

^{18}F 标记正电子药物研究现状与进展

霍 焱, 王荣福*

北京大学 第一医院, 北京 100034

摘要: 正电子发射断层显像在肿瘤受体研究中, 用 ^{18}F 标记精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arg-gly-asp, RGD) 肽靶向肿瘤组织内新生血管内膜细胞和肿瘤细胞膜上高表达的 $\alpha_v\beta_3$ 整合素以揭示血管生成、肿瘤生长和转移, 已成为近些年研究的热点和难点, 而其研究进展在一定程度上也反映了 ^{18}F 标记多肽的发展历程。本文就目前国内外 ^{18}F 标记正电子药物的研究现状与进展进行综述。

关键词: 正电子发射断层成像(PET); ^{18}F 标记; 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸; $\alpha_v\beta_3$; 化学合成法

中图分类号: R817.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2015)05-0376-05

doi: 10.7538/hhx.2015.37.05.0376

Current Researches and Progress on Preparation of ^{18}F Labeled Positron Radiopharmaceuticals

HUO Yan, WANG Rong-fu*

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

Abstract: In the tumor receptor researches by positron emission tomography, fluorine ^{18}F labeled RGD peptides target $\alpha_v\beta_3$ integrin which is highly expressed in tumor angiogenesis and tumor endometrial cells, and thus can reveal tumor angiogenesis, proliferation and metastasis. The relative researches are recently highlighted and focused, meanwhile present the progress of ^{18}F labeled small peptides. In this review, current researches and progress on the preparation of ^{18}F labeled positron radiopharmaceuticals will be introduced.

Key words: positron emission tomography; ^{18}F -labeling; RGD; $\alpha_v\beta_3$; chemical synthesis

随着人口日趋老龄化, 全世界癌症死亡人数逐年上升。全国肿瘤登记中心披露, 每年新发肿瘤病例估计约为 312 万例, 据世界卫生组织预计到 2030 年癌症患者可超 1 310 万^[1]。虽癌症原因尚不清楚, 但若早期诊断, 多数患者可通过手术治疗、化疗、放疗或联合治疗而改善生存质量甚

至延长生命。正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET), 利用人体生命元素诸如 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N 等正电子核素标记的药物, 从体外无创、定量、动态地观察这些物质进入人体后随时间变化的生理、生化变化, 从分子水平洞察其在人体内的代谢及研究受体的分布和活

收稿日期: 2015-07-20; 修订日期: 2015-08-28

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项基金(2011YQ03011409); 十二五国家支撑项目基金(2014BAA03B03)

作者简介: 霍 焱(1982—), 女, 内蒙古赤峰人, 博士研究生, 研究方向为分子功能影像学及分子核医学

* 通信联系人: 王荣福(1955—), 男, 福建南平人, 博士, 教授, 博士生导师, 从事临床核医学、分子核医学和放射性药物应用研究,

E-mail: rongfu_wang@163.com

动^[2-3],可对肿瘤的早期诊断、良恶性鉴别、分期、分级及疗效预测显示出独特的优势^[4]。

分子影像学反映机体组织、细胞及分子水平的代谢和功能状态的变化,不仅是疾病早期诊断的利器,在新药研发方面也有着巨大的应用前景,还可为个体化治疗提供指导^[5]。因此,亲肿瘤的正电子核素标记药物的研制和开发利用是分子影像学与分子核医学一直追求的目标。

现发现肿瘤的持续生长、侵袭转移与血管新生密切相关。血管新生是指从预先存在的血管中形成新血管的过程。而毛细血管细胞中粘附分子——整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的表达及其与特异性基质配体如含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arg-gly-asp, RGD)三肽的相互作用抑制肿瘤新生血管的生成并促进肿瘤细胞的凋亡,在肿瘤血管新生和转移中起着关键作用。在血管新生过程中,内皮细胞表达的整合素调节细胞的迁移和生存。肿瘤细胞表达的整合素可促进细胞侵袭和穿越血管壁,以便于肿瘤转移。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在活化的内皮细胞和肿瘤细胞中呈高度表达,但在正常的内皮细胞和多数正常组织中呈不表达,这为抗血管新生策略提供了潜在的靶点^[6]。

1 ^{18}F 标记药物方法学应用研究与新进展

正电子核素 ^{18}F 可通过取代有机化合物分子中的羟基、硝基或氢原子,实现药物的 ^{18}F 标记。 ^{18}F 为缺中子核素由医用回旋加速器生产获得。同时 ^{18}F 所发射的正电子与周围负电子作用发生湮没辐射,产生二个方向相反、能量均为511 keV的光子。用符合探测线路测量这二个光子,比常用的直接测量方法空间分辨率好、灵敏度高,且不受组织厚度影响。 ^{18}F 的半衰期为110 min,因此可以在较短时间内重复给药,以研究不同生理、病理状态下示踪剂的分布。同时药物的标记要求快速、自动化,制备和质控检验需快速可行,这样对药物生产的工艺要求比较高^[7]。

小分子多肽显像剂因至多含有50个氨基酸,方便易得,易于合成,且易于放射性标记及对其修饰,免疫原性小,易与特定靶位点结合,体内分布特性好,易于被靶组织迅速摄取,因此,经过特定修饰的多肽类似物可克服传统抗体及其片段的不利药动学特点及显像性质,应用于肿瘤显像中^[8]。

用正电子放射性核素 ^{18}F 标记含RGD基序的多肽,然后用正电子发射型计算机断层显像/体

层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)进行显像可无创性地在活体上显示肿瘤生长过程中 $\alpha_v\beta_3$ 受体的表达量变化,可间接反映新生血管生成及肿瘤的增长情况,在指导靶向肿瘤新生血管的生物治疗及疗效评价方面具有重要的意义^[9]。经典的方法多采用放射性核素标记某种特定的辅基,然后通过进一步的化学结合方法对生物分子进行标记。放射性辅基的合成是 ^{18}F 标记多肽过程中最关键的一环。 ^{18}F 标记多肽大多采用 ^{18}F 酰化作用(^{18}F -acylation)方法,但该法须采用多个步骤来合成放射性标记辅基,耗时长,产率低^[10],这些原因导致虽然放射性受体PET显像已开展多年,但目前能应用于临床的仍非常少^[11-12]。很多学者针对此方法做了较多改进工作,但目前仍很难简便地进行一步法标记。

1.1 ^{18}F 标记辅基法

^{18}F 标记辅基法最常用的方法是将羧基转化成稳定的高活性酯,然后再与多肽的氨基反应。其中以 ^{18}F -NFP(4-nitrophenyl-2- ^{18}F -fluoropropionate)和 ^{18}F -SFB(N-succinimidyl-4- ^{18}F -fluorobenzoate)最为常用,Chin等^[13]用 ^{18}F 经亲核取代、水解、活化等步骤得到 ^{18}F -NFP,其与多肽再经多步骤反应合成了 ^{18}F -FPP(RGD)₂,总共耗时170 min,衰变校正后的总放化产率为16.9%。Tang等^[14]经氟化、水解、衍生化,三步一锅法完成了 ^{18}F -SFP的合成,再标记蛋白质Avastin,总耗时90 min,衰变校正后的总放化产率为18%。所以 ^{18}F 标记活化羧基辅基标记多肽整个过程繁琐耗时且总体标记率低。Chang等^[15]研究发现,多肽质量浓度为3 g/L、温度为60℃、反应30 min时,成肽的放化产率为90%。虽醛与多肽氨基或联氨基缩合的方法化学选择性和反应性好,但合成步骤长,引入的辅基比较大,所以多肽的活性可能受影响。标记辅基与多肽巯基反应选择性好,反应性好,可以在水溶液中反应,是 ^{18}F 标记含巯基多肽的较好方法。但制备 ^{18}F 标记辅基,需要多步合成,总标记产率不高,并且引入的辅助基大,对多肽的结构影响可能比较大。

1.2 固相标记法

Julie等^[16]在2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate, HATU)和N,N-二异丙基

乙胺 (*N,N*-diisopropylethylamine, DIPEA) 条件下, 用固相标记法完成 ^{18}F -FBA (^{18}F -fluorobenzaldehyde) 对多肽的 ^{18}F 标记。 ^{18}F -FBA 与保护的多肽反应 3 min, 再与三氯乙酸反应 7 min, 裂解释放出 ^{18}F 标记多肽, 反应时间短, 衰变校正后的放化产率为 70%~80%。但标记过程中需要对多肽的羧基或氨基进行保护, 标记完后需要脱保护, 增加了许多处理步骤, 不容易实现自动化合成。

1.3 点击化学法

点击化学法 (click chemistry) 于 2001 年由诺贝尔化学奖获得者美国化学家 Sharpless 提出, 包括环加成、亲核开环等反应, 由于反应快捷, 反应位点准确, 引起了广泛关注^[17]。2006 年 Marik 等^[18] 将点击化学运用于放射性药物的合成及标记中, 成功的实现了多肽的 ^{18}F 标记^[19]。主要有两种标记途径: 1) 带炔基的 ^{18}F 标记辅基与带叠氮基团的多肽反应; 2) 带叠氮基团的 ^{18}F 标记辅基和带炔端的多肽反应。Ramenda 等^[20] 用带有叠氮的多肽与带有 ^{18}F 标记的末端炔在硫酸铜催化下, 40 °C 反应 20 min, 得到 ^{18}F 标记的多肽, 总反应时间 45 min, 衰变校正后的放化产率为 69%±11%。利用点击化学将炔和叠氮化合物进行环加成反应, 进行多肽的 ^{18}F 标记, 虽然点击化学标记率高 (大于 80%), 但是该方法需要多步合成和分离, 耗时长。另外, 在生物分子上引入硅基团也可以实现 ^{18}F 一步标记。但是所形成的标记物不稳定, 必须在硅上引入特丁基, 修饰基团增大了化合物的脂溶性, 同时降低了化合物和靶标的特异性结合。所以点击化学法的标记产率高, 选择性好, 对氧气和水不敏感。但是该方法需要多步反应引入末端炔基或叠氮基团。

1.4 ^{18}F -AlF 络合标记法

$^{18}\text{F}^-$ 易与金属 (如铝) 结合, 生成的 ^{18}F -铝配合物 (^{18}F -Al) 可与螯合基团 (如 1, 4, 7-三乙酰胺环壬烷-1, 4, 7-三乙酸盐 (1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid, NOTA)) 连接。2009 年, Mc Bride 等^[21] 用 ^{18}F -KF 和 AlCl_3 反应形成 (^{18}F -AlF) $^{2+}$, 然后跟连接在多肽上的 NOTA 配体发生络合反应, 形成标记络合物。在 45 min 内完成多肽化合物的 ^{18}F 标记和高效液相层析 (high performance liquid chromatography, HPLC) 分离, 标记率达到 50%。 $(^{18}\text{F}\text{-AlF})^{2+}$ 络合多肽 NOTA 修饰化合物在体外血清实验中具有良好的稳定性^[22-23]。

Liu 等^[24] 用 NOTA 修饰 [*c*(RGDyK)] $_2$, 得到化合物 NOTA-RGD $_2$, 将其与 ^{18}F -AlF 通过螯合反应获得标记化合物, 制得 ^{18}F -AlF-NOTA-RGD $_2$, 整个生成过程无需制备前体 ^{18}F -SFB、 ^{18}F -NFP, 无需微量水质分析仪 (quality moisture analyzer, QMA) 柱纯化, 无需 HPLC 纯化。实现铝一步法 ^{18}F 标记 RGD 多肽。Zhan 等^[25] 利用 PRGD $_2$ 肽冻干试剂盒, 用一步法便捷合成具有优异放化纯度和产量的 ^{18}F -Al-NOTA-PRGD $_2$ 。在最佳条件下, ^{18}F -Al-fatide 包括纯化在内的整个放射合成可在 20 min 内完成, 放化产率为 (42.1±2.0)% , 纯度大于 95%。临床试验表明, ^{18}F -Al-fatide 的 PET 显像可清晰显示肿瘤, 平均肿瘤摄取为 (2.90±0.10)% ID/g。Mercier 等^[26] 采用 ^{18}F -AlF 螯合法用一步法实现 RGD 多肽的 ^{18}F 标记, 用 Sep-Pak 分离柱纯化即可使 ^{18}F -AlF-NOTA-PRGD $_2$ 的放化纯度大于 95%, 与 Liu 等^[24] 报道相一致, 该肽自标记到纯化总的时间仅为 40 min 左右。与传统的 ^{18}F -SFB 酰化反应标记法相比, 此标记方法及纯化过程明显简化, 方便、易行、快捷, 提示该法将比较适合于临床应用, 从而大大提高了 ^{18}F 标记 RGD 多肽向临床应用的可能性。

医用回旋加速器生产 ^{18}F 后, 用 0.4 mol/L 碳酸氢钾溶液淋洗后, 用不含有金属的冰醋酸将其 pH 调节到 4.0, 随后加入溶于 0.1 mmol/L 乙酸钠 (pH=4) 的氯化铝 (2 mmol/L, 3 μL) 和溶于二甲基亚砜的 NOTA-RGD $_2$ 。以上反应混合物在 100 °C 下反应 15~20 min, 反应结束后用去离子水稀释, 然后用 Sep-Pak 分离柱纯化。收集含有 ^{18}F -AlF-NOTA-RGD $_2$ 的液体并用旋转蒸发器去除溶剂, 所获得的标记化合物用磷酸缓冲液 (pH=7.4) 进行稀释后用 0.22 μm 微孔过滤器除菌备用。

一步法标记 ^{18}F -AlF-NOTA-RGD $_2$ 的反应时间为 15~20 min, 用 Sep-Pak 分离柱纯化时间 8~12 min, 总放化合成所需时间约为 40 min, 未经衰变校正的放射性标记产率为 17%~25%。采用 Sep-Pak 分离柱纯化而无需经 HPLC 纯化后 ^{18}F -AlF-NOTA-RGD $_2$ 的放射化学纯度大于 95%。

综上所述, ^{18}F 标记 RGD 肽类不仅不会改变多肽空间结构, 而且与受体结合力及亲和力都很高, 用 ^{18}F -AlF 螯合法标记制备靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的新型显像剂 ^{18}F -AlF-NOTA-RGD 方法简便、

易行,一步便能完成。其药代动力学与¹⁸F-FP-PRGD₂极其相似,在小动物 PET 显像中也体现了优势^[19,27-28]。

2 前景与展望

随着 PET、PET/CT 技术的迅速发展,其中 95%以上用于肿瘤诊断,且临床价值已得到了肯定。然而,目前国内应用的肿瘤正电子药物有非常大的局限性,大多使用众所周知的¹⁸F-FDG,这大大限制了 PET 的潜在功能及应用^[29]。因此,研究和开发满足临床需要的高灵敏、高特异的正电子显像剂才能真正从根本上推动分子影像学的发展。综上所述,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在新生血管内皮细胞表面的高表达,RGD 肽与整合素结合的特异性强、亲和力高的特性,用放射性核素标记的 RGD 肽在动物实验中已经取得了一系列的成果,且进行了初步的临床研究^[30]。但 RGD 肽及其各种不同的修饰结构,作为小分子多肽配体主要存在正常肝、肾组织的摄取较多的问题,这样将会给转化医学带来困难。所以需要寻找一种更理想的小分子多肽显像配体,本课题组前期在荷瘤人前列腺癌 PC3 裸鼠的初步体内生物分布实验及 SPECT 显像结果显示,应用氯胺-T 方法将¹³¹I 成功标记小分子多肽精氨酸-精氨酸-亮氨酸(arg-arg-leu, RRL),其具有良好生物学^[31-32]和药理学性能,荷瘤动物模型显像可见¹³¹I-RRL 特异性地聚集于肿瘤部位^[33],同时用⁹⁹Tc^m标记的 RRL 在原位肿瘤和肺转移瘤实验研究均观察到肿瘤部位可见明显放射性浓聚,肿瘤病灶显影清晰^[34-35]。用单光子放射性核素标记的小分子多肽可用于肿瘤核医学分子功能成像^[36],同时可以考虑用正电子放射性核素¹⁸F 标记 RRL 进行活体肿瘤显像研究^[37-39],以便于此肽在临床上更好的应用,相信可以为肿瘤靶向血管显像及靶向生物放射治疗提供一种更优的手段或方法。

参考文献:

[1] 俞玉萍. 含 RGD 序列多肽靶向结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的分子基础研究[D]. 杭州:浙江大学,2014.
[2] 陈开宇,李新平,陈盛新. 正电子放射性药物的应用现状与进展[J]. 药学实践杂志,2012,30(4):175-177.
[3] 吴春英,林祥通,张满达,等. ¹⁸F 标记的正电子放射性药物及其临床应用[J]. 中华核医学杂志,2002,22(2):125-128.
[4] Snadler M P, Coleman R E, Patton J A, et al, ed.

Diagnostic nuclear medicine [M]. 4th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2003.

- [5] 吴晨希,朱朝晖. 分子影像技术在转化医学中的应用[J]. 现代仪器,2010(4):1-3.
[6] 刘红洁,王荣福,张春丽. RDG 肽在肿瘤显像和治疗的应用研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2008,14(8):620-622.
[7] 张锦明,田嘉禾. 国内正电子放射性药物发展现状简介[J]. 同位素,2006,19(4):240-245.
[8] 施孝金,张永信. ¹⁸F 标记肿瘤显像剂的研究进展[J]. 世界临床药物,2009,30(3):177-180.
[9] Niu G, Chen X. Why integrin as a primary target for imaging and therapy[J]. Theranostics, 2011, 1: 30-47.
[10] Liu Z, Liu S, Wang F, et al. Noninvasive imaging of tumor integrin expression using (18) F-labeled RGD dimer peptide with PEG(4) linkers[J]. Eur J Nucl Med Imaging, 2009, 36(8): 1296-1307.
[11] 王淑霞,王荣福. PET 受体显像进展[J]. 现代医学成像,2007,15(3):23-26.
[12] 卢霞,王荣福. 神经核医学研究进展与发展方向[J]. 标记免疫分析与临床,2010,17(3):199-201.
[13] Chin F T, Shen B, Liu S L, et al. First experience with clinical-grade [¹⁸F]FPP(RGD)₂: an auto-mated multi-step radiosynthesis for clinical PET studies[J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14(1): 88-95.
[14] Tang G, Zen W, Yu M, et al. Facile synthesis of N-succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate ([¹⁸F]SFB) for protein labeling[J]. J Labelled Compd Radiopharm, 2008, 51(1): 68-71.
[15] Chang Y S, Jeong J M, Lee Y S, et al. Preparation of ¹⁸F-human serum albumin: a simple and efficient-protein labeling method with ¹⁸F using a hydrazone-formation method[J]. Bioconj Chem, 2005, 16(5): 1329-1333.
[16] Julie L S G, Michael J O, Sukhvinder S B. Solid phase synthesis of [¹⁸F] labelled peptides for positron emission tomography[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2000, 10(14): 1501-1503.
[17] Kolb H C, Finn M G, Sharpless K B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2001, 40(11): 2004-2021.
[18] Marik J, Sutcliffe J L. Click for PET: rapid preparation of F-18 fluoropeptides using Cu-I catalyzed 1, 3-dipolar cycloaddition[J]. Tetrahedron Lett, 2006, 47: 6681-6684.
[19] Thono D, Kech C, Paris J, et al. New strategy for

- the preparation of clickable peptides and labeling with 1-(azidomethyl)-4-[^{18}F]-fluorobenzene for PET[J]. *Bioconj Chem*, 2009, 20(4): 817-823.
- [20] Ramenda T, Bergmann R, Wuest F. Synthesis of ^{18}F -labeled neurotensin (8-13) via copper-mediated 1, 3-dipolar[3+2] cycloaddition reaction[J]. *Lett Drug Des Discovery*, 2007, 4(4): 279-285.
- [21] Mc Bride W J, Sharkey R M, Karacay H, et al. A novel method of ^{18}F radiolabeling for PET[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(6): 991-998.
- [22] Bossek U, Hanke D, Wieghardt K. Pendent arm macrocyclic complexes: crystal structures of Al (TCTA) and In(TS-TACN)[J]. *Polyhedron*, 1993, 12(1): 1-5.
- [23] Andre J P, Macke H, Kaspar A, et al. *In vivo* and *in vitro* Al-27 NMR studies of aluminum(III) chelates of triazacyclononane polycarboxylate ligands[J]. *J Inorg Biochem*, 2002, 1(88): 1-6.
- [24] Liu S, Liu H, Jiang H, et al. One-step radiosynthesis of ^{18}F -AlF-NOTA-RGD₂ for tumor angiogenesis PET imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(9): 1732-1741.
- [25] Zhan W H, Barnhill H N, Sivakumar K, et al. Synthesis of hemicyanine dyes for "click" bioconjugation[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(10): 1691-1695.
- [26] Mercier F, Paris J, Kaisin G, et al. General method for labeling siRNA by click chemistry with fluorine-18 for the purpose of PET imaging[J]. *Bioconj Chem*, 2011, 22(1): 108-114.
- [27] Maschauer S, Einsiedel J, Haubner R, et al. Labeling and glycosylation of peptides using click chemistry: a general approach to ^{18}F -glycopeptides as effective imaging probes for positron emission tomography[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49(5): 976-979.
- [28] Kuboyama T, Nakahara M, Yoshino M, et al. Stoichiometry-focused ^{18}F -labeling of alkyne-substituted oligodeoxynucleotides using azido ^{18}F fluoromethyl benzenes by Cu-catalyzed Huisgen reaction[J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(1): 249-255.
- [29] 王荣福. 放射性正电子药物在肿瘤中的应用研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21(1): 92-95.
- [30] 陈皓盛, 吴华. 靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 放射性核素标记分子探针在肿瘤诊治中的研究进展[J]. *华中科技大学学报*, 2013, 42(2): 241-245.
- [31] Yu M M, Wang R F, Yan P, et al. Design, synthesis and iodination of arg-arg-leu peptides for potential imaging agent of human prostate carcinoma[J]. *J Label Compd Radiopharm*, 2008, 51(10): 374-378.
- [32] Yu M, Zhou H, Liu X, et al. Study on biodistribution and imaging of radioiodinated arginine-arginine-leucine peptide in nude mice bearing human prostate carcinoma[J]. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(1): 13-19.
- [33] Zhao Q, Yan P, Ying L, et al. Validation study of ^{131}I RRL assessment of biodistribution, SPECT imaging and radiation dosimetry[J]. *Mol Med Report*, 2013, 7(4): 1355-1360.
- [34] Zhao Q, Yan P, Wang R F, et al. A novel $^{99}\text{Tc}^m$ -labeled molecular probe for tumor angiogenesis imaging in hepatoma xenografts model: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61043. doi: 10.1371/journal.pone.0061043.
- [35] Yao N, Yan P, Wang R F, et al. Detection of pulmonary metastases with the novel radiolabeled molecular probe, $^{99}\text{Tc}^m$ -RRL[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 1726-1736.
- [36] Lu X, Yan P, Wang R F, et al. Use of radioiodinated peptide arg-arg-leu targeted to neovascularization as well as tumor cells in molecular tumor imaging[J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2011, 290: 623-630.
- [37] Lu X, Wang R F. A concise review of current radiopharmaceuticals in tumor angiogenesis imaging[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(8): 1032-1040.
- [38] 王荣福. 核素示踪靶向肿瘤新生血管分子探针的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(1): 50-54.
- [39] 王荣福, 王飞, 李颖. 核医学示踪技术的应用研究[J]. *肿瘤学*, 2015, 21(4): 261-263.