

PET 分子影像与肿瘤微环境的可视化

李红岩 夏晓天 兰晓莉 张永学

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 张永学, Email: zhyx1229@163.com

【摘要】 肿瘤微环境有别于正常细胞与周围组织所形成的微环境, 由肿瘤细胞、间质细胞、细胞外基质 (ECM)、脉管系统及各种细胞因子组成, 可促进肿瘤发生、发展、转移及对治疗的抵抗。应用 PET 分子影像显示肿瘤微环境, 可为肿瘤早期精准诊断与治疗干预、疗效评价及预后评估提供重要的生物学信息。该文就肿瘤微环境 PET 分子影像的主要类型及其应用前景进行综述。

【关键词】 肿瘤微环境; 正电子发射断层显像术; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金 (81771863); 华中科技大学自主创新研究基金 (2017KFYXJJ246); 分子影像湖北省重点实验室开放基金 (02.03.2017-196); 协和医院自由创新预研基金 (02.03.2017-306)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014

Visualization of tumor microenvironment and PET molecular imaging

Li Hongyan, Xia Xiaotian, Lan Xiaoli, Zhang Yongxue

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Zhang Yongxue, Email: zhyx1229@163.com

【Abstract】 Tumor microenvironment is different from the microenvironment formed by normal cells and surrounding tissues. It is composed of tumor cells, stromal cells, extracellular matrix (ECM), vasculature and various cytokines. Tumor microenvironment can promote the genesis, development, metastasis and resistance to therapy of tumor. Using PET molecular imaging to show tumor microenvironment can provide important biological information for early precise diagnosis and treatment intervention, as well as therapeutic effect evaluation and prognosis of tumor. In this paper, the main application categories and prospects of PET molecular imaging in tumor microenvironment are reviewed.

【Key words】 Tumor microenvironment; Positron-emission tomography; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771863); Fundamental Research Fund for the Chinese Central Universities of Huazhong University of Science and Technology (HUST) (2017KFYXJJ246); Opening Foundation of Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging (02.03.2017-196); Research Foundation of Wuhan Union Hospital (02.03.2017-306)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的环境, 由肿瘤细胞、间质细胞、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、脉管系统及各种细胞因子组成, 具有低氧浓度、胞外低 pH 值、间质高压等生理特征。肿瘤微环境能促进肿瘤发生、发展、转移^[1], 也增加了肿瘤细胞对治疗的抵抗性^[2]; 改变肿瘤微环境也将成为临床上治疗肿瘤的新策略。分子影像能无创性的将肿瘤发生发展过程中基因表达、生理、生化、功能、代谢改变可视化, 从分子水平了解肿瘤发生机制, 为肿瘤早期精准诊断与干预、疗效与预后评估提供决策依据。该文从肿瘤 ECM 及其相关的酶、肿瘤炎性微环境、肿瘤生理微环境、肿瘤血管生成 4 个方面对 PET 分子影像进行综述。

一、ECM 及蛋白酶显像

1. 肿瘤 ECM 显像。肿瘤 ECM 由胶原蛋白、层黏连蛋白、纤连蛋白和连接蛋白等组成, 可促进肿瘤进展^[3]。ECM 是治疗肿瘤新靶点, 也是监测肿瘤动态进展有效的分子影像靶点。纤连蛋白额外区 B (extradomain B fibronectin, EDB-FN)

在肿瘤血管周围的 ECM 中高表达, 重组人类单链抗体 L19 及其衍生物可靶向 EDB-FN, 目前已用于肿瘤靶向药物输送和分子影像^[4]。Rossin 等^[5]使用⁷⁶Br 标记靶向 EDB-FN 的 L19 小免疫蛋白 (small immunoprotein, SIP), 该探针能够显示肿瘤新生血管, 但血液、胃等正常组织的高本底活性会影响图像质量。Tijink 等^[6]制备了¹²⁴I-L19-SIP, 将其用于荷瘤裸鼠 PET 显像, 结果示靶/非靶比值较高, 药物可高度靶向 EDB-FN, 在肿瘤 ECM PET 分子显像中有很好的应用前景。

2. 蛋白酶显像。肿瘤相关蛋白酶包括基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和组织蛋白酶。MMPs 在肿瘤微环境中过度表达, 可作为肿瘤治疗及显像靶点。Ujula 等^[7]报道选择性靶向 MMP-9 的抑制剂肿瘤细胞靶向多肽对高表达 MMP-9 的黑色素瘤有诊断和治疗价值。另外, 抗 MMPs 的单克隆抗体 (简称单抗) 也可用于 PET 显像, de Lucas 等^[8]使用⁸⁹Zr 标记抗 MMP-14 的单抗行小动物 PET 显像, 结果示高表达 MMP-14 的胶质母细胞瘤显像有较高的对比度。

然而,通过 MMPs 抑制剂反映 MMPs 活性仍然不够理想。

放射性核素标记 MMPs 可切割多肽,能检测 MMPs 活性。Chuang 等^[9]设计的靶向 MMPs 多肽探针可显示 MMP-2 活性,且可应用于其他蛋白酶设计个体化治疗并评估预后。Huang 等^[10]构建了含有 MMP-7、MMP-9、MMP-12 和 MMP-13 可特异性切割的多肽序列探针,将 PET 显像与光学显像结合用于 U87MG 裸鼠模型后,小鼠瘤体可清晰显示,且具有较高的靶/非靶比值;同时 PET 显像还弥补了荧光显像不能定量分析的不足。MMPs 为肿瘤治疗提供了新思路,这些 MMPs 相关多肽和(或)蛋白质探针在监测蛋白酶抑制剂疗效中也将起到重要作用。

二、肿瘤炎症微环境显像

炎性微环境是肿瘤微环境的重要组成部分,多由感染、低氧、低 pH 值和间质高压等特性共同作用引发。在肿瘤微环境中,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是肿瘤组织中白细胞的主要成分,利用 PET 对 TAMs 显像,了解 TAMs 在肿瘤内迁移、浸润及分布情况,对于抗肿瘤治疗、评估药物疗效及判断临床预后等均有重要意义。

Locke 等^[11]使用⁶⁴Cu 标记甘露糖修饰的脂质体显像,发现其能在小鼠肺癌组织 TAMs 中聚集,而在肺其他部分很少。Pérez-Medina 等^[12]使用⁸⁹Zr 标记重组高密度脂蛋白纳米颗粒行靶向 TAMs 的肿瘤 PET 显像,荷瘤裸鼠肿瘤清晰可见;且其放射性分布与 TAMs 组织学分析关联,与 TAMs 为特异性结合。该研究为肿瘤 TAMs 无创性检测提供了重要的参考依据。

PET 报告基因显像在肿瘤细胞免疫治疗动态监测中应用越来越广泛。目前单纯疱疹病毒 I 型胸苷激酶(herpes simplex virus 1-thymidine kinase, HSV1-tk)及其突变衍生物应用较广。已有多种靶向 HSV1-tk 及其突变衍生物的报告基因探针得到了充分研究及发展,其中 4-[¹⁸F]-3[羟甲基]丁基鸟嘌呤及其 PET 显像已由美国食品与药品监督管理局批准用于临床,但 HSV1-tk 及其突变衍生物免疫原性可在人体内引发免疫排斥反应,使其进一步临床研究受限,人源化报告基因蛋白能在一定程度上解决此问题^[13]。

前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)是一种可引发炎症反应和癌症的脂质,环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是 PGE2 的限速酶,在正常组织中不表达或低表达,而在炎症组织及肿瘤组织中高表达,成为肿瘤治疗和显像靶点。目前已开发出多种放射性核素标记的 COX-2 抑制剂作为分子探针用于评估 COX-2 在炎症病变和肿瘤组织中表达水平,但结合的非特异性影响了 COX-2 抑制剂的应用^[14]。

CXC 型趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor type 4, CXCR4)在多种肿瘤组织中高表达,且表达水平与预后有关。CXCR4 与 CXC 型趋化因子配体 12 结合可促进肿瘤增殖、侵袭及远处转移^[15]。目前已有多种以 CXCR4 为靶点进行 PET 显像的示踪剂。George 等^[16]比较⁶⁴Cu-Plerixafor(普乐沙福)、⁶⁴Cu-N-[4-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-甲基)苯基]甲基]-2-吡啶甲胺氢溴酸盐[N-(4-(1,4,8,11-tetraazacyclotetradec-1-ylmethyl)phenyl)methyl]-2-pyridinemethanamine hexahydrobromide, AMD3465]、⁶⁸Ga-Pentixafor,发现两者在肝脏中均有较高摄取,⁶⁴Cu-AMD3465 在肿瘤中摄取最高,

而⁶⁸Ga-Pentixafor 靶/非靶比值较高。Zhang 等^[17]使用¹⁸F 标记 CXCR4 的拮抗肽行 CXCR4 PET 显像,显示出较高的肿瘤摄取和较好的图像对比度。选择性靶向 CXCR4 分子显像为肿瘤早期浸润或转移的诊断提供了新依据。

三、肿瘤生理微环境显像

肿瘤微环境有组织缺氧、高乳酸和胞外低 pH 值、间质高压等特征,与肿瘤进展密切相关。肿瘤微环境生理特征分子显像使早期检测、精确诊断和评估疗效成为可能。

1. 乏氧显像。乏氧是组成肿瘤微环境的重要因素,是实体瘤常见的生物学特征。乏氧区域的存在增加了肿瘤自身的侵袭性及对治疗的抗拒性,肿瘤乏氧常提示预后不良。利用放射性核素标记乏氧显像剂行 PET 显像,可显示肿瘤乏氧部位、程度,还可用于肿瘤放疗生物靶区的勾画^[18]。

目前已有多种乏氧显像剂用于 PET 显像:¹⁸F-氟硝基咪唑(fluoromisonidazole, FMISO)、4-(2-硝基-1H-咪唑基)甲基-1H-1,2,3-三唑-3-(2-硝基苯磺酰氧基)丙醇乙酯[(3-[¹⁸F]fluoro-2-(4-((2-nitro-1Himidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3,-triazol-1-yl)-propan-1-ol, ¹⁸F-HX4)、¹⁸F-氟代氨基霉素糖苷(¹⁸F-fluoroazomycin arabinoside, ¹⁸F-FAZA)、¹⁸F-2-(2-硝基-1-咪唑)-N-(3,3,3-三氟丙基)-乙酰胺 [¹⁸F-2-(2-nitroimidazol-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-propyl)-acetamide, ¹⁸F-EF3]、⁶⁴Cu-二乙酰二(N4-甲基氨基硫)[⁶⁴Cu-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone), ⁶⁴Cu-ATSM]等。其中¹⁸F-FMISO 是应用最多的乏氧显像剂,头颈部肿瘤、肺癌、胶质瘤等肿瘤组织对¹⁸F-FMISO 的摄取与乏氧区体积有良好的一致性^[19]。但¹⁸F-FMISO 在含氧量正常组织及血液中清除慢,图像对比度欠佳,在某种程度上使用受限^[20]。同属硝基咪唑类显像剂的¹⁸F-EF3 在药物代谢动力学、生物学分布与¹⁸F-FMISO 相似^[21],与¹⁸F-FMISO 相比并不具有优势。Wack 等^[22]报道¹⁸F-FMISO、¹⁸F-HX4、¹⁸F-FAZA 3 种硝基咪唑类乏氧显像剂中,¹⁸F-HX4 血液清除率和图像对比度最高,在 PET 显像中更具优势。⁶⁴Cu-ATSM 是一种非硝基咪唑类乏氧显像剂,与¹⁸F-FMISO 相比,合成简单,在肿瘤组织中聚集快且在含氧量正常组织中清除较快,显像所需时间短,在高质量显像中更具优势^[23]。尽管靶向乏氧的显像剂已取得较大进展,目前研究仍局限于临床前。

2. pH 显像。正常组织细胞外 pH 值为 7.3~7.4,肿瘤细胞外 pH 值为 6.2~6.9^[24]。应用 pH 值选择性显像剂进行显像,有望达到区分肿瘤组织和正常组织的目的,也为干预肿瘤酸性环境的治疗策略监测打下基础。

低 pH 插入肽(pH low insertion peptide, pHLIP)的发现使靶向显示肿瘤酸环境成为可能。Vävere 等^[25]通过 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)偶联剂制备了⁶⁴Cu-DOTA-pHLIP 用于研究前列腺癌的酸性微环境,但生物动力学欠佳。Weerakkody 等^[26]设计了 16 个野生型(wild type, WT) pHLIP 的变构体(variant, Var),发现 Var3、Var7 适用于显像,其中 Var7 在肿瘤组织中浓聚速度及血液清除速度快,可用于 PET 显像。在乳腺癌原位移植瘤小鼠模型中,用⁶⁴Cu 和¹⁸F 分别标记 WT、Var3、Var7 及半胱氨酸(Cys)修饰的 WT、Var3、Var7,1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)或 1,4,7-三氮

杂环壬烷-1,4,7-二乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4-diacetic acid, NODA)为螯合剂,制备的探针中⁶⁴Cu-NODA-CysVar3和¹⁸F-AlF-NODA-CysVar3具有在肿瘤组织摄取高、滞留时间长、在其他器官中聚集较少等优势。其他类型肿瘤(黑色素瘤、前列腺癌和脑肿瘤)模型中也显示出示踪剂对肿瘤靶向的广谱性,表明⁶⁴Cu-NODA-CysVar3、¹⁸F-AlF-NODA-CysVar3有较高的临床PET显像前景^[27]。Flavell等^[28]设计了一类基于¹⁸F-脱氧葡萄糖胺(flurodeoxyglucose amines)的新型探针行荷瘤裸鼠PET显像,该探针可在肿瘤细胞内聚集,在肿瘤组织中聚集程度明显高于正常组织,该探针有望向临床转化。

四、肿瘤血管生成显像

肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移等生物学行为的关键环节。随着靶向抗血管生成药物应用于肿瘤治疗,评估血管靶向治疗疗效也被提上日程。在肿瘤血管生成中起到重要作用的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和VEGF受体(VEGF receptors, VEGFR)可作为抗肿瘤血管治疗及分子显像的靶点。

1.整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体显像。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体通过与ECM配体特异性结合,在肿瘤新生血管生成、局部浸润、转移等过程中发挥重要作用;其在肿瘤新生血管内皮细胞中高表达,使其成为肿瘤诊断及治疗的重要靶点。放射性核素标记精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)多肽序列可与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体特异性结合,显示高表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的肿瘤新生血管或肿瘤细胞。

目前已应用于临床的基于RGD多肽的PET示踪剂包括¹⁸F-糖基化三肽(glycosylated tripeptide, galacto-RGD)、¹⁸F-RGD-K5、¹⁸F-氟化铝螯合的聚乙二醇环RGD二肽(Alfatide)、2-氟丙酰标记的聚乙二醇化二聚RGD肽(2-fluoropropionyl labeled polyethylene glycol coated dimeric RGD peptide, ¹⁸F-FPPRGD2)、¹⁸F-Alfatide II、⁶⁸Ga-NOTA-PRGD2(其中P为聚乙二醇)等,其中¹⁸F-Alfatide II和⁶⁸Ga-NOTA-PRGD2制备和标记简单,体内药物代谢动力学良好^[29]。¹⁸F-galacto-RGD是第1个应用于PET显像的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体靶向显像剂,能特异性识别并结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体阳性肿瘤,肿瘤摄取高,本底低,血液清除快,且与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体表达有良好的相关性^[30]。

此外,⁶⁴Cu标记RGD序列的多肽类似物也可用于肿瘤新生血管显像。Jin等^[31]研究显示⁶⁴Cu标记的RGD四聚体能特异性识别并结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体,可用于肿瘤血管显像及评价抗肿瘤血管药物疗效。进一步研究显示注射琥珀酰明胶和L-赖氨酸可在不影响探针代谢的情况下有效减低肾毒性,显示出该探针临床应用前景广阔^[32]。

放射性核素标记RGD可非侵入性检测整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达,但需要注意整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在平滑肌细胞、巨噬细胞、破骨细胞和一些肿瘤细胞表面也有所表达,该显像剂不仅仅靶向肿瘤新生血管。

2. VEGF和VEGFR显像。VEGF/VEGFR在多种恶性肿瘤及肿瘤血管内皮细胞中高表达,与癌症患者预后不良有很强的关联。针对VEGF/VEGFR及其复合物的抗体已被用于抗VEGF治疗。临床上VEGF靶向治疗时机十分重要,非侵入性影像学检查可为临床确定何时开始血管靶向治疗。放

射性核素标记的VEGF₁₂₁在PET显像中应用较多。使用⁶⁴Cu标记VEGF₁₂₁用于U87MG荷瘤裸鼠显像,发现肿瘤在进展中VEGFR表达呈动态改变,该显像剂可为临床确定抗肿瘤血管生成的时机和评价血管靶向药物治疗疗效提供依据^[33]。研究显示,⁶¹Cu-NOTA-K3-VEGF₁₂₁可被快速且特异性摄取^[34],比⁶⁴Cu标记的探针具有更适宜的物理特性。在小动物模型中,U87MG肿瘤组织对⁶⁸Ga-NOTA-VEGF₁₂₁摄取率高,⁶⁸Ga-NOTA-VEGF₁₂₁与VEGFR为特异性结合,且肾毒性低^[35]。此外,应用放射性核素标记的VEGF单抗也有报道,如⁸⁹Zr标记的贝伐单抗可以用于肿瘤血管生成显像等^[36]。

五、展望

肿瘤微环境促进肿瘤发生、发展,了解肿瘤微环境特征为肿瘤治疗和监测提供新靶点,肿瘤微环境PET分子影像使肿瘤早期精准诊断、个体化治疗、疗效评估、预后评估成为可能。目前针对肿瘤微环境的显像剂研究已取得了一些成果,但仍有许多不足,随着对靶向肿瘤微环境分子探针研究的不断深入,肿瘤微环境PET分子影像的应用研究也必将得到进一步发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yuan Y, Jiang YC, Sun CK, et al. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 2499-2515. DOI:10.3892/or.2016.4660.
- [2] Sun Y. Tumor microenvironment and cancer therapy resistance[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 205-215. DOI:10.1016/j.canlet.2015.07.044.
- [3] Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(4): 395-406. DOI:10.1083/jcb.201102147.
- [4] Kumra H, Reinhardt DP. Fibronectin-targeted drug delivery in cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 97: 101-110. DOI:10.1016/j.addr.2015.11.014.
- [5] Rossin R, Berndorf D, Friebe M, et al. Small-animal PET of tumor angiogenesis using a ⁷⁶Br-labeled human recombinant antibody fragment to the ED-B domain of fibronectin[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(7): 1172-1179. DOI:10.2967/jnumed.107.040477.
- [6] Tijink BM, Perk LR, Budde M, et al. ¹²⁴I-L19-SIP for immunopET imaging of tumour vasculature and guidance of ¹³¹I-L19-SIP radioimmunotherapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(8): 1235-1244. DOI:10.1007/s00259-009-1096-y.
- [7] Ujula T, Huttunen M, Luoto P, et al. Matrix metalloproteinase 9 targeting peptides: syntheses, ⁶⁸Ga-labeling, and preliminary evaluation in a rat melanoma xenograft model [J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21(9): 1612-1621. DOI:10.1021/bc1000643.
- [8] de Lucas AG, Schuhmacher AJ, Oteo M, et al. Targeting MT1-MMP as an ImmunoPET-Based Strategy for Imaging Gliomas[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158634. DOI:10.1371/journal.pone.0158634.
- [9] Chuang CH, Chuang KH, Wang HE, et al. *In vivo* positron emission tomography imaging of protease activity by generation of a hydrophobic product from a noninhibitory protease substrate[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(1): 238-247. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0608.
- [10] Huang CW, Li Z, Conti PS. Radioactive smart probe for potential corrected matrix metalloproteinase imaging [J]. *Bioconjug Chem*,

- 2012, 23(11): 2159-2167. DOI:10.1021/bc3001968.
- [11] Locke LW, Mayo MW, Yoo AD, et al. PET imaging of tumor associated macrophages using mannose coated ^{64}Cu liposomes [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(31): 7785-7793. DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.07.022.
- [12] Pérez-Medina C, Tang J, Abdel-Atti D, et al. PET imaging of tumor-associated macrophages with ^{89}Zr -labeled high-density lipoprotein nanoparticles [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(8): 1272-1277. DOI:10.2967/jnumed.115.158956.
- [13] 李小凤,徐文贵. PET 报告基因显像监测肿瘤细胞免疫治疗的进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(7): 426-429. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.011.
Li XF, Xu WG. PET reporter gene imaging in cellular immunotherapy for cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(7): 426-429. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.011.
- [14] Pacelli A, Greenman J, Cawthorne C, et al. Imaging COX-2 expression in cancer using PET/SPECT radioligands: current status and future directions [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2014, 57(4): 317-322. DOI:10.1002/jlcr.3160.
- [15] Jacobson O, Weiss ID. CXCR4 chemokine receptor overview: biology, pathology and applications in imaging and therapy [J]. *Theranostics*, 2013, 3(1): 1-2. DOI:10.7150/thno.5760.
- [16] George GP, Pisaneschi F, Nguyen QD, et al. Positron emission tomographic imaging of CXCR4 in cancer: challenges and promises [J]. *Mol Imaging*, 2014, 13: 1-19. DOI:10.2310/7290.2014.00041.
- [17] Zhang XX, Sun Z, Guo J, et al. Comparison of ^{18}F -labeled CXCR4 antagonist peptides for PET imaging of CXCR4 expression [J]. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15(6): 758-767. DOI:10.1007/s11307-013-0640-0.
- [18] 吕文天,于金明. PET/CT 显像在构建肿瘤放疗生物靶区中的作用 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(2): 158-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.02.022.
Lyu WT, Yu JM. Role of PET/CT functional imaging on constructing a tumor radiotherapeutic biological target volume [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(2): 158-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.02.022.
- [19] Xu Z, Li XF, Zou H, et al. ^{18}F -fluoromisonidazole in tumor hypoxia imaging. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94969-94979. DOI: 10.18632/oncotarget.21662.
- [20] Wijsman R, Kaanders JH, Oyen WJ, et al. Hypoxia and tumor metabolism in radiation oncology: targets visualized by positron emission tomography [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 57(3): 244-256.
- [21] Dubois L, Landuyt W, Cloetens L, et al. [^{18}F]EF3 is not superior to [^{18}F]FMISO for PET-based hypoxia evaluation as measured in a rat rhabdomyosarcoma tumour model [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(2): 209-218. DOI:10.1007/s00259-008-0907-x.
- [22] Wack LJ, Mönnich D, van Elmpt W, et al. Comparison of [^{18}F]FMISO, [^{18}F]FAZA and [^{18}F]HX4 for PET imaging of hypoxia—a simulation study [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(9): 1370-1377. DOI:10.3109/0284186X.2015.1067721.
- [23] Bourgeois M, Rajerison H, Guerard F, et al. Contribution of [^{64}Cu]-ATSM PET in molecular imaging of tumour hypoxia compared to classical [^{18}F]-MISO—a selected review [J]. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2011, 14(2): 90-95.
- [24] Wakabayashi N, Yano Y, Kawano K, et al. A pH-dependent charge reversal peptide for cancer targeting [J]. *Eur Biophys J*, 2017, 46(2): 121-127. DOI:10.1007/s00249-016-1145-y.
- [25] Vävere AL, Biddlecombe GB, Spees WM, et al. A novel technology for the imaging of acidic prostate tumors by positron emission tomography [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 4510-4516. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3781.
- [26] Weerakkody D, Moshnikova A, Thakur MS, et al. Family of pH (low) insertion peptides for tumor targeting [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15): 5834-5839. DOI:10.1073/pnas.1303708110.
- [27] Demoin DW, Wyatt LC, Edwards KJ, et al. PET imaging of extracellular pH in tumors with ^{64}Cu - and ^{18}F -labeled pHLIP peptides: a structure-activity optimization study [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(9): 2014-2023. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.6b00306.
- [28] Flavell RR, Truillet C, Regan MK, et al. Caged [^{18}F]FDG glycosylamines for imaging acidic tumor microenvironments using positron emission tomography [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(1): 170-178. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.5b00584.
- [29] Chen H, Niu G, Wu H, et al. Clinical application of radiolabeled RGD peptides for PET imaging of integrin $\alpha_v\beta_3$ [J]. *Theranostics*, 2016, 6(1): 78-92. DOI:10.7150/thno.13242.
- [30] Haubner R, Maschauer S, Prante O. PET radiopharmaceuticals for imaging integrin expression: tracers in clinical studies and recent developments [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 871609. DOI:10.1155/2014/871609.
- [31] Jin ZH, Furukawa T, Claron M, et al. Positron emission tomography imaging of tumor angiogenesis and monitoring of antiangiogenic efficacy using the novel tetrameric peptide probe ^{64}Cu -cyclam-RAFT-c(-RGDFK) $_4$ [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(4): 569-580. DOI:10.1007/s10456-012-9281-1.
- [32] Jin ZH, Furukawa T, Sogawa C, et al. PET imaging and biodistribution analysis of the effects of succinylated gelatin combined with *L*-lysine on renal uptake and retention of ^{64}Cu -cyclam-RAFT-c(-RGDFK) $_4$ *in vivo* [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86(3): 478-486. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.11.006.
- [33] Cai W, Chen K, Mohamedali KA, et al. PET of vascular endothelial growth factor receptor expression [J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(12): 2048-2056.
- [34] Zhang Y, Hong H, Niu G, et al. Positron emission tomography imaging of vascular endothelial growth factor receptor expression with ^{61}Cu -labeled lysine-tagged VEGF $_{121}$ [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(12): 3586-3594. DOI:10.1021/mp3005269.
- [35] Kang CM, Kim SM, Koo HJ, et al. *In vivo* characterization of ^{68}Ga -NOTA-VEGF $_{121}$ for the imaging of VEGF receptor expression in U87MG tumor xenograft models [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(2): 198-206. DOI:10.1007/s00259-012-2266-x.
- [36] Gaykema SB, Brouwers AH, Lub-de Hooge MN, et al. ^{89}Zr -bevacizumab PET imaging in primary breast cancer [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(7): 1014-1018. DOI:10.2967/jnumed.112.117218.

(收稿日期:2018-07-18)