

· 化疗后心脏毒性的评估 ·

^{18}F -ML-10 PET/CT 早期评价阿霉素诱导心脏毒性的实验研究

石琴¹ 孙玉云¹ 曹升^{1,2} 张健^{1,2} 张建平¹ 张勇平¹ 宋少莉¹ 章英剑¹ 王明伟¹
¹复旦大学附属肿瘤医院核医学科、复旦大学上海医学院肿瘤学系、复旦大学生物医学影像研究中心、上海分子影像探针工程技术研究中心 200032; ²上海师范大学生命与环境科学学院、教育部资源化学重点实验室、上海市稀土功能材料重点实验室、上海市高校分子影像探针与传感器重点实验室 200234
通信作者:王明伟, Email: wang.mingwei88@163.com

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -2-(5-氟-戊基)-2-甲基丙二酸(^{18}F -ML-10) PET/CT 早期监测阿霉素(DOX)诱导的心脏毒性的可行性。方法 将 47 只 BALB/c 小鼠按随机数字表法分为化疗组($n=30$)和对照组($n=17$),化疗组按体质量腹腔注射 DOX 4 mg/kg,每周 1 次,连续 3 周,对照组腹腔注射等量生理盐水。给药前(第 0 天)及给药后 24 h(第 2、9 和 16 天),所有小鼠行 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)和 ^{18}F -ML-10 microPET/CT 显像,并用心脏磁共振实时电影(cine-CMR)成像连续监测左心室射血分数(LVEF);在 PET 图像上勾画感兴趣区(ROI),计算最大放射性摄取值[每克组织百分注射剂量率(%ID/g)]。显像结束后处死小鼠,取心脏组织用于免疫组织化学分析。多组间比较采用单因素方差分析,2 组间比较采用两独立样本 t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析。结果 第 0、2、9 和 16 天化疗组小鼠心肌 ^{18}F -FDG 最大放射性摄取值分别为(63.3±14.5)、(93.7±24.0)、(153.6±20.6)和(135.8±32.5) %ID/g, ^{18}F -ML-10 最大放射性摄取值分别为(0.09±0.02)、(0.18±0.03)、(0.22±0.04)和(0.55±0.12) %ID/g;与给药前(第 0 天)相比,DOX 给药后各时间点化疗组小鼠心肌 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -ML-10 摄取均明显增加($F=6.823$ 和 20.848 ,均 $P<0.01$)。对照组所有时间点心肌 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -ML-10 摄取基本不变($F=2.036$ 和 1.155 ,均 $P>0.05$)。免疫组织化学分析示化疗组心肌细胞发生明显凋亡,出现空泡样改变,凋亡指数(AI)与心肌 ^{18}F -ML-10 摄取呈正相关($r=0.950$, $P<0.01$)。Cine-CMR 结果示,与给药前相比,化疗组小鼠给药后 LVEF 持续降低($F=4.507$, $P<0.05$),在第 16 天出现明显差异($t=2.980$, $P<0.05$); ^{18}F -ML-10 摄取与 LVEF 之间呈负相关($r=-0.709$, $P=0.01$)。结论 ^{18}F -ML-10 PET/CT 显像可早期活体评估 DOX 诱导的心脏毒性,其可能比 ^{18}F -FDG 在早期评估心脏毒性方面具有更大的临床转化优势。

【关键词】 心脏毒性;多柔比星;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;小鼠

基金项目:国家自然科学基金(21771041, 11275050);上海市科学技术委员会科研项目(14DZ2251400, 16DZ0503700)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.002

^{18}F -ML-10 PET/CT imaging in early evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity

Shi Qin¹, Sun Yuyun¹, Cao Sheng^{1,2}, Zhang Jian^{1,2}, Zhan Jianping¹, Zhang Yongping¹, Song Shaoli¹, Zhang Yingjian¹, Wang Mingwei¹

¹Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Center for Molecular Imaging, Fudan University; Shanghai Engineering Research Center of Molecular Imaging Probes, Shanghai 200032, China; ²College of Life and Environmental Sciences, Shanghai Normal University; Key Laboratory of Resource Chemistry, Ministry of Education; Shanghai Key Laboratory of Rare Earth Functional Materials; Key Laboratory of Molecular Imaging Probes and Sensors, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China
Corresponding author: Wang Mingwei, Email: wang.mingwei88@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the feasibility of early monitoring doxorubicin (DOX)-induced cardiotoxicity by apoptosis molecular imaging of 2-(5- ^{18}F fluoro-pentyl)-2-methyl-malonic acid (^{18}F -ML-10) PET/CT. **Methods** Forty-seven BALB/c mice were randomly divided into the chemotherapy group ($n=30$) and the control group ($n=17$) according to the random number table. The mice in chemotherapy group were intraperitoneally injected with DOX (4 mg/kg) once a week for 3 weeks and mice in the control group

were injected with the same amount of normal saline. All mice were subjected to ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) and ^{18}F -ML-10 PET/CT imaging at day 0, 2, 9, 16, and left ventricular ejection fraction (LVEF) was continuously monitored using cine cardiac MR (cine-CMR) imaging. The region of interest (ROI) was delineated on PET/CT images, and the maximum percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g) was calculated. The mice were sacrificed after imaging, and the heart tissue was taken for HE staining and TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) assay. One-way analysis of variance, independent-samples *t* test and Pearson correlation analysis were used to analyze the data. **Results** In the chemotherapy group, the myocardial ^{18}F -FDG uptake on day 0, 2, 9, 16 were (63.3±14.5), (93.7±24.0), (153.6±20.6) and (135.8±32.5) %ID/g respectively, and ^{18}F -ML-10 uptake were (0.09±0.02), (0.18±0.03), (0.22±0.04) and (0.55±0.12) %ID/g respectively. Compared with baseline (day 0), ^{18}F -FDG and ^{18}F -ML-10 uptake were significantly increased in the chemotherapy group at each time point after DOX administration ($F=6.823, 20.848$, both $P<0.01$). The myocardial ^{18}F -ML-10 and ^{18}F -FDG uptake were essentially unchanged at all time points in the control group ($F=2.036, 1.155$, both $P>0.05$). TUNEL and HE staining indicated that the cardiomyocytes in the chemotherapy group showed obvious apoptosis and vacuolization, and the apoptotic index (AI) was positively correlated with the ^{18}F -ML-10 uptake ($r=0.950, P<0.01$). The cine-CMR imaging results showed that the LVEF in the chemotherapy group continued to decrease after DOX administration ($F=4.507, P<0.05$), and significant difference was identified at day 16 ($t=2.980, P<0.05$). There was a significant negative correlation between ^{18}F -ML-10 uptake and LVEF ($r=-0.709, P=0.01$). **Conclusions** Both ^{18}F -FDG and ^{18}F -ML-10 PET/CT imaging can early assess DOX-induced cardiotoxicity *in vivo*. Given the high targeting specificity of ^{18}F -ML-10, it may have a greater clinical transformation advantage over ^{18}F -FDG in early assessment of cardiotoxicity.

【Key words】 Cardiotoxicity; Doxorubicin; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Mice

Fund program: National Natural Science Foundation of China (21771041, 11275050); Shanghai Science and Technology Commission Research Project (14DZ2251400, 16DZ0503700)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.002

阿霉素(doxorubicin, DOX)是一种非常有效的抗实体瘤和血液系统恶性肿瘤的化疗药物,在肿瘤治疗中有重要地位。然而,其临床应用往往受到不良反应的限制,特别是严重的、累积的、剂量依赖性的心脏毒性^[1-2]。目前,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)评估是监测 DOX 心脏毒性的常规方法。然而,LVEF 异常仅在心脏严重损伤后才出现,因此需要发展能早期监测心脏毒性的新方法。研究表明心肌细胞凋亡是 DOX 心脏毒性的主要原因^[3-4]。肿瘤患者心内膜活组织检查(简称活检)发现,DOX 治疗 24 h 时心肌细胞核发生固缩,染色质团聚形成环状,并可见凋亡小体^[5],说明患者的心脏组织在 DOX 治疗早期就已发生细胞凋亡。因此,早期检测心肌细胞凋亡对于发现 DOX 化疗诱导的心脏毒性具有重要的意义。

凋亡靶向分子影像,特别是基于凋亡分子探针的核医学显像,是早期发现细胞凋亡的有效、非侵入性检测方法,具有在体、定量、实时、无创、可重复的特点^[6]。目前,已有多种核素标记的凋亡分子探针在研发之中^[7-9]。其中, ^{18}F -2-(5-氟-戊基)-2-甲基丙二酸 {2-(5-[^{18}F] fluoro-pentyl)-2-methyl-malonic acid, ^{18}F -ML-10} 是一种小分子的凋亡 PET/CT 显像探针,可在体内特异性结合凋亡细胞,已被临床前实验和临床试验研究证实^[10-11],并且具有容易制

备、产量高和易于临床转化的优势。本文旨在开展 ^{18}F -ML-10 PET/CT 心肌细胞凋亡显像早期检查 DOX 化疗诱导的心脏毒性研究,并与 ^{18}F -脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT 以及基于心脏磁共振实时电影(cine cardiac MR, cine-CMR)成像的 LVEF 检测进行比较,探讨 ^{18}F -ML-10 PET/CT 早期检测蒽环类药物诱导心脏毒性的价值。

材料与方法

1. 试剂、仪器和实验动物。 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -ML-10 均由本科室生产。 ^{18}F -FDG 的合成采用 Explora FDG4 模块(德国 Siemens 公司),以三氟甘露醇为原料,将 ^{18}F -含水氟化物加入到 K_2CO_3 及氨基聚醚(穴醚)K.2.2.2(K_{222})中,用乙腈与之共沸将水除去,再与三氟甘露糖进行氟化反应,反应后加热除去乙腈。标记中间物经盐酸水解后,过柱分离除去杂质,无菌注射水淋洗后经 0.22 μm 过滤器灭菌,得到 ^{18}F -FDG 注射液,产率为 60%~70%(非衰减校正),放化纯>95%。 ^{18}F -ML-10 利用改进的基于 Explora GN 合成模块(德国 Siemens 公司),采用“一锅两步”法进行合成:第 1 步是 ML-10 前体化合物与活化的 ^{18}F 离子亲核取代放射性氟化反应,130 $^\circ\text{C}$ 加热回流反应 15 min,生产标记中间体;第 2 步是标记中间体的碱性水解反应,120 $^\circ\text{C}$ 加热反应 10 min,生产目标产物 ^{18}F -ML-10,

使用高效液相色谱进行分离、纯化,产率为 15%~20% (非衰减校正),放化纯>95%。DOX 购自大连美仑生物技术有限公司,用生理盐水配置质量浓度为 1 mg/ml。末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记测定法 (terminal dextrynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) 试剂盒购自瑞士 Roche 公司。小动物 PET/CT (Inveon, 德国 Siemens 公司) 和高场强小动物 MRI (Biospec 70/20 USR, 德国 Bruker 公司) 均为本科室所有。雄性 BALB/c 小鼠 [无特殊病原体 (specific-pathogen free, SPF) 级] 47 只, 6~7 周龄, 体质量 20~22 g, 购买于上海斯莱克实验动物有限责任公司, 生产许可证号: SCXK (沪) 2017-0005; 所有小鼠饲养于 SPF 级环境中, 正常饮水进食。

2. 实验设计。将 47 只 BALB/c 小鼠按随机数字表法分为化疗组 (30 只) 和对照组 (17 只), 化疗组按体质量腹腔注射 DOX 4 mg/kg, 每周 1 次, 连续 3 周, 化疗剂量参考文献 [12]; 对照组腹腔注射等量生理盐水。给药前 (第 0 天) 及每次给药后 24 h (第 2、9 和 16 天), 所有小鼠行 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -ML-10 microPET/CT 显像, 并用 cine-CMR 显像连续监测 LVEF; 显像结束后立即处死小鼠, 取心脏组织用于 HE 染色及 TUNEL 检测。

3. ^{18}F -ML-10 和 ^{18}F -FDG microPET/CT 显像。小鼠尾静脉注射 150 μl ^{18}F -ML-10 或 ^{18}F -FDG (均为 5.55 MBq), 注射后 1 h 采集 10 min 静态 PET 图像和 CT 图像。采用三维有序子集最大期望值算法 (ordered subsets expectation maximization, OSEM) 进行重建, 获得经过衰减校正后的 PET/CT 图像。使用自带软件 Inveon Research Workplace 分析图像, 勾画心肌感兴趣区 (region of interest, ROI), 计算最大放射性摄取值 [每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)]。

4. Cine-CMR 成像。采用体积分数 2.0% 异氟烷吸入麻醉, 将针状电极插到小鼠四肢皮下检测心电图 (electrocardiogram, ECG) 信号, 并将连接压力传感器的充气垫置于小鼠腹部以获取呼吸信号, 实现呼吸和 ECG 门控。先利用自旋回波序列获得左室短轴位 MR 图像, 再进行呼吸和 ECG 门控 cine-CMR 梯度回波序列成像: 重复时间 10 ms, 回波时间 1.6 ms, 信号平均次数 8, 翻转角 15° , 矩阵 192×192 , 视野 $25 \text{ mm} \times 25 \text{ mm}$, 层厚 1 mm, 采集次数 1 次, 每层采集 20 个心动周期, 1 层约 5 min。参考短轴图像, 定位和获取两室和四室长轴视图。在每层 (从心尖至心底)

心脏短轴 cine-CMR 图像上, 手绘舒张末期和收缩末期左室心内膜边界, 通过软件自动计算出左室舒张末期和收缩末期腔面积, 所有切面容量 (容量 = 面积 \times 层厚) 总和, 从而计算 LVEF。

5. 免疫组织化学检查。将分离的心脏组织置于质量分数 4% 多聚甲醛中固定, 24 h 后进行石蜡包埋, 切片, 每片厚 5 μm , 进行 HE 染色, 并通过光学显微镜检查。参照试剂说明书进行 TUNEL 实验, 检测心肌细胞凋亡水平, 光学显微镜下观察, 每张切片随机选取 6 个高倍视野 ($\times 200$), 计算凋亡指数 [(apoptosis index, AI) = 凋亡细胞数 / 细胞总数]。

6. 统计学处理。采用 PASW 17.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析, 2 组间比较采用两独立样本 t 检验, 放射性摄取值与 AI、LVEF 之间的相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

1. ^{18}F -FDG microPET/CT 显像。如图 1 所示, ^{18}F -FDG microPET/CT 图像上小鼠心肌清晰, 形状完整, 边界分明, 不受邻近组织影响, 有利于心肌摄取 ^{18}F -FDG 的准确定量。化疗组第 0、2、9 和 16 天的最大放射性摄取值分别为 (63.3 ± 14.5) 、 (93.7 ± 24.0) 、 (153.6 ± 20.6) 和 (135.8 ± 32.5) %ID/g, 差异有统计学意义 ($F = 6.823, P < 0.01$), 而对照组心肌 ^{18}F -FDG 摄取无明显变化 ($F = 2.036, P > 0.05$)。组间比较分析, 第 0 天化疗组和对照组的心肌 ^{18}F -FDG 摄取没有明显差异 ($t = 1.427, P > 0.05$), 而第 2、9 和 16 天化疗组的最大放射性摄取值均明显高于对照组 ($t = 2.653, 6.261$ 和 5.154 , 均 $P < 0.05$)。

2. ^{18}F -ML-10 microPET/CT 显像。如图 2 所示, 化疗组小鼠心肌 ^{18}F -ML-10 摄取从给药前的本底水平到给药后逐渐升高, 而对照组一直在本底水平 ($F = 1.155, P > 0.05$)。化疗组第 0、2、9 和 16 天的 ^{18}F -ML-10 最大放射性摄取值分别为 (0.09 ± 0.02) 、 (0.18 ± 0.03) 、 (0.22 ± 0.04) 和 (0.55 ± 0.12) %ID/g, 差异有统计学意义 ($F = 20.848, P < 0.01$)。组间比较分析, 第 2、9 和 16 天化疗组心肌 ^{18}F -ML-10 最大放射性摄取值均明显高于对照组 ($t = 2.569, 2.752$ 和 4.988 , 均 $P < 0.05$)。

3. Cine-CMR 成像。第 0、2、9 和 16 天的 LVEF 分别为 $(66.03 \pm 1.39)\%$ 、 $(64.5 \pm 2.4)\%$ 、 $(58.6 \pm 3.9)\%$ 和 $(54.13 \pm 5.47)\%$, 第 16 天出现明显降低,

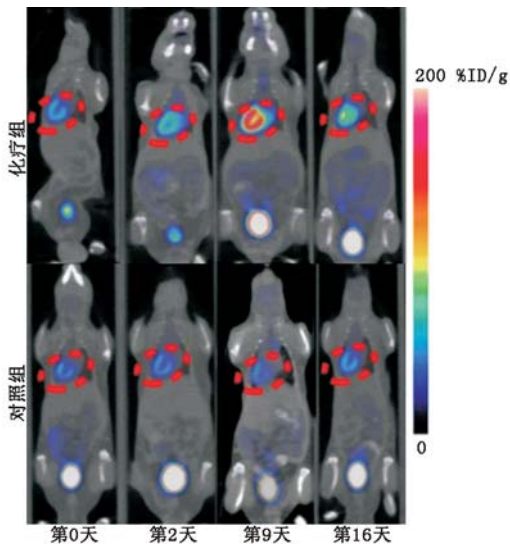


图1 化疗组和对照组小鼠不同时间心肌 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)microPET/CT显像图。化疗组小鼠按体质量腹腔注射阿霉素(DOX) 4 mg/kg,对照组小鼠腹腔注射等量生理盐水;心肌组织用虚线圆圈表示;%ID/g为每克组织百分注射剂量率

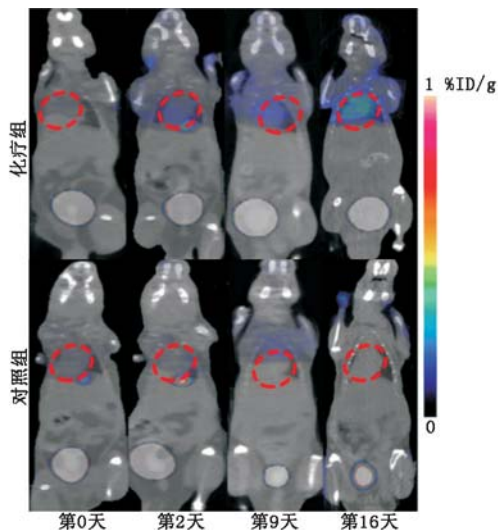


图2 化疗组和对照组小鼠不同时间心肌 ^{18}F -2-(5-氟-戊基)-2-甲基丙二酸(ML-10)microPET/CT显像图。化疗组小鼠按体质量腹腔注射 DOX 4 mg/kg,对照组小鼠腹腔注射等量生理盐水;心肌组织用虚线圆圈表示

与给药前(第0天)相比差异具有统计学意义($F=4.507, t=2.980, P<0.05$)。

4. TUNEL 检测心肌细胞凋亡。如图3所示,从第0天到第16天化疗组小鼠心肌 TUNEL 染色逐渐增强,而对照组基本没有变化。化疗组第0、2、9和16天的心肌 AI 分别为(0.85 ± 0.63)%、(1.24 ± 0.67)%、(3.59 ± 1.69)%和(6.58 ± 2.43)%;与第0天比,第9和16天的 AI 差异均有统计学意义($F=12.399, t=3.381$ 和 4.596 ,均 $P<0.01$)。而对照组心肌 AI 值无

明显变化($F=1.791$,均 $P>0.05$)。进一步组间比较分析发现,给药前(第0天)化疗组与对照组心肌 AI 值没有明显差异($t=1.137, P>0.05$),而给药后的所有时间点化疗组心肌 AI 均明显高于对照组($t=2.639, 4.006$ 和 4.630 ,均 $P<0.05$)。

5. DOX 导致心肌组织病理学改变。化疗组小鼠心肌在第0天及第2天表现出正常的细胞形态;然而在第9天,心肌细胞出现空泡化变性,在第16天,观察到多灶性炎性反应细胞浸润,心肌细胞肿大和细胞间空泡化,部分细胞断裂,心肌细胞核固缩(图4)。

6. 相关分析结果。 ^{18}F -ML-10 最大放射性摄取值与 AI 呈现良好的正相关关系($r=0.950, P<0.01$),而与 LVEF 呈负相关($r=-0.709, P=0.01$)。

讨 论

有研究发现蒽环类药物 DOX 产生的活性氧簇影响线粒体功能,除了表现在干扰心肌能量代谢外^[13],还触发线粒体途径所诱发的心肌细胞凋亡^[14-15]。本研究通过心肌葡萄糖代谢显像(^{18}F -FDG)和凋亡分子显像(^{18}F -ML-10)来检测化疗心脏毒性。

本研究中小鼠 ^{18}F -FDG microPET/CT 显像前均正常喂食喂水,以获取较高的心肌组织/背景对比度^[16-17]。但有研究表明饮食调控(禁食)可有效抑制心肌 FDG 摄取^[18],而 Lee 等^[19]的研究并没有得出相同的结论,饮食调控能否有效抑制心肌 ^{18}F -FDG 摄取尚有争议。本研究发现 DOX 治疗后 ^{18}F -FDG 摄取增加,与 Bauckneht 等^[20]的研究结果相似,表明 DOX 影响心肌葡萄糖代谢。在正常情况下,脂肪酸是心肌最主要的代谢底物;在应激或病理条件下,心脏发生代谢重塑(对葡萄糖的利用增加),从而调节心肌能量和收缩功能^[21-22]。有研究发现无论是急性还是慢性心脏毒性,线粒体是 DOX 诱导的氧化应激的主要靶点,干扰线粒体氧化磷酸化,可导致心肌对葡萄糖的依赖增加^[22]。Carvalho 等^[23]在亚慢性 DOX 心肌病小鼠模型中也发现这种代谢重塑,并认为这种代谢重塑只是心脏的代偿反应,而不是 DOX 引起的心力衰竭本身特有的特征。

若损害因素持续存在,心脏最终向心力衰竭发展,Wakasugi 等^[24]发现长期的 DOX 剂量累积导致大鼠心肌 ^{18}F -FDG 摄取明显降低,这可能是心脏损伤较重(失代偿)的表现。本研究在第3次给药后,小鼠心肌 ^{18}F -FDG 摄取较前有所下降,同时 LVEF 下降,小鼠心功能明显受损。然而,临床实际中肿瘤患

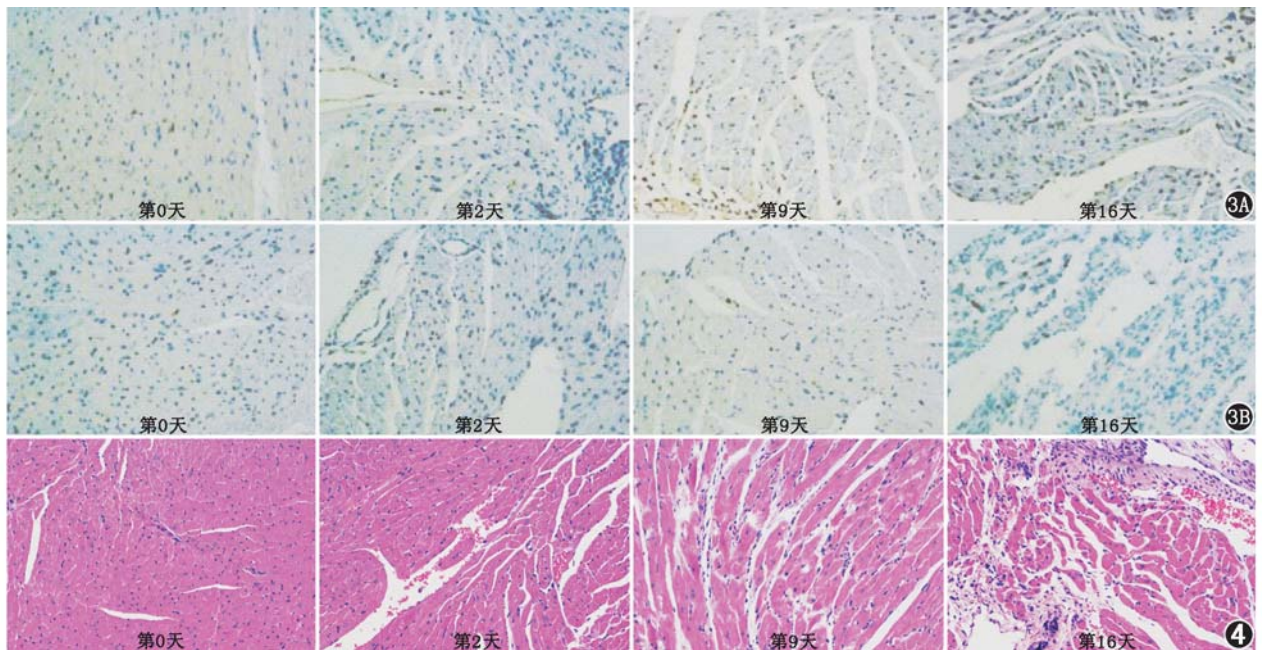


图3 化疗组(3A)和对照组(3B)小鼠不同时间心肌末端脱氧核苷酸转移酶诱导的 dUTP 缺口末端标记(TUNEL)检测图($\times 200$)。化疗组小鼠按体质量腹腔注射阿霉素(DOX) 4 mg/kg,对照组小鼠腹腔注射等量生理盐水;凋亡阳性细胞核内有棕黄色颗粒,化疗组小鼠心肌细胞凋亡率随时间不断升高,对照组小鼠心肌细胞凋亡率无明显变化 图4 化疗组小鼠不同时间心肌 HE 染色图($\times 200$)。第0天图像示典型心肌结构;第2天表现为正常的心肌结构;第9天示心肌细胞空泡化;第16天出现多灶性炎症反应细胞浸润,心肌细胞肿大和细胞间空泡化

者 $^{18}\text{F-FDG}$ 显像时心肌显影复杂多变,易受基础疾病、生理状态等多种因素的影响,没有固定的能够区分正常与异常心肌的截断值。另外一项研究发现,DOX影响心肌葡萄糖代谢在小鼠实验中非常明显且重复性高,而DOX治疗的患者心肌 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取具有较大异质性,并且在很大程度上与累积药物剂量无关^[20]。因此, $^{18}\text{F-FDG}$ 显像检测肿瘤患者心脏毒性的临床转化仍需要大量研究。

本研究也进行了 $^{18}\text{F-ML-10}$ 凋亡分子显像,以检测化疗心脏毒性。结果发现对照组小鼠心脏放射性摄取接近本底水平,表明正常心肌几乎不摄取 $^{18}\text{F-ML-10}$;然而,化疗组小鼠在给药1次后心肌 $^{18}\text{F-ML-10}$ 摄取较给药前增加($P < 0.01$),累积给药3次后,摄取程度大幅度提高($P < 0.05$),表明 $^{18}\text{F-ML-10}$ 可有效检测DOX诱发的心肌细胞凋亡。同时,心肌组织的TUNEL分析显示DOX呈剂量依赖性诱导心肌细胞凋亡,对照组未发生明显凋亡,验证了DOX可诱导心肌细胞凋亡。 $^{18}\text{F-ML-10}$ 最大放射性摄取值与AI呈正相关,与cine-CMR所测LVEF呈负相关,表明该方法检测心肌细胞凋亡可靠。 $^{18}\text{F-ML-10}$ 作为凋亡特异性显像剂,已用于人体肿瘤的诊断和疗效评估^[12,25],且 $^{18}\text{F-ML-10}$ 受干扰因素较少,因此,其在早期评估化疗心脏毒性方面可能具有更大的临床转

化优势。

心肌细胞凋亡可使心肌细胞损失,当细胞凋亡达到一定程度,会导致心功能进行性恶化。本研究在累积3次给药后,心肌细胞AI最高,LVEF从静息基线值下降 $>10\%$,符合用于鉴定具有DOX心脏毒性风险个体的临床标准。同时,HE染色发现给药2次后小鼠心肌细胞空泡化变性,并且心肌病理严重程度在DOX剂量累积3次后进一步增加。LVEF的变化和组织病理学改变证实了本研究的用药方案可导致心功能损伤。心肌代偿储备可允许充足的心室输出量,LVEF异常仅在相关的超微结构损伤到一定程度后才出现,因此LVEF检测不是早期评估化疗相关心脏毒性的理想方法,这与本研究化疗所致PET/CT显像变化早于LVEF结果一致。

综上所述,PET/CT分子影像技术具有早期评估蒽环类药物相关心脏毒性的潜力。 $^{18}\text{F-ML-10}$ 凋亡分子显像在早期评估化疗心脏毒性方面较 $^{18}\text{F-FDG}$ 具有更大的临床转化优势,但其在临床实践中的作用需要进一步临床研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31

- (1): 63-75. DOI:10.1007/s10557-016-6711-0.
- [2] Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, et al. Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: a common factor in the complex milieu of anthracycline cardiotoxicity[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1521020. DOI:10.1155/2017/1521020.
- [3] Zhu JN, Fu YH, Hu ZQ, et al. Activation of miR-34a-5p/Sirt1/p66shc pathway contributes to doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11879. DOI:10.1038/s41598-017-12192-y.
- [4] Tang H, Tao A, Song J, et al. Doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis: role of mitofusin 2[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 88: 55-59. DOI:10.1016/j.biocel.2017.05.006.
- [5] Unverferth BJ, Magorien RD, Balcerzak SP, et al. Early changes in human myocardial nuclei after doxorubicin[J]. *Cancer*, 1983, 52(2): 215-221.
- [6] Wang X, Feng H, Zhao S, et al. SPECT and PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of apoptosis: from bench to clinic[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20476-20495. DOI:10.18632/oncotarget.14730.
- [7] Wang MW, Wang F, Zheng YJ, et al. An *in vivo* molecular imaging probe ¹⁸F-Annexin B1 for apoptosis detection by PET/CT: preparation and preliminary evaluation[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(2): 238-247. DOI:10.1007/s10495-012-0788-0.
- [8] 张晓军, 张锦明. 凋亡显像剂的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(6): 366-369. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.012.
- Zhang XJ, Zhang JM. Recent advances in radiotracers for apoptosis imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(6): 366-369. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.012.
- [9] 王欣璐, 李国权, 张金赫, 等. ¹⁸F-PSVue643 PET/近红外肿瘤凋亡显像[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(6): 529-532. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.011.
- Wang XL, Li GQ, Zhang JH, et al. *In vivo* detection of tumor apoptosis using a novel PET/NIRF imaging probe: ¹⁸F-PSVue643[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(6): 529-532. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.011.
- [10] Bao X, Yang Z, Wang S, et al. The preclinical study of predicting radiosensitivity in human nasopharyngeal carcinoma xenografts by ¹⁸F-ML-10 animal-PET/CT imaging[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20743-20752. DOI:10.18632/oncotarget.7868.
- [11] Oborski MJ, Laymon CM, Lieberman FS, et al. First use of ¹⁸F-labeled ML-10 PET to assess apoptosis change in a newly diagnosed glioblastoma multiforme patient before and early after therapy[J]. *Brain Behav*, 2014, 4(2): 312-315. DOI:10.1002/brb3.217.
- [12] An L, Hu XW, Zhang S, et al. UVRAG deficiency exacerbates doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43251. DOI:10.1038/srep43251.
- [13] Hyafil F, Tran-Dinh A, Burg S, et al. Detection of apoptotic cells in a rabbit model with atherosclerosis-like lesions using the positron emission tomography radiotracer [¹⁸F]ML-10[J]. *Mol Imaging*, 2015, 14(8): 433-442. DOI:10.2310/7290.2015.00017.
- [14] Damiani RM, Moura DJ, Viau CM, et al. Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(9): 2063-2076. DOI:10.1007/s00204-016-1759-y.
- [15] Kavazis AN, Morton AB, Hall SE, et al. Effects of doxorubicin on cardiac muscle subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria[J]. *Mitochondrion*, 2017, 34: 9-19. DOI:10.1016/j.mito.2016.10.008.
- [16] 陈琰, 张春华, 黄洪波, 等. MicroPET 显像测定小鼠心肌葡萄糖摄取及代谢率的实验条件分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(6): 478-482. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.06.018.
- Chen Y, Zhang CH, Huang HB, et al. Myocardial glucose uptake and metabolic rate measurements in mice with microPET imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(6): 478-482. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.06.018.
- [17] Wong KP, Sha W, Zhang X, et al. Effects of administration route, dietary condition, and blood glucose level on kinetics and uptake of ¹⁸F-FDG in mice[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(5): 800-807. DOI:10.2967/jnumed.110.085092.
- [18] 王雅雯, 孙晓昕. ¹⁸F-FDG 显像中抑制心肌生理性摄取的方法研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(5): 305-307. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.05.013.
- Wang YW, Sun XX. Methods of suppressing physiological myocardial uptake in ¹⁸F-FDG imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(5): 305-307. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.05.013.
- [19] Lee HY, Nam HY, Shin SK. Comparison of myocardial F-18 FDG uptake between overnight and non-overnight fasting in non-diabetic healthy subjects[J]. *Jpn J Radiol*, 2015, 33(7): 385-391. DOI:10.1007/s11604-015-0428-z.
- [20] Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, et al. Doxorubicin effect on myocardial metabolism as a prerequisite for subsequent development of cardiac toxicity: a translational ¹⁸F-FDG PET/CT observation[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(10): 1638-1645. DOI:10.2967/jnumed.117.191122.
- [21] Kolwicz SC, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2013, 113(5): 603-616. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.302095.
- [22] Tuomainen T, Tavi P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(1): 12-18. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.03.052.
- [23] Carvalho RA, Sousa RP, Cadete VJ, et al. Metabolic remodeling associated with subchronic doxorubicin cardiomyopathy[J]. *Toxicology*, 2010, 270(2-3): 92-98. DOI:10.1016/j.tox.2010.01.019.
- [24] Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, et al. Myocardial substrate utilization and left ventricular function in adriamycin cardiomyopathy[J]. *J Nucl Med*, 1993, 34(9): 1529-1535.
- [25] Sun L, Zhou K, Wang W, et al. [¹⁸F]ML-10 imaging for assessment of apoptosis response of intracranial tumor early after radiotherapy by PET/CT[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 9365174. DOI:10.1155/2018/9365174.

(收稿日期:2019-03-14)