

雌激素受体 α 靶向 PET 显像探针的合成及初步生物学评价

彭莹 陈盼盼 邱玲 林建国

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: 林建国, Email: linjianguo@jsnm.org

【摘要】 目的 基于雌激素受体 α (ER α) 拮抗剂和降解剂 giredestrant (GDC-9545), 设计合成一种 ^{18}F 标记的 PET 显像探针 ^{18}F -GDC, 对其 ER α 靶向性能进行评估。**方法** 合成前体 GDC (PGDC)、GDC 及 ^{18}F -GDC, 测定 ^{18}F -GDC 的标记产率、放化纯、比活度、脂水分配系数 $\log P$ 和稳定性。利用人乳腺癌 MCF-7 细胞 (ER α +) 和 MDA-MB-231 细胞 (ER α -) 对 ^{18}F -GDC 进行细胞摄取和阻断实验。构建 MCF-7 和 MDA-MB-231 荷瘤鼠模型进行 microPET 显像。探究 ^{18}F -GDC 在 MCF-7 荷瘤鼠中的生物分布。采用两因素重复测量方差分析及 Bonferroni 法分析数据。**结果** 成功制备 PGDC 和 GDC, 纯度均大于 95%; ^{18}F -GDC 标记产率为 (11.25 \pm 3.18)%, 放化纯大于 98%, 比活度为 (140.66 \pm 17.20) GBq/ μmol , 脂水分配系数 $\log P=2.12\pm 0.13$, 其在 PBS 或小鼠血清中温育 2 h 后放化纯仍大于 98%。在共温育 60 和 120 min 后, MCF-7 细胞对 ^{18}F -GDC 的摄取均显著高于 MDA-MB-231 细胞 [F 值: 113.78, 369.70, P 值: 0.002, 0.001 (Bonferroni 法校正)], 且可被 GDC 阻断。 ^{18}F -GDC 在 MCF-7 肿瘤中摄取较高, 并可被 GDC 阻断, 注射后 60 min 肿瘤摄取为 (7.23 \pm 0.74) 每克组织百分注射剂量率 (%ID/g), 肿瘤/肌肉摄取比值为 2.83 \pm 0.29; 而其在 MDA-MB-231 肿瘤中摄取较低, 注射后 60 min 仅 (2.01 \pm 0.46) %ID/g, 肿瘤/肌肉摄取比值为 0.96 \pm 0.22, 均显著低于 MCF-7 荷瘤鼠 [F 值: 77.28, 55.44, P 值: 0.002, 0.006 (Bonferroni 法校正)]。 ^{18}F -GDC 在 MCF-7 荷瘤鼠中主要分布于肿瘤及心、肝、脾、肾、胃、肠等器官。**结论** 成功合成 ^{18}F -GDC, 其放化纯高、稳定性好, 可浓聚于 ER α 高表达的肿瘤细胞和荷瘤鼠病灶区域, 在 microPET 显像中呈现出良好的图像对比度, 具有优异的诊断性能。

【关键词】 乳腺肿瘤; 雌激素受体 α ; 咪唑类; 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: 国家自然科学基金 (22076069); 江苏省科教能力提升工程 (ZDXYS202211)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240722-00269

Synthesis and preliminary biological evaluation of estrogen receptor α -targeted PET imaging probe

Peng Ying, Chen Panpan, Qiu Ling, Lin Jianguo

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: Lin Jianguo, Email: linjianguo@jsnm.org

【Abstract】 Objective To synthesize ^{18}F labeled PET imaging probe based on giredestrant (GDC-9545), an estrogen receptor α (ER α) degrader and antagonist, and evaluate its ER α -targeting properties. **Methods** The precursor-GDC (PGDC), GDC and ^{18}F -GDC were synthesized. The radiochemical yields, radiochemical purity, specific activity, lipid water partition coefficient $\log P$, and stability of ^{18}F -GDC were determined. Cellular uptake and blocking assays of ^{18}F -GDC were performed using ER α high-expressing MCF-7 cells and ER α low-expressing MDA-MB-231 cells. MCF-7 and MDA-MB-231 tumor-bearing mice were constructed and microPET imaging was performed. The biodistribution of ^{18}F -GDC in MCF-7 tumor-bearing mice was studied. Data were analyzed by using two-way repeated measures analysis of variance and Bonferroni correction method. **Results** PGDC and GDC were successfully prepared with the purity more than 95%. ^{18}F -GDC was successfully synthesized with the labeling yield of (11.25 \pm 3.18)%, radiochemical purity more than 98%, specific activity of (140.66 \pm 17.20) GBq/ μmol and lipid water partition coefficient $\log P$ of 2.12 \pm 0.13. ^{18}F -GDC was stable in PBS or mouse serum, with the radiochemical purity still more than 98% after 2 h of incubation. After incubation for 60 and 120 min, the uptakes of ^{18}F -GDC in MCF-7 cells were significantly higher than those in MDA-MB-231 cells (F values: 113.78, 369.70, P values: 0.002, 0.001 (Bonferroni correction method)), and could be blocked by GDC. ^{18}F -GDC had a high uptake in MCF-7 tumors and could be blocked by GDC. Tumor uptake at 60 min post-injection was (7.23 \pm 0.74) percentage

activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g) and the tumor/muscle uptake ratio was 2.83 ± 0.29 in MCF-7 tumors, while ^{18}F -GDC had a lower uptake in MDA-MB-231 tumors, with (2.01 ± 0.46) %ID/g at 60 min post-injection, and a tumor/muscle uptake ratio of 0.96 ± 0.22 (F values: 77.28, 55.44, P values: 0.002, 0.006 (Bonferroni correction method)). ^{18}F -GDC was mainly distributed in MCF-7 tumors and organs including heart, liver, spleen, kidney, stomach and intestines. **Conclusions** ^{18}F -GDC is successfully synthesized, with high radiochemical purity and stability, and can concentrate in the ER α -overexpressing cancer cells and lesion area of xenograft tumor mouse. It presents good image contrast in PET imaging, indicating excellent diagnostic performance.

【Key words】 Breast neoplasms; Estrogen receptor alpha; Carbolines; Isotope labeling; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tumor cells, cultured; Mice, nude

Fund program: National Natural Science Foundation of China (22076069); Jiangsu Province Capability Improvement Project through Science, Technology and Education (ZDXYS202211)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240722-00269

乳腺癌是全球发病率第二高的癌症,也是造成女性死亡的第一大恶性肿瘤^[1]。2022 年中国乳腺癌新发病例近 43 万,严重威胁着人民健康^[2]。乳腺癌患者的治疗方案通常根据病灶内不同受体的表达状态来制定^[3]。其中,雌激素受体(estrogen receptor, ER) α 亚型在超过 70% 的乳腺癌中表达,这类患者可通过内分泌疗法受益^[4]。此外,ER 表达阳性患者相对于阴性患者,预后更好,复发风险更低^[5]。因此,ER α 是乳腺癌患者治疗方案选择、疗效预测和预后判断的重要指标。目前已报道的 ER 靶向 PET 显像探针存在代谢快、肿瘤摄取低、肝摄取高、特异性差等问题^[6-8]。Giredestrant (GDC-9545) 是近年来开发的一种 ER α 拮抗剂和降解剂,正在进行多项临床试验^[9]。鉴于其对 ER α 的完全拮抗特征及良好的临床应用前景,本研究以 GDC-9545 的化学结构为基础,开发了一种 ER α 靶向 PET 分子探针 ^{18}F -GDC,并对其理化和生物学性质进行了初步研究,以评价其对 ER α 阳性肿瘤的诊断能力。

材料与方法

一、实验仪器与材料

1. 主要材料与仪器。RPMI 1640 和 MEM 培养基购自上海道鹏生物科技有限公司;胎牛血清购自浙江天杭生物科技股份有限公司;小鼠血清购自南京森贝伽生物科技有限公司;非必需氨基酸、丙酮酸钠和谷氨酰胺购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;胰酶、青霉素-链霉素、噻唑蓝购自上海碧云天生物技术股份有限公司;其他化学试剂购自国药集团有限公司。Sep-Pak Light QMA 柱、Sep-Pak Light C18 固相萃取柱、ZMD4000 LC/MS 质谱仪、高效液相色谱(high-performance liquid chromatography, HPLC) 仪和紫外/可见光检测器均购自美国 Waters 公司;JEOL 400YH 核磁共振波谱仪购自日本电子株式会社;C18 柱(00G-4253-E0, 250 mm \times 4.6 mm, 10 μm)

购自美国 Phenomenex 公司;回旋加速器购自日本住友株式会社;microPET 仪购自德国 Siemens 公司;放射性检测器和 γ 计数仪购自美国 Perkin Elmer 公司;酶标仪购自美国 Molecular Devices 公司。

2. 细胞株和实验动物。人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 (ER α -) 和 MCF-7 (ER α +) 购自中国科学院细胞库。9 只右侧腋下长有 MCF-7 肿瘤、7~8 周龄、体质量(20 \pm 2) g 的雌性 BALB/c 裸鼠购于赛业(苏州)生物科技有限公司;3 只 4~5 周龄、体质量(18 \pm 2) g 的雌性 BALB/c 裸鼠购自常州卡文斯实验动物有限公司,均于无特定病原体环境中饲养。动物实验经江苏省原子医学研究所伦理委员会(JSINM-2022021) 批准。实验动物使用许可证号为 SYXK(苏)2019-0025。

二、实验方法

1. 前体 GDC (precursor-GDC, PGDC) 及 GDC 的制备。PGDC 和 GDC 的合成参考文献[10], 路线见图 1。合成后对目标产物进行质谱、HPLC 及核磁共振氢谱、碳谱、氟谱表征。

2. ^{18}F -GDC 的制备。用 Sep-Pak Light QMA 柱捕获加速器生产的 $^{18}\text{F}^-$, 用体积比为 1:10 的碳酸钾(30 g/L 水溶液)和氨基聚醚(13 g/L 乙腈溶液)混合溶液洗脱。将洗脱液在 110 $^{\circ}\text{C}$ 氮气流下干燥,用乙腈共沸除水。加入溶于二甲基亚砜(0.4~0.6 ml) 中的 PGDC(1.5 mg), 100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 min。利用半制备型 HPLC 将含有放射性探针的组分收集在一起,浓缩至 Sep-Pak light C18 固相萃取柱,用乙醇洗脱得到 ^{18}F -GDC。采用 HPLC 进行放射化学分析。

3. 脂水分配系数测定。将 ^{18}F -GDC(20 MBq) 加入 1 ml 正辛醇和 1 ml 水混合液中,振荡混匀,常温下离心(6 000 r/min, 离心半径为 15 cm) 10 min 使两相分离,从两相中各吸取 500 μl 样品,用 γ 计数仪测定放射性计数,并计算脂水分配系数 $\log P$ 。 $\log P = \log(C_o/C_w)$, C_o 和 C_w 分别代表 ^{18}F -GDC 在正

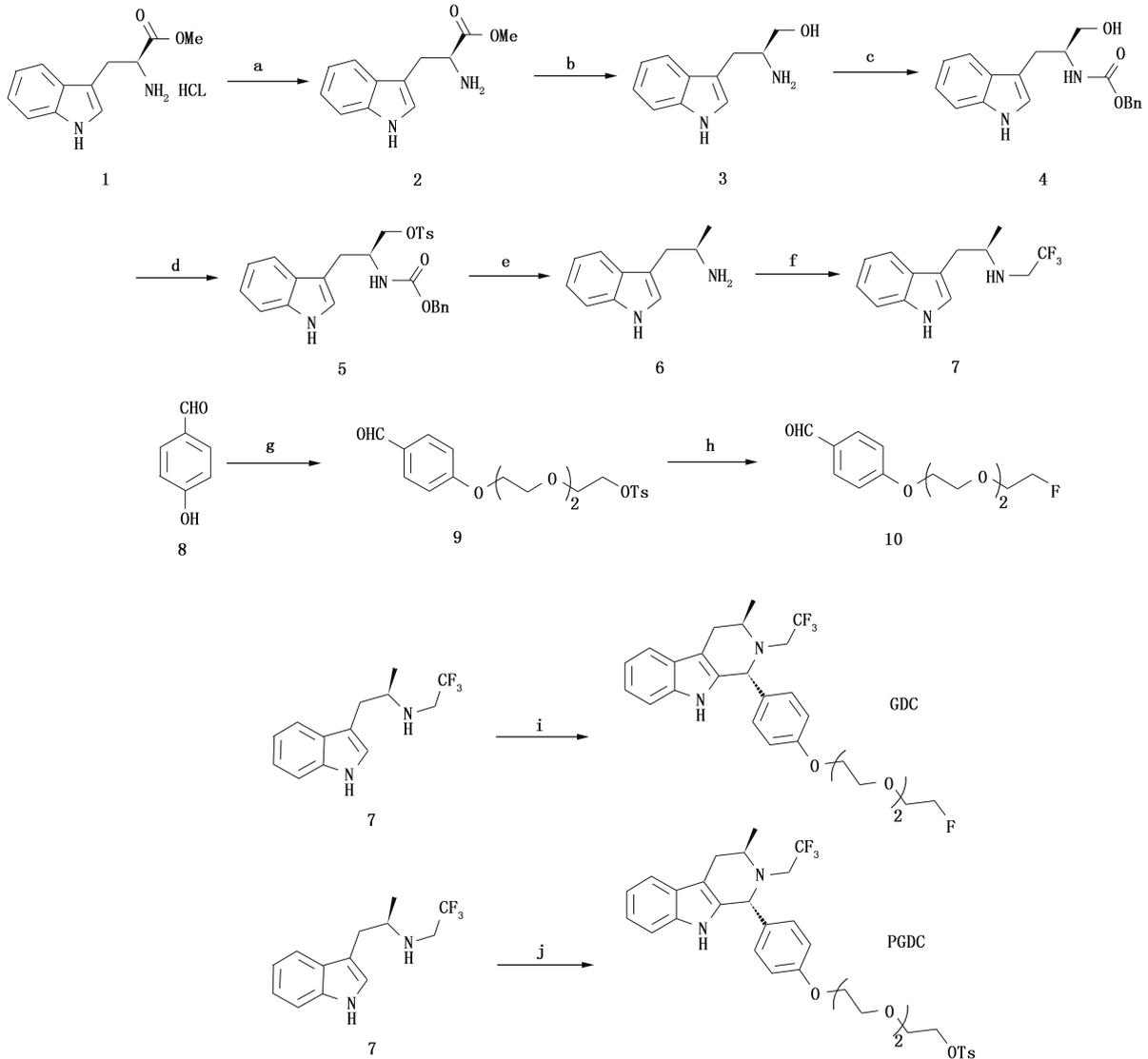


图1 前体 GDC(PGDC) 和 GDC 的合成路线图。试剂及条件:a 为甲醇、三乙胺、乙醚,0 °C 至室温;b 为氯化铝锂、四氢呋喃,0 °C 至室温;c 为氯甲酸苄酯、碳酸钠、水、丙酮,0 °C 至室温;d 为对甲苯磺酰氯、三乙胺、二氯甲烷,0 °C 至室温;e 为氢氧化钡、氢气、乙醇,室温;f 为 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯、*N,N*-二异丙基乙胺、1,4-二氧六环,90 °C;g 为双(对甲磺酰基)三聚乙二醇、碳酸钾、乙腈,90 °C;h 为四丁基氟化铵、四氢呋喃,80 °C;i 为产物 10、乙酸、甲苯,110~120 °C;j 为产物 9、乙酸、甲苯,110~120 °C

辛醇和水中的放射性计数。

4. 稳定性研究。将 ^{18}F -GDC (15 MBq) 加至 PBS 或小鼠血清中,于 37 °C 温育不同时间。取样后加入乙腈,常温下离心 5 min (10 000 r/min, 离心半径为 8 cm) 后用 HPLC 检测上清液。

5. 细胞毒性测定。以每孔 1.5×10^4 个细胞铺于 96 孔板,加入不同浓度 (0、1.56、3.13、6.25、12.50、25.00、50.00 $\mu\text{mol/L}$) 的 GDC。培养 24 h,每孔加入 20 μl 噻唑蓝 (5 g/L),继续培养 4 h。吸出上清,每孔加入 150 μl 二甲基亚砜,振荡 10 min,用酶标仪测量 450 nm 处吸光度。

6. 细胞摄取实验。以每孔 2×10^5 个细胞铺于 24 孔板,每孔加入 ^{18}F -GDC (18.5 kBq), 阻断组提前

30 min 加入 GDC (10 μg /孔)。继续培养不同时间,用冷 PBS 洗 2 次,收集所有细胞至放免管,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), %AD = 样本放射性计数/标记化合物的空白参比放射性计数 $\times 100\%$ 。

7. 荷瘤鼠模型建立。将 MDA-MB-231 瘤块植入 BALB/c 裸鼠右侧腋下,于无特定病原体环境中正常饲养。肿瘤体积 = (长径 \times 短径²)/2,当肿瘤体积达 100 mm^3 时用于 microPET 显像。

8. MicroPET 显像。将荷瘤鼠 (每组 3 只) 通过尾静脉注射 ^{18}F -GDC (7.5 MBq) 后行 microPET 显像,采集 60 min 动态图。阻断组 ($n=3$) 提前 30 min 给 MCF-7 荷瘤鼠注射 GDC (100 $\mu\text{mol/L}$, 200 μl), 再注

射¹⁸F-GDC(7.5 MBq)行 microPET 显像。重建图像,选择肿瘤摄取最高的 3 个层面勾画 ROI,范围覆盖肿瘤大部分区域,另随机选择 3 个层面勾画后肢肌肉。

9.生物分布实验。通过尾静脉向 MCF-7 荷瘤鼠($n=3$)注射 5 MBq ¹⁸F-GDC,1 h 后处死小鼠,解剖获得各组织,称体质量并测量放射性计数。结果以每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)表示。

10.统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 30.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。2 组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析或两因素重复测量方差分析(事后检验采用 Bonferroni 法)。 $P<0.05$ 或 $P<0.017$ 、 $P<0.008$ (Bonferroni 法校正)为差异有统计学意义。

结 果

1. PGDC、GDC 和¹⁸F-GDC 的制备。成功制备 PGDC 和 GDC,结构经质谱和核磁共振谱确证无误,相对分子质量测量值分别为 647.60 和 495.54,与理论计算值(646.23 和 494.22)相吻合,纯度均大于 95%。¹⁸F-GDC 的标记产率为(11.25±3.18)%,放化纯大于 98%,比活度为(140.66±17.20) GBq/μmol,脂水分配系数 $\log P=2.12\pm 0.13$;其在 PBS 或小鼠血清中放置 2 h 后放化纯仍大于 98%,稳定性优异。

2.细胞毒性实验(图 2)。不同浓度 GDC 对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的活力影响差异均无统计学意义(F 值:1.24、2.35, P 值:0.344、0.088)。

3.细胞摄取和阻断实验(图 3)。分组和时间的交互作用对细胞摄取的影响有统计学意义($F=16.77, P<0.001$)。MCF-7 细胞对¹⁸F-GDC 的摄取随时间而增加,从 15 min 时的(19.39±1.30) %AD 增加到 120 min 时的(33.38±0.14) %AD;而 MDA-MB-231 细胞摄取变化不大,仅从 15 min 时的(13.02±1.67) %AD 增加

到 120 min 时的(18.53±0.85) %AD,且在 60 和 120 min 的摄取均显著低于 MCF-7 细胞[F 值:113.78、369.70, P 值:0.002、0.001 (Bonferroni 法校正)];GDC 阻断后,MCF-7 细胞对探针的摄取明显受到抑制,60 和 120 min 摄取仅为(16.62±1.63)和(18.04±0.84) %AD[P 值:0.009、0.001 (Bonferroni 法校正)]。

4. MicroPET 显像结果。注射后 20 至 60 min,在 MCF-7 荷瘤鼠中可清楚观察到肿瘤对¹⁸F-GDC 的摄取,在 MDA-MB-231 肿瘤中则未见明显摄取(图 4A)。分组和时间的交互作用对组织摄取及肿瘤/肌肉摄取比值的影响有统计学意义(F 值:15.77、8.32、6.87,均 $P<0.001$;图 4B~4D)。MCF-7 肿瘤对¹⁸F-GDC 的摄取随时间增加,从注射后 5 min 的(3.03±1.02) %ID/g 增加到 60 min 的(7.23±0.74) %ID/g;而 MDA-MB-231 荷瘤鼠的肿瘤摄取持续较低,注射后 60 min 仅有(2.01±0.46) %ID/g,两者差异有统计学意义[$F=77.28, P=0.002$ (Bonferroni 法校正)];且 GDC 阻断后,MCF-7 肿瘤对¹⁸F-GDC 的摄取显著降低,注射后 60 min 仅有(4.36±0.57) %ID/g [$F=24.17, P=0.006$ (Bonferroni 法校正)]。MCF-7 荷瘤鼠的肿瘤/肌肉摄取比值在 15 min 时高达 4.18±0.32,60 min 时仍有 2.83±0.29;MDA-MB-231 荷瘤鼠的肿瘤/肌肉摄取比值则持续处于低水平,60 min 时仅有 0.96±0.22,显著低于相同时间点的 MCF-7 模型[$F=55.44, P=0.006$ (Bonferroni 法校正)];阻断组肿瘤/肌肉摄取比值随时间变化不大,注射后 60 min 仅为 1.45±0.19,显著低于相同时间点的 MCF-7 组[$P=0.008$ (Bonferroni 法校正)]。

5.生物分布实验(图 5)。注射后 1 h,¹⁸F-GDC 在肿瘤中的摄取为(5.34±0.76) %ID/g,显著高于其在肌肉中的摄取[(1.88±0.25) %ID/g; $t=8.77, P<0.001$]。探针在非靶器官,尤其是心、肝、脾、肾、胃和

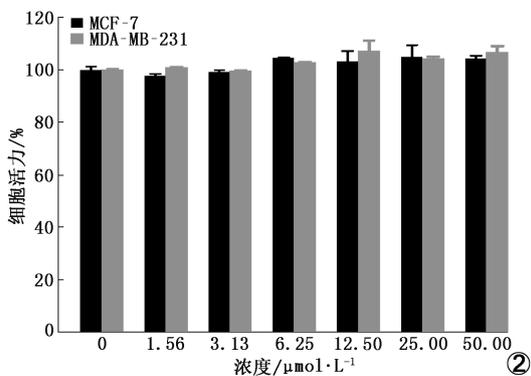


图 2 与不同浓度 GDC 温育 24 h 后 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的细胞活力

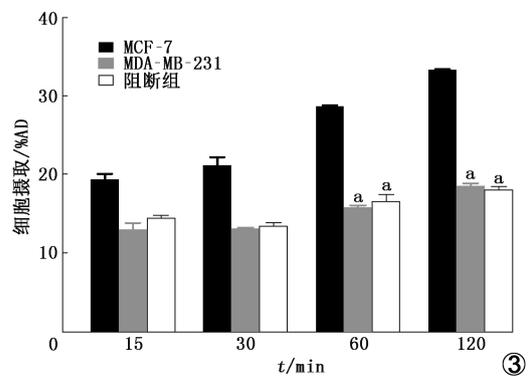


图 3 ¹⁸F-GDC 在不同细胞中不同时间点细胞摄取实验

结果。阻断组为 MCF-7 细胞提前 30 min 加入 GDC; %AD 为百分加入放射性剂量; ^a 与相同处理时间的 MCF-7 细胞组相比, $P<0.05$

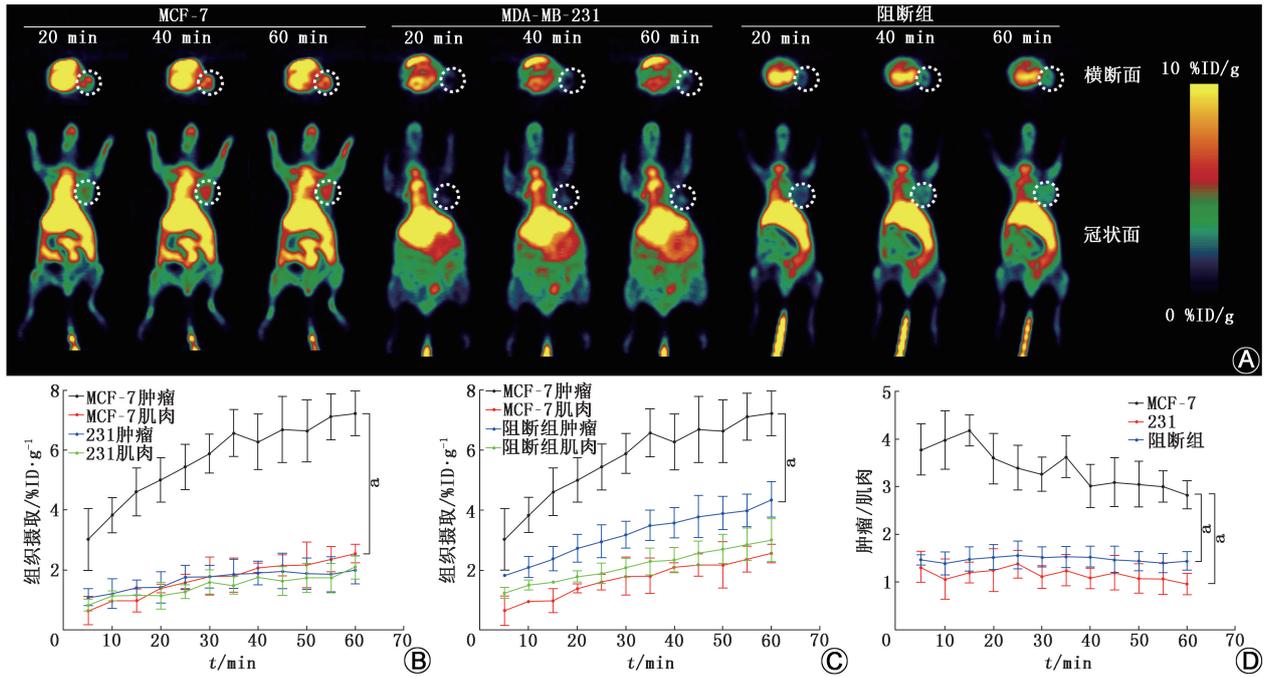


图 4 MCF-7 和 MDA-MB-231(即图中 231)荷瘤鼠尾静脉注射¹⁸F-GDC 后不同时间点的 microPET 显像图(圆圈示肿瘤)及摄取定量分析结果。A. MCF-7、MDA-MB-231 及阻断组(MCF-7 荷瘤鼠提前 30 min 注射 GDC)荷瘤鼠 microPET 显像图;B. MCF-7 和 MDA-MB-231 模型鼠肿瘤和肌肉的摄取定量分析结果;C. MCF-7 及阻断组模型鼠肿瘤和肌肉的摄取定量分析结果;D. 各组荷瘤鼠的肿瘤/肌肉摄取比值。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率;^a*P*<0.05

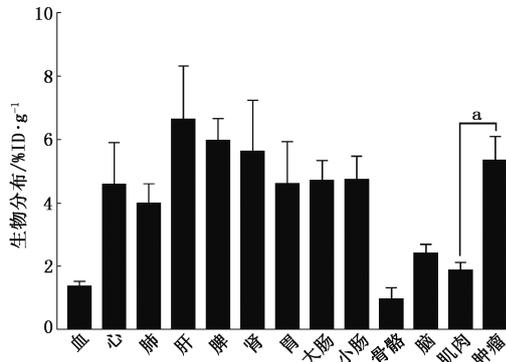


图 5 ¹⁸F-GDC 注射后 1 h 在 MCF-7 荷瘤鼠中的生物分布。^a*P*<0.001

肠道中也有较高摄取,与 PET 显像结果基本一致。

讨 论

在临床医学和分子生物学不断发展的大背景下,乳腺癌的治疗已经进入精准化、个性化的时代,针对不同分子亚型采取个性化的治疗方式,往往可获得更好的治疗效果。利用特异性 PET 显像探针,对乳腺癌患者进行无创、快速、全面的评估以测定 ER α 等分子的表达水平,是一种理想的、有前景的检测方法^[11]。本研究基于 GDC-9545 和 ER α 共晶结构的解析特点,主要对其尾链的线性延伸部分进行设计改造,引入氧原子、聚乙二醇 (polyethylene

glycol, PEG) 链和对甲苯磺酰基基团 (tosyl, OTs), 使之可用于¹⁸F 标记。由于此结构区域并非二者结合的直接区域,笔者推测该改造可能不会影响药物对靶蛋白的亲合力^[9]。本研究结果表明:经过改造的 PGDC 不仅能顺利被¹⁸F 所标记,其标记产物¹⁸F-GDC 还能在体外和体内呈现出优异的 ER α 靶向能力。这初步验证了基于 GDC-9545 结构的显像药物改造的成功。

目前,已报道的 ER 靶向 PET 显像探针主要有两大类:雌二醇衍生探针和内分泌药物衍生探针,前者以 16 α -¹⁸F-氟雌二醇 (16 α -¹⁸F-fluoroestradiol, ¹⁸F-FES) 为代表,后者以¹⁸F-氟他莫昔芬 (fluorotamoxifen, FTX) 为代表。¹⁸F-GDC 在 ER α 阳性细胞或肿瘤中的摄取表现出随时间增高的特点,表明¹⁸F-GDC 在肿瘤细胞中具有一定的滞留效应。在注射后 1 h, ¹⁸F-GDC 在 MCF-7 肿瘤中的摄取可达到 (7.23 \pm 0.74) %ID/g, 远高于¹⁸F-FES 及其衍生物¹⁸F-FETE [分别为 (0.24 \pm 0.19) 和 (4.63 \pm 0.73) %ID/g]^[7]。而且¹⁸F-GDC 在 MCF-7 荷瘤鼠中的肿瘤/肌肉摄取比值也高于¹⁸F-FETE (30 min 时分别为 3.26 \pm 0.36 和 2.20 \pm 0.14, 60 min 时分别为 2.83 \pm 0.29 和 2.18 \pm 0.45)^[7]。与¹⁸F-FTX 相比,若不考虑动物模型的差异,¹⁸F-GDC 的表现也更为优秀。¹⁸F-FTX 在动物肿瘤内的摄取在注射

后 30 min 仅有 $(0.26 \pm 0.03) \%ID/g$ (肿瘤/肌肉摄取比值为 1.40), 注射 120 min 后仅有 $(0.41 \pm 0.08) \%ID/g$ (肿瘤/肌肉摄取比值为 1.73)^[8]。因此, 与以往文献中报道的 ER α 靶向氟标记显像探针相比, ¹⁸F-GDC 具有显著改善的肿瘤摄取和靶/本底比值。

尽管如此, ¹⁸F-GDC 在荷瘤鼠腹部的非特异性摄取仍比较高, 推测可能与探针的脂溶性较高有关, 这可能导致探针的代谢主要通过肝脏和肠道进行。有研究表明, 探针的 PEG 化策略有助于优先的肾脏排泄和更快的血液清除, 从而减少肝胆代谢, 改善药代动力学性质^[12]。适当的 PEG 链长对于增强探针的稳定性、提高肿瘤的滞留性和靶/本底比值有密切关系, 但对探针的脂水分配系数可能影响不大^[13]。¹⁸F-GDC 尾链上引入的氧原子可能也参与了上述理化特征的调节, 但是否是最优的链长仍有待进一步研究。此外, ER α 除了在乳腺中表达, 还表达于子宫、肾脏、骨骼、白色脂肪及肝脏等部位^[14-16]。由于配体和受体的结合作用, 探针也会集中在上述组织和器官中, 从而导致荷瘤鼠腹部的非特异性摄取。因此, 在后续的研究中, 笔者将借助于计算机辅助药物设计策略, 继续对该探针进行适当的结构修改, 以期获得亲和力更高、脂溶性更低的探针, 最大限度地减少非特异性摄取。

综上所述, 本研究成功制备了 PET 显像探针 ¹⁸F-GDC, 其放射纯度高、稳定性好, 可浓聚于 ER α 高表达的癌细胞和荷瘤鼠模型病灶区域, 并在 PET 显像中呈现出良好的图像对比度, 具有优异的诊断性能。对 ¹⁸F-GDC 结构的进一步修饰和优化将有助于开发具有理想显像效果的新型 ER α 靶向 PET 显像剂。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 彭莹: 研究设计和实施、数据采集和分析、论文撰写; 陈盼盼: 研究实施、数据采集; 邱玲: 数据分析和解释、论文审阅、技术和材料支持; 林建国: 研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. DOI:10.1097/CM9.0000000000002108.
- 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1262-1287. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680. Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Breast Cancer Expert Committee of China Anti-Cancer Association, Cancer Drug Clinical Research Committee of China Anti-Cancer Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2022 edition)[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(12): 1262-1287. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680.
- Gombos A, Goncalves A, Curigliano G, et al. How I treat endocrine-dependent metastatic breast cancer[J]. ESMO Open, 2023, 8(2): 100882. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.100882.
- Reinert T, Cascelli F, de Resende C, et al. Clinical implication of low estrogen receptor (ER-low) expression in breast cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1015388. DOI: 10.3389/fendo.2022.1015388.
- Liao GJ, Clark AS, Schubert EK, et al. ¹⁸F-fluoroestradiol PET: current status and potential future clinical applications[J]. J Nucl Med, 2016, 57(8): 1269-1275. DOI:10.2967/jnumed.116.175596.
- Xu D, Zhuang R, You L, et al. ¹⁸F-labeled estradiol derivative for targeting estrogen receptor-expressing breast cancer[J]. Nucl Med Biol, 2018, 59: 48-55. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2018.01.003.
- Yang DJ, Li C, Kuang LR, et al. Imaging, biodistribution and therapy potential of halogenated tamoxifen analogues[J]. Life Sci, 1994, 55(1): 53-67. DOI:10.1016/0024-3205(94)90081-7.
- Liang J, Zbieg JR, Blake RA, et al. GDC-9545 (giredestrant): a potent and orally bioavailable selective estrogen receptor antagonist and degrader with an exceptional preclinical profile for ER+ breast cancer[J]. J Med Chem, 2021, 64(16): 11841-11856. DOI:10.1021/acs.jmedchem.1c00847.
- Chen P, Peng Y, Lv G, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel nonsteroidal ¹⁸F-labeled PET probes specifically targeting estrogen receptor α [J]. Mol Pharm, 2024, 21(7): 3513-3524. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.4c00214.
- 阳依宏, 赵军. PET/MR 多参数成像在乳腺癌中的应用进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(8): 494-498. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210428-00140. Yang YH, Zhao J. Application advances of multiparametric PET/MR imaging in breast cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(8): 494-498. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210428-00140.
- Liu Y, Xia L, Li H, et al. Exploring the impact of PEGylation on pharmacokinetics: a size-dependent effect of polyethylene glycol on prostate-specific membrane antigen inhibitors[J]. EJNMMI Res, 2024, 14(1): 15. DOI:10.1186/s13550-024-01071-z.
- Varasteh Z, Rosenström U, Velikyan I, et al. The effect of mini-PEG-based spacer length on binding and pharmacokinetic properties of a ⁶⁸Ga-labeled NOTA-conjugated antagonistic analog of bombesin[J]. Molecules, 2014, 19(7): 10455-10472. DOI:10.3390/molecules190710455.
- Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, et al. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(33): e34864. DOI:10.1097/MD.00000000000034864.
- Ma HY, Chen S, Du Y. Estrogen and estrogen receptors in kidney diseases[J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 619-642. DOI:10.1080/0886022X.2021.1901739.
- Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 839005. DOI:10.3389/fendo.2022.839005.

(收稿日期: 2024-07-22)