

^{177}Lu -NOTATATE 的制备及初步生物学评价

曾成润¹ 夏雨霄¹ 傅文会¹ 王映伟¹ 李子博² 陈跃¹

¹西南医科大学附属医院核医学科、核医学与分子影像四川省重点实验室、四川省院士(专家)工作站,泸州 646000;²北卡罗来纳大学教堂山分校,美国北卡罗来纳州教堂山 27599

通信作者:陈跃, Email: chen Yue5523@126.com

【摘要】 目的 探索 ^{177}Lu 标记1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-D-苯丙氨酸1-酪氨酸3-苏氨酸-8-奥曲肽(TATE)的最佳条件,评价标记物的生物学性质并行小鼠显像。方法 通过改变反应温度、pH值、反应时间等,实现 ^{177}Lu -NOTATATE的快速制备,确定最佳标记条件,测定其放化纯、体外稳定性、血浆蛋白结合率及脂水分配系数。取24只正常昆明小鼠,用随机数字表法分为6组,经尾静脉注射3.7 MBq ^{177}Lu -NOTATATE后,分别于0.5、1、4、24 h及4、6 d处死,检测体内生物分布[每克组织百分注射剂量率(%ID/g)]。取6只正常小鼠,随机(方法同上)分为2组,分别给予11.1 MBq ^{177}Lu -NOTATATE与 ^{177}Lu -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)TATE注射,于注射后1、2、3 h行SPECT平面显像。另取8只小鼠分4组(3.7、7.4、18.5 MBq ^{177}Lu -NOTATATE和生理盐水注射)进行毒性实验研究。结果 反应温度95~100 °C、反应时间15 min、pH值为5为最佳标记条件。在该条件下,产物 ^{177}Lu -NOTATATE的标记率>98%,在人血清中放置24 h后放化纯仍>95%。血浆蛋白结合率为(58.6±1.9)%,脂水分布系数为0.048±0.014。在正常小鼠体内,放射性主要在肝、肾、脾浓聚,尤以肾浓聚较多[注射后0.5 h即达(29.120±1.204) %ID/g],在血液中分布少,并且迅速排泄。显像结果示,与 ^{177}Lu -DOTATATE比较, ^{177}Lu -NOTATATE经肾排泄更快。毒性实验中,各组小鼠均未观察到明显损害,器官组织切片也未见明显损伤或炎性改变。结论 确定了 ^{177}Lu -NOTATATE的最佳标记条件,标记产物理化性质及生物学性能良好且安全,经肾排泄快于 ^{177}Lu -DOTATATE;该研究为进一步的临床转化研究打下了基础。

【关键词】 受体,生长抑素;同位素标记;镱;放射性核素显像;小鼠

基金项目:核医学创新转化平台(2019JDPT0004)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200617-00234

Preparation and preliminary biological evaluation of ^{177}Lu -NOTATATE

Zeng Chengrun¹, Xia Yuxiao¹, Fu Wenhui¹, Wang Yingwei¹, Li Zibo², Chen Yue¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, Luzhou 646000, China; ²University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA
Corresponding author: Chen Yue, Email: chen Yue5523@126.com

【Abstract】 Objective To explore the optimal labeling conditions of ^{177}Lu -1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide (TATE), and evaluate its biodistribution and imaging characteristics in mice. **Methods** The reaction temperature, pH, reaction time and other labeling conditions were changed to realize the rapid labeling of NOTATATE by ^{177}Lu . The optimal labeling conditions, radiochemical purity, *in vitro* stability, plasma protein binding rate, and lipid-water partition coefficient were determined. Twenty-four normal KM mice were divided into 6 groups by random number table method. After injected with 3.7 MBq ^{177}Lu -NOTATATE through tail vein, they were sacrificed at 0.5, 1, 4, 24 h and 4, 6 d respectively to research the biological distribution (injection dose rate per gram of tissue percentage, %ID/g). Six normal mice were randomly divided into 2 groups and injected with 11.1 MBq ^{177}Lu -NOTATATE and ^{177}Lu -1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)TATE, respectively. SPECT planar imaging was performed at 1, 2, 3 h after injection. Another 8 mice were divided into 4 groups, injected with 3.7, 7.4, 18.5 MBq ^{177}Lu -NOTATATE and saline respectively for an acute toxicity test. **Results** At pH 5 and reaction temperature between 95 °C and 100 °C for 15 min, the labeling rate could reach more than 98%. After being placed in human serum for 24 h, the radiochemical purity was still higher than 95%. The plasma protein binding rate of ^{177}Lu -NOTATATE was (58.6±1.9)% and the lipid-water partition coefficient was 0.048±0.014. In normal mice, the concentration of radioactivity is mainly in the liver,

kidney and spleen, especially in the kidney (up to $(29.120 \pm 1.204) \% \text{ID/g}$ after 0.5 h of injection), which is less distributed in the blood and excreted rapidly. Compared with $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$, $^{177}\text{Lu-NOTATATE}$ was excreted faster by the kidney. The toxicity study results revealed that no damage was observed in mice of each group, and no obvious damage or inflammatory changes were observed in organ tissue sections. **Conclusions** The optimal labeling condition of $^{177}\text{Lu-NOTATATE}$ were determined in this study. The physical, chemical, and biological properties of $^{177}\text{Lu-NOTATATE}$ were proved to be good and safe, and it was excreted faster by the kidney than $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$. The results of this study lay a foundation for further clinical transformation research.

【Key words】 Receptors, somatostatin; Isotope labeling; Lutetium; Radionuclide imaging; Mice

Fund program: Nuclear Medicine Innovation Transformation Platform (2019JDPT0004)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200617-00234

生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)为神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的显像和治疗提供了分子靶点^[1]。多个研究表明 $^{68}\text{Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸-8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)}$ 及 $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ 是非常好的 SSTR 探针^[2-6]。

有研究显示,与 DOTA 对比,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)标记更容易,且不易受金属离子杂质的影响^[7]。也有研究示 $^{68}\text{Ga-NOTA}$ 衍生物较 $^{68}\text{Ga-DOTA}$ 衍生物表现出的药代动力学优势有可能对药物的生物特性产生影响^[8]。本研究组前期发现 $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ 与 $^{68}\text{Ga-NOTATATE}$ 在荷 AR42J 大鼠胰腺外分泌腺肿瘤裸鼠中有相似的摄取,且后者在除肾以外的多数器官中呈较低的摄取,另外,NOTATATE 标记条件更温和^[9]。

^{177}Lu 兼具治疗与显像作用,若用 ^{177}Lu 标记 NOTATATE,将可能获得一种对 NENs 兼具治疗与诊断作用的放射性药物,且根据已有的研究结果, $^{177}\text{Lu-NOTATATE}$ 可能较 $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ 性能更优。因此,本研究拟制备这种探针,探索最佳标记条件,并进行初步的动物实验。

材料与方法

1. 主要材料。(1)试剂。 $^{177}\text{LuCl}_3$ (绵阳工程物理研究院核物理与化学研究所);甲醇(分析纯,天津致远化学试剂有限公司);正辛醇(分析纯,成都科隆化学品有限公司);水合氯醛溶液:取 10 g 水合氯醛(天津大茂化学试剂厂),加适量的去离子水溶解,再稀释至 100 ml,配制成质量浓度为 10% 的水合氯醛溶液,现配现用。

(2)仪器。超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司, KQ3200E 型);放射性核素活度计(北京恒益

德有限公司);CRC-25R 型放免 γ 测量仪(上海核所日环光电仪器有限公司);高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪(美国 SSI 公司);HPLC-质谱联用仪(日本岛津公司);SPECT/CT 扫描仪(美国 GE 公司,GE infinia T4 双探头);色谱柱(日本资生堂公司,CAPCELL PAK UG C18)。

(3)实验动物。清洁级昆明白小鼠 38 只,雌雄各半,4~5 周龄,体质量 18~22 g,西南医科大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证:SCXK(川)2018-17,实验动物使用许可证号:SYXK(川)2018-065。饲养条件:自由摄食、饮水,环境温度 18~24 $^{\circ}\text{C}$,湿度 40~70%,12 h 明暗交替。

2. 实验方法。(1) NOTATATE 的制备。①以 Throl-树脂和各个 Fmoc-氨基酸为原料,将起始 Throl-树脂溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(*N,N*-dimethylformamide, DMF)加入 4 倍当量的 Fmoc-Cysteine 以及 3.9 倍当量的 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯[2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate, HATU]缩合试剂,室温反应 4 h。②经 DMF 洗涤 3 次,用 $V(\text{DMF}):V(\text{六氢吡啶}):V(\text{二氮杂二环})=96:2:2$ 脱保护,温育 5 min 后,去除溶剂,得到 Cys-Throl-树脂序列。根据 *NOTA-D-Phe-cyclo(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Throl* 肽序列,依次重复①和②步骤(将①中的 Fmoc-Cysteine 替换成肽序列中的下一个 Fmoc-氨基酸)。完成 *NOTA* 偶联。③用 $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{乙酸}):V(\text{三氟乙醇})=3:1:1$ 温和搅拌 2 h,将多肽从树脂上裂解,再用二甲基亚砷于室温下隔夜温育多肽,使其环化,即得到目标化合物 NOTATATE。④经 HPLC 仪分离、纯化,采用 HPLC-质谱联用仪进行结构表征。

(2) $^{177}\text{Lu-NOTATATE}$ 的制备。 $^{177}\text{Lu-NOTATATE}$ 的合成路线见图 1。首先将 $^{177}\text{LuCl}_3$ 原液以 0.04 mol/L 的盐酸稀释,使放射性浓度为 370~555 MBq/ml;然后将稀释后的 $^{177}\text{LuCl}_3$ 与醋酸钠缓冲液(0.25 mol/L)按

照不同体积比例混合(3:1、2:1、1:1、1:2、1:3等),以调整反应体系 pH 值,并加入 NOTATATE(2 g/L,去离子水溶解),然后置于不同温度下,分别反应不同的时间。

(3) ^{177}Lu -NOTATATE 的质量控制。进行 HPLC 检测,色谱柱为 C18 反相柱(5 μm , 4.6 mm \times 250 mm)。流动相 A:含体积分数 0.1% 三氟乙酸的乙腈;流动相 B:含体积分数 0.1% 三氟乙酸的水。洗脱梯度:0~3 min, 10% A;3.01~15 min, 10%~70% A;15.01~20 min, 70%~10% A。流速为 1.0 ml/min,紫外检测波长为 254 nm,柱温为室温。

(4) ^{177}Lu -NOTATATE 的体外稳定性。将新鲜制备的 20 μl ^{177}Lu -NOTATATE(1.85 $\times 10^5$ MBq/L)分别置于 1 ml 生理盐水及 1 ml 稀释的人血清中,于常温及 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴箱中温育不同时间。将 1 ml 甲醇加入人血清混合溶液,经室温离心(1 000 r/min, 5 min, 离心半径 13 cm)后取上清液以 HPLC 仪测定放化纯,生理盐水混合溶液则直接取 15~25 μl 测量放化纯。

(5) ^{177}Lu -NOTATATE 的血浆蛋白结合率。准备 1 ml 新鲜人血浆(肝素抗凝),分别取 0.1 ml 加入 3 支试管,再分别加入新鲜制备的 20 μl ^{177}Lu -NOTATATE 溶液并混匀,置入 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴箱中温育 2 h。然后向混合液中加 1 ml 甲醇,并室温离心(1000 r/min, 5 min, 离心半径 13 cm)取上清液,重复 3 次,再分别测量上清液与沉淀的放射性计数。通过以下公式计算血浆蛋白结合率:(沉淀计数-本底计数)/(上清计数+沉淀计数-2 \times 本底计数) $\times 100\%$,并取平均值。

(6) ^{177}Lu -NOTATATE 的脂水分配系数测定。准备 3 支试管,每支试管加入 0.5 ml 饱和正辛醇以及磷酸盐缓冲液,再加入新鲜制备的 20 μl ^{177}Lu -NOTATATE 溶液,将混合液振荡 30 min,然后以转速 1 000 r/min 室温离心 5 min(离心半径 13 cm),将分离开的两相分别置于 2 支试管(上层有机相,下

层水相)中,并测量放射性计数,脂水分配系数 $\log P = \log[(\text{有机相计数}-\text{本底计数})/(\text{水相计数}-\text{本底计数})]$,取平均值。

(7) ^{177}Lu -NOTATATE 的体内生物分布。准备 24 只昆明小鼠,雌雄各半,按随机数字表法分为 6 组,分别经尾静脉注射 3.7 MBq 新鲜制备的 ^{177}Lu -NOTATATE 溶液,于注射后 0.5、1、4、24 h 以及 4、6 d 断颈处死,取出各小鼠器官组织进行质量及放射性计数测定,计算不同时间点每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g),相同时间点取平均值。

(8) ^{177}Lu -NOTATATE 及 ^{177}Lu -DOTATATE 显像。取 6 只正常昆明小鼠,按随机数字表法分为 2 组,分别注射 11.1 MBq 新鲜制备的 ^{177}Lu -NOTATATE 及 ^{177}Lu -DOTATATE 溶液,并于注射后 1、2、3 h 进行水合氯醛(腹腔注射)麻醉,俯卧位固定小鼠,行 SPECT 平面显像(针孔采集 10 min,放大 2 倍)。

(9) ^{177}Lu -NOTATATE 的急性毒性实验。取 8 只昆明小鼠,雌雄各半,按随机数字表法分为 4 组,每组 2 只,分别经尾静脉注射 3.7、7.4、18.5 MBq 新鲜制备的 ^{177}Lu -NOTATATE 溶液以及生理盐水,观察其进食、活动量、是否呕吐、体质量等指标,2 周后断颈处死,分离器官行病理学检查。

3. 统计学处理。采用 IBM SPSS 19.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

1. NOTATATE 的产品表征。HPLC-质谱联用仪检测结果示,检测波长为 212 nm 的紫外检测器在约 12 min 处检测到一个单峰,该峰的质谱分析表明,NOTATATE ($\text{C}_{61}\text{H}_{87}\text{N}_{13}\text{O}_{15}\text{S}_2$) 的质荷比(m/z) = 653.46 [$\text{M}+2\text{H}^+$],与计算值 653.27 接近一致,即实测值与质谱理论值相差在合理范围内。

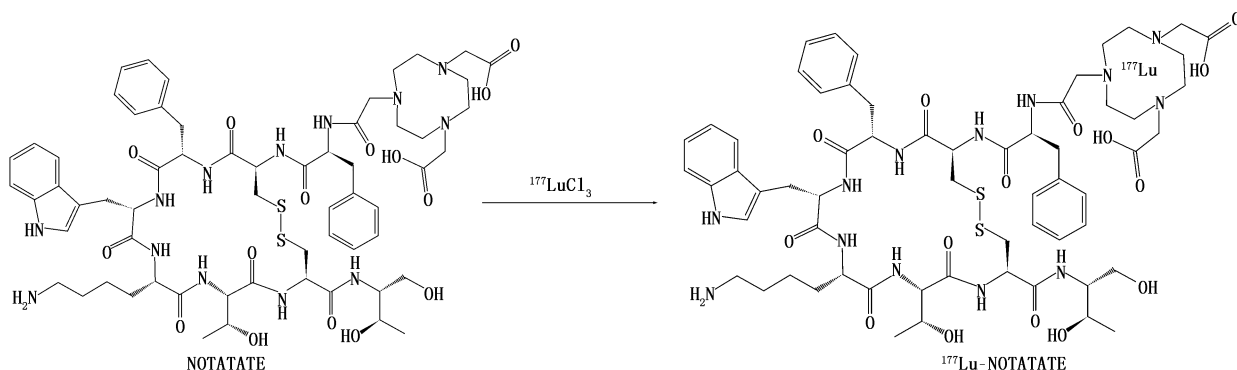


图 1 ^{177}Lu -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸-8-奥曲肽((NOTATATE)合成路线图

2. ^{177}Lu -NOTATATE 的最佳标记条件与体外稳定性。(1)反应 pH 值、反应时间对标记率的影响如图 2 所示。用醋酸钠缓冲液调节 pH 值至 5, 95~100 °C 下 $^{177}\text{LuCl}_3$ 与 NOTATATE 反应 15 min, 产物标记率大于 98%, 该系列条件即最佳标记条件。反应体系对于温度要求较高, 在 85 °C 时仍未见到明显的产物峰出现, 而 90 °C 以上, 标记率就超过了 95%, 因此选择 95~100 °C 作为最佳反应温度。

(2) ^{177}Lu -NOTATATE 在人血清中稳定性较好, 24 h 后放化纯仍大于 95%, 而温度似乎对于其血清稳定性没有明显影响。在生理盐水中放置 6 d 后, 常温组和 37 °C 组的放化纯均超过 95%, 表明 ^{177}Lu -NOTATATE 具有非常好的体外稳定性。

3. 脂水分配系数与血浆蛋白结合率。 ^{177}Lu -NOTATATE 在体外与人血浆蛋白的结合率为 $(58.6 \pm 1.9)\%$, 其在体外的脂水分布系数为 0.048 ± 0.014 。

4. ^{177}Lu -NOTATATE 的正常小鼠体内生物分布。如表 1 所示, ^{177}Lu -NOTATATE 在小鼠肾、肝、脾中的分布开始随时间延长而增加, 在 4 h 后迅速下降。

其在肾内分布最高, 而在心、胃、肠、肌肉和血液中则未见较明显的放射性增高, 且均在 24 h 内降到很低的水平。股骨放射性在 24 h 内表现出一个不明显的增高趋势, 但注射后 4 d 放射性逐渐下降。

5. ^{177}Lu -NOTATATE 及 ^{177}Lu -DOTATATE 正常小鼠显像(图 3)。正常小鼠注射 ^{177}Lu -NOTATATE 后不同时间点显像可见肝、脾及肾显影, 肾较为明显; 肺的摄取在 3 个时间点较肝、脾均少。图 3 中可见浓聚最明显的部位是膀胱, 且随着膀胱内显像剂的增多, 肾内显像剂明显减少。也可以观察到随着时间的延长, 小鼠全身放射性减少。正常小鼠注射 ^{177}Lu -DOTATATE 后不同时间点显像也可见非常明显的肾及膀胱的显影, 但与 ^{177}Lu -NOTATATE 相比, ^{177}Lu -DOTATATE 组小鼠肾的放射性随着时间的推移, 消退相对缓慢。

6. ^{177}Lu -NOTATATE 的急性毒性实验结果。各剂量组及生理盐水组进食、活动量、体重均未见明显差异, 均未出现呕吐情况。各组小鼠不同组织的病理切片均未见明显差异。

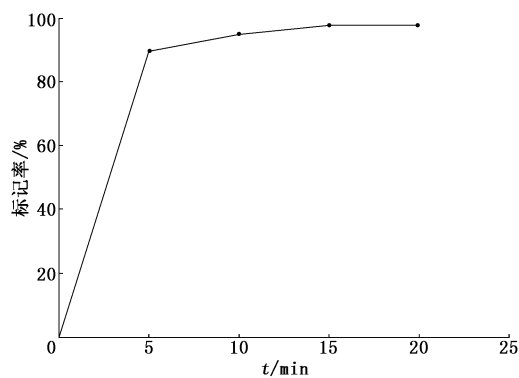
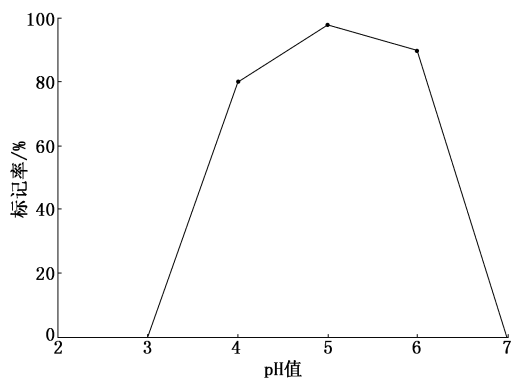


图 2 不同标记条件对 ^{177}Lu -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸-8-奥曲肽 (NOTATATE) 标记率的影响

表 1 ^{177}Lu -NOTATATE 在正常小鼠体内的生物分布 (%ID/g; $\bar{x} \pm s$)

器官或组织	注射后不同时间的生物分布					
	0.5 h	1 h	4 h	24 h	4 d	6 d
心	4.254±0.519	2.244±0.422	0.821±0.115	0.422±0.051	0.246±0.017	0.137±0.010
肝	9.973±0.314	7.591±0.577	12.539±1.479	6.839±0.603	3.128±0.314	2.106±0.861
脾	10.000±0.458	10.033±1.362	21.262±2.725	8.779±2.993	1.730±0.151	2.198±0.841
肺	7.170±0.705	5.084±0.059	4.010±0.836	2.365±0.492	1.798±0.507	1.139±0.818
肾	29.126±1.204	42.919±6.342	42.550±0.953	9.426±0.280	3.528±1.240	3.743±2.145
胃	3.099±0.178	3.577±0.258	3.666±1.103	0.447±0.059	0.240±0.031	0.270±0.065
肠	2.064±0.339	2.272±0.219	1.520±0.123	0.509±0.039	0.131±0.028	0.117±0.019
骨骼	3.821±0.555	5.351±1.142	5.380±0.269	6.046±0.565	3.551±0.775	3.409±0.525
肌肉	1.766±0.129	0.978±0.023	0.602±0.274	0.210±0.018	0.207±0.027	0.212±0.083
血液	6.542±0.141	3.498±0.144	1.438±0.113	0.607±0.061	0.331±0.031	0.261±0.017
脑	0.256±0.001	0.226±0.038	0.166±0.060	0.092±0.009	0.101±0.011	0.063±0.002

注: 每个时间点小鼠数均为 4 只; %ID/g 为每克组织百分注射剂量率, NOTATATE 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸-8-奥曲肽

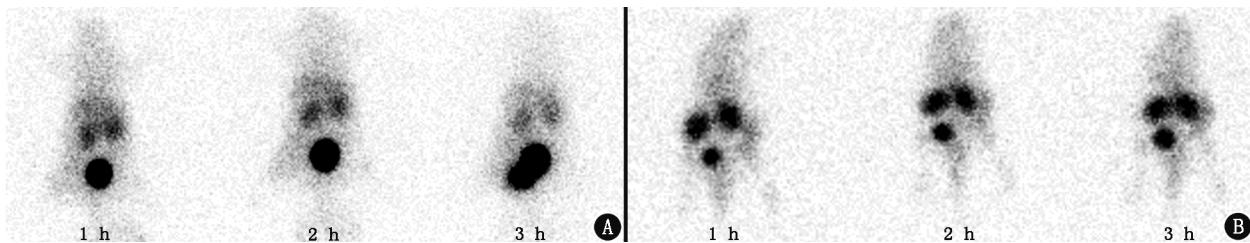


图3 正常小鼠尾静脉注射 ^{177}Lu -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸-8-奥曲肽 (NOTATATE; A) 或 ^{177}Lu -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸-8-奥曲肽 (DOTATATE; B) 后不同时间点的 SPECT 平面显像图。可见 2 组小鼠肾和膀胱放射性浓聚均比较明显,而 NOTATATE 组小鼠肾脏的放射性排泄更快,膀胱的放射性浓聚增加更快

讨 论

^{177}Lu -DOTATATE 是已经获得美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 SSTR 阳性胃肠胰 NENs 患者的肽受体放射性核素治疗 (peptide-receptor radionuclide therapy, PRRT) 药物。已有研究表明 ^{177}Lu -DOTATATE 在 NENs 患者的预后及病情改善方面具有明显的效果,其与 ^{111}In -DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽 (Tyr3-octreotide, TOC) 和 ^{90}Y -DOTATOC 相比,肾毒性明显改善,并且 ^{177}Lu -DOTATATE 在肿瘤内滞留时间更长,治疗效果更佳^[6,10]。但是, ^{177}Lu -DOTATATE 在临床应用中仍存在较多问题,肾毒性是其中一个问题^[11]。而近期的研究发现,肾放射性剂量控制在合理的范围内,骨髓毒性可能是另外一个剂量限制的因素^[12]。

DOTATATE 是一种以 DOTA 为螯合剂的生长抑素类似物,对 SSTR2 亲和力最高,而螯合剂 NOTA 与 DOTA 相比性质可能更为优越,其与生长抑素类似物螯合后可能出现的生物学性质改变,或许能减轻上述肾毒性、骨髓毒性的问题。而 ^{177}Lu 的国产化使得其易得、经济,也使 ^{177}Lu -NOTATATE 的生产可能性更高。因此本研究制备了 ^{177}Lu -NOTATATE 并探讨其性能和动物体内显像特性。

本研究发现,在 pH 值为 5、反应温度为 95~100 °C、反应时间为 15 min 的条件下,可制备放化纯超过 98% 的 ^{177}Lu -NOTATATE,该标记条件简单易行。标记化合物具有良好的体外稳定性,在人血清中放置 24 h 后放化纯仍大于 95%,而在生理盐水中放置 6 d 之后放化纯仍大于 95%。 ^{177}Lu -NOTATATE 在正常小鼠体内的生物分布显示,其主要浓聚在肝、肾、脾,而在心、胃、肠、肌肉和血液中无明显的放射性增高且清除快,表明该药物应用到显像中具有较低的本底水平,显像结果示随着时间延长,小鼠全身放射性明显减少,也证实了此点。显像示肾及膀胱内显像剂

浓聚,表明此化合物主要经肾排泄。与 ^{177}Lu -DOTATATE 对比, ^{177}Lu -NOTATATE 在肾中随时间延长减少得更迅速,膀胱浓聚更多,这可能会减少肾的照射剂量,改善治疗中的肾损伤。另外,生物分布结果显示股骨放射性在 24 h 内呈不明显的增高趋势,后逐渐下降,可能的原因是少量脱标的 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 离子在体内游离,而 Lu 是亲骨性核素,易于积聚在骨骼中。平面显像结果示肺的摄取在 1、2、3 h 较肝、脾均少,而在生物分布中,肺也仅在 0.5 h 的摄取与肝、脾相当,1 h 以后则明显低于肝脾。本研究 ^{177}Lu -NOTATATE 的急性毒性实验结果表明 ^{177}Lu -NOTATATE 即使在较大剂量的应用时,对于小鼠仍没有明显的毒害效应,是一种较为安全的试剂。

^{177}Lu 本身特性使 ^{177}Lu -NOTATATE 具备显像与治疗的双重可能性,本研究为 ^{177}Lu -NOTATATE 应用于 NENs 或者其他 SSTR 受体阳性肿瘤的显像与治疗的可能性提供了一定的证据,并且为进一步的研究打下了基础。

本研究不足与需要完善之处:首先,未能进行 ^{177}Lu -NOTATATE 的体内代谢产物检测,以直接证明其体内稳定性;其次,由于 SPECT 平面显像不能很好地观察骨骼的摄取情况,未能对 ^{177}Lu -NOTATATE 与 ^{177}Lu -DOTATATE 的骨骼摄取情况进行对比,这将在下一步的研究中完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 赵帅,程超,左长京. ^{68}Ga -SSA/ ^{18}F -FDG PET/CT 联合显像在内分泌肿瘤诊治中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(1): 47-51. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.012.
Zhao S, Cheng C, Zuo CJ. The clinical value of combined ^{68}Ga -SSA/ ^{18}F -FDG PET/CT imaging in neuroendocrine neoplasms[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(1): 47-51. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.012.
- [2] Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with ^{68}Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns,

- pearls, and pitfalls in interpretation[J]. Radiographics, 2015, 35(2): 500-516. DOI:10.1148/rg.352140164.
- [3] Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of ^{68}Ga -DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(6): 588-596. DOI:10.1200/JCO.2015.64.0987.
- [4] Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the impact of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2017, 58(1): 91-96. DOI:10.2967/jnumed.116.178095.
- [5] Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using ^{177}Lu -DOTATATE[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(1): 45-53. DOI:10.1530/EJE-18-0901.
- [6] Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, et al. ^{177}Lu -DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(11): 1023-1031. DOI:10.1080/17474124.2019.1685381.
- [7] Chakravarty R, Chakraborty S, Dash A, et al. Detailed evaluation on the effect of metal ion impurities on complexation of generator eluted ^{68}Ga with different bifunctional chelators[J]. Nucl Med Biol, 2013, 40(2): 197-205. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2012.11.001.
- [8] Guleria M, Das T, Amirdhanayagam J, et al. Comparative evaluation of using NOTA and DOTA derivatives as bifunctional chelating agents in the preparation of ^{68}Ga -labeled porphyrin; impact on pharmacokinetics and tumor uptake in a mouse model[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2018, 33(1): 8-16. DOI:10.1089/cbr.2017.2337.
- [9] Xia Y, Zeng C, Zhao Y, et al. Comparative evaluation of ^{68}Ga -labelled TATEs; the impact of chelators on imaging[J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 36. DOI:10.1186/s13550-020-00620-6.
- [10] Gabriel M, Nilica B, Kaiser B, et al. Twelve-year follow-up after peptide receptor radionuclide therapy[J]. J Nucl Med, 2019, 60(4): 524-529. DOI:10.2967/jnumed.118.215376.
- [11] Stolniceanu CR, Nistor I, Bilha SC, et al. Nephrotoxicity/renal failure after therapy with ^{90}Y trium- and ^{177}Lu tetium-radiolabeled somatostatin analogs in different types of neuroendocrine tumors: a systematic review[J]. Nucl Med Commun, 2020, 41(7): 601-617. DOI:10.1097/MNM.0000000000001198.
- [12] Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, et al. Individualised ^{177}Lu -DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(9): 1480-1489. DOI:10.1007/s00259-017-3678-4.

(收稿日期:2020-12-31)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷

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

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

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

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

WBC(white blood cells),白细胞

WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部