

PET 凋亡探针¹⁸F-1 对三阴性乳腺癌放疗反应监测的实验研究

徐慧婷¹ 王秀婷² 寇永强³ 邱玲² 林建国² 倪建明¹

¹江南大学附属中心医院影像科,无锡 214002;²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,无锡 214063;³江南大学附属中心医院放疗科,无锡 214002

通信作者:倪建明, Email: jianming_ni@163.com;林建国, Email: linjianguo@jsinm.org

【摘要】 目的 探讨¹⁸F-DEVD-Cys(StBu)-PPG(CBT)-AmBF₃(¹⁸F-1;其中 DEVD:天冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-天冬氨酸,Cys:半胱氨酸,StBu:叔丁基,PPG:炔丙基甘氨酸;CBT:2-氰基苯并噻唑;AmBF₃:2-叠氮乙基-N,N-二甲基氨基甲基-三氟硼酸盐)PET 显像在三阴性乳腺癌(TNBC)早期放疗反应监测中的应用潜力。方法 构建 MDA-MB-231 荷瘤裸鼠模型 10 只,通过随机抽样法分为放疗组与未放疗组(各 5 只),放疗组行单次照射法放疗(8 Gy)。2 组均行¹⁸F-1 microPET 显像,分析注射后不同时间点(注射后 2.5~57.5 min,间隔 5 min)2 组肿瘤和肌肉的摄取情况,并通过放射自显影、HE 染色及免疫荧光染色等验证探针在凋亡细胞中的特异性摄取。采用重复测量方差分析、单因素方差分析处理数据。结果 ¹⁸F-1 microPET 显像示,放疗组肿瘤与肌肉摄取差异有统计学意义($F=20.27, P=0.011$),注射后 7.5 min 放疗组肿瘤摄取最高,为(4.64±0.35)每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。未放疗组肿瘤与肌肉摄取差异无统计学意义($F=1.81, P=0.215$)。放疗组肿瘤/肌肉(T/M)比值高于未放疗组($F=31.95, P=0.005$),其中注射后 47.5 min 最高,为 2.49±0.46。放射自显影示放疗组肿瘤放射性高于放疗组肌肉、未放疗组肿瘤及肌肉($F=116.79, P<0.001$)。HE 染色及免疫荧光染色表明,¹⁸F-1 能特异性检测放疗后肿瘤细胞内激活的胱天蛋白酶-3(caspase-3)的活性。结论 ¹⁸F-1 能特异性识别 TNBC 放疗后被激活的 caspase-3,通过凋亡 PET 显像实现分子水平的放疗反应监测。

【关键词】 乳腺肿瘤;放射疗法;细胞凋亡;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3;正电子发射断层显像术;小鼠,裸

基金项目:上海市重点实验室开放课题重点项目(18DZ2260400);无锡市“太湖人才计划”医疗卫生高层次人才(2020);无锡市卫健委重大项目(Z201910)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220207-00032

Experimental study of PET apoptotic probe ¹⁸F-1 in monitoring radiotherapy response of triple-negative breast cancer

Xu Huiting¹, Wang Xiuting², Kou Yongqiang³, Qiu Ling², Lin Jianguo², Ni Jianming¹

¹Department of Radiology, Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214002, China; ²NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China; ³Department of Radiotherapy, Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214002, China

Corresponding authors: Ni Jianming, Email: jianming_ni@163.com; Lin Jianguo, Email: linjianguo@jsinm.org

【Abstract】 **Objective** To explore the application potential of ¹⁸F-Asp-Glu-val-Asp (DEVD)-Cys(StBu)-PPG(CBT)-AmBF₃(¹⁸F-1; PPG: propargyl-glycine; CBT: 2-cyanobenzothiazole; AmBF₃: ammoniomethyl-trifluoroborate) PET imaging in early monitoring of triple-negative breast cancer (TNBC) radiotherapy response. **Methods** Ten MDA-MB-231 tumor bearing nude mice models were constructed and divided into radiotherapy group ($n=5$) and non-radiotherapy group ($n=5$) by random sampling method. The radiotherapy group was treated with single irradiation at a dose of 8 Gy. ¹⁸F-1 microPET imaging was performed in the radiotherapy and non-radiotherapy groups, and the tumor uptake and muscle uptake in 2 groups at different time points (2.5, 7.5, 12.5, 17.5, 22.5, 27.5, 32.5, 37.5, 42.5, 47.5, 52.5, 57.5 min after injection) were analyzed. The specific uptake of the probe in apoptotic cells was verified by radioautography, HE staining and immunofluorescent staining. Repeated measures analysis of variance and one-way analysis of variance were used to analyze data. **Results** ¹⁸F-1 microPET imaging showed that there was significant

difference between tumor uptake and muscle uptake in radiotherapy group ($F=20.27$, $P=0.011$). The uptake of radiotherapy group was the highest at 7.5 min after injection ((4.64 ± 0.35) percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g)). There was no significant difference between tumor uptake and muscle uptake in the non-radiotherapy group ($F=1.81$, $P=0.215$). The tumor/muscle (T/M) ratio of radiotherapy group was higher than that of non-radiotherapy group ($F=31.95$, $P=0.005$), with the highest at 47.5 min after injection (2.49 ± 0.46). Radioautography showed that the tumor radioactivity in radiotherapy group was higher than that of muscle in radiotherapy group, and was also higher than tumor and muscle radioactivities in non-radiotherapy group ($F=116.79$, $P<0.001$). HE staining and immunofluorescent staining verified that ^{18}F -1 could specifically detect the activity of caspase-3 activated in tumor cells after radiotherapy.

Conclusion ^{18}F -1 can specifically recognize the activated caspase-3 after TNBC radiotherapy, and monitor radiotherapy response at the molecular level by apoptosis PET imaging.

【Key words】 Breast neoplasms; Radiotherapy; Apoptosis; Caspase 3; Positron-emission tomography; Mice, nude

Fund program: Key Project of Open Subject of Shanghai Key Laboratory (18DZ2260400); Wuxi "Taihu Talent Plan" Medical and Health High-Level Talents (2020); Major Projects of Wuxi Health Commission (Z201910)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220207-00032

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 恶性程度高, 术后辅助放疗是高危期乳腺癌的重要治疗手段, 但目前缺少监测早期治疗反应的有效方法^[1]。细胞凋亡是恶性肿瘤发生发展过程中的重要机制, 胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 是其中的关键酶^[2]。基于天冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-天冬氨酸 (Asp-Glu-Val-Asp; DEVD) 序列能被 caspase-3 特异性识别的特性, 本研究将前期合成的 ^{18}F -DEVD-Cys (StBu)-PPG (CBT)-AmBF₃ (简称为 ^{18}F -1; 其中 Cys 为半胱氨酸, StBu 为叔丁基, PPG 为炔丙基甘氨酸, CBT 为 2-氰基苯并噻唑, AmBF₃ 为 2-叠氮乙基-*N,N*-二甲基氨基甲基-三氟硼酸盐) 探针用于 TNBC 放疗后 PET 显像, 探究其在 TNBC 放疗早期治疗反应监测中的应用前景。

材料与方法

1. 试剂、仪器及实验动物。吡嗪、水合氯醛购自梯希爱 (上海) 化成工业发展有限公司, HE 染色试剂盒 (C0105M)、抗兔 Cy3 免疫荧光染色试剂盒 (P0183)、caspase-3 (激活型) 抗体 (兔单克隆抗体) (AC033)、4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 购自上海碧云天生物技术有限公司。异氟烷 (体积分数 1.5%, 美国 CWE 公司)。分析型高效液相色谱 (1525 泵, 美国 Waters 公司), 回旋加速器 (HM-7, 日本住友公司), microPET 仪 (INveon Dedicate, 德国 Siemens 公司), 荧光显微镜 (IX51, 日本 Olympus 公司), γ 计数器 (1470 Wizard, 美国 Perkin Elmer 公司)。BALB/c 雌性裸鼠 15 只 (18~20 g, 4~6 周龄) 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司 [许可证编号为 SCXK (沪) 2017-0005], 饲养于江苏省原子医学研究所无特殊

病原体级动物房, 自由摄食饮水。

2. ^{18}F -1 的制备及 MDA-MB-231 荷瘤裸鼠模型的建立。参考文献 [3] 制备 ^{18}F -1。取 10 只 BALB/c 雌性裸鼠, 于右上肢腋下接种含约 3×10^6 个 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的细胞悬液 100 μl , 肿瘤长至 0.5~1.0 cm 时进行实验。动物实验遵循《实验动物管理条例》及《医学实验动物管理实施细则》, 并通过江苏省原子医学研究所实验动物伦理委员会审查。

3. 放疗及 microPET 显像。取荷瘤裸鼠模型 10 只, 按随机抽样法分放疗组与未放疗组, 每组 5 只。采用质量分数 4% 水合氯醛腹腔麻醉放疗组荷瘤裸鼠。肿瘤部位表面放置 1 cm 厚蜡块作为组织补偿。行单次照射法, 照射剂量 8 Gy^[4]。放疗组与未放疗组均于 2 d 后行 microPET 显像^[4]。显像前 5 min 用异氟烷麻醉小鼠, 扫描过程中持续麻醉。经尾静脉注射 ^{18}F -1 3.7 MBq, 采集给药后 1 h 内动态图像, 5 min/帧, 分别于注射后 2.5、7.5、12.5、17.5、22.5、27.5、32.5、37.5、42.5、47.5、52.5、57.5 min 时采集, 共采 12 帧, 行三维迭代重建/最大后验算法重建。使用 ASIPro (德国 Siemens 公司) 软件进行定量分析。

4. 离体组织分析。(1) 放射自显影。对荷瘤裸鼠实施安乐死, 解剖获取放疗组与未放疗组的肿瘤与右下肢肌肉组织, 测定放射量, 所有样品包埋切片等处理后获得自显影图像。(2) 病理及免疫荧光染色。取 2 组离体肿瘤和肌肉冷冻切片行 HE 染色和免疫荧光染色。(3) 药代动力学分析。选择出生情况相近、体质量相近的 5 只 BALB/c 雌性裸鼠, 经尾静脉注射 3.7 MBq ^{18}F -1 后分别于 1、3、5、7、10、15、20、25、30、45、60、90、120 min 鼠尾采血, 行药代动力学分析。参数包括: 药物血浆清除半衰期、最大血药浓度、血浆浓度-时间 AUC、清除率。使用 DAS.2.1

软件分析与计算。

5. 统计学处理。采用 OriginLab 和 SPSS 17.0 软件进行数据分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。2 组间不同时间点组织放射性摄取值比较采用单因素重复测量方差分析,多组间自显影定量比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ^{18}F -1 的理化性质。 ^{18}F -1 放射性标记产率为 $(53 \pm 6)\%$ (衰变校正至合成结束), 放化纯超过 99%, 比活度为 $(5.37 \pm 1.48) \times 10^4 \text{ MBq}/\mu\text{mol}$ (衰变校正至合成结束, $n = 13$)。正辛醇/水分配系数 ($\log P$) 为 -1.17 ± 0.03 。

2. MicroPET 显像。5 只荷瘤裸鼠放疗后均存活, 表面皮肤未见明显放射性损伤。2 组荷瘤裸鼠注射后不同时间点的 microPET 显像图见图 1。放疗组肿瘤有放射性浓聚, 随时间推移摄取逐渐减低; 未放疗组肿瘤始终未见明显浓聚。2 组肿瘤和肌肉的 ^{18}F -1 摄取情况见表 1。放疗组肿瘤与肌肉摄取差

异有统计学意义 ($F = 20.27, P = 0.011$); 未放疗组肿瘤与肌肉摄取差异无统计学意义 ($F = 1.81, P = 0.215$)。注射后 7.5、17.5、27.5、37.5、47.5、57.5 min, 放疗组肿瘤/肌肉 (tumor/muscle, T/M) 比值分别为 1.84 ± 0.19 、 1.95 ± 0.08 、 2.04 ± 0.29 、 2.11 ± 0.30 、 2.49 ± 0.46 、 2.17 ± 0.38 , 高于未放疗组 (1.22 ± 0.04 、 1.39 ± 0.01 、 1.12 ± 0.01 、 1.17 ± 0.03 、 1.08 ± 0.05 、 1.05 ± 0.04 ; $F = 31.95, P = 0.005$)。MicroPET 显像示 ^{18}F -1 主要通过泌尿系统排泄, 不易在肝中滞留。

3. 放射自显影分析。放疗组肿瘤显影明显, 放疗组肌肉、未放疗组肿瘤及肌肉显影浅淡。放疗组肿瘤与肌肉、未放疗组肿瘤与肌肉放射自显影定量分析结果分别为 (73.13 ± 8.21) 与 $(9.59 \pm 0.32) \times 10^4$ 数字光强单位 (digital light intensity unit, DLU)/ mm^2 、 (12.33 ± 0.56) 与 $(8.82 \pm 0.12) \times 10^4 \text{ DLU}/\text{mm}^2$ 。放疗组肿瘤的摄取明显高于其余 3 组, 约为未放疗组肿瘤的 5.9 倍, 放疗组肌肉的 7.6 倍及未放疗组肌肉的 8.3 倍 ($F = 116.79, P < 0.001$)。

4. 病理分析及免疫荧光染色结果 (图 2)。肉眼

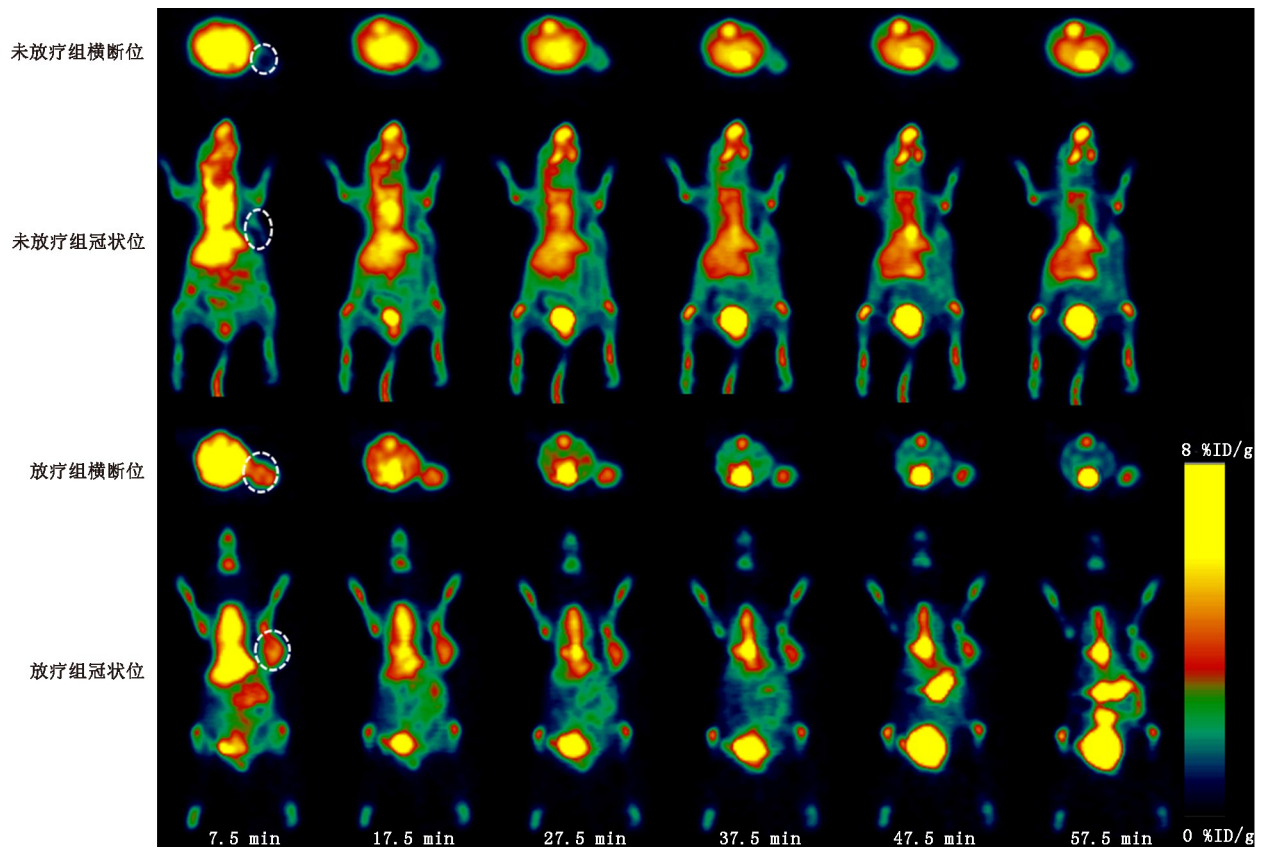


图 1 未放疗组与放疗组 MDA-MB-231 荷瘤裸鼠 ^{18}F -DEVD-Cys (StBu)-PPG (CBT)-AmBF₃ (简称为 ^{18}F -1; DEVD: 天冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-天冬氨酸; Cys: 半胱氨酸; StBu: 叔丁基; PPG: 炔丙基甘氨酸; CBT: 2-氰基苯并噻唑; AmBF₃: 2-叠氮乙基-N,N-二甲基氨基甲基-三氟硼酸盐) PET 显像。可见放疗组肿瘤有明显的显像剂浓聚, 摄取随时间逐渐减低; 未放疗组肿瘤始终未见明显浓聚; %ID/g 为每克组织百分注射剂量率

观察可见 2 组肿瘤大体标本与周围组织分界清晰, 有明显包膜, 易剥离。光学显微镜下 HE 染色示放疗组细胞数量明显减少, 可见异型, 分裂象占比减少, 周围可见坏死区。未放疗组细胞排列密集、紊乱, 细胞核明显异型, 核大深染, 核质比高, 周围坏死区域小。DAPI 染色显示放疗组细胞核明显少于未放疗组; caspase-3 特异性染色显示放疗组 caspase-3 表达水平明显增高。2 种染色图重叠融合显示 caspase-3 表达位于细胞质内, 与细胞核不重叠。

5. 药代动力学结果。通过血药浓度-时间曲线可知, ¹⁸F-1 的血浆清除半衰期为 35.52 min, 最大血药浓度为 9.14 每克组织百分注射剂量率 (percentage

activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)、血浆浓度-时间 AUC 为 242.5 %ID/g · min⁻¹, 清除率为 0.34 L · min⁻¹ · kg⁻¹。

讨 论

目前, 临床主要利用超声、CT、MRI 等影像学技术观察肿瘤体积变化、病灶内成分变化等, 以此评估肿瘤的转归和全身情况。然而, 这类方法相对不敏感, 通常需较长时间才能发现肿瘤的宏观变化。一些基于小分子的 PET 显像剂如 ¹⁸F-FDG 可通过示踪葡萄糖代谢实现对肿瘤的监测^[5], 但 ¹⁸F-FDG 的摄取并不具特异性。研究者发现, 治疗后肿瘤细胞中

表 1 放疗组与未放疗组注射 ¹⁸F-1 后不同时间点肿瘤和肌肉的显像剂摄取结果 (%ID/g; $\bar{x} \pm s$)

组别	部位	2.5 min	7.5 min	12.5 min	17.5 min	22.5 min	27.5 min
放疗组	肿瘤	3.65±0.28	4.64±0.35	4.30±0.41	3.87±0.36	3.23±0.26	3.09±0.31
	肌肉	2.01±0.41	2.54±0.46	2.27±0.46	2.00±0.33	1.69±0.22	1.53±0.17
未放疗组	肿瘤	0.99±0.29	1.58±0.29	1.52±0.24	1.55±0.13	1.43±0.14	1.28±0.18
	肌肉	0.78±0.15	1.34±0.16	1.38±0.29	1.19±0.24	1.22±0.35	1.19±0.16
组别	部位	32.5 min	37.5 min	42.5 min	47.5 min	52.5 min	57.5 min
放疗组	肿瘤	2.83±0.36	2.41±0.30	2.21±0.36	2.04±0.42	1.99±0.27	1.74±0.44
	肌肉	1.33±0.35	1.16±0.34	1.05±0.27	0.82±0.26	0.61±0.25	0.80±0.20
未放疗组	肿瘤	1.34±0.26	1.25±0.13	1.19±0.22	1.10±0.29	1.22±0.42	1.01±0.31
	肌肉	1.08±0.20	1.07±0.31	1.04±0.26	1.03±0.14	0.98±0.26	0.93±0.24

注: 每个时间点裸鼠均 5 只; %ID/g 为每克组织百分注射剂量率, ¹⁸F-1 为 ¹⁸F-DEVD-Cys(StBu)-PPG(CBT)-AmBF₃(DEVD: 天冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-天冬氨酸; Cys: 半胱氨酸; StBu: 叔丁基; PPG: 炔丙基甘氨酸; CBT: 2-氰基苯并噻唑; AmBF₃: 2-叠氮乙基-N,N-二甲基氨基甲基-三氟硼酸盐)

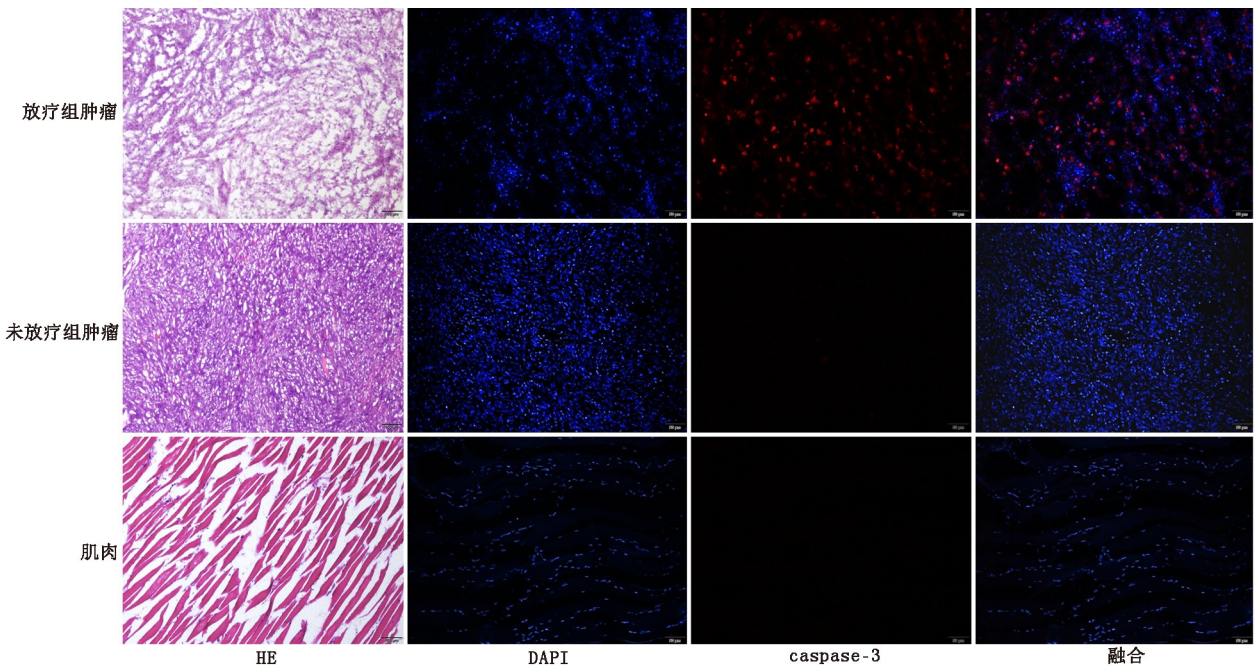


图 2 未放疗组与放疗组 MDA-MB-231 荷瘤裸鼠肿瘤与肌肉 HE 染色 (×100) 及免疫荧光染色 (EnVision 法 ×200) 分析结果。HE 染色示放疗组肿瘤细胞数量明显减少, 未放疗组肿瘤细胞排列密集、紊乱; 4',6-二脒基-2-苯基吡啶 (DAPI) 染色细胞核为蓝色荧光, 胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 染色 caspase-3 为红色荧光, 2 种染色图重叠融合显示激活的 caspase-3 位于细胞质中

生物标志物水平的变化或可为早期评价治疗效果提供有价值的信息^[6]。对化疗后肿瘤凋亡显像的研究已见大量报道^[7],但有关放疗后凋亡显像的报道不多。放疗主要通过放射诱导癌细胞凋亡,因此与细胞凋亡有关的标志物可用作肿瘤放疗治疗反应分子成像的靶点^[8-9]。其中,caspase-3 是早期细胞凋亡的关键生物标志物。本研究即以 TNBC 放疗后可激活的 caspase-3 作为监测放疗反应的分子靶点。

Caspase-3 活性探针主要分为直接拮抗剂类和底物衍生物类。直接拮抗剂类探针生物反应灵敏,但代谢稳定性差、缺乏靶向性^[10];底物衍生物类探针检测凋亡的灵敏度高,但信噪比较低、合成时间长,在靶点的代谢速度快^[11]。¹⁸F-1 是 1 种具有高细胞膜穿透力和长保留时间的 caspase-3 底物衍生物类探针,与常规底物衍生物类探针相比,具有自动化合成时间短、瘤内滞留效果好、血浆清除半衰期和清除率适合、图像对比度高等优势^[3]。本研究中,¹⁸F-1 能有效进入凋亡的 TNBC 细胞,特异性靶向被放疗激活的 caspase-3,通过肿瘤的放射性浓聚有效监测放疗疗效。其中,在 7.5 min 时,放疗组肿瘤摄取最高,为(4.64±0.35) %ID/g,考虑与肿瘤富血供及探针显像的浓度依赖性有关。肿瘤内血流速度快,使得探针在瘤体内无法始终保持高浓度,探针与 caspase-3 的接触时间也随之缩短,使分子间环化量不足,故肿瘤摄取在早期最高,而后逐渐洗脱。

肿瘤类型和照射剂量会影响 caspase-3 的激活量。Shuhendler 等^[12]报道,在相同照射剂量下,¹⁸F-SuPAR PET 显像中 HeLa 移植瘤的显像剂摄取高于 MDA-MB-231 移植瘤;另外,10 Gy 剂量组的 MDA-MB-231 荷瘤鼠显像剂摄取高于 5 Gy 组。本研究照射剂量为 8 Gy,T/M 比值为 2.49±0.46,略低于文献报道的 10 Gy 时同品种荷瘤鼠 T/M 比值(约为 3.10)^[12],考虑到放疗对周围正常组织亦有损伤作用,本研究并未持续提高照射剂量。

本研究为探索性研究,尚存在不足之处:(1)T/M 比值不高,需进一步优化照射条件以获得更好的靶本比,提高图像质量;(2)¹⁸F-1 是否对放疗有增益效果尚待查证。综上,本研究表明,¹⁸F-1 能够特异性识别 TNBC 放疗后被激活的 caspase-3,通过其凋亡 PET 显像可实现分子水平的放疗早期治疗反应监测,并有望应用于其他肿瘤凋亡显像的检测。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐慧婷:实验酝酿、研究实施、论文撰写、统计学分析;王秀婷、寇永强:研究实施、数据采集;邱玲:研究指导、论文修改;

林建国:研究设计、论文修改;倪建明:研究指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] 陈萱,周洁,刘雪昂,等.不同标记方法对¹⁸⁸Re-环九肽新型探针靶向三阴性乳腺癌的影响[J].中华核医学与分子影像杂志,2018,38(10):681-684. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.10.008.
Chen X, Zhou J, Liu XA, et al. The effect of c(CGRRAGGSC) labeled with ¹⁸⁸Re using different methods on targeting the triple-negative breast cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38 (10): 681-684. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.10.008.
- [2] Huang YF, Zhu DJ, Chen XW, et al. Curcumin enhances the effects of irinotecan on colorectal cancer cells through the generation of reactive oxygen species and activation of the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8 (25): 40264-40275. DOI:10.18632/oncotarget.16828.
- [3] Qiu L, Wang W, Li K, et al. Rational design of caspase-responsive smart molecular probe for positron emission tomography imaging of drug-induced apoptosis [J]. Theranostics, 2019, 9 (23): 6962-6975. DOI:10.7150/thno.35084.
- [4] Shuhendler AJ, Ye D, Brewer KD, et al. Molecular magnetic resonance imaging of tumor response to therapy [J]. Sci Rep, 2015, 5: 14759. DOI:10.1038/srep14759.
- [5] Han S, Choi JY. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for assessment of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Breast Cancer Res, 2020, 22 (1): 119. DOI:10.1186/s13058-020-01350-2.
- [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] Jouberton E, Schmitt S, Maisonia-Besset A, et al. Interest and limits of [¹⁸F]ML-10 PET imaging for early detection of response to conventional chemotherapy [J]. Front Oncol, 2021, 11: 789769. DOI:10.3389/fonc.2021.789769.
- [8] Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. Biosci Rep, 2019, 39 (1): BSR20180992. DOI:10.1042/BSR20180992.
- [9] Colon-Plaza S, Su TT. Non-apoptotic role of apoptotic caspases in the drosophila nervous system [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 839358. DOI:10.3389/fcell.2022.839358.
- [10] Dubash SR, Merchant S, Heinzmann K, et al. Clinical translation of [¹⁸F]ICMT-11 for measuring chemotherapy-induced caspase 3/7 activation in breast and lung cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45 (13): 2285-2299. DOI:10.1007/s00259-018-4098-9.
- [11] Rapic S, Vangestel C, Elvas F, et al. Evaluation of [¹⁸F]CP18 as a substrate-based apoptosis imaging agent for the assessment of early treatment response in oncology [J]. Mol Imaging Biol, 2017, 19 (4): 560-569. DOI:10.1007/s11307-016-1037-7.
- [12] Shuhendler AJ, Cui L, Chen Z, et al. [¹⁸F]-SuPAR: a radiofluorinated probe for noninvasive imaging of DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase activity [J]. Bioconjug Chem, 2019, 30(5): 1331-1342. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.9b00089.
(收稿日期:2022-02-07)