

正电子放射性显像剂代谢及其研究方法进展

甘红梅 乔晋萍 孔爱英 朱霖

【摘要】 正电子放射性显像剂主要用于 PET 的研究,能在分子水平上反映细胞代谢、细胞受体活性、细胞核内的核酸合成以及细胞基因的改变,在临床疾病诊断和治疗中有重要的地位和作用。PET 显像剂进入生物体内后会发生代谢转化,了解 PET 显像剂的代谢途径和转化过程,对于准确分析和解释显像结果及设计开发新型 PET 显像剂非常重要。该文总结了目前 PET 显像剂代谢研究的现状,并对 PET 显像剂代谢研究方法以及分析技术等进行了综述。

【关键词】 正电子发射断层显像术;放射性药物;生物转化;药物代谢

The progress on researching method and metabolism of positron radiopharmaceutical

GAN Hong-mei*, QIAO Jin-ping, KONG Ai-ying, ZHU Lin.

(*Key Laboratory of Radiopharmaceuticals Ministry of Education Beijing Normal University, College of Chemistry Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

【Abstract】 Positron radiopharmaceuticals are mainly used for PET studies, which are used in the field of nuclear medicine as tracers in the diagnosis and treatment of many diseases. They have important position and fuction in the clinical diagnosis and treatment. Metabolism or biotransformation will happen when PET radiopharmaceuticals enter into the body. Understanding the metabolic fate of radio-pharmaceutical probes is essential for an accurate analysis and interpretation of positron emission tomography imaging. The recent research progress on PET radiopharmaceuticals metabolism was reviewed in this paper, including the metabolism characteristics, research methods, analytical techniques and so on.

【Key words】 Positron-emission tomography; Radiopharmaceuticals; Biotransformation; Metabolism

1 前言

正电子放射性显像剂主要用于 PET 的研究,能在分子水平上反映细胞代谢、细胞受体活性、细胞核内的核酸合成以及细胞基因的改变,在临床疾病诊断和治疗中有重要的地位和作用。在核医学研究以及临床上最常应用的正电子显像剂是 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等核素标记的有机化合物^[1]。PET 显像剂按功能分为脑功能显像剂、心功能显像剂、肿瘤阳性显像剂等;按生化作用物质分为代谢类、受体类、血流灌注类等显像剂^[2]。

PET 显像剂进入生物体内后会发生代谢,了解

PET 显像剂的代谢途径和转化过程,对于精确分析和解释显像结果及设计、开发新型 PET 显像剂具有重要意义。PET 显像剂代谢研究与普通药物的代谢研究一样,都是药物研究过程中不可或缺的环节,虽然其代谢研究越来越受到人们关注,但目前还处于起步阶段。由于 PET 显像剂具有一些不同于普通药物的性质,如有的放射性核素半衰期短(^{11}C 的半衰期只有 20 min; ^{18}F 的半衰期也只有 109 min),药物的化学量极微(一般 $10^{-9} \sim 10^{-12}$ mol 级),要求具有敏感性和特异性,且能快速传输到特定靶组织和器官中,所以 PET 显像剂的代谢研究,尤其是生物转化研究的难度较大,这方面的文献报道远远少于普通药物代谢研究。本文通过文献调研,总结放射性药物代谢研究的现状,并对 PET 显像剂代谢研究方法以及分析技术等进行了综述。

2 PET 显像剂代谢

PET 显像剂在体内的代谢研究分为药代动力学

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.02.001

基金资助:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2006CB500705)项目;国家高技术研究发展计划(863 计划)(2006AA02A408)项目

作者单位:100875,北京师范大学化学学院放射性药物教育部重点实验室(甘红梅,乔晋萍,朱霖);100071 北京,总后卫生部药品仪器检验所(孔爱英)

通信作者:乔晋萍 (E-mail: qiaojp920@gmail.com)

和生物转化两个部分,包括显像剂在体内分布的变化,即显像剂的转运,如吸收、分布、排泄;以及显像剂在体内的化学结构的改变,即药物的转化(又称生物转化)。

2.1 吸收

药物的吸收是指药物从用药部位转运至血液的过程。一般,药物由于其本身的理化性质和吸收快慢、难易的问题,其给药途径不尽相同。PET显像剂大多数以静脉注射的方式给药,显像剂直接进入血液循环,因而PET显像剂在体内的吸收较快。

2.2 分布

PET显像剂通过静脉注射给药后,随血液循环向全身分布。PET显像剂对靶向分布要求很高,需要迅速富集于靶向器官和组织中,并有一定的滞留,同时要求在发挥显像功能后快速清除。目前,临床诊断中所用的显像剂都是利用了各组织器官不同的生理特点,实现了靶向分布的目的。比如,目前在临床上应用最多的肿瘤代谢显像剂 ^{18}F -FDG,其化学结构与天然葡萄糖相似,在己糖激酶的作用下磷酸化成6-磷酸氟脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG-6- PO_4)。但与葡萄糖不同的是, ^{18}F -FDG-6- PO_4 不是磷酸己糖变构酶的底物,因此不能被进一步代谢;而且其带有负电荷,不能反向通过细胞膜离开细胞;而肿瘤细胞内能使 ^{18}F -FDG-6- PO_4 去磷酸化的葡萄糖-6-磷酸酶活性极低,所以 ^{18}F -FDG-6- PO_4 被滞留在肿瘤细胞中^[3]。

2.3 生物转化

PET显像剂与普通药物在生物体内的代谢相似,也会在肝脏中经细胞色素P450催化,发生氧化、还原、水解等反应,结构发生改变,转化为极性较高的水溶性代谢物,最终随尿液排出体外。PET药物带有放射性、用量极少,半衰期短,所以研究PET药物生物转化具有较大的难度。从目前文献报道来看,PET药物的代谢类型主要包括:氧化、还原、水解等反应。

常见的氧化反应有羟化和氧化脱烷基化等,如1-(4- ^{18}F -苯基)-4-苯基哌啶和1-(4- ^{18}F -苯甲基)-4-苯基哌啶是乙酰胆碱酯酶抑制剂,用于脑显像,Ryu等^[4]研究发现,1-(4- ^{18}F -苯基)-4-苯基哌啶在苯环上发生羟化;而1-(4- ^{18}F -苯甲基)-4-苯基哌

啶则在烷基上发生羟化,并进一步氧化脱氟。还原反应也是常见的反应之一,特别是羰基、硝基和偶氮化合物的还原,生成相应的羟基和氨基,从而使药物极性增加,以利于排出体外。5-羟色胺受体显像剂 ^{18}F -altanserin的主要代谢途径就是通过羰基还原生成相应的羟基化代谢物而排出体外^[5]。酯和酰胺类的PET药物可以被酯酶或酰胺酶催化水解成相应的酸、醇和胺,水解产物的极性一般强于酯和酰胺。

2.4 排泄

PET显像剂由于使用剂量较小,在体内经过代谢以后,多以原型和代谢物的形式随尿液排出体外。如 ^{18}F -FNGA(一种去唾液酸糖蛋白受体显像剂), ^{18}F -FPECMO(一种代谢型谷氨酸mGluR5亚型受体显像剂),(R)- ^{11}C -RWAY(一种5-羟色胺1A亚型受体显像剂), ^{11}C -PE2I(一种多巴胺转运体显像剂)等,都是代谢为极性较大的产物后,随尿液排出体外^[6-9]。

3 PET显像剂代谢的研究方法

3.1 PET显像剂药代动力学研究方法

PET显像剂中含有放射性核素,可以很方便地利用放射活性来进行定量分析,因此PET显像剂的药物代谢-时间曲线的研究是容易进行的。Osman等^[10]研究了几个具有相同骨架但 ^{14}C 标记位点不同的WAY100635类似物在人、猴子、大鼠体内的全血及血浆中的药代动力学。 ^{14}C -MDL100907是一种5-羟色胺2A受体显像剂,Watabe等^[11]报道,用二组织房室模型最适合描述其在脑中的放射活性随时间变化的动力学曲线关系。

3.2 PET显像剂生物转化研究方法

PET显像剂含有放射性,用量很小,半衰期也比较短,因此其生物转化和代谢产物分析的困难比较大。从文献报道来看,PET显像剂代谢产物分析借鉴了很多普通药物代谢的研究方法,主要有体外研究及体内研究两种方法。

3.2.1 体外代谢研究法

体外方法在短时间内可以得到大量的代谢产物,且代谢条件可控,代谢体系比较简单,代谢物提取分离容易,便于代谢途径研究和代谢产物结构鉴定。PET显像剂体外代谢研究的主要方法有

肝微粒体体外温孵法、肝细胞体外温孵法、肝切片法等^[12-13]。

3.2.1.1 肝微粒体体外温孵法

肝微粒体体外温孵法采用制备的肝微粒体辅以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶再生系统,在体外模拟生理环境条件进行代谢反应,经过一定时间反应后采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、液相色谱质谱(liquid chromatography-mass spectrometric, LC-MS)和液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)方法测定温孵液中原型药物和其代谢产物,并对代谢产物进行初步的分析和鉴定。肝微粒体体外温孵法是PET药物进行体外代谢研究最常用的模型。³H标记的氨基丁酸A型受体显像剂和¹⁸F标记的苯并哌嗪等PET显像剂体外代谢情况,都利用了不同种属的肝微粒体体外温孵法来进行研究^[4,14]。

肝微粒体体外温孵法与其他体外肝代谢方法相比,具有酶制备技术简单、代谢过程快、结果重现性好、易于大批量操作、便于收集和积累代谢样品供代谢物结构确证研究等优点。但该方法所得的结果与体内代谢的一致性欠佳,因而其实验结果一般用于预测体内代谢情况,尚需体内代谢研究的进一步证实。

3.2.1.2 肝细胞体外温孵法

肝细胞体外温孵法与肝微粒体体外温孵法相似,即以制备的肝细胞辅以氧化还原型辅酶,在模拟生理环境条件下进行代谢反应的体系,在反应过程中定时从反应体系中取样,监测细胞的活性、药物及代谢物的浓度,运用LC-MS和LC-MS/MS方法对代谢产物进行初步的结构鉴定。M2毒蕈碱受体显像剂¹⁸F-FCWAY和¹⁸F-FP-TZTP的代谢研究即应用了肝细胞体外温孵法^[15]。

肝细胞体外温孵法与肝微粒体体外温孵法相比,在代谢物生成、体外代谢清除率等方面有许多相似之处,但针对具体药物,两者在代谢物种类、主要代谢物的生成和所反映的药物代谢特性上存在着程度不同的量或质的差异;该法的主要不足是肝细胞制备技术复杂,且体外肝细胞活性仅能维持4h,不利于贮存和反复使用。

3.2.1.3 肝切片法

肝切片不仅能完整地保留所有肝药酶及各种

细胞器的活性,而且保留了细胞与细胞间的联系及一定的细胞间质。因此对某些药物代谢研究来说,使用肝切片技术比使用游离肝细胞孵育技术更能反映药物在体内生理情况下的真实代谢过程。该法主要用于药物的体外代谢研究,包括I相和II相代谢,特别适合于比较不同组织器官的代谢差异和代谢种属差异。¹⁸F-苯并哌嗪除了应用肝微粒体体外温孵法对其体外代谢情况进行研究,还应用了S9肝切片模型对其在体外的代谢情况进行研究^[4]。

肝切片法不破坏器官的组织结构和细胞结构,具有I相和II相多相代谢途径,因此所得的结果与体内代谢研究所得的结果较接近,且可以在较长的时间内保持代谢活性(可达8~12h)。其不足之处是需要一些特殊的设备(如切片机),使其使用受到了一定的限制。

3.2.2 体内代谢研究法

尽管已经建立了许多PET显像剂的体外代谢模型,但目前体内代谢研究仍然占有重要地位,这是因为药物在体内的代谢过程极为复杂,受诸多因素的影响。PET显像剂的体内代谢研究主要是在整体水平上进行,给予一定剂量的显像剂以后,于不同的时间段分别收集血样、尿液、粪便、胆汁和组织,然后采用HPLC、LC-MS和LC-MS/MS等方法分析和鉴定代谢产物,最终确定显像剂在体内的代谢途径。已有文献报道了¹⁸F-altanserin在人体、狒狒以及大鼠体内的代谢情况,并用化学合成对照样品的方法进一步确证了它的两个主要代谢产物的结构^[5,16]。

4 PET显像剂代谢的分析技术

PET显像剂代谢研究能否顺利进行,主要取决于分析方法和分析技术的可行性。PET显像剂代谢研究中常用的样品分析技术主要有:核医学显像技术、放射自显影技术、薄层色谱法、液相色谱法、LC-MS等技术。

4.1 核医学显像技术

PET是重要的核医学诊断技术,利用解剖形态方式进行功能、代谢和受体显像,具有很高的敏感性和特异性,可以从体外无损伤、定量和动态地测定PET显像剂在各组织器官中不同时刻的放

射性,从而得到放射性-时间曲线,进而可以用适当的模型计算药代动力学参数。PET技术已经用于动物和人体药代动力学研究。近年来, micro-PET技术的发展为PET显像剂在小动物体内药代动力学的研究提供了便利^[17-18]。Bading等^[19-21]采用micro-PET技术研究¹⁴C标记的胸苷类似物¹⁴C-氟甲基阿糖喹啉嘧啶在荷瘤鼠的心脏、肾、膀胱、肝、骨髓、肿瘤中的生物学分布和药代动力学,证明¹⁴C-氟甲基阿糖喹啉嘧啶可以进行组织DNA合成显像。

虽然PET技术灵敏度高,可在活体内进行显像,操作简便,但是它检测的是放射性强度,不能提供化学结构信息,因此只能分析PET显像剂在体内的分布情况和消除快慢,不能区分PET显像剂原型和放射性代谢物,不能提供其在体内的生物转化信息。

4.2 放射性自显影技术

放射性自显影技术是利用放射性核素所发射的带电粒子作用于感光材料卤化银晶体,从而产生潜影,这种潜影可以用显影液显示,成为可见的“像”。该技术可以使研究达到亚细胞和分子水平,并以图像形式表示其生理功能。放射性自显影技术灵敏度高,定位准确,可以区分内源性物质和外源性物质,操作简便,特别适合于进行药物的组织分布研究,还可定位观察标记药物的微观分布。其缺点是专属性不强,难以区分原型药和代谢产物,不能给出化学结构信息^[22]。有人采用放射自显影方法分析¹⁸F-氟代氟马西尼和¹⁸F-氟马西尼在大鼠脑中的分布,发现¹⁸F-氟代氟马西尼在大鼠脑中无特异性结合,而¹⁸F-氟马西尼表现出很好的区域结合^[23]。

4.3 薄层色谱法(thin layer chromatographic method, TLC)

TLC是一种常规的分析方法,具有一定的分离能力,可以将极性差异较大的放射性代谢产物和原型药分离开来,通过检测不同R_f值处化合物的放射性强度的差异,对PET显像剂的代谢情况进行初步的定性和定量分析^[24]。此法优点是操作简便易行,分析快速;缺点是灵敏度不高,对于极性相差较小的代谢产物不易分离,分析结果比较粗略,不能得到代谢产物的结构信息。TLC常用来初步分析

有无代谢产物的生成。

4.4 HPLC

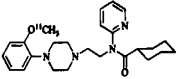
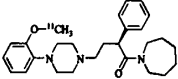
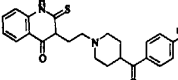
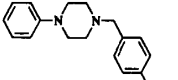
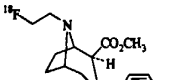
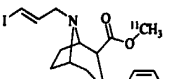
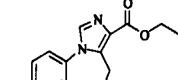
HPLC是药物分析中最常用的方法之一,可与放射性检测器联合组成Radio-HPLC在线检测系统。PET显像剂经HPLC分离以后,采用放射性检测器检测放射性核素发出的射线强度,利用保留时间的不同,可以区分原药和代谢产物。该方法具有适用范围广、分离性能好、分析速度快、灵敏度高等优点,是PET显像剂代谢研究中广泛使用的分析方法。Gillings等^[25]用Radio-HPLC方法分析了¹⁴C标记的血浆中4种PET显像剂的代谢情况。Radio-HPLC方法也只能检测放射活性,而无法给出结构信息。目前常用的方法是将PET显像剂代谢产物的放射性峰与相应的含稳定同位素的标准品的紫外吸收峰对应,若两个峰的保留时间吻合,即可据此推测代谢产物的结构;也可通过合成和标记得到可能的放射性代谢产物,然后与生物样品的检测结果比对保留时间,确证放射性代谢产物结构。

4.5 LC-MS和LC-MS/MS

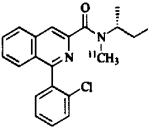
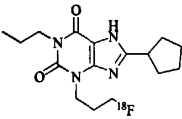
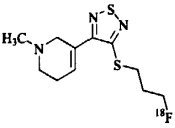
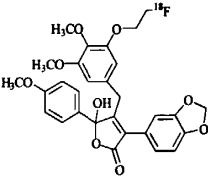
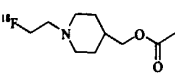
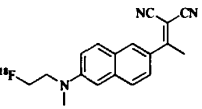
MS是强有力的结构分析工具,能为结构定性提供较多的信息,不仅特异性高,而且具有极高的检测灵敏度,是理想的色谱检测器。LC-MS和LC-MS/MS技术已经成为药物代谢研究中最重要方法之一,它不仅可以对浓度极低的代谢产物进行定量分析,还可以对代谢产物进行结构鉴定^[26-27]。对于PET显像剂代谢研究,目前常用的方法是通过研究冷标记的含稳定同位素的标准品的代谢来得到PET药物的代谢结果,稳定同位素的标准品与PET药物的理化性质一致,因此认为它们在体内的生物转化方式是一致的。

近年来,人们在LC-MS的基础上加入放射性检测器,组成Radio-LC-MS分析系统,将LC的高分离能力与MS的结构分析能力以及随机存储的高灵敏度和专属特异性合为一体,促进了PET显像剂代谢的研究^[28]。Boswell等^[29]研究了⁶⁴Cu-CB-TE2A和⁶⁴Cu-TETA(两种⁶⁴Cu标记的Azamacrocyclic配合物)在大鼠肝中的生物转化,他们采用Radio-LC-MS研究推测⁶⁴Cu-TETA的主要代谢途径,是分子中两个没有配位的羧基发生了丙酯化反应。表1总结了PET显像剂代谢研究中使用的代谢模型,发生代谢反应的类型以及采用的分析技术。

表1 PET显像剂代谢模型、代谢类型和分析技术总结表

化合物	靶组织	代谢模型	代谢类型	分析技术	参考文献
 N-(2-[4-(2- ¹¹ C-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基)-N,2-吡啶基-环己甲烷酰胺	5-羟色胺受体	体外人肝微粒体	酰胺水解	高效液相色谱法	[30]
 外消旋-2,3,4,5,6,7-六氢-1-[4-[1-[4-(2- ¹¹ C-甲氧基苯基)哌嗪基]]-2-苯基丁酰]-1-氢-氮杂卓	5-羟色胺受体	体内猴: 血、尿	羟基化、 <i>N</i> -去苯基化	高效液相色谱法、液相色谱-质谱联用法、PET	[9]
 ¹⁸ F-阿坦色林	5-羟色胺受体	体内人: 血	还原、去烷基化	高效液相色谱法、PET	[5, 16]
 ¹⁸ F-1-(4-氟甲基苯基)-4-苯基哌嗪	5-羟色胺受体	体内小鼠: 骨、血、肝; 体外小鼠S9肝切片、肝微粒体	羟基化、去氟化	薄层色谱法、高效液相色谱法、液相色谱-质谱联用法	[4]
 ¹⁸ F-N-(2-氟乙基)-2β-甲酯基-3β-(4-氯苯基)去甲基托烷	多巴胺转运体	体内大鼠: 脑; 体内猴、人: 血	<i>N</i> -去烷基化	高效液相色谱法、液相色谱-质谱联用法	[31]
 N-(3-碘-2-丙烯基)-2β- ¹¹ C-甲酯基-3β-(4-甲基苯基)去甲基托烷	多巴胺转运体	体内大鼠: 脑、血、尿	羟基化、 <i>N</i> -去烷基化、酯水解	高效液相色谱法、薄层色谱法、液相色谱-质谱联用法	[6]
 ¹⁸ F-氟马西尼	苯二氮卓受体	体内大鼠: 脑、血	酯水解	高效液相色谱法、薄层色谱法、固相萃取法	[23, 32]

(续表1)

化合物	靶组织	代谢模型	代谢类型	分析技术	参考文献
 <p>N-¹¹C-甲基-N-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-氮甲酰</p>	苯二氮受体	体内人: 血	去甲基化、 酰胺水解	高效液相色谱法、薄层色谱法、核磁共振成像、PET	[33]
 <p>¹⁸F-8-环戊基-3-(3-氟丙基)-1-丙基黄嘌呤</p>	腺苷受体	体内大鼠、人: 血; 体外大鼠、人肝微粒体	氧化	薄层色谱法、高效液相色谱法、液相色谱-质谱联用法	[34]
 <p>¹⁸F-[3-[3-(3-氟丙基)硫代]-1,2,5-噻二唑-4-基]-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶</p>	胆碱受体	体内人: 血	N-氧化、S-氧化、N-去甲基化	薄层色谱法、高效液相色谱法	[15]
 <p>¹⁸F-3-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-4-[3-(2-氟乙氧基)-4,5-二甲氧基]-5-羟基-5-(4-甲氧基苯基)-5-氢-咪喃-2-酮</p>	内皮素受体	体内小鼠、大鼠: 血、尿; 体外小鼠心室膜	去氟乙基化	高效液相色谱法、PET	[35]
 <p>¹⁸F-N-氟乙基哌啶-4-乙酸甲酯</p>	乙酰胆碱酯酶	体内大鼠: 脑、血	酯水解	薄层色谱法	[24]
 <p>¹⁸F-2-(1-{6-[2-氟乙基](甲基)氨基}-2-萘-乙叉)丙二腈</p>	淀粉样蛋白斑块和神经原纤维缠结	体内大鼠: 脑; 体内人: 血; 体外人肝细胞	N-去烷基化、N-去甲基化	PET、高效液相色谱法	[36]

5 PET 显像剂代谢研究的意义

药物代谢过程是影响药物作用的最重要的因素之一,美国食品和药品管理局要求新的化学实体作为新药上市时不仅要明确其体内代谢动力学特征,而且必须明确代谢途径。普通药物代谢研究目前已经深入到药物代谢酶的表达和调控的分子水平,而PET显像剂代谢研究,尤其是代谢产物的研究还处于起步阶段,缺乏具体方法学的指导和系统研究,因此,探索适合于PET显像剂代谢研究的有效方法具有重要意义。

首先,PET显像剂的代谢研究有助于正确分析核医学显像结果。PET显像技术只能反映组织中放射活性的总量,不能提供关于药物化学结构和转化方面的信息。放射性的代谢产物很可能表现出与原药不同的活性和分布轮廓,干扰图像分析,影响与生化改变相关的病理学诊断。因此,研究PET显像剂代谢,有助于全面理解PET显像剂和代谢产物在全身的分布,了解生物化学特征及代谢产物的产生,可以更深入地理解核医学显像结果反映出的病理和生理学状态,提高诊断的可靠性和科学性。

其次,PET显像剂的代谢研究为新PET显像剂的设计和合成提供理论依据。目前,每年有大量的标记化合物被作为潜在的显像剂研究,但只有极少数具有临床应用前景。很多候选药物由于代谢稳定性差、药代动力学性质不良而被淘汰。研究PET显像剂的代谢,预测显像剂在人体内的代谢特征,可以为合理筛选新药提供理论依据。如: ^{18}F -FDDNP和 ^{18}F -FECNT两种PET显像剂,正是利用放射性代谢物更容易通过血脑屏障而富集于靶组织中的特点,实现优异的显像性能^[10-12]。而O-methyl- ^{11}C -WAY100635则由于代谢的发生而失去靶向性,对其进行结构修饰或改变 ^{11}C 标记的位置,避免代谢的发生,成为当前这类药物开发的主要研究方向^[2,20]。

6 结语

综上所述,PET显像剂的代谢研究是PET显像剂能最终应用于临床的重要环节,研究显像剂代谢,明确代谢途径,确定代谢产物的活性,对于正确解释PET显像结果、设计开发新的PET显像剂

具有重要的指导意义。

参 考 文 献

- [1] 顾蔚萍,朱霖.中国放射性药物发展战略研究.北京:原子能出版社,2006:16-18.
- [2] 王荣福.放射性正电子药物在肿瘤中的应用研究.实用肿瘤杂志,2006,21(1):92-94.
- [3] Mullani NA, Herbst RS, O'Neil RG, et al. Tumor blood flow measured by PET dynamic imaging of first-pass ^{18}F -FDG up-take: a comparison with ^{15}O -labeled water-measured blood flow. J Nucl Med, 2008, 49(4): 517-523.
- [4] Ryu EK, Choe YS, Kim DH, et al. In vitro metabolism studies of ^{18}F -labeled 1-phenylpiperazine using mouse liver S9 fraction. Nucl Med Biol, 2006, 33(2): 165-172.
- [5] Tan PZ, Baldwin RM, Van Dyck CH, et al. Characterization of radioactive metabolites of 5-HT_{2A} receptor PET ligand ^{18}F -altanserin in human and rodent. Nucl Med Biol, 1999, 26(6): 601-608.
- [6] Shetty HU, Zoghbi SS, Liow JS, et al. Identification and regional distribution in rat brain of radiometabolites of the dopamine transporter PET radioligand ^{11}C -PE2I. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(5): 667-678.
- [7] Yang W, Mou T, Peng C, et al. Fluorine-18 labeled galactosyl-neoglycoalbumin for imaging the hepatic asialoglycoprotein receptor. Bioorg Med Chem, 2009, 17(21): 7510-7516.
- [8] Lucatelli C, Honer M, Salazar JF, et al. Synthesis, radiolabeling, in vitro and in vivo evaluation of ^{18}F -FPECMO as a positron emission tomography radioligand for imaging the metabotropic glutamate receptor subtype 5. Nucl Med Biol, 2009, 36(6): 613-622.
- [9] McCarron J, Zoghbi SS, Shetty HU, et al. Synthesis and initial evaluation of ^{11}C -(R)-RWAY in monkey—a new, simply labeled antagonist radioligand for imaging brain 5-HT_{1A} receptors with PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(10): 1670-1682.
- [10] Osman S, Lundkvist C, Pike VW, et al. Characterisation of the appearance of radioactive metabolites in monkey and human plasma from the 5-HT_{1A} receptor radioligand, [carbonyl- ^{11}C] WAY-100635—explanation of high signal contrast in PET and an aid to biomathematical modelling. Nucl Med Biol, 1998, 25(3): 215-223.
- [11] Watabe H, Channing MA, Der MG, et al. Kinetic analysis of the 5-HT_{2A} ligand ^{11}C -MDL 100, 907. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(6): 899-909.
- [12] Stringer RA, Strain-Damerell C, Nicklin P, et al. Evaluation of recombinant cytochrome P450 enzymes as an in vitro system for metabolic clearance predictions. Drug Metab Dispos, 2009, 37(5): 1025-1034.
- [13] Tang JC, Yang H, Song XY, et al. Inhibition of cytochrome P450 enzymes by rhein in rat liver microsomes. Phytother Res, 2009, 23(2): 159-164.

- [14] Shaffer CL, Langer CS. Metabolism of a $^{14}\text{C}/^3\text{H}$ -labeled GABA_A receptor partial agonist in rat, dog and human liver microsomes: evaluation of a dual-radiolabel strategy. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43(4): 1195–1205.
- [15] Ma Y, Kiesewetter DO, Lang L, et al. Determination of ^{18}F -FCWAY, ^{18}F -FP-TZTP, and their metabolites in plasma using rapid and efficient liquid-liquid and solid phase extractions. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(3): 233–240.
- [16] Hasler F, Kuznetsova OF, Krasikova RN, et al. GMP-compliant radiosynthesis of ^{18}F -altanserin and human plasma metabolite studies. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67(4): 598–601.
- [17] Jang DP, Lee SH, Park CW, et al. Effects of fluoxetine on the rat brain in the forced swimming test: a ^{18}F -FDG micro-PET imaging study. *Neurosci Lett*, 2009, 451(1): 60–64.
- [18] Idbaih A, Buriel A, Adle-Biasette H, et al. Altered cerebral glucose metabolism in an animal model of diabetes insipidus: a micro-PET study. *Brain Res*, 2007, 1158: 164–168.
- [19] Conti PS, Bading JR, Mouton PP, et al. In vivo measurement of cell proliferation in canine brain tumor using ^{14}C -labeled FMAU and PET. *Nucl Med Biol*, 2008, 35(1): 131–141.
- [20] Bading JR, Shahinian AH, Vail A, et al. Pharmacokinetics of the thymidine analog 2'-fluoro-5-methyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil (FMAU) in tumor-bearing rats. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(4): 407–418.
- [21] Bading JR, Shahinian AH, Bathija P, et al. Pharmacokinetics of the thymidine analog 2'-fluoro-5-[^{14}C] -methyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil(^{14}C -FMAU) in rat prostate tumor cells. *Nucl Med Biol*, 2000, 27(4): 361–368.
- [22] Solon EG, Schweitzer A, Stoeckli M, et al. Autoradiography, MALDI-MS, and SIMS-MS imaging in pharmaceutical discovery and development. *AAPS J*, 2010, 12(1): 11–26.
- [23] Dedeurwaerdere S, Gregoire MC, Vivash L, et al. In vivo imaging characteristics of two fluorinated flumazenil radiotracers in the rat. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(6): 958–965.
- [24] Kikuchi T, Okamura T, Zhang MR, et al. In vivo evaluation of N-[^{18}F] fluoroethylpiperidin-4ylmethyl acetate in rats compared with MP4A as a probe for measuring cerebral acetylcholinesterase activity. *Synapse*, 2009, 64(3): 209–215.
- [25] Gillings N. A restricted access material for rapid analysis of ^{14}C -labeled radiopharmaceuticals and their metabolites in plasma. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(8): 961–965.
- [26] Ma S, Zhu M. Recent advances in applications of liquid chromatography-tandem mass spectrometry to the analysis of reactive drug metabolites. *Chem Biol Interact*, 2009, 179(1): 25–37.
- [27] Gray MJ, Chang D, Zhang Y, et al. Development of liquid chromatography/mass spectrometry methods for the quantitative analysis of herbal medicine in biological fluids: a review. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24(1): 91–103.
- [28] 乔晋萍, 韩梅, 朱霖. Radio-LC-MS 及其在放射性药物研究中的应用. *质谱学报*, 2008, 29(1): 60–64.
- [29] Boswell CA, McQuade P, Weisman GR, et al. Optimization of labeling and metabolite analysis of copper-64-labeled azamacrocyclic chelators by radio-LC-MS. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(1): 29–38.
- [30] Houle S, DaSilva JN, Wilson AA. Imaging the 5-HT_{1A} receptors with PET: WAY-100635 and analogues. *Nucl Med Biol*, 2000, 27(4): 361–368.
- [31] Zoghbi SS, Shetty HU, Ichise M, et al. PET imaging of the dopamine transporter with ^{18}F -FECNT: a polar radiometabolite confounds brain radioligand measurements. *J Nucl Med*, 2006, 47(3): 520–527.
- [32] Mitterhauser M, Wadsak W, Wabnegger L, et al. Biological evaluation of 2'-[^{18}F] fluoro-flumazenil ([^{18}F] FFMZ), a potential GABA receptor ligand for PET. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(2): 291–295.
- [33] Roivainen A, Nägren K, Hirvonen J, et al. Whole-body distribution and metabolism of [N-methyl- ^{11}C] (R)-1-(2-chlorophenyl)-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinolinecarboxamide in humans; an imaging agent for in vivo assessment of peripheral benzodiazepine receptor activity with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(4): 671–682.
- [34] Bier D, Holschbach MH, Wutz W, et al. Metabolism of the A1 adenosine receptor positron emission tomography ligand [^{18}F] 8-cyclopentyl-3-(3-fluoropropyl)-1-propylxanthine ([^{18}F] CPPFX) in rodents and humans. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(4): 570–576.
- [35] Hölte C, Law MP, Wagner S, et al. PET-compatible endothelin receptor radioligands: synthesis and first in vitro and in vivo studies. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(20): 7197–7208.
- [36] Laurtsema G, Schuit RC, Takkenkamp K, et al. Peripheral metabolism of ^{18}F -FDDNP and cerebral uptake of its labelled metabolites. *Nucl Med Biol*, 2008, 35(8): 869–874.

(收稿日期: 2010-02-01)