·综述·

肿瘤短链脂肪酸代谢 PET 显像剂研究进展

张占文 胡平 唐刚华
510080 广州，中山大学附属第一医院核医学科 PET/CT 中心(张占文、唐刚华)；
510655 广州，中山大学附属第六医院核医学科 PET/CT 中心(张占文、胡平)
通信作者：唐刚华，Email：gtang0224@126.com
DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.009

【摘要】 ^{18}F-FDG PET 显像在临床上发挥着越来越重要的作用，但其在某些肿瘤的应用中存在一定的弊端，易产生假阳性和假阴性。脂肪酸代谢 PET 显像在脂类代谢显像中占有非常重要的地位，在一定程度上可弥补糖代谢的不足，能提高对肿瘤诊断的灵敏度和准确率。笔者就目前应用于临床前和临床研究中的肿瘤短链脂肪酸代谢 PET 显像剂进行综述。

【关键词】 短链脂肪酸；诊断；分子探针；正电子发射断层显像术
基金项目： 国家自然科学基金(81571704)

Progress on short-chain fatty acid tumor molecular probes for PET imaging *Zhang Zhanwen, Hu Ping, Tang Ganghua*

PET/CT Center, Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China(Zhang ZW, Tang GH); PET/CT Center, Department of Nuclear Medicine, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510655, China(Zhang ZW, Hu P)
Corresponding author: Tang Ganghua, Email: gtang0224@126.com

【**Abstract**】 ^{18}F-FDG PET plays an increasingly important role in clinical assessment. However, some false-positive and false-negative results for certain tumors have been achieved with ^{18}F-FDG. Furthermore, fatty acid metabolic imaging is valuable in lipid-metabolism PET imaging. This technique compensates for the deficiency of ^{18}F-FDG PET examination and improves the diagnostic sensitivity and accuracy of tumor detection. This review provides an overview of recent developments in the use of short-chain fatty acid radioactive probes in PET imaging.

【**Key words**】 Short-chain fatty acid; Diagnosis; Molecular probes; Positron-emission tomography
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571704)

PET 显像已广泛应用于肿瘤诊断、鉴别诊断、分期、疗效评价以及预后监测，与常规的影像学方法比较，具有明显的优势。与特异性更强的受体显像相比，PET 代谢显像不是反映单一靶分子表达的单靶点分子显像，而是反映肿瘤代谢过程中涉及的多个转运体和酶的多靶点显像，更有利于提高对肿瘤探测的灵敏度[1]。利用肿瘤代谢异常增高的特点，PET 可对肿瘤进行糖代谢、脂类代谢、核酸代谢和氨基酸代谢显像。^{18}F-FDG 是目前临床应用最广泛的一种 PET 糖代谢显像剂，但 ^{18}F-FDG PET 显像容易出现一些假阳性或假阴性[2-3]。脂肪酸代谢显像在脂类代谢 PET 显像中占有非常重要的地位，可弥补糖代谢、氨基酸代谢的某些不足[4]。

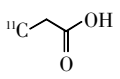
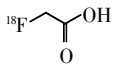
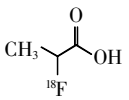
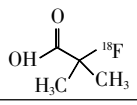
1 脂肪酸肿瘤代谢显像机理

脂肪酸不但是构成生物膜脂质和信号分子的必需组成成分，也是心肌和肿瘤细胞重要的能量代谢底物。对于绝大多数恶性肿瘤来说，为了维持肿瘤细胞的快速增殖，肿瘤细胞除了糖酵解活性增强以外，脂肪酸代谢也会增强，特别是某些糖代谢率较低的恶性肿瘤，脂肪酸代谢率反而会升高，脂肪酸代谢可以有效弥补糖代谢的不足[1-2]。脂肪酸代谢包括分解代谢和合成代谢，长链脂肪酸作为能量底物主要参与分解代谢，利用长链脂肪酸 β-氧化提供

的能量可对心肌进行显像。短链脂肪酸如乙酸、丙酸等，除参与脂肪酸分解代谢外，还可能参与脂肪酸从头合成途径，从短链脂肪酸聚合成长链脂肪酸[3]。参与脂肪酸合成的关键酶较多，最为重要的是乙酰辅酶 A 合成酶(acetyl-coA synthetase，ACSS)、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-coA carboxylase，ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase，FASN)[5-6]。研究发现脂肪酸合成和氧化代谢相关的重要酶类，如 FASN、ACC、ACSS 等在肿瘤组织中过度高表达，而在正常组织中不表达或低表达[5-10]。因此，利用靶向 FASN、ACC、ACSS 的标记短链脂肪酸，可实现肿瘤脂肪酸代谢显像(表 1)。

表 1 常用短链脂肪酸 PET 显像剂

Table 1 PET tracers of short-chain fatty acids

类型	PET 显像剂	分子式	应用
乙酸类	^{11}C-AC		肝癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌、脑肿瘤、头颈部等肿瘤的诊断和鉴别诊断
	^{18}F-FAC		肝癌、肾癌、前列腺癌等肿瘤的诊断和鉴别诊断
丙酸类	^{18}F-FPA		前列腺癌、乳腺癌等的临床前研究
特戊酸类	^{18}F-FPIA		前列腺癌、乳腺癌等的临床前研究

注：表中，AC：乙酸盐；FAC：氟代乙酸盐；FPA：氟代丙酸；FPIA：氟代特戊酸。

2 ^{11}C 标记的短链脂肪酸代谢显像剂及临床应用

^{11}C-乙酸盐(^{11}C-acetate, ^{11}C-AC)是最常用的短链脂肪酸代谢显像剂，早在 20 世纪 80 年代已用于心肌代谢显像[11-12]，主要是基于三羧酸循环分解代谢机理。另外，由于 AC 参与脂肪酸合成途径，近年来 ^{11}C-AC 越来越多地用于肿瘤 PET 显像，且在胶质瘤、前列腺癌和肝细胞癌 PET 显像中显示出独特的临床应用价值[4,13-14]。

^{11}C-AC 借助单羧酸载体以易化扩散的方式通过细胞膜，这个过程不需要消耗能量，与细胞内外乳酸和乳酸根的浓度梯度有关。乳酸是通过胞膜最多的单羧酸，在肿瘤细胞中，单羧酸载体是无氧糖酵解产生的乳酸流出细胞所不可缺的。当然，单羧酸载体也转运包括丙酮酸、乙酰乙酸、乙酸等在内的其他多种单羧酸[5,8]。在肿瘤细胞中，合成代谢是占主要地位的，AC 参与了脂肪酸合成，首先在 ACSS 催化下，AC 被活化生成乙酰辅酶 A。乙酰辅酶 A 经过柠檬酸-丙酮酸循环后透过线粒体膜进入胞液。在胞液中，由 ACC 催化生成丙二酸单酰辅酶 A，其中 ACC 是脂肪酸合成的限速酶。最后，乙酰辅酶 A 和丙二酸单酰辅酶 A 在多酶体系 FASN 催化下合成长链脂肪酸[5-8]。大量的细胞摄取和动物显像研究结果表明，^{11}C-AC 在肿瘤细胞中的摄取程度与 FASN 的表达水平呈正相关，用抑制剂抑制 FASN 后，细胞摄取和动物显像 ^{11}C-AC 的摄取均会降低[5]。但是，即使高浓度的抑制剂也无法完全抑制 ^{11}C-AC 在肿瘤细胞中的摄取，说明肿瘤细胞对 ^{11}C-AC 的摄取还有其他途径[9-10]。

临床上，一般静脉注射 ^{11}C-AC 剂量为 370~740 MBq，5 min 后开始显像。在人体内的早期显像分布中，肝和肾皮质显影清晰，肝脏、脾脏、心肌对 ^{11}C-AC 中度摄取，胰腺对其的摄取最高，这可能与胰腺腺泡中脂类合成活跃有关。延时显像正常肾皮质对 ^{11}C-AC 的摄取较少，仅隐约可见，肾盂、输尿管、膀胱中无明显放射性。延时显像小肠中出现放射性摄取，可能与 ^{11}C-AC 通过胰液分泌入小肠有关。^{11}C-AC 主要参与三羧酸循环，反映细胞有氧代谢，而低度恶性、生长缓慢的肿瘤以有氧代谢为主。^{18}F-FDG PET 在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma，HCC)、前列腺癌、肾透明细胞癌中容易出现假阴性，^{11}C-AC 正好可以弥补糖代谢方面的不足，这也是 ^{11}C-AC 在临床上应用最为广泛的方面。由于分化不同的 HCC 具有不同水平的葡萄糖-6-磷酸酶活性，影响了肿瘤细胞对 ^{18}F-FDG 的摄取。分化较好的 HCC 比分化差的 HCC 在组织学上更接近正常肝组织，细胞内的葡萄糖-6-磷酸酶活性较高，使转运到细胞内且已磷酸化的 ^{18}F-FDG 脱磷酸，加速 ^{18}F-FDG 从细胞内转出，导致肿瘤细胞内 ^{18}F-FDG 滞留量较低，PET 显像时可为假阴性。在分化较好的 HCC 中，有氧代谢占优势，^{11}C-AC 通过三羧酸循环途径进入有氧代谢而被肿瘤细胞摄取，^{18}F-FDG 显像低或无摄取的 HCC 在 ^{11}C-AC 显像上明显高摄取，有效弥补了 ^{18}F-FDG 对高分化和中分化 HCC 检测的不足。但 ^{11}C-AC 只有与 ^{18}F-FDG 联合应用才能提高诊断的灵敏度和特异度，因为

^{11}C-AC 在恶性程度高的 HCC、血管肉瘤、低分化腺癌等中都不摄取，而一些肝内的良性病变如腺瘤会出现高摄取。Park 等[13]报道，^{11}C-AC 对 HCC 的检测灵敏度为 75.4%，而 ^{18}F-FDG 的灵敏度为60.9%，联合 ^{11}C-AC 与 ^{18}F-FDG 对 HCC 检测的灵敏度可以达到 82.7%。另外，与 ^{18}F-FDG 显像相同，^{11}C-AC 对 HCC 检测的阳性率与肿瘤的大小也有很大的关系，对于直径在 1~2 cm、2~5 cm 和 5 cm 以上的肿瘤，^{11}C-AC 检出的灵敏度分别为 31.8%、78.2%、95.2%。虽然 ^{11}C-AC 对 HCC 原发灶检测的灵敏度较高，但 ^{18}F-FDG 对于 HCC 肝外转移灶检测的灵敏度更高，^{18}F-FDG 和 ^{11}C-AC 对肝外转移灶检测的灵敏度分别为 85.7%和 77%。由此可见，^{11}C-AC 对 HCC 小病灶和肝外转移灶的检测依然存在不足。另外，^{11}C-AC 在腺瘤、局灶性结节增生等良性病变中也可以表现为高摄取，与 HCC 不易鉴别，有文献报道利用 ^{11}C-AC 双时相扫描可以明显提高诊断的准确率，良性病灶在延迟期摄取会明显降低，而分化好的 HCC 在延迟期摄取会增高[14]。与 ^{11}C-AC 显像效果相仿，^{11}C-胆碱对 HCC 也有较高的检出率，特别是对高分化的 HCC[15]。

Shreve 等[16]首先将 ^{11}C-AC 用于肾肿瘤显像，结果发现肾皮质对 ^{11}C-AC 的摄取随时间而变化，延迟相大部分原发低度恶性的肾皮质肿瘤对 ^{11}C-AC 摄取高于正常肾皮质，^{11}C-AC 对肾肿瘤的最佳显像时间至少要在注射显像剂后 15 min[17]。^{11}C-AC 对肾肿瘤检测的阳性率为 76.9%，而 ^{18}F-FDG 显像仅为 30.8%。^{11}C-AC PET 显像对恶性程度较低的肾皮质肿瘤显像阳性率较高，可弥补 ^{18}F-FDG 显像的不足[18]。但是，对恶性程度较高的肿瘤，^{11}C-AC 显像阳性率仅为 33%，而 ^{18}F-FDG 显像为 100%[18]。同样 ^{11}C-AC 对肾血管平滑肌脂肪瘤等良性肿瘤也表现为明显的高摄取，很容易出现假阳性[18]。由于 ^{11}C-AC不经过泌尿系统排泄，明显地减少了尿液对前列腺癌显像的影响。Oyama 等[19]对 22 例前列腺癌患者行 ^{11}C-AC 和 ^{18}F-FDG PET 检查，结果显示 ^{11}C-AC 显像阳性率达 100%，而 ^{18}F-FDG 显像为 83%。研究报道，^{11}C-AC 对早期复发的前列腺癌的诊断也明显优于 ^{18}F-FDG，特别是对于术后前列腺特异性抗原水平增高可能复发的患者或者放疗过程中前列腺特异性抗原水平不高的前列腺癌患者的评估[20]。已经有很多 PET 中心将 ^{11}C-胆碱、^{18}F-胆碱、^{11}C-AC 用于前列腺癌的诊断和分期[21]。^{11}C-胆碱已经被美国食品药品监督管理局批准用于前列腺癌复发的诊断，特别是当前列腺特异性抗原水平高于 2 ng/mL 时诊断的灵敏度更高。但目前为止，并没有明确的数据表明 ^{11}C-胆碱与 ^{11}C-AC 在前列腺癌诊断和分期中的优劣。另外，^{11}C-胆碱与 ^{11}C-AC 对前列腺癌的诊断和分期都存在明显的不足，特别是对于直径小于 5 mm 的肿瘤，并且二者都很难鉴别前列腺癌与前列腺增生、慢性前列腺炎、高级别上皮内瘤变等。对于前列腺癌淋巴结转移的检测，^{11}C-胆碱比 ^{11}C-AC 有更高的特异度，但是灵敏度一般[21]。

综上所述，^{11}C-AC 虽然可以弥补 ^{18}F-FDG 显像的不足，但对于恶性程度较高的肿瘤的诊断容易出现假阴性，而对于很多良性肿瘤则容易出现假阳性。^{11}C-胆碱与 ^{11}C-AC 相比无明显优劣。另一方面，^{11}C 半衰期较短，只有 20.4 min，只适于有加速器的单位使用。

3 ^{18}F 标记的短链脂肪酸代谢显像剂及其应用

3.1 ^{18}F-氟代乙酸盐（^{18}F-fluoroacetic acid，^{18}F-FAC）

为了克服 ^{11}C-AC 半衰期较短的缺陷，^{18}F-FAC 研制成功并应用于肿瘤显像。研究报道，以溴代乙酸苄酯为前体，应用 PET-MF-2V-IT-I 型自动化合成仪在 28 min 内可完成自动化生产 ^{18}F-FAC，未校正放化产率达 60%，放化纯度大于 95%[22]。该法操作简便，合成时间短，放化产率高，完全可以满足临床研究需要。

^{18}F-FAC 是 ^{11}C-AC 的类似物，半衰期为 110 min，能弥补 ^{11}C-AC 的不足，它在体内首先转化为氟乙酸，并与三羧酸循环中的柠檬酸结合，生成氟柠檬酸。^{18}F-FAC 在注射 30 min 后，除了血液、肌肉及脂肪组织外，其余组织都有比较高的肿瘤/器官摄取值。^{11}C-AC 在体内的分布，除了胰腺，其他组织器官都会快速清除；而 ^{18}F-FAC 显像在胰腺没有明显的高摄取，在其他组织器官中都表现为缓慢的清除，这可能与 ^{18}F-FAC 不进行氧化代谢有关，也说明了 ^{11}C-AC 与 ^{18}F-FAC 具有不一样的体内药代动力学特性[23]。另外，免疫缺陷小鼠与正常小鼠的 ^{18}F-FAC 在体内的代谢和排泄路径不同，正常小鼠有能力将一氟乙酸盐转化为没有毒性的代谢产物，会比较快地从体内排泄。可能由于免疫缺陷小鼠缺少 T 淋巴免疫细胞，^{18}F-FAC 和 ^{11}C-AC 在免疫缺陷小鼠体

内的排泄都没有正常小鼠快。^{18}F-FAC 的肿瘤/血液、肿瘤/肌肉、肿瘤/脂肪摄取值均较 ^{11}C-AC 低，二者的肿瘤/心脏、肿瘤/前列腺摄取值相近。肿瘤与其余组织器官的摄取比值，如肺、肝、脾、肾、脑等，^{18}F-FAC 高于 ^{11}C-AC。这些不同也表明，^{18}F-FAC 没有参与脂肪酸氧化代谢，并随时间的延长，肿瘤组织对 ^{18}F-FAC 的保留时间明显高于其他正常组织，理论上较 ^{11}C-AC 更有潜力用于肿瘤的显像。但研究结果表明，随着 ^{18}F-FAC 注射时间的延长，小鼠骨的摄取不断升高，说明 ^{18}F-FAC 在小鼠体内有明显的脱氟现象[23]。有研究结果表明，脱氟在包括猴子在内的许多动物显像中都会出现，特别是在猪的体内显像中表现了更为明显的脱氟[24]。但也有研究结果表明，狒狒的 1 h 和 2 h ^{18}F-FAC 显像中全身骨骼并没有出现明显的放射性浓聚，表明狒狒体内没有发生明显的脱氟现象，这项研究结果也提示人体 ^{18}F-FAC 显像可能不会发生明显的脱氟现象，因为人类与狒狒在生理上更为接近[23]。小鼠和狒狒的 PET 显像研究结果均表明肝脏和肾脏是 ^{18}F-FAC 的主要排泄器官[23]。有研究结果表明，^{18}F-FAC 在小鼠体内主要通过肠道进行排泄[25]，而对狒狒的 PET 研究结果表明，^{18}F-FAC 在肠道的摄取很少，相反，在膀胱出现较高的浓聚[23]。也有研究结果认为，小鼠 ^{18}F-FAC 显像在肠道出现的放射性浓聚很难鉴别是肠壁还是肠道内容物[23]。Matthies 等[25]在 2004 年将 ^{18}F-FAC 用于临床前列腺癌的 PET 显像研究，显示出了较好的应用前景。但有研究发现炎性病变也表现出了与肿瘤同样的高摄取[26]。周硕等[27]探讨了 ^{18}F-FAC 联合 ^{18}F-FDG PET 显像对乏脂肪的血管平滑肌脂肪瘤和肾细胞癌的鉴别诊断和肾细胞癌分级，结果发现血管平滑肌脂肪瘤的非脂肪成分可以明显地高摄取 ^{18}F-FAC，而 ^{18}F-FDG 对血管平滑肌脂肪瘤则表现为低摄取或无摄取，^{18}F-FAC 弥补了 ^{18}F-FDG 对肾细胞癌诊断的不足。Takemoto 等[28]研究表明，^{18}F-FAC在正常人体内的分布比较均匀一致，基本都与血池相似，^{18}F-FAC 对肝细胞性肝癌的显像效果不如 ^{18}F-FDG。同样的研究结果表明，对于HCC ^{18}F-FAC 的显像效果不佳，不能够取代 ^{11}C-AC[29]。同时，人体显像结果表明，^{18}F-FAC 在人体显像中没有发生明显的脱氟现象[27]。在肿瘤摄取机制研究方面，有研究表明，与 ^{11}C-AC 相反，^{18}F-FAC 仅有 1%参与了肿瘤细胞膜脂质组成，但精准的分子机制还需要进一步的研究[30]。

有研究结果显示 ^{18}F-FAC 并不是 ^{11}C-AC 的功能性类似物，^{11}C-AC 在血液中清除非常快，可以用作灌注显像剂，但是 ^{18}F-FAC 在血液中清除缓慢，并不能用于血流灌注显像[24]。作为外源性 AC，^{18}F-FAC 和 ^{11}C-AC 的代谢途径有明显的不同。心肌中的 AC 主要被线粒体膜上的 ACSS2 激活用于有氧氧化。之前的研究结果也表明，80%的 ^{11}C-AC 参与了有氧氧化[23]。肝脏中的 ^{11}C-AC 主要被细胞液中的 ACSS1 激活而表现为一个比较缓慢的代谢过程，例如酮体和脂质的合成。^{18}F-FAC 的毒性主要是以氟代柠檬酸的形式存在，并且阻断了线粒体膜上的顺乌头酸酶，^{18}F-FAC 似乎并没有在任何组织器官中参与三羧酸循环，这也解释了在较高的剂量下，^{18}F-FAC 的毒性在几个小时后仍然可以产生，表明 ^{18}F-FAC 在研究的时间窗内表现为一个很缓慢的代谢进程。很多动物研究结果表明，在 30 min 以内，静脉血中的放射性浓聚比线粒体丰富的器官如肝脏和心脏都要高[23]。研究结果表明，^{18}F-FAC 在心肌中基本没有参与血流和有氧代谢，极少有 ^{18}F-FAC 会转化为 ^{18}F-乙酰辅酶 A。^{18}F-FAC 在肝脏快速地从血流中清除并从胆汁中排泄，表明很少的含氟的化合物通过 ACSS1 合成，^{18}F-FAC 基本没有参与脂肪的合成过程，在其余脂肪组织丰富的组织器官中，^{18}F-FAC 也没有明显的摄取[24]。

总的说来，^{18}F-FAC 在前列腺癌等肿瘤显像方面表现出一定的应用价值，很好地弥补了 ^{11}C-AC 半衰期较短的问题，但对 HCC 的显像效果不佳。另外，^{18}F-FAC 与 ^{11}C-AC 在药代动力学方面存在较大的差异，肿瘤摄取的机制尚不明确，并且在多种动物显像中的生物学分布不尽相同，特别是随时间的延长出现了比较严重的脱氟现象(在人体显像中没有出现明显的脱氟现象)，具体原因尚不明确，需要进一步的研究。

3.2 2-^{18}F-氟代丙酸(2-^{18}F-fluoropropionic acid,^{18}F-FPA)

为了弥补 ^{11}C-AC 和 ^{18}F-FAC 的不足，主要基于 ^{18}F-FAC 类似物的假设，新型的短链脂肪酸代谢显像剂 ^{18}F-FPA 被合成并应用于动物显像研究。丙酸的钠、钾和钙盐被广泛用作食品添加剂，安全性能可靠，药物代谢研究结果表明，根据物种的不同，丙酸分别是合成脂肪酸、氨基酸及糖原的前体[31]。

大多数研究是以 2-溴丙酸乙酯与氟离子发生亲核取代反应生成的中间体，经高效液相层析（high performance liquid chromatography，HPLC）分离，先用 NaOH 水解，再用 HCl 中和，从而获得 ^{18}F-FPA[31-32]。研究者认为，2-溴丙酸乙酯与 2-^{18}F-氟丙酸乙酯的极性相差不大，如果不除去中间体将会导致最终的产品中存在副产物 2-溴丙酸[31-32]。用HPLC 分离氟代反应中间体，不仅可以很好地去除反应中的催化剂穴醚（kryptofix 2.2.2），也能完全除掉未反应的前体 2-溴丙酸乙酯，使得产物中无 2-溴丙酸存在，在显像中也可以避免 2-溴丙酸可能引起的竞争抑制的影响。也有研究结果表明，采用在柱水解法和 Sep-Pak 小柱分离纯化代替 HPLC 分离，自动化合成 ^{18}F-FPA，可明显缩短合成时间，提高放化产率，放化纯度可达到 95%以上[33]。一般 2-溴丙酸乙酯的投放量仅为 5 mg，2-溴丙酸作为副产物含量极少，明显低于可引起化学药理反应的量。2-溴丙酸在小鼠中的半数致死剂量为 237 mg/kg，相对于体重为 70 kg 的人来说，每千克体重仅有 10 μg，是半数致死剂量的万分之一。小动物 PET 显像研究结果也表明，用 HPLC 分离纯化与在柱水解结合 Sep-Pak 柱分离纯化无明显差异，说明在理论上 2-溴丙酸的竞争性抑制可以忽略[33]。

Pillarsetty 等[31]研究发现，^{18}F-FPA 能浓聚在前列腺癌小鼠模型的肿瘤部位，具有较高的肿瘤/肌肉值，比 ^{11}C-AC 具有更高的放射性摄取，是一种潜在的肿瘤显像剂。毒理实验研究结果表明，在给小鼠注射 2.3 mmol/L 的 ^{18}F-FPA 后没有引起明显的急性中毒反应[31]。Pillarsetty 等[31]研究表明，^{18}F-FPA 在裸鼠中主要通过泌尿系统和肠道排泄，在肝脏中的摄取程度中等，在胰腺中没有明显的摄取增高，这与 ^{11}C-AC 不同；^{18}F-FPA 在心、肺、脑、肌肉、血液中的本底较低；骨没有明显的高摄取，且随着时间的延长，骨的摄取有所降低，说明与 ^{18}F-FAC 不同，^{18}F-FPA 在体内没有明显的脱氟现象；裸鼠的棕色脂肪没有发现明显的高摄取，说明 ^{18}F-FPA 没有参与脂肪组织的合成；^{18}F-FPA 对 CWR22、LNCaP、PC3、DU145 几种前列腺癌肿瘤细胞株均表现为明显的高摄取，对前列腺癌 CWR22 行 1、2、3、4 h 的显像发现，随时间的延长，肿瘤/非肿瘤值进一步提高。与 ^{14}C-AC 相比，^{18}F-FPA 除了肿瘤/血液值、肿瘤/心脏值低于 ^{14}C-AC，肿瘤对其他组织器官的靶/非靶值均明显高于 ^{14}C-AC。党永红等[32,34]将 ^{18}F-FPA 用于肺癌和乳腺癌的裸鼠显像研究，结果也显示了 ^{18}F-FPA 作为肿瘤代谢显像剂的潜力。该研究也发现注射 ^{18}F-FPA 后 60~120 min，直径为 0.3 cm 的乳腺癌病灶可见放射性浓聚，明显优于 ^{18}F-FDG。乳腺癌对 ^{18}F-FPA 摄取的机制尚不清楚，推测可能与乳腺癌组织 FASN 的活性较高有关。乳腺癌小鼠 ^{18}F-FPA 显像结果显示，脑、心脏、肝脏和肾脏的放射性浓聚较低，与 Pillarsetty 等[31]的报道结果一致，提示 ^{18}F-FPA 对这些部位肿瘤的检测可能优于 ^{18}F-FDG。党永红等[34]的研究结果也表明，^{18}F-FPA 在乳腺癌小鼠体内主要通过泌尿系统清除，盲肠等肠道的放射性摄取相对较高，正常小鼠体内分布也观察到同样的现象，推测可能与肠道微生物的活动、短链脂肪酸的吸收利用有关，也提示 ^{18}F-FPA 可以在一定程度上反映短链脂肪酸丙酸的生理代谢和分布情况。目前，^{18}F-FPA主要用于动物显像研究，还没有进入临床试验研究。

3.3 氟代特戊酸（3-^{18}F-fluoro-2,2-dimethylpropionic acid,^{18}F-FPIA）

Pisaneschi 等[35]和 Witney 等[36]合成了新型短链脂肪酸代谢显像剂 ^{18}F-FPIA，通过改进后的两步法和 HPLC 分离纯化，未衰减校正产率可以达到 11.3%±4.1%，并用于了动物显像研究。特戊酸是乙酸的类似物，可能参与脂肪酸氧化的起始步骤，在体内被乙酰辅酶 A 激活并转换为特戊酰辅酶 A，与其他短链脂肪酸如乙酸和丙酸相同，能很快从细胞中消失，但与乙酸不同的是，特戊酸在哺乳动物细胞中不能被氧化成二氧化碳[37]。在肉碱脂酰转移酶的作用下，特戊酰辅酶 A 通过酰基转移作用变为特戊酰肉碱。特戊酰肉碱不能透过细胞膜，而是通过人类肾脏的肉毒碱转运体转运出体外，这个转运体可以被左旋肉碱抑制。

细胞摄取实验结果显示，^{18}F-FPIA 细胞摄取在 60 min 左右达到一个峰值，培养基内加入左旋肉碱后，细胞摄取较对照组增加了 44%，表明左旋肉碱可能参与了 ^{18}F-FPIA 的酯化作用，其机制可能是阻止了 ^{18}F-FPIA 从细胞内向细胞外转运，具体机理还需要进一步的研究[36]。小鼠体内稳定性实验结果表明，^{18}F-FPIA 注射后 30 min 内，^{18}F-FPIA 在血浆、肝脏、心脏中保持了比较好的稳定性，用 HPLC 分析，仅有一个母体化合物的峰；但 30 min

时尿液中有两个峰，母体化合物的峰占主导地位，在 6.5 min 时出现了一个不明代谢产物的峰[36]。

^{18}F-FPIA 在正常小鼠体内的高浓聚主要位于肾脏、膀胱、唾液腺等器官，在注射后的 30 min 内，放射性摄取呈线性增高，然后到 120 min 一直表现为比较稳定的放射性滞留，180 min 时放射性摄取降低了 36%[36]。研究结果表明，^{18}F-FPIA 主要从泌尿系统排泄，肝脏摄取后表现为比较快速的清除，注射显像剂 120 min 后肿瘤/血液值、肿瘤/肌肉值最高，但与 60 min 时差别不大，因此，60 min 可以作为 ^{18}F-FPIA 小动物 PET 显像的最佳显像时间[36]。Witney 等[36]还报道了乳腺癌 EMT6 和 BT474 细胞株对 ^{18}F-FPIA 的摄取与 ^{18}F-FDG 相仿，但是对于前列腺癌 DU145 细胞株，^{18}F-FPIA 的显像效果明显优于 ^{18}F-FDG。脑胶质瘤 U87 细胞株对 ^{18}F-FPIA 的摄取程度与 ^{18}F-FDG 相仿，但是 ^{18}F-FPIA 在正常脑实质的摄取本底比较低，因此与 ^{18}F-FDG PET 显像相比，^{18}F-FPIA 对脑胶质瘤有更好的肿瘤/本底值[36]。

总的来说，^{18}F-FPIA 用于肿瘤显像具有一定的潜力，但其放化合成较困难，摄取机制未完全阐明，目前仅用于基础研究。另外，^{18}F-FPIA 对于炎性与肿瘤性病变的鉴别也存在不足[35]。

4 问题及展望

目前，临床上比较常用的肿瘤短链脂肪酸代谢显像剂是 ^{11}C-AC，但其除了半衰期过短，还存在对恶性程度较高的肿瘤容易出现假阴性，而对良性病变容易出现假阳性等问题。^{18}F-FAC 弥补了 ^{11}C-AC 半衰期过短的问题，但是，^{18}F-FAC 的药代动力学特征与 ^{11}C-AC 存在较大差异，肿瘤摄取机制也不清楚。^{18}F-FPA 显示出较好的临床应用前景，但目前仅停留在动物显像研究阶段，且 ^{18}F-FPA 为消旋体混合物。^{18}F-FPIA 也有一定的应用潜力，但其合成较困难，不便于在临床上推广。总的来说，短链脂肪酸代谢显像剂虽然还存在一些问题，但大量的动物及临床试验均表明，脂肪酸代谢显像是糖代谢显像的有力补充，具有较好的应用前景。

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 张占文负责文献的搜集、整理和论文的撰写；胡平负责论文的审阅与修订；唐刚华负责命题的提出、设计，论文的审阅、修订。

参 考 文 献

[1] Currie E, Schulze A, Zechner R, et al. Cellular fatty acid metabolism and cancer [J]. Cell Metab, 2013, 18(2): 153-161. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.05.017.

[2] Santos CR, Schulze A. Lipid metabolism in cancer[J]. FEBS J, 2012, 279(15): 2610-2623. DOI: 10.1111/j.1742-4658. 2012.08644.x.

[3] Gropler RJ. Recent advances in metabolic imaging[J]. J Nucl Cardiol, 2013, 20(6): 1147-1172. DOI: 10.1007/s12350-013-9786-z.

[4] 孙爱君,任茜,刘健,等. ^{11}C-乙酸盐 PET 和 PET/CT 在肿瘤显像中的应用[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2013, 37(4): 243-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.04.013.
Sun AJ, Ren Q, Liu J, et al. The application of ^{11}C-acetate PET and PET-CT for tumors[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2013, 37(4): 243-247.

[5] Yoshii Y, Furukawa T, Saga T, et al. Acetate/acetyl-CoA metabolism associated with cancer fatty acid synthesis: overview and application[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt A): 211-216. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.02.019.

[6] Yoshii Y, Furukawa T, Oyama N, et al. Fatty acid synthase is a key target in multiple essential tumor functions of prostate cancer: uptake of radiolabeled acetate as a predictor of the targeted therapy outcome[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(5): e64570[2017-06-28]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064570. DOI: 10.1371/journal.pone.0064570.

[7] Zaytseva YY, Elliott VA, Rychahou P, et al. Cancer cell-associated fatty acid synthase activates endothelial cells and promotes angiogenesis in colorectal cancer[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(6): 1341-1351. DOI: 10.1093/carcin/bgu042.

[8] Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging[J]. J Nucl Med, 2008, 49 suppl 2: 43S-59S. DOI: 10.2967/jnumed.107. 045930.

[9] Agostini M, Almeida LY, Bastos DC, et al. The fatty acid synthase inhibitor orlistat reduces the growth and metastasis of orthotopic tongue oral squamous cell carcinomas[J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(3): 585-595. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1136.

[10] Seguin F, Carvalho MA, Bastos DC, et al. The fatty acid synthase inhibitor orlistat reduces experimental metastases and angiogenesis in B16-F10 melanomas[J]. Br J Cancer, 2012, 107(6): 977-987. DOI: 10.1038/bjc.2012.355.

[11] Brown M, Marshall DR, Sobel BE, et al. Delineation of myocardial oxygen utilization with carbon-11-labeled acetate[J]. Circulation, 1987, 76(3): 687-696. DOI: 10.1161/01.CIR.76.3.687.

[12] Henes CG, Bergmann SR, Walsh MN, et al. Assessment of myocardial oxidative metabolic reserve with positron emission tomography and carbon-11 acetate[J]. J Nucl Med, 1989, 30(9):1489-1499.

[13] Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of ^{18}F-FDG and ^{11}C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2008, 49(12): 1912-1921. DOI: 10.2967/jnumed.108.055087.

[14] Huo L, Dang Y, Lv J, et al. Application of dual phase imaging of

^{11}C-acetate positron emission tomography on differential diagnosis of small hepatic lesions[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(5): e96517[2016-06-28]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0096517. DOI: 10.1371/journal.pone.0096517.

[15] Salem N, Kuang Y, Wang F, et al. PET imaging of hepatocellular carcinoma with 2-deoxy-2[^{18}F] fluoro-D-glucose, 6-deoxy-6[^{18}F] fluoro-D-glucose, [1-^{11}C]-acetate and [N-methyl-^{11}C]-choline[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 53(2): 144-156.

[16] 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.

[17] Oyama N, Okazawa H, Kusukawa N, et al. ^{11}C-Acetate PET imaging for renal cell carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(3): 422-427. DOI: 10.1007/s00259-008-0981-0.

[18] 霍力, 周前, 吴战宏, 等. ^{11}C-乙酸盐 PET 显像在肾脏肿瘤诊断中的作用[J]. 中华核医学杂志, 2006, 26(4): 205-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848. 2006.04.003.
Huo L, Zhou Q ,Wu ZH, et al. The role of ^{11}C-acetate PET imaging for diagnosis of renal cancer[J]. Chin J Nucl Med, 2006, 26(4): 205-208.

[19] Oyama N, Akino H, Kanamaru H, et al. ^{11}C-acetate PET imaging of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2002, 43(2): 181-186.

[20] Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D, et al. ^{11}C-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(2): 185-196. DOI: 10.1007/s00259-006-0163-x.

[21] Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. ^{18}F-Choline, ^{11}C-choline and ^{11}C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40 suppl 1: S18-27. DOI: 10.1007/s00259-013-2358-2.

[22] Tang G, Tang X, Wang M, et al. A simple and rapid automated radiosynthesis of [^{18}F]fluoroacetate[J]. J Labelled Compd Radiopharm, 2008, 51(7): 297-301. DOI: 10.1002/jlcr.1520.

[23] Ponde DE, Dence CS, Oyama N, et al. ^{18}F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging—in vivo evaluation of ^{18}F-fluoroacetate versus ^{11}C-acetate[J]. J Nucl Med, 2007, 48(3): 420-428.

[24] Lindhe O, Sun A, Ulin J, et al. [^{18}F] Fluoroacetate is not a functional analogue of [^{11}C]acetate in normal physiology[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36: 1453-1459. DOI: 10.1007/s00259-009-1128-7.

[25] Matthies A, Ezziddin S, Ulrich EM, et al. Imaging of prostate cancer metastases with ^{18}F-fluoroacetate using PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(5): 797. DOI: 10.1007/s00259-003-1437-1.

[26] Liu RS, Chou TK, Chang CH, et al. Biodistribution, pharmacokinetics and PET imaging of [^{18}F]FMISO, [^{18}F]FDG and [^{18}F]FAc in a sarcoma- and inflammation-bearing mouse model[J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(3): 305-312. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.12.011.

[27] 周硕, 朱庆国, 叶烈夫, 等. ^{18}F-氟乙酸联合 ^{18}F-FDG PET/CT 显像在肾肿瘤鉴别诊断中的价值[J]. 大连医科大学学报, 2016, 38(4): 340-343, 360. DOI: 10.11724/jdmu.2016.04.06.
Zhou S, Zhu QG, Ye LF, et al. Value of ^{18}F-flunoroacetate combined with ^{18}F-fluorodeoxyglucose in differential diagnosis of renal masses [J]. J Dalian Med Univ, 2016, 38(4): 340-343, 360.

[28] Takemoto K, Hatano E, Nishii R, et al. Assessment of [^{18}F]-fluoroacetate PET/CT as a tumor-imaging modality: preclinical study in healthy volunteers and clinical evaluation in patients with liver tumor[J]. Ann Nucl Med, 2014, 28(4): 371-380. DOI: 10.1007/s12149-014-0823-z.

[29] Ho CL, Cheung MK, Chen S, et al. [^{18}F] fluoroacetate positron emission tomography for hepatocellular carcinoma and metastases: an alternative tracer for [^{11}C] acetate? [J]. Mol Imaging, 2012, 11(3): 229-239. DOI: 10.2310/7290. 2011.00043.

[30] Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, et al. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells[J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(2): 117-122. DOI: 10.1016/S0969-8051(00)00195-5.

[31] Pillarsetty N, Punzalan B, Larson SM. 2-^{18}F-Fluoropropionic acid as a PET imaging agent for prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2009, 50(10): 1709-1714. DOI: 10.2967/jnumed.109.064212.

[32] 党永红, 蔡炯, 王玲, 等. 2-^{18}F-氟代丙酸的自动化合成及其 Micro PET 肺癌小鼠显像[J]. 中国医学装备, 2015, 12(6): 46-49. DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270. 2015.06.015.
Dang YH, Cai J, Wang L, et al. The automated synthesis of 2-^{18}F-fluoropropoinic acid and micro PET imaging in mice of lung cancer [J]. China Med Equip, 2015, 12(6): 46-49.

[33] Wang HL, Hu KZ, Tang GH, et al. Simple and efficient automated radiosynthesis of 2-^{18}F-fluoropropionic acid using solid-phase extraction cartridges purification[J]. J Label Compd Radiopharm, 2012, 55(2): 366-370. DOI: 10.1002/jlcr.2952.

[34] 党永红, 蔡炯, 李欣, 等. 2-^{18}F-氟丙酸在荷乳腺癌小鼠模型中的显像性能和体内分布[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(3): 320-324. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.03.014.
Dang YH, Cai J, Li X, et al. Imaging potential and biodistribution in vivo of 2-[^{18}F] fluoropropionic acid in breast cancer-bearing mice [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2015, 37(3): 320-324.

[35] Pisaneschi F, Witney TH, Iddon L, et al. Synthesis of [^{18}F] fluoro-pivalic acid: an improved PET imaging probe for the fatty acid synthesis pathway in tumours[J]. Med Chem Commun, 2013, 4(10): 1350-1353. DOI: 10.1039/c3md00169e.

[36] Witney TH, Pisaneschi F, Alam IS, et al. Preclinical evaluation of 3-^{18}F-fluoro-2, 2-dimethylpropionic acid as an imaging agent for tumor detection[J]. J Nucl Med, 2014, 55(9): 1506-1512. DOI: 10.2967/jnumed.114.140343.

[37] Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man[J]. Pharmacol Rev, 2002, 54(4): 589-598. DOI: 10.1124/pr.54.4.589.

(收稿日期：2017-06-28)