

## ·实验核医学·

 $^{11}\text{C}$ -乙酸盐制备方法的改进及生物体内分布

霍力 周前 傅喆

**【摘要】目的** 改进美国CTI公司 $^{11}\text{C}$ -乙酸盐( $^{11}\text{C}$ -AC)自动合成模块流程,提高产量稳定性;用小鼠体内分布、小鼠和正常人体显像验证改进后产品的性能。**方法** 1.  $^{11}\text{C}$ -AC的制备:猝灭反应水量由原来的0.1-0.2 ml固定在0.2 ml;除杂质和蒸馏温度由135℃提高至145℃;薄层层析法检测放射化学纯度。2.改进后产品性能的验证:(1)体内分布:20只雌性小鼠随机分4组,静脉注射 $^{11}\text{C}$ -AC后0.5 min、5 min、10 min和20 min处死,计算血及脏器的每克组织的百分注射剂量(ID%/g)。(2)显像:①小鼠2只,注射 $^{11}\text{C}$ -AC后0.5 min及20 min显像;②正常女性志愿者3例,注射 $^{11}\text{C}$ -AC后2例行上腹部早期即刻及全身延迟显像,1例行全身延迟显像和脑显像。**结果** 1.改进前共合成 $^{11}\text{C}$ -AC 113次,其中61次产量<370 MBq;改进后17次,产量全部>370 MBq。薄层层析法 $R_f=0.7-0.8$ ,放射化学纯度>90%。2.改进后产品:(1)小鼠体内分布:心、肾内放射性随时间变化最大,胰腺、骨、肝和脾有中度摄取,膀胱、脑放射性最低。(2)显像:①小鼠0.5 min时心脏显影,20 min时肝、脾显影清晰。②正常人早期心、肾及胰腺显影最清晰;延迟期心脏清除最快,肾实质内仍有少量放射性,胰腺内持续高摄取。肝、脾为中度摄取及清除,膀胱和脑内无放射性。**结论** 美国CTI公司提供的 $^{11}\text{C}$ -AC自动合成模块经改进反应条件后,产量及放射化学纯度可以满足临床要求。

**【关键词】**  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐;体层摄影术,发射型计算机;体内分布

**Improvement of the synthesis of  $^{11}\text{C}$ -acetate and its biological evaluation**

HUO Li, ZHOU Qian, FU Zhe

(PET Center, Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**【Abstract】 Objective** To improve the stability of  $^{11}\text{C}$ -AC yields with CTI Inc, USA automatic synthesis module and to evaluate the product with biodistribution and imaging studies. **Methods** 1. Synthesis of  $^{11}\text{C}$ -AC. The amount of quenching water was fixed to 0.2 ml instead of fluctuating from 0.1 to 0.2 ml. The purifying and distilling temperature were raised to 140℃-145℃ instead of 135℃. Thin layer chromatography was performed on products for quality control. 2. Biodistribution studies. (1) Twenty female mice were divided into 4 groups. Each mouse was killed separately 0.5 min, 5 min, 10 min and 20 min after injection. Blood and organs were weighed and their radioactivity measured (calculated to ID%/g). (2) Two female mice were killed 0.5 min and 20 min separately after injection with  $^{11}\text{C}$ -AC and imaged. (3) Three female volunteers underwent PET studies after injection. Initial upper abdomen scan for 2 cases, delayed whole body scan for 3 cases and brain scan for 1 case were performed. **Results** (1) Synthesis of  $^{11}\text{C}$ -AC. A total of 113 syntheses were performed with original method. The yields of 61 syntheses were <370 MBq (less than one clinical dose). After improvement, the yields of 17 syntheses were all >370 MBq (12 of them >740 MBq). The  $R_f$  of thin layer chromatograph was 0.7-0.8 and radiochemical purity >90%. (2) Biodistribution studies. The high uptake by heart and kidneys changed rapidly with time. Pancreas, liver and spleen had moderate uptake and clearance. (3) Imaging studies. In normal persons, heart, kidneys and pancreas showed high uptake in initial image and cleared rapidly from heart and kidneys, but the pancreas showed persistent high uptake in delayed image also. There was no radioactivity in bladder and brain. **Conclusion** The yield of  $^{11}\text{C}$ -AC syntheses by our improved method is stable and fulfills the requirement for clinical uses.

**【Key words】**  $^{11}\text{C}$ -acetate; Tomography, emission-computed; Biodistribution

作者单位: 100730, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科 PET 中心

通讯作者: 霍力 (E-mail: holly377@263.net)

$^{11}\text{C}$ -乙酸盐 ( $^{11}\text{C}$ -acetate,  $^{11}\text{C}$ -AC) 是短半衰期正电子药物, 可用于心肌代谢研究和肿瘤诊断<sup>[1-2]</sup>。我们利用美国 CTI 公司自动合成系统(简称模块)

制备  $^{11}\text{C}$ -AC 时, 产量极不稳定 (0~1480 MBq), 与国内拥有同样模块的单位交流后发现存在相同问题, 为节省重新购买新模块经费, 又不影响临床应用, 经自行研究, 解决了产量不稳定问题。现将我们的制备经验以及产品在生物体内分布的结果报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料和对象

(1)  $^{11}\text{C}$ -AC 的制备: 美国 CTI 公司的 RDS 111 型加速器及  $^{11}\text{C}$ -AC 模块。靶材料为氮氧混合气体 (1%  $\text{O}_2$  和 99%  $\text{N}_2$ ), 传输的气体是高纯度氦气。  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  购于美国 Aldrich 公司,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、甲醇、四氢呋喃 (tetrahydrofuran, THF) 等均为国产试剂 (分析纯)。

(2) 生物学分布: ①动物: 昆明雌性小鼠 22 只, 体质量 18~22 g。②正常志愿者: 3 名, 均为女性 (分别为 36 岁、50 岁和 66 岁)。西门子 ECAT HR+ PET 仪。

### 1.2 方法

(1) 制备  $^{11}\text{C}$ -AC: RDS111 型加速器生产的  $^{11}\text{CO}_2$  由高纯度氦气传送至  $^{11}\text{C}$ -AC 模块, 模块内原始和改进后流程图见图 1。

(2) 放射化学纯度检测: 均使用薄层层析法, 展开剂为甲醇。

(3) 生物学分布:

① 小鼠体内分布: 将 20 只小鼠随机分为 4 组, 每组 5 只, 由尾静脉注射 18.5 MBq  $^{11}\text{C}$ -AC 后分别于 0.5 min、5 min、10 min 和 20 min 时处死,

每只小鼠取血 100  $\mu\text{l}$  并分离得到心、肝、脾、肺、肾、脑、胰、膀胱、肠、肌肉和骨, 称体质量、测量放射性计数, 并计算血和脏器每克组织百分注射剂量 (ID%/g)。

② 小鼠显像: 2 只, 尾静脉注射  $^{11}\text{C}$ -AC 74 MBq, 分别于 0.5 min 及 20 min 处死后显像, 三维采集, 滤波反投影法重建图像。

③ 正常人显像: 3 例。静脉注射  $^{11}\text{C}$ -AC 407~814 MBq, 1 例 10 min 后行全身延迟显像 (耻骨联合至上颈部) 和脑显像; 2 例行早期即刻上腹局部及 10 min 后全身延迟显像。全身及局部二维采集, 迭代法重建; 脑三维采集, 滤波反投影法重建。用勾画感兴趣区法计算主要脏器标准化摄取值均值 (mean standardized uptake value,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ )。

## 2 结果

### 2.1 $^{11}\text{C}$ -AC 产量

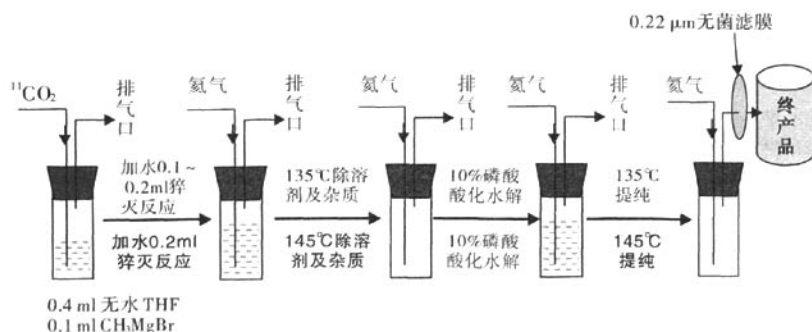
人体双时相显像剂量要求 370 MBq 以上。(1) 改进前共合成 113 次, 其中 61 次 < 370 MBq, 370~740 MBq 34 次, > 740 MBq 18 次。(2) 改进后共合成 17 次, 其中 5 次为 370~740 MBq, > 740 MBq 12 次。改进后合成效率为 20%~40% (经校正后)。

### 2.2 放射化学纯度分析

改进前后均采用薄层层析法,  $R_f=0.70\sim0.80$ 。放射化学纯度 > 90%。

### 2.3 动物体内分布

小鼠尾静脉注射  $^{11}\text{C}$ -AC 后各脏器不同时相放射性变化结果见表 1。



注: 流程的箭头上为原流程, 下方为改进后流程。黑体字为改进部分。

图 1  $^{11}\text{C}$ -AC 模块流程示意图 (全程 15 min)

表1 注射 <sup>11</sup>C-AC 后小鼠各脏器不同时相放射性变化情况 (ID%/g, n=5)

	注射 <sup>11</sup> C-AC 后时间 (min)			
	0.5	5	10	20
心脏	13.22±2.63	1.92±0.30	1.61±0.11	1.54±0.32
肾脏	9.88±1.53	3.74±0.46	2.51±0.31	2.42±0.49
肺	6.13±1.27	4.23±0.67	2.36±0.91	2.54±0.80
胰腺	5.96±1.79	5.29±1.28	4.92±1.28	5.43±0.51
骨骼	5.11±1.44	4.60±1.08	3.98±0.67	4.66±1.85
肝脏	4.83±1.25	3.61±1.41	3.28±1.25	3.72±0.52
脾脏	4.32±1.81	4.04±1.13	3.62±1.82	3.46±1.07
膀胱	4.34±1.03	2.65±0.95	2.46±0.71	2.96±1.27
肠道	4.28±1.02	3.09±0.62	2.54±0.64	2.35±0.20
肌肉	3.97±0.68	2.30±0.59	1.56±0.06	1.88±0.46
脑	3.23±0.34	3.10±0.36	2.54±0.64	2.29±0.53
血	1.79±0.26	0.97±0.09	0.59±0.11	0.75±0.11

2.4 正常人体内分布

正常人静脉注射 <sup>11</sup>C-AC 后主要脏器不同时相放射性变化结果见表2。

表2 注射 <sup>11</sup>C-AC 后正常人体内主要脏器不同时相放射性变化情况 (SUV<sub>max</sub>)

	SUV <sub>max</sub>	
	早期局部显像 (n=2)	延迟全身显像 (n=3)
心脏	8.0*	0.5
肾脏	6.7	1.9
胰腺	8.8	5.1
肝脏	4.7	2.8
脾脏	5.3	3.0
小肠	-	2.5
膀胱	-	2.6
脑	-	0.7*

\*: n=1; -: 无; SUV<sub>max</sub>: 标准化摄取值均值

2.5 显像结果

小鼠 <sup>11</sup>C-AC 显像结果见图2, 正常志愿者 <sup>11</sup>C-AC 显像结果见图3。



图2 小鼠不同时相 <sup>11</sup>C-AC 显像

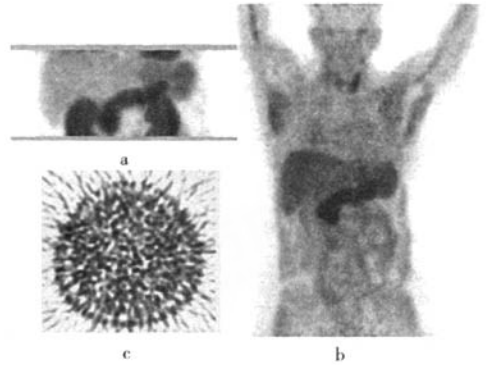


图3 正常人 <sup>11</sup>C-AC 显像结果。其中, 图 a、b 为女性, 50 岁, 早期局部及全身显像; 图 c 为女性, 36 岁, 脑局部显像

3 讨论

<sup>11</sup>C-AC 在我国内地的临床应用一直受到很多因素制约, 除必需有加速器外, 产量不稳定是另一重要原因。CTI 的模块是引进最早的 <sup>11</sup>C-AC 自动合成系统, 自 2003 年 7 月始, 我们在使用该模块的过程中发现产量非常不稳定, 严重影响临床应用, 其间我们不断寻找不稳定原因, 发现、改进并总结出了以下影响因素: ①CH<sub>3</sub>MgBr 试剂开瓶后要密封保存, 防止与空气接触后失活; ②操作过程严格无水并隔绝空气; ③控制反应液的体积 (<0.5 ml) 和 CH<sub>3</sub>MgBr 的浓度 (<0.06 mol/L); ④提高温度的同时, 需及时加足够水量 (约 0.2 ml) 进行猝灭反应, 防止丙酮和正丁醇杂质生成<sup>[3]</sup>。经过改进后, <sup>11</sup>C-AC 的产量基本稳定 (每次均 >370 MBq), 放射化学纯度也完全达到要求。本方法的优点是产量达到临床要求、无载体、纯度高, 缺点是效率仍较低。

<sup>11</sup>C-AC 在小鼠及正常人体内随时间变化最大的脏器是心脏, 其次是肾, 肾内放射性清除速度慢于心脏, 表明肾对 <sup>11</sup>C-AC 的利用与心脏相仿, 即两者细胞内的 <sup>11</sup>C-AC 均参与三羧酸循环, 但又略有不同, 肾内 <sup>11</sup>C-AC 还参与脂肪和氨基酸合成<sup>[2]</sup>。因此, 心脏和肾内 <sup>11</sup>C-AC 随时间变化的特点提示采集和分析图像时均应考虑注射时间。小鼠及正常人肝、脾的摄取与清除相似, 但人胰腺呈持续高摄取且清除慢于其他脏器, 使胰腺显示始终异常清晰, 与小鼠不同。膀胱内无放射性, 因 <sup>11</sup>C-AC 不经肾排泄, 故其对泌尿系统及盆腔肿瘤诊断有优势。

综上所述, CTI 提供的  $^{11}\text{C}$ -AC 自动合成模块经改进反应条件后, 产量及放射化学纯度可以满足临床要求。动物体内分布及正常人显像也与相关文献一致<sup>[4-5]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Wu YW, Naya M, Tsukamoto T, et al. Heterogeneous reduction of myocardial oxidative metabolism in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy using C-11 acetate PET [J]. *Circ J*, 2008, 72(5): 786-792.
- [2] Shreve P, Chiao PC, Humes HD, et al. Carbon-11-acetate PET imaging in renal disease [J]. *J Nucl Med*, 1995, 36(9): 1595-1601.
- [3] Mitterhauser M, Wadsak W, Krcal A, et al. New aspects on the preparation of [ $^{11}\text{C}$ ]acetate—a simple and fast approach via distillation [J]. *Appl Radiat Isot*, 2004, 61(6): 1147-1150.
- [4] Yeh CN, Lin KJ, Hsiao IT, et al. Animal PET for thioacetamide-induced rat cholangiocarcinoma: a novel and reliable platform [J]. *Mol Imaging Biol*, 2008, 10(4): 209-216.
- [5] Seltzer MA, Jahan SA, Sparks R, et al. Radiation dose estimates in humans for  $^{11}\text{C}$ -acetate whole-body PET [J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(7): 1233-1236.

(收稿日期: 2008-03-16)

## PET-MRI: 值得期待的分子影像未来

陈香 赵军 赵晋华

**【摘要】** PET-CT 实现了功能和解剖结构显像的融合, 在临床和科研中均获得了巨大成功。MRI 是另一种解剖显像方法, 与 CT 相比它具有更好的软组织对比度和空间分辨率, 如果能实现 PET 和 MRI 的同机融合, 将可能对分子影像学产生更深远的影响。主要综述目前 PET-MRI 研制存在的问题和进展情况, 并展望其潜在的临床和科研价值。

**【关键词】** 体层摄影术, 发射型计算机; 磁共振成像; 图像处理, 计算机辅助

### PET-MRI: the likely future of molecular imaging

CHEN Xiang<sup>1</sup>, ZHAO Jun<sup>2</sup>, ZHAO Jin-hua<sup>1</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, The First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China; 2. PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China)

**【Abstract】** PET-CT is a successful combination of functional and morphologic information, and it has already been shown to have great value both in clinics and in scientific research. MRI is another kind of morphologic imaging method, in contrast to CT, MRI can yield images with higher soft-tissue contrast and better spatial resolution. The combination of PET and MRI for simultaneous data acquisition should have far-reaching consequences for molecular imaging. This review will talk about the problems met in the development of PET-MRI and describe the progress to date and look forward to its potential application.

**【Key words】** Tomography, emission-computed; Magnetic resonance imaging; Image processing, compute-assisted

全身显像是了解病情的一种比较直接的方法, 目前多种显像技术可以获得全身影像, 包括 PET、CT、MRI、骨扫描等。然而各种显像方法均存在各自的优势和不足, 主要体现在诊断的敏感性、特异

性、准确性、辐射剂量、费用及显像时间。不同显像方法的融合已成为临床发展的一种趋向, 如果能将功能显像的 PET 与解剖结构显像的 CT 或 MRI 融合, 联合两种显像方法的优势其诊断价值将更大, 人们对此进行研究。PET-CT 已研制成功, 并获得了较广泛的临床应用, 研究表明 PET-CT 在临床和科研中均具有重要价值, 尤其是对肿瘤的诊断分期和疗效评价。但 PET-MRI 的开发却相对缓慢,

作者单位: 1. 200080, 上海交通大学附属第一人民医院核医学科(陈香, 赵晋华); 2. 200235 上海, 复旦大学附属华山医院 PET 中心(赵军)

通讯作者: 陈香(E-mail: huashan80@126.com)