专家约稿

肿瘤和神经系统放射性药物首次临床应用进展及我国医用同位素发展展望

刘会攀[1,2,3]，杨宇川[4]，陈 跃[1,2,3]
1.西南医科大学附属医院 核医学科（泸州 646000）；2.核医学与分子影像四川省重点实验室（泸州 646000）；3.四川省院士工作站（泸州 646000）；4.中国工程物理研究院 核物理与化学研究所（绵阳 621000）

【摘 要】核医学的发展离不开放射性药物，随着SPECT/CT、PET/CT临床应用的逐渐普及，以及新型治疗核素的临床应用，核医学在疾病的诊疗中呈现出强大的生命力，为疾病的诊疗创造了新的可能。尤其是对神经内分泌肿瘤、前列腺癌的诊疗一体化，放射性药物的应用取得了很大的发展。放射性药物临床前进行首次临床应用是放射性药物从实验研究到临床研究的重要环节，开展好放射性药物临床前首次临床应用，能够极大促进放射性药物发展。但是，相较于在欧美等发达国家放射性药物的普遍应用，我国放射性药物的研发和应用尚处于较落后的阶段，随着八部门联合发布《医用同位素中长期发展规划（2021-2035年）》文件的出台，势必会推动我国放射性药物的研发及应用。本文就近年来放射性药物在肿瘤学、神经学领域中的首次临床应用进展进行综述。

【关键词】放射性药物 首次临床应用 神经内分泌肿瘤 前列腺癌 诊疗一体化
【中图分类号】R817 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.006

Progress in the first clinical application of radiopharmaceuticals in oncology and neurology and prospects for the development of medical isotopes in China

LIU Hui-pan[1,2,3], YANG Yu-chuan[4], CHEN Yue[1,2,3]
1.*Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;* 2.*Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Luzhou 646000, China;* 3.*Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, Luzhou 646000, China;* 4.*Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621000, China*

【**Abstract**】The development of nuclear medicine is inseparable from radiopharmaceuticals. With the increasing clinical application of SPECT/CT, PET/CT, and new therapeutic radionuclides, nuclear medicine has shown great value in the diagnosis and treatment of diseases. The application of radiopharmaceuticals has made great progress particularly in theranostics for neuroendocrine neoplasms and prostate cancer. The first clinical application of radiopharmaceuticals is a key step from experimental research to clinical research. Well conducting the first clinical application of radiopharmaceuticals can greatly promote the development of radiopharmaceuticals. However, while widespread in developed countries like European countries and America, the development and application of radiopharmaceuticals remain behind in China. As the eight departments jointly issued the medium and long-term development plan for medical isotopes (2021-2035), domestic radiopharmaceuticals are expected to have a promising outlook. This article reviews the progress in the first clinical application of radiopharmaceuticals in oncology and neurology.

【**Key words**】Radiopharmaceuticals First clinical application Neuroendocrine neoplasm Prostate cancer Theranostics

基金项目：国家自然科学基金（U20A20384）
第一作者简介：刘会攀，硕士。
通信作者：陈 跃，教授，博导。E-mail:chenyue5523@126.com

核医学利用微量放射性药物进行诊断与治疗，具有简便安全的特点，在肿瘤、心脑血管疾病的诊疗中发挥着重要作用。放射性药物的主要特征包括用药微量（常在ng到μg级）、无药理学效应、不良反应发生率低。此外，能对疾病起到诊疗一体化（theranostics）的效果，即标记诊断与治疗的放射性核素，结合相同靶点，利用放射性核素衰变产生的γ光子进行单光子发射型计算机断层成像（SPECT/CT）或正电子发射型断层成像（PET/CT），再利用放射性核素衰变产生的α粒子、β射线或俄歇电子进行治疗。最早的诊疗一体化代表是放射性碘（^{131}I）用于甲状腺癌。近年来神经内分泌肿瘤、前列腺癌诊疗一体化放射性药物在国际上取得了可喜的发展，用于改善和延长患者生命。

神经内分泌肿瘤（NENs）用^{68}Ga-奥曲肽进行诊断，利用^{177}Lu-或^{90}Y-奥曲肽进行治疗，即多肽受体放射性核素治疗（PRRT），创建了诊疗一体化的一个范例，其临床应用迅速扩展。与其他治疗方式相比，无论先前采用何种疗法，PRRT均可在转移和/或进行性NENs的总体生存期、无进展生存期方面带来显著优势，患者生活质量也大大提高。

前列腺特异性膜抗原（PSMA）在前列腺癌细胞表面特异性高表达，是前列腺癌分子影像与靶向治疗的理想靶点。核素标记PSMA配体在前列腺癌分子影像诊断及靶向治疗中具有极为重要的研究价值。

放射性药物首次临床应用，确立新放射性药物在人体内是否按照预期发挥作用，是实验研究到临床研究的重要环节。首次临床应用能够发现有潜力的放射性药物，对于有较大潜力的放射性药物，将会加快临床试验研究进程，促进放射性药物临床转化，对放射性药物的创新发展至关重要。

本文就近年来放射性药物在肿瘤学、神经学领域中的首次临床应用进行综述。

1 肿瘤放射性药物首次临床应用

1.1 神经内分泌肿瘤

用各种放射性核素标记的生长抑素类似物（SSAs）已经用于神经内分泌肿瘤的诊断和治疗中[1-2]。PRRT已成为不可切除或转移性胃肠胰腺肿瘤、支气管肺肿瘤和其他神经内分泌肿瘤治疗的主要方法。其展现出极好的安全性、较高的疾病控制率、生活质量改善和生存益处[1]。尤其是在中肠神经内分泌肿瘤中，^{177}Lu-DOTATATE比高剂量长效奥曲肽更为有效，这也促进了美国食品药品监督管理局（FDA）对该药的批准[3]。同时，对于该类药物的改进及其他靶点的选取也在进行中，见表1。

表1 近年来神经内分泌肿瘤放射性药物首次临床应用

放射性药物	发表时间	刊物
^{18}F-MFBG[4]	2018 Jan	J Nucl Med
^{152}Tb-DOTATOC[5]	2017 Oct	Dalton Trans
^{68}Ga-DATA-TOC[6]	2019 May	EJNMMI Res
^{18}F-Octreotate[7]	2016 Aug	J Nucl Med
^{64}Cu-DOTATATE[8]	2015 Jun	J Nucl Med
^{18}F-Flubrobenguane[9]	2021 Apr	J Nucl Med

1.2 前列腺癌

PRRT的成功应用为商业开发PSMA靶向治疗的临床价值提供了动力。PSMA导向PET成像是前列腺癌的无创性诊断技术，可用于前列腺癌诊断、分期和监测治疗反应，监测复发等[10-11]。美国FDA已于2020年12月批准了^{68}Ga-PSMA11的临床应用。^{18}F标记的PSMA配体的注册试验正在进行，美国FDA于2021年4月批准其临床应用。而一项前瞻性、随机的^{177}Lu标记的PSMA-617 III期临床研究已经完成，实验结果将很快分布。尽管如此，美国FDA已于2021年6月就批准了^{177}Lu-PSMA-617用于治疗PSMA阳性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）。放射性核素治疗显著改善患者的无进展生存率将引起核医学治疗的革新。同样的，对于该类药物的改进及其他靶点的选取也在进行中，见表2。

表2 近年来前列腺癌放射性药物首次临床应用

放射性药物	发表时间	刊物
^{99m}Tc-PSMA-I&S[12]	2017 Feb	J Nucl Med
^{225}Ac-PSMA-617[13]	2016 Dec	J Nucl Med
^{177}Lu-RM2[14]	2020 Jan	Eur J Nucl Med Mol Imaging
^{152}Tb-PSMA-617[15]	2019 Jul	EJNMMI Res
^{18}F-JK-PSMA-7[16]	2020 Feb	J Nucl Med
^{44}Sc-PSMA-617[17]	2017 Sep	Theranostics
^{68}Ga/^{177}Lu-PSMA I&T[18]	2015 Aug	J Nucl Med
^{68}Ga-BBN-RGD[19]	2017 Feb	J Nucl Med
^{225}Ac-PSMA-617[13]	2016 Dec	J Nucl Med
^{64}Cu-PSMA-617[20]	2016 Oct	Cancer BiotherRadiopharm
^{11}C-Sarcosine[21]	2017 Aug	J Nucl Med
^{177}Lu-EB-PSMA-617[22]	2019 Jan	Eur J Nucl Med Mol Imaging
^{89}Zr-J591[23]	2015 Dec	Clin Cancer Res

1.3 其他肿瘤

除了目前研究比较多的神经内分泌肿瘤和前列腺癌放射性诊疗药物，其他作用于肿瘤不同靶点的

放射性诊疗药物也在临床研究中。如靶向趋化因子受体4(CXCR4),主要适应症是血液恶性肿瘤,如多发性骨髓瘤、白血病和中枢神经系统淋巴瘤。另一个非常有吸引力的靶点是成纤维细胞活化蛋白(FAP),它在肿瘤基质的癌相关成纤维细胞和一些癌细胞中高度表达。FAP导向的诊疗一体化将能够使用PET对FAP表达进行成像并靶向肿瘤基质进行治疗[24]。当肿瘤细胞,如某些软组织肉瘤,也表达FAP时,单独使用FAP配体的治疗可能是有效的。对于不表达FAP的癌细胞,可能需要用FAP抑制剂靶向肿瘤基质和用药理学方法靶向癌细胞的联合疗法,以在大多数癌症中实现更深远的治疗效果[25]。

其他潜在的治疗靶点包括在多种预后不良的癌症中过度表达的整合素(如$\alpha_v\beta_6$整合素)[25]和黑素皮质素亚型1(一种在大多数黑素瘤中高度表达的受体)[26],早期临床研究正在对其进行探索,见表3。

表3 近年来多种肿瘤放射性药物首次临床应用

放射性药物	病种	发表时间	刊物
^{89}Zr-RG7356[27]	广谱	2016 Nov	Oncotarget
^{89}Zr-Pertuzumab[28]	乳腺癌	2018 Jun	J Nucl Med
^{99m}Tc-HYNIC-LY[29]	乳腺癌	2020 Apr	RegulToxicolPharmacol
L-5-^{11}C-glutamine[30]	结直肠癌	2021Apr	J Nucl Med
^{68}Ga-NT-20.3[31]	胰腺导管腺癌	2021 Apr	Eur J Nucl Med Mol Imaging
^{18}F-$\alpha_v\beta_6$[32]	广谱	2019 Feb	Clin Cancer Res
^{68}Ga-NODAGA-THERANOST[33]	整合素受体(+)	2015 May	Cancer BiotherRadiopharm
^{82}Rb[34]	广谱	2019 May	Nucl Med Commun
^{124}I-PGN650[35]	广谱	2017Jan	Mol Imaging
^{68}Ga-NOTA-AE105[36]	广谱	2017 Mar	J Nucl Med
^{18}F-AzaFol[37]	叶酸受体显像(广谱)	2020 Apr	EJNMMI Res
^{68}Ga-NODAGA-RGDyK[38]	食管癌	2016 Nov	Clin Nucl Med
^{18}F-DASA-23[39]	颅内恶性肿瘤	2020 Aug	Eur J Nucl Med Mol Imaging
^{99m}Tc-PD-L1[40]	PD-L1(+)	2019 Sep	J Nucl Med
^{89}Zr-atezolizumab[41]	PD-L1(+)	2018 Dec	Nat Med
^{111}In-CP04[42]	甲状腺髓样癌	2016 Mar	Eur J Pharm Sci
^{68}Ga-NEB[43]	肝血管瘤	2015 Oct	J Nucl Med
^{177}Lu/^{90}Y-CXCR4[44]	多发性骨髓瘤	2016 Feb	J Nucl Med
^{177}Lu-pentixather[45]	多发性骨髓瘤	2017 Jun	Theranostics
^{11}C-PS13[46]	COX-1(+)	2020 Dec	Eur J Nucl Med Mol Imaging
^{18}F-Triacoxib[47]	COX-2(+)	2020 Jan	Mol Pharm
^{68}Ga-IRDye800CW-BBN[48]	胶质瘤	2018 Apr	Theranostics
^{68}Ga-NOTA-NFB[49]	胶质瘤	2015 Apr	Theranostics
^{212}Pb-TCMC-Trastuzumab[50]	表皮生长因子受体(+)	2018 Jul	Am J Clin Oncol
^{68}Ga-Nanocolloid[51]	前哨淋巴结	2018 Dec	J Nucl Med

2 神经系统放射性药物首次临床应用

近年来,利用大脑PET显像剂可对大多数神经退行性疾病进行可视化。这一进展始于β-淀粉样蛋白PET显像剂的批准,以及第一个批准的tau(一种参与微管稳定的微管相关蛋白)PET显像剂。此外,α-突触核蛋白、TDP43(43KDA TAR DNA结合蛋白)、泛素和其他蛋白质聚集体的PET显像剂也有望用于神经退行性疾病,因为它们代表了不同痴呆和运动障碍的组织病理学特征。

随着分子脑成像在临床上的广泛应用,可以预测未来对神经退行性疾病的定义和诊断方法将受到严格的审查。这种模式转变的主要原因是,目前这些放射性药物的应用仅停留在神经退行性疾病的诊断方面,尚无法提供改善疾病的治疗手段。以阿尔茨海默病为例,最近有人建议基于生物学基础对其重新进行定义,即通过对淀粉样蛋白、tau和神经变性进行诊断测试[52]。一旦靶向治疗药物获得成功,这种模式转变将PET和其他分子诊断置于主导地位有望应用于其他神经退行性疾病,见表4。

表4 近年来神经系统放射性药物首次临床应用节选

放射性药物	病种	发表时间	刊物
^{63}Zn-zinc citrate[53]	阿尔茨海默病	2016 Dec	Mol Imaging
18F-THK5351[54]	阿尔茨海默病	2016 Feb	J Nucl Med
^{18}F-PI-2620[55]	阿尔茨海默病	2020 Jun	J Nucl Med
^{18}F-FPYBF-2[56]	阿尔茨海默病	2018 May	Ann Nucl Med
^{18}F-MK-6240[57]	阿尔茨海默病	2020 Feb	Mol Imaging Biol
^{18}F-EKZ-001[58]	阿尔茨海默病和肌萎缩性侧索硬化症	2021 Feb	Eur J Nucl Med Mol Imaging
4-^{18}F-fluorobenzyl-dexetimide[59]	毒蕈碱受体(+)	2020 Jun	EJNMMI Res
^{11}C-LSN3172176[60]	毒蕈碱受体(+)	2021 Apr	J Nucl Med
^{18} F-FTC-146[61]	神经炎症	2017 Dec	J Nucl Med
^{11}C-MC1[62]	神经炎症	2020 May	J Neuroinflammation
^{11}C-JNJ54173717[63]	神经炎症	2019 Sep	Eur J Nucl Med Mol Imaging
^{18}F-GE180[64]	神经炎症	2016 Nov	J Nucl Med
^{18}F-FTC-146[65]	S1R相关疾病	2017 Oct	Mol Imaging Biol

3 近年国际上获批的诊疗一体化放射性药物

近年来诊疗一体化放射性药物发展迅速。神经内分泌肿瘤、前列腺癌诊疗一体化放射性药物文献报道、指南发表与FDA批准情况,见表5。

表5 常用诊疗一体化放射性药物文献报道、指南发布与FDA批准时间

放射性药物	文献开始报道时间	指南发表时间	FDA批准时间
^{68}Ga-DOTATATE	2006年	2017年	2016年
^{68}Ga-DOTATOC	2001年	2017年	2019年
^{177}Lu-DOTATATE	2008年	2013年	2018年
^{68}Ga-PSMA	2010年	2017年	2020年
^{177}Lu-PSMA	2015年	2019年	2021年

国际上放射性药物在FDA批准10多年前,就已经有临床研究报道。放射性药物首次临床应用早于上市前。欧美核医学会发布的诊疗一体化放射性药物临床操作指南,也早于FDA批准以前,说明放射性药物在FDA批准前,已经在临床使用,服务临床。

放射性药物首次临床应用美国和德国较多,见图1。近些年新批准的神经内分泌肿瘤、前列腺癌诊疗一体化放射性药物多来源于德国,这与德国放射性药物首次临床应用政策支持导向有关。在德国,引进新放射性药物使用时,只要该药物制备直接在医师监管下,即允许医师为个体患者使用药物。在一些大学里,这样的药物申请会被伦理委员会作为同情用药进行审查。

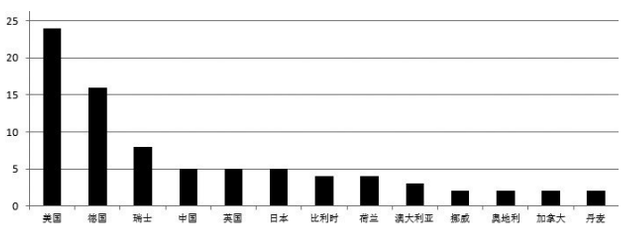


图1 2015年-2020年放射性药物首次临床应用报道国家分布(单位:药物种类)

靶向放射配体疗法(radioligand therapy, RLT)将放射性核素连接到肿瘤特异抗原相结合的分子上,将作用距离很短的放射线集中在肿瘤组织局部,从而减少对周围和全身其它健康组织的损伤。与其它肿瘤治疗方法相比,RLT通过显像结果来计算达到最佳疗效与安全用药剂量,不受常规耐药性机制的影响。

^{68}Ga-DOTATATE成为神经内分泌肿瘤影像诊断的"金标准",^{177}Lu-DOTATATE成为转移性神经内分泌肿瘤的一线治疗方法,^{68}Ga-PSMA成为前列腺癌诊断的无创性诊断方法,用于前列腺癌诊断、分期和监测治疗反应,^{177}Lu-PSMA有望成为转移性去势抵抗性前列腺癌的一线治疗方法。

4 中国医用同位素规划及促进放射性药物首次临床应用

我国医用同位素严重依赖进口,制约了我国核医学发展。为了解决制约我国核医学发展的瓶颈问题,研究人员多渠道提出了支持核医学发展的建议。

中国工程院于2017年底设立了由赵宪庚院士担任负责人的“中国核科学技术发展战略研究”重大咨询项目，其中课题3为“核技术应用”。该课题组（张传飞、彭述明、杨宇川、陈跃、谢翔等）多次组织国内核医学及放射性药物专家（陈跃、张永学、何作祥、杨志、李方、李思进、罗志福、张劲松、刘宁、张福君、张锦明等）研讨，通过系统调研分析我国“核与医”面临的问题。2019年10月初向党中央呈报《关于扭转医用同位素卡脖子局面，建立稳定自主供给体系的建议》的院士建议（2019年第31期，签署人：赵宪庚、欧阳晓平、夏佳文、陈念念、张传飞、李思进）。刘鹤副总理10月底做出重要批示“事关人民健康的项目要优先”。为落实院士建议的批示精神，2020年初国防科工局牵头组织我国医用同位素规划编制，并多次召开研讨会，积极吸纳同位素、放射性药物、核医学领域专家意见，国家原子能机构、科技部、公安部、生态环境部、交通运输部、国家卫生健康委、国家医疗保障局、国家药品监督管理局联合，于2021年3月发布了《国家医用同位素中长期发展规划（2021-2035年）》，内容包括反应堆、加速器、药物研发、诊疗设备、废物处置、行业规范、核医学推广、医保政策、人才培养等多个方面，我国医用同位素的发展将极大加快推动我国核医学的发展。

我国医用同位素发展目标是建立稳定自主的医用同位素保障体系，满足人民日益增长的健康需求。

我国多年来没有批准新的放射性药物，在新型放射性药物研发方面，还有待提高。为了促进我国放射性药物创新发展，我们可以在放射性药物首次临床应用方面学习德国经验，在有Ⅳ类放射性药品许可证的医疗机构，允许医师为个体患者制备和使用新型放射性药物。通过成立放射性药物专家委员会，指导放射性药物高质量发展，克服新型放射性药物研发、创新、临床转化与临床研究各方面的困难，让更多诊疗一体化放射性药物可以应用于临床，改善患者预后和延长生命。

5 小结与展望

核医学利用微量放射性药物进行诊断与治疗，具有简便安全的特点，核医学诊疗是提高人民生命健康水平不可或缺的手段。核医学高质量发展对推动健康中国的建设具有重大意义。近年FDA先后批准了用于神经内分泌肿瘤成像和治疗的诊疗一体化药物^{68}Ga/^{177}Lu-DOTATATE，以及用放射性核素标记的PSMA配体成像和治疗前列腺癌取得令人振奋的结果。诊疗一体化放射性药物在甲状腺疾病、神经内分泌肿瘤与前列腺癌中发挥着重要的价值，随着新靶点诊疗一体化新型放射性药物的研发，更多放射性药物首次临床应用开展，可以预见放射性药物在肺癌、乳腺癌、肝癌等诊疗中也将发挥的重要作用，为疾病的诊疗创造更多的可能。

参 考 文 献

[1] Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, *et al*. Radiolabeled somatostatin analogue therapy of gastroenteropancreatic cancer[J]. Semin Nucl Med, 2016, 46(3): 225-238.

[2] 陈跃, 霍力, 兰晓莉, 等. 68Ga-DOTA-生长抑素受体PET/CT神经内分泌肿瘤显像操作指南[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(9): 1281-1284.

[3] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, *et al*. Phase 3 trial of^{177}Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135.

[4] Pandit-Taskar N, Zanzonico P, Staton KD, *et al*. Biodistribution and dosimetry of^{18}F-meta-fluorobenzylguanidine: a first-in-human PET/CT imaging study of patients with neuroendocrine malignancies[J]. J Nucl Med, 2018, 59(1): 147-153.

[5] Baum RP, Singh A, Benešová M, *et al*. Clinical evaluation of the radiolanthanide terbium-152: first-in-human PET/CT with ^{152}Tb-DOTATOC[J]. Dalton Trans, 2017, 46(42): 14638-14646.

[6] Sinnes JP, Nagel J, Waldron BP, *et al*. Instant kit preparation of ^{68}Ga-radiopharmaceuticals via the hybrid chelator DATA: clinical translation of [^{68}Ga]Ga-DATA-TOC[J]. EJNMMI Res, 2019, 9(1): 48.

[7] Dubash SR, Keat N, Mapelli P, *et al*. Clinical translation of a Click-labeled ^{18}F-octreotate radioligand for imaging neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2016, 57(8): 1207-1213.

[8] Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, *et al*. ^{64}Cu-DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: a prospective head-to-head comparison with ^{111}In-DTPA-octreotide in 112 patients[J]. J Nucl Med, 2015, 56(6): 847-854.

[9] Kessler L, Schlitter AM, Krönke M, *et al*. First experience using ^{18}F-flubrobenguane PET imaging in patients with suspected pheochromocytoma or paraganglioma[J]. J Nucl Med, 2021, 62(4): 479-485.

[10] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, *et al*. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(4): 630-642.

[11] 陈跃, 霍力, 兰晓莉, 等. 68Ga-前列腺特异性膜抗原PET/CT前列腺癌显像操作指南[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(10): 1441-1444.

[12] Robu S, Schottelius M, Eiber M, *et al*. Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2017, 58(2): 235-242.

[13] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, *et al*. ^{225}Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2016, 57(12): 1941-1944.

[14] Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, *et al*. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist [^{177}Lu]Lu-RM2: a radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(1): 123-135.

[15] Müller C, Singh A, Umbricht CA, *et al*. Preclinical investigations and first-in-human application of ^{152}Tb-PSMA-617 for PET/CT imaging of prostate cancer[J]. EJNMMI Res, 2019, 9(1): 68.

[16] Dietlein F, Hohberg M, Kobe C, *et al*. An ^{18}F-labeled PSMA ligand for PET/CT of prostate cancer: first-in-humans observational study and clinical experience with ^{18}F-JK-PSMA-7 during the first year of application[J]. J Nucl Med, 2020, 61(2): 202-209.

[17] Eppard E, de la Fuente A, Benešová M, *et al*. Clinical translation and first in-human use of [^{44}Sc]Sc-PSMA-617 for PET imaging of metastasized castrate-resistant prostate cancer[J]. Theranostics, 2017, 7(18): 4359-4369.

[18] Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, *et al*. ^{68}Ga- and ^{177}Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies[J]. J Nucl Med, 2015, 56(8): 1169-1176.

[19] Zhang JJ, Niu G, Lang LX, *et al*. Clinical translation of a dual integrin $\alpha_v\beta_3$- and gastrin-releasing peptide receptor-targeting PET radiotracer, ^{68}Ga-BBN-RGD[J]. J Nucl Med, 2017, 58(2): 228-234.

[20] Grubmüller B, Baum RP, Capasso E, *et al*. ^{64}Cu-PSMA-617 PET/CT imaging of prostate adenocarcinoma: first in-human studies[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2016, 31(8): 277-286.

[21] Piert M, Shao X, Raffel D, *et al*. Preclinical evaluation of ^{11}C-sarcosine as a substrate of proton-coupled amino acid transporters and first human application in prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2017, 58(8): 1216-1223.

[22] Zang J, Fan XR, Wang H, *et al*. First-in-human study of ^{177}Lu-EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(1): 148-158.

[23] Pandit-Taskar N, O´Donoghue JA, Durack JC, *et al*. A phase I/II study for analytic validation of ^{89}Zr-J591 ImmunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(23): 5277-5285.

[24] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, *et al*. ^{68}Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 801-805.

[25] Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS, *et al*. Radiotheranostics: a roadmap for future development[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): e146-e156.

[26] Li MS, Zhang XL, Quinn TP, *et al*. Automated cassette-based production of high specific activity [$^{203/212}$Pb]peptide-based theranostic radiopharmaceuticals for image-guided radionuclide therapy for cancer[J]. Appl Radiat Isot, 2017, 127: 52-60.

[27] Menke-van der Houven van Oordt CW, Gomez-Roca C, van Herpen C, *et al*. First-in-human phase I clinical trial of RG7356, an anti-CD44 humanized antibody, in patients with advanced, CD44-expressing solid tumors[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 80046-80058.

[28] Ulaner GA, Lyashchenko SK, Riedl C, *et al*. First-in-human human epidermal growth factor receptor 2-targeted imaging using ^{89}Zr-Pertuzumab PET/CT: dosimetry and clinical application in patients with breast cancer[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 900-906.

[29] Biabani Ardakani J, Talebpour Amiri F, Khorramimoghaddam A, *et al*. Preclinical pharmacokinetic, biodistribution, radiation dosimetry, and toxicity studies of ^{99m}Tc-HYNIC-$(Ser)_3$-LTVPWY: a novel HER2-targeted peptide radiotracer[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2020, 112: 104591.

[30] Cohen AS, Grudzinski J, Smith GT, *et al*. First-in-human PET imaging and estimated radiation dosimetry of L-[5-^{11}C]-glutamine in patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Nucl Med, 2021. DOI: 10.2967/jnumed.120.261594. Epub ahead of print.

[31] Hodolic M, Wu WY, Zhao ZY, *et al*. Safety and tolerability of ^{68}Ga-NT-20.3, a radiopharmaceutical for targeting neurotensin receptors, in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: the first in-human use[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(4): 1229-1234.

[32] Hausner SH, Bold RJ, Cheuy LY, *et al*. Preclinical development and first-in-human imaging of the integrin $\alpha_v\beta_6$ with [^{18}F]$\alpha_v\beta_6$-binding peptide in metastatic carcinoma

[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(4): 1206−1215.

[33] Baum RP, Kulkarni HR, Müller D, *et al*. First−in−human study demonstrating tumor−angiogenesis by PET/CT imaging with ^{68}Ga−NODAGA−THERANOST, a high−affinity peptidomimetic for $\alpha_v\beta_3$ integrin receptor targeting[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2015, 30(4): 152−159.

[34] Khandani AH, Commander CW, Desai H, *et al*. Visual and semiquantitative analysis of ^{82}Rb uptake in malignant tumors on PET/CT: first systematic analysis[J]. Nucl Med Commun, 2019, 40(5): 532−538.

[35] Laforest R, Dehdashti F, Liu YJ, *et al*. First−in−Man evaluation of ^{124}I−PGN650: a PET tracer for detecting phosphatidylserine as a biomarker of the solid tumor microenvironment[J]. Mol Imaging, 2017, 16: 1536012117733349.

[36] Skovgaard D, Persson M, Brandt−Larsen M, *et al*. Safety, dosimetry, and tumor detection ability of ^{68}Ga−NOTA−AE105: first−in−human study of a novel radioligand for uPAR PET imaging[J]. J Nucl Med, 2017, 58(3): 379−386.

[37] Gnesin S, Müller J, Burger IA, *et al*. Radiation dosimetry of ^{18}F−AzaFol: a first in−human use of a folate receptor PET tracer[J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 32.

[38] Van Der Gucht A, Pomoni A, Jreige M, *et al*. ^{68}Ga−NODAGA−RGDyK PET/CT imaging in esophageal cancer: first−in−human imaging[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(11): e491−e492.

[39] Beinat C, Patel CB, Haywood T, *et al*. Human biodistribution and radiation dosimetry of [^{18}F]DASA−23, a PET probe targeting pyruvate kinase M2[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(9): 2123−2130.

[40] Xing Y, Chand G, Liu CC, *et al*. Early phase I study of a ^{99m}Tc−labeled anti−programmed death ligand−1 (PD−L1) single−domain antibody in SPECT/CT assessment of PD−L1 expression in non−small cell lung cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(9): 1213−1220.

[41] Bensch F, van der Veen EL, Lub−de Hooge MN, *et al*. ^{89}Zr−atezolizumab imaging as a non−invasive approach to assess clinical response to PD−L1 blockade in cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(12): 1852−1858.

[42] Pawlak D, Rangger C, Kolenc Peitl P, *et al*. From preclinical development to clinical application: kit formulation for radiolabelling the minigastrin analogue CP04 with In−111 for a first−in−human clinical trial[J]. Eur J Pharm Sci, 2016, 85: 1−9.

[43] Zhang JJ, Lang LX, Zhu ZH, *et al*. Clinical translation of an albumin−binding PET radiotracer ^{68}Ga−NEB[J]. J Nucl Med, 2015, 56(10): 1609−1614.

[44] Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, *et al*. First−in−human experience of CXCR4−directed endoradiotherapy with ^{177}Lu− and ^{90}Y−labeled pentixather in advanced−stage multiple myeloma with extensive intra− and extramedullary disease[J]. J Nucl Med, 2016, 57(2): 248−251.

[45] Schottelius M, Osl T, Poschenrieder A, *et al*. [^{177}Lu]pentixather: comprehensive preclinical characterization of a First CXCR4−directed endoradiotherapeutic agent[J]. Theranostics, 2017, 7(9): 2350−2362.

[46] Kim MJ, Lee JH, Juarez Anaya F, *et al*. First−in−human evaluation of [^{11}C]PS13, a novel PET radioligand, to quantify cyclooxygenase−1 in the brain[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(13): 3143−3151.

[47] Litchfield M, Wuest M, Glubrecht D, *et al*. Radiosynthesis and biological evaluation of [^{18}F]triacoxib: a new radiotracer for PET imaging of COX−2[J]. Mol Pharm, 2020, 17(1): 251−261.

[48] Li DL, Zhang JJ, Chi CW, *et al*. First−in−human study of PET and optical dual−modality image−guided surgery in glioblastoma using ^{68}Ga−IRDye800CW−BBN[J]. Theranostics, 2018, 8(9): 2508−2520.

[49] Wang Z, Zhang MR, Wang L, *et al*. Prospective study of ^{68}Ga−NOTA−NFB: radiation dosimetry in healthy volunteers and first application in glioma patients[J]. Theranostics, 2015, 5(8): 882−889.

[50] Meredith RF, Torgue JJ, Rozgaja TA, *et al*. Safety and outcome measures of first−in−human intraperitoneal α radioimmunotherapy with ^{212}Pb−TCMC−trastuzumab[J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(7): 716−721.

[51] Doughton JA, Hofman MS, Eu P, *et al*. A first−in−human study of ^{68}Ga−nanocolloid PET/CT sentinel lymph node imaging in prostate cancer demonstrates aberrant lymphatic drainage pathways[J]. J Nucl Med, 2018, 59 (12): 1837−1842.

[52] Jack CRJ, Bennett DA, Blennow K, *et al*. NIA−AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer´s disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535−562.

[53] DeGrado TR, Kemp BJ, Pandey MK, *et al*. First PET imaging studies with ^{63}Zn−Zinc citrate in healthy human participants and patients with Alzheimer disease[J]. Mol Imaging, 2016, 15: 1536012116673793.

[54] Harada R, Okamura N, Furumoto S, *et al*. ^{18}F−THK5351: a novel PET radiotracer for imaging neurofibrillary pathology in Alzheimer disease[J]. J Nucl Med, 2016, 57(2): 208−214.

[55] Mueller A, Bullich S, Barret O, *et al*. Tau PET imaging

with ^{18}F−PI−2620 in patients with Alzheimer disease and healthy controls: a first−in−humans study[J]. J Nucl Med, 2020, 61(6): 911−919.

[56] Nishii R, Higashi T, Kagawa S, *et al*. ^{18}F−FPYBF−2, a new F−18 labelled amyloid imaging PET tracer: biodistribution and radiation dosimetry assessment of first−in−man ^{18}F−FPYBF−2 PET imaging[J]. Ann Nucl Med, 2018, 32(4): 256−263.

[57] Koole M, Lohith TG, Valentine JL, *et al*. Preclinical safety evaluation and human dosimetry of [^{18}F]MK−6240, a novel PET tracer for imaging neurofibrillary tangles[J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22(1): 173−180.

[58] Koole M, Van Weehaeghe D, Serdons K, *et al*. Clinical validation of the novel HDAC6 radiotracer [^{18}F] EKZ−001 in the human brain[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(2): 596−611.

[59] Pain CD, O´Keefe GJ, Ackermann U, *et al*. Human biodistribution and internal dosimetry of 4−[^{18}F]fluorobenzyl−dexetimide: a PET radiopharmaceutical for imaging muscarinic acetylcholine receptors in the brain and heart[J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 61.

[60] Naganawa MK, Nabulsi N, Henry S, *et al*. First−in−human assessment of ^{11}C−LSN3172176, an M1 muscarinic acetylcholine receptor PET radiotracer[J]. J Nucl Med, 2021, 62(4): 553−560.

[61] Hjørnevik T, Cipriano PW, Shen B, *et al*. Biodistribution and radiation dosimetry of ^{18}F−FTC−146 in humans[J]. J Nucl Med, 2017, 58(12): 2004−2009.

[62] Shrestha S, Kim MJ, Eldridge M, *et al*. PET measurement of cyclooxygenase−2 using a novel radioligand: upregulation in primate neuroinflammation and first−in−human study[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 140.

[63] Van Weehaeghe D, Koole M, Schmidt ME, *et al*. [^{11}C] JNJ54173717, a novel P2X7 receptor radioligand as marker for neuroinflammation: human biodistribution, dosimetry, brain kinetic modelling and quantification of brain P2X7 receptors in patients with Parkinson's disease and healthy volunteers[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(10): 2051−2064.

[64] Fan Z, Calsolaro V, Atkinson RA, *et al*. Flutriciclamide (^{18}F−GE180) PET: first−in−human PET study of novel third−generation *in vivo* marker of human translocator protein[J]. J Nucl Med, 2016, 57(11): 1753−1759.

[65] Shen B, Park JH, Hjørnevik T, *et al*. Radiosynthesis and first−in−human PET/MRI evaluation with clinical−grade [^{18}F]FTC−146[J]. Mol Imaging Biol, 2017, 19 (5): 779−786.

（2021−06−22 收稿）

专 家 简 介



陈跃，西南医科大学二级教授，博士研究生导师。现任附属医院核医学科主任，核医学与分子影像四川省重点实验室主任，四川省学术和技术带头人，四川省医学会核医学专业委员会第七届主任委员，四川省医师协会核医学科医师分会第三届侯任会长，四川省核医学科医疗质控中心主任，中国医师协会核医学医师分会常委，中华医学会核医学分会委员，PET学组副组长，中国核学会核医学分会常务理事。主要从事核素的临床应用及其基础研究。担任《中华核医学与分子影像杂志》、《国际放射医学核医学杂志》、《西南医科大学学报》编委。获第三届中国核医学医师奖。2016年批准享受国务院特殊津贴。2018年获国之名医优秀风范。2021年获得四川省科技系统先进个人。第一主研获得四川省科技进步奖二等奖2项，中华医学科技奖二等奖1项，省部级三等奖3项。主持国家自然科学基金重点项目1项、国家自然科学基金项目3项、省厅课题16项，发表论文100多篇。获发明专利5项。主编《儿科核医学》、《实用骨关节核医学》专著。培养博士、硕士研究生60多人。将核医学科打造成区域影响力最大的专科，连续六年获复旦大学最佳专科排行榜西南区第二名。