

谷氨酸与谷氨酰胺类似物PET显像剂研究进展

Research progress of glutamate and glutamine analog PET imaging agents

Liang Haoran, Xu Wanbang, Tang Ganghua

引用本文:

梁浩然, 徐万帮, 唐刚华. 谷氨酸与谷氨酰胺类似物PET显像剂研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(3): 175-181.

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204034-00266

Liang Haoran, Xu Wanbang, Tang Ganghua. Research progress of glutamate and glutamine analog PET imaging agents[J].

International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2023, 47(3): 175-181. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204034-00266

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204034-00266>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

正电子核素心肌代谢显像剂的研究进展

Research progress of positron radionuclide myocardial metabolism imaging agents

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(3): 192-197 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202002041-00021>

PET显像剂¹⁸F-FLT在脑胶质瘤中的研究进展

Progress in research of PET imaging agent ¹⁸F-FLT in glioma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 361-366 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.011>

生长抑素受体显像剂在神经内分泌肿瘤中的临床研究进展

Clinical research progress of somatostatin receptor imaging agents in neuroendocrine tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 376-382 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202102027-00043>

氨基酸类正电子显像在胶质瘤中的研究进展

Research progress on glioma imaging using amino acid PET

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 283-287 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.009>

临床用肿瘤细胞凋亡核医学显像剂研究进展

Progress of nuclear medicine imaging agents for the clinical apoptosis imaging of tumors

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 271-277 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.007>

正电子放射性核素显像在肾癌诊断中的研究进展

Research progress of positron radionuclide imaging in the diagnosis of renal cell carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(9): 575-581 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201905013-00067>

·综述·

谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂研究进展

梁浩然¹ 徐万帮² 唐刚华³¹南方医科大学药学院, 广州 510515; ²广东省药品检验所中药室, 广州 510663;³南方医科大学, 南方医院核医学科, 广东省药品监督管理局放射性药物质量控制与评价重点实验室, 广州 510515通信作者: 唐刚华, Email: gtang0224@126.com

【摘要】 谷氨酰胺是血浆中浓度最高的氨基酸, 肿瘤细胞的生长与增殖依赖于谷氨酰胺及其中间代谢产物(如谷氨酸、乳酸、脯氨酸、氨等), 肿瘤细胞的生长速度与细胞内谷氨酰胺和谷氨酸的浓度密切相关, 谷氨酰胺与谷氨酸在肿瘤代谢中起着重要作用。肿瘤细胞摄取谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂的机制主要涉及氨基酸转运与蛋白质合成。谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂在肝细胞癌、脑肿瘤、胶质瘤以及其他多种肿瘤的鉴别诊断中具有优势, 可以弥补¹⁸F-氟脱氧葡萄糖 PET 显像的一些不足。笔者主要对谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂的研究进展进行综述。

【关键词】 谷氨酸; 谷氨酰胺; 类似物; 正电子发射断层显像术; 放射性示踪剂

基金项目: 国家自然科学基金重大研发计划(91949121); 广东省基础与应用基础研究基金(2022A1515010072); 南方医院引进人才启动基金(123456)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204034-00266](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204034-00266)**Research progress of glutamate and glutamine analog PET imaging agents**Liang Haoran¹, Xu Wanbang², Tang Ganghua³¹School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515,China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Institute for Drug Control,Guangzhou 510663, China; ³Key Laboratory for Quality Control and Evaluation of

Radiopharmaceuticals, Guangdong Provincial Drug Administration, Department of Nuclear Medicine,

Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Tang Ganghua, Email: gtang90224@126.com

【Abstract】 Glutamine has the highest concentration of amino acid in plasma, and the growth and proliferation of tumor cells depend on glutamine and its intermediate metabolites, such as glutamate, lactate, proline, and ammonia. The growth rate of tumor cells is closely related to the intracellular concentrations of glutamine and glutamate, which play an important role in tumor metabolism. The mechanism of glutamate and glutamine analog PET imaging agents uptaken by tumor cells primarily involves amino acid transport and protein synthesis. Glutamate and glutamine analog PET imaging agents have advantages in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma, brain tumors, glioma, and many other tumors, which can compensate for some deficiencies of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET imaging. This paper primarily reviews the research progress of glutamate and glutamine analog PET imaging agents.

【Key words】 Glutamic acid; Glutamine; Analogs; Positron-emission tomography; Radioactive tracers

Fund programs: The Major Research and Development Program of the National Natural Science Foundation of China (91949121); Guangdong Provincial Basic and Applied Basic Research Fund (2022A1515010072); Talent Introduction Launch Fund of Nanfang Hospital (123456)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204034-00266](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204034-00266)

PET 显像是核医学领域中先进的临床影像检查技术, 在疾病的无创显像方面具有独特的优势, 特别是在肿瘤、冠状动脉粥样硬化性心脏病和脑部疾病这三大类疾病的早期诊疗中显示出重要的价值。 ^{18}F -FDG 是目前最常用的 PET 显像剂, 已被成功地应用于临床对肿瘤的良好鉴别、肿瘤恶性程度的评价和治疗效果的监测等方面。但 ^{18}F -FDG 存在特异性差、某些肿瘤摄取低以及存在炎症病变摄取等问题, 其在肿瘤的鉴别诊断中会造成一定的假阳性或假阴性结果^[1]。肿瘤细胞不仅表现出对葡萄糖利用的增加, 其对氨基酸的摄取和利用也有增加。有研究者提出, ^{18}F -FDG 摄取呈阴性的肿瘤可能通过不同的代谢途径——谷氨酰胺代谢途径来进行代谢^[2]。谷氨酰胺进入肿瘤细胞后, 首先被谷氨酰胺酶转化为谷氨酸, 谷氨酸随后被谷氨酰转氨酶再除去一个氨基, 生成 α -酮戊二酸, 进入缩短的三羧酸循环, 产生代谢底物和能量, 维持肿瘤细胞的快速生长和增殖需要。因此, 谷氨酰胺与谷氨酸在肿瘤适应性中间代谢中发挥着重要的作用^[3]。

1 基本原理

谷氨酰胺是谷氨酸的酰胺, 谷氨酸羧基碳上的一个羟基被氨基取代即得到谷氨酰胺, 二者结构非常相似。谷氨酰胺是肿瘤细胞主要的“呼吸燃料”和重要氮源^[4]。有研究结果显示, 谷氨酰胺与谷氨酸转运体在许多肿瘤细胞中过度

表达, 而在正常组织或炎症组织中低表达或不表达^[5-6]。由于肿瘤细胞对谷氨酰胺和谷氨酸的需求量远大于正常组织, 将用正电子核素标记的谷氨酸与谷氨酰胺类似物引入体内, 会导致肿瘤细胞对其的选择性摄取, 滞留在肿瘤细胞中的谷氨酸与谷氨酰胺类似物将发生代谢或以原型形式存在, 因此肿瘤细胞中被标记的谷氨酸与谷氨酰胺类似物的浓度可以反映出细胞代谢及谷氨酰胺与谷氨酸转运体的表达情况, 从而实现活体 PET 分子显像^[7]。本文综述了谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂的基本原理、常见的 PET 显像剂及其临床前与临床中的应用。常见的谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂的结构式见图 1。

谷氨酰胺可以通过多种氨基酸转运系统进行跨膜转运, 分别是系统 A、N、ASC、 b^{0+} 、 b^{0-} 、L 和 y^{L} , 共包含 15 个转运体, 其中丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运体 2 (ASCT2) 似乎是许多肿瘤细胞中谷氨酰胺摄取最多和不受调节的转运体。除系统 b^{0+} 和 L 外, 其他均为 Na^+ 依赖性氨基酸转运系统, 由 Na^+/K^+ -ATP 酶提供跨膜转运所需的能量。这些转运体是非特异性的, 它们是多种氨基酸的转运体, 对某些氨基酸的亲合力甚至远大于谷氨酰胺^[4]。谷氨酰胺进入肿瘤细胞后通常以原型形式存在或者参与蛋白质的合成^[8], 因而能在肿瘤细胞内滞留更长的时间。

谷氨酸转运系统主要包括 Na^+ 依赖性氨基酸转运系统 X_{AG}^- 、ASC 和非 Na^+ 依赖性氨基酸转运系统 X_{C}^- , 其中系

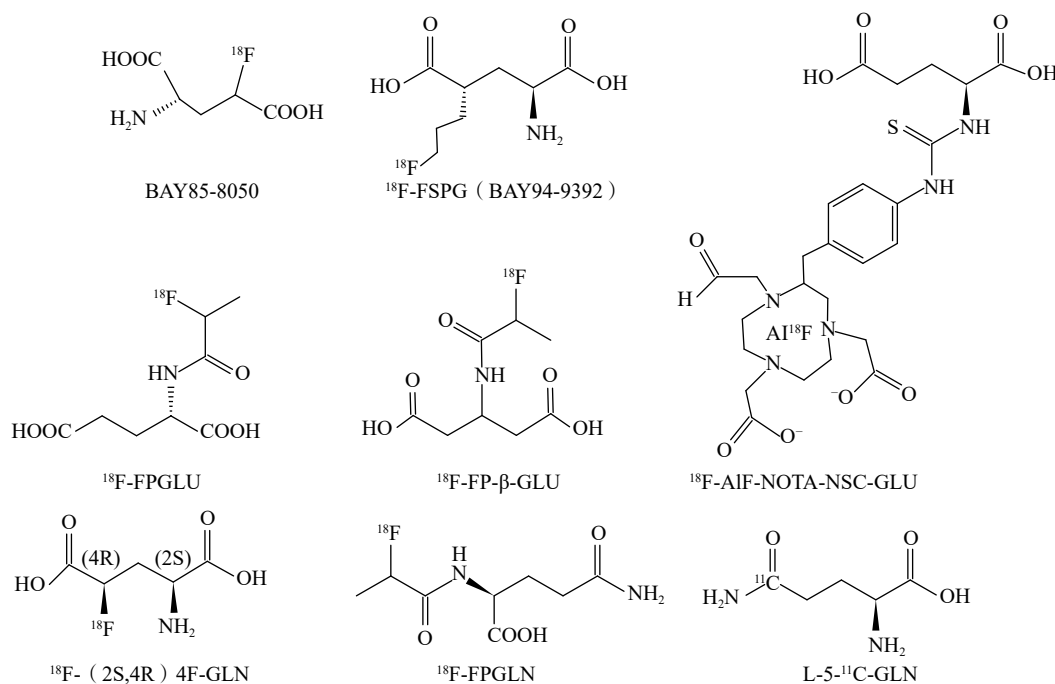


图 1 常见的谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂的结构式 BAY85-8050 为 4- ^{18}F -氟谷氨酸; ^{18}F -FSPG 为 (4S)-4-(3- ^{18}F -氟丙基)-L-谷氨酸; ^{18}F -FPGLU 为 N-(2- ^{18}F -氟丙酰基)-L-谷氨酸; ^{18}F -FP- β -GLU 为 N-(2- ^{18}F -氟丙酰基)- β -谷氨酸; ^{18}F -AIF-NOTA-NSC-GLU 为 ^{18}F -氟化铝-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-2-S-(4-异硫氰基苯基)-L-谷氨酸; ^{18}F -(2S,4R)4F-GLN 为 ^{18}F -(2S,4R)-4-氟谷氨酰胺; ^{18}F -FPGLN 为 N-(2- ^{18}F -氟丙酰基)-L-谷氨酰胺; L-5- ^{11}C -GLN 为 L-5- ^{11}C -谷氨酰胺

Figure 1 Structure of common glutamate and glutamine analogue PET agents

统 X_{AG} -和 X_C -较为重要^[9]。系统 X_C -包括 4F2hc 和 xCT 2 种转运体,是非 Na^+ 依赖性和 Cl^- 依赖性的胱氨酸/谷氨酸逆向转运系统,为细胞内谷胱甘肽的合成提供半胱氨酸。系统 X_{AG} -包括 5 种高亲和力的兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAAT),分别为 EAAT1、EAAT2、EAAT3、EAAT4 和 EAAT5, X_{AG} -是一种转运谷氨酸时伴随着质子与 K^+ 交换的 Na^+ 依赖性氨基酸转运系统,可除去由系统 X_C -或以其他方式释放到细胞外间隙的谷氨酸,维持细胞外谷氨酸平衡。系统 X_{AG} -也可为细胞内提供谷氨酸和半胱氨酸,并与细胞内甘氨酸和由系统 X_C -转入的半胱氨酸结合形成谷胱甘肽。谷胱甘肽是一种可对抗细胞内氧化应激状态的重要分子,在活性氧作用下可转化为氧化型谷胱甘肽,由此可见,系统 X_{AG} -和 X_C -与氧化应激密切相关,二者共同维持着细胞内外谷氨酸的动态平衡^[10]。在病理状态下,肿瘤组织中系统 X_{AG} -和 X_C -相应转运体表达上调,导致细胞内外谷氨酸失衡,因此,系统 X_{AG} -和 X_C -可被看作潜在的肿瘤鉴别诊断的重要靶标。

2 谷氨酸类似物 PET 显像剂及其应用

2.1 (4S)-4-(3-¹⁸F-氟丙基)-L-谷氨酸 [(4S)-4-(3-¹⁸F-fluoropropyl)-L-glutamate, ¹⁸F-FSPG]

4-¹⁸F-氟谷氨酸(即 BAY85-8050)是一种靶向系统 X_C -的谷氨酸类似物 PET 显像剂,其在健康志愿者体内的生物学分布显示,肾脏、胰腺和心脏对其存在大量摄取,从注射后约 20 min 开始,骨摄取量随时间延长而增加, BAY85-8050 在其他器官组织内无明显蓄积,主要通过肾脏清除,且随尿液排出^[11]。BAY85-8050 是 ¹⁸F-(2S,4S)-氟谷氨酸和 ¹⁸F-(2S,4R)-氟谷氨酸对映异构体,由于肿瘤细胞对显像剂的摄取是具有高度立体选择性的,这使得对 BAY85-8050 生物数据的分析变得复杂,而且这 2 种结构在体内均表现出脱氟的情况,限制了其进一步的临床应用^[12]。为了能够利用 PET 显像观察过度表达系统 X_C -相应转运体的肿瘤,需要有一种不仅代谢稳定,而且能与系统 X_C -相应转运体特异性相互作用的 PET 显像剂——¹⁸F-FSPG,即 BAY94-9392。与 BAY85-8050 相比,该显像剂结构单一,而且稳定性更好,其特征是在人体内可以从除胰腺和肾脏外的大多数正常组织中快速清除;在低背景吸收条件下,二者具有一致的生物学分布模式^[13]。¹⁸F-FSPG 通过系统 X_{AG} -与 X_C -进行转运,其中系统 X_C -占主导地位,其摄取与疾病导致的氧化应激状态密切相关。目前,对 ¹⁸F-FSPG 已经进行了广泛的临床前与临床试验研究。有研究结果显示, ¹⁸F-FSPG 能够无创地监测自身免疫性脑脊髓炎小鼠体内系统 X_C -相应转运体的活性,而系统 X_C -相应转运体的表达与机体内氧化应激、免疫细胞运输和多发性硬化症的临床症状相关,因

此, ¹⁸F-FSPG 作为一种灵敏工具在判断三者临床症状之间的联系中具有巨大的潜力^[14]。在临床试验方面, ¹⁸F-FSPG 在非小细胞肺癌、肝细胞癌、颅内恶性肿瘤、结节病、胰腺导管腺癌和前列腺癌的 PET 显像中均显示出较高的肿瘤检出率和肿瘤/背景比值,具有良好的肿瘤可视化效果,甚至在某些肿瘤的检测中优于 ¹⁸F-FDG,例如肝细胞癌和脑肿瘤,这与临床前试验结果一致,且患者对 ¹⁸F-FSPG 的耐受性良好,无相关不良事件,具有良好的临床应用价值^[15-20]。鉴于氧化还原机制在肿瘤发生、治疗反应和耐药性发展中的重要性, ¹⁸F-FSPG 有望发展成为一种靶向多种肿瘤的临床常规使用的 PET 显像剂。

2.2 N-(2-¹⁸F-氟丙酰基)-L-谷氨酸 [N-(2-¹⁸F-fluoropropionyl)-L-glutamate, ¹⁸F-FPGLU]

¹⁸F-FPGLU 可以识别高代谢活性的肿瘤,是一种潜在的谷氨酸类似物 PET 显像剂。体外细胞和体内动物实验结果表明, ¹⁸F-FPGLU 主要通过系统 X_{AG} -和 X_C -进行转运, EAAT1 是 ¹⁸F-FPGLU 在肿瘤 PET 显像中的重要转运体^[21]。¹⁸F-FPGLU 在小鼠体内表现出相对较好的药代动力学特性,在 S180 纤维肉瘤、SPC-A-1 和 LTEP-a-2 人肺腺癌小鼠模型中, ¹⁸F-FPGLU 均显示出良好的摄取和肿瘤/背景比值^[22]。Sun 等^[23]采用改进的商业 FDG 合成器,将前体(2S)-二甲基 2-(2-溴-溴丙酰胺)戊二酸酯通过两步水解合成 ¹⁸F-FPGLU,优化了其合成路线,并与 ¹⁸F-FDG 显像进行比较,评估其在携带 SMCC-7721 人肝细胞癌裸鼠中的价值, PET 显像结果显示, ¹⁸F-FPGLU 在肿瘤中为预期的高摄取和长时间滞留,其显像结果优于 ¹⁸F-FDG。综上, ¹⁸F-FPGLU 可能是一种很有前景的肺腺癌和肝细胞癌的 PET 显像剂,但需要更多的临床前和临床试验来进一步证明其应用价值。

2.3 N-(2-¹⁸F-氟丙酰基)-β-谷氨酸 (N-(2-¹⁸F-fluoropropionyl)-β-glutamate, ¹⁸F-FP-β-GLU)

研究结果显示, β-氨基酸及其类似物具有强大的生物活性,如 β-谷氨酸可以作为谷氨酰胺合成酶的底物,以及谷氨酸能神经元的选择性抑制剂。与对应的 α-氨基酸类似物相比,这些 β-氨基酸类似物被证明对多种蛋白水解酶具有良好的稳定性。Liu 等^[24]在改进的 FDG 合成器上,将前体 4(二乙基 3-(2-溴丙酰胺)戊二酸酯)通过两步反应合成了一种新型 β-氨基酸类似物 PET 显像剂——¹⁸F-FP-β-GLU;小动物 PET 研究结果显示, ¹⁸F-FP-β-GLU 在 SPC-A-1 人肺腺癌荷瘤小鼠模型中表现出快速的肿瘤摄取和良好的肿瘤/肺比值;在肾脏和膀胱中发现了较高的放射性积聚,这表明该显像剂主要通过泌尿系统被清除。综上,与 ¹⁸F-FPGLU PET 显像特征相比, ¹⁸F-FP-β-GLU 在 SPC-A-1 人肺腺癌荷瘤小鼠模型中具有相似的肿瘤靶向效果和生物学分布特征,但其从体内清除相对容易,因此, ¹⁸F-FP-β-GLU 可能是一种

潜在的肿瘤 PET 显像剂。

2.4 ^{18}F -氟化铝-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-2-S-(4-异硫氰基苄基)-L-谷氨酸 [^{18}F -AIF-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid-2-S-(4-isothiocyanatobenzyl)-L-glutamate, ^{18}F -AIF-NOTA-NSC-GLU]

肝癌在我国是一种常见的恶性肿瘤,其早期表现很不典型,往往容易被忽视。早诊断早治疗可以改善肝癌患者的预后、延长有效生存期,但肝癌的早期诊断缺乏理想的影像检查方法。目前临床上最常用的葡萄糖代谢 PET 显像剂 ^{18}F -FDG 对肝细胞癌的诊断效果有限,容易出现一定的假阴性或假阳性结果,而谷氨酸类似物 PET 显像剂可以在一定程度上弥补 ^{18}F -FDG 在临床应用中的不足。Lin 等^[25]利用 ^{18}F -AIF 络合前体 NOTA-NSC-GLU,合成 ^{18}F -AIF-NOTA-NSC-GLU,这是一种靶向肝癌的 PET 显像剂,与其他氨基酸显像剂的合成相比,其合成方法简单,耗时较短; ^{18}F -AIF-NOTA-NSC-GLU 主要通过系统 X_{AG} -进行转运,部分通过系统 B^{0+} 和 X_{C} -进行转运,几乎不参与蛋白质的合成;定量结果显示, HepG2 肝细胞癌荷瘤裸鼠模型在注射 ^{18}F -AIF-NOTA-NSC-GLU 30 min 后肿瘤清晰可见,肿瘤组织对其摄取高于周围正常组织,肿瘤/肝脏摄取比值稍高于注射 ^{18}F -FDG 60 min 后的摄取比值,该结果表明 ^{18}F -AIF-NOTA-NSC-GLU 在肝细胞癌 PET 显像中具有潜在的应用价值。

3 谷氨酸类似物 PET 显像剂及其应用

3.1 ^{18}F -(2S,4R)-4-氟谷氨酰胺 [^{18}F -(2S,4R)-4-fluoroglutamine, ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN]

目前,大多数研究报道的谷氨酸类似物 PET 显像剂的显像原理均是针对氨基酸转运体的增加,但是由于它们在结构上与谷氨酸有所差异,因此,不太可能对肿瘤谷氨酸代谢的增加具有特异性。 ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 是一种定位于谷氨酸代谢途径的 PET 显像剂,主要通过氨基酸转运系统 ASC,特别是其亚型丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运体 2(ASCT2)进行跨膜转运。 ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 进入细胞后,参与蛋白质的合成,并被大量整合到蛋白质中,因而能在体内滞留更长时间^[26]。体外细胞摄取实验结果显示, ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 在 9L 胶质瘤细胞中具有相对较高的摄取率和滞留率,对在皮下注射 9L 胶质瘤细胞形成异种移植物的 F344 大鼠中进行的 PET 显像结果显示, ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 浓聚于肿瘤组织中,其摄取量明显高于周围肌肉和肝脏组织^[27]。与健康受试者相比, ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 在癌症患者大多数正常器官中的 SUV_{max} 较低,尤其是在肺、肌肉、脾和心脏中,但在肝脏和骨组织中具有较高的摄取^[28]。一项纳入了 25 例不同癌症(乳腺癌、胰腺癌、肾

癌、神经内分泌癌、肺癌、结肠癌、淋巴瘤、胆管癌和胶质瘤等)患者的临床试验结果表明, ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 可以作为靶向谷氨酰胺代谢异常的几种不同类型癌症的显像剂,其在体内的无创性检测具有较高的安全性和可行性^[29]。在进展性胶质瘤患者中, ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 显示出较高的肿瘤/背景比值,其在肿瘤周围正常脑组织中的摄取极少; ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 被胶质瘤选择性摄取,可用于评估体内胶质瘤的代谢情况,并作为胶质瘤临床诊断的一个有价值的工具^[30]。在一项针对脑转移瘤患者的临床试验中, ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 在正常大脑组织中表现出低摄取,且其在脑转移瘤患者中的摄取率与病灶检出率均高于 ^{18}F -FDG,结果表明 ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 可以提供有价值的代谢信息,特别是与脑转移瘤病理学相关的谷氨酰胺的摄取信息,在脑转移瘤患者中是一种很有前途的 PET 显像剂。但由于其在正常肝脏组织和骨组织中也有摄取,在肝脏和骨转移病灶中应用时需要更加谨慎^[31]。一项关于 ^{18}F -(2S,4R)-4F-GLN 在乳腺癌患者中的初步研究结果显示,其诊断效能优于 ^{18}F -FDG,可用于乳腺癌的无创显像^[32]。

3.2 N-(2- ^{18}F -氟丙酰基)-L-谷氨酰胺 [N-(2- ^{18}F -fluoropropionyl)-L-glutamine, ^{18}F -FPGLN]

当致癌基因 C-myc 被激活时,肿瘤细胞可能会将谷氨酰胺作为其主要能量来源,利用线粒体内缩短的三羧酸循环产生能量,这一代谢途径称为谷氨酰胺代谢^[4]。Tang 等^[33]将 4-硝基苯基-2- ^{18}F -氟丙酸盐(^{18}F -NFP)通过两步反应合成了一种新的谷氨酸类似物 PET 显像剂—— ^{18}F -FPGLN,在正常昆明小鼠体内测定 ^{18}F -FPGLN 的生物学分布,结果显示其在血液中高摄取,在肝和肺中中度摄取,而在其他器官(如心脏、胰腺、肠、胃、脾脏、骨骼和肌肉)中的摄取水平相对较低,另外, ^{18}F -FPGLN 主要在肾脏内代谢,并通过膀胱迅速排出,其在体外比在体内表现出更好的稳定性;体外细胞实验结果显示, ^{18}F -FPGLN 主要通过 Na^+ 依赖性氨基酸转运系统 X_{AG}^- 、 B^{0+} 、ASC 和 N 以及非 Na^+ 依赖性氨基酸转运系统 X_{C} -和 L 进行转运,几乎不涉及系统 A,且未整合到蛋白质中;PET 显像研究结果显示, ^{18}F -FPGLN 在 SPC-A-1 人肺腺癌异种移植瘤中大量积聚,使肿瘤清晰可见,与背景(肌肉和肺)形成高对比,且未在体内脱氧。以上结果表明, ^{18}F -FPGLN 是一种潜在的肿瘤 PET 显像剂,需要进一步开展与其他常用放射性显像剂和常规显像方式进行比较的研究来确定其诊断价值。

3.3 L-5- ^{11}C -谷氨酰胺 [L-5- ^{11}C -glutamine, L-5- ^{11}C -GLN]

L-5- ^{11}C -GLN 是一种用于研究肿瘤对谷氨酰胺摄取和代谢情况的 PET 显像剂。与常见的 ^{18}F 标记的谷氨酸类似物 PET 显像剂相比,L-5- ^{11}C -GLN 的一个潜在优势在于它能够检测骨转移,因为正常骨组织会摄取体内游离的 ^{18}F 。

PET/CT 显像结果表明, L-5-¹¹C-GLN 在正常小鼠中的生物学分布显示有明显的胰腺摄取, 很可能是由于胰腺内的外分泌功能和高蛋白质周转率; 另外, L-5-¹¹C-GLN 还在移植 9L 胶质瘤的大鼠和移植自发性乳腺肿瘤的转基因小鼠中显示出明显的肿瘤摄取和长时间滞留^[34]。一项对 9 例确诊转移性结直肠癌患者 PET/CT 显像的临床试验结果显示, 所有患者对 L-5-¹¹C-GLN 的耐受性良好, 没有观察到安全性问题, L-5-¹¹C-GLN 在肺、脑、骨和肝转移灶中逐渐积聚并使肿瘤达到可视化程度, 这表明其可以无创地显示多个器官中的转移性结直肠癌病变^[35], 但还需要进一步的研究来获取更多的信息, 阐明其对其他癌症的潜在应用价值。

综上, 常见的谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂的转运机制及其应用见表 1。

4 小结与展望

肿瘤往往通过增加营养消耗来促进其异常生长, 某些肿瘤细胞可以利用谷氨酰胺和下游的谷氨酸的分解代谢来满足其增加的能量和生物合成需求^[36]。谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂通过氨基酸转运与蛋白质合成进入肿瘤细胞内, 在肝细胞癌、脑肿瘤、胶质瘤以及其他多种肿瘤的鉴别诊断中具有优势, 可以弥补¹⁸F-FDG 显像的一些不足, 例如: 靶向系统 X_{C-}的¹⁸F-FSPG 在肝细胞癌和非小细胞肺癌显像方面优于¹⁸F-FDG^[15-16]; 在肿瘤显像方面, 基于氧化还原机制在肿瘤的发生、对治疗的反应和耐药性的产生中的重要性, ¹⁸F-FSPG 可能显示出其特殊的价值。

但是目前已经开发的谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂的数量较少, 一些显像剂的作用机制不明确, 而且大多局限于临床前试验, 其临床价值尚缺乏临床试验数据支持。目前, 谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂主要应用

于肿瘤的无创显像检测, 而在其他疾病, 如心血管疾病、脑部疾病等中的应用较少。因此, 开发出更多种类的谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂或者在现有显像剂的结构基础上进行改良, 并且通过进一步的实验或与其他常用的 PET 显像剂和常规显像方式进行比较来确定其作用机制和诊断价值, 将有助于提高患者检测的灵敏度和准确率, 为患者的无创显像提供更多的选择。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 梁浩然负责综述命题的提出与设计、文献的查阅、综述的撰写与修订; 徐万帮负责综述的修订; 唐刚华负责综述命题的提出、综述撰写的指导和审阅

参 考 文 献

- [1] 李凤林, 罗志福. 氨基酸类肿瘤显像剂氟-18 标记方法[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(23): 2053-2061. DOI: 10.11669/cpj.2017.23.001.
- [2] Li FL, Luo ZF. Review of the labeling methods of fluorinated amino acid with ¹⁸F for tumor imaging[J]. Chin Pharm J, 2017, 52(23): 2053-2061. DOI: 10.11669/cpj.2017.23.001.
- [3] Shanware NP, Mullen AR, DeBerardinis RJ, et al. Glutamine: pleiotropic roles in tumor growth and stress resistance[J]. J Mol Med, 2011, 89(3): 229-236. DOI: 10.1007/s00109-011-0731-9.
- [4] Zhu L, Ploessl K, Zhou R, et al. Metabolic imaging of glutamine in cancer[J]. J Nucl Med, 2017, 58(4): 533-537. DOI: 10.2967/jnumed.116.182345.
- [5] Yang LF, Venneti S, Nagrath D. Glutaminolysis: a hallmark of cancer metabolism[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2017, 19: 163-194. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044546.
- [6] 裴亚萍, 杨艳莉, 李娜, 等. 谷氨酰胺代谢在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 江苏医药, 2021, 47(11): 1174-1178. DOI: 10.19460/J.

表 1 常见的谷氨酸与谷氨酰胺类似物 PET 显像剂的转运机制及其应用

Table 1 Transport mechanism and application of common PET imaging agents of glutamate and glutamine analogue

显像剂	转运机制	应用
BAY85-8050 ^[11-12]	转运系统X _{C-} 和X _{AG-}	健康志愿者
¹⁸ F-FSPG(BAY94-9392) ^[13-20]	转运系统X _{C-}	肝细胞癌、乳腺癌、脑肿瘤患者等
¹⁸ F-FPGLU ^[21-23]	转运系统X _{AG-} 和X _{C-}	荷人肺腺癌(SPC-A-1)裸鼠、荷人肝细胞癌(SMCC-7721)裸鼠
¹⁸ F-FP-β-GLU ^[24]	-	荷人肺腺癌(SPC-A-1)裸鼠
¹⁸ F-AIF-NOTA-NSC-GLU ^[25]	转运系统X _{AG-} 、ASC和B ⁰⁺	荷人肝细胞癌(HepG2)裸鼠
¹⁸ F-(2S,4R)4F-GLN ^[26-32]	转运系统L和ASC	胶质瘤、乳腺癌、脑转移瘤患者等
¹⁸ F-FPGLN ^[33]	转运系统X _{AG-} 、B ⁰⁺ 、ASC、N、X _{C-} 和L	荷人肺腺癌(SPC-A-1)裸鼠
L-5- ¹¹ C-GLN ^[34-35]	转运系统ASC	转移性结直肠癌患者

注: -表示无此项数据; BAY85-8050 为 4-¹⁸F-氟谷氨酸; ¹⁸F-FSPG 为 (4S)-4-(3-¹⁸F-氟丙基)-L-谷氨酸; ¹⁸F-FPGLU 为 N-(2-¹⁸F-氟丙基)-L-谷氨酸; ¹⁸F-FP-β-GLU 为 N-(2-¹⁸F-氟丙酰基)-β-谷氨酸; ¹⁸F-AIF-NOTA-NSC-GLU 为 ¹⁸F-氟化铝-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-2-S-(4-异硫氰基苄基)-L-谷氨酸; ¹⁸F-(2S,4R)4F-GLN 为 ¹⁸F-(2S,4R)4-氟谷氨酰胺; ¹⁸F-FPGLN 为 N-(2-¹⁸F-氟丙基)-L-谷氨酰胺; L-5-¹¹C-GLN 为 L-5-¹¹C-谷氨酰胺

- cnki.0253-3685.2021.11.024.
- Pei YP, Yang YL, Li N, et al. Research progress of glutamine metabolism in tumor treatment[J]. *Jiangsu Med J*, 2021, 47(11): 1174–1178. DOI: 10.19460/J.cnki.0253-3685.2021.11.024.
- [6] Lin WY, Wang CQ, Liu GP, et al. SLC7A11/xCT in cancer: biological functions and therapeutic implications[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(10): 3106–3126[2022-04-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33163260>.
- [7] 聂大红, 唐刚华. 肿瘤氨基酸代谢 PET 显像研究进展[J]. *同位素*, 2015, 28(4): 214–224. DOI: 10.7538/tws.2015.28.04.0214.
- Nie DH, Tang GH. Research progress of amino acid metabolism PET imaging in tumor[J]. *J Isot*, 2015, 28(4): 214–224. DOI: 10.7538/tws.2015.28.04.0214.
- [8] Rajagopalan KN, DeBerardinis RJ. Role of glutamine in cancer: therapeutic and imaging implications[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(7): 1005–1008. DOI: 10.2967/jnumed.110.084244.
- [9] Rodríguez-Campuzano AG, Ortega A. Glutamate transporters: critical components of glutamatergic transmission[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 192: 108602. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108602.
- [10] Robert SM, Sontheimer H. Glutamate transporters in the biology of malignant gliomas[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(10): 1839–1854. DOI: 10.1007/s00018-013-1521-z.
- [11] Smolarz K, Krause BJ, Graner FP, et al. Biodistribution and radiation dosimetry in healthy volunteers of a novel tumour-specific probe for PET/CT imaging: BAY 85-8050[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(12): 1861–1868. DOI: 10.1007/s00259-013-2502-z.
- [12] Ploessl K, Wang LM, Lieberman BP, et al. Comparative evaluation of ^{18}F -labeled glutamic acid and glutamine as tumor metabolic imaging agents[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(11): 1616–1624. DOI: 10.2967/jnumed.111.101279.
- [13] Mosci C, Kumar M, Smolarz K, et al. Characterization of physiologic ^{18}F FSPG uptake in healthy volunteers[J]. *Radiology*, 2016, 279(3): 898–905. DOI: 10.1148/radiol.2015142000.
- [14] Hoehne A, James ML, Alam IS, et al. [^{18}F]FSPG-PET reveals increased cystine/glutamate antiporter (Xc-) activity in a mouse model of multiple sclerosis[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 55[2022-04-24]. <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-018-1080-1>. DOI: 10.1186/s12974-018-1080-1.
- [15] Baek S, Choi CM, Ahn SH, et al. Exploratory clinical trial of (4S)-4-(3- ^{18}F fluoropropyl)-L-glutamate for imaging x_c⁻ transporter using positron emission tomography in patients with non-small cell lung or breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(19): 5427–5437. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0214.
- [16] Baek S, Mueller A, Lim YS, et al. (4S)-4-(3- ^{18}F -Fluoropropyl)-L-glutamate for imaging of x_c⁻ transporter activity in hepatocellular carcinoma using PET: preclinical and exploratory clinical studies[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(1): 117–123. DOI: 10.2967/jnumed.112.108704.
- [17] Mitra ES, Koglin N, Mosci C, et al. Pilot preclinical and clinical evaluation of (4S)-4-(3- ^{18}F Fluoropropyl)-L-glutamate (^{18}F -FSPG) for PET/CT imaging of intracranial malignancies[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148628[2022-04-24]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148628>. DOI: 10.1371/journal.pone.0148628.
- [18] Chae SY, Choi CM, Shim TS, et al. Exploratory clinical investigation of (4S)-4-(3- ^{18}F -Fluoropropyl)-L-glutamate PET of inflammatory and infectious lesions[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(1): 67–69. DOI: 10.2967/jnumed.115.164020.
- [19] Cheng MF, Huang YY, Ho BY, et al. Prospective comparison of (4S)-4-(3- ^{18}F -fluoropropyl)-L-glutamate versus ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT for detecting metastases from pancreatic ductal adenocarcinoma: a proof-of-concept study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(4): 810–820. DOI: 10.1007/s00259-018-4251-5.
- [20] Park SY, Na SJ, Kumar M, et al. Clinical evaluation of (4S)-4-(3- ^{18}F Fluoropropyl)-L-glutamate (^{18}F -FSPG) for PET/CT imaging in patients with newly diagnosed and recurrent prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5380–5387. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0644.
- [21] Tang CH, Pan QY, Gao SY, et al. Excitatory glutamate transporter EAAC1 as an important transporter of N-(2- ^{18}F fluoropropionyl)-L-glutamate in oncology PET imaging[J]. *Nucl Med Biol*, 2020, 84/85: 55–62. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2020.02.003.
- [22] Hu KZ, Du K, Tang GH, et al. Radiosynthesis and biological evaluation of N- ^{18}F labeled glutamic acid as a tumor metabolic imaging tracer[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93262[2022-04-24]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0093262>. DOI: 10.1371/journal.pone.0093262.
- [23] Sun AX, Liu SY, Tang XL, et al. Simple and rapid radiosynthesis of N- ^{18}F -labeled glutamic acid as a hepatocellular carcinoma PET tracer[J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 49: 38–43. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.02.003.
- [24] Liu SY, Sun AX, Zhang ZW, et al. Facile radiosynthesis of ^{18}F -labeled β -glutamic acid as a new PET tracer for imaging lung cancer[J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2017, 312(2): 233–239. DOI: 10.1007/s10967-017-5220-3.
- [25] Lin LP, Xiang XH, Su S, et al. Biological evaluation of [^{18}F]AIF-NOTA-NSC-GLU as a positron emission tomography tracer for hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Chem*, 2021, 9: 630452 [2022-04-24]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2021.630452/full>. DOI: 10.3389/fchem.2021.630452.
- [26] Hassanein M, Hight MR, Buck JR, et al. Preclinical evaluation of 4- ^{18}F Fluoroglutamine PET to assess ASCT2 expression in lung cancer[J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 18(1): 18–23. DOI: 10.1007/s11307-015-0862-4.

- [27] Wu ZH, Zha ZH, Li GX, et al. [^{18}F](2*S*,4*S*)-4-(3-Fluoropropyl)glutamine as a tumor imaging agent[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(11): 3852–3866. DOI: [10.1021/mp500236y](https://doi.org/10.1021/mp500236y).
- [28] Xu XX, Zhu H, Liu F, et al. Dynamic PET/CT imaging of ^{18}F -(2*S*, 4*R*)-4-fluoroglutamine in healthy volunteers and oncological patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(10): 2280–2292. DOI: [10.1007/s00259-019-04543-w](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04543-w).
- [29] Dunphy MPS, Harding JJ, Veneti S, et al. In vivo PET assay of tumor glutamine flux and metabolism: in-human trial of ^{18}F -(2*S*, 4*R*)-4-fluoroglutamine[J]. *Radiology*, 2018, 287(2): 667–675. DOI: [10.1148/radiol.2017162610](https://doi.org/10.1148/radiol.2017162610).
- [30] Veneti S, Dunphy MP, Zhang HW, et al. Glutamine-based PET imaging facilitates enhanced metabolic evaluation of gliomas in vivo[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(274): 274ra17. DOI: [10.1126/scitranslmed.aaa1009](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa1009).
- [31] Xu XX, Zhu H, Liu F, et al. Imaging brain metastasis patients with ^{18}F -(2*S*, 4*R*)-4-fluoroglutamine[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(11): e392–e399. DOI: [10.1097/RLU.0000000000002257](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002257).
- [32] Liu F, Xu XX, Zhu H, et al. PET imaging of ^{18}F -(2*S*, 4*R*)-4-fluoroglutamine accumulation in breast cancer: from xenografts to patients[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(8): 3448–3455. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.8b00430](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00430).
- [33] Tang CH, Tang GH, Gao SY, et al. Radiosynthesis and preliminary biological evaluation of *N*-(2-[^{18}F]fluoropropionyl)-L-glutamine as a PET tracer for tumor imaging[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 34100–34111[2022-04-24]. <https://www.oncotarget.com/article/9115/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.9115](https://doi.org/10.18632/oncotarget.9115).
- [34] Qu WC, Oya S, Lieberman BP, et al. Preparation and characterization of $^{\text{L}}\text{-}[5\text{-}^{11}\text{C}]\text{-glutamine}$ for metabolic imaging of tumors[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(1): 98–105. DOI: [10.2967/jnumed.111.093831](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.093831).
- [35] Cohen AS, Grudzinski J, Smith GT, et al. First-in-human PET imaging and estimated radiation dosimetry of $^{\text{L}}\text{-}[5\text{-}^{11}\text{C}]\text{-glutamine}$ in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(1): 36–43. DOI: [10.2967/jnumed.120.261594](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.261594).
- [36] McCormick PN, Greenwood HE, Glaser M, et al. Assessment of tumor redox status through (S)-4-(3-[^{18}F]fluoropropyl)-L-glutamic acid PET imaging of system x_{c}^{-} activity[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(4): 853–863. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-18-2634](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2634).

(收稿日期: 2022-04-25)

读者·作者·编者

关于论文中图的基本要求

1. 图应有简短准确的标题，主题明确，具有进一步说明和补充文字的功能，或者有提供实证的作用(如照片图)。当同时用表和图来反映某事物时，应有取舍，如果强调的是事物的性状或是参数变化的总体趋势，以使用统计图为宜；如果讨论的重点是项目的隶属关系或对比的准确程度，则使用统计表为宜。图应具有自明性。图的内容文字不应与正文文字及表格内容文字重复。

2. 曲线图大小、比例应适中，线条均匀，主辅线分明，高度与宽度之比一般以 5:7 左右为宜。纵、横标目的量和单位符号应齐全，置于纵、横坐标轴的外侧居中排列。横坐标标目的排列自左至右；纵坐标标目的排列自下而上、顶左底右。右侧纵坐标标目的排列方式与左侧相同。

3. 条图各直条宽度以及各直条之间的间隙应相等。间隙的宽度一般为直条宽度的 1/2，或与之相等。条图指标数量的尺度必须从“0”开始，等距，不能折断，否则会改变各直条长短的比例，使人产生错觉。复式条图一组包括 2 个及以上直条，直条所表示的类别应使用图例予以说明。同一组的直条间不留空隙，各组内直条的排列顺序应一致。

4. 半对数图的纵坐标没有零点，起点根据资料的情况可为……0.1, 1, 10……。若起点为 0.1，则第一单元为 0.1~1.0，第二单元为 1~10……；起点为 1，则第一单元为 1~10，第二单元为 10~100……，即后一单元的对数尺标指示数值为前一单元的 10 倍。各单元距离相同，但同一单元内不等距。

(下转第 189 页)

本刊编辑部