

## ·综述·

## PET 分子显像技术在药代动力学研究中的应用

李新平<sup>1,2</sup> 王燕<sup>2,3</sup> 卢国<sup>2</sup> 李艳静<sup>2</sup> 于雪<sup>2</sup> 侯文彬<sup>4</sup> 刘昌孝<sup>4</sup>

<sup>1</sup>天津大学化工学院 300072; <sup>2</sup>米度(南京)生物技术有限公司药理研究部 211100; <sup>3</sup>苏州大学药学院 215006; <sup>4</sup>天津药物研究院释药技术与药代动力学国家重点实验室 300193

通信作者: 刘昌孝, Email: [liuchangxiao@163.com](mailto:liuchangxiao@163.com)

**【摘要】** 药代动力学是药理学研究的重要内容之一, 对于指导临床合理用药、预防药物不良反应、探究药物的作用机制和药物相互作用等具有重要意义。PET 分子显像技术可以动态监测体内生理、生化等过程, 可应用于血浆药代动力学、药物组织分布以及药物相互作用等研究, 可缩短新药研发周期。笔者对近年来 PET 分子显像技术用于药代动力学的各个方面研究进行综述。

**【关键词】** 正电子发射断层显像术; 分子显像; 药代动力学; 组织分布; 药物相互作用

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.009)

#### Application of PET molecular imaging technology to pharmacokinetics

Li Xinping<sup>1,2</sup>, Wang Yan<sup>2,3</sup>, Lu Guo<sup>2</sup>, Li Yanjing<sup>2</sup>, Yu Xue<sup>2</sup>, Hou Wenbin<sup>4</sup>, Liu Changxiao<sup>4</sup>

<sup>1</sup>School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjing 300072, China;

<sup>2</sup>Department of Pharmacological Research, MITRO Biotech. Co., Ltd. Nanjing 211100, China; <sup>3</sup>College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215006, China; <sup>4</sup>State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjing 300193, China

Corresponding author: Liu Changxiao, Email: [liuchangxiao@163.com](mailto:liuchangxiao@163.com)

**【Abstract】** Pharmacokinetics is an important part of pharmacology, which is guide for drug using rationally, preventing adverse reactions, studying the mechanism of action and drug-drug interaction. PET molecular imaging technology is able to dynamically monitor physiological, biochemical and biological processes in vivo, and it can be applied to the study of pharmacokinetics, tissues distribution and drug-drug interaction. All of these will promote new drug development. This paper summarizes the applications of PET molecular imaging technology to pharmacokinetics in recent years.

**【Key words】** Positron emission tomography; Molecular imaging; Pharmacokinetics; Tissue distribution; Drug interactions

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.009)

PET 是目前最先进的核医学和分子影像学设备, 能从分子水平上反映组织的生理、病理、生化、代谢等功能性变化和体内受体的分布情况, 故也被称作分子显像或生化显像。PET 于 20 世纪 80 年代末期应用于临床医疗, 在肿瘤、心血管、神经精神、免疫系统、糖尿病等疾病的诊断和病理生理机制研究中发挥重要作用<sup>[1-3]</sup>。在药代动力学

(pharmacokinetics, PK) 研究中, PET 分子显像也扮演着越来越重要的角色。

#### 1 国内外发展现状

为加快新药研发进程, 提高市场竞争力, 21 世纪初葛兰素史克(GSK)、辉瑞(Pfizer)、礼来(Lilly)等一批国际制药业巨头纷纷建立 PET 分子

影像药物研发平台,其中规模最大的葛兰素史克转化影像中心拥有两台回旋加速器并配备了20个研发热室和多台PET/CT。以PET为主要技术手段的分子影像技术在美、欧、日等发达国家已被广泛应用于新药研发并写入相关政策法规和指导原则<sup>[4-6]</sup>。PET显像结果可作为临床试验的终点,目前已有数千个临床试验的评价采用PET分子影像技术。

我国首台人体PET于1995年落户于山东淄博万杰医院,目前全国装机总数已达330台。2006年,卫生部核医学重点实验室江苏省原子医学研究所从德国西门子公司引进国内首台小动物PET,专门用于新药研发和药学评价,这标志着在国内利用专有PET设备和分子显像技术从事药学研究工作的开始。2009年安迪科医药集团与江苏省原子医学研究所合作成立“江原安迪科分子核医学研究中心”,并于2010年8月建立了国内首家“分子影像医药研发外包(MI-CRO)”公共服务平台,该平台逐步发展为国内第一家分子影像CRO-米度(南京)生物技术有限公司(米度生物)。

## 2 PET分子显像应用

PET成像的原理是利用正电子放射性核素发生湮灭反应(annihilation)时产生的一对能量相同(511 keV)方向相反的强穿透 $\gamma$ 光子进行精确定位的计算机断层显像<sup>[7]</sup>。药学研究中,把医用回旋加速器或核反应堆生产的正电子放射性核素(如<sup>18</sup>F、<sup>11</sup>C、<sup>15</sup>O、<sup>13</sup>N、<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr和<sup>124</sup>I等)标记在特定化合物上(药物、内源性化合物或生化标志物),这些标记化合物也被称为PET示踪剂,该过程可以形象地比喻为给分子装上“GPS”,之后利用PET技术示踪“GPS”,展示药物在体内吸收、分布、代谢、排泄等过程,即利用PET示踪,可以无创、动态、定量地观察标记物在体内的PK过程<sup>[8-9]</sup>。目前PET扫描灵敏度可达到 $10^{-10}\sim 10^{-8}$  mol/L,小动物PET扫描的分辨率可达到1 mm左右,临床PET分辨率可达到2~3 mm<sup>[10]</sup>。

### 2.1 血浆PK研究

药物经给药部位进入机体后,被吸收进入血液再分布到靶组织,对血浆PK的研究至关重要。传统药学研究方法难以在动物或人身上获得连续密集多时间点的血药浓度数据,不能完整展现药物在体内的动态分布过程<sup>[11]</sup>,而PET分子影像可以实现

动态数据的监测。

Wu等<sup>[12]</sup>利用PET分子影像示踪技术,动态观测小鼠血液在快速通过心肺循环各结构时的时间分辨率,评价血液通过时间与心血管疾病的关系。给小鼠注射<sup>18</sup>F-FDG后,可以清晰地观察到<sup>18</sup>F-FDG在9 s内从下腔静脉→右心房→右心室→肺→左心房→左心室→主动脉的动态输送全过程。米度生物观察氨基酸代谢示踪剂<sup>18</sup>F-BPA(boronophenylalanine)经静脉注射给予舌癌SAS模型荷瘤鼠后动态PET扫描1 h的吸收分布,利用医学分析软件(PMOD)勾画左心室为ROI区域获得血药浓度,再利用药物与统计(drug and statistics, DAS)软件计算<sup>18</sup>F-BPA的半衰期,为147.92 min<sup>[13]</sup>,其结果与文献报道的L-BPA的半衰期接近<sup>[14]</sup>。这些研究结果显示了PET分子显像技术对药物追踪观察和定量测量的能力,充分展现了PET动态显像及高时间分辨率的优势,即能够可视化观察药物在体内的动态行为并获得PK参数。

PET分子显像技术不仅可应用于临床前研究,在临床研究中也被广泛开展,而且可以与传统研究方法结合,更好地获得药物的PK行为。Li等<sup>[15]</sup>将动态PET扫描和传统PK方法(LC-MS/MS)结合,考察了1-(2'-脱氧-2'-氟代- $\beta$ -D-阿拉伯呋喃糖基)尿嘧啶(1-(2'-deoxy-2'-fluoro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)uracil, FAU)的血浆和肿瘤药代动力学性质。FAU是一种嘧啶核苷酸类似物,在胞内胸苷酸合酶作用下形成1-(2-脱氧-2-氟代- $\beta$ -D-阿拉伯呋喃糖基)5-磷酸胸腺嘧啶(1-(2-deoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)5-methyluracil monophosphate, FMAU),FMAU整合到DNA中,可导致细胞死亡。研究表明,12例肿瘤患者血浆放射性-时间曲线符合二房室模型动力学特征。FAU和FMAU的PK模型同时符合LC-MS/MS检测的血浆药物浓度和PET检测的肝脏和肿瘤药物浓度,且该模型可以预测PET检测总药物浓度中原型药FAU和代谢药FMAU的组成比例。Börjesson等<sup>[16]</sup>利用PET扫描和采集血样进行放射性计数两种方式观察<sup>89</sup>Zr标记嵌合单克隆抗体U36在20例头颈癌患者体内的PK情况,结果显示,PET对左心室血池活性的定量测定与采集血样进行检测的结果一致性良好(体重>100 kg的患者除外)。<sup>89</sup>Zr标记单克隆抗体成像(immuno-PET)可用于定量评价抗体

药物的生物学分布、摄取、器官滞留时间,有助于进一步指导临床用药。

## 2.2 药物组织分布研究

相比于血浆药物浓度,药效的发挥与靶组织药物浓度及其随时间变化情况更加息息相关。

组织药物浓度达峰时间一般晚于血浆药物浓度达峰时间,通常情况两者之间的差异达数量级。并且组织中的药物与作用靶点以一定的结合和解离速率相互作用,导致达到最大靶点作用所需的时间比组织药物浓度达峰时间更长,且靶点作用的消失也会有相应延迟。因此,给药与药效之间关系复杂,包括发生速率、量级和持续时间等。传统研究中活体动物和(或)临床研究只能获得动物或受试者血浆 PK 数据,无法同时监测动物或受试者的组织药物暴露量<sup>[16]</sup>。而组织分布研究需要处死动物,无法在同一只动物身上获得多时间点的组织分布数据,不能实现自身对照。PET 分子影像技术可以很好地解决上述问题。不管是小分子化合物,还是大分子化合物如多肽类、蛋白、抗体乃至细胞等,都可以利用 PET 分子影像技术在活体中直观、形象、定量观察到这些药物的生物分布及 PK 变化。此外, PET 分子显像技术可克服组织中抗体药物检测时内源性物质干扰的问题。

米度生物采用<sup>89</sup>Zr 标记程序性细胞死亡蛋白 1 配体(programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1)抗体,观察其在黑色素瘤荷瘤小鼠体内的肿瘤靶向和分布特征,结果显示, Micro PET 扫描可以清晰地看到放射性物质在肿瘤组织处有明显的特异性浓聚,而在其他非靶脏器中的摄取相对较低、清除较快<sup>[17]</sup>。该结果提示<sup>89</sup>Zr-PD-L1 具有良好的肿瘤靶向性,为药效评价实验提供了依据。类似的研究,如刘现忠等<sup>[18]</sup>使用 Micro PET 显像检测叶酸受体靶向性放射性药物<sup>68</sup>Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-赖氨酸-叶酸(<sup>68</sup>Ga-DOTA-lys-FA)在荷瘤鼠体内的生物学分布。尽早检测肿瘤对治疗的反应对于及时发现有效的治疗方案至关重要。派姆单抗是一种人源化单克隆抗体,作用于 T 细胞或 B 细胞前体上的程序性细胞死亡蛋白 1。England 等<sup>[19]</sup>研究结果显示,<sup>89</sup>Zr 标记派姆单抗在大鼠和小鼠体内的生物学分布和 PK 性质相似,经血液运输后稳定聚集在肝脏和脾脏。同时在人源化小鼠模型中,在 T 细胞浸润的唾液腺和泪腺也

能成功显像。也有研究者将 PET 扫描与光学成像结合,研究<sup>89</sup>Zr-西妥昔单抗-红外荧光探针(<sup>89</sup>Zr-cetuximab-IR)在表皮癌 A431 荷瘤裸鼠体内的组织分布<sup>[20]</sup>。此外, PET 显像技术还可以应用于干细胞活体分布研究,米度生物<sup>[21]</sup>采用<sup>89</sup>Zr 标记干细胞研究其在正常 SD 大鼠体内的分布特征,研究结果显示,标记后的细胞体外增殖能力接近未标记细胞。体内示踪显示<sup>89</sup>Zr-干细胞经注射进入动物体内后,主要分布于肺脏、肝脏和心脏等脏器。T 细胞、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞)等也可以实现标记进行体内示踪。

目前临床给药剂量和间隔只能通过动物药效数据推导,人体中也只能通过血药浓度与最终药效关联,通过药效结果反推血药浓度暴露量,缺乏直接发挥药效作用的靶器官药物暴露量这一关键数据。PET 分子显像可以将血药浓度、靶器官暴露量、药效指标 3 者紧密关联,精准地制定临床给药剂量和给药间隔,为后续建立 PK/药效学模型、药物给药剂量和给药间隔的制定奠定基础,也为血药浓度与毒性靶器官及人体安全性相关模型的研究提供支持。Burns 等<sup>[22]</sup>利用特异性示踪剂<sup>18</sup>F-MK-9470 观察其在恒河猴和人体内的 PK 行为,结果发现,恒河猴被注射示踪剂 60~120 min 后,<sup>18</sup>F-MK-9470 主要分布在大脑灰质[与大麻素受体 1(cannabinoid receptor 1, CB1R)相结合],在脑白质中的分布明显较少。在 120 min 时通过静脉推注和输注给予 MK-0364(与<sup>18</sup>F-MK-9470 结合相同位点),可以观察到放射性显像剂在壳核、枕皮质、小脑和丘脑等部位迅速降低,这说明<sup>18</sup>F-MK-9470 与 CB1R 的结合可逆。利用 PET 显像和影像分析软件观察不同 MK-0364 给药剂量对<sup>18</sup>F-MK-9470 的 CB1R 占有率的影响可获得两者关系图。<sup>18</sup>F-MK-9470 在人体试验中与恒河猴体内的 PK 行为相似,并具有良好的重现性。采用此方法建立的 PK/药效学模型可以推广到临床,通过检测患者血浆中的 MK-0364 浓度即可预测药效。

PET 分子显像技术应用于组织代谢方面的研究也越来越多,尤其是肿瘤代谢研究。在肿瘤治疗中,采用代谢肿瘤体积计算临床靶标体积比总肿瘤体积计算更精确,可以指导靶向性评价和给药剂量的确定,疾病复发也与代谢肿瘤体积相关。Frosina<sup>[23]</sup>报道了 PET 用于高级别神经胶质瘤的研究。<sup>18</sup>F-氟



胸苷( $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine,  $^{18}\text{F}$ -FLT)是应用于神经胶质瘤分级的细胞增殖示踪剂, PET/CT成像可以观察患者肿瘤代谢体积, 还可研究核苷转运体在鼻腔到脑的生物学分布<sup>[24]</sup>。Palner 等<sup>[25]</sup>以 $^{18}\text{F}$ -C-SNAT (C-SNAT 为半胱天冬酶敏感的纳米聚集示踪剂)为示踪剂, 利用 PET 技术研究荷瘤鼠注射阿霉素化疗后肿瘤细胞凋亡变化情况。Lamichhane 等<sup>[26]</sup>以 $^{18}\text{F}$  标记的卡铂衍生物( $^{18}\text{F}$ -fluorinated carboplatin,  $^{18}\text{F}$ -FCP)为示踪剂利用 PET 技术研究药物在不同肿瘤模型内的分布。 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸( $^{18}\text{F}$ -RGD)、O-(2- $^{18}\text{F}$ -氟乙基)-L-酪氨酸( $^{18}\text{F}$ -FET)、S- $^{11}\text{C}$ -甲基-L-半胱氨酸( $^{11}\text{C}$ -MCYS)和 N-(2- $^{18}\text{F}$ -氟丙酰基)-L-谷氨酰胺( $^{18}\text{F}$ -FPGLN)等 PET 示踪剂已被广泛应用于肿瘤诊断检测<sup>[27-30]</sup>。钠碘转运体(sodium-iodide symporter, NIS)可以介导甲状腺滤泡细胞的碘浓聚, 从而成为多种甲状腺良恶性疾病诊断和治疗的分子生物学基础。Jiang 等<sup>[31]</sup>用 NIS 的特异性显像剂 $^{18}\text{F}$ -四氟硼酸盐( $^{18}\text{F}$ -TFB)进行研究结果发现, NIS 在甲状腺、唾液腺和胃组织的相关细胞中呈特异性高表达。Boumezbear 等<sup>[32]</sup>分别使用 $^{18}\text{F}$ -FDG 进行 PET 扫描和 $^{13}\text{C}$  磁共振波谱研究猴脑糖酵解速率和三羧酸循环流出率。还有研究使用 6- $^{18}\text{F}$ -氟代-L-3, 4-二羟基苯丙氨酸( $^{18}\text{F}$ -FDOPA)建立多房室模型模拟食蟹猴体内多巴胺的合成、存储和新陈代谢变化<sup>[33]</sup>。Mukai 等<sup>[34]</sup>利用 PET 成像技术研究核酸药物在体内的 PK 及其传输系统, 进行代谢物分析。此外, 5-(2'- $^{18}\text{F}$ -氟乙基)氟马西尼( $^{18}\text{F}$ -FETNIM)具有较低的外周代谢, 几乎不脱氟, 且易被乏氧组织摄取, 可用作乏氧显像<sup>[35]</sup>。

### 2.3 药物相互作用研究

在药物研发阶段, 新药和其他药物的相互作用是药物安全性和有效性评价的一部分。当药物作为酶和(或)转运体的底物, 而同时使用的另一种药物是该酶和(或)转运体的抑制因子, 此时药物血浆暴露量将显著改变。PET 分子显像技术在药物相互作用研究中也应用。

Traxl 等<sup>[36]</sup>使用 PET 研究酪氨酸激酶抑制剂 $^{11}\text{C}$ -埃罗替尼( $^{11}\text{C}$ -erlotinib)在正常小鼠和 *Mdr1a/b* (-/-) *Bcrp1* (-/-) 小鼠的体内分布。在缺乏 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和乳腺癌抗性蛋白(breast cancer resistance protein, Bcrp)的情况下 $^{11}\text{C}$ -erlotinib

在肝脏的清除率下降了 3 倍, 肝脏的保留时间延长, 但是血浆的暴露量不变, 表明 P-gp 和 Bcrp 介导了肝脏中 $^{11}\text{C}$ -erlotinib 或其代谢产物的清除<sup>[37]</sup>。Bauer 等<sup>[38]</sup>也报道了 $^{11}\text{C}$ -erlotinib 可以用于药物相互作用的研究。另一项研究中,  $^{11}\text{C}$ -SC-62807 在 *Bcrp* 基因敲除的小鼠体内肾清除率降低了 99%, 同时肾脏暴露量增加了 7 倍<sup>[39]</sup>, 这说明小鼠体内肾小管分泌 $^{11}\text{C}$ -SC-62807 主要由 Bcrp 介导。Takashima 等<sup>[40]</sup>使用 PET 观察 $^{11}\text{C}$  标记(15R)-16-m-甲基-17,18,19,20-四环异碳环素甲酯(15R- $^{11}\text{C}$ -TIC-Me)的肝脏摄取和胆汁排泄过程, (15R)- $^{11}\text{C}$ -TIC-Me 是一种中枢性前列腺素受体的示踪剂, 在正常人体试验中, 口服利福平会导致 15R- $^{11}\text{C}$ -TIC-Me 示踪剂在肝脏摄取和胆汁排泄的降低, 其原因是利福平抑制了基底外侧阴离子转运蛋白和多药耐药相关蛋白 2。Wanek 等<sup>[41]</sup>应用 PET 技术对 P-gp(ABCB1/Abcb1a)介导的药物相互作用进行研究, 同时关注底物对 ABCB1 亲和力、放射性代谢产物的脑摄取情况、麻醉和脑血流量等。

### 3 总结与展望

PK 研究是了解药物作用的基石, 也是药物开发中必不可少的环节。基于 PET 分子成像技术的 PK 研究可同时在时间和空间上提供药物在血液和组织中的浓度, 是一种有效的药物动力学分析工具。通过标记药物, PET 可以直接监测组织中的药物浓度, 并定义组织与血浆 PK 模型中的交换参数, 从而建立 PK/药效学模型的第一部分。通过微分方程描述浓度变化及不同房室间的药物交换, 并将计算得出的曲线拟合到实际组织曲线对其进行优化获得该模型的参数<sup>[42]</sup>。临床前研究可以动态、定量、精准获取小动物体内 PK/药效学数据, 降低药研成本、缩短研发周期、加快新药上市。临床研究方面, 利用人体 PET 等分子影像技术开展临床 0 期研究及指导个体化医疗实践, 加快药物研发, 降低失败风险, 服务人类健康, 为科研成果直接转化开辟出新途径。此外, PET 显像在药物不良作用、药物给药途径、药物剂量学、药物立体结构和动物种类对药物疗效影响、移植治疗监测及中医学研究中也具有重要价值。

分子成像技术是全球生物医学战略研究热点之一, 主要包括 PET、SPECT、MRI、光学成像、超

声影像等,不同成像模式各具备一定的优缺点。多模态显像可以相互取长补短,也是未来发展的重要方向。其中PET可使用多种生物探针进行精准定量,应用于PK/药效学、受体结合、细胞代谢、基因表达等多方面研究<sup>[43]</sup>。总体上说,PET是这其中灵敏度和定量能力最高的技术,也是目前应用于临床的最高端的医学影像技术。

**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** 李新平负责论文的撰写及最终版本修订;王燕、卢国负责案例的获取、提供与分析;李艳静、于雪、侯文彬负责论文审阅与修改;刘昌孝负责论文撰写思路的指导、观点的阐述。

### 参 考 文 献

- [1] 孙晓琰,常城,雷贝,等.<sup>18</sup>F-FDG PET/CT在肺癌性淋巴管病的影像学特征及诊断价值[J].国际放射医学核医学杂志,2018,42(4):295-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.001.  
Sun XY, Chang C, Lei B, et al. Imaging features and diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in pulmonary lymphangitic carcinomatosis[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2018, 42(4): 295-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.001.
- [2] 许靖,李肖红,秦永德,等.帕金森病脑部葡萄糖代谢和脑多巴胺转运体PET显像特点的临床研究[J].国际放射医学核医学杂志,2016,40(5):338-344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.05.003.  
Xu J, Li XH, Qin YD, et al. Clinical study of brain glucose metabolism and brain dopamine transporter PET imaging in patients with Parkinson's disease[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2016, 40(5): 338-344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.05.003.
- [3] Mi BM, Xu YP, Pan DH, et al. Non-invasive glucagon-like peptide-1 receptor imaging in pancreas with (18)F-AI labeled Cys(39)-exendin-4[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 471(1): 47-51. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.184.
- [4] European Medicines Evaluation Agency. Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose[EB/OL]. (2004-06-23) [2018-09-10]. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/259902en.pdf>.
- [5] Food and Drug Administration. Guidance for industry, investigators and reviewers. Exploratory IND studies[EB/OL]. (2005-12-29) [2018-09-10]. [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM078933.pdf](https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/UCM078933.pdf).
- [6] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals[EB/OL]. (2009-06-11) [2018-09-10]. <http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-single/article/guidance-on-nonclinical-safety-studies-for-the-conduct-of-human-clinical-trials-and-marketing-author.html>.
- [7] Surti S, Karp JS. Advances in time-of-flight PET[J]. Phys Med, 2016, 32(1): 12-22. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.12.007.
- [8] Spinelli T, Calcagnile S, Giuliano C, et al. Netupitant PET imaging and ADME studies in humans[J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(1): 97-108. DOI: 10.1002/jcph.198.
- [9] Aluicio-Sarduy E, Ellison PA, Barnhart TE, et al. PET radiometals for antibody labeling[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2018, 61(9): 636-651. DOI: 10.1002/jlcr.3607.
- [10] 陈文,魏洪源,刘宁,等.正电子核素<sup>89</sup>Zr: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 <sup>89</sup>Zr: Medicinal Chemistry and in Vivo Biological Behavior Evaluation[J]. J Nucl Chem Radiochem, 2018, 40(1): 11-22. DOI: 10.7538/hhx.2017.YX.2016074..
- [11] Sari H, Erlandsson K, Marnier L, et al. Non-invasive kinetic modelling of PET tracers with radiometabolites using a constrained simultaneous estimation method: evaluation with 11C-SB201745[J/OL]. EJNMMI Res, 2018, 8: 58 [2018-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6029994/>. DOI: 10.1186/s13550-018-0412-6.
- [12] Wu HM, Kreissl MC, Schelbert HR, et al. First-pass angiography in mice using FDG-PET: a simple method of deriving the cardiovascular transit time without the need of region-of-interest drawing[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 2005, 52(5): 1311-1315. DOI: 10.1109/TNS.2005.858239.
- [13] 米度生物.<sup>18</sup>F-BPA小鼠舌癌模型的肿瘤及全身显像研究[DB/OL]. (2018-08-08) [2018-09-10]. <http://www.mi-tro.com/release/research/2018/0808/993.html>.  
Mi-tro. Imaging Studies of Tongue Carcinoma Model Mice with <sup>18</sup>F-BPA[DB/OL]. (2018-08-08) [2018-09-10]. <http://www.mi-tro.com/release/research/2018/0808/993.html>.
- [14] Gregoire V, Begg AC, Huiskamp R, et al. Selectivity of boron carriers for boron neutron capture therapy: pharmacological studies with borocaptate sodium, L-boronophenylalanine and boric acid in murine tumors[J]. Radiother Oncol, 1993, 27(1): 46-54. DOI: 10.1016/0167-8140(93)90043-8.
- [15] Li J, Kim S, Shields AF, et al. Integrating Dynamic Positron Emission Tomography and Conventional Pharmacokinetic Studies to Delineate Plasma and Tumor Pharmacokinetics of FAU, a Prodrug Bioactivated by Thymidylate Synthase[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(11): 1433-1447. DOI: 10.1002/jcph.751.
- [16] Börjesson PK, Jauw YW, De Bree R, et al. Radiation dosimetry

- of  $^{89}\text{Zr}$ -labeled chimeric monoclonal antibody U36 as used for immuno-PET in head and neck cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(11): 1828–1836. DOI: 10.2967/jnumed.109.065862.
- [17] 米度生物.  $^{89}\text{Zr}$  标记 PD-L1 单抗及荷瘤鼠免疫 PET 显像 [DB/OL]. (2018-04-20) [2018-09-10]. <http://www.mi-tro.com/release/research/2018/0303/878.html>.  
Mi-tro. Immuno-PET imaging of PD-L1 Labeled with  $^{89}\text{Zr}$  in Tumor-Bearing Mice[DB/OL]. (2018-04-20) [2018-09-10]. <http://www.mi-tro.com/release/research/2018/0303/878.html>.
- [18] 刘现忠, 崔璨, 刘子君, 等. microPET-CT 显像监测叶酸受体靶向放射性药物药代动力学的实验研究[J]. *生物医学工程与临床*, 2017, 21(3): 217–222. DOI: 10.13339/j.cnki.sglc.20170511.001.  
Liu XZ, Cui C, Liu ZJ, et al. MicroPET-CT imaging for in vivo pharmacokinetics study of folate receptor targeting  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-lys-FA[J]. *Biomedical Engineering Clin Med*, 2017, 21(3): 217–222. DOI: 10.13339/j.cnki.sglc.20170511.001.
- [19] England CG, Ehlerding EB, Hernandez R, et al. Preclinical Pharmacokinetics and Biodistribution Studies of  $^{89}\text{Zr}$ -Labeled Pembrolizumab[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 162–168. DOI: 10.2967/jnumed.116.177857.
- [20] Oliveira S, Cohen R, Walsum MS, et al. A novel method to quantify IRDye800CW fluorescent antibody probes in vivo tissue distribution studies[J]. *EJNMMI Res*, 2012, 2(1): 50. DOI: 10.1186/2191-219X-2-50.
- [21] 米度生物.  $^{89}\text{Zr}$  标记干细胞及 SD 大鼠 PET/CT 显像 [DB/OL]. (2018-04-20) [2018-09-10]. <http://www.mi-tro.com/release/research/2018/0303/879.html>.  
Mi-tro. PET imaging of Stem Cells Labeled with  $^{89}\text{Zr}$  in SD Rats[DB/OL]. (2018-04-20) [2018-09-10]. <http://www.mi-tro.com/release/research/2018/0303/879.html>.
- [22] Burns HD, Van Laere K, Sanabria-Bohórquez S, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(23): 9800–9805. DOI: 10.1073/pnas.0703472104.
- [23] Frosina G. Positron emission tomography of high-grade gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2016, 127(3): 415–425. DOI: 10.1007/s11060-016-2077-1.
- [24] Ponto LLB, Huang J, Walsh SA, et al. Demonstration of Nucleoside Transporter Activity in the Nose-to-Brain Distribution of [ $^{18}\text{F}$ ] Fluorothymidine Using PET Imaging[J]. *AAPS J*, 2017, 20(1): 16–24. DOI: 10.1208/s12248-017-0158-5.
- [25] Palmer M, Shen B, Jeon J, et al. Preclinical Kinetic Analysis of the Caspase-3/7 PET Tracer  $^{18}\text{F}$ -C-SNAT: Quantifying the Changes in Blood Flow and Tumor Retention After Chemotherapy[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(9): 1415–1421. DOI: 10.2967/jnumed.115.155259.
- [26] Lamichhane N, Dewkar GK, Gopalakrishnan S, et al.  $^{18}\text{F}$ -Labeled Carboplatin Derivative for PET Imaging of Platinum Drug Distribution[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(12): 1997–2003. DOI: 10.2967/jnumed.117.191965.
- [27] 高霞, 张斌, 王斌, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -RGD 和  $^{18}\text{F}$ -FET 在 LN229 脑胶质瘤模型体内生物分布和 Micro-PET 显像[J]. *同位素*, 2015, 28(3): 155–159. DOI: 10.7538/tws.2015.28.03.0155.  
Gao X, Zhang B, Wang B, et al. Biodistribution and Micro-PET Imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -RGD and  $^{18}\text{F}$ -FET in LN229 Glioma Model[J]. *J Isotopes*, 2015, 28(3): 155–159. DOI: 10.7538/tws.2015.28.03.0155.
- [28] 鲍晓, 王明伟, 徐俊彦, 等. 新型  $^{18}\text{F}$ -RGD 二聚体的正常生物分布及 U87MG 荷瘤裸鼠小动物 PET/CT 显像研究[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(6): 408–412. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.06.002.  
Bao X, Wang MW, Xu JY, et al. Biodistribution in healthy KM mice and micro PET/CT imaging in U87MG tumor-bearing nude mice of a new  $^{18}\text{F}$ -labeled cyclic RGD dimer[J]. *China Oncology*, 2013, 23(6): 408–412. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.06.002.
- [29] 邓怀福, 唐刚华, 陈萍, 等.  $^{11}\text{C}$ -甲基-L-半胱氨酸在荷 Hepa 1-6 肝癌小鼠体内的分布及 PET 显像研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(3): 214–217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.013.  
Deng HF, Tang GH, Chen P, et al. The biodistribution of  $^{11}\text{C}$ -methyl-L-cysteine in Hepa 1-6 hepatoma bearing mice and its preclinical PET imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(3): 214–217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.013.
- [30] 唐彩华, 唐刚华, 高思远, 等. N-(2- $^{18}\text{F}$ -氟丙酰基)-L-谷氨酰胺的合成及生物学分布[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 112–115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.004.  
Tang CH, Tang GH, Gao SY, et al. Synthesis of N-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoropropionyl)-L-glutamine and its biodistribution study SY in mice[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(2): 112–115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.004.
- [31] Jiang H, Schmit NR, Koenen AR, et al. Safety, pharmacokinetics, metabolism and radiation dosimetry of  $^{18}\text{F}$ -tetrafluoroborate ( $^{18}\text{F}$ -TFB) in healthy human subjects[J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 90. DOI: 10.1186/s13550-017-0337-5.
- [32] Boumezeur F, Besret L, Valette J, et al. Glycolysis versus TCA cycle in the primate brain as measured by combining  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and  $^{13}\text{C}$ -NMR[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(11): 1418–1423. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600145.
- [33] Matsubara K, Watabe H, Kumakura Y, et al. Sensitivity of kinetic macro parameters to changes in dopamine synthesis, storage, and metabolism: a simulation study for [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA PET by a model with detailed dopamine pathway[J]. *Synapse*, 2011, 65(8): 751–762. DOI: 10.1002/syn.20899.
- [34] Mukai H, Ozaki D, Cui Y, et al. Quantitative evaluation of the

- improvement in the pharmacokinetics of a nucleic acid drug delivery system by dynamic PET imaging with <sup>18</sup>F-incorporated oligodeoxynucleotides[J]. *J Control Release*, 2014, 180: 92–99. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.02.014.
- [35] 何晓坤. <sup>18</sup>F-FETNIM 的药代动力学: 一个适于 PET 显像的有潜力的乏氧标志物[J]. 国外医学: 放射医学核医学分册, 2002, 26(3): 120–121.  
He XK. Pharmacokinetics of <sup>18</sup>F-FETNIM, a potential PET tracer of hypoxia markers[J]. *Foreign Med Sci (Radiat Med Nucl Med)*, 2002, 26(3): 120–121.
- [36] Traxl A, Wanek T, Mairinger S, et al. Breast Cancer Resistance Protein and P-Glycoprotein Influence In Vivo Disposition of <sup>11</sup>C-Erlotinib[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(12): 1930–1936. DOI: 10.2967/jnumed.115.161273.
- [37] Langer O. Use of PET Imaging to Evaluate Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(Suppl 7): S143–156. DOI: 10.1002/jcph.722.
- [38] Bauer M, Matsuda A, Wulkersdorfer B, et al. Influence of OATPs on hepatic disposition of erlotinib measured with positron emission tomography[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(1): 139–147. DOI: 10.1002/cpt.888.
- [39] Takashima T, Wu C, Takashimahirano M, et al. Evaluation of breast cancer resistance protein function in hepatobiliary and renal excretion using PET with <sup>11</sup>C-SC-62807[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(2): 267–276. DOI: 10.2967/jnumed.112.110254.
- [40] Takashima T, Kitamura S, Wada Y, et al. PET imaging-based evaluation of hepatobiliary transport in humans with (15R)-<sup>11</sup>C-TIC-Me[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(5): 741–748. DOI: 10.2967/jnumed.111.098681.
- [41] Wanek T, Römermann K, Mairinger S, et al. Factors Governing P-Glycoprotein-Mediated Drug-Drug Interactions at the Blood-Brain Barrier Measured with Positron Emission Tomography[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(9): 3214–3225. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00168.
- [42] Bergström M, Långström B. Pharmacokinetic studies with PET[J]. *Prog Drug Res*, 2005, 62: 279–317.
- [43] Cunha L, Szigeti K, Mathé D, et al. The role of molecular imaging in modern drug development[J]. *Drug Discovery Today*, 2014, 19(7): 936–948. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.01.003.
- (收稿日期: 2018–09–11)



## 读者 · 作者 · 编者

### 2019 年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>ATP</b>(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷</p> <p><b>CI</b>(confidence interval), 可变区间</p> <p><b>CT</b>(computed tomography), 计算机体层摄影术</p> <p><b>CV</b>(coefficient of variation), 变异系数</p> <p><b>DNA</b>(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸</p> <p><b>DTPA</b>(diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸</p> <p><b>FDG</b>(fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖</p> <p><b>GTV</b>(gross tumor volume), 大体肿瘤体积</p> <p><b>IL</b>(interleukin), 白细胞介素</p> <p><b>IMRT</b>(intensity-modulated radiation therapy), 调强适形放疗</p> <p><b>MDP</b>(methylenediphosphonate), 亚甲基二膦酸盐</p> <p><b>MIBI</b>(methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异腈</p> <p><b>MRI</b>(magnetic resonance imaging), 磁共振成像</p> <p><b>MTT</b>(3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐</p> <p><b>PBS</b>(phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液</p> <p><b>PCR</b>(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应</p> <p><b>PET</b>(positron emission tomography), 正电子发射断层显像术</p> <p><b>RBC</b>(red blood cell), 红细胞</p> | <p><b>RNA</b>(ribonucleic acid), 核糖核酸</p> <p><b>ROI</b>(region of interest), 感兴趣区</p> <p><b>RT-PCR</b>(reverse transcription-polymerase chain reaction), 逆转录-聚合酶链反应</p> <p><b>SER</b>(sensitization enhancement ratio), 放射增敏比</p> <p><b>SPECT</b>(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层显像术</p> <p><b>SUV</b>(standardized uptake value), 标准化摄取值</p> <p><b>SUV<sub>max</sub></b>(maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值</p> <p><b>SUV<sub>min</sub></b>(minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值</p> <p><b>T<sub>3</sub></b>(triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸</p> <p><b>T<sub>4</sub></b>(throxine), 甲状腺素</p> <p><b>TNF</b>(tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子</p> <p><b>TNM</b>(tumor, node, metastasis), 肿瘤、结节、转移</p> <p><b>T/NT</b>(the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值</p> <p><b>TSH</b>(thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素</p> <p><b>WBC</b>(white blood cell count), 白细胞计数</p> |
|---|--|