

葡萄糖衍生物类核素分子探针在肿瘤诊断与治疗中的研究进展

葛曼宣 李欣茹 杨小凤 林建国 邱玲

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@jsnm.org

【摘要】 肿瘤的早期诊断对于治疗至关重要,也是临床面临的重大挑战。肿瘤细胞由于其高度活跃的代谢特征,表现出高于正常细胞的葡萄糖摄取能力。因此,基于葡萄糖代谢构建核素标记分子探针用于肿瘤显像具有重要的应用价值。 ^{18}F -FDG 已在多种肿瘤的鉴别诊断、分期和预后评价中发挥了重要作用。该文综述近年来不同类型核素标记的葡萄糖衍生物类分子探针在 PET 和 SPECT 中的应用进展,探讨其在肿瘤精准诊断与治疗中的潜在价值,以期新型葡萄糖衍生物探针的研发提供参考。

【关键词】 肿瘤;分子探针;葡萄糖;发展趋势

基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目(ZD2022036)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250508-00138

Research progress of glucose-derived radioactive molecular probes in tumor diagnosis and treatment

Ge Manxuan, Li Xinru, Yang Xiaofeng, Lin Jianguo, Qiu Ling

National Health Commission 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@jsnm.org

【Abstract】 Early diagnosis of tumor is critical for effective treatment, but it remains a significant clinical challenge. Tumor cells exhibit markedly higher glucose uptake compared to normal cells, due to their highly active metabolic profile. Therefore, development of radiolabeled molecular probes based on glucose metabolism holds significant application prospects for tumor imaging. ^{18}F -FDG plays a vital role in the differential diagnosis, staging, and prognostic evaluation of various tumors. This review summarizes the research progress of various glucose derivative molecular probes labeled with different radionuclides for PET and SPECT in recent years, and explores their potential application value in the precise diagnosis and treatment of tumors. It is expected to provide guidance for the development of new glucose derivative probes.

【Key words】 Neoplasms; Molecular probes; Glucose; Trends

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

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250508-00138

正常细胞在有氧条件下主要依赖氧化磷酸化高效代谢葡萄糖,以满足其能量需求,而肿瘤细胞即使在氧气充足的环境中,仍优先选择效率较低的糖酵解方式产生能量,此现象被称为沃伯格效应^[1]。为维持高糖酵解速率,肿瘤细胞通常上调葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)的表达,显著增强葡萄糖摄取能力,从而满足其快速增殖和生物合成的代谢需求^[1]。核医学显像技术,如 PET 和 SPECT,可在分子水平上可视化肿瘤的生物过程,是重要的肿瘤显像手段^[2]。通过核素标记葡萄糖衍生物得到的 PET 或 SPECT 分子探针,能够随着肿瘤细胞葡萄糖代谢水平的增加在肿瘤部位呈现特异性高摄取。本文总结了近些年不同类型核素标记的葡萄糖衍生物分子探针(表 1),并对这些探针在肿瘤显像和治疗中的研究进展进行综述。

一、用于肿瘤诊断的葡萄糖衍生物分子探针

1. ^{18}F 标记 PET 探针。 ^{18}F 的半衰期为 109.8 min,具有较

低的粒子运动能量和较高 β^+ 衰减比例,被广泛应用于 PET 探针的制备^[2]。目前, ^{18}F -FDG PET/CT 被用于多种癌症的鉴别诊断、分期和预后评价,如淋巴瘤^[3]、肺癌^[4]、甲状腺癌^[5]和乳腺癌^[6]等。然而, ^{18}F -FDG 在鉴别淋巴结良恶性、区分炎性病变与肿瘤性病变以及颅内病变的诊断等方面存在一定局限性^[7-8]。

近年来,研究者已开发多种 ^{18}F 标记葡萄糖衍生物类 PET 探针,但尚未发现性能显著优于 ^{18}F -FDG 的探针。利用糖基化标记策略将 ^{18}F -FDG 与目标分子连接,有助于改善标记产物的体内分布和代谢特性^[9-10]。Yang 等^[9]设计合成了 2 种不同碳链长度的新型 ^{18}F 标记 2-硝基咪唑葡萄糖衍生物探针——(2R,3S,4R,E)-2- ^{18}F -氟-3,4,5,6-四羟基己醛-O-3-(2-(2-硝基-1H-咪唑-1-基)乙氨基)-2-氧丙基脒[(2R,3S,4R,E)-2- ^{18}F -fluoro-3,4,5,6-tetrahydroxyhexanal-O-3-(2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethylamino)-2-oxopropyl oxime], ^{18}F -FDG-

表 1 用于肿瘤诊断和治疗的葡萄糖衍生物探针

用途	显像方式	核素类型	探针名称	应用领域(肿瘤类别)
诊断	PET	¹⁸ F	¹⁸ F-FDG	淋巴瘤、肺癌、甲状腺癌、乳腺癌等
		¹⁸ F	¹⁸ F-FDG-2NNC2ON	S180 小鼠肉瘤、OS732 人骨肉瘤细胞
		⁶⁸ Ga	⁶⁸ Ga-DOTA-DG	A431 人表皮癌
		⁶⁴ Cu	⁶⁴ Cu-GluCAB-2 ^{Mal}	E0771 小鼠乳腺癌细胞
	SPECT	⁹⁹ Tc ^m	⁹⁹ Tc ^m -EC-DG	非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、间质性肺病等
		⁹⁹ Tc ^m	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-DG	MCF-7 人乳腺癌、A549 人非小细胞肺癌
		⁹⁹ Tc ^m	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-bis(DG)	A549 人非小细胞肺癌
		⁹⁹ Tc ^m	⁹⁹ Tc ^m -CN5DG	非小细胞肺癌
		⁹⁹ Tc ^m	⁹⁹ Tc ^m -CN7DG	A549 人非小细胞肺癌
		⁹⁹ Tc ^m	⁹⁹ Tc ^m -CNMCHDG	A549 人非小细胞肺癌
		⁹⁹ Tc ^m	⁹⁹ Tc ^m -CNMBDG	A549 人非小细胞肺癌、S180 小鼠肉瘤
		⁹⁹ Tc ^m	⁹⁹ Tc ^m -CN7DM	A549 人非小细胞肺癌、S180 小鼠肉瘤、Hela 人宫颈癌、HCT-116 人结肠癌、KB 人口腔表皮样癌、U87MG 人恶性胶质母细胞瘤
		治疗	SPECT	¹⁸⁸ Re
¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁷ Lu-DTPA-DG			SMMC-7721 人肝癌

注：¹⁸F-FDG-2NNC2ON 为(2R,3S,4R,E)-2-¹⁸F-氟-3,4,5,6-四羟基己醛-O-3-(2-(2-硝基-1H-咪唑-1-基)乙氨基)-2-氧丙基肟, DOTA-DG 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-2-脱氧-D-葡萄糖胺, GluCAB 为葡萄糖-螯合剂-白蛋白生物共轭物, EC-DG 为双半胱氨酸-脱氧葡萄糖, DTPA-DG 为二乙撑三胺五乙酸-脱氧葡萄糖, DTPA-bis(DG) 为二乙撑三胺五乙酸-双(脱氧葡萄糖), CN5DG 为 6-异氰基-N-[(2R,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基]己酰胺, CN7DG 为 8-异氰基-N-[(2R,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基]辛酰胺, CNMCHDG 为(1S,4S)-4-(异氰甲基)-N-((4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)环己烷-1-甲酰胺, CNMBDG 为 2-(4-异氰甲基苯基)-N-(2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-乙酰胺, CN7DM 为 8-异氰基-N-[(2S,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基]辛酰胺。除¹⁸F-FDG、⁹⁹Tc^m-EC-DG、⁹⁹Tc^m-CN5DG 外,余探针均在临床前实验阶段

2NNC2ON)和(2R,3S,4R,E)-2-¹⁸F-氟-3,4,5,6-四羟基己醛-O-3-(5-(2-硝基-1H-咪唑-1-基)戊氨基)-2-氧丙基肟[(2R,3S,4R,E)-2-¹⁸F-fluoro-3,4,5,6-tetrahydroxyhexanal-O-3-(5-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)pentylamino)-2-oxopropyl oxime, ¹⁸F-FDG-2NNC5ON]。通过使用葡萄糖实体作为辅基,增加了探针的亲水性,同时具有较高的放射化学产率(radiochemical yield, RCY)、放化纯和良好的体内稳定性;细胞摄取实验表明,缺氧条件下的细胞摄取显著高于常氧条件,表明 2 个探针能够特异地靶向缺氧肿瘤细胞;小鼠肉瘤模型 PET 显像结果显示,¹⁸F-FDG-2NNC2ON 在 2 h 时具有较高的肿瘤/非靶组织比值,肿瘤显像效果优于¹⁸F-FDG-2NNC5ON^[9]。

2. ⁶⁸Ga 标记 PET 探针。⁶⁸Ga 半衰期(67.8 min)较短,适合标记在体内能快速分布到靶点的小分子类探针^[11]。Yang 等^[12]通过微波合成开发了⁶⁸Ga 标记的葡萄糖衍生物探针——⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-2-脱氧-D-葡萄糖胺(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-2-deoxy-D-glucosamine, DOTA-DG),合成方法简便且具有高 RCY 和产物放化纯;细胞摄取实验表明,⁶⁸Ga-DOTA-DG 与¹⁸F-FDG 在肿瘤细胞中的摄取水平相近,但前者摄取无法被过量 D-葡萄糖阻断,证明探针在体内的摄取过程与 D-葡萄糖不同,具体摄取机制有待进一步研究;荷瘤鼠 PET 显像与生物分布实验表明,该探针能够使肿瘤清晰显像,且肿瘤/肌肉比值较¹⁸F-FDG 高,在肿瘤早期诊断中具有应用潜力。

3. ⁶⁴Cu 标记 PET 探针。⁶⁴Cu 的半衰期(12.7 h)较长,适用于较长时间的生物显像,与发射 β⁻ 粒子为主的治疗核素⁶⁷Cu(半衰期 62.0 h)联用可实现精准诊疗一体化^[13]。Le Bihan 等^[14]报道了一种基于沃伯格效应以及增强渗透与滞留(enhanced

permeability and retention, EPR)效应的葡萄糖-螯合剂-白蛋白生物共轭物(glucose-chelator-albumin bioconjugate, GluCAB)衍生物 GluCAB-2^{Mal},该配体选用马来酰亚胺作为白蛋白结合剂,并采用连有苯胺的三乙酸大环作为螯合骨架,利用⁶⁴Cu 标记得到的探针⁶⁴Cu-GluCAB-2^{Mal}。与第 1 代使用双乙酸大环的探针⁶⁴Cu-GluCAB-1^{Mal}相比,⁶⁴Cu-GluCAB-2^{Mal}的标记条件更为温和,且具有较高的血清稳定性,更适合临床应用。体内实验表明,⁶⁴Cu-GluCAB-2^{Mal}在乳腺癌小鼠模型肿瘤部位摄取量是第 1 代探针的 2 倍,24 h 后肿瘤/肌肉比值达到 4.8,且肝脏积聚减少,肿瘤/非靶组织比值较第 1 代探针有所改善,未来有望进一步开发此类衍生物用于肿瘤 PET 显像^[14]。

4. ⁹⁹Tc^m 标记 SPECT 探针。⁹⁹Tc^m(半衰期 6.0 h)由钼铈发生器获得,因具有-1 到+7 的多价态特性,可以与多种螯合剂配位,促进了⁹⁹Tc^m 标记葡萄糖衍生物的研究^[15]。自 2004 年⁹⁹Tc^m-双半胱氨酸(ethylenedicysteine, EC)-脱氧葡萄糖(deoxyglucose, DG)被成功合成并显示出良好的肿瘤滞留特性以来,该探针已在多项临床研究中展现出应用潜力,目前正在进行 III 期临床试验。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,⁹⁹Tc^m-EC-DG 摄取与¹⁸F-FDG 相当,可用于评估肿瘤位置、大小和恶性程度,对转移性 NSCLC 的诊断准确性高达 70%^[16]。尽管⁹⁹Tc^m-EC-DG 与¹⁸F-FDG 在生物动力学方面存在诸多相似性,但二者仍有不同。例如,¹⁸F-FDG 在脑和心肌中呈明显生理性摄取,而⁹⁹Tc^m-EC-DG 结构中引入的乙酰半胱氨酸增加了分子极性,限制其通过血脑屏障,从而在正常脑组织几乎无摄取,因此在血脑屏障受损的原发性脑肿瘤和脑转移瘤诊断方面具潜在应用前景。此外,二者在代谢途径和作用机制上有着本质差异:¹⁸F-FDG 在体内的摄取依赖于普遍表达的 GLUT1,并通过己糖激酶磷酸化

后滞留于细胞内。由于炎症反应中活化的免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞)高表达 GLUT1 并增强糖酵解,¹⁸F-FDG 被大量摄取,导致肿瘤与炎症反应难以区分^[7-8]。相比之下,⁹⁹Tc^m-EC-DG 的代谢途径更倾向于肿瘤特异的己糖胺生物合成通路,因此炎症反应相关的干扰可能减少,从而提高肿瘤显像的特异性^[17]。

研究显示,9 例头颈部鳞状细胞癌患者在治疗前和治疗结束后 4 周进行⁹⁹Tc^m-EC-DG SPECT/CT 显像,该显像方法在 67% 的病例中正确预测了疾病状态,可能比¹⁸F-FDG PET/CT 显像更能区分肿瘤和炎症反应,适用于早期疗效评估^[18]。另一项临床研究显示,⁹⁹Tc^m-EC-DG 在吸入性肺炎和纤维化进展间质性肺病患者中呈现不同的摄取特征,前者呈肺部斑片状摄取,而后者呈弥漫性摄取,表明该探针具有区分肺炎与间质性肺病的潜力^[19]。然而,较慢的血液清除率可能导致背景信号增强,影响显像效果。为了最大程度地降低连接部分对葡萄糖本身生物活性的影响,在保留探针靶向特异度的同时提高诊断的灵敏度和准确性,研究者通过改变螯合基团和连接子(linker)等方法研制了多种新型葡萄糖衍生物探针^[20-27]。

Liang 等^[20]利用八齿配体二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)作为螯合基团,构建了具有良好肿瘤摄取和肿瘤/肌肉比值的新型探针⁹⁹Tc^m-DTPA-DG。体外实验显示,经顺铂或紫杉醇处理的 A549 和 MCF-7 细胞对探针的摄取降低($P < 0.01$),且摄取与细胞凋亡呈负相关;小鼠 SPECT 显像进一步证实,探针可清晰显示肿瘤,且随着化疗药物剂量的增加,肿瘤组织糖酵解代谢率降低,探针在肿瘤部位的摄取水平随之下降,为有效评估肿瘤对化疗的早期反应提供了新型分子影像工具^[20]。在此基础上,Singh 等^[21]设计合成了 DTPA 与两分子葡萄糖组成的探针⁹⁹Tc^m-DTPA-bis(DG),其肿瘤摄取 $[(3.88 \pm 0.05) \text{ 每克组织百分注射剂量率}(\text{percentage activity of injection dose per gram of tissue, \%ID/g})]$ 高于⁹⁹Tc^m-DTPA-DG $[(1.59 \pm 0.04) \text{ \%ID/g}]$,肿瘤/肌肉比值 (20.46 ± 0.07) 也明显优于后者 (4.30 ± 0.89) ,该研究为进一步优化分子探针的结构提供了新方向。然而,靶向基团数量增加导致的 D-葡萄糖分子结构变化和体积增大导致 GLUT1 特异性丧失,具体摄取机制仍需深入研究。

研究者以异脲基为螯合基团与镓形成六配位化合物,设计开发了⁹⁹Tc^m标记异脲葡萄糖衍生物 6-异脲基-N-[(2R,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基]己酰胺[6-isocyano-N-((2R,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl) hexanamide, CN5DG],其具有制备简便、标记产率高、稳定性好等优点,并且与⁹⁹Tc^m-EC-DG 相比具有较高的肿瘤摄取和较低的背景摄取,在多种肿瘤模型中(如 NSCLC、肉瘤、脑胶质瘤、直肠癌、胰腺癌和食管癌)显示出良好的肿瘤摄取和滞留特性以及较高的肿瘤/非靶组织比值^[22]。初步临床研究显示,其对肺癌诊断的灵敏度、特异性及准确性均优于传统 CT,且能更准确地提供纵隔淋巴结分期和肿瘤边界信息,为临床提供了一种新的、更优的诊断选择^[23]。

考虑到 linker 带来的取代基空间位阻效应可能影响探针的体内分布特性,研究者为了进一步降低探针的非靶器官

摄取,得到更清晰的显像图,对 linker 部分进行结构改造,合成了系列⁹⁹Tc^m标记异脲葡萄糖类探针⁹⁹Tc^m-CN_nDG($n = 3 \sim 12$)。对比发现,随着配体碳链的延长,化合物亲脂性增强,肿瘤摄取值也随之增加。然而,高亲脂性带来了较高的肝脏摄取,因此需要找到一个最优平衡点,其中⁹⁹Tc^m标记 8-异脲基-N-[(2R,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基]辛酰胺[8-isocyano-N-((2R,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl) octanamide, CN7DG]同时具有高肿瘤摄取和优异的肿瘤/非靶组织比值,成为该系列中的优选化合物^[24]。在此基础上,研究者进一步对其结构进行优化,通过引入环烷烃如(1S,4S)-4-(异脲甲基)-N-((4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)环己烷-1-甲酰胺[(1S,4S)-4-(isocyanomethyl)-N-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl) cyclohexane-1-carboxamide, CNMCHDG]^[25],或苯环如 2-(4-异脲甲基苯基)-N-(2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-乙酰胺[2-(4-(isocyanomethyl) phenyl)-N-(2,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-acetamide, CNMBDG]^[26]等刚性结构单元,以及调整葡萄糖构型如 8-异脲基-N-[(2S,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基]辛酰胺[8-isocyano-N-((2S,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl) octanamide, CN7DM]^[27],设计合成了一系列新型配体,利用⁹⁹Tc^m标记得系列新型 SPECT 探针。研究表明,基于甘露糖构型的新型探针⁹⁹Tc^m-CN7DM 在肿瘤摄取值和肿瘤/非靶组织比值方面均表现出显著优势,较其他探针具有更高的临床应用潜力^[27]。

二、用于肿瘤治疗的葡萄糖衍生物分子探针

1. ¹⁸⁸Re 标记探针。¹⁸⁸Re(半衰期 16.9 h)能发射用于放射治疗的 β⁻粒子和用于 SPECT 显像的 γ 射线,在肿瘤靶向治疗和实时评估中展现出重要价值。Chen 等^[28]使用¹⁸⁸Re 标记葡萄糖衍生物 DTPA-DG 得到¹⁸⁸Re-DTPA-DG,并在乳腺癌小鼠中评估了该探针的靶向性与治疗效果:¹⁸⁸Re-DTPA-DG 治疗组的肿瘤体积增长速度显著减缓,21 d 后肿瘤体积平均值较¹⁸⁸Re-高铈酸盐组和生理盐水组分别减小了 28.5% 和 29.2%,显示出明显的肿瘤生长抑制特性;尾静脉注射该探针 24 h 后进行 SPECT 显像,肿瘤部位清晰可见,肿瘤/本底比值为 7.8。

2. ¹⁷⁷Lu 标记探针。¹⁷⁷Lu 发射的 β⁻粒子最大射程(2.5 mm)较¹⁸⁸Re 更短,可减少对正常组织的损伤,且我国已具备¹⁷⁷Lu 自主生产能力,有望降低其价格^[29]。Zhou 等^[30]探索了¹⁷⁷Lu 标记葡萄糖衍生物探针¹⁷⁷Lu-DTPA-DG 在靶向治疗中的应用潜力,发现¹⁷⁷Lu-DTPA-DG 治疗的荷瘤小鼠比¹⁷⁷LuCl₃治疗的小鼠存活时间更长(25.5 d 与 14.5 d),治疗期间小鼠体质量未有明显减少,表明该探针的安全性良好。

三、总结与展望

本综述概括了近年来核素标记葡萄糖衍生物类分子探针在肿瘤诊断和治疗中的应用。除了¹⁸F-FDG,目前只有⁹⁹Tc^m-EC-DG 和⁹⁹Tc^m-CN5DG 进入临床试验阶段。该领域面临的主要挑战之一是在葡萄糖部分引入较大体积的金属基团,这可能会导致其生化性质改变,影响其靶向能力。因此,新型

葡萄糖衍生物分子探针的研发需综合考虑螯合剂、linker、亲水亲脂性平衡、代谢稳定性及体内分布等多方面因素。利用“诊断/治疗放射性核素对”，如 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$ 等标记葡萄糖衍生物，能够同时进行病灶诊断与精准治疗，有助于推动核医学诊疗一体化。此外，可进一步探索 ^{90}Y （纯 β^- 发射体）和 ^{225}Ac （ α 粒子发射体）标记葡萄糖衍生物在肿瘤治疗中的应用潜力。相信未来会有更多创新性葡萄糖衍生物类核素分子探针进入临床实践，为肿瘤精准诊疗的发展带来新的曙光。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 葛曼宣: 论文撰写; 李欣茹、杨小凤: 文献整理; 林建国、邱玲: 论文指导和修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Chelakkot C, Chelakkot VS, Shin Y, et al. Modulating glycolysis to improve cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2606. DOI:10.3390/ijms24032606.
- [2] Bodei L, Herrmann K, Schöder H, et al. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(8): 534-550. DOI:10.1038/s41571-022-00652-y.
- [3] 刘护丽, 周鹏, 张礼荣. 淋巴瘤 ^{18}F -FDG PET/CT 影像组学的应用及研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(3): 183-186. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221212-00370. Liu HL, Zhou P, Zhang LR. Research progress and application of ^{18}F -FDG PET/CT radiomics in lymphoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(3): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221212-00370.
- [4] Kandathil A, Subramaniam RM. FDG PET/CT for primary staging of lung cancer and mesothelioma[J]. *Semin Nucl Med*, 2022, 52(6): 650-661. DOI:10.1053/j.semnucmed.2022.04.011.
- [5] Chandekar KR, Satapathy S, Bal C. Positron emission tomography/computed tomography in thyroid cancer: an updated review[J]. *PET Clin*, 2024, 19(2): 131-145. DOI:10.1016/j.cpet.2023.12.001.
- [6] Van Baelen K, Geukens T, Maetens M, et al. Current and future diagnostic and treatment strategies for patients with invasive lobular breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(8): 769-785. DOI:10.1016/j.annonc.2022.05.006.
- [7] Ji M, Ma G, Liu C, et al. Head-to-head comparison of [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [^{18}F]FDG PET/CT for the evaluation of tonsil cancer and lymph node metastases: a single-centre retrospective study[J]. *Cancer Imaging*, 2024, 24(1): 56. DOI: 10.1186/s40644-024-00699-3.
- [8] Johnson D, Jamal S, Hung RW, et al. False-positive findings of large vessel vasculitis on FDG-PET in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Immunother*, 2024, 47(7): 275-278. DOI:10.1097/CJI.0000000000000527.
- [9] Yang X, Wang F, Zhu H, et al. Synthesis and bioevaluation of novel [^{18}F]FDG-conjugated 2-nitroimidazole derivatives for tumor hypoxia imaging[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(5): 2118-2128. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00075.
- [10] Wang RF, Wang ZG, Yu M, et al. ^{18}F -Fluoroglycosylation of an arginine-arginine-leucine peptide as a potential tumor imaging agent for positron emission tomography[J]. *Int J Radiat Res*, 2021, 19(2): 357-363. DOI:10.18869/acadpub.ijrr.19.2.357.
- [11] Kleynhans J, Ebenhan T, Sathegke MM. Expanding role for gallium-68 PET imaging in oncology[J]. *Semin Nucl Med*, 2024, 54(6): 778-791. DOI:10.1053/j.semnucmed.2024.06.001.
- [12] Yang Z, Xiong C, Zhang R, et al. Synthesis and evaluation of ^{68}Ga -labeled DOTA-2-deoxy-D-glucosamine as a potential radiotracer in μPET imaging[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 2(4): 499-507.
- [13] Krasnovskaya OO, Abramchuck D, Erofeev A, et al. Recent advances in $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -based radiopharmaceuticals[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9154. DOI:10.3390/ijms24119154.
- [14] Le Bihan T, Driver C, Ebenhan T, et al. *In vivo* albumin-binding of a C-functionalized cyclam platform for ^{64}Cu -PET/CT imaging in breast cancer model[J]. *ChemMedChem*, 2021, 16(5): 809-821. DOI:10.1002/cmdc.202000800.
- [15] Brunello S, Salvatore N, Carpanese D, et al. A review on the current state and future perspectives of [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-housed PSMA-i in prostate cancer[J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2617. DOI: 10.3390/molecules27092617.
- [16] Dai D, Rollo FD, Bryant J, et al. Noninferiority of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethylenedicycysteine-glucosamine as an alternative analogue to ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the detection and staging of non-small cell lung cancer[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 8969714. DOI:10.1155/2018/8969714.
- [17] Yang DJ, Kim CG, Schechter NR, et al. Imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ EC-DG targeted at the multifunctional glucose transport system: feasibility study with rodents[J]. *Radiology*, 2003, 226(2): 465-473. DOI:10.1148/radiol.2262011811.
- [18] Ginat DT, Westin C, Brisson RJ, et al. Pilot study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled ethylene dicycysteine deoxyglucose SPECT-CT imaging in treatment response evaluation in patients with locally advanced head and neck cancer[J]. *Cureus*, 2017, 9(4): e1152. DOI:10.7759/cureus.1152.
- [19] Englert H, Richards BL, Angelides S, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled glucosamine in the assessment of systemic sclerosis inflammatory lung disease: a novel inexpensive investigative tool with predictive value[J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(10): 1157-1166. DOI:10.1007/s12149-021-01653-0.
- [20] Liang J, Chen Y, Huang Z, et al. Early chemotherapy response evaluation in tumors by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-DG[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2008, 23(3): 363-370. DOI:10.1089/cbr.2007.0446.
- [21] Singh S, Singh S, Sharma RK, et al. Synthesis and preliminary evaluation of a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labelled deoxyglucose complex { [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]DTPA-bis(DG)} as a potential SPECT based probe for tumor imaging[J]. *New J Chem*, 2020, 44(7): 3062-3071. DOI: 10.1039/C9NJ04705K.
- [22] Zhang X, Ruan Q, Jiang Y, et al. Evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CN5DG as a broad-spectrum SPECT probe for tumor imaging[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100966. DOI:10.1016/j.tranon.2020.100966.
- [23] Wang Q, Deng Z, Lu C, et al. A prospective study to compare the diagnostic accuracy of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CN7DG SPECT/CT and contrast-enhanced CT in staging of non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(9): 430. DOI:10.1007/s00432-024-05953-6.
- [24] Gan Q, Zhang X, Ruan Q, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CN7DG: a highly expected SPECT imaging agent of cancer with satisfactory tumor uptake and tumor-to-nontarget ratios[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(3): 1356-1363. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.0c01177.
- [25] Feng J, Zhang X, Jiang Y, et al. Preparation and bioevaluation of a novel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled glucose derivative containing cyclohexane as a

- promising tumor imaging agent [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(4): 612. DOI:10.3390/ph16040612.
- [26] Wang Q, Gan Q, Jiang Y, et al. The preparation and execution of exploratory human studies on novel $^{99}\text{Tc}^m$ -labeled glucosamine derivatives containing different phenyl isonitriles as promising tumor imaging agents [J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2023, 6(11): 1681-1691. DOI:10.1021/acspsci.3c00146.
- [27] Yin G, Ruan Q, Jiang Y, et al. Novel $^{99}\text{Tc}^m$ -labeled mannose derivative as a highly promising single photon emission computed tomography probe for tumor imaging [J]. J Med Chem, 2024, 67(17): 15796-15806. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c01425.
- [28] Chen Y, Xiong QF, Yang XQ, et al. Evaluation of ^{188}Re -DTPA-deoxyglucose as a potential cancer radiopharmaceutical [J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(3): 761-765. DOI:10.2214/AJR.09.3166.
- [29] 张锦明, 徐晓丹, 田嘉禾. ^{177}Lu : 核医学的“明星治疗核素” [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(6): 321-323. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00144.
- Zhang JM, Xu XD, Tian JH. ^{177}Lu as an appealing therapeutic nuclide in nuclear medicine [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(6): 321-323. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00144.
- [30] Zhou L, Chen L, Yang L, et al. Preliminary studies of ^{177}Lu -diethylenetriamine penta-acetic acid-deoxyglucose in hepatic tumor-bearing mice [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 35(1): 33-40. DOI:10.1089/cbr.2019.2903.
- (收稿日期:2025-05-08)

· 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

关于论文写作中的“志谢”

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人应在文后给予志谢。志谢中应说明被志谢者的姓名、单位及其贡献,且需经被志谢者同意后方可刊载。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部