

^{18}F -阿法肽的自动化制备及其前列腺癌 PET/CT 显像

陈礼平¹ 潘栋辉² 张雨¹ 杜晓庆¹ 贺慧慧¹ 杨敏² 郁春景¹

¹江南大学附属医院、无锡市第四人民医院核医学科 214062; ²国家卫生健康委员会核医学重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室、江苏省原子医学研究所, 江苏省无锡市 214063

通信作者: 郁春景, Email: ycj_wxd1978@163.com

【摘要】 目的 探讨基于 CFN-100 氟多功能模块自动化制备 ^{18}F -阿法肽(Alfatide II)的方法并进行前列腺癌显像。方法 通过氟离子分装器分出 200~500 μl 氟离子至反应管中,与标记前体 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-E[(聚乙二醇)₄-环(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-D-苯丙氨酸-酪氨酸)]₂{NOTA-E[PEG₄-c(RGDfk)]₂} (冻干药盒)反应,在水相中与 ^{18}F 经铝介导螯合标记,再经 C18 柱分离纯化,自动化制备得到 ^{18}F -阿法肽,测定其放化产率。对 ^{18}F -阿法肽注射液进行质量分析,并对 2 例前列腺癌患者(72 岁和 66 岁)行 ^{18}F -阿法肽 PET/CT 显像。结果 采用结合双管路氟离子分装器的 CFN-100 氟多功能模块成功自动化制备 ^{18}F -阿法肽,合成时间约 30 min,放化产率为(28 \pm 3)% (非衰变校正, $n=6$),放化纯>98%,比活度为 2.8×10^7 MBq/mmol,核素纯度大于 99%。2 例患者 PET/CT 显像示 ^{18}F -阿法肽高度浓聚于前列腺癌病灶,最大标准摄取值(SUV_{max})分别为 35.6 和 5.0。结论 利用改进的 CFN-100 氟多功能模块成功自动化制备 ^{18}F -阿法肽,产物合成方法稳定,合成时间短,放化产率高,可高度浓聚于前列腺癌病灶。

【关键词】 肽类,环;精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸;氟放射性同位素;化学技术,合成;前列腺肿瘤;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机

基金项目: 无锡市科技发展资金(WX0303B010518180012PB);江苏省医学创新团队(CXTDA2017024)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191219-00295

Automatic preparation of ^{18}F -Alfatide II and its PET/CT imaging in prostate cancer

Chen Liping¹, Pan Donghui², Zhang Yu¹, Du Xiaoqing¹, He Huihui¹, Yang Min², Yu Chunjing¹

¹Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Jiangnan University, the Fourth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214062, China; ²NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

Corresponding author: Yu Chunjing, Email: ycj_wxd1978@163.com

【Abstract】 Objective To prepare ^{18}F -Alfatide II automatically based on the improved CFN-100 fluorine multifunctional module and assess its PET/CT imaging in prostate cancer patients. **Methods** A certain volume (200–500 μl) of fluoride ion was separated into the reaction tube by a fluoride ion separator and reacted with the labeled precursor 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid-E[(polyethylene glycol)₄-cyclo(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Tyr)]₂(NOTA-E[PEG₄-c(RGDfk)]₂) (lyophilized kit). In the aqueous phase, ^{18}F was chelated with aluminum. After being separated and purified by C18 column, ^{18}F -Alfatide II was prepared automatically. The radiochemical yield and its quality were analyzed. Quality control was carried out and ^{18}F -Alfatide II PET/CT imaging was performed in 2 patients (72 and 66 years old) with prostate cancer. **Results** ^{18}F -Alfatide II was prepared automatically by the improved CFN-100 fluorine multifunctional module combined with a double channel-fluorine ion separation device. ^{18}F -Alfatide II was synthesized in about 30 min, with radiochemical yield of (28 \pm 3)% (non-decay corrected, $n=6$). The radiochemical purity of the product was more than 98%, the specific activity was 2.8×10^7 MBq/mmol and the nuclear purity was >99%. PET/CT imaging of 2 patients showed that ^{18}F -Alfatide II were highly concentrated in prostate cancer lesions with the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of 35.6 and 5.0, respectively. **Conclusion** ^{18}F -Alfatide II can be prepared successfully by improved CFN-100 fluorine multifunctional module with stable synthesis method, short synthesis time and high radiochemical yield, which can be highly concentrated in prostate cancer.

【Key words】 Peptides, cyclic; Arg-Gly-Asp; Fluorine radioisotopes; Chemistry techniques, synthetic; Prostatic neoplasms; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: Fund for Scientific and Technological Development of Wuxi (WX0303B010518180012PB); Jiangsu Provincial Medical Innovation Team (CXTDA2017024)
DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191219-00295

^{18}F -阿法肽 (Alfatide II), 即 ^{18}F -AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-E[(聚乙二醇)]₄-环(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-D-苯丙氨酸-酪氨酸)]₂ {1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid-E[(polyethylene glycol)]₄-cyclo(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Tyr)}₂, NOTA-E[PEG₄-c(RGDfk)]₂ 是靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的新型 PET/CT 分子影像探针。 ^{18}F -阿法肽在肺癌、脑胶质瘤、乳腺癌、脑转移瘤等多种肿瘤的诊断、转移灶评估、放化疗疗效预测等方面具有较高的临床转化价值,与 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 相比具有明显优势^[1-5], 该药已于 2018 年获中国国家药品监督管理局临床试验批件。目前,制备 ^{18}F -阿法肽主要使用冷冻试剂盒的手动标记法^[6-8], 制备时通过多肽前体 NOTA-E[PEG₄-c(RGDfk)]₂ 与 ^{18}F -AIF 间的螯合反应,在水相中完成标记,分离无需高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 纯化,制备过程简单、快速^[8];但手动标记方法会对制备人员造成一定辐射。本研究对现有商品化的 CFN-100 氟多功能模块进行改进,结合双管路的氟离子分装器^[9],采用油浴加热方式和 C18 柱分离的纯化方法自动化制备 ^{18}F -阿法肽,现报道如下。

材料与方 法

一、实验材料

1. 主要实验试剂和材料。标记前体 NOTA-E[PEG₄-c(RGDfk)]₂ (美国国立卫生研究院陈小元教授提供);冻干试剂盒 (含前体、AlCl₃;江苏省原子医学研究所); ^{18}O -H₂O (上海化工研究院);AlCl₃ (北京百灵威科技有限公司);乙酸、无水乙腈、无水乙醇、浓 HCl (国药集团上海化学试剂公司);HPLC 级乙腈 (上海凌峰化学试剂有限公司);注射用水 (广东艾希德药业有限公司)。所有试剂未经纯化直接使用。无菌滤膜 (Millex-GS, 0.22 μm ; 美国 Millipore 公司);薄层硅胶板 (德国 Macherey-Nagel 公司);pH 试纸 (上海馨晟试化工科技有限公司);阴离子树脂柱 QMA (美国 Waters 公司)。

2. 实验仪器。CFN-100 氟多功能药物合成模块、HM-10 回旋加速器 (日本住友公司);放射性薄

层色谱法 (thin layer chromatography, TLC) 扫描仪 (美国 Bioscan 公司);CRC-25R 型活度计 (美国 CAPINTEC 公司);分析型 HPLC 分析仪 (SS420X, Mod201 系列;配可变波长检测器,美国 Grace 公司);分析型 C18 柱 (5 μm , 4.6 mm \times 250 mm; 美国 Grace 公司);一体化多道分析仪 (中国核工业总公司北京核仪器厂);安捷伦 6820 气相色谱仪 (美国安捷伦公司);PET/CT 仪 (Biography 64 HD, 德国 Siemens 公司)。

二、实验方法

1. 不同淋洗液中 ^{18}F -阿法肽的制备方法比较。(1) 使用阴离子树脂柱 QMA 捕获氟离子,分别使用 300 μl 的 K₂CO₃/氨基聚醚 (Kryptofix 2.2.2, K2.2.2) 溶液、NaHCO₃ 溶液、CH₃COONa 溶液淋洗 QMA^[10], 加入前体后采用模块自动化气体加热标记的方式反应。(2) 使用阴离子树脂柱 QMA 小柱捕获氟离子,分别采用 40、60、80、100、300 μl 0.9% (体积分数) 的 NaCl 溶液淋洗 QMA, 加入前体后采用手动标记的方式反应。

2. ^{18}F -阿法肽自动化放射合成模块的改进 (图 1)。将氟离子分装器与 CFN-100 氟多功能模块相结合,将微型三口反应瓶引入模块作为反应瓶 1,靶水回收接口与其连接,试剂瓶 1 中加入前体,阀门 70 连接氮气,将此前的负压吸入改为正压压入前体,三口反应管一端接入阀门 78 废气系统,反应瓶 1 采用油浴加热方式反应。改造反应瓶 2 用于稀释粗产品,试剂瓶 2 中加入 10 ml 水用于稀释粗产品,在可编写程序中设计连接管路,并编写自动化合成程序。

3. ^{18}F -阿法肽的自动化制备。 ^{18}F -阿法肽放射化学合成路线见图 2。将 10~20 μl 乙酸、20 μl 纯水、冻干试剂盒 {32 μg NOTA-E[PEG₄-c(RGDfk)]₂、6 μl 2 mmol/L AlCl₃ 的冻干粉} 溶解在 1.0 ml 乙腈中,加入到试剂瓶 1 中。预先加热油浴锅,准备就绪,关闭热室,运行编写的 ^{18}F -阿法肽自动化合成程序,控制 CFN-100 氟多功能模块完成自动化合成步骤。

参照图 1 通过 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ 核反应,用 55 μA 质子束流连续轰击 ^{18}O -H₂O 靶 50 min 得到 $^{18}\text{F}^-$ (40.7~44.4 GBq),轰击结束后,利用气动方式将含有氟离

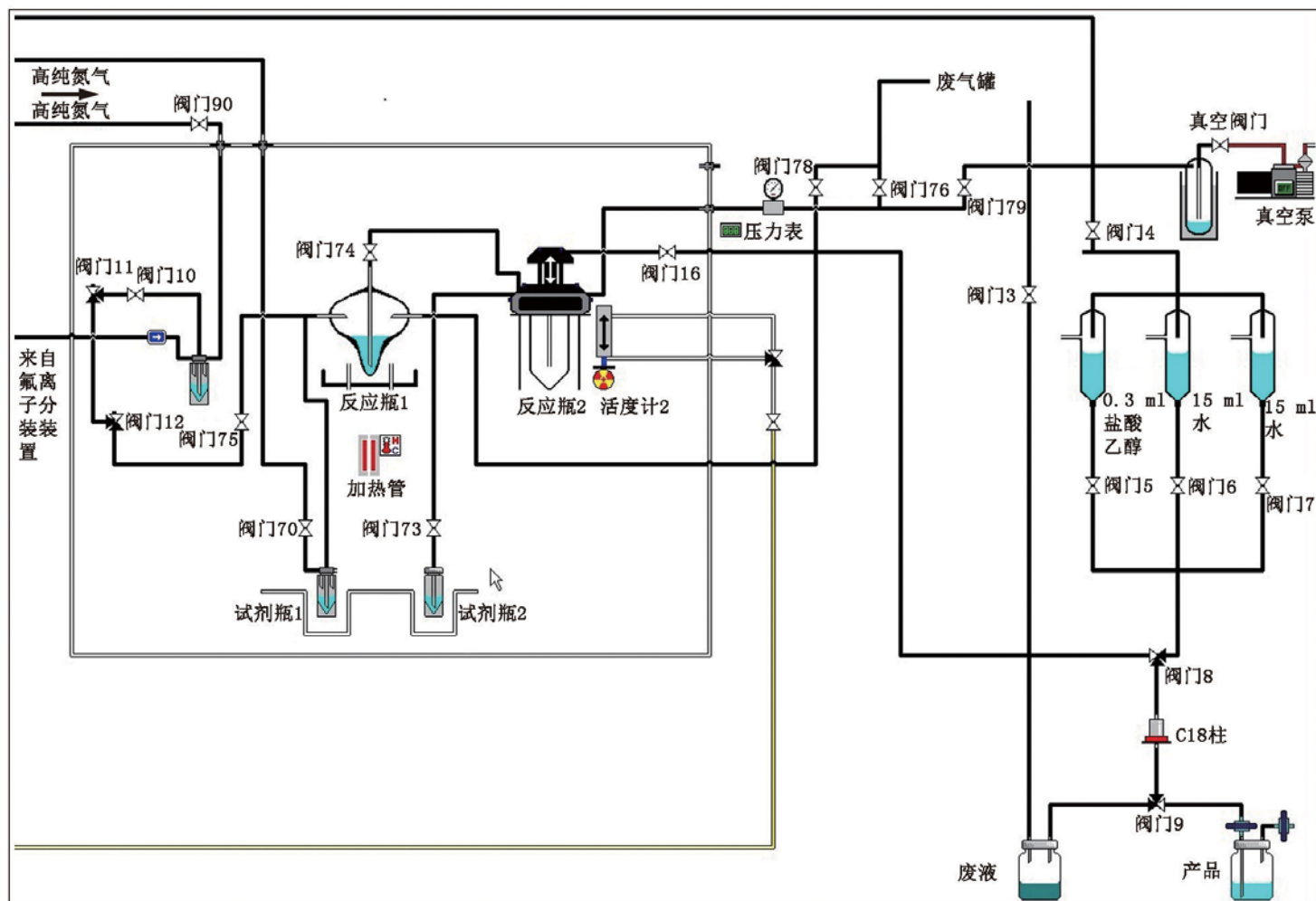


图1 改进的自动化制备 ^{18}F -阿法肽(^{18}F -Alfatide II)的CFN-100氟多功能模块示意图。试剂瓶1:冻干粉前体溶解在1 ml 乙腈中;试剂瓶2:10 ml 水,合成中阀门70连接氮气正压将反应前体压入至反应瓶1中,原模块的反应瓶2用于稀释反应后粗产品

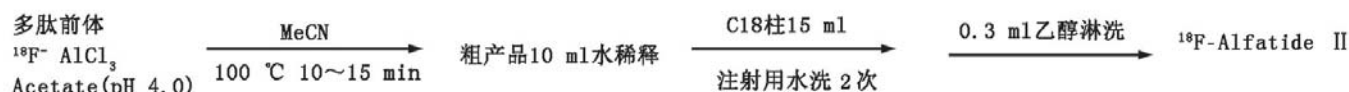


图2 ^{18}F -阿法肽的放射化学合成路线图。Acetate 为乙酸, MeCN 为乙腈, 多肽前体为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-E[(聚乙二醇)₄-环(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-D-苯丙氨酸-酪氨酸)]₂

子的 $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 传入到 $^{18}\text{F}^-$ 自动分装器上,控制传靶时间分出200~500 μl 的 $^{18}\text{F}^-$ (3.78~9.45 GBq)至CFN-100氟多功能模块的中转瓶中,再将中转瓶中的 $^{18}\text{F}^-$ 转移至反应瓶1中;通过正压将试剂瓶1中的前体转移到反应瓶1中混合,油浴100 $^\circ\text{C}$ 反应10~15 min得到粗产物,将粗产物直接转移至反应瓶2中;冷却后将试剂瓶2中10 ml水转移至反应瓶2中,以稀释粗产品,稀释液转移至C18柱吸附,分2次用15 ml水洗涤C18柱;用0.3 ml HCl-C₂H₅OH溶液(10 mmol/L)淋洗C18柱;加入10 ml生理盐水稀释,经过无菌滤膜,最后得到 ^{18}F -阿法肽注射液。

4. ^{18}F -阿法肽的质量控制。采用分析型放射性HPLC(5 μm , 250 mm \times 4.6 mm)检测 ^{18}F -阿法肽放射纯,采取218 nm紫外(ultraviolet, UV)和放射性检

测器,流速为1 ml/min,流动相为溶液A(水,含体积分数0.1%三氟乙酸)和溶液B(乙腈,含体积分数0.1%三氟乙酸),梯度:0~2 min,95%A和5%B;2~30 min逐渐变为35%A和65%B。放射性TLC扫描仪检测放射纯,以体积分数50%丙酮生理盐水溶液作展开剂,硅胶纸层析。目测产品颜色和澄明度,利用精密试纸测定产品pH值。使用气相色谱仪石英毛细管色谱柱(30 m \times 0.32 mm,0.5 μm)、氮气为载气,测量溶液中乙腈残留量。检测3个批次产品的细菌内毒素、无菌性。

5. ^{18}F -阿法肽PET/CT显像。本研究显像经无锡市第四人民医院医学伦理委员会审查通过(批件号:LS2011051),患者均签署知情同意书。2例患者(72岁和66岁)检查前未做特殊准备,按体质量静

脉注射¹⁸F-阿法肽 3.70 MBq/kg, 安静休息 60 min 后行 PET/CT 显像。CT 扫描参数: 120 kV, 40~100 mA (根据体质量), 扫描层厚 5 mm, 重建层厚 5 mm; PET 扫描参数: 2 min/床位, 三维采集。采用有序子集最大期望值迭代法重建图像, 矩阵 128×128, 图像层厚 5 mm, 以横断面、冠状面和矢状面进行图像显示及图像融合。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 17.0 软件处理数据, 符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

方法(1)制备中, K₂CO₃/K2.2.2 溶液、NaHCO₃ 溶液、CH₃COONa 溶液均能高效淋洗 QMA 捕获的氟离子, 但整合反应后转移至 C18 柱上, 废液瓶中有大部分氟离子, 柱子残留 10% 放射性物质, 用 0.3 ml HCl-C₂H₅OH 溶液淋洗 C18 柱, 捕获的放射性物质仍残留于柱子上。方法(2)制备中, 40 μl 0.9% (体积分数) NaCl 溶液能有效淋洗 QMA 小柱捕获的氟离子, 反应产率约 30%。当淋洗液增至 80 μl 时, 反应被抑制; 采用 300 μl 0.9% (体积分数) NaCl 溶液淋洗 QMA 柱进行自动化反应时, 反应后废液中有大部分氟离子未参与反应。残留于 C18 柱的 10% 放射性物质不能被淋洗到产品瓶中。

鉴于前几种制备结果不理想, 本研究在原有模块基础上, 利用改进的自动化氟多功能合成模块和控制程序, 成功自动化制备¹⁸F-阿法肽。总制备时间约 30 min, 放化产率为 (28±3)% (非衰变校正, n=6), 合成量为 1.13~2.83 GBq。¹⁸F-阿法肽注射液为澄清透明溶液, pH 值 6.0~7.0, 放化纯>98%, 核素纯度大于 99%, 产品放置 1、2、4 h 后的放化纯均>96%, 稳定性好。¹⁸F-阿法肽放射性峰保留时间约为 17.8 min, 比活度 2.8×10⁷ MBq/mmol。注射液中乙腈含量为 3.4×10⁻⁵ mg/L, 乙醇含量<5%。细菌内毒素<15 EU/ml, 无菌实验检查结果为阴性。

前列腺癌患者¹⁸F-阿法肽 PET/CT 显像见图 3。最大密度投影图示显像剂主要在肝、双肾、脾及胃肠道部分区域浓聚, 膀胱内可见明显浓聚。2 例患者正常前列腺组织摄取均低, 前列腺外周带癌灶区域均呈局限性高摄取, 病灶最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 分别为 35.6 和 5.0。

讨 论

¹⁸F-阿法肽在肿瘤显像临床应用中表现出越来越重要的价值, 但常规制备方法采用手动标记, 合成

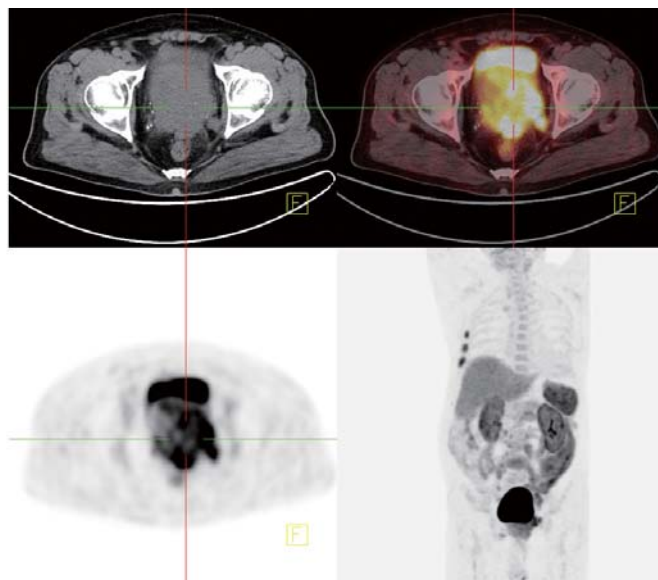


图3 前列腺癌患者(72岁)¹⁸F-阿法肽 PET/CT 显像图。平扫 CT 示前列腺明显增大, 形态失常, 推挤膀胱; PET/CT 图像示前列腺内放射性摄取不均匀增高, 病灶最大标准摄取值 (SUV_{max}) 为 35.6; 最大密度投影 (MIP) 图示显像剂主要在肝、双肾、脾及部分胃肠道浓聚, 膀胱内见明显浓聚

人员会受较大辐射, 因此有必要研究基于现有商品化模块的自动化标记方法。目前仅见基于新型微流体芯片的¹⁸F-阿法肽自动化合成报道^[10]。本研究对 CFN-100 氟多功能模块进行改进, 成功合成¹⁸F-阿法肽。

在合成条件方面, 本研究进行了多次尝试。起初分别采用 300 μl K₂CO₃/K2.2.2 溶液、NaHCO₃ 溶液、CH₃COONa 溶液淋洗 QMA 柱, 气体加热方式反应, 粗产物通过 C18 柱分离, 淋洗液虽能高效淋洗氟离子, 但反应后粗产物大部分以氟离子进入废液瓶, 柱子残留 10% 放射性物质, 且残留物质用 0.3 ml HCl-C₂H₅OH 溶液难以淋洗。尝试采用手动油浴加热标记方法研究反应条件, 用不同体积 0.9% (体积分数) NaCl 溶液淋洗 QMA 柱, 当 NaCl 溶液体积增至 80 μl 时, 反应产率从常规标记的 30% 左右急剧下降, 反应被抑制, 这可能因为溶液中的氯离子在整合反应中与氟离子竞争, 导致反应被抑制。

本研究在手动油浴加热方式标记的基础上, 以氟离子分装器和商品化 CFN-100 氟多功能模块为基础, 通过改进模块自动化合成¹⁸F-阿法肽注射液。一方面, 通过单次打靶可分出用于合成¹⁸F-阿法肽的氟离子, 剩余的氟离子可用于常规的¹⁸F-FDG 的合成, 实现了单次打靶可自动化制备 2 种药物, 节省了制备成本。另一方面, 自动化制备可避免合成人员所受的放射性照射。

利用改进的 CFN-100 氟多功能模块, 本研究成功自动化制备了¹⁸F-阿法肽, 总制备时间约为 30 min, 放

射化学产率为 $(28\pm 3)\%$ (非衰变校正, $n=6$), 合成量为 $1.13\sim 2.83\text{ GBq}$, 放化纯 $>98\%$, 比活度大于 $2.8\times 10^7\text{ MBq/mmol}$, TLC 检测示其放置 1、2、4 h 后的放化纯均超过 96% , 产品稳定性好。合成产物残留乙醇溶剂含量为 $3.4\times 10^{-5}\text{ mg/L}$, 符合《中华人民共和国药典(2015 年版四部)》要求^[11], 淋洗试剂乙醇含量 $<5\%$ 。本研究通过氟离子分装器分出适量体积的氟离子, 控制分离出一定体积的氟离子, 通过控制加入前体中乙酸的量来控制反应的 pH 值, 从而实现稳定制备 ^{18}F -阿法肽, 制得的注射液放化产率和纯度均稳定。 ^{18}F -阿法肽是靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的分子探针, 在肺癌、乳腺癌显像研究中已有广泛应用。 ^{18}F -FDG 是肿瘤 PET/CT 显像最常使用的显像剂, 但只有少数的前列腺癌有较高的糖酵解率, 这限制了 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在前列腺癌中的应用。本研究中对 2 例前列腺癌患者行 ^{18}F -阿法肽 PET/CT 显像, 结果显示显像剂主要在肝、双肾、脾及部分胃肠道浓聚, 膀胱内见明显浓聚; 正常前列腺组织摄取低, 而前列腺外周带癌灶区域呈局限性高摄取, 患者病灶 SUV_{max} 分别为 5.0 和 35.6, 表明药物高度浓聚于前列腺癌灶, 具有良好的显像效果。但本研究制备方法也有不足之处: 由于是使用氟离子分装器分出一定量的氟离子来制备 ^{18}F -阿法肽, 仅可满足医疗机构自行制备的药物显像, 不能用于产业化供货, 大剂量 ^{18}F -阿法肽的制备还需进一步研究。

综上, 本研究通过改进的 CFN-100 氟多功能模块, 成功制备 ^{18}F -阿法肽, 产物稳定, 放化纯高, 前列腺癌显像效果良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wu J, Wang S, Zhang X, et al. ^{18}F -Alfatide II PET/CT for identification of breast cancer: a preliminary clinical study[J]. J Nucl Med, 2018, 59(12): 1809-1816. DOI: 10.2967/jnumed.118.208637.
- [2] 王立振, 罗世能, 杨敏, 等. 靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 探针用于甲状腺乳头状癌显像的研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(5): 374-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.05.009. Wang LZ, Luo SN, Yang M, et al. MicroPET imaging of papillary thyroid carcinoma with a specific integrin $\alpha_v\beta_3$ probe[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(5): 374-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.05.009.
- [3] Yu C, Pan D, Mi B, et al. ^{18}F -Alfatide II PET/CT in healthy human volunteers and patients with brain metastases[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(13): 2021-2028. DOI: 10.1007/s00259-015-3118-2.
- [4] Luan X, Huang Y, Gao S, et al. ^{18}F -alfatide PET/CT may predict short-term outcome of concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(13): 2336-2342. DOI: 10.1007/s00259-016-3505-3.
- [5] Cui Y, Liu H, Liang S, et al. The feasibility of ^{18}F -AlF-NOTA-PRGD2 PET/CT for monitoring early response of Endostar antiangiogenic therapy in human nasopharyngeal carcinoma xenograft model compared with ^{18}F -FDG[J]. Oncotarget, 2016, 7(19): 27243-27254. DOI: 10.18632/oncotarget.8402.
- [6] Wu C, Yue X, Lang L, et al. Longitudinal PET imaging of muscular inflammation using ^{18}F -DPA-714 and ^{18}F -Alfatide II and differentiation with tumors[J]. Theranostics, 2014, 4(5): 546-555. DOI: 10.7150/thno.8159.
- [7] Wan W, Guo N, Pan D, et al. First experience of ^{18}F -Alfatide in lung cancer patients using a new lyophilized kit for rapid radiofluorination[J]. J Nucl Med, 2013, 54(5): 691-698. DOI: 10.2967/jnumed.112.113563.
- [8] Liu S, Liu H, Jiang H, et al. One-step radiosynthesis of ^{18}F -AlF-NOTA-RGD₂ for tumor angiogenesis PET imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(9): 1732-1741. DOI: 10.1007/s00259-011-1847-4.
- [9] 张雨, 程亮, 陈礼平, 等. 一种 ^{18}F 离子分路传输切换装置: 中国, 20886068.9[P/OL]. 2017-05-10[2019-12-18]. <http://cprs.patentstar.com.cn/Search/Detail?ANE=7BEA7AHA9GGE9DDD9HCC4EAA9BDD9ACB9BDB8GCA9HD-H9BAA>. Zhang Y, Cheng L, Chen LP, et al. A switching device of ^{18}F ion: China, 20886068.9[P/OL]. 2017-05-10[2019-12-18]. <http://cprs.patentstar.com.cn/Search/Detail?ANE=7BEA7AHA9GGE9DDD9HCC4EAA9BDD9ACB9BDB8GCA9HD-H9BAA>.
- [10] 张健, 周晓宝, 石琴, 等. 基于新型 ^{18}F 微反应器的 ^{18}F -阿法肽的自动化制备及 microPET/CT 显像[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(4): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.002. Zhang J, Zhou XB, Shi Q, et al. ^{18}F -Alfatide II automated preparation based on ^{18}F -minireactor and microPET/CT imaging in tumor[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(4): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.002.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 136-157. Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015 version IV)[M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2015: 136-157.

(收稿日期: 2019-12-19)