### ・基础研究・

# <sup>89</sup>Zr标记间充质干细胞的制备及对系统性 红斑狼疮小鼠的 PET 监测

王辛宇 刘青峰 刘宇航 潘栋辉 王立振 徐宇平 严骏杰 杨敏 国家卫生健康委员会核医学重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室、江苏省原子 医学研究所分子影像中心,无锡 214063 通信作者:杨敏, Email: yangmin@jsinm.org

【摘要】目的 采用<sup>89</sup>Zr-oxine 复合物标记间充质干细胞(MSCs),并探讨其在系统性红斑狼疮 (SLE)模型(MRL/lpr 小鼠)中的 PET 显像情况。方法 通过<sup>18</sup>F-FDG PET 显像筛选 SLE 小鼠模型。 制备<sup>89</sup>Zr-oxine 用于 MSCs 的标记,每10<sup>6</sup> 个 MSCs 配置<sup>89</sup>Zr-oxine 1 MBq。将<sup>89</sup>Zr-oxine 标记的 MSCs 通 过尾静脉分别注射到选出的 MRL/lpr 小鼠与 BALB/c 小鼠(均 n=5)体内,每只注射 1.2×10<sup>6</sup> 个标记 的 MSCs,注射剂量约 0.2 MBq,并于注射后 2 h、6 h、1 d、3 d、7 d、10 d、14 d分别行 microPET 显像,计 算每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。采用两独立样本 t 检验分析数据。结果 成功采用<sup>89</sup>Zr-oxine 标记 MSCs,标记效率约 20%,细胞活率>90%。MicroPET 显像示注射后 2 h 时主要分布在肺、肝等部 位。注射后 24 h 归巢至 MRL/lpr 小鼠(n=5)肾脏部位的 MSCs 数量明显增加,MSCs 在 MRL/lpr 小鼠的肾脏摄取高于 BALB/c 小鼠的肾脏摄取[(8.28±1.27)与(4.33±0.94)%ID/g;t=3.54, P=0.024]。肾脏摄取先升高再下降后趋于平稳,表明 MSCs 归巢于肾脏部位。结论 成功建立<sup>89</sup>Zr-oxine 标记 MSCs 的方法。<sup>89</sup>Zr 标记的 MSCs 可归巢至 MRL/lpr 小鼠肾脏部位,<sup>89</sup>Zr 标记的 MSCs PET 显像可用于探索移植 MSCs 在 SLE 等疾病治疗过程中的体内分布与迁移等行为。

【关键词】 红斑狼疮,系统性;间质干细胞;同位素标记;锆;正电子发射断层显像术;小鼠 基金项目:国家自然科学基金(31971316);江苏省前沿引领技术基础研究专项(BK20192005) DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211126-00419

## Preparation of <sup>89</sup>Zr-labeled mesenchymal stem cells and PET monitoring in mice with systemic lupus erythematosus

Wang Xinyu, Liu Qingfeng, Liu Yuhang, Pan Donghui, Wang Lizhen, Xu Yuping, Yan Junjie, Yang Min Molecular Imaging Centre, NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

Corresponding author: Yang Min, Email: yangmin@jsinm.org

[Abstract] Objective To label mesenchymal stem cells (MSCs) with <sup>89</sup>Zr-oxine complex, and assess its characteristics of PET imaging in systemic lupus erythematosus (SLE) model (MRL/lpr mice). Methods SLE mice were screened by <sup>18</sup>F-FDG PET imaging. <sup>89</sup>Zr-oxine was prepared and used for labeling MSCs (10<sup>6</sup> MSCs and 1 MBq <sup>89</sup>Zr-oxine). <sup>89</sup>Zr-oxine-labeled MSCs (0.2 MBq) were injected into MRL/lpr mice and BALB/c mice (each n=5) via tail vein at a dose of  $1.2 \times 10^6$  cells per mouse, and followed with microPET imaging in vivo at 2 h, 6 h, 1 d, 3 d, 7 d, 10 d and 14 d after injection. The percentage activity of injection dose per gram of tissue (% ID/g) was calculated. Independent-sample t test was used to analyze the data. Results MSCs was successfully labeled with <sup>89</sup>Zr-oxine, with the labeling efficiency of 20% and cell viability >90%. MicroPET imaging showed that MSCs were mainly distributed in lungs and the liver sites at 2 h after injection. The number of MSCs homing to kidneys of MRL/lpr mice (n =5) increased significantly 24 h after the injection, and the renal uptake of MSCs in MRL/lpr mice was much higher than that in BALB/c mice (( $8.28\pm1.27$ ) vs ( $4.33\pm0.94$ ) %ID/g; t=3.54, P=0.024). The renal uptake increased firstly and then decreased and then leveled off, indicating MSCs homing to kidneys. Conclusions A method for <sup>89</sup>Zr-oxine labeling of MSCs is successfully established. <sup>89</sup>Zr-labeled MSCs can home to kidneys of SLE mice. PET imaging of <sup>89</sup>Zr-labeled MSCs can be effectively used to explore the *in vivo* distribution and migration behavior of transplanted MSCs during the treatment of diseases such as SLE.

[Key words] Lupus erythematosus, systemic; Mesenchymal stem cells; Isotope labeling; Zirconium; Positron-emission tomography; Mice

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31971316); Special Project for Basic Research on Frontier-Led Technologies in Jiangsu Province (BK20192005)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211126-00419

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种复杂、异质性的慢性多系统自身免疫性 疾病,由机体的免疫系统紊乱和自身耐受丧失引 起<sup>[1]</sup>。目前一些疗法可控制疾病,但有潜在的不良 影响<sup>[2]</sup>。近年来,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)被认为是治疗 SLE 的新手段<sup>[3]</sup>,目前 其功效和移植后在体存活及分布尚存争议,因此有 必要进行准确的体内追踪。PET 显像可以从分子水 平反映组织的生理、病理、代谢等功能性变化,活体、 无创、实时、定量考察药物在体情况<sup>[4]</sup>。利用<sup>89</sup>Zroxine 标记细胞可通过 PET 显像进行体内细胞追 踪,不会干扰细胞存活、增殖或功能<sup>[5]</sup>。本研究应 用<sup>89</sup>Zr-oxine 复合物标记 MSCs,通过 PET 显像体内 示踪,研究 MSCs 在 SLE 模型(MRL/lpr 小鼠)内的 分布、迁移、滞留等情况。

#### 材料与方法

1.实验材料。(1)主要仪器与试剂。8-羟基喹 啉(8-hydroxyquinoline, oxine)、4-(2-羟乙基)-1-哌 嗪乙磺酸 {2-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl] ethanesulfonic acid, HEPES}溶液、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、二甲基 亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)购自美国 Sigma-Aldrich 公司;台盼蓝染色液购自生工生物工程(上海) 有限公司;草酸<sup>89</sup>Zr、<sup>18</sup>F-FDG 购自南京江原安迪科 正电子研究发展有限公司;胎牛血清、DMEM/F12 培养基购自美国 Gibco 公司;Bradford 蛋白浓度测定 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。小动物 microPET 仪(Inveon)购自德国 Siemens 公司;全自 动细胞计数仪购自广州博大博聚科技有限公司。

(2)细胞株与实验动物。人脐带血源性 MSCs 由江苏睿源生物技术有限公司提供; MRL/lpr 小鼠 10 只,雌性,6~8 周龄,体质量(24±2)g,购自上海 斯莱克实验动物有限公司; BALB/c 小鼠 5 只,雌 性,5~6 周龄,体质量(20±2)g,购自常州卡文斯实 验动物有限公司。所有动物实验由江苏省原子医学 研究所动物护理和伦理委员会批准(JSINM-2021-010)。实验动物使用许可证号: SYXK(苏) 2019-0025。

2. <sup>18</sup>F-FDG 的纯化及 PET 显像。采用 100 ml 去 离子水活化中性氧化铝固相萃取柱,使用前将<sup>18</sup>F-FDG 注射液过铝柱进行纯化去除<sup>18</sup>F<sup>-</sup>。取 MRL/lpr 小鼠 10 只,注射<sup>18</sup>F-FDG 前禁食 12 h,在麻醉状态 (异氟烷/O<sub>2</sub>)下注射<sup>18</sup>F-FDG 约 3.7 MBq,50 min 后 行静态显像 5 min。 3. SLE 小鼠模型的筛选。取 10 只 MRL/lpr 小 鼠在无特殊病原体级环境下饲养至 17 周龄,选取腋 窝淋巴结<sup>18</sup>F-FDG 摄取>10 每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)且尿蛋白含量大于 1 g/L 者为成模组,余为 未成模组。尿蛋白的含量采用 Bradford 蛋白浓度测 定试剂盒测定。

4. <sup>89</sup>Zr-oxine 复合物的制备。<sup>89</sup>Zr-oxine 复合物由 草酸<sup>89</sup>Zr 和 oxine 合成<sup>[6]</sup>。先将草酸<sup>89</sup>Zr 溶液用9倍 体积 HEPES 缓冲溶液(0.1 mol/L)和 0.6 倍体积 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液(1 mol/L)调节 pH 值至 7,后将其与 5  $\mu$ l 5 mg/ml 的 oxine 溶液室温混合反应 15 min,无需纯 化直接用于后续 MSCs 的标记。

5.<sup>89</sup>Zr-oxine 标记细胞。使用杜尔贝科 PBS (Dulbecco's PBS, DPBS)重悬 MSCs,每10<sup>6</sup> 个 MSCs 中加入现标记的<sup>89</sup>Zr-oxine 1 MBq,室温温育 15 min, 1 500 rpm 离心 5 min(离心半径 13 cm), DPBS 洗涤 3 次除去未结合的<sup>89</sup>Zr-oxine 及游离<sup>89</sup>Zr 离子,即得 到<sup>89</sup>Zr 标记的 MSCs。使用台盼蓝染色法在全自动 细胞仪上检测放射性标记前后细胞的活率。

6. MicroPET 显像及图像处理。取选出的 MRL/lpr 与 BALB/c 小鼠经尾静脉分别注射 1.2×10<sup>6</sup> 个<sup>89</sup>Zr 标 记的 MSCs,行小动物 microPET 俯卧位显像,注射剂 量约 0.2 MBq。PET 显像时间点为注射后 2 h、6 h、1 d、 3 d、7 d、10 d、14 d,前 5 个时间点为静态显像 10 min, 10 和 14 d 为静态显像 30 min。采用有序子集最大 期望值迭代法对 PET 图像进行三维重建,使用 ASIPro VM 软件分析图像。对每只小鼠的主要器官 和组织勾画 ROI,计算%ID/g。

7.统计学处理。采用 Graphpad Prism 8 软件进 行统计分析,符合正态分布的定量资料采用 x±s 表 示。2 组间数据比较采用两独立样本 t 检验, P< 0.05 为差异有统计学意义。

#### 结 果

1.<sup>89</sup>Zr-oxine 标记细胞及 SLE 小鼠模型筛选。 采用<sup>89</sup>Zr-oxine 成功完成 MSCs 的放射性标记,标记 效率约 20%,细胞标记前后活率均大于 90%。<sup>18</sup>F-FDG microPET 显像典型图像见图 1,明场位置解剖观察可 确定图 1 红色圆圈所示为腋窝淋巴结。成模组(*n*=5) 小鼠淋巴结摄取明显高于未成模组[*n*=5;(12.44± 1.69)和(3.97±0.37)%ID/g;*t*=8.42,*P*=0.001]。

2.<sup>89</sup>Zr标记的 MSCs microPET 显像。MicroPET 显像典型图像见图2。<sup>89</sup>Zr标记的MSCs注射后,在



**图1** MRL/lpr 小鼠及其<sup>18</sup>F-FDG 静态 PET 显像图。A.红色圆 圈示 MRL/lpr 小鼠腋窝淋巴结;B,C. MRL/lpr 小鼠成模组(B) 淋巴结摄取(红色圆圈示)明显高于未成模组(C)淋巴结摄 取。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率

MRL/lpr(*n*=5)与 BALB/c 小鼠(*n*=5)中主要分布 于肺、肝和肾。摄取曲线(图 3)示注射后 24 h MRL/lpr与 BALB/c 小鼠肝脏[(11.67±1.51)和 (15.03±1.02)% ID/g;*t*=4.04,*P*=0.015]、肾脏 [(8.28±1.27)和(4.33±0.94)%ID/g;*t*=3.54,*P*= 0.024]摄取达峰值。注射后 2 h内<sup>89</sup> Zr标记的 MSCs 主要在肺部浓聚,随后逐渐迁移至肝肾,此后 在观察期(14 d) 内于肝肾中滞留。MRL/lpr 小鼠肺 部摄取自注射后 2 h 呈持续下降趋势,在注射后第 7 天 基本为 0;而 BALB/c 小鼠在注射后第 14 天仍有摄 取[(3.80±0.62)%ID/g]。注射后 3、7、10 和 14 d, <sup>89</sup>Zr 标记的 MSCs 在 MRL/lpr 小鼠肾脏中的摄取亦高 于 BALB/c 小鼠[3 d:(7.13±0.85)与(3.87±1.14)%ID/g; t=3.95, P=0.016; 7 d:(6.31±1.36)与(3.66±0.70)%ID/g; t=3.00, P=0.040; 10 d:(6.25±1.47)与(3.39±0.47)%ID/g; t=3.21, P=0.032; 14 d:(5.82±0.92)与(3.06± 0.58)%ID/g;t=4.38, P=0.011],提示 MSCs 可归 巢至 MRL/lpr 小鼠肾脏部位。

#### 讨 论

MSCs 是源于中胚层的成体干细胞,具有很强的 自我更新和多向分化潜能,主要来源于骨髓、脐带和 脂肪,其中脐带 MSCs 应用广泛<sup>[7]</sup>。将异体或自体 来源的干细胞或其产品输注到体内来治疗疾病,即 干细胞疗法<sup>[8]</sup>,其功效与药代动力学特征密切相 关。对输注细胞的体内生物学分布和生物学行为进



图 2 <sup>89</sup>Zr标记间充质干细胞(MSCs)在 MRL/lpr小鼠(n=5)与 BALB/c小鼠(n=5)中的静态 microPET 显像图。可见标记物在 MRL/lpr小鼠中主要分布于肺、肝、肾等器官,在 BALB/c小鼠中主要分布于肺、肝等器官



**图 3** MRL/lpr 小鼠(A;n=5)和 BALB/c 小鼠(B;n=5)注射<sup>89</sup>Zr 标记的 MSCs 后 14 d 内不同器官的摄取曲线图。%ID/g 为每克组织百分 注射剂量率

行示踪检测十分重要[9-10]。

目前,已有多种活体显像技术被用于干细胞的 追踪,但存在一定的不足。超顺磁性氧化铁标记的 MRI 具有高分辨率和无电离辐射的优点,但对系统 分布的细胞的监测灵敏度低,且非定量<sup>[11]</sup>。而由于 光的组织穿透力有限且灵敏度不高,荧光素酶报告 基因的生物发光显像临床应用亦受限[12]。相比之 下,细胞放射性核素显像具有更高的灵敏度且可定 量。基于放射性核素的 SPECT 和 PET 显像已被用 于细胞示踪<sup>[13]</sup>。<sup>111</sup>In-oxine 已被美国食品与药品监 督管理局批准用于细胞示踪<sup>[14]</sup>。与 SPECT 相比, PET 有更高的分辨率和灵敏度,可将所需的显像剂 剂量减少约90%,从而减少核素对细胞功能的影 响<sup>[5]</sup>。<sup>89</sup>Zr为正电子核素,由回旋加速器产生,半衰 期 3.27 d,能量适中,低辐射暴露,适用于动物体内 的长期追踪<sup>[15]</sup>。本研究使用<sup>89</sup>Zr-oxine 标记 MSCs, 通过 PET 显像进行体内细胞追踪, 探究 MSCs 在 MRL/lpr 小鼠模型内的分布、迁移、滞留等情况。

MRL/lpr小鼠 Fas 基因功能缺陷,可自发形成 与人类 SLE 相似的临床表型,是进行 SLE 体内研究 的良好动物模型<sup>[16]</sup>。在受 SLE 影响的淋巴结中,淋 巴细胞活化葡萄糖代谢增加,淋巴器官对<sup>18</sup>F-FDG 的摄取会明显增加,通过 PET 可以评估淋巴器官的 大小、功能<sup>[17]</sup>。本研究根据淋巴结对<sup>18</sup>F-FDG 的摄 取(大于 10%ID/g)及尿蛋白(大于 1g/L)情况,筛 选出小鼠 SLE 疾病模型,在后续的疗效检测中,还 可利用 PET 评估了 MSCs 的治疗效果。

MSCs 具有趋化迁移到损伤部位的能力<sup>[12]</sup>。有研究表明,人脐带 MSCs 移植治疗 SLE 有效<sup>[3]</sup>。本研究利用 PET 显像监测放射性标记的 MSCs 的体内分布。在 MRL/lpr 小鼠中,<sup>89</sup>Zr 标记的 MSCs 主要分布于肺、肝、肾等部位。给药后 2 h,肺部摄取最

高,最初分布于肺部可能是因为肺部有丰富的毛细 血管网,肺栓塞导致细胞首先聚集于肺部,而随着时 间推移,干细胞逐渐从肺部迁移出去:肝脏摄取先升 高后下降,肾脏摄取先升高再下降后趋于平稳;关节 摄取先升高,注射后7d达最高,后逐渐下降。据报 道,使用89Zr-oxine标记细胞会因89Zr脱落导致骨摄 取明显增加,这是该法标记细胞存在的普遍现象,当 细胞凋亡或坏死后,细胞内的89Zr被释放,成为游 离<sup>89</sup>Zr<sup>[18]</sup>。本研究中, BALB/c小鼠肺部于注射后 14 d仍有摄取, MRL/lpr 小鼠于注射后第7天摄取 基本为0。虽然肝脏与关节有高摄取,但并不影响 对肾脏部位摄取的观察。89Zr标记的 MSCs在 MRL/ lpr 小鼠肾脏损伤部位的归巢明显高于 BALB/c 小 鼠 $[(8.28\pm1.27) 与 (4.33\pm0.94) \% ID/g;t=3.54,P=$ 0.024]。MRL/lpr 小鼠有严重的肾脏炎性反应,<sup>89</sup>Zr 标记的 MSCs 会归巢至肾脏炎性反应部位发挥治疗 作用<sup>[19]</sup>:而 BALB/c 小鼠作为正常小鼠,肾脏无炎性 反应,因此<sup>89</sup>Zr标记的MSCs在2种品系小鼠肾脏部 位浓聚差异明显<sup>[20]</sup>。以上表明, MSCs 归巢至肾脏 损伤部位并发挥疗效,这也是注射后 MSCs 迁移出 肺后的预期归巢位置。

本研究通过<sup>89</sup>Zr-oxine 对 MSCs 进行放射性标 记,采用 PET 显像进行追踪,操作方便、可行性高、 吸收剂量低,具有很大的临床应用潜力。本研究中 细胞标记效率约为 20%,对进一步的应用有一定限 制,有待进一步改善标记方法和条件以提高标记效 率。放射性核素标记后对细胞的功能影响及后续的 疗效和(或)药代动力学监测等是下一步研究的重点。

综上,本研究成功建立了<sup>89</sup> Zr-oxine 有效标记 MSCs的方法,其 PET 显像可有效揭示移植 MSCs 在 SLE 疾病治疗过程中的生物学行为规律及其作用机制。 利益冲突 所有作者声明无利益冲突 • 110 •

作者贡献声明 王辛宇、刘青峰:研究实施、论文撰写;刘宇航:研究 实施、数据采集;潘栋辉、王立振、徐宇平、严骏杰:技术支持;杨敏:研 究指导、经费支持

#### 参考文献

- [1] Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus [J]. Ann Intern Med, 2020, 172(11): ITC81-81ITC96. DOI:10.7326/AI-TC202006020.
- [2] Ruiz-Irastorza G, Martín-Iglesias D, Soto-Peleteiro A. Update on antimalarials and systemic lupus erythematosus [J]. Curr Opin Rheumatol, 2020, 32 (6): 572-582. DOI: 10. 1097/BOR. 0000000-000000743.
- [3] Yuan X, Qin X, Wang D, et al. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c<sup>+</sup> dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients[J]. Nat Commun, 2019, 10(1); 2498. DOI:10. 1038/s41467-019-10491-8.
- [4] 王立振,徐宇平,潘栋辉,等.<sup>68</sup>Ga标记 HER2 亲和体显像剂的microPET显像及生物分布[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(9):538-544.DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191011-00221.

Wang LZ, Xu YP, Pan DH, et al. MicroPET and biodistribution of <sup>68</sup>Ga-labeled human epidermal growth factor receptor 2 binding affibody imaging probe [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(9): 538-544. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191011-00221.

- [5] Sato N, Wu H, Asiedu KO, et al. <sup>89</sup>Zr-Oxine complex PET cell imaging in monitoring cell-based therapies [J]. Radiology, 2015, 275(2): 490-500. DOI:10.1148/radiol.15142849.
- [6] Wang XY, Wang Y, Wu Q, et al. Feasibility study of <sup>68</sup>Ga-labeled CAR T cells for *in vivo* tracking using micro-positron emission tomography imaging[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(5): 824-831. DOI:10.1038/s41401-020-00511-5.
- [7] Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal stem cell-based immunomodulation: properties and clinical application [J]. Stem Cells Int, 2018, 2018: 3057624. DOI:10.1155/2018/3057624.
- [8] Brown C, McKee C, Bakshi S, et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(9): 1738-1755. DOI:10.1002/term.2914.
- [9] 王宇,严飞,周美君,等.生物合成纳泡-干细胞体系的制备及超声成像示踪[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(6): 362-367. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191030-00243.
  Wang Y, Yan F, Zhou MJ, et al. Biogenic gas vesicles labeled bone marrow mesenchymal stem cells: from synthesis to ultrasound imaging and tracking[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40 (6): 362-367. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191030-00243.
- [10] 王帅亮,朱华,杨志.T 细胞核医学分子成像策略在 CAR-T 免 疫治疗中的应用[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41 (3):175-179. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200227-00072.

Wang SL, Zhu H, Yang Z. Application of T cell nuclear imaging strategy in chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(3): 175-179. DOI:10. 3760/cma.j.cn321828-20200227-00072.

- [11] Xu R, Bai Y, Min S, et al. In vivo monitoring and assessment of exogenous mesenchymal stem cell-derived exosomes in mice with ischemic stroke by molecular imaging [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 9011-9023. DOI:10.2147/IJN.S271519.
- [12] Dou L, Matz EL, Gu X, et al. Non-invasive cell tracking with brighter and red-transferred luciferase for potential application in stem cell therapy [J]. Cell Transplant, 2019, 28 (12): 1542-1551. DOI:10.1177/0963689719885078.
- [13] Higgins AR, Jaber W. SPECT and PET MPI: the future has arrived but it is unevenly distributed [J]. J Nucl Cardiol, 2020, 27 (2): 417-418. DOI:10.1007/s12350-019-02005-2.
- [14] Gildehaus FJ, Haasters F, Drosse I, et al. Impact of indium-111 oxine labelling on viability of human mesenchymal stem cells in vitro, and 3D cell-tracking using SPECT/CT in vivo[J]. Mol Imaging Biol, 2011, 13(6): 1204-1214. DOI:10.1007/s11307-010-0439-1.
- [15] 程思源,洪浩,朱小华.<sup>89</sup>Zr正电子显像剂的制备及进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(11):733-737.DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.016.
   Cheng SY, Hong H, Zhu XH. Recent progress of <sup>89</sup>Zr tracers for PET imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(11):733-737.DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.016.
- [16] Inaba Y, Kanazawa N, Yoshimasu T, et al. Severer lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice with homozygous Kit<sup>wsh/wsh</sup> mutation[J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(2): 319-326. DOI: 10.1080/ 14397595.2017.1341591.
- [17] Zhang X, Xu C, Wang X. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in systemic lupus erythematosus related autoimmune haemolytic anaemia and lymphadenopathy[J]. Hell J Nucl Med, 2016, 19(1): 42-45. DOI:10.1967/s002449910336.
- [18] Asiedu KO, Koyasu S, Szajek LP, et al. Bone Marrow cell trafficking analyzed by <sup>89</sup>Zr-oxine positron emission tomography in a murine transplantation model[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(11): 2759-2768. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1561.
- [19] Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement [J]. iScience, 2019, 15: 421-438. DOI:10.1016/j.isci.2019.05.004.
- [20] Ruan GP, Yao X, Liu JF, et al. Establishing a tree shrew model of systemic lupus erythematosus and cell transplantation treatment[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 121. DOI: 10.1186/s13287-016-0385-1.

(收稿日期:2021-11-26)