

T 细胞核医学分子成像策略在 CAR-T 免疫治疗中的应用

王帅亮^{1,2} 朱华² 杨志^{1,2}

¹北京大学医学部医学技术研究院 100191; ²北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:杨志, Email: pekysz@163.com

【摘要】 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法是近年来兴起的一种肿瘤免疫治疗策略,尤以在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病中疗效最佳,但受限於实体瘤复杂的肿瘤微环境, CAR-T 疗法在实体瘤治疗中的应用仍处于研究阶段。分子影像能够实时、深度、有效地对 T 细胞的体内状态进行示踪,对考察 CAR-T 在体内的生物学行为、评价 CAR-T 的激活状态具有重要意义。此外,分子影像还可对 CAR-T 治疗效果及可能产生的相关不良反应进行早期预测,从而为临床干预提供有效信息,并在指导 CAR-T 疗法研发中起到重要作用。

【关键词】 免疫疗法;受体,抗原, T 细胞;同位素标记;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81671733, 81871386)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200227-00072

Application of T cell nuclear imaging strategy in chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy

Wang Shuailiang^{1,2}, Zhu Hua², Yang Zhi^{1,2}

¹Institute of Medical Technology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; ²Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Yang Zhi, Email: pekysz@163.com

【Abstract】 Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy is an emerging cancer immunotherapy strategy in recent years. CAR-T therapy has shown significant efficacy in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma and refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia. However, restricted by the complexity of solid tumor microenvironment, the application of CAR-T therapy in solid tumors is still underway. Molecular imaging can trace the *in vivo* status of T cells in real time and in depth, which is of great significance to investigate the biological behavior of CAR-T cells *in vivo* and to evaluate their activation status. Meanwhile, molecular imaging strategy can also act as an early predictor of CAR-T treatment efficacy and related side effects, which can provide effective information for clinical intervention and play an important role in guiding the development of CAR-T therapy.

【Key words】 Immunotherapy; Receptors, antigen, T-Cell; Isotope labeling; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671733, 81871386)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200227-00072

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 疗法是将具有肿瘤特异性识别能力的抗体片段 (或者多肽、蛋白质等) 组装到 T 细胞表面,并与膜内信号区相连,从而使得 CAR-T 能够在识别肿瘤细胞后被激活增殖,并分泌细胞因子来杀伤靶细胞。CAR-T 疗法经历了数代的发展和改进^[1-2],截止目前共有 2 个基于二代 CAR-T 的治疗药物,即 Kymriah (tisagenlecleucel) 和 Yescarta (axicabtagene-celileucel),经美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于不同类型血液系统肿瘤的治疗^[3]。尽管 CAR-T 疗法可能会产生一系列不良反应,包括脑毒性以及严重的细胞因子风暴,但仍不失为一种具有广阔前景的新型肿瘤治疗策略,尤其是应用于难治性或复发性血液系统肿瘤^[3]。CAR-T 疗法应用于实体瘤治疗尚存在着很多阻力,如实体瘤有更为复杂的肿瘤微环境,且难以寻找

单独表达于实体肿瘤细胞表面的可靠靶点^[4]。尽管如此,目前仍有大量的研究正在开发应用于不同类型实体瘤的 CAR-T 疗法^[5-6]。

采用传统的影像学方法评价 CAR-T 疗法的有效性往往需要在治疗后几周才能进行,因为此时肿瘤才会产生可被明显观察到的代谢和形态变化^[7]。如果通过对 CAR-T 进行显像,并能在治疗早期监测 CAR-T 在体内的分布以及激活状态,将能够有效指导临床对 CAR-T 治疗效果做出及时预测和评价,并在指导 CAR-T 疗法研发中起重要作用^[8]。

一、核素直接标记 CAR-T 的显像策略

利用放射性核素进行活细胞标记来进行其体内示踪是一种十分成熟且应用广泛的技术。其原理是利用核素标记的分子、纳米材料等在细胞内长期滞留的特性,能够在一定时间内通过核医学显像来监测细胞在体内的生物学特性。

例如, Bhatnagar 等^[9]首次提出了一种利用⁶⁴Cu 标记的金纳米粒来进行 CD19 CAR-T 示踪的方法, 该研究利用⁶⁴Cu 标记金纳米粒并导入 CAR-T 内, 利用 PET 显像观测到 CAR-T 主要富集于肺部。

利用核素标记的 8-羟基喹啉(oxine)来标记各种细胞同样是一种应用十分成熟的细胞示踪技术, 国际原子能机构(International Atomic Energy Agency, IAEA)于 2010 年发布了¹¹¹In-oxine 标记白细胞的指南^[10]。Weist 等^[11]首次利用⁸⁹Zr-oxine 来标记 CAR-T, 并证实其在动物体内具有较好的肿瘤趋向性。相似地,⁸⁹Zr 标记的去铁胺(desferrioxamine, DFO)也可用来直接标记 CAR-T^[12], 且有研究认为⁸⁹Zr-DFO 标记的 CAR-T 稳定性与存活率都要优于⁸⁹Zr-oxine^[13]。

由于 T 细胞对于射线较为敏感, 在核素标记过程中会对 CAR-T 的活性造成一定损伤。一旦引起 CAR-T 死亡, 其中的纳米材料可能泄露出来而被吞噬细胞所吞噬, 同样可能会引起放射性信号的聚集而干扰 CAR-T 体内分布的评价, 这在一定程度上限制了此策略的应用。

二、报告基因/报告探针 CAR-T 显像

作为一种非侵入式的显像策略, 近年来报告基因显像在评价 CAR-T 的体内分布、预测 CAR-T 疗效等方面的研究取得了一定进展(表 1)。早在 2009 年, Yaghoubi 等^[14]就利用单纯疱疹病毒 1 胸苷激酶(herpes simplex virus 1-thymidine kinase, HSV1-tk)自杀基因作为报告基因, 并以¹⁸F-9-[4-氟代-3-(羟甲基)丁基]-鸟嘌呤|9-[4-fluoro-3-(hydroxymethyl)butyl]guanine, FHBG}为报告探针, 评价了 1 例接受自体 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)疗法的患者体内 CTLs 的分布状况。此后, 该课题组在更多患者中做了深入研究, 证实该方法是一种切实可行的 CAR-T 示踪和疗效评价的策略^[15]。

表 1 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)报告基因/报告探针显像系统

报告探针	报告基因	核素	应用状态	参考文献
¹⁸ F-FHBG	HSV1-tk	¹⁸ F	临床研究	14, 15
⁶⁸ Ga-DOTATATE	SSTR-2	⁶⁸ Ga	临床前研究	16
⁹⁹ Tc ^m O ₄	NIS	⁹⁹ Tc ^m	临床前研究	18
⁸⁶ Y/ ¹⁷⁷ Lu-AABD	DAbR1	⁸⁶ Y/ ¹⁷⁷ Lu	临床前研究	19, 20
¹⁸ F-DCFPyL	tPSMA	¹⁸ F	临床前研究	23
¹⁸ F-TMP	eDHFR	¹⁸ F	临床前研究	24

注: AABD 为(S)-2-(4-丙烯酰胺苯甲基)-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸(DOTA), DAbR1 为 DOTA 抗体报告体 1, DCFPyL 为 2-[3-[1-羧基-5-[(6-氟代吡啶-3-羰基)-氨基]-戊烷]-脲基]-戊二酸, DOTATATE 为 DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽, eDHFR 为大肠杆菌二氢叶酸还原酶, FHBG 为 9-[4-氟代-3-(羟甲基)丁基]-鸟嘌呤, HSV1-tk 为单纯疱疹病毒 1 胸苷激酶, NIS 为钠/碘同向转运体, SSTR-2 为生长抑素受体 2, TMP 为甲氧苄啶, tPSMA 为 N 端修饰的前列腺特异膜抗原(PSMA)变异体

Vedvyas 等^[16]利用生长抑素受体 2(somatostatin receptors-2, SSTR-2)为报告基因, 并以临床常用的⁶⁸Ga-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)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide,

DOTATATE)为报告探针, 形成了一种可定量长期监测 CAR-T 体内分布及抗肿瘤动力学的显像策略, 评价了 CAR-T 疗法在未分化甲状腺癌中的价值。尽管 SSTR-2 表达于 CAR-T 可能对于 T 细胞的激活会产生负调节作用, 且 B 细胞和巨噬细胞本身也有 SSTR-2 表达, 但该方法仍不失为一种可行的 CAR-T 显像策略。

钠/碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS)基因也被应用于 CAR-T 报告基因/报告探针显像策略。NIS 可以转运碘及其各种同位素, 以及高锝酸盐、高铈酸盐等, 因此可用多种核素对此报告系统进行显像^[17]。Emami-Shahri 等^[18]设计了前列腺特异膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)靶向的 CAR-T, 并引入 NIS 表达基因, 以⁹⁹Tc^mO₄ 作为报告探针, 考察 CAR-T 的体内分布; 但是由于⁹⁹Tc^mO₄ 在胃黏膜、甲状腺和唾液腺等部位有生理摄取, CAR-T 在这些部位的示踪效果可能会受到一定影响。

Krebs 等^[19-20]应用 DOTA 抗体报告体 1(DOTA antibody reporter 1, DAbR1)作为报告基因, 以⁸⁶Y 或者¹⁷⁷Lu 标记的(S)-2-(4-丙烯酰胺苯甲基)-DOTA [(S)-2-(4-acrylamidobenzyl)-DOTA, AABD]为报告探针, 评价了此类 CAR-T 在小鼠体内的分布, 并估算了其在正常组织器官内的辐射剂量。研究中发现, 在给予 3.7 MBq 探针时, T 细胞的平均吸收剂量仅为 0.2 Gy, 远低于引起免疫细胞毒性的阈值(8.3 Gy), 提示可反复利用该策略在一定时间内监测 CAR-T 的体内生物效应。

近年来,⁶⁸Ga-PSMA 和¹⁷⁷Lu-PSMA 在前列腺癌特异性显像和治疗中取得了显著效果, 并引起了医学界的广泛关注^[21-22]。最近, Minn 等^[23]将 N 端修饰的 PSMA 变异体(N-terminally modified PSMA variants, tPSMA)基因共表达于 CD19 特异性 CAR-T, 并利用¹⁸F-2-[3-[1-羧基-5-[(6-氟代吡啶-3-羰基)-氨基]-戊烷]-脲基]-戊二酸|2-[3-[1-carboxy-5-[(6-fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl]-ureido]-pentanedioic acid, DCFPyL}为报告探针, 评价了 CAR-T 在体内的分布和肿瘤趋向性。该研究发现, 最低存在 2 000 个 CAR-T 时, 即可利用¹⁸F-DCFPyL 进行检测, 表明报告基因/报告探针显像策略具有极高的灵敏度。

Sellmyer 等^[24]还以大肠杆菌二氢叶酸还原酶(Escherichia coli dihydrofolate reductase enzyme, eDHFR)为报告基因, 并以¹⁸F 标记的小分子抗菌药物甲氧苄啶(trimethoprim, TMP)为报告探针, 构建了 CAR-T 体内显像系统, 并同时在 CAR-T 中引入一些荧光蛋白报告基因进行 CAR-T 的多模态显像。

报告基因/报告探针显像是一种间接评价 CAR-T 体内生物学行为的方法, 其优点是有多数可供选择的报告基因/报告探针体系, 可根据肿瘤类型和 CAR-T 特性来选择适合的报告系统。然而, 共表达报告基因对于 CAR-T 本身的激活通路以及后续生物效应可能造成的影响尚未被深入研究, 且由于许多报告基因在部分正常组织和器官也有表达, 可能对评价 CAR-T 在邻近组织器官分布有一定干扰。

三、特异性活化 T 细胞显像

CAR-T 激活途径依赖于嵌合抗原受体和肿瘤抗原的特异性识别, 而不是依赖于 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)和抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)提供的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-

抗原肽之间的识别^[25]。在 T 细胞激活过程中活性提升的酶类以及特异性表达的抗原可作为潜在的靶点,用于构建活化 T 细胞特异性显像的探针。尽管此类探针并未直接应用于 CAR-T 显像,但对于开发相关探针用于评价 CAR-T 在体内的活化状态仍具有一定的指导意义。

T 细胞的激活伴随着脱氧胞苷激酶 (deoxycytidine kinase, dCK) 和脱氧鸟苷激酶 (deoxyguanosine kinase, dGK) 活性的上调。因此,一些靶向这些酶的药物经结构改造和放射性标记,可形成用于活化 T 细胞显像的核医学影像探针。Kim 等^[26] 利用¹⁸F-氟法拉滨 (clofarabine, CFA) 在体检测 dCK 的活性; Namavari 等^[27] 利用另一种药物奈拉滨,形成了 dGK 的特异性探针¹⁸F-氟代脱氧阿糖鸟苷 (2'-deoxy-2'-[¹⁸F] fluoro-9-β-D-arabinofuranosylguanine, ¹⁸F-AraG)。Ronald 等^[28] 评价了¹⁸F-AraG 在健康志愿者体内的生物分布,提示探针仅在肝脏、肾脏和膀胱有较高摄取,在其他正常组织器官均具有极低的本底摄取。因此,¹⁸F-CFA 以及¹⁸F-AraG 探针在评价 T 细胞,尤其是 CAR-T 的活化状态中可能具有一定的应用价值。

OX40 (CD134) 是一种主要表达于活化 T 细胞表面的共刺激分子,其在初始 T 细胞无表达,但在活化的 T 细胞表面有较高表达,且峰值出现在接受抗原刺激后 12 h 至 5~6 d^[29-30]。Alam 等^[31] 利用⁶⁴Cu 标记一种 OX40 的特异性抗体,并将其用于活化 T 细胞显像以评价肿瘤对于癌症疫苗的反应程度。Song 等^[32] 开发了一类具有 OX40 特异性亲和力的小分子化合物,可用于调节 OX40 和 OX40 配体之间的蛋白质相互作用,其半抑制浓度 (half-inhibitory concentration, IC₅₀) 可低至 1 μmol/L,此类小分子也有望被改造为具有前景的 OX40 特异性显像探针。

此外,T 细胞的激活还伴随着白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 的分泌以及 IL-2 受体 (IL-2 receptor, IL-2R) 的表达^[33]。D'Alessandria 等^[34] 将联肟尼克酰胺 (hydrazinonicotinamide, HYNIC) 与 IL-2 连接起来,并用^{99m}Tc 标记,并将其应用于活化 T 细胞显像来检测自身免疫性疾病以及慢性炎症反应。Glaudemans 等^[35] 还将该探针用于颈动脉中粥样硬化斑块的检测。Di Gialleonardo 等^[36] 开发了一种利用¹⁸F 标记 IL-2 的方法,并将其应用于活化 T 细胞的 PET 显像。Hartimath 等^[37] 将 N-4-¹⁸F-氟代苯甲酰基 [N-(4-[¹⁸F]-fluorobenzoyl), ¹⁸F-FB]-IL-2 应用于监测治疗引起的 T 细胞激活,他们发现在仅接受放疗的肿瘤组织中,¹⁸F-FB-IL-2 的摄取有 10 倍左右的提升,而在联合放疗和免疫治疗的肿瘤组织中,探针摄取可达 27 倍以上的提升。van der Veen 等^[38] 评价了不同的标记方法对于 IL-2 体内动力学行为的影响。这些研究都表明核素标记的 IL-2 可以作为靶向性探针进行 IL-2R 的示踪,从而间接评价活化 T 细胞在体内的分布状态。

T 细胞的激活是一个复杂的过程,而其中不同阶段包含了多种特异性表面抗原的表达。除了上述介绍的几种用于评价 T 细胞活化状态的探针以外,还有靶向于 CTLs 相关蛋白 4 (CTLs associated protein 4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)、CD40 配体 (CD40 ligand, CD40L) 等的探针,包括一些小分子化合物类抑制剂,有望开发成为活化 T 细胞特异性的小分子显像探

针^[39-40]。尽管该文中综述的用于特异性活化 T 细胞显像的探针尚未见应用于 CAR-T 显像,但这些探针对于开发新型探针用于 CAR-T 激活状态的早期显像以及 CAR-T 治疗效果的早期评价,具有重要的指导意义。

四、总结与展望

本文综述了有望应用于 CAR-T 治疗的 3 种核医学显像策略,包括直接标记 CAR-T 显像、报告基因/报告探针显像、以及特异性活化 T 细胞显像策略。其中,直接标记 CAR-T 进行显像的策略最为简便,但由于 CAR-T 对射线的敏感性,该策略可能会引起 CAR-T 死亡而导致放射性标记物泄露,从而对 CAR-T 的体内示踪产生干扰。报告基因/报告探针核医学显像策略是目前研究较多的 CAR-T 显像方法,有多种类型的报告基因/报告探针可用于开发此类评价方法。但是在 CAR-T 中引入新的报告基因,可能会对 CAR-T 的活性产生一定影响,且其安全性并未经过系统评价。此外,由于报告基因如 SSTR-2 等,在生物体内一些器官通常存在自然表达,也可能对 CAR-T 显像产生一定干扰。直接标记 CAR-T 显像和报告基因/报告探针显像策略具有一定的局限性,仅适合于评价 CAR-T 在体内的分布、转运、肿瘤趋向性等;而对于早期评价聚集于肿瘤部位的 CAR-T 的活化状态,以及预测其疗效和可能引发的其他生物学效应,特异性活化 T 细胞显像策略则能发挥更大的作用,尤其是靶向于 T 细胞活化后产生的特异表面抗原的小分子探针,其制备和放射性标记相对简单,安全性较高,且该策略未对 CAR-T 本身做任何修饰,对于 CAR-T 活性的影响最小。此外,在利用探针进行肿瘤部位活化 T 细胞显像时,还应与¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 显像进行对比,以排除正常淋巴结以及炎症组织中活化 T 细胞可能引起的干扰。此类评价 T 细胞活化状态的探针,对 CAR-T 疗法的疗效早期预测、治疗监测,以及新型 CAR-T 疗法的开发等具有重要的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李芳,曾玲. CAR-T 细胞免疫疗法的原理及最新研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(23): 3648-3651. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2019.23.025.
- [2] Li F, Zeng L. Principle and latest research progress of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy[J]. J Mod Med Health, 2019, 35(23): 3648-3651. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2019.23.025.
- [3] 陆忆娟,马爱霞. CAR-T 细胞免疫疗法治疗血液恶性肿瘤系统综述[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(5): 534-540.
- [4] Lu YJ, Ma AX. Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy for patients with hematological malignancies: a review[J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(5): 534-540.
- [5] Kuehn BM. The promise and challenges of CAR-T gene therapy[J]. JAMA, 2017, 318(22): 2167-2169. DOI: 10.1001/jama.2017.15605.
- [6] 张人和,韩双印. CAR-T 细胞治疗实体瘤中靶点选择的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(11): 930-935. DOI:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.11.B001.
- [7] Zhang RH, Han SY. Research advances in target selection of CAR-T cells therapy for solid tumors[J]. J Chin Oncol, 2019, 25(11): 930-935. DOI:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.11.B001.

- [5] 关丽萍, 蒋敬庭, 吴昌平. CAR-T 细胞治疗突破实体肿瘤微环境新策略的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(3): 264-267. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2020.03.014.
- Guan LP, Jiang JT, Wu CP. Progression of new strategy of CAR-T cell therapy to break through solid tumor microenvironment[J]. Chin Clin Oncol, 2020, 25(3): 264-267. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2020.03.014.
- [6] Yu S, Li A, Liu Q, et al. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 78. DOI:10.1186/s13045-017-0444-9.
- [7] Emami-Shahri N, Papa S. Dynamic imaging for CAR-T-cell therapy[J]. Biochem Soc Trans, 2016, 44(2): 386-390. DOI:10.1042/BST20150257.
- [8] Minn I, Rowe SP, Pomper MG. Enhancing CAR T-cell therapy through cellular imaging and radiotherapy[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): e443-e451. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30461-9.
- [9] Bhatnagar P, Li Z, Choi Y, et al. Imaging of genetically engineered T cells by PET using gold nanoparticles complexed to Copper-64[J]. Integr Biol (Camb), 2013, 5(1): 231-238. DOI:10.1039/c2ib20093g.
- [10] Roca M, de Vries EF, Jamar F, et al. Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(4): 835-841. DOI:10.1007/s00259-010-1393-5.
- [11] Weist MR, Starr R, Aguilar B, et al. PET of adoptively transferred chimeric antigen receptor T cells with ⁸⁹Zr-oxine[J]. J Nucl Med, 2018, 59(10): 1531-1537. DOI:10.2967/jnumed.117.206714.
- [12] Lee SH, Soh H, Chung JH, et al. Feasibility of real-time *in vivo* ⁸⁹Zr-DFO-labeled CAR T-cell trafficking using PET imaging[J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0223814. DOI:10.1371/journal.pone.0223814.
- [13] Bansal A, Pandey MK, Demirhan YE, et al. Novel ⁸⁹Zr cell labeling approach for PET-based cell trafficking studies[J]. EJNMMI Res, 2015, 5: 19. DOI:10.1186/s13550-015-0098-y.
- [14] Yaghoubi SS, Jensen MC, Satyamurthy N, et al. Noninvasive detection of therapeutic cytolytic T cells with ¹⁸F-FHBG PET in a patient with glioma[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2009, 6(1): 53-58. DOI:10.1038/nponc1278.
- [15] Keu KV, Witney TH, Yaghoubi S, et al. Reporter gene imaging of targeted T cell immunotherapy in recurrent glioma[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(373): eaag2196. DOI:10.1126/scitranslmed.aag2196.
- [16] Vedvyas Y, Shevlin E, Zaman M, et al. Longitudinal PET imaging demonstrates biphasic CAR T cell responses in survivors[J]. JCI Insight, 2016, 1(19): e90064. DOI:10.1172/jci.insight.90064.
- [17] Ahn BC. Sodium iodide symporter for nuclear molecular imaging and gene therapy: from bedside to bench and back[J]. Theranostics, 2012, 2(4): 392-402. DOI:10.7150/thno.3722.
- [18] Emami-Shahri N, Foster J, Kashani R, et al. Clinically compliant spatial and temporal imaging of chimeric antigen receptor T-cells[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1081. DOI:10.1038/s41467-018-03524-1.
- [19] Krebs S, Ponomarev V, Slovin S, et al. Imaging of CAR T-cells in cancer patients: paving the way to treatment monitoring and outcome prediction[J]. J Nucl Med, 2019, 60(7): 879-881. DOI:10.2967/jnumed.119.227561.
- [20] Krebs S, Ahad A, Carter LM, et al. Antibody with infinite affinity for *in vivo* tracking of genetically engineered lymphocytes[J]. J Nucl Med, 2018, 59(12): 1894-1900. DOI:10.2967/jnumed.118.208041.
- [21] 朱华, 程震, 杨志. 核医学分子探针在前列腺癌诊断中的临床研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(2): 103-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.02.012.
- Zhu H, Cheng Z, Yang Z. Progress in nuclear molecular probes for noninvasive prostate cancer clinical imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(2): 103-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.02.012.
- [22] 卜婷, 张川, 臧士明, 等. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗转移性前列腺癌的安全性和疗效[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 81-85. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.005.
- Bu T, Zhang C, Zang SM, et al. Safety and efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 81-85. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.005.
- [23] Minn I, Huss DJ, Ahn HH, et al. Imaging CAR T cell therapy with PSMA-targeted positron emission tomography[J]. Sci Adv, 2019, 5(7): eaaw5096. DOI:10.1126/sciadv.aaw5096.
- [24] Sellmyer MA, Richman SA, Lohith K, et al. Imaging CAR T cell trafficking with eDHFR as a PET reporter gene[J]. Mol Ther, 2020, 28(1): 42-51. DOI:10.1016/j.yimthe.2019.10.007.
- [25] Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(6): 370-383. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.36.
- [26] Kim W, Le TM, Wei L, et al. [¹⁸F]CFA as a clinically translatable probe for PET imaging of deoxycytidine kinase activity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(15): 4027-4032. DOI:10.1073/pnas.1524212113.
- [27] Namavari M, Chang YF, Kusler B, et al. Synthesis of 2'-deoxy-2'-[¹⁸F]fluoro-9-β-D-arabinofuranosylguanidine: a novel agent for imaging T-cell activation with PET[J]. Mol Imaging Biol, 2011, 13(5): 812-818. DOI:10.1007/s11307-010-0414-x.
- [28] Ronald JA, Kim BS, Gowrishankar G, et al. A PET imaging strategy to visualize activated T cells in acute graft-versus-host disease elicited by allogenic hematopoietic cell transplant[J]. Cancer Res, 2017, 77(11): 2893-2902. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2953.
- [29] Willoughby J, Griffiths J, Tews I, et al. OX40: structure and function—what questions remain? [J]. Mol Immunol, 2017, 83: 13-22. DOI:10.1016/j.molimm.2017.01.006.
- [30] Deng J, Zhao S, Zhang X, et al. OX40 (CD134) and OX40 ligand, important immune checkpoints in cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 7347-7353. DOI:10.2147/OTT.S214211.
- [31] Alam IS, Mayer AT, Sagiv-Barfi I, et al. Imaging activated T cells predicts response to cancer vaccines[J]. J Clin Invest, 2018, 128(6): 2569-2580. DOI:10.1172/JCI98509.
- [32] Song Y, Margolles-Clark E, Bayer A, et al. Small-molecule modulators of the OX40-OX40 ligand co-stimulatory protein-protein interaction[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(21): 4955-4969. DOI:10.1111/bph.12819.
- [33] Bayer AL, Pugliese A, Malek TR. The IL-2/IL-2R system: from basic science to therapeutic applications to enhance immune regulation[J]. Immunol Res, 2013, 57(1-3): 197-209. DOI:10.1007/s12026-013-8452-5.
- [34] D'Alessandria C, di Galleonardo V, Chianelli M, et al. Synthesis and optimization of the labeling procedure of ^{99m}Tc-HYNIC-interleu-

- kin-2 for *in vivo* imaging of activated T lymphocytes[J]. Mol Imaging Biol, 2010, 12(5): 539-546. DOI: 10.1007/s11307-009-0285-1.
- [35] Glaudemans AW, Bonanno E, Galli F, et al. *In vivo* and *in vitro* evidence that ^{99m}Tc -HYNIC-interleukin-2 is able to detect T lymphocytes in vulnerable atherosclerotic plaques of the carotid artery [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(9): 1710-1719. DOI: 10.1007/s00259-014-2764-0.
- [36] Di Gialleonardo V, Signore A, Glaudemans AW, et al. *N*-(4- ^{18}F -fluorobenzoyl) interleukin-2 for PET of human-activated T lymphocytes[J]. J Nucl Med, 2012, 53(5): 679-686. DOI: 10.2967/jnumed.111.091306.
- [37] Hartimath SV, Draghiciu O, van de Wall S, et al. Noninvasive monitoring of cancer therapy induced activated T cells using [^{18}F]FB-IL-2 PET imaging[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(1): e1248014. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1248014.
- [38] van der Veen EL, Suurs FV, Cleeren F, et al. Development and evaluation of interleukin-2 derived radiotracers for PET imaging of T-cells in mice [J]. J Nucl Med, In press 2020. DOI: 10.2967/jnumed.119.238782.
- [39] Silvan LF, Friedman JE, Strauch K, et al. Small molecule inhibition of the TNF family cytokine CD40 ligand through a subunit fracture mechanism [J]. ACS Chem Biol, 2011, 6(6): 636-647. DOI: 10.1021/cb2000346.
- [40] Bojadzic D, Chen J, Alcazar O, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel immunomodulatory small molecules targeting the CD40-CD154 costimulatory protein-protein interaction [J]. Molecules, 2018, 23(5): 1153. DOI: 10.3390/molecules23051153.
- (收稿日期: 2020-02-27)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“前 \times 位作者对本文有同等贡献”,英文为“ $\times\times$ and $\times\times$ contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需著录其单位,以*、#、 Δ 、※等顺序标注。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

中华医学会杂志社