

肿瘤细胞凋亡核素显像分子探针研究进展

陈顺军 程兵

450052, 郑州大学第一附属医院核医学科

通信作者: 程兵, Email: chengbing@zzu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.013

【摘要】 测定肿瘤细胞凋亡是早期评价肿瘤疗效的指标之一, 放射性核素凋亡显像是目前研究最为广泛、技术最为成熟的体内肿瘤细胞凋亡分子影像学检测技术, 能在活体内动态、无创地检测抗肿瘤治疗引起的细胞凋亡, 有助于肿瘤疗效的早期评判和预后分析, 其中特异性分子探针技术的研究开发是放射性核素凋亡显像的关键技术之一。笔者将目前有代表性的肿瘤细胞凋亡核素显像分子探针进行了总结。

【关键词】 放射性核素显像; 肿瘤; 细胞凋亡

Progress in molecular probes of radionuclide tumor apoptosis imaging *Chen Shunjun, Cheng Bing*
Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Cheng Bing, Email: chengbing@zzu.edu.cn

【Abstract】 Apoptosis is one of the important indices about the early assessment of the efficacy of tumor treatment. Among molecular imaging techniques of tumor apoptosis, radionuclide imaging is the most extensively studied and the most sensitive imaging modality, which can noninvasively and dynamically detect cell apoptosis induced by treatment in vivo, especially for efficacy of cancer therapies and prognosis of malignancies. Recently, as one of the key techniques, specific molecular probes are being developed. The representative molecular probes of the radionuclide imaging for tumor apoptosis are reviewed.

【Key words】 Radionuclide imaging; Neoplasms; Apoptosis

各种放疗、化疗治疗肿瘤的主要作用机制之一是干扰肿瘤细胞 DNA 合成和抑制细胞分裂, 诱导其发生凋亡, 最终达到抑制或消除肿瘤的目的。1972 年, Kerr 等^[1]科学家提出了细胞凋亡的概念。测定肿瘤细胞凋亡成为早期评价肿瘤疗效的指标之一。目前检测细胞凋亡的方法分为体外、体内两大类。体外检测技术开展较早, 发展较成熟, 但均属有创检查, 并且通常只能在某一时间点进行凋亡检测, 不能连续动态监测细胞凋亡在活体内的发生和发展过程, 临床实际应用价值有限^[2]。

放射性核素凋亡显像是目前研究最为广泛、技术最为成熟的体内细胞凋亡分子影像学检测技术。在肿瘤细胞凋亡领域, 特异性分子探针的研发是显像的关键技术之一, 其主要包括单光子显像剂和正电子显像剂, 分别应用于 SPECT 和 PET。

1 主要的 SPECT 核素肿瘤细胞凋亡显像剂

1.1 ^{99m}Tc 标记的膜联蛋白 V (Annexin V)

Annexin V 是一种内源性生理蛋白质, 相对分子质量 36 000。磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, Ps) 是构成细胞膜的磷脂成分, 正常情况下主要靠移位酶和翻转酶维持其位于细胞膜内侧。在凋亡早期, 这两种酶的失活及爬行酶的激活使 Ps 由细胞膜内侧移向外侧, 暴露于细胞表面。在钙离子存在下, Annexin V 可与细胞膜外的 Ps 快速而紧密地结合。由于 Ps 的外翻在细胞凋亡过程中出现的时间要明显早于可辨认的细胞形态学改变, 因此能够早期检测细胞凋亡是此方法最大的优势之一。Kemerink 等^[3]对 6 名成年男性健康志愿者行 ^{99m}Tc-膜联蛋白 V (^{99m}Tc-hydrazinonicotinamide-Annexin V, ^{99m}Tc-HYNIC-Annexin V) 显像, 初步判断该显像剂安全且具有稳定的体内生物分布, 显像

剂主要分布于肾脏 (49.7±8.1)%注射剂量(injected dose, ID), 其次是肝脏(13.1±1.0)%ID、红骨髓(9.2±1.8)%ID 和脾脏(4.6±1.6)%ID, 其主要通过泌尿系统清除。Guo 等^[4]用 ^{99m}Tc-Annexin V 显像结合缺口末端原位标记 (TdT-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)法检测荷 EL4 淋巴瘤模型在接受不同单剂量放疗前后肿瘤细胞凋亡情况, 结果表明, 放疗组肿瘤部位显像剂摄取率较对照组明显增高, 增高程度与 TUNEL 的阳性率密切相关 ($r=0.892$, $P<0.001$)。Kartachova 等^[5]对 33 例恶性肿瘤患者早期放疗和(或)化疗前后肿瘤部位摄取 ^{99m}Tc-HYNIC-rh-Annexin V 程度进行研究, 将结果分为 0~3 个等级, 分别为无摄取(0 级)、轻度摄取(1 级)、中度摄取(2 级)及高度摄取(3 级), 并将治疗前后肿瘤部位摄取显像剂程度的变化(Δu)与实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价结果比较。除 4 例剔除病例外, 15 例完全缓解患者的 Δu 增加 1~3 个级别; 7 例部分缓解患者的 Δu 增加 1~2 个级别; 而 5 例病情稳定患者的 Δu 仅增加 0~1 个级别; 2 例病情进展患者甚至出现显像剂摄取程度降低的情况。因此, 有效治疗后短时间内肿瘤部位显像剂摄取明显增加, 而无效治疗摄取程度不变或降低。Kartachova 等^[6]进一步对 16 例非小细胞肺癌患者进行显像, 得到相同结果。van de Wiele 等^[7]对 20 例头颈部鳞癌患者行 ^{99m}Tc-HYNIC-rh-Annexin V 凋亡显像, 只有在缺乏坏死细胞的情况下, 肿瘤组织对显像剂的摄取才与 TUNEL 结果相关。肿瘤细胞坏死发生早期, 细胞膜的通透性明显增强, ^{99m}Tc-HYNIC-rh-Annexin V 能迅速进入细胞内; 在坏死晚期, 细胞膜发生裂解, 内层 Ps 暴露于细胞间质中, 两种情况均可使 ^{99m}Tc-HYNIC-rh-Annexin V 与 Ps 紧密结合, 从而干扰凋亡显像效果。因此, 高特异性被凋亡细胞摄取的显像剂还需要不断去探索。

1.2 ^{99m}Tc-Annexin B1

Annexin B1 是膜联蛋白家族的成员, 由我国科学家孙树汉教授等^[8-9]首次克隆成功。Annexin B1 具有较强的钙依赖性磷脂结合活性, 可以结合翻转到凋亡细胞表面的 Ps。罗全勇等^[10]用 ^{99m}Tc-Annexin B1 探测经化疗后的乳腺癌细胞 MDA-MB-453, 结果显示肿瘤细胞对 ^{99m}Tc-Annexin B1 的摄取与肿瘤细胞凋亡指数具有相关性($r=0.88$, $P<0.01$)。Annexin

B1 的氨基酸序列与 Annexin V 具有较高的同源性, 并且三级结构非常相似。其体外检测细胞凋亡的能力甚至优于 Annexin V^[8-9]。

1.3 ^{99m}Tc 标记 C2A 片段

C2A-谷胱甘肽 S 转移酶(C2A-glutathione S transferase, C2A-GST)是神经突触囊泡上具有重要功能的近膜胞质片段。在有钙离子存在时, C2A 易与凋亡细胞外露的 Ps 结合。王峰等^[11-12]采用 ^{99m}Tc-C2A-GST 对人 H460 非小细胞肺癌荷瘤裸鼠经紫杉醇化疗后进行显像, 结合体外研究结果得出, 化疗诱导前肿瘤摄取为(1.21±0.51)%ID/g, 化疗后 12、24、48 h 肿瘤摄取分别为(2.82±0.90)%ID/g、(3.13±0.48)%ID/g 和(3.52±1.81)%ID/g。苏木精-伊红染色法及 TUNEL 染色法显示, 化疗后 12、24、48 h 每个高倍视野中的凋亡细胞率分别为(8.25±2.27)%、(34.43±4.73)%和(71.88±11.88)%。其可早期探测实体肿瘤化疗后的细胞凋亡, 并且 ^{99m}Tc-C2A-GST 摄取量与凋亡指数呈直线相关, 进而可用于早期预测和评价肿瘤疗效。

1.4 耐久霉素(duramycin)

耐久霉素是由 19 个氨基酸残基组成的生物活性多肽, 可围绕磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)分子的头部以 1:1 比例高亲合, 其特异性结合哺乳动物细胞膜上的 PE。PE 在哺乳动物细胞膜的磷脂中约占 20%, 主要分布在细胞膜内表面。细胞凋亡早期, PE 可通过脂质双分子层外翻至细胞膜外与耐久霉素结合。Zhao 等^[13]研究发现, 凋亡细胞对 ^{99m}Tc-联肼尼克酰胺-耐久霉素(^{99m}Tc-HYNIC-duramycin)的摄取量超过正常细胞的 30 倍。

2 主要的 PET 核素肿瘤细胞凋亡显像剂

与 SPECT 显像相比, PET 显像具有更高的灵敏度和空间分辨率, 能够对生物分布和代谢过程进行定量分析, 因此其用于肿瘤凋亡显像的研究越来越多。

2.1 ¹⁸F-Annexin V

Zijlstra 等^[14]用 ¹⁸F-Annexin V 对含有 Ps 成分的脂质体及经诱导的人 T 白血病 Jurkat 细胞结合实验证实, ¹⁸F-Annexin V 能够与含 Ps 成分的脂质体迅速而特异地结合, 凋亡 T 淋巴细胞与 ¹⁸F-Annexin V 的结合率比正常淋巴细胞高 60%。Hu 等^[15]用 ¹⁸F-Annexin V PET 探测荷瘤鼠经多柔比星化疗诱导的

细胞凋亡, 结果发现, PET 能清晰显示化疗诱导凋亡情况的改变, 化疗后 3 d ^{18}F -Annexin V 的摄取达到峰值。Qin 等^[16]用 ^{18}F -人重组膜联蛋白 V(recombinant human his10-Annexin V, ^{18}F -Rh-His10-Annexin V)PET 探测肺癌 A549 荷瘤裸鼠及肺癌 VX2 荷瘤兔经紫杉醇化疗诱导的凋亡, 结果显示, 诱导凋亡组摄取量较对照组增加。

2.2 N-琥珀酰亚胺-4-氟苯甲酸酯偶联的氟-18-膜联蛋白 B1 (^{18}F -N-Scceinimidyl-4-Fluorobenzoate (SFB)-Annexin B1, ^{18}F -SFB-Annexin B1)

赵庆等^[17]利用抗 Fas 抗体诱导 Jurkat 细胞凋亡模型, 分别在体外和体内研究 ^{18}F -SFB-Annexin B1 的凋亡检测能力, 结果表明 ^{18}F -SFB-Annexin B1 具有与 Ps 结合的生物活性。Wang 等^[18]研究显示, ^{18}F -SFB-Annexin B1 主要经过泌尿系统迅速清除。 ^{18}F -SFB-Annexin B1 PET/CT 能清楚地探测到肿瘤化疗后诱导的细胞凋亡, 在注射后 2 h 达到最佳的显像效果。

2.3 ^{18}F 标记 C2A 片段

Wang 等^[19]在 VX2 荷瘤兔化疗后 72 h 对其进行 ^{18}F -C2A-GST PET 凋亡显像, 结果显示 ^{18}F -C2A-GST 与凋亡的肿瘤细胞结合, 肿瘤化疗后 SUV_{max} 显著高于未化疗组; 离体组织半胱天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3) 活性及细胞凋亡指数与肿瘤对 ^{18}F -C2A-GST 的摄取量呈良好的正相关, ^{18}F -C2A-GST PET 可能成为早期评价和预测肿瘤疗效的新方法。

2.4 Aposense 家族

与多数分子探针相比, Aposense 家族相对分子质量小, 属于一种灵敏度高、特异性强的细胞凋亡检测剂。在人类肿瘤动物模型研究中, 凋亡启动后, Aposense 家族穿过质膜, 聚集在凋亡细胞的细胞质内。Cohen 等^[20]设计了一种新型化合物 5-氟代烷基-2-甲基-丙二酸(5-fluoropentyl-2-methyl-malonic acid, ML-10), 相对分子质量 206。 ^{18}F -ML-10 选择性集聚于凋亡细胞, 坏死细胞基本不摄取, 是首个应用于临床并在人体内进行显像的 PET 凋亡显像剂^[21], 其在人体具有较理想的生物分布, 安全、稳定、快速地分布于脏器, 并且能够快速地被清除。Allen 等^[22]对 10 例脑转移瘤患者进行放疗前后早期研究显示, 放疗后 ^{18}F -ML-10 摄取增加的程度与放疗结束后 6~8 周根据 RECIST 标准 MRI 所测得的肿瘤缩小率呈正相关。 ^{18}F -ML-8 也属于 Aposense 家族的一员, 相对分子质量 178。Yao 等^[23]研究报

道, 人肺腺癌细胞 SPCA-1 荷瘤裸鼠经环磷酰胺化疗后, ^{18}F -ML-8 仅聚集在凋亡细胞的区域, 结果经过体外检测和 TUNEL 检测验证, 证明 ^{18}F -ML-8 可用于活体内肿瘤细胞化疗后的凋亡检测。 ^{18}F -ML-8 与 ^{18}F -ML-10 不同之处在于 ^{18}F -ML-8 有 3 个 C 单位组成侧链, ^{18}F -ML-10 有 5 个 C 单位组成侧链, ^{18}F -ML-8 能够更快地被体内组织摄取, 血液及各种组织清除率更快。

2.5 ^{18}F -(S)-1-((1-(2-fluoroethyl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl)methyl)-5-(2-(2,4-difluorophenoxy)methyl)-pyrrolidine-1-sulfonyl)isatin(^{18}F -ICMT-11)

Caspase-3 的活化是细胞凋亡蛋白酶级联反应的必经之路。靛红磺胺基类小分子化合物是一类有效的 Caspase-3 抑制剂, 在纳摩尔浓度水平能明显抑制 Caspase-3 的活性, 其在凋亡细胞的摄取与 Caspase-3 明显相关^[24]。Nguyen 等^[25]分别用环磷酰胺和 birinapant(一种促凋亡的小分子化合物)处理多种肿瘤小鼠模型后进行 PET 显像, 发现环磷酰胺化疗后 ^{18}F -ICMT-11 摄取高峰与离体检测的 Caspase-3 活性高峰时间一致。Caspase 抑制剂特点为其不是 Caspase-3 选择性抑制, 它们也能广泛抑制其他各种组织蛋白酶活性, 因此凋亡显像特异度不高。

2.6 ^{18}F 标记含天冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-天冬氨酸 (DEVD) 分子探针

DEVD 是 Caspase-3 的酶切识别点的特异性氨基酸序列, 以 DEVD 为核心的分子探针是 Caspase-3 的底物。在肿瘤模型研究中, 荷瘤鼠化疗后行 PET 显像, 结果显示肿瘤放射性摄取量与离体测定的 Caspase-3 活性相关, 肿瘤放射性自显影与体外 Caspase-3 免疫组化染色结果相匹配^[26-27]。Shen 等^[28]合成了含 DEVD 序列的 ^{18}F -C-SNAT 分子探针, 其被 Caspase-3 切割后能发生环化及聚合反应而积聚在细胞内, 荷 HeLa 肿瘤小鼠瘤内注射多柔比星治疗后, PET 显像显示肿瘤内显像剂的摄取量较化疗前明显增高, 化疗后肿瘤内 Caspase-3 活性明显增加, 两者密切相关。Hight 等^[29]研究表明, ^{18}F -FB-VAD-FMK 可用于评价治疗后肿瘤细胞凋亡情况, 评价肿瘤的个体化疗效。张宝石等^[30]和柳曦等^[31]对含 DEVD 核心的小分子肽显像剂(18S, 21S, 24S, 27S, 30S)-27-(2-羧乙基)-21-(羧甲基)-30-((2S, 3R, 4R, 5R, 6S)-6-((2-(4-(3- ^{18}F) 氟戊基)-1H-

1, 2, 3 三唑-1-yl)乙酰氨基)甲基)-3, 4, 5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-羧酰氨)-24-异丙基-18-甲基-17, 20, 23, 26, 29-五羰基-4, 7, 10, 13-四氧-16, 19, 22, 25, 28-五氮杂三十烷-1, 32-二酸 (^{18}F -FP-Peptide)的研究表明, A549 肺癌凋亡细胞对标记具有特异性摄取, 且摄取量与细胞的凋亡程度呈正相关。荷瘤鼠化疗后 PET 显像中肿瘤摄取量明显高于未化疗组, A549 在检测肿瘤细胞凋亡方面有一定临床应用的潜在价值。

3 小结与展望

细胞凋亡对评判肿瘤的疗效有非常重要的参考价值, 尤其是对于早期疗效的评估。现有的显像剂大部分分子质量较大, 血液清除较慢, 早期显像效果不佳, 且生产成本高, 价格昂贵, 标记方法较复杂。目前肿瘤凋亡显像剂主要应用于动物模型, 真正应用于人体的凋亡显像剂种类并不多, 研究样本量比较小, 对于不同类型的肿瘤细胞凋亡结果的定性、定量判定缺乏明确的证据。怎样克服以上困难将是今后肿瘤细胞凋亡分子探针研究发展的方向, 如何大量应用于人体也是亟待解决的问题, 筛选特异度高、代谢快、剂量少、价格低廉的分子探针仍需要不断探索。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 陈顺军负责查阅相关文献, 论文的起草、撰写, 最终版本修订。程兵负责论文命题的提出、审阅, 论文的最终版本修订。

参 考 文 献

- [1] Kerr JR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239-257.
- [2] 高超, 华子春. 细胞凋亡检测方法新进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(5): 564-569. DOI: 10.1007/s11883-010-0105-8. Gao C, Hua Z C. Progress on detection of apoptosis[J]. Chin J Cell Biol, 2011, 33(5): 564-569.
- [3] Kemerink GJ, Liu X, Kieffer D, et al. Safety, biodistribution, and dosimetry of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-annexin V, a novel human recombinant annexin V for human application[J]. J Nucl Med, 2003, 44(6): 947-952.
- [4] Guo MF, Zhao Y, Tian R, et al. In vivo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-annexin V imaging of early tumor apoptosis in mice after single dose irradiation[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28(1): 136-144. DOI: 10.1186/1756-9966-28-136.
- [5] Kartachova M, Haas RL, Olmos RA, et al. In vivo imaging of apoptosis by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V scintigraphy: visual analysis in relation to treatment response[J]. Radiother Oncol, 2004, 72(3): 333-339. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.07.008.
- [6] Kartachova M, Van Zandwijk N, Burgers S, et al. Prognostic significance of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Hynic-rh-annexin V scintigraphy during platinum-based chemotherapy in advanced lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18): 2534-2539. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.1337.
- [7] van de Wiele C, Lahorte C, Vermeersch H, et al. Quantitative tumor apoptosis imaging using technetium-99m-HYNIC annexin V single photon emission computed tomography[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(18): 3483-3487. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.096.
- [8] 孙树汉, 王俊霞, 陈蕊雯, 等. 囊虫病诊断用抗原编码 cDNA 的分子克隆[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1997, 15(1): 15-20. Sun SH, Wang JX, Chen RW, et al. Molecular cloning of cDNA encoding immunodiagnostic antigens of cysticercosis[J]. Chin J Parasitol Parasitic Dis, 1997, 15(1): 15-20.
- [9] Hongli Y, Shuhan S, Ruiwen C, et al. Cloning and functional identification of a novel annexin subfamily in *Cysticercus cellulosae*[J]. Mol Biochem Parasitol, 2002, 119(1): 1-5.
- [10] 罗全勇, 陈泽泉, 陈立波, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin B1 探测荷瘤鼠化疗后肿瘤细胞凋亡的实验观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(20): 1524-1527, 1539. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5269.2008.20.002. Luo QY, Chen ZQ, Chen LB, et al. Detection of tumor cell apoptosis induced by chemotherapy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin B1[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2008, 15(20): 1524-1527, 1539.
- [11] 王峰, 方纬, 季顺东, 等. 镓标突触结合蛋白 I C2A 片段探测肺癌凋亡的实验研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(5): 351-354. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3766.2007.05.008. Wang F, Fang W, Ji SD, et al. Technetium-99m labeled synaptotagmin I C2A detection of paclitaxel-induced apoptosis in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Oncol, 2007, 29(5): 351-354.
- [12] Wang F, Fang W, Zhao M, et al. Imaging paclitaxel(chemotherapy)-induced tumor apoptosis with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ C2A, a domain of synaptotagmin I: a preliminary study[J]. Nucl Med Biol, 2008, 35(3): 359-364. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2007.12.007.
- [13] Zhao M, Li Z, Bugenhagen S. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled duramycin as a novel phosphatidylethanolamine-binding molecular probe[J]. J Nucl Med, 2008, 49(8): 1345-1352. DOI: 10.2967/jnumed.107.048603.
- [14] Zijlstra S, Gunawan J, Burchert W. Synthesis and evaluation of a ^{18}F -labelled recombinant annexin-V derivative, for identification and quantification of apoptotic cells with PET[J]. Appl Radiat Isot, 2003, 58(2): 201-207. DOI: 10.1016/S0969-8043(02)00302-0.
- [15] Hu S, Kiesewetter DO, Zhu L, et al. Longitudinal PET imaging of doxorubicin-induced cell death with ^{18}F -Annexin V[J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14(6): 762-770. DOI: 10.1007/s11307-012-0551-5.
- [16] Qin H, Zhang MR, Xie L, et al. PET imaging of apoptosis in tumor-

- bearing mice and rabbits after paclitaxel treatment with (18)F (-) Labeled recombinant human His10-annexin V[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 5(1): 27-37.
- [17] 赵庆, 章英剑, 王芳, 等. ¹⁸F-SFB-Annexin B1 探测细胞凋亡实验研究[J]. *中华核医学杂志*, 2011, 31(2): 112-116. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-9780.2011.02.010.
- Zhao Q, Zhang YJ, Wang F, et al. Evaluation of ¹⁸F-SFB-Annexin B1 in detecting apoptosis[J]. *Chin J of Nucl Med*, 2011, 31(2): 112-116.
- [18] Wang MW, Wang F, Zheng YJ, et al. An in vivo molecular imaging probe ¹⁸F-Annexin B1 for apoptosis detection by PET/CT: preparation and preliminary evaluation[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(2): 238-247. DOI: 10.1007/s10495-012-0788-0.
- [19] Wang F, Fang W, Zhang MR, et al. Evaluation of chemotherapy response in VX2 rabbit lung cancer with ¹⁸F-labeled C2A domain of synaptotagmin I[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(4): 592-599. DOI: 10.2967/jnumed.110.081588.
- [20] Cohen A, Shirvan A, Levin G, et al. From the Gla domain to a novel small-molecule detector of apoptosis[J]. *Cell Res*, 2009, 19(5): 625-637. DOI: 10.1038/cr.2009.17.
- [21] Höglund J, Shirvan A, Antoni G, et al. ¹⁸F-ML-10, a PET tracer for apoptosis: first human study[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(5): 720-725. DOI: 10.2967/jnumed.110.081786.
- [22] Allen AM, Ben-Ami M, Reshef A, et al. Assessment of response of brain metastases to radiotherapy by PET imaging of apoptosis with ¹⁸F-ML-10[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(9): 1400-1408. DOI: 10.1007/s00259-012-2150-8.
- [23] Yao S, Hu K, Tang G, et al. Molecular PET imaging of cyclophosphamide induced apoptosis with ¹⁸F-ML-8[J]. *Biomed Res Int*, 2015, (2015): 1-10. DOI: 10.1155/2015/317403.
- [24] Podichetty AK, Wagner S, Schröer S, et al. Fluorinated isatin derivatives. Part 2. New N-substituted 5-pyrrolidinylsulfonyl isatins as potential tools for molecular imaging of caspases in apoptosis[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(11): 3484-3495. DOI: 10.1021/jm8015014.
- [25] Nguyen QD, Lavdas I, Gubbins J, et al. Temporal and spatial evolution of therapy-induced tumor apoptosis detected by caspase-3-selective molecular imaging[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3914-3924. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3814.
- [26] Su H, Chen G, Gangadharmath U, et al. Evaluation of [(18)F]-CP18 as a PET imaging tracer for apoptosis[J]. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15(6): 739-747. DOI: 10.1007/s11307-013-0644-9.
- [27] Xia CF, Chen G, Gangadharmath U, et al. In vitro and in vivo evaluation of the caspase-3 substrate-based radiotracer [¹⁸F]-CP18 for PET imaging of apoptosis in tumors[J]. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15(6): 748-757. DOI: 10.1007/s11307-013-0646-7.
- [28] Shen B, Jeon J, Palmer M, et al. Positron emission tomography imaging of drug-induced tumor apoptosis with a caspase-triggered nanoaggregation probe[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(40): 10511-10514. DOI: 10.1002/anie.201303422.
- [29] Hight MR, Cheung YY, Nickels ML, et al. A peptide-based positron emission tomography probe for in vivo detection of caspase activity in apoptotic cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2126-2135. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2444.
- [30] 张宝石, 周乃康, 王卉, 等. ¹⁸F-FP-peptide 用于化疗后肿瘤细胞凋亡显像[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(2): 84-89. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-2848.2012.02.002.
- Zhang BS, Zhou NK, Wang H, et al. Imaging of apoptosis with ¹⁸F-FP-peptide focused on the evaluation of tumor response to chemotherapy[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(2): 84-89.
- [31] 柳曦, 张宝石, 周乃康, 等. 凋亡显像早期检测肿瘤化疗疗效的实验研究[J]. *功能与分子医学影像学杂志: 电子版*, 2014, 3(2): 11-15.
- Liu X, Zhang BS, Zhou NK, et al. Early detection of tumor response to chemotherapy by molecular apoptosis imaging: An experimental study[J/OL]. *Funct Mol Med Imaging(Electronic Edition)*, 2014, 3(2): 11-15 [2015-09-10]http://www.cqvip.com/QK/71591X/201402/662035213.html.

(收稿日期: 2015-10-10)