

# 氟<sup>[18F]</sup>脱氧葡萄糖的多中心临床研究

张政伟<sup>1</sup> 华逢春<sup>1</sup> 管一晖<sup>1</sup> 谢明宣<sup>2</sup> 崔兵<sup>2</sup> 孔令山<sup>2</sup> 江旭峰<sup>3</sup> 李彪<sup>3</sup> 薛方平<sup>1</sup>  
左传涛<sup>1</sup> 赵军<sup>1</sup> 王红兵<sup>1</sup>

1 ( 复旦大学附属华山医院 PET 中心 上海 200235 )

2 ( 第二军医大学长海医院核医学科 上海 200433 )

3 ( 上海第二医科大学附属瑞金医院核医学科 上海 200025 )

**摘要** 验证上海科兴药业公司提供的氟<sup>[18F]</sup>脱氧葡萄糖 ( <sup>18</sup>F-FDG ) 注射液的安全性和有效性, 并对 1 个供药中心对多个需要 <sup>18</sup>F-FDG 的单位供药的可行性进行探讨。对上海科兴药业公司提供给 3 家医院的 19 批显像药物 ( <sup>18</sup>F-FDG ) 进行了性状观察、酸碱度测定、放射化学纯度测定 ( 稳定性最长至合成后 9 h )、无菌测定、比活度测定、内毒素测定等。药物质量符合要求后静脉注射并显像。结果显示所测试的氟<sup>[18F]</sup>脱氧葡萄糖 ( <sup>18</sup>F-FDG ) 质量符合标准, 放置 9 h 后放射性化学纯度仍符合要求, 经过 65 例患者的 <sup>18</sup>F-FDG 临床验证, 未发现不良反应, 显像效果良好; 所完成的 65 例病人检查中, 图像质量均达到甲级片的要求, 无 1 例有不良反应, 与多数患者 ( 89.23% ) 的临床最终诊断相符合, 假阳性率为 4.61%、假阴性率为 6.15%。该显像剂安全有效, 可以在具有 PET 扫描仪或者可以使用 <sup>18</sup>F-FDG 的符合线路 SPECT 扫描仪的多个医疗单位使用。

**关键词** <sup>18</sup>F-FDG, 正电子发射型计算机断层, 脱氧葡萄糖, 肿瘤

**中图分类号** R817

正电子发射断层显像 ( Positron Emission Tomography, PET ) 是目前最先进的临床核医学影像技术, 而氟<sup>[18F]</sup>-脱氧葡萄糖注射液 ( <sup>18</sup>F-FDG ) 是 PET 最为常用的显像剂, 占了现有的 PET 显像剂的 90% 以上。在我国所检查的 PET 病例绝大多数使用的显像剂也是 <sup>18</sup>F-FDG, 在 PET 引进的同时药品监督管理局和国家卫生部也对相应的超短半衰期正电子药物的生产和应用作了相关的规定。现按国家药品监督管理局药品注册司批件号 2001XL0146, 指定由华山医院作为临床研究负责单位完成对上海科兴药业公司生产的 <sup>18</sup>F-FDG 的临床研究工作, 第二军医大学长海医院、上海第二医科大学瑞金医院作为参加单位从 2002 年 9 月至 2003 年 6 月也对上海科兴药业公司生产的注射用 <sup>18</sup>F-FDG 进行了临床试验。

## 1 资料与方法

### 1.1 药物部分

药物由上海科兴药业公司提供并完成质量分析。参照美国药典 26 版及有关资料<sup>[1-9]</sup>在生产厂家

和医院完成以下几种测试:

( 1 ) 性状观察: 肉眼观察应为无色、透明、无沉淀。

( 2 ) 酸碱度测定: 用 pH 试纸测定, 范围为 4.5—7.5 为合格。

( 3 ) 放射化学纯度测定 ( 90% 以上为合格 ): HPLC 测定, 固定相用高效糖柱 ( Waters, 4.6 mm × 250 mm ), 流动相用 85% 的乙腈水溶液, 柱温 30 。

( 4 ) 无菌测定: 取 0.25 mL 样品, 并在酒精灯上加入到无菌培养液中, 盖上塞子送检验科测定。送检周期 2 星期。

( 5 ) 活度测定: 采用活度计 ( CAPINTEC, CRC®-15R ) 测量。

( 6 ) 内毒素测定: 采用鲎试剂测定法测定。

### 1.2 临床验证

( 1 ) 病例入选条件: 患者应具备较详尽的临床资料, 患者签有知情同意书, 可坚持随访一个月以上, 神经系统疾病患者要求 24 h 内禁用咖啡、香烟、酒或者药物, 检查前夜保证充足睡眠, 禁食 4 h 以

第一作者: 张政伟, 男, 1975 年出生, 1998 年 7 月毕业于复旦大学化学系应用化学专业、获理学学士学位, 现在复旦大学附属华山医院 PET 中心从事正电子药物的研究工作, 研究实习生

通讯作者: 管一晖: E-mail: guanyihui@hotmail.com

收稿日期: 2004-12-02, 修回日期: 2005-03-05

上,血糖测定在正常范围内。如果出现患者中途拒绝参加等各种原因造成未能完成检查者则剔除。

(2)仪器质控:参加试验前由上海市核医学质控中心对参加单位 PET 显像仪进行质控检查。

(3)患者所须观察项目:血常规检查、基础生命体征,血糖测定。

(4)注射后 45 min 后行心脏或脑显像,1 h 后行全身显像。在华山医院使用 HR<sup>+</sup> ECAT PET。肿瘤患者按 7.4 MBq/kg 使用(最高剂量为 740 MBq);神经系统疾病患者按 5.18 MBq/kg 使用(最高剂量为 370 MBq);心脏显像剂量按 5.18 MBq/kg 使用(最高剂量为 370 MBq)。长海医院和瑞金医院均为 NaI 晶体的 PET,使用剂量为 2.6 MBq/kg(最高剂量不超过 222 MBq)。

(5)注射 <sup>18</sup>F-FDG 后,观察注射前 10 min 和注射后 0.5 h 的呼吸、脉搏、血压及不适反应。发现不良反应立即终止试验,及时处理不良反应,对病例发生反应的原因进行分析,分析是否与试验有关,并在 24 h 内上报药品监督管理局。不良反应造成的后果及经济后果由供应商负责。

## 2 结果

### 2.1 药物部分

(1)质量稳定:上海科兴药业公司提供的氟 [<sup>18</sup>F]脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)注射液都储存于 10 mL 无菌瓶中(贴有标签)并放入铅容器内,容器外部的标签记录数据清晰。19 批的 <sup>18</sup>F-FDG 外观形状符合要求,pH 值在 4.5—7.5 之间。放射性化学纯度均在 90%以上,以上的 <sup>18</sup>F-FDG 随机抽样三批放置 9 h 并间隔 1 h 一次进行平均放化纯度测定,其均值结果见图 1。无菌、内毒素测试抽查显示阴性。

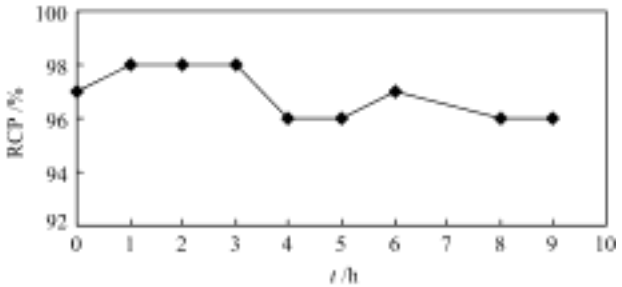


图 1 FDG 的放化纯度随时间的变化情况

Fig.1 Variation of FDG' RCP with time

(2)运输前后质量保持稳定,科兴公司生产的 <sup>18</sup>F-FDG 在运输到医院前已做质控,医院在拿到 <sup>18</sup>F-FDG 后,也同样做了 pH、放化纯度等,结果没有发现明显变化。两次检测的变化情况见图 2。对这 2 组 19 批的测定结果,用配对比较的 t 检验方法判断出两种测定放化纯度的方法没有显著性差异 (P=0.05)。也说明运输前后的质量保持稳定。

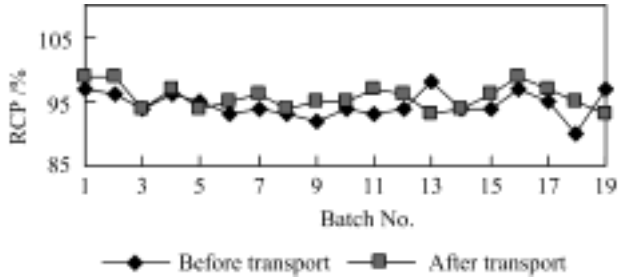


图 2 FDG 的放化纯度在运输前后的变化情况

Fig.2 The change of FDG' RCP before and after transport

### 2.2 临床验证

自 2002 年 9 月至 2003 年 6 月,共收诊 66 例患者,一例脑胶质瘤患者因为所留地址更改失访被剔除。65 例患者具体的分布见下表 1。

表 1 <sup>18</sup>F-FDG 临床验证资料

Table 1 The clinical validation information of <sup>18</sup>F-FDG

| 病种 Variety                 | 长海医院<br>Changhai Hospital | 瑞金医院<br>Ruijin Hospital | 华山医院<br>Huashan Hospital | 总计 Total |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| 消化道肿瘤 Gastric cancer       | 12                        | 6                       | 3                        | 21       |
| 肺癌 Lung cancer             | 2                         | 3                       | 10                       | 15       |
| 淋巴瘤 Lymphoma               | 2                         | 1                       | 2                        | 5        |
| 乳腺癌 Breast cancer          | 2                         |                         | 1                        | 3        |
| 脑胶质瘤 Glioma                |                           |                         | 1                        | 1        |
| 癫痫 Epilepsy                | 1                         |                         | 2                        | 3        |
| 冠心病 CAD                    |                           |                         | 2                        | 2        |
| 其它 Others                  | 1                         | 6                       | 5                        | 12       |
| 正常对照组 Normal control group |                           |                         | 3                        | 3        |
| 合计 Total                   | 20                        | 16                      | 29                       | 65       |

在所有参加试验的 65 患者中，女性 19 例，男性 46 例，年龄 16—78 岁。65 例患者统计的随访结果如下：假阳性 3 例：肺结核、结节病、前胸壁色素性基底细胞乳头状瘤各 1 例被误认为恶性病变。假阴性 4 例：肺腺癌（I 级）、肺泡细胞癌、胃癌、乳腺癌术后瘢痕组织中少量肿瘤残余组织导致了结果不正确的判断（见表 2）。

表 2 65 患者 FDG-PET 显像随访结果

Table 2 The comparison between last clinical diagnosis and FDG-PET imaging for 65 patients

|                   | 例数<br>Number<br>of cases | 符合<br>Match<br>case | 假阳性<br>False<br>positive | 假阴性<br>False<br>negative |
|-------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 病理结果<br>Pathology | 3                        | 3                   |                          |                          |
| 临床随访<br>Follow-up | 62                       | 55                  | 3                        | 4                        |
| 合计<br>Total       | 65                       | 58                  | 3                        | 4                        |

65 例随访病人中，临床符合率为 89.23%，假阳性为 4.61%、假阴性为 6.15%，假阳性的原因可能是由于结核病、结节病有大量的巨噬细胞，对葡萄糖类代谢物有一定的吸收。假阴性是由于高分化的低度恶性肿瘤、以及肺泡细胞癌对葡萄糖类药物的吸收有限所致。另外在一些手术后病人的瘢痕组织中也可残留少量肿瘤组织，这些肿瘤组织与瘢痕对葡萄糖的摄取相近，PET 难以区分，也可能导致假阴性或假阳性，这与 FDG 药物的质量性能无关，而与 PET 显像的原理以及药物的种类有关。在临床工作中应积累经验，应用延迟显像，参照其他显像剂的 PET 显像的结果，多数可以加以区分。在 65 例病人中，从图像角度分析，图像质量都属于优，均可达到甲级片的要求。而 65 例病人中无 1 例有不良反应，取得了很好的临床诊断效果，满足了临床工作的要求。

### 3 讨论

（1）药物的稳定性及安全性：对 19 批运输到医院后的 <sup>18</sup>F-FDG 测定了 pH 值、放化纯度，没有发现有明显变化，通过对这两组 19 批用不同方法测定的结果做统计分析，除发现运输前后药物的质量保持稳定之外，还对随机抽查三批的放化纯度跟踪测定至 9 h，放化纯度在所测的 9 h 内也是稳定的，放化纯度都在合格范围之内（>90%），由此说明经过运输后的药物是稳定的。虽然放置 9 h 放化纯度变化不大，但由于衰变，比活度减小至原来的 1/30，

已不适合注射于病人；而至 6 h，比活度为原来的 1/10。结合国外文献[7]的报道，<sup>18</sup>F-FDG 的有效期通常以 6 h 为佳。在 65 例患者的 <sup>18</sup>F-FDG 临床验证中，未发现任何不良反应，可以初步说明药物的安全性。

（2）有效性及外送的可行性：65 例患者的 FDG-PET 图像质量优、显像效果良好，与多数患者（89.23%）的临床诊断相符合，能满足临床的需要。对于由于显像原理以及药物造成的假阳性（4.61%）或者假阴性（6.15%），在临床显像过程中应注意区分。

<sup>18</sup>F-FDG 在运输前后其各项指标均符合要求，质量保持稳定，三个医院使用后显像效果良好。要注意的是该显像剂在运输时除了符合相关的质量标准外，包装也要符合有关的防护规定，每批的药物标签上要有药品名称、活度、测定活度时间、体积、有效期等参数，并且还要附有使用说明书。目前除了有关厂家生产 <sup>18</sup>F-FDG 外，拥有第四类《放射性药品使用许可证》的 PET 中心也能够生产。并且第四类《放射性药品使用许可证》对 <sup>18</sup>F-FDG 药品的生产、使用以及所需的各种设备都做了严格的规定，这对 <sup>18</sup>F-FDG 的使用提供了可靠的质量保证。但随着 PET 显像技术在国内的广泛应用，对 <sup>18</sup>F-FDG 的需求也日益增大<sup>[3]</sup>。以上海市为例，市内目前拥有可以使用正电子显像设备的医疗单位有 13 家，而其中只有一家单位拥有加速器及放射性药物生产线。其余 12 家医疗单位都依靠上海科兴公司提供 <sup>18</sup>F-FDG，目前由于 <sup>18</sup>F-FDG 供应不足而造成病人推迟诊断的情况经常出现。随着 PET 显像的日益广泛应用，目前这个问题变得更加突出。如果医疗单位在遵守国家有关法规的前提下可以外送多余的 <sup>18</sup>F-FDG，不仅使现有的药物生产设备可以充分利用，而且也可以使其它周边医院更加充分地使用 PET 扫描仪或者可以使用 <sup>18</sup>F-FDG 的符合线路 SPECT 扫描仪。

### 参考文献

- 1 朱承谟. PET 肿瘤显像，正电子发射断层仪（PET）质量控制和医师培训班讲义. 2002，4—16  
ZHU Chengmo. PET Tumor Imaging, PET QC and Doctor Training Class Material. 2002, 4—16
- 2 唐刚华，王明芳，唐小兰，等. 中华核医学杂志，2001，21（4）：246—248  
TANG Ganghua, WANG Mingfang, TANG Xiaolan, et al. Chin J Nucl Med, 2001, 21(4): 246—248
- 3 Official Monograph. Fludeoxyglucose, USP 26, 808—810

- 4 Fowler J S, Semin T I. Nucl Med, 2002, **32**(1): 6—12 1495—1506
- 5 Bixler A, Springer G, Lovas R. J Nucl Med Technol, 1999, **27**(1): 14—16 8 Stumpe K D M, Urbinelli M, Steinert H C, *et al.* Eur J Nucl Med, 1998, **25**(7): 721—728
- 6 Nutt R. Mol Imaging Biol, 2002, **4**(1): 11—26 9 Som P, Athins H L, Bandoypadhyay D, *et al.* J Nucl Med, 1980, **21**(7): 670—675
- 7 Joseph C, Hung P D. J Nucl Med, 2002, **43**(11):

### A multicenter clinical study of FDG-PET imaging

ZHANG Zhengwei<sup>1</sup> HUA Fengchun<sup>1</sup> GUAN Yihui<sup>1</sup> XIE Mingxuan<sup>2</sup> CUI Bing<sup>2</sup> KONG Lingshan<sup>2</sup>  
JIANG Xufeng<sup>3</sup> LI Biao<sup>3</sup> XUE Fangping<sup>1</sup> ZUO Chuantao<sup>1</sup> ZHAO Jun<sup>1</sup> WANG Hongbing<sup>1</sup>

*1(PET Center Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235)*

*2(Department of Nuclear Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433)*

*3(Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital SSMU, Shanghai 200025)*

**Abstract** To systematically evaluate the efficacy and safety of radiopharmaceutical <sup>18</sup>F-FDG provided by Shanghai Kexing Pharmaceutical Corporation, a multicenter study of FDG-PET imaging was conducted at 3 hospitals in 2003. The sterile aqueous solution of <sup>18</sup>F-FDG was injected to patients before five items of determination including specific activity, pH, radiochemical purity, bacterial endotoxins were completed. The quality control of <sup>18</sup>F-FDG aqueous solution is found to be efficient and so the agent is safe. Average radiochemical purity is 95.7% and is still no less than 90% after 9 hours. Moreover, FDG-PET imaging is very clear and none of 65 patients showed any bad reaction. Diagnostic conclusions accorded with the last clinical diagnosis for most patients (89.23%), though there are still a few false positive cases (4.61%) and false negative cases (6.15%). It is feasible that <sup>18</sup>F-FDG produced by PET Center equipped with cyclotron and hot cell could be used in the nearby hospitals.

**Key words** <sup>18</sup>F-FDG, Positron emission tomography, Deoxyglucose, Cancer

**CLC** R817