

## ·综述·

PET 显像剂<sup>18</sup>F-FLT 在脑胶质瘤中的研究进展

周静 赵义刚 勾正兴 邬仁会

重庆市涪陵中心医院核医学科 408000

通信作者: 赵义刚, Email: [zyghyxk@sina.com](mailto:zyghyxk@sina.com)

**【摘要】** 脑胶质瘤是最常见的颅内肿瘤, 占脑肿瘤的 40%~55%, 其诊断时间直接影响患者的预后。近年来, PET 显像剂在脑胶质瘤中的应用得到了快速发展。<sup>18</sup>F-脱氧胸腺嘧啶核苷(<sup>18</sup>F-FLT)就是其中之一。<sup>18</sup>F-FLT 是经过放射性核素标记的胸腺嘧啶的类似物, 是较常见的正电子显像剂, 用于评估细胞的增殖情况, 它能在肿瘤治疗前、治疗中及治疗后提供其他影像学检查和显像剂不能提供的信息。笔者主要对目前脑胶质瘤显像剂的研究现状, <sup>18</sup>F-FLT 的显像机制、<sup>18</sup>F-FLT 对脑胶质瘤的诊断、分级、鉴别复发与坏死、疗效评估和预后判断以及<sup>18</sup>F-FLT 与 Ki-67 的关系等方面进行了阐述。

**【关键词】** 正电子发射断层显像术; 脑胶质瘤; <sup>18</sup>F-脱氧胸腺嘧啶核苷

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.011)

**Progress in research of PET imaging agent <sup>18</sup>F-FLT in glioma**

Zhou Jing, Zhao Yigang, Gou Zhengxing, Wu Renhui

Department of Nuclear Medicine, Fuling Central Hospital of Chongqing City, Chongqing 408000, China

Corresponding author: Zhao Yigang, Email: [zyghyxk@sina.com](mailto:zyghyxk@sina.com)

**【Abstract】** Glioma is the most common intracranial tumor, accounting for 40%–55% of brain tumor cases. The time of diagnosis affects the prognosis of patients. The application of PET imaging agents, which is a noninvasive method of diagnosis, to glioma has increased rapidly in recent years. <sup>18</sup>F fluorothymidine (<sup>18</sup>F-FLT) is a common PET imaging agent, which is a radioactive thymidine analog and is used to evaluate cell proliferation. This imaging agent can provide more information than that from other imaging examinations and agents during and after the treatment of glioma. In this review, we mainly discuss the present research status of glioma imaging agents in the brain, including the <sup>18</sup>F-FLT imaging mechanism; the diagnosis, classification, and identification of recurrence and necrosis; the curative effect evaluation and prognosis of glioma from <sup>18</sup>F-FLT; and the relationship between <sup>18</sup>F-FLT and Ki-67.

**【Key words】** Positron emission tomography; Glioma; <sup>18</sup>F-fluoro-thymidine

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.011)

脑胶质瘤是最常见的颅内原发性肿瘤, 多呈浸润性生长, 手术难以彻底清除病灶, 已发生其他部位转移以及对化疗和放疗抵抗患者的治愈率极低, 复发率较高<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织最新的肿瘤分类分级标准, 脑胶质瘤分为少突胶质细胞肿瘤、星形细胞肿瘤、室管膜细胞肿瘤、脉络丛肿瘤、胚胎性肿瘤等, 并且分为 4 级, 分别为 I、II、III、IV 级, 其中 I 级和 II 级是低级别的脑胶质瘤, 偏良性, 预

后稍好; III 级和 IV 级为高级别脑胶质瘤, 是严重的原发性脑肿瘤之一, 预后较差<sup>[2]</sup>。脑胶质瘤目前主要的治疗手段包括手术、放疗、化疗和靶向治疗, 高级别胶质瘤患者常根据具体情况在手术切除病灶后接受放疗和(或)化疗, 患者的长期生存率也从不足 5% 提高到 15%~20%<sup>[3]</sup>, 但是患者的总体生存率仍然很低。CT 和 MRI 是胶质瘤诊治中常用的影像学检查手段, 主要从解剖结构方面进行描述。近年

来,随着科技的发展,MRI的一些新技术可以评估肿瘤缺氧程度、化学成分等信息,但在肿瘤与非肿瘤的鉴别、肿瘤分级及肿瘤边界描述方面的价值仍然有限。PET显像能够提供肿瘤细胞代谢水平、增殖率等更多相关信息,能更早地诊断胶质瘤,使患者能在早期得到治疗,提高患者的生存率和生活质量。

## 1 用于胶质瘤研究显像剂的研究现状

目前,已知有很多PET显像剂用于临床, $^{18}\text{F}$ -FDG是使用最广泛的,它反映的是体内器官和(或)组织的葡萄糖代谢水平,病灶与周围组织对葡萄糖的摄取情况<sup>[4]</sup>。但是由于大脑组织正常摄取 $^{18}\text{F}$ -FDG,致使本底较高,不能准确区分肿瘤性病变与炎性病变,因此, $^{18}\text{F}$ -FDG在脑肿瘤的应用中不具有优势。 $^{18}\text{F}$ -氟代乙基酪氨酸( $^{18}\text{F}$ -FET)是氨基酸类正电子显像剂,在脑胶质瘤中的应用价值较高<sup>[5]</sup>。在Jeong等<sup>[6]</sup>的研究中, $^{18}\text{F}$ -氟代乙基酪氨酸在脑胶质瘤的诊断中灵敏度为100%,但关于 $^{18}\text{F}$ -氟代乙基酪氨酸的研究较其他显像剂少,还需要进一步证实。 $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸( $^{11}\text{C}$ -methionine, $^{11}\text{C}$ -MET)是目前临床应用较为成熟的氨基酸类显像剂, $^{11}\text{C}$ -MET在胶质瘤中的积聚主要反映氨基酸转运活性增加,即肿瘤细胞蛋白质合成增加,与肿瘤细胞密度相关。正常情况下,除脑垂体外,脑组织对 $^{11}\text{C}$ -MET的摄取很低。研究表明,在确定肿瘤浸润界限与范围等方面, $^{11}\text{C}$ -MET优于 $^{18}\text{F}$ -FDG,特别是对低级别以及靠近脑灰质部位的脑胶质瘤病灶的检出具有优势。但 $^{11}\text{C}$ -MET对于脑胶质瘤的分级价值有限<sup>[7]</sup>,且其半衰期只有20 min,分解代谢快,限制了其临床应用。 $^{18}\text{F}$ -氟代多巴( $^{18}\text{F}$ -Fluorodihydroxyphenylalanine, $^{18}\text{F}$ -FDOPA)是多巴胺的前体,早期主要用于帕金森病的诊断,近年来越来越多地用于脑肿瘤的显像<sup>[8]</sup>。脑肿瘤对 $^{18}\text{F}$ -FDOPA的摄取与血脑屏障无关,且 $^{18}\text{F}$ -FDOPA对脑肿瘤组织具有良好的靶向性,在正常脑组织中的摄取明显低于 $^{18}\text{F}$ -FDG,因此有利于脑肿瘤与正常脑组织的区分,其诊断灵敏度比 $^{18}\text{F}$ -FDG高<sup>[9]</sup>。Tripathi等<sup>[10]</sup>研究表明, $^{18}\text{F}$ -FDOPA诊断低级别脑胶质瘤的灵敏度比 $^{18}\text{F}$ -FDG和 $^{18}\text{F}$ -脱氧胸腺嘧啶核苷( $^{18}\text{F}$ -fluoro-thymidine, $^{18}\text{F}$ -FLT)都高,但是 $^{18}\text{F}$ -FDOPA在非肿瘤部位的摄取依然存在,如放射区、脑缺血区、血管瘤、脑梗

死区等病灶也可摄取,因此在临床中应充分认识其局限性<sup>[11]</sup>。 $^{11}\text{C}$ -乙酸( $^{11}\text{C}$ -acetate)作用于脂肪的分解过程,是一个较新的PET显像剂,在分化较好的肾细胞癌、肝细胞癌、前列腺癌中摄取很高,但是关于 $^{11}\text{C}$ -乙酸在脑胶质瘤中的研究偏少,偶尔被应用在鉴别低级别脑胶质瘤与高级别脑胶质瘤有争议的研究中<sup>[12-14]</sup>。最新的研究结果显示, $^{11}\text{C}$ -乙酸能够显著区分低级别脑胶质瘤与高级别脑胶质瘤,并且还能够进一步鉴别Ⅲ级和Ⅳ级脑胶质瘤<sup>[15]</sup>,但仍需进一步的研究进行证实。 $^{18}\text{F}$ -FLT是经过放射性标记的胸腺嘧啶类似物,用于评估细胞的增殖情况。Wardak等<sup>[16]</sup>研究表明, $^{18}\text{F}$ -FLT对总体生存率的预测比 $^{18}\text{F}$ -FDOPA更准确。Jeong等<sup>[6]</sup>研究表明,与其他放射性标记的氨基酸相比, $^{18}\text{F}$ -FLT可以使肿瘤与正常脑组织对比鲜明,有利于诊断新发的脑胶质瘤。

## 2 $^{18}\text{F}$ -FLT的显像机制

1998年,Shields等<sup>[17]</sup>首次描述了FLT,它作为一种胸腺嘧啶类似物,主要通过被动扩散和 $\text{Na}^+$ 依赖性转运体方式进入细胞内,参与合成DNA,在胸苷激酶1(thymidine kinase-1,TK-1)的作用下发生磷酸化,生成FLT单磷酸并滞留在肿瘤细胞内。TK-1是DNA补救合成途径中的第一个酶,也是关键酶,在静止细胞中没有活性,但在肿瘤增殖细胞的G1后期和S期活性明显提高,其羧基端变异,不能被降解,所以导致整个细胞周期中TK-1活性持续增加。由于3'端被 $^{18}\text{F}$ 替代,FLT不能参与DNA合成,因此其蓄积在细胞内不被降解,所以有利于肿瘤显像。FLT是TK-1的底物,其摄取依赖于TK-1的活性,因此可以间接地反映细胞增殖,这是FLT作为PET细胞增殖示踪剂的基础<sup>[17]</sup>。并且, $^{18}\text{F}$ -FLT不能通过完整的血脑屏障(blood brain barrier, BBB),只有当BBB受损时, $^{18}\text{F}$ -FLT的摄取才会增加<sup>[18-19]</sup>。Weber等<sup>[20]</sup>和Lodge等<sup>[21]</sup>研究表明, $^{18}\text{F}$ -FLT的分布与钆增强后的磁共振T1加权成像大致匹配,表明 $^{18}\text{F}$ -FLT的摄取受到BBB通透性的影响较大。在正常的脑组织中, $^{18}\text{F}$ -FLT摄取少,与肿瘤组织的摄取形成强烈的对比,弥补了 $^{18}\text{F}$ -FDG在脑组织中高本底的不足,因此 $^{18}\text{F}$ -FLT是评估脑肿瘤细胞增殖的一个理想的显像剂。

### 3 $^{18}\text{F}$ -FLT 诊断胶质瘤及分级

在诊断脑胶质瘤方面,  $^{18}\text{F}$ -FLT 对于高级别脑胶质瘤的诊断灵敏度更高, 这可能与良恶性肿瘤对血脑屏障的破坏程度不同有关。Collet 等<sup>[22]</sup>研究表明,  $^{18}\text{F}$ -FLT 在低级别脑胶质瘤中摄取较低, 不能准确判断Ⅱ级与Ⅲ级脑胶质瘤, 但能准确辨别Ⅳ级脑胶质瘤与低级别脑胶质瘤, 该结果与 Yamamoto<sup>[23]</sup>的研究结论相似; 同时, Collet 等<sup>[22]</sup>发现, MRI 波谱成像中 Cho/Cr 值对Ⅱ级与Ⅲ级脑胶质瘤的辨别灵敏度较  $^{18}\text{F}$ -FLT 高, 如果联合 MRI 波谱成像与  $^{18}\text{F}$ -FLT 显像, 脑胶质瘤的诊断准确率肯定会大大提高。Fueger 等<sup>[9]</sup>研究结果显示, 在低级别脑胶质瘤的诊断中,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA 较  $^{18}\text{F}$ -FLT 和  $^{18}\text{F}$ -FDG 灵敏度更高。但是由于正常脑组织及低级别脑胶质瘤对  $^{18}\text{F}$ -FLT 的摄取较低, 所以  $^{18}\text{F}$ -FLT 在分级的准确性和评估预后方面可能更有优势<sup>[16]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FLT 在脑胶质瘤中的摄取较稳定, Lodge 等<sup>[21]</sup>在 5 个不同机构中筛选出 10 例高级别胶质瘤复发患者进行  $^{18}\text{F}$ -FLT 显像研究, 结果显示  $^{18}\text{F}$ -FLT 在高级别脑胶质瘤中显像的重复性较稳定。因此  $^{18}\text{F}$ -FLT 在脑胶质瘤诊断分级方面非常有潜力。

### 4 $^{18}\text{F}$ -FLT 鉴别胶质瘤的复发与坏死

依靠传统的成像技术区别肿瘤复发与坏死非常困难, 通常需要活检或长期的纵向观察, 这严重地影响了患者短期治疗方案的制订。使用  $^{18}\text{F}$ -FDG 鉴别肿瘤的复发和放疗后肿瘤细胞的坏死已经有接近 30 年的历史了, 但是由于邻近皮质摄取较高、小病灶的容积效应和治疗后炎症表现等因素的影响, 其灵敏度和特异度均不稳定。 $^{18}\text{F}$ -FLT 是直接评估肿瘤细胞增殖情况的 PET 显像剂, Brockenbrough 等<sup>[24]</sup>研究表明,  $^{18}\text{F}$ -FLT 在鉴别肿瘤复发与坏死方面有积极的作用。因为坏死组织不具备 DNA 复制的功能, 故本底低。Spence 等<sup>[25]</sup>的研究纳入 19 例成年患者, 其中包括 4 例多形性胶质母细胞瘤、2 例神经胶质肉瘤、6 例间变性星形细胞瘤、3 例间变性少突胶质细胞瘤、1 例多形性黄色瘤型星形细胞瘤、3 个Ⅱ级少突胶质细胞瘤, 研究证实  $^{18}\text{F}$ -FDG 鉴别肿瘤复发与坏死的能力不如  $^{18}\text{F}$ -FLT。虽然 Enslow 等<sup>[26]</sup>在 15 例成年Ⅱ级及其以上级别的可疑脑胶质瘤复发患者中的研究表明, 与  $^{18}\text{F}$ -FDG 比

较,  $^{18}\text{F}$ -FLT 并没有优势。但近年来, 多项研究表明  $^{18}\text{F}$ -FLT 在胶质瘤的诊治方面是一个前景较好的 PET 显像剂<sup>[27-29]</sup>, 所以  $^{18}\text{F}$ -FLT 是一个值得深入研究的 PET 显像剂。

### 5 $^{18}\text{F}$ -FLT 评估原发性胶质瘤的治疗效果及预后

早期预测治疗效果对于患者的预后有积极的作用, 传统的 CT 和 MRI 显像很难准确评价原发性胶质瘤的治疗效果<sup>[30]</sup>, 它们主要通过病灶的解剖信息和形态学特点进行评估, 无法从分子及功能水平判断, 疾病治疗后往往需要几周甚至更长的时间才能观察到病灶的变化, 用这些评价疾病早期的治疗效果都是远远不够的。所以临床迫切需要能够准确、较早地评价疾病治疗效果的影像学检查方法。PET 可以从分子水平评估疾病的改变, 为早期评估治疗效果提供了可能。虽然脑肿瘤摄取  $^{18}\text{F}$ -FLT 的机制很复杂, 但是已有文献报道  $^{18}\text{F}$ -FLT 可以用于高级别脑胶质瘤治疗疗效的评估, 对于治疗早期的评价优于 MRI<sup>[28]</sup>。国内相关学者 Zhao 等<sup>[31]</sup>在评估 19 例脑胶质瘤患者术后肿瘤残余体积时, 尤其是高级别脑胶质瘤时, 对比  $^{18}\text{F}$ -FLT 与 MRI, 发现  $^{18}\text{F}$ -FLT 能够提供更多的信息, 在减少并发症的同时, 能够更有效地控制肿瘤的进展。Schwarzenberg 等<sup>[32]</sup>研究显示,  $^{18}\text{F}$ -FLT 在贝伐单抗治疗复发的恶性脑胶质瘤患者中的摄取变化对无进展生存率和总体生存率有高度预测性, 在早期治疗反应的预测中,  $^{18}\text{F}$ -FLT PET 也比 MRI 的预测性更好。在第一个治疗周期后, 如果  $^{18}\text{F}$ -FLT 持续性摄取增高, 对患者的疗效评估也许有一定的意义, 因为可能该药物治疗的剂量或者疗程不够, 也可能治疗是无效的, 可以减少患者治疗过程中的一些痛苦。 $^{18}\text{F}$ -FLT 很可能决定一个药物是否需要继续研发, 这样就可以帮助药物研发人员在早期临床试验中减少一些无效的研究<sup>[33]</sup>。Idema 等<sup>[34]</sup>研究表明, 在高级别脑胶质瘤中, 单纯的  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT 显像和肿瘤增殖体积的计算能够预测总体生存率, 体积  $< 7.4 \text{ cm}^3$  时, 患者长期生存的可能性较大, 体积  $> 24 \text{ cm}^3$  时意味着预后较差, 生存期一般不会超过 2 年, 并且将  $11.4 \text{ cm}^3$  作为区分长期生存患者和预后差的患者的阈值。Li 等<sup>[35]</sup>的 Meta 分析结果显示: 在一个纳入 24 个原始研究、共 799 例脑胶质瘤病例的研究中,  $^{18}\text{F}$ -FLT 的确比  $^{18}\text{F}$ -FDG 更适合评估脑胶质

瘤复发的可能性。但是单独研究<sup>18</sup>F-FLT 预测低级别脑胶质瘤预后的文献相对较少, Belohlavek 等<sup>[36]</sup>研究了 41 例未经治疗的低级别脑胶质瘤患者, 发现<sup>18</sup>F-FLT 对低级别脑胶质瘤的预后具有预测价值, 对<sup>18</sup>F-FLT 摄取较低或者不摄取的患者预后较好, 摄取明显增高的患者, 尽管行规范治疗, 危险性仍较前者高很多。

## 6 <sup>18</sup>F-FLT 与 Ki-67 的关系

Ki-67 是一种与增殖细胞相关的核抗原, 其功能与有丝分裂密切相关, 在细胞增殖中不可缺少, 但其确切机制尚不清楚。Ki-67 可以作为标记细胞增殖状态的抗原, 阳性说明癌细胞增殖活跃。在 Yamamoto 等<sup>[23]</sup>的研究中, 线性回归分析结果表明, 新诊断为脑胶质瘤患者的<sup>18</sup>F-FLT 摄取与 Ki-67 有显著的相关性; 在复发的脑胶质瘤患者中, <sup>18</sup>F-FLT 的摄取与 Ki-67 同样有相关性, 但相关性较前者差。Chen 等<sup>[37]</sup>对 14 例经 PET 检查后进行手术的脑胶质瘤患者进行组织病理学检查确诊, 采用线性回归分析发现 Ki-67 与<sup>18</sup>F-FLT 的摄取有显著的相关性, 且比与<sup>18</sup>F-FDG 的相关性更显著。一些研究表明, <sup>18</sup>F-FLT 在脑肿瘤中的摄取与 Ki-67 的表达有相关性, 但是这种相关并不显著, 因为<sup>18</sup>F-FLT 在脑肿瘤中的摄取可能不仅仅与肿瘤细胞增殖相关, BBB 的通透性和肿瘤本身的血供情况也可能影响其摄取<sup>[38]</sup>。

## 7 结语及展望

综上所述, <sup>18</sup>F-FLT 是一种研究胸腺嘧啶核苷代谢的 PET 显像剂, 它对高级别脑胶质瘤的诊断灵敏度比低级别脑胶质瘤高, 对脑胶质瘤复发与坏死的鉴别也有积极的意义, 对脑胶质瘤的治疗效果及预后的预测也有不容忽视的价值, 并且<sup>18</sup>F-FLT 在脑胶质瘤中的摄取与 Ki-67 有一定的关系。总之, <sup>18</sup>F-FLT 是一个有意义、有前景的 PET 显像剂, 与其他的影像学检查方法或者显像剂可以互为补充, 这对研究脑胶质瘤诊断治疗的有效性有着重要的临床和科研意义。但是目前现有的研究并不足以全面地了解该显像剂, 我们需要进行大量的、更加深入的研究, 从各方面了解<sup>18</sup>F-FLT, 力求在医学应用中充分发挥它的作用。

**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** 周静负责研究命题的提出、设计、论文撰写; 赵义刚、勾正兴负责研究命题的提出、设计; 邬仁会负责文献查阅。

## 参 考 文 献

- [1] Dirks PB. Brain tumor stem cells: bringing order to the chaos of brain cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(17): 2916–2924. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.6792.
- [2] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [3] Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311): 1011–1018. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08091-1.
- [4] Wu HM, Huang SC, Choi Y, et al. A Modeling Method to Improve Quantitation of Fluorodeoxyglucose Uptake in Heterogeneous Tumor Tissue[J]. *J Nucl Med*, 1995, 36(2): 297–306.
- [5] Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al. O-(2-<sup>18</sup>F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET Predicts Failure of Antiangiogenic Treatment in Patients with Recurrent High-Grade Glioma[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(6): 856–864. DOI: 10.2967/jnumed.110.086645.
- [6] Jeong SY, Lim SM. Comparison of 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine PET and O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in patients with newly diagnosed glioma[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(7): 977–981. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.02.
- [7] 理东丽, 许乙凯, 王全师, 等. <sup>11</sup>C-MET 和<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对胶质瘤诊断的价值比较[J]. *核技术*, 2011, 34(2): 151–155. Li DL, Xu YK, Wang QS, et al. Comparative PET/CT study with <sup>11</sup>C-MET and <sup>18</sup>F-FDG for diagnosing glioma[J]. *Nucl Tech*, 2011, 34(2): 151–155.
- [8] Oehme L, Perick M, Beuthien-Baumann B, et al. Comparison of dopamine turnover, dopamine influx constant and activity ratio of striatum and occipital brain with <sup>18</sup>F-dopa brain PET in normal controls and patients with Parkinson's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(8): 1550–1559. DOI: 10.1007/s00259-011-1819-8.
- [9] Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, et al. Correlation of 6-<sup>18</sup>F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(10): 1532–1538. DOI: 10.2967/jnumed.110.078592.
- [10] Tripathi M, Sharma R, D'Souza M, et al. Comparative Evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for Metabolic Imaging of Low Grade Gliomas[J]. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(12): 878–883. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181becfe0.

- [11] 黄世明, 罗燕薇, 李彦峰, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDOPA 与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 诊断脑肿瘤的系统评价[J]. 武警医学, 2017, 28(6): 573–577. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2017.06.011.  
Huang SM, Luo YW, Li YF, et al. A systematic comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for diagnosis of brain tumors[J]. Med J Chin PAP, 2017, 28(6): 573–577. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2017.06.011.
- [12] Liu RS, Chang CP, Chu LS, et al. PET imaging of brain astrocytoma with  $1\text{-}^{11}\text{C}$ -acetate[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33(4): 420–427. DOI: 10.1007/s00259-005-0023-0.
- [13] Tsuchida T, Takeuchi H, Okazawa H, et al. Grading of brain glioma with  $1\text{-}^{11}\text{C}$ -acetate PET: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET[J]. Nucl Med Biol, 2008, 35(2): 171–176. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2007.11.004.
- [14] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N, et al.  $^{11}\text{C}$ -Acetate PET in the Evaluation of Brain Glioma: Comparison with  $^{11}\text{C}$ -Methionine and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET[J]. Mol Imaging Biol, 2008, 10(5): 281–287. DOI: 10.1007/s11307-008-0152-5.
- [15] Kim S, Kim D, Kim SH, et al. The roles of  $^{11}\text{C}$ -acetate PET/CT in predicting tumor differentiation and survival in patients with cerebral glioma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(6): 1012–1020. DOI: 10.1007/s00259-018-3948-9.
- [16] Wardak M, Schiepers C, Cloughesy TF, et al.  $^{18}\text{F}$ -FLT and  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET Kinetics in Recurrent Brain Tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(6): 1199–1209. DOI: 10.1007/s00259-013-2678-2.
- [17] Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation *in vivo* with  $[\text{F-18}]\text{FLT}$  and positron emission tomography[J]. Nat Med, 1998, 4(11): 1334–1336. DOI: 10.1038/3337.
- [18] Saga T, Kawashima H, Araki N, et al. Evaluation of Primary Brain Tumors With FLT-PET: Usefulness and Limitations[J]. Clin Nucl Med, 2006, 31(12): 774–780. DOI: 10.1097/01.rlu.0000246820.14892.d2.
- [19] Hong IK, Kim JH, Ra YS, et al. Diagnostic usefulness of 3'-deoxy-3'- $[\text{F-18}]\text{fluorothymidine}$  positron emission tomography in recurrent brain tumor[J]. J Comput Assist Tomogr, 2011, 35(6): 679–684. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182345b0e.
- [20] Weber MA, Henze M, Tüttenberg J, et al. Biopsy targeting gliomas: do functional imaging techniques identify similar target areas?[J]. Invest Radiol, 2010, 45(12): 755–768. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181ec9db0.
- [21] Lodge MA, Holdhoff M, Leal JP, et al. Repeatability of  $^{18}\text{F}$ -FLT PET in a Multicenter Study of Patients with High-Grade Glioma[J]. J Nucl Med, 2017, 58(3): 393–398. DOI: 10.2967/jnumed.116.178434.
- [22] Collet S, Valable S, Constans JM, et al.  $[\text{F-18}]\text{-fluoro-L-thymidine}$  PET and advanced MRI for preoperative grading of gliomas[J]. NeuroImage Clin, 2015, 8: 448–454. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.05.012.
- [23] Yamamoto Y, Ono Y, Aga F, et al. Correlation of  $^{18}\text{F}$ -FLT Uptake with Tumor Grade and Ki-67 Immunohistochemistry in Patients with Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas[J]. J Nucl Med, 2012, 53(12): 1911–1915. DOI: 10.2967/jnumed.112.104729.
- [24] Brockenbrough JS, Souquet T, Morihara JK, et al. Tumor 3'-Deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) Uptake by PET Correlates with Thymidine Kinase 1 Expression: Static and Kinetic Analysis of  $^{18}\text{F}$ -FLT PET Studies in Lung Tumors[J]. J Nucl Med, 2011, 52(8): 1181–1188. DOI: 10.2967/jnumed.111.089482.
- [25] Spence AM, Muzi M, Link JM, et al. NCI-Sponsored Trial for the Evaluation of Safety and Preliminary Efficacy of 3'-Deoxy-3'- $[\text{F-18}]\text{fluorothymidine}$  (FLT) as a Marker of Proliferation in Patients with Recurrent Gliomas: Preliminary Efficacy Studies[J]. Mol Imaging Biol, 2009, 11(5): 343–355. DOI: 10.1007/s11307-009-0215-2.
- [26] Enslow MS, Zollinger LV, Morton KA, et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose and  $^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine PET in Differentiating Radiation Necrosis from Recurrent Glioma[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(9): 854–861. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318262c76a.
- [27] Mitamura K, Yamamoto Y, Kudomi N, et al. Intratumoral heterogeneity of  $^{18}\text{F}$ -FLT uptake predicts proliferation and survival in patients with newly diagnosed gliomas[J]. Ann Nucl Med, 2017, 31(1): 46–52. DOI: 10.1007/s12149-016-1129-0.
- [28] Chen W, Delaloye S, Silverman DHS, et al. Predicting Treatment Response of Malignant Gliomas to Bevacizumab and Irinotecan by Imaging Proliferation with  $[\text{F-18}]\text{Fluorothymidine}$  Positron Emission Tomography: A Pilot Study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4714–4721. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.5825.
- [29] Zhao F, Cui YF, Li MH, et al. Prognostic value of 3'-Deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine ( $[\text{F-18}]\text{FLT}$  PET) in patients with recurrent malignant gliomas[J]. Nucl Med Biol, 2014, 41(8): 710–715. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.04.134.
- [30] Pope WB, Young JR, Ellingson BM. Advances in MRI Assessment of Gliomas and Response to Anti-VEGF Therapy[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011, 11(3): 336–344. DOI: 10.1007/s11910-011-0179-x.
- [31] Zhao F, Li MH, Wang ZH, et al.  $^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine PET-CT for Resected Malignant Gliomas before Radiotherapy: Tumor Extent according to Proliferative Activity Compared with MRI[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(3): e0118769 [2018-08-01]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118769>. DOI: 10.1371/journal.pone.0118769.
- [32] Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, et al. 3'-Deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine PET and MRI for Early Survival Predictions in Patients with Recurrent Malignant Glioma Treated with Bevacizumab[J]. J Nucl Med, 2012, 53(1): 29–36. DOI: 10.2967/jnumed.111.092387.
- [33] Bollineni VR, Collette S, Liu Y. Functional and molecular imaging in cancer drug development[J]. Chin Clin Oncol, 2014, 3(2): 17. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.05.05.

- [34] Idema AJS, Hoffmann AL, Boogaarts HD, et al. 3'-Deoxy-3'-<sup>18</sup>F-Fluorothymidine PET-Derived Proliferative Volume Predicts Overall Survival in High-Grade Glioma Patients[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(12): 1904-1910. DOI: [10.2967/jnumed.112.105544](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105544).
- [35] Li ZP, Yu Y, Zhang HH, et al. A meta-analysis comparing <sup>18</sup>F-FLT PET with <sup>18</sup>F-FDG PET for assessment of brain tumor recurrence[J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 36(7): 695-701. DOI: [10.1097/MNM.0000000000000302](https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000302).
- [36] Belohlavek O, Fencel P, Majovsky M, et al. FLT-PET in previously untreated patients with low-grade glioma can predict their overall survival[J]. *Nucl Med Rev*, 2014, 17(1): 7-12. DOI: [10.5603/NMR.2014.0003](https://doi.org/10.5603/NMR.2014.0003).
- [37] Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, et al. Imaging Proliferation In Brain Tumors with <sup>18</sup>F-FLT PET: Comparison with <sup>18</sup>F-FDG[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(6): 945-952.
- [38] Toyota Y, Miyake K, Kawai N, et al. Comparison of 4'-[methyl-<sup>11</sup>C]thiothymidine (<sup>11</sup>C-4DST) and 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine (<sup>18</sup>F-FLT) PET/CT in human brain glioma imaging[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2015, 5: 7[2018-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25853013>. DOI: 10.1186/s13550-015-0085-3.

(收稿日期: 2018-08-01)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊参考文献的著录格式

本刊参考文献执行 GB/T 7714-2005 《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。同一文献作者不超过 3 名时全部著录; 超过 3 名只著录前 3 名, 后依语种加表示“、等”的文字。题名后标注文献类型标志。文献类型标志和电子文献载体标志代码参照 GB 3469-1983 《文献类型与文献载体代码》。外文期刊名称用缩写, 可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM's Citing Medicine(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>)中的格式; 中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI, 列于该条文献末尾。参考文献为中文时, 必须使用中英文双语著录。

著录格式: 主要责任者. 题名 [文献类型标志/文献载体标志, 电子文献是必选著录项目, 其他文献可选择标注]. 刊名, 年, 卷(期): 起页-止页 [引用日期]. 获取和访问路径. DOI.

中文期刊著录格式示例:

[1] 郁春景, 吴翼伟, 万卫星. P-gp 功能的 PET 显像剂的研究进展 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2014, 38(6): 403-407. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.013).

Yu CJ, Wu YW, Wan WX. Progress in PET imaging evaluating of P-gp function[J]. *Inter J Radiat Med Nucl Med*, 2014, 38(6): 403-407. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.013).

英文期刊著录格式示例:

[2] Aller SG, Yu J, Ward A, et al. Structure of P-Glycoprotein reveals a molecular basis for Poly-Specific drug binding[J]. *Science*, 2009, 323(5922): 1718-1722. DOI: [10.1126/science.1168750](https://doi.org/10.1126/science.1168750).

电子期刊著录格式示例:

[3] Maier FC, Kneilling M, Reischl G, et al. Significant impact of different oxygen breathing conditions on noninvasive in vivo tumor-hypoxia imaging using [<sup>18</sup>F]-fluoro-azomycin-arabino-furanoside([<sup>18</sup>F]FAZA) [J/OL]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 165[2015-09-09]. <http://www.ro-journal.com/content/6/1/165>. DOI: 10.1186/1748-717X-6-165.

书籍著录格式示例:

[4] 贺捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 28.

He J, Chen WQ. 2012 Annual Report of China Cancer Registry[M]. Beijing: Press of Military Medical Sciences, 2012: 28.