

¹⁸F-AlF标记的多肽分子探针在PET肿瘤显像中的研究进展

Research progress of ¹⁸F-AlF-labeled peptide molecular probes in PET tumor imaging

Han Jingya, Chen Yang, Zhao Yan, Zhao Xinming

引用本文:

韩静雅, 陈, 赵妍, 等. ¹⁸F-AlF标记的多肽分子探针在PET肿瘤显像中的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(3): 157–161. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202012034-00156

Han Jingya, Chen Yang, Zhao Yan, et al. Research progress of ¹⁸F-AlF-labeled peptide molecular probes in PET tumor imaging[J]. International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2022, 46(3): 157–161. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202012034-00156

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202012034-00156>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[靶向Tau蛋白PET分子探针的研究进展](#)

Research progress of PET molecular probes targeting Tau protein

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(5): 317–322 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031>

[以血管生成为分子靶点的放射性核素显像分子探针在肿瘤个体化用药中的应用](#)

Targeting angiogenesis of radionuclide imaging molecular probes for tumor individualized medicine

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(5): 363–369 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.011>

[多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展](#)

Research progress in targeted molecular imaging of multimodal nanomolecular probes in vulnerable plaques in animal models

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 661–666 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201909035-00074>

[新型 \$\alpha\$ v \$\beta\$ 3和Neuropilin-1双靶点正电子成像探针¹⁸F-FAI-NOTA-RGD-ATWLPPR用于脑胶质瘤的PET显像研究](#)

Imaging of glioma with an integrin v3 and neuropilin-1 dual-targeted PET probe ¹⁸F-FAI-NOTA-RGD-ATWLPPR

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 233–240 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.001>

[PET显像剂¹⁸F-FLT在脑胶质瘤中的研究进展](#)

Progress in research of PET imaging agent ¹⁸F-FLT in glioma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 361–366 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.011>

[¹⁸F-FDG PET/CT显像在多发性骨髓瘤诊疗中的研究进展](#)

Research progress of ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in the diagnosis and treatment of multiple myeloma

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 99–104 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201912031-00017>

·综述·

1⁸F-AIF 标记的多肽分子探针在 PET 肿瘤显像中的研究进展

韩静雅¹ 陈旸¹ 赵妍² 赵新明¹

¹河北医科大学第四医院核医学科，石家庄 050011；²河北医科大学第四医院肿瘤内科，石家庄 050011

通信作者：赵新明，Email：xinm_zhao@163.com

【摘要】 随着 PET 在临床中的广泛应用，¹⁸F-氟化铝(AIF)标记的多肽分子探针也备受关注。其标记方法简便易行，PET 显像的灵敏度及空间分辨率高，可示踪多种生物靶点，从而为肿瘤的精准诊疗提供重要信息，且部分¹⁸F-AIF 标记的多肽分子探针已进入临床研究阶段，具有良好的应用前景。笔者对¹⁸F-AIF 标记的多肽生物靶向分子探针在 PET 肿瘤显像中的研究进展进行综述。

【关键词】 分子探针；分子影像；氟脱氧葡萄糖 F18；正电子发射断层显像术；生物靶点

基金项目：国家自然科学基金面上项目(82071959)；河北省自然科学基金京津冀基础研究合作专项(H2018206600)

DOI：[10.3760/cma.j.cn121381-202012034-00156](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202012034-00156)

Research progress of ¹⁸F-AIF-labeled peptide molecular probes in PET tumor imaging

Han Jingya¹, Chen Yang¹, Zhao Yan², Zhao Xinming¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; ²Department of Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: Zhao Xinming, Email: xinm_zhao@163.com

【Abstract】 With the wide application of PET in clinic, ¹⁸F-AIF-labeled peptide biomolecular probes are increasing in the spotlight. The procedure of ¹⁸F-AIF labeling of biomolecule conjugates is simple, valid and has tremendous potential. ¹⁸F-AIF-biomolecule conjugates PET imaging has high sensitivity and spatial resolution, with ideal quantification properties to trace biological targets of various tumors, so as to provide important information for accurate diagnosis and treatment of tumors. Part of them are in clinical research stage and show a broad scope in future clinical application. In this paper, the authors review the current process of ¹⁸F-AIF-labeled peptide molecular probes for PET tumor imaging.

【Key words】 Molecular probes; Molecular imaging; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography; Biological target

Fund programs: General Program of National Natural Science Foundation of China (82071959); Hebei Provincial Natural Science Foundation, Jing-Jin-Ji Special Project for Basic Research Cooperation (H2018206600)

DOI：[10.3760/cma.j.cn121381-202012034-00156](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202012034-00156)

PET 是核医学领域较先进的分子影像学技术，可从分子水平动态观察受体、基因表达和细胞代谢等的变化情

况。正电子放射性核素显像剂与 PET 技术结合可实时、定量地对病变相关生物靶点进行分析，将肿瘤生物学行为可

视化。近年来，尽管¹¹C、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr 及¹²⁴I 标记的正电子分子探针在临床中的应用逐渐增多，但¹⁸F 标记的分子探针具有较高的显像灵敏度及空间分辨率，故更适合用于 PET 肿瘤显像。

1 ¹⁸F 标记多肽分子的常用方法

目前，¹⁸F 标记多肽分子主要有 3 种方法：¹⁸F 标记辅基法、点击化学标记法和¹⁸F-氟化铝(¹⁸F-AIF)络合标记法^[1]。而¹⁸F 亲核取代反应不适合多肽类分子标记。

1.1 ¹⁸F 标记辅基法

用于¹⁸F 标记的辅基主要有 2 种：胺反应辅基及硫醇反应辅基^[1]。胺反应辅基 2-¹⁸F-氟丙酸对-硝基苯酯(nitrophenyl 2-[¹⁸F]fluoropropionate, ¹⁸F-NFP)、N-琥珀酰亚胺-4-¹⁸F-氟苯甲酸酯(N-succinimidyl-4-[¹⁸F]fluorobenzoate, ¹⁸F-SFB)可用于精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)及肽类的¹⁸F 标记；基于硫醇反应¹⁸F 标记的马来酰亚胺的各种辅基，如 N-[6-(4-[¹⁸F]氟苯亚甲基)氨基氧己基]马来酰亚胺(N-[6-(4-[¹⁸F]fluorobenzylidene)aminoxyhexyl] maleimide, ¹⁸F-FBAM)、N-2-(4-[¹⁸F]氟苯甲酰氨基)乙基马来酰亚胺(N-[2-(4-[¹⁸F]fluorobenzamido)ethyl]maleimide, ¹⁸F-FBEM)、¹⁸F-FDG-马来酰亚胺己基肟(maleimidehexyloxime, MHO)，可用于含半胱氨酸或半胱氨酸残基的肽类标记。但基于辅基的标记过程复杂，反应时间长，标记率低，且引入的辅基较大，影响标记物的活性。

1.2 点击化学标记法

基于点击化学的¹⁸F 标记简便，适合快速标记大量化合物，极具应用前景。点击化学在分子影像学中应用较为广泛的有铜催化的叠氮和端炔的环加成反应(Cu-catalyzed azide- alkyne cycloaddition, CuAAC)、[3+2] 叠氮-炔烃环加成反应(strain-promoted azide-alkyne cycloaddition, SPAAC)、基于巯基的点击反应和 Diels-Alder(D-A) 反应^[2]。其中，CuAAC 应用最早也最经典，但由于 Cu(I) 催化剂有细胞毒性、易诱发病毒或寡核苷酸降解，限制了其临床应用。近年来，点击化学在分子影像学领域进展迅速，但需多步

骤合成，部分标记产物的产率及体内稳定性尚不理想，还需要进一步完善。

1.3 ¹⁸F-AIF 络合标记法

¹⁸F-AIF 络合物之间氟键能量高、热力学性质稳定，且标记过程简便、反应迅速、产率高、稳定性好，易于临床推广。¹⁸F-AIF 标记的螯和基团主要有 DTPA、1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸(1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid, DOTA)和 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)等，与 DTPA 相比，以 NOTA 为螯和基团的标记物稳定性更好；与 DOTA 相比，NOTA 可避免 DOTA 多余的供体原子竞争氟化物与 Al³⁺的配位^[3]，更适于 Al³⁺的配位(图 1)，故 NOTA 与¹⁸F-AIF 的连接更稳定，更利于标记。但¹⁸F-AIF-NOTA 的标记方法需在高温条件下进行，不适于标记热敏分子。Cleeren 等^[4]改变螯和基团，在室温下构建了¹⁸F-AIF-约束络合剂(restrained complexing agent, RESCA)-人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 亲合体(PEP04314)，突破了¹⁸F-AIF-NOTA 需高温反应的限制，制备更简单，可用于¹⁸F 标记热敏生物分子的研发。

2 ¹⁸F-AIF 标记多肽分子探针的研发

2.1 ¹⁸F-AIF 标记 RGD 的整合素 αvβ3 受体及其 PET 肿瘤显像

整合素 αvβ3 在新生血管内皮细胞和多种肿瘤细胞表面高表达，是肿瘤诊疗中极具潜力的分子靶点。RGD 可特异性地与整合素 αvβ3 结合，为 RGD 分子探针的研究奠定了基础。Liu 等^[5]首先应用¹⁸F-AIF 对 NOTA-RGD 共轭物进行标记，并用于肿瘤血管显像，结果表明，该标记方法简便，micro-PET 显像显示出较高的 T/NT，并且该分子探针在体内的清除速率快，这表明¹⁸F-AIF-NOTA 标记方法在临上具有应用推广的可行性。¹⁸F-AIF-阿法肽(Alfatide I)也称¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2，其冻干试剂盒的成功研制是整合素 αvβ3 受体显像的重大临床突破。Wan 等^[6]采用¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2 进行 PET/CT 显像，结果显示，其可以特异

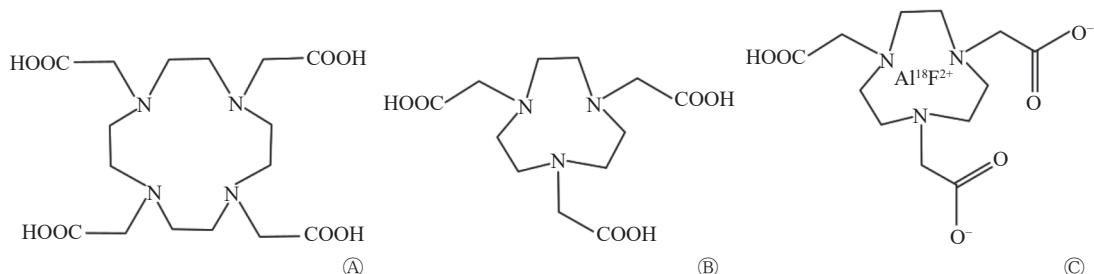


图 1 DOTA、NOTA 和¹⁸F-AIF-NOTA 化学结构图 A 为 DOTA 化学结构图；B 为 NOTA 化学结构图；C 为¹⁸F-AIF-NOTA 化学结构图。DOTA 为 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸；NOTA 为 1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1, 4, 7-三乙酸；AIF 为氟化铝

Figure 1 Chemical structure diagrams of DOTA , NOTA and ¹⁸F-AIF-NOTA

性显示肺癌患者整合素 $\alpha v\beta 3$ 的表达，可用于肿瘤诊断及针对新生血管靶向治疗的疗效评价。随后，¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2 PET/CT 显像在肺癌淋巴结转移、胶质母细胞瘤、食管癌的诊断以及抗血管生成药阿帕替尼的疗效评价中显示出巨大的临床应用潜力^[7,8]。

2.2 ¹⁸F-AIF 标记的胃泌素释放肽类似物及其 PET 肿瘤显像

胃泌素释放肽受体(gastrin releasing peptide receptor, GRPR)在多种肿瘤(如前列腺癌、乳腺癌和小细胞肺癌)中高表达，是放射性核素显像及治疗的重要靶点。利用放射性核素标记的 GRPR 的配体可与受体特异性结合，进而对肿瘤进行显像。Pan 等^[9]评估了 GRPR 靶向显像剂 ¹⁸F-AIF-NOTA-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-精氨酸-天冬氨酸-天冬酰胺-D-苯丙氨酸-谷胺酰胺-色氨酸-丙氨酸-缬氨酸-甘氨酸-组氨酸-亮氨酸-氨基乙基(Gly-Gly-Gly-Arg-Asp-Asn-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NHCH2CH3, MATBBN)在前列腺癌 PET 显像中的潜力，研究发现，与¹⁸F-FDG 相比，¹⁸F-AIF-NOTA-MATBBN 与前列腺癌细胞 PC-3 的结合特异性更强，但其在磷酸盐缓冲液及人血清中的体外稳定性差，存在时间(2 h)较短。Carlucci 等^[10]研究发现，GRPR 特异性显像剂¹⁸F-AIF-NOTA-4,7-硫化双丙氨酸-蛙皮素和¹⁸F-AIF-NOTA-2,6-硫化双丙氨酸-蛙皮素可与人前列腺癌细胞 PC-3 移植瘤特异性结合。并且 2 种示踪剂分别在生理盐水和血清中孵育 4 h 后，体外稳定性均>90%，体内稳定性均>75%。

2.3 ¹⁸F-AIF 标记的前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)及其 PET 肿瘤显像

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤^[11]，PSMA 在大多数前列腺癌细胞中均特异性高表达，是显像和治疗中的重要靶点。对 PSMA 特异性结合分子进行放射性核素标记后可进行核医学显像。近年来，研究较多的 PMSA 分子探针有⁶⁸Ga 标记的 PSMA-11、PSMA-617、PSMA-I&T 和三羟基吡啶酮(tri-hydroxypyridine, THP)-PSMA 及¹⁸F 标记的 DCFBC 和 PSMA-1007。但由于⁶⁸Ga 的半衰期短、能量稍低、成本高以及⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器提供的剂量有限，其使用受到限制，而¹⁸F 标记的 PMSA 分子探针的应用却越来越广泛。Boschi 等^[12]对¹⁸F-AIF-PSMA-11 进行临床前评价，从小鼠 PET 生物学分布数据推断了¹⁸F-AIF-PSMA-11 的吸收剂量，指出肾脏是剂量限制器官，保守估算出人的最大耐受剂量为 564 MBq，为临床应用奠定了基础。Liu 等^[13]完成¹⁸F-AIF-PSMA-北京肿瘤医院(Beijing Carcinoma Hospital, BCH)的制备，并进行安全性检测，在前列腺癌细胞荷瘤裸鼠中进行显像的基础上完成临床转化，结果表明，¹⁸F-AIF-PSMA-BCH 的制备简单，安全性好，micro-PET 显像可清楚地区分小鼠前列腺 22RV1 肿瘤(PSMA 阳性)和前列腺 PC-3 肿瘤(PSMA 阴性)；并在 11 例前列腺癌患

者中探测出 37 个 PSMA 高表达病灶，成功完成¹⁸F-AIF-PSMA-BCH 分子探针的临床转化。后续该探针逐渐应用于临床，对前列腺癌患者的精准诊疗具有较好的临床应用价值。

2.4 ¹⁸F-AIF 标记的生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSAs)及其 PET 肿瘤显像

生长抑素(somatostatin, SST)由神经内分泌细胞、免疫细胞及炎症细胞产生，在脑、胰腺及胃肠道等器官中分布较为广泛。SSAs 主要有奥曲肽(octreotide, OC)、兰瑞肽及伐普肽等。SST 及 SSAs 的生物学活性主要是通过靶向细胞膜上的生长抑素受体(somatostatin receptors, SSTR)介导发挥作用。SSTR 是一种细胞膜糖蛋白，在神经内分泌肿瘤、中枢神经系统肿瘤、乳腺癌、肺癌和其他组织的肿瘤中均高表达。放射性核素标记的 SSAs 可用于 SSTR 表达阳性的肿瘤的显像^[14]。

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)的发病率逐年升高，大多数 NETs 分化良好、生长缓慢、葡萄糖代谢水平很低，¹⁸F-FDG 显像特异性欠佳，早期诊断较为困难。该肿瘤高表达 SSTR(尤其是 SSTR-2)，其靶向 PET 显像剂发展迅速。近年来，⁶⁸Ga 标记 SSAs 的技术不断发展，已取代¹¹¹In-DTPA-OC 成为 SSTR 显像的“金标准”^[14]，在临幊上得到应用的示踪剂主要有⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(⁶⁸Ga-DOTA-Tyr(3)-octreotide, ⁶⁸Ga-DOTATATE)、⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-酪氨酸 3-奥曲肽(DOTA-Tyr(3)-octreotide, DOTATOC)及⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(DOTA-Nal(3)-octreotide, DOTANOC)。然而因⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器的日产量较低，⁶⁸Ga 标记 SSAs PET 显像的临幊应用受到限制。近年来¹⁸F 标记的 SSAs 的临幊应用逐渐开展。Long 等^[15]在 I 期临幊试验中将^{[18]F}AIF-NOTA-OC 与¹⁸F-FDG 显像进行对比，结果表明，¹⁸F-AIF-NOTA-OC 在安全性、生物学分布特性及剂量学研究中显示出明显优势，且肿瘤摄取及 T/NT 均较高。Pauwels 等^[16]通过前瞻性试验对¹⁸F-AIF-NOTA-OC 的安全性、剂量测定、生物学分布、药代动力学和靶向性进行研究，并在 6 例 NETs 患者中将其与⁶⁸Ga-DOTATATE 显像进行比较，结果表明，¹⁸F-AIF-NOTA-OC 安全性、耐受性良好，显示出较好的体内分布、药代动力学性质及肿瘤靶向性，对病变的检出率与⁶⁸Ga-DOTATATE 相当。鉴于¹⁸F 适宜的半衰期及较高的空间分辨率，¹⁸F-AIF-NOTA-OC 有望成为诊断 NETs 的显像剂。

2.5 ¹⁸F-AIF 标记的 HER2 亲合体及其 PET 肿瘤显像

HER2 是酪氨酸激酶受体蛋白，在肿瘤细胞分化、增殖、肿瘤转移和预后中起着关键作用。放射性核素标记的

HER2 亲合体可以与 HER2 高表达肿瘤靶向特异性结合, 从而实现实时监测原发灶、转移灶和治疗过程中 HER2 的动态变化, 对 HER2 阳性肿瘤的诊断、治疗及疗效监测具有重要意义^[17-20]。Heskamp 等^[21] 报道了 NOTA(5)-Z_{HER2:239} 的¹⁸F-AIF 一步标记法及其在人卵巢癌细胞 SKOV3 荷瘤裸鼠体内分布的研究, 结果显示, 与⁶⁸Ga 和¹¹¹In 标记的 HER2 亲合体相比, ¹⁸F-AIF-NOTA(5)-Z_{HER2:239} 在血液中的清除速率更快, 肿瘤/血液比值更高, 其显像性能更具优势且不易脱标。Glaser 等^[22] 对比分析氟化硅受体方法(¹⁸F-silicon-fluoride acceptor approach, ¹⁸F-SiFA)、¹⁸F-AIF-NOTA 和 4-¹⁸F-氟苯甲醛 3 种方法标记 Z_{HER2:2891} 亲合体的 PET/CT 显像效果, 结果显示, 与其他 2 种标记方法相比, ¹⁸F-AIF 标记的 Z_{HER2:2891} 在肾脏中的浓聚较明显, 且在 HER2 表达阳性的荷瘤裸鼠显像中显示出较高的肿瘤/肌肉和肿瘤/肝脏比值, 更适于肿瘤显像。Xu 等^[23] 研究 HER2 特异性显像剂¹⁸F-AIF-NOTA-马来酰亚胺(maleimide, MAL)-MZ_{HER2:342} 在不同 HER2 表达水平的肿瘤细胞荷瘤裸鼠中的显像效果, 结果表明, ¹⁸F-AIF-NOTA-MAL-MZ_{HER2:342} 合成简便, 药代动力学性质良好, 在 HER2 阳性的人卵巢癌细胞 SKOV3 及人乳腺癌细胞 JIMT-1 荷瘤裸鼠中的显像效果较好, 是极具临床应用潜力的 HER2 靶向分子探针。

2.6 ¹⁸F-AIF 标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂 (fibroblast activation protein inhibition, FAPI) 及其 PET 肿瘤显像 肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 及胞外纤维细胞是实体肿瘤的重要组成成分。CAF 在 90% 以上的肿瘤中高表达, 其通过分泌成纤维细胞活化蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 促进肿瘤生长和转移^[24]。放射性核素标记的 FAPI 已用于多种肿瘤的显像研究。Kratochwil 等^[25] 用⁶⁸Ga-FAPI-04 对 80 例肿瘤患者行 PET/CT 显像, 结果显示, 该分子探针检测出 28 种肿瘤的原发灶或转移灶, 这为肿瘤的无创诊断、分期及放射性配体治疗开辟了新的应用前景。随后, ⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、²²⁵Ac 和⁹⁹Tcm 等放射性核素标记的 FAPI 相继在国内外科研及临床工作中不断被研发^[26-27]。¹⁸F 适宜的半衰期使其在实际大规模生产应用中具有更强的可行性。Giesel 等^[28] 分别用¹⁸F-AIF、⁶⁸Ga 标记 NOTA-FAPI 74 并对 10 例肺癌患者进行 PET/CT 显像, 结果表明, ¹⁸F-AIF-NOTA-FAPI 74 PET/CT 图像的对比度和空间分辨率更高, 并且对患者的辐射剂量低, 更适于临床应用。虽然¹⁸F-AIF 标记的 FAPI 在多种肿瘤中的显像效果较好, 但鉴于伤口愈合过程中成纤维细胞活化、慢性炎症相关基质重塑以及肝和肺纤维化等原因, 其诊断及疗效评价的特异性会降低。另外, ¹⁸F-AIF 标记的 FAPI 的临床应用成本较高, 在获得美国国家食品药品监督管理局批准过程中程序复杂, 故在短期内并不能取代¹⁸F-FDG 成为广谱肿

瘤显像剂以广泛应用于临床^[29]。

3 小结与展望

¹⁸F-AIF 标记的 PET 显像剂的开发与应用备受关注, 部分已在临床研究中显示出精准的肿瘤检测效果。¹⁸F-AIF 络合标记方法简便可行, 在合适的 pH 值、温度及有机溶剂条件下能一步完成, 临床应用可行性强。除 NOTA 鞣合基团外, 还有多种分子结构适用于¹⁸F-AIF 络合物的标记(如 RESCA), 突破了需高温条件标记的限制, 显示出较好的临床应用前景。除肿瘤显像外, ¹⁸F-AIF 标记多种正电子显像剂在心血管疾病及感染性病变中的应用也在进一步探索, 具有良好的发展潜力。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 韩静雅负责综述的选题与撰写; 陈旸、赵妍负责综述的审阅; 赵新明负责综述的选题指导与审阅、最终版本的修订

参 考 文 献

- [1] Richter S, Wuest F. ¹⁸F-labeled peptides: the future is bright [J/OL]. Molecules, 2014, 19(12): 20536–20556[2020-12-24]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/12/20536>. DOI: 10.3390/molecules191220536.
- [2] 张晓, 兰晓莉, 胡帆, 等. 点击化学在分子影像学中的应用和进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2016, 40(3): 196–201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.03.008.
Zhang X, Lan XL, Hu F, et al. Applications and advances of click chemistry in molecular imaging[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2016, 40(3): 196–201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.03.008.
- [3] Kumar K, Ghosh A. ¹⁸F-AIF labeled peptide and protein conjugates as positron emission tomography imaging pharmaceuticals[J]. Bioconjug Chem, 2018, 29(4): 953–975. DOI: 10.1021/acs.Bioconjchem.7b00817.
- [4] Cleeren F, Lecina J, Bridoux J, et al. Direct fluorine-18 labeling of heat-sensitive biomolecules for positron emission tomography imaging using the Al¹⁸F-RESCA method[J]. Nat Protoc, 2018, 13(10): 2330–2347. DOI: 10.1038/s41596-018-0040-7.
- [5] Liu SL, Liu HG, Jiang H, et al. One-step radiosynthesis of ¹⁸F-AIF-NOTA-RGD₂ for tumor angiogenesis PET imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(9): 1732–1741. DOI: 10.1007/s00259-011-1847-4.
- [6] Wan WX, Guo N, Pan DH, et al. First experience of ¹⁸F-alfatide in lung cancer patients using a new lyophilized kit for rapid radiofluorination[J]. J Nucl Med, 2013, 54(5): 691–698. DOI: 10.2967/jnumed.112.113563.
- [7] Zhang H, Liu N, Gao S, et al. Can an ¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2 PET/CT scan predict treatment sensitivity to concurrent chemoradiotherapy in patients with newly diagnosed

- glioblastoma? [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(4): 524–529. DOI: [10.2967/jnunmed.115.165514](https://doi.org/10.2967/jnunmed.115.165514).
- [8] Li L, Ma L, Shang DP, et al. Pretreatment PET/CT imaging of angiogenesis based on ¹⁸F-RGD tracer uptake may predict antiangiogenic response [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(4): 940–947. DOI: [10.1007/s00259-018-4143-8](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4143-8).
- [9] Pan DH, Yan YJ, Yang RH, et al. PET imaging of prostate tumors with ¹⁸F-Al-NOTA-MATBBN [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2014, 9(5): 342–348. DOI: [10.1002/cmmi.1583](https://doi.org/10.1002/cmmi.1583).
- [10] Carlucci G, Kuipers A, Ananias HJK, et al. GRPR-selective PET imaging of prostate cancer using [¹⁸F]-lanthionine-bombesin analogs [J]. *Peptides*, 2015, 67: 45–54. DOI: [10.1016/j.peptides.2015.03.004](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.03.004).
- [11] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103: 356–387. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005).
- [12] Boschi S, Lee JT, Beykan S, et al. Synthesis and preclinical evaluation of an Al¹⁸F radiofluorinated GLU-UREA-LYS(AHX)-HBED-CC PSMA ligand [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(12): 2122–2130. DOI: [10.1007/s00259-016-3437-y](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3437-y).
- [13] Liu TL, Liu C, Xu XX, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of Al¹⁸F-PSMA-BCH for prostate cancer PET imaging [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(9): 1284–1292. DOI: [10.2967/jnunmed.118.221671](https://doi.org/10.2967/jnunmed.118.221671).
- [14] Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 66–74. DOI: [10.2967/jnunmed.117.202275](https://doi.org/10.2967/jnunmed.117.202275).
- [15] Long TT, Yang NG, Zhou M, et al. Clinical application of ¹⁸F-AIF-NOTA-octreotide PET/CT in combination with ¹⁸F-FDG PET/CT for imaging neuroendocrine neoplasms [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(6): 452–458. DOI: [10.1097/RNU.0000000000002578](https://doi.org/10.1097/RNU.0000000000002578).
- [16] Pauwels E, Cleeren F, Tshibangu T, et al. [¹⁸F]AlF-NOTA-octreotide PET imaging: biodistribution, dosimetry and first comparison with [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE in neuroendocrine tumour patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(13): 3033–3046. DOI: [10.1007/s00259-020-04918-4](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04918-4).
- [17] 邢宇, 赵新明. 放射性核素标记 HER2 亲和体分子探针精准诊疗的研究进展 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2016, 40(2): 139–144. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.011).
Xing Y, Zhao XM. Advances in radionuclide-labeled HER2 affibody molecular probes for precise diagnosis and treatment [J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2016, 40(2): 139–144. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.011).
- [18] Zhang JM, Zhao XM, Wang SJ, et al. Monitoring therapeutic response of human ovarian cancer to trastuzumab by SPECT imaging with ^{99m}Tc-peptide-Z_{HER2:342} [J]. *Nucl Med Biol*, 2015, 42(6): 541–546. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.02.002).
- [19] Jiao HL, Zhao XM, Liu JH, et al. *In vivo* imaging characterization and anticancer efficacy of a novel HER2 affibody and pemetrexed conjugate in lung cancer model [J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 68/69: 31–39. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2018.11.004).
- [20] Han JY, Zhao Y, Zhao XM, et al. Therapeutic efficacy and imaging assessment of the HER2-targeting chemotherapy drug Z_{HER2: v2}-pemetrexed in lung adenocarcinoma xenografts [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(4): 1031–1043. DOI: [10.1007/s10637-019-00876-3](https://doi.org/10.1007/s10637-019-00876-3).
- [21] Heskamp S, Laverman P, Rosik D, et al. Imaging of human epidermal growth factor receptor type 2 expression with ¹⁸F-labeled affibody molecule Z_{HER2:2395} in a mouse model for ovarian cancer [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(1): 146–153. DOI: [10.2967/jnunmed.111.093047](https://doi.org/10.2967/jnunmed.111.093047).
- [22] Glaser M, Iveson P, Hoppmann S, et al. Three methods for ¹⁸F labeling of the HER2-binding affibody molecule Z_{HER2: 2891} including preclinical assessment [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(11): 1981–1988. DOI: [10.2967/jnunmed.113.122465](https://doi.org/10.2967/jnunmed.113.122465).
- [23] Xu YP, Bai ZC, Huang QH, et al. PET of HER2 expression with a novel ¹⁸FAl labeled affibody [J/OL]. *J Cancer*, 2017, 8(7): 1170–1178[2020-12-24]. <https://www.jcancer.org/v08p1170.htm>. DOI: [10.7150/jca.18070](https://doi.org/10.7150/jca.18070).
- [24] Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1423–1429. DOI: [10.2967/jnunmed.118.210435](https://doi.org/10.2967/jnunmed.118.210435).
- [25] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 801–805. DOI: [10.2967/jnunmed.119.227967](https://doi.org/10.2967/jnunmed.119.227967).
- [26] Watabe T, Liu YW, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ⁶⁴Cu- and ²²⁵Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 563–569. DOI: [10.2967/jnunmed.119.233122](https://doi.org/10.2967/jnunmed.119.233122).
- [27] Lindner T, Altmann A, Krämer S, et al. Design and development of ^{99m}Tc-labeled FAPI tracers for SPECT imaging and ¹⁸⁸Re therapy [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(10): 1507–1513. DOI: [10.2967/jnunmed.119.239731](https://doi.org/10.2967/jnunmed.119.239731).
- [28] Giesel FL, Adeberg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT using either ¹⁸F-AlF or cold-kit ⁶⁸Ga-labeling: biodistribution, radiation dosimetry, and tumor delineation in lung cancer patients [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 201–207. DOI: [10.2967/jnunmed.120.245084](https://doi.org/10.2967/jnunmed.120.245084).
- [29] Calais J, Mona CE. Will FAPI PET/CT replace FDG PET/CT in the next decade? point—an important diagnostic, phenotypic and biomarker role [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(2): 305–306. DOI: [10.2214/AJR.20.24302](https://doi.org/10.2214/AJR.20.24302).

(收稿日期: 2020-12-25)