

·基础研究·

PET/CT 显像剂 ^{18}F -氟丙酸在肝癌中的生物学评估

赵竞 张占文 马慧 聂大红 蒋宁一 刘生 唐刚华

510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院, 广东省恶性肿瘤表观遗传与基因调控重点实验室/核医学科(赵竞、蒋宁一、刘生); 510655 广州, 中山大学附属第六医院核医学科(张占文); 510080 广州, 中山大学附属第一医院核医学科(马慧、唐刚华), 放疗科(聂大红)

通信作者: 刘生, Email: liusheng_gz@126.com; 唐刚华, Email: gtang0224@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.05.005

【摘要】目的 探讨 PET/CT 显像剂 ^{18}F -氟丙酸(^{18}F -FPA)对肝细胞肝癌(HCC)的显像效果及其摄取机制。**方法** (1)以甲基-2-溴丙酸乙酯为前体合成 ^{18}F -FPA; (2)通过体外细胞摄取实验测定人肝癌 SK-Hep 1 细胞不同时间点对 ^{18}F -FPA 的放射性摄取情况; 观察不同浓度脂肪酸合成酶抑制剂-奥利司他(Orlistat)、乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂 5-十四烷氧基-2-呋喃甲酸(TOFA)对 ^{18}F -FPA 的摄取抑制情况; (3)对荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠行 ^{18}F -FPA microPET/CT 显像, 并与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像进行比较。 ^{18}F -FPA 和 ^{18}F -FDG 在肿瘤中的放射性摄取率比较采用 t 检验。**结果** (1) ^{18}F -FPA 的合成产率为 $(45\pm 2)\%$ 。(2)细胞摄取实验结果显示, 人肝癌 SK-Hep 1 细胞对 ^{18}F -FPA 的摄取率从 5 min 的 $(1.3\pm 0.4)\%$ 上升到 120 min 的 $(4.6\pm 0.2)\%$ 。细胞摄取抑制实验结果显示, 随着抑制剂浓度的增高, 人肝癌 SK-Hep 1 细胞对 ^{18}F -FPA 的摄取逐渐降低。当抑制剂奥利司他和 TOFA 浓度均为 $400\ \mu\text{mol}$ 时, 人肝癌 SK-Hep 1 细胞对 ^{18}F -FPA 的摄取率分别降低了 $(40.3\pm 4.0)\%$ 和 $(26.0\pm 6.0)\%$ 。(3)荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠 ^{18}F -FPA microPET/CT 显像显示了快速且准确的肿瘤定位, 肿瘤/肝脏比值为 1.63 ± 0.26 ; ^{18}F -FDG PET/CT 显像中的肿瘤/肝脏比值为 1.09 ± 0.21 。 ^{18}F -FPA 比 ^{18}F -FDG 具有更好的显像效果, 差异有统计学意义($t=4.055$, $P=0.047$)。**结论** ^{18}F -FPA 可用于肝癌显像, 且其摄取与脂肪酸合成有关。

【关键词】 癌, 肝细胞; 正电子发射断层显像计算机断层摄影术; ^{18}F -氟丙酸**基金项目:** 国家自然科学基金(81671719、81571704); 广东省科技计划基金(2016B090920087、2013B021800264); 广州市科技计划基金(201604020169、201510010145)

Biological evaluation of PET/CT imaging agent ^{18}F -fluoropropionic acid in hepatocellular carcinoma

Zhao Jing, Zhang Zhanwen, Ma Hui, Nie Dahong, Jiang Ningyi, Liu Sheng, Tang Ganghua

Guangdong Provincial Key Laboratory of Malignant Tumor Epigenetics and Gene Regulation / Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China (Zhao J, Jiang NY, Liu S); Department of Nuclear Medicine, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China (Zhang ZW); Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China (Ma H, Tang GH); Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China (Nie DH)

Corresponding author: Liu Sheng, Email: liusheng_gz@126.com; Tang Ganghua, Email: gtang0224@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the potential of ^{18}F -fluoropropionic acid(^{18}F -FPA) as a PET/CT tracer in the imaging of hepatocellular carcinoma (HCC) and to identify the mechanism underlying ^{18}F -FPA uptake. **Methods** (1) ^{18}F -FPA was synthesized from the precursor methyl-2-bromopropionate. (2) ^{18}F -FPA uptake by SK-Hep 1 HCC cells was quantified in vitro at different time points. To further investigate the mechanism underlying ^{18}F -FPA uptake, the inhibitory effects of the fatty acid synthase inhibitor Orlistat and the acetyl-CoA carboxylase inhibitor 5-tetradecyloxy-2-furoic acid on ^{18}F -FPA uptake were observed.

(3) Micro-PET/CT imaging results for ^{18}F -FPA and ^{18}F -FDG for mouse models of human hepatocellular carcinoma SK-Hep 1 were obtained and compared. The radioactivity uptake ratios of ^{18}F -FPA and ^{18}F -FDG were compared and analyzed with *t* test. **Results** (1) ^{18}F -FPA was synthesized with a yield of $45\pm 2\%$ through a simple process. (2) ^{18}F -FPA uptake ratio by SK-Hep 1 cells gradually increased from $(1.3\pm 0.4)\%$ after 5 min to $(4.6\pm 0.2)\%$ after 120 min. In the cell uptake inhibition experiments, ^{18}F -FPA uptake by SK-Hep 1 cells gradually decreased as inhibitor concentration increased. Under Orlistat and TOFA concentrations of $400\ \mu\text{mol}$, ^{18}F -FPA uptake by SK-Hep 1 cells decreased by $(40.3\pm 4.0)\%$ and $(26.0\pm 6.0)\%$, respectively. (3) ^{18}F -FPA showed rapid and accurate tumor localization in mouse models of human hepatocellular carcinoma SK-Hep 1 with a tumor/liver ratio of 1.63 ± 0.26 . When used in ^{18}F -FDG PET/CT imaging, the tumor/liver ratio of ^{18}F -FPA reached 1.09 ± 0.21 . The imaging results provided by ^{18}F -FPA were superior to those provided by ^{18}F -FDG ($t=4.055$, $P=0.047$). **Conclusion** ^{18}F -FPA can be used as an alternative radiotracer in the detection of hepatocellular carcinoma, its uptake is related to fatty acid synthesis.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Positron emission tomography computed tomography; ^{18}F -fluoropropionic acid

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81671719, 81571704); Science and Technology Foundation of Guangdong Province(2016B090920087, 2013B021800264); Science and Technology Planning Project Foundation of Guangzhou(201604020169, 201510010145)

近几十年来,原发性肝癌的全球发病率逐渐上升,早期发现和诊断对其治疗及预后至关重要。与大多数恶性肿瘤相比,肝癌的诊断可以完全依据影像学表现。然而,推荐用于病灶成像的增强CT或MRI的灵敏度较低,分别为76%和61%^[1]。 ^{18}F -FDG PET可为肝脏手术、移植和姑息治疗提供有价值的预后信息,但在肝细胞癌的诊断中作用有限^[2-3]。乙酸盐和胆碱能显像剂对 ^{18}F -FDG显像具有重要的互补作用^[4]。虽然 ^{11}C -乙酸盐的摄取机制尚不清楚,但最新研究发现大多数前列腺肿瘤脂肪酸合成代谢活跃,推测这是由于肿瘤中 ^{11}C -乙酸盐摄取增加,即以乙酸盐为底物合成短链脂肪酸^[5]。 ^{11}C -乙酸盐在肝癌成像方面显示出很好的前景,但是 ^{11}C 的半衰期(20.4 min)短,限制了它的广泛应用。为此,开发了 ^{18}F -氟乙酸(^{18}F -fluoroacetic acid, ^{18}F -FAC)作为 ^{11}C -乙酸盐的替代物。 ^{18}F -FAC的缺点在于其被骨骼大量吸收,放射性示踪剂的脱氟特性限制了它的使用^[6-7]。因此,需要开发或寻找新的PET示踪剂以克服现有的缺点或补充现有的示踪剂。因此,我们制备了 ^{18}F -氟丙酸(^{18}F -fluoropropionic acid, ^{18}F -FPA),探讨 ^{18}F -FPA在人肝癌SK-Hep 1细胞中的摄取情况和在荷肝癌肿瘤模型中的显像效果,并对其摄取机制进行了初步探索。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

人肝癌SK-Hep 1细胞系来自中国科学院细胞库(上海),无特定病原体级雄性Bclb/c裸鼠,4~6周龄,体质量20~25 g,购自广州中山大学医学院实验动物中心。4,7,13,16,21,24-六氧-1,10-二氮双环[8.8.8]二十六烷(K_{222})购自法国ABX公司;乙腈和二甲基亚砜(DMSO)购自美国Aldrich公司;甲基-2-溴丙酸乙酯购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;奥利司他(Orlistat)购自美国Sigma-Aldrich公司;5-十四烷氧基-2-呋喃甲酸(5-Tetradecyloxy-2-furoic acid, TOFA)购自美国Cayman Chemical公司;其余试剂均为国产分析纯或化学纯。Sep Pak QMA、C18 plus柱购自美国Waters公司;micro PET/CT显像仪购自德国Bruker公司,由中山大学中山医学院实验平台提供。

1.2 细胞培养和动物模型的建立

人肝癌SK-Hep 1细胞培养基使用DMEM,采用含10%胎牛血清,于37℃、5% CO_2 的细胞培养箱中培养。培养基每周例行更换3次,选择处于指数增长的肿瘤细胞用于实验。所有实验均在中山大学动物实验中心批准的方案下进行,常规消毒后每只Bclb/c裸鼠腋窝皮下注射 5×10^6 个/mL肿瘤细

胞 100 μL , 其中含细胞培养悬液 50 μL 、基质胶 50 μL 。荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠在无特定病原体级环境中培养, 食物充足。每周测量 2 次体质量和肿瘤体积。待肿瘤体积长到 500~1000 mm^3 时进行实验。

1.3 ^{18}F -FPA 的合成

^{18}F -FPA 的合成是基于文献[8]和既往的合成方法。回旋加速器通过 $180(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ 核反应生产得到 ^{18}F 离子, ^{18}F 离子通过 QMA 柱俘获后用 K_{222} 溶液淋洗到反应瓶中; 利用氮气在 116 $^{\circ}\text{C}$ 加热条件下除去溶剂; 将甲基-2-溴丙酸乙酯加入含有 $[\text{F}^{18}]\text{KF}/\text{K}_{222}$ 的反应瓶中, 在密闭的反应管内加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 并持续 15 min。冷却后, 用 8 mL 水将中间体挂在 HLB 柱子上。用 2 mol/L 的 NaOH 通过 HLB 固相萃取小柱, 室温下水解 5 min。用 1 mL 灭菌水通过 HLB- Al_2O_3 -SCX 柱将产品洗至产品瓶中, 调节 pH 值至中性或弱酸性, 用生理盐水配成溶液通过 0.22 μm 无菌滤膜后使用。使用高效液相色谱测定 ^{18}F -FPA 的放射性化学纯度。

1.4 体外实验

1.4.1 细胞结合实验

将人肝癌 SK-Hep 1 细胞悬液于实验前一天铺于 24 孔板中 (1×10^7 个/孔), 将细胞培养基倒掉, 用 PBS 清洗细胞 2 次, 加入 ^{18}F -FPA (约 2 mL, 0.074 MBq/孔), 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 细胞培养箱分别孵育 5、30、60、90 和 120 min 后, 用 PBS 冲洗细胞 2 次, 再加入 1 mol/L 的 NaOH 500 μL , 裂解 20 min, 收集细胞裂解液, 用 γ 计数器测细胞放射性活度。结果以平均值 \pm 标准差表示, 每次实验重复 4 次。

$$\text{细胞摄取率} = \frac{\text{细胞摄取剂量}}{\text{注入总剂量}} \times 100\%$$

1.4.2 细胞结合抑制实验

将人肝癌 SK-Hep 1 细胞悬液接种于 24 孔板, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中孵育 1 d, 将细胞培养基倒掉, 用 PBS 清洗 2 次, 然后将细胞悬液分为对照组和实验组, 对照组加入 200 μL PBS; 实验组共分为 5 组, 分别加入不同浓度梯度 (25、50、100、200、400 $\mu\text{mol/L}$) 的抑制剂奥利司他或 TOFA 200 μL , 孵育 30 min 后加入 ^{18}F -FPA (约 2 mL, 0.074 MBq/孔), 孵育 60 min 后用 PBS 冲洗细胞 2 次, 用 1 mol/L NaOH 500 μL , 裂解 20 min, 收集细胞裂解液, 用 γ 计数器测细胞放射性活度。结

果以平均值 \pm 标准差表示, 每次实验重复 4 次。实验组得出的数据与对照组相比, 观察在不同浓度的抑制剂条件下细胞对 ^{18}F -FPA 的摄取抑制情况。

1.5 荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠 micro PET/CT 显像

将荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠禁食 4 h, 小鼠在注射放射性示踪剂前用 2% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 麻醉, 并在整个研究过程中保持麻醉状态, 然后经尾静脉给予 100~120 μL ^{18}F -FPA 溶液, 约 3.70~4.44 MBq。给药 60 min 后行全身 microPET/CT 显像。先行 15 min 的静态 PET 扫描, 然后用 CT 扫描对病变部位进行校正和定位。同一只荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠, 完成 ^{18}F -FPA 显像后放置 24 h, 在与 ^{18}F -FPA 同样的注射剂量、扫描条件下给小鼠尾静脉注射 ^{18}F -FDG 进行显像。使用 Albira PET 系统和 PMOD 3.7 版软件进行图像重建, 由 2 名核医学科医师在肿瘤和肌肉组织上绘制 ROI, 获得肿瘤及组织器官的每克组织百分注射剂量率 (ID%/g 值), 并对所获得的数据进行分析。

1.6 肿瘤组织苏木精-伊红法染色

PET/CT 显像完成后, 处死荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠, 分离肿瘤组织, 用冷的 PBS 溶液冲洗细胞 3 次, 部分肿瘤组织用 4% 甲醛溶液浸泡, 然后用石蜡切片, 每片厚 5 μm , 脱蜡、水化, 苏木精染色 5 min 后伊红染色 2 min, 在光学显微镜下观察肿瘤细胞形态。

1.7 统计学分析

应用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。所有数据均用平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数数据符合正态分布且方差齐, ^{18}F -FPA 和 ^{18}F -FDG 在肿瘤中的放射性摄取率的比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ^{18}F -FPA 合成结果

^{18}F -FPA 的合成在 40 min 内完成, 经高效液相色谱分析测定, 产物的放射性化学纯度 $> 95\%$, 比活度 $> 37 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$, 合成最终产率为 $(45 \pm 2)\%$ 。

2.2 体外细胞实验结果

^{18}F -FPA 在人肝癌 SK-Hep 1 细胞中的摄取率从 5 min 的 $(1.3 \pm 0.4)\%$ 上升到 120 min 的 $(4.6 \pm 0.2)\%$, 30~60 min 放射性摄取增加速度最快 (图 1)。不同浓度梯度抑制剂奥利司他和 TOFA 分

别对人肝癌 SK-Hep 1 细胞摄取抑制的实验结果见图 2。由图 2 可见,随着抑制剂浓度的增高,人肝癌 SK-Hep 1 细胞的放射性摄取率表现出逐渐降低的趋势。与对照组比较,当抑制剂奥利司他和 TOFA 的浓度分别为 400 $\mu\text{mol/L}$ 时,人肝癌 SK-Hep 1 细胞对 ^{18}F -FPA 的摄取率分别下降了 $(40.3\pm 4.0)\%$ 和 $(26.0\pm 6.0)\%$ 。

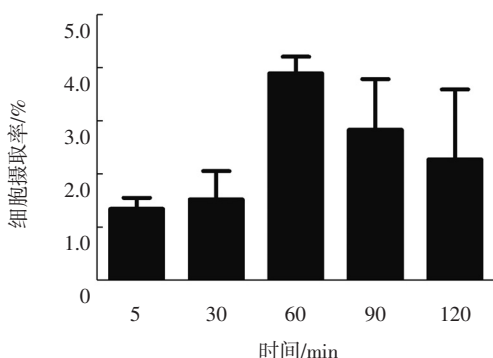


图 1 不同时间点人肝癌 SK-Hep 1 细胞对 ^{18}F -氟丙酸的摄取率

Fig.1 The cellular uptake rate of ^{18}F -fluoropropionic acid by human hepatocellular carcinoma SK-Hep 1 cells at different time points

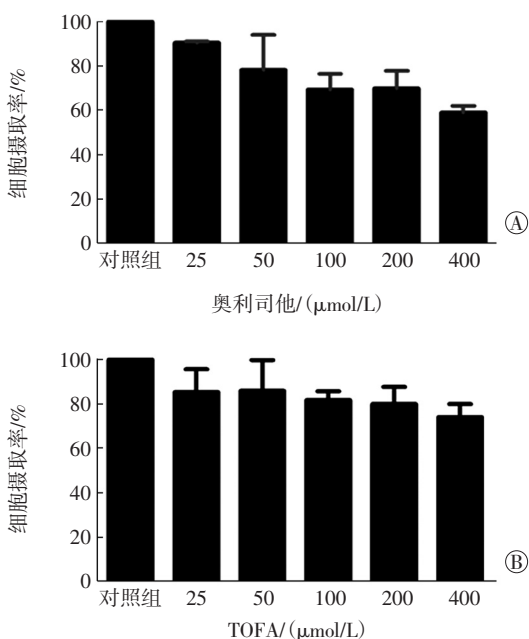


图 2 不同浓度抑制剂奥利司他和 TOFA 对人肝癌 SK-Hep 1 细胞中的摄取抑制作用 图中, A: SK-Hep 1 细胞中不同浓度脂肪酸合成酶抑制剂奥利司他对 ^{18}F -FPA 的摄取抑制; B: SK-Hep 1 细胞中不同浓度乙酰辅酶 A 合成酶抑制剂 TOFA 对 ^{18}F -FPA 的摄取抑制。FPA: 氟丙酸; TOFA: 5-十四烷氧基-2-咪喃甲酸。

Fig.2 Different concentrations of Orlistat and TOFA presented a inhibitive effect on of ^{18}F -fluoropropionic acid in SK-Hep 1 cells

2.3 荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠的 microPET/CT 显像结果

荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠注射 ^{18}F -FPA 后行 microPET/CT 显像结果见图 3。由图 3 可见,静脉注射 ^{18}F -FPA 60 min 后, microPET/CT 显像显示在荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠中表现出快速且准确的肿瘤定位,相应的肿瘤摄取值为 $(8.15\pm 0.13)\% \text{ID/g}$,肿瘤/肝放射性比值为 1.63 ± 0.26 。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像中,肿瘤摄取值为 $(3.25\pm 0.50)\% \text{ID/g}$,肿瘤/肝放射性比值为 1.09 ± 0.21 。 ^{18}F -FPA 的肿瘤/肝放射性比值高于 ^{18}F -FDG,差异有统计学意义($t=4.055$, $P=0.047$)。

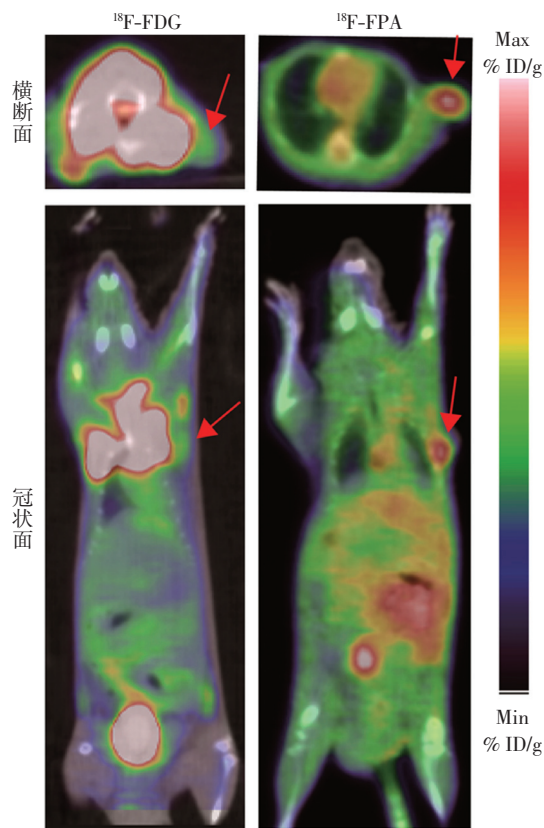


图 3 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FPA 在荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠中的 micro PET/CT 显像图 图中,红色箭头指向肿瘤部位; FDG: 氟脱氧葡萄糖; FPA: 氟丙酸; Min: 最小; Max: 最大; %ID/g: 每克组织百分注射剂量率。

Fig.3 micro PET/CT imaging of ^{18}F -FDG and ^{18}F -fluoropropionic acid in human hepatocellular carcinoma SK-Hep 1 mice

2.4 病理学结果

人肝癌 SK-Hep 1 细胞肿瘤组织病理图见图 4。图中可见大量异性细胞,证明成功建立了肿瘤动物模型。

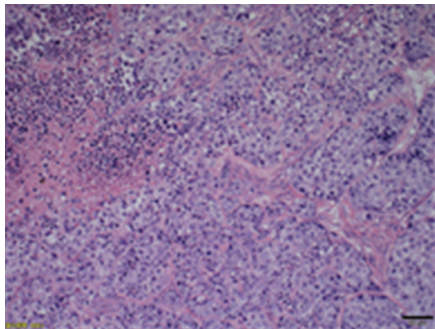


图4 人肝癌 SK-Hep 1 细胞肿瘤组织病理图(苏木精-伊红染色, ×200)

Fig.4 Histopathology of SK-Hep 1 tumor tissue(HE, ×200)

3 讨论

物质代谢异常是恶性肿瘤的重要标志,除了已知的糖酵解外,恶性肿瘤会有脂质代谢紊乱的表现^[9-10]。放射性核素标记的小分子,如葡萄糖、乙酸酯、FAC 已被广泛用于各种肿瘤的检测,包括肝癌、前列腺癌和乳腺癌等^[11-13]。¹⁸F-FDG PET 可为肝脏手术、移植和姑息治疗提供有价值的预后信息,但其在肝癌诊断中的作用有限^[16]。¹¹C-乙酸酯和¹¹C-胆碱 PET 对肝细胞肝癌的诊断有较高的灵敏度,在¹⁸F-FDG PET/CT 中联合¹¹C-乙酸酯和¹¹C-胆碱显像可提高诊断原发性肝癌的整体灵敏度,但也存在一些缺点和局限性。本研究对短烷基羧酸¹⁸F-FPA 进行了实验研究,结果表明,¹⁸F-FPA 合成简便,产率高,是一种非常有前景的肿瘤 PET 显像剂。本研究结果与以往研究结果相符合^[15-18]。

丙酸钠、钾和钙盐通常被广泛用于食品添加剂。代谢研究表明,丙酸可作为脂肪酸、糖原、氨基酸等合成的前体。有研究结果显示,丙酸可取代乙酸,成为心脏和肿瘤细胞首选的能量基质^[18]。丙酸首先由线粒体丙酰基-辅酶 A 合成酶催化转变为丙酰基辅酶 A,这是脂肪酸代谢的第一个共同步骤^[19]。在本研究的抑制细胞实验中,我们推断¹⁸F-FPA 可能有类似于¹⁸F-FAC 的代谢机制,参与脂肪酸代谢。奥利司他和 TOFA 分别抑制脂肪酸合成酶、乙酰辅酶 A 羧化酶^[20-22]。奥利司他可以特异性地抑制脂肪酸合成酶,它对不同的肿瘤细胞的增殖有潜在的抑制作用,并可抑制肿瘤的生长^[23-25]。TOFA 对肝细胞、大鼠肝脏或雄性大鼠肝脏的脂肪酸合成有抑制作用,降低内源性脂肪酸从而对细胞膜磷脂组产生影响。已有研究证明,TOFA 对肺

癌、结肠癌和前列腺癌细胞均有细胞毒性^[26-27]。在本研究中,脂肪酸合成关键酶抑制剂能够不同程度地抑制¹⁸F-FPA 在人肝癌 SK-Hep 1 细胞中的摄取,证明¹⁸F-FPA 的摄取参与脂肪酸代谢途径。

本研究中,¹⁸F-FPA 的体外细胞摄取及荷人肝癌 SK-Hep 1 小鼠 PET/CT 显像结果表明,¹⁸F-FPA 在人肝癌 SK-Hep 1 细胞中具有较高地摄取,且可清晰地显示肿瘤。与传统显像剂¹⁸F-FDG 相比,¹⁸F-FPA 具有更好的显像效果,是一种具有前景的肿瘤 PET/CT 显像剂。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 赵竞负责现场试验、数据的获取与分析、论文的撰写;张占文、马慧负责现场试验、数据的分析;聂大红、蒋宁一负责论文的审阅;刘生、唐刚华负责命题的提出、方法的建立、论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Sun H, Song T. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnostic imaging[J]. Drug Discov Ther, 2015, 9(5): 310-318. DOI: 10.5582/ddt.2015.01058.
- [2] Haug AR. Imaging of primary liver tumors with positron-emission tomography[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 61(3): 292-300. DOI: 10.1053/j.sult.2012.11.006.
- [3] Sun DW, An L, Wei F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment ¹⁸F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Abdom Radiol(NY), 2016, 41(1): 33-41. DOI: 10.1007/s00261-015-0603-9.
- [4] Deford-Watts L M, Mintz A, Kridel S J. The potential of ¹¹C-acetate PET for monitoring the Fatty acid synthesis pathway in Tumors[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2013, 14(3): 300-312. DOI: 10.2174/1389201011314030006.
- [5] Grassi I, Nanni C, Allegri V, et al. The clinical use of PET with ¹¹C-acetate[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 2(1): 33-47.
- [6] Schiepers C, Huang SC, Dahlbom M. Dynamic PET/CT with ¹¹C-acetate in prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2013, 54(2): 326. DOI: 10.2967/jnumed.112.112532.
- [7] Ponde DE, Dence CS, Oyama N, et al. ¹⁸F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging—in vivo evaluation of ¹⁸F-fluoroacetate versus ¹¹C-acetate[J]. J Nucl Med, 2007, 48(3): 420-428.
- [8] Wang H, Tang G, Hu K, et al. Comparison of three ¹⁸F-labeled carboxylic acids with ¹⁸F-FDG of the differentiation tumor from inflammation in model mice[J]. BMC Med Imaging, 2016, 16: 2. DOI: 10.1186/s12880-016-0110-7.
- [9] Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic

- phenotype in cancer pathogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 763–777. DOI: 10.1038/nrc2222.
- [10] Calvisi DF, Wang C, Ho C, et al. Increased lipogenesis, induced by AKT-mTORC1-RPS6 signaling, promotes development of human hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 1071–1083. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.006.
- [11] Brogsitter C, Zophel K, Kotzerke J. ¹⁸F-Choline, ¹¹C-choline and ¹¹C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(Suppl 1): S18–27. DOI: 10.1007/s00259-013-2358-2.
- [12] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, et al. Detection of hepatocellular carcinoma using ¹¹C-choline PET: comparison with ¹⁸F-FDG PET[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(8): 1245–1248. DOI: 10.2967/jnumed.108.052639.
- [13] Yoshii Y, Furukawa T, Oyama N, et al. Fatty acid synthase is a key target in multiple essential tumor functions of prostate cancer: uptake of radiolabeled acetate as a predictor of the targeted therapy outcome[J/OL]. *Plos one*, 2013, 8(5): e64570[2018-05-22]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064570>. DOI: 10.1371/journal.pone.0064570.
- [14] Kornberg A, Küpper B, Thrum K, et al. Increased ¹⁸F-FDG Uptake of hepatocellular carcinoma on positron emission tomography independently predicts tumor recurrence in liver transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(6): 2561–2563. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.115.
- [15] Dang YH, Cai J, Li X, et al. Imaging Potential and Biodistribution in vivo of 2-[¹⁸F]Fluoropropionic Acid in Breast Cancer-bearing Mice[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2015, 37(3): 320–324. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.014.
- [16] Pillarsetty N, Punzalan B, Larson SM. 2-¹⁸F-Fluoropropionic Acid as a PET Imaging Agent for Prostate Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(10): 1709–1714. DOI: 10.2967/jnumed.109.064212.
- [17] 张占文, 胡平, 唐刚华. 肿瘤短链脂肪酸代谢 PET 显像剂研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(6): 430–436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.009.
Zhang ZW, Hu P, Tang GH. Progress on short-chain fatty acid tumor molecular probes for PET imaging[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(6): 430–436.
- [18] Wehrle JP, Ng CE, McGovern KA, et al. Metabolism of alternative substrates and the bioenergetic status of EMT6 tumor cell spheroids [J]. *NMR Biomed*, 2000, 13(6): 349–360. DOI: 10.1002/ijc.23835.
- [19] Ricks CA, Cook RM. Regulation of volatile fatty acid uptake by mitochondrial acyl CoA synthetases of bovine liver[J]. *J Dairy Sci*, 1981, 64(12): 2324–2335.
- [20] Carvalho MA, Zecchin KG, Seguin F, et al. Fatty acid synthase inhibition with Orlistat promotes apoptosis and reduces cell growth and lymph node metastasis in a mouse melanoma model[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(11): 2557–2565. DOI: 10.1002/IJC.23835.
- [21] Wysham WZ, Roque DR, Han J, et al. Effects of Fatty Acid Synthase Inhibition by Orlistat on Proliferation of Endometrial Cancer Cell Lines[J]. *Target Oncol*, 2016, 11(6): 763–769. DOI: 10.1007/s11523-016-0442-9.
- [22] Ricks CA, Cook RM. Regulation of volatile fatty acid uptake by mitochondrial acyl CoA synthetases of bovine liver[J]. *J Dairy Sci*, 1981, 64(12): 2324–2335. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(81)82854-8.
- [23] Wysham WZ, Roque DR, Han J, et al. Effects of Fatty Acid Synthase Inhibition by Orlistat on Proliferation of Endometrial Cancer Cell Lines[J]. *Target Oncol*, 2016, 11(6): 763–769. DOI: 10.1007/s11523-016-0442-9.
- [24] Xiao X, Liu H, Li X. Orlistat treatment induces apoptosis and arrests cell cycle in HSC-3 oral cancer cells[J]. *Microb Pathog*, 2017, 112: 15–19. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.09.001.
- [25] Sokolowska E, Presler M, Goyke E, et al. Orlistat Reduces Proliferation and Enhances Apoptosis in Human Pancreatic Cancer Cells (PANC-1)[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(11): 6321–6327. DOI: 10.21873/anticancer.12083.
- [26] Li S, Qiu L, Wu B, et al. TOFA suppresses ovarian cancer cell growth in vitro and in vivo[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(2): 373–378. DOI: 10.3892/mmr.2013.1505.
- [27] Guseva NV, Rokhlin OW, Glover RA, et al. TOFA(5-tetradecyloxy-2-furoic acid) reduces fatty acid synthesis, inhibits expression of AR, neuropilin-1 and Mcl-1 and kills prostate cancer cells independent of p53 status[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(1): 80–85. DOI: 10.4161/cbt.12.1.15721.

(收稿日期: 2018-05-23)