

# 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸及其甲酯作为 PET 显像剂可行性的初步研究

党永红 蔡炯 王玲 吕京桥 李方

**【摘要】目的** 利用 PET-MF-2V-IT-I 氟多功能合成模块自动化合成 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸及其甲酯, 并初步探讨其作为 PET 显像剂的可行性。**方法** 前体 4-溴代丁酸甲酯与 <sup>18</sup>F 发生氟代反应, 中间体 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸甲酯用高压液相色谱法分离, 收集保留时间在 6.8~7.8 min 的组分, 将此组分与 NaOH 溶液于 115 °C 下加热水解 10 min, 加入 HCl 调至中性, 得到 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸; 稀释后过 C18 柱, 再用 20 ml 注射用水清洗 C18 柱, 0.5 ml 乙醇洗脱后用生理盐水稀释, 得到 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸甲酯。分别目测两种产品的澄清度, 精密试纸测定 pH 值、测定放射化学纯度和稳定性。正常小鼠尾静脉注射 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸 30 min 后行 micro PET 显像。**结果** 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸和 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸甲酯的自动合成时间分别为 40 min 和 20 min, 放化收率分别为 35% 和 50% (均未经时间校正), pH 值分别为 6.5 和 7.1, 产品放射化学纯度均 >95%。二者均澄清无颗粒, 室温放置 30 min 后均出现脱氟现象。正常小鼠 micro PET 显像结果显示, 脊柱有明显的放射性浓聚, 表明 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸在体内脱氟, 肠道亦有较高的放射性摄取。**结论** 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸及其甲酯的合成方法操作简便, 合成时间短, 且放化收率也较高, 但因其不稳定, 不适合用作 PET 显像剂进行进一步研究。但小鼠 micro PET 显像结果提示, <sup>18</sup>F-氟代丁酸类似物在肠道疾病诊断中有潜在研究价值。

**【关键词】** 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸; 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸甲酯; 自动化合成; PET 显像剂

**The preliminary feasibility studies of 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyric acid and its methyl ester as PET imaging agents** Dang Yonghong, Cai Jiong, Wang Ling, Lyu Jingqiao, Li Fang. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Cai Jiong, Email: jiongcai@sina.com

**【Abstract】 Objective** To synthesize 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyric acid and its methyl ester automatically using PET-MF-2V-IT-I multifunction synthesizer and to evaluate their feasibility as PET imaging agents. **Methods** The precursor, methyl 4-bromobutyrate was fluorinated with <sup>18</sup>F<sup>-</sup>. The intermediate, methyl 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyrate was separated by high pressure liquid chromatography. The components which retention time was from 6.8 to 7.8 min were collected. The components were heated with NaOH solution at 115°C for 10 min to hydrolyze, and then neutralized with HCl solution. The product, 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyric acid was obtained. The components were diluted and passed through a C18 cartridge, which was washed with 20 ml water then. The product, methyl 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyrate was obtained after 0.5 ml ethanol eluted the cartridge and was diluted with saline. The quality controls of both products were done. The clarity was tested visually, the pH value was tested with precise pH paper, and the radiochemical purity and stability were also measured. 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyric acid (7.4~11.1 MBq) was injected into the C57BL/J mice via tail vein for micro PET imaging at 30 min time-point. **Results** The whole synthetic procedure periods of 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyric acid and methyl 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyrate were 40 min and 20 min separately. The radiochemical yields of the two products were about 35% and 50% (both decay uncorrected) respectively. The pH values were 6.5 and 7.1. The radiochemical purities were both >95%. Both the product solutions were clear and no particles. Defluorination was observed in these two product solutions 0.5 h later at room temperature. The

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.03.009

基金项目: 国家自然科学基金(30670741)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院核医学科

通信作者: 蔡炯 (Email: jiongcai@sina.com)

micro PET imaging showed that the uptake of spine was clearly, which indicated that the imaging agent was defluorinated in vivo, the uptake of intestine was also higher. **Conclusion** 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyric acid and its methyl ester could be automatically synthesized on PET-MF-2V-IT-I multifunction synthesizer simply and rapidly. The synthetic yield, radiochemical purity were high. But for their instabilities at room temperature, the two agents were not suitable for further studies as PET imaging agents. But the micro PET imaging suggested the analogs of [<sup>18</sup>F] fluorobutyric acid may have its potential in diagnosis of intestinal diseases.

**【Key words】** 4-[<sup>18</sup>F]fluorobutyric acid; Methyl 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyrate; Automated synthesis; PET imaging agent

炎症性肠病是病因不明的慢性非特异性肠道疾病, 目前主要依据肠镜和组织病理学检查来确诊。其在国内的发病率有增高的趋势, 尤其是溃疡性结肠炎<sup>[1]</sup>。由于该疾病临床表现复杂多样, 炎症性肠病的漏诊率为 60.9%, 误诊率为 36.8%<sup>[2]</sup>; 溃疡性结肠炎的漏诊率为 32.1%, 误诊率为 27.5%<sup>[3]</sup>。炎症性肠病由于不能早期及时得到正确的治疗, 容易成为慢性活动性病或带来严重并发症<sup>[4]</sup>。探寻特异的炎症性肠病的早期诊断方式显得极为重要。

近些年随着分子影像学技术的发展, PET/CT 作为一种新型的非侵入性的诊断手段受到越来越多的关注, 因此各种不同类型 PET 显像剂的研究也逐渐成为研究热点。丁酸盐是一种短链脂肪酸, 是肠上皮细胞的主要能量来源, 可促进水、钠吸收, 改善上皮细胞紧密连接功能, 加速上皮修复, 对维持肠道粘膜稳态具有重要意义<sup>[5-6]</sup>, 还可以通过抑制促炎细胞因子信号通路发挥抗炎作用<sup>[7]</sup>。2013 年, 有研究者指出在动物模型中, 丁酸盐可能成为治疗炎症性肠病的药物<sup>[8]</sup>。<sup>14</sup>C-乙酸可用作前列腺癌的显像剂, <sup>18</sup>F-氟乙酸是乙酸的类似物, 它具有更长的半衰期, 在 PET 诊断前列腺癌时可以成为 <sup>14</sup>C-乙酸的替代显像剂<sup>[9]</sup>。若将丁酸中的一个氢原子以氟原子取代, 做为丁酸的类似物, 氟代丁酸(fluorobutyric acid, FBA)很可能仍具有和丁酸相似的体内活性。因此, 为寻找一种新型特异性炎症性肠病的显像剂, 本研究拟对正丁酸及其甲酯进行 <sup>18</sup>F 标记, 初步探讨 <sup>18</sup>F-FBA 及其甲酯作为 PET 显像剂的可行性。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与材料

4-溴丁酸甲酯(纯度>97%)、无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(纯度 99.995%) 购自美国 Aldrich 公司; 无水乙腈(99.9%, extra dry)购自比利时 Acros 公司; K<sub>222</sub>(纯

度 98%) 购自德国 ABX 公司; 用于高压液相色谱 (high pressure liquid chromatography, HPLC) 的乙腈 (色谱纯) 购自瑞士 Fisher 公司; 其余试剂均为国产分析纯。QMA(Sep-pak Light) 和 C18(Sep-pak Light) 购自美国 Waters 公司; Symmetry300™ C18 色谱柱, 5 μ, 4.6 mm×250.0 mm, 购自美国 Waters 公司; Alltima C18, 250.0 mm×10.0 mm, 10 μ, 购自美国 Grace 公司。

### 1.2 仪器

RDS111 型回旋加速器购自美国 CTI 公司; PET-MF-2V-IT-I 型 <sup>18</sup>F 正电子药物合成模块购自北京派特科技有限公司; 高效液相色谱仪(配 515 型泵)、486 型高效液相色谱紫外检测器均购自美国 Waters 公司; 高效液相色谱放射性检测器购自美国 Bio-Scan 公司; Mini-Scan 和 flow counter 购自美国 Bio-Scan 公司; CRC-15R 型放射性活度计、micro PET 购自德国西门子公司。

### 1.3 实验动物

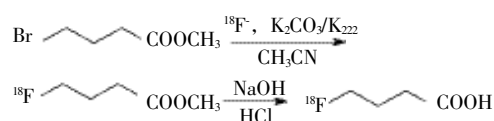
C57BL/6J 小鼠, 体质量 20~24 g, 来源于北京华阜康生物技术有限公司。

### 1.4 实验方法

#### 1.4.1 4-<sup>18</sup>F-FBA 的合成

4-溴丁酸甲酯先与 <sup>18</sup>F-发生亲核取代, 生成中间体 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸甲酯 (methyl 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyrate, 4-<sup>18</sup>F-FBAM), 再经 NaOH 水解、HCl 中和后即得到 4-<sup>18</sup>F-FBA。

反应式如下:



<sup>18</sup>F 多功能合成模块合成 4-<sup>18</sup>F-FBA 结构示意图见图 1。具体反应过程如下:

(1) 1 号瓶中的 1.5 ml 淋洗液(K<sub>222</sub>: 13 mg/ml、

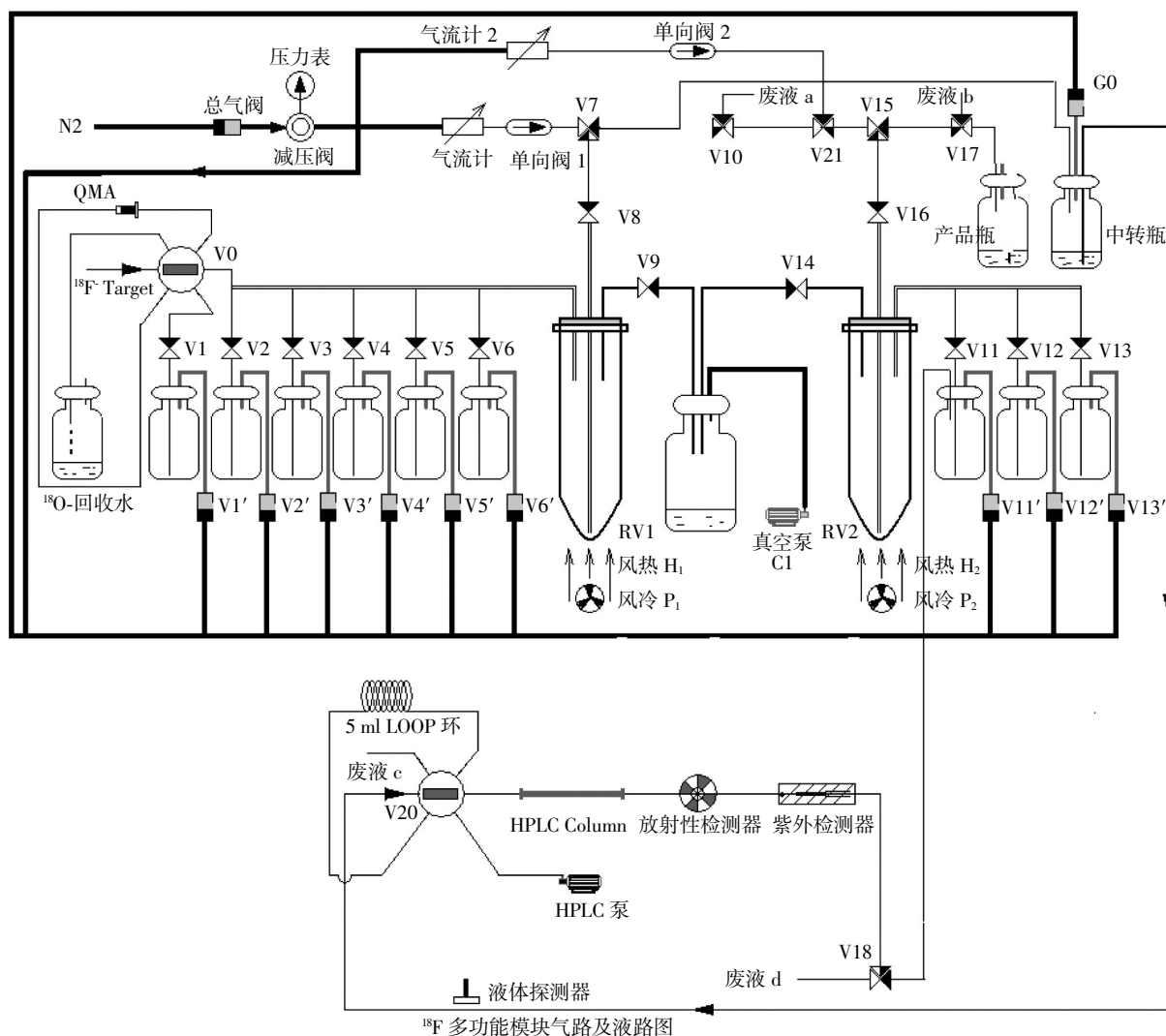


图1 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸合成示意图 图中, HPLC: 高压液相色谱。

Fig.1 Sketch map of the synthesis of 4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyric acid

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 3 mg/ml) 将富集在 QMA 柱上的 <sup>18</sup>F 淋洗至 1 号反应管(RV1)中, 于 116℃下加热蒸干溶液。

(2)将 2 号瓶中的 2 ml 无水乙腈加入到 1 号反应管中, 于 116℃下加热, 蒸干溶液后冷却。

(3)加入 3 号瓶中的液体(5 μl 4-溴丁酸甲酯溶于 1.0 ml 无水乙腈)至 1 号反应管中, 于 90℃下加热反应 5 min。

(4)1 号反应管冷却后加入 4 ml 4 号瓶中的水, 转移至中转瓶中。

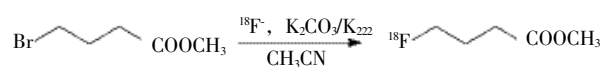
(5)打开 G0 开关, 将中转瓶中的液体转移至 LOOP 环, HPLC (色谱柱 Alltima C18, 250.0 mm×10.0 mm, 10 μ, 流动相, 乙腈/水=40/60, 流速 4 ml/min)进行分离纯化。收集保留时间 6.8~7.8 min 的组分至 11 号瓶中。

(6)将 11 号瓶中收集到的组分加入至 2 号反应管(RV2)中, 再加入 12 号瓶中的 0.5 ml 1 mol/L 的 NaOH 溶液, 于 115℃下加热 10 min 后, 然后加入 13 号瓶中的 0.5 ml 1 mol/L HCl 进行中和。

(7)将 2 号反应管中的液体转移至收集瓶中, 得到 4-<sup>18</sup>F-FBA。

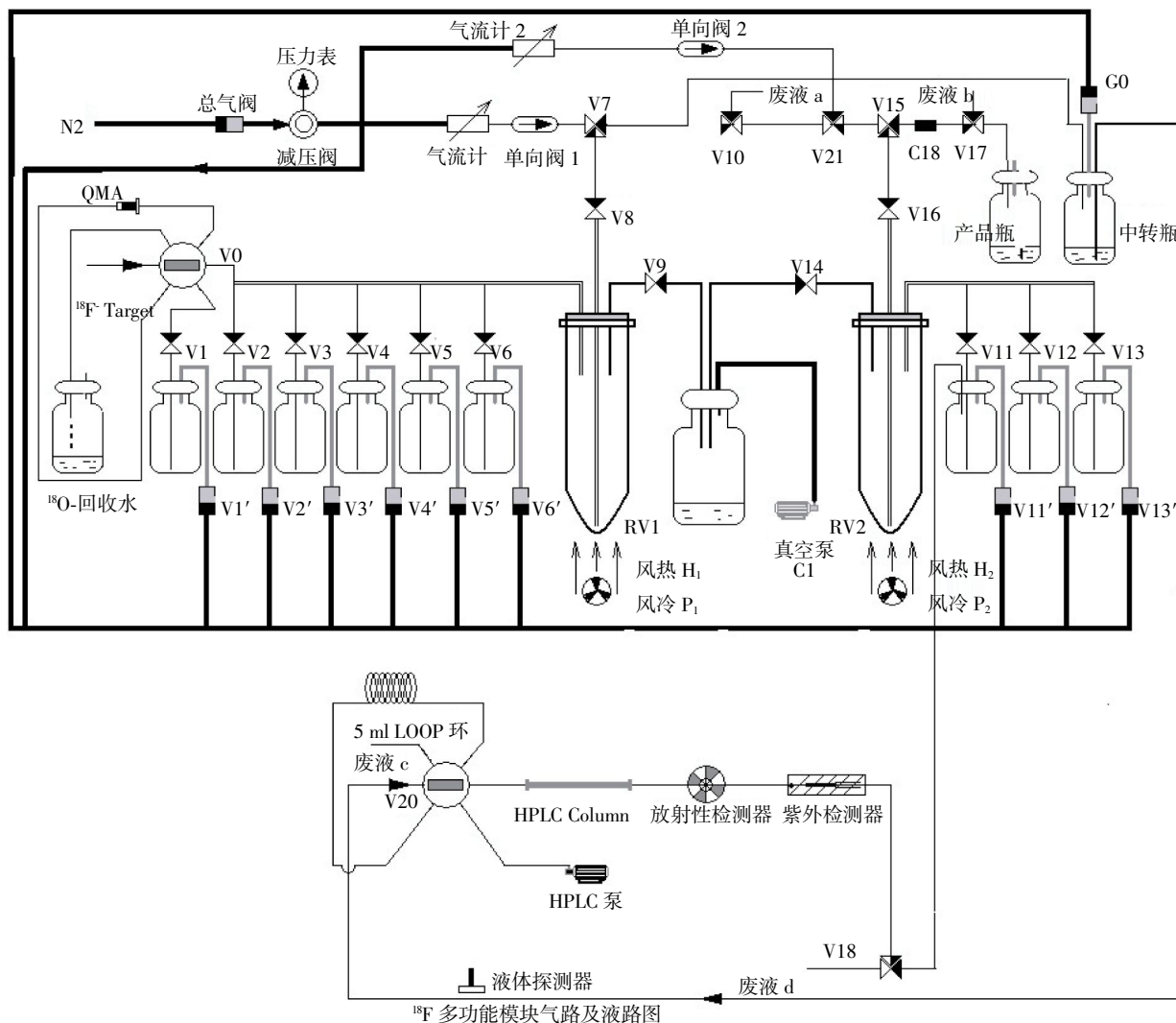
#### 1.4.2 4-<sup>18</sup>F-FBAM 的合成

4-<sup>18</sup>F-FBAM 是合成 4-<sup>18</sup>F-FBA 的中间体, 它的反应式如下:



<sup>18</sup>F 多功能合成模块合成 4-<sup>18</sup>F-FBAM 结构示意图见图 2。

在用 HPLC 分离得到 4-<sup>18</sup>F-FBAM 后, 因是乙



<sup>18</sup>F 多功能模块气路及液路图

图 2 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸甲酯合成示意图

Fig.2 Sketch map of the synthesis of methyl4-[<sup>18</sup>F] fluorobutyrate

醇溶液，需用固相萃取的方法除去有机溶剂。具体过程如下：用 30 ml 注射用水稀释，分 3 次加入至 2 号反应管中，液体流经 C18 柱进入废液瓶中，再将 12 号瓶中 20 ml 注射用水分两次加入至 2 号反应管中，冲洗 C18 柱。将 13 号瓶中的 0.5 ml 乙醇加入至 2 号反应管中，然后流经 C18 柱，洗脱产品至已预先加好 4.5 ml 生理盐水的收集瓶中，得到 4-<sup>18</sup>F-FBAM。

#### 1.4.3 产品的质量

(1) 目测两种产品的颜色及澄明度，分别用精密 pH 试纸测定 pH 值。

(2) 分别检测两种产品的放射化学纯度。采用 HPLC 法，色谱条件：色谱柱(Symmetry300™ C18, 5 μ, 4.6 mm×250.0 mm)，紫外检测波长 210 nm，4-<sup>18</sup>F-FBA 的流动相为 0.5 mol/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 溶液，流

速 0.5 ml/min；4-<sup>18</sup>F-FBAM 的流动相为乙腈/水=40/60，流速 1 ml/min。

(3) 室温下测定两种产品 3 个半衰期内(6 h)的放射化学纯度，检测其稳定性。

#### 1.4.4 正常小鼠显像

取 C57BL/J 小鼠尾静脉注射 7.4~11.1 MBq 的 4-<sup>18</sup>F-FBA，注射前后测量注射器放射性，精确计算注射活度。注射药物后 30 min 在 2% 异氟烷麻醉下(加 2 L/min 氧气)用西门子 Inoven 专用小动物 PET 进行动物显像。能量窗口设定为 350~650 keV，符合时间设定为 3.432 ns，采集时间设定为 5 min。

## 2 结果

### 2.1 4-<sup>18</sup>F-FBA 与 4-<sup>18</sup>F-FBAM 的自动化合成

4-<sup>18</sup>F-FBA 合成过程需时约 40 min，产品的放化

收率为 35%； $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBAM}$  合成过程需时约 20 min，产品的放化收率为 50%（均未经时间校正）。放射性比活度分别为  $12\text{ GBq}/\mu\text{mol}$  和  $15\text{ GBq}/\mu\text{mol}$ 。

## 2.2 产品的质量控制

### 2.2.1 透明度和 pH 值

$4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBA}$  与  $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBAM}$  均透明无颗粒。精密 pH 试纸测定的  $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBA}$  的 pH 值为 6.5， $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBAM}$  的为 7.1。

### 2.2.2 放射化学纯度

$4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBA}$  的放化纯度 >95%， $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBAM}$  的放化纯度 >99%，二者的保留时间分别为 6.3 min 和 5.4 min，色谱图分别见图 3、图 4。 $4\text{-}^{18}\text{F}$  氟代丁酸的紫外吸收峰的保留时间是 6.2 min，色谱图见图 5。

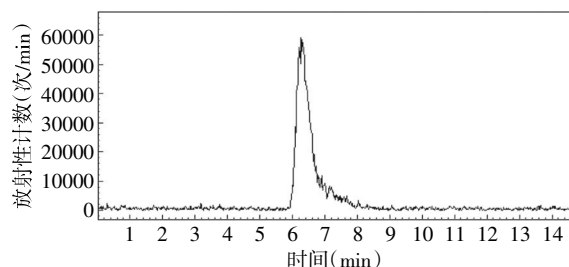


图 3  $4\text{-}^{18}\text{F}$ -氟代丁酸的放射化学纯度色谱图

Fig.3 The radiochemical purity chromatogram of  $4\text{-}^{18}\text{F}$  fluorobutyric acid with high pressure liquid chromatography

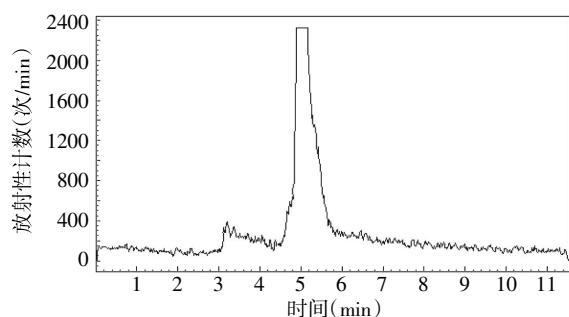


图 4  $4\text{-}^{18}\text{F}$ -氟代丁酸甲酯的放射化学纯度色谱图

Fig.4 The radiochemical purity chromatogram of methyl  $4\text{-}^{18}\text{F}$  fluorobutyrate with high pressure liquid chromatography

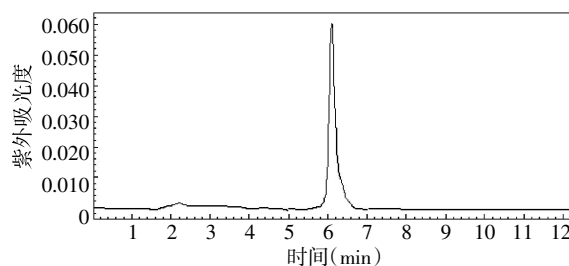


图 5  $4\text{-}^{18}\text{F}$  氟代丁酸的紫外吸收色谱图

Fig.5 The UV absorbance chromatogram of  $4\text{-}^{18}\text{F}$  fluorobutyric acid

由图 3 和图 5 可见， $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBA}$  的放射化学吸

收峰的保留时间 6.3 min 与  $4\text{-}^{18}\text{F}$  氟代丁酸的紫外吸收峰的保留时间 6.2 min 是对应的，说明合成的  $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBA}$  结构是正确的。

### 2.2.3 稳定性

$4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBA}$  与  $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBAM}$  在室温放置 30 min 后均出现脱氟现象，色谱图分别见图 6、图 7。

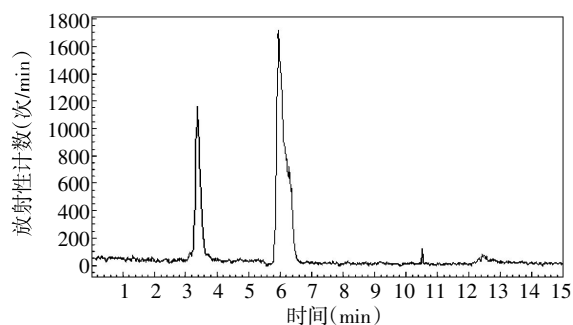


图 6 室温放置 30 min 后  $4\text{-}^{18}\text{F}$ -氟代丁酸的放射化学纯度色谱图

Fig.6 The radiochemical purity chromatogram of  $4\text{-}^{18}\text{F}$  fluorobutyric acid 30 min later at room temperature with high pressure liquid chromatography

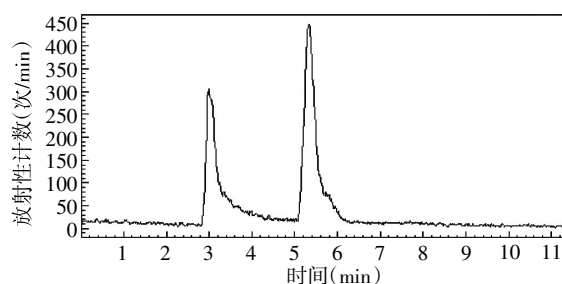


图 7 室温放置 30 min 后  $4\text{-}^{18}\text{F}$ -氟代丁酸甲酯的放射化学纯度色谱图

Fig.7 The radiochemical purity chromatogram of methyl  $4\text{-}^{18}\text{F}$  fluorobutyrate 30 min later at room temperature with high pressure liquid chromatography

## 2.3 正常小鼠显像

小鼠 micro PET 图像显示，注射  $4\text{-}^{18}\text{F}\text{-FBA}$  30 min 后，肠道和脊柱放射性摄取均比较明显，膀胱亦有较多的放射性浓聚(图 8)。

## 3 讨论

PET 显像是一种非侵入性的无创检测手段，在临床诊断中显示出越来越多的优势。PET 显像依赖于 PET 显像剂。多种参与生物体内代谢的活性物质被开发成 PET 显像剂，例如，目前最广泛应用的  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ ，它是葡萄糖类似物，参与葡萄糖的代谢，进入细胞后，不能被进一步代谢而聚集于细胞

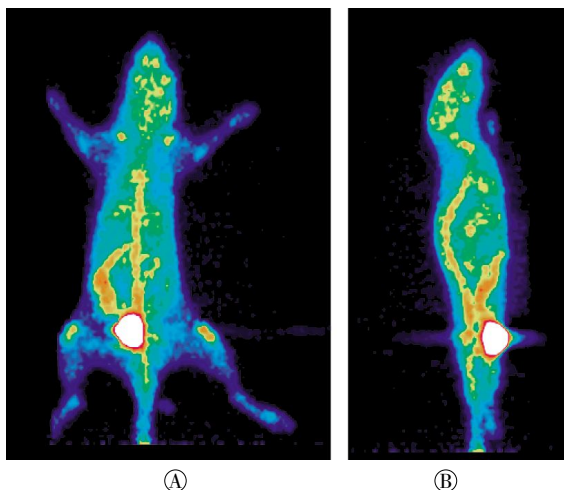


图8 4-<sup>18</sup>F-氟代丁酸 C57BL/J 小鼠尾静脉注射 30 min 后 micro PET 显像图 图中, A: 冠状面, B: 矢状面。

Fig.8 Micro PET imaging of 4-<sup>18</sup>F fluorobutyric acid in C57BL/J mice 30 min post injection via tail vein

中,从而达到诊断目的<sup>[11]</sup>; <sup>11</sup>C-乙酸参与脂肪酸代谢<sup>[12]</sup>; <sup>18</sup>F-氟代胸苷参与核苷酸代谢<sup>[13]</sup>等。其中脂肪酸代谢是其中重要的一种代谢途径。丁酸是一种短链脂肪酸,正电子同位素标记后的分子应该能够作为丁酸的类似物参与脂肪酸代谢,从而达到显像目的。将丁酸用正电子核素 <sup>18</sup>F 标记后,用作炎症肠病 PET 显像剂的工作尚未见文献报道。

本研究参照文献[10]中 2-<sup>18</sup>F-氟代丙酸的合成方法,以 4-溴丁酸甲酯为原料,经亲核取代反应生成 4-<sup>18</sup>F-FBAM,4-<sup>18</sup>F-FBAM 经 NaOH 水解、HCL 中和后即得 4-<sup>18</sup>F-FBA。4-<sup>18</sup>F-FBA 经与标准品对照,确证其结构。4-<sup>18</sup>F-FBAM 是水解前的原料,可以推断其结构也是正确的。整个反应简单易操作,且收率较高。在亲核取代反应后采用了最直接有效的 HPLC 进行中间体的分离纯化,不仅可以很好地除去反应中的催化剂 K<sub>222</sub>,而且也能完全除掉未反应的前体 4-溴丁酸甲酯,更好地保证产品的化学纯度。国产 PET-MF-2V-IT-I 型 <sup>18</sup>F 多功能模块在我国已推广使用很多年,可以根据放化合成路线设计自动化过程。本实验在此模块上实现了预期两种 PET 显像剂的自动化合成,合成时间短,而且大大减少了工作人员在合成过程中接受的放射性照射剂量。4-<sup>18</sup>F-FBAM 是反应的中间体,它可以作为 4-<sup>18</sup>F-FBA 的前示踪剂 (proradiotracer),因其具有更好的脂溶性,可能在体内具有与 4-<sup>18</sup>F-FBA 不完全相同的分布特性。有研究表明,<sup>18</sup>F-氟乙酸乙酯能很快穿过血脑屏障,可用于神经胶质代谢的

PET 显像研究<sup>[14]</sup>,而 <sup>18</sup>F-氟乙酸的水溶性大,不能穿透血脑屏障,不能用于脑内的相关 PET 显像研究。因此也将 4-<sup>18</sup>F-FBAM 作为 PET 显像剂进行了相关的质量控制研究。同时对 4-<sup>18</sup>F-FBA 进行了正常小鼠体内显像。质控结果表明,无论 4-<sup>18</sup>F-FBA 还是 4-<sup>18</sup>F-FBAM,在室温放置 30 min 后均出现了明显的脱氟现象,表明它们均不稳定。推测其原因可能是在溶液中,由于羧基带负电,4 位的碳原子由于 <sup>18</sup>F 的强吸电作用带有部分正电荷,与羧基上带负电荷的氧(-COO<sup>-</sup>)发生分子内结合,能形成一个稳定的五元环结构,从而导致脱氟。4-<sup>18</sup>F-FBA 正常小鼠体内 30 min 显像结果显示,脊柱有明显的放射性浓聚,说明该显像剂在体内也出现了脱氟现象。作为 PET 显像剂,要求至少在 3 个半衰期内是稳定的,因此 4-<sup>18</sup>F-氟丁酸及其甲酯不符合作为 PET 显像剂的要求,不适合作为 PET 显像剂进行进一步的深入研究。

小鼠体内显像结果表明,虽然由于脱氟造成了脊柱和关节的放射性浓聚,但肠道亦有明显的放射性摄取,这与设计初衷是相吻合的,说明 <sup>18</sup>F-FBA 类似物可以做为肠道炎症疾病的显像剂。4 位被 <sup>18</sup>F 取代的丁酸不稳定,改变 <sup>18</sup>F 的取代位置为 2 位或 3 位,因其不能再形成稳定的五元环结构,推测应该稳定。该研究正在进行中。

本工作利用 PET-MF-2V-IT-I 型 <sup>18</sup>F 多功能合成模块分别自动化合成了 4-<sup>18</sup>F-FBA 和 4-<sup>18</sup>F-FBAM,合成时间分别为 40 min 和 20min,产品的放化收率分别为 35%和 50%(均未经时间校正),放射化学纯度均大于 95%。但二者稳定性均较差,室温放置 30 min 后即出现明显的脱氟现象,4-<sup>18</sup>F-FBA 小鼠体内显像结果也表明脱氟。虽然合成方法简便快速,但因为 4-<sup>18</sup>F-FBA 和 4-<sup>18</sup>F-FBAM 的不稳定性,使得其不适合作为 PET 显像剂进行深入研究。但小鼠体内显像提示,<sup>18</sup>F-FBA 类似物作为 PET 显像剂在肠道疾病的诊断中很可能具有潜在研究价值。2 位和 3 位取代的 <sup>18</sup>F-FBA 正在研究中。

#### 参 考 文 献

- [1] 邓长生,夏冰. 炎症性肠病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [2] 常玉英, 欧阳钦, 胡仁伟. 我国克罗恩病的漏诊误诊情况分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2005, 22(6): 372-375.
- [3] 常玉英, 欧阳钦, 胡仁伟. 我国有关炎症性肠病诊断的文献复习[J]. 四川医学, 2005, 26(4): 373-375.

- [ 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. <sup>18</sup>F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging--in vivo evaluation of <sup>18</sup>F-fluoroacetate versus <sup>11</sup>C-acetate[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(3): 420-428.
- [ 10 ] Pillarsetty N, Punzalan B, Larson SM. 2-<sup>18</sup>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(<sup>18</sup>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 [<sup>18</sup>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 [<sup>18</sup>F] fluoroacetate as a praradiotracer of [<sup>18</sup>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. <sup>11</sup>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. <sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>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. <sup>11</sup>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. <sup>11</sup>C-胆碱模块合成 <sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>C] methylation and [<sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>C] acetate, [<sup>11</sup>C]choline, [<sup>11</sup>C]methionine and [<sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>C] acetate[J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(12): 1033-1039.
- [ 11 ] Roeda D, Dollé F, Crouzel C. An improvement of <sup>11</sup>C acetate synthesis—non-radioactive contaminants by irradiation-induced species emanating from the <sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>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)