

# 自动化固相萃取法合成 $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的影响因素

赵雷 杨雁 孙华

**【摘要】目的** 探讨采用国产模块自动化固相萃取法合成  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的影响因素。**方法** 通过调节  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐合成过程中加速器靶内  $^{11}\text{CO}_2$  释放速度、捕获环释放  $^{11}\text{CO}_2$  时间、甲基溴化镁/四氢呋喃 ( $\text{CH}_3\text{MgBr}/\text{THF}$ ) 浓度及用量、氮气气流、气压及合成体系中水等参数,研究这些因素对  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐合成效率的影响,从而找到最优化的合成条件。**结果** 经过 18 批次的条件优化实验后,  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的合成效率为  $(53.7\pm 3.6)\%$ , 放化纯度  $>99\%$ 。**结论**  $\text{CH}_3\text{MgBr}/\text{THF}$  浓度及用量和氮气气流、气压是影响  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐合成效率的主要因素。

**【关键词】** 碳放射性同位素; 乙酸盐类; 固相萃取法; 自动化合成; 影响因素

**Influential factors of solid-phase extraction method to automate the synthesis of  $^{11}\text{C}$ -acetate** Zhao Lei\*, Yang Yan, Sun Hua. \*Center of PET/CT, the 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming 650118, China  
Corresponding author: Sun Hua, Email: petct163@163.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the factors that affect the synthesis of  $^{11}\text{C}$ -acetate via a domestic automated solid-phase extraction method. **Methods** The synthesis efficiency of  $^{11}\text{C}$ -acetate was influenced by the release rate of  $^{11}\text{CO}_2$  from the cyclotron target, the release time of  $^{11}\text{CO}_2$  by the capture ring, the concentration and volume of tetrahydrofuran (THF) with  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ , nitrogen current rate and pressure, water in the synthesis system. Thus, these parameters were optimized. **Results** After performing 18 runs of the conditional parallel experiment, the synthesis efficiency of  $^{11}\text{C}$ -acetate was increased to  $(53.7\pm 3.6)\%$ , and the radiochemical purity was more than 99%. **Conclusion** The main factors that affect the efficiency of  $^{11}\text{C}$ -acetate synthesis were the concentration and volume of  $\text{CH}_3\text{MgBr}/\text{THF}$ , the current rate of nitrogen, and the pressure of nitrogen.

**【Key words】** Carbon radioisotopes; Acetates; Solid phase extraction; Automated synthesis; Influential factors

$^{11}\text{C}$ -乙酸盐作为氨基酸及甾醇合成的前体, 因其代谢不受葡萄糖去磷酸化的影响, 被广泛应用于多种  $^{18}\text{F}$ -FDG 显像阴性的高分化、低度恶性的肿瘤显像中, 弥补了  $^{18}\text{F}$ -FDG 显像的不足<sup>[1-2]</sup>, 大大提高了临床诊断率, 是除  $^{18}\text{F}$ -FDG 外用于肿瘤显像的一种很有潜力的新型正电子显像剂。目前,  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐多用于肝癌和肾癌的显像及鉴别诊断<sup>[3-4]</sup>。国内外对  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的自动化合成有大量的研究, 主要的合成方法包括通过自动化合成设备采用固相小柱纯

化法制备以及蒸馏法制备等<sup>[5-12]</sup>。目前常规放射化学合成  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的路线和方法已经很成熟, 关键的问题是采用自动化模块合成后如何提高合成效率, 改善合成条件的方法主要有两种: 缩短合成时间、在靶出口捕获氮氧化物等。本研究采用 LOOP 环液相法合成  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐, 采用固相小柱水解纯化法纯化, 在国产模块上进行  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的自动化合成。对  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的自动化合成条件进行详细研究后, 得到最优化条件, 以提高其合成效率, 推广其临床应用。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.03.008

作者单位: 650118, 昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院 PET/CT 中心 (赵雷, 孙华); 650106, 昆明医科大学海源学院 (杨雁)

通信作者: 孙华 (Email: petct163@163.com)

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器及设备

Sumitomo HM-10 加速器: 日本住友重机械工

业株式会社; PET-CS-II-IT-I型  $^{14}\text{C}$ - $\text{CH}_3\text{I}$  合成模块、PET-CS-I型  $^{14}\text{C}$ -多功能合成模块:北京派特生物技术有限公司; CRC-15R活度计、Radio-TLC(放射性薄层扫描仪)、FC3200型放射性在线检测器:美国 Bioscan 公司; Bioscan Min-Scan 扫描软件:美国 Alltech 公司; 硅胶板:美国 Whatman 公司。

## 1.2 主要材料及试剂

五氧化二磷柱、ICH-Ag 柱、IC-OH 柱、1 mol/L 柠檬酸钠、0.8 mm×1.6 mm 四氟管、0.8 mm×2.4 mm 硅胶管:北京派特生物技术有限公司; 无水四氢呋喃(tetrahydrofuran, THF):美国 Adrich 公司; 氢氧化钠:分析纯,天津市化学试剂三厂; 0.9、1.5、3.0 mol/L  $\text{CH}_3\text{MgBr/THF}$ :武汉远城科技发展有限公司; 冰乙酸:郑州市恩都化工有限公司; 37%盐酸:镇江市化学试剂厂。

## 1.3 $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的自动化合成<sup>[9]</sup>

Sumitomo HM-10 加速器质子轰击氮氧混合气,利用  $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{14}\text{C}$  核反应靶内产生  $^{14}\text{CO}_2$ 。轰击能量为 10 MeV、束流 30  $\mu\text{A}$ 、轰击时间 30 min。靶内生产的  $^{14}\text{CO}_2$  经释放进入合成箱,  $^{14}\text{CO}_2$  进入不锈钢捕获环冷却(捕获环浸泡在液氮中,  $^{14}\text{CO}_2$  变成干冰被捕获于环内)。此后移走液氮,捕获环升至室温,用 3~15 ml/min 的氮气将  $^{14}\text{CO}_2$  载入  $^{14}\text{C}$ -多功能模块上装有一定量合适浓度  $\text{CH}_3\text{MgBr/THF}$  的四氟管 LOOP 环中,使之充分反应,之后在一定压力氮气的推动下,转移至 ICH-Ag 柱及 IC-OH 柱,进行固相萃取,再分别用 1 mmol/L 乙酸、注射用水和生理盐水淋洗。产品经 2 ml 1 mol/L 盐酸酸化,通入氮气除去未反应的  $^{14}\text{CO}_2$ ,柠檬酸钠中和,过无菌滤膜,即得  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐。

## 1.4 $^{14}\text{C}$ -乙酸盐合成效率的计算

### 1.4.1 加速器释放 $^{14}\text{CO}_2$ 活度的测定

将一个装有定量氢氧化钠颗粒的小瓶置于活度计内,直接释放加速器靶内的  $^{14}\text{CO}_2$  至小瓶。此时活度计的示数即为加速器释放的  $^{14}\text{CO}_2$  活度。保持加速器能量 10 MeV、束流 30  $\mu\text{A}$ 、轰击时间 30 min。重复测定 5 次,结果用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。

### 1.4.2 $^{14}\text{C}$ -乙酸盐合成效率的计算

$^{14}\text{C}$ -乙酸盐活度直接从装有  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐产品瓶的活度计上读出。并由(1)

式计算不校正合成效率:

$$^{14}\text{C}\text{-乙酸盐合成效率}(\%) = \frac{^{14}\text{C}\text{-乙酸盐产品活度}}{\text{加速器释放的 } ^{14}\text{CO}_2\text{ 活度}} \times 100\% \quad (1)$$

## 1.5 $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的放化纯度测定

采用放射性薄层色谱法测定  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的放化纯度:支持体为硅胶板,展开剂为甲醇。用 Bioscan Min-Scan 软件分析计算产品的比移值( $R_f$ )及放化纯度。

## 2 结果

### 2.1 加速器靶内释放 $^{14}\text{CO}_2$ 速度的量化

经过实验,加速器靶内  $^{14}\text{CO}_2$  手动释放,前 1~3 s,平均速率为 0.08 MPa/s; 4~6 s,平均速率为 0.05 MPa/s; 7~12 s,平均速率为 0.03 MPa/s,随后,自动释放。靶压由最初的 0.8 MPa 经过大约 12 s 的释放,降低至 0.23 MPa,此时,加速器靶内大部分  $^{14}\text{CO}_2$  传输至捕获环,随后自动释放,靶压再由 0.23 MPa 降低至约 0.05 MPa,靶内剩余  $^{14}\text{CO}_2$  依靠自身较小压力传输至捕获环,至此  $^{14}\text{CO}_2$  传靶结束,此方法可有效提高  $^{14}\text{CO}_2$  的捕获效率,捕获的  $^{14}\text{CO}_2$  约为总量的(99.3±0.2)%。

### 2.2 捕获环释放 $^{14}\text{CO}_2$ 的时间

$^{14}\text{CO}_2$  的释放时间对四氟管 LOOP 环内放射性活度的影响见表 1。经 5 次  $^{14}\text{CO}_2$  释放实验后,由表 1 可知,  $^{14}\text{CO}_2$  的有效释放是反应顺利进行的重要因素。释放时间过短,  $^{14}\text{CO}_2$  释放不完全,参加反应的  $^{14}\text{CO}_2$  量少,放射性活度较低;释放时间过长,由于  $^{14}\text{CO}_2$  衰变快,放射性废气增多。因此,在本实验中,将  $^{14}\text{CO}_2$  释放时间由模块预设值 120 s 调整为 140 s 为宜。

### 2.3 $\text{CH}_3\text{MgBr/THF}$ 浓度及用量

$\text{CH}_3\text{MgBr/THF}$  试剂浓度及用量对合成效率的影响见表 2。经 5 次  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐合成实验后,由表 2 可以看出,采用 0.9 mol/L  $\text{CH}_3\text{MgBr/THF}$  前体时,由于本身  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  浓度较低,极易与空气中氧反应而失效,致使合成效率下降,即使增加其用量,也不能明显提高  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的合成效率。采

表 1  $^{14}\text{CO}_2$  释放时间对四氟管 LOOP 环内放射性活度的影响( $n=5$ )

Table 1 The influence of the release time of  $^{14}\text{CO}_2$  on the radioactive activity in the LOOP( $n=5$ )

$^{14}\text{CO}_2$ 释放时间(s)	120	130	140	150	160
$^{14}\text{CO}_2$ 废气量(MBq)	18.5±101.0	31.5±62.5	47.0±30.0	131.7±9.3	388.5±11.1

用3.0 mol/L CH<sub>3</sub>MgBr/THF 前体时,合成失败。而采用 1.5 mol/L 前体时,当其用量<0.08 ml 时,易与空气中水分反应导致 <sup>14</sup>C-乙酸盐相对过量,致使合成效率降低;但当其用量>0.2 ml 后,又会因其易于结晶而使合成失败。所以,选择浓度为 1.5 mol/L 的 CH<sub>3</sub>MgBr/THF,且其用量为 0.1 ml 较为适宜。本实验所用的不同浓度的 CH<sub>3</sub>MgBr/THF 试剂为同一个厂家同一个批次的产品。

表 2 使用不同浓度(同一批次)及用量的 CH<sub>3</sub>MgBr/THF 时 <sup>14</sup>C-乙酸盐的合成效率(% , n=5)

Table 2 Different concentration and volume of THF with CH<sub>3</sub>MgBr result in different <sup>14</sup>C-acetate yield(% , n=5)

CH <sub>3</sub> MgBr/THF 用量(ml)	CH <sub>3</sub> MgBr/THF 浓度(mol/L)		
	0.9	1.5	3.0
0.20	31.0±1.7	42.5±2.5	失败
0.10	17.7±3.8	53.7±3.6	失败
0.08	9.4±1.1	36.4±2.1	失败
0.05	失败	18.3±5.7	13.6±2.9

注:表中,THF:四氢呋喃。

#### 2.4 不同氮气流速对反应的影响

本实验在 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 释放口接一装有氢氧化钠的小瓶,将其置于活度计中,此时活度计显示的数值即为捕获环释放 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 的量,同时调整氮气流速为 15、10、8、5、3 ml/min,观察氮气流速对 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 释放量的影响,结果见表 3。由表 3 看出,氮气流速为 8 ml/min 时, <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 的有效释放量最大。

#### 2.5 不同氮气气压对反应的影响

本实验将初始氮气气压调整为 0.14~0.16 MPa,运行气压调整为 0.13~0.14 MPa 较为适宜。不同气压(每个气压下实验 10 次)氮气对反应的影响见表 4。

#### 2.6 合成体系中水对反应的影响

合成过程中少量水的参与会增加杂质 <sup>14</sup>C-丙酮和 <sup>14</sup>C-丁醇的产生<sup>[5,11]</sup>,影响 <sup>14</sup>C-乙酸盐的合成效率,甚至导致合成失败。

表 3 不同氮气流速对反应的影响

Table 3 The influence of different current rate of N<sub>2</sub> on the reaction

氮气流速(ml/min)	15	10	8	5	3
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub> 放射性活度(×10 <sup>3</sup> MBq)	9.40±0.0777	10.32±0.1443	11.29±0.0259	10.47±0.0222	7.29±0.1550

表 4 不同氮气气压对反应的影响(n=10)

Table 4 The influence of different N<sub>2</sub> pressure on the reaction(n=10)

氮气气压(MPa)	0.10	0.11	0.12	0.13	0.14	0.15	0.16
<sup>14</sup> C-乙酸盐合成成功率(%)	50	70	80	90	90	60	60

#### 2.7 <sup>14</sup>C-乙酸盐放化纯度的测定

采用薄层色谱法对合成产品 <sup>14</sup>C-乙酸盐进行分析,软件分析的结果见表 5,图 1 为 <sup>14</sup>C-乙酸盐的薄层色谱图谱。由表 5 可知, <sup>14</sup>C-乙酸盐的保留时间(T<sub>R</sub>)=0.602 min, <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 的 T<sub>R</sub>=0.045 min, <sup>14</sup>C-丙酮的 T<sub>R</sub>=0.150 min,由 Bioscan Min-Scan 软件计算得出, <sup>14</sup>C-乙酸盐的放化纯度>99%。

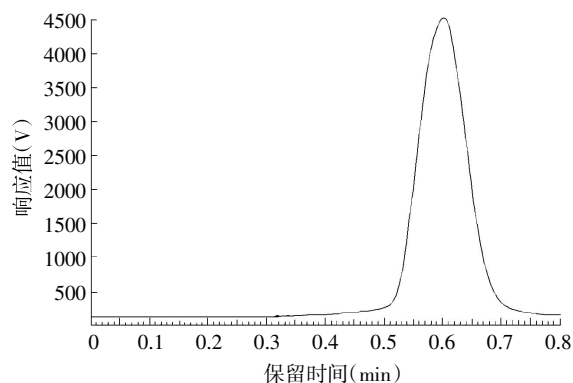


图 1 <sup>14</sup>C-乙酸盐的薄层色谱分析谱

Fig.1 The thin layer chromatography of <sup>14</sup>C-acetate

表 5 <sup>14</sup>C-乙酸盐的薄层色谱图谱分析结果

Table 5 The results of the thin layer chromatogram on <sup>14</sup>C-acetate

成份	保留时间 (min)	峰面积	峰面积 比例(%)	峰高 (mV)	峰高比例 (%)
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	0.045	7429	0.03	3251	0.07
<sup>14</sup> C-丙酮	0.150	30 702	0.12	7459	0.17
<sup>14</sup> C-乙酸盐	0.602	26 469 592	99.86	4 493 345	99.76
总计		26 507 723	100	4 504 055	100

#### 2.8 参数优化后合成效率分析

采用最佳参数(适当 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 释放速度、140 s <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 释放时间、0.1 ml 浓度为 1.5 mol/L CH<sub>3</sub>MgBr/THF、氮气流速为 8 ml/min、运行气压调整为 0.13~0.14 MPa、无水条件)经 18 批次平行实验(同一个实验员,同一个批次试剂,相同操作,即除上述条件外其他条件均相同), <sup>14</sup>C-乙酸盐的合成

效率为(53.7±3.6)%，放化纯度>99%(表 6)。其 18 批次平行实验的合成效率线性分析见图 2。线性相关系数  $R^2=0.9892$ ，高度线性相关。

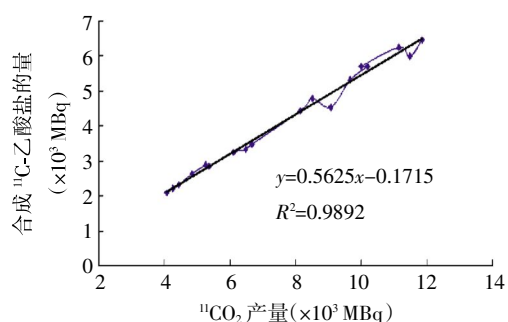


图 2  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的 18 批次平行实验合成效率线性分析

Fig.2 The linear analysis about synthetic efficiency of 18 batches parallel experiments of  $^{14}\text{C}$ -acetate

表 6  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的合成结果分析( $n=18$ )

Table 6 The analysis of data about synthesis of  $^{14}\text{C}$ -acetate ( $n=18$ )

$^{14}\text{CO}_2$ 产量 ( $\times 10^3$ MBq)	合成 $^{14}\text{C}$ -乙酸盐 的量( $\times 10^3$ MBq)	合成效率 (%)	放化纯度 (%)
4.070	2.087	51.3	99.2
4.255	2.213	52.0	99.3
4.440	2.313	52.1	99.5
4.847	2.623	54.1	99.6
5.254	2.893	55.1	99.6
5.365	2.853	53.2	99.2
6.105	3.252	53.3	99.1
6.475	3.334	51.5	99.2
6.660	3.482	52.3	99.6
8.140	4.436	54.5	99.7
8.510	4.777	56.1	99.5
9.065	4.540	50.1	99.8
9.657	5.321	55.1	99.6
10.180	5.702	56.0	99.8
9.990	5.705	57.1	99.2
11.140	6.249	56.1	99.3
11.470	5.998	52.3	99.6
11.840	6.453	54.5	99.4

### 3 讨论

因合成  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的影响因素很多，初学操作合成者在常规方法下合成的成功率较低，而有经验的实验员在常规方法下合成  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的产率也较低下，且质控不达标。其中对于新手来说失败的主要原因有二：①整个传输和合成通路中水分没有完全干燥，或者在用乙醇清洗 LOOP 环后没有用足够

的氮气除去极性溶剂，而这些极性溶剂极易与格氏试剂反应，产生固态杂质阻塞管道，导致合成失败。②气态  $^{14}\text{CO}_2$  与格氏试剂一过性反应后，未反应的气态  $^{14}\text{CO}_2$  会被气体瞬间释放的压力推向废气回收管路，而在这些过程中产生巨大的阻力，易导致崩管乃至合成失败。为避免瞬间气体释放压力带来的负面影响及有助于气态  $^{14}\text{CO}_2$  与格氏试剂的充分接触，除了保证整个合成通路干净、无极性溶剂、无阻塞外，应从  $^{14}\text{CO}_2$  的传靶就开始改善常规方法。首先，不采用自动传输（即靶内的高压气体先是靠靶压将放射性  $^{14}\text{CO}_2$  气体传到合成模块上，再用高压氮气将剩余气体冲到合成模块上）<sup>[6]</sup>，而是采用手动释放的方法，即手动点击靶阀，使靶内气体依靠自身压力传到捕获环上，始终控制废气量为  $3.7 \times 10^7 \sim 7.4 \times 10^7$  Bq，由废气量控制手动点阀的频率及次数。其次，常规方法都采用  $^{14}\text{C-CH}_3\text{I}$  模块上预设的氮气气流大小。经试验，若预设气流过大 ( $>20$  ml/min)， $^{14}\text{CO}_2$  气体释放的一过性压力增加过快，易导致崩管乃至合成失败；前体酸化后在 ICH-Ag 柱上生成絮状溴化银沉淀，使该柱阻力增加，若此时预设氮气压力较小，不足以推动 2 号瓶水溶液通过，从而无法到达 IC-OH 柱，导致合成失败。经多次尝试后，可见预设合适氮气气流大小也是至关重要的。

本研究的优化方法是针对国产模块而设计，对于国外的模块也有一定借鉴意义，因其采用的合成路线和方法都是相同的，仅是模块的设计不同而已。关于实验的重复性，不同的操作人员应用不同的国产模块采用本研究优化的条件，都应该可以减少不良因素对合成效率的影响，因为各个优化条件的操作都是有数据指标作为依据的。例如，手动传靶的操作，只要由废气量的大小来控制手动点阀的频率及次数即可。目前，国内关于  $^{14}\text{C}$ -乙酸盐的合成研究存在的主要问题是在合成效率和质量控制方面<sup>[12]</sup>， $^{14}\text{C}$  放射性显像剂半衰期短已经成为其发展的瓶颈，也使得  $^{14}\text{C}$  放射性显像剂的临床应用面临两难的境地。其实，笔者认为采用自动化模块进行气液放射性化学合成本身就存在一些弊端或困难。近些年来，研究一直在关注放射性显像剂的微流体合成法<sup>[13]</sup>，该方法合成时间短、效率高、选择性高、放射损失少、现用现合成。希望该新技术能够早日推广应用

(下转第 234 页)

- [ 4 ] 郑家驹. 炎症性肠病的流行病学及中国研究概况//中华医学会消化病学分会. 中华医学会第九次全国消化系统疾病学术会议论文集汇编[G], 广州, 2009. 广州: 中华医学会消化病学分会, 2009: 29-33.
- [ 5 ] Scheppach W, Weiler F. The butyrate story: old wine in new bottles?[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004, 7(5): 563-567.
- [ 6 ] Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(2): 104-119.
- [ 7 ] Joseph J, Mudduluru G, Antony S, et al. Expression profiling of Sodium butyrate(NaB)-treated cells: identification of regulation of genes related to cytokine signaling and cancer metastasis by NaB [J]. *Oncogene*, 2004, 23(37): 6304-6315.
- [ 8 ] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450.
- [ 9 ] Ponde DE, Dence CS, Oyama N, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging--in vivo evaluation of  $^{18}\text{F}$ -fluoroacetate versus  $^{11}\text{C}$ -acetate[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(3): 420-428.
- [ 10 ] Pillarsetty N, Punzalan B, Larson SM. 2- $^{18}\text{F}$ -Fluoropropionic acid as a PET imaging agent for prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(10): 1709-1714.
- [ 11 ] Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose( $^{18}\text{F}$ ): nontoxic tracer for rapid tumor detection[J]. *J Nucl Med*, 1980, 21(7): 670-675.
- [ 12 ] Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, et al. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: Acetate metabolism in tumor cells[J]. *Nucl Med Biol*, 2001, 28(2): 117-122.
- [ 13 ] Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation in vivo with  $^{18}\text{F}$ FLT and positron emission tomography[J]. *Nat Med*, 1998, 4(11): 1334-1336.
- [ 14 ] Mori T, Sun LQ, Kobayashi M, et al. Preparation and evaluation of ethyl $^{18}\text{F}$  fluoroacetate as a praradiotracer of  $^{18}\text{F}$  fluoroacetate for the measurement of glial metabolism by PET[J]. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(2): 155-162.

(收稿日期: 2015-03-20)

(上接第 227 页)

以改变目前临床可用放射性显像剂匮乏的现状。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Ho CL, Yu SC, Yeung DW.  $^{11}\text{C}$ -acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 213-221.
- [ 2 ] 霍力, 周前, 吴战宏, 等.  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐 PET 显像在肾脏肿瘤诊断中的作用[J]. *中华核医学杂志*, 2006, 26(4): 205-208.
- [ 3 ] Mitterhauser M, Wadsak W, Krcaal A, et al. New aspects on the preparation of  $^{11}\text{C}$ acetate—a simple and fast approach via distillation[J]. *Appl Radiat Isot*, 2004, 61(6): 1147-1150.
- [ 4 ] 霍力, 周前, 傅喆.  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐制备方法的改进及生物体内分布[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2008, 32(4): 193-196.
- [ 5 ] 张锦明, 田嘉禾, 陈燕, 等.  $^{11}\text{C}$ -胆碱模块合成  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的研究[J]. *中华核医学杂志*, 2008, 28(5): 319-322.
- [ 6 ] Moerlein SM, Gaehle GG, Welch MJ. Robotic preparation of Sodium Acetate C 11 Injection for use in clinical PET[J]. *Nucl Med Biol*, 2002, 29(5): 613-621.
- [ 7 ] Soloviev D, Tamburella C. Captive solvent  $^{11}\text{C}$  acetate synthesis in GMP conditions[J]. *Appl Radiat Isot*, 2006, 64(9): 995-1000.
- [ 8 ] Lodi F, Trespidi S, Di Pierro D, et al. A simple Tracerlab module modification for automated on-column  $^{11}\text{C}$  methylation and  $^{11}\text{C}$  carboxylation[J]. *Appl Radiat Isot*, 2007, 65(6): 691-695.
- [ 9 ] Cheung MK, Ho CL. A simple, versatile, low-cost and remotely operated apparatus for  $^{11}\text{C}$  acetate,  $^{11}\text{C}$ choline,  $^{11}\text{C}$ methionine and  $^{11}\text{C}$ PIB synthesis[J]. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67(4): 581-589.
- [ 10 ] Felicini C, Nögren K, Berton A, et al. Development of an automated modular system for the synthesis of  $^{11}\text{C}$  acetate[J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(12): 1033-1039.
- [ 11 ] Roeda D, Dollé F, Crouzel C. An improvement of  $^{11}\text{C}$  acetate synthesis—non-radioactive contaminants by irradiation-induced species emanating from the  $^{11}\text{C}$  Carbon dioxide production target[J]. *Appl Radiat Isot*, 2002, 57(6): 857-860.
- [ 12 ] Lodi F, Malizia C, Castellucci P, et al. Synthesis of oncological  $^{11}\text{C}$  radiopharmaceuticals for clinical PET[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(4): 447-460.
- [ 13 ] 金杰, 董玲, 张克华, 等. 微流控合成研究进展[J]. *有机化学*, 2012, 32(1): 201-209.

(收稿日期: 2014-10-11)