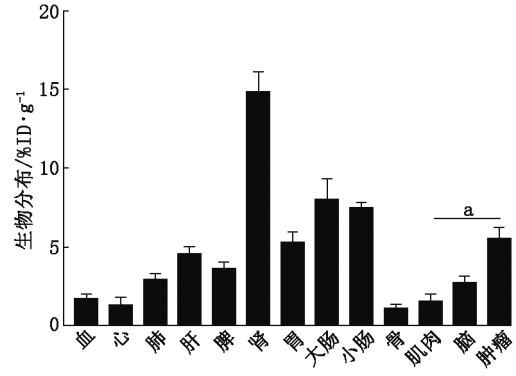


图 4 <sup>18</sup>F-SA2 注射后 1 h 在 OS-RC-2 荷瘤鼠中的生物分布。<sup>a</sup>为  $P < 0.001$

( $3.36 \pm 0.05$ )、( $2.27 \pm 0.06$ ) 和 ( $7.91 \pm 0.21$ ) %ID/g。

4.生物分布实验结果。注射探针后 1 h, <sup>18</sup>F-SA2 在肿瘤的摄取为 ( $5.59 \pm 0.65$ ) %ID/g, 显著高于肌肉摄取 [ $(1.60 \pm 0.41)$  %ID/g;  $t = 8.99, P < 0.001$ ]; 探针在非靶器官中, 肾摄取最高, 其次是大肠和小肠, 肝和胃中也有较高摄取(图 4)。

### 讨论

近年来靶向 CAIX 的 PET 探针研发备受关注, 但却普遍面临肿瘤部位摄取低 (<5 %ID/g) 而背景高的问题, 这一方面与探针在体内的代谢有关, 另一

方面与小鼠体内 CAIX 通常表达于胃和肠道的上皮细胞有关<sup>[7]</sup>。为了解决这一问题, 研究人员进行了很多的探索。最近, He 等<sup>[13]</sup>开发了一种靶向 CAIX 的小分子探针 <sup>68</sup>Ga-LF-4, 在 OS-RC-2 荷瘤鼠模型中呈现出较清晰的肿瘤显像, 且滞留时间长达 4 h, 但肿瘤摄取却不高 (<2.5 %ID/g)。<sup>18</sup>F-VM4-037 是少数进入临床研究的探针之一, 其在肾癌原发灶中表现出较高的信号摄取 [ $(3.04 \pm 1.14)$  %ID/g], 但远低于正常的肾摄取 [ $(35.4 \pm 12.3)$  %ID/g]<sup>[14]</sup>。此外, Zhang 等<sup>[15]</sup>基于磺酰胺抑制剂合成了探针 <sup>18</sup>F-2, PET 显像可清晰显示 HT-29 肿瘤, 注射探针后 10 min 肿瘤摄取达到最高 (1.2 %ID/g), 生物分布结果显示 1 h 后肿瘤摄取为 ( $0.41 \pm 0.06$ ) %ID/g, 远

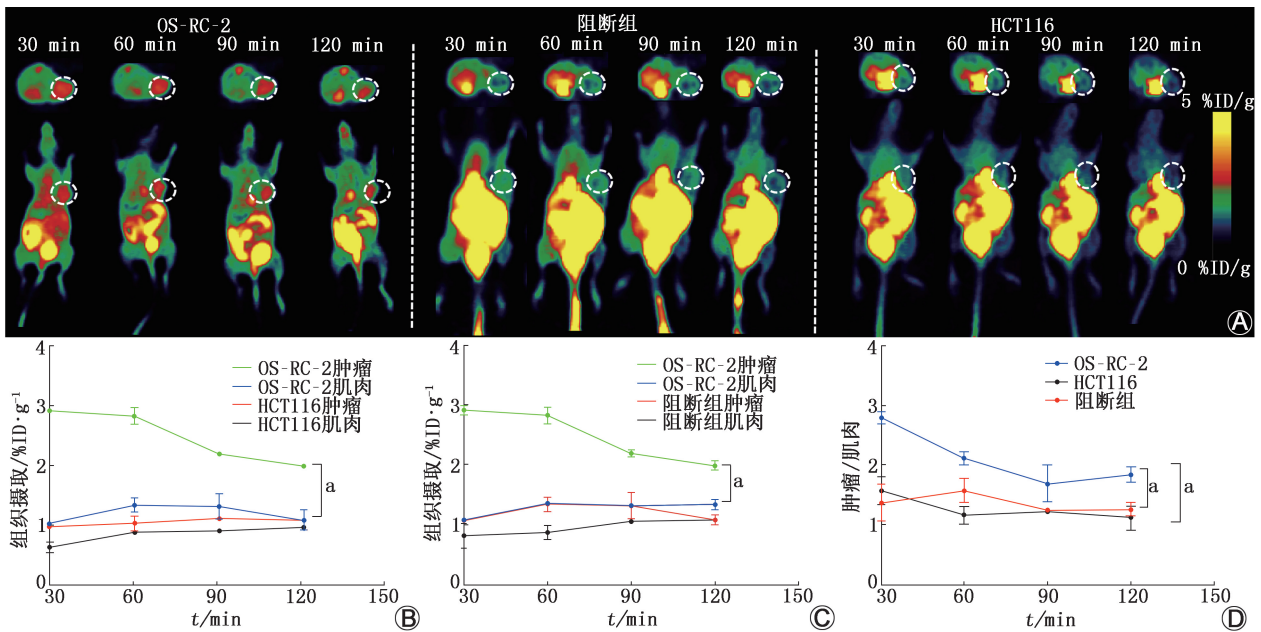


图 3 OS-RC-2 和 HCT116 荷瘤鼠尾静脉注射 <sup>18</sup>F-SA2 后不同时间点的 microPET 显像图(圆圈示肿瘤)及摄取定量分析结果。A. OS-RC-2、HCT116 及阻断组(OS-RC-2 荷瘤鼠提前 30 min 注射 <sup>19</sup>F-SA2)荷瘤鼠注射 <sup>18</sup>F-SA2 后不同时间点的 microPET 显像图; B. <sup>18</sup>F-SA2 在 OS-RC-2 和 HCT116 模型鼠中肿瘤和肌肉的摄取定量分析结果; C. <sup>18</sup>F-SA2 在 OS-RC-2 及阻断组模型鼠中肿瘤和肌肉的摄取定量分析结果; D. <sup>18</sup>F-SA2 在 OS-RC-2、HCT116 以及阻断组模型鼠中肿瘤/肌肉摄取比值。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率, <sup>a</sup>为  $P < 0.05$

低于探针在肝和肾中的蓄积[分别为(10.7±0.96)和(13.7±3.96) %ID/g]。More 等<sup>[16]</sup>基于乙酰唑胺合成了探针<sup>18</sup>F-acetazolamide, 显像结果显示肿瘤对该探针的摄取同样较低(<0.5 %ID/g), 探针主要蓄积在肾、胃及肠道处。因此, 针对 CAIX 的 PET 分子探针研发仍然需要不断的探索。

本研究基于 CAIX 抑制剂乙酰唑胺, 引入了 5-己炔酸和亲水基团聚乙二醇链, 旨在提升探针在肿瘤处的积累和降低背景摄取。通过两步法标记<sup>[17]</sup>, 稳定高效地获得了目标探针<sup>18</sup>F-SAZ。在细胞层面, 该探针展现出良好的 CAIX 靶向特异性; microPET 显像展示了较清晰的肿瘤影像, 肿瘤摄取最高为(2.92±0.07) %ID/g。与探针<sup>18</sup>F-2 和<sup>18</sup>F-acetazolamide 相比,<sup>18</sup>F-SAZ 在荷瘤鼠体内的靶/本底比值有了明显的改善。生物分布结果显示, 注射探针后 1 h, <sup>18</sup>F-SAZ 在肿瘤处的摄取达到了(5.59±0.65) %ID/g, 比探针<sup>18</sup>F-2 有了明显的提升。然而,<sup>18</sup>F-SAZ 在肾等器官中的摄取却未明显降低, 这可能是由于探针呈亲水性, 主要通过肾代谢造成。由于 CAIX 在正常的胃、肠道中均有所表达<sup>[15]</sup>, 导致探针<sup>18</sup>F-SAZ 在这些非靶器官中也有较高摄取, 可能会对转移性肾癌造成误诊, 也会使得靶向 CAIX 的治疗效果降低, 同时加大对其他正常组织的毒性不良反应。此外, 碳酸酐酶家族中仅有 CAIX 和 CA XII 在肿瘤中过表达, CAIX 在少数正常组织有表达, 而在大多数的缺氧肿瘤中过表达, 且参与肿瘤进展而成为抗肿瘤治疗的合适靶点<sup>[18]</sup>, 但两者靶向特异性鲜有研究报道。因此, 如何降低探针的非靶组织摄取, 提高靶向特异性仍将是后续研究的重要方向。

综上所述, 本研究设计开发了一种新型靶向 CAIX 的<sup>18</sup>F 标记小分子 PET 探针, 该探针具有优异的体外稳定性, 可特异性靶向 CAIX 高表达的肿瘤细胞, 在 PET 显像中展现出较清晰的肿瘤影像。后续课题组将继续优化探针结构, 以期提高其肿瘤靶向能力, 并降低非靶器官的摄取。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王乾辉: 研究实施、数据分析、论文撰写; 仇冰青、彭幻、彭莹: 数据采集、技术支持; 邱玲、林建国: 研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

[1] 晚期肾透明细胞癌系统性治疗中国专家共识专家组, 中国临床肿瘤学会肾癌专业委员会, 中国抗癌协会泌尿系统肿瘤专业委员会. 晚期肾透明细胞癌系统性治疗中国专家共识(2024 版)[J]. 中华肿瘤学杂志, 2024, 46(9): 844-854. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240322-00117.

Chinese Expert Consensus on the Systemic Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma Workgroup; Chinese Society of Clinical Oncology, Experts Committee on Renal Carcinoma; China Anti-Cancer Association, the Society of Genitourinary Tract Cancer. Chinese expert consensus on the systemic treatment of advanced clear cell renal cell carcinoma (2024 edition)[J]. Chin J Oncol, 2024, 46(9): 844-854. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240322-00117.

[2] Shao H, Liao Y, Xiang M, et al. Immunohistochemical co-expression of PAX2 and CAIX predicts better prognosis in clear cell renal cell carcinoma after nephrectomy: a retrospective observational study[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024, 70(6): 129-134. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.6.20.

[3] 施国海, 叶定伟. 晚期肾癌全程系统治疗[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(Z2): 24-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.Z2.007.

Shi GH, Ye DW. Full course of systemic treatment for advanced kidney cancer[J]. Chin J Urol, 2017, 38(Z2): 24-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.Z2.007.

[4] 武宝华, 吴博云, 邵亚军, 等. 多模态影像技术对不同亚型肾癌及其病理学分级的诊断效能[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2024, 22(10): 111-113. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2024.10.036.

Wu BH, Wu BY, Shao YJ, et al. The diagnostic efficacy of multimodal imaging in different subtypes of renal cell carcinoma and its pathological grading[J]. Chin J CT MRI, 2024, 22(10): 111-113. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2024.10.036.

[5] 闫龙, 郭巍, 刘瑞, 等. 320 排螺旋 CT 多期增强扫描结合三维成像技术在肾癌诊断中的价值分析[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2024, 22(3): 71-75. DOI: 10.19893/j.cnki.ydyxb.2023-0241.

Yan L, Guo W, Liu R, et al. Analysis of the value of 320-slice spiral CT multi-phase enhanced scanning combined with three-dimensional imaging in the diagnosis of renal cell carcinoma[J]. J Yanan Univ (Med Sci), 2024, 22(3): 71-75. DOI: 10.19893/j.cnki.ydyxb.2023-0241.

[6] Lou K, Wang J, He H, et al. Value of [<sup>68</sup>Ga]Ga-NYM046 PET/CT, in comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, for diagnosis of clear cell renal cell carcinoma[J]. J Nucl Med, 2024, 65(12): 1884-1890. DOI: 10.2967/jnumed.124.267527.

[7] Zhu W, Li X, Zheng G, et al. Preclinical and pilot clinical evaluation of a small-molecule carbonic anhydrase IX targeting PET tracer in clear cell renal cell carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(10): 3116-3125. DOI: 10.1007/s00259-023-06248-7.

[8] 杨乔, 罗亚平. 肾透明细胞癌术后胰腺占位鉴别诊断一例[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(8): 491-493. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200708-00274.

Yang Q, Luo YP. Differentiation of the pancreatic mass in a post-surgical patient with renal clear cell carcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(8): 491-493. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200708-00274.

[9] Cheng F, Wang X, Zhong D, et al. Significance of detection of serum carbonic anhydrase IX in the diagnosis of lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2015, 18(1): 29-33. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.01.05.

[10] 林佳, 王佃余, 刘鉴峰, 等. 基于碳酸酐酶 IX 的肿瘤成像和治疗研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(1): 116-131. DOI: 10.13345/j.cjb.220470.

- Lin J, Wang DY, Liu JF, et al. Carbonic anhydrase IX-based tumor imaging and therapy: a review [J]. Chin J Biotechnol, 2023, 39(1): 116-131. DOI:10.13345/j.cjb.220470.
- [11] Hoefflin R, Harlander S, Schäfer S, et al. HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  differently regulate tumour development and inflammation of clear cell renal cell carcinoma in mice [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4111. DOI:10.1038/s41467-020-17873-3.
- [12] Ozensoy Guler O, Supuran CT, Capasso C. Carbonic anhydrase IX as a novel candidate in liquid biopsy [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2020, 35(1): 255-260. DOI:10.1080/14756366.2019.1697251.
- [13] He C, Liu F, Tao J, et al. A CAIX dual-targeting small-molecule probe for noninvasive imaging of ccRCC [J]. Mol Pharm, 2024, 21(7): 3383-3394. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.4c00104.
- [14] Turkbey B, Lindenberg ML, Adler S, et al. PET/CT imaging of renal cell carcinoma with  $^{18}\text{F}$ -VM4-037: a phase II pilot study [J]. Abdom Radiol (NY), 2016, 41(1): 109-118. DOI:10.1007/s00261-015-0599-1.
- [15] Zhang Z, Lau J, Zhang C, et al. Design, synthesis and evaluation of  $^{18}\text{F}$ -labeled cationic carbonic anhydrase IX inhibitors for PET imaging [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2017, 32(1): 722-730. DOI:10.1080/14756366.2017.1308928.
- [16] More KN, Lee JY, Kim DY, et al. Acetazolamide-based [ $^{18}\text{F}$ ]-PET tracer: *in vivo* validation of carbonic anhydrase IX as a sole target for imaging of CA-IX expressing hypoxic solid tumors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(5): 915-921. DOI:10.1016/j.bmcl.2018.01.060.
- [17] Xu L, Zhang L, Liang B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of a small-molecule PET agent for imaging PD-L1 expression [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(2): 213. DOI:10.3390/ph16020213.
- [18] Pastorekova S, Parkkila S, Zavada J. Tumor-associated carbonic anhydrases and their clinical significance [J]. Adv Clin Chem, 2006, 42: 167-216.

(收稿日期:2024-11-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2025 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

AUC(area under curve), 曲线下面积

CI(confidence interval), 可信区间

CT(computed tomography), 计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

FDG(fluorodeoxyglucose), 脱氧葡萄糖

HAV(hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin), 血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

PBS(phosphate buffered solution), 磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count), 血小板计数

RBC(red blood cells), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

ROC(receiver operating characteristic), 受试者工作特征

ROI(region of interest), 感兴趣区

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术

SUV(standardized uptake value), 标准摄取值

SUV<sub>max</sub>(maximum standardized uptake value), 最大标准摄取值SUV<sub>mean</sub>(mean standardized uptake value), 平均标准摄取值

WBC(white blood cells), 白细胞

WHO(World Health Organization), 世界卫生组织

本刊编辑部