

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.01.005

## <sup>18</sup>F-FPA 的合成及对荷前列腺癌裸鼠的显像研究\*

谭支娥, 王朋, 崔邦平<sup>△</sup>, 代文莉, 邓鹏裔, 田金玲, 胡伟

(三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院核医学科/宜昌市核医学分子影像重点实验室, 湖北宜昌 443003)

**[摘要]** **目的** 探讨显像剂 <sup>18</sup>F-氟丙酸(<sup>18</sup>F-FPA)的合成及对荷前列腺癌裸鼠的显像价值。**方法** 利用 CFN-multi-200 型多功能药物合成模块自动化合成<sup>18</sup>F-FPA,进行质量控制。建立荷 PC3 前列腺癌裸鼠(16 只)和荷 22RV1 前列腺癌裸鼠(4 只)模型,分别进行<sup>18</sup>F-FPA 显像,并与<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)和<sup>11</sup>C-胆碱显像进行对比,评价<sup>18</sup>F-FPA 对前列腺癌的显像价值。将荷 PC3 前列腺癌裸鼠分为 4 组进行生物分布测定,计算每克组织百分注射剂量率(%ID/g)和肿瘤与非肿瘤比值。**结果** <sup>18</sup>F-FPA 的合成过程约 40 min,产率为(38±2)% (未经时间校正),放射化学纯度大于 97%,体外稳定性良好。注射<sup>18</sup>F-FPA 后显像,两种荷瘤裸鼠肿瘤均显影清晰,而<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>11</sup>C-胆碱显像肿瘤仅轻微摄取。荷 PC3 前列腺癌裸鼠的肿瘤在注射<sup>18</sup>F-FPA 后 0.5、1.0、2.0 和 4.0 h 的生物分布分别为(6.91±0.72)、(6.99±0.55)、(7.17±0.25)和(6.49±0.74)%ID/g,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** <sup>18</sup>F-FPA 合成简单,对荷前列腺癌裸鼠有较好的显像效果,有望用于临床前列腺癌的检测。

**[关键词]** <sup>18</sup>F-氟丙酸;前列腺肿瘤;正电子发射断层显像术

**[中图法分类号]** R445.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)01-0014-03

### Synthesis of <sup>18</sup>F-FPA and its imaging on prostate cancer-bearing nude mice\*

TAN Zhie, WANG Peng, CUI Bangping<sup>△</sup>, DAI Wenli, DENG Pengyi, TIAN Jinling, HU Wei

(The First Clinical College of Three Gorges University/Department of Nuclear Medicine, Yichang Central People's Hospital/Key Laboratory of Nuclear Medicine and Molecular Imaging of Yichang, Yichang, Hubei 443003, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the synthesis of photographic developer 2-<sup>18</sup>F-fluoropropionic acid(<sup>18</sup>F-FPA) and its imaging value in prostate cancer-bearing nude mice. **Methods** <sup>18</sup>F-FPA was automatically synthesized by using the CFN-multi-200 multifunctional drug synthesis module, then the quality control were performed. The PC3 prostate cancer-bearing nude mice models(16 cases) and 22RV1 prostate cancer-bearing nude mice models(4 cases) were constructed. Then <sup>18</sup>F-FPA imaging was conducted in these models, which were compared with those by 2-deoxy-2-<sup>18</sup>F fluoro-D-glucose(<sup>18</sup>F-FDG) and <sup>11</sup>C-choline for evaluating the imaging value of <sup>18</sup>F-FPA in prostate cancer. The mice bearing PC3 prostate cancer were randomly divided into 4 group for conducting the biodistribution measurement. The percentage rate of injection dose per gram tissue(%ID/g) and tumor/non-tumor tissue ratio was calculated. **Results** The synthetic process of <sup>18</sup>F-FPA was about 40 min, the yield rate was (38±2)% (without time correction), the radiochemical purity was more than 97%, with good in vitro stability. After <sup>18</sup>F-FPA injection, the tumor image in two kinds of tumor-bearing nude mice could be developed clearly, while a slight uptake was detected in developed tumor with <sup>18</sup>F-FDG and <sup>11</sup>C-choline imaging. The biodistributions of tumor in PC3 prostate cancer bearing nude mice were (6.91±0.72), (6.99±0.55), (7.17±0.25), (6.49±0.74) %ID/g at 0.5, 1.0, 2.0 and 4.0 h after <sup>18</sup>F-FPA injection, respectively, the difference was not statistically significant( $P>0.05$ ). **Conclusion** <sup>18</sup>F-FPA is simply synthesized, has better imaging effect for the nude mice bearing prostate cancer and is expected to be used for clinical detection of prostate cancer.

**[Key words]** <sup>18</sup>F-FPA; prostatic neoplasms; positron-emission tomography

前列腺癌是全球男性发病率第 2 位的恶性肿瘤,在美国发病率居首位,病死率仅次于肺癌,近年来,其发病率在亚洲国家明显上升<sup>[1-2]</sup>。用于前列腺癌的影像学检查有超声、CT、磁共振(MRI)和正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computer tomography, PET/CT)等,它们各自的适应证不同,各有优缺点。<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖(2-deoxy-2-<sup>18</sup>F-fluoro-D-glucose, <sup>18</sup>F-FDG)是最常用的 PET/CT 显像剂,但由于前列腺癌原发病灶较小,分化较好,生长缓慢,肿瘤细胞糖酵解水平较低<sup>[3]</sup>,导致多数前列腺癌病灶对<sup>18</sup>F-FDG 的摄取不高,因此,<sup>18</sup>F-FDG 显像剂对前列腺癌的诊断灵敏度存在明显

不足。除<sup>18</sup>F-FDG 以外,还有多种显像剂可用于前列腺癌的检测,但其应用价值均有待提高。如<sup>11</sup>C-胆碱和<sup>11</sup>C-乙酸盐的检测灵敏度虽比<sup>18</sup>F-FDG 高<sup>[4]</sup>,但半衰期较短( $t_{1/2}=20$  min),在没有医用回旋加速器的医院很难推广使用。<sup>18</sup>F-氟乙酸的半衰期( $t_{1/2}=110$  min)较<sup>11</sup>C-乙酸盐长,却在体内存在脱氟现象<sup>[5]</sup>。<sup>2-<sup>18</sup>F-氟丙酸(2-<sup>18</sup>F-fluoropropionic acid, <sup>18</sup>F-FPA)的分子结构与丙酸相似,在体内和丙酸有类似的生物化学行为,初步研究结果显示其可以作为脂肪酸显像剂用于肿瘤的诊断<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨利用 CFN-multi-200 型多功能药物合成模块合成<sup>18</sup>F-FPA 的可行性,并进一步评价<sup>18</sup>F-FPA 对前列腺癌的显像价值。</sup>

\* 基金项目:湖北省宜昌市科学研究与开发项目(A13301-12);湖北省科技厅项目(2014CFC1036);湖北省分子影像重点实验室开放基金项目(02.03.2015-150)。作者简介:谭支娥(1986—),住院医师,硕士,主要从事肿瘤核医学的研究。△ 通信作者:E-mail:ycbbp@126.com。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**1.1.1 实验动物** BALB/c 型无特殊病原体(SPF)级裸鼠 20 只,购于北京华阜康生物技术有限公司[许可证号:SCXK(京)2009-0015],雄性,鼠龄 4~5 周,体质量 20~24 g。PC3 前列腺癌细胞株由三峡大学实验中心提供,22RV1 前列腺癌细胞株购于武汉博士德生物工程有限公司。

**1.1.2 主要试剂与仪器** 2-溴代丙酸甲酯(纯度大于 97%)、无水  $K_2CO_3$ (纯度大于 99.5%)购自武汉意得生物公司;无水乙腈(纯度 99.9%)购自美国 Sigma 公司;氨基聚醚(纯度 98%)购自德国 ABX 公司;其余试剂均为国产分析纯。HM-10HC 型回旋加速器、CFN-multi-200 型多功能药物合成模块购自日本住友重工公司;离子交换柱 QMA(Sep-pak Light)、486 型高效液相色谱紫外检测器购自美国 Waters 公司;YMC-Pack ODS-AM 色谱柱(250 mm×10 mm)购自美国 Grace 公司;除菌过滤器(Millex-GS, 0.22  $\mu m$ )购自美国 Millipore 公司;高效液相色谱放射性检测器、薄层色谱法扫描仪购自美国 Bio-Scan 公司;Biograph mCT-S64 PET/CT 购自德国西门子公司;ATOMLAB 400 X2 型放射性活度计购自美国 Biodex 公司;F11004 型电子天平购自上海良平仪器仪表公司。

### 1.2 方 法

**1.2.1  $^{18}F$ -FPA 的合成** 使用 CFN-multi-200 型多功能药物合成模块,根据  $^{18}F$ -FPA 的合成路线编写合成控制程序。合成基本过程如下:将 0.7 mL 氨基聚醚溶于 1 mL 乙腈,再加入 0.2 mL 0.25 mol/L 无水  $K_2CO_3$  和  $^{18}F$  混匀,然后加入 0.8 mL 乙腈共沸除水获得产物一。配制 25 mg 2-溴丙酸甲酯与 1.3 mL 无水乙腈的混和物二。将二加入产物一中封瓶,在 80  $^{\circ}C$  条件下持续反应 6 min,生成中间产物 2- $^{18}F$ -氟丙酸甲酯。待反应瓶降到室温,用 1 mL 蒸馏水稀释,经高效液相色谱纯化,以 0.2% 乙酸:乙腈(60:40)混合物为洗脱液,3 mL/min 的流速通过 YMC-Pack ODS-AM 色谱柱(250 mm×10 mm),保留时间约 8 min,收集纯化产物。加入 50  $\mu L$  10 mol/L 的 NaOH 到纯化产物中,加热到 80  $^{\circ}C$ ,反应 10 min 生成 2- $^{18}F$ -氟丙酸钠。低压条件下蒸干溶剂,加入 1 mL 蒸馏水溶解产物,再加入 85  $\mu L$  6 mol/L HCl 中和,除菌过滤后收集终产物  $^{18}F$ -FPA。测量放射性计数,计算其产率。

**1.2.2 产品的质量控 制** 目测产品的颜色和澄清度,用 pH 试纸测定其 pH 值。使用薄层色谱法测定  $^{18}F$ -FPA 的放射化学纯度,取  $^{18}F$ -FPA 溶液 0.1 mL 加入 0.4 mL 胎牛血清中,轻微混匀,放置 37  $^{\circ}C$  室温下,然后分别于 1、2、4 和 6 h 取样并测定放射化学纯度,检测  $^{18}F$ -FPA 的稳定性。

**1.2.3 细胞培养及荷瘤裸鼠模型的制备** 选用 PC3 和

22RV1 两种前列腺癌细胞株,用添加 10% 胎牛血清和双抗(青霉素 100 U/mL,硫酸链霉素 100  $\mu g/mL$ )的 RPMI-1640 作为培养基,置于 37  $^{\circ}C$ 、5%  $CO_2$  的培养箱中培养,取对数生长期的 PC3 和 22RV1 细胞用胰蛋白酶进行消化,制成单细胞悬液,调整细胞浓度至  $2 \times 10^6$  个/mL,每只裸鼠取 0.2 mL 接种于右前肢皮下,其中 PC3 细胞接种裸鼠 16 只,22RV1 细胞接种 4 只,并饲养于 SPF 级动物房,待肿瘤生长至直径 1~2 cm 时用于实验。

**1.2.4 荷瘤裸鼠 PET/CT 显像** 荷 PC3 和 22RV1 前列腺癌裸鼠各取 4 只,腹腔注射 10% 的水合氯醛(4 mL/kg)进行麻醉,然后尾静脉注射  $^{18}F$ -FPA 7.4 MBq,并固定于硬纸板上,采集注射后 0.5、1.0 和 2.0 h 时的 PET/CT 图像。能量窗口设定为 450~560 keV,符合时间设定为 6 ns,采集时间设定为 5 min,采集完成后对图像进行后处理。第 2、3 天分别行  $^{18}F$ -FDG 和  $^{11}C$ -胆碱显像。

**1.2.5 荷瘤裸鼠体内生物分布测定** 将 16 只荷 PC3 前列腺癌裸鼠分为 4 组,每组 4 只,均自尾静脉注射  $^{18}F$ -FPA 3.7 MBq,分别于注射后 0.5、1.0、2.0 和 4.0 h 脱颈处死,收集重要器官组织(肿瘤、血液、脑、心脏、肺、肝脏、脾脏、胰腺、肠道、肾脏、股骨、肌肉),测其质量及放射性计数,经衰减校正后,计算每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per grain of tissue, %ID/g)和肿瘤与非肿瘤的放射性摄取比值。荷 22RV1 前列腺癌裸鼠由于数量较少,未行生物分布实验。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两样本  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

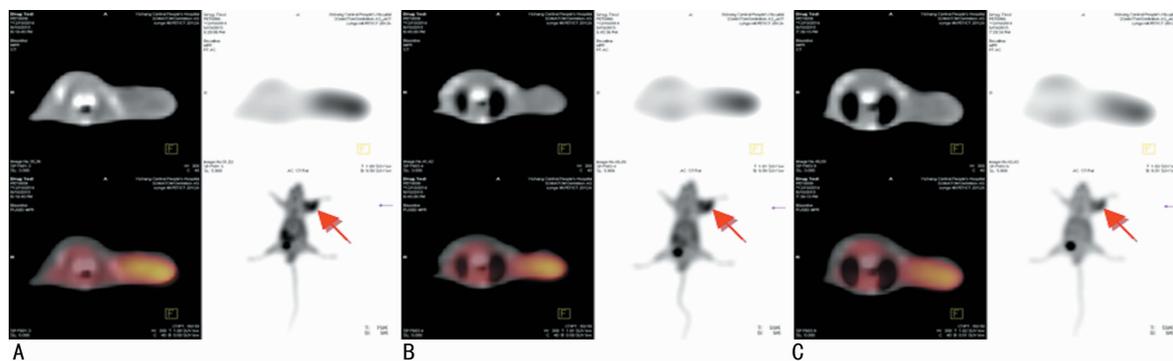
## 2 结 果

**2.1  $^{18}F$ -FPA 的合成**  $^{18}F$ -FPA 的整个合成时间约 40 min,产率为  $(38 \pm 2)\%$ (未经时间校正)。

**2.2  $^{18}F$ -FPA 的质量控 制**  $^{18}F$ -FPA 为无色透明液体,pH 值为 6.5~7.0,薄层色谱法测得放射化学纯度大于 97%。产品放置 6 h 后,放射化学纯度仍大于 95%。

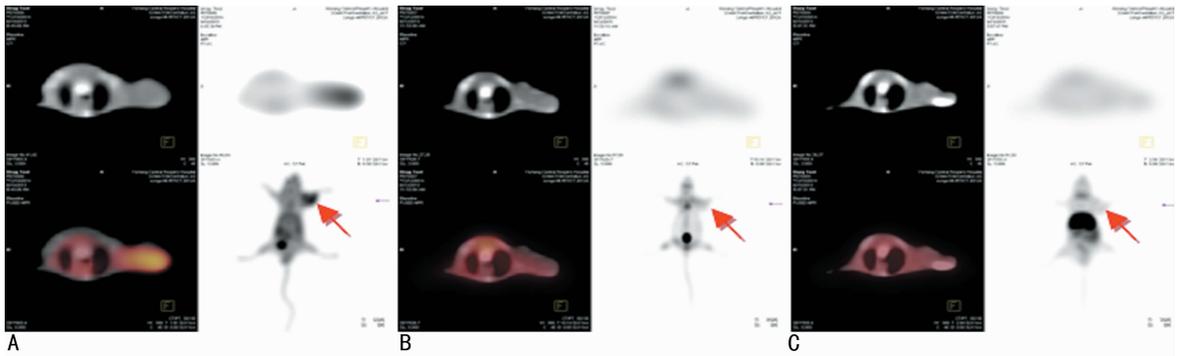
**2.3 荷 PC3 前列腺癌裸鼠  $^{18}F$ -FPA PET/CT 显像** 荷 PC3 前列腺癌裸鼠于注射  $^{18}F$ -FPA 后 0.5 h 可见清晰显像,膀胱有明显的放射性浓聚,右前肢肿瘤摄取明显,肠道和肝脏有不同程度摄取。注射  $^{18}F$ -FPA 后 2 h,肠道和肝脏摄取明显减少,骨骼和肌肉摄取始终较少,见图 1。

**2.4  $^{18}F$ -FPA、 $^{18}F$ -FDG 和  $^{11}C$ -胆碱对比显像** 荷 PC3 和 22RV1 前列腺癌裸鼠分别于注射  $^{18}F$ -FPA、 $^{18}F$ -FDG 和  $^{11}C$ -胆碱后显像, $^{18}F$ -FPA 显像中肿瘤有明显的放射性摄取, $^{18}F$ -FDG 和  $^{11}C$ -胆碱显像中肿瘤仅见轻微摄取,见图 2、3。

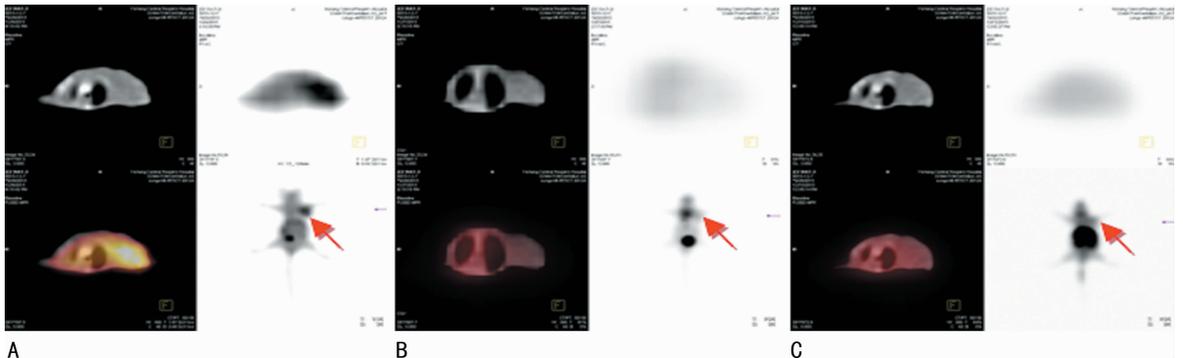


A、B、C 分别为尾静脉注射  $^{18}F$ -FPA 后 0.5、1.0 和 2.0 h 显像

图 1 荷 PC3 前列腺癌裸鼠  $^{18}F$ -FPA PET/CT 显像(箭头示肿瘤)



A:尾静脉注射<sup>18</sup>F-FPA 后 1.0 h 显像;B:尾静脉注射<sup>18</sup>F-FDG 后 1.0 h 显像;C:尾静脉注射<sup>11</sup>C-胆碱后 20 min 显像  
图 2 荷 PC3 前列腺癌裸鼠<sup>18</sup>F-FPA、<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>11</sup>C-胆碱对比显像(箭头示肿瘤)



A:尾静脉注射<sup>18</sup>F-FPA 后 1.0 h 显像;B:尾静脉注射<sup>18</sup>F-FDG 后 1.0 h 显像;C:尾静脉注射<sup>11</sup>C-胆碱后 20 min 显像  
图 3 荷 22RV1 前列腺癌裸鼠<sup>18</sup>F-FPA、<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>11</sup>C-胆碱对比显像(箭头示肿瘤)

2.5 荷 PC3 前列腺癌裸鼠的生物分布 肿瘤在注射<sup>18</sup>F-FPA 后 0.5、1.0、2.0 和 4.0 h 的生物分布分别为(6.91±0.72)、(6.99±0.55)、(7.17±0.25)和(6.49±0.74)%ID/g,差异无统计学意义( $P>0.05$ );血液和肠道早期有较高的放射性摄取值,但随着时间延长明显降低;肿瘤与非肿瘤的放射性摄取比值较高,尤其是肿瘤与肌肉的比值在注射<sup>18</sup>F-FPA 后 0.5、1.0、2.0 和 4.0 h 分别为 2.29、2.42、2.48 和 2.75,见图 4。

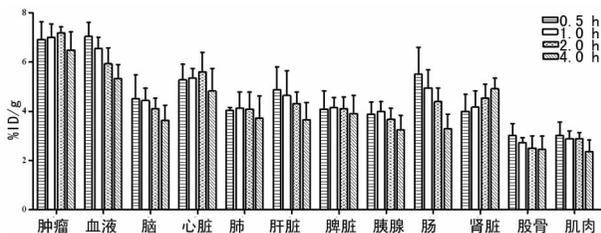


图 4 <sup>18</sup>F-FPA 注射后不同时间荷 PC3 前列腺癌裸鼠体内生物分布

### 3 讨 论

代谢研究表明,丙酸通过琥珀酸进入三羧酸循环与糖、蛋白质、脂肪代谢联系起来,参与脂肪酸和其他一些物质的合成,并提供能量<sup>[7]</sup>。前列腺癌组织中脂肪酸合成酶的活性增强,脂肪酸及能量的需求增加,丙酸的利用率相应增加<sup>[8-9]</sup>。<sup>18</sup>F-FPA 的分子结构与丙酸相似,在体内的分布能反应丙酸的代谢情况,有成为前列腺癌显像剂的潜在价值。本实验通过 CFN-multi-200 型多功能药物合成模块全自动合成<sup>18</sup>F-FPA,避免合成过程中人工操作,合成时间较短,合成路径简单易行,产率及放射化学纯度较高,体外稳定性好,符合显像剂质量要求。

荷 PC3 前列腺癌裸鼠的 PET/CT 显像可见,<sup>18</sup>F-FPA 注射后 0.5 h 就能获得较清晰的图像,在肿瘤部位有明显的浓

聚。生物分布也证实,肿瘤在此时有较高的 %ID/g,随后有逐渐增加的趋势,2.0 h 达到峰值,4.0 h 略有下降,各时间点差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明<sup>18</sup>F-FPA 注入生物体内后,其分布较快趋于稳定,短时间内就可以进行显像,且肿瘤与非肿瘤组织的放射性摄取比值表明有良好的显像背景。本实验中可见肠道有轻微摄取,可能与肠道微生物的活动、短链脂肪酸的代谢吸收有关<sup>[10]</sup>。<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>11</sup>C-胆碱均为目前临床应用的前列腺癌显像剂,但在本实验与<sup>18</sup>F-FPA 的对比显像中,荷 PC3 和 22RV1 前列腺癌裸鼠多次显像肿瘤均只见轻微的放射性摄取,可能与这两种显像剂的灵敏度不高有关,上述现象也进一步证实了<sup>18</sup>F-FPA 在前列腺癌的应用上可能具有良好的价值。骨骼摄取较低,无明显脱氟现象,提示<sup>18</sup>F-FPA 在体内有较好的稳定性。因肠道对<sup>18</sup>F-FPA 的摄取不利于对肠道肿瘤的检测,但在脑、肺和肾等组织中始终未见<sup>18</sup>F-FPA 明显浓聚,推测<sup>18</sup>F-FPA 也能用于这些部位肿瘤的诊断。有学者利用 MicroPET 对荷乳腺癌和荷 Lewis 肺癌小鼠模型进行了<sup>18</sup>F-FPA 显像和小鼠体内分布测定,提出<sup>18</sup>F-FPA 可用于乳腺癌和肺癌的显像<sup>[11-12]</sup>。

大多数前列腺癌在经过 1 年至 1 年半的内分泌治疗后,会由雄激素依赖型前列腺癌演变为非雄激素依赖性前列腺癌<sup>[13]</sup>,本实验选取的 PC3 和 22RV1 细胞株均为非雄激素依赖型的前列腺癌上皮细胞。两种细胞株荷裸鼠行<sup>18</sup>F-FPA 显像,肿瘤均出现高摄取,预示<sup>18</sup>F-FPA 可能对不同的前列腺癌细胞株成瘤裸鼠均具有较好地显像优势,这有待深入研究。

综上所述,利用 CFN-multi-200 型多功能药物合成模块能自动化合成<sup>18</sup>F-FPA,方法简单,符合质量要求,能较好的显示前列腺癌,是一种有潜力的前列腺癌显像剂。

### 参考文献

[1] TONRY C L,DOHERTY D,O'SHEA C,(下转第 19 页)

的靶点。

## 参考文献

- [1] 李霞. miRNA 在卵巢癌化疗耐药中的作用[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(12): 842-844, 847.
- [2] 吕磊, 刘志强, 李丽, 等. 卵巢癌耐药细胞株的比较蛋白质组分析[J]. 高等学校化学学报, 2006, 27(4): 635-637.
- [3] TANG J, PANG Q M, YANG X. Daxx is reciprocally regulated by Mdm2 and Hausp[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(3): 542-545.
- [4] RUSSETSKAYA N V, LUKYANOVA N Y, CHEKHUN V F. chekhun, molecular profile and cell cycle in mcf-7 and mcf-7/dox cells exposed to conventional and liposomal forms of doxorubicin[J]. *Exp Oncol*, 2009, 31(3): 140-143.
- [5] CORPET A, OLBRICH T, GWERDER M, et al. Dynamics of histone H3.3 deposition in proliferating and senescent cells reveals a DAXX-dependent targeting to PML-NBs important for pericentromeric heterochromatin organization[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(2): 249-267.
- [6] WAN Y P, WU Y M, ZHU C M, et al. Transcriptional repression of hDaxx enhanced by adenovirus 12 E1B 55kDa oncoprotein interacting with hDaxx [J]. *Chin Med J*, 2004, 117(5): 753-757.
- [7] LI Q, ZHAO L Y, ZHENG Z, et al. Inhibition of p53 by adenovirus type 12 E1B-55K deregulates cell cycle control and sensitizes tumor cells to genotoxic agents[J]. *J Virol*, 2011, 85(16): 7976-7988.
- [8] CHAUHAN S C, VANNATTA K, EBELING M C, et al. Expression and functions of transmembrane mucin

MUC13 in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 765-774.

- [9] 胡坤. 死亡结构域相关蛋白的研究进展[J]. 徐州医学院学报, 2015, 35(5): 343-346.
- [10] GOSTISSA M L, MORELLI M, MANTOVANI F, et al. The Transcriptional Repressor hDaxx Potentiates p53-dependent Apoptosis[J]. *JBC*, 2004, 279(46): 48013-48023.
- [11] GIOVINAZZI S L, Morozov V M, SUMMERS M K, et al. USP7 and Daxx regulate mitosis progression and taxane sensitivity by affecting stability of Aurora-A kinase [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(5): 721-731.
- [12] PAN W W, ZHOU J J, LIU X M, et al. Death domain-associated protein DAXX promotes ovarian cancer development and chemoresistance [J]. *J Bio Chem*, 2013, 288(19): 13620-13630.
- [13] YANG X, KHOSRAVI FAR R, CHANG H Y, et al. Daxx, a novel Fas binding protein that activates JNK and apoptosis[J]. *Cell*, 1998, 89(7): 1067-1076.
- [14] ALI A Y, ABEDINI M R, TSANG B K. The oncogenic phosphatase PPM1D confers cisplatin resistance in ovarian carcinoma cells by attenuating checkpoint kinase 1 and p53 activation[J]. *Oncogene*, 2012, 31(17): 2175-2186.
- [15] MARINONI I, KURRER A S, VASSELLA E, et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 453.

(收稿日期: 2017-06-28 修回日期: 2017-09-06)

(上接第 16 页)

- et al. Discovery and Longitudinal Evaluation of Candidate Protein Biomarkers for Disease Recurrence in Prostate Cancer[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(7): 2769-2783.
- [2] OH J J, PARK S, LEE S E, et al. Genome-wide detection of allelic genetic variation to predict advanced-stage prostate cancer after radical prostatectomy using an exome SNP chip [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(8): 1493-1501.
- [3] MERTENS K, SLAETS D, LAMBERT B, et al. PET with <sup>18</sup>F-labelled choline-based tracers for tumour imaging: a review of the literature[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(11): 2188-2193.
- [4] KITAJIMA K, MURPHY R C, NATHAN M A, et al. Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer[J]. *Int J Urol*, 2014, 21(1): 12-23.
- [5] PONDE D E, DENCE C S, OYAMA N, et al. <sup>18</sup>F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging--in vivo evaluation of <sup>18</sup>F-fluoroacetate versus <sup>11</sup>C-acetate[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(3): 420-428.
- [6] PILLARSETTY N, PUNZALAN B, LARSON S M. 2-<sup>18</sup>F-Fluoropropionic acid as a PET imaging agent for prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(10): 1709-1714.
- [7] CHANDLER R J, ASWANI V, TSAI M S, et al. Propionyl-CoA and adenosylcobalamin metabolism in *Caenorhabditis elegans*; evidence for a role of methylmalonyl-CoA

epimerase in intermediary metabolism [J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 89(1): 64-73.

- [8] MANSOUR M, SCHWARTZ D, JUDD R, et al. Thiazolidinediones/PPAR $\gamma$  agonists and fatty acid synthase inhibitors as an experimental combination therapy for prostate cancer[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2): 537-546.
- [9] CURRIE E, SCHULZE A, ZECHNER R, et al. Cellular fatty acid metabolism and cancer[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(2): 153-161.
- [10] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450.
- [11] 党永红, 蔡炯, 李欣, 等. <sup>18</sup>F-FPA 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.
- [12] 党永红, 蔡炯, 李欣, 等. Lewis 肺癌小鼠 2-<sup>18</sup>F-氟丙酸 microPET 显像[J]. 中华核医学与分子影像学杂志, 2016, 36(2): 180-183.
- [13] SCHNADING I D, BEER T M. Optimal timing of chemotherapy in androgen independent prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2009, 27(1): 97-100.

(收稿日期: 2017-07-04 修回日期: 2017-09-10)