

前列腺癌新型 PET 探针 Al^{18}F -PSMA-137 标记方法的优化

张卓晨 段小江 廖栩鹤 孙宏伟 范岩 杨兴

北京大学第一医院核医学科, 北京 100034

通信作者: 杨兴, Email: yangxing2017@bjmu.edu.cn

【摘要】 目的 探究不同标记条件对 Al^{18}F 标记 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (NOTA)-前列腺特异膜抗原 (PSMA)-137 标记率的影响, 以确定高标记率获得 Al^{18}F -PSMA-137 探针的标记条件。**方法** 详细考察不同 pH 值下、不同缓冲体系 [乙酸-乙酸钠缓冲体系和邻苯二甲酸氢钾 (KHP) 缓冲体系]、不同 AlCl_3 -配体比例、不同配体质量、乙醇体积和不同反应温度对标记率的影响。**结果** pH 值对标记率的影响显著, 最佳范围是 4.0~4.5, 当 pH 值大于 4.5, 标记率明显下降; 乙酸-乙酸钠缓冲体系和 KHP 缓冲体系均可用于 Al^{18}F 标记 NOTA-PSMA-137, KHP 缓冲体系可获得更高的标记率; AlCl_3 -配体比例会影响标记率, 当二者的比例为 0.54~0.62 时, 可以获得最高的标记率; 当 AlCl_3 -配体比例固定时, 增加配体质量可以提高标记产率; 反应体系加入亲水性有机溶剂乙醇可明显提高标记率, 加入乙醇体积为 100 μl 时, 标记率最高; 最适合的标记温度为 100 $^{\circ}\text{C}$, 当温度升高到 110 $^{\circ}\text{C}$ 时, 标记率显著下降。最终选定的标记条件为: 25 μl KHP 缓冲溶液 (0.50 mol/L, pH=4.0)、7.0 μl AlCl_3 溶液 (20 mmol/L)、200 μl Na^{18}F 溶液 (74~80 MBq) 和 230 μg NOTA-PSMA-137 摇匀, 室温静置 5 min, 随后加入 100 μl 乙醇, 100 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 10 min; 上述条件下 Al^{18}F -PSMA-137 的标记率为 85.7%~88.5%。**结论** 优化标记条件可以提高 Al^{18}F -PSMA-137 的产率和标记的稳定性。

【关键词】 前列腺肿瘤; 前列腺特异膜抗原; 正电子发射断层显像术; 氨基酸类, 二氨基; 同位素标记; 氟放射性同位素

基金项目: 国家自然科学基金 (22106006, 92059101, 22277002, 21877004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00019

Optimization of labeling methods for a novel prostate cancer PET probe Al^{18}F -PSMA-137

Zhang Zhuochen, Duan Xiaojiao, Liao Xuhe, Sun Hongwei, Fan Yan, Yang Xing

Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Xing, Email: yangxing2017@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effects of different labeling conditions on the yield of Al^{18}F -labeled 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)-prostate specific membrane antigen (PSMA)-137, and to determine the experimental condition for obtaining Al^{18}F -PSMA-137 probe in high yield. **Methods** The effects of different pH values, buffer systems (acetic acid-sodium acetate buffer system and potassium hydrogen phthalate (KHP) buffer system), AlCl_3 -ligand ratios, ligand amounts, ethanol volumes and reaction temperatures on the labeling rate were investigated in detail. **Results** The pH value of the reaction solution had a significant effect on the labeling rate, and the optimal range was 4.0~4.5. When the pH value was higher than 4.5, the labeling rate decreased significantly. Both the acetic acid-sodium acetate buffer system and the KHP buffer system could be used to label NOTA-PSMA-137 with Al^{18}F , and the KHP buffer system obtained higher labeling rate. The ratio of AlCl_3 -ligand affected the labeling rate, and the highest labeling rate could be obtained when the ratio of AlCl_3 -ligand was 0.54~0.62. When the ratio of AlCl_3 -ligand was fixed, increasing the amount of ligand could improve the labeling yield. Adding hydrophilic organic solvent ethanol to the reaction system could significantly increase yield, with the highest labeling rate being achieved at a volume of 100 μl ethanol. The most suitable reaction temperature was 100 $^{\circ}\text{C}$, and when the temperature raised to 110 $^{\circ}\text{C}$, the labeling rate decreased significantly. The most suitable labeling conditions for NOTA-PSMA-137 were as following: 25 μl KHP buffer (0.50 mol/L, pH=4.0), 7.0 μl AlCl_3 solution (20 mmol/L), 200 μl Na^{18}F solution (74~80 MBq) and 230 μg ligand NOTA-PSMA-137 were mixed in a vial, then stood for 5 min and 100 μl ethanol was added, and all reagents were heated at 100 $^{\circ}\text{C}$ for 10 min. The yield of Al^{18}F -PSMA-137 under above conditions were 85.7%~88.5%. **Conclusion** Optimization of labeling condition can improve the yield of Al^{18}F -PSMA-137 and the stability of the labeling.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Positron-emission tomo-

graphy; Amino acids, diamino; Isotope labeling; Fluorine radioisotopes

Fund program: National Natural Science Foundation of China (22106006, 92059101, 22277002, 21877004)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00019

前列腺癌是美国男性发病率位居第一、死亡率位居第二的恶性肿瘤^[1]。在中国,前列腺癌发病率亦逐年上升^[2],因此前列腺癌精准诊疗方法的开发具有重要临床意义。前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)在90%以上的前列腺癌细胞表面过表达^[3],是前列腺癌靶向诊疗的理想标志物。目前已有多种以谷氨酸-脲基为基本结构单元的小分子 PSMA 靶向探针被美国食品与药品监督管理局批准用于前列腺癌精准诊疗^[4-9]。此前,本课题组以三七素-脲-赖氨酸为 PSMA 靶向结构^[10],优化连接基团,成功开发了高特异性的三七素类探针⁶⁸Ga-P137^[11-12]。相比于⁶⁸Ga,¹⁸F 具有显像空间分辨率更高、产量更大、物理半衰期较长等优点,而 Al¹⁸F 标记方法有效结合了¹⁸F 优良的核素性质和金属核素标记简单快速的优点,具有巨大的应用前景^[13-18]。因此本课题组开发了 Al¹⁸F-PSMA-137 探针,且在临床研究中论证了其诊断价值^[19]。本文旨在探究对 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-PSMA-137 进行 Al¹⁸F 标记的最佳条件,为临床 PSMA PET 显像提供更充裕的药物支持。

材料与方法

一、实验材料与仪器

1.实验材料。¹⁸F 购自北京原子高科股份有限公司;NOTA-PSMA-137 由本课题组合成;生理盐水购自上海百特医疗用品有限公司;邻苯二甲酸氢钾(potassium hydrogen phthalate, KHP)、乙酸钠及 AlCl₃ 均购自美国 Sigma-Aldrich 公司;乙醇(色谱级)、三氟乙

酸、乙腈(色谱级)均购自北京伊诺凯科技有限公司。

2.实验仪器。Sep-Pak Light C18 固相萃取纯化小柱、QMA 离子交换柱(美国 Waters 公司);高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪(岛津 20A;日本岛津公司);放射性检测器(B-FC-1000;德国 Eckert&Ziegler 公司);Eclipse XDB-C18 柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm;美国 Agilent 公司);放射性活度计(CRC-55tR;美国 Capintec 公司);电子天平(FB224;上海双旭电子有限公司)。

二、实验方法

1. Na¹⁸F 的获取。将¹⁸F⁻经纯水稀释至 10 ml,加载到活化的 QMA 离子交换柱(QMA 柱经 10 ml 生理盐水及 10 ml 纯水淋洗活化,空气吹干)上,用生理盐水淋洗已加载¹⁸F⁻的 QMA 柱,得到 Na¹⁸F 溶液。Al¹⁸F-PSMA-137 的标记反应过程如图 1 所示。

2.缓冲液 pH 值的影响。设置 2 种缓冲体系:A 组为 KHP 缓冲体系(0.50 mol/L, 25 μl),B 组为乙酸-乙酸钠缓冲体系(0.50 mol/L, 20 μl)。向西林瓶中分别加入不同 pH 值(3.5~5.5)的缓冲溶液、AlCl₃ 溶液(20 mmol/L, 由 0.050 mol/L 的缓冲溶液配制)、200 μl Na¹⁸F 溶液(74~80 MBq)和 230 μg 配体 NOTA-PSMA-137;摇匀后室温静置 5 min,再加 100 μl 乙醇于西林瓶中,振荡摇匀后封盖;100 ℃ 反应 10 min;冷却至室温后,加入 5 ml 注射用水稀释,随后经活化的 Sep-Pak Light C18 柱纯化。分别计算不同 pH 值缓冲液下的标记率。

3.AlCl₃-配体比例和配体质量的影响。设置 2 种缓冲体系(同上),向西林瓶中分别加入 pH=4.0 的缓冲溶液(25 μl 0.50 mol/L KHP 缓冲液或 20 μl

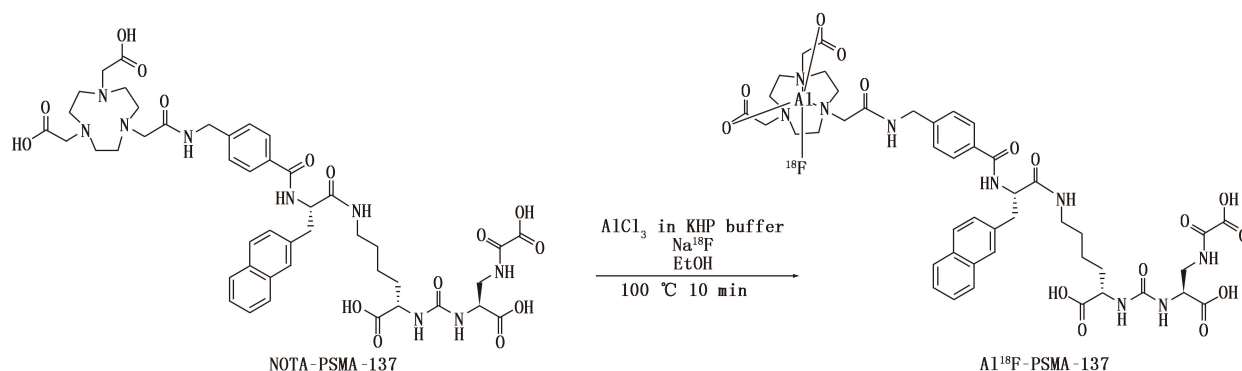


图 1 Al¹⁸F-前列腺特异膜抗原(PSMA)-137 标记反应示意图。buffer 为缓冲液,EtOH 为乙醇,KHP 为邻苯二甲酸氢钾,NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸

0.50 mol/L 乙酸-乙酸钠缓冲液)、200 μl Na^{18}F 溶液 (74~80 MBq)、不同体积的 AlCl_3 溶液 (1.5~7.5 μl ; 20 mmol/L, 由 0.050 mol/L 的缓冲溶液配制) 和不同质量的配体 NOTA-PSMA-137 (57~230 μg); 摇匀后室温静置 5 min, 再加 100 μl 乙醇于西林瓶中, 振荡摇匀后封盖; 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 10 min; 冷却至室温后经活化的 Sep-Pak Light C18 柱纯化。分别计算不同 AlCl_3 -配体比例 (物质的量比 0.50~0.62) 下的标记率。

4. 有机相 (乙醇) 体积的影响。选取 KHP 缓冲体系, 向西林瓶中分别加入 25 μl 的 KHP 缓冲溶液 (0.50 mol/L, pH=4.0)、7.0 μl AlCl_3 溶液 (20 mmol/L, 由 0.05 mol/L 的 KHP 缓冲溶液配制)、200 μl Na^{18}F 溶液 (74~80 MBq) 和 230 μg 配体 NOTA-PSMA-137; 摇匀后室温静置 5 min, 再加不同体积的乙醇 (50~200 μl) 于西林瓶中, 振荡摇匀后封盖; 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 10 min; 冷却至室温后经活化的 Sep-Pak Light C18 柱纯化。分别计算加入不同乙醇体积下的标记率。

5. 反应温度的影响。选取 KHP 缓冲体系, 向西林瓶中分别加入 25 μl 的 KHP 缓冲溶液 (0.50 mol/L, pH=4.0)、7.0 μl AlCl_3 溶液 (20 mmol/L, 由 0.05 mol/L 的 KHP 缓冲溶液配制)、200 μl Na^{18}F 溶液 (74~80 MBq) 和 230 μg 配体 NOTA-PSMA-137; 摇匀后室温静置 5 min, 再加 100 μl 的乙醇于西林瓶中, 振荡摇匀后封盖; 在不同温度下 (90~110 $^{\circ}\text{C}$) 反应 10 min; 冷却至室温后经活化的 Sep-Pak Light C18 柱纯化。分别计算不同反应温度下的标记率。

6. 临床实践中大剂量标记和质量控制。经系统

研究后, 使用以下条件进行大剂量标记实验: 25 μl 的 KHP 缓冲溶液 (0.50 mol/L, pH = 4.0)、7.0 μl AlCl_3 溶液 (20 mmol/L, 由 0.05 mol/L 的 KHP 缓冲溶液配制)、200 μl Na^{18}F 溶液 (3.7~7.4 GBq) 和 230 μg 配体 NOTA-PSMA-137 摇匀室温静置 5 min; 再加 100 μl 的乙醇于反应管中, 振荡摇匀后封盖; 100 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 10 min, 进行 10 次以上平行标记实验, 在 Sep-Pak Light C18 柱纯化过程中, 进行放射性 HPLC 分析。Sep-Pak Light C18 柱纯化过程为: 反应结束后加入 10 ml 注射用水稀释, 经过活化后的 Sep-Pak Light C18 柱淋洗后, 以 5.0 ml 注射用水淋洗杂质; 加上 0.20 μm 微孔滤膜, 以 0.6 ml 体积分数为 80% 的乙醇溶液收集产品到无菌真空瓶中, 向体系中加入 5.0 ml 生理盐水, 待用。HPLC 分析中使用的流动相: 含体积分数 0.10% 三氟乙酸的水溶液 (A 相) 和含体积分数 0.10% 三氟乙酸的乙腈溶液 (B 相), 梯度洗脱 (0~5 min: 5%~90% B 相; 5.01~20 min: 90% B 相), 流速为 1.0 ml/min, 紫外检测波长 230 nm 和 254 nm。

7. 统计学处理。采用 Microsoft Excel 2019 软件分析数据, 符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

1. 缓冲液 pH 值的影响 (图 2A)。缓冲液 pH 值 4.0~4.5 时的标记率最高, 乙酸-乙酸钠缓冲体系和 KHP 缓冲体系分别为 86.3% 和 88.0%。当 pH 值大于 4.5 时, 标记率明显下降。

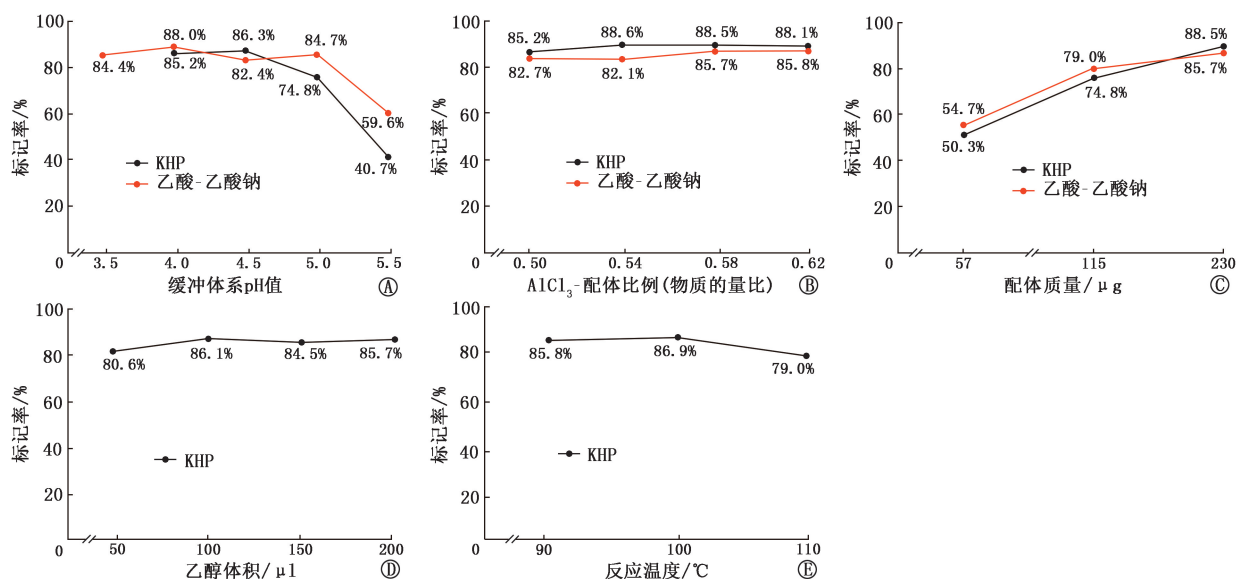


图 2 不同反应条件下 Al^{18}F -前列腺特异膜抗原 (PSMA)-137 的标记率。A. 不同缓冲体系 pH 值下的标记率; B. 配体质量固定 (230 μg), 不同 AlCl_3 -配体比例下的标记率; C. AlCl_3 -配体比例固定 (物质的量比 0.58), 不同配体质量下的标记率; D. 不同乙醇体积下的标记率; E. 不同反应温度下的标记率; KHP 为邻苯二甲酸氢钾

2. AlCl_3 -配体比例和配体质量的影响(图 2B、2C)。 AlCl_3 -配体比例为 0.54~0.62 时标记率最高,乙酸-乙酸钠缓冲体系和 KHP 缓冲体系分别为 85.8%和 88.6%;当固定 AlCl_3 -配体比例为 0.58 时,随着配体质量减少,标记率随之下降,配体质量最终定为 230 μg 。

3. 乙醇体积的影响(图 2D)。在 KHP 缓冲体系中加入 100 μl 乙醇得到的标记率最高,为 86.1%,继续增加乙醇的含量,标记率不再有明显变化。

4. 反应温度的影响(图 2E)。在 KHP 缓冲体系下,90~100 $^{\circ}\text{C}$ 是比较合适的反应温度,100 $^{\circ}\text{C}$ 对应标记率最高,为 86.9%。当反应温度为 110 $^{\circ}\text{C}$,标记率下降明显,为 79.0%。

5. 大剂量标记和质量控制。选定最优标记条件后,进行多次大剂量标记实验。当 Na^{18}F 溶液活度在 3.7~7.4 GBq 时,标记率为 $(82.0 \pm 2.6)\%$,略低于小剂量标记时的 85.7%~88.5%。纯化前产物 Al^{18}F -PSMA-137 的保留时间为 7.99 min,未观察到明显的副反应放射性峰,而未参与标记的 $^{18}\text{F}^-$ 和 $[\text{Al}^{18}\text{F}]^{2+}$ 的保留时间为 1.53 min。最终产品溶液的放化纯大于 99%,可进行临床 PET 显像使用。

讨 论

Al^{18}F 标记方法解决了传统 ^{18}F 标记药物费时费力的问题,已陆续被应用到多种肿瘤靶向探针[如 NOTA-奥曲肽、NOTA-聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)₄-ZD2、成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)-04] 的 ^{18}F 标记中^[20-22]。在 PSMA 靶向探针开发中,刘特立等^[23]报道了 Al^{18}F 标记的 Al^{18}F -PSMA-BCH,并成功进行前列腺癌靶向 PSMA 显像的临床应用。本课题组在三七素-脉-赖氨酸的结构基础上开发的 ^{68}Ga -P137 与 ^{68}Ga -PSMA-617 诊断效能相当^[12],进一步开发的 Al^{18}F -PSMA-137 在近 600 例次的临床研究中诊断效能得到验证^[19]。为更好地推进 Al^{18}F -PSMA-137 的临床应用,本文对 NOTA-PSMA-137 的 Al^{18}F 标记方法进行了详细探究,并经行了多次的标记验证,通过放射性 HPLC 对反应进行检测分析,证明了 Al^{18}F 标记 NOTA-PSMA-137 的杂质可以通过 Sep-Pak Light C18 柱纯化除去,这为 Al^{18}F -PSMA-137 的临床使用提供了可靠的标记和质量控制条件。

本研究采用的 KHP 缓冲体系和乙酸-乙酸钠缓冲体系是 Al^{18}F 标记中常用的 2 种缓冲体系。 Al^{18}F -PSMA-137 的标记率对 pH 值有很大的依赖性,在

pH 范围 4.0~4.5 的标记率最高,原因可能是过酸($\text{pH} < 4.0$)的环境下有利于形成 H^{18}F ,而碱性过强时会导致 Al 的氢氧化物的形成,这些副产物的形成均会导致标记率的下降。在乙酸-乙酸钠缓冲体系下,当 pH 为 3.5 时,标记率为 84.4%,当 pH 为 5.5 时,标记率为 59.6%,明显低于 pH 为 4.0 时的标记率(88.0%)。在 KHP 缓冲体系下,当 pH 为 5.0 时标记率下降至 74.8%,明显低于 pH 为 4.5 时的标记率(86.3%)。在 KHP 缓冲液配制过程中, $\text{pH} < 4.0$ 的缓冲液没有配制成功,原因是随着酸度增强,缓冲液出现了大量沉淀。除合适的 pH 反应条件外, Al^{18}F -PSMA-137 的标记也需要合适的 AlCl_3 -配体比例,过高和过低都会降低标记率,在 KHP 和乙酸-乙酸钠 2 种缓冲体系下,最优比例为 0.54~0.62;相同物质的量比时,KHP 缓冲液可以获得更高标记率。配体质量的增加有利于标记率的提高,而为了避免可能出现的 NOTA-PSMA-137 过量,与 Al^{18}F -PSMA-137 在体内竞争 PSMA 受体而产生的显像抑制效应,本研究将 Al^{18}F -PSMA-137 标记反应的配体质量最终定为 230 μg 。当 AlCl_3 -配体比例固定在 0.58 时,标记率随着配体质量的降低而降低,当配体质量为 230 μg 时,KHP 缓冲体系可以获得更高的标记率,为 88.5%。亲水性有机溶剂的加入显著提高了 Al^{18}F -PSMA-137 的标记率,原因可能是增加了标记配体和 Al^{18}F 的溶解度,进而增加了标记率,当乙醇体积为 50 μl 时标记率为 80.6%,而乙醇体积增加到 100 μl 时,标记率显著增加到 86.1%;继续增加乙醇体积,标记率无明显变化。对螯合基团 NOTA 而言, Al^{18}F 标记需要较高的温度,通常为 100~120 $^{\circ}\text{C}$,具体到 NOTA-PSMA-137,110 $^{\circ}\text{C}$ 时的标记率较 100 $^{\circ}\text{C}$ 时出现明显下降,可能的原因是高温造成了配体的不稳定,使标记率下降。

通过对不同标记条件的标记率进行比较,最后确定了 Al^{18}F -PSMA-137 的最优制备条件:25 μl 的 KHP 缓冲溶液(0.50 mol/L, $\text{pH} = 4.0$)、7.0 μl AlCl_3 溶液(20 mmol/L,由 0.050 mol/L 的 KHP 缓冲溶液配制)、200 μl Na^{18}F 溶液(74~80 MBq)和 230 μg NOTA-PSMA-137 摇匀,室温静置 5 min,再加 100 μl 的乙醇于反应管中,振荡摇匀后封盖,在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 10 min,该条件下标记率为 85.7%~88.5%。在大剂量(3.7~7.4 GBq)标记实验中,标记率为 $(82.0 \pm 2.6)\%$,略低于小剂量标记时的标记率。本研究优化得到的标记条件可以有效提高 Al^{18}F -PSMA-137 的产率和标记的稳定性,为临床显像的实施提供了

充足的药物支持。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张卓晨:研究实施、论文撰写;段小江:研究实施、论文撰写、经费支持;廖鹤翎、孙宏伟、范岩:论文修改;杨兴:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. DOI:10.3322/caac.21763.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. DOI:10.1097/CM9.0000000000002108.
- [3] O'Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, et al. A perspective on the evolving story of PSMA biology, PSMA-based imaging, and endoradiotherapeutic strategies[J]. J Nucl Med, 2018, 59(7): 1007-1013. DOI:10.2967/jnumed.117.203877.
- [4] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging[J]. Bioconjug Chem, 2012, 23(4): 688-697. DOI:10.1021/bc200279b.
- [5] Hennrich U, Eder M. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11: the first FDA-approved ^{68}Ga -radiopharmaceutical for PET imaging of prostate cancer[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(8): 713. DOI:10.3390/ph14080713.
- [6] Rousseau E, Wilson D, Lacroix-Poisson F, et al. A prospective study on ^{18}F -DCFPyL PSMA PET/CT imaging in biochemical recurrence of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(11): 1587-1593. DOI:10.2967/jnumed.119.226381.
- [7] FDA approves ^{18}F -DCFPyL PET agent in prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2021, 62(8): 11N.
- [8] Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2015, 56(6): 914-920. DOI:10.2967/jnumed.114.147413.
- [9] Sartor O, Baghian A. Prostate specific membrane antigen binding radiopharmaceuticals: current data and new concepts[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1060922. DOI:10.3389/fmed.2022.1060922.
- [10] Duan X, Liu F, Kwon H, et al. (S)-3-(carboxyformamido)-2-(3-(carboxymethyl)ureido)propanoic acid as a novel PSMA targeting scaffold for prostate cancer imaging[J]. J Med Chem, 2020, 63(7): 3563-3576. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b02031.
- [11] 杨兴,杨志,段小江,等.一种前列腺特异性膜抗原靶向抑制剂及应用和探针:中国, CN202011217323.8[P]. 2021-02-05. Yang X, Yang Z, Duan XJ, et al. A prostate-specific membrane antigen-targeted inhibitor: application and probe: China, CN202011217323.8[P]. 2021-02-05.
- [12] Duan X, Cao Z, Zhu H, et al. ^{68}Ga -labeled ODAP-Urea-based PSMA agents in prostate cancer: first-in-human imaging of an optimized agent[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(3): 1030-1040. DOI:10.1007/s00259-021-05486-x.
- [13] McBride WJ, Sharkey RM, Karacay H, et al. A novel method of ^{18}F radiolabeling for PET[J]. J Nucl Med, 2009, 50(6): 991-998. DOI:10.2967/jnumed.108.060418.
- [14] Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, et al. PSA-stratified performance of ^{18}F - and ^{68}Ga -PSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2017, 58(6): 947-952. DOI:10.2967/jnumed.116.185538.
- [15] Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of [^{18}F]DCFPyL and [^{68}Ga]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.
- [16] D'Souza CA, McBride WJ, Sharkey RM, et al. High-yielding aqueous ^{18}F -labeling of peptides via Al^{18}F chelation[J]. Bioconjug Chem, 2011, 22(9): 1793-1803. DOI:10.1021/bc200175c.
- [17] Shetty D, Choi SY, Jeong JM, et al. Stable aluminium fluoride chelates with triazacyclononane derivatives proved by X-ray crystallography and ^{18}F -labeling study[J]. Chem Commun (Camb), 2011, 47(34): 9732-9734. DOI:10.1039/c1cc13151f.
- [18] Boschi S, Lee JT, Beykan S, et al. Synthesis and preclinical evaluation of an Al^{18}F radiofluorinated GLU-UREA-LYS (AHX)-HBED-CC PSMA ligand[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(12): 2122-2130. DOI:10.1007/s00259-016-3437-y.
- [19] Ren Y, Liu C, Liu T, et al. Preclinical evaluation and first in human study of Al^{18}F radiolabeled ODAP-urea-based PSMA targeting ligand for PET imaging of prostate cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1030187. DOI:10.3389/fonc.2022.1030187.
- [20] 沈华,李潇,吴明红. Al^{18}F 标记 NOTA-FAPI-04 用于神经内分泌肿瘤的 PET 诊断[J].现代医用影像学, 2021, 30(9): 1600-1603. Shen H, Li X, Wu MH. PET diagnosis of neuroendocrine tumors using Al^{18}F labeled NOTA-FAPI-04[J]. Mod Med Image, 2021, 30(9): 1600-1603.
- [21] 宫晓艳,孙芳芳,余飞,等. ^{18}F -AIF-NOTA-奥曲肽自动化合成及神经内分泌肿瘤 PET/CT 显像[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(8): 478-481. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201231-00466. Gong XY, Sun FF, Yu F, et al. Automatic synthesis of ^{18}F -AIF-NOTA-octreotide and PET/CT imaging in neuroendocrine tumor[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(8): 478-481. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201231-00466.
- [22] 陈礼平,杨小春,缪银杏,等.纤维连接蛋白亚型胞外结构域特异性探针 ^{18}F -AIF-NOTA-PEG₄-ZD2 的制备及 microPET 显像[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(11): 676-680. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211216-00440. Chen LP, Yang XC, Miao YX, et al. Preparation and microPET imaging of extradomain-B fibronectin specific probe ^{18}F -AIF-NOTA-PEG₄-ZD2[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(11): 676-680. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211216-00440.
- [23] 刘特立,刘辰,夏雷,等.靶向 PSMA 分子探针 Al^{18}F -PSMA-BCH 的制备优化及其初步显像研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(12): 743-747. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.008. Liu TL, Liu C, Xia L, et al. Improvement of Al^{18}F -PSMA-BCH preparation and its preliminary imaging study[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(12): 743-747. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.008.

(收稿日期:2023-01-29)