· 综述 ·

放射性药物研发的一般流程与关键点分析

周夏欢[1] 施赛健[2] 顾莹莹[2] 李天女[2] 唐立钧[2] 张涛[1]
[1]南京医科大学药学院核药学系,核医药临床转化中心,南京 211166;[2]江苏省人民医院核医学科,南京 210029
通信作者:张涛, Email: zhangtaocjh@ njmu.edu.cn

【摘要】 放射性药物是分子影像和实现精准医学的基石,其在恶性肿瘤、中枢神经系统疾病、心血管疾病等的诊断与治疗中发挥着巨大作用。该文在总结放射性药物优势、分析国内外发展现状的基础上,介绍了放射性药物研发的一般流程,并对研发关键点进行分析。最后,对放射性药物的未来发展进行展望,以期为放射性药物新药创制相关领域的从业人员提供参考,加速我国放射性药物的研发创新。

【关键词】 放射性药物;制药研究;发展趋势
基金项目:国家自然科学基金(12275135);江苏省高校自然科学研究项目(21KJB350015)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230907-00042

Analysis of general processes and key points of radiopharmaceutical research and development

Zhou Xiahuan[1], Shi Saijian[2], Gu Yingying[2], Li Tiannyu[2], Tang Lijun[2], Zhang Tao[1]
[1]Department of Radiopharmaceuticals, Nuclear Medicine Clinical Transformation Center, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; [2]Department of Nuclear Medicine, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Zhang Tao, Email: zhangtaocjh@ njmu.edu.cn

【Abstract】 Radiopharmaceuticals are the cornerstone of molecular imaging and precision medicine, which play a huge role in the diagnosis and treatment of malignant tumors, central nervous system diseases, cardiovascular and other diseases. On the basis of summarizing the advantages of radiopharmaceuticals and analyzing the development status at home and abroad, this article specifically introduces the general process of radiopharmaceutical research and development, and analyzes the key points of research and development. Finally, the future development of radiopharmaceuticals is prospected, with a view to providing reference for practitioners in fields related to the creation of new radiopharmaceuticals and accelerating the radiopharmaceutical development in China.

【Key words】 Radiopharmaceuticals; Pharmaceutical research; Trends
Fund program: National Natural Science Foundation of China (12275135); Natural Science Research Project of Higher Education Institutions in Jiangsu Province (21KJB350015)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230907-00042

放射性药物(亦称核素药物)指用于临床诊断或治疗的放射性核素制剂或其标记化合物,一般分为诊断型放射性药物(包括体外放射免疫诊断药物)和治疗型放射性药物[1]。笔者将部分放射性药物列于表 1、2。放射性药物一般由放射性核素、靶向配体以及连接部分组成(图 1)。靶向配体能将放射性核素运输到需要显像的人体组织,具有很强的特异性。常见配体包括抗体、多肽、有机小分子、脂质体[2]、聚合物胶束[3]、纳米颗粒[4-5]等。连接部分需要在放射性核素与配体分子之间形成稳定的化学连接。部分放射性核素无法直接标记到配体上,需借助双功能螯合剂以生成稳定的络合物。放射性核素能自发地衰变并释放出射线粒子,可以利用介入方法或载体方式将其定向运送到病变组织。放射性药物已在恶性肿瘤、心血管疾病以及神经退行性疾病的诊断、疗效评估和治疗等领域展现出强大的临床应用价值。本文对放射性药物的优势、发展现状、研发流程及关键点分析等内容进行综述。

一、放射性药物的独特优势及国内外发展现状

近年来,放射性药物在肿瘤的精准诊疗中展现出巨大优势。一方面,诊断型放射性药物通过放射性核素信号的体内分布及强弱反映肿瘤位置及相关生物学信息,在短时间内即可得出全面的医学影像结果,从而大大提高恶性肿瘤早期诊断的准确性[6];另一方面,放射性药物将放射性核素的射线能量集中于病灶,选择性杀伤癌细胞,精准清除原发及转移病灶[7-8]。利用放射性药物实现对恶性肿瘤的早发现、早治疗可以显著降低患者的医疗成本,延长有效生存期。

放射性药物已经发展了百余年,在人类疾病的诊断与治疗中发挥着重要作用。笔者根据文献[9-11]内容将其发展简史总结为图 2。国外已获批或在研的放射性药物种类较国内丰富且适应证广泛[12-13],研究人员还充分利用各种科学前沿技术将核医学与临床医学、药学、肿瘤学和基因组学等多学科交叉融合,助力放射性药物研发[14]。尽管我国研发水平不断提高,已逐步进入良性发展阶段,但目前临床使用的

表 1　已上市的临床诊断型放射性药物(部分代表)

分类	药物名称	临床应用
PET 显像剂	^{18}F-FDG	葡萄糖代谢显像
	^{18}F-FES	雌激素受体显像
	^{18}F-AV-45	Aβ 斑块显像
	^{18}F-AV-1451	Tau 蛋白显像
	^{68}Ga-DOTA-TATE	生长抑素受体显像
	^{68}Ga-PSMA-11	前列腺癌显像
	^{11}C-choline	乙酰胆碱显像
SPECT 显像剂	^{99}Tc^{m}-MIBI	心血管系统显像
	^{99}Tc^{m}-MDP	骨显像
	^{99}Tc^{m}-HMPAO	脑灌注显像
	^{99}Tc^{m}-MAG$_3$	肾显像
	^{99}Tc^{m}-DMSA	肾皮质显像
	^{123}I-MIBG	神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤显像
	^{123}I-BMIPP	心肌显像

注：Aβ 为 β 淀粉样蛋白；AV-45 为氟贝他吡；AV-1451 为氟妥西吡；BMIPP 为甲基碘苯脂十五烷酸；choline 为胆碱；DMSA 为二巯丁二酸；DOTA-TATE 为 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；FES 为氟雌二醇；HMPAO 为六甲基丙烯胺肟；MAG$_3$ 为巯替肽；MDP 为亚甲基二膦酸盐；MIBG 为间碘苄胍；MIBI 为甲氧基异丁基异腈；PSMA 为前列腺特异膜抗原

表 2　已上市的临床治疗型放射性药物(部分代表)

药物名称	临床应用
^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan	非霍奇金淋巴瘤
^{131}I-MIBG	嗜铬细胞瘤
^{153}Sm-EDTMP	骨转移瘤
^{177}Lu-DOTA-TATE	胃肠胰腺神经内分泌瘤
^{177}Lu-PSMA-617	去势抵抗性前列腺癌

注：EDTMP 为乙二胺四亚甲基膦酸盐，Ibritumomab tiuxetan 为替伊莫单克隆抗体(简称单抗)

放射性药物类型较少、适应证局限且大部分为国外仿制药物，缺乏具有自主知识产权的新药。其主要原因在于缺乏相应平台设备、高素质放射性药物从业人员和相关政策支持[15]。

二、放射性药物研发的一般流程

普通药物创新研发过程主要包括药物发现、药学研究、临床前研究、新药研究(investigational new drug, IND)申请、临床试验(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期)、新药申请(new drug application, NDA)以及上市、Ⅳ期临床试验(图 3)。放射性药物与普通药物的创新研发流程有联系也有区别，应结合其特点进行研发[16]。放射性药物的研发需要对其辐射类型及辐射剂量进行检测与控制，保证辐射剂量不会对人体健康产生严重的影响。在我国，这类药物研发需要特定的资质与场所，例如医疗机构开展核素治疗工作需要按照国家相关部门和相关法律法规的要求取得《辐射安全许可证》《放射性药物使用许可证》和《放射性工作诊疗许可证》，相关工作人员要取得专业资质、执业许可并通过从事核医学工作的相关培训才能上岗等。放射性药物的研发流程(图 4)如下。

1.病种确定。由临床医学、公共卫生与流行病学等学科信息指导，恶性肿瘤、心血管疾病、中枢神经系统疾病等领域诊疗花费巨大，严重威胁患者的生命健康，亟须研制出更多放射性新药，提升重大疾病领域诊疗水平[17]。

2.靶点确证。研发机构要深入了解疾病的发生机制，挖掘反映活体特异生物化学过程的靶点或生化通路，围绕疾病与靶点之间的因果关系反复验证。

3.配体筛选。确定药物作用的靶标后，药物化学家要寻找适当的配体分子来引导放射性核素到达靶标，主要在先前已知化合物中筛选，其次是采用自动化的操作系统，通过计算机进行随机高通量筛选。除此之外，还可以基于人工智能技术，通过算法优化，筛选出优势分子结构。

4.前体设计。药物化学家基于配体分子的构效关系，结合放射性标记方法，对分子中可修饰的部分进行优化迭代获得目标前体[18]。

5.放射性药物开发。首先，对设计好的前体通过共价定点标记或配位络合标记等方法进行放射合成。其次，对标记后的放射性药物进行体内外评价，一方面通过分子、细胞生物学实验进行体外测试，主要包括结合亲和力测试和稳定性研究，以此获取放射性药物的体外基本性质；另一方面使用动物模型，通过 microPET 或 SPECT 等设备进行体内评价，评估药物生物组织分布、药代动力学特性，实现药物组织分布的可视化和定量化[19]。

6.药学研究。该过程一般包括前体合成工艺优化、药物剂型研究、质量控制以及成药性评价。

7.临床前研究。该过程主要包括药理、毒理以及长期致畸研究等。这一阶段旨在研究放射性药物的临床前安全性，例如非靶摄取、急性毒性和长期毒性研究等临床试验前所需的其他安全性数据[20]。

8.研究者发起的临床试验(investigator initiate trial, IIT)。该试验由医疗卫生机构研究者发起，以个体或群体为研究对象，研究放射性药物在相应疾病群体中的安全性和有效性，为正式临床试验打下坚实基础。

9.临床试验。在完成IIT或相关的临床前安全性评价后，

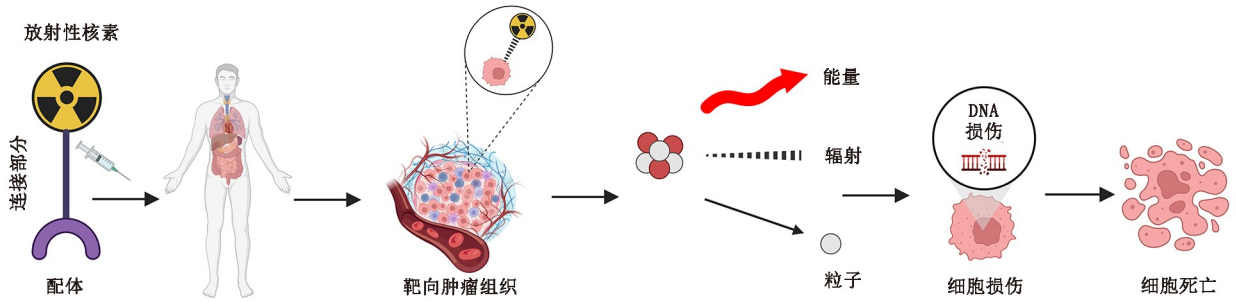

图 1　放射性药物基本结构及作用原理

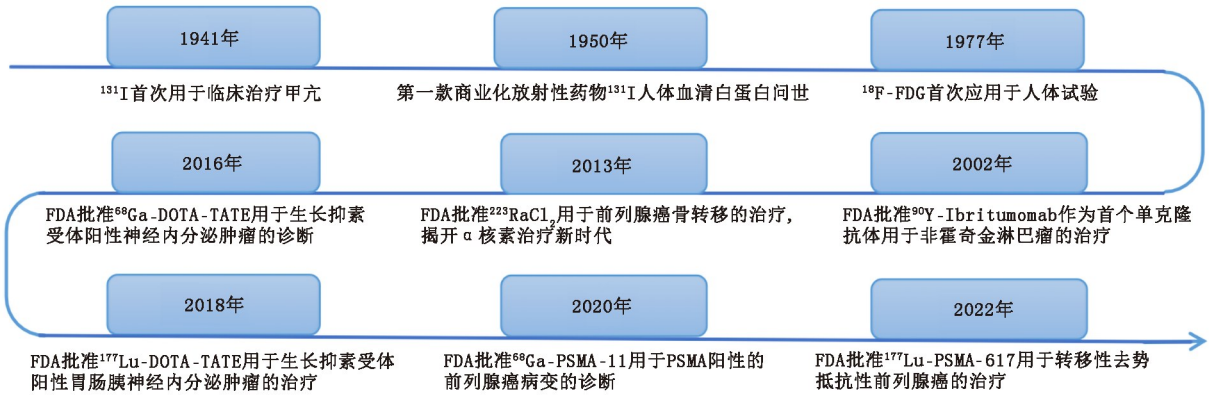

图 2　放射性药物发展简史。Ibritumomab 为替伊莫单克隆抗体(简称单抗),DOTA-TATE 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽,FDA 为美国食品与药品监督管理局,PSMA 为前列腺特异膜抗原,甲亢为甲状腺功能亢进症

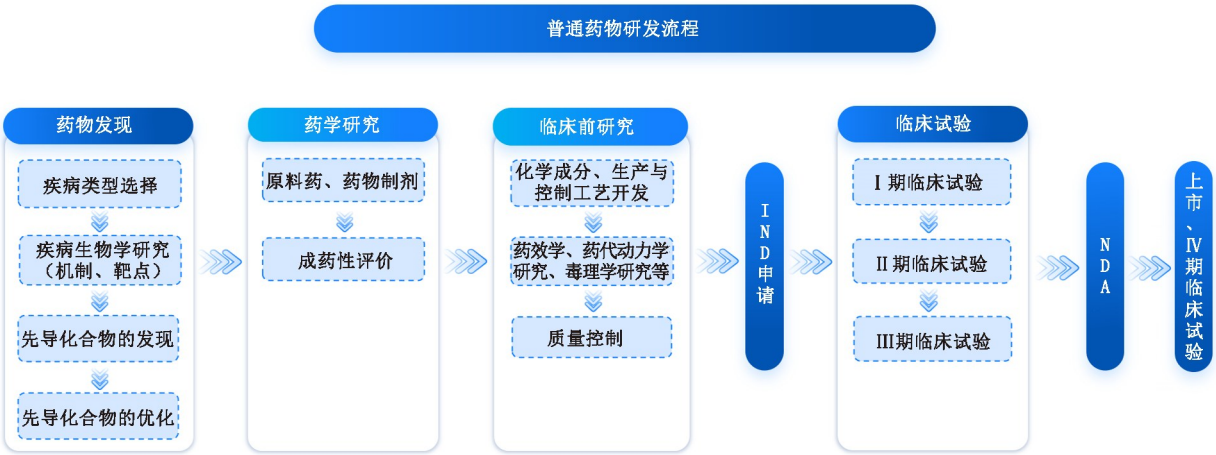

图 3　普通药物研发流程。IND 为新药研究,NDA 为新药申请

图 4　放射性药物研发流程。IIT 为研究者发起的临床试验

放射性药物研究人员通过整理前期基础性数据,向药监部门提出 IND 申请。该申请获批后,方可进入Ⅰ~Ⅲ期临床试验,收集放射性药物用于相关患者的安全性和有效性数据。

10.上市、Ⅳ期临床。在完成前 3 期临床试验证实放射性

药物的安全性和有效性后,可向药监部门提交 NDA,批准后可正式上市销售放射性药物。在大范围人群应用后,还需要进行Ⅳ期临床安全性跟踪试验,对其疗效和不良反应继续监测。

三、关键点分析

如上所述,放射性创新药物的研发需要多个学科和部门的共同协作。以下介绍其研发中的关键点。

1.明确临床问题。不同的疾病种类、分子分型、分期、病变部位、治疗目的决定了不同的药物设计。放射性药物的独特优势在于对传统药物治疗效果不佳的疾病具有良好的效果。因此研发机构应以解决临床上未被满足的需求为出发点,通过基础研究解决关键科学和技术问题,回归临床,加快放射性药物的创新与应用。例如,转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)往往对化疗、新型内分泌治疗等不敏感,针对这类患者研发的放射性药物(^{68}Ga 及^{177}Lu 标记的靶向前列腺特异膜抗原药物)可以有效评估 mCRPC 患者病灶分布以及进行内照射治疗,是前列腺癌诊疗的 1 个新方向。

2.配体筛选与标记。随着人工智能技术的高速发展,利用高效的计算模型预测配体-靶标相互作用,筛选配体分子,可以极大降低研发成本和提高研发成功率等,对于放射性药物研发具有重大价值[21]。研究者们不仅需要关注配体分子的亲和力、药效学性质,更要关注其药代动力学性质及成药性。根据筛选出的苗头化合物的构效关系,对其进行优化,随后经过一系列结构修饰以获得活性、药代动力学性质更好的配体分子。放射性药物大多数是以配体与放射性核素结合的形式存在,除研究配体的物理化学及生物化学性质外,还需研究放射性核素的标记方法和体内转运机制,注意相关问题。例如配体分子定向运送放射性核素于靶组织的时间过长会导致放射性核素衰变,这样一方面对病变组织的杀伤力大大减弱,另一方面会导致健康组织不必要的辐射剂量。

在确定前体分子后,则需要根据放射性核素的物理性质和临床用途,选择合适的核素和标记方法[22]。使核素的物理半衰期和配体的生物半衰期相匹配,从而最大限度地实现放射性药物的临床应用价值[23]。通过化学合成、生物合成和同位素交换等方法,经分离纯化获得目标放射性药物分子,再经物理、化学和生物等质量控制确定放射性药物的各项指标均符合临床应用标准,确保临床应用的安全性[24]。

3.活体评价。该过程包括临床前研究及临床试验等。通过向生物体内注射放射性药物,无创、可视化、定量化研究该药物在体内的生物分布、代谢及靶点信息,监测药物作用全过程[25]。一般先建立啮齿类动物模型,通过 microPET 等检测放射性药物生物组织分布和药代动力学特性。研究人员还需构建非人灵长类动物模型进一步开展药代动力学、药效学研究以及安全性评价。然而,动物实验的数据不一定反映药物对人体的影响。新药上市前需要通过多期严格的临床试验,以人为对象进行药物的系统性研究来验证药物的安全性和有效性,为获批上市和临床应用提供重要的评判依据。

四、总结与展望

基于放射性药物的分子影像技术可以从分子水平显示活体代谢和功能变化,实现生理和病理过程的连续、快速、无创实时成像,是实现精准医学的重要途径[26]。随着核医学的大力发展以及公众对放射性药物的认知水平不断提高,国内核医疗产业的发展,机遇与挑战并存。若在以下方面有所优化,可进一步促进核医学水平的整体提升。首先,我国放射性药物领域人才短缺严重阻碍其创新发展,建议面向药学和化学专业的学生增加开设放射性药物和放射化学等课程以及积极向本科生、高中生等群体科普放射性药物及其临床应用,提供实习机会等措施来加强放射性药物专业人才培养[27]。其次,国家应完善放射性药物的管理体系,全面修订《放射性药品管理办法》,用政策规范、保护相应企业发展。最后,鼓励研发机构与临床医师协同合作以临床需求为导向,瞄准重大疾病和未满足的临床需求,积极采用核医疗手段,推动放射性药物的临床转化[28]。相信经过各方不懈努力,我国与欧美发达国家在放射性药物临床转化及应用上的差距会越来越小。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　周夏欢:研究实施、论文撰写;施赛健、顾莹莹:数据采集、文献整理;李天女、唐立钧:论文审阅;张涛:研究指导、经费支持

参　考　文　献

[1] 李建国,秦秀军,胡波,等.放射性药物的研究现状与前景展望[J].中国药物警戒, 2019, 16(1): 27-31. DOI:10.3969/j.issn.1672-8629.2019.01.006.
Li JG, Qin XJ, Hu B, et al. Research status and prospect of radiopharmaceuticals[J]. Chin J Pharmacov, 2019, 16(1): 27-31. DOI:10.3969/j.issn.1672-8629.2019.01.006.

[2] Goins B, Bao A, Phillips WT. Techniques for loading technetium-99m and rhenium-186/188 radionuclides into preformed liposomes for diagnostic imaging and radionuclide therapy[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1522: 155-178. DOI:10.1007/978-1-4939-6591-5_13.

[3] Sun J, Sun L, Li J, et al. A multi-functional polymeric carrier for simultaneous positron emission tomography imaging and combination therapy[J]. Acta Biomater, 2018, 75: 312-322. DOI:10.1016/j.actbio.2018.06.010.

[4] Trofimov AD, Ivanova AA, Zyuzin MV, et al. Porous inorganic carriers based on silica, calcium carbonate and calcium phosphate for controlled/modulated drug delivery: fresh outlook and future perspectives[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(4): 167. DOI:10.3390/pharmaceutics10040167.

[5] Polyak A, Ross TL. Nanoparticles for SPECT and PET imaging: towards personalized medicine and theranostics[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(34): 4328-4353. DOI:10.2174/0929867324666170830095553.

[6] 江艳君,李晓阳,洪浩.核素药物在肿瘤细胞治疗中的应用研究进展[J].药学进展, 2023, 47(1): 16-34. DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.01.003.
Jiang YJ, Li XY, Hong H. Progress of research on the application of radionuclide drug in tumor cell therapy[J]. Prog Pharm Sci, 2023, 47(1): 16-34. DOI:10.20053/j.issn1001-5094.2023.01.003.

[7] Sun Q, Li J, Ding Z, et al. Radiopharmaceuticals heat anti-tumor immunity[J]. Theranostics, 2023, 13(2): 767-786. DOI: 10.7150/thno.79806.

[8] 高洁,郑小北,王红亮,等.放射性治疗药物的发展现状与展望[J].同位素, 2022, 35(3): 151-163. DOI:10.7538/tws.2022.35.03.0151.
Gao J, Zheng XB, Wang HL, et al. Development status and prospect of therapeutic radiopharmaceuticals[J]. J Isot, 2022, 35(3):

151-163. DOI:10.7538/tws.2022.35.03.0151.

[9] 陈跃.我国诊疗一体化核素及放射性药物临床应用与展望[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 187-191. DOI:10.12290/xhyxzz.2021-0557.
Chen Y. Development and prospect of theranostic medical isotopes and radiopharmaceuticals in China[J]. Med J PUMCH, 2022, 13(2): 187-191. DOI:10.12290/xhyxzz.2021-0557.

[10] 太平洋证券.医药行业深度探讨系列之核医药:蓬勃发展,寡头垄断[EB/OL]. (2019-11-24)[2023-12-23]. https://max.book118.com/html/2019/1126/8006123057002065.shtm.
Pacific Securities. Deep exploration series of the pharmaceutical industry: nuclear medicine: flourishing development and oligopoly monopoly[EB/OL]. (2019-11-24)[2023-12-23]. https://max.book118.com/html/2019/1126/8006123057002065.shtm.

[11] 李聪,刘慧,韩宇翔,等.核药物发展小记[J].大学化学, 2018, 33(3): 1-10. DOI:10.3866/PKU.DXHX201711038.
Li C, Liu H, Han YX, et al. Nuclear medicine: the synergy of radiochemistry and molecular medicine[J]. Univ Chem, 2018, 33(3): 1-10. DOI:10.3866/PKU.DXHX201711038.

[12] 赵大鹏,陈小花,苏玮,等.放射性药物在临床诊断和治疗中的应用进展[J].中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(18): 1354-1360. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2022.18.09.
Zhao DP, Chen XH, Su W, et al. Application of radiopharmaceuticals in clinical diagnosis and treatment[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2022, 29(18): 1354-1360. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2022.18.09.

[13] Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: the first FDA-and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy[J]. Pharmaceuticals(Basel), 2019, 12(3): 114. DOI:10.3390/ph12030114.

[14] 彭述明,杨宇川,杨夏,等.我国放射性药物创新体系发展战略研究[J].中国工程科学, 2022, 24(6): 116-126. DOI:10.15302/J-SSCAE-2022.06.010.
Peng SM, Peng YC, Yang X, et al. Development strategy for innovation system of radiopharmaceuticals in China[J]. Strategic Study of CAE, 2022, 24(6): 116-126. DOI:10.15302/J-SSCAE-2022.06.010.

[15] 张锦明,杜进.中国放射性药物制备的现状及展望[J].同位素, 2019, 32(3): 178-185. DOI:10.7538/tws.2019.32.03.0178.
Zhang JM, Du J. Preparation of radiopharmaceuticals in China: current status and prospects[J]. J Isot, 2019, 32(3): 178-185. DOI:10.7538/tws.2019.32.03.0178.

[16] 何艳,石勇平,白玉.放射性药物研发的药学研究技术要求探讨[J].中国临床药理学杂志, 2022, 38(4): 360-364. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.04.016.
He Y, Shi YP, Bai Y. Discussion on pharmaceutical research technology requirements of radiopharmaceutical research and development[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(4): 360-364. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.04.016.

[17] 张晓雨,万思琦,刘文静,等.迈入高效精准新时代:中医药防治重大疾病循证研究的回顾与展望[J].中国科学:生命科学, 2022, 52(6): 823-831. DOI:10.1360/SSV-2021-0380.
Zhang XY, Wan SQ, Liu WJ, et al. Stepping into the new age of efficiency and precision: review and prospect of evidence-based research on traditional Chinese medicine for major diseases prevention and treatment[J]. Scientia Sinica(Vitae), 2022, 52(6): 823-831. DOI:10.1360/SSV-2021-0380.

[18] Salahinejad M, Winkler DA, Shiri F. Discovery and design of radiopharmaceuticals by in silico methods[J]. Curr Radiopharm, 2022, 15(4): 271-319. DOI:10.2174/1874471015666220831091403.

[19] Vermeulen K, Vandamme M, Bormans G, et al. Design and challenges of radiopharmaceuticals[J]. Semin Nucl Med, 2019, 49(5): 339-356. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2019.07.001.

[20] Kunos CA, Howells R, Chauhan A, et al. Radiopharmaceutical validation for clinical use[J]. Front Oncol, 2021, 11: 630827. DOI:10.3389/fonc.2021.630827.

[21] 曾煜妮.面向药物-靶标相互作用预测的多特征学习方法[D]. 成都: 四川大学, 2021. DOI: 10.27342/d.cnki.gscdu.2021.000780.
Zeng YN. Multi-feature learning approaches for drug-target interaction prediction[D]. Chengdu: Sichuan University, 2021. DOI:10.27342/d.cnki.gscdu.2021.000780.

[22] 黄立群,李曙芳,孙鸽,等.放射性核素的治疗应用及展望[J].同位素, 2021, 34(4): 412-420. DOI:10.7538/tws.2019.youxian.055.
Huang LQ, Li SF, Sun G, et al. Current applications and prospects of radionuclide for therapy[J]. J Isot, 2021, 34(4): 412-420. DOI:10.7538/tws.2019.youxian.055.

[23] Okoye NC, Baumeister JE, Khosroshahi FN, et al. Chelators and metal complex stability for radiopharmaceutical applications[J]. Radiochim Acta, 2019, 107(9-11): 1087-1120. DOI:10.1515/ract-2018-3090.

[24] 吕圣吉,李中婧,李子婧.基于同位素交换的^{18}F 标记方法研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(5): 316-320. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211120-00410.
Lyu SJ, Li ZJ, Li ZJ. Research progress on isotope-exchange-based ^{18}F-labeling methods[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(5): 316-320. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211120-00410.

[25] 陶巧玉,许波华,李嫚琪,等.放射性核素偶联药物的研究进展[J].中国新药杂志, 2022, 31(23): 2377-2384. DOI:10.3969/j.issn.1003-3734.2022.23.016.
Tao QY, Xu BH, Li MQ, et al. Research progress of radionuclide drug conjugates[J]. Chin J New Drugs, 2022, 31(23): 2377-2384. DOI:10.3969/j.issn.1003-3734.2022.23.016.

[26] 尤林怡,郭志德,张现忠.诊断用放射性药物研究现状与展望[J].同位素, 2017, 30(4): 292-306. DOI:10.7538/tws.2017.youxian.005.
You LY, Guo ZD, Zhang XZ. Current status and prospects of radiopharmaceuticals for diagnosis[J]. J Isot, 2017, 30(4): 292-306. DOI:10.7538/tws.2017.youxian.005.

[27] 查智豪,李林璘,朱霖,等.培养下一代放射性药物科学家[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(11): 702-704. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210412-00107.
Zha ZH, Li LL, Zhu L, et al. Training the next generation of radiopharmaceutical scientists[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(11): 702-704. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210412-00107.

[28] Rong J, Haider A, Jeppesen TE, et al. Radiochemistry for positron emission tomography[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3257. DOI:10.1038/s41467-023-36377-4.

(收稿日期:2023-09-07)