

## 放射性同位素 $^{18}\text{F}$ 在核医学中的研究进展

谢 波, 胡 睿

(中国工程物理研究院 核物理与化学研究所, 四川 绵阳 621900)

**摘要:** 通过对近年来 $^{18}\text{F}$ 在肿瘤显像中的应用、标记合成与分析技术、制备途径及 $^{18}\text{F}$ 发生器的选材设计分析可知: $^{18}\text{F}$ -FDG PET 肿瘤显像是迄今为止临床应用最为广泛和成功的正电子肿瘤显像方法。核医学显像技术的进步带动了体内放射性药物的发展, $^{18}\text{F}$ 用于临床诊断和标记研究已进入了一个崭新的时代;目前制备 $^{18}\text{F}$ 的主要手段是通过质子辐照 $^{18}\text{O}$ 富集水, $^{18}\text{F}$ 发生器的选材与构型设计是最重要的关键技术。

**关键词:**  $^{18}\text{F}$ ; 同位素; 进展

中图分类号: R817; TQ463 文献标志码: A 文章编号: 1000-7512(2009)04-0247-06

## Development of Radioisotope $^{18}\text{F}$ in Nuclear Medicine

XIE Bo, HU Rui

(Institute of Nuclear Physics and Chemistry, CAEP, Mianyang 621900, China)

**Abstract:** The application of  $^{18}\text{F}$  in tumor imaging, the marking synthesis and analysis techniques of  $^{18}\text{F}$  radiopharmaceutical, the way of preparation for  $^{18}\text{F}$  and the material selecting for  $^{18}\text{F}$  generator design were summarized.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET tumor imaging is the most wide and successful method of positron imaging for tumor in clinic. Due to the progress of nuclear medicine imaging technology leading the development of the in vivo radiopharmaceuticals,  $^{18}\text{F}$  drug for the diagnosis and clinical markers has entered a new era. Moreover, it is the primary means to prepare  $^{18}\text{F}$  through the proton bombarding  $^{18}\text{O}$  enriched water. The material and configuration designing of  $^{18}\text{F}$  generator are the most important key technologies.

**Key words:**  $^{18}\text{F}$ ; isotope; development

放射性同位素 $^{18}\text{F}$ 的应用已深入到生物学、遗传工程、地球科学、材料科学等诸多领域,尤其在核医学诊断方面的应用最为活跃。目前,主要通过质子辐照 $^{18}\text{O}$ 富集水生产 $^{18}\text{F}$ <sup>[1-2]</sup>, $^{18}\text{O}$ 亦成为业内人士关注的焦点。而 PET 进入临床

标志着核医学进入了一个崭新的时代。PET 是利用相对布置的探测器对正电子湮没时放出的 0.51 MeV  $\gamma$  量子进行符合测定,对人体内部脏器的形态与功能可进行动态、定量、立体观察,从“外部”(Vonaupen)定量地掌握目标器官的生物

化学过程。核医学显像技术的进步带动了体内放射性药物的发展。如, $^{18}\text{F}$  标记的脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG)、3-脱氧-3- $^{18}\text{F}$ -胸腺嘧啶核苷( $^{18}\text{F}$ -FLT)等药物,既可以用于诊断心肌和脑部疾病,又可以用于人体任何部位肿瘤的定位,需求量日渐增加。由于 $^{18}\text{F}$  标记 PET 药物发展迅速,涉及面极广,难以对其进行全面的综述。本文拟从其在肿瘤显像中的应用、标记合成与分析技术、制备三个角度进行概述。为今后开展高效率与高纯度的 $^{18}\text{F}$  合成提供参考。

## 1 $^{18}\text{F}$ 在肿瘤显像中的应用

### 1.1 $^{18}\text{F}$ -FDG

$^{18}\text{F}$ -FDG 是最常用的 PET 放射性药物,在不影响人体内环境平衡的生理条件下,可用于研究和早期诊断肿瘤生物改变,检测肿瘤代谢、低氧组织、组织血流灌注、受体、细胞增殖、药物耐受机理和治疗药物吸收功能等,具有适用范围广、灵敏度高、分辨率好和稳定性强等优点。由 SciFinder 提供的数据表明,在 1979—2008 年间,每年关于 $^{18}\text{F}$ -FDG 的报道呈直线攀升的趋势<sup>[3-4]</sup>,临床研究中提到的“PET”就几乎成了 $^{18}\text{F}$ -FDG 的代名词。

$^{18}\text{F}$ -FDG PET 肿瘤显像是迄今为止临床应用最为广泛和成功的正电子肿瘤显像方法。其生物学基础在于 $^{18}\text{F}$ -FDG 能被肿瘤细胞摄取,肿瘤组织中的 $^{18}\text{F}$ -FDG 分布水平明显高于肿瘤组织周围正常组织内 $^{18}\text{F}$ -FDG 的分布。马丽莉等<sup>[5]</sup>认为, $^{18}\text{F}$ -FDG PET 在肺癌的诊断、临床分期、疗效评价及生存期的预测中起着重要的作用,其效果明显优于 CT 检查。CT 是根据淋巴结是否肿大来判断有无淋巴结转移,存在一定比例的假阳性和假阴性,而 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 可以从病灶对 FDG 的摄取情况作出有无淋巴结转移的判断,两种影像互补可以提高诊断肿瘤病人淋巴结转移的准确率。丁勇等<sup>[6]</sup>对 33 例经胃镜检查初步诊断为胃癌的患者进行 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 检查,并经手术和病理证实, $^{18}\text{F}$ -FDG PET 对于肿瘤原发病灶诊断准确率为 97%(32/33),1 例假阴性,远处转移准确率为 100%(6/6);还对 24 例经肠镜检查初步诊断为直肠、结肠癌的患者进行了同样的显像研究,证实 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 诊断

具有灵敏度高、假阴性率低的特点<sup>[7]</sup>。肿瘤经手术和放疗后,解剖形态发生很大变化,往往难以根据 CT 和 MRI 区分复发、瘢痕或坏死组织,只能在治疗结束后 6~8 个月才能显示,而 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 在数天之后即可判断,比 CT 和 MRI 更早反应治疗后的变化<sup>[8]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 分辨力范围为 4~5 mm,在融合图像上可以根据 FDG 的摄取情况判断 CT 或 MRI 出现的变化是否为复发<sup>[9]</sup>。但是, $^{18}\text{F}$ -FDG PET 也存在较大缺陷:一是对许多疾病前期灶的预测不足,不能将肿瘤与炎症灶区分开<sup>[10]</sup>;二是由于大脑皮层对 FDG 的摄取甚高,并且 FDG 经泌尿系统进行排泄,使 FDG PET 显像在颅内及盆腔肿瘤的诊断方面受到限制,但可通过与 $^{11}\text{C}$ -胆碱显像剂的联用提高诊断的准确率<sup>[11]</sup>。

### 1.2 $^{18}\text{F}$ -FLT

$^{18}\text{F}$ -FLT 也是一种潜在的临床放射性药物和核酸代谢显像剂,对在精确、适形和调强放疗中确定生物靶区具有重要临床意义,但其肝摄取很高,有可能限制了其在肝脏肿瘤中的应用。Mier 等<sup>[12]</sup>曾概述了 $^{18}\text{F}$ -FLT 在放射化学及生物学方面的行为;鉴于以前制备的 $^{18}\text{F}$ -FLT 放化产率不高<sup>[13]</sup>,Martin 等<sup>[14]</sup>研究了一种新的制备工艺,结果显示,该工艺对提高产率有一定效果;de Grado 等<sup>[15-16]</sup>则发现,可以借助 5-氟尿嘧啶(5-FU)来调节动物模型的 RIF-1 肿瘤对 $^{18}\text{F}$ -FLT 的吸收量。陆春雄等<sup>[17]</sup>考察了 $^{18}\text{F}$ -FLT 的稳定性及其在肿瘤模型鼠的 microPET 显像,其结果表明, $^{18}\text{F}$ -FLT 作为显像剂,能够清晰地观察到接种部位的放射性浓聚。表 1 列出了其它一些 $^{18}\text{F}$  标记化合物在肿瘤显像中的应用。

分析前述 $^{18}\text{F}$  标记化合物在临床上的应用,在肿瘤显像中的应用可分为代谢显像(包括葡萄糖、氨基酸或蛋白质、磷脂和核酸代谢)、受体显像(神经多肽、类固醇等)、乏氧显像、细胞凋亡显像、反义显像等方面。虽然我国 FDG PET、PET/CT 工作取得了一定成绩,并陆续有新的正电子标记的放射性药物的实验研究和临床前应用研究报道,诸如上述所提到的 $^{18}\text{F}$ -FLT、 $^{11}\text{C}$ -胆碱等,但距临床应用还需大宗样本量的临床试验研究和验证,还需研发对肿瘤诊断与治疗具有高度选择性和特异性的正电子药物。

表 1 一些<sup>18</sup>F 标记化合物在肿瘤显像中的应用

英文名称	简称	显像对象
9-[3- <sup>18</sup> F-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine <sup>[18]</sup>	<sup>18</sup> F-FHPG	神经胶质细胞瘤
9-(4- <sup>18</sup> F-fluoro-3-hydroxymethylbutyl)guanine <sup>[21]</sup>	<sup>18</sup> F-FHBG	结肠癌
8- <sup>18</sup> F-fluorogaciclovir <sup>[22]</sup>	<sup>18</sup> F-FGCV	新型 PET 受体探针
2-deoxy-2-fluoro-5-[ <sup>18</sup> F]fluoro-1-β-D-arabinofuranosyluracil <sup>[22]</sup>	<sup>18</sup> F-FFAU	可替代 <sup>18</sup> F-FHBG
3-(2-[ <sup>18</sup> F]fluoroethyl)spiperone <sup>[22]</sup>	<sup>18</sup> F-FESP	多巴胺-D <sub>2</sub> 受体
2-deoxy-2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-5-methyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil <sup>[22]</sup>	<sup>18</sup> F-FMAU	脑肿瘤与胸腔肿瘤
1-[ <sup>18</sup> F]fluoro-3-tosylpropane <sup>[23]</sup>	<sup>18</sup> F-FTP	心肌灌注示踪剂
3-L-[ <sup>18</sup> F]fluoro-methyltyrosine <sup>[24]</sup>	<sup>18</sup> F-FMT	氨基酸代谢显像剂
6-(4-[ <sup>18</sup> F]fluoro-benzyloxy)-9H-purine-2-ylamine <sup>[25]</sup>	<sup>18</sup> F-FBG	AGT
Syn-and-anti-1-amino-3-[ <sup>18</sup> F]fluoromethyl-cyclobutane-1-carboxylic-acids <sup>[26]</sup>	<sup>18</sup> F-FMACBC	神经胶质细胞瘤
<sup>18</sup> F-Fluorouracil <sup>[27]</sup>	<sup>18</sup> F-Fu	腹水癌
<sup>18</sup> F-Sodium fluoride misoprostol triazole <sup>[28]</sup>	<sup>18</sup> F-MISO	乏氧组织
<sup>18</sup> F-16- <i>a</i> -Fluoride estradiol <sup>[29]</sup>	<sup>18</sup> F-FES	雌激素受体
<sup>18</sup> F- <i>a</i> -Black cells excited hormone <sup>[30]</sup>	<sup>18</sup> F- <i>a</i> -MSH	黑色素瘤
7 $\alpha$ - <sup>18</sup> F-17- <i>a</i> -Methyl-5 $\alpha$ -Dihydro-testosterone <sup>[31]</sup>	7 $\alpha$ - <sup>18</sup> F-MDHT	前列腺癌

## 2 <sup>18</sup>F 标记合成与分析技术

肿瘤 PET 药物是当前核医学放射性药物研究领域的热点之一,其主要方向是如何获得具有特异性或靶向性的前体或分子探针。目前许多医用回旋加速器生产的 PET 药物可以通过自动化合成模块,快速获得供临床应用的 PET 药物,95%以上为<sup>18</sup>F-FDG。

在合成方面,研究者们主要追逐最小成本下的合成效率。张锦明等<sup>[32]</sup>为提高<sup>18</sup>F-FDG 的合成效率,在 2001 年采用超声波法进行合成,其不校正效率(EOS)达到 60%,与经典方法相比,<sup>18</sup>F 利用率提高了 10%,反应管的放射性吸附下降了 5%;他们又于 2003 年研究了固相萃取柱水解法合成<sup>18</sup>F-FDG<sup>[33]</sup>,2004 年深入分析了单管法影响合成效率的因素<sup>[34]</sup>,通过优化合成时间、降低体系中水含量和控制气流,<sup>18</sup>F-FDG 的 EOS 提高到 69.3%。李谷才等<sup>[20]</sup>则采用正交法对标记条件进行优化,制备了<sup>18</sup>F 标记中间体 4-<sup>18</sup>F-氟苯甲醛,EOS 达到 62.1%。

在分析方面,主要集中于<sup>18</sup>F-FDG 纯度的色谱测定和辐射吸收剂量的估算。陈立光<sup>[35]</sup>等采用高效液相色谱(HPLC)法分析了<sup>18</sup>F-FDG 的放化纯度;叶肇云等<sup>[36]</sup>采用薄层色谱和纸色谱法建立了测定<sup>18</sup>F-FDG 注射液放化纯度的分析手段;为了实现<sup>18</sup>F-FDG 和其它<sup>18</sup>F 亲核标记正

电子药物的质量监控,花宁<sup>[37]</sup>与何山震<sup>[38]</sup>均采用气相色谱法分别测定了<sup>18</sup>F-FDG 中具有强毒性的氨基聚醚(Kryptofix)和有机溶剂的残留量,具有检测快速、灵敏、重现性好的特点;唐刚华等<sup>[39]</sup>通过测定小鼠内各脏器放射性分布,换算至标准人体内分布数据,按标准医学内照射吸收剂量算法(MIRD)估算了人体内 O-(2-<sup>18</sup>F-氟代乙基)-L-酪氨酸(FET)的辐射吸收剂量,结果表明人体骨内最高,脑内最低。

## 3 <sup>18</sup>F 的制备

### 3.1 制备途径

由于<sup>18</sup>F 半衰期较短,必须在生产后尽快投入使用,不易为积累足够多的量而拖延使用,生产过程中任何环节的缺陷都对使用者有迅速、直接的影响,所以生产过程的可靠性和可预见能力十分重要。<sup>18</sup>F 目前的制备主要有下列 4 种途径,如表 2 所示。

表 2 中,第一种方法制取的<sup>18</sup>F 属于有载体的氟化产物,是利用氘核照射氖,在镍材质的靶腔中得到含量约占 0.1%的<sup>18</sup>F 产物,反应能量较低,活性不高,生产进行时间较长,不利于<sup>18</sup>F 的采集。第四种方式实际上是不可取的,理论产量太低,<sup>3</sup>He 自身的价值和得到的困难程度不逊于<sup>18</sup>F。第二、三种方法的制备反应是相同的,只

是后者相对困难,因为 $^{18}\text{F}$ 很容易起反应,有一项关键技术——将辐照中间产物借助化学法于微量冷氟气体的存在下转化成 $^{18}\text{F}-\text{CH}_3\text{F}$ ——十分棘手,难以从气态介质中回收,理论产量不高。但 Hess 等<sup>[40]</sup>坚持认为采用两步辐照法较为理想,即先用质子辐照 $^{18}\text{O}$ -富集氧气,形成的 $^{18}\text{F}$ 沉积在靶体的内表面上,再将剩余的 $^{18}\text{O}$ -富集氧气低温回收,引入氟气与冷氟混合,在较短时间的质子辐照下完成气态氟与第一步沉积的放射性氟之间的同位素交换,得到回收态的 $^{18}\text{F}$ ,比活度可达 $1.94 \times 10^{13} \sim 3.33 \times 10^{13}$  Bq/g。第二种方法具有明显的产量优势,通过质子辐照 $^{18}\text{O}$ -富集水能够得到未添加载体的 $^{18}\text{F}$ 氟化物,成为目前国际上的主流方式。此外,还有辐照 $^{18}\text{O}$ -富集 $\text{CO}_2$ 的报道出现<sup>[41]</sup>。

表 2  $^{18}\text{F}$  的主要制备途径

序号	制备反应	能量范围/ MeV	富集靶理论产量/ (MBq · A <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> )
1	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha) ^{18}\text{F}$	0~14	1 110
2	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n}) ^{18}\text{F}/\text{H}_2^{18}\text{O}(\text{D})$	3~16	2 960
3	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n}) ^{18}\text{F}/^{18}\text{O}(\text{g})$	3~16	<1 000
4	$^{16}\text{O}(\text{}^3\text{He}, \text{p}) ^{18}\text{F}$	14~41	481

为了生产效率,希望 $^{18}\text{O}$ 富集水浓度越大越好,但 95%的 $^{18}\text{O}$ 富集水售价每毫升 150 美元,高成本的压力使 $^{18}\text{O}$ 的存储和再利用变得相当重要。美国专利<sup>[42]</sup>中一个典型的 $^{18}\text{F}$ 生产流程是:靶通过注射器或泵装载 $^{18}\text{O}$ 富集水 0.8 mL,另外 1.2 mL 填满基线,水传输系统通过阀与靶隔离,靶被辐照,这就是所谓的“静态靶”。被辐照的水依靠内部气体压力从靶中移走,在质子屏蔽收集系统中传输大约 8 m 的距离后, $^{18}\text{F}$ 同位素从水中被分离和被处理成一种辐照制药成分。每一次运行 $^{18}\text{O}$ 要损失 25%~30%,它的消耗有 3 种方式。一是以一个非常小的量( $10^{-9}$ 量级升)转变成 $^{18}\text{F}$ ;二是传输系统和存储容器的泄漏及同位素交换(在靶中与 $^{16}\text{O}$ ),每一次运行 1~2 h 后, $^{18}\text{O}$ 水的富集因子从 95%下降到 85%~90%,富集因子的降低造成辐照时间必须延长,80%是最低要求;三是加压的靶材料和附属管道的泄漏,这可能造成灾难性的后果。靶的冷却依

靠液态水材料,1 mL 靶必须消耗 500 W 以上的热,有可能造成靶箔破裂,靶的热稳定性丧失。这样,包含小量水的密封材料及其密封问题必须得到解决。

尽管最初的 $^{18}\text{O}$ 富集水有 70%~75%被保留,最大的损失却来自于污染,在液态水中的任何污染物都能促进“过热流”的形成。要达到更长时间的连续辐照,专利中采取了 4 个关键技术:一是靶腔至少保持压力为 1.72 MPa;二是每 2 min 循环一次 $^{18}\text{O}$ 富集水;三是靶环中 $^{18}\text{O}$ 富集水的体积至少是靶腔中的 10 倍;四是 $^{18}\text{O}$ 富集水离开靶腔时充分冷却。

整个 $^{18}\text{F}$ 的生产流程,尤其是辐照过程,目前还无法在线监测,靶材料的损失也无法计算<sup>[43]</sup>。而关于 $^{18}\text{F}$ 的详细靶化学可以参见 Stocklin 和 Pike 的专著<sup>[44]</sup>。

### 3.2 $^{18}\text{F}$ 发生器的选材与设计

$^{18}\text{F}$ 发生器的设计要考虑多方面因素的影响,包括直接关系到获取最佳照射衰减条件的腔体厚度、冷却液厚度和类型、靶体的选材及其合理的几何构型、靶体材料的热转移能力等,下面将着重阐述发生器的选材与构型设计。

$^{18}\text{F}$ 的制取量微小,是以 $10^{-8}$  g 数量级计算的。如果它与靶腔的内表面层材料还发生反应,形成难溶的复合物,其结果就导致随后对活性氟离子的萃取被降低,以至降低产率而影响生产成本。所以在设计发生器时首先对靶腔进行材质(主要为金属)选取就显得尤为重要,有关文献选用的材质列于表 3。

由表 3 可见,Ag 拥有最高的热导性能,这也是采用它作靶腔的缺点所在,因为在辐照条件下,Ag 通常要形成部分胶体污染溶液,引起对 $\text{F}^-$ 的捕获,产生损耗<sup>[45]</sup>。Ag 还有易被磨损和氧化的缺点,在此方面,金属 Ti 是它的良好替代材料<sup>[46]</sup>。Au 虽然也是一种导热性高的金属,但其化学性质极不活泼,常用于带有腐蚀性或高温的环境中。文献中也有选用两种金属作为腔材的,例如 Mirzaii 等<sup>[47]</sup>设计的双层球形靶腔,采用 Al-Au 合金得到了良好的效果。美国专利<sup>[42]</sup>中采用 Co 合金材料,密封材料是 Ag 的 O 形圈,连接材料是 316 不锈钢管(1/16 英寸,0.16 cm)和 PEEK 管(1/32 英寸,0.08 cm),泵的材料更加复杂和昂贵,红宝石阀座,蓝宝石活塞和镀金的不锈钢弹簧。

表3 现有<sup>18</sup>F发生器靶腔的材料类型与性质

金属类型	热导性/ (W · cm <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	电子阻抗/ (Ω · cm)	热膨胀系数
Ag	4.29	1.59	19.20
Cu	4.01	1.67	16.50
Au	3.17	2.35	14.16
Al	2.37	2.65	23.03
Ti	0.22	42.00	8.35
Ni	0.91	6.84	13.30
Nb	0.54	12.50	7.07

构型设计中球体构型最为常见,在给定的腔体厚度下,这种构型的靶腔能够很好地承受压力,并表征出最大的稳压值  $P_{\max}$ <sup>[48]</sup>,其计算公式为:  $P_{\max} = 4 h \times \sigma / d$ 。其中,  $h$  为腔体厚度;  $\sigma$  为张力;  $d$  为球腔直径。需要指出的是,该公式没有考虑在升温条件下嵌入管和材料带来的影响。由该式可见,构型与构材直接决定了所能承受的最大压力,根据该式计算出的靶压,对于评估出最佳的靶料填充办法和辐照条件具有举足轻重的意义。最后,在设计腔内构型时,还要顾及到腔材的性质<sup>[49]</sup>。例如金属 Ti,它的导热性能差,所以有必要在腔内结构设计时添加一些鳍板来帮助其散热,以及这些鳍板合适的形状<sup>[50]</sup>。总之,构型的设计要综合考虑,势必做到周全。

#### 4 结束语

目前全球 PET 数量每年增长 15%<sup>[51]</sup>,尽管<sup>18</sup>F 的造价高昂、技术工艺复杂,但人类为彻底战胜癌症,使<sup>18</sup>F 除了在临床诊断上发挥作用外,在放射治疗方面,尤其是近距离治疗方面也具有很大潜力。肿瘤 PET 放射性药物具有广阔应用前景的同时,也面临巨大的挑战,这需要科技工作者研发出具有优良理化和生物学性能、满足临床需要的新型药物,并能真正解决临床问题。

#### 参考文献:

[1] 马崇智. 放射性同位素手册[M]. 北京: 科学出版社, 1979: 486.  
 [2] 肖啸庵. 同位素分离[M]. 北京: 原子能出版社, 1999: 35.  
 [3] Young H, Baum R, Cremerius U. Measurement of clinical and subclinical tumor response using [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography[J]. European Journal Cancer, 1999, 35: 1 773-1 782.  
 [4] 何山震, 王淑侠, 陈立光, 等. 气相色谱法对<sup>18</sup>F-

FDG 中有机溶剂残留的测定[J]. 同位素, 2008, 21(1): 58-60.  
 [5] 马丽莉, 雷勇, 邓候富. 肺癌患者<sup>18</sup>F-FDG-PET 的临床意义[J]. 同位素, 2001, 14(4): 196.  
 [6] 丁勇, 田嘉禾, 姚树林, 等. <sup>18</sup>F-FDG-PET 在胃癌诊断中的应用价值[J]. 同位素, 2004, 17(1): 27.  
 [7] 丁勇, 田嘉禾, 卫勃, 等. <sup>18</sup>F-FDG-PET 在直肠、结肠癌诊断中的价值[J]. 同位素, 2006, 19(3): 146-150.  
 [8] Giannopoulou C. The role of SPET and PET in monitoring tumor response to therapy[J]. European Journal Nuclear Medical Mol Imaging, 2003, 30: 1 173-1 200.  
 [9] Minn H, Joensuu H, Ahonen A. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors[J]. Cancer, 1998, 61: 1 778-1 781.  
 [10] Sheila R, Afshin S, Lisa C. Positron emission tomography: an independent indicator of radiocurability in head and neck carcinomas[J]. Am J Clin, 2000, 23: 164-169.  
 [11] 郭喆, 张锦明. <sup>11</sup>C-胆碱在 PET 肿瘤显像中的应用[J]. 同位素, 2005, 18(3): 178-182.  
 [12] Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M. [<sup>18</sup>F]FLT: portrait of a proliferation marker[J]. Eur J Nucl Med, 2002, 29: 165-169.  
 [13] Wodarski C. Synthesis of 3-deoxy-3-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine with 2,3-anhydro-5-o-(4,4-dimethoxytrityl) thymidine [J]. J Labelled Compd Rad, 2000, 43: 1 211-1 228.  
 [14] Martin SJ. A new precursor for the radiosynthesis of [<sup>18</sup>F]FLT[J]. Nucl Med Biol, 2002, 29: 263-273.  
 [15] de Grado TR, Baldwin SW. Synthesis and evaluation of <sup>18</sup>F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers[J]. J Nucl Med, 2001, 42: 1 805-1 814.  
 [16] de Grado TR, Reiman RE, Price DT. Pharmacokinetics and radiation dosimeter of <sup>18</sup>F-fluorocholeline[J]. J Nucl Med, 2002, 43: 92-96.  
 [17] 陆春雄, 王正武, 蒋泉福, 等. <sup>18</sup>F-FLT 的制备及其 microPET 显像[J]. 同位素, 2008, 21(3): 145-150.  
 [18] Hospers GA, Calogero A. Monitoring of herpes simplex virus thymidine kinase enzyme activity using positron emission tomography[J]. Cancer Res, 2000, 60: 1 488-1 491.  
 [19] 王荣福. 放射性正电子药物在肿瘤中的应用研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 21(1): 80-83.  
 [20] 李谷才, 尹端址, 程登峰, 等. 4-[<sup>18</sup>F]氟苯甲醛的放射化学合成[J]. 同位素, 2006, 19(2): 87-92.

- [21] Alauddin MM, Shahinian A, Gordon EM. Pre-clinical evaluation of the peniciclovir analog 9-(4-[<sup>18</sup>F]fluoro-3-hydroxymethylbutyl) guanine for in vivo measurement of suicide gene expression with PET[J]. J Nucl Med, 2001, 42: 1 682-1 690.
- [22] Matthias G, Sajinder K. Applications of positron-emitting halogens in PET oncology(Review)[J]. International Journal of Oncology, 2003, 22: 253-267.
- [23] Shiue CY, Alawi AA. [<sup>18</sup>F]Fluoropropyls-qualamine as an angiogenesis imaging agent[J]. J Labeled Compd Rad, 2001, 44: S391-S392.
- [24] Vasdev N, Chirakal R, Schrobilgen GJ. Selectivity of elemental fluorine towards L-tyrosine and L-methyltyrosine in acidic media and syntheses of their [<sup>18</sup>F]3-fluoro and [<sup>18</sup>F]3,5-difluoro derivatives[J]. J Fluorine Chem, 2001, 111: 17-25.
- [25] Vaidyanathan G, Affleck DJ, Cavazos CM. Radiolabeled guanine derivatives for the in vivo mapping of o-alkyl-guanine-DNA alkyltransferase: 6-(4-[<sup>18</sup>F]fluoro-benzyloxy)-9H-purin-2-ylamine and 6-(4-[<sup>18</sup>F]iodo-benzyloxy)-9H-purin-2-ylamine[J]. Bioconjug Chem, 2000, 11: 868-875.
- [26] Martarello L, Mcconathy J, Camp VM. Synthesis of syn and anti-1-amino 3 [<sup>18</sup>F]fluoromethyl cyclobutane-1-carboxylic acid(FMACBC) potential ligands for tumor detection[J]. J Med Chem, 2002, 45: 2 250-2 259.
- [27] Boersma HH, Kietselaer B. Past, present, and future of annexin A5: from protein discovery to clinical application[J]. J Nucl Med, 2005, 46(12): 2 035-2 050.
- [28] 陈刚, 王荣福. 核医学肿瘤乏氧显像的进展[J]. 北京大学学报:医学版, 2006, 38(3): 335-337.
- [29] Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in oncology-role in diagnosis and treatment[J]. Bio-drugs, 2005, 19(3): 145-163.
- [30] 周克, 杨勤, 向燕. 正电子放射性药物的现状与进展[J]. 西南军医, 2005, 7(2): 47-48.
- [31] 李彪, 朱成谋. 正电子放射性药物的临床应用与进展[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(2): 93-95.
- [32] 张锦明, 田嘉禾, 陈英茂, 等. 超声波合成 2-<sup>18</sup>F-FDG 的初步研究[J]. 同位素, 2001, 14(3-4): 196-200.
- [33] 张锦明, 田嘉禾, 宦定才. 固相萃取柱上水解法合成<sup>18</sup>F-FDG[J]. 同位素, 2003, 16(2): 88.
- [34] 张锦明, 田嘉禾, 郭喆, 等. 影响 2-<sup>18</sup>F-FDG 合成效率因素再探[J]. 同位素, 2004, 17(3): 160-163.
- [35] 陈立光, 唐安戌, 何山震, 等. HPLC 法分析<sup>18</sup>F-FDG 放化纯度[J]. 同位素, 2001, 14(3-4): 214-217.
- [36] 叶肇云, 齐秀珍. <sup>18</sup>F-FDG 注射液放化纯度的测定[J]. 同位素, 2004, 17(2): 104-107.
- [37] 花宁, 陈立光. 气相色谱法直接测量<sup>18</sup>F-FDG 中 Kryptofix2.2.2 的含量[J]. 同位素, 2007, 20(2): 105-108.
- [38] 何山震. 气相色谱法<sup>18</sup>F-FDG 中有机溶剂残留的测定[J]. 同位素, 2008, 19(1): 58-60.
- [39] 唐刚华, 唐小兰, 王明芳, 等. 人体内 O-(2-<sup>18</sup>F-氟代乙基)-L-酪氨酸辐射吸收剂量的估算[J]. 同位素, 2004, 17(2): 69-73.
- [40] Hess E, Blessing G, Coenen HH. Improved target system for production of high purity[J]. Appl Radiat Isot, 2000, 52(6): 1 431-1 440.
- [41] Firouzbakht ML, Schlyer DJ, Foeler JS. Cryogenic target design considerations for the production of [<sup>18</sup>F]fluoride from enriched [<sup>18</sup>O]carbon dioxide[J]. Nucl Med Biol, 1999, 26(7): 749-753.
- [42] Kiselev Y. Process and apparatus for production of F-18 fluoride; United States Patent, 6567492 [P]. 2003-05-20.
- [43] Helmeke H. A water Target with beam sweep for routing fluorine-18 production[J]. Appl Radiat Isot, 2001, 54(5): 753-759.
- [44] Stocklin G, Pick VW. Radiopharmaceuticals for positron emission tomography[M]//Developments in Nuclear Medicine. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1993.
- [45] Backer DW, Erbe D. A new high current spherical target design for <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F with 18MeV protons [C]// 7th Workshop on Targetry and Target Chemistry. Heidelberg; Nuremberg University Press, 1997: 268-269.
- [46] Berridge MS, Voelker KW. High yield O-18 water target for F-18 production on MC-17 cyclotrons [J]. Nucl Med Biol, 2002, 28: 203-207.
- [47] Mirzaii M, Afrideh H. Production of [<sup>18</sup>F]fluoride with a high-current two layer spherical gold target [J]. Iran J Radiat Res, 2003, 1(2): 119-124.
- [48] Zeisler SK, Becker DW. A water-cooled spherical niobium target for the production of [<sup>18</sup>F]fluoride [J]. Appl Radiat Isot, 2000, 53: 449-453.
- [49] Fuchtnner F. Basic hydrolysis of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucose in the preparation of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose[J]. Applied Radiation and Isotopes, 1996, 47(1): 61-66.
- [50] Damhaut ET. A process and apparatus for producing the F-18 isotope from water enriched with the O-18; United States, 6172207 [P]. 2001-01-14.
- [51] 蔡善钰. 放射性同位素生产与应用现状及其发展趋势[J]. 同位素, 1999, 12(1): 49-57.