

纳米载体的放射性核素标记方法研究进展

Progress in radionuclide labeling methods for nanocarriers

An Jie, Li Yayuan, Wu Zhifang, Li Sijin

引用本文:

安杰, 李亚渊, 武志芳, 等. 纳米载体的放射性核素标记方法研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(3): 169-174.

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202210013-00284

An Jie, Li Yayuan, Wu Zhifang, et al. Progress in radionuclide labeling methods for nanocarriers[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(3): 169-174. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202210013-00284

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202210013-00284>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

放射性核素¹³¹I标记纳米材料在恶性肿瘤诊疗中的应用

Application of radionuclide ¹³¹I labeled nanomaterials in the diagnosis and treatment of malignant tumor

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(3): 263-267 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.011>

放射性核素标记的金纳米颗粒在肿瘤诊疗中的研究进展

Research progress of radionuclide-labeled gold nanoparticles in the diagnosis and treatment of tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 383-390 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202006007-00051>

去除水体中放射性核素的磁性纳米材料的研究进展

Research progress of magnetic nanomaterials for removing radionuclides from water

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(7): 441-446 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003014-00051>

¹³¹I标记共载两种靶向药物的多功能纳米载体的构建

Construction of ¹³¹I-labeled and dual-drug loaded multifunctional nanoparticles

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 88-93 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.002>

新型渗透性水凝胶作为载体用于肿瘤的放射性核素植入治疗

New permeable hydrogel for tumor radiotherapy in situ

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 81-87 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.001>

放射性核素肾动态显像弹丸注射方法的应用研究进展

Application study of pellet injection method of nuclide kidney dynamic imaging

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 667-671 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202004018-00085>

·综述·

纳米载体的放射性核素标记方法研究进展

安杰 李亚渊 武志芳 李思进

山西医科大学第一医院核医学科, 分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心, 太原 030001

通信作者: 李思进, Email: Lisjnm123@163.com

【摘要】 基于纳米医学策略改善放射性核素递送效率、提高获取病灶信息的灵敏度和肿瘤治疗疗效已成为当今研究的热点。虽然不同类型的纳米载体已被用作放射性示踪剂, 但放射性标记仍然是一个关键步骤。为确保放射性核素标记的标记率和稳定性, 根据纳米载体类型、放射性核素和反应条件选取最合适的放射性标记策略是至关重要的。笔者主要综述了目前有螯合剂和无螯合剂两大类放射性核素的标记策略及其优缺点, 以为放射性核素标记不同纳米载体进行核素诊疗提供帮助。

【关键词】 放射性同位素; 纳米共轭体; 同位素标记

基金项目: 国家自然科学基金(82102103、81971655); 山西省基础研究计划(自由探索类)青年科学研究项目(20210302124175)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202210013-00284](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202210013-00284)

Progress in radionuclide labeling methods for nanocarriers

An Jie, Li Yayuan, Wu Zhifang, Li Sijin

Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Molecular Imaging Precision Medical Collaborative Innovation Center, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Li Sijin, Email: Lisjnm123@163.com

【Abstract】 Improving the delivery efficiency of radioactive nuclides, increasing the sensitivity of obtaining lesion information, and enhancing the efficacy of tumor treatment based on nanomedicine strategies have become a hot research topic today. Different types of nanocarriers have been used as radioactive tracer, but radioactive labeling is still a key step. To ensure the labeling rate and stability of radionuclide-labeled nanocarriers, the most appropriate radiolabeling strategies are selected on the basis of the type of materials, radionuclides, and reaction conditions. The authors mainly reviewed the two kinds of radionuclide labeling strategies, chelator-based and chelator-free radiolabeling, as well as their advantages and disadvantages, in order to provide assistance for the labeling of different nanocarriers with radioactive nuclides for nuclide diagnosis and treatment.

【Key words】 Radioisotopes; Nanoconjugates; Isotope labeling

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82102103, 81971655); Natural Science Foundation for Young Scientists of Shanxi Province (20210302124175)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202210013-00284](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202210013-00284)

纳米载体具有独特的物理、化学和生物特性, 为克服癌症成像、诊断和治疗领域的困难提供了有效途径。核素标记的纳米载体用于活体示踪、核素治疗及预后监测等已成为放射化学和核医学领域中的研究趋势^[1-2]。纳米载体与放射性核素的结合在改善当前的癌症核素诊断和治疗方面具有巨大潜力^[3-4]。然而, 放射性核素与纳米载体之间的相

互作用、载体表面化学修饰水平等会影响纳米载体的药代动力学和药效学特性。因此, 每一种放射性标记方法都需要仔细处理多种因素的影响, 这些苛刻的要求促使研究人员为纳米载体的放射性标记不断开发不同的创新解决方案。根据标记过程中是否使用螯合剂将标记策略分为有螯合剂和无螯合剂两大类。(1)有螯合剂: 使用螯合剂通过配

位标记放射性核素,有直接标记和预标记两种方法。(2)无螯合剂:简单有效的无螯合剂标记方法能够保持纳米材料本身的特性并减少反应步骤,目前常用的策略有吸附法、掺杂法、中子质子激活法、标记佐剂法等。笔者旨在综述现有放射性核素标记纳米载体的不同策略的研究进展。

1 有螯合剂的标记策略

放射性核素通过螯合剂负载是迄今为止最广泛的经典放射标记策略。螯合剂可以通过两个或多个键结合放射性金属离子(如 ^{64}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 等),从而产生高度放射化学稳定的金属配合物^[5]。经典的放射标记方法是将放射性核素由线性配体或大环螯合物[如DTPA、去铁胺(DFO)或1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)]等直接附着于载体,如抗体、多肽、高分子聚合物^[6-7]。但采用此种方式通常需要高温(例如DOTA通常高于80℃)和优化的pH值,这可能会对蛋白或者高分子聚合物等热敏性纳米载体造成损坏^[8]。因此,对于热敏性纳米载体通常使用含有官能团的双功能螯合剂进行后络合。在使用双功能螯合剂标记放射性核素时,需要考虑纳米载体的表面功能化和螯合剂的选择。一般纳米载体表面易修饰一种或者多种化学官能团(-NH₂、-COOH、-SH等),继而实现与双功能螯合剂通过酰胺键、二硫键等化学键偶联^[9]。另外,放射性核素需与螯合剂形成稳定的配位化合物以确保放射化学稳定性,从而减少核素在体内复杂体液环境中的脱落,避免某些脏器持续吸收分离的放射性核素(例如骨对 ^{223}Ra 、 ^{89}Zr 等核素的特异性吸收)。

1.1 直接标记

直接标记是通过利用纳米载体表面活性基团或者在其表面修饰官能团涂层后标记放射性核素^[10-14]。纳米载体表面活性基团如巯基-聚乙二醇-DOTA、巯基功能化的1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1-glutaric acid-4,7-acetic acid, NODAGA)等双功能螯合剂可以通过高度稳定的Au-S键直接连接到金纳米颗粒表面,便于放射性核素的标记^[10-11]。Zhang等^[12]将DOTA-COOH和焦脱镁叶绿酸通过酰胺化反应与乙二醇壳聚糖基纳米颗粒表面的-NH₂偶联,成功标记了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和 ^{177}Lu ,标记率约为99%,并在血清中48h后仍保持稳定。Zhang等^[13]利用双功能螯合剂DOTA-COOH与 α 黑素细胞刺激素环肽类似物-NH₂的偶联,成功将放射性核素 ^{177}Lu 标记在 α 黑素细胞刺激素和聚乙二醇修饰的超小二氧化硅上,该产物用于靶向黑色素肿瘤的核素治疗,可显著抑制黑色素肿瘤的生长;但从该探针体内分布结果中可以看到肝脏、脾脏、肾脏均有较高剂量的吸收,对正常组织存在潜在的损伤风险。

1.2 预标记

与直接标记相比,预标记分为两步。首先,使用携带标签的载体在体内病灶区聚集,然后注射用于快速清除和识别载体标签的放射标记剂。因此,预标记避免了使用长寿命放射性核素,降低了放射性核素对正常组织的损伤,减少了螯合剂对纳米载体的影响,并提高了病灶成像的信噪比^[14]。目前常用的方式是通过生物正交反应形成共价键:Diels-Alder环加成反应和叠氮化物-炔环加成反应。Stéen等^[15]首先将反式环辛烯(trans-cyclooctene, TCO)功能化的生物可降解多肽-接枝多肽类聚合物经尾静脉注入小鼠体内,然后注射通过双功能螯合剂DOTA-Tz制备标记了 ^{111}In 的生物显像剂(^{111}In -Tetrazine),在体内通过 ^{111}In -Tetrazine与TCO快速生物正交反应,实现了在体核素标记用于肿瘤靶向成像。经过实验优化,注射 ^{111}In -Tetrazine 2h后就获得了较高的肿瘤/背景比,远少于单独标记核素聚合物显像所需时间,在22h后信噪比进一步改善。Man等^[16]先将二苄基环辛(DBCO)功能化抗CD20抗体肿瘤靶向非霍奇金淋巴瘤,后注射叠氮和 ^{90}Y 双功能化树突状分子(通过酰胺键偶联DOTA标记 ^{90}Y),从而增强了抗肿瘤效果,该实验结果证实了优化的双功能化树突状分子能在生理条件下与DBCO功能化 α -CD20进行快速的促进叠氮-炔环加成反应。放射性核素预标记方法改善了现有纳米载体存在药代动力学缓慢,易于在肝、脾等脏器聚集导致成像对比度低和对健康组织的高辐射剂量等问题,促进了其在临床中的广泛应用。

综上所述,通过对纳米材料表面化学进行功能化修饰,可用于螯合剂标记放射性核素,且操作相对容易。同时,双功能螯合剂标记能够在纳米载体合成的最后一步进行,减少了操作人员的射线暴露。然而,并不是所有的放射性核素都适合使用螯合剂,如 α 核素(^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 和 ^{211}At),其衰变产生放射性同位素的子体难以与载体有效结合,且缺乏适当的双功能螯合剂^[17]。此外,螯合剂的加入可能导致纳米材料理化性质的变化,并且载体功能团的解离也会造成放射性核素的脱落,这可能造成载体药代动力学和生物分布的改变,从而影响体内成像结果及治疗效果。因此,需要了解每一种放射性核素特定的配位化学并选择最佳的螯合剂标记方式以达到足够的体内稳定性。

2 无螯合剂的标记策略

有螯合剂的放射性标记策略通常需要引入功能团或螯合物,可能对纳米载体的药代动力学和毒性特性产生不利影响。而无螯合剂的标记策略是将放射性核素直接标记于纳米材料的核心或表面,利用纳米载体固有的物理化学性质来进行更直接、更省时、更有效的放射性标记,避免了对螯合剂的需求,能准确地反映纳米颗粒与生物体的相互

作用。具体方法如下。

2.1 吸附法

吸附法是放射性标记纳米载体中最常用和最直接的方法,可分为化学吸附和物理吸附。化学吸附是利用纳米载体自身的亲和性及其表面的-SH、-OH等功能化学基团与核素相互作用,从而实现放射性核素标记。Chen等^[18]首先提出利用四氧化三铁表面对砷离子的高亲和力,开发了一种^{76/77}As标记的四氧化三铁,用于PET/MRI成像。另外,Ni等^[19]发现SiO₂固有的路易斯碱特性可以与亲氧离子⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁹⁰Y、¹¹¹In和¹⁷⁷Lu等核素相结合,标记效率随着标记温度和时间的延长而增高,但对⁶⁴Cu的结合能力相对较弱。Shaffer等^[20]通过在二氧化硅表面修饰-SH(sulfur-SNP)以提高其对⁶⁴Cu的吸附能力,实验结果显示,sulfur-SNP的⁶⁴Cu的标记率(94.15%)显著高于未修饰-SH的二氧化硅(SNP)的标记率(74.4%);在乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)和血清溶液中存放24 h后的sulfur-SNP的稳定性>90%;在经过10个⁶⁴Cu的半衰期后,电镜结果显示二氧化硅的形貌、完整性和粒径均未发生改变。Shi等^[21]在另一项研究中发现还原氧化石墨烯中的 π - π 键可以与⁶⁴Cu相互作用,不需要螯合剂就能实现放射性核素的标记,并在体内表现出良好的放射稳定性;该研究结果还显示,采用螯合剂标记⁶⁴Cu时,2,2',2''-(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基)三乙酸(NOTA)和氧化石墨烯之间的非特异性相互作用会导致其在体内出现成像偏差。此外,Chao等^[22]制备了一种聚乙二醇修饰的二硫化钨纳米薄片(PEG-WS₂),通过利用¹⁸⁸Re^{IV}离子与硫原子键结合的方式将聚乙二醇锚定在二硫化钨表面的钨缺陷位点,简单混合即可得到放射性标记产率为95%的载体;在¹⁸⁸Re标记后,二硫化钨纳米薄片粒径和电位均未发生改变,即使在标准稳定性试验时,¹⁸⁸Re仍然与粒子紧密结合。总的来说,通过化学吸附进行放射性标记的方法通常不会破坏纳米颗粒的物理和生化特性,但需要放射性核素与纳米载体表面化学相匹配才能发生特异性和稳定的结合。简单、快速、高效的化学吸附标记方法在生物医学的应用上具有重大意义。

物理吸附是利用静电吸附或范德华力与分子表面相互作用和结合,从而吸附某些放射性核素。物理吸附的主要特征是在放射性核素和纳米载体表面之间不形成离散的共价键或配位共价键。Ognjanović等^[23]用聚丙烯酸修饰的氧化铁纳米颗粒表面带负电的羧基与带正电的放射性核素混合,得到了分别标记¹⁷⁷Lu和⁹⁰Y的多功能纳米载体,且标记率均>97%;但该实验未进一步观察其在不同pH溶液及其在体内放射性标记的稳定性。通过修饰纳米载体表面容易形成一个负的 ζ -电位,使得其能够与带正电的金属阳离子

在表面形成一个紧密的离子对,从而被静电捕获。然而,这种静电吸附方式容易被体内复杂的体液环境所破坏,其在体内稳定性的考察是必要的。纳米载体的表面电位还影响其在体内的吸收、分布、代谢、排泄和毒理学特性。迄今为止,通过物理吸附过程对纳米载体进行放射性标记的报道相对较少。因此,在采用物理吸附标记法时必须认真考虑放射性核素与纳米材料表面之间相互作用的强度,以避免放射性化学不稳定造成的核素脱落。

2.2 掺杂法

掺杂法一般是指在无机纳米载体合成过程中加入放射性核素。为了确保纳米载体结构的稳定,标记核素应与反应物具有相同的电荷或相似的化学性质。通过掺杂法已合成了⁶⁴Cu、⁶⁵Zn、⁶⁸Ga、¹⁰⁹Cd、¹¹¹In、¹⁵³Sm、¹⁹⁸Au等放射性核素掺杂的纳米载体^[24]。其中⁶⁴Cu是一种适合于这种标记策略的典型放射性核素。Wang等^[25]通过在CuCl₂与Na₂S高温反应体系中掺入⁶⁴Cu,制备获得了具有较高放射稳定性的⁶⁴CuS纳米颗粒。一些研究者^[26-28]将⁶⁴CuCl₂、氯金酸和乙酰丙酮铜置于油胺中,通过高温反应生成了⁶⁴CuAuNCs纳米颗粒。另外,Zhang等^[29]在室温下通过在⁶⁴CuCl₂和PEG混合溶液中加入硼氢化钠后快速搅拌,成功合成了超小纳米铜载体(⁶⁴Cu-Cu@CuOx)。还有研究人员通过微波加热水解⁶⁴CuCl₂、FeCl₂和FeCl₃混合溶液合成了⁶⁴Cu-Fe₃O₄,通过阳离子交换反应成功将微量⁶⁴Cu放射性同位素掺杂到CdSe/ZnS量子点中,且标记率达到100%^[8,30-31]。此外,Pellico等^[32]利用微波加热方式快速合成了掺杂⁶⁸Ga的超小氧化铁纳米载体,并在载体表面修饰精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽,用于靶向肿瘤的PET/MRI双模态成像,该载体的放射性核素标记率为90%,且在体外放射稳定性的测试中未发现⁶⁸Ga的脱落。放射化学掺杂法的策略是:放射性前体通常处于微量水平,放射性同位素嵌在非放射性前体纳米晶体的晶格内,因此得到的放射性标记纳米载体具有较高的放射化学稳定性。然而,该策略从一开始就将放射性核素集成到纳米载体中,合成条件要求较高,通常需要较高的温度和较长的时间,这在一定程度上增加了辐射污染的风险,且可重复性不高。同时,合适的放射性核素的选择较少也是该策略的一个限制。

2.3 粒子束或反应堆激活法

粒子束或反应堆激活法依赖于用中子和(或)质子束轰击或者反应堆辐照非放射性纳米载体,然后通过发生核反应原位产生放射性核素标记的纳米载体。适用于质子和(或)中子束轰击产生放射性核素反应的靶点有¹⁸O(p, n)¹⁸F、¹⁶O(p, α)¹³N、¹⁶⁵Ho(n, γ)¹⁶⁶Ho以及硼纳米管等,可与¹⁵³Sm和¹⁵⁹Gd通过¹⁵²Sm(n, γ)¹⁵³Sm和¹⁵⁸Gd(n, γ)¹⁵⁹Gd进行核反应^[31]。该方法的主要优点是在体外控制以及定

点激活核素,具有较高的放射化学稳定性。但这种方法需要借助加速器来产生质子和(或)中子束源,并存在一定的运输问题。在采用反应堆辐照方面,国外 ^{90}Y 玻璃微球 TheraSphere[®]已被大量临床治疗结果证明其治疗各期肝癌患者方面具有良好的效果,患者均有良好的生存期获益^[34]。然而, ^{90}Y 玻璃微球在制备的过程中需要反应堆辐照,这在一定程度上影响了其推广^[35]。粒子束或反应堆暴露可能对有机纳米材料(聚合物、蛋白等)的性能和无机纳米材料的结构造成影响,特别是当纳米载体的表面偶联生物活性分子时。到目前为止,采用粒子束或反应堆激活法制备的纳米载体鲜有报道,因此该方法的应用前景有限。

2.4 标记佐剂法

标记佐剂法能够提高放射性核素的标记率,例如:目前在碘核素的标记中常使用氯胺-T或Iodogen碘化法、在锝标记中使用 SnCl_2 等。氯胺-T或Iodogen碘化法已被广泛用于对大量生物分子中的酪氨酸残基和一些衍生物进行放射性碘化标记。这两种佐剂均为氧化剂,可与碘阴离子反应,产生亲电合成子,进一步在酪氨酸残基上的酚基邻位进行亲电取代。放射性碘化反应通常在几秒到几分钟内发生且标记产率很高。已有大量纳米载体标记放射性 ^{125}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 或 ^{131}I 用于肿瘤的核素治疗或成像,例如: Su等^[36]将 ^{131}I 通过Iodogen碘化法标记在TAT修饰的金纳米颗粒上用于肿瘤治疗,其标记率高于96%;在不同生理条件下存放25 h后放射化学纯度仍保持在78%以上,其良好的稳定性为持续治疗提供了充足的时间。 SnCl_2 因能够还原 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 使其与细胞成分结合而常被用于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的标记,但该反应无特异性,在标记过程中如有血清等其他蛋白质存在会降低标记效率。Yi等^[37]采用 SnCl_2 还原法成功将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记到以肿瘤细胞膜为模板制备的硫化铜纳米载体上, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记率为89.43%,在PBS和小鼠血清中37℃孵育1 d后仍表现出良好的放射标记稳定性,且该载体的表面生物特性及粒径均保持了良好的稳定性。Karpov等^[38]使用 SnCl_2/HCl 溶液和吐温-80成功将诊断性 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 和治疗性 ^{188}Re 放射性核素分别标记到聚乳酸、二氧化硅、金和氧化铁纳米颗粒上,且均具有较高的放射性标记率(94%~98%)和放射化学稳定性(>95%)。SPECT成像分析结果证明放射标记纳米颗粒在体内没有明显的泄漏。使用标记佐剂时需要考虑其溶解性、化学反应活性及如何与标记产物分离等问题,选择合适的标记佐剂应尽量避免对纳米载体结构造成影响。

3 小结与展望

本文综述了基于纳米载体标记放射性核素中使用螯合剂和无螯合剂两大类不同的方法。纳米载体因其自身固有的化学和物理特性为放射性核素的标记提供了便利,但每

一种放射性核素标记方法都有其固有的优点和缺点。螯合剂法适用范围广,但可能会导致纳米材料的理化性质发生变化。吸附法虽然快速且特异,但只有少数同位素和纳米载体的组合被探索过。掺杂法和粒子束或反应堆激活可提高放射性核素标记纳米载体的放射化学稳定性,但恶劣的合成条件和粒子束或反应堆可能对纳米载体造成损伤,限制了其应用前景。标记佐剂法标记率高,但与之相适应的核素选择较少。

理想的放射性核素标记方法应该是可靠、快速、安全和高效率的,并且应该对纳米载体的原始性质产生最小的影响。最终方法的选择应综合考虑放射性核素半衰期及化学活性、纳米材料的自身特点、标记过程所需的反应条件和时间之间的相适应等问题。在任何涉及放射性标记纳米载体评估的研究中应尽可能评价其不同条件下的标记稳定性,为其进一步应用奠定基础。放射性核素标记的纳米载体在基础研究和临床应用中展现出巨大的潜力及应用价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 安杰负责文献的查阅、综述的撰写;李亚渊负责文献的整理、综述的校对;武志芳负责综述的审阅与修改;李思进负责综述的总体设计与指导

参 考 文 献

- [1] 兰晓莉,安锐.分子影像靶向诊断与治疗——恶性肿瘤精准诊疗的利器[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(5): 257-259. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200323-00121.
Lan XL, An R. Molecular imaging and targeted therapy: a powerful tool for accurate diagnosis and treatment of malignant tumors[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(5): 257-259. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200323-00121.
- [2] 孙一文,赵晋华. PET分子影像探针纳米颗粒的研发与应用现状[J]. *中华核医学杂志*, 2011, 31(5): 357-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2022.05.022.
Sun YW, Zhao JH. Research and application status of PET molecular imaging probe nanoparticles[J]. *Chin J Nucl Med*, 2011, 31(5): 357-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2022.05.022.
- [3] Pei P, Liu T, Shen WH, et al. Biomaterial-mediated internal radioisotope therapy[J]. *Mater Horiz*, 2021, 8(5): 1348-1366. DOI: 10.1039/d0mh01761b.
- [4] Smith BR, Gambhir SS. Nanomaterials for in vivo imaging[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(3): 901-986. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00073.
- [5] Ma WH, Fu FF, Zhu JY, et al. ^{64}Cu -labeled multifunctional dendrimers for targeted tumor PET imaging[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(13): 6113-6124. DOI: 10.1039/c7nr09269e.
- [6] Wei WJ, Rosenkrans ZT, Liu JJ, et al. ImmunoPET: concept, design, and applications[J]. *Chem Rev*, 2020, 120(8): 3787-3851. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00738.

- [7] Holik HA, Ibrahim FM, Elaine AA, et al. The chemical scaffold of Theranostic radiopharmaceuticals: radionuclide, bifunctional chelator, and Pharmacokinetics modifying linker[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3062[2022-10-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9143622/>. DOI: 10.3390/molecules27103062.
- [8] Tang T, Wei YS, Yang QL, et al. Rapid chelator-free radiolabeling of quantum dots for *in vivo* imaging[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(46): 22248–22254. DOI: 10.1039/c9nr08508d.
- [9] Chen CC, Chan YH, Lin SL, et al. Theranostic radiolabeled nanomaterials for molecular imaging and potential immunomodulation effects[J]. *J Med Biol Eng*, 2022, 42(5): 555–578. DOI: 10.1007/s40846-022-00715-6.
- [10] Pretze M, van der Meulen NP, Wangler C, et al. Targeted ^{64}Cu -labeled gold nanoparticles for dual imaging with positron emission tomography and optical imaging[J]. *J Label Compd Radiopharm*, 2019, 62(8): 471–482. DOI: 10.1002/jlcr.3736.
- [11] Tian M, Lu W, Zhang R, et al. Tumor uptake of hollow gold nanospheres after intravenous and intra-arterial injection: PET/CT study in a rabbit VX2 liver cancer model[J]. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15(5): 614–624. DOI: 10.1007/s11307-013-0635-x.
- [12] Zhang Y, Wang GL, Li Q, et al. Acidity-activated charge conversion of ^{177}Lu -labeled Nanoagent for the enhanced photodynamic radionuclide therapy of cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(3): 3875–3884. DOI: 10.1021/acsaami.1c21860.
- [13] Zhang XL, Chen F, Turker MZ, et al. Targeted melanoma radiotherapy using ultrasmall ^{177}Lu -labeled α -melanocyte stimulating hormone-functionalized core-shell silica nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2020, 241: 119858. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119858.
- [14] Stéen EJJ, Edem PE, Nørregaard K, et al. Pretargeting in nuclear imaging and radionuclide therapy: improving efficacy of theranostics and nanomedicines[J]. *Biomaterials*, 2018, 179: 209–245. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.021.
- [15] Stéen EJJ, Jørgensen JT, Johann K, et al. *Trans*-cyclooctene-functionalized peptobrushes with improved reaction kinetics of the tetrazine ligation for pretargeted nuclear imaging[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(1): 568–584. DOI: 10.1021/acsnano.9b06905.
- [16] Man Au K, Tripathy A, Pe-I Lin C, et al. Bespoke pretargeted nanoradioimmunotherapy for the treatment of non-Hodgkin lymphoma[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1544–1563. DOI: 10.1021/acsnano.7b08122.
- [17] Majkowska-Pilip A, Gawęda W, Żelechowska-Matysiak K, et al. Nanoparticles in targeted alpha therapy[J/OL]. *Nanomaterials*, 2020, 10(7): 1366[2022-10-16]. <https://www.mdpi.com/2079-4991/10/7/1366>. DOI: 10.3390/nano10071366.
- [18] Chen F, Ellison PA, Lewis CM, et al. Chelator-free synthesis of a dual-modality PET/MRI agent[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52(50): 13319–13323. DOI: 10.1002/anie.201306306.
- [19] Ni DL, Jiang DW, Ehlerding EB, et al. Radiolabeling silica-based nanoparticles via coordination chemistry: basic principles, strategies, and applications[J]. *Acc Chem Res*, 2018, 51(3): 778–788. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00635.
- [20] Shaffer TM, Harmsen S, Khwaja E, et al. Stable radiolabeling of sulfur-functionalized silica nanoparticles with copper-64[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(9): 5601–5604. DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b02161.
- [21] Shi SX, Xu C, Yang K, et al. Chelator-free radiolabeling of nanographene: breaking the stereotype of chelation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(11): 2889–2892. DOI: 10.1002/anie.201610649.
- [22] Chao Y, Wang GL, Liang C, et al. Rhenium-188 labeled tungsten disulfide nanoflakes for self-sensitized, near-infrared enhanced radioisotope therapy[J]. *Small*, 2016, 12(29): 3967–3975. DOI: 10.1002/sml.201601375.
- [23] Ognjanović M, Radović M, Mirković M, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -, ^{90}Y -, and ^{177}Lu -labeled iron oxide nanoflowers designed for potential use in dual magnetic hyperthermia/radionuclide cancer therapy and diagnosis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(44): 41109–41117. DOI: 10.1021/acsaami.9b16428.
- [24] Lamb J, Holland JP. Advanced methods for radiolabeling multimodality nanomedicines for SPECT/MRI and PET/MRI[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(3): 382–389. DOI: 10.2967/jnumed.116.187419.
- [25] Wang ZT, Huang P, Jacobson O, et al. Biomineralization-inspired synthesis of copper sulfide-ferritin Nanocages as cancer theranostics[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(3): 3453–3460. DOI: 10.1021/acsnano.5b07521.
- [26] Sun XL, Cai WB, Chen XY. Positron emission tomography imaging using radiolabeled inorganic nanomaterials[J]. *Acc Chem Res*, 2015, 48(2): 286–294. DOI: 10.1021/ar500362y.
- [27] Zhao YF, Detering L, Sultan D, et al. Gold nanoclusters doped with ^{64}Cu for CXCR4 positron emission tomography imaging of breast cancer and metastasis[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(6): 5959–5970. DOI: 10.1021/acsnano.6b01326.
- [28] Heo GS, Zhao YF, Sultan D, et al. Assessment of copper nanoclusters for accurate *in vivo* tumor imaging and potential for translation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(22): 19669–19678. DOI: 10.1021/acsaami.8b22752.
- [29] Zhang XH, Detering L, Sultan D, et al. CC chemokine receptor 2-targeting copper nanoparticles for positron emission tomography-guided delivery of gemcitabine for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1): 1186–1198. DOI: 10.1021/acsnano.0c08185.
- [30] Wong RM, Gilbert DA, Liu K, et al. Rapid size-controlled synthesis of dextran-coated, ^{64}Cu -doped iron oxide nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(4): 3461–3467. DOI: 10.1021/nm300494k.

- [31] Sun XL, Huang XL, Guo JX, et al. Self-illuminating ^{64}Cu -doped CdSe/ZnS Nanocrystals for in vivo tumor imaging[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(5): 1706–1709. DOI: 10.1021/ja410438n.
- [32] Pellico J, Ruiz-Cabello J, Saiz-Alía M, et al. Fast synthesis and bioconjugation of ^{68}Ga core-doped extremely small iron oxide nanoparticles for PET/MR imaging[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2016, 11(3): 203–210. DOI: 10.1002/cmml.1681.
- [33] da Silva WM, de Andrade Alves E Silva RH, Cipreste MF, et al. Boron nitride nanotubes radiolabeled with ^{153}Sm and ^{159}Gd : potential application in nanomedicine[J]. *Appl Radiat Isot*, 2020, 157: 109032. DOI: 10.1016/j.apradiso.2019.109032.
- [34] Karpf MA. A phase III clinical trial of intra-arterial yttrium-90 glass microspheres in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(S3): 477. DOI: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.477.
- [35] Jernigan SR, Osborne JA, Mirek CJ, et al. Selective internal radiation therapy: quantifying distal penetration and distribution of resin and glass microspheres in a surrogate arterial model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(6): 897–904.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.02.022.
- [36] Su WW, Chen C, Wang T, et al. Radionuclide-labeled gold nanoparticles for nuclei-targeting internal radio-immunity therapy[J]. *Mater Horiz*, 2020, 7(4): 1115–1125. DOI: 10.1039/c9mh01725a.
- [37] Yi X, Shen ML, Liu XP, et al. Diagnostic radionuclides labeled on biomimetic nanoparticles for enhanced follow-up photothermal therapy of cancer[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(20): 2100860. DOI: 10.1002/adhm.202100860.
- [38] Karpov T, Postovalova A, Akhmetova D, et al. Universal chelator-free radiolabeling of organic and inorganic-based nanocarriers with diagnostic and therapeutic isotopes for internal radiotherapy[J]. *Chem Mater*, 2022, 34(14): 6593–6605. DOI: 10.1021/acs.chemmater.2c01507.

(收稿日期: 2022-10-17)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2023 年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

- ATP**(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷
AUC(area under curve), 曲线下面积
CI(confidence interval), 置信区间
CT(computed tomography), 计算机体层摄影术
CV(coefficient of variation), 变异系数
DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸
DTC(differentiated thyroid cancer), 分化型甲状腺癌
DTPA(diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸
DWI(diffusion weighted imaging), 弥散加权成像
FDG(fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖
MDP(methylenediphosphonate), 亚甲基二膦酸盐
MIBI(methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异脒
MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像
MTT(3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐
PBS(phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液
PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应
PET(positron emission tomography), 正电子发射断层显像术
RBC(red blood cell), 红细胞
RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸
ROC(receiver operating characteristic), 受试者工作特征
ROI(region of interest), 感兴趣区
SER(sensitization enhancement ratio), 放射增敏比
SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术
SUV(standardized uptake value), 标准化摄取值
SUV_{max}(maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值
SUV_{mean}(mean standardized uptake value), 平均标准化摄取值
SUV_{min}(minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值
T1WI(T1 weighted image), T1加权成像
T2WI(T2 weighted image), T2加权成像
T3(triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸
T4(thyroxine), 甲状腺素
TNF(tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子
TNM(tumor, node, metastasis), 肿瘤、淋巴结、转移
T/NT(the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值
TSH(thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素
WBC(white blood cell), 白细胞
WHO(world health organization), 世界卫生组织

本刊编辑部