

文章编号:1001-098X(2003)01-0017-04

^{18}F 及其PET显像剂

王明芳

摘要: ^{18}F 具有优越的物理特性,相对长的半衰期允许有较充足的药物标记和显像研究时间,其类氢特性不至于引起标记分子的空间结构发生明显改变,因此, ^{18}F 广泛用于标记葡萄糖、氨基酸、脂肪酸、核苷、受体的配体和神经递质等分子,利用PET探查血流、代谢、蛋白质合成和神经递质功能活动,借以诊断肿瘤、心脏疾病、神经和精神性疾病,并指导和确定疾病的治疗方案。因此,掌握并了解 ^{18}F 及其标记化合物的生产合成,将对生物功能影像学 and 分子核医学的发展具有非常重要的意义。

关键词: 氟-18;正电子显像剂;制备;应用

中图分类号:R817.4 文献标识码:A

Fluorine-18 nuclide and its PET imaging agent

WANG Ming-fang

(Nanfang PET Center, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Fluorine-18 has predominant physical features with long half-life and the enough time for preparation of radiopharmaceuticals and PET imaging. Also, the chemical nature of fluorine-18 is similar to that of hydrogen, and the fluorine-18 labelled organic molecules can't change the non-labelled molecular character. Therefore, fluorine-18 is widely applied in the labelled glucose, amino acids, fatty acids, nucleotide, receptor-ligand and neurotransmitter molecular etc., with the propose of detecting the blood flow, metabolism, synthesis of the protein and the neurotransmitter function in brain by PET imaging. It is very important in the basic science and clinical research to understand and master the preparation of the fluorine-18 and its labelled compounds.

Key words: fluorine-18 nuclide; PET imaging agent; preparation; application

正电子发射体层(positron emission tomography, PET)显像是目前惟一用解剖形态方式进行功能、代谢和受体显像的核医学技术,它可以从分子水平上无创伤地、动态地、定量地观察药物或代谢物质进入人体内的生理、生化变化^[1,2]。 ^{18}F 标记的PET显像剂最受分子核医学研究的重视。本文简述 ^{18}F 及其所标记的主要PET显像剂的生产 and 初步临床应用。

1 ^{18}F 的生产

生产 ^{18}F 的方法较多,其中以 $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ 和 $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ 两种反应最为常用,分别用于生产加载体的 $^{18}\text{F}-\text{F}_2$ 和不加载体的 $^{18}\text{F}-\text{F}^-$,进一步可制备亲电氟

化试剂和亲核氟化试剂,相关的内容详见本刊2002年第5期另文所述。

2 ^{18}F 标记的PET显像剂

2.1 ^{18}F -FDG(^{18}F -氟代脱氧葡萄糖)

^{18}F -FDG是目前临床上应用最广的PET显像剂,可测定肿瘤、心及脑中的葡萄糖代谢,用于肿瘤、冠心病及神经精神性疾病等的早期诊断、鉴别诊断及指导治疗。

^{18}F -FDG合成方法较多,根据所用的标记试剂类型不同而分为亲电加成反应法和亲核取代反应法,标记前体现多用1,3,4,6-四乙酰-2-O-三氟甲烷磺酰基- β -D-吡喃甘露糖(mannose triflate)。亲电取代反应法需将核素 $^{18}\text{F}-\text{F}_2$ 转化为亲电氟化试剂 $^{18}\text{F}^+$,进而取代到富电子的双键等基团上。目前,多以 $^{18}\text{F}-\text{CH}_3\text{COOF}$ 为亲电氟化试剂,它具有安全、反应温和、可选的反应溶剂多、立体选择性好等特

收稿日期:2002-05-20

作者简介:王明芳(1963-),男,第一军医大学南方医院PET中心(广州,510515)硕士研究生,主治医师,讲师,主要从事正电子放射性药物合成与代谢研究。

审校者:广州第一军医大学南方医院PET中心 唐刚华

点。亲核取代反应法因不需要用强烈的高活性的 $^{18}\text{F-F}_2$ 而使标记变得简便, $^{18}\text{F-F}^-$ 必须与阳离子结合配对,并且在无水、非氢键的溶剂中才能进行亲核取代反应,通常以形成的氟化冠醚($[\text{K/Kryptofix}]^+ \text{F}^-$)、氟化四烷基铵(M^{18}F^-)和氟化四甲基哌啶吡啶($\text{MPP}^{18}\text{F}^-$)为标记试剂。亲核取代反应的反应速度快,收率高,在回流状态下不分解底物。

2.2 $^{18}\text{F-NaF}$ (^{18}F -氟化钠)

$^{18}\text{F-NaF}$ 的制备方法可分为离子交换法和直接处理法。 KHCO_3 生理盐水淋洗阴离子交换膜(如Bio-Rex AGI-X8)法和淋洗离子交换柱(如Dowex 1 \times 8)法是比较理想的半自动化方法,这些方法的最大优点在于可以回收 $^{18}\text{O-H}_2\text{O}$,但需要自动化设备及其他特殊装置。直接处理法是用质子束流持续轰击 $^{18}\text{O-H}_2\text{O}$ 后,得到含 $^{18}\text{F-F}^-$ 的水溶液,溶液纯化后,通过 $0.22\mu\text{m}$ 的微孔滤膜,经 $10\sim 20\text{mL}$ 无菌生理盐水淋洗后,在收集瓶中得到 $^{18}\text{F-NaF}$ 注射液^[3]。

$^{18}\text{F-NaF}$ 是重要的骨血流和代谢显像剂, $^{18}\text{F-F}^-$ 在骨骼中的摄取程度与骨骼的代谢活性有关。 $^{18}\text{F-F}^-$ 随血流迅速扩散到骨细胞间隙,通过化学吸附作用迅速与羟基磷灰石分子中的羟基($-\text{OH}$)进行交换,在成骨细胞活动活跃的区域, $^{18}\text{F-F}^-$ 被大量摄取,而且骨骼的摄取与骨血流和成骨细胞的活性成比例。过去,由于显像技术的限制, $^{18}\text{F-NaF}$ 平面显像的质量和精确性比 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐)差,因而, $^{18}\text{F-NaF}$ 骨显像的应用受到一定的限制。随着PET技术的发展, $^{18}\text{F-NaF}$ PET全身显像在骨质疏松、骨髓纤维化、Paget氏病、骨癌及转移性骨癌等骨代谢性疾病的诊断、治疗反应的监测方面有潜在的应用价值^[3,4]。

2.3 3- N - ^{18}F -螺环哌啶酮

$^{18}\text{F-NMSP}$ (3- N - ^{18}F -甲基螺环哌啶酮)的合成是用环丙基-对-硝基苯酮与 $^{18}\text{F-F}^-$ 进行亲核反应方法完成的。 $^{18}\text{F-NESP}$ (3- N - ^{18}F -氟乙基螺环哌啶酮)可通过螺环哌啶酮的3- N -乙衍生物的亲核取代反应来生产^[5]。

$^{18}\text{F-NMSP}$ 和 $^{18}\text{F-NESP}$ 已成功地用于测定突触后 D_2 受体的位置与密度,对测定纹状体中 D_2 受体的位置是一种非常有效的示踪剂。注射后,放射性迅速从血液中清除,大脑尾状核和豆状核有较高的摄取,额叶皮质摄取最低。 $^{18}\text{F-L-Dopa}$ 和 $^{18}\text{F-spiperone}$ 有互补特性,前者用于评估多巴胺的转运和突

触前多巴胺的代谢,后者则测定突触后 D_2 受体的位置与密度^[6]。

2.4 $^{18}\text{F-L-Dopa}$ (6- $^{18}\text{F-L}$ -多巴)

$^{18}\text{F-L-Dopa}$ 的合成是利用2种带有硝基的底物即3,4-二甲氧基-2-硝基苯甲醛或6-硝基-3,4-亚甲二氧苯甲醛(6-nitropiperonal)与 $^{18}\text{F-F}^-$ 进行亲核取代反应^[7]。 $^{18}\text{F-L-Dopa}$ 用于脑多巴胺神经递质的PET显像,发现在基底神经节放射性累积占优势; $^{18}\text{F-L-Dopa}$ 也用于帕金森疾病突触前黑质纹状体的功能测定。

2.5 $^{18}\text{F-FES}$ (^{18}F -17- β -雌二醇)

$^{18}\text{F-FES}$ 对雌激素受体有较高的亲和力,用于乳腺肿瘤的诊断。通常利用三甲氧基甲酯-16 β ,17 β -表雌二醇- O -环磺酸盐与 $^{18}\text{F-F}^-$ 进行取代反应来合成,经水解纯化后可获得比活度大于 $30\text{GBq}/\mu\text{mol}$ 的 $^{18}\text{F-FES}$ ^[8]。

2.6 $^{18}\text{F-5-FU}$ (^{18}F -5-氟尿嘧啶)

由于对许多化疗药物在肿瘤组织中药物作用的定量信息和在其他重要组织中的剂量限制缺乏了解,因此阻碍了肿瘤化疗的发展。 $^{18}\text{F-FDG}$ PET显像能有效地监测肿瘤对化疗药物的反应,但 $^{18}\text{F-FDG}$ 只反映了肿瘤组织的中间代谢,不能完全反映化疗药物的动力学以及治疗影响和治疗效果的预报。5-FU是常用的肿瘤化疗药物,与其他一些化疗药物联合治疗一些不能进行手术治疗的肿瘤。5-FU通过阻断DNA胸腺嘧啶磷酸化合成酶的催化作用来抑制细胞的增殖。 $^{18}\text{F-5-FU}$ 已成功地用于探测肿瘤,在恶性肿瘤中, ^{18}F 的累积增加^[9]。 $^{18}\text{F-5-FU}$ 的PET显像也可以测量5-FU在肿瘤和正常组织中的药物动力学,为确定临床治疗方案提供了有价值的依据。 $^{18}\text{F-5-FU}$ 是用尿嘧啶与 $^{18}\text{F-F}_2$ 在冰乙酸溶液中直接进行氟化反应来合成的, $^{18}\text{F-5-FU}$ 的放化纯度大于99%,比活度为 $4.22\times 10^5\text{Bq}/\mu\text{mol}$ ^[10]。

2.7 $^{18}\text{F-FET}$ (^{18}F -氟乙基酪氨酸)

$^{18}\text{F-FET}$ 是很有价值的肿瘤代谢PET显像剂,与 $^{18}\text{F-FDG}$ 相比较, $^{18}\text{F-FET}$ 的优点是:脑肿瘤组织与周围正常组织的放射性比值高,肿瘤边界清楚,图像清晰,更易辨认;肿瘤组织与炎症部位或其他糖代谢旺盛的病灶更易鉴别。通常利用二步法合成 $^{18}\text{F-FET}$ ^[11],即 $^{18}\text{F-F}^-$ 与1,2-二对甲苯磺酸基乙二酯($\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$)反应获得 $^{18}\text{F-CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$,在碱性条件下, $^{18}\text{F-CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ 与酪氨酸反应,经Sep-Pak

柱分离纯化获得 ^{18}F -FET。

2.8 ^{18}F -FECH(^{18}F -氟乙基胆碱)

^{18}F -FECH 也是一种重要的肿瘤 PET 显像剂, 与 ^{18}F -FDG 相比较, 其主要优点是: 肿瘤显像图像清晰, 周围正常组织的放射性低, 肿瘤边界清楚; 可以观察到骨盆中肿瘤及其转移灶。 ^{18}F -FECH 的合成采用二步反应法^[12]: 首先, ^{18}F -F⁻与 1,2-二对甲苯磺酸基乙二酯反应获得 ^{18}F -CH₂CH₂OTs, 然后, ^{18}F -CH₂CH₂OTs 与 *N,N*-二甲基乙醇胺反应获得 ^{18}F -FECH, 其校正放化产率为 46.3%。

2.9 ^{18}F -FETNIM(^{18}F -赤型硝基咪唑)

缺氧是恶性肿瘤的一个重要特性, 缺氧将诱导血管增生并增加肿瘤细胞的浸润和转移的可能, 也是造成肿瘤治疗失败的原因。因此, 了解肿瘤组织的缺氧程度有重要的临床意义^[13]。PET 是进行无创性检测肿瘤组织缺氧程度的有效手段。用于 PET 显像的乏氧显像剂较多, 其中以 ^{18}F -FETNIM、 ^{18}F -FMISO(^{18}F -2-甲基咪唑类化合物)较为重要。然而, 对乳腺肿瘤荷瘤鼠研究发现^[14], 注射后 4h, ^{18}F -FETNIM 的肿瘤/血液比值和肿瘤/肌肉比值均高于 ^{18}F -FMISO。 ^{18}F -FETNIM 的合成是利用亲核取代反应^[14], 在 $[\text{K}/\text{Kryptofix}]^+ ^{18}\text{F}^-$ 的催化条件下, ^{18}F 与 1-(2'-硝基-1'-咪唑基)-2,3-*O*-异丙基-4-甲苯磺酸丁烷酯反应, 经水解纯化后获得纯的 ^{18}F -FETNIM。

2.10 ^{18}F 标记的无环尿嘧啶核苷衍生物

在肿瘤如胶质瘤、原发性肝癌和黑素瘤等的基因治疗中, HSV1-tk(单纯疱疹病毒胸腺核苷激酶基因)是一种应用较广的自杀性基因制剂, HSV1-tk 的底物特异性较低, 可使核苷衍生物迅速磷酸化, 使其转化为二磷酸化合物, 然后通过细胞内酶系统转化为相应的三磷酸化合物, DNA 聚合酶被抑制, 导致肿瘤细胞死亡^[15]。进行基因治疗后, 早期评价基因在肿瘤细胞中表达产物的分布及时间对治疗计划的确定有较大的指导意义。利用正电子显像剂进行 PET 显像可以无创性地监测肿瘤的自杀性基因的表达产物, 这类显像剂主要以 ^{18}F 标记的无环尿苷衍生物较多且最有发展前景, 如 ^{18}F -FACV(8- ^{18}F -fluoroacyclovir)、 ^{18}F -FGCV(8- ^{18}F -fluoroganciclovir)、 ^{18}F -FPCV(8- ^{18}F -fluoropenciclovir)、 ^{18}F -FHPG(9-[3- ^{18}F -1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine)和 ^{18}F -FHBG(9-[4- ^{18}F -3-hydroxy methylbutyl]guanine)等, 其中 ^{18}F -FHBG 已用于临床研究^[15-17]。 ^{18}F -FHBG 是一种抗病毒核苷

衍生物, 利用亲核取代反应, 可获得 ^{18}F -FHBG^[15]。

2.11 ^{18}F -MPPF

5-羟色胺-1A(5-HT_{1A})受体在精神病和神经变性疾病病理生理过程中起着重要的作用, 虽然体外放射自显影研究发现在精神分裂症、痴呆和抑郁症时 5-HT_{1A} 的密度发生改变, 然而其改变与体内功能的关系仍然不清楚。PET 显像能定量监测体内 5-HT_{1A} 受体的病理变化。 ^{18}F -MPPF(4-(2'-methoxyphenyl)-1-[2'-(*N*-2''-pyridinyl)-*P*- ^{18}F -fluorobenzamido]ethylpiperazine)是适宜的 5-HT_{1A} 受体 PET 显像剂, ^{18}F -MPPF 对 5-HT_{1A} 受体的结合有较高的选择性^[18,19]。 ^{18}F -MPPF 的生物学分布研究发现, 该放射性配体的局部分布与已知的 5-HT_{1A} 受体密度一致, 并且也与放射自显影研究结果一致。健康志愿者脑 ^{18}F -MPPF PET 显像可以定量测定局部脑 5-HT_{1A} 受体的密度。 ^{18}F -MPPF 的合成是利用亲核取代反应由 ^{18}F -F⁻取代相应底物分子中的芳香化硝基基团^[18]。

除以上所介绍已用于临床研究的 PET 显像剂外, 还有许多 ^{18}F 标记物尚处在临床前期的实验研究阶段, 可以肯定, 在不久的将来, 这些 ^{18}F 标记物将对生物功能影像学 and 分子核医学的发展具有非常重要的意义。

参考文献:

- [1] Turkington TG. Introduction to PET instrumentation[J]. J Nucl Med Technol, 2001, 29(1): 4-11.
- [2] Varagnolo L, Stokkel MPM, Mazzi U, et al. ^{18}F -labelled radiopharmaceuticals for PET in oncology, excluding FDG[J]. Nucl Med Biol, 2000, 27: 103-112.
- [3] Wang MF, Tang GH, Gao X, et al. Clinical experimental study of fluorine-18 sodium fluoride as a skeletal imaging agent[J]. Asian J Nucl Med, 2001, 1(3): 142-146.
- [4] Cook GJ, Lodge MA, Blake GM, et al. Differences in skeletal kinetics between vertebral and humeral bone measured by ^{18}F -fluoride positron emission tomography in postmenopausal women[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(4): 763-769.
- [5] Shiue CY, Fowler JS, Wolf AP, et al. No-carrier added fluorine-18 labeled *N*-methylspiroperidol: Synthesis and biodistribution in mice[J]. J Nucl Med, 1986, 27: 226-234.
- [6] 王明芳. 放射性示踪剂在脑功能 PET 中的应用[J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2001, 25(6): 246-249.
- [7] Saha GB, MacIntyre WJ and Go RT. Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceutical for clinical imaging[J]. Semin Nucl Med, 1992, 22(3): 150-161.
- [8] Mankoff DA, Peterson LM, Tewson TJ, et al. [^{18}F]Fluo-

- roestradiol radiation dosimetry in human PET studies[J]. J Nucl Med, 2001, 42(4): 679-684.
- [9] Bading TB, Alauddin MM, Fissekis TD, et al. Blocking catabolism with eniluracil enhances PET studies of 5-[¹⁸F] fluorouracil pharmacokinetics[J]. J Nucl Med, 2000, 41(10): 1714-1724.
- [10] Stauss AD, Stauss LG, Hohenberger PSP, et al. Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma[J]. J Nucl Med, 1998, 39(7): 1197-1202.
- [11] Wester HJ, Herz M, Weber W, et al. Synthesis and radiopharmacology of *O*-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-*L*-tyrosine for tumor imaging[J]. J Nucl Med, 1999, 40(1): 205-212.
- [12] Hara T, Kosaka N and Kishi H. Development of ¹⁸F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: Synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging [J]. J Nucl Med, 2002, 43(2) : 187-199.
- [13] Lehtio K, Oikonen V, Gronroos T, et al. Imaging of blood flow and hypoxia in head and neck cancer: Initial evaluation with [¹⁵O]H₂O and [¹⁸F]fluoroerythronitromidazole PET [J]. J Nucl Med, 2001, 42(11) : 1643-1652.
- [14] Gronroos T, Eskola O, Lehtio K, et al. Pharmacokinetics of [¹⁸F]FETNIM: A potential hypoxia marker for PET [J]. J Nucl Med, 2001, 42(9) : 1397-1404.
- [15] Alauddin MM, Shahinan A, Gordon EM, et al. Preclinical evaluation of the penciclovir analog 9-(4-[¹⁸F]fluoro-3-hydroxymethylbutyl)guanine for in vivo measurement of suicide gene expression with PET[J]. J Nucl Med, 2001, 42(11) : 1682-1690.
- [16] Hustinx R, Eck SL and Alavi A. Potential applications of PET imaging developing novel cancer therapies[J]. J Nucl Med, 1999, 40(6) : 995-1002.
- [17] Lyer M, Barrio JR, Namavari M, et al. 8-[¹⁸F]Fluoropenciclovir: an improved reporter probe for imaging HSV1-tk reporter gene expression in vivo using PET [J]. J Nucl Med, 2001, 42(1) : 96-105.
- [18] Passchier J, Waarde A, Pieterman RM, et al. In vivo delineation of 5-HT_{1A} receptors in human brain with [¹⁸F]MPPF [J]. J Nucl Med, 2000, 41(11) : 1830-1835.
- [19] Passchier J, Waarde A, Vaalburg W, et al. On the quantification of [¹⁸F]MPPF binding to 5-HT_{1A} receptors in the human brain[J]. J Nucl Med, 2001, 42(7) : 1025-1031.

(上接第16页)

- [6] Schaffler GJ, Groell R, Schoellnast H, et al. Digital image fusion of CT and PET data sets- Clinical value in abdominal/pelvic malignancies [J]. J Comp Assist Tomogr, 2000, 24: 644-647.
- [7] Phelps ME. PET: The merging of biology and imaging into molecular imaging [J]. J Nucl Med, 2000, 41: 661-681.
- [8] Hamilton RJ, Blend MJ, Pelizzari CA, et al. Using vascular structure for CT-SPECT registration in the pelvis [J]. J Nucl Med, 1999, 40: 347-351.
- [9] Perault C, Schwartz C, Wampach H, et al. Thoracic and abdominal SPECT-CT imagefusion without external markers in endocrine carcinomas[J]. J Nucl Med, 1997, 38: 1234-1242.
- [10] Fujita A, Hyodog H, Kawamura Y, et al. Use of fusion images of I-131 metaiodobenzylguanidine, SPECT and magnetic resonance studies to identify a malignant pheochromocytoma [J]. Clin Nucl Med, 2000, 25: 440-442.
- [11] Charron M, Beyer T, Bohnen N, et al. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner[J]. Clin Nucl Med, 2000, 25: 905-910.
- [12] Front D, Israel O, Mor M, et al. A new technology of combined transmission and FDG emission tomography in the evaluation of cancer patients[J]. J Nucl Med, 2000, 41: 284.
- [13] Scott AM, Macpinlac HA, Divgi CR, et al. Fusion of immunoscintigraphy single photon emission tomography with CT of the chest in patients with non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 1995, 55: 5759s-5763s.
- [14] Cai J, Chu JCH, Recine D, et al. CT and PET lung image registration and fusion in radiotherapy treatment planning using the chamfer-matching method[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43: 883-891.
- [15] Koral KF, Dewaraja Y, Li J, et al. Initial results for hybrid SPECT conjugate view tumor dosimetry in I-131 anti-B1 antibody therapy of previously untreated patients with lymphoma [J]. J Nucl Med, 2000, 41: 1579-1586.
- [16] Wong TZ, Connolly LP, Treves ST. Registration of three-dimensional magnetic resonance and radionuclide skeletal images[J]. Clin Nucl Med, 1999, 24: 859-863.
- [17] Israel O, Yefremov N, Mor M, et al. A new technology of combined transmission and emission(Ga-67) tomography in the evaluation of patients with lymphoma [J]. J Nucl Med, 2000, 41: 70.