

## 肝纤维化分子显像的研究进展

苏舒 唐刚华 向贤宏 聂大红

510080 广州, 中山大学附属第一医院医学影像科(苏舒、向贤宏); 510080 广州, 中山大学附属第一医院广东省医用放射性药物转化应用工程技术研究中心医学影像科(唐刚华); 510080 广州, 中山大学附属第一医院放射治疗科(聂大红)

通信作者: 唐刚华, Email: gtang0224@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.006

**【摘要】** 肝纤维化是一种伴随慢性肝病的病理过程, 具有较高的发病率和病死率。目前诊断肝纤维化的金标准是肝活检术, 但肝活检术有其局限性, 且目前尚无有效的无创诊断肝纤维化的手段。在肝纤维化的早期阶段, 其可通过治疗“逆转”, 因此, 肝纤维化的诊断和精确分期在控制该疾病中非常重要。由于分子影像学技术具有无创、特异度高等优点, 因此其发展具有巨大潜力。笔者对磁共振分子影像学技术和核医学分子影像学技术在肝纤维化诊断和分期方面的最新进展进行概述。

**【关键词】** 磁共振成像; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 正电子发射断层显像术; 肝纤维化

**基金项目:** 国家自然科学基金(81571704、81371584、81671719); 广东省自然科学基金(2015A030313067); 广东省科技计划项目(2013B021800264); 广州市科技计划项目(201604020169)

**The research progress of molecular imaging of liver fibrosis** Su Shu, Tang Ganghua, Xiang Xianhong, Nie Dahong

Department of Medicine Imaging, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China(Su S, Xiang XH); Department of Medicine Imaging, Conversion and Application of Medical Radiological Drug Engineering Technology Research Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China(Tang GH); Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China(Nie DH)

Corresponding author: Tang Ganghua, Email: gtang0224@126.com

**【Abstract】** Hepatic fibrosis is a pathological process associated with chronic liver diseases, with significant morbidity and mortality. The current gold standard for the diagnosis of liver fibrosis is liver biopsy, but liver biopsy has many limitations. Currently, there is no noninvasive means of effective diagnosis of liver fibrosis. In the early stages of the disease, it can be reversed by active therapy. Thus, diagnosis and precise stages of liver fibrosis are important in controlling progression of the disease. Because of its noninvasive, high specificity and other advantages, molecular imaging has great potential use in liver fibrosis. This paper provides an overview of the latest advances in the diagnosis and stages of liver fibrosis using magnetic resonance imaging and nuclear medicine imaging.

**【Key words】** Magnetic resonance imaging; Tomography, emission-computed, single-photon; Positron-emission tomography; Liver fibrosis

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China(81571704, 81371584, 81671719); Natural Science Foundation of Guangdong Province(2015A030313067); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province(2013B021800264); Science and Technology Planning Project of Guangzhou City(201604020169)

慢性肝病是全球性的健康问题,具有常见的肝纤维化过程<sup>[1]</sup>。慢性肝损伤可诱导炎症反应,激活纤维化发生。肝纤维化的特征是胶原细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组分的过量沉积,导致门静脉高压、肝功能障碍和肝细胞癌。组织学将肝纤维化分为5期:S0期无纤维化;S1期汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化;S2期汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留;S3期纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;S4期早期肝硬化。早期肝纤维化可通过有效治疗得到“逆转”,而晚期纤维化和肝硬化通常不可逆<sup>[2]</sup>。因此肝纤维化的早期诊断和准确分期对于改善患者预后、疾病分层管理和指导抗纤维化治疗至关重要。目前,肝活检术是肝纤维化诊断和分期的金标准。然而,由于其具有侵入性、取样变异性和并发症的风险且成本相对较高,同时患者开始接受抗纤维化治疗后往往拒绝肝活检,因此无法运用肝活检术进行长期随访。常规用于肝纤维化诊断和分期的非侵入性成像技术包括超声、CT和MRI。超声瞬时弹性成像和磁共振弹性成像可以测量与肝纤维化相关的肝硬度,这两种方法检测中、晚期肝纤维化的准确率较高,但在早期肝纤维化疾病诊断方面的准确率较低,并且在腹水或病态肥胖患者中的测试性能较低<sup>[3]</sup>。因此,研发非侵入性和高灵敏度的检测方法对肝纤维化的诊断非常必要。分子成像技术可提供患病肝脏的细胞和分子层面的信息。本文对磁共振分子显像技术和核医学分子显像技术在肝纤维化的诊断和分期的最新进展进行概述。

## 1 磁共振分子显像

MRI可以获得针对软组织背景对比度优异的高分辨率图像,使用不同序列获得不同特点的图像,便于评估器官形态、生理学功能。近年来,很多基于MRI的技术,包括磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、T1 $\rho$ 磁豫成像(T1 $\rho$  magnetic resonance, T1 $\rho$ MR)、磁共振灌注加权成像(MR-perfusion weighted imaging, MR-PWI)、磁共振对比增强成像和分子MR成像应用于肝纤维化的诊断和分期。DWI可以描述水分子的运动,但不直接反映ECM的沉积。磁共振对比增强成像和MR-PWI需静脉注射磁共振造影剂,可更准确地显示肝脏中的血液动力学变化。然而,这些技术

对早期肝纤维化的诊断灵敏度较差,仅用于诊断长期肝损伤后的中、晚期肝纤维化和肝硬化,因此不适合对肝纤维化进行分期。T1 $\rho$ MR成像可用于评估肝纤维化,分子MR成像在肝纤维化的早期阶段具备评估和诊断价值,是目前的研究热点。

### 1.1 MR-DWI

MR-DWI可以监测不同环境温度和黏度中水分子的布朗运动,用于常规肝脏成像。DWI计算表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)评估肝纤维化。但最近的一项研究表明,ADC值随肝纤维化从S0期进展到S4期而降低,但在S0期和S1期以及S1期和S2期之间没有检测到ADC值的显著差异<sup>[4]</sup>。另一项研究结果显示,ADC值仅在S0期和S4期间差异显著<sup>[5]</sup>。这些研究结果表明DWI无法区分早期肝纤维化。因此,MR-DWI对中、晚期肝纤维化的诊断灵敏度高于早期肝纤维化。

### 1.2 T1 $\rho$ MR 成像

T1 $\rho$ 是旋转框架中的自旋晶格弛豫时间常数,描述在自旋锁定射频场的特殊条件下横向磁化的衰减。T1 $\rho$ 对低频运动过程和静态过程很敏感,因此可用于研究大分子组成。由于肝纤维化以大量ECM沉积为特征,因此T1 $\rho$ MR成像可用于评估肝纤维化。一项使用大鼠胆管结扎模型的研究表明,T1 $\rho$ 值的增加与肝胶原水平相关,T1 $\rho$ MR成像可以检测肝纤维化<sup>[6]</sup>。另一项研究使用T1 $\rho$ MR成像对肝纤维化S4期患者和健康志愿者进行评估,结果显示,T1 $\rho$ 的平均值随肝功能Child-Pugh分级标准中的疾病进展而明显增加<sup>[7]</sup>,表明T1 $\rho$ 值随肝细胞的变性和坏死增加。此外,经四氯化碳染毒的肝纤维化大鼠在停止给予四氯化碳的第1周至第4周,肝T1 $\rho$ 值均降低<sup>[8]</sup>。这些结果表明T1 $\rho$ MR成像在监测肝损伤以及肝纤维化进展和消退方面具有潜在的应用价值。

### 1.3 磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)

MRE基于肝实质的硬度随着纤维化进展而增加的原理,通过分析肝组织传播的机械波,可以无创地测量肝脏的硬度。有研究表明,MRE对肝纤维化的检测具有高灵敏度和高特异性:检测肝纤维化 $\geq$ S2期的灵敏度和特异性分别为91%和97%;肝纤维化 $\geq$ S3期分别为92%和95%;肝纤维化 $\geq$ S4期分别为95%和87%<sup>[9]</sup>。一项Meta分析比较了MRE

和 DWI 在肝纤维化分期中的有效性,在总结 ROC 特征曲线后可得到更好的灵敏度、特异度、似然比、诊断优势比和曲线下面积,结果显示 MRE 更有效<sup>[10]</sup>。然而,由于信噪比限制, MRE 不能在铁过载的肝脏中进行检测;另外 MRE 检查时间比超声弹性成像长,因此限制了其临床可接受性。

#### 1.4 MR-PWI

MR-PWI 需在静脉内注射用于量化肝实质和肝脏病变微循环状态的造影剂,灌注 MR 参数则使用动态对比增强技术对肝实质及病变组织进行显像<sup>[11]</sup>。胶原蛋白在肝窦毛细血管沉积,增加了进入肝内血流的阻力,门静脉流向肝脏的血流减少,肝动脉血流增加,随后形成肝内分流,因此,低分子量钆造影剂从血管窦状细胞转移到肝细胞间质所受的阻力越来越大。一项研究报告指出,与早期肝纤维化患者相比,晚期肝纤维化患者的绝对动脉血流量、动脉分数、分布体积、平均转运时间和门静脉血流量均减少,而绝对动脉血流量是早期肝纤维化的最佳预测因子<sup>[11]</sup>。MR-PWI 技术也存在一些缺点:①心脏状态、空腹状态、肝充血、肝脏炎症、肝脏病变和门静脉血流等诸多因素均可影响灌注参数和纤维化之间的相关性;②需要用假设模型和快速成像减少图像伪影;③不适用于评估结构异常;④存在一些技术问题,包括图像分析和重合失调校正。

#### 1.5 分子 MR 成像

用于分子 MR 成像的特定造影剂定义为可视化测量生物系统中生命过程的探针,分子 MR 造影剂有内源性分子和外源性探针两种形式<sup>[12]</sup>。这些 MR 成像探针通常由含有顺磁性或超顺磁性金属的不同纳米颗粒构建,如负载有钆螯合物的纳米支架或携带超顺磁性氧化铁的纳米颗粒。纤维化的肝脏中存在许多蛋白分子,包括纤维胶原蛋白(I型、III型和IV型),非纤维胶原蛋白(II型和VI型),糖蛋白(细胞纤连蛋白、层黏连蛋白、骨黏连蛋白、腱生蛋白和血管性血友病因子),蛋白聚糖和糖胺聚糖(核心蛋白聚糖、聚集蛋白聚糖和纤维蛋白)。在这些分子中,纤维胶原(特别是I型和III型)和弹性蛋白在 ECM 中最丰富<sup>[13]</sup>。肝窦中的 ECM 类型从主要由IV型和VI型胶原蛋白组成的正常的低密度基底膜样基质变为主要由间质I型和III型胶原蛋白和纤连蛋白组成的基质。因此,ECM 组分是分子 MRI 用

于肝纤维化诊断和分期重要的潜在靶细胞和靶分子点。现已有研究将 EP-3533 探针靶向 I 型胶原蛋白<sup>[14]</sup>、CLT1 肽探针靶向纤维蛋白-纤连蛋白复合物<sup>[15]</sup>、BMS-753951 探针靶向弹性蛋白<sup>[16]</sup>、精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)序列肽探针靶向整联素<sup>[17]</sup>用于肝纤维化磁共振分子显像。常规 MRI 技术可用于评估中、晚期肝纤维化,但磁共振分子显像可以非侵入性地诊断早期肝纤维化。目前,特异性靶向探测早期纤维化肝脏中 ECM 或肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的某些组分是肝纤维化分子 MRI 的研究热点。MRI 靶向特异性分子的概念为这种疾病的有效监测开辟了崭新途径。

## 2 核医学分子显像

肝纤维化核医学分子显像主要包括  $^{99m}\text{Tc}$  标记探针为显像剂的 SPECT 显像和肝纤维化 PET 显像。许多研究已经阐述肝脏外科切除手术和肝脏移植手术中 PET 和 SPECT 的价值和应用<sup>[18-19]</sup>。目前的研究已使用具有放射性标记的肝特异性探针新乳糖基蛋白,半乳糖基人血清白蛋白或新乳糖基人血清白蛋白的去唾液酸糖蛋白受体的 SPECT 成像来评估肝功能。

### 2.1 SPECT 显像

整联素  $\alpha v \beta 3$  是由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基形成的异二聚体糖蛋白受体。整联素是介导细胞黏附反应的主要受体,其在调节细胞迁移、生长、分裂、存活、分化和凋亡中起重要作用。各种 ECM 蛋白如玻连蛋白、纤维蛋白原和纤连蛋白通过 RGD 序列与整联素  $\alpha v \beta 3$  相互作用<sup>[20]</sup>。研究表明  $\alpha v \beta 3$  整合素可在活化 HSC 中表达上调,促进 HSC 的存活和增殖<sup>[21]</sup>。但是,整合素  $\alpha v \beta 3$  的表达水平在静止 HSC、肝细胞和其他非实质细胞中较低。因此,整合素  $\alpha v \beta 3$  可作为 HSC 分子成像的新靶点。已有报道显示 RGD 偶联物可特异性地对  $\alpha v \beta 3$  阳性肿瘤显像。最近的研究表明,放射性标记的 RGD 还可用于 SPECT 进行肝纤维化分期<sup>[22]</sup>。放射性示踪剂  $^{99m}\text{Tc}$ -联脲尼克酰胺-3 聚乙二醇-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体 [ $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-3PEG4-E[c(RGDfK)2],  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD2] 可以显示肝脏和肾脏的快速排泄动力学,使得病变与正常组织背景有显著对比。Zhang 等<sup>[23]</sup>使用  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD2

进行肝纤维化研究, 研究表明  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD2 靶向整合素  $\alpha_v\beta_3$  分子显像可评估整合素  $\alpha_v\beta_3$  表达的水平, 可作为诊断肝损伤及早期肝纤维化的灵敏的、无创的手段, 显像适宜时间为注射  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD2 后 30 min。另有研究使用双同位素 SPECT 成像方法, 选用  $^{131}\text{I}$ -半乳糖基新糖白蛋白和  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD2 示踪剂, 分别靶向去唾液酸糖蛋白受体和整合素  $\alpha_v\beta_3$  受体, 以帮助诊断肝脏肿瘤和肝纤维化, 并已在动物模型中取得进展<sup>[24]</sup>。

## 2.2 PET 显像

PET 利用正电子核素标记放射性示踪剂, 发生正负电子湮灭作用, 产生能量相等(511 KeV)、方向相反的  $\gamma$  射线进行成像。PET/CT 显像技术是将采集的人体 CT 解剖图像信息对 PET 成像过程中  $\gamma$  射线的衰减进行校正, 并与 PET 图像进行融合的技术。PET 显像可进一步提高肝纤维化诊断的灵敏度、特异度和准确率。肝纤维化 PET 分子显像主要包括代谢 PET 显像和特异示踪剂 PET 显像。

### 2.2.1 代谢 PET 显像

$^{18}\text{F}$ -FDG 是目前临床上最常用且应用范围最广的葡萄糖代谢显像剂。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 是一种采用葡萄糖类似物  $^{18}\text{F}$ -FDG 对肝纤维化进行葡萄糖代谢显像的分子影像学技术。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 既可以反映病变组织的解剖形态结构, 又可反映纤维病灶的葡萄糖代谢, 其缺点是空间分辨率较低, 解剖定位能力有限。已有一项试验性研究使用  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 对肝硬化患者和正常对照组的整体肝糖酵解进行定量评估<sup>[25]</sup>。由于  $^{18}\text{F}$ -FDG 对于肝纤维化缺乏灵敏度及特异度, 目前尚未见运用  $^{18}\text{F}$ -FDG 代谢显像对肝纤维化进行诊断和分期的报道。

### 2.2.2 特异性显像剂

研究证实一种新的  $^{18}\text{F}$ -标记的单价半乳糖衍生物 4-(18)F-氟-N-(6-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯甲酰胺, 可特异性靶向标记正常及肝纤维化小鼠模型的去唾液酸糖蛋白受体<sup>[26]</sup>, 表明 4-(18)F-氟-N-(6-((3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯甲酰胺可用于肝纤维化的 PET 显像, 但目前还未见临床运用的相关报道。另一项肝纤维化的研究结果显示  $^{13}\text{N}$ -氨水 PET/CT 可以对大鼠早期肝纤维化进行定量评估, 其靶向位点为肝细胞和肝组织毛细血管细胞的跨膜水通道蛋白<sup>[27]</sup>。

## 3 潜在的肝纤维化分子显像靶点与应用前景

### 3.1 血小板衍生生长因子受体- $\beta$ (platelet derived growth factor receptors- $\beta$ , PDGFR- $\beta$ )

血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)是研究最广泛的生长因子之一。在肝纤维化中, PDGF 有助于 HSC 在激活过程中的几种行为变化, 包括增殖、向趋化因子的迁移和促类视黄醇滴的丧失。PDGF 家族包含 5 个多肽链(PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD)<sup>[28]</sup>。PDGF 成员通过结合两种不同的血小板衍生生长因子受体 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  发挥作用。在静止 HSC 中, 存在 PDGFR- $\alpha$  的组成型表达, PDGFR- $\beta$  表达未检测到, 而活化 HSC 组 PDGFR- $\beta$  的表达水平显著上升。PDGF- $\beta$  链中的精氨酸-27 和异亮氨酸-30 对受体结合至关重要。Beljaars 等<sup>[29]</sup>设计了识别 PDGF 受体的环肽, 并通过共价连接 15 个可识别 PDGF 受体的环肽至 1 分子人血清白蛋白中制备肽修饰白蛋白。通过静脉注射, 大多数肽修饰白蛋白可导入肝纤维化的 HSC 中。这种可识别 PDGF 受体的环肽已经应用于使用人血清白蛋白或脂质体作为药物递送载体的 HSC 靶向肝纤维化治疗。目前尚未见相关靶向标记物的报道。因此, 可以设计特异性靶向标记 PDGFR- $\beta$  的 PDGF-BB 类似物并应用于核医学分子显像。

### 3.2 胶原型 VI 受体(collagen type VI receptor, CVIR)

CVIR 是由 3 种不同的  $\alpha$  链,  $\alpha 1(\text{VI})$ 、 $\alpha 2(\text{VI})$  和  $\alpha 3(\text{VI})$  组成的异三聚体糖蛋白<sup>[30]</sup>。在细胞质中, 将 CVI 单体组装成二聚体并随后继续组装为四聚体, 端对端的四聚体排列在 ECM 中形成微原纤维。CVI 刺激细胞生长, 促进细胞存活, 并通过与细胞和其他基质分子的相互作用来调节基质稳态。HSC 是在肝脏中产生 CVI 的主要细胞, CVI 可以结合许多类型的受体, 包括整合素  $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$  和神经元/神经胶质细胞型 2。CVI 中有几个 RGD 序列, 但循环八肽识别 I 型胶原蛋白受体选择性拮抗 CVI 与细胞的结合, 介导该肽与细胞特异性 CVIR 连接。用 10 个识别 I 型胶原蛋白受体的环状肽部分修饰的人血清白蛋白被证明是特异性靶向活化 HSC 的载体。细胞实验表明, 与静止 HSC 相比, 活化 HSC 可靶向标记形成的载体较多, 这说明 CVIR 在活化 HSC 上的表达被上调。在纤维化肝脏

中,活化 HSC 是结合载体的主要细胞。可识别 I 型胶原蛋白受体的环状肽的环化通过两个相邻半胱氨酸残基之间的二硫键实现。目前尚未见运用这种可识别 I 型胶原蛋白受体的环状肽(C \* GRGDSPC \* 肽)的特异显像剂对肝纤维化进行诊断和分期的报道,但在未来的研究中,基于 C \* GRGDSPC \* 肽的活化 HSC 靶向分子成像有很大发展潜力。

### 3.3 甘露糖 6-磷酸/胰岛素样生长因子 II 受体 (mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor, M6P/IGF-IIR)

M6P/IGF-IIR 是 300 kDa 的单链跨膜糖蛋白,15 个重复结构域构成其大量胞质内区域。M6P/IGF-IIR 结合 3 种类型的配体:胰岛素样生长因子 II 受体,携带 M6P 的蛋白质和视黄酸。1 分子 M6P/IGF-IIR 结合 1 分子的 IGF-II 和 2 分子的 M6P<sup>[31]</sup>。胰岛素样生长因子 II 受体和 M6P 具有各自的结合位点,但这两种配体之间存在相互抑制。M6P/IGF-IIR 有各种功能,包括溶酶体蛋白分选和生长调节。在正常肝脏中,静止 HSC 表达少量 M6P/IGF-IIR,但在肝纤维化期间,M6P/IGF-IIR 受体在活化 HSC 的质膜上表达上调。在细胞膜上,M6P/IGF-IIR 可以通过 M6P 结合转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )复合物,将潜伏性 TGF- $\beta$  转化为活性 TGF- $\beta$ ,从而促进纤维形成。当 28 个分子的 M6P 与 1 分子的人血白蛋白偶联时形成药物载体,纤维化大鼠的肝放射性摄取积累量增加到(59.2 $\pm$ 9.2)%,而药物载体在 HSC 的吸收增多。该药物载体已被用于将一种治疗性化合物运送到肝纤维化 HSC 中<sup>[32]</sup>,从而提高了药物的功效并降低了药物毒性。基于目前的研究成果,M6P/IGF-IIR 靶向活化 HSC 具有可行性。但迄今为止,尚未见 M6P/IGF-IIR 靶向活化 HSC 成像对肝纤维化进行诊断和分期的报道,因此预计在未来 M6P/IGF-IIR 有靶向肝纤维化的研究潜力。

### 3.4 细胞凋亡显像剂

靶向磷脂酰丝氨酸的 SPECT 显像剂 <sup>99m</sup>Tc-膜联蛋白 V 已用于神经变性疾病、缺血性损伤、自身免疫性疾病和不同类型癌症的特异性显像,并显示出较好的临床应用前景<sup>[33]</sup>。据报道,目前的临床研究显示有数种细胞凋亡 PET 显像剂在肿瘤诊断、治疗及监测方面具有较好的应用价值<sup>[34]</sup>,但尚未发现肝纤维化患者细胞凋亡 PET 显像的临床研

究报道。

## 4 小结与展望

肝纤维化在早期诊断后可通过积极的抗纤维化治疗恢复健康,肝纤维化中晚期阶段的干预治疗及对症治疗同样具有积极的意义。因此肝纤维化诊断和准确分期对于肝纤维化疾病的预防和治疗至关重要。目前临床已有一些磁共振及核医学分子影像技术可运用于评估肝纤维疾病分期和监测肝纤维化的进展和恢复,但在肝纤维化分子影像学诊断方面的小分子影像学诊断技术仍存在巨大的发展前景和潜力。

**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** 苏舒负责论文撰写;唐刚华负责命题的提出、论文审阅;向贤宏、聂大红负责论文的修订等工作。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Mallat A, Lotersztajn S. Cellular mechanisms of tissue fibrosis.5. Novel insights into liver fibrosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305(8): C789-C799. DOI: 10.1152/ajpcell.00230.2013.
- [ 2 ] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 960-974. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.034.
- [ 3 ] Cohen EB, Afdhal NH. Ultrasound-based hepatic elastography: origins, limitations, and applications[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(9): 637-645. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e12c39.
- [ 4 ] Bakan AA, Inci E, Bakan S, et al. Utility of diffusion-weighted imaging in the evaluation of liver fibrosis[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(3): 682-687. DOI: 10.1007/s00330-011-2295-z.
- [ 5 ] Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, et al. Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(6): 1556-1560. DOI: 10.2214/AJR.09.2436.
- [ 6 ] Wang YX, Yuan J, Chu ES, et al. T1rho MR imaging is sensitive to evaluate liver fibrosis: an experimental study in a rat biliary duct ligation model[J]. *Radiology*, 2011, 259(3): 712-719. DOI: 10.1148/radiol.11101638.
- [ 7 ] Allkemper T, Sagmeister F, Ciccinati V, et al. Evaluation of fibrotic liver disease with whole-liver T1rho MR imaging: a feasibility study at 1.5T[J]. *Radiology*, 2014, 271(2): 408-415. DOI: 10.1148/radiol.13130342.
- [ 8 ] Zhao F, Wang YX, Yuan J. MR T1rho as an imaging biomarker for monitoring liver injury progression and regression: an experimental study in rats with carbon tetrachloride intoxication[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(8): 1709-1716. DOI: 10.1007/s00330-012-2419-0.

- [9] Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, et al. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusionweighted imaging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(3): 553–561. DOI: 10.2214/AJR.10.4580.
- [10] Wang QB, Zhu H, Liu HL, et al. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1):239–247. DOI:10.1002/hep.25610.
- [11] Thng CH, Koh TS, Collins DJ, et al. Perfusion magnetic resonance imaging of the liver[J]. *World J Gastroenterology*, 2010, 16(13): 1598–1609. DOI: 10.3748/wjg.v16.i13.1598.
- [12] Mankoff DA. A definition of molecular imaging[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 18N, 21N.
- [13] Hayashi H, Sakai T. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(5): G729–G738. DOI: 10.1152/ajpgi.00013.2011.
- [14] Polasek M, Fuchs BC, Uppal R, et al. Molecular MR imaging of liver fibrosis: a feasibility study using rat and mouse models[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3): 549–555. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.035.
- [15] Dodig M, Ogunwale B, Dasarathy S, et al. Differences in regulation of type I collagen synthesis in primary and passaged hepatic stellate cell cultures: the role of alpha5beta1-integrin[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(1): G154–G164. DOI: 10.1152/ajpgi.00432.2006.
- [16] Ehling J, Bartneck M, Fech V, et al. Elastin-based molecular MRI of liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2013, 58(4): 1517–1518. DOI: 10.1002/hep.26326.
- [17] Vithanarachchi SM, Allen MJ. Strategies for Target-Specific contrast agents for magnetic resonance imaging[J]. *Curr Mol Imaging*, 2012, 1(1): 12–25. DOI: 10.2174/2211555211201010012.
- [18] Ge PL, Du SD, Mao YL. Advances in preoperative assessment of liver function[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(4): 361–370. DOI: 10.1016/S1499–3872(14)60267–8.
- [19] Eo JS, Paeng JC, Lee DS. Nuclear imaging for functional evaluation and theragnosis in liver malignancy and transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18): 5375–5388. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5375.
- [20] Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins[J]. *Science*, 1987, 238(4826): 491–497. DOI: 10.1126/science.2821619.
- [21] Zhou X, Murphy FR, Gehdu N. Engagement of alphavbeta3 integrin regulates proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(23): 23996–24006. DOI: 10.1074/jbc.M311668200.
- [22] Li F, Song Z, Li Q. Molecular imaging of hepatic stellate cell activity by visualization of hepatic integrin alphavbeta3 expression with SPECT in rat[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 1020–1030. DOI: 10.1002/hep.24467.
- [23] Zhang X, Xin J, Shi Y, et al. Assessing activation of hepatic stellate cells by (99m)Tc-3PRGD2 scintigraphy targeting integrin  $\alpha v \beta 3$ : a feasibility study[J]. *Nucl Med Biol*, 2015, 42(3): 250–255. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.11.007.
- [24] Guo Z. Simultaneous SPECT imaging of multi-targets to assist in identifying hepatic lesions[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28812. DOI: 10.1038/srep28812.
- [25] Hernandez-Martinez A, Marin-Oyaga VA, Salavati A. Quantitative assessment of global hepatic glycolysis in patients with cirrhosis and normal controls using  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT: a pilot study[J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 28(1): 53–59. DOI: 10.1007/s12149–013–0780–y.
- [26] Kao HW, Chen CL, Chang WY, et al.  $^{18}\text{F}$ -FBHGal for asialoglycoprotein receptor imaging in a hepatic fibrosis mouse model[J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(4): 912–921. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.12.022.
- [27] Han TT, Du M, Zhang X, et al. Quantitative assessment of early liver fibrosis in rats using  $^{15}\text{N}$ - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  PET/CT[J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(1): 92–98. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000415.
- [28] Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4): 255–273. DOI:10.1016/j.cytogfr.2004.03.006.
- [29] Beljaars L, Weert B, Geerts A, et al. The preferential homing of a platelet derived growth factor receptor-recognizing macromolecule to fibroblast-like cells in fibrotic tissue[J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(7): 1307–1317. DOI: 10.1016/S0006–2952(03)00445–3.
- [30] Beljaars L, Molema G, Weert B, et al. Albumin modified with mannose 6-phosphate: A potential carrier for selective delivery of antifibrotic drugs to rat and human hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 1999, 29(5): 1486–1493. DOI: 10.1002/hep.510290526.
- [31] Cutrera J, Dibra D, Xia X, et al. Discovery of a linear peptide for improving tumor targeting of gene products and treatment of distal tumors by IL-12 gene therapy[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(8): 1468–1477. DOI:10.1038/mt.2011.38.
- [32] Greupink R, Bakker HI, Bouma W, et al. The antiproliferative drug doxorubicin inhibits liver fibrosis in bile duct-ligated rats and can be selectively delivered to hepatic stellate cells in vivo[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(2):514–521. DOI:10.1124/jpet.105.099499.
- [33] Zeng W, Wang X, Xu P, et al. Molecular imaging of apoptosis: from micro to macro[J]. *Theranostics*, 2015, 5(6): 559–582. DOI:10.7150/thno.11548.
- [34] 黄婷婷, 王红亮, 唐刚华. 细胞凋亡小分子 PET 显像剂的研究进展[J]. *同位素*, 2011, 24(4): 240–245.
- Huang TT, Wang HL, Tang GH. Research progress of small-molecule PET probes for apoptosis imaging[J]. *J Isotopes*, 2011, 24(4): 240–245.