

# $^{18}\text{F}$ 标记胰高血糖素样肽-1 受体激动剂探针的合成及在胰岛素瘤 PET/CT 诊断中的初步评价

谢运飞 刘楠 刘兆辉 何丽萌 马欢 刘浩 王浩 高海燕 张卫玮 张伟  
四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)核医学科,成都  
610072

通信作者:张伟, Email: zhangwsed@uestc.edu.cn

**【摘要】** 目的 探索胰高血糖素样肽-1 受体激动剂  $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-马来酰亚胺(Mal)-半胱氨酸(Cys) $^{39}$ -exendin-4(简称 $^{18}\text{F}$ -exendin-4)的自动化合成,并验证其在胰岛素瘤 PET/CT 显像中的诊断效能。方法 以 NOTA-Mal-Cys $^{39}$ -exendin-4 为标记前体,通过 Al $^{18}\text{F}$  一步法,利用 All in one 多功能化学合成器进行放射性标记、纯化及制剂化得到 $^{18}\text{F}$ -exendin-4,产品经质量控制合格后,对 1 例临床怀疑胰岛素瘤的患者(女,55 岁)行 $^{18}\text{F}$ -exendin-4 PET/CT 显像。结果  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 的放射性标记耗时约 40 min,计算未衰减校正的合成产率为(18.03±2.67)%( $n=3$ ),比活度>39.74 GBq/ $\mu\text{mol}$ ,放射性浓度>390.00 MBq/ml。产品为无色透明液体,pH 值 6.5,放化纯>96%,细菌及内毒素指标均符合《中华人民共和国药典(2020 年版)》标准。PET/CT 图像分析结果显示,患者胰腺体部见结节状 $^{18}\text{F}$ -exendin-4 高摄取。术后病理及肿瘤细胞免疫组织化学证实符合神经内分泌肿瘤(G2)特征。结论 实现自动化合成 $^{18}\text{F}$ -exendin-4,并证实其在胰岛素瘤的诊断中具有临床价值,适宜在配备医用回旋加速器的医疗机构推广使用。

**【关键词】** 胰岛素瘤;胰高血糖素样肽-1 受体激动剂;艾塞那肽;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:四川省自然科学基金(2023NSFSC0635)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231103-00094

## Synthesis of $^{18}\text{F}$ -labeled glucagon-like peptide-1 receptor agonist targeting probe and its preliminary evaluation in diagnosis of insulinoma with PET/CT

Xie Yunfei, Liu Nan, Liu Zhaohui, He Limeng, Ma Huan, Liu Hao, Wang Hao, Gao Haiyan, Zhang Weiwei, Zhang Wei

Department of Nuclear Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences-Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology), Chengdu 610072, China

Corresponding author: Zhang Wei, Email: zhangwsed@uestc.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the automated synthesis of glucagon-like peptide-1 receptor agonist  $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)-maleimide (Mal)-cysteine (Cys) $^{39}$ -exendin-4 ( $^{18}\text{F}$ -exendin-4), and verify its diagnostic efficacy on insulinoma with PET/CT. **Methods** Using NOTA-Mal-Cys $^{39}$ -exendin-4 as the labeled precursor,  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 was obtained by constructing Al $^{18}\text{F}$  one-step reaction sequence and using All in one multifunctional chemical synthesizer for radiolabelling, purification and preparation. After the quality control,  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 PET/CT imaging was performed on 1 patient (female, 55 years old) with clinical suspicion of insulinoma. **Results** Radiolabelling of  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 took about 40 min, with the non-decay corrected radiochemical yield of (18.03±2.67)% ( $n=3$ ), the molar activity>39.74 GBq/ $\mu\text{mol}$ , and the radioactivity concentration>390.00 MBq/ml. The injection was a colorless transparent liquid with pH value of 6.5, and the radiochemical purity>96%. Results of bacteria and endotoxins testing met the standards of *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2020). PET/CT image analysis showed a nodular high uptake of  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 in the pancreatic body. The pathological and immunohistochemical results were consistent with the characteristics of neuroendocrine neoplasm (G2). **Conclusions** The automatic radiolabelling of  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 is successfully realized by All in one multifunctional chemical synthesizer.  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 has been proved to be of clinical value in diagnosis of insulinoma, and is suitable for promotion in medical institutions equipped with medical cyclotrons.

**【Key words】** Insulinoma; Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Exenatide; Fluorine radioiso-

topes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

**Fund program:** Natural Science Foundation of Sichuan Province (2023NSFSC0635)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231103-00094

胰岛素瘤是胰腺最常见的功能性神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN),大多为良性<sup>[1]</sup>。高胰岛素血症性低血糖是其主要的临床症状,同时伴随震颤、心悸等自主神经症状,及精神错乱、行为改变、人格改变、视觉障碍、癫痫发作和昏迷等意识障碍及精神症状<sup>[2]</sup>。目前,胰岛素瘤的病因和发病机制尚不十分清楚。

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体(GLP-1 receptor, GLP-1R)在胰岛素瘤中存在过表达,因此针对 GLP-1R 的靶向成像成为胰岛素瘤分子影像诊断的研究热点<sup>[3]</sup>。Exendin-4 为 GLP-1R 激动剂的类似物,研究显示<sup>68</sup>Ga 标记 exendin-4 可与 GLP-1R 发生特异性结合,用于胰岛素瘤特异性诊断<sup>[4]</sup>。相较于<sup>68</sup>Ga,<sup>18</sup>F 具有产量高、能量低、半衰期适宜等优点,笔者推测<sup>18</sup>F 标记的 exendin-4 可能具有良好的应用前景,更适用于已配备医用回旋加速器的医疗机构使用。目前,<sup>18</sup>F 标记 exendin-4 多为动物体内研究,鲜见临床应用报告<sup>[5]</sup>。本研究拟采用自动化合成模块探索<sup>18</sup>F-AIF-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)-马来酰亚胺(maleimide, Mal)-半胱氨酸(cysteine, Cys)<sup>39</sup>-exendin-4(简称<sup>18</sup>F-exendin-4)的放射性标记,并完成体内显像验证,为<sup>18</sup>F-exendin-4 PET/CT 在胰岛素瘤诊断中的临床推广和应用奠定基础。

## 材料与方法

1. 仪器设备。MINItrace 医用回旋加速器(美国 GE 公司);All in one 多功能化学合成器(比利时 Trasis 公司);高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪(美国 Agilent 公司),TC-C18 250 mm×4.6 mm HPLC 柱(美国 Agilent 公司),HPLC-6111 放射性检测器(美国 Eckert & Ziegler 公司);Biography mCT Flow 64 PET/CT 仪(德国 Siemens 公司);CRC-55tR 放射性活度计(美国 Mirion 公司);Endosafe PTS 内毒素快速检测仪(美国 Charles River 公司);ESJ120-4 电子天平(沈阳龙腾电子有限公司);PHSJ-3F 实验室 pH 计(上海仪电科学仪器有限公司);移液枪(美国 Thermo Fisher 公司)。

2. 试剂和材料。HPLC 级乙腈、AlCl<sub>3</sub>、乙酸钠(成都市科龙化工试剂厂);二甲基亚砜(dimethyl

sulfoxide, DMSO)、冰乙酸(上海麦克林生化科技股份有限公司);三氟乙酸(上海玻尔化学试剂有限公司);抗坏血酸钠(上海九鼎化学科技有限公司);生理盐水(四川美大康佳乐药业有限公司);灭菌注射用水(四川科伦药业股份有限公司);重氧水 H<sub>2</sub><sup>18</sup>O(丰度为 98%,上海化工研究院);胎牛血清(美国 Gibco 公司);前体 NOTA-Mal-Cys<sup>39</sup>-exendin-4(江西探真生物技术有限公司,纯度:99.64%);Plus Light QMA、Plus Light HLB 固相萃取柱(美国 Waters 公司);合成卡套及管路(比利时 Trasis 公司);PTS 内毒素快速检测卡片(美国 Charles River 公司);0.22 μm 无菌滤膜(美国 Merck Millipore 公司);西林瓶(江苏华益科技有限公司);精密 pH 试纸(上海三爱思试剂有限公司)。

3. <sup>18</sup>F-exendin-4 的自动化合成。(1) <sup>18</sup>F<sup>-</sup>收集干燥。医用回旋加速器生产<sup>18</sup>F<sup>-</sup>并传输至 All in one 多功能合成模块收集管,<sup>18</sup>F<sup>-</sup>经 QMA 柱捕获后,负压抽取 0.5 ml 生理盐水通过 QMA 柱将<sup>18</sup>F<sup>-</sup>淋洗至反应管。负压抽取 0.5 ml 乙腈至反应管,120 °C 加热共沸 2 min,再 100 °C 加热 1 min,得干燥<sup>18</sup>F<sup>-</sup>。(2)放射性标记。反应管温度降至 70 °C,负压抽取前体瓶中的前体溶液(NOTA-Mal-Cys<sup>39</sup>-exendin-4 500 μg 溶于 50 μl 水、2 μl 20 mmol/L AlCl<sub>3</sub> 溶液、400 μl 0.5 mol/L pH 值 4 冰乙酸/乙酸钠缓冲液、550 μl DMSO)至反应管,100 °C 加热密封反应 20 min,反应完成后降温至 70 °C 待转出。(3)纯化及制剂化。预留 30 ml 水(含 100 mg 抗坏血酸钠),注射器先抽取其中 10 ml 水至反应瓶稀释反应液,转出至 HLB 柱纯化,再抽取瓶内 10 ml 水冲洗 HLB 柱,重复 2 次。然后抽取 2 ml 体积分数 50%乙醇溶液淋洗 HLB 柱获得产品,并通过 9 ml 含 75 mg 抗坏血酸钠的灭菌注射用水,将产品中乙醇稀释至 10% 以下。产品溶液过 0.22 μm 无菌滤膜,装入西林瓶待用。合成路线见图 1。

4. <sup>18</sup>F-exendin-4 的质量控制。(1)性状。透过铅窗观察注射液颜色及澄明度。(2) pH 值测定。取微量注射液滴至精密 pH 试纸测注射液 pH 值。(3)放射性半衰期测定。按药典通则 1401 的方法进行<sup>[6]</sup>。(4)放化纯检测。色谱分离的流动相为溶剂 A(含体积分数 0.1%三氟乙酸的水)和溶剂 B(含体积分数 0.1%三氟乙酸的乙腈)。洗脱梯度:0~2 min,

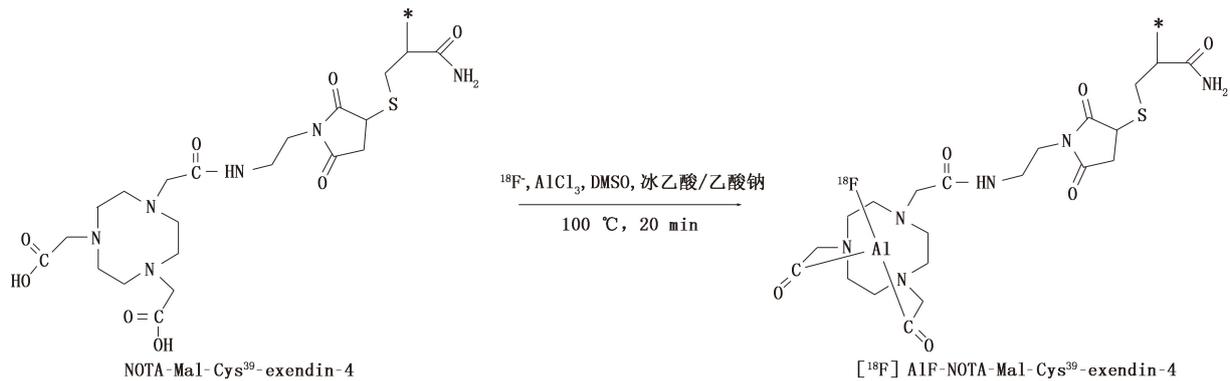


图 1  $^{18}\text{F}$ -AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (NOTA)-马来酰亚胺 (Mal)-半胱氨酸 (Cys)<sup>39</sup>-exendin-4 的合成路线图。\* 为 His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-NH<sub>2</sub>; DMSO 为二甲基亚砜

10%B; 2.01 ~ 15 min, 10% ~ 90%B; 15.01 ~ 17 min, 90%B; 17.01 ~ 18 min, 90% ~ 10%B。流速为 1.0 ml/min, 柱温为 25 °C, 进样量为 10  $\mu\text{l}$ , 紫外检测波长为 220 nm。(5) 稳定性检测。取 370 MBq  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 分别加入生理盐水及胎牛血清, 37 °C 温育, 于 0、1、2、4 h 通过 HPLC 检测稳定性。(6) 细菌及内毒素检测。按药典通则 1101 方法进行无菌检测<sup>[5]</sup>。按内毒素检测卡片说明书进行内毒素检测。

5.  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 PET/CT 显像。患者女, 55 岁, 5 年前出现晨起后低血糖发作伴意识障碍, 持续约 10 min, 排除癫痫相关疾病。CT、超声等未见明显异常, MRI 结果显示, 胰腺体部见一稍长 T<sub>1</sub> 稍长 T<sub>2</sub> 信号结节影, 长径约 15 mm, 考虑胰岛素瘤。患者晨起进食后于本科签署知情同意书并行  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 PET/CT 显像。显像时, 患者全程持续滴注质量分数 10% 葡萄糖注射液, 并分别于注射前、注射后 20 min 以及注射后 50 min 监测指尖血糖。按体质量 4.44 MBq/kg 的剂量进行  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 静脉注射后, 患者平躺休息, 于注射后 30 min 及 60 min 进行图像采集, 采集范围分别为腹盆部及全身 (至股骨下缘)。使用 Flow 模式进行全身采集。CT 采集参数: 管电压 120 kV, 管电流自动 mA, 层厚 3.0 mm, 层间距 2.0 mm, 螺距 0.8 mm。图像重建方法为 TrueX+ 飞行时间, 经计算机 2 次迭代、每次迭代 21 个子集重建, 矩阵大小 256×256。通过德国 Siemens syngo VH210, TrueD 工作站进行图像融合和 SUV<sub>max</sub> 测定。该项目经四川省医学科学院·四川省人民医院伦理委员会审查并批准 (批准号: 2023 年第 375 号)。

6. 统计学分析。数据采用 IBM SPSS 22.0 软件进行分析, 符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 结 果

1.  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 自动化合成。回旋加速器生产的  $^{18}\text{F}^-$  分别为  $2.67 \times 10^4$  MBq、 $2.82 \times 10^4$  MBq、 $2.96 \times 10^4$  MBq, 利用 All in one 多功能化学合成器完成自动化合成 ( $n=3$ ), 分别得到  $4.92 \times 10^3$  MBq、 $4.29 \times 10^3$  MBq、 $5.44 \times 10^3$  MBq  $^{18}\text{F}$ -exendin-4。标记耗时约 40 min, 计算未衰减校正的产率为  $(18.03 \pm 2.67)\%$ 。比活度 > 39.74 GBq/ $\mu\text{mol}$ , 放射性浓度分别为 447.27、390.00、494.55 MBq/ml。

2.  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 质量控制。注射液为无色透明液体, 无肉眼可见悬浮物。pH 值为 6.5, 放射性半衰期为 109 min。HPLC 示 9.8 min 附近可见一紫外吸收峰, 10.3 min 附近可见一放射性峰, 测得产品放化纯分别为 96.82%、97.08%、96.47%。稳定性结果显示, 4 h 后  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 在生理盐水及胎牛血清中的放化纯依然 > 95%。细菌培养结果显示, 产品为无菌; 内毒素检测结果显示, 每 1 ml 产品内毒素 < 15 内毒素单位 (endotoxin unit, EU)。

3.  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 PET/CT 显像。患者注射前、注射后 20 min 以及注射后 50 min 的指尖血糖分别为 4.94、4.43 和 4.02 mmol/L。注射后 30 min 行 PET/CT 腹盆部显像, 结果显示胰腺体部见结节状  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 高摄取, 大小约 13 mm×15 mm, SUV<sub>max</sub> 约 5.9。注射后 60 min 的全身显像结果显示,  $^{18}\text{F}$ -exendin-4 高摄取病灶的位置及大小与 30 min 显像相同, SUV<sub>max</sub> 约 7.5。PET/CT 显像图如图 2 所示。查询医院病例系统中该患者的术后病理结果, 显示胰腺包块为肿瘤性病变; 肿瘤细胞免疫组织化学结果显示, 人角蛋白抗原决定簇 5.5 (+)、CD10 (+)、CD56 (+)、CD99 (+)、嗜铬粒蛋白 A (+)、细胞角蛋白 (核旁点状+)、

G1/S-特异性周期蛋白 D1 (部分+)、上皮膜抗原 (-)、胰岛素瘤相关蛋白 1 (+)、细胞增殖核抗原 Ki-67 (约 4%+)、孕激素受体 (+)、突触素 (+)、波形蛋白 (-)、 $\beta$ -连环蛋白 (包膜+、胞质+)，符合 NEN (G2) 特征。

## 讨 论

胰岛素瘤诊断的影像学技术有:腹部超声、超声内镜、CT、MRI 等,但在实际临床应用中均有不足之处。而核医学分子影像能够准确反映病理生理过程中机体发生的功能及生物学变化,是胰岛素瘤靶向诊断的又一利器。传统的 NEN 显像剂,如奥曲肽类似物,对生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR) 2 具有较高的亲和力,对 SSTR3、SSTR4 和 SSTR5 具有不同程度的亲和力<sup>[7]</sup>。但多数胰岛素瘤不表达 SSTR2 或 SSTR5,因此使用奥曲肽类似物进行胰岛素瘤诊断的结果可能为假阴性<sup>[8]</sup>。6-<sup>18</sup>F-氟-L-多巴 (6-<sup>18</sup>F-fluoro-L-dopa, <sup>18</sup>F-DOPA) 可反映胰岛细胞内芳香族 L-氨基酸脱羧酶的活性,其代谢程度与胰岛  $\beta$  细胞合成分泌胰岛素的能力呈正相关。但由于<sup>18</sup>F-DOPA 在胰腺本底水平高,不易区分正常与病灶组织,且显像灵敏度报道不一,目前仅作为胰岛素瘤的二线诊断方法<sup>[9]</sup>。基于 GLP-1R 的<sup>68</sup>Ga-exendin-4 PET/CT 显像对胰岛素瘤具有较强的诊断效能,已获广泛的临床认可<sup>[10]</sup>。由于<sup>18</sup>F 在半衰期、产量、能量方面较<sup>68</sup>Ga 更具优势,因此探索一种简便、高效

的<sup>18</sup>F-exendin-4 自动化合成方法并用于临床实践,对今后其在胰岛素瘤诊断中的临床推广具有重要意义。

本研究选择 NOTA-Mal 的双键与 Cys<sup>39</sup>-exendin-4 的巯基进行加成反应,得到 NOTA-Mal-Cys<sup>39</sup>-exendin-4,作为标记前体<sup>[11]</sup>,并通过 Al<sup>18</sup>F 一步法标记,得到<sup>18</sup>F-exendin-4。利用 All in one 多功能化学合成器自动化合成<sup>18</sup>F-exendin-4,相较于 N-2-(4-<sup>18</sup>F-氟苯甲酰氨基)乙基马来酰亚胺 [N-(2-(4-<sup>18</sup>F-fluorobenzamido)ethyl) maleimide, <sup>18</sup>F-FBEM]-Cys<sup>39</sup>-exendin-4 的合成<sup>[12]</sup>,不需要半制备 HPLC 纯化,非衰减校正的平均产率达 18.03%,放射性标记耗时约 40 min,且产品放化纯>96%,具有更强的可控性和实用性。对于产品的性状、pH 值、细菌、内毒素等指标,检测后均符合《中华人民共和国药典(2020 年版)》标准。为避免乙醇对血管内壁的刺激性,本研究通过含抗坏血酸钠的灭菌注射用水将产品原液稀释至 11 ml,产品的乙醇含量降至 9.09%。患者注射过程中,未出现明显的刺激性疼痛,显像图像未见明显血管显影。

<sup>18</sup>F-exendin-4 PET/CT 显像中,患者肾及膀胱出现<sup>18</sup>F-exendin-4 生理性浓聚,提示药物主要通过肾排泄,与动物实验研究结果一致<sup>[13]</sup>。与<sup>68</sup>Ga-exendin-4 的 PET/CT 图像对比显示,2 种显像剂在肾及膀胱均有浓聚,肝、脾可见轻微均匀性摄取,胰腺病变部位显像剂浓聚灶清晰,总体显像效果无明显差别<sup>[14]</sup>。患者胰腺体部见结节状<sup>18</sup>F-exendin-4 高摄取,术后病理及肿瘤细胞免疫组织化学证实符合

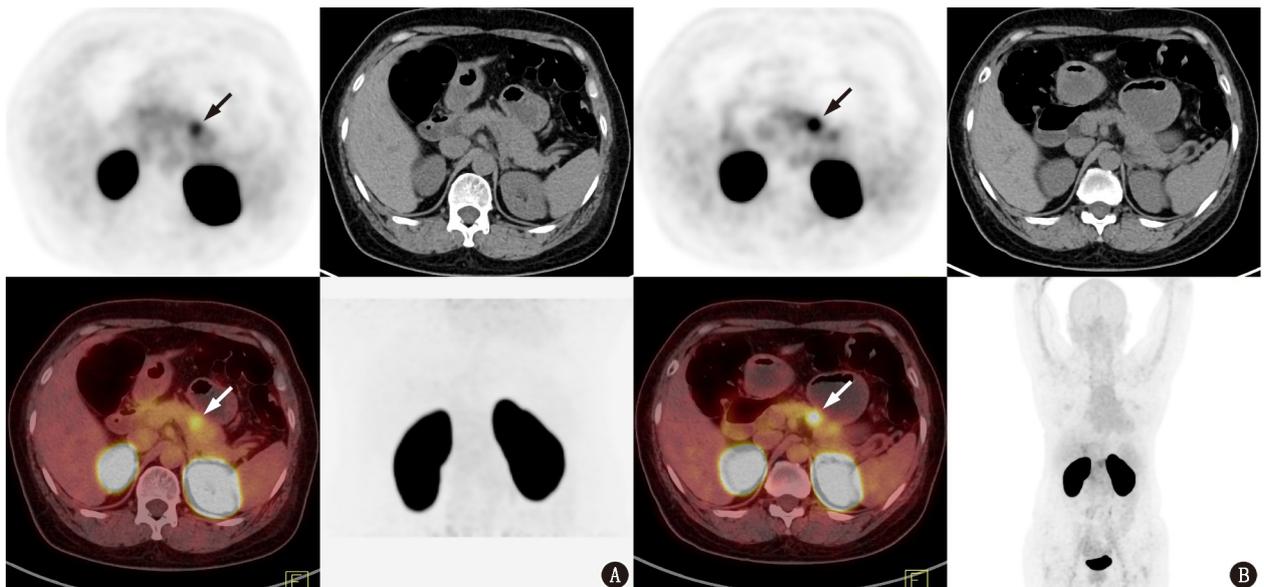


图 2 胰岛素瘤患者(女,55 岁)<sup>18</sup>F-AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-马来酰亚胺(Mal)-半胱氨酸(Cys)<sup>39</sup>-exendin-4(<sup>18</sup>F-exendin-4)PET/CT 显像图(箭头示病灶)。A.患者胰腺体部见结节状<sup>18</sup>F-exendin-4 高摄取,大小约 13 mm×15 mm,注射后 30 min 病灶部位 SUV<sub>max</sub> 约 5.9;B.注射后 60 min 显像剂浓聚位置及大小与 30 min 显像相同,SUV<sub>max</sub> 约 7.5

NEN(G2)特征,表明<sup>18</sup>F-exendin-4对GLP-1R具有较强的靶向性,适用于胰岛素瘤的特异性诊断。30 min及60 min的采集图像显示,病变部位SUV<sub>max</sub>从5.9升至7.5,提示<sup>18</sup>F-exendin-4注射后60 min采集图像,病灶对显像剂的浓聚更高,更利于胰岛素瘤的诊断,但早期30 min的显像也基本满足诊断需求。由于胰岛素瘤患者易自发低血糖,禁食会加重低血糖反应,候检时应全程保持质量分数10%葡萄糖注射液滴注并定时监测血糖水平,以保障就医安全。注射前、注射后20 min及注射后50 min的指尖血糖监测结果显示,该患者的血糖波动控制在1 mmol/L以内,总体可控。先前的文献表明,由于饮食可能导致小肠分泌GLP-1,从而与<sup>68</sup>Ga-exendin-4竞争性结合GLP-1R,为保证显像质量,建议禁食后2 h再进行<sup>68</sup>Ga-exendin-4 PET/CT显像<sup>[15]</sup>。但在本研究中,患者行<sup>18</sup>F-exendin-4 PET/CT显像时未严格禁食即注射候检,胰腺病灶清晰可见且显像剂浓聚高,未见进食带来的明显影响。针对上述情况,患者使用exendin-4类似物进行显像时是否严格禁食,需纳入更多病例进一步研究,以形成技术规范。

综上所述,本研究利用All in one多功能化学合成器探索了<sup>18</sup>F-exendin-4的自动化合成,该合成方法简便、耗时少,且产率稳定,放化纯高。PET/CT显像结果表明,<sup>18</sup>F-exendin-4在胰岛素瘤的诊断中具有临床应用价值,且安全可靠,适宜在配备医用回旋加速器的医疗机构推广使用,但由于显像病例少,该显像的相关技术规范还需进一步研究拟定。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 谢运飞:研究实施、论文撰写;刘楠、刘兆辉、马欢、张卫玮:伦理申报、研究实施、论文撰写;何丽萌、刘浩、王浩、高海燕:临床判读及图文总结;张伟:研究指导、论文修改

### 参 考 文 献

- [1] Sidrak M, De Feo MS, Corica F, et al. Role of exendin-4 functional imaging in diagnosis of insulinoma: a systematic review[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(4): 989. DOI:10.3390/life13040989.
- [2] Jansen T, van Lith S, Boss M, et al. Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2019, 62(10): 656-672. DOI:10.1002/jlcr.3750.
- [3] Xie Y, Wang Y, Pei W, et al. Theranostic in GLP-1R molecular imaging: challenges and emerging opportunities[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1210347. DOI:10.3389/fmolb.2023.1210347.
- [4] Zhang P, Zhao Z, Zhang L, et al. [<sup>68</sup>Ga]Ga-NOTA-MAL-Cys<sup>39</sup>-exendin-4, a potential GLP-1R targeted PET tracer for the detection of insulinoma[J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 74-75: 19-24. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2019.08.002.
- [5] Lu C, Jiang Q, Hu M, et al. Preliminary biological evaluation of <sup>18</sup>F-AIF-NOTA-MAL-Cys-Annexin V as a novel apoptosis imaging agent [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51086-51095. DOI:10.18632/oncotarget.16994.
- [6] 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,2020:105,136,153-154. Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020 edition) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 105, 136, 153-154.
- [7] Bauckneht M, Albano D, Annunziata S, et al. Somatostatin receptor PET/CT imaging for the detection and staging of pancreatic NET: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(8): 598. DOI:10.3390/diagnostics10080598.
- [8] Antwi K, Nicolas G, Wild D, et al. Molecular imaging for neuroendocrine tumours [J]. *Swiss Med Wkly*, 2019, 149: w20017. DOI:10.4414/sm.w.2019.20017.
- [9] Leroy-Freschini B, Amodru V, Addeo P, et al. Early <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT imaging after carbidopa premedication as a valuable diagnostic option in patients with insulinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3): 686-695. DOI: 10.1007/s00259-018-4245-3.
- [10] Antwi K, Nicolas G, Fani M, et al. <sup>68</sup>Ga-exendin-4 PET/CT detects insulinomas in patients with endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in MEN-1 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12): 5843-5852. DOI:10.1210/jc.2018-02754.
- [11] Wang L, Liu Y, Xu Y, et al. Age-related change of GLP-1R expression in rats can be detected by [<sup>18</sup>F]AIF-NOTA-MAL-Cys<sup>39</sup>-exendin-4[J]. *Brain Res*, 2018, 1698: 213-219. DOI:10.1016/j.brainres.2018.08.022.
- [12] Xu Y, Pan D, Xu Q, et al. Insulinoma imaging with glucagon-like peptide-1 receptor targeting probe <sup>18</sup>F-FBEM-Cys<sup>39</sup>-exendin-4 [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(9): 1479-1488. DOI:10.1007/s00432-014-1701-8.
- [13] Xu Q, Zhu C, Xu Y, et al. Preliminary evaluation of [<sup>18</sup>F]AIF-NOTA-MAL-Cys<sup>39</sup>-exendin-4 in insulinoma with PET [J]. *J Drug Target*, 2015, 23(9): 813-820. DOI:10.3109/1061186X.2015.1020808.
- [14] 罗亚平,潘青青,要少波,等. <sup>68</sup>Ga-exendin-4 PET/CT显像定位诊断胰岛素瘤[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(3):137-141. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004. Luo YP, Pan QQ, Yao SB, et al. <sup>68</sup>Ga-exendin-4 PET/CT for the localization of insulinomas [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(3): 137-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004.
- [15] 罗亚平,李方,于淼,等.胰高血糖素样肽-1受体PET/CT定位诊断胰岛素瘤的技术规范[J].协和医学杂志,2020,11(4):486-491. DOI:10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.022. Luo YP, Li F, Yu M, et al. Procedure guideline of glucagon-like peptide-1 receptor positron emission tomography/computed tomography in localizing insulinoma [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2020, 11(4): 486-491. DOI:10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.022.

(收稿日期:2023-11-03)