

PET/CT 显像在乳腺癌疗效评价及预后中的作用

胡梦裳 章斌

【摘要】 乳腺癌是危害全球妇女健康的最常见的恶性肿瘤。PET/CT 的应用大大提高了乳腺癌的临床诊治率。PET/CT 在评价治疗效果及术前早期识别出对反应无效的患者方面有着独到的优势。近年来,有研究发现,癌细胞表面分子标记,如雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 表达水平等可直接影响疾病的预后和治疗方案的制定。

【关键词】 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 乳腺肿瘤; 肿瘤辅助疗法; 预后评价

The role of PET/CT imaging in the evaluation of the efficacy and prognosis of breast cancer Hu Mengshang, Zhang Bin. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Zhang Bin, Email: zbnucmd@126.com

【Abstract】 Breast cancer is one of the most common malignancy which seriously harmful to the women's health around the world. The application of PET/CT has remarkably improved the management of breast cancer. PET/CT offers advantages in evaluating breast cancer response to therapy and identifying patients who will not respond optimally to preoperative chemotherapy. In recent years, expression of specific molecular markers in breast cancer, such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status, has direct influence on the prognosis and therapeutic regimen.

【Key words】 Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Breast neoplasms; Neoadjuvant therapy; Prognosis evaluation

在世界范围内,乳腺癌已成为危害女性健康的主要原因之一^[1]。据统计,我国每年女性乳腺癌发病 16.9 万,是女性第二位最常见的恶性肿瘤;病死于乳腺癌者约 4.5 万,是女性第六位最常见的恶性肿瘤死亡原因^[2]。因此,对乳腺癌的早发现、早诊断、早治疗以及合理评估是必需的。影像学手段如乳腺 X 线钼靶、超声、MRI、PET/CT 在形态学以及功能、代谢方面对乳腺癌的筛查、辅助诊断和疗效评价等不同阶段起着重要作用。

其中, PET 是以代谢显像和定量分析为基础,应用组成人体的主要元素如 ¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F 等正电子核素为示踪剂,不仅可快速获得多层面断层影像、定量及半定量结果以及三维全身扫描图像,而且还可以从分子水平动态观察到代谢物或药物在人

体内的生理生化变化,在分子水平上早于形态学发生改变之前就可以作出诊断, PET/CT 结合了 CT 在解剖学上对病灶的准确定位,为疾病的诊断和评估提供了更为详尽的信息。

PET/CT 作为分子代谢显像,对肿瘤的分期以及准确的病情进展评估有重要价值。在临床应用方面, PET/CT 不仅在乳腺病变的良恶性鉴别、肿瘤分期方面起着重要作用,而且近期临床应用已逐渐延伸到乳腺癌药物治疗的筛选、疗效评价(包括新辅助治疗)以及预后判断等方面。

1 治疗效果评价

新辅助治疗(neoadjuvant therapy)是指在恶性肿瘤局部实施手术或放疗前应用的全身性治疗,在局部治疗前先以全身治疗为第一步治疗,局部治疗(手术或放疗)后继之完成全程治疗。随着辅助治疗在乳腺癌治疗中地位的确立,新辅助治疗开始主要用于不可手术的局部晚期乳腺癌,即通过治疗缩小

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.013

基金项目: 苏州市应用基础研究计划(SYS201224)

作者单位: 215006, 苏州大学附属第一医院核医学科

通信作者: 章斌(Email: zbnucmd@126.com)

肿瘤,从而使不可手术的患者获得手术治疗的机会,大大地提高了患者的生活质量,新辅助治疗在临床上被广泛接受,成为乳腺癌多学科综合治疗的重要组成部分^[3-4]。良好的适应证选择可以使保乳手术获得同根治手术一样的生存率,而正是因为新辅助治疗的存在,使得更多的患者可以进入到保乳手术的适应证中。目前,在关于新辅助治疗中,美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组 B18 实验已最大规模地进行了临床试验,入选的 1523 例可手术乳腺癌患者,随访 10 年,新辅助治疗组中临床缓解率达 79%,其中完全缓解率为 36%,部分缓解率为 43%。原发肿瘤对化疗反应好的(完全缓解和部分缓解)及腋窝淋巴结转阴者的生存率均有显著提高,尤其获得病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)患者的 5 年生存率为 85%,未获得 pCR 患者的 5 年生存率为 58%,这说明新辅助治疗的确可提高某些乳腺癌患者的生存率^[5]。PET/CT 由于能评价肿瘤代谢方面的变化,为术前治疗早期效果的评估提供了可能性。

在 Rousseau 等^[6]的一项前瞻性研究中,52 例 II 或 III 期乳腺癌患者在术前接受辅助化疗,并在化疗前及化疗第 1、2、3 和 6 周期后行 FDG PET/CT 检查。该研究者认为,II 或 III 期乳腺癌局部腋窝淋巴结状态是可预测预后的独立因素,因此将化疗前后腋窝淋巴结葡萄糖代谢变化(SUV 的变化)作为化疗是否有效的评估指标,并将化疗前后 SUV 变化与组织病理学反应相比较。研究得出,第 1 周期化疗后,组织病理学无反应者 FDG 摄取即 SUV 较基线无显著变化,而有反应者较基线水平多有显著下降($P < 10^{-5}$),当化疗后 SUV 较基线下降 50% 时,被认为是区分有无反应的最佳截止值,此时 FDG PET/CT 评价疗效的灵敏度、特异度、准确率和阴性预测值分别为 96%、75%、95% 和 84%。

Martoni 等^[7]在一项评估 34 例乳腺癌患者术前化疗疗效的研究中,采用 PET/CT 监测化疗第 2、4 周期和化疗结束时病灶的 SUV 变化。组织学反应由病理学家采用 Ogston 等^[8]所述的米勒-佩恩分级系统进行评估,将原发肿瘤消退分级(primary tumor regression grade, TRG)和腋窝淋巴结的消退分级(axillary lymph node regression grade, NRG)作为 FDG PET/CT 评估治疗反应的参考标准。TRG 分为 G1、G2、G3、G4 和 G5 级(G1: 肿瘤细胞形态无

明显变化; G2: 反应面积 $< 1/3$,或残留健活肿瘤细胞密度为 $2/3$ 以上; G3: 反应面积或残留健活肿瘤细胞密度为 $1/3 \sim 2/3$; G4: 反应面积超过 $2/3$,或残留健活肿瘤细胞密度 $< 1/3$; G5: 癌细胞全部坏死或消失,肿瘤被肉芽组织或纤维化组织替代); NRG 分为 G1、G2、G3 和 G4 级[G1: 腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)真阴性; G2: ALN 阳性,对治疗无反应; G3: ALN 阳性,证实部分缓解; G4: ALN 阳性,治疗后转阴],并定义: TRG G4、G5 和 NRG G1、G4 为对治疗反应佳, TRG G1、G2、G3 为对治疗无反应。据此标准,34 例患者中,有 7 例(21%)达到部分缓解(其中 3 例 pCR, 4 例残留微小病灶)。第 2 周期化疗后,当 $\Delta\text{-SUV} = 50\%$ 作为阈值时,预测部分缓解的阴性预测值达到最佳(其中 $\Delta\text{-SUV} \leq 50\%$ 的 8 例患者最终确定为病理无效缓解)。值得一提的是,这 8 例患者癌细胞表面雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达均为阳性。该结论提示:早期 FDG PET/CT 显像可识别对术前化疗反应无效的患者,从而避免对新辅助化疗无效患者的过度治疗,支持有效患者继续化疗。另一项前瞻性研究分析了 2010 年至 2011 年,初始治疗前及新辅助化疗 2 个疗程后行 ^{18}F -FDG PET/CT 的 40 例乳腺浸润性导管癌患者资料,所有患者在辅助化疗后均行手术切除病灶。其结果显示,病灶的基线最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})平均值和第 2 周期化疗后 SUV_{max} 平均值分别为 8.97 和 4.07,获得 pCR 的 ΔSUV (化疗前后 SUV_{max} 变化)显著高于非 pCR 的 ΔSUV ($-81.58\% \text{ vs. } -40.18\%$, $P=0.001$)。该研究者得出,当 $\Delta\text{SUV} = -71.8\%$ 时,为区分 pCR 和非 pCR 的 ΔSUV 最佳阈值(此时,灵敏度为 83.3%,特异度为 78.5%);当 $\Delta\text{SUV} = -59.1\%$ 时,为区分新辅助化疗前后有无反应的 ΔSUV 最佳阈值(灵敏度为 68%,特异度为 75%)。这些数据表明,FDG PET/CT ΔSUV 可预测新辅助 2 个疗程化疗后乳腺导管癌的病理缓解情况,并可识别对化疗无效的患者,从而避免过度治疗^[9]。

内分泌治疗是乳腺癌重要的治疗手段之一。2011 年,由中国癌症基金会发起的中国首个大规模乳腺癌流行病学调研项目“中国乳腺癌流行病学调研项目”显示:我国有 60%~70% 的乳腺癌患者 ER 或孕激素受体(progesterone receptor, PR)呈阳性,

大部分患者需要接受内分泌治疗^[10]。ER 的水平在乳腺癌的预后、临床治疗策略和内分泌治疗疗效预测等方面具有非常重要的临床价值。¹⁸F-16-氟雌二醇 (¹⁸F-16-fluoroestradiol, ¹⁸F-FES, 也惯称FES)是雌二醇衍生物, ER 示踪剂, 其结合特征与雌二醇类似, 主要以蛋白质结合的形式存在于血液循环中, 且可以特异性地与 ER 结合^[11-12]。因此, 临床可利用 ¹⁸F-FES PET 显像反映患者活体内功能性 ER 的分布及其生物活性, 为乳腺癌内分泌治疗提供依据。如一项涉及 17 例患者的研究表明, FES SUV 与免疫组化测定的 ER 表达水平有良好的相关性, 以 FES SUV ≥ 1.1 为 ER 阳性, 符合率为 94%。乳腺癌组织的 FES 摄取程度与其 ER 表达水平和病理分级呈正相关(相关系数为 0.57~0.73), 说明 ¹⁸F-FES 显像能够在活体状态评估 ER 的表达水平, 这对于无法手术或不易活检的肿瘤患者来说是有价值的^[13]。Dehdashti 等^[14]使用 ¹⁸F-FES 显像剂对 51 例绝经后的乳腺癌患者在内分泌治疗前行 PET/CT 检查, 并追踪她们的治疗效果, 结果发现治疗有效组的病灶 SUV 显著高于治疗无效组 [(3.5 \pm 2.5) vs. (2.1 \pm 1.8), $P < 0.01$](SUV 越高, 代表 ER 表达水平越高), 这进一步表明, FES 显像有助于预测内分泌治疗的效果。

¹⁸F-脱氧胸腺嘧啶核苷 (¹⁸F-fluoro-L-thymidine, ¹⁸F-FLT)是一种胸腺嘧啶类似物, 与胸腺嘧啶一样通过被动扩散或 Na 依赖的转运蛋白转运方式进入胞内, 被胸苷酸激酶 1 磷酸化为 ¹⁸F-FLT 磷酸, 这是 DNA 补救合成途径的限速步骤。由于 ¹⁸F-FLT 戊糖环的 3 位被 F 取代, DNA 链延长时核苷酸之间无法形成 3', 5'-磷酸二酯键, 导致 DNA 链无法延伸, 同时 3' 位的氟稳定了 β -N-糖苷键, 抵制胸苷酸磷酸化酶降解, 从而滞留在胞内。这与 ¹⁸F-FDG 在己糖激酶作用下陷入胞内非常类似, 有利于 PET 显像。血液中的少量 ¹⁸F-FLT 可在肝内进行葡萄糖苷磷酸化, 胞内的 ¹⁸F-FLT 磷酸也可由 5'-核苷酸酶水解生成 ¹⁸F-FLT, 并转运出细胞, 经肾迅速排出体外^[15]。即 ¹⁸F-代胸腺嘧啶能够在 DNA 合成的水平反映肿瘤细胞的增殖活性, 用于乳腺癌的 PET 检查显像效果令人满意, 并在一定程度上预测化疗效果。Pio 等^[16]对 14 例新近诊断为原发或转移性的乳腺癌患者行 FLT 显像, 并将结果与随后(平均间隔 5.8 个月)的肿瘤标志物 CA27.29 对照, 发

现两者有重要关联 ($r=0.79$, $P < 0.0001$)。Sanghera 等^[17]分析了 2007-2013 年关于 FLT PET/CT 监测各类肿瘤治疗效果的文献数据, 结果显示, FLT SUV 与肿瘤增殖抗原 Ki-67 有良好的相关性, 并在预测肿瘤, 特别是脑、肺和乳腺肿瘤的治疗反应中起着积极的作用。

2 预后评价

¹⁸F-FDG PET/CT 显像不仅可用于疗效评价, 而且可以为乳腺癌患者提供预后信息。Emmering 等^[18]为 40 例乳腺癌患者在新辅助化疗完成后行 PET/CT 检查并长期随访(平均 60 个月), 发现病灶的 SUV 和组织病理学分级都与患者的无瘤生存期呈负相关, 其中 SUV 的相关性(风险比为 4.09, 95%置信区间为 1.26~13.31)比组织病理学分级相关性(风险比为 2.52, 95%置信区间为 0.77~8.23)更高。在一项涉及 102 名妇女的大规模研究中发现, SUV 可作为一个独立的监测预后指标用于评估乳腺癌骨转移患者进行全身治疗前后病灶的形态及代谢变化, 其结果表明随着治疗后病灶衰减的增加, SUV 和总病灶糖酵解值降低, 即病灶衰减与 SUV、糖酵解值均呈负相关($r=-0.510$ 、 -0.491 , P 均 < 0.001)^[19]。

随着对癌细胞表面分子标记的研究越来越深入, 如 ER、PR、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 等, 发现这些分子的表达直接影响患者治疗方案的制定和预后。ER、PR、HER-2、肿瘤增殖抗原 Ki-67 和肿瘤蛋白 P53 等细胞肿瘤标志物已广泛应用于预测新辅助化疗疗效及化疗后远期生存率, 对乳腺癌个体治疗有很大帮助^[20]。对 ¹⁸F-FDG PET/CT 而言, 肿瘤对葡萄糖的利用可以通过 SUV 进行量化评估。多项研究已经证实, ¹⁸F-FDG 摄取水平与乳腺癌生物学行为具有相关性, 并探讨了治疗前和(或)治疗后肿瘤细胞摄取和葡萄糖利用与这些分子之间, 即病灶 SUV 与细胞表达 ER、PR 及 HER-2 水平的关系^[21-24]。

Osborne 等^[21]的一项研究发现, ER 水平和局部浸润性乳腺癌病灶 FDG SUV 之间有显著的关联: ER(-)组 ($n=17$, SUV 中位数为 8.5) 比 ER(+)组 ($n=19$, SUV 中位数为 4.0) 显示出了更高的 SUV; 而 SUV 与 PR、HER2、淋巴结受累及肿瘤大小之间

没有显著的关联。在另一项回顾性研究中,肿瘤部位摄取 ^{18}F -FDG 的 $\text{SUV}_{\text{max}} \leq 3.8$ 和 $\text{SUV}_{\text{max}} > 3.8$ 的 3 年无瘤生存率分别为 98.8% 和 91.6%, 高 SUV_{max} 与肿瘤大小、激素受体阴性、高分化核型、HER2 阳性、淋巴结转移和淋巴管浸润显著相关, 基于多变量 Cox 分析结果, 高 SUV_{max} 和 ER 阴性状态均与不良预后显著相关, 在三阴性患者中, 肿瘤 $\text{SUV}_{\text{max}} \leq 8.6$ 和 $\text{SUV}_{\text{max}} > 8.6$ 的 3 年无瘤生存率分别为 90.9% 和 42.9%, 高 SUV_{max} 是唯一的、显著的预后因素^[22]。

Jin 等^[23]回顾性分析了 2006–2010 年 273 例新近诊断为 II 期或 III 期乳腺浸润性导管癌的患者(平均年龄 44.2 岁, 范围 23–78 岁), 所有患者均采用新辅助化疗后手术, 并采用多因素分析评估 pCR。结果显示, 在 273 例乳腺癌患者中有 30 例达到 pCR。单因素分析提示, 较高的组织学分级, ER 阴性和较高的 SUV_{max} 与 pCR 相关, 而 HER2/neu 和 Ki-67 则无相关性; 多因素分析提示, ER 阴性和 ^{18}F -FDG 摄取, 即 SUV 是预测 pCR 的独立预测因素。同样的, Kadoya 等^[24]分析了 344 例临床 I ~ III 期乳腺癌患者手术治疗前 SUV_{max} 与相关因素间及预后的关联。结果显示, 较高的 SUV_{max} 与 T 因子、N 因子、核级、ER 阴性、PR 阴性、HER2、淋巴结转移和血管侵犯相关。多因素分析 Cox 回归模型显示高 SUV_{max} 和 ER 阴性状态显著影响着预后。

综上所述, PET/CT 作为一种功能代谢分子显像在乳腺癌的诊断、分期、治疗方案的确立、疗效评价及预后方面起着越来越重要的作用, 尤其在新辅助化疗中的地位会逐渐凸显。

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10–29.
- [2] 张敏璐, 黄哲宙, 郑莹. 中国 2008 年女性乳腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(10): 1049–1051.
- [3] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(5): 778–785.
- [4] Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(5): 814–819.
- [5] Drew PJ, Kerin MJ, Mahapatra T, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27(7): 617–620.
- [6] Rousseau C, Devillers A, Campone M, et al. FDG PET evaluation of early axillary lymph node response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med mol Imaging*, 2011, 38(6): 1029–1036.
- [7] Martoni AA, Zamagni C, Quercia S, et al. Early ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy[J]. *Cancer*, 2010, 116(4): 805–813.
- [8] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival[J]. *Breast*, 2003, 12(5): 320–327.
- [9] Andrade WP, Lima EN, Osório CA, et al. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(12): 1358–1363.
- [10] 李雯雯. 中国女性乳腺癌发病年龄比欧美年轻 10 岁——应重视乳腺癌的内分泌治疗[J]. *康复*, 2011(5): 13.
- [11] Tewson TJ, Mankoff DA, Peterson LM, et al. Interactions of $^{16}\alpha$ - ^{18}F -fluoroestradiol (FES) with sex steroid binding protein (SBP) [J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26(8): 905–913.
- [12] Kiesewetter DO, Kilbourn MR, Landvatter SW, et al. Preparation of four fluorine-18-labeled estrogens and their selective uptakes in target tissues of immature rats[J]. *J Nucl Med*, 1984, 25(11): 1212–1221.
- [13] Peterson LM, Mankoff DA, Lawton T, et al. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and ^{18}F -fluoroestradiol[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(3): 367–374.
- [14] Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, et al. PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(3): 509–517.
- [15] Mier W, Haeherkorn U, Eisenhut M. ^{18}F -FLT: portrait of a proliferation marker[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29: 165–169.
- [16] Pio BS, Park CK, Pietras R, et al. Usefulness of 3'- ^{18}F -fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy[J]. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(1): 36–42.
- [17] Sanghera B, Wong WL, Sonoda LI, et al. FLT PET-CT in evaluation of treatment response[J]. *Indian J Nucl Med*, India, 2014, 29(2): 65–73.
- [18] Emmering J, Krak NC, Van der Hoeven JJ, et al. Preoperative ^{18}F -FDG-PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9): 1573–1577.
- [19] Tateishi U, Gamez C, Dawood S, et al. Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT[J]. *Ra-*

- diology, 2008, 247(1): 189-196.
- [20] Van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, et al. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37(6): 422-430.
- [21] Osborne JR, Port E, Gonen M, et al. ¹⁸F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(4): 543-550.
- [22] Ohara M, Shigematsu H, Tsutani Y, et al. Role of FDG-PET/CT in evaluating surgical outcomes of operable breast cancer—usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer[J]. *Breast*, 2013, 22(5): 958-963.
- [23] Jin S, Kim SB, Ahn J H, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake predicts pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective cohort study[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(2): 180-187.
- [24] Kadoya T, Aogi K, Kiyoto S, et al. Role of maximum standardized uptake value in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts malignancy grade and prognosis of operable breast cancer: a multi-institute study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(2): 269-275.
- (收稿日期: 2014-04-08)

(上接第 317 页)

- ?term=24999680. [published ahead of print July 3, 2014].
- [9] Davidson T, Goitein O, Avigdor A, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT for the diagnosis of tumor thrombosis[J]. *Isr Med Assoc J*, 2009, 11(2): 69-73.
- [10] Jing BB, Li YX, Zhang H, et al. Antithrombotic activity of Z4A5, a new platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist evaluated in a rabbit arteriovenous shunt thrombosis model[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(5): 463-469.
- [11] 郝玉美, 贺欣, 宋娜玲. 靶向肿瘤新生血管整合素 α v β 3 受体成像研究现状及进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2014, 38(3): 179-184.
- [12] Dünzinger A, Hafner F, Pischwanger-Sölkner J, et al. Acute deep venous thrombosis of the upper extremity as demonstrated by scintigraphy with ^{99m}Tc-apcitide[J]. *Nuklearmedizin*, 2008, 47(5): N70-72.
- [13] Bates SM, Lister-James J, Julian JA, et al. Imaging characteristics of a novel technetium Tc 99m-labeled platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in patients With acute deep vein thrombosis or a history of deep vein thrombosis[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(4): 452-456.
- [14] Knight LC, Romano JE. Functional expression of bitistatin, a disintegrin with potential use in molecular imaging of thromboembolic disease[J]. *Protein Expr Purif*, 2005, 39(2): 307-319.
- [15] Baidoo KE, Knight LC, Lin KS, et al. Design and synthesis of a short-chain bitistatin analogue for imaging thrombi and emboli[J]. *Bioconjug Chem*, 2004, 15(5): 1068-1075.
- [16] Absar S, Kwon YM, Ahsan F. Bio-responsive delivery of tissue plasminogen activator for localized thrombolysis[J]. *J Control Release*, 2014, 177: 42-50.
- [17] Brighton T, Janssen J, Butler SP. Aging of acute deep vein thrombosis measured by radiolabeled ^{99m}Tc-rt-PA[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 873-878.
- [18] 文建峰, 张阁, 唐昭, 等. 白介素-6 及纤维蛋白原在下肢深静脉血栓中的表现及意义[J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(9): 1181-1183.
- [19] Starmans LW, van Duijnhoven SM, Rossin R, et al. SPECT imaging of fibrin using fibrin-binding peptides[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2013, 8(3): 229-237.
- [20] Hara T, Bhayana B, Thompson B, et al. Molecular imaging of fibrin deposition in deep vein thrombosis using fibrin-targeted near-infrared fluorescence[J]. *JACC Cardiovascular imaging*, 2012, 5(6): 607-615.
- (收稿日期: 2014-09-01)