

心肌灌注示踪剂¹⁸F-Flurpiridaz 的自动化合成及 PET/CT 显像评估

张妍 相振宇 秦志星 文永鹏 宋廷瑞

侯彦杰 武萍 王红亮 武志芳 李思进

山西医科大学第一医院核医学科、分子影像山西省重点实验室、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心,太原 030001

通信作者:李思进, Email: lisjnm123@163.com

【摘要】 目的 采用模块自动化合成心肌灌注示踪剂 2-叔丁基-4-氯-5-[4-(2-氟-¹⁸F-乙氧基甲基)苯基甲氧基]-3(2H)-吡嗪酮(¹⁸F-Flurpiridaz),并开展初步活体 PET 显像验证其性能。**方法** 成组设计动物实验。采用 CFN-MPS-100 多功能合成模块,在不同流动相条件下通过自动化程序合成并纯化¹⁸F-Flurpiridaz。对所得产物进行质量控制,包括体外稳定性与异常毒性(正常 SD 大鼠 5 只)检测,并在正常及心肌缺血模型的 C57BL/6 小鼠(各 6 只)、SD 大鼠(各 6 只)和小型猪(各 3 只)中行 microPET/CT 及 PET/CT 显像,以评估其显像效果。**结果** 成功合成¹⁸F-Flurpiridaz,合成时间约 90 min,未衰减校正的放化产率为(30.0±2.8)%($n=5$)。在半制备高效液相色谱(HPLC)纯化过程中,采用含质量分数 0.5%抗坏血酸钠的流动相所得产物初始放化纯为 98%,高于不含抗坏血酸钠流动相所得产物(85%);在终产物中添加 0.5%抗坏血酸钠后,6 h 内放化纯仍大于 95%,体外稳定性良好。产物符合《中华人民共和国药典》(2020 年版)对细菌内毒素、无菌及溶剂残留的相关标准。活体显像显示,正常小鼠、大鼠及小型猪心肌对¹⁸F-Flurpiridaz 呈均匀高摄取(SUV_{mean} 分别为 12.70±0.49、21.10±0.38 和 6.03±0.29);而在缺血再灌注小鼠、心肌梗死大鼠及心肌梗死小型猪中,缺血区域心肌¹⁸F-Flurpiridaz 摄取降低(SUV_{mean} 分别为 5.22±0.52、1.85±0.10、1.73±0.13),呈缺损状态。**结论** 成功自动化合成¹⁸F-Flurpiridaz。所得产物质量稳定,显像效果良好。在流动相及终产物中添加 0.5%抗坏血酸钠可提高放化纯及体外稳定性。

【关键词】 心肌灌注显像;吡嗪类;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;大鼠;小鼠;猪;BMS 747158-02

基金项目:国家自然科学基金区域创新发展联合基金(U22A6008);山西省高等教育“百亿工程”专项资助(BYY001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250528-00167

Automated synthesis and PET/CT imaging evaluation of the myocardial perfusion tracer ¹⁸F-Flurpiridaz
Zhang Yan, Xiang Zhenyu, Qin Zhixing, Wen Yongpeng, Song Tingrui, Hou Yanjie, Wu Ping, Wang Hongliang, Wu Zhifang, Li Sijin

Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Key Laboratory of Molecular Imaging, Collaborative Innovation Center for Molecular Imaging of Precision Medicine, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Li Sijin, Email: lisjnm123@163.com

【Abstract】 Objective To automate the synthesis of the myocardial perfusion tracer 2-tert-butyl-4-chloro-5-((4-((2-fluoro-¹⁸F-ethoxy) methyl) phenyl) methoxy)-2H-pyridazin-3-one (¹⁸F-Flurpiridaz) using a synthesis module and to perform preliminary *in vivo* PET imaging validation. **Methods** Group-designed animal study. The CFN-MPS-100 multifunctional synthesis module was employed to automatically synthesize and purify ¹⁸F-Flurpiridaz under different mobile phase conditions. Quality control tests were performed on the obtain product, including *in vitro* stability and abnormal toxicity assessments (5 normal SD rats). MicroPET/CT and PET/CT imaging were performed in both normal and myocardial ischemic models, including C57BL/6 mice (6 each), SD rats (6 each), and minipig (3 each), to systematically evaluate its imaging performance. **Results** ¹⁸F-Flurpiridaz was successfully synthesized with a total synthesis time of approximately 90 min. The non-decay-corrected radiochemical yield was (30.0±2.8)%($n=5$). During semi-preparative high-performance liquid chromatography (HPLC) purification, the product obtained using a mobile phase containing 0.5% (mass fraction) sodium ascorbate showed a higher initial radiochemical purity (98%) than

that obtained without (85%). When 0.5% sodium ascorbate was added to the final product, the radiochemical purity remained above 95% after 6 h, indicating good *in vitro* stability. The product met the relevant standards of *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2020 edition) for bacterial endotoxins, sterility, and residual solvents. *In vivo* imaging revealed homogeneous high uptake of ^{18}F -Flurpiridaz in the myocardium of normal mice, rats, and minipigs (SUV_{mean} : 12.70 ± 0.49 , 21.10 ± 0.38 , and 6.03 ± 0.29 , respectively). In contrast, reduced uptake was observed in the ischemic myocardium of ischemia-reperfusion mice, myocardial infarction rats, and myocardial infarction minipigs (SUV_{mean} : 5.22 ± 0.52 , 1.85 ± 0.10 , 1.73 ± 0.13 , respectively), presenting as perfusion defects. **Conclusions** ^{18}F -Flurpiridaz is successfully synthesized via an automated process. The addition of 0.5% sodium ascorbate to both the semi-preparative HPLC mobile phase and the final product effectively improves radiochemical purity and *in vitro* stability, and yields a stable-quality product with good imaging performance.

【Key words】 Myocardial perfusion imaging; Pyridazines; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Rats; Mice; Swine; BMS 747158-02

Fund program: Joint Fund for Regional Innovation Development of the National Natural Science Foundation of China (U22A6008); Shanxi Province "Billion Project" Higher Education Science and Technology Guidance Project (BYY001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250528-00167

心肌灌注显像 (myocardial perfusion imaging, MPI) 广泛应用于冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称冠心病) 的早期诊断、危险分层和预后评估^[1]。目前 MPI 多采用 SPECT 技术, 而 PET 显像具备更高的空间分辨率与计数灵敏度^[2], 能够实现心肌血流量的精确量化。目前常用的 PET 心肌灌注显像剂包括 ^{15}O - H_2O 、 ^{13}N - NH_3 和 ^{82}Rb 等, 然而上述核素半衰期较短, 亟需开发半衰期更长的核素标记显像剂, 如 ^{18}F 标记的心肌灌注显像剂^[3]。2-叔丁基-4-氯-5-[4-(2-氟- ^{18}F -乙氧基甲基) 苯基甲氧基]-3(2H)-吡嗪酮 [2-tert-butyl-4-chloro-5-((4-(2-fluoro- ^{18}F -ethoxy) methyl) phenyl) methoxy)-2H-pyridazin-3-one, ^{18}F -Flurpiridaz] 是当前最具临床应用前景的新型 PET MPI 示踪剂之一^[4]。该药已在国外完成 III 期临床试验, 并获得美国食品与药品监督管理局批准。李剑明教授团队在国内成功合成 ^{18}F -Flurpiridaz, 并在小型猪心肌梗死模型研究中证实其显像性能优良, 其常见功能参数与 ^{13}N - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 相比准确可靠^[5-6], 显示出良好的临床转化潜力。

国内外已有研究报道基于模块实现 ^{18}F -Flurpiridaz 的自动化合成^[5,7], 在临床应用中, ^{18}F -Flurpiridaz PET MPI 表现出优良的图像质量与诊断确定性^[6], 且安全性良好^[8]。本研究采用 CFN-MPS-100 合成模块, 实现了 ^{18}F -Flurpiridaz 的自动化制备, 并开展了动物活体层面的初步 PET/CT 显像研究, 现报道如下。

材料与方法

一、实验材料

1. 实验仪器。HM-10 回旋加速器、CFN-MPS-100 多功能合成模块 (日本住友重机械工业株式会社); CRC-25R 放射性活度计 (美国 Capintec 公司);

分析型高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 仪 (美国 Lab Alliance 公司); 半制备型 C18 色谱柱 ($10\text{ }\mu\text{m}$, $10\text{ mm} \times 250\text{ mm}$)、通用分析色谱柱 ($5\text{ }\mu\text{m}$, $4.6\text{ mm} \times 250\text{ mm}$) (美国 Waters 公司); microPET/CT 显像仪 (IRIS, 法国 Inviscan 公司); PET/CT 仪 (Discovery MI, 美国 GE 公司)。

2. 实验试剂。前体 2-[4-[(1-叔丁基-5-氯-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-4-基氧基) 甲基] 苄氧基] 乙基-4-甲基苯磺酸酯 (天津晟诺生物医药科技有限公司); 氨基聚醚 (Kryptofix 2.2.2, K2.2.2)、四丁基碳酸氢铵 (tetra-butylammonium hydrogen carbonate, TBA- HCO_3 ; 0.075 mol/L) (德国 ABX 公司); K_2CO_3 、 KHCO_3 (天津市申泰化学试剂有限公司); 乙腈 (国药集团化学试剂有限公司); 抗坏血酸钠、色谱纯乙腈 (德国 Sigma-Aldrich 公司); 乙醇 (山西同杰化学试剂有限公司); 无菌注射用水 (华仁药业股份有限公司); 生理盐水 (石家庄四药有限公司); Sep-Pak QMA 柱、Sep-Pak C18 柱 (美国 Waters 公司); $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 有机无菌滤膜 (德国 Merck 公司)。

3. 实验动物与分组。大鼠与小鼠均购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司, 生产许可证号为 SCXK (京) 2019-0010; 小型猪购自天津市百农实验动物繁育科技有限公司, 生产许可证号为 SCXK (津) 2023-0001。分组均采用简单随机法。雄性 C57BL/6 小鼠 18 只, 6~8 周龄, 体质量 $16 \sim 24\text{ g}$; 分为 3 组, 每组 6 只, 分别用于不同流动相制备产品的 microPET/CT 显像对比、正常小鼠 microPET/CT 显像及心肌缺血小鼠 microPET/CT 显像。雄性 SD 大鼠 17 只, 6~7 周龄, 体质量 $180 \sim 200\text{ g}$; 分为 3 组, 其中 1 组 5 只, 用于所得 ^{18}F -Flurpiridaz 的异常毒性检验, 另 2 组各 6 只, 分别用于正常大鼠 microPET/CT 显像及心肌缺血大鼠

microPET/CT 显像。雄性小型猪 6 只, 10 月龄, 体质量约 30 kg; 分为 2 组, 每组 3 只, 分别用于正常小型猪 PET/CT 显像及心肌缺血小型猪 PET/CT 显像。心肌梗死动物模型通过开胸结扎左冠状动脉前降支制备; 缺血再灌注动物模型通过开胸结扎左冠状动脉前降支 30 min 诱导缺血后松开结扎线恢复血流制备。本研究为采用成组设计的动物实验, 实验方案经山西医科大学第一医院伦理委员会批准 (伦理号: DWLL-2024-012)。

二、实验方法

1. 自动化合成。基于 CFN-MPS-100 多功能合成模块, 按以下步骤进行自动化合成。(1) 柱预处理与流动相配制: 分别活化 QMA 柱与 C18 柱。配制 2 种 HPLC 流动相: ① 500 ml 体积分数 60% 乙腈水溶液; ② 同配比但含质量分数 0.5% 抗坏血酸钠。(2) $^{18}\text{F}^-$ 捕获与干燥: QMA 柱捕获 $^{18}\text{F}^-$ 后, 用 1 ml TBA- HCO_3 (0.075 mol/L) 溶液将其淋洗至反应瓶, 110 °C 加热蒸干, 再加入 1 ml 乙腈二次蒸干。(3) 标记反应: 加入前体溶液, 85 °C 密封反应 10 min。(4) HPLC 纯化: 使用 1 ml 体积分数 60% 乙腈水溶液稀释反应液, 注入 HPLC 系统, 流动相为 ① 或 ②, 流速 4.0 ml/min, 产品出峰时间约 8 min。(5) 固相萃取与洗脱: 收集含产物馏分, 120 °C 旋蒸去除乙腈, 加入 10 ml 体积分数 10% 乙醇水溶液混匀后上样至 C18 柱, 依次用 10 ml 无菌水冲洗、2 ml 体积分数 60% 乙醇水溶液洗脱产品。(6) 成品配制: 以 13 ml 含质量分数 0.5% 抗坏血酸钠的水溶液稀释洗脱液, 过滤后得到终产品 (总体积 15 ml, 乙醇含量 < 10%)。

2. 质量控制及体外稳定性。产品 pH 值使用 pH 试纸测定; 放化纯通过 HPLC 分析, 并与标准品比对确认。色谱条件: 流动相 A 为水、B 为乙腈, A:B = 60%:40% (V/V), 流速 1 ml/min, 紫外检测波长 254 nm。检测产品中有机溶剂残留, 并进行无菌及细菌内毒素检测。为评价体外稳定性, 将产品放置于室温下, 分别于 0、2、4 和 6 h 测定其放化纯。

3. 异常毒性检验。取 5 只正常 SD 大鼠, 经尾静脉注射约 8 MBq ^{18}F -Flurpiridaz, 分别于注射后 24、48、72 h 及 1 周观察其一般状态及存活情况, 评估产品的异常毒性。

4. ^{18}F -Flurpiridaz microPET/CT 及 PET/CT 显像。(1) 不同流动相制备产品的显像。取 6 只正常 C57BL/6 小鼠行 MPI。首日使用经流动相 ① 纯化得到的 ^{18}F -Flurpiridaz 进行显像; 在药物制备完成后的

0、2、3、4、5 和 6 h 时间点, 分别对 1 只小鼠经尾静脉注射约 4.0 MBq 并采集图像, 记录心肌 SUV_{mean} 。隔日, 对同一批小鼠使用经流动相 ② 纯化得到的 ^{18}F -Flurpiridaz, 按相同时间点和注射剂量重复显像流程, 并记录心肌 SUV_{mean} 。

(2) 正常及心肌缺血模型动物显像。取正常 C57BL/6 小鼠 ($n=6$)、SD 大鼠 ($n=6$)、小型猪 ($n=3$) 及心肌缺血模型 C57BL/6 小鼠 ($n=6$)、SD 大鼠 ($n=6$)、小型猪 ($n=3$), 使用流动相 ② 纯化的 ^{18}F -Flurpiridaz 进行 MPI, 观察正常心肌及缺血区域心肌摄取 SUV_{mean} 。所有图像经 CT 衰减校正, 采用有序子集最大期望值迭代法重建, 获得 PET/CT 融合图像。

5. HE 染色。显像结束后, 处死动物获取心脏组织。取左心室中段前壁 (心肌梗死模型取自梗死区域) 心肌样本, 用甲醛固定、石蜡包埋后切片, 进行 HE 染色, 光学显微镜下观察心肌组织形态结构。

6. 统计学处理。本研究主要目的为优化 ^{18}F -Flurpiridaz 合成工艺, 未进行组间比较等统计学分析。符合正态分布的定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

1. 合成产物质量控制及体外稳定性。成功合成 ^{18}F -Flurpiridaz, 收集保留时间为 8 min 附近的放射性主峰馏分, 收集过程持续约 2.5 min。总合成时间约 90 min, 未经衰减校正的放化产率为 $(30.0 \pm 2.8)\%$ ($n=5$)。与标准品在 HPLC 中共进样分析, ^{19}F -Flurpiridaz 标准品与 ^{18}F -Flurpiridaz 注射液出峰时间分别约为 9 min 和 9.2 min, 基本一致。使用流动相 ① 纯化所得产物的初始放化纯约为 85%, 2 h 后降至约 80%, 4 h 后降至约 78%, 未达实验要求; 使用流动相 ② 纯化所得产物为无色澄清液体, 放化纯大于 98%, 核纯度大于 99%, pH 值为 6~7, 放射性浓度为 (986.59 ± 7.38) MBq/ml, 比活度 > 30 GBq/mol, 每 1 ml 细菌内毒素含量低于 15 内毒素单位 (endotoxin units, EU), 各项指标均符合《中华人民共和国药典》(2020 年版)^[9] 相关规定。产品在室温放置 6 h 后放化纯保持在 95% 以上, 体外稳定性良好。

2. 毒性检测。注射 ^{18}F -Flurpiridaz 后, SD 大鼠观察期内一般状态良好, 无死亡; 解剖后肉眼观察主要脏器未见明显异常改变。

3. 显像结果 (图 1, 2)。采用流动相 ① 纯化制备的 ^{18}F -Flurpiridaz, 在制备后立即行 MPI, 小鼠左心室心肌呈均匀摄取 ($\text{SUV}_{\text{mean}} = 14.28$; 图 1A); 放置 2 h 后显像, 心肌呈不均匀摄取 ($\text{SUV}_{\text{mean}} = 13.40$; 图 1B); 放

置 3、4、5 和 6 h 后显像,心肌已无明显摄取(SUV_{mean} 分别为 8.31、4.85、1.96、1.96;图 1C~1F)。使用流动相②纯化得到的 ^{18}F -Flurpiridaz,在 6 h 内各时间点均可见小鼠心肌持续高摄取($SUV_{mean} = 13.28 \pm 1.22$)。

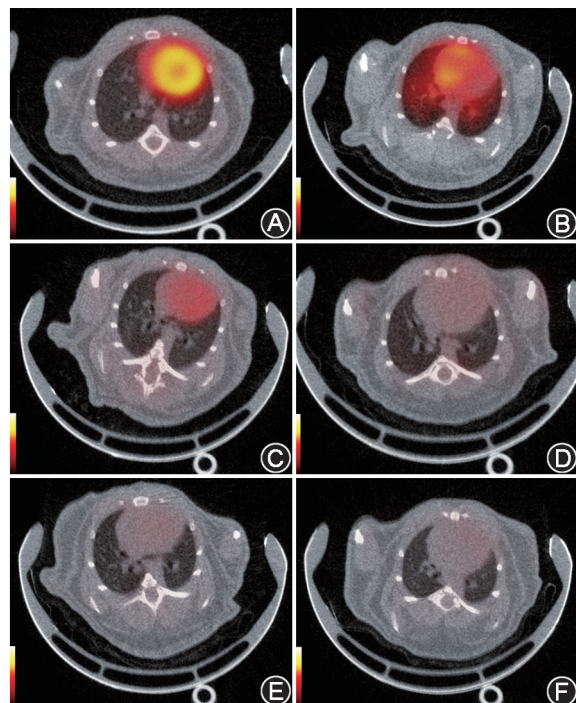


图 1 采用高效液相色谱(HPLC)流动相①(500 ml 体积分数 60%的乙腈水溶液)纯化所得的 2-叔丁基-4-氯-5-[4-(2-氟- ^{18}F -乙氧基甲基)苯基甲氧基]-3(2H)-吡嗪酮(^{18}F -Flurpiridaz)在正常 C57BL/6 小鼠中的 microPET/CT 心肌灌注显像(MPI)图 A. ^{18}F -Flurpiridaz 制备后立即显像,左心室心肌呈均匀摄取;B. ^{18}F -Flurpiridaz 放置 2 h 后显像,心肌呈不均匀摄取;C~F. ^{18}F -Flurpiridaz 分别放置 3、4、5 和 6 h 后显像,心肌无明显显像剂摄取

采用流动相②纯化得到的 ^{18}F -Flurpiridaz 立即在正常小鼠(图 2A)、大鼠(图 2C)及小型猪(图 2E)中行 MPI,左心室心肌呈显著且均匀的高摄取(SUV_{mean} 分别为 12.70 ± 0.49 、 21.10 ± 0.38 和 6.03 ± 0.29),心肌轮廓清晰,心肌外组织无明显摄取;在心肌缺血再灌注小鼠(图 2B)、心肌梗死大鼠(图 2D)和心肌梗死小型猪(图 2F)中,缺血区域心肌摄取显著降低,呈放射性缺损改变(SUV_{mean} 分别为 5.22 ± 0.52 、 1.85 ± 0.10 和 1.73 ± 0.13)。PET 显像结果与 HE 染色所见心肌组织结构改变一致(图 2G、2H)。

讨 论

^{18}F -Flurpiridaz 作为一种新型 PET MPI 显像剂,已进入临床研究阶段。Ⅱ期临床研究结果显示, ^{18}F -Flurpiridaz PETMPI 具有更优的图像质量与诊断确

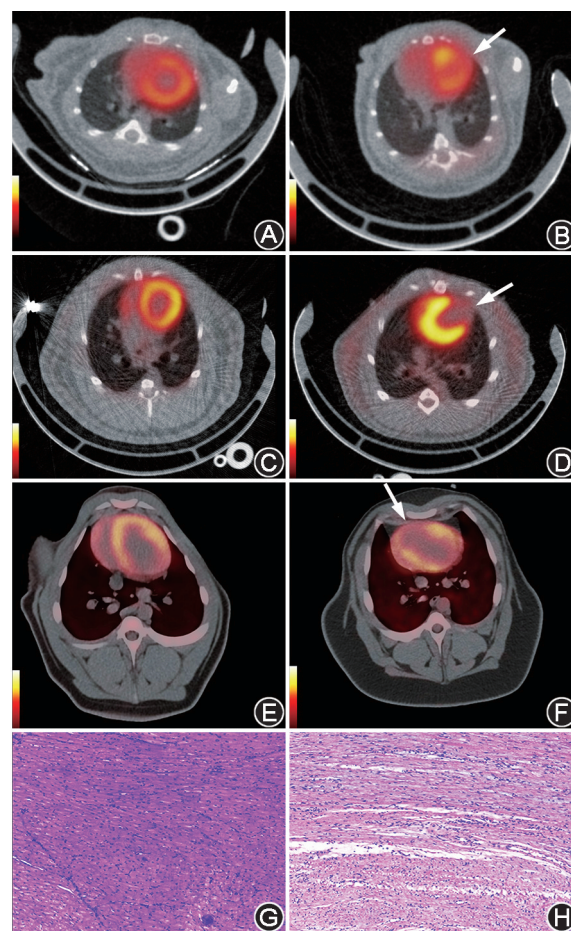


图 2 采用 HPLC 流动相②[500 ml 体积分数 60%的乙腈水溶液(含质量分数 0.5%抗坏血酸钠)]纯化所得 ^{18}F -Flurpiridaz 的 microPET/CT 及 PET/CT MPI 图(制备后立即显像)及病理图(箭头示心肌缺血区域) A.正常 C57BL/6 小鼠左心室心肌呈均匀显著摄取;B.缺血再灌注 C57BL/6 小鼠缺血区心肌呈放射性缺损;C.正常 SD 大鼠左心室心肌呈均匀显著摄取;D.心肌梗死 SD 大鼠心肌梗死区域呈放射性缺损;E.正常小型猪左心室心肌呈均匀显著摄取;F.心肌梗死小型猪梗死区心肌呈放射性缺损;G.正常小型猪心肌组织 HE 染色($\times 10$)显示心肌纤维排列整齐,横纹清晰,胞核呈卵圆形居中,间质致密无水肿;H.心肌梗死小型猪梗死区 HE 染色($\times 10$)显示心肌纤维排列紊乱,横纹结构模糊,胞核固缩、碎裂或溶解,伴大量巨噬细胞弥漫浸润

定性,在冠心病诊断中安全可靠^[10];Ⅲ期临床试验进一步证实了其在可疑冠心病患者中的诊断价值,尤其适用于女性和肥胖人群,且安全性良好^[11],通过多种模块实现自动化生产,将有助于推动其临床转化与应用。

本研究基于 CFN-MPS-100 多功能合成模块,自主编写合成程序,采用 TBA-HCO₃ 作为相转移催化剂,实现了 ^{18}F -Flurpiridaz 的高效自动化合成。课题组前期参考文献[12]方法,使用 K₂CO₃/K₂CO₃ 体系作为淋洗液,在 95 ℃ 反应 10 min 得到目标产物,

但副产物较多,产率仅为 10%。推测可能是 K_2CO_3 碱性较强,导致副反应增加。相比之下,TBA-HCO₃ 溶液(0.075 mol/L)具有更高的相转移催化效率,且碱性较弱,可显著减少副产物生成,从而提高合成效率^[13]。本研究中,在 85 ℃ 反应 10 min,产物分解减少,未衰减校正合成产率提高至 30%。

在¹⁸F-Flurpiridaz 的分离纯化方面,使用 HPLC 流动相①纯化所得注射液初始放化纯约为 85%,随时间逐渐下降,无法满足长时间动物显像需求;而采用含 0.5%抗坏血酸钠的流动相②纯化,产品初始放化纯提高至 98%以上,6 h 内仍在 95%以上。这可能与¹⁸F-Flurpiridaz 在 C18 色谱柱纯化过程中易发生放射性分解有关,抗坏血酸钠的加入有效抑制了该过程,显著提高了产品的放化纯和体外稳定性^[14]。因此,在 HPLC 流动相中添加抗坏血酸钠对获得高纯度、高稳定性的¹⁸F-Flurpiridaz 至关重要。

本研究合成的¹⁸F-Flurpiridaz,其细菌内毒素含量与有机溶剂残留均符合《中华人民共和国药典》(2020 年版)^[9]相关规定,异常毒性实验未见动物器官损伤,表明其可用于后续显像。显像结果表明,¹⁸F-Flurpiridaz 在正常大鼠、小鼠及小型猪左心室心肌摄取显著,而在相应心肌缺血模型的缺血区域则呈现放射性缺损,HE 染色结果亦证实该区域为缺血心肌,与既往研究结果一致^[5]。在多种心肌缺血模型(如缺血再灌注、永久/短暂冠脉阻塞)中,¹⁸F-Flurpiridaz 均能清晰显示心肌灌注缺损的范围。

国内已有团队在不同合成模块上探索了¹⁸F-Flurpiridaz 的制备工艺^[5],并在动物模型中开展了相关显像研究^[6]。本研究为该药物的自动化合成提供了又一可行方案,有助于推动¹⁸F-Flurpiridaz 在临床的推广与应用。但本研究亦存在局限性:动物数量及心肌缺血模型种类有限,未来将增加动物数量及模型种类以进一步验证药物显像质量。

综上,本研究在 CFN-MPS-100 多功能合成模块上通过自主编程实现了¹⁸F-Flurpiridaz 的自动化合成。通过采用 TBA-HCO₃ 作为相转移催化剂并优化纯化条件,获得了产率高、放化纯高的产品。在动物模型初步显像中,¹⁸F-Flurpiridaz 表现出均匀的心肌摄取、良好的缺血区域分辨能力与图像质量,具备优异的稳定性与较高的安全性,可满足高通量或长间隔时间研究的需求。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张妍:研究实施、论文撰写;相振宇、武萍、王红亮:研究指导、论文修改;秦志星、文永鹏、宋廷瑞、侯彦杰:研究实施;武志芳、

李思进:研究指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] Salata BM, Singh P. Role of cardiac PET in clinical practice[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2017, 19(12): 93. DOI:10.1007/s11936-017-0591-x.
- [2] Bateman TM. Cardiac positron emission tomography and the role of adenosine pharmacologic stress [J]. Am J Cardiol, 2004, 94(2A): 19D-24D; discussion 24D-25D. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.04.013.
- [3] Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, et al. Cardiac positron emission tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1): 1-15. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.065.
- [4] Pan JA, Salerno M. Clinical utility and future applications of PET/CT and PET/CMR in cardiology[J]. Diagnostics (Basel), 2016, 6(3): 32. DOI:10.3390/diagnostics6030032.
- [5] 李帅,刘天文,汪娇,等. ¹⁸F-Flurpiridaz 的制备及其在正常巴马小型猪 PET/CT 心肌灌注显像中的初步实验研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2020, 44(3): 151-155. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-201901008-00003.
Li S, Liu TW, Wang J, et al. Primary experimental study on ¹⁸F-flurpiridaz synthesis and its myocardial perfusion imaging through PET/CT in normal miniature pigs[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2020, 44(3): 151-155. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201901008-00003.
- [6] 汪娇,李帅,刘天文,等. ¹⁸F-Flurpiridaz 与 ¹³N-NH₃ · H₂O PET/CT 心肌灌注显像的动物实验对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(2): 75-81. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.003.
Wang J, Li S, Liu TW, et al. Comparison of ¹⁸F-Flurpiridaz and ¹³N-NH₃ · H₂O PET/CT myocardial perfusion imaging in animal experiments[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(2): 75-81. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.003.
- [7] Eryilmaz K, Kilbas B. A practical fully automated radiosynthesis of [¹⁸F] Flurpiridaz on the module modular lab-pharmtracer without external purification [J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2022, 7(1): 30. DOI:10.1186/s41181-022-00182-z.
- [8] 汪娇,李剑明,李帅. ¹⁸F-Flurpiridaz PET 心肌血流灌注显像的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(9): 557-559. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.013.
Wang J, Li JM, Li S. Research progress of ¹⁸F-Flurpiridaz PET myocardial perfusion imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(9): 557-559. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.013.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 197.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020 edition) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 197.
- [10] Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F18 positron emission tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 469-477. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.022.
- [11] Maddahi J, Agostini D, Bateman TM, et al. Flurpiridaz F-18 PET myocardial perfusion imaging in patients with suspected coronary

artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(16): 1598-1610. DOI:10.1016/j.jacc.2023.08.016.

[12] Vävere AL, Neumann KD, Butch ER, et al. Improved, one-pot synthesis of 6-[¹⁸F]fluorodopamine and quality control testing for use in patients with neuroblastoma [J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2018, 61(14): 1069-1080. DOI:10.1002/jlcr.3685.

[13] Jiang X, Li Y, Wang X, et al. Quick automatic synthesis of solvent-free 16α-[¹⁸F] fluoroestradiol; comparison of kryptofix 222 and tetrabutylammonium bicarbonate[J]. Front Oncol, 2020, 10: 577979. DOI:10.3389/fonc.2020.577979.

[14] Klok RP, Klein PJ, van Berckel BNM, et al. Synthesis of 2-(1, 1-dicyanopropen-2-yl)-6-(2-[¹⁸F]-fluoroethyl)-methylaminonaphthalene ([¹⁸F] FDDNP) [J]. Appl Radiat Isot, 2008, 66(2): 203-207. DOI:10.1016/j.apradiso.2007.10.008.

(收稿日期:2025-05-28)

《中华核医学与分子影像杂志》第十一届编辑委员会成员名单

顾 问:安 锐 何志礼(中国香港) 黄 钢 匡安仁 李 方 李晓峰(美国) 王 铁
阎紫宸(中国台湾) 张永学 Hiroshi Toyama(日本)
Arturo Chiti(意大利) Heinrich R. Schelbert(美国)

名 誉 总 编 辑:李亚明

总 编 辑:李思进

(按姓氏汉语拼音为序)

副 总 编 辑:包建东 丁 虹 何作祥 霍 力 兰晓莉 刘建军 罗全勇 田 捷 汪 静
杨 志

编 辑 委 员:安建平 包建东* 陈 跃 陈皓鋆 陈小元(美国)* 程 震* 丁 虹* 丁重阳
杜 进 樊 卫 方 纬* 冯彦林 付 鹏 付占立 高永举 高再荣 管一晖*
韩星敏* 何作祥* 胡 硕 黄 蕤 霍 力* 贾 强* 娟谷清刚(日本) 康 飞
兰晓莉* 李 彪* 李 娟 李 林* 李剑明 李思进* 李小东 李雪娜* 梁 颖
梁英魁 林承赫 林建国 林岩松* 刘 爽(加拿大) 刘建军* 刘志博 楼 岑*
卢 洁 罗全勇* 罗亚平 吕中伟* 马 超 马庆杰* 缪蔚冰* 莫昇萍(中国澳门)
倪建明 倪以成(比利时) 庞 华 施匡宇(瑞士) 石洪成* 石怡珍* 宋少莉*
田 捷* 田 蓉 汪 静* 王 凡* 王 峰 王 辉* 王 茜* 王明华 王任飞
王瑞民 王雪鹃 王雪梅* 王跃涛* 王云华 王振光 韦智晓 吴 华* 吴湖炳
武志芳* 谢文晖 辛 军 徐 浩* 徐白萱* 杨 敏* 杨 志* 杨吉刚 杨敏福*
杨卫东 杨小丰 姚稚明* 于丽娟 余 飞 郁春景 袁耿彪 张 宏* 张国旭
张锦明* 张明荣(日本) 张祥松 张晓丽* 赵 军* 赵长久* 赵晋华* 赵新明*
郑海荣* 朱 宝 朱小华 朱朝晖 左长京* 左传涛 Humayun Bashir(巴基斯坦)

(*为本届常务编委)

通 讯 编 委:陈则君 程登峰 程祝忠 杜雪梅 方 雷 关 锋 关志伟 郝新忠 何玉林
黄克敏 蒋皆恢 康 磊 李 丹 李 因 李建南 李素平 李天女 林志春
刘 斌 刘 刚 陆克义 马温惠 孟召伟 乔文礼 覃春霞 阮新忠 邵小南
石 峰 苏新辉 孙洪赞 唐 毅 王 芳 王瑞华 王相成 王欣璐 王叙馥
王艳丽 卫 华 闫朝武 杨吉琴 杨忠毅 张 建 张 俊 张 伟 张春银
张宏涛 张万春 张卫方 章 斌 赵 骏 赵 铭 赵春雷 赵红光 赵银龙
郑 薇 郑泓明 郑玉民 朱 华 朱 静 朱高红

特约审稿专家:白 侠 边艳珠 陈文新 程木华 耿建华 蒋宁一 金 刚 刘兴党 刘增礼
谭 建 谭丽玲 唐 军 唐明灯 王俊杰 王全师 肖国有 徐文贵 杨 辉
杨爱民 杨国仁 尹雅芙 张遵城