・免疫 PET/SPECT 显像・

⁸⁹Zr标记达雷妥尤单克隆抗体用于多发性 骨髓瘤显像诊断的临床前评价

赵海涛 李梁华 魏伟军 陈虞梅 吕春 王成 刘建军 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科,上海 200127 通信作者:刘建军,Email:nuclearj@163.com

【摘要】目的 制备⁸⁹Zr标记达雷妥尤单克隆抗体(Daratumumab),并评价其用于多发性骨髓瘤(MM)显像诊断的可行性。方法 依据⁸⁹Y(p,n)⁸⁹Zr核反应原理,采用回旋加速器固体靶系统(30 µA, 1.5 h)和自动化纯化模块生产⁸⁹Zr,检测核纯度、半衰期和杂质金属含量。将去铁胺(DFO)与 Daratumumab 偶联后再与⁸⁹Zr 螯合制备⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab,进行连续3 批产品的质量控制分析。在正常家兔体内进行药代动力学评价,在原位骨髓瘤小鼠模型中进行⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab microPET/CT显像。采用两独立样本 t 检验比较原位骨髓瘤小鼠模型中进行⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab microPET/CT显像。采用两独立样本 t 检验比较原位骨髓瘤和正常骨骼 SUV 的差异。结果 获得⁸⁹Zr 纯品约 560 MBq, γ 能谱仪显示只有 2 个⁸⁹Zr 特征能峰(909 keV和511 keV),半衰期为 78.2 h,金属杂质含量较少。⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 的 pH 值为 7.2 左右,放化纯大于 99%,体外稳定性良好,无菌和内毒素检测通过。家兔体内药代动力学研究显示,随时间推移和体内代谢,⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 逐渐由血液分布于肝、脾、肾和骨关节等。原位骨髓瘤小鼠⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab microPET/CT显像示,⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在原位骨髓瘤的 SUV 高于正常骨骼(2 h:0.22±0.02 和 0.06±0.00;1 d:0.38±0.01 和 0.08±0.00;t 值:8.89、21.90,均 P=0.001)。结论 成功制备⁸⁹Zr 和⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab,并完成相关质量控制与体内外生物学评价,验证了⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 用于 MM 显像诊断的可行性,为临床转化打下基础。

【关键词】 抗体,单克隆;抗原, CD38;同位素标记;锆;正电子发射断层显像术;多发性骨髓瘤; 小鼠;兔

基金项目:国家自然科学基金(82102089) DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211116-00404

Preclinical evaluation of ⁸⁹Zr labeled Daratumumab for imaging diagnosis of multiple myeloma

Zhao Haitao, Li Lianghua, Wei Weijun, Chen Yumei, Lyu Chun, Wang Cheng, Liu Jianjun Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Liu Jianjun, Email: nuclearj@163.com

[Abstract] Objective To prepare ⁸⁹Zr labeled Daratumumab and evaluate its feasibility in the imaging diagnosis of multiple myeloma (MM). Methods According to the principle of ⁸⁹Y (p, n) ⁸⁹Zr nuclear reaction, ⁸⁹Zr was produced by cyclotron solid target system (30 µA, 1.5 h) and automatic purification module. The radionuclide purity, half-life and impurity metal ion concentration were detected. Desferrioxamine (DFO) was coupled with Daratumumab and then chelated with ⁸⁹Zr to prepare ⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab. The quality control analyses of three consecutive batches were carried out. Pharmacokinetic evaluation and ⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab microPET/CT imaging were performed in normal rabbits and orthotopic myeloma mouse models, respectively. The SUV in situ myeloma and that in normal bone were compared by independent-sample t test. **Results** About 560 MBq of 89 Zr was obtained, and there were only two characteristic energy peaks of 89 Zr (909 keV and 511 keV) by γ spectrometer. The half-life of 89 Zr was 78.2 h, and the content of metal impurities was small. 89Zr-DFO-Daratumumab was prepared with pH of 7.2, radiochemical purity of more than 99%, good stability in vitro, and sterility and endotoxin tests were passed. Pharmacokinetic studies in rabbits showed that ⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab was gradually distributed from blood to liver, spleen, kidney and bone joints over time and metabolism. The results of microPET/CT imaging in orthotopic myeloma mouse models showed that the SUVs of ⁸⁹Zr-DFO-daratumumab in situ myeloma were significantly higher than those in normal bone (2 h; 0.22±0.02 vs 0.06±0.00; 1 d; 0.38±0.01 vs 0.08±0.00; t values: 8.89, 21.90, both P=0.001). Conclusion ⁸⁹Zr and ⁸⁹Zr-DFO-daratumumab are successfully prepared, and relevant quality control and biological evaluation in vivo and in vitro are completed, which verify the feasibility of ⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab in the imaging diagnosis of MM, thus laying a foundation for clinical transformation.

[Key words] Antibodies, monoclonal; Antigens, CD38; Isotope labeling; Zirconium; Positronemission tomography; Multiple myeloma; Mice; Rabbits

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82102089)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211116-00404

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是发病率 第2高的血液恶性肿瘤^[1]。目前 MM 评估方法(血液 分析、骨髓穿刺活组织检查)的局限性以及¹⁸F-FDG PET/CT 较高的假阳性率,严重影响了临床 MM 的 准确分期和治疗^[2]。免疫 PET 凭借抗体高特异性 和 PET 高灵敏度的独特优势,在临床肿瘤诊疗中的 重要地位日益凸显^[3]。达雷妥尤单克隆抗体(Daratumumab)是一种人源化单克隆抗体,可与恶性浆细 胞高表达的 CD38 结合^[4-5],并于 2019 年在中国获 批用于单药治疗复发和难治性 MM 成年患者。本研 究开展了⁸⁹Zr 标记 Daratumumab 的制备、纯化与生 物学评价等研究,并通过免疫 PET 评价⁸⁹Zr 标记 Daratumumab 用于 MM 显像诊断的可行性,为临床 转化奠定基础。

材料与方法

1.动物、试剂与仪器。去铁胺(desferrioxamine, DFO)异硫氰酸酯(isothiocyanatophenyl, NCS)购于 美国 Macrocyclics 公司, Daratumumab 购于美国 Johnson & Johnson 公司,胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购于美国 Gemini 公司,⁸⁹Y 靶材料与⁸⁹Zr 纯化 试剂盒分别购于烟台东诚药业集团股份有限公司和 南京江原安迪科正电子研究发展有限公司。主要仪 器:回旋加速器与固体靶系统(HM-10,日本住友公 司)、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC) 仪(美国 Agilent 公司)、薄层色谱 (thin layer chromatography, TLC) 放射性扫描仪 (MINI-SCAN,德国 Eckert & Ziegler 公司)、CRC-55tR型活度计(美国 CAPINTEC 公司)、y 能谱仪 (美国 Canberra 公司)。人 MM 细胞株 MM.1S 购自 中国科学院细胞库。2 只雌性实验家兔(13~14 月 龄,体质量约3kg)购于上海杰思捷实验动物有限 公司「实验许可证号:SCXK(沪)2018-0004]。6 只 雌性 NCG 小鼠(4~5 周龄,体质量约 18 g) 购于和 元生物技术(上海)股份有限公司「实验许可证号: SYXK(沪)2017-0003]。动物实验遵循上海交通大 学医学院附属仁济医院和国家有关实验动物管理和 使用的规定。

2.⁸⁹Zr的生产与纯化。按照固体靶系统尺寸裁 剪⁸⁹Y 靶材料,放置于固定靶片基座中。将靶片基 座传送至固体靶照射靶位,检测固体靶系统的密封性,开启前端氦冷却系统和后端水冷却系统。设置固体靶照射束流 10~30 μA,时间 1.5 h,⁸⁹Y 靶材料在 10 MeV 能量条件下照射。照射结束,加入溶解液将照射后的⁸⁹Y 溶解,并传输至纯化系统。开启自动化纯化模块,将靶水转移到羟肟酸树脂纯化柱上,依次通过 10 ml 盐酸(2 mol/L)、10 ml 去离子水冲洗,最后用 1.5 ml 草酸(1 mol/L)从柱子上淋洗得到⁸⁹Zr 产品,记录产品的放射性活度,计算半衰期。 采用 γ 能谱仪检测放射性核纯度,测定金属杂质离子浓度。

3. ⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 的制备与质量控制。 将 DFO-NCS(0.25 mg)加入到 Daratumumab(10 mg) 溶液中,用 0.1 mol/L 碳酸钠溶液调节 pH 值至 9 左 右,室温放置反应 1 h 后经 PD10 柱纯化得到 DFO-Daratumumab 偶联物。取纯化后的⁸⁹Zr 草酸溶液 (约 111 MBq),调节 pH 值至 7.0~7.5,向其中加入 标记前体 DFO-Daratumumab 溶液(3 mg),室温振荡 1 h。反应结束后经 PD10 柱纯化、0.22 μm 滤膜(德 国 Millipore 公司)过滤后获得⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 溶液。连续制备 3 批产品,观察其性状,测定 pH 值 和放射性浓度,进行细菌和内毒素检测,以柠檬酸钠 溶液为展开剂,利用 TLC 对产品的放化纯及体外稳 定性(3 个物理半衰期)进行分析。

4. ⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在正常家兔体内的药 代动力学研究。取 2 只正常家兔,予肌内注射质量 分数 2%戊巴比妥钠(1.5 ml/kg)进行麻醉,并建立 耳缘静脉通路。其中 1 只(封闭组)在注射放射性药 物前 0.5 h 静脉注射 1.2 mg Daratumumab,另外 1 只 (对照组)静脉注射等体积生理盐水。随后,分别经 耳缘静脉注射⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 溶液(18.5 MBq), 利用全身 PET/CT(上海联影医疗科技股份有限公 司)进行 1 h 动态扫描,并在注射药物后的第 1、3、7 和 14 天进行静态采集。最后,对采集图像进行重建, 分别勾画心脏、肝、脾、肾、骨骼和肌肉等组织的 ROI, 计算动态 1 h 以及静态不同时间点上述 ROI 的 SUV。

5.⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在荷瘤小鼠模型的 microPET/CT显像。将 MM.1S 细胞(约 0.5×10⁶ 个)配 制成 PBS 混悬液(100 μl),经尾静脉注射入 NCG 小 鼠体内以构建原位骨髓瘤小鼠模型^[6],约2~3周后 用于体内显像实验。将模型鼠和正常小鼠各3只分别 经尾静脉注射⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 溶液(1.85 MBq), 并于注射药物2h和1d后利用 mircoPET/CT(法国 Inviscan 公司)进行静态扫描,利用 Osirix 软件对图 像进行重建处理,并分别勾画原位骨髓瘤和正常骨 骼的摄取值。将原位骨髓瘤模型小鼠处死后,取后 肢胫骨组织切片进行 HE 染色和免疫组织化学 CD38 染色。

6.统计学处理。采用 Graphpad prism 6 软件分 析数据,符合正态分布的定量资料用 x±s 表示。采 用两独立样本 t 检验比较原位骨髓瘤和正常骨骼 SUV 的差异。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. ⁸⁹Zr 的生产与纯化。⁸⁹Zr 产量约为 560 MBq, 自动化纯化模块纯化效率约为 85%,纯化后⁸⁹Zr 产 品为无色透明液体,放射性浓度约为 3.7×10^5 MBq/L。 γ 能谱仪显示 2 个⁸⁹Zr 特征能峰(909 keV 和 511 keV), 无其他放射性核素杂质能峰。产品半衰期约为 78.2 h, 测定杂质金属离子浓度(μ g/g)低于国际(药品注 册)协调会议(International Conference on Harmonization, ICH) 对元素杂质指导原则(https://database. ich. org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_ Step4_Guideline_2019_0322.pdf)的要求限值。

2.⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 的制备与质量控制。⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 的合成路线如图1所示,将 Daratumumab 与 DFO 偶联后再与⁸⁹Zr 进行螯合,标记率大于 95%,产品经纯化后为无色透明液体,pH 值为 7.2 左右。产品比活度约为 25 MBq/mg,放化纯大于 99%;在体外 FBS 中放置 3 个半衰期(约9 d)依然保持原型不分解,体外稳定性良好;无菌检测合格,内毒素水平低于 FDG 注射液标准[<15 内毒素单位(endotoxin unit, EU)/ml]。



图1⁸⁹Zr标记达雷妥尤单克隆抗体(Daratumumab)的合成路 线示意图。DFO 为去铁胺

3.⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在正常家兔体内的药 代动力学研究。PET/CT 显像(图 2A)示,⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 进入家兔体内后早期(3 d 前)主要分 布在血液中,这是因为抗体具有较慢的血液清除速 率;随着时间推移和药物清除(7 d 后),全身背景降 低,⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 主要分布在肝、脾和肾; 骨关节在整个显像过程中均有摄取,可能是示踪剂 在体内复杂环境中脱⁸⁹Zr 所致。⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在封闭组与对照组家兔体内分布无明显差 异。动态摄取曲线(1 h;图 2B)表明,⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在家兔体内主要器官摄取值高低依次 为心脏(血液)、肝、脾、肾、骨骼、肌肉,并随着时间 推移缓慢下降;与对照组相比,封闭组家兔的脾和肾 摄取稍有波动和不同,其他器官组织基本一致。

所有器官的摄取值随着时间推移和药物体内代 谢呈下降趋势(图3),对照组和封闭组家兔的心脏、 肝、脾和骨骼注射⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 后1 d 的 摄取基本一致,而封闭组⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在 肾和肌肉中的摄取始终略高于对照组,结果表明,提 前注射一定剂量未标记 Daratumumab 对于⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在家兔体内主要器官的封闭作用不明显。

4. ⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在荷瘤小鼠模型的显像研究。MicroPET/CT 显像(图 4A)示,⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在小鼠体内的早期(1 d 内)分布与家兔基本一致,主要分布于心脏、肝和骨关节等组织。在药物注射后的 2 h 和 1 d,模型鼠原位骨髓瘤显像效果明显,⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 的摄取高于正常小鼠骨骼(2 h:0.22±0.02 和 0.06±0.00,t = 8.89,P = 0.001;1 d:0.38±0.01 和 0.08±0.00,t = 21.90,P = 0.001)。将原位骨髓瘤模型鼠后肢胫骨切片进行HE 染色和免疫组织化学 CD38 染色,结果表明模型鼠骨髓高表达 CD38(图 4B),与免疫 PET 显像结果相符。

讨 论

CD38 是一种单链 II 型跨膜糖蛋白,其在终末分 化的浆细胞以及淋巴样肿瘤(如 MM、艾滋病相关淋 巴瘤、移植后淋巴增生性疾病)细胞表面高表达,而 在大多数静息自然杀伤细胞、单核细胞和骨髓细胞 中表达水平相对较低^[7]。CD38 在恶性浆细胞上的 相对高表达及调节细胞内信号的作用使其成为非常 有吸引力的 MM 治疗性抗体靶点^[8]。Daratumumab 于 2015 年底首次被美国食品与药品监督管理局批 准上市,其可与肿瘤细胞表达的CD38结合,通过补



图 2⁸⁹Zr 标记达雷妥尤单克隆抗体(Daratumumab)在对照组与封闭组家兔体内不同时间点的静态显像图(A)和不同器官的1h动态摄 取曲线(B)。药物注射后主要分布在肝、脾、心脏、骨骼等器官,各器官摄取值随时间推移逐渐降低



图 3 ⁸⁹Zr 标记 Daratumumab 在对照组与封闭组家兔体内不同器官的摄取值随时间变化曲线

体依赖的细胞毒作用、抗体依赖性细胞介导的细胞 毒作用和抗体依赖性细胞吞噬作用以及免疫球蛋白 受体等多种免疫相关机制诱导肿瘤细胞凋亡^[45]。

高特异性、高灵敏度的免疫 PET 显像在临床肿 瘤诊疗中的作用日益显著,其通过实时、在体的伴随 诊断显像,实现患者的准确分型和疗效的动态监 测^[3]。正电子金属核素⁸⁹Zr 的物理半衰期为 78.4 h, 平均正电子能量为 0.389 MeV,通常被用于抗体等 具有较长生物半衰期物质的标记^[9-11]。⁸⁹Zr 标记的 抗体分子探针为药物体内药代动力学分析、患者筛 选和疗效评价提供了强有力的工具。国外已有研究 利用⁸⁹Zr标记 Daratumumab 对淋巴瘤和 MM 动物模型进行免疫 PET 显像^[12-14],并开展了相关临床试验,而国内在⁸⁹Zr标记药物的制备以及体内外评价方面的报道相对较少^[15-19]。本文是在文献报道的基础上,对⁸⁹Zr标记 Daratumumab 药物的生产、制备与质量控制进行了系统性研究,着重评价该药物在正常家兔体内代谢随时间变化情况,并探索其用于免疫PET 早期显像的可行性,为临床实施提供依据。

本研究利用低能回旋加速器(HM-10)固体靶系 统成功制备了⁸⁹Zr 金属核素,通过自动化纯化模块 获得了高纯度的⁸⁹Zr,并进行了质量控制分析。随后,



图 4 ⁸⁹Zr标记达雷妥尤单克隆抗体(Daratumumab)在正常小鼠(对照组)和原位骨髓瘤模型鼠(MM.1S组)的 microPET/CT 显像图和病 理检查图。A. MicroPET/CT 显像示药物在原位骨髓瘤模型鼠骨骼摄取高于正常鼠骨骼,红色椭圆为小鼠骨骼 ROI;B.正常小鼠(上排)和 原位骨髓瘤模型鼠(下排)后肢胫骨 HE 染色(×42)与免疫组织化学 CD38 染色(×42)示,原位骨髓瘤模型鼠骨骼 CD38 表达水平高于正常 鼠骨骼

经偶联与放射性标记制备⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab,3 批产品均通过了 pH 值、放化纯、稳定性、无菌、内毒 素等检测,整个制备过程快速、简便。在正常家兔体 内进行的体内药代动力学研究表明,前期⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 主要在血液中,随着时间推移和药物 体内清除,后期主要分布在肝、脾、肾和骨骼中。家 兔封闭实验结果未达到文献报道的人的封闭效 果^[20],可能是由于种属差异所致。另外,本研究中 家兔药代动力学研究数量不足,导致数据统计需要 的样本量不足,存在一定的局限性。在原位骨髓瘤 小鼠模型的免疫 PET 显像实验中,⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 在早期(1 d 内)即可对原位骨髓瘤清晰显 像,其在原位骨肿瘤处摄取显著高于对照组小鼠正 常骨骼。

综上,本研究从核素生产到免疫 PET 显像对⁸⁹Zr-DFO-Daratumumab 进行了初步的系统研究,为后续 的临床应用奠定了坚实的基础。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 赵海涛:实验操作、论文撰写、数据整理、统计分析; 李梁华、魏伟军、陈虞梅:数据整理、统计分析;吕春、王成:实验操作, 数据整理;刘建军:研究指导、论文修改

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021
 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33. DOI:10.3322/caac. 21654.
- [2] Messiou C, Hillengass J, Delorme S, et al. Guidelines for acquisi-

tion, interpretation, and reporting of whole-body MRI in myeloma:
myeloma response assessment and diagnosis system (MY-RADS)
[J]. Radiology, 2019, 291 (1): 5-13. DOI: 10.1148/radiol.
2019181949.

- [3] Wei W, Rosenkrans ZT, Liu J, et al. ImmunoPET: concept, design, and applications [J]. Chem Rev, 2020, 120(8): 3787-3851. DOI:10.1021/acs.chemrev.9b00738.
- [4] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab monotherapy in multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2015, 373(13): 1207-1219. DOI:10.1056/NEJMoa1506348.
- [5] Saltarella I, Desantis V, Melaccio A, et al. Mechanisms of resistance to anti-CD38 Daratumumab in multiple myeloma [J]. Cells, 2020, 9(1): 167. DOI:10.3390/cells9010167.
- [6] Wang C, Chen Y, Hou YN, et al. ImmunoPET imaging of multiple myeloma with [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-Nb1053[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(9): 2749-2760. DOI: 10.1007/s00259-021-05218-1.
- [7] van de Donk N, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future[J]. Blood, 2018, 131(1): 13-29. DOI:10.1182/blood-2017-06-740944.
- [8] Petrucci MT, Vozella F. The anti-CD38 antibody therapy in multiple myeloma [J]. Cells, 2019, 8 (12): 1629. DOI: 10.3390/ cells8121629.
- [9] Van Dongen GA, Huisman MC, Boellaard R, et al. ⁸⁹Zr-immuno-PET for imaging of long circulating drugs and disease targets: why, how and when to be applied? [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 59(1): 18-38.
- [10] Deri MA, Zeglis BM, Francesconi LC, et al. PET imaging with ⁸⁹Zr: from radiochemistry to the clinic [J]. Nucl Med Biol, 2013, 40 (1): 3-14. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2012.08.004.
- [11] Vosjan MJ, Perk LR, Visser GW, et al. Conjugation and radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for PET imaging using the bifunctional chelate p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxam-

ine[J]. Nat Protoc, 2010, 5(4): 739-743. DOI:10.1038/nprot. 2010.13.

- [12] Kang L, Jiang D, England CG, et al. ImmunoPET imaging of CD38 in murine lymphoma models using ⁸⁹Zr-labeled daratumumab
 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(8): 1372-1381. DOI:10.1007/s00259-018-3941-3.
- [13] Ghai A, Maji D, Cho N, et al. Preclinical development of CD38-targeted [⁸⁹Zr]Zr-DFO-Daratumumab for imaging multiple myeloma
 [J]. J Nucl Med, 2018, 59(2): 216-222. DOI:10.2967/jnumed. 117.196063.
- [14] Kirchner J, O'Donoghue JA, Becker AS, et al. Improved image reconstruction of ⁸⁹Zr-immunoPET studies using a Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm [J]. EJNMMI Phys, 2021, 8 (1); 6. DOI:10.1186/s40658-021-00352-z.
- [15] 王立振,杨敏. ⁸⁹Zr 标记放射性药物应用进展[J].同位素, 2016, 29 (2): 121-128. DOI:10.7538/tws.2016.29.02.0121.
 Wang LZ, Yang M. Development of ⁸⁹Zr labelled radiopharmaceuticals[J]. Journal of Isotopes, 2016, 29 (2): 121-128. DOI:10. 7538/tws.2016.29.02.0121.
- [16] 王燕,杨敏,缪丽燕.⁸⁹Zr 标记抗体 PET 显像技术在药物研发中的应用[J].中国新药杂志, 2019, 28(8): 954-960.
 Wang Y, Yang M, Miao LY. Application of PET with ⁸⁹Zr labeled antibodies in drug research and development [J]. Chin J New Drugs, 2019, 28(8): 954-960.
- [17] 程思源,洪浩,朱小华.⁸⁹Zr 正电子显像剂的制备及进展[J].中

华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(11): 733-737. DOI:10. 3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.016.

Cheng SY, Hong H, Zhu XH. Recent progress of ⁸⁹Zr tracers for PET imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(11): 733-737. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.016.

- [18] 王风,郭晓轶,刘特立,等.固体靶 PET 核素⁸⁹Zr 的制备、质量控制和抗体标记[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(5);294-297. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191018-00226.
 Wang F, Guo XY, Liu TL, et al. Production and purification of solid target PET nuclide ⁸⁹Zr and its antibody labeling[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(5): 294-297. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191018-00226.
- [19] 陈文,魏洪源,刘宁,等.正电子核素⁸⁹Zr:药物化学及其生物体内行为评价的研究新进展[J].核化学与放射化学,2018,40(1):11-22.DOI:10.7538/hhx.2017.YX.2016074.
 Chen W, Wei HY, Liu N, et al. Positron-emitting radionuclide ⁸⁹Zr: medicinal chemistry and *in vivo* biological behavior evaluation[J].
 J Nucl Radiochem, 2018, 40(1): 11-22.DOI: 10.7538/hhx. 2017.YX.2016074.
- [20] Ulaner GA, Sobol NB, O'Donoghue JA, et al. CD38-targeted immuno-PET of multiple myeloma: from xenograft models to first-inhuman imaging. Radiology 2020, 295 (3): 606-615. DOI: 10. 1148/radiol.2020192621.

(收稿日期:2021-11-16)

・读者・作者・编者・

2022 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_{max}(maximum standardized uptake value),最大标准摄取值
- SUV_{mean}(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