・基础研究・

Al¹⁸F-PSMA-11 的制备及其 PET/CT 显像的 初步应用

李菜¹ 程超² 茅娟莉² 李丹妮² 崔斌² 李潇² 左长京^{1,2} ¹徐州医科大学医学影像学院,徐州 221000;²海军军医大学附属长海医院核医学科, 上海 200433

通信作者:左长京, Email: changjing.zuo@qq.com

【摘要】目的 优化前列腺特异膜抗原(PSMA)靶向分子探针 Al¹⁸F-PSMA-11 的制备条件和方法,研究该探针临床转化的可行性。方法 PSMA-N, N'-双[2-羟基-5-(羧乙基)苄基]乙二胺-N, N'-二乙酸(HBED-CC)溶于 CH₃COONH₄缓冲液(pH=4.8)中,与溶于纯水的 AlCl₃·3H₂O 按照物质的 量比1:1于60℃反应 10 min,经tC18 柱纯化并冻干制成[Al]-PSMA-11。用¹⁸F⁻标记[Al]-PSMA-11, 考察反应温度和 pH 值对标记率的影响。标记产物经tC18 柱纯化和无菌滤膜过滤制得 Al¹⁸F-PSMA-11。对比 Al¹⁸F-PSMA-11与⁶⁸Ga-PSMA-11在 5名健康志愿者[年龄(56±8)岁]的体内分布,采用两 独立样本 t 检验比较 2 组 SUV_{max}的差异。对 1 例前列腺癌根治术后生化复发患者(70岁)行 Al¹⁸F-PSMA-11 PET/CT 早期及延迟显像以评估其对前列腺癌复发监测的潜力。结果 Al¹⁸F-PSMA-11在 pH=4.8,60℃水相中反应 15 min 的标记率为(42.3±3.2)%,tC18 柱纯化后产品室温放置 3 h 后的放 化纯仍大于 95%。Al¹⁸F-PSMA-11 与⁶⁸Ga-PSMA-11 体内分布基本一致,主要浓聚在泪腺、腮腺、颌下 腺、肝脏、脾脏、肾脏、膀胱及部分肠道,且 2 组各主要靶器官的 SUV_{max}差异均无统计学意义(t 值: 0.19~1.95,均 P>0.05)。前列腺癌生化复发患者的 Al¹⁸F-PSMA-11 延迟显像(注射后 3 h)可见多发 骨转移灶。结论 采用[Al]-PSMA-11 预螯合的方法合成的 Al¹⁸F-PSMA-11 可以满足临床 PET 显像 应用,对前列腺癌转移灶有良好的定位和显像潜能。

【关键词】 前列腺肿瘤;前列腺特异膜抗原;同位素标记;氟放射性同位素;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X线计算机

基金项目:长海医院"234 学科建设攀峰计划"项目(2019YPT002)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210225-00043

Preparation of Al¹⁸F-PSMA-11 and its preliminary PET/CT imaging

Li Rou¹, Cheng Chao², Mao Juanli², Li Danni², Cui Bin², Li Xiao², Zuo Changjing^{1,2} ¹School of Medical Imaging, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; ²Department of Nuclear Medicine, Shanghai Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China Correspondence author: Zuo Changjing, Email: changjing.zuo@qq.com

[Abstract] Objective To optimize the preparation conditions and methods of Al¹⁸F-prostate specific membrane antigen (PSMA)-11 and evaluate the feasibility of clinical transformation. Methods PSMA-N, N'-bis (2-hydroxy-5-(carboxyethy) benzyl) ethylenediamine-N, N'-diacetic acid (HBED-CC) dissolved in CH_3COONH_4 buffer (pH=4.8) was reacted with AlCl₃ · 3H₂O dissolved in pure water at a molar ratio of 1:1 (60 °C, 10 min), and then purified by tC18 column and freeze-dried to obtain [Al]-PSMA-11. [Al]-PSMA-11 was labeled by 18 F⁻ and the effects of reaction temperature and pH value on the labeling rate were investigated. The labeled products were purified by tC18 column and filtered through sterile filter to obtain Al¹⁸F-PSMA-11. The comparison of biodistribution between Al18F-PSMA-11 and 68Ga-PSMA-11 was analyzed on 5 healthy volunteers (age (56 ± 8) years). The differences of SUV_{max} between two groups were analyzed by independent-sample t test. Besides, the early and delayed imaging of Al^{18} F-PSMA-11 PET/CT were performed on a patient (70 years old) with recurrent prostate cancer for assessment of its potential for prostate cancer recurrence monitoring. **Results** The labeling rate was $(42.3\pm3.2)\%$ reacting in aqueous phase (60%). pH=4.8) for 15 min. After being purified with tC18 cartridge, the radiochemical purity of the product was still more than 95% after placement at room temperature for 3 h. Preliminary application demonstrated that there was no significant difference in the biodistribution of Al¹⁸F-PSMA-11 and ⁶⁸Ga-PSMA-11 among lacrimal gland, parotid gland, submandibular gland, liver, spleen, kidney, bladder and part of intestine and SUV_{max} of targeted organs were also not different (t values: 0.19-1.95, all P>0.05) between two groups. Multiple bone metastases were observed by Al¹⁸F-PSMA-11 PET/CT delayed imaging (3 h) in a patient with recurrent prostate cancer. **Conclusion** Al¹⁸F-PSMA-11 produced with pre-conjugated [Al]-PSMA-11 meets the requirement of the PET imaging application, and it has good potential of localization and imaging for prostate cancer metastatic lesions.

[Key words] Prostatic neoplasm; Prostate-specific membrane antigen; Isotope labeling; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: "Discipline Construction Climbing 234 Plan" of Changhai Hospital of Naval Medical University (2019YPT002)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210225-00043

前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)PET 作为诊断、分期、预后评估的重要手段在前列腺癌等肿瘤的诊疗中发挥重要作用^[1-3]。目前常用的 PSMA PET 显像剂为⁶⁸Ga-PSMA-11、¹⁸F-PSMA-1007 等,其中⁶⁸Ga-PSMA-11 由于制备的便利性和核素的易得性在国内得到快速的临床推广^[4-5]。但⁶⁸Ga 半衰期对前列腺癌 PSMA PET 诊断时间窗而言相对较短,可能不利于隐匿病灶的发现^[6-7]。

除⁶⁸Ga标记以外, PSMA-11 可以利用 N, N'-双 [2-羟基-5-(羧乙基)苄基]乙二胺-N, N'-二乙酸[N, N'-bis(2-hydroxy-5-(carboxyethy)benzyl)ethylenediamine-N, N'-diacetic acid, HBED-CC]螯合 Al¹⁸F的方 式进行¹⁸F的标记,在不改变分子影像前体化学结构 且保持 PSMA-11 主要通过泌尿系统代谢特性的前提 下,将核素更换为半衰期更适合 PET 应用的¹⁸F^[8-9]。 在延长观察时间窗的同时,由于¹⁸F的最大正电子 能量低于⁶⁸Ga,其 PET 图像分辨率会略高于⁶⁸Ga 的 图像。本研究在已有相关报道的基础上,通过预先 在前体上螯合 Al³⁺,将¹⁸F的标记简化为水相、略高 于室温即可高效完成,并对 Al¹⁸F-PSMA-11 与⁶⁸Ga-PSMA-11 的体内分布差异进行比较,对前列腺癌转 移病灶的诊断潜力进行了初步研究。

材料与方法

1.主要实验试剂和仪器。PSMA-HBED-CC(上 海嘉标生物科技有限公司)、AlCl₃·3H₂O[纯度 99.9995%;阿法埃莎(中国)化学有限公司]、Sep-Pak QMA 柱和 tC18 柱[沃特世科技(上海)有限公 司]、高温金属浴(上海沪析实业有限公司)、冷冻干 燥机(宁波市双嘉仪器有限公司)、Millex GP 无菌滤 膜(美国 Merck 公司)。¹⁸F由上海原子科兴药业有限 公司提供,并经 QMA 柱纯化为不低于 370 MBq/ml。

[Al]-PSMA-11 的制备和¹⁸F标记。取1 mg
 PSMA-HBED-CC 溶于1 ml 0.05 mol/L CH₃COONH₄
 缓冲液(pH=4.8),加入 198 μg 溶于纯水的 AlCl₃・
 3H₂O(物质的量比1:1),二者于60 ℃反应10 min。
 产物在预活化的 tC18 柱经体积分数 50%乙醇纯化,

产品经液相色谱-质谱检验[Al]-PSMA-11 和 PSMA-11 的相对含量,并测定回收率。产品冻干成含 100 μg PSMA-11 规格的冻干瓶备用。

参照文献[9]的合成步骤中关于温度的条件性 实验以及 Al³⁺的热力学性质,为避免[Al]-PSMA-11 的热不稳定,将反应温度设定在 35℃(接近人体体 温)、60 ℃和90 ℃,反应时间设定为 15 min。另外 考查反应体系 pH 值对标记率的影响,设定 pH 值为 3.0(稀 HCl)、4.8(0.05 mol/L CH₃COONH₄ 缓冲液) 和 7.0(PBS)。标记率通过放射性薄层色谱法进行 检测,具体方法参照文献[9]。

3. Al¹⁸F-PSMA-11 的纯化及稳定性验证。采用 活化后的 tC18 柱进行标记产物纯化,上样后用体积 分数 35%乙醇水溶液淋洗收集产物。将纯化后的 Al¹⁸F-PSMA-11 过无菌滤膜后用生理盐水稀释备用。 观察 Al¹⁸F-PSMA-11 于室温放置 1、2 和 3 h 的放化 纯。纯化产物分别行细菌、内毒素和颗粒度检测。

4.志愿者及患者入选标准。共纳入5名健康志愿 者[年龄(56±8)岁]作为对照组,其中分别纳入2名进 入Al¹⁸F-PSMA-11和⁶⁸Ga-PSMA-11组,另1名志愿者 前后依次行Al¹⁸F-PSMA-11PET/CT和⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT显像(间隔30d);纳入1例前列腺癌根治 术后因前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)升高(11.0 μ g/L)进行生化复发评估的患者 (70岁)。本研究经上海长海医院伦理委员会批准 (批件编号:CHEC2019-090),受试者均签署知情同 意书。

5. PET/CT 的采集。2 组健康志愿者分别按体 质量 1.85 MBq/kg 静脉注射 Al¹⁸F-PSMA-11 或⁶⁸Ga-PSMA-11。注射后饮水并平静休息 50 min,排尿后平 躺于 PET/CT 扫描床上。采用德国 Siemens Biograph 64 PET/CT 仪按照相同参数对 2 组志愿者进行图像 采集,双手上举贴耳或双手下垂贴于身体两侧,扫描 范围从头顶至大腿中段。先行体部 CT 扫描,电流 170 mA,电压 120 kV,扫描 18.67~21 mm,层厚 3 mm; 再行 PET 扫描,采集 5~6 个床位,其中腹部 1~2 个 床位,头部 1 个床位,每个床位 2 min。PET 图像经 CT 衰减校正,通过后处理工作站 TureD 系统进行图 像重建得到 PET/CT 融合图像,形成横断位、冠状位、 矢状位及最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)图。记录勾画 ROI 内的 SUV_{max}。前列腺癌生 化复发患者静脉注射 140.6 MBq Al¹⁸F-PSMA-11 后, 分别于 50 min 和 3 h 行 PET/CT 扫描。早期与延迟 扫描的采集条件相同,扫描方式及图像处理方式均 与上述相同。

6.统计学处理。采用 IBM SPSS 21.0 软件对数 据进行分析,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。 Al¹⁸F-PSMA-11 组和⁶⁸Ga-PSMA-11 组的 SUV_{max}比较 采用两独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学 意义。

结 果

1. [Al]-PSMA-11 合成及¹⁸ F标记。PSMA-11 与 Al³⁺按照物质的量比 1:1 反应得到的 PSMA-11 与[Al]-PSMA-11 混合物,质谱分析示[Al]-PSMA-11 占混合物的(80.3±1.2)%。¹⁸ F标记最佳条件为 pH=4.8,60 ℃下反应 15 min,该条件下标记率为 (42.3±3.2)%。产品纯化后的放化纯达 98%以上, 室温下放置 3 h放化纯仍大于 95%。Al¹⁸ F-PSMA-11 单次生产耗时约 40 min,衰减校正后的产率为 30%~35%;细菌、内毒素及颗粒度经回溯性分析均 符合要求。

2. Al¹⁸F-PSMA-11 与⁶⁸Ga-PSMA-11 体内分布的比较。对照组志愿者 Al¹⁸F-PSMA-11 的体内分布与⁶⁸Ga-PSMA-11 基本一致,主要浓聚在泪腺、腮腺、颌下腺、肝脏、脾脏、肾脏、膀胱及部分肠道(图1),不同显像剂间感兴趣脏器的 SUV_{max}差异均无统计学意义(*t*值:0.19~0.95,均*P*>0.05;表1)。

3. Al¹⁸F-PSMA-11 PET/CT 的前列腺癌诊断价 值。前列癌根治术后生化复发患者的 Al¹⁸F-PSMA-11 PET/CT 显像示显像剂在双侧泪腺、双侧腮腺、双 侧唾液腺、肝脏、脾脏、双肾和膀胱有浓聚,前列腺术 区无明显的放射性浓聚;全身多处骨骼(双侧锁骨、 双侧肩胛骨、胸骨、多处肋骨、多节段椎骨、骶骨骨盆 诸骨、双侧股骨)可见不同程度 Al¹⁸F-PSMA-11 摄取 增高,最大病灶位于左侧股骨上段及左侧髋臼,早期 相 SUV_{max}为 35.2,延迟相 SUV_{max}上升至 39.8,提示 该患者前列腺癌术后出现多发骨转移病灶(图 2)。

讨 论



图 1 健康志愿者(34岁)分别注射⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原 (PSMA)-11(A)与 Al¹⁸F-PSMA-11(B)后 50 min 的 PET 显像 图。最大密度投影图示 2 种药物的体内分布基本一致,主要浓 聚在泪腺、腮腺、颌下腺、肝脏、脾脏、肾脏和膀胱

著的优势。临床已经使用的 PSMA 显像剂种类较 多,包括适合 PET 显像的⁶⁸ Ga-PSMA-11^[10]、⁶⁸ Ga-PSMA-617^[11]、¹⁸ F-PSMA-1007^[12]、2-(3-(1-羧基-5-((6-[¹⁸F]氟-吡啶-3-羰基)-氨基)-戊基)-脲基)-戊 二酸 {2-(3-(1-carboxy-5-((6-[¹⁸ F] fluoro-pyridine-3carbonyl)-amino)-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid,¹⁸ F-DCFPyL}等,以及适合 SPECT 显像的⁹⁹ Tc^m-联肼尼 克酰胺(hydrazinonicotinamide, HYNIC)-PSMA 等。 上述显像剂在制备便捷性、体内代谢特性、配套设备 普遍性等方面表现各不相同,适用于不同的临床应 用场景^[13-14]。已有研究表明,PSMA 显像的最佳靶 本比或较为干净的显像背景需要较长的体内代谢清 除周期,这一时间的长短与 PSMA 显像剂亚型的体 内代谢特性相关^[10]。

简便且高效的合成方法是 PSMA 相关放射性药物 研究及转化的重点^[15]。本研究利用与⁶⁸ Ga-PSMA-11 类似的螯合反应制备 Al¹⁸ F-PSMA-11,较现有的¹⁸ F 标记 PSMA-1007 及 DCFPyL 的合成路线更简便、合 成影响因素相对较少。同时,预螯合 Al³⁺离子的 PSMA-11 的标记流程较已报道的共混铝离子与氟 离子的标记流程更简便^[16]。根据现有标记结果,标 记率重现性较好,影响因素主要是温度和 pH 值。 整个标记流程不超过 20 min,加上质控及纯化过程, 可在 40 min 内完成出药。由于标记过程简单,适合 不具有回旋加速器的单位通过购买氟离子方式灵活 安排生产。体外稳定超过 3 h,体内 3 h 延迟显像未 见明显¹⁸ F脱标,表明可满足3h内常规诊断及延迟

_									
	显像剂	泪腺	腮腺	唾液腺	甲状腺	肝脏	脾脏	肾脏	
	Al18 F-PSMA-11	13.74±2.77	13.53 ± 1.53	20.79 ± 1.93	2.38 ± 0.44	8.33 ± 0.97	8.24±0.55	44.84±5.81	
	⁶⁸ Ga-PSMA-11	12.07 ± 0.67	11.43 ± 1.07	18.12 ± 0.96	2.16 ± 0.24	8.20 ± 0.65	7.82 ± 0.62	43.05±3.55	
	<i>t</i> 值	1.65	1.95	1.24	0.76	0.19	0.86	0.46	
	<i>P</i> 值	0.365	0.123	0.098	0.489	0.856	0.440	0.672	

表1 Al¹⁸F-PSMA-11 和⁶⁸Ga-PSMA-11 在不同组织器官的 SUV_{max}比较(*x*±s)

注:2组各入组3名健康志愿者;PSMA为前列腺特异膜抗原



图 2 前列腺癌根治术后患者(70岁)Al¹⁸F-前列腺特异膜抗原(PSMA)-11 早期相(注射后 50 min; A)和延迟相(注射后 3 h; B)的 PET/CT 显像图。从左到右分别为最大密度投影图及肋骨、胸骨和多节段椎骨、双侧髂骨、左侧股骨的 PET 和 PET/CT 横断面图(箭头示骨转移病灶)

显像需求。

与之前在动物水平进行 Al¹⁸F-PSMA-11(或¹⁸F-PSMA-1007)与⁶⁸Ga-PSMA-11 体内分布与靶向性对 比不同^[17-18],本研究在人体水平较为系统性地对二 者靶向显像的可行性进行了初步探索。结果表 明,⁶⁸Ga-PSMA-11 保留其原有的靶向性,前列腺癌 患者延迟期图像可保持和早期相同的图像质量,且 Al¹⁸F-PSMA-11 具有较长的观察时间窗,有利于肝 脏、肾脏等代谢器官的背景清除(图2),为延迟显像 发现转移病灶提供了更佳的对比度。受限于样本数 量,本研究未探讨辐射累积剂量。根据 Al¹⁸F-PSMA-11 与⁶⁸Ga-PSMA-11 静脉注射后 1 和 2 h 在主要器 官分布对比的报道^[18], Al¹⁸F-PSMA-11 在含肾脏在 内的各主要器官的放射性分布均略低于⁶⁸Ga-PSMA-11,而在骨骼的分布相对较高。由于放射性药物在 脏器的分布是影响辐射累积剂量的重要因素,参照 已有⁶⁸Ga-PSMA-11的体内辐射剂量研究,可初步推断 Al¹⁸F-PSMA-11未额外引入过量辐射负担。由于 生产过程及降解产物中的氟离子易骨沉积影响疾病 判断,在出药过程中要通过纯化流程严格控制氟离子 的含量。此外,Al¹⁸F-PSMA-11可能存在少量的体内 脱氟,引起的骨骼整体摄取轻微增高的情况,在诊断 过程中需要综合临床及其他影像表现进行鉴别。

综上,通过预螯合 Al³⁺方式合成 Al¹⁸F-PSMA-11 的方法简便,标记物稳定性较好,满足临床转化要求。 初步临床试验证实,Al¹⁸F-PSMA-11 与⁶⁸Ga-PSMA-11 体内分布特征无明显差异,且 Al¹⁸F-PSMA-11 具有 较长的半衰期,可实现更长的显像观察时间窗,从而 提供更多的潜在诊断信息。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李蓁:实验设计、研究实施、论文撰写;程超:实验设 计、研究实施;茅娟莉、李丹妮、崔斌:数据采集和分析;李潇、左长京: 研究指导、论文修改、经费支持

参考文献

- Ho CL, Wu KK, Chen S. Current status of PSMA PET imaging in prostate cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2020,16 (Suppl 3): 7-11. DOI:10.1111/ajco.13313.
- [2] 冯亚琪,崔邦平,王朋,等.⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 在前列腺癌诊断中的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2019,39(4):237-240. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.012.
 Feng YQ, Cui BP, Wang P, et al. Research progress of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in the diagnosis of prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(4): 237-240. DOI:10.3760/cma.j.issn. 2095-2848.2019.04.012.
- [3] Backhaus P, Noto B, Avramovic N, et al. Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease-current status and future perspectives [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(5): 860-877. DOI:10.1007/s00259-017-3922-y.
- [4] Schmidkonz C, Cordes M, Goetz TI, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/ CT derived quantitative volumetric tumor parameters for classification and evaluation of therapeutic response of bone metastases in prostate cancer patients[J]. Ann Nucl Med, 2019, 33(10): 766-775. DOI:10.1007/s12149-019-01387-0.
- [5] Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, et al. Preclinical evaluation of ¹⁸F-PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging [J]. J Nucl Med, 2017, 58(3): 425-431. DOI:10.2967/jnumed.116.181768.
- [6] Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of [¹⁸F]DCFPyL and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer[J]. Mol Imaging Biol, 2015, 17(4): 575-584. DOI:10.1007/s11307-015-0866-0.
- [7] Fallahi B, Khademi N, Karamzade-Ziarati N, et al. ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT versus ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of metastatic prostate cancer[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(2): e68-e74. DOI:10.1097/RLU.000000000003410.
- [8] Al-Momani E, Israel I, Samnick S. Validation of a [Al¹⁸F]PSMA-11 preparation for clinical applications [J]. Appl Radiat Isot, 2017, 130: 102-108. DOI:10.1016/j.apradiso.2017.09.003.
- Malik N, Baur B, Winter G, et al. Radiofluorination of PSMA-HBED via Al¹⁸ F²⁺ chelation and biological evaluations *in vitro*[J]. Mol Imaging Biol, 2015, 17(6): 777-785. DOI:10.1007/s11307-015-0844-6.
- [10] 王一宁,陈若华,陈虞梅,等. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 与¹⁸F-FDG PET/CT 诊断前列腺癌生化复发的对比研究[J].中华核医学与 分子影像杂志, 2020, 40(8): 470-474. DOI: 10.3760/cma.j. cn321828-20200201-00032.

Wang YN, Chen RH, Chen YM, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis of biochemical recurrence of prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40

(8): 470-474. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200201-00032.

 [11] 刘大亮,李国权,陈玲,等.⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/CT 与多参数 MRI 诊断前列腺癌的对比研究[J].中华核医学与分子影像杂志,2019,39(2):72-76. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848. 2019.02.003.

Liu DL, Li GQ, Chen L, et al. Comparative study in diagnostic value of ⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/CT and multi-parameter MRI for primary prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 72-76. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.003.

- [12] 田蓉蓉,赵铭,周洁,等.¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 对低 PSA 水平前列腺癌复发的检测价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(10):589-594. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190930-00215.
 Tian RR, Zhao M, Zhou J, et al. Detection value of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in the recurrence of prostate cancer at low serum prostate specific antigen level[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(10):589-594. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190930-00215.
- [13] 胡四龙,许晓平,章英剑.以核素标记前列腺特异性膜抗原小分子抑制剂为探针的前列腺癌分子影像研究进展[J].肿瘤影像学,2015,24(3):161-167.
 Hu SL, Xu XP, Zhang YJ. Advances in molecular imaging of prostate cancer targeting prostate specific membrane antigen with small molecular radionuclide probes [J]. Oncoradiol, 2015, 24(3): 161-167.
- [14] 周文瑶,张俊.前列腺癌 PSMA PET 显像剂研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(12):755-760.DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191202-00284.
 Zhou WY, Zhang J. Research progress of PSMA PET tracers for prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020,40 (12):755-760.DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191202-00284.
- [15] Kersemans K, De Man K, Courtyn J, et al. Automated radiosynthesis of Al[¹⁸ F] PSMA-11 for large scale routine use [J]. Appl Radiat Isot, 2018, 135: 19-27. DOI:10.1016/j.apradiso.2018.01. 006.
- [16] Giglio J, Zeni M, Savio E, et al. Synthesis of an Al¹⁸F radiofluorinated GLU-UREA-LYS(AHX)-HBED-CC PSMA ligand in an automated synthesis platform [J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2018, 3(1): 4. DOI:10.1186/s41181-018-0039-y.
- [17] Lütje S, Franssen GM, Herrmann K, et al. In vitro and in vivo characterization of an ¹⁸F-AlF-labeled PSMA ligand for imaging of PSMA-expressing xenografts [J]. J Nucl Med, 2019, 60 (7): 1017-1022. DOI:10.2967/jnumed.118.218941.
- [18] Ioppolo JA, Nezich RA, Richardson KL, et al. Direct *in vivo* comparison of [¹⁸F]PSMA-1007 with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 and [¹⁸F] AlF-PSMA-11 in mice bearing PSMA-expressing xenografts [J]. Appl Radiat Isot, 2020, 161: 109164. DOI: 10.1016/j.apradiso. 2020.109164.

(收稿日期:2021-02-25)