

文章编号:0253-9950(2012)02-0074-09

正电子核素标记奥曲肽类似物的研究进展

郭飞虎^{1,2}, 刘 婷³, 陈玉清¹, 赵贵植¹, 陈大明¹, 杜 进^{1,4,*}

1. 中国原子能科学研究院 同位素研究所, 北京 102413; 2. 原子高科股份有限公司, 北京 102413;
3. 环境保护部 核与辐射安全中心 政策法规研究所, 北京 100082; 4. 中国同辐股份有限公司, 北京 100045

摘要: 奥曲肽是一种人工合成的含有 8 个氨基酸的生长抑素类似物, 与生长抑素受体 (SSTR) 能够高特异性地结合。肿瘤细胞组织上常有一些生长抑素受体的过度表达, 因此, 应用正电子核素标记的奥曲肽及其类似物作为肿瘤示踪剂, 对生长抑素受体阳性肿瘤进行诊断与治疗具有潜在的重要的临床意义。本文就正电子核素标记的奥曲肽类似物的研究现状进行综述。

关键词: 生长抑素 (SST); 生长抑素受体 (SSTR); 奥曲肽; 正电子发射计算机断层显像 (PET); 肿瘤诊断
中图分类号: R817.4 **文献标志码:** A

Progress of Octreotide and Their Analogues Labeled With Positron Radionuclides

GUO Fei-hu^{1,2}, LIU Ting³, CHEN Yu-qing¹, ZHAO Gui-zhi¹, CHEN Da-ming¹, DU Jin^{1,4,*}

1. Department of Isotope, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China;
2. Beijing Atom High Tech Co., Ltd., Box 275(99), Beijing 102413, China;
3. Policy & Regulations Research Institute, Nuclear and Radiation Safety Center,
Ministry of Environmental Protection of the People's Republic of China, Beijing 100082, China;
4. China Isotope & Radiation Corporation, Beijing 100045, China

Abstract: As a kind of artificially synthesized somatostatin analogues containing eight amino acids, octreotide can specifically bind with somatostatin receptor (SSTR) which is usually over-expressed on many tumor cells. So it may have important clinic significance to use octreotide and their analogues labeled with positron radionuclides as the tumor probes for the diagnosis and treatment of SSTR positive tumor. This review provides a critical and thorough overview of the development of octreotide and their analogues labeled with positron emitting nuclides and the *in vivo* evaluation of PET radiopharmaceuticals that have emerged so far along with their possible applications in nuclear medicine.

Key words: somatostatin (SST); somatostatin receptor (SSTR); octreotide; positron emission computed tomography (PET); tumor diagnosis

生长抑素 (somatostatin, SST) 是一种含有 14 或 28 个氨基酸的天然多肽类激素, 广泛分布于人

体中枢内分泌系统和许多脑外组织, 对垂体、胰腺和胃肠组织的各种分泌过程有抑制作用。生长抑

收稿日期: 2011-04-06; 修订日期: 2011-08-22

作者简介: 郭飞虎 (1981—), 男, 甘肃会宁人, 博士研究生, 核技术应用专业

* 通信联系人: 杜 进, 博士, 研究员, E-mail: dujin@china-isotope.com

素通过与存在于细胞组织上的特异受体结合发挥作用^[1]。与正常细胞组织相比,肿瘤细胞组织上常有一些生长抑素受体(SSTR)的过表达,如在胃肠道腺瘤、垂体瘤、类癌瘤、小细胞肺癌等中 SSTR 都有高表达。天然生长抑素(SMS-14 和 SMS-28)对人体内 5 种生长抑素受体亚型都具有高的亲和力。早在 1976 年就有报道^[2]将 SMS 用于体内显像研究,但是,由于其在人体内的生物半衰期非常短(大约 2~3 min),限制了其在临床上的应用。

奥曲肽是一种人工合成的生长抑素类似物,含有 8 个氨基酸,其性质与 SST 相似,但其结构中引入了 D-型氨基酸,增强了抗酶降解的能力,体内作用时间可达 2 h^[2]。研究发现在奥曲肽的结构中引入糖基,可优化其体内代谢动力学特性,降低小分子多肽的亲脂性和肝胆代谢程度,增加肾脏排泄,用放射性核素标记后用作显像的效果更加理想。奥曲肽及其类似物与 SSTR₂、SSTR₅ 亚型高亲和性和高特异性的结合,为 SSTR 阳性肿瘤采用放射性同位素标记奥曲肽作为肿瘤示踪剂、进行肿瘤定位与诊断,在分子水平上提供了可靠的依据^[3-4]。

早在 20 世纪 80 年代晚期,人们已经对生长抑素受体显像进行了深入研究^[5]。在放射性核素标记的奥曲肽中,¹¹¹In-DTPA-OC(¹¹¹In-DTPA-Octreotide)作为世界上第一个获美国食品药品监督管理局(FDA)批准的多肽类放射性药物,已在临床广泛用于生长抑素受体阳性肿瘤的诊断^[6],¹²³I-Tyr³-OC 已经被用作临床研究^[7],⁹⁹Tc^m-depreotide 也已经被批准用于肺癌的评估^[8]。与单电子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)相比, PET 显像有更好的优越性,如更高的灵敏度和空间分辨率,能够对生物分布和代谢过程进行定量研究,所以正电子核素标记的生长抑素类似物的研究也越来越多。如¹⁸F、⁶⁴Cu 和⁶⁸Ga 等正电子核素标记的奥曲肽类似物已用于神经内分泌系统肿瘤、甲状腺癌、胃肠道肿瘤、胰腺癌、嗜铬细胞瘤、小细胞肺癌等生长抑素阳性肿瘤的诊断和治疗^[9]。

1 ¹⁸F 标记奥曲肽类似物

¹⁸F 标记的正电子药物的制备通常采用的方法是¹⁸F 和碳原子连接,这类反应大多数情况下需要多步放化合成,中间体和最终产物都需要使用高效液相(HPLC)分离,以提高产品的比活度,制备工艺复杂、耗时长(1.5~3 h),而¹⁸F 半衰期

仅为 110 min,这为¹⁸F 标记多肽药物的临床使用带来很多困难^[10]。因此能够快速高效合成¹⁸F 标记的多肽药物,具有非常重要的意义。近年来有文献报道了下列新型的标记方法:① ¹⁸F 和有机硅化合物中硅原子上连接的 H 原子或羟基发生亲核取代反应^[11],或者和硅原子连接的¹⁹F 发生同位素交换反应^[12-14]制备 [¹⁸F]SiF 标记多肽,但此类化合物亲脂性高,导致肝胆中的摄取高;② 用¹⁸F 和连有多肽的芳香基三氟硼酸盐通过同位素交换反应制备正电子药物,但是反应时间较长,放化产率和比活度都比较低^[12,15],到目前为止没有用作¹⁸F 标记奥曲肽类似物的研究报道;③ ¹⁸F 和连有多肽的有机磷化合物通过取代反应制备正电子药物^[16],到目前为止也没有用作奥曲肽类似物的研究报道;④ ¹⁸F⁻ 和 Al³⁺ 结合形成 Al¹⁸F 复合物后,再和连接双功能螯合剂的多肽螯合,方便快速高效的制备¹⁸F 标记的多肽类正电子药物,药物体内稳定性及代谢动力学参数都比较理想^[10,17-18]。

1.1 4-[¹⁸F]F-Ben-OC 和 2-¹⁸F-Pr-OC

Hostetler 等^[19]报道了 4-[¹⁸F]F-Ben-OC(4-[¹⁸F]氟苯甲酰-D-苯丙胺¹-奥曲肽, 4-[¹⁸F]fluorobenzoyl-D-Phe¹-octreotide)的合成及体内评价,结果表明其亲脂性高,在啮齿动物肿瘤中的摄取低、保留时间短,体内代谢动力学过程不理想,没有进一步的研究报道。

用 2-[¹⁸F]氟丙酸-4-硝基苯酯标记多肽的方法早在 20 世纪 90 年代就有报道^[20-21]。1994 年 Guhlke 等^[22]报道了 2-¹⁸F-Pr-OC(2-[¹⁸F]fluoropropionyl-(D)phe¹-octreotide)的合成:总合成时间为 120~130 min,经 HPLC 纯化后比活度为 38~42 PBq/mol,总放化产率为 25%~30%,体内外稳定性好;大鼠脑皮层膜与生长抑素受体的结合实验结果为 $pK_i = 8.6 \pm 0.2$;与通过从人工培养的脑垂体细胞释放出的生长激素的抑制实验结果为 $pIC_{50} = 8.75$,说明该生长抑素释放抑制因子类似物的生物活性和生长抑素基本一致。Wester 等^[23]的研究表明:2-¹⁸F-Pr-OC 在雄性荷外分泌胰岛细胞瘤的 Lewis 鼠体内血液清除很快,主要通过肾脏排泄;在 2~60 min 肠中的摄取连续增加。通过核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, NMRI)实验表明,药物在肝脏中的摄取很快,10 min 时达到最大,在肿瘤中吸收很快,注入药物后 1~2 min 达到最大,约为

(0.5 ± 0.2) % ID/g, 然后快速连续的清除。PET 显像结果显示: 药物注入体内 1 min 肿瘤轮廓清晰, 3 min 肿瘤中的摄取有轻微的增加, 20 min 在膀胱中的摄取最大, 30 min 在肝脏中的摄取达到最大。总之, $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-Pr-OC}$ 合成时间长, 在肿瘤中的摄取低、保留时间短, 肝脏中摄取高, 体内代谢动力学过程不理想, 不适合临床使用。

1.2 $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$

Wester 等^[24] 2003 年设计合成了 ^{18}F 标记糖基化奥曲肽类似物 $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ ($\text{N}^{\alpha}\text{-(1-deoxy-D-fructosyl)-N}^{\delta}\text{-(2-[}^{18}\text{F}\text{] fluoropropionyl)-Lys}^0\text{-Tyr}^3\text{-octreotate}$), 合成时间约为 3 h, 衰变校正后放化产率为 (25 ± 5) %。受体结合实验表明, $^{19}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ 对人源型 SSTR1 和 SSTR3 没有亲和性, 对人源型 SSTR4 和 SSTR5 的亲和性比较弱, 对人源型 SSTR2 的亲和性非常高, 与人源型 SSTR4、SSTR5 和 SSTR2 的 IC_{50} 值分别为 (437 ± 84)、(123 ± 8.8)、(2.8 ± 0.4) nmol/L。由于引入了糖基, $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ 的亲脂性降低, $\lg P_{\text{ow}} = -1.70 \pm 0.02$ 。在荷瘤小鼠体内, 探针能够通过肾脏快速排泄, 肝脏和肠中的吸收较弱, 在肿瘤中的吸收很高 (60 min, p. i. (post-injection): (13.54 ± 1.47) % ID/g), 60 min 时肿瘤与血液、肝脏、肠、肾脏、肌肉的 T/NT 比依次为 25、19、7、1.6、56, 在荷胰腺瘤大鼠的体内分布情况和上述小鼠基本相似。和示踪剂一起注射 500 μg TOC ($\text{Tyr}^3\text{-octreotide}$) 后, 在肿瘤中的吸收减少 64% (30 min, p. i.) 和 82% (60 min, p. i.), 这表明探针和 SSTR 是特异性结合。并且首次应用 ^{18}F 标记的生长抑素类似物 $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ 对肝脏转移性良性肿瘤患者进行了 PET 显像, 结果显示药物在体内的代谢动力学过程非常好, 能够通过尿快速排泄, 在肝脏、肾脏、脾脏中的吸收很低。多重的肝损伤 (标准摄取值 (SUV) 为 21.4~38.0) 和腹部的一些吸收 (SUV 为 10.0) 清晰可见。而同一患者的 $^{111}\text{In-DTPA-OC}$ 显像则很难确定肝转移程度和进行定量分析。

2006 年 Meisetschlager 等^[25] 应用 $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ 对 25 名不同类型癌症患者进行了研究。结果表明, $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ 能够在肿瘤中快速浓集, 同时能够在血液中快速地清除, 符合双指数模型, 分布相半衰期 $T_{1/2}$ (1) 为 (2.3 ± 1.3) min, 清除相半衰期 $T_{1/2}$ (2) 为 ($26.4 \pm$

14.6) min。T/NT 比在 (16 ± 9) min 和 (34 ± 12) min 时分别高达 80% 和 90%, 肺部肿瘤的 SUV 值为 13.7 ± 2.3 , 腹部肿瘤的 SUV 值为 26.9 ± 15.4 , 都相对较高。2 h 脾脏中的吸收很高, SUV 值为 20.6 ± 7.0 , 肠中没有明显吸收, 29 例肝部肿瘤的 T/NT 比为 5.3 ± 2.6 ($^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$) 和 4.6 ± 3.3 ($^{111}\text{In-DTPA-OC}$)。显像结果表明, $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ PET 显像可探测到更多的 $^{111}\text{In-DTPA-OC}$ SPECT 显像探测不到的病灶。总之, 和 $^{111}\text{In-DTPA-OC}$ 相比, $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ 在代谢动力学和诊断显像方面更有优势, 并且 $^{111}\text{In-DTPA-OC}$ 需要在 24 h 甚至 48 h 显像, 对患者的剂量相对更大 ($^{111}\text{In-DTPA-OC}$: 8 mSv/100 MBq; $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$: 1.3 mSv/100 MBq)。虽然 $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ 是一种显像效果良好的 PET 显像剂, 但合成时间长达 3 h, 这严重影响其临床应用。

1.3 $^{18}\text{F}\text{-FBOA-Cel-s-TOCA}$ 等

Schottelius 等^[26] 通过 4- ^{18}F -氟苯甲醛和奥曲肽类似物以肟的形式结合, 分别合成了几种葡萄糖化和纤维二糖化的奥曲肽类似物。放化合成共两步反应, 合成时间为 50 min, 放化产率可达 65%~85% (与 $^{18}\text{F}\text{-FP-Gluc-TOCA}$ 的合成相比, 大大缩短了反应时间, 提高了放化产率), 最终产品经 HPLC 纯化后放化纯达 98%。体内实验表明, Gluc-s-Dpr ($^{18}\text{F}\text{-FBOA}$) TOCA 和 Cel-s-Dpr ($^{18}\text{F}\text{-FBOA}$)-TOCA 在肿瘤中有很高的浓集。但是只有 Cel-s-Dpr ($^{18}\text{F}\text{-FBOA}$) TOCA 和 Gluc-s-Dpr ($^{18}\text{F}\text{-FP}$) TOCA (肿瘤: (15.1 ± 1.5) % ID/g (1 h, p. i.)) 在非靶组织中的浓集较低, T/NT 比高, 如 Cel-s-Dpr ($^{18}\text{F}\text{-FBOA}$) TOCA 在肿瘤/血液、肝脏、肠、肾脏和肌肉的 T/NT 比分别为 42:1、27:1、15:1、3:1 和 208:1 (1 h, p. i.)。Cel-s-Dpr ($^{18}\text{F}\text{-FBOA}$) TOCA PET 显像结果表明, 肿瘤位置清晰可见, 除此以外, 在肾脏和膀胱中有明显吸收。总之, Cel-s-Dpr ($^{18}\text{F}\text{-FBOA}$) TOCA 标记快速、放化产率高、药物体内动力学特性优良, 被认为是第一个适合临床常规应用的 PET 生长抑素显像剂。但是其中间体和最终产品都需要用高效液相分离, 合成相对繁琐, 并且 4- ^{18}F -氟苯甲醛结构的引入增加了分子的亲脂性, 需要连接一个二糖来改善药物的水溶性, 降低肝胆代谢程度。

1.4 $^{18}\text{F}\text{-SiFA-TATE}$ 等

2006 年 Schirmacher 等^[13] 用连有 ^{19}F 的有机硅化合物通过同位素交换反应制备了 ^{18}F -

SiFA-TATE。研究了 $^{18}\text{F}/\text{K}_{222}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 体系和 $^{18}\text{F}/[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 体系两种标记方法,结果表明: $^{18}\text{F}/\text{K}_{222}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 体系只需在常温下反应10~15 min,标记率可达95%~97%, $^{18}\text{F}/[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 体系中95℃反应30 min,标记率为70%~90%。该方法只有一步反应,反应时间短(25 min),放化产率高(55%~65%),产品经纯化后放化纯大于98%,但是比活度低(3~5 PBq/mol),这将严重影响显像质量。

2007年Schirmacher等^[14]通过两步反应制备了 ^{18}F -SiFA-TOCA,提高了比活度,反应时间为40 min,两步反应的标记率都相对较高,并且放化合成中间体不需使用高效液相分离。但是两种方法制备的产品,均在体内不稳定,容易脱氟,导致骨中摄取高,这在很大程度上会影响其今后的应用。

2010年Wängler等^[27]通过同位素交换的方法制备了SiFA-Asn(AcNH-(-Glc))-PEG-TOCA和SiFA-Asn(AcNH-(-Glc))-TOCA。合成时间为30 min,标记率为(38±4)%,比活度为29~56 PBq/mol。SiFA-Asn(AcNH-(-Glc))-PEG-TOCA和SiFA-Asn(AcNH-(-Glc))-TOCA的亲水性lg *P*分别为0.96和1.23,对人源型SSTR2的IC₅₀值分别为(3.3±0.3) nmol/L和(4.4±0.2) nmol/L。生物分布实验表明:SiFA-Asn(AcNH-(-Glc))-PEG-TOCA在肿瘤中有一定的摄取((7.73±1.90)% ID/g, 60 min, p. i.),在肝脏、胃和胰腺中的摄取很高,分别为(16.11±3.80)、(16.46±2.14)、(11.99±2.89) % ID/g (60 min, p. i.)。SiFA-Asn(AcNH-(-Glc))-PEG-TOCA在荷AR42J瘤鼠体内的PET显像表明,可以显示肿瘤的位置,但是在肝脏、胃等一些正常组织中的吸收很强,本底很高。

1.5 Al^{18}F -NOTA-OC

最近McBride等^[17-18]应用两步一锅的方法通过 Al^{18}F 复合物和1,4,7-三氮环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid,NOTA)螯合制备了 Al^{18}F -NOTA多肽,并且对NOTA结构做不同修饰后的标记率进行了比较。该方法新颖,标记过程简单,尤其是免去了通常采用的需要严格控制无水条件的亲核取代反应。稳定性试验研究表明, Al^{18}F -NOTA多肽在体内外都非常稳定,适合用作临床研究。

2010年Laverman等^[10]通过该方法制备了

Al^{18}F -NOTA-OC(Al^{18}F -NOTA-octreotide),总反应时间为45 min,比活度为45 PBq/mol。 Al^{18}F -NOTA-OC的体内外稳定性都很好,通过和AR42J cells的细胞结合实验测得IC₅₀=3.6 nmol/L。生物分布实验表明:药物在肿瘤中的摄取很高((28.3±5.2)% ID/g, 2 h, p. i.);用未标记的奥曲肽阻断后在肿瘤中的摄取明显降低((8.6±0.7)% ID/g, 2 h, p. i.),这表明药物在肿瘤中的摄取和生长抑素受体有关;血液中的摄取仅为(0.10±0.07)% ID/g,瘤血比为300±90,骨中的摄取仅为(0.4±0.2)% ID/g,而游离的 Al^{18}F 在骨中能够快速高浓度摄取((36.9±5.0)% ID/g, 2 h, p. i.);肾脏中的摄取较高,在SSTR2有表达的正常组织,如肾上腺、胰腺和胃中有一定的特异性摄取。小动物PET/CT显像结果显示,肿瘤的轮廓清晰可见,在骨中的摄取很低,这进一步说明 Al^{18}F -NOTA-OC体内稳定性好,不易脱氟或 Al^{18}F ,同时肾脏和其它一些非靶组织中有一定的摄取。

2 ^{68}Ga 标记奥曲肽类似物

^{68}Ga 可以通过锗 ^{68}Ge -镓 ^{68}Ga 发生器方便地获取,半衰期为68 min,其衰变形式为89%发射正电子($E_{\text{max}}=1.92\text{ MeV}$),11%为电子俘获。 ^{68}Ga 标记奥曲肽类似物采用的双功能螯合剂通常有以下3种:去铁胺(desferrioxamine B, DFO)、1,4,7,10-四氮环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraaza cyclododecane-N, N, N, N-tetraacetic acid, DOTA)和1,4,7-三氮环壬烷-1-(1-羧基丁酸)4,7-二乙酸(1-(1-carboxy-3-carbo-tert-butoxypropyl)-4,7-(carbo-tert-butoxymethyl)-1,4,7-triazacyclononane, NODAGA(tBu)₃)。 ^{68}Ga 标记的奥曲肽类似物中研究最为广泛的是 ^{68}Ga -DOTA-TOC^[28-30],并且已经用作临床研究,尤其是用作内分泌系统肿瘤的诊断。

2.1 ^{68}Ga -DFO-OC

^{68}Ga -DFO-OC为第一个用正电子金属核素标记的生长抑素类似物。它在正常鼠和荷胰岛细胞瘤鼠体内分布显示药物通过肾脏清除,肿瘤中的摄取和 ^{111}In -DTPA-OC相似。 ^{68}Ga -DFO-OC的PET研究表明其在肿瘤中能够快速摄取^[31],但以后未见其临床研究的报道。

2.2 ^{68}Ga -DOTA-TOC

Asti等^[32]的研究结果表明: ^{68}Ga -DOTA-TOC标记率为59.3%±2.8%(未衰变校正);批

生产能力为 555~296 MBq,放化纯和核纯度分别大于 98%和 99.999 9%;能够在血液和肾脏中快速清除; α 半衰期和 β 半衰期分别为 3.5 min 和 63 min。Decristoforo 等^[33]使用自动化合成仪高效快速方便的合成了⁶⁸Ga-DOTA-TOC,在 pH=3.5~4.0、95 °C 反应 5 min,再用反相 cartridge 柱纯化,总的放化产率为 60%(衰变校正后),合成时间为 10 min,该系统能够制备供临床使用的⁶⁸Ga 标记的多肽。通过微波加热反应 1 min 标记率可达 99%^[34]。

临床研究表明:在神经内分泌系统肿瘤肺部及骨转移的诊断中,⁶⁸Ga-DOTA-TOC 的效果明显优于¹¹¹In 标记的奥曲肽,靶/非靶比和检出率都高,肾脏中的摄取低^[35-37]。FDG 为临床上使用最为广泛的 PET 显像剂,但是在神经内分泌系统肿瘤的诊断中,⁶⁸Ga-DOTA-TOC 比 FDG 更为有效^[38]。Putzer 等^[39]将⁶⁸Ga-DOTA-TOC 和¹⁸F-DOPA 在一例恶性嗜铬细胞瘤患者的诊断中进行了比较,⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT 显像结果为阳性,在腰椎和纵隔淋巴结有明显吸收,而¹⁸F-DOPA 为阴性。总之,⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET 显像能为神经内分泌肿瘤的临床诊断和治疗方案的确定提供有力的帮助。Win 等^[40]对恶性嗜铬细胞瘤患者的研究中发现,和¹²³I-MIBG 相比,⁶⁸Ga-DOTA-TATE 的空间分辨率更高,能够发现更多处的损伤,¹²³I-MIBG 没有摄取的一些部位,⁶⁸Ga-DOTA-TATE 有明显吸收。

2.3 ^{68/67}Ga-NODA-GA-TOC

Eisenwiener 等^[41]2002 年将 NODAGA (t-Bu)₃和奥曲肽连接后,再用^{68/67}Ga 标记,得到^{68/67}Ga-NODA-GA-TOC,标记率大于 95%,经 C18 柱纯化后比活度大于 15 PBq/mol。⁶⁷Ga-NODA-GA-TOC 与 SSTR2 的 IC₅₀=(1.7±0.2) nmol/L。⁶⁷Ga-NODA-GA-TOC 在荷 AR42J 瘤裸鼠体内分布结果表明:药物能够在肾脏快速排泄,在气管和 AR42J 瘤中有高的摄取。和⁶⁷Ga-DOTA-TOC 相比,⁶⁷Ga-NODA-GA-TOC 的肿瘤与血、肝、心脏的 T/NT 比更高,但目前还没有其用作临床的报道。

3 ⁶⁴Cu 标记的奥曲肽类似物

⁶⁴Cu 半衰期为 12.7 h, β^+ , 0.653 MeV (17.4%); β^- , 0.579 MeV (39%); EC (43.6%)。它被认为是一个有潜力的 PET 显像和治疗的核

素。可以在反应堆中通过⁶⁴Zn(n,p)⁶⁴Cu 反应生产^[42],也可以用加速器通过⁶⁴Ni(p,n)⁶⁴Cu 反应生产^[43]。⁶⁴Cu 标记通常采用的双功能螯合剂有以下 3 种:1,4,8,11-四氮杂环十四烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid, TETA)、4,11-双羧甲基-1,4,8,11-四氮杂双环(6.6.2)十六烷(4,11-bis(carboxymethyl)-1,4,8,11-tetraazabicyclo(6.6.2)hexadecane, CB-TE₂A)和 DOTA。目前已经对很多⁶⁴Cu 标记的生长抑素类似物进行了广泛的研究,其中⁶⁴Cu-TETA-TOCA 的靶向性最好,能够在体内快速清除^[44-49]。

3.1 ⁶⁴Cu-TETA-OC 和⁶⁴Cu-TETA-TOCA

Anderson 等^[47]对⁶⁴Cu-TETA-OC 用作治疗的毒性和剂量进行了研究,结果表明⁶⁴Cu-TETA-OC 可用作人体肿瘤放射性治疗。Anderson 等^[48]将⁶⁴Cu-TETA-OC 和¹¹¹In-DTPA-OC 进行了比较研究,结果表明:在 8 例患者中 6 例患者都能通过⁶⁴Cu-TETA-OC 和¹¹¹In-DTPA-OC 显示肿瘤损伤部位,1 例肺部损伤的患者,¹¹¹In-DTPA-OC SPECT 显像有中度的吸收,而⁶⁴Cu-TETA-OC 没能显示,在 2 例 2 种探针都显示有损伤的患者中,⁶⁴Cu-TETA-OC 的摄取更为明显。药代动力学研究表明,⁶⁴Cu-TETA-OC 在血液中能快速清除,59.2%±17.6%的药物能够通过尿排除,能有效降低病人承受的剂量。

Lewis 等^[49]对⁶⁴Cu-TETA-TOCA 和⁶⁴Cu-TETA-TOC 进行了比较研究。和生长抑素受体阳性的 CA20948 组织隔膜的受体结合实验表明,⁶⁴Cu-TETA-TOCA 的 K_d=549 pmol/L。在两种动物模型中,⁶⁴Cu-TETA-TOCA 在肿瘤中的摄取都很高,在荷 CA20948 裸鼠肿瘤中的摄取为 2.37%ID/g (1 h, p. i.),在荷 AR42J 型 SCID 鼠肿瘤中的摄取为 21.60%ID/g (1 h, p. i.),而⁶⁴Cu-TETA-TOC 依次为 1.09%ID/g 和 11.24%ID/g (1 h, p. i.);在生长抑素有表达的正常组织中,⁶⁴Cu-TETA-TOCA 的摄取都比⁶⁴Cu-TETA-TOC 高;狒狒体内的 PET 显像表明,⁶⁴Cu-TETA-TOCA 在脑垂体和肾上腺中的摄取非常明显,并且通过肾脏清除。

3.2 ⁶⁴Cu-CB-TE₂A-TOCA

Hubin 等^[50]和 Sun 等^[51]使用一种新型的四氮杂桥环类大环螯合剂 CB-TE₂A 和⁶⁴Cu 螯合制备⁶⁴Cu 标记药物,进一步研究表明⁶⁴Cu-CB-TE₂A

在体内比⁶⁴ Cu-TETA 更为稳定^[52]。Sprague 等^[53]制备了⁶⁴ Cu 标记的奥曲肽类似物⁶⁴ Cu-CB-TE₂A-TOCA, 95 °C 条件下反应 2 h, 放化产率经衰变校正后达 95%, 比活度 188.7 TBq/g, 放化纯大于 95%。并且和⁶⁴ Cu-TETA-TOCA 进行了比较研究。与 AR42J 细胞的受体结合实验表明, Cu-CB-TE₂A-TOCA ($K_d = 1.7$ nmol/L) 和 Cu-TETA-TOCA ($K_d = 0.7$ nmol/L) 的亲性和基本相似。生物分布实验表明:⁶⁴ Cu-CB-TE₂A-TOCA 在血液和肝脏中的非特异性吸收更低, 注药 4 h ⁶⁴ Cu-TETA-TOCA 在肝脏和血液中的摄取分别为 Cu-CB-TE₂A-TOCA 的 4.3 倍和 2.4 倍, 而⁶⁴ Cu-CB-TE₂A-TOCA 在肿瘤中的摄取是⁶⁴ Cu-TETA-TOCA 的 4.4 倍。MicroPET 显像结果基本相似。总之, 和⁶⁴ Cu-TETA-TOCA 相比, ⁶⁴ Cu-CB-TE₂A-TOCA 能够在非靶组织快速清除, 而在靶组织中有更高的摄取, 是一个更适合用作 PET 显像和靶向治疗的放射性药物。

3.3 ⁶⁴Cu-DOTA-TOC

Hanaoka 等^[54]用⁶⁴ Cu 和 DOTA-TOC 在 45 °C 反应 30 min 制得⁶⁴ Cu-DOTA-TOC, 标记率大于 95%。稳定性实验表明: 37 °C 下⁶⁴ Cu-DOTA-TOC 在血清中孵育 6 h, 其放化纯没有明显变化, 但是在小鼠体内其放化纯和时间有关, 1 h 时通过 HPLC 分析其血液, 放化纯约为 60%。生物分布实验结果表明:⁶⁴ Cu-DOTA-TOC 在除肾脏以外的其它器官中的浓集都大于¹¹¹ In-DOTA-TOC, 在肿瘤中有很高的浓集, 6 h 时瘤血比高达 8.81 ± 1.17 , ⁶⁴ Cu-DOTA-TOC 在肿瘤中的浓集也大于⁶⁴ Cu-TETA-OC。荷 U87MG 瘤鼠的 PET 显像表明, 肿瘤的位置清晰可见, 其显像效果与¹⁸ F-DG 和⁶⁴ Cu-TETA-OC 相似。

4 ⁸⁶Y、¹¹¹In^m、⁷⁶Br 标记的奥曲肽类似物

4.1 ⁸⁶Y-DOTA-TOC

⁸⁶ Y 在加速器上经⁸⁶ Sr(p,n)⁸⁶ Y 反应生产, 半衰期为 14.7 h, β^+ 分支比为 33% ($E_{max} = 2.335$ MeV), 66% 为 EC ($E_{max} = 1.603$ MeV)。Rösch 和 Föster 等^[55-56]制备了⁸⁶ Y-DOTA-TOC, 并且和¹¹¹ In-DTPA-OC 进行了比较, 研究结果表明:¹¹¹ In-DTPA-OC 在转移性良性肿瘤患者肿瘤部位的摄取偏低, 而⁸⁶ Y-DOTA-TOC 更能准确显示肿瘤部位。学者对⁸⁶ Y-DOTA-TOC 的药代动力学和剂量学也进行了大量的研究^[57-60]。

4.2 ¹¹¹In^m-DTPA-OC

¹¹¹ In^m 可应用回旋加速器经¹¹⁰ Cd(p,n)¹¹⁰ In^m 反应生产, 也可以通过¹¹⁰ Sn/¹¹⁰ In^m 发生器方便获取, 半衰期为 1.15 h, β^+ 分支比为 62% ($E_{max} = 1.01$ MeV), 38% 为 EC ($E_{max} = 2.26$ MeV)。Lubberink 等^[61]制备了¹¹¹ In^m-DTPA-OC, 放化产率为 63%~68%, 并在 1 例有胸部转移的小肠癌患者身上显像和¹¹¹ In^m-DTPA-OC 进行了比较。结果表明,¹¹¹ In^m-DTPA-OC PET 显像和¹¹¹ In^m-DTPA-OC SPECT 相比, 其空间分辨率高约 3 倍, 定量效果也更为优良, 更适合用作显像。但是¹¹¹ In^m 半衰期较短, 其体内代谢动力学研究仅限于 2 h 以内。

4.3 4-[⁷⁶Br]溴苯甲酰奥曲肽和 5-[⁷⁶Br]溴-3-吡啶甲酰基奥曲肽

⁷⁶ Br 可以应用加速器通过⁷⁶ Se(p,n)⁷⁶ Br 反应生产, 半衰期为 16.2 h, β^+ 分支比为 54.7% ($E_{max} = 3.941$ MeV), 45.3% 为 EC。Yngve 等^[62]运用微波反应器采用 4-[⁷⁶ Br]溴苯甲酸琥珀酰亚胺酯 (N-succinimidyl 4-[⁷⁶ Br] bromobenzoate, ⁷⁶ BrNHS) 和 5-[⁷⁶ Br]溴-3-吡啶羧酸琥珀酰亚胺酯 (N-succinimidyl 5-[⁷⁶ Br] bromo-3-pyridinecarboxylate) 与 octreotide 偶联的方法制备了 4-[⁷⁶ Br]溴苯甲酰奥曲肽 (4-[⁷⁶ Br] bromobenzoyl-OC) 和 5-[⁷⁶ Br]溴-3-吡啶甲酰基奥曲肽 (5-[⁷⁶ Br] bromo-3-pyridinecarboxy-OC), 放化产率为 50%~55%。但是和生长抑素受体的结合实验结果很不理想, 4-[⁷⁶ Br] bromobenzoyl-OC 的亲性和更低。

5 小 结

奥曲肽及其类似物与 SSTR 能够高亲和性和高特异性的结合, 而 SSTR 在很多肿瘤细胞组织上有过表达。因此, 应用正电子核素标记的奥曲肽及其类似物作为肿瘤示踪剂, 可对生长抑素受体阳性肿瘤进行诊断与治疗。由于金属核素有易于标记的优点, 所以对正电子金属核素标记的奥曲肽的研究最为广泛, 如⁸⁶ Y、⁶⁴ Cu 和^{67/68} Ga 标记的奥曲肽。¹⁸ F 是最常用的理想的 PET 显像核素。但是¹⁸ F 标记的奥曲肽类似物放化合成过程繁琐、合成时间长、放化产率较低, 这在很大程度上影响临床使用。目前研究开发能够快速、高效、方便的制备适合做临床常规使用的¹⁸ F 标记的奥曲肽具有重要意义。

参考文献:

[1] Reichlin S. Somatostatin[J]. N Engl J Med, 1983,

- 309; 1 495-1 563.
- [2] Bardheid P A, Chervu L R, Myrty D Rk. The Organ Distribution of ^{131}I -tyrosyl Somatostatin[J]. Br J Radiol, 1976, 49: 381-382.
- [3] Hofland L J, Lamberts S W, van Hagen P M, et al. Crucial Role for Somatostatin Receptor Sub-type 2 in Determining the Uptake of [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]octreotide in Somatostatin Receptor-Positive Organs[J]. J Nucl Med, 2003, 44(8): 1 315-1 321.
- [4] 武凤玉, 左书耀. 放射性核素标记奥曲肽肿瘤受体显像研究进展[J]. 国外医学肿瘤学分册, 2005, 32(10): 760-763.
- [5] Wester H J, Schottelius M, Scheidhauer K, et al. PET Imaging of Somatostatin Receptors: Design, Synthesis and Preclinical Evaluation of a Novel ^{18}F -Labelled, Carbohydrated Analogue of Octreotide[J]. Eur J Nucl Med, 2003, 30: 117-122.
- [6] Krenning E P, Bakker W H, Kooij P P M, et al. Somatostatin Receptor Scintigraphy With In-111-DTPA-D-Phe-1-Octreotide in Man: Metabolism, Dosimetry and Comparison With Iodine-123-Try-3-Octreotide[J]. J Nucl Med, 1992, 33: 652-658.
- [7] Krenning E P, Kwekkeboom D J, Bakker W H, et al. Somatostatin Receptor Scintigraphy With [^{111}In]-DTPA-D-phe 1 and [^{125}I -Tyr 3]-Octreotide: The Rotterdam Experience With More Than 1000 Patients[J]. Eur J Nucl Med, 1993, 20: 716-731.
- [8] Wester H J, Schottelius M, Scheidhauer K, et al. PET Imaging of Somatostatin Receptors: Design, Synthesis and Preclinical Evaluation of a Novel ^{18}F -Labelled, Carbohydrated Analogue of Octreotide[J]. Eur J Nucl Med Molec Imag, 2003, 30: 117-122.
- [9] 马寄晓, 叶大铸. 奥曲肽及其类似物用于肿瘤治疗的进展[J]. 国外医学放射医学核学分册, 2005, 29(2): 79-84.
- [10] Laverman P, McBride W J, Sharkey R M, et al. A Novel Facile Method of Labeling Octreotide With ^{18}F -Fluorine[J]. J Nucl Med, 2010, 51: 454-461.
- [11] Höhne A, Mu Linjing, Honer M, et al. Synthesis, ^{18}F -Labeling, and *in Vitro* and *in Vivo* Studies of Bombesin Peptides Modified With Silicon-Based Building Blocks [J]. Bioconj Chem, 2008, 19: 1 871-1 879.
- [12] Ting R, Adam M J, Ruth T J, et al. Arylfluoroborates and Alkylfluorosilicates as Potential PET Imaging Agents: High-Yielding Aqueous Biomolecular ^{18}F -Labeling[J]. J Am Chem Soc, 2005, 127: 13 094-13 095.
- [13] Schirmacher R, Bradtmöller G, Schirmacher E, et al. ^{18}F Labeling of Peptides by Means of an Organosilicon-Based Fluoride Acceptor[J]. Angew Chem, Int Ed, 2006, 45: 6 047-6 050.
- [14] Schirmacher E, Wängler B, Cypriak M, et al. Synthesis of p-(Di-Tert-Butyl [^{18}F]fluorosilyl) Benzaldehyde ([^{18}F]SiFA-A) With High Specific Activity by Isotopic Exchange: A Convenient Labeling Synthon for the ^{18}F -Labeling of N-Amino-Oxy Derivatized Peptides[J]. Bioconjugate Chem, 2007, 18: 2 085-2 089.
- [15] Ting R, Harwig C, Keller U auf dem, et al. Toward [^{18}F]-Labeled Aryltrifluoroborate Radiotracers: *In Vivo* Positron Emission Tomography Imaging of Stable Aryltrifluoroborate Clearance in Mice [J]. J Am Chem Soc, 2008, 130: 12 045-12 055.
- [16] Studenov A R, Adam M J, Wilson J S, et al. New Radiolabelling Chemistry: Synthesis of Phosphorus- ^{18}F Fluorine Compounds[J]. J Labelled Compd Radiopharm, 2005, 48: 497-500.
- [17] McBride W J, Sharkey R M, Karacay H. A Novel Method of ^{18}F Radiolabeling for PET[J]. J Nucl Med, 2009, 50: 991-998.
- [18] McBride W J, D'Souza C A, Sharkey R M, et al. Improved ^{18}F Labeling of Peptides With a Fluoride-Aluminum-Chelate Complex[J]. Bioconjugate Chem, 2010, 21: 1 331-1 340.
- [19] Hostetler E D, Edwards W B, Anderson C J, et al. Synthesis of 4- ^{18}F Fluorobenzoyl Octreotide and Biodistribution in Tumor-Bearing Lewis Rats[J]. J Lab Compd Radiopharm, 1999, 42(Suppl 1): 720-722.
- [20] Gohlke S, Coenen H H, Stklin G, et al. Fluoroacetic Acid and 2- ^{18}F Fluoropropionic Acid Derivatives as Reactive Fluoroacylation Agents (Abstract) [J]. J Label Compd Radiopharm, 1993, 32: 108-110.
- [21] Gohlke S, Coenen H H, Stöcklin G. Fluoroacylation Agents Based on Small n. c. a. [^{18}F]Fluorocarboxylic Acid[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1994, 45(6): 715-727.
- [22] Gohlke S, Wester H-J, Bruns, et al. (2- ^{18}F)Fluoropropionyl-(D)phe 1 -Octreotide, a Potential Radiopharmaceutical for Quantitative Somatostatin Receptor Imaging With PET: Synthesis, Radiolabeling, *in Vitro* Validation and Biodistribution in Mice[J]. Nucl Med Biol, 1994, 21(6): 819-825.
- [23] Wester H J, Brockmann J, Rösch F, et al. PET-

- Pharmacokinetics of ^{18}F -Octreotide: A Comparison With ^{67}Ga -DFO and ^{86}Y -DTPA-Octreotide[J]. Nucl Med Biol, 1997, 24(4): 275-286.
- [24] Wester H J, Schottelius M, Scheidhauer K, et al. PET Imaging of Somatostatin Receptors: Design, Synthesis and Preclinical Evaluation of a Novel ^{18}F -Labelled, Carbohydrated Analogue of Octreotide[J]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2003, 30: 117-122.
- [25] Meisetschlger G, Poethko T, Stahl A, et al. Gluc-Lys (^{18}F]FP)-TOCA PET in Patients With SSTR-Positive Tumors: Biodistribution and Diagnostic Evaluation Compared With ^{111}In]DTPA-Octreotide[J]. J Nucl Med, 2006, 47: 566-573.
- [26] Schottelius M, Poethko T, Herz M, et al. First ^{18}F -Labeled Tracer Suitable for Routine Clinical Imaging of sst Receptor-Expressing Tumors Using Positron Emission Tomography [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10: 3 593-3 606.
- [27] Wngler C, Waser B, Alke A, et al. One-Step ^{18}F -Labeling of Carbohydrate-Conjugated Octreotate-Derivatives Containing a Silicon-Fluoride-Acceptor (SiFA): *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation as Tumor Imaging Agents for Positron Emission Tomography (PET)[J]. Bioconjugate Chem, 2010, 21 (12): 2 289-2 296.
- [28] Pierro D D, Rizzello A, Cicoria G, et al. Radiolabelling, Quality Control and Radiochemical Purity Assessment of the Octreotide Analogue ^{68}Ga DOTA NOC[J]. Appl Radiat Isot, 2008, 66(8): 1 091-1 096.
- [29] Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, et al. Standardized Uptake Values of ^{68}Ga -DOTANOC PET: A Promising Prognostic Tool in Neuroendocrine Tumors[J]. J Nucl Med, 2010, 51: 353-359.
- [30] Heppeler A, Froidevaux S, Mcke H R, et al. Radiometal-Labelled Macrocyclic Chelator-Derivatised Somatostatin Analogue With Superb Tumour-Targeting Properties and Potential for Receptor-Mediated Internal Radiotherapy [J]. Chem A Eur J, 1999, 5: 1 016-1 023.
- [31] Smith-Jones P M, Stolz B, Bruns C, et al. Gallium-67/Gallium-68-[DFO]-Octreotide: A Potential Radiopharmaceutical for PET Imaging of Somatostatin Receptor-Positive Tumors: Synthesis and Radiolabeling *in Vitro* and Preliminary *in Vivo* Studies[J]. J Nucl Med, 1994, 35: 317-325.
- [32] Asti M, de Pietri G, Fraternali A, et al. Validation of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator Processing by Chemical Purification for Routine Clinical Application of ^{68}Ga -DOTATOC[J]. Nucl Med Biol, 2008, 35(6): 721-724.
- [33] Decristoforo C, Knopp R, von Guggenberg E, et al. A Fully Automated Synthesis for the Preparation of ^{68}Ga -Labelled Peptides [J]. Nucl Med Communic, 2007, 28(11): 870-875.
- [34] Maecke H R, Hofmann M, Haberkorn U. ^{68}Ga -Labeled Peptides in Tumor Imaging [J]. J Nucl Med, 2005, 46: 172-178.
- [35] Hofmann M, Maecke H, Brner A R, et al. Biokinetics and Imaging With the Somatostatin Receptor PET Radioligand ^{68}Ga -DOTATOC: Preliminary Data[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28: 1 751-1 757.
- [36] Eisenwiener K P, Prata M I, Buschmann I, et al. NODA-GATOC, a New Helatorcoupled Somatostatin Analogue Labeled With $^{67/68}\text{Ga}$] and ^{111}In] for SPECT, PET, and Targeted Therapeutic Applications of Somatostatin Receptor (hsst2) Expressing Tumors[J]. Bioconjugate Chem, 2002, 13: 530-541.
- [37] Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S. Comparison of ^{68}Ga -DOTATOC PET and ^{111}In -DTPA-OC (Octreoscan) SPECT in Patients With Neuroendocrine Tumours[J]. Eur J Nucl Med Mol Imag, 2007, 34: 1 617-1 626.
- [38] Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D, et al. ^{68}Ga -DOTA-NOC: A New PET Tracer for Evaluating Patients With Bronchial Carcinoid [J]. Nucl Med Commun, 2009, 30(4): 281-286.
- [39] Putzer D, Gabriel M, Kendler D, et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-Octreotide and ^{18}F -Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography in Neuroendocrine Tumor Patients[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 54(1): 68-75.
- [40] Win Z, Al-Nahhas A, Towey D, et al. ^{68}Ga -DOTATATE PET in Neuroectodermal Tumours: First Experience[J]. Nucl Med Communic, 2007, 28(5): 359-363.
- [41] Eisenwiener K P, Prata M I, Buschmann I, et al. NODA-GATOC, a New Helatorcoupled Somatostatin Analogue Labeled With $^{67/68}\text{Ga}$] and ^{111}In] for SPECT, PET, and Targeted Therapeutic Applications of Somatostatin Receptor (hsst2) Expressing Tumors[J]. Bioconjugate Chem, 2002, 13: 530-541.
- [42] Zinn K R, Chaudhuri T R, Cheng T P, et al. Pro-

- duction of No-Carrier-Added Cu-64 From Zinc Metal Irradiated Under Boron Shielding[J]. *Cancer*, 1994, 73: 774-778.
- [43] Mc Carthy D W, Shefer R E, Klinkowstein R E, et al. The Efficient Production of High Specific Activity Cu-64 Using a Biomedical Cyclotron[J]. *Nucl Med Biol*, 1997, 24: 35-43.
- [44] Anderson C J, Dehdashti F, Cutler P D, et al. ^{64}Cu -TETA-Octreotide as a PET Imaging Agent for Patients With Neuroendocrine Tumors[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(2): 213-221.
- [45] Wang M, Caruano A L, Lewis M R, et al. Sub2 Cellular Localization of Radiolabeled Somatostatin Analogues: Implications For Targeted Radio2 Therapy of Cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (20): 6 864-6 869.
- [46] Wadas T J, Anderson C J. Radiolabeling of TETA- and CB-TE2A-Conjugated Peptides With Copper-64[J]. *Nat Protoc*, 2007, 1: 3 062-3 068.
- [47] Anderson C J, Jones L A, Bass L A, et al. Radiotherapy, Toxicity and Dosimetry of Copper-64-TE-TA-octreotide in Tumor-Bearing Rats[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39: 1 944-1 951.
- [48] Anderson C J, Dehdashti F, Cutler P D, et al. ^{64}Cu -TETA-Octreotide as a PET Imaging Agent for Patients With Neuroendocrine Tumors[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42: 213-221.
- [49] Lewis J S, Ananth S, Schmidt M A, et al. *In Vitro* and *in Vivo* Evaluation of ^{64}Cu -TETA-Tyr³-Octreotate: A New Somatostatin Analog With Improved Target Tissue Uptake[J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26 (3): 267-273.
- [50] Hubin T J, McCormick J M, Collinson S R, et al. Ultra Rigid Cross-Bridged Tetraazamacrocycles as Ligands: The Challenge and the Solution[J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1998, 16: 1 675-1 676.
- [51] Sun X, Wuest M, Weisman G R, et al. Radiolabeling and *in Vivo* Behavior of Copper-64-Labeled Cross-Bridged Cyclam Ligands[J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 469-477.
- [52] Boswell C A, Sun X, Niu W, et al. Comparative *in Vivo* Stability of Copper-64-Labeled Cross-Bridged and Conventional Tetraazamacrocyclic Complexes[J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 1 465-1 474.
- [53] Sprague J E, Peng Y J, Sun X K, et al. Preparation and Biological Evaluation of Copper-64 Labeled Tyr³-Octreotate Using a Cross-Bridged Macrocyclic Chelator[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10: 8 674-8 682.
- [54] Hanaoka H, Tominaga H, Yamada K, et al. Evaluation of ^{64}Cu -Labeled DOTA-D-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide (^{64}Cu -DOTA-TOC) for Imaging Somatostatin Receptor-Expressing Tumors[J]. *Ann Nucl Med*, 2009, 23(6): 559-567.
- [55] Rösch F, Herzog H, Stolz B, et al. Uptake Kinetics of the Somatostatin Receptor Ligand [^{86}Y] DOTA-DPhe¹-Tyr³-octreotide ([^{86}Y] SMT487) Using Positron Emission Tomography in Non-Human Primates and Calculation of Radiation Doses of the ^{90}Y -Labelled Analogue[J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26(4): 358-366.
- [56] Föster G J, Engelbach M, Brockmann J, et al. Planning of Somatostatin Receptor Positive Tumours: Comparison of ^{86}Y -DOTATOC and ^{111}In -DTPA-Octreotide[J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28: 1 743-1 750.
- [57] Li W P, Meyer L A, Anderson C J. Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography Imaging of Somatostatin Receptor Positive Tumors[J]. *Top Curr Chem*, 2005, 252: 179-192.
- [58] Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. ^{86}Y -DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487). A Phase 1 Clinical Study: Pharmacokinetics, Biodistribution and Renal Protective Effect of Different Regimens of Amino Acid Co-Infusion[J]. *Eur J Nucl Med*, 2003, 30: 510-518.
- [59] Walrand S, Barone R, Jamar F, et al. Red Marrow ^{90}Y -OctreoTher Dosimetry Estimated Using ^{86}Y -OctreoTher PET and Biological Correlates[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2002, 29(Suppl): S301.
- [60] Jonard P, Jamar F, Walrand S, et al. Tumor Dosimetry Based on PET ^{86}Y -DOTA-Tyr³-Octreotide (SMT487) and CT-Scan Predicts Tumor Response to ^{90}Y -SMT487 (OctreotherTM) Therapy[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(Suppl): 111P.
- [61] Lubberink M, Tolmachev V, Widstroem C, et al. $^{110}\text{In}^{\text{m}}$ -DTPA-D-Phe1-Octreotide for Imaging of Neuroendocrine Tumors With PET[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43: 1 391-1 397.
- [62] Yngve U, Khan T S, Bergstrom M, et al. Labelling of Octreotide Using ^{76}Br -Prosthetic Groups[J]. *J Labelled Compd Radiopharm*, 2001, 44(8): 561-573.