· ^{18}F-Alfatide Ⅱ ·

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

张健[1,2] 周晓宝[1,2] 石琴[1] 孙玉云[1] 章英剑[1] 张勇平[1] 王明伟[1]
[1]复旦大学附属肿瘤医院核医学科、复旦大学上海医学院肿瘤学系、复旦大学生物医学影像研究中心、上海分子影像探针工程技术研究中心 200032;[2]上海师范大学生命与环境科学学院、教育部资源化学重点实验室、上海市稀土功能材料重点实验室、上海市高校分子影像探针与传感器重点实验室 200234
通信作者:王明伟, Email: wang.mingwei88@163.com;张勇平, Email: yongping86@126.com

【摘要】 目的 探讨基于新型^{18}F 微反应器的^{18}F-阿法肽(Alfatide Ⅱ)的自动化制备方法,并行荷瘤裸鼠 microPET/CT 显像。**方法** 采用自主研制的^{18}F 微反应器和水相[^{18}F]氟化铝螯合标记法,自动化制备^{18}F-Alfatide Ⅱ,测量其放化产率,对^{18}F-Alfatide Ⅱ注射液进行质量分析。建立乳腺癌 ZR-75-1 和鼻咽癌 CNE1 荷瘤裸鼠模型各 3 只,分别于注射^{18}F-Alfatide Ⅱ后 0.5、1.0 和 2.0 h 行 microPET/CT 显像,勾画感兴趣区(ROI),计算肿瘤/肌肉 (T/M) 比值。**结果** 采用^{18}F 微反应器自动化制备了^{18}F-Alfatide Ⅱ,总合成时间约 40 min,放化产率为(28±6)% (非衰变校正,n=11),放化纯>97%,质量分析指标均符合要求。ZR-75-1 和 CNE1 荷瘤裸鼠^{18}F-Alfatide Ⅱ microPET/CT 显像清晰,肿瘤部位放射性摄取明显,注射后 1.0 h T/M 比值>4.0。**结论** 成功采用^{18}F 微反应器自动化制备^{18}F-Alfatide Ⅱ,合成时间短,放化产率高,有助于其在 microPET/CT 肿瘤显像中的研究。

【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;乳腺肿瘤;鼻咽肿瘤;肿瘤移植;小鼠,裸

基金项目:国家自然科学基金(21771041, 11275050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.002

^{18}F-Alfatide Ⅱ automated preparation based on ^{18}F-minireactor and microPET/CT imaging in tumor

Zhang Jian[1,2], Zhou Xiaobao[1,2], Shi Qin[1], Sun Yuyun[1], Zhang Yingjian[1], Zhang Yongping[1], Wang Mingwei[1]
[1]Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Center for Molecular Imaging, Fudan University; Shanghai Engineering Research Center of Molecular Imaging Probes, Shanghai 200032, China; [2]College of Life and Environmental Sciences, Shanghai Normal University; Key Laboratory of Resource Chemistry, Ministry of Education; Shanghai Key Laboratory of Rare Earth Functional Materials; Key Laboratory of Molecular Imaging Probes and Sensors, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China
Corresponding authors: Wang Mingwei, Email: wang.mingwei88@163.com; Zhang Yongping, Email: yongping86@126.com

【Abstract】 Objective To develop the automated preparation of ^{18}F-Alfatide Ⅱ using newly-designed ^{18}F-minireactor and perform ^{18}F-Alfatide Ⅱ microPET/CT imaging in tumor. **Methods** The automated preparation of ^{18}F-Alfatide Ⅱ was developed by using ^{18}F-microreactor and water phase Al^{18}F-chelating method, and the radiochemical yield and quality analysis were measured. The nude mice bearing breast tumor ZR-75-1 and nasopharyngeal tumor CNE1 were established (n=3 respectively). MicroPET/CT imaging was performed at 0.5, 1.0 and 2.0 h after the injection of ^{18}F-Alfatide Ⅱ. The region of interest (ROI) was depicted and the tumor/muscle (T/M) ratio was calculated. **Results** ^{18}F-Alfatide Ⅱ was automatically prepared with the total synthesis time of 40 min, the radiochemical yield of (28±6)% (no decay corrected, n=11), and the radiochemical purity >97%. All quality analysis indexes accorded with the radiopharmaceutical requirements. ^{18}F-Alfatide Ⅱ microPET/CT images of ZR-75-1 and CNE1 tumors were clear due to the high radioactivity uptake of tumor lesions (T/M ratio was greater than 4.0 at 1.0 h after injection). **Conclusion** Based on the ^{18}F-minireactor, the ^{18}F-Alfatide Ⅱ can be prepared successfully with short synthesis time and high radiochemical yield, which can help the application studies in ^{18}F-Alfatide Ⅱ microPET/

CT imaging.

【**Key words**】 Peptides, cyclic; Arg-Gly-Asp; Fluorine radioisotopes; Chemistry techniques, synthetic; Breast neoplasms; Nasopharyngeal neoplasms; Neoplasm transplantation; Mice, nude

Fund program: National Natural Science Foundation of China (21771041, 11275050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.002

^{18}F-阿法肽(Alfatide Ⅱ),即^{18}F-AlF-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)]$_2$｛^{18}F-AlF-1, 4, 7-triazacylononane-1, 4, 7-triacetic acid-E[(polyethylene glycol)$_4$-cyclo(Arg-Gly-Asp-*D*-Phe-Tyr)]$_2$, ^{18}F-AlF-NOTA-E[PEG$_4$-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,基础和临床研究显示其在肿瘤显像和疗效评价方面有很大的应用前景[1-2]。随着国家食品药品监督管理局批准^{18}F-Alfatide Ⅱ的临床试验申请(批件号:2018L03057),^{18}F-Alfatide Ⅱ的临床试验和转化应用研究将会越来越多[3-4]。^{18}F-Alfatide Ⅱ由多肽前体 NOTA-E[PEG$_4$-c(RGDfk)]$_2$ 与^{18}F-AlF 之间通过螯合反应生成,其^{18}F 标记反应在水相条件下完成,无需高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)纯化,因此制备过程具有简单、快速、易于自动化和临床转化的优势[5]。目前,^{18}F-Alfatide Ⅱ的制备主要是通过手动标记或冷冻试剂盒的方法[6-8]。而现有的自动化合成仪器处理的样品体积大(ml 级)和阀门死体积较大,并不适于行^{18}F-Alfatide Ⅱ的放射化学制备。近年来,由于具有处理微量体积(μl 级)样品和近乎零死体积的优势,基于微流控技术的^{18}F 放射性药物自动化合成系统不断发展[9-11]。基于此,本研究旨在设计一种新型微反应器,以自动化制备^{18}F-Alfatide Ⅱ,并确保其能稳定、可靠地满足其临床需求。

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[PEG$_4$-c(RGDfk)]$_2$ 由美国国立卫生研究院陈小元教授提供;$AlCl_3$、醋酸钠、无水乙腈,百灵威科技有限公司产品;HPLC 光谱纯乙腈,美国 TEDIA 公司产品;富[^{18}O]氧水,上海化学工业研究院产品;药用乙醇,南京化学试剂有限公司产品;浓 HCl 等均为国产分析纯,购自国药集团上海化学试剂公司;所有化学药品均未经进一步纯化,直接使用。Varian Bond Elut C18 柱,美国 Agilent 公司产品;Sep-Pak QMA 柱,美国 Waters 公司产品;Acrodisc®过滤器(带有 Supor® 0.2 μm 滤膜),美国 Pall 公司产品。

2.肿瘤细胞和实验动物。ZR-75-1 乳腺癌细胞株和 CNE1 鼻咽癌细胞株,购于中国科学院上海细胞库,由本科室保存、复苏后使用。BALB/c 雌性裸鼠 4 只,4~6 周龄,体质量 20~25 g,无特殊病原体级,购于复旦大学上海医学院实验动物部,并在其实验中心饲养至实验开始。

3.实验仪器。MicroPET/CT (Inveon)、回旋加速器 (Eclipse ST),德国 Siemens 公司产品。分析型 HPLC (1200 系列;配可变波长检测器)、Zorbax 300SB-C18 分析柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)及控制和分析软件,美国 Agilent 公司产品;流式 γ 放射性检测器 (Gabi Star),德国 Raytest 公司产品;气相色谱(GC 9890A),上海灵华仪器有限公司;放射性活度计 (CRC®-15PET),美国 Capintec 公司产品。

二、实验方法

1. ^{18}F-Alfatide Ⅱ的放射化学合成路线。参考文献[5],基于标记前体 NOTA-E[PEG$_4$-c(RGDfk)]$_2$ 和^{18}F-AlF 螯合法,制定^{18}F-Alfatide Ⅱ的放射化学合成路线(图 1)。首先,水相$^{18}F^-$溶液、前体 NOTA-E[PEG$_4$-c(RGDfk)]$_2$ 与 $AlCl_3$ 的醋酸盐溶液(pH 值 4.0)、乙腈混合,于 120 ℃加热反应 15~20 min,生成^{18}F-Alfatide Ⅱ。依次加水稀释、C18 柱吸附、1 mmol/L HCl-乙醇溶液淋洗、微孔滤膜过滤、生理盐水稀释,获得^{18}F-Alfatide Ⅱ注射液。

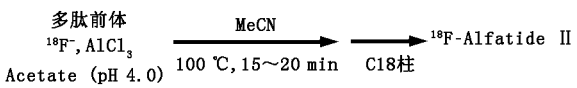

图 1　^{18}F-阿法肽(Alfatide Ⅱ)的放射化学合成示意图。Acetate 为乙酸盐,MeCN 为乙腈,多肽前体为(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸)-E[(聚乙二醇)$_4$-环(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-*D*-苯丙氨酸-酪氨酸)]$_2$

2. ^{18}F-Alfatide Ⅱ微反应器的制备。基于本科拥有自主知识产权专利的^{18}F 反应器与合成仪[12-14],本课题组结合^{18}F-Alfatide Ⅱ的放射性标记反应特点,针对性设计了用于^{18}F-Alfatide Ⅱ自动化制备的微反应器装置(图 2),并配有可编写的自动化控制程序。

3. ^{18}F-Alfatide Ⅱ的自动化制备。运行自动化清洗程序,进行微反应器的清洗与准备工作。将反应试剂、试剂瓶和预处理后的微QMA柱和C18柱等

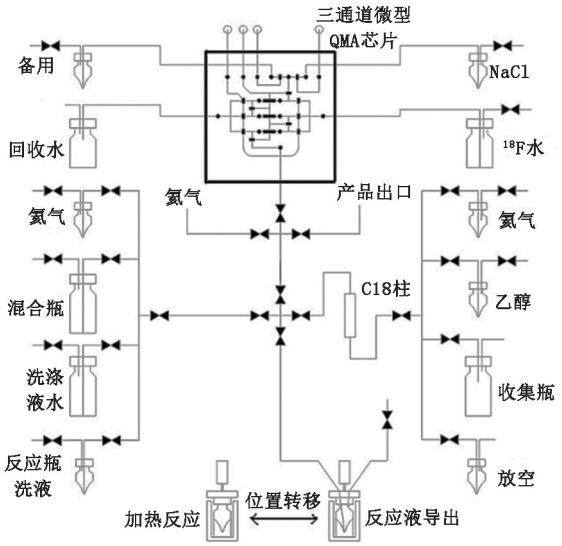

图 2 自动化制备^{18}F-阿法肽(Alfatide Ⅱ)的^{18}F 微反应器的示意图

置于对应位置,正确连接,并进行压力和真空测试。预先将前体 NOTA-E[PEG_4-c(RGDfk)]$_2$ 溶液(20~50 μg,20 μl)和 $AlCl_3$ 溶液(2 mmol/L,2~6 μl)溶于醋酸缓冲溶液(0.5 mol/L,pH 值 4.0)、200~300 μl 乙腈加入到微反应瓶中。准备就绪,关闭热室,运行预先编写的^{18}F-Alfatide Ⅱ自动化合成程序,控制微反应器逐步完成所有自动化合成步骤。

^{18}F-Alfatide Ⅱ的自动化合成过程如下。含有$^{18}F^-$的富[^{18}O]氧水在 N_2 压力下通过微 QMA 柱(填料来自于 Sep-Pak QMA 柱),$^{18}F^-$被吸附在柱上,富[^{18}O]氧水被收集到回收瓶中;转移生理盐水(100 μl),洗脱微 QMA 柱上的$^{18}F^-$并收集在反应瓶中;100 ℃加热微反应瓶 15 min,完成^{18}F 标记反应;冷却后,将反应液转移至含有 8 ml 水的试剂瓶中进行稀释;将稀释液过 C18 柱;转移 10 ml 水洗涤 C18 柱;利用 0.5 ml HCl-乙醇溶液(1 mmol/L)淋洗 C18 柱;再用 5~10 ml 生理盐水稀释、经微孔滤膜过滤,获得^{18}F-Alfatide Ⅱ溶液。

4.质量控制。采用分析型放射性 HPLC 检测^{18}F-Alfatide Ⅱ的放化纯,分析柱为 Zorbax 300SB-C18 柱,采取 218 nm UV 和放射性检测器,流率为 1.0 ml/min,流动相为溶剂 A (水,含体积分数 0.1%三氟乙酸)和溶剂 B(乙腈,含 0.1%三氟乙酸),梯度条件:0~2 min,95%A 和 5%B;2~32 min 逐渐变为 35%A 和 65%B。目测外观颜色和澄清度,并测量 pH 值。参考 2015 年版国家药典进行异常毒性实验、细菌内毒素实验和无菌实验等[15]。

5.荷瘤裸鼠模型的建立及其 microPET/CT 显像。采用 RPMI-1640 培养基于 37 ℃、体积分数 5% CO_2 的细胞培养箱中常规培养 ZR-75-1 和 CNE1 细胞,在细胞成对数生长期时传代培养。用磷酸盐缓冲液洗涤细胞后,质量分数 0.25%胰酶消化,离心(半径 160 mm,1 000 r/min,5 min),DMEM 培养基吹打混匀,流式细胞仪计数后,调整细胞浓度准备接种。于每只 BALB/c 裸鼠右腋下皮下注射 3×10^6~5×10^6 个细胞,饲养于具有独立送排风笼具(individual ventilated cages, IVC)级的动物房 3~4 周,每 2 d 用游标卡尺测量肿瘤直径,待肿瘤直径长至 0.8~1.0 cm 时用于实验。

经尾静脉将 3.7 MBq ^{18}F-Alfatide Ⅱ注射到 ZR-75-1 和 CNE1 荷瘤裸鼠,异氟烷麻醉,分别于注射后 0.5、1.0 和 2.0 h 行 microPET/CT 显像,三维模式采集 10 min 静态图像。采用三维有序子集最大期望值迭代法/最大后验概率(maximum a posteriori, MAP)法重建,行衰减校正,获得 microPET/CT 图像。于肿瘤部位和对侧肌肉勾画感兴趣区(regions of interest, ROI),由软件自动产生对应的最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max}),并计算肿瘤/肌肉(tumor/muscle, T/M)比值。

三、统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件处理数据,符合正态分布的计量数据以用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

结 果

1. ^{18}F-Alfatide Ⅱ微反应器的制备。用于制备^{18}F-Alfatide Ⅱ的微反应器主要由微流控芯片、微反应瓶、电磁阀、气液管路、辅助元件等组成[13-14]。主要特点为:(1) 体积小,尺寸为 20 cm (长)×12 cm (宽)×8 cm (高),仅有传统商品化合成模块的 1/15,节约热室空间;(2)反应试剂用量小,转移试剂的体积低至 100 μl,无明显残留。

2. ^{18}F-Alfatide Ⅱ的自动化制备。利用新型微反应器和自动化控制软件,成功自动化制备^{18}F-Alfatide Ⅱ。总制备时间约 40 min,非校正放化产率为(28±6)% (n=11)。

3. ^{18}F-Alfatide Ⅱ注射液的质量控制。^{18}F-Alfatide Ⅱ注射液各项质量分析指标均符合放射性药物的质量控制要求。放射性 HPLC 结果显示,^{18}F-Alfatide Ⅱ的放化纯>97%,对应的保留时间为 17.3 min。制备的^{18}F-Alfatide Ⅱ注射液外观呈无色透明,pH 值 6.0~7.0,放射性浓度>370.0 MBq/ml,比活度>4.4×10^7 MBq/mmol。细菌内毒素实验和无菌实验结果均为阴性,异常毒性实验结果正常。所有实验动物无异常行为表现。

4.荷瘤裸鼠模型^{18}F-Alfatide Ⅱ microPET/CT 显像(图 3)。ZR-75-1 和 CNE1 肿瘤部位在注射后 0.5、1.0 和 2.0 h 均明显摄取^{18}F-Alfatide Ⅱ,注射后 1.0 h 的 T/M 比值均大于 4.0。另外,^{18}F-Alfatide Ⅱ在膀胱、肾脏和肠道等脏器均有分布,这与其体内代谢性质有关。

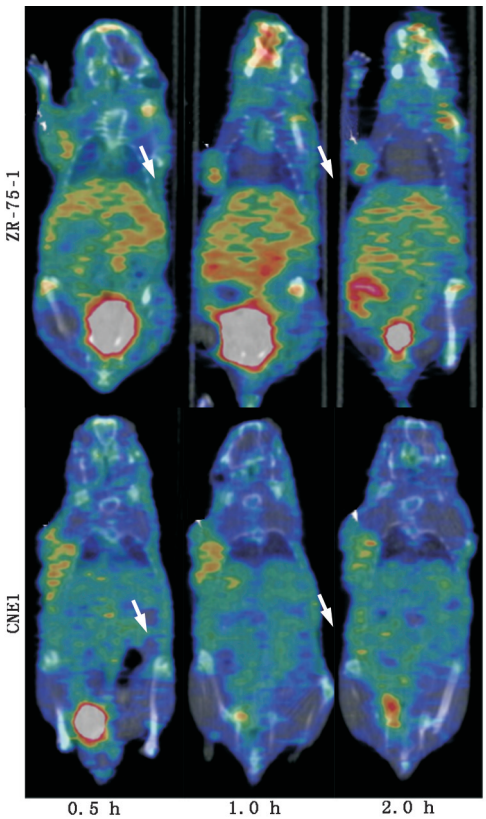

图 3　^{18}F-阿法肽(Alfatide Ⅱ)注射后不同时间 ZR-75-1 乳腺癌和 CNE1 鼻咽癌荷瘤裸鼠模型 microPET/CT 显像图。可见肿瘤对^{18}F-Alfatide Ⅱ探针均有较高程度的摄取(箭头示肿瘤)

讨　论

以自有专利^{18}F 微反应器和合成仪为基础[12-13],本研究首先研制了用于制备^{18}F-Alfatide Ⅱ的自动化装置,其体积约为传统^{18}F 药物合成仪器的 1/15,试剂用量仅为其用量的 1/10[14-16],具有体积小、试剂用量少的特点,因此可节约热室空间、节省贵重试剂用量[17]。目前国内医院 PET 中心的加速器制药空间和合成热室数量有限,价格也较高,在 1 个热室放置 1 台合成仪和首先满足^{18}F-脱氧葡萄糖等常规药物生产的情况下,难以再有热室与合成仪用于新型^{18}F 药物的研制。本研究研制的微反应器装置能较好地解决该问题,即 1 个热室可放置多套微型装置来制备多种^{18}F 探针,实现 1 种探针具有 1 台专用的合成仪器,从而更好地满足临床研究和应用。本研究组将进一步优化自动化装置组件空间连接布局和控制软件程序等,以方便用户使用。

利用该微反应器,本研究成功自动化制备了^{18}F-Alfatide Ⅱ,总制备时间约 40 min,非校正放化产率为(28±6)%(n=11),放化纯>97%,质量控制指标均符合要求,比活度大于 4.4×10^{7} MBq/mmol。另外,本研究利用气相色谱检测残留溶剂含量,乙醇作为淋洗试剂是主要溶剂,而作为反应溶剂的乙腈远低于 0.4×10^{-3} mg/L。为充分验证^{18}F-Alfatide Ⅱ自动化制备工艺的可靠性,本研究以不同起始活度的$^{18}F^{-}$制备^{18}F-Alfatide Ⅱ,放化产率基本稳定。需要指出的是,本装置的微 QMA 柱可以处理全部的^{18}F 靶水,实现高活度^{18}F 的完全利用,而不是仅取其中很小的部分(如手动标记时),能最终实现^{18}F-Alfatide Ⅱ的高产量制备,充分满足多中心临床研究的需求。

为了进一步验证^{18}F-Alfatide Ⅱ的 microPET/CT 显像应用,本研究选择了 ZR-75-1 乳腺癌和 CNE1 鼻咽癌作为肿瘤模型。荷瘤裸鼠 microPET/CT 显像结果表明,^{18}F-Alfatide Ⅱ在 ZR-75-1 和 CNE1 肿瘤部位均有明显摄取,且 T/M 比值较高。一般而言,U87MG 肿瘤高度表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体,是研究 RGD 类探针的常用模型[18]。本课题组前期研究发现,U87MG 肿瘤模型高度摄取^{18}F-Alfatide Ⅱ,同时其 PET/CT 显像可用于肿瘤治疗效果的早期预测[2]。综合本研究和其他临床研究结果,^{18}F-Alfatide Ⅱ PET/CT 显像能用于更多类型的肿瘤,具有重要的临床意义[1,3-4]。但本研究未探讨 ZR-75-1 和 CNE1 肿瘤组织 $\alpha_v\beta_3$ 受体的表达水平与^{18}F-Alfatide Ⅱ摄取值的相关性,这有待今后进一步完善。

总之,基于自主研发的^{18}F 微反应器,本研究自动化制备了^{18}F-Alfatide Ⅱ,获得了高对比度的 microPET/CT 肿瘤图像,这有助于^{18}F-Alfatide Ⅱ的临床前和临床显像应用。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Chen H, Niu G, Wu H, et al. Clinical application of radiolabeled RGD peptides for PET imaging of integrin $\alpha_v\beta_3$[J]. Theranostics, 2016, 6(1): 78-92. DOI:10.7150/thno.13242.

[2] Bao X, Wang MW, Luo JM, et al. Optimization of early response monitoring and prediction of cancer antiangiogenesis therapy via noninvasive PET molecular imaging strategies of multifactorial bio-parameters[J]. Theranostics, 2016, 6(12): 2084-2098. DOI:10.7150/thno.13917.

[3] 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.

[4] Du X, Zhang Y, Chen L, et al. Comparing the differential diagnostic values of ^{18}F-Alfatide Ⅱ PET/CT between tuberculosis and lung cancer patients[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2018, 2018: 8194678. DOI:10.1155/2018/8194678.

[5] Guo J, Lang L, Hu S, et al. Comparison of three dimeric ^{18}F-AlF-NOTA-RGD tracers[J]. Mol Imaging Biol, 2014, 16(2): 274-283. DOI:10.1007/s11307-013-0668-1.

[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] Guo J, Guo N, Lang L, et al. ^{18}F-Alfatide Ⅱ and ^{18}F-FDG dual-tracer dynamic PET for parametric, early prediction of tumor response to therapy[J]. J Nucl Med, 2014, 55(1): 154-160. DOI: 10.2967/jnumed.113.122069.

[8] 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.

[9] Wang MW, Lin WY, Liu K, et al. Microfluidic for positron emission tomography probe development[J]. Mol Imaging, 2010, 9(4): 175-191. DOI:10.2310/7290.2010.00027.

[10] Chen S, Javed MR, Kim HK, et al. Radiolabelling diverse positron emission tomography (PET) tracers using a single digital microfluidic reactor chip[J]. Lab Chip, 2014, 14(5): 902-910. DOI: 10.1039/c3lc51195b.

[11] 张建平,王明伟,章英剑,等.批型^{18}F 正电子药物微流体合成器控制系统的研发及应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(5): 345-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.009.
Zhang JP, Wang MW, Zhang YJ, et al. Design and application of a batch-reactor microfluidic device for synthesis of ^{18}F PET tracers [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(5): 345-350. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.009.

[12] 王明伟,张勇平,章英剑.^{18}F 标记 PET/CT 分子影像探针的自动化合成仪:中国, 201110191735.3[P]. 2013-01-09.
Wang MW, Zhang YP, Zhang YJ. An automatic synthesizer for ^{18}F labeled PET/CT molecular image probes: CN, 201110191735.3 [P]. 2013-01-09.

[13] 张勇平,章英剑,王明伟.小体积[^{18}F]氟核素标记反应器及其应用:中国, 201210234660.7[P]. 2014-01-29.
Zhang YP, Zhang YJ, Wang MW. Small volume [^{18}F]Fluoronuclide labelling reactor and its application: CN, 201210234660.7 [P]. 2014-01-29.

[14] 王明伟,张勇平,郑宇佳. ^{18}F-FMISO 的自动化合成改进及其肿瘤乏氧 Micro-PET/CT 显像[J].核技术, 2013, 36(10): 38-43. DOI:10.11889/j.0253-3219.2013.hjs.36.100301.
Wang MW, Zhang YP, Zheng YJ. Improved automated production of ^{18}F-FMISO and its tumor hypoxia imaging by Micro-PET/CT [J]. Nucl Tech, 2013, 36(10): 38-43. DOI:10.11889/j.0253-3219.2013.hjs.36.100301.

[15] 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.
National Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of People's Republic of China (2015 edition 4th Part)[M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2015: 136-157.

[16] 王明伟,章英剑,张勇平.肿瘤细胞增殖特异性分子影像探针 3′-脱氧-3′-[^{18}F]氟胸苷的自动化生产[J]. 核技术, 2011, 34(7): 537-542.
Wang MW, Zhang YJ, Zhang YP. Routinely automated production of 3′-deoxy-3′-[^{18}F]fluorothymidine as a specific molecular imaging probe of tumor cell proliferation[J]. Nucl Tech, 2011, 34(7): 537-542.

[17] 张勇平,章英剑,王明伟.基于微流控芯片的^{18}F 微反应器的研制与应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(4): 298-302. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.04.015.
Zhang YP, Zhang YJ, Wang MW. Manufacture and application of a microfluidic chip-based ^{18}F microreactor[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(4): 298-302. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.04.015.

[18] Ye Y, Chen X. Integrin targeting for tumor optical imaging[J]. Theranostics, 2011, 1: 102-126.

(收稿日期:2019-01-28)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(注明批准文件号)及受试对象的知情同意书。

本刊编辑部