

细胞凋亡显像剂 ^{18}F -ML-8 的合成及显像研究

要少波 唐刚华 蔡 炯 霍 力 姜申德 李 方

摘 要 **目的** 通过减少已报道凋亡显像剂 ML-10 侧链的长度提高分子的脂溶性,探索其放化标记的自动化合成过程及对显像作用的影响。**方法** 使用国产 PET-MF-2V-IT-I 合成模块,通过亲核、碱水解两步简单的反应,即可得到 ^{18}F -ML-8,产物可以依次通过 ICH-Al₂O₃-C18 柱的达到纯化的目的,对氟化反应的温度和时间做了正交实验以确定最佳反应条件,并且还进行了相应的生物学实验初步评价。**结果** 从 ^{18}F 离子计算合成 ^{18}F -ML-8 需要 25min,放化收率为 55% ± 4% ($n=10$),结果未经衰变矫正, ^{18}F -ML-8 注射液的放化纯度不小于 99%,比活度为 38.5 ± 11.2GBq/μmol ($n=10$)。**结论** 使用多功能合成模块完成“一锅法”自动化合成 ^{18}F -ML-8,操作简便,质控符合相关放药质量管理条例规定,可以满足临床显像的要求。

关键词 自动化合成 ^{18}F -ML-8 细胞凋亡 PET

中图分类号 R817.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.008

Radiosynthesis of a Novel Apoptosis - imaging Probe ^{18}F -ML-8 and Its PET Study. Yao Shaobo, Tang Ganghua, Cai Jiong, et al. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Abstract Objective To evaluate the importance of side chain length to the ^{18}F -ML-10, a novel compound with two carbon shorter and improved lipophilicity was designed and synthesized. **Methods** The automated radiosynthesis was finished in two simple steps including nucleophilic substitution and base - catalyzed hydrolysis on a modified PET-MF-2V-IT-I synthesizer. Orthogonal test was performed to confirm the suitable reaction conditions (temperature and time). Also, some preclinical evaluation was performed. **Results** ^{18}F -ML-8 was obtained with yield 55% ± 4% ($n=10$, decay - uncorrected) based on ^{18}F ion within 25 min. The radiochemical purity of ^{18}F -ML-8 was no less than 99% and the specific activity was greater than 38.5% ± 11.2GBq/μmol ($n=10$). **Conclusion** ^{18}F -ML-8 injection saline is easily to be prepared in "one - pot reaction" and good quality satisfying the quality control demand, it is a promising radiotracer used for clinical and scientific study with positron emission tomography (PET) imaging.

Key words Automated synthesis; ^{18}F -ML-8; Apoptosis; PET

细胞凋亡又称为细胞程序性死亡,是一种基础的正常生物学过程,该过程存在于所有细胞中并在许多医学治疗过程中发挥重要作用。例如多数肿瘤放、化疗是通过诱发肿瘤的凋亡过程而发挥药效的^[1]。此外一些神经退行性疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer disease)和帕金森病(Parkinson's disease)也与细胞凋亡相关^[2,3]。许多生理、生化变化伴随着细胞凋亡的发生,例如在细胞凋亡早期细胞膜磷脂双分子层的内膜外翻,这样便使得位于细胞内膜的磷脂酰丝氨酸(phosphatidyl serine, PS)和磷脂酰乙醇胺(phosphati-

dyl ethanolamine, PE)成为监测凋亡的靶点^[4-6]。当前,许多研究者在关注这种基于细胞生理生化变化而检测细胞凋亡发生和程度的无创伤分子影像技术^[7,8]。

应用最为广泛的细胞死亡显像剂为 Annexin V,该探针靶向位于细胞膜内层的 PS,已有研究将 Annexin V 进行放化标记并应用于影响研究中,本课题组也进行了一系列关于这类探针的研究,例如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexin V 用于肺癌化疗的评估^[9-11]。然而由于 Annexin V 与受体较低的亲和性和不能区分细胞凋亡和坏死,本课题组一直在寻求一种选择性和特异性更高的细胞凋亡探针。较新的研究是一类基于丙二酸二乙酯结构的小分子 ApoSense 家族分子探针,该类探针对凋亡早期细胞膜变化较敏感,机制为将疏水端插入细胞膜磷脂双分子层中,并随着凋亡早期的磷脂双分子层的反转运动而进入细胞内,从而达

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81571712)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院核医学科(要少波、蔡炯、霍力、李方);510080 广州,中山大学附属第一医院核医学科(唐刚华);300072 天津大学药物科学与技术学院(姜申德)

通讯作者:李方,教授,电子信箱:lifang@pumch.cn

到针对凋亡细胞的显像作用^[12,13],由于其依靠完整细胞膜的反转作用,因此是能够选择性靶向凋亡细胞的探针。ApoSense 家族中有潜力的是一个拥有 5 个碳原子亲酯性侧链的¹⁸F - ML - 10 (¹⁸F - labeled - 3 - fluoropentyl - 2 - methyl - malonic acid),为研究侧链长度和极性对显像效果的影响^[8]。笔者设计并合成侧链比¹⁸F - ML - 10 少 2 个碳原子的探针¹⁸F - ML - 8,希望能够通过增加侧链的亲脂性从而提高¹⁸F - ML - 8 的选择性和亲和力。本研究对¹⁸F - ML - 8 前体的合成、放化标记和临床前研究进行了探讨。

材料与方法

1. 仪器与试剂:Cyclone RDS111(德国 Siemens 公司),PET - MF - 2V - IT - I 型氟 - 18 多功能合成模块(北京派特科技有限公司)。18 - 冠 - 6(18 - Crown - 6),无水乙腈(MeCN, 99.9%),三氟乙酸(TFA),丙二酸二乙酯,3 - 溴丙醇,四氢呋喃(THF),叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCl, 美国 Sigma - Aldrich 公司)。Sep - Pak light QMA 柱, Sep - Pak

plus Alumina N 柱(美国 Waters 公司), Sep - Pak plus C18 柱, Altech ICH 柱(美国 Illinois 公司)。QMA 柱的预处理是依次用 NaHCO₃(1 mol/L 水溶液)和水冲洗;IC - H 柱和 Sep - Pak plus Alumina N 柱是使用水预处理,C18 柱的预处理是依次用乙醇和水冲洗。

2. 高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC):分析型 HPLC 1200 Series(美国 Agilent 公司);紫外检测器(Agilent 35900E, UV 检测波长 = 211nm),放射性检测器(Bioscan 公司),放射性活度计 CRC - 25PET(美国 Capintec 公司),HPLC 色谱柱 XDB - C18 (4.6 × 150mm, 5μm)。流动相方法:乙腈/水(30/70, 含有 0.1% TFA),流速为 1ml/min。

3. 化学合成:ML - 8 的前体和标准品的化学合成根据文献中报道的路线方法^[14],简单来说,从丙二酸二乙酯为起始原料计,共经过了 4 步简单反应,最终以 78% 的收率制备合成甲磺酰酯化物;随后以甲磺酰酯化物为原料,经过亲核和水解两步反应最终合成了¹⁹F - ML - 8 标准品(图 1)。

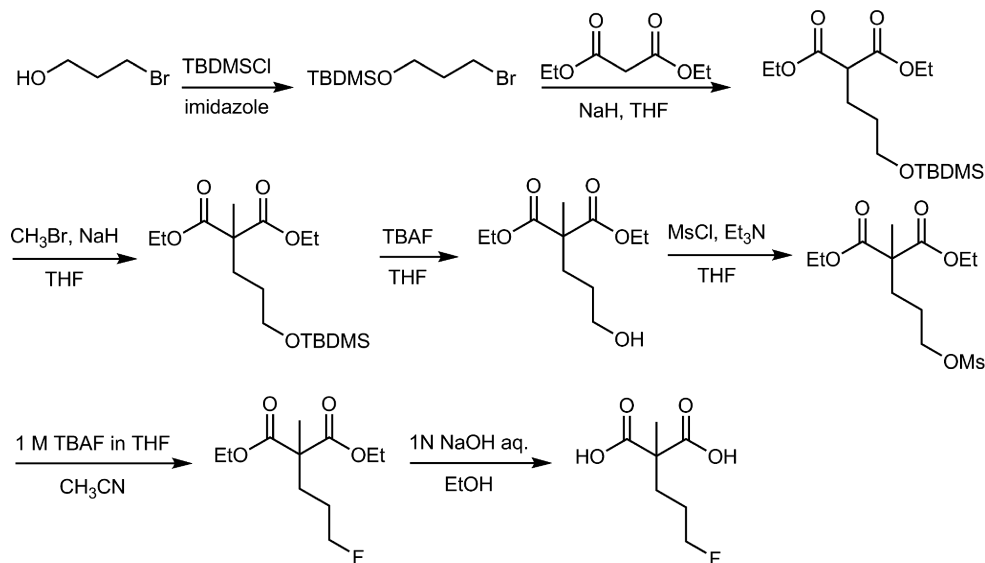


图 1 ML - 8 前体和标准品的合成路线

4. 自动化合成¹⁸F - ML - 8:¹⁸F - ML - 8 在氟多功能合成模块上进行放化合成的流程图(图 2),图中,B1 为 18 - Crown - 6 (14mg)、碳酸氢钾 KHCO₃ (3mg)、乙腈 MeCN (0.9ml)、水 H₂O (0.1ml);B2 为乙腈 MeCN (1.5ml);B3 为前体 precursor (5mg)、乙腈 MeCN (1ml);B4 为氢氧化钠 NaOH (1N aq., 0.5ml)、乙醇 EtOH (0.5ml);B5 为水 H₂O (5ml);B6 为水 H₂O (3ml)。¹⁸F - ML - 8 的合成过程需要 2 步

反应(图 3),在 1 个反应管中完成,即“一锅法”(one - pot - reaction)。

回旋加速器(德国 Siemens 公司)通过¹⁸O(p, n)¹⁸F 核反应产生出¹⁸F 负离子,氟离子水溶液通过 QMA 柱并俘获后用 18 - Crown - 6/KHCO₃ 的乙腈 - 水混合溶液(1.0ml, Vial B1)溶液淋洗到反应瓶 1 中;在 116℃ 加热条件下鼓入高纯氮气(100ml/min)将液体蒸发至干燥;将原料瓶 2 中的无水乙腈

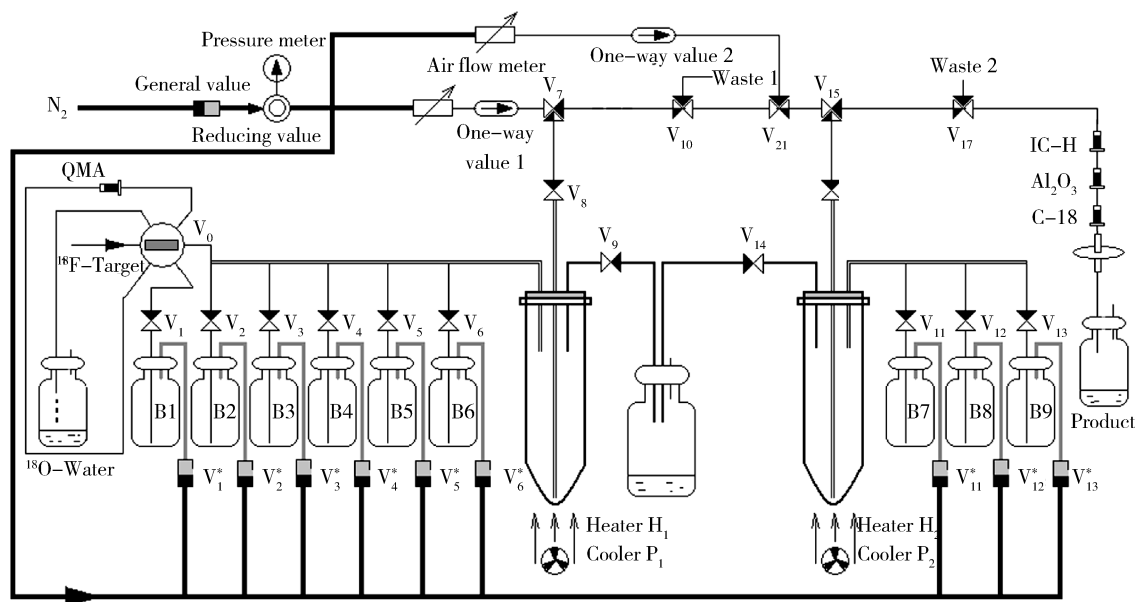


图 2 ^{18}F -ML-8 在多功能合成仪上合成的示意图

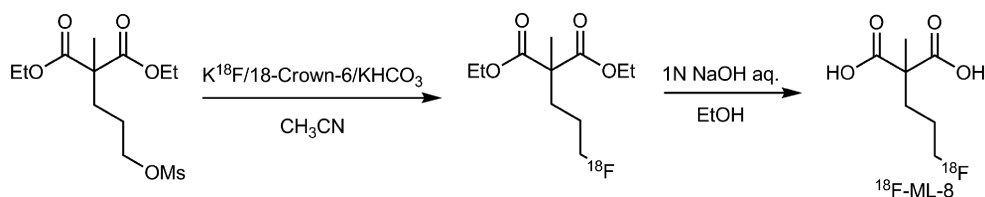


图 3 ^{18}F -ML-8 的放化合成路线

(1.5ml, Vial B2)加入至反应管中,继续鼓氮气并加热干燥,再次将反应瓶中残留的水随乙腈共沸蒸出;将前体甲磺酰酯化物(5mg, 28 μmol)的无水乙腈溶液(Vial B3)加入至承载活化的 ^{18}F]KF/18-Crown-6/ KHCO_3 的反应管1中,将反应管密闭加热至100 $^{\circ}\text{C}$ 反应20min,得到了 ^{18}F -ML-8的前体乙酯化物;鼓氮气将反应管1中的乙腈在80 $^{\circ}\text{C}$ 下蒸发除至接近干燥,将1N NaOH/EtOH溶液(Vial B4)加入至反应管1中,加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 并保持5min,将反应管加热至80 $^{\circ}\text{C}$ 并鼓氮气除去混合溶液中的乙醇;加入水(5ml, Vial B5),依次通过ICH-Al₂O₃-C18复合柱和无菌滤膜至产品瓶中;再次向反应管中加入水(3ml, Vial B6),润洗残留的放射性产物,并经过复合柱转出至产品瓶中,这样便到了高放化纯度的 ^{18}F -ML-8。

5. ^{18}F -ML-8在正常小鼠的microPET显像:小鼠PET显像实验是使用Inveon MicroPET/CT(Siemens公司),将制备好的 ^{18}F -ML-8注射液配置成适当浓度,每0.2ml含有 ^{18}F -ML-8(3.7~7.4MBq, 100~200 μCi),通过尾静脉注射

至健康雌性BALB/c小鼠体内,首先进行的是低剂量CT扫描,随后在注射后60min时做10min的PET扫描,整个扫描过程使用异氟烷对小鼠进行麻醉,并使用加热垫保温。

结 果

1. 放化合成:使用氟多功能合成模块,以甲磺酰酯化物为起始原料,分别通过亲核和水解反应合成了终产物 ^{18}F -ML-8,反应完后蒸出混合溶液中的乙醇,并用水稀释产品溶液,使注射液中的乙醇浓度不超过10%,将稀释后的溶液依次通过3个串在一起的固相萃取柱,ICH柱用于中和溶液中的碱性(NaOH水溶液);中性Al₂O₃柱用于除去溶液中游离的 ^{18}F 离子和将pH值调节至接近中性;C18柱用于吸附溶液中未反应和部分反应的小极性亲酯前体,该方法简单易行,适合应用于放大量的生产中。

笔者还对 ^{18}F -ML-8的氟化反应中的温度和时间进行筛选研究,采用正交试验分析了3个不同温度下反应的收率(图4):90 $^{\circ}\text{C}$ 、100 $^{\circ}\text{C}$ 和110 $^{\circ}\text{C}$;并且还同时组合了不同的反应时间:15min、20min和25min。

总体来讲温度超过 100℃,反应时间超过 20min 均不会明显提高反应收率。因此,最终笔者选择了 100℃ 反应 20min 作为氟化反应条件,并最终以较高和较稳定的收率得到终产物。

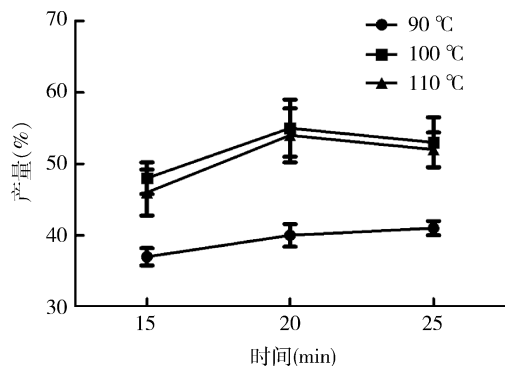


图4 反应时间和温度对 ^{18}F -ML-8反应收率的影响

该反应过程中需要注意几个问题:(1)亲核氟化反应使用的相转移催化剂为 18-Crown-6/ KHCO_3 组合,而不是临床生产 ^{18}F -FDG 中常规使用的 $\text{K}_{222}/\text{K}_2\text{CO}_3$, 主要是在反应过程中,由于碳酸钾碱性

过强,导致 ML-8 侧链的环化脱氟显像加重,从而导致该亲核氟化反应不能够进行,而在 18-Crown-6/ KHCO_3 组合中,由于碳酸氢钾碱性较碳酸钾弱,则不会发生类似脱氟等显像,正常氟化反应可以完成。(2)碱性水解完成后应立刻过 ICH 柱中和,并将 ^{18}F -ML-8 产品溶液保存在弱酸性条件下,在该条件下产物稳定,注射液可以较长时间保存。

2. 质量控制: ^{18}F -ML-8 注射液肉眼观察为澄清并且无颗粒状杂质;溶液的 pH 值是使用 2.0~9.0 的精密 pH 试纸监测,溶液 pH 值应为 6.0~7.0;放射性物质核纯度是通过检测溶液的半衰期,与已知标准的 ^{18}F 离子(半衰期为 109.5min)比较得出结果,产品注射液半衰期: $109.5 \pm 0.3\text{min}$ ($n=5$);溶液温度保持在 25℃ 上下,将 ML-8 标准品与放射性产物混合后一起进样用 radio-HPLC 分析,比较标准品和放射性产物的保留时间以确定产物的身份(图 5)。经过检测,注射液放化纯度大于 99%,产物保留时间为 6.1min,化学纯度不小于 95%,保留时间为 6.5min。

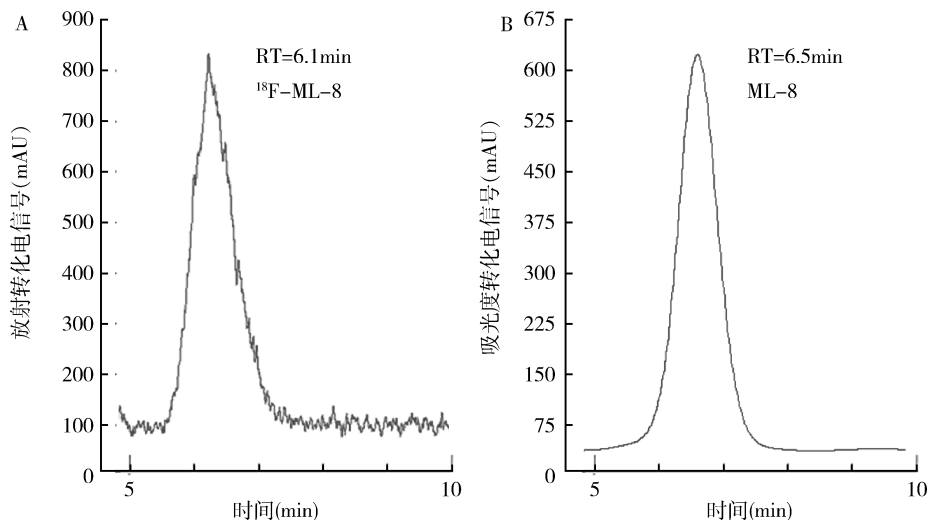


图5 ^{18}F -ML-8 产品溶液和标准品 ML-8 混合后 HPLC 分析

A. 放射性图谱;B. 211nm 下的紫外吸收图谱

在稳定性实验过程中,将 ^{18}F -ML-8 溶液放置在 25℃ 保存 2h,经过 radio-HPLC 分析,放化纯度不小于 95%,表现出较好的体外稳定性。急性毒性实验参考《中国药典》中相关规定进行,检测方法和详细过程见发表的文章,小鼠尾静脉注射 ^{18}F -ML-8 (0.5ml)后 72h 以内,健康生长,未发现不良反应或死亡,解剖后观察各器官均未发现明显损伤^[11]。说明该药物毒性低,并有希望在动物以及人体 PET 显

像中得到应用。

3. 正常小鼠 microPET 研究:经过尾静脉注射,60min 后对小鼠进行 PET 显像,结果如图 6 所示,示踪剂在小鼠体内本底较干净,除主要代谢器官肾脏以外,其他各器官如脑、肝脏、脾脏、胰腺、肌肉等均摄取较低,可以表明该分子探针主要通过肾脏-膀胱系统代谢并通过尿液排泄,较低的本底可能为显像提供较清晰的靶本比。

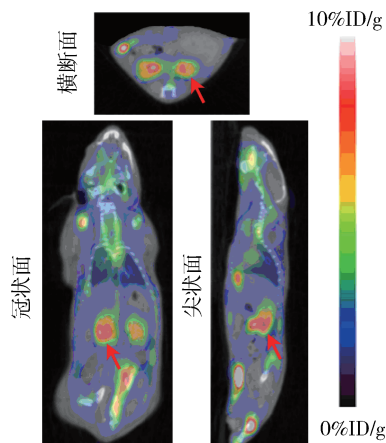


图 6 尾静脉注射 ^{18}F -ML-8 后 60min 小鼠显像图像

红色箭头指向肾脏

讨 论

当前已有许多细胞死亡显像剂被报道,例如 Annexin V、突触结合蛋白(synaptotagmin)和半胱天冬酶底物(caspase substrates),然而,这 3 种示踪剂均有各自的不足之处,例如,Annexin V 不理想的药代动力学特性和体内的免疫原性;半胱天冬酶底物探针也有不理想的药代动力学特性和无法区分凋亡和坏死细胞的不足之处。为了克服大分子多肽的一些通病,近年报道了一种靶向细胞膜内层 PE 的耐久霉素,并且已经进行了临床前研究,然而,较差的体内分布、代谢过程和较低的结合率同样阻碍了其在临床中的应用。相比之下,ApoSense 家族探针在体内本底较低,药代动力学特性较优,并且可以区分凋亡和坏死的细胞,是一类很有研究前景和应用价值的分子。

本实验在放化合成过程中使用了 18-Crown-6/ KHCO_3 组合作为相转移催化剂和缚酸剂,该组合能够避免不良反应发生,最终能够以较高的收率得到目标产物。此外,本研究中还确定了亲核反应的最佳氟化温度和时间 100°C 反应 20min。本实验中以 ^{18}F 离子为起始原料,整个放化合成过程共需 25min,未经衰变校正放化收率为 $55\% \pm 4\%$ ($n=10$),终产物 ^{18}F -ML-8 的放化纯度大于 99%,比活度 $38.5 \pm 11.2 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$ ($n=10$),本研究使用国产模块完成全自动化合成,合成过程中无需打开箱体进行操作。相比于针对动物实验研究的文章中使用的放化合成方法,本研究报道的制备方法有了一些改进,制备时间由原来的 70min 缩短至 25min,放化收率由 $21\% \pm 5\%$ 提高至 $55\% \pm 4\%$,该自动化合

成方法对原文章是非常有用的补充,并为 ^{18}F -ML-8 将来的临床转化所需放大量的合成反应提供坚实基础^[15]。

该反应终产物 ^{18}F -ML-8 注射液 pH 值符合规定范围,产物身份能够经过 HPLC 与冷标标准品分析确定,因其保留时间和标准品一致。 ^{18}F -ML-8 稳定性较好,通过毒性试验验证其安全性符合要求。同时,还进行了正常小鼠的显像实验, ^{18}F -ML-8 在体内的生物分布较理想,主要通过肾脏-膀胱代谢,其肝脏、肠道等本底较低,可能会给临床现象提供良好的显像图像。

本课题设计了有前景的细胞凋亡探针 ^{18}F -ML-8,并完成了该示踪剂进行了自动化合成和初步临床前动物显像研究,这些实验结果为 ^{18}F -ML-8 大规模生产提供了的工艺基础,并为其在临床显像中得到应用提供保障。但是, ^{18}F -ML-8 作为细胞凋亡示踪剂应用于凋亡相关疾病的检查和肿瘤患者放化疗疗效的评价,仍需要进一步研究。

参考文献

- Levin G, Shirvan A, Grimberg H, *et al.* Novel fluorescence molecular imaging of chemotherapy-induced intestinal apoptosis[J]. J Biomed Opt, 2009, 14(5): 054019
- Sun T, Tang GH, Tian H, *et al.* Positron emission tomography imaging of cardiomyocyte apoptosis with a novel molecule probe [^{18}F]FP-DPAZn₂[J]. Oncotarget, 2015, 6(31): 30579-20591
- Hu KZ, Wang H, Tang GH, *et al.* In vivo cancer dual-targeting and dual-modality imaging with functionalized quantum dots[J]. J Nucl Med, 2015, 56(8): 1278-1284
- Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease[J]. Science, 1995, 267(10 March): 1456-1462
- Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy[J]. Cancer, 1994, 73(8): 2013-2026
- Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function[J]. J Lipid Res, 1985, 26:1015-1035
- Hu S, Kieseewetter DO, Zhu L, *et al.* Longitudinal PET imaging of duxorubicin-induced cell death with ^{18}F -annexin V[J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14: 762-770
- Wang HL, Tang XL, Tang GH, *et al.* Noninvasive positron emission tomography imaging of cell death using a novel small-molecular probe, (^{18}F) labeled bis(zinc(II)-dipicolylamine) complex[J]. Apoptosis, 2013, 18(8): 1017-1027
- 蔡炯, 李方, 牛娜, 等. 膜联蛋白 V 的异硫氰酸荧光素标记和应用研究[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(12): 31-33
- 蔡炯, 李方, 郑连芳, 等. 人膜联蛋白 V 的重组表达与细胞凋亡现象[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(8): 913-914
- 蔡炯, 于飞, 李方, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexinV 在肺癌化疗评估中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(5): 595-599

(下转第 43 页)

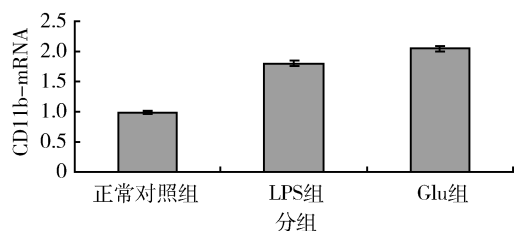


图 6 各组 BV-2 中 CD11b-mRNA 的表达

讨 论

BV-2 是源于 C57BL/6 小鼠小胶质细胞的永生细胞系,表达核 ψ -myc、染色体 ψ -raf 癌基因,表面表达 env gp70 抗原,该细胞系高度纯化,在形态学、表型及功能上有原代培养的小鼠小胶质细胞的特征,相对较易培养。因此,选用 BV-2 作为小胶质细胞的体外模型。LPS 是一种强烈的炎症反应诱导剂,在体内外研究中被广泛地用于激活小胶质细胞。已证实绝大多数小胶质细胞的免疫功能可被 LPS 诱导,进而介导 NO 及前炎性细胞因子等免疫相关的细胞毒因子的释放^[9]。故本实验选用 LPS 作为 BV-2 细胞的激活剂。

FITC 结果显示正常组 CD11b 绿色荧光信号定位于细胞膜表面部位,强度较弱;高糖组 CD11b 信号强度较正常组明显增强,且 LPS 组接近。Western blot 法及实时荧光定量 PCR 结果进一步支持了 75mmol/L Glu 可以增加体外培养的 BV-2 中 CD11b 的蛋白表达及转录水平。然而,CD11b 在转录与翻译水平的表达差异可能与其转录后水平如表观调控等因素相关,其转录后水平存在的内在机制也有待于今后深入探讨。为明确高糖对小胶质细胞的活化作用是否与高糖作用后细胞活力的改变有关,结果显示 LPS 或 75mmol/L Glu 单独作用 BV-2 24h,对于 BV-2 的活力并没有显著影响,提示对细胞没有毒性及增殖作用。因此,采用上述糖浓度对细胞进行干预。同时也表明高糖对 BV-2 活化的作用并非源自于对细胞活力的影响。

本实验证实了高糖可以增加 BV-2 中 CD11b 蛋白及 mRNA 的水平,表明 75mmol/L Glu 培养 24h 在不引起细胞活力改变的条件下可以活化 BV-2,成功建立了高糖活化 BV-2 的模型。目前,国内外尚鲜见对高糖活化小胶质细胞的基础研究,因此,本研究可采用此模型作为体外高糖条件下小胶质细胞活化反应的细胞模型,这对今后体外研究高糖或高糖叠加其他刺激条件下小胶质细胞的变化开辟了新途径。

参考文献

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, *et al*. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pratt*, 2011, 949(3): 311-321
- Xu Y, Wang L, He J, *et al*. 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U. S. in 2012[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1033-1046
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107
- Knudsen SH, Pedersen BK. Targeting inflammation through a physical active lifestyle and pharmaceuticals for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(10): 82
- Marioni RE, Strachan MW, Reynolds RM, *et al*. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study[J]. *Diabetes*, 2010, 59(3): 710-713
- Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, *et al*. Serum soluble adhesion molecules and markers of systemic inflammation in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment and depressive symptoms[J]. *Biomed Res Int*, 2015: 826180
- Zhou XY, Zhang F, Hu XT. Inhibition of inflammation by astaxanthin alleviates cognition deficits in diabetic mice[J]. *Physiol Behav*, 2015, 151: 412-420
- Magni P, Ruscica M, Dozio E, *et al*. Parthenolide inhibits the LPS induced secretion of IL-6 and TNF- α and NF- κ B nuclear translocation in BV-2 microglia[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(9): 1405-1409

(收稿日期: 2015-11-11)

(修回日期: 2015-12-07)

(上接第 29 页)

- Grimberg H, Levin G, Shirvan A, *et al*. Monitoring of tumor response to chemotherapy in vivo by a novel small-molecule detector of apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2009, 14(3): 257-267
- Reshef A, Shirvan A, Akselrod BA, *et al*. Small-molecule biomarkers for clinical PET imaging of apoptosis[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(6): 837-840
- Sobrio F, Medoc M, Martial L. Automated radiosynthesis of [18 F]

ML-10, a PET radiotracer dedicated to apoptosis imaging, on a TRACERLab FX-FN Module[J]. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15: 12-18

- Yao SB, Hu KZ, Tang GH, *et al*. Molecular PET Imaging of Cyclophosphamide Induced Apoptosis with 18 F-ML-8[J]. *Biomed Res Int*, 2015: 317-403

(收稿日期: 2015-11-20)

(修回日期: 2015-12-14)