

# $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE 的自动化标记方法优化及 PET/CT 显像研究

张雨 陈礼平 贺慧慧 付海田 李庆波 王艳娟 金春阳 郁春景

江南大学附属医院核医学科, 无锡 214122

通信作者: 郁春景, Email: ycj\_wxd1978@163.com

**【摘要】** 目的 研究自动化合成 $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽( $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE)的标记方法并进行神经内分泌肿瘤(NET)显像。方法 基于 GE-FASTLab2 合成模块,通过氟化铝一步螯合标记的方法自动化制备 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE,优化其标记条件,并对产品进行质量分析。对 1 例直肠下段 NET 患者(男,47 岁)和 1 例胰腺 NET 患者(女,52 岁)行 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE PET/CT 显像。结果 成功制备了 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE,总合成时间为 35 min,优化后的放射化学产率为(23.8±3.1)% (未衰变校正, n=3),放射性活度为(4.63±0.68) GBq,纯化率>95%,稳定性好,产品质量均符合规定。 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE 在患者体内显像清晰,直肠下段 NET 患者显像可见直肠下段肠壁病灶 SUV<sub>max</sub> 为 13.3,肿瘤/肝脏比值为 3.3,肝脏、淋巴结、肋骨转移灶均显示较高的 SUV<sub>max</sub> 和肿瘤/肝脏比值;胰腺 NET 患者显像可见胰头钩突处局灶性显像剂摄取异常增高,SUV<sub>max</sub> 为 5.6,2 h 后显像的 SUV<sub>max</sub> 为 6.3,肿瘤/肝脏比值为 2.3。结论 利用 GE-FASTLab2 合成模块能高活度地制备 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE,制备方法简单、稳定,产品纯化率高。 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE PET/CT 显像在 NET 患者体内显示出较好的显像效果,能够为诊治和预后评估提供有价值的信息。

**【关键词】** 神经内分泌瘤;受体,生长抑素;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:江南大学附属医院临床研究与转化项目(LCYJ202203)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230611-00165

## Optimization of automated labeling method for $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE and PET/CT imaging

Zhang Yu, Chen Liping, He Huihui, Fu Haitian, Li Qingbo, Wang Yanjuan, Jin Chunyang, Yu Chunjing  
Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214122, China

Corresponding author: Yu Chunjing, Email: ycj\_wxd1978@163.com

**【Abstract】** **Objective** To establish an automated labeling method of  $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-triazocyclohexane-1,4,7-triacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide (NOTATATE) and perform neuroendocrine tumor (NET) imaging. **Methods** Based on the GE-FASTLab2 synthesis module,  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE was automatically prepared by one-step chelation labeling with aluminum fluoride, and its labeling conditions were optimized. The product quality was analyzed. One patient (male, 47 years old) with lower rectal segment NET and one patient (female, 52 years old) with pancreatic NET underwent  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE PET/CT imaging. **Results**  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE was successfully prepared with a total synthesis time of 35 min. The optimized radiochemical yield was (23.8±3.1)% (without decay correction, n=3), the radioactivity was (4.63±0.68) GBq, and the radiochemical purity was >95%. The stability was good, and the product quality met the requirements.  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE showed clear imaging in the patient with rectal segment NET, with SUV<sub>max</sub> of 13.3 and tumor/liver ratio of 3.3. Metastatic lesions in the liver, lymph nodes, and ribs showed high SUV<sub>max</sub> and tumor/liver ratios. The imaging of the pancreatic NET patient showed an abnormal increase in local radioactive uptake at the uncinata process of the pancreatic head, with SUV<sub>max</sub> of 5.6 and SUV<sub>max</sub> of 6.3 and the tumor/liver ratio of 2.3 after 2-hours imaging. **Conclusions** Using the GE-FASTLab2 synthesis module,  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE can be prepared with high activity. The preparation is simple, the method is stable, and the product has high radiochemical purity.  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE exhibits good imaging performance in NET patients, providing valuable information for diagnosis, treatment, and prognosis evaluation.

**【Key words】** Neuroendocrine Tumors; Receptors, somatostatin; Isotope labeling; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

**Fund program:** Clinical Research and Transformation Research Project of Affiliated Hospital of Jiangnan University (LCYJ202203)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230611-00165

生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)是一类 G 蛋白偶联膜受体,其 5 个亚型分别为 SSTR1 ~ 5<sup>[1]</sup>,其中 SSTR2 在胃肠胰神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)中过表达最为显著<sup>[2]</sup>。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)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)对 SSTR2 有较高亲和力<sup>[3]</sup>,其标记后可用于 NET 的诊断和治疗。2016 年,美国食品与药品监督管理局批准<sup>68</sup>Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-TATE(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-TATE, DOTATATE)注射液用于 SSTR 阳性 NET 的定位诊断<sup>[4]</sup>;与<sup>68</sup>Ga 相比,<sup>18</sup>F 具有合适的半衰期、成本低、易于标记的特点,更适于标记和临床应用。目前国内鲜有关于<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 的自动化方法条件优化及标记报道,本研究在已经商业化的自动化模块上,使用简单一步的氟化铝整合标记的方法<sup>[5]</sup>,通过优化标记条件,高活度稳定制备<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE,并进行了 2 例胃肠胰 NET 患者的显像研究。

## 材料与方法

### 一、实验材料与仪器

1. 实验材料。NOTATATE 试剂盒(含前体,乙酸/乙酸钠缓冲液;无锡市江原实业技贸有限公司);AlCl<sub>3</sub>(北京百灵威科技有限公司);无水乙腈、无水乙醇(药用级,纯度 99.5%;上海麦克林生化科技股份有限公司);<sup>18</sup>O-H<sub>2</sub>O(上海化学工业研究所);高效液相色谱(high performance liquid chromatography, 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);质量分数 0.9%生理盐水(中国大冢制药有限公司)。Sep-Pak light QMA 柱、Oasis@ HLB 柱、C18 柱、铝柱(美国 Waters 公司);无菌滤膜(Millex-GP, 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)。

2. 实验仪器。HM-10 回旋加速器(日本住友株式会社);GE-FASTLab2 自动化合成模块(美国 GE 公司);CRC-25R 型活度计(美国 CAPINTEC 公司);分析型放射性 HPLC 仪(型号 1260 infinity II;美国 Agilent Technologies 公司);分析型 C18 柱(ZORBAX Eclipse Plus C18, 4.6 mm×250 mm, 5 μm;美国 Agilent Technologies 公司);PET/CT 仪(Biography 64 HD;德国 Siemens 公司)。

### 二、实验方法

1. 自动化合成。基于合成模块编写相应的合成程序,在 GE-FASTLab2 合成模块装配好卡套,运行自动检测程序。回旋加速器生产的<sup>18</sup>F<sup>-</sup>被 QMA 柱捕获,生理盐水将<sup>18</sup>F<sup>-</sup>洗脱至反应瓶中,再向其中加入混合溶液[内含 270 μl NOTATATE(1 mg/ml)、10 μl AlCl<sub>3</sub>、253 μl 乙酸/乙酸钠缓冲液、500 μl 乙腈],升温至 105 °C 加热 15 min,冷却后加 10 ml 注射用水稀释,然后将反应液转移到 HLB 柱吸附(10 ml 无水乙醇和 10 ml 无菌注射用水活化),无菌注射用水清洗 HLB 柱除去杂质,2 ml 无水乙醇将<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 从 HLB 柱上淋洗下来,通过铝柱(10 ml 无菌注射用水活化)和 0.22 μm 无菌滤膜过滤后进入产品接收瓶中,加生理盐水稀释后得<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 注射液。<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 自动化标记路线见图 1。

2. 标记条件的优化。基于 GE-FASTLab2 合成模块设置 0.55、0.65 和 0.85 ml 的生理盐水淋洗 QMA 柱捕获的<sup>18</sup>F<sup>-</sup>,比较不同体积生理盐水对<sup>18</sup>F<sup>-</sup>淋洗效率的影响。在 270 μg 前体,乙酸/乙酸钠缓冲体系(pH=4),105 °C 加热 15 min 条件下分别设置 6、10 和 14 μl 的 AlCl<sub>3</sub> 溶液(10 mmol/L),比较 AlCl<sub>3</sub>/前体比例(物质的量比)对放射化学产率的影响。比较在不同温度(95、100、105 °C)下加热对放射化学产率的影响。比较 C18 柱和 HLB 柱纯化方法对放射化学产率的影响。

3. 质量控制。用活度计测量产品活度。采用分

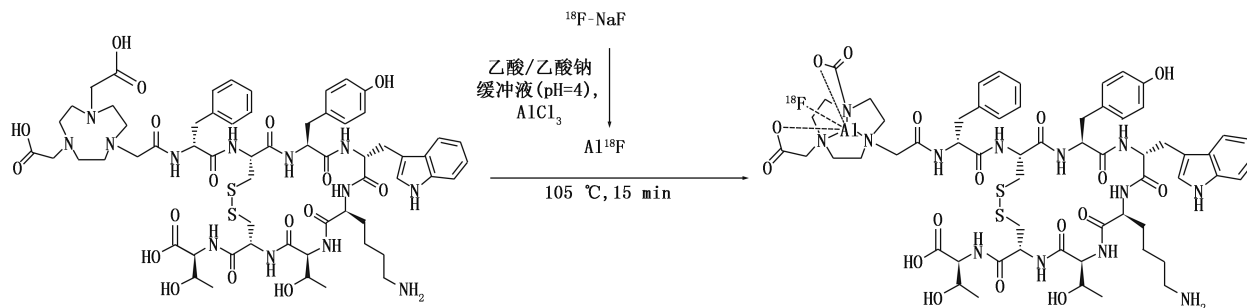


图 1 <sup>18</sup>F-AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(NOTATATE)的合成路线图

析型放射性 HPLC 检测注射液的放化纯:分析型 C18 柱,检测波长 220 nm,流速为 1 ml/min,进样体积 20  $\mu$ l,流动相为溶液 A(水,含体积分数 0.02% 三氟乙酸)和溶液 B(乙腈,含体积分数 0.04% 三氟乙酸),梯度:0~3 min,95% A 和 5% B;3.01~25 min,60% A 和 40% B;25.01~30 min,95% A 和 5% B。检查产品颜色和澄明度,利用精密 pH 试纸测定产品 pH 值,并进行细菌内毒素检测、无菌检测和滤膜完整性实验。

4. 体外稳定性。取纯化后的<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 加入生理盐水稀释成 37 MBq/ml,取 1 ml 于 37  $^{\circ}$ C 条件下放置 60、120 和 360 min 后,取 50  $\mu$ l 放置于检测瓶中,用分析型放射性 HPLC 检测其放化纯,评估其体外稳定性。

5. <sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE PET/CT 显像。对 1 例直肠下段 NET 患者(男,47 岁)和 1 例胰腺 NET 患者(女,52 岁)进行 PET/CT 显像。本研究经江南大学附属医院伦理委员会批准(批件号:LS2021059),患者在检查前签署知情同意书。给患者按体质量注射<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 3.7 MBq/kg,注射后 60 和 120 min 行 PET/CT 显像。采集范围从颅顶至大腿中段,CT 扫描参数:管电压 120 kV,扫描层厚 2 mm,重建层厚 2 mm;PET 扫描参数:三维采集,常规采集头部 1 个床位(每个床位 3 min),体部 5 个床位(每个床位 1.5 min)。PET 图像经 CT 衰减校正,图像重建方法为 TrueX,迭代法次数为 3,子集数 21,通过德国 Siemens MMWP 后处理工作站软件得到 PET/CT 融合图像,获得 SUV<sub>max</sub>,计算肿瘤/血池比值、肿瘤/肝脏比值。

6. 统计学处理。采用 Origin8.5 软件进行数据分析和绘图。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示。

## 结 果

1. 自动化合成。GE-FASTLab2 合成模块合成时间为 35 min,优化后放射化学产率为(23.8 $\pm$ 3.1)% (未衰变校正, $n=3$ ),放化纯>95%,比活度为(23.4 $\pm$ 9.0) GBq/ $\mu$ mol,放射性活度为(4.63 $\pm$ 0.68) GBq。

2. 标记条件的优化。当生理盐水的体积分别为 0.45、0.65 和 0.85 ml 时,<sup>18</sup>F<sup>-</sup>从 QMA 柱上淋洗效率分别为 85.1% ( $n=1$ )、(94.7 $\pm$ 0.5)% ( $n=5$ )和(97.2 $\pm$ 1.1)% ( $n=4$ )。AlCl<sub>3</sub>/前体比例(物质的量比)为 0.29、0.48 和 0.67 时,放射化学产率分别为(14.9 $\pm$ 3.2)% ( $n=4$ )、(23.8 $\pm$ 3.1)% ( $n=4$ )和 13.5% ( $n=1$ ) (均未衰变校正)。其他条件相同时,使用 HLB 柱

纯化方法,放射化学产率可以达到(23.8 $\pm$ 3.1)% ( $n=3$ ),而使用 C18 柱纯化放射化学产率为(13.6 $\pm$ 1.4)% ( $n=4$ )。其他条件相同时,温度分别为 95、100、105  $^{\circ}$ C 时,放射化学产率分别为 18.7% ( $n=1$ )、21.4% ( $n=1$ )和(23.8 $\pm$ 3.1)% ( $n=3$ )。

3. 质量控制。所合成的产品均为无色澄明溶液,无悬浮颗粒,pH 值为 6 或 7,产品中的乙醇含量为(6.3 $\pm$ 1.6)% (V/V),乙腈含量为 2.6 $\times$ 10<sup>-4</sup> g/ml。细菌内毒素和无菌性检测均合格,无菌滤膜泡点实验结果符合标准。放射性 HPLC 检测结果显示,产品的纯度为 99.8%,分别在 7.18 min 和 7.34 min 存在 2 个放射性峰,形成了 2 个<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 立体异构体。

4. 体外稳定性评价。放射性 HPLC 结果显示,产品在生理盐水中放置 60、120 和 360 min 后的放化纯均>95%,表明产品具有较好的体外稳定性。

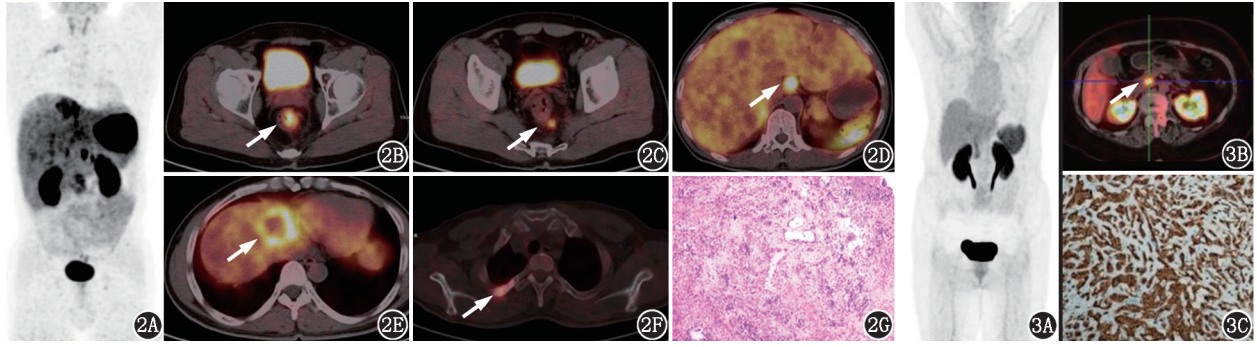
5. <sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE PET/CT 显像。直肠下段 NET 患者 PET/CT 显像结果(图 2)示,垂体、甲状腺、胰腺头、肾上腺、脾、双肾及膀胱有生理性摄取;PET/CT 显像可见直肠下段肠壁显像剂摄取异常增高,SUV<sub>max</sub> 为 13.3,肿瘤/肝脏比值为 3.3;肝脏多发转移,可见多枚局灶性显像剂摄取异常增高灶,SUV<sub>max</sub> 为 15.7,肿瘤/肝脏比值为 3.8;全身骨骼多发转移,右侧第三后肋可见显像剂摄取异常增高灶,SUV<sub>max</sub> 为 5.5;直肠左侧脂肪间隙内结节转移,SUV<sub>max</sub> 为 7.9;肝胃间隙淋巴结转移,SUV<sub>max</sub> 为 27.4,肿瘤/肝脏比值为 6.9。该患者术后病理:直肠下段 NET[G2, SSTR2(3+)];免疫组织化学检查:肠道上皮特异性基因 CDX-2(-),细胞角蛋白 CAM5.2(+),细胞增殖核抗原 Ki-67(15%,+),突触素(synaptophysin, Syn;+),CD56(+)

胰腺 NET 患者 PET/CT 显像结果(图 3)示,垂体、甲状腺、胆囊、肾上腺、脾、双肾及膀胱生理性摄取;胰头稍肿大,钩突处可见一大小约 23.5 mm $\times$ 20.2 mm 软组织密度结节影,PET 显像局灶性显像剂摄取异常增高,SUV<sub>max</sub> 为 5.6,2 h 后显像的 SUV<sub>max</sub> 为 6.3,肿瘤/肝脏比值为 2.3。该患者术后病理:十二指肠 NET[G1, SSTR2(3+)],免疫组织化学检查:嗜铬素 A(chromogranin A, CgA;部分+),Syn(+),CD56(+),Ki-67(1%+),广谱细胞角蛋白 AE1/AE3(+),CDX-2(-)。

## 讨 论

奥曲肽是对天然生长抑素进行结构改造后得到





**图 2** 直肠下段神经内分泌肿瘤(G2级)患者(男,47岁)的 $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(NOTATATE)PET/CT显像图(箭头示病灶)及病理检查图。2A.最大密度投影(MIP)图可见垂体、甲状腺、胰腺头、肾上腺、脾、双肾及膀胱生理性摄取;2B. PET/CT融合图像示直肠下段肠壁显像剂摄取异常增高, $\text{SUV}_{\text{max}} = 13.3$ ;2C.直肠下段旁脂肪间隙显像剂摄取异常增高, $\text{SUV}_{\text{max}} = 7.9$ ;2D.肝胃间隙见一肿大淋巴结伴显像剂摄取异常增高, $\text{SUV}_{\text{max}} = 27.4$ ,肿瘤/肝脏比值为 6.9;2E.肝内显像剂摄取不均匀,可见多枚局灶性显像剂摄取异常增高灶, $\text{SUV}_{\text{max}} = 15.7$ ,肿瘤/肝脏比值为 3.8;2F.右侧第三后肋可见显像剂摄取异常增高灶, $\text{SUV}_{\text{max}} = 5.5$ ;2G.直肠病理检查(HE  $\times 40$ )可见异型细胞集团状分布 **图 3** 胰腺神经内分泌肿瘤(G1级)患者(女,52岁)的注射 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE后 1 h PET/CT显像图(箭头示病灶)及病理检查图。3A. MIP图可见垂体、甲状腺、胆囊、肾上腺、脾、双肾及膀胱生理性摄取;3B. PET/CT融合图像可见胰头稍肿大,钩突处一大约  $23.5\text{ mm} \times 20.2\text{ mm}$  软组织密度结节影,局灶性显像剂摄取异常增高, $\text{SUV}_{\text{max}} = 5.6$ ,2 h后显像的 $\text{SUV}_{\text{max}} = 6.3$ ,肿瘤/肝脏比值为 2.3;3C.胰十二指肠病理检查(HE  $\times 40$ )结果为神经内分泌肿瘤 G1 级

的环状八肽,其标记后可用于 NET 的显像和治疗<sup>[6-7]</sup>。国内外较多报道了 $^{18}\text{F}$ -奥曲肽类似物的制备及应用,制备方法包括辅基标记法、同位素交换法和氟-铝螯合法等<sup>[8-9]</sup>。目前,用于 NET 的 SSTR 显像剂的研究多为 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE<sup>[10-11]</sup>,但其产量受限;而核素 $^{18}\text{F}$ 具有合适的半衰期、高的空间分辨率等优良的核素特征,且由回旋加速器产出,单次生产可以得到高活度的产品,能够满足临床的需求。宫晓艳等<sup>[9]</sup>基于 Trasis AllinOne 模块自动化合成了 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-奥曲肽。但 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE 的自动化合成鲜有报道,为了进一步研究 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE 合成方法和拓展在其他模块上的使用,本研究基于已经商品化的 GE-FASTLab2 自动化合成模块,采用一步 $\text{Al}^{18}\text{F}$ 螯合标记的方法,优化了自动化模块标记方法,稳定且高活度地制备了 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE,为其他中心的临床标记提供参考。

自动化合成模块能够稳定在 35 min 内合成产品,放射化学产率稳定在  $(23.8 \pm 3.1)\%$ ,放射性活度为  $(4.63 \pm 0.68)\text{ GBq}$ ,能够满足临床使用的需求。产品的放化纯和比活度较高,注射剂量为按体质量  $3.7\text{ MBq/kg}$  能得到清晰的 PET/CT 显像效果。

在合成条件优化方面,基于 GE-FASTLab2 模块,研究了生理盐水对 $^{18}\text{F}^-$ 从 QMA 柱上淋洗效率影响,当生理盐水体积为 0.65 ml,淋洗效率达到 95% 左右,继续增加体积至 0.85 ml 时,淋洗效率提高约 2%,而当体积降为 0.45 ml 时,淋洗效率降低至 85% 左右,因此选择 0.65 ml 的生理盐水即可达到较优

的淋洗效率。体系的 pH 值对 $\text{Al}^{18}\text{F}$ 螯合标记的影响很大,过酸( $\text{pH} < 4$ )导致 $\text{H}^{18}\text{F}$ 的形成,过碱易形成铝的氢氧化物,导致放射化学产率的降低<sup>[12]</sup>。因此在乙酸/乙酸钠缓冲体系( $\text{pH} = 4$ )中,当 $\text{AlCl}_3$ /前体比例(物质的量比)为 0.48 时,放射化学产率能达到  $(23.8 \pm 3.1)\%$ ,比例为 0.67 和 0.29 时,放射化学产率降为原来的一半,因此过高和过低的比例都会对放射化学产率产生影响。当标记温度从  $95\text{ }^\circ\text{C}$  升高到  $105\text{ }^\circ\text{C}$  时,放射化学产率略有上升。另外,在相同体积的生理盐水和相同反应条件下,HLB 柱分离后的放射化学产率接近 C18 的 2 倍,而产品的放化纯均  $> 95\%$ 。综合考虑,本研究优化的自动化标记方法为:0.65 ml 生理盐水淋洗 QMA 柱,270  $\mu\text{l}$  NOTATATE, 10  $\mu\text{l}$   $\text{AlCl}_3$ , 253  $\mu\text{l}$  乙酸乙酸钠缓冲液,500  $\mu\text{l}$  乙腈, $105\text{ }^\circ\text{C}$  加热 15 min,HLB 柱分离的方法。

在质量控制方面,本研究纯化后的产品具有高放化纯和较高的比活度,无菌无热源,结果符合药典的要求。其放射性 HPLC 显示存在 2 个靠近的放射性峰,表明形成了 2 个立体异构体,文献中也报道了类似异构体的存在<sup>[9,13]</sup>。PET/CT 显像结果表明异构体的存在并未对图像产生影响。产品在生理盐水中被放置 60、120 和 360 min 后未见明显的氟离子峰,放化纯  $> 95\%$ ,表明产品具有较好的体外稳定性。另外,该合成模块使用一次性卡套式的合成方法,单次使用后无需清洗管道,合成过程符合药品生产质量管理规范标准,能够为临床提供高质量的 $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTATATE 注射液。

本研究自动化合成的<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 用于直肠下段 NET 患者显像,结果可见直肠下段肠壁显像剂摄取异常增高;另见肝脏多发转移,全身骨骼多发转移,直肠左侧脂肪间隙内结节转移,肝胃间隙淋巴结转移,图像清晰,有较高的 SUV<sub>max</sub> 和肿瘤/肝脏比值。在另 1 例胰腺 NET 患者显像中,胰头钩突处局灶性高摄取,延迟显像 SUV<sub>max</sub> 进一步升高,肿瘤/肝脏比值达到 2.3,显像清晰。2 例显像结果表明<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 在 SSTR2 高表达的 G1 和 G2 级的 NET 患者显示出良好的显像效果,可以为临床诊断和预后评估提供依据。

本研究不足之处在于,并未将<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 与<sup>18</sup>F-FDG 的显像做对比研究,以确定<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 在肿瘤以及转移灶上的体现出优势。另外,未来可头对头对比研究<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 和<sup>68</sup>Ga-DOTATATE 在 NET 患者上的生理性分布及病灶特异性摄取的差异。

综上,本研究基于 GE-FASTLab2 商业化的自动化模块采用一步 Al<sup>18</sup>F 标记方法,通过优化标记条件,稳定且高活度地合成了<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 注射液,质量控制结果符合药典规定,放化纯和比活度均达到临床显像的需求。<sup>18</sup>F-AIF-NOTATATE 在 G1 和 G2 级的 NET 患者显示出良好的显像效果,可用于 SSTR2 高表达肿瘤的诊治和预后评估。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 张雨、陈礼平:研究实施、论文撰写;贺慧慧、付海田:研究实施;李庆波、王艳娟、金春阳:图像采集和分析;郁春景:研究指导、论文修改

## 参 考 文 献

- [1] Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis [J]. *Virchows Arch*, 2002, 440(5): 461-475. DOI:10.1007/s00428-002-0609-x.
- [2] Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, et al. Overview of radiolabeled somatostatin analogs for cancer imaging and therapy [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 4012. DOI:10.3390/molecules25174012.
- [3] 张蓉琴. 靶向生长抑素受体的<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-PEG<sub>6</sub>-TATE 的制备及临床前评估 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016. DOI: 10.7666/d.Y3116553.  
Zhang RQ. Preparation and preclinical evaluation of <sup>18</sup>F-AIF-NOTA-PEG<sub>6</sub>-TATE targeting somatostatin receptors [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2016. DOI:10.7666/d.Y3116553.
- [4] FDA. NetSpot US Approval Letter [EB/OL]. (2016-06-01) [2021-12-06]. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda-docs/appletter/2016/208547.Orig1s.000ltr.pdf>.
- [5] Liu S, Liu H, Jiang H, et al. One-step radiosynthesis of <sup>18</sup>F-AIF-NOTA-RGD<sub>2</sub> for tumor angiogenesis PET imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(9): 1732-1741. DOI: 10.1007/s00259-011-1847-4.
- [6] 曾成润, 夏雨霄, 傅文会, 等. <sup>177</sup>Lu-NOTATATE 的制备及初步生物学评价 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(11): 670-675. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200617-00234.  
Zeng CR, Xia YX, Fu WH, et al. Preparation and preliminary biological evaluation of <sup>177</sup>Lu-NOTATATE [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(11): 670-675. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200617-00234.
- [7] 杜长治, 谢卿, 翟士桢, 等. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE 与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像探测神经内分泌肿瘤骨转移的对比研究 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(9): 520-524. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200414-00147.  
Du CZ, Xie Q, Zhai SZ, et al. Comparative study of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in the detection of bone metastasis in neuroendocrine neoplasm [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(9): 520-524. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200414-00147.
- [8] Liu Z, Pourghasian M, Bénard F, et al. Preclinical evaluation of a high-affinity <sup>18</sup>F-trifluoroborate octreotate derivative for somatostatin receptor imaging [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(9): 1499-1505. DOI:10.2967/jnumed.114.137836.
- [9] 宫晓艳, 孙芳芳, 余飞, 等. <sup>18</sup>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. Automated synthesis of <sup>18</sup>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.
- [10] Haeger A, Soza-Ried C, Kramer V, et al. Al [<sup>18</sup>F] F-NOTA-octreotide is comparable to [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA-TATE for PET/CT imaging of neuroendocrine tumours in the Latin-American population [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 439. DOI: 10.3390/cancers15020439.
- [11] Waldmann CM, Stuparu AD, van Dam RM, et al. The search for an alternative to [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA-TATE in neuroendocrine tumor theranostics: current state of <sup>18</sup>F-labeled somatostatin analog development [J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1336-1347. DOI: 10.7150/thno.31806.
- [12] 张卓晨, 段小江, 廖树鹤, 等. 前列腺癌新型 PET 探针<sup>18</sup>F-AIF-PSMA-137 标记方法的优化 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(4): 206-210. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00019.  
Zhan ZC, Duan XJ, Liao XH, et al. Optimization of labeling methods for a novel prostate cancer PET probe <sup>18</sup>F-AIF-PSMA-137 [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(4): 206-210. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00019.
- [13] Tshibangu T, Cawthorne C, Serdons K, et al. Automated GMP compliant production of [<sup>18</sup>F] AIF-NOTA-octreotide [J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2020, 5(1): 4. DOI: 10.1186/s41181-019-0084-1.

(收稿日期: 2023-06-11)