

核素标记的 PD-1 与 PD-L1 显像剂在肿瘤诊断中的研究进展

孙艳莎 宋少莉

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科 200127

通信作者:宋少莉, Email: shaoli-song@163.com

【摘要】 程序性死亡蛋白-1(PD-1)及其配体(PD-L1)免疫检查点抑制剂是目前肿瘤免疫治疗的研究热点,在多种肿瘤中的治疗效果显著,但部分患者未见临床获益。检测 PD-1 与 PD-L1 的表达水平对预测免疫治疗反应尤为重要。以核素标记的单克隆抗体、基因工程抗体片段或多肽为显像剂的功能性显像方法,可以无创、可重复、特异性地对全身 PD-1 与 PD-L1 表达进行定位和定量检测,有助于肿瘤负荷的动态评估,为有可能获益患者的筛选提供帮助。

【关键词】 肿瘤;程序性细胞死亡受体 1;体层摄影术,X 线计算机,单光子;正电子发射断层显像术;诊断;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81471708)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.012

Research progress of radionuclide labeled imaging agents targeting PD-1 and PD-L1 in the diagnosis of tumors

Sun Yansha, Song Shaoli

Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Song Shaoli, Email: shaoli-song@163.com

【Abstract】 Blocking the programmed cell death protein-1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) immune checkpoint axis is a research focus in the field of tumor immunotherapy with remarkable clinical success, but a substantial number of patients do not respond. So it is important to predict the immunotherapy response by evaluating the expression of PD-1 and PD-L1. In order to evaluate tumor load dynamically and stratify responders to PD-1 and PD-L1 inhibitors, a repetitive, noninvasive functional imaging technique, which based on radionuclide labeled imaging agents targeting PD-1 and PD-L1, is needed to locate and quantify the spatio-temporal expression profiles of PD-1 and PD-L1 specifically.

【Key words】 Neoplasms; Programmed cell death 1 receptor; Tomography, emission-computed, single-photon; Positron-emission tomography; Diagnosis; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81471708)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.012

近年来,肿瘤免疫治疗进展迅速,展现出良好的应用前景,其中针对免疫检查点程序性死亡蛋白-1 (programmed death protein-1, PD-1)及其配体(PD ligand-1, PD-L1)的治疗是该领域的研究热点。肿瘤抗原提呈 T 细胞可诱导 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、自然杀伤细胞、B 细胞等表达 PD-1,同时肿瘤细胞表达及分泌 PD-L1 增加,通过与 T 细胞表面 PD-1 结合来抑制抗肿瘤免疫反应,进而导致肿瘤免疫逃逸^[1]。临床研究表明 PD-1、PD-L1 表达水平与许多肿瘤病理特征及预后密切相关^[2-3]。

运用单克隆抗体(简称单抗)阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,可提高多种肿瘤的治疗反应率并延长患者生存期^[4]。但是,也有一部分接受 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗的患者未见临床获益,而且抗体治疗还会导致免疫相关的不良反应,如自身免疫性肝炎、肺炎和结肠炎等。因此,借助生物标志物发现治疗敏感人群显得尤为重要。

研究表明,通过检测肿瘤组织 PD-L1 和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs) PD-1 的表达量,可预

测针对 PD-1 与 PD-L1 的免疫治疗反应,实现对患者的合理分层,有助于制定合理、经济、有效的治疗方案^[5]。目前美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准将 Dako22C3、Dako28-8、VentanaSP14 等单抗用于接受 PD-1/PD-L1 抗体治疗患者的免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检查,来检测其肿瘤标本中的 PD-L1 表达水平,并在此基础上对患者加以筛选。但 IHC 检查属于有创操作,无法对疾病进展及 PD-L1 表达水平的变化进行重复或动态观察。此外,当前众多临床试验中所使用的单抗种类、染色方法及 PD-L1 阳性的判断标准尚不统一,这都会影响 IHC 检查在 PD-L1 检测领域中的推广应用^[6]。近期研发出 OncoTect iO[®]肺试剂盒^[7],用于定量分析非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞和免疫细胞亚型样本的 PD-L1。与 IHC 检查相比,该方法可提供高度可重复结果及扩展信息,但也需通过获取肿瘤组织来检测 PD-L1,由此也会面临有创操作等相关问题。靶向 PD-1 与 PD-L1 的核素显像与 CT 等解剖显像结合可以在体、无创、动态评估肿瘤负荷,笔者就此作一

综述。

一、核素标记的 PD-1 与 PD-L1 显像剂的结构

核素标记的 PD-1 与 PD-L1 显像剂的结构通常包括靶向载体、双功能螯合剂和核素 3 部分。靶向载体主要有单抗、基因工程抗体片段及多肽等,其亲和力及相对分子质量可影响显像质量。如单抗与靶点的亲和力虽强,但较大的相对分子质量会影响其在体内的代谢,进而影响显像质量;而基因工程抗体片段在保留了靶点亲和力的同时,降低了相对分子质量,从而提高了显像质量;多肽与单抗相比,其相对分子质量大大减小,如靶向 PD-L1 的多肽 WL12,是一个具有 15 个氨基酸残基的环状多肽,其在保留了与 PD-L1 结合亲和力的同时,体内代谢特性也得到进一步改善,显像质量也因此得以优化。用于标记的放射性核素很多是金属元素,如¹¹¹In、^{99m}Tc、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr 和⁶⁸Ga 等。由于靶向载体通常没有基团能与金属核素形成稳定配位键,因此在进行显像剂构建时,通常需要引入既能与靶向载体共价连接、又能螯合金属核素的双功能螯合剂。通常金属螯合剂是与靶向载体的非活性部位共价连接,这样可以不影响靶向载体与靶点的结合亲和力。常用的双功能螯合剂包括 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N, N', N'', N'''-tetraacetic acid, DOTA)、1,4,7-三氮环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)、二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)和去铁胺(deferoxamine, Df)等。

二、PD-L1 显像剂在 SPECT 显像中的应用

SPECT 显像具有检查成本相对较低、显像药物选择广泛且制作简易等优点。单抗的生物半衰期与¹¹¹In 的半衰期(67.3 h)相匹配,可实现对病灶的长时间观察和研究,是 PD-L1 SPECT 显像中的常用载体。Heskamp 等^[8]首次采用靶向人 PD-L1 的¹¹¹In 标记的鼠源性 PD-L1 单抗 PD-L1.3.1 (¹¹¹In-DTPA-PD-L1.3.1)在乳腺癌免疫缺陷小鼠模型中行 SPECT/CT 显像。结果显示:(1)¹¹¹In-DTPA-PD-L1.3.1 与 PD-L1 有较高的亲和力,两者之间的解离常数 K_d 为 0.97 nmol/L;(2)与不同肿瘤细胞的结合率随着 PD-L1 阳性率的升高而增加,说明其对 PD-L1 具有较高的选择性;(3)由于单抗的体内循环时间长,血液清除慢,因此最佳的显像和评估时间为显像剂注射后第 3 天和第 7 天;(4)通过¹¹¹In-DTPA-PD-L1.3.1 SPECT/CT 显像可以区分 PD-L1 高表达(如 MDA-MB-231、SK-Br-3)与低表达(如 SUM-149、BT474、MCF-7)的肿瘤,其显像结果与肿瘤中 PD-L1.3.1 的生物分布及标本的 IHC 检查结果相符,表明¹¹¹In-DTPA-PD-L1.3.1 能客观反映肿瘤 PD-L1 的表达水平。Josefsson 等^[9]采用干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)诱导乳腺癌细胞 PD-L1 的表达,结果显示经 IFN- γ 培养, NT2.5 细胞[人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性]的 PD-L1 升高幅度大于 4T1 细胞(鼠源三阴性乳腺癌),但 HBL100 细胞(人源乳腺癌)及 EL4 细胞(表达鼠源 PD-L1 的淋巴瘤)则无明显变化。¹¹¹In 标记的鼠源 PD-L1 单抗(¹¹¹In-DTPA-anti-PD-L1)与 PD-L1 的 K_d 为 (8.3±3.2) nmol/L,最大结合量为(65.4±10.1) fmol/mg。利用¹¹¹In-DTPA-anti-PD-L1 对 NT2.5 荷瘤鼠行 SPECT 显像,结果显示该显像剂除了在 PD-L1 高表达的肿瘤富集,在脾脏和

胸腺中也有积聚,说明 PD-L1 除在肿瘤细胞上表达外,在上述正常脏器上也有表达,生物分布实验结果与显像结果相一致。此外,该实验结果显示,使用非标记抗体可有效阻断脾脏的 PD-L1 结合位点,从而增加肿瘤对显像剂的摄取,提高显像效果及显像剂的利用率。该实验采用治疗用放射性核素⁹⁰Y 和¹⁷⁷Lu 标记的单抗进行辐射剂量测定,结果提示红骨髓为剂量限制性器官,还提出由单抗介导的放射疗法也许比外放射治疗更具优势的设想,因前者可以杀死肿瘤细胞及参与抑制抗肿瘤免疫的细胞。抗 PD-L1 单抗 atezolizumab 对 NSCLC、膀胱癌和三阴性乳腺癌等肿瘤疗效显著,Chatterjee 等^[10]使用¹¹¹In 标记 atezolizumab (¹¹¹In-PD-L1-mAb),细胞摄取实验显示其在不同 PD-L1 表达量的肿瘤细胞中的摄取存在明显差异,高表达 PD-L1 的中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary, CHO)细胞肿瘤移植模型对¹¹¹In-PD-L1-mAb 有最大摄取。SPECT/CT 显像中,在 PD-L1 高表达的 CHO-PD-L1、MDA-MB-231 及 H2444 肿瘤细胞上,可见¹¹¹In-PD-L1-mAb 特异性高摄取,说明应用¹¹¹In-PD-L1-mAb 可在体内检测 PD-L1 表达水平。

单抗相对分子质量大(约 1.5×10^5)、对肿瘤的渗透性弱、循环滞留时间长,这导致以单抗为载体的显像剂的靶/非靶比值较低,且显像时间较长^[11]。而纳米抗体的相对分子质量较低(约 1.5×10^4),可有效进入组织并快速特异地与抗原结合,游离的纳米抗体能快速经肾脏代谢,可在几小时内获得高对比度的显像。Broos 等^[12]采用^{99m}Tc 标记高亲和力的 PD-L1 特异性纳米抗体,并分别对野生型肺上皮细胞(TC-1)肿瘤及 PD-L1 基因敲除荷瘤鼠行 SPECT/CT 显像,结果表明信号强度与 PD-L1 表达水平呈正相关。不过该实验并未筛选出与人 PD-L1 有足够结合力的纳米抗体,因此有待继续研究才能实现临床转化。

三、PD-1 与 PD-L1 显像剂在 PET 显像中的应用

PET 具有高灵敏度、高空间分辨率、可定量分析等优势,也可用于 PD-1 和 PD-L1 的显像。CD8⁺T 细胞表面 PD-1 表达的升高,可用于预测多种肿瘤的整体生存率。肿瘤浸润组织边缘及肿瘤组织内部 CD8⁺T 细胞密度是判断 PD-L1 免疫检查点阻断治疗反应的理想指标^[13]。CD4⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞亦可表达 PD-1,参与建立免疫抑制性肿瘤微环境^[14]。可见,开展对 TILs 的 PD-1 显像也有助于评估肿瘤预后及免疫治疗效果。

Natarajan 等^[15]首次用 PET 对黑色素瘤小鼠 TILs 中的 PD-1 进行了显像研究,结果显示⁶⁴Cu 标记的抗鼠源 PD-1 单抗可以与过表达 PD-1 的小鼠结肠癌 CT26 细胞特异性结合, PET/CT 显像示注射后 24 h,由于淋巴细胞的浸润及归巢,肿瘤的放射性摄取值逐渐增加。该实验研究者设想以单链抗体和 III 型纤维连接蛋白域蛋白为载体构建的显像剂来优化显像效果,此类显像剂具有体内清除快、肿瘤渗透性强等特性。该研究团队近期在荷人类黑色素瘤 A375 细胞的乳腺癌免疫缺陷小鼠中过继传输人外周血单核细胞后,采用⁸⁹Zr 及⁶⁴Cu 标记的抗 PD-1 单抗 pembrolizumab 检测人 PD-1, PET 显像显示显像剂在肿瘤部位有高摄取,提示 TILs 在肿瘤部位高度聚集^[16]。England 等^[17]制备的⁸⁹Zr-Df-pembrolizumab,也可与活化的 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞上的 PD-1 特异性结

合。Hettich 等^[18]采用⁶⁴Cu 标记的抗 PD-1 抗体对经免疫放射治疗后的 B16F10 黑色素瘤小鼠进行 PET 显像,结果显示肿瘤中有均匀增高的信号。

在对 PD-L1 进行的 PET/CT 显像中,Lesniak 等^[19]对免疫缺陷小鼠注射⁶⁴Cu-atezolizumab,24 及 48 h 后 PD-L1 高表达的 CHO-hPD-L1 细胞对显像剂的摄取率均高于 PD-L1 低表达的 CHO 细胞,生物分布结果证实肿瘤有较高的放射活性;另外,在淋巴结、心脏、肺、肝及脾脏中也可检测到放射活性。

由于单抗类显像剂相对分子质量大,在 PET 显像中存在与 SPECT 显像中相似的问题。而小分子化合物经化学修饰可提高血管渗透性、降低免疫原性,能在短时间内清晰地显像,且在剂型设计、给药途径和生产工艺等方面更为成熟。因此,设计一些以小分子为基础的显像剂来提高 PD-1 与 PD-L1 的检测能力成为一种趋势。

Maute 等^[20]制备了 PD-1 的胞外结构域的可溶性片段(相对分子质量为 1.4×10^4),并将其命名为高亲和力 PD-1 (high-affinity consensus PD-1, HAC-PD1),其亲和力为野生型 PD-1 的 1.5 万~4.0 万倍。PET 显像时,⁶⁴Cu-DOTA-HAC-PD1 在结肠癌细胞 CT26 中能有效区分 PD-L1 阳性及阴性肿瘤,阻断实验进一步证明⁶⁴Cu-DOTA-HAC-PD1 与人 PD-L1 结合的特异性。Mayer 等^[21]在 HAC-PD1 的基础上进一步改变螯合剂和核素,并对载体进行糖基化,结果显示 NOTA 是⁶⁴Cu 的较优螯合剂,可减少反式螯合作用进而降低非特异性的肝脏信号,去糖基化亦可减弱非特异性摄取,显像剂注射后 1 h 即可观察到 PD-L1。⁶⁸Ga-NOTA-HAC-PD-1 和⁶⁸Ga-DOTA-HAC-PD-1 均显示出肿瘤高度特异性摄取和高肿瘤/肌肉摄取比。Chatterjee 等^[22]以能与 PD-L1 高度特异性结合的多肽 WL12 为载体,用⁶⁴Cu 对其进行标记制得⁶⁴Cu-WL12,并在乳腺癌免疫缺陷小鼠中对 CHO-PD-L1 肿瘤行 PET/CT 显像,结果显示在给药后 60 min 内即可实现对 PD-L1 的快速检测。

目前临床上已在肿瘤患者中开展 PD-L1 的 PET 显像试验,PD-L1 在肿瘤患者中的表达情况将为核素标记的 PD-1 与 PD-L1 显像剂在肿瘤免疫治疗中的应用提供更加有力的证据。

四、结论与展望

核素标记的探针用于肿瘤 PD-1 与 PD-L1 的 SPECT 和 PET 功能显像具有无创、特异性强、可动态监测和定量分析等优势,与 CT 等解剖显像融合时可实现对肿瘤病灶的准确定位,客观评估肿瘤负荷,利于筛选潜在获益的患者,提高治疗效果,避免对不适合 PD-1/PD-L1 检查点抑制剂治疗的患者造成免疫相关不良作用。

由于针对 PD-1 与 PD-L1 的显像探针发展时间短,仍有不少问题有待解决。如 PET 显像中⁶⁴Cu 和⁸⁹Zr 半衰期较长(分别为 12.7 和 78.5 h)均适用于标记抗体,但因为来源有限、价格昂贵,临床开展难度较大;多肽作为载体的突出优势在于可进行快速显像,但需增加其稳定性。相信随着 PD-1 与 PD-L1 的 SPECT/CT 或 PET/CT 显像应用的发展,其他多模态影像融合技术或可提供更优的显像效果。此外,⁹⁰Y 和¹⁷⁷Lu 标记的单抗不但可以靶向表达 PD-L1 的肿瘤细胞,还可以直接对肿瘤进行放疗,从而为肿瘤的诊疗一体化带来希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567. DOI:10.1038/nature14011.
- [2] Mu CY, Huang JA, Chen Y, et al. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3): 682-688. DOI: 10.1007/s12032-010-9515-2.
- [3] Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3): 971-979. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-1608.
- [4] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24-33. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
- [5] Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19): 5064-5074. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-3271.
- [6] Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 847-856. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
- [7] Chargin A, Morgan R, Sundram U, et al. Quantification of PD-L1 and PD-1 expression on tumor and immune cells in non-small cell lung cancer (NSCLC) using non-enzymatic tissue dissociation and flow cytometry[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 76(14 Suppl): 1372. DOI:10.1007/s00262-016-1889-3.
- [8] Heskamp S, Hobo W, Molkenboer-Kuening JD, et al. Noninvasive imaging of tumor PD-L1 expression using radiolabeled anti-PD-L1 antibodies[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(14): 2928-2936. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3477.
- [9] Josefsson A, Nedrow JR, Park S, et al. Imaging, biodistribution, and dosimetry of radionuclide-labeled PD-L1 antibody in an immunocompetent mouse model of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 472-479. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2141.
- [10] Chatterjee S, Lesniak WG, Gabrielson M, et al. A humanized antibody for imaging immune checkpoint ligand PD-L1 expression in tumors[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10215-10227. DOI: 10.18632/oncotarget.7143.
- [11] 冯洪燕,兰晓莉,张永学.用于恶性黑色素瘤诊断及靶向治疗的核素标记分子探针研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(5): 470-473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.05.022.
Feng HY, Lan XL, Zhang YX. Radionuclide molecular probe for the diagnosis and target therapy of malignant melanoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(5): 470-473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.05.022.
- [12] Broos K, Keyaerts M, Lecocq Q, et al. Non-invasive assessment of murine PD-L1 levels in syngeneic tumor models by nuclear imaging with nanobody tracers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 41932-41946. DOI:10.18632/oncotarget.16708.
- [13] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571. DOI:10.1038/nature13954.

- [14] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. Immun Reviews, 2010, 236(1): 219. DOI:10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
- [15] Natarajan A, Mayer AT, Xu L, et al. Novel radiotracer for immuno-PET imaging of PD-1 checkpoint expression on tumor infiltrating lymphocytes[J]. Bioconjug Chem, 2015, 26(10): 2062-2069. DOI:10.1021/acs.bioconchem.5b00318.
- [16] Natarajan A, Mayer AT, Reeves RE, et al. Development of novel immunoPET tracers to image human PD-1 checkpoint expression on tumor-infiltrating lymphocytes in a humanized mouse model[J]. Mol Imaging Biol, 2017. DOI:10.1007/s11307-017-1060-3.
- [17] England CG, Ehlerding EB, Hernandez R, et al. Preclinical pharmacokinetics and biodistribution studies of ⁸⁹Zr-labeled pembrolizumab[J]. J Nucl Med, 2017, 58(1): 162-168. DOI:10.2967/jnumed.116.177857.
- [18] Hettich M, Braun F, Bartholomä MD, et al. High-resolution PET imaging with therapeutic antibody-based PD-1/PD-L1 checkpoint tracers[J]. Theranostics, 2016, 6(10): 1629-1640. DOI: 10.7150/thno.15253.
- [19] Lesniak WG, Chatterjee S, Gabrielson M, et al. PD-L1 detection in tumors using [⁶⁴Cu] atezolizumab with PET[J]. Bioconjug Chem, 2016, 27(9): 2103-2110. DOI:10.1021/acs.bioconchem.6b00348.
- [20] Maute RL, Gordon SR, Mayer AT, et al. Engineering high-affinity PD-1 variants for optimized immunotherapy and immuno-PET imaging[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(47): E6506-6514. DOI:10.1073/pnas.1519623112.
- [21] Mayer AT, Natarajan A, Gordon SR, et al. Practical immuno-PET radiotracer design considerations for human immune checkpoint imaging[J]. J Nucl Med, 2017, 58(4): 538-546. DOI: 10.2967/jnumed.116.177659.
- [22] Chatterjee S, Lesniak WG, Miller MS, et al. Rapid PD-L1 detection in tumors with PET using a highly specific peptide[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(1): 258-263. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.156.

(收稿日期:2018-09-29)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2019 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷

CI(confidence interval),可信区间

CT(computed tomography),计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation),变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸

HAV(hepatitis A virus),甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin),血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen),乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus),乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus),丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging),磁共振成像

PCR(polymerase chain reaction),聚合酶链反应

PET(positron emission tomography),正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count),血小板计数

RBC(red blood cells),红细胞

RNA(ribonucleic acid),核糖核酸

SPECT(single photon emission computed tomography),单光子发射计算机体层摄影术

WBC(white blood cells),白细胞

WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部