

·综述·

靶向表皮生长因子受体小分子类 PET 显像剂研究进展

黄顺 韩彦江 郑希 赵肃清 吴湖炳 王全师

510515 广州, 南方医科大学南方医院 PET 中心(黄顺、韩彦江、吴湖炳、王全师); 510006 广州, 广东工业大学, 轻工化工学院制药工程系(郑希、赵肃清)

通信作者: 王全师, Email: waslph@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.010

【摘要】 表皮生长因子受体(EGFR)在多种癌症的发生发展中起着重要作用, 目前已有多种 EGFR 靶向药物被美国食品与药品管理局批准用于临床, 但因个体敏感程度不同, 总体疗效偏低。研究表明 EGFR 高表达或突变患者对靶向药物敏感, 因此明确 EGFR 表达水平和突变状态对临床用药有重要指导意义。PET 成像技术能够实现分子水平无创显像, 并能通过 SUV 进行半定量研究, 使得在体内无创明确 EGFR 表达、突变情况, 指导靶向药物的精准治疗成为可能。笔者综述了靶向 EGFR 的小分子类 PET 显像剂, 以期为新的探针研发及其临床应用提供一定帮助。

【关键词】 受体, 表皮生长因子; 放射性示踪剂; 正电子发射断层显像术; 酪氨酸激酶抑制剂

PET imaging agents of small molecules inhibitors targeting EGFR Huang Shun, Han Yanjiang, Zheng Xi, Zhao Suqing, Wu Hubing, Wang Quanshi

PET Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China(Huang S, Han YJ, Wu HB, Wang QS); Department of Pharmaceutical Engineering, Faculty of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China(Zheng X, Zhao SQ)

Corresponding author: Wang Quanshi, Email: waslph@163.com

【Abstract】 Epithelial growth factor receptor(EGFR) plays an important role in numerous cancers and many types of targeting EGFR drugs have been approved by the Food and Drug Administration. However, the individual sensitivity and efficiency rates of these targeting EGFR medicines are low. Many studies have shown that patients with high EGFR expression or mutation are responsive to targeting drugs. Therefore, clearing the EGFR expression and mutation status is significant for clinical medication. PET is a noninvasive *in vivo* imaging technique that enables the visualization and quantification of the distribution of molecules labeled with positron-emitting isotopes at a picomolar level. PET can guide the precision medicine for these targeting EGFR drugs. This review summarizes the small-molecule PET probes for targeting EGFR.

【Key words】 Receptor, epidermal growth factor; Radioactive tracers; Positron-emission tomography; Tyrosine kinase inhibitor

恶性肿瘤是我国乃至全球主要的公共健康问题, 在我国癌症致死占有所有疾病死因的 1/4^[1]。传统的癌症治疗方法主要包括手术治疗、化疗及放疗等。非实体瘤、全身广泛转移的癌症等不能进行有效的手术治疗及放疗, 同时化疗因不良反应大、特异性差、疗效低, 难以满足临床治疗的需求。随着对恶性肿瘤发病机理研究的不断深入, 针对特定致癌基因、蛋白或受体的分子靶向治疗取得了明显效果, 相较普通化疗, 靶向治疗的特异性强、疗效显著, 同时不良反应明显减小, 已逐渐成为临床肿瘤

治疗的重要手段之一。其中, 表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)因分布广泛、生理作用重要而备受关注^[2-3], 成为最早实现分子靶向治疗的靶点。

PET 显像是 21 世纪初新兴的无创性分子显像方式, 其利用正电子核素标记的葡萄糖、核酸、抗体、小分子等物质作为显像剂, 通过病灶对显像剂的摄取来反映其代谢或结合情况, 可反映病变的基因、分子、代谢及功能状态, 将微观复杂的生物过程(如基因表达、突变、信号传导、蛋白表达等)变

成直观图像,可实现活体、动态、实时成像,具有高特异度、高灵敏度的特点^[4]。PET显像技术在肿瘤、脑、心脏等疾病及药物研究中应用广泛。其中,靶向EGFR的PET显像研究受到临床医师的普遍关注,众多靶向EGFR的PET显像剂被开发利用,笔者回顾总结了靶向EGFR的小分子类PET显像剂,并对其应用前景进行了展望。

1 EGFR靶向药物研究现状

EGFR由胞外区、跨膜区和胞内区组成,目前靶向EGFR的药物主要有两种:一种是竞争结合胞外配体结合区域的单克隆抗体;另一种是在胞内与ATP竞争性结合EGFR磷酸化位点的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)(即EGFR-TKI)。在过去的十多年间,美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市了靶向EGFR的3种单克隆抗体和6种小分子TKI(表1),同时有上百种类似药物处于临床研发阶段。但是由于个体分子遗传背景不同,导致该类药物的临床疗效存在较大的个体差异。如西妥昔单抗和帕尼单抗仅适用于无突变的鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)野生型患者^[5],研究表明EGFR-TKI的临床疗效与EGFR的过表达及突变密切相关,EGFR突变是预测TKI疗效的重要指标^[6]。如何检测这种个体差异,并逐步实现个体化治疗是目前靶向EGFR肿瘤治疗面临的一个重要问题。

目前有效地评估EGFR表达水平和检查EGFR突变最常用的方法主要有PCR-直接测序法、PCR-TaqMan法,其余还有变性高效液相色谱法、蝎形探针扩增阻滞突变系统法、PCR-单链构象多态性

法、酶切富集PCR法等^[7-9]。但上述方法均需要取肿瘤组织或者外周血样本,具有创伤性。并且由于肿瘤状态的不均一性,小量组织或血液样本的检测结果并不总代表原发灶的生物学特点。另外由于某些特殊肿瘤原发部位难以或者无法取得病理标本,导致为明确基因突变情况的患者在多程治疗后,难以采用基因突变的检测结果预测EGFR-TKI的疗效。因此,目前急需寻找一种准确、实时、无创、在线检测EGFR表达水平和突变情况的方法,以指导临床治疗。靶向EGFR的特异性PET显像使得活体、实时、无创检测EGFR表达水平及突变情况的分子成像成为可能,可为临床中进行分子靶向药物敏感个体的筛选、实时疗效监测及预后评估提供准确、直观的影像学依据。

2 靶向EGFR的小分子抑制剂类PET显像研究进展

小分子TKI能可逆或者不可逆地与ATP竞争EGFR胞内区酪氨酸激酶磷酸化位点,继而抑制EGFR的酪氨酸磷酸化及下游信号通路传导。目前多种抑制剂被开发合成,已有6种靶向EGFR的TKI通过FDA认证并用于临床治疗。与此同时,正电子核素标记的TKI作为肿瘤示踪剂的研究受到广泛关注,这类PET显像剂大多是唑啉衍生物(图1)。

2.1 PD153035

PD153035(AG1517)即4-(3-溴苯氨基)-6,7-二甲氧唑啉,1998年曾作为抗癌药物进入FDA一期临床实验,¹¹C标记的PD153035是研究最早的小分子TKI类PET显像剂。早在PET显像技术刚

开发应用的20世纪90年代,瑞典卡罗林斯卡医学院的Elander及其团队就利用¹¹C-碘代甲烷亲核取代反应合成了¹¹C-PD153035,并进行了动物体内生物学分布研究^[9-10]。后续他们又进行了¹¹C-PD153035在体内的代谢研究,发现显像剂在肝脏的氧化分解作用对其在体内的生物学分布有影响,同时¹¹C标记的位置与显像剂的稳定性及体内分布有直接关联^[11-12],这导致用于EGFR的定量检测的

表1 美国食品与药品管理局批准的表皮生长因子受体靶向药物

Table 1 Anti-cancer drugs targeting EGFR approved by Food and Drug Administration

药物名称	商品名	靶点	适应症
西妥昔单抗(Cetuximab)	Erbix	EGFR	结直肠癌
帕尼单抗(Panitumumab)	Vectibix	EGFR	结直肠癌
耐昔妥单抗(Necitumumab)	Portrazza	EGFR	非小细胞肺癌
吉非替尼(Gefitinib)	Iressa	EGFR	非小细胞肺癌
埃罗替尼(Erlotinib)	Tarceva	EGFR	非小细胞肺癌、胰腺癌
拉帕替尼(Lapatinib)	Tykerb	EGFR、HER-2	乳腺癌
凡德他尼(Vandetanib)	Caprelsa	VEGFR、EGFR	甲状腺癌
阿法替尼(Afatinib)	Gilotrif	EGFR、HER-2	非小细胞肺癌
奥斯替尼(Osimertinib)	Tagrisso	EGFR	非小细胞肺癌

注:表中,EGFR:表皮生长因子受体;VEGFR:血管内皮生长因子受体;HER-2:人表皮生长因子受体2。

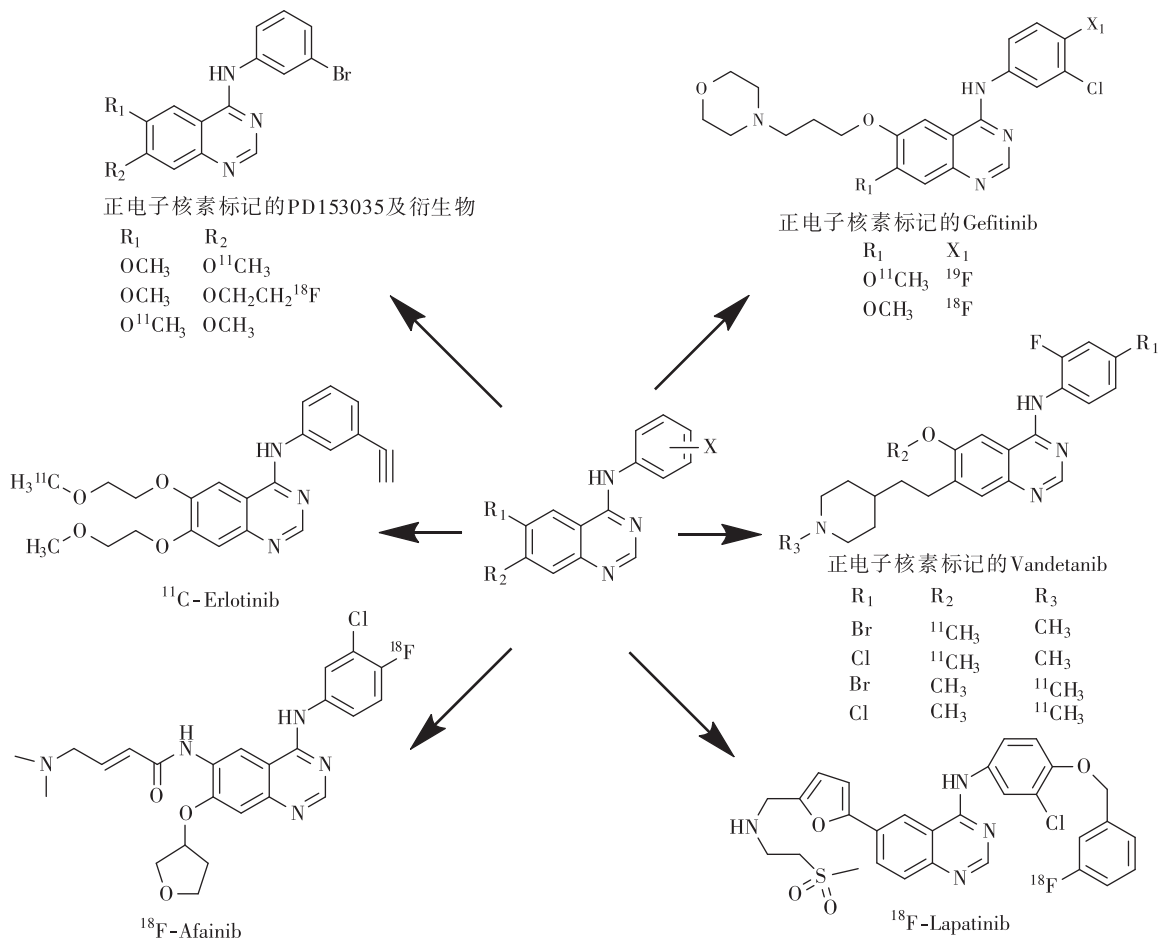


图1 靶向表皮生长因子受体的小分子抑制剂类 PET 显像剂

Fig.1 The PET imaging agents of small molecules inhibitors targeting epithelial growth factor receptor

显像方法存在一定的局限。国内于金明院士团队对¹¹C-PD153035 显像剂摄取与 EGFR 表达的相关性、体内生物学分布等进行了研究,并进行了竞争抑制实验,结果发现其靶向摄取与 EGFR 的表达呈正相关,对于 EGFR 表达阳性的肿瘤 PET 显像具有较大的应用潜力^[13-14]。他们招募了志愿者进行临床研究,对 9 例非小细胞肺癌患者进行了全身 PET/CT 扫描,发现肿瘤特异性摄取较高,肾脏、肝脏摄取率分别为 23%、19%,显像剂在肺部浓聚,适合胸部肿瘤显像^[15]。后来进行的 23 例经 Erlotinib 治疗的非小细胞肺癌患者的¹¹C-PD153035 PET/CT 显像研究发现,短期(1~2 周)治疗时,显像 SUV_{max} 较高者用药存活时间较长, SUV_{max} 较低者存活时间较短,他们认为¹¹C-PD153035 PET/CT 显像对小分子 TKI 敏感个体用药具有一定的指导意义;但长期(6 周)药物治疗后,¹¹C-PD153035 PET/CT 显像 SUV_{max} 与基线 SUV_{max}、总生存时间及无疾病进展生存期无

相关性,故不能用于监测靶向治疗效果^[16]。

2.2 Gefitinib

Gefitinib 是第一代用于临床的小分子 TKI,因其与 EGFR 具有较高的亲和性,引起了分子影像研究者的兴趣,其中正电子核素标记的显像剂研究众多。DeJesus 等^[17]和 Murali 等^[18]首先用¹⁸F 通过 3 步放化反应标记 Gefitinib 作为靶向 EGFR 的正电子显像剂。Seimbille 等^[19]也报道了 Gefitinib 及其类似物的¹⁸F 放射性标记方法,并进行了生物学分布及荷瘤鼠模型 PET 显像,但由于所研究肿瘤细胞株有限,在 U87-EGFR、U87、H3255、H1975 4 种动物模型中未见肿瘤特异性摄取^[20]。Läppchen 等^[21]在前人基础上完成了¹⁸F-Gefitinib 的全自动合成,在总合成时间 2.5 h 内,得到了放化纯度大于 99%、比活度为 14.1 GBq/μmol、放化产率为 17.2% 的¹⁸F-Gefitinib。2006 年两位研究者几乎同时分别报道了通过¹¹C-三氟甲磺酸甲酯(MeOTf)合成¹¹C-Gefitinib^[22-23]。Zhang

等^[24]通过 ¹¹C-碘代甲烷(MeI)合成了 ¹¹C-Gefitinib, 通过体外实验发现, ¹¹C-Gefitinib 在纤维肉瘤细胞中有特异性摄取, 在纤维肉瘤荷瘤鼠体内实验中发现, ¹¹C-Gefitinib 在体内(肿瘤、肝脏、肾脏、血液)稳定, 肿瘤靶向性好、摄取较高, 肿瘤/血值、肿瘤/肌肉值分别达 6.0 和 5.0。Kawamura 等^[25]和 Vlaming 等^[26]利用正电子核素标记 Gefitinib, 通过 PET 显像, 无创、定量研究 p-糖蛋白、乳腺癌耐药性蛋白在 Gefitinib 脑部用药中的重要作用, 结果发现 Gefitinib 在 Abcb1a/1b 和 Abcg2 阴性和被抑制的小鼠模型脑部有较高摄取, 这对指导在脑部疾病(肿瘤、阿尔兹海默症等)用药中如何克服血脑屏障的影响研究具有重要意义。

2.3 Erlotinib

Erlotinib 是局部晚期或转移性非小细胞肺癌的三线治疗药物, 同时也可以用于胰腺癌治疗, 是 FDA 批准的第二个小分子 TKI。2009 年, Memon 等^[27]首次报道了 ¹¹C-Erlotinib 的标记, 并选取了 3 种对 Erlotinib 药物敏感性不同的肺癌细胞(A549、NCI1358、HCC827)模型进行 PET 显像, 结果显示只有对 Erlotinib 敏感的 HCC827 肿瘤摄取高, 对 Erlotinib 不敏感的 NCI1358 无摄取, ¹¹C-Erlotinib 可用于区别对 Erlotinib 敏感的肿瘤模型, 具有筛选 Erlotinib 敏感个体的应用潜力。随后, 他们进行了一些临床 ¹¹C-Erlotinib 显像研究, 先是对 1 例 32 岁 EGFR 基因 19 号外显子突变的伴有脑部转移的非小细胞肺癌患者进行显像, 发现脑部转移灶对 ¹¹C-Erlotinib 具有特异性摄取^[28]。Weber 等^[29]随后又对 13 例 Erlotinib 治疗的非小细胞肺癌患者进行了 ¹¹C-Erlotinib PET 显像研究, 发现 ¹¹C-Erlotinib 在 4 例患者体内的 1 处或多处肺癌或淋巴转移部位浓聚, 而 ¹⁸F-FDG PET 显像没能发现这些病灶, 4 例中除 1 例患者死亡外, 其余 3 例患者经 Erlotinib 治疗后病情均有一定程度的改善。美国耶鲁大学的 Petrulli 等^[30]研究了 ¹¹C-Erlotinib 在胶质瘤和非小细胞肺癌肿瘤模型中的显像, 结果表明显像对于 EGFR 的表达测定和 Erlotinib 在肿瘤内部作用机理研究具有较好的指导意义。Abourbeh 等^[31]研究了 4 种 EGFR 表达不同的非小细胞肺癌(HCC827、NCI-H3255、NCI-H1975、QG56)模型鼠的 ¹¹C-Erlotinib 显像, 结果发现 EGFR 基因 19 号外显子缺失型 HCC827 明显摄取 ¹¹C-Erlotinib, 21 号外显子 L858R 突变型

NCI-H3255 有摄取, 而 L858R 与 T790 双重突变型 NCI-H1975 及野生型 QG56 模型均无摄取, 这与 4 种细胞对 Erlotinib 的敏感性结果一致。Traxl 等^[32]也研究了 ¹¹C-Erlotinib 在 Abcb1a/1b 和 Abcg2 野生及缺失模型鼠中的显像, 得出了与 Kawamura 等^[25]和 Vlaming 等^[26]研究 Gefitinib 相符的结果。Bahce 等^[33]研究了 5 例 EGFR 基因 19 号外显子缺失和 5 例未缺失的非小细胞肺癌患者的 ¹¹C-Erlotinib 显像, 发现缺失者能特异性摄取 ¹¹C-Erlotinib, 这能指导 Erlotinib 的临床靶向用药; 该研究组还进行了 ¹¹C-Erlotinib 临床定量评价的模型研究, 结果发现 ¹¹C-Erlotinib 定量研究最佳模型为未校正血浆代谢的可逆双室模型, 同时也可用较简单的全血池的肿瘤/血池值模型进行研究^[34]; 另外他们还研究了 ¹¹C-erlotinib 在非小细胞肺癌患者 Erlotinib 治疗前后的 PET 显像, 发现 Erlotinib 治疗组的肿瘤分布容积变得不可信, 但可用注射后 40~60 min 的肿瘤/静脉血值或肿瘤/动脉血值来作为简化的扫描参数, 同时发现肿瘤/静脉血值低于肿瘤/动脉血值, 故这两个比值不能通用^[35]。笔者对 ¹⁸F 标记的 Erlotinib 进行了一些研究, 目前已成功通过“点击化学”方法以 2-¹⁸F-氟叠氮乙烷为前体标记 Erlotinib^[36], 进一步的研究正在进行中。

2.4 Lapatinib

Tykerb(Lapatinib)是英国葛兰素史克公司研发的一种口服的小分子 EGFR 可逆性的 TKI, 能同时靶向 EGFR 和人表皮生长因子受体 2 两个靶点。Basuli 等^[37]通过 3-¹⁸F-氟苄基溴中间体合成了 ¹⁸F-Lapatinib, 放化产率为 8%~12%, 总合成时间 140 min, 但是未作 ¹⁸F-Lapatinib 的相关体内外生物评价报道。2015 年 Saleem 等^[38]通过格氏反应得到 ¹¹C-氟苄基碘中间体并对 Lapatinib 进行了 ¹¹C 标记, 随后进行了 6 例人表皮生长因子受体 2 高表达的乳腺癌患者(其中 3 例发生了脑转移)的 ¹¹C-Lapatinib PET 显像研究, 结果显示 ¹¹C-Lapatinib 在体内稳定, 并且脑转移病灶处 ¹¹C-Lapatinib 摄取明显高于正常脑组织。

2.5 Vandetanib

Vandetanib 是一种小分子多靶点 TKI, 能同时作用于肿瘤细胞的 EGFR、血管内皮生长因子受体及受体酪氨酸激酶(RET), 还可抑制其他酪氨酸激酶以及丝氨酸/苏氨酸激酶。早在 2011 年 Gao 等^[39]就

通过 ^{11}C -MeOTf 标记合成了 $\text{O-}^{11}\text{C}$ -Vandetanib、 $\text{N-}^{11}\text{C}$ -Vandetanib、 $\text{O-}^{11}\text{C}$ -chloro-Vandetanib、 $\text{N-}^{11}\text{C}$ -chloro-Vandetanib。另外 ^{11}C 标记的 Vandetanib 类似物(R)-N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-((1- ^{11}C -甲基-3-哌啶基)甲氧基)-4-喹唑啉胺((R)- ^{11}C]PAQ)、 ^{64}Cu 标记的 Vandetanib 单体及二聚体也被报道用于靶向血管内皮细胞生长因子受体的肿瘤 PET 显像^[40-41]。但靶向 EGFR 的 Vandetanib PET 显像目前暂无体内外生物评价报道。

2.6 Afatinib

Afatinib 是 FDA 2013 年批准的一种 EGFR 和人表皮生长因子受体 2 酪氨酸激酶的不可逆抑制剂,适用于晚期非小细胞肺癌及 HER2 阳性的晚期乳腺癌患者。它是第二代高效、双重、非可逆的 TKI。临床研究显示,伴有常见 EGFR 突变类型的大多数(61%)患者在接受 Afatinib 治疗后,肿瘤体积显著缩小、肿瘤进展时间较晚、患者生存期较长, Afatinib 是一种新型的比较有前途的靶向药物^[42]。Slobbe 等^[43]通过 3 步放化反应合成 ^{18}F -Afatinib,放化产率达 17%左右,并进行了稳定性、体内分布及荷瘤鼠显像的研究。另外,他们还进行了 ^{18}F -Afatinib 与 ^{11}C -Erlotinib 在 3 种(EGFR 基因 19 号外显子缺失型 HCC827、L858R/T790 双重突变型 NCI-H1975 及野生型 A549)肺癌肿瘤模型鼠中的显像对比研究,结果发现 HCC827 模型鼠肿瘤摄取较高,野生型 A549 稍微有摄取,NCI-H1975 几乎无摄取,HCC827 的阳性摄取与之前的研究结果符合^[44]。

2.7 其他喹唑啉类衍生物

除了上述喹唑啉类药物被用于正电子核素标记外,还有多种含 4-氨基喹唑啉母环的喹唑啉类衍生物被用于显像研究,其中,对 4-[(3-碘苯基)氨基]-喹唑啉-6-丙烯酰胺(4-(3-iodophenyl)aminoquinazoline-6-yl-acrylamide, IPQA)的研究较多。Pal 等^[45]先后报道了 ^{124}I -Morpholino-IPQA、 ^{18}F -PEG₆-IPQA 的合成,并研究了后者在非人源哺乳动物中的生物摄取、体内分布^[46],同时该研究团队还对肺癌细胞模型进行了显像研究,发现在 EGFR 突变型肿瘤中呈阳性摄取,对小分子 TKI 的用药具有指导意义^[47-48]。Medina 等^[49]还发现脂质体纳米颗粒载体可促进 ^{124}I -Morpholino-IPQA 在活体内的靶向摄取。Yeh 等^[50]研究发现 ^{124}I -Morpholino-IPQA 在 EGFR 突变型(L858R、E746-A750 缺失)非小细胞肺癌 H1299

肿瘤模型中摄取较高,但显像剂的水溶性差及肝脏摄取较高的缺点需进一步改进。

另外,正电子核素标记多种喹唑啉衍生物(ML01~ML08)的研究众多。其中,Mishani 及其团队对此类显像剂进行了长期深入的研究,结果发现 ML01 被细胞内高浓度 ATP 竞争性地快速清除;ML03 代谢快、生物利用度低、肿瘤聚集量少,均不适合作为靶向 EGFR 的 PET 显像剂^[51-53]; ^{11}C 、 ^{18}F 标记的 ML04 体内生物学分布稳定、代谢率低,肿瘤/血液值、肿瘤/肌肉值均显示适合分子显像^[54-56]。他们还尝试过用 ^{124}I 标记 ML06~ML08^[57],用 PEG 改性增加化合物水溶性,减少肝脏摄取^[58-60]。其他研究者也对这类显像剂进行了大量研究探讨^[61-65]。另外目前国内也有北京师范大学、哈尔滨医科大学、浙江大学等单位的研究者进行相关研究,并申报了国内专利保护^[66-70]。但综合比较发现 ML04 的靶向性高、生物学分布好,最具临床应用潜力,但目前尚未见其临床应用报道。

此外,Pisaneschi 等^[71]还报道了 ^{18}F 通过“点击化学”方法标记 3-氰基喹唑啉作为 PET 显像剂,实验发现其肿瘤靶向性好,体内生物学分布稳定,肝脏摄取不高,比较适合用于 EGFR 表达较高的肿瘤 PET 显像。

3 展望

分子靶向治疗是肿瘤治疗的方向,EGFR 是其中的重要靶点,大量临床研究表明靶向 EGFR 的 PET 显像是可行的,各种类型的显像剂的设计和显像研究取得了不错的阶段性成果,但是目前靶向 EGFR 显像仍存在一些缺陷:如肝脏、肠道摄取过高,不能进行腹部肿瘤显像;血液及周围组织的摄取增大了显像本底值,加大了患者照射剂量;另外,此类放射性探针的广谱性不强,在一定程度上限制了其应用。未来的显像剂研发及优化应着重于:①运用药效基团设计,改进小分子类抑制剂结构,进一步提高其肿瘤特异性;②尽可能开发正电子核素标记的 Lapatinib、Vandetanib、Afatinib 类多靶点显像剂,拓宽显像剂的适用范围;③在不影响肿瘤靶向性前提下增加显像剂的水溶性,降低肝脏、肠道摄取,为腹部肿瘤的显像提供可能;④拓宽此类显像剂的应用范围,如利用其穿透血脑屏障研究脑部有关病变等。如此,未来的靶向 EGFR 的

PET 显像能准确、实时、灵敏地提供 EGFR 的表达情况,为临床 EGFR 靶向药物筛选敏感个体、评价治疗效果、预测预后提供可靠的科学依据;亦能指导新型 EGFR 靶向药物的研发筛选、药效评价,为医药企业节省研发成本;同时若将正电子核素替换为治疗用核素,可进行肿瘤的局部放疗,或者达到显像与放疗一起实现的诊疗一体化,为肿瘤治疗提供新的思路,促进精准医疗的发展。

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 黄顺负责收集资料、论文撰写;韩彦江负责收集资料、修改校正论文;郑希负责设计并提出命题;赵肃清、吴湖炳、王全师负责论文审阅。

参 考 文 献

- [1] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-10. DOI:10. 11735/j. issn. 1004-0242. 2015. 01. A001.
Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2011[J]. China Cancer, 2015, 24(1): 1-10.
- [2] Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib[J]. N Engl J Med, 2011, 364(10): 947-955. DOI: 10. 1056/NEJMct0807960.
- [3] Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(14): 2787-2799. DOI: 10. 1200/JCO. 2003. 01. 504.
- [4] Rudin M, Weissleder R. Molecular imaging in drug discovery and development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(2): 123-131. DOI: 10. 1038/nrd1007.
- [5] Green MR. Targeting targeted therapy[J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2191-2193. DOI: 10. 1056/NEJMe048101.
- [6] Gridelli C, Marinis F, Maio M, et al. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation:Review of the evidence[J]. Lung Cancer, 2011, 71(3): 249-257. DOI: 10. 1016/j. lungcan. 2010. 12. 008.
- [7] Jian G, Songwen Z, Ling Z, et al. Prediction of epidermal growth factor receptor mutations in the plasma/pleural effusion to efficacy of gefitinib treatment in advanced non-small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(9): 1341-1347. DOI: 10. 1007/s00432-010-0785-z.
- [8] Bai H, Mao L, Wang HS, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages IIIB to IV non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(16): 2653-2659. DOI: 10. 1200/JCO. 2008. 17. 3930.
- [9] Johnström P, Fredriksson A, Thorell JO, et al. Synthesis of [methoxy-¹⁴C]PD153035, a selective EGF receptor tyrosine kinase inhibitor[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 1998, 41(7): 623-629. DOI: 10. 1002/(SICI)1099-1344(199807)41:73. 0. CO;2-Q.
- [10] Fredriksson A, Johnström P, Thorell JO, et al. In vivo evaluation of the biodistribution of ¹⁴C-labeled PD153035 in rats without and with neuroblastoma implants[J]. Life Sci, 1999, 65(2): 165-174. DOI: 10. 1016/S0024-3205(99)00233-7.
- [11] Samén E, Thorell JO, Fredriksson A, et al. The tyrosine kinase inhibitor PD153035: implication of labeling position on radiometabolites formed in vitro[J]. Nucl Med Biol, 2006, 33(8): 1005-1011. DOI: 10. 1016/j. nucmedbio. 2006. 09. 008.
- [12] Samén E, Arnberg F, Lu L, et al. Metabolism of epidermal growth factor receptor targeting probe [¹⁴C]PD153035: impact on biodistribution and tumor uptake in rats[J]. J Nucl Med, 2013, 54(10): 1804-1811. DOI: 10. 2967/jnumed. 113. 120493.
- [13] Wang H, Yu JM, Yang GR, et al. Further characterization of the epidermal growth factor receptor ligand ¹⁴C-PD153035[J]. Chin Med J(Engl), 2007, 120(11): 960-964.
- [14] Wang H, Yu J, Yang G, et al. Assessment of ¹⁴C-labeled-4-N-(3-bromoanilino)-6, 7-dimethoxyquinazoline as a positron emission tomography agent to monitor epidermal growth factor receptor expression[J]. Cancer Sci, 2007, 98(9): 1413-1416. DOI: 10. 1111/j. 1349-7006. 2007. 00562. x.
- [15] Liu N, Li M, Li X, et al. PET-based biodistribution and radiation dosimetry of epidermal growth factor receptor-selective tracer ¹⁴C-PD153035 in humans[J]. J Nucl Med, 2009, 50(2): 303-308. DOI: 10. 2967/jnumed. 108. 056556.
- [16] Meng X, Loo BW Jr, Ma L, et al. Molecular imaging with ¹⁴C-PD153035 PET/CT predicts survival in non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKI: a pilot study [J]. J Nucl Med, 2011, 52(10): 1573-1579. DOI: 10. 2967/jnumed. 111. 092874.
- [17] DeJesus OT, Murali D, Flores LG, et al. Synthesis of [F-18]-ZD1839 as a PET imaging agent for epidermal growth factor receptors[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2003, 46(S1): S1-S9. DOI: 10. 1002/jlcr. 750.
- [18] Murali D, Flores LG, Converse AK, et al. Evaluation of [F-18]Iressa as a PET agent for tumor overexpressing epidermal growth factor (EGFR) receptors[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2005, 48(s1): 1-11. DOI: 10. 1002/jlcr. 968.
- [19] Seimbille Y, Phelps ME, Czernin J, et al. Fluorin-18 labeling of 6, 7-distributed anilinoquinazoline derivatives for positron emission tomography(PET) imaging of tyrosine kinase receptors: synthesis of ¹⁸F-Iressa and related molecular probes[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2005, 48(11): 829-843. DOI: 10. 1002/jlcr. 998.
- [20] Su H, Seimbille Y, Ferl GZ, et al. Evaluation of [¹⁸F] gefitinib as a molecular imaging probe for the assessment of the epidermal growth factor receptor status in malignant tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(6): 1089-1099. DOI: 10. 1007/s00259-007-0636-6.
- [21] Läppchen T, Vlaming ML, Custers E, et al. Automated synthesis of

- [18F] gefitinib on a modular system[J]. *Appl Radiat Isot*, 2012, 70(1): 205–209. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.09.005.
- [22] Holt DP, Ravert HT, Dannals RF, et al. Synthesis of [¹¹C] gefitinib for imaging epidermal growth factor receptor tyrosine kinase with positron emission tomography[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2006, 49(10): 883–888. DOI: 10.1002/jlcr.1104.
- [23] Wang JQ, Gao M, Miller KD, et al. Synthesis of [¹¹C] Iressa as a new potential PET cancer imaging agent for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(15): 4102–4106. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.04.080.
- [24] Zhang MR, Kumata K, Hatori A, et al. [¹¹C]Gefitinib([¹¹C] Iressa): radiosynthesis, in vitro uptake, and in vivo imaging of intact murine fibrosarcoma[J]. *Mol Imaging Biol*, 2010, 12(2): 181–191. DOI: 10.1007/s11307-009-0265-5.
- [25] Kawamura K, Yamasaki T, Yui J, et al. In vivo evaluation of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein modulation in the brain using [¹¹C] gefitinib[J]. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(3): 239–246. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.12.006.
- [26] Vlaming ML, Lappchen T, Jansen HT, et al. PET-CT imaging with [¹⁸F]-gefitinib to measure Abcb1a/1b(P-gp) and Abcg2 (Bcrp1) mediated drug-drug interactions at the murine blood-brain barrier [J]. *Nucl Med Biol*, 2015, 42(11): 833–841. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2015.07.004.
- [27] Memon AA, Jakobsen S, Dagnaes-Hansen F, et al. Positron emission tomography(PET) imaging with [¹¹C]-labeled erlotinib: a micro-PET study on mice with lung tumor xenografts[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 873–878. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3118.
- [28] Memon AA, Weber B, Winterdahl M, et al. PET imaging of patients with non-small cell lung cancer employing an EGF receptor targeting drug as tracer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(12): 1850–1855. DOI: 10.1038/bjc.2011.493.
- [29] Weber B, Winterdahl M, Memon A, et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(7): 1287–1289. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318219ab87.
- [30] Petrulli JR, Sullivan JM, Zheng MQ, et al. Quantitative analysis of [¹¹C]-erlotinib PET demonstrates specific binding for activating mutations of the EGFR kinase domain [J]. *Neoplasia*, 2013, 15(12): 1347–1353. DOI: 10.1593/neo.131666.
- [31] Abourbeh G, Itamar B, Salnikov O, et al. Identifying erlotinib-sensitive non-small cell lung carcinoma tumors in mice using [¹¹C] erlotinib PET[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2015, 5:4[2016–08–16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4385014>. DOI: 10.1186/s13550-014-0080-0.
- [32] Traxl A, Wanek T, Mairinger S, et al. Breast Cancer Resistance Protein and P-Glycoprotein Influence in Vivo Disposition of [¹¹C]-Erlotinib[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(12): 1930–1936. DOI: 10.2967/jnumed.115.161273.
- [33] Bahce I, Smit EF, Lubberink M, et al. Development of [¹¹C]erlotinib positron emission tomography for in vivo evaluation of EGFR receptor mutational status[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 183–193. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0289.
- [34] Yaqub M, Bahce I, Voorhoeve C, et al. Quantitative and simplified analysis of [¹¹C]-Erlotinib studies[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(6): 861–866. DOI: 10.2967/jnumed.115.165225.
- [35] Bahce I, Yaqub M, Errami H, et al. Effects of erlotinib therapy on [¹¹C]erlotinib uptake in EGFR mutated, advanced NSCLC [J/OL]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 10[2016–08–16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746207>. DOI:10.1186/s13550-016-0169-8.
- [36] 黄顺, 王全师, 郑希, 等. 一种 EGFR 正电子示踪剂及其制备方法和应用: 中国, 201510114513. X[P]. 2015–08–05. Huang S, Wang QS, Zhen X, et al. The preparation and application of an EGFR positron tracer: CN, 201510114513. X[P]. 2015–08–05.
- [37] Basuli F, Wu H, Li C, et al. A first synthesis of [¹⁸F]-radiolabeled lapatinib: a potential tracer for positron emission tomographic imaging of ErbB1/ErbB2 tyrosine kinase activity [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2011, 54(9): 633–636. DOI: 10.1002/jlcr.1898.
- [38] Saleem A, Searle GE, Kenny LM, et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with HER-2 overexpressing breast cancer[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2015, 5:30[2016–08–16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424224>. DOI:10.1186/s13550-015-0103-5.
- [39] Gao M, Lola CM, Wang M, et al. Radiosynthesis of [¹¹C]Vandetanib and [¹¹C]chloro-Vandetanib as new potential PET agents for imaging of VEGFR in cancer[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(11): 3222–3226. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.04.049.
- [40] Li F, Jiang S, Zu Y, et al. A tyrosine kinase inhibitor-based high-affinity PET radiopharmaceutical targets vascular endothelial growth factor receptor[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(1): 1525–1531. DOI: 10.2967/jnumed.114.138925.
- [41] Samén, E, Li L, Mulder J, et al. Visualization of angiogenesis during cancer development in the polyoma middle T breast cancer model: molecular imaging with (R)-[¹¹C]PAQ [J/OL]. *EJNMMI Res*, 2014, 4(1): 17[2016–08–16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986910>. DOI: 10.1186/2191-219X-4-17.
- [42] Murakami H, Tamura T, Takahashi T, et al. Phase I study of continuous afatinib(BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/gefitinib (LUX-Lung 4)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4): 891–899. DOI: 10.1007/s00280-011-1738-1.
- [43] Slobbe P, Windhorst AD, Stigter-van Walsum M, et al. Development of [¹⁸F] afatinib as new TKI-PET tracer for EGFR positive tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41(9): 749–757. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.06.005.
- [44] Slobbe P, Windhorst AD, Stigter-van Walsum M, et al. A comparative PET imaging study with the reversible and irreversible

- EGFR tyrosine kinase inhibitors [¹⁴C]erlotinib and [¹⁸F]afatinib in lung cancer-bearing mice[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(1): 14 [2016-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4385286>. DOI: 10.1186/s13550-015-0088-0.
- [45] Pal A, Glekas A, Doubrovni M, et al. Molecular imaging of EGFR kinase activity in tumors with ¹²⁴I-labeled small molecular tracer and positron emission tomography[J]. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(5): 262-277. DOI: 10.1007/s11307-006-0049-0.
- [46] Tian M, Ogawa K, Wendt R, et al. Whole-body biodistribution kinetics, metabolism, and radiation dosimetry estimates of ¹⁸F-PEG6-IPQA in nonhuman primates[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(6): 934-941. DOI: 10.2967/jnumed.110.086777.
- [47] Yeh HH, Ogawa K, Balatoni J, et al. Molecular imaging of active mutant L858R EGF receptor(EGFR) kinase-expressing nonsmall cell lung carcinomas using PET/CT[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(4): 1603-1608. DOI: 10.1073/pnas.1010744108.
- [48] Pal A, Balatoni JA, Mukhopadhyay U, et al. Radiosynthesis and initial in vitro evaluation of [¹⁸F]F-PEG6-IPQA—a novel PET radiotracer for imaging EGFR expression-activity in lung carcinomas [J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(5): 853-861. DOI: 10.1007/s11307-010-0408-8.
- [49] Medina OP, Pillarsetty N, Glekas A, et al. Optimizing tumor targeting of the lipophilic EGFR-binding radiotracer SKI 243 using a liposomal nanoparticle delivery system[J]. *J Control Release*, 2011, 149(3): 292-298. DOI:10.1016/j.jconrel.2010.10.024.
- [50] Yeh SH, Lin CF, Kong FL, et al. Molecular imaging of nonsmall cell lung carcinomas expressing active mutant EGFR kinase using PET with [¹²⁴I]-morpholino-IPQA[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 549359 [2016-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3730369>. DOI: 10.1155/2013/549359.
- [51] Bonasera TA, Ortu G, Rozen Y, et al. Potential ¹⁸F-labeled biomarkers for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. *Nucl Med Biol*, 2001, 28(4): 359-374. DOI: 10.1016/S0969-8051(01)00200-1.
- [52] Ortu G, Ben-David I, Rozen Y, et al. Labeled EGFR-TK irreversible inhibitor(ML03): in vitro and in vivo properties, potential as PET biomarker for cancer and feasibility as anticancer drug[J]. *Int J Cancer*, 2002, 101(4): 360-370. DOI:10.1002/ijc.10619.
- [53] Ben-David I, Rozen Y, Ortu G, et al. Radiosynthesis of ML03, a novel positron emission tomography biomarker for targeting epidermal growth factor receptor via the labeling synthon: [¹⁴C] acryloyl chloride[J]. *Appl Radiat Isot*, 2003, 58(2): 209-217. DOI: 10.1016/S0969-8043(02)00301-9.
- [54] Mishani E, Abourbeh G, Rozen Y, et al. Novel carbon-11 labeled 4-dimethylamino-but-2-enoic acid[4-(phenylamino)-quinazoline-6-yl]-amides:potential PET bioprobes for molecular imaging of EGFR-positive tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(4): 469-476. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2003.12.005.
- [55] Dissoki S, Laky D, Mishani E. Fluorine-18 labeling of ML04—presently the most promising irreversible inhibitor candidate for visualization of EGFR in cancer[J]. *J Label Compd Radiopharm*, 2006, 49(6): 533-543. DOI: 10.1002/jlcr.1071.
- [56] Abourbeh G, Dissoki S, Jacobson O, et al. Evaluation of radiolabeled ML04, a putative irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor, as a bioprobe for PET imaging of EGFR-overexpressing tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(1): 55-70. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2006.10.012.
- [57] Shaul M, Abourbeh G, Jacobson O, et al. Novel iodine-124 labeled EGFR inhibitors as potential PET agents for molecular imaging in cancer[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(13): 3421-3429. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.04.044.
- [58] Dissoki S, Aviv Y, Laky D, et al. The effect of the [¹⁸F]-PEG group on tracer qualification of [4-(phenylamino)-quinazoline-6-yl]-amide moiety—an EGFR putative irreversible inhibitor[J]. *Appl Radiat Isot*, 2007, 65(10): 1140-1151. DOI: 10.1016/j.apradiso.2007.04.014.
- [59] Dissoki S, Eshet R, Billauer H, et al. Modified PEG-anilinoquinazoline derivatives as potential EGFR PET agents[J]. *J Labelled Compd Radiopharm*, 2009, 52(2): 41-52. DOI: 10.1002/jlcr.1569.
- [60] Pantaleo MA, Mishani E, Nanni C, et al. Evaluation of modified PEG-anilinoquinazoline derivatives as potential agents for EGFR imaging in cancer by small animal PET[J]. *Mol Imaging Biol*, 2010, 12(6): 616-625. DOI: 10.1007/s11307-010-0315-z.
- [61] Vasdev N, Dorff PN, Gibbs AR, et al. Synthesis of 6-acrylamido-4-(2-[¹⁸F]fluoroanilino) quinazoline: a prospective irreversible EGFR binding probe[J]. *J Labelled Compd Radiopharm*, 2005, 48(2): 109-115. DOI: 10.1002/jlcr.903.
- [62] Vasdev N, Dorff PN, O'neil JP, et al. Metabolic stability of 6, 7-dialkoxy-4-(2-, 3- and 4-[¹⁸F]fluoroanilino) quinazolines, potential EGFR imaging probes [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(9): 2959-2965. DOI:10.1016/j.bmc.2011.03.032.
- [63] Kobus D, Giesen Y, Ullrich R, et al. A fully automated two-step synthesis of an ¹⁸F-labelled tyrosine kinase inhibitor for EGFR kinase activity imaging in tumors[J]. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67(11): 1977-1984. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.07.018.
- [64] Wang M, Gao M, Zheng QH. The first radiosynthesis of [¹⁴C] AZD8931 as a new potential PET agent for imaging of EGFR, HER2 and HER3 signaling[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(18): 4455-4459. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.07.092.
- [65] Neto C, Fernandes C, Oliveira MC, et al. Radiohalogenated 4-anilinoquinazoline-based EGFR-TK inhibitors as potential cancer imaging agents[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(2): 247-260. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.09.001.
- [66] 齐传民, 李石磊, 王潇, 等. 新型 ¹⁸F 标记取代喹唑啉类化合物及其制备方法和肿瘤 PET 显像应用: 中国, 201210036262. 4[P]. 2013-08-21.
- Qi CM, Li SL, Wang X, et al. The preparation of ¹⁸F labeled quinazoline compound and its PET imaging application: CN, 201210036262. 4[P]. 2013-08-21.
- [67] 齐传民, 陈玉蓉, 冯曼, 等. 新型 ¹⁸F 标记 4-氨基喹唑啉类衍生

- 物及其制备方法和肿瘤 PET 显像应用: 中国, 201210036250. 1 [P]. 2013-08-21.
- Qi CM, Chen YR, Feng M, et al. The preparation of ^{18}F labeled 4-amino quinazoline derivatives and application of tumour PET imaging: CN, 201210036250. 1[P]. 2013-08-21.
- [68] 申宝忠. 一种 ^{18}F 标记的喹唑啉类不可逆性 EGFR 正电子示踪剂及其制备方法和应用: 中国, 201310711310. X[P]. 2014-03-26.
- Shen BZ. The preparation and application of ^{18}F labeled quinazoline class irreversibility EGFR PET tracer: CN, 201310711310. X[P]. 2014-03-26.
- [69] 申宝忠. ^{18}F 标记的喹唑啉类 EGFR 正电子示踪剂及其制备方法和应用: 中国, 201310711309. 7[P]. 2014-03-26.
- Shen BZ. The preparation and application of ^{18}F labeled quinazoline class EGFR PET tracer: CN, 201310711309. 7[P]. 2014-03-26.
- [70] 刘振峰, 董孟杰, 王国林, 等. 2-氟代苯胺喹唑啉类肿瘤正电子显像剂及制备和应用: 中国, 201310256474. 8[P]. 2013-09-18.
- Liu ZF, Dong MJ, Wang GL, et al. The preparation and application of 2-fluoroaniline quinazoline class tumor positron imaging agent: CN, 201310256474. 8[P]. 2013-09-18.
- [71] Pisaneschi F, Nguyen QD, Shamsaei E, et al. Development of a new epidermal growth factor receptor positron emission tomography imaging agent based on the 3-cyanoquinoline core: synthesis and biological evaluation[J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18(18): 6634-6645. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.08.004.
- (收稿日期: 2016-08-16)

·读者·作者·编者·

2017 年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

CI(confidence interval), 可变区间

CT(computed tomography), 计算机断层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

DTPA(diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸

FDG(fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖

GTV(gross tumor volume), 大体肿瘤体积

IL(interleukin), 白细胞介素

IMRT(intensity-modulated radiation therapy), 调强适形放疗

MDP(methylenediphosphonate), 亚甲基二膦酸盐

MIBI(methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异腈

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

MTT(3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐

PBS(phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射断层显像术

RBC(red blood cell), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

ROI(region of interest), 感兴趣区

RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction), 逆转录-聚合酶链反应

SER(sensitization enhancement ratio), 放射增敏比

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层显像术

SUV(standardized uptake value), 标准化摄取值

SUV_{max}(maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值

SUV_{min}(minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值

T₃(triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸

T₄(throxine), 甲状腺素

TNF(tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子

TNM(tumor, node, metastasis), 肿瘤、结节、转移

T/NT(the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值

TSH(thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素

WBC(white blood cell count), 白细胞计数

本刊编辑部