

单纯疱疹病毒 1-胸苷激酶报告基因显像研究进展

刘影 兰晓莉 张永学

【摘要】放射性核素报告基因显像技术作为监测基因治疗表达的一种有效手段,是目前研究的热点。报告基因系统主要有三类,其中酶的报告基因系统中的单纯疱疹病毒 1-胸苷激酶由于其良好的理化特性,适合作为报告基因而对其进行了深入、广泛的研究,它的两类底物是嘌呤核苷衍生物和无环鸟苷衍生物,目前已经用不同放射性核素进行标记而达到显像目的。

【关键词】基因,报告;单纯疱疹病毒 1-胸苷激酶;放射性核素显像

【中图分类号】R817.4 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-4114(2007)06-0329-05

Advances in study of herpes simplex virus type 1-thymidine kinase reporter gene imaging

LIU Ying, LAN Xiao-li, ZHANG Yong-xue

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China)

【Abstract】 Radionuclide reporter gene imaging is an effect way to provide qualitative and quantitative information for gene therapy. There are three systems of reporter gene including kinase reporter gene. herpes simplex virus type 1-thymidine kinase (HSV1-tk) has perfect physical and chemical characteristic which is suit for imaging as reporter gene. It has been widely investigated and intensively researched. Two substrates of HSV1-tk are purine nucleoside derivant and acyclovir derivant, which can also be used as reporter probes of HSV1-tk.

【Key words】 Gene, reporter; Herpes simplex virus type 1-thymidine kinase; Radiation nuclide imaging

基因治疗作为一种对不同疾病的临床治疗手段,已从实验阶段走向临床研究,但如何对治疗基因的转染效率、转染组织特异性和体内表达持续时间进行有效的监测一直是目前研究的热点。放射性核素标记探针报告基因显像的出现,为基因治疗中外源基因表达的可控性监测提供了一种实时、无创、可重复进行的方法。目前研究较多的报告基因系统主要有三类:酶的报告基因系统、受体的报告基因系统和膜转运体报告基因系统,其中酶的报告基因系统以单纯疱疹病毒 1-胸苷激酶 (herpes simplex virus 1-thymidine kinase, HSV1-TK) 作为报告基因较为常用。

1 HSV1-TK 特性及其作为报告基因的机制

胸苷激酶(thymidine kinase, TK)主要有三种,

来源于病毒、细菌和真核细胞中,不同来源的 TK 的结构在相对分子量、理化性质和生化功能上有很大的差异。已知细菌和真核细胞中的 TK,一种是线粒体源性的,一种是胞质源性的,这两种酶主要用来催化三磷酸腺苷的 α -磷酸转移到胸腺嘧啶的 5' 末端,形成磷酸化的胸腺嘧啶。而感染了单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 的 TK 与细菌和真核细胞中 TK 相比,其底物特异性要求并不非常严格,它除了可以磷酸化胸腺嘧啶,还可以磷酸化嘧啶及嘌呤核苷衍生物,使其特异性地积聚在细胞内。

HSV1-tk 基因首先成功地被用来作为治疗基因治疗 HSV 感染, HSV1-tk 基因特异地磷酸化无环鸟苷生成单磷酸无环鸟苷,单磷酸无环鸟苷被胞内鸟苷酸激酶磷酸化形成了二磷酸无环鸟苷,最终由于细胞内多种酶的磷酸化而形成三磷酸无环鸟苷,如掺合到 DNA 中,可造成 DNA 断链。HSV 的 DNA 聚合酶也可以三磷酸无环鸟苷为底物,将其结合到 HSV 的 DNA 底物模板中,且这种作用要强

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30571816, 30400176)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学协和医院核医学科、湖北省分子影像重点实验室

通讯作者:张永学(E-mail: zhyx1229@163.com)

于细胞内DNA聚合酶,活化的HSV-DNA聚合酶与三磷酸无环鸟苷模板牢牢地结合后失活,从而造成HSV-DNA的断裂。目前作为自杀基因应用于临床治疗试验中,自杀基因与病毒结合感染靶组织后,将无毒的前体药物代谢成为细胞毒性药物,首先使导入自杀基因的细胞“自杀”,其次可通过“旁观者效应”杀死未导入自杀基因的邻近细胞,显著地扩大其杀伤作用。

以放射性核素标记的核苷类似物为报告探针,进入体内后经主动运输通过HSV1-tk基因转染细胞,被该基因的编码产物TK磷酸化后,不能再次穿过细胞膜而“陷入”被转染细胞中进行显像。因此,探针在细胞内的聚集程度可反映HSV1-tk基因的表达程度。利用HSV1-tk基因进行的放射性核素报告基因显像可以通过以下途径实现:(1)直接反映tk基因在细胞内的表达;(2)利用双顺反子载体,将tk基因与其他治疗基因克隆在同一启动子下游;(3)利用相同的启动子和相同的两个载体分别将治疗基因和tk基因导入体内,因为载体和启动子相同,所以认为两者在体内的表达具有相关性。HSV1-tk报告基因显像目前主要用于各种肿瘤基因治疗的报告基因研究,近年来对心脏基因治疗的报告基因研究也逐渐增多。

2 HSV1-tk 报告基因显像的两类主要探针

以HSV1-tk基因为报告基因的报告探针主要分为嘌呤核苷衍生物和无环鸟苷衍生物。

2.1 嘌呤核苷衍生物

目前已报道的嘌呤核苷衍生物报告探针主要有³H-、¹⁴C-、¹³¹I-、¹²⁵I-及¹²⁴I-等标记的氟脱氧-D-阿糖呋喃基碘-尿嘧啶(2'-fluoro-2'-deoxy-1-β-D-arabino-furanosyl-iodouracil, FIAU)、氟脱氧-甲基-D-阿糖呋喃基尿嘧啶、氟脱氧-5-乙基-D-阿糖呋喃基尿嘧啶、2-碘氧基-2'-脱氧尿苷、2-碘乙基-氟脱氧阿糖呋喃基尿嘧啶、2-碘乙基阿糖呋喃基尿嘧啶等。

经多年的研究发现, FIAU是应用于HSV1-tk报告基因系统的一种较好的显像剂^[1], ¹⁴C-、¹³¹I-、¹²⁵I-和¹²⁴I-标记的FIAU已经被不同的研究组用于HSV1-tk基因体内、体外表达显像^[2-9]。Deng等^[2]用鼠肉瘤细胞转导HSV1-tk基因评价¹³¹I-FIAU对肿瘤基因治疗表达的监测作用表明,注射¹³¹I-FIAU

后1, 4, 8和24 h, HSV1-tk基因阳性肿瘤中注射局部/本底比值分别为2, 3.5, 8.2和386.8, 而HSV1-tk基因阴性肿瘤中分别为0.5、0.5、0.7和5.4; 24 h后放射性残留: HSV1-tk基因阳性肿瘤为(9.67±3.89)%ID/g, 而HSV1-tk基因(-)肿瘤为(0.48±0.19)%ID/g; 7d连续的更昔洛韦治疗后显像示HSV1-tk基因阳性肿瘤放射性于第4日开始消退, 第7日完全消退, 结果表明¹³¹I-FIAU对于HSV1-tk基因转导、表达和基因治疗是有效的。Mayer-Kuckuk等^[3]用¹²⁴I-FIAU和¹³¹I-FIAU评价鼠模型结肠癌肝转移HSV1-tk基因转导的效率, 结果表明¹²⁴I-FIAU和¹³¹I-FIAU监测活体动物结肠癌肝转移的转基因是可行的。Deng等^[4]用¹³¹I-FIAU监测HSV1-tk基因在鼠肺癌(NG4TL4-TK)模型中的表达, 结果表明, 注射¹³¹I-FIAU后24 h肺癌(NG4TL4-TK)模型可成功地检测到放射性的存在, 随后10 d也可检测到放射性的存在。更昔洛韦治疗7 d后, 注射¹³¹I-FIAU后24 h可检测到NG4TL4-TK阳性细胞的明显抑制, 结果同样表明I-FIAU对HSV1-tk基因肿瘤转染的可行性^[5]。另外, 最近很多学者致力于放射性核素报告基因对心脏疾病基因治疗中的监测作用研究。Bengel等^[6-10]用¹²⁴I-FIAU评价心肌HSV1-tk基因转染率表明, 用¹²⁴I-FIAU PET定量体内心肌转染表达是一种有效的方法。

此外, 其他的嘌呤核苷酸衍生物也已经被合成。Cho等^[11]以⁷⁶Br-5-溴基氟脱氧尿嘧啶为报告探针、HSV1-tk为报告基因, 研究了⁷⁶Br-5-溴基氟脱氧尿嘧啶对人类和鼠神经胶质瘤细胞株U87和U251细胞及稳定表达TK的神经胶质瘤RG2细胞中HSV1-tk基因表达显像的有用性发现: ⁷⁶Br-5-溴基氟脱氧尿嘧啶在转导复制缺陷腺病毒持续表达HSV1-TK的U87和U251细胞中摄取明显增加; 在120 min稳定表达的RG2细胞中, ¹⁴C-FIAU在RG2 HSV-tk阳性摄取率是11.3%ID, 在RG2对照组为1.7%ID, 而⁷⁶Br-5-溴基氟脱氧尿嘧啶的RG2 HSV-tk阳性摄取率是14.2%ID, 在RG2对照组为1.5%ID; 体外生物学分布显示, U87 HSV-tk阳性摄取⁷⁶Br-5-溴基氟脱氧尿嘧啶明显高于对照组复制缺陷病毒表达绿色荧光蛋白转导的HSV1-tk基因及正常组织; 放射自显影显示, 局部颅内转导复制缺陷腺病毒表达HSV1-tk基因的U87和U251细胞的

摄取; PET 分析表明, 颅内肿瘤 HSV-tk 阳性中肿瘤/本底比值分别为 13 和 26。以上结果表明, ^{76}Br -5-溴基氟脱氧尿嘧啶有可能作为监测 HSV1-tk 基因表达有前景的 PET 报告探针。Balatoni 等^[12] 制备和标记 ^{18}F -氟脱氧阿糖呋喃腺嘌呤尿嘧啶, 评价其作为报告探针在 HSV1-tk 基因表达中的价值, 结果表明, ^{18}F -氟脱氧阿糖呋喃腺嘌呤尿嘧啶在体外的聚集和敏感性与 FIAU 相似, 且由于其在非转染细胞和组织中低的摄取和残留而具有较高的特异性, 因此是一种很有发展前景的报告探针。Wang 等^[13] 比较了 ^{125}I -FIAU SPECT 和 ^{18}F -5-氟脱氧尿苷 PET 监测 HSV1-tk 基因和更昔洛韦在肿瘤治疗中的表达效力: 鼠 NG4TL4 和 NG4TL4-STK 阳性模型建立后 10 d 行更昔洛韦 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗, 治疗后 4 d 和 7 d 行 ^{125}I -FIAU、 ^{18}F -氟脱氧尿苷、 ^{18}F -酪氨酸和 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖显像, 结果, 更昔洛韦治疗后 4 d 和 7 d ^{125}I -FIAU 和 ^{18}F -氟脱氧尿苷摄取与治疗前相比明显降低, 与 HSV1-tk 基因感染率平行; 而 ^{18}F -酪氨酸和 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖摄取仅轻度降低 (较治疗前分别降低 67% 和 50%)。结果表明, ^{125}I -FIAU 和 ^{18}F -氟脱氧尿苷对监测 HSV1-tk 和更昔洛韦治疗是比较可靠的指标, 而 ^{18}F -酪氨酸和 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖在这方面只能作为候补方法。

^{125}I -碘氧基-脱氧尿苷、 ^{125}I -碘乙炔基-氟脱氧- β -D-阿糖呋喃基尿嘧啶和 ^{125}I -碘乙炔基-阿糖呋喃基尿嘧啶最早是用作细胞培养中 HSV1-tk 的底物, 将 ^{125}I -碘氧基-脱氧尿苷、 ^{125}I -碘乙炔基-氟脱氧- β -D-阿糖呋喃基尿嘧啶和 ^{125}I -碘乙炔基-阿糖呋喃基尿嘧啶分别在对照组和 HSV1-tk 基因阳性的鼠细胞系内相互比较, 发现其在 HSV1-tk 基因阳性的鼠细胞内吸收相对顺序为 ^{125}I -碘氧基-脱氧尿苷 $>$ ^{125}I -碘乙炔基-氟脱氧- β -D-阿糖呋喃基尿嘧啶 $>$ ^{125}I -碘乙炔基-阿糖呋喃基尿嘧啶, 其中 ^{125}I -碘乙炔基-氟脱氧- β -D-阿糖呋喃基尿嘧啶是最有前途的一种衍生物, 因为 ^{125}I -碘氧基-脱氧尿苷在体内容易受到磷酸化酶调节的去糖基作用。

2.2 无环鸟苷衍生物

目前已报道的无环鸟苷衍生物报告探针主要有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{131}I 及 ^{125}I 等标记的阿昔洛韦、潘昔洛韦; ^{18}F 标记的 ^{18}F -氟阿昔洛韦、 ^{18}F -氟更昔洛韦、 ^{18}F -9-[4-氟-3-(羟甲基) 丁基] 鸟嘌呤 (^{18}F -9-(4-fluoro-3-

hydroxymethylbutyl) guanine, ^{18}F -FHBG)、 ^{18}F -氟-3-羟基-2-丙氧甲基鸟嘌呤 [(^{18}F - fluoro-3-hydroxy-2-propoxy) methyl] guanine, ^{18}F -FHPG) 等数种探针。Peter 等^[14] 认为, 8- ^3H -丙氧鸟苷是一种潜在的 HSV1-tk 基因表达显像探针, 8- ^3H -丙氧鸟苷可以特异地积累在表达 HSV1-tk 基因的细胞内, 但是 8- ^3H -丙氧鸟苷相对慢的细胞吸收率, 以及它对 HSV1-TK 相对低的亲和力, 限制了它的推广应用。目前研究了多种无环鸟苷衍生物以开展报告基因表达的 PET 显像。首先被报道用于报告基因 PET 的无环鸟苷衍生物是 ^{18}F -氟阿昔洛韦和 ^{18}F -氟更昔洛韦。而侧链标记了 ^{18}F 的 ^{18}F -阿昔洛韦与无环鸟苷衍生物 ^{18}F -氟阿昔洛韦和 ^{18}F -氟更昔洛韦相比有相对较高的比放射性 (185~370 MBq/mmol)。目前尚未了解清楚这两种类型的标记物哪种更适于 HSV1-tk 基因表达显像以及对于 HSV1-TK 的亲和力有什么不同。潘昔洛韦同样可以被 TK 磷酸化并特异地堆积在细胞内, 与阿昔洛韦、丙氧鸟苷相比潘昔洛韦更易被磷酸化并更有效的阻断 DNA 聚合酶, 在细胞培养中发现经 4 h 监测, 潘昔洛韦具有比丙氧鸟苷约高两倍的累积率。 ^{18}F -氟更昔洛韦与 ^{18}F -FHBG 为潘昔洛韦的 8 位嘌呤环标记物 (比放射性为 111~370 MBq /mmol) 和侧链标记物 (比放射性为 11840 MBq/mmol), 并先后被用于报告基因显像。而且从上述研究发现, ^{18}F -氟更昔洛韦/ ^{18}F -FHBG 这一对标记探针比 ^{18}F -氟更昔洛韦/ ^{18}F -FHPG 更容易在转导 HSV1-tk 报告基因的细胞内累积^[15-18]。Alauddin 等^[19] 研究了 ^{18}F -FHBG 在 HSV1-tk 基因表达显像中的应用, 并在体外使用 HSV1-tk 基因阳性逆转录病毒载体 G1Tk1SvNa 及 HSV1-tk 基因阴性载体转入人结肠癌细胞 HT2298 中, 结果, 转导细胞与对照组相比, 分别于 1、3、5、7 h 表现出 4、8、12、15 倍探针吸收率, 在活体裸鼠中 2 h 和 5 h 为对照组的 3 倍和 6 倍, 表明了 ^{18}F -FHBG 在基因表达显像中的潜在作用。

2.3 嘌呤核苷衍生物和无环鸟苷衍生物两种底物应用的优缺点

TK 底物的核苷类似物用于放射性核素报告基因显像时, 在探测敏感性、合成难易程度、对 TK 的特异性、体内稳定性和标记率等方面各有优缺点, 显像时具有不同的局限性。外源性 tk 基因表

达的酶具有免疫源性,这一点有利于发挥“旁观者效应”而杀死细胞,却影响了报告基因的表达时间。Yaghoubi等²⁰认为,¹⁸F-FHBC显像不能用于下腹部和中枢神经系统(因其不能通过正常的血脑屏障);Hsieh等²¹认为,FIAU在细胞质中相对较长的半衰期,在一定程度上限制了正电子核素成像(因为正电子核素的半衰期相对较短)。Buursma等²²用鼠神经胶质瘤C6细胞株和C6 HSV-tk基因细胞比较了¹⁸F-氟脱氧-5-乙基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶与无环鸟苷衍生物¹⁸F-FHPG、¹⁸F-FHBC和嘧啶衍生物¹⁸F-氟脱氧-5-甲基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶、¹⁸F-FIAU检测HSV-tk基因表达中的效能,结果显示,C6tk阳性/C6摄取比值分别为:¹⁸F-氟脱氧-5-甲基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶为2.4、¹⁸F-FHPG为5.5、¹⁸F-FIAU为10.3、¹⁸F-FHBC为40.8、¹⁸F-FEAU为84.5;C6tk阳性细胞初始摄取率为:¹⁸F-氟脱氧-5-甲基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶>¹⁸F-氟脱氧-5-乙基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶>¹⁸F-FIAU>¹⁸F-FHBC>¹⁸F-FHPG,而C6tk阴性细胞为¹⁸F-氟脱氧-5-甲基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶>¹⁸F-FIAU>¹⁸F-氟脱氧-5-乙基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶≈¹⁸F-FHBC≈¹⁸F-FHPG。¹⁸F-氟脱氧-5-乙基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶表现出最高的HSV-TK特异性摄取。实验结果表明,¹⁸F-氟脱氧-5-乙基-β-D-阿糖呋喃基尿嘧啶是PET的较好探针。Tjuvajev等²³用RG2TK阳性和RG2细胞比较了¹²⁴I-或¹³¹I-FIAU、¹⁸F-FHBC和¹⁸F-FHPG监测HSV1-TK表达效能显示,体外RG2TK阳性细胞摄取率¹²⁴I-或¹³¹I-FIAU是¹⁸F-FHBC的15倍,是¹⁸F-FHPG的41倍;血清清除率¹⁸F-FHBC>¹⁸F-FHPG>>¹²⁴I-或¹³¹I-FIAU,¹²⁴I-或¹³¹I-FIAU显示出胃肠道一定的放射性活性,而无环鸟苷衍生物有明显的肝胆及肠道活性(¹⁸F-FHBC>¹⁸F-FHPG)。实验结果表明,¹²⁴I-或¹³¹I-FIAU与¹⁸F-FHBC和¹⁸F-FHPG比较,由于其在2h和24h的更高敏感性和较低的下腹部本底,是表达HSV1-tk基因更有效的探针。

嘌呤核苷酸衍生物因与HSV1-TK有更高的亲和力和,所以更容易在胞内累积,适用于HSV1-TK表达水平比较低的情况,而无环鸟苷衍生物因标记氟(有高能正电子产生)较嘌呤核苷酸衍生物在显像中有更高的敏感性,而且最少地被哺乳动物TK

磷酸化,所以显像特异性增加,其显像时间也相对较短。

总的来看,嘌呤核苷酸衍生物和无环鸟苷衍生物在报告基因显像方面各有优缺点,可以根据不同的情况选择应用。

3 HSV1-tk 报告基因发展前景

如何提高HSV1-tk基因表达显像的敏感性是目前研究的焦点之一,可以使用三种方法:①寻找对HSV1-TK具有更高Vmax/Km比值的报告探针;②提高HSV1-TK对内源TK的活性;③在HSV1-tk“自杀基因”治疗的过程中寻找一种HSV1-tk基因突变型,能更有效地利用无环鸟苷衍生物以达到更高的细胞毒性。目前发现一种HSV1-tk基因突变型即HSV1-sr39tk基因,具有对标记探针更高的Vmax/Km比值,它来自于HSV1-tk基因的随机序列变异。几个研究实验表明,使用HSV1-sr39tk基因为报告基因和¹⁸F-FHBC为标记探针的PET显像,比HSV1-tk基因表达显像更佳²⁴⁻²⁶。

当前,报告基因显像的工作大部分都处于实验研究阶段,许多问题的解决有待于基因表达调控模型和转基因动物模型等在基础研究方面的进步和突破,基因治疗过程中也必须以基因显像为先导,因此,建立适用于不同基因治疗方案的报告基因监测系统是非常必要的。

参 考 文 献

- 1 Nanda D, de Jong M, Vogels R, et al. Imaging expression of adenoviral HSV1-tk suicide gene transfer using the nucleoside analogue FIRU. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29 (7): 939-947.
- 2 Deng WP, Yang WK, Lai WF, et al. Non-invasive in vivo imaging with radiolabelled FIAU for monitoring cancer gene therapy using herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(1): 99-109.
- 3 Mayer-Kuckuk P, Doubrovin M, Gusani NJ, et al. Imaging of dihydrofolate reductase fusion gene expression in xenografts of human liver metastases of colorectal cancer in living rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(9): 1281-1291.
- 4 Deng WP, Wu CC, LeeCC, et al. Serial in vivo imaging of the lung metastases model and gene therapy using HSV1-tk and ganciclovir. *J Nucl Med*, 2006, 47(5): 877-884.
- 5 Dempsey MF, Wyper D, Owens J, et al. Assessment of ¹²⁴I-FIAU imaging of herpes simplex viral gene expression in the treatment of

- glioma. Nucl Med Commun, 2006, 27(8): 611-617.
- 6 Soghomonyan SA, Doubrovin M, Pike J, et al. Positron emission tomography (PET) imaging of tumor-localized salmonella expressing HSV1-TK. Cancer Gene Ther, 2005, 12(1): 101-108.
 - 7 Koehne G, Doubrovin M, Doubrovina E, et al. Serial in vivo imaging of the targeted migration of human HSV-TK-transduced antigen-specific lymphocytes. Nat Biotechnol, 2003, 21(4): 405-413.
 - 8 Mangner TJ, Klecker RW, Anderson L, et al. Synthesis of 2'-deoxy-2'-[¹⁸F] fluoro-beta-D-arabinofuranosyl nucleosides, [¹⁸F] FAU, [¹⁸F] FMAU, [¹⁸F] FBAU and [¹⁸F] FIAU, as potential PET agents for imaging cellular proliferation. Synthesis of [¹⁸F] labelled FAU, FMAU, FBAU, FIAU. Nucl Med Biol, 2003, 30(3): 215-224.
 - 9 Bengel FM, Anton M, Richter T, et al. Noninvasive imaging of transgene expression by use of positron emission tomography in a pig model of myocardial gene transfer. Circulation, 2003, 108(17): 2127-2133.
 - 10 Simoes MV, Miyagawa M, Reder S, et al. Myocardial kinetics of reporter probe ¹²⁵I-FIAU in isolated perfused rat hearts after in vivo adenoviral transfer of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase reporter gene. J Nucl Med, 2005, 46(1): 98-105.
 - 11 Cho SY, Ravasi L, Szajek LP, et al. Evaluation of (76) Br-FBAU as a PET reporter probe for HSV1-tk gene expression imaging using mouse models of human glioma. J Nucl Med, 2005, 46(11): 1923-1930.
 - 12 Balatoni JA, Doubrovin M, Ageyeva L, et al. Imaging herpes viral thymidine kinase-1 reporter gene expression with a new ¹⁸F-labeled probe: 2'-fluoro-2'-deoxy-5-[¹⁸F] fluoroethyl-1-beta-d-arabinofuranosyl uracil. Nucl Med Biol, 2005, 32(8): 811-819.
 - 13 Wang HE, Yu HM, Liu RS, et al. Molecular imaging with ¹²⁵I-FIAU, ¹⁸F-FuDR, ¹⁸F-FET, and ¹⁸F-FDG for monitoring herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir prodrug activation gene therapy of cancer. J Nucl Med, 2006, 47(7): 1161-1171.
 - 14 Peter B, Roland H, Anne F, et al. Comparison of ¹⁸F-FHPC and ¹²⁵I-FIAU for imaging herpes simplex virus type 1 thymidine kinase gene expression. Eur J Nucl Med, 2001, 28(3): 721-729.
 - 15 张振蔚, 张雪梅, 吴华. 放射性核素报告基因显像. 中国医学科学院学报, 2003, 25(6): 728-730.
 - 16 De A, Lewis XZ, Gambhir SS. Noninvasive imaging of lentiviral 2 mediated reporter gene expression in living mice. Mol Ther, 2003, 7(5Pt1): 681-691.
 - 17 Choi TH, Ahn SH, Kwon HC, et al. In vivo comparison of IVDU and IVFRU in HSV1-tk gene expressing tumor bearing rats. Appl Radiat Isot, 2004, 60(1): 15-21.
 - 18 Shin JH, Chung JK, Kang JH, et al. Noninvasive imaging for monitoring of viable cancer cells using a dual-imaging reporter gene. J Nucl Med, 2004, 45(12): 2109-2115.
 - 19 Alauddin MM, Shahinian A, Park R, et al. Synthesis and evaluation of F-18-FFAU imaging agent for suicide gene expression. J Nucl Med, 2004, 45(12): 2063-2069.
 - 20 Yaghoubi S, Barrio JR, Dahlborn M, et al. Human pharmacokinetic and dosimetry studies of ¹⁸F-FHBG: a reporter probe for imaging herpes simplex virus type-1 thymidine kinase reporter gene expression. J Nucl Med, 2001, 42(8): 1225-1234.
 - 21 Hsieh CH, Liu RS, Wang HE, et al. In vitro evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase reporter system in dynamic studies of transcriptional gene regulation. Nucl Med Biol, 2006, 33(5): 653-660.
 - 22 Buursma AR, Rutgers V, Hospers GA, et al. ¹⁸F-FEAU as a radiotracer for herpes simplex virus thymidine kinase gene expression: in-vitro comparison with other PET tracers. Nucl Med Commun, 2006, 27(1): 25-30.
 - 23 Tjuvajev JG, Doubrovin M, Akhurst T, et al. Comparison of radiolabeled nucleoside probes (FIAU, FHBG, and FHPC) for PET imaging of HSV1-tk gene expression. J Nucl Med, 2002, 43(8): 1072-1083.
 - 24 Kang KW, Min JJ, Chen X, et al. Comparison of [¹⁴C] FMAU, [³H] FEAU, [¹⁴C] FIAU, and [³H] PCV for monitoring reporter gene expression of wild type and mutant herpes simplex virus type 1 thymidine kinase in cell culture. Mol Imaging Biol, 2005, 7(4): 296-303.
 - 25 Miyagawa M, Anton M, Haubner R, et al. PET of cardiac transgene expression: comparison of 2 approaches based on herpesviral thymidine kinase reporter gene. J Nucl Med, 2004, 45(11): 1917-1923.
 - 26 Min JJ, Iyer M, Cambhir SS. Comparison of [¹⁸F] FHBG and [¹⁴C] FIAU for imaging of HSV1-tk reporter gene expression: adenoviral infection vs stable transfection. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(11): 1547-1560.

(收稿日期: 2007-01-25)