

肿瘤乏氧显像剂的研究进展

汪会 徐慧琴

【摘要】 实体瘤快速生长, 中央区血供不充分, 导致乏氧区存在。而乏氧肿瘤细胞是影响肿瘤治疗效果的主要因素。乏氧显像剂能选择性地滞留在乏氧组织或细胞中, 通过 PET 或 SPECT 可无创性评估实体瘤的乏氧状态, 对肿瘤的治疗指导、疗效评价和预后判断具有很大的实用价值。该文简要介绍了乏氧显像剂的研究进展。

【关键词】 肿瘤; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 乏氧显像剂

Advances in study of tumor hypoxia imaging agents WANG Hui, XU Hui-qin. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: XU Hui-qin, Email: hfxuhuiqin@163.com

【Abstract】 Solid tumors cause regional hypoxia when they outgrow the blood supply. The presence of hypoxia cells within the tumor is the primary factor influencing the effect of therapy. Hypoxia imaging agents selectively accumulate in the oxygen deficient organizations or cells that can be detected by the non-invasive methods such as PET and SPECT. It has great practical value in guiding treatment, evaluating efficacy and accessing prognosis. This review briefly introduces the research progress of tumor hypoxia imaging agents.

【Key words】 Neoplasms; Positron-emission tomography; Tomography, emission-computed, single-photon; Hypoxia imaging agents

实体肿瘤在快速生长过程中都会出现不同程度的乏氧。肿瘤乏氧细胞在新陈代谢、分子遗传学及病理生理等方面发生改变, 从而在肿瘤的进展过程中起着非常重要的作用, 且乏氧细胞对放化疗的抗性增加, 影响肿瘤的治疗效果, 导致肿瘤局部复发及远处转移等。目前, 肿瘤乏氧检测方法如氧电极测定、组织形态分析、DNA 断裂分析、肿瘤内源性乏氧标志物(如乏氧诱导因子 1 α 等)的测定等因有创性、可重复性小和不能动态监测等缺点而使其应用受到限制。近年来, 核医学乏氧显像作为一种非侵入性、可重复的乏氧探测方法受到学者的广泛关注, 乏氧显像剂选择性滞留在乏氧组织或细胞中, 再通过 PET 或 SPECT 直接显示肿瘤组织的乏氧程度。乏氧显像剂在肿瘤的乏氧诊断、治疗指导、疗效评价及预后判断等方面具有非常重要的价值。

1955 年, Nakamura^[1]发现 5-硝基咪唑能迅速抗

厌氧菌感染, 5-硝基咪唑在乏氧环境中的这种特性, 可用于体内乏氧组织显像的研究。20 世纪 80 年代初, 放射性核素标记的硝基杂环化合物作为乏氧显像剂用于 PET 或 SPECT, 以测定组织中的氧水平。最初研究的乏氧显像剂主要是放射性核素标记的硝基咪唑及其衍生物, 现如今大量的放射性核素标记的乏氧显像剂已广泛用于实验研究及临床。

1 PET 常用的乏氧显像剂

1.1 硝基咪唑类乏氧显像剂

硝基咪唑类化合物在乏氧组织中显像的原理是: 硝基咪唑具有亲脂性, 其水分离系数为 0.42, 很容易从血液扩散到组织中。进入细胞后在细胞内酶(主要是黄嘌呤氧化酶)的作用下, 硝基咪唑类化合物中的硝基被还原, 产生阴离子自由基。在正常氧水平细胞中, 阴离子自由基被氧化成化合物, 从而扩散到细胞外; 而在乏氧细胞中, 阴离子自由基不能发生氧化, 此时它与细胞内组分结合并滞留在细胞中。常见的硝基咪唑类乏氧组织显像剂包括: ^{18}F -氟硝基咪唑(^{18}F -fluoromisonidazole, ^{18}F -FMISO)、 ^{18}F -1- α -D-[5'-脱氧-5'-氟阿拉伯呋喃糖基]-2-硝

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.06.011

基金项目: 安徽省科技计划项目(10021303025)

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院核医学科

通信作者: 徐慧琴(Email: hfxuhuiqin@163.com)

基咪唑(^{18}F -fluoroazomycin arabinoside, ^{18}F -FAZA)、 ^{18}F -氟赤硝基咪唑(^{18}F -fluoroerythronitroimidazole, ^{18}F -FETNIM)、4-((2-硝基-1*H*-咪唑基)甲基-1*H*-1,2,3-三唑-3-(2-硝基苯磺酰氧基)丙醇乙酯[4-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-propan-1-ol, HX4]、2-(2-硝基-1*H*-咪唑基)-*N*-甲基-(2,2,3,3,3-五氟丙基)乙酰胺[2-(2-nitro-1*H*-imidazol-yl)-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acetamide, EF5]、2-(2-硝基-1*H*-咪唑基)-*N*-甲基-3,3,3-三氟异丙基)乙酰胺[2-(2-nitro-1*H*-imidazol-yl)-*N*-(3,3,3-trifluoropropyl)acetamide, EF3]、 ^{123}I -碘代硝基咪唑核苷(^{123}I -iodoazomycin arabinoside, ^{123}I -IAZA)、 ^{124}I -IAZA、碘代硝基咪唑半乳糖苷(iodoazomycin galactoside, IAZG)、碘代硝基咪唑吡喃半乳糖苷(iodoazomycin galactopyranoside, IAZGP)等。

1.1.1 ^{18}F -FMISO

通过 ^{18}F -epifluorohydrin和2-nitroimidazole反应来制备的 ^{18}F -FMISO,是临床上最早用 ^{18}F 标记的乏氧组织显像剂,目前已经实现自动化合成。将FMISO标记上 ^{18}F 形成发射正电子的示踪剂,利用PET-CT可在体外探测 ^{18}F -FMISO的湮灭辐射信号,从而得到其在体内的分布图像。Troost等^[2]对10种不同的人类头颈部肿瘤鼠移植瘤模型进行 ^{18}F -FMISO标记放射自显影,并与乏氧标记物哌莫硝唑(pimonidazole)标记的免疫组织化学染色结果进行对比,研究发现放射自显影图像中的信号强度与哌莫硝唑染色的乏氧部分显著相关。Valable等^[3]对鼠脑胶质瘤模型行 ^{18}F -FMISO PET,结果显示: ^{18}F -FMISO注入后积聚在脑周围组织中,随后开始进入脑实质,约在注入后50 min时,健康大脑中 ^{18}F -FMISO达到最大摄取值;注入后1.5 h可在PET图像中区分乏氧与常氧组织;2~2.5 h可观察到最大肿瘤/健康脑组织值,显像图像较清晰。Rajendran等^[4]对73例活检证实为鳞癌的头颈部肿瘤患者于治疗前行 ^{18}F -FMISO PET,在显像结果不参与治疗计划的制定的情况下,其中58例(79%)患者被证实有显著的乏氧, ^{18}F -FMISO的肿瘤/血流最大值的平均值为1.6,平均乏氧体积为40.2 ml,中位随访72周后对实验数据进行统计学分析发现,肿瘤/血流最大值、平均乏氧体积均与患者的预后显著相关,证实 ^{18}F -FMISO PET可以判断头颈部肿瘤患者的预后,同时也证明 ^{18}F -FMISO PET检测肿瘤

乏氧区的可行性和实用性。 ^{18}F -FMISO在临床及科研上作为乏氧显像剂的价值已得到国内外公认,并用于多种肿瘤乏氧显像的临床研究^[5-6],然而它的缺点是存在神经毒性和软组织吸收,且在肿瘤中浓聚较慢, ^{18}F -FMISO PET的靶/本底值较低,图像质量欠佳。为克服这些缺点,第二代的硝基咪唑类显像剂如 ^{18}F -FAZA、 ^{18}F -FETNIM、 ^{18}F -HX4等正被广泛研究。

1.1.2 ^{18}F -FAZA

^{18}F -FAZA用于PET检查,其靶/本底值、肿瘤/肌肉值、肿瘤/血流值均较高,是一种图像质量非常高的乏氧显像剂。与 ^{18}F -FMISO相比, ^{18}F -FAZA具有更快的血液和非靶组织清除率, ^{18}F -FMISO主要通过肝脏代谢, ^{18}F -FAZA则主要经肾脏排泄,肠道内放射性低,对于腹部肿瘤显像具有明显的优势。多项研究已证实 ^{18}F -FAZA作为乏氧显像剂的可行性以及较高的图像质量,并可根据其显像结果确定乏氧区,从而制定放疗方案,且高的 ^{18}F -FAZA摄取值是肿瘤预后不良的独立预测因子^[7-9]。

1.1.3 ^{18}F -FETNIM

对 ^{18}F -FMISO的结构稍加改造,即可得到亲水性、毒性低、正常组织摄取较低的 ^{18}F -FETNIM,它在脑和骨骼中分布较少,在肾和肠中分布较多,且体内消除速率快,是近年来的研究热点。 ^{18}F -FETNIM的周围组织代谢率、脱氟率和乏氧组织代谢率均适用于PET,且优于 ^{18}F -FMISO,是一种高度稳定、耐用的放射性显像剂。然而 ^{18}F -FETNIM在组织中早期的摄取值是非常多变的,受局部血流灌注的影响较大。研究表明 ^{18}F -FETNIM反映肿瘤乏氧和氧合状态的效果是比较满意的,且治疗后生存周期短的患者往往治疗前就有较高的 ^{18}F -FETNIM摄取值, ^{18}F -FETNIM PET与 ^{18}F -3'-脱氧-3'-氟代胸苷PET联合显像能为放射治疗确定乏氧和再增殖生物学靶区,以通过剂量调强放疗提高再增殖和乏氧区域的放疗剂量,从而提高肿瘤的局部控制率和患者的远期生存质量^[10-11]。

1.1.4 ^{18}F -HX4

^{18}F -HX4的制备方法简单、方便,能选择性地浓聚于恶性肿瘤,可用于肿瘤组织乏氧情况的检测,主要涉及肾脏及胆囊,与肠道无关。 ^{18}F -HX4将有可能克服 ^{18}F -FMISO无法用于腹部空腔脏器显像的缺陷,是近年来研究的一种新型乏氧显像剂。

有研究报道 ^{18}F -HX4 注入体内后 1.5 h, 肿瘤/肌肉值与 ^{18}F -FMISO 注入后 2 h 相似, 分别为 1.94 ± 1.03 和 1.85 ± 1.01 , 且 ^{18}F -HX4 较 ^{18}F -FMISO 有更高的乏氧组织敏感性和特异性^[12], 其应用前景广阔。

1.1.5 ^{18}F -EF5 与 ^{18}F -EF3

^{18}F -EF5 注入体内后, 能快速、均匀地分布到所有组织, 并且在体内的稳定性高, 是一种非侵入性评估肿瘤乏氧的有效方法。 ^{18}F -EF5 注入肿瘤患者体内后, 4~6 h 肿瘤组织显像清晰, 且辐射剂量在安全范围内, 不同类型的肿瘤均可采用 ^{18}F -EF5 PET 进行乏氧显像^[13]。Mahy 等^[14]分析了不同氧浓度下 ^{18}F -EF3 的药代动力学及生物学分布情况, 同时对 ^{18}F -EF3 和 ^{18}F -EF5 在同一模型中用免疫荧光检测方法进行对比, 结果显示: ^{18}F -EF3 的摄取量与氧浓度呈负相关, ^{18}F -EF3 与 ^{18}F -EF5 的肿瘤/肌肉值相关。 ^{18}F -EF3 的药代动力学、生物学分布、代谢产物均与 ^{18}F -FMISO 相似, 在注射后 4 h, 两者有相似的瘤内分布, 但 ^{18}F -EF3 对乏氧的特异性较 ^{18}F -FMISO 差, 说明 ^{18}F -EF3 并不比 ^{18}F -FMISO 更具优势^[15]。

1.1.6 其他

近年来对于肿瘤乏氧显像剂的研究越来越多, 如 ^{123}I -IAZA 和 ^{124}I -IAZA, ^{123}I -IAZA 主要用于颅内肿瘤乏氧的临床研究, 但 ^{123}I -IAZA 并非理想的乏氧组织显像剂, 主要因为它在体内吸收不稳定、个体差异大、有效半衰期长达 8~12 h, 且易浓聚于甲状腺。Reischl 等^[16]对人皮肤基底细胞肿瘤 A431 的荷瘤雌性裸鼠分别采用 ^{124}I -IAZA、 ^{18}F -FAZA、 ^{18}F -FMISO 作为乏氧显像剂进行 micro PET 的对比结果显示: ^{18}F -FAZA 的肿瘤/本底值高于 ^{18}F -FMISO 和 ^{124}I -IAZA, 虽然 ^{124}I -IAZA 的肿瘤/本底值随注入时间的增加而增加, 但其比值在短时间内仍然低于 ^{18}F -FAZA。

新一代放射性碘标记的 IAZA 类化合物如 IAZG 和 IAZGP 等, 脂溶性低, 体内清除较快。有研究报道 ^{124}I -IAZG 在注射后 24~48 h 图像质量达到最佳, 全身本底逐渐消失, 有很大的乏氧显像潜力。Riedl 等^[17]用鼠肝癌模型进行 ^{124}I -IAZG PET 乏氧显像, 并与 ^{18}F -FMISO 进行对比, 结果显示 ^{124}I -IAZG 的分布与 ^{18}F -FMISO 的分布呈正相关, ^{124}I 衰变射线中正电子含量较低, 需要注射的剂量较高, 且 ^{18}F -FMISO 在 PET 图像的质量上比 ^{124}I -IAZG 有明显优势。

1.2 非硝基咪唑类乏氧组织显像剂

1.2.1 ^{18}F -FDG

^{18}F -FDG 是葡萄糖类似物, 其在体内具有与葡萄糖相似的生物学行为, 在细胞内己糖激酶的作用下转变成 6-磷酸- ^{18}F -脱氧葡萄糖, 由于 6-磷酸- ^{18}F -脱氧葡萄糖不是糖酵解的底物, 不参与葡萄糖的进一步反应, 因此滞留在细胞内而显像。 ^{18}F -FDG PET 是一种非侵入性的功能显像方法, 常用于肿瘤的诊断、分期及疗效监测。肿瘤乏氧时, 乏氧诱导因子 1 增加, 由于在 PET 显像中 ^{18}F -FDG 的摄取主要依赖于乏氧诱导因子 1 控制下蛋白质的表达, 故肿瘤对 ^{18}F -FDG 的摄取值间接反映了乏氧的水平。与 FMISO、FDG、FETNIM 相比, 在肿瘤/血浆滞留值上, FDG 最高, FETNIM 次之, 但在肿瘤/肌肉滞留值上, FETNIM 明显高于 FDG 和 FMISO, 通过肿瘤的放射性自显影显示, 乏氧区域吸收的 FETNIM 要比正常区域多^[8]。多项研究表明, ^{18}F -FDG 摄取值与肿瘤乏氧密切相关, 但亦有学者认为肿瘤 ^{18}F -FDG 摄取值与乏氧无明显联系^[19-20], 可见目前 ^{18}F -FDG PET 对肿瘤乏氧评估的意义仍存在争议。但 ^{18}F -FDG 是目前唯一被食品和药物管理局批准的可用于肿瘤 PET 显像的示踪剂, 目前广泛应用于各种肿瘤的诊断、分期、治疗指导、疗效评价及预后判断。

1.2.2 Cu-甲基缩氨基硫脲 [Cu-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone), Cu-ATSM]

另一种具有巨大潜力的 PET 乏氧显像剂是放射性铜与 ATSM 的金属络合物 Cu-ATSM, 这是一种中性亲脂性分子, 具有较高的细胞膜渗透性, 当细胞乏氧时, 它能转变成 [Cu-ATSM] 沉积在细胞中。然而其在体内的稳定性欠佳, 本底摄取水平较高, 也在一定程度上限制了其临床应用。一般常用的铜的 4 种同位素包括: ^{60}Cu (半衰期为 0.4 h)、 ^{61}Cu (半衰期为 3.32 h)、 ^{62}Cu (半衰期为 0.16 h)、 ^{64}Cu (半衰期为 12.7 h), ^{18}F -FMISO 注射后 2 h 的摄取值与 ^{64}Cu -ATSM 注射后 10 min 或 24 h 时的摄取值显著相关, 而 ^{64}Cu -ATSM 注射后 10 min 的摄取值与 ^{18}F -FDG 的摄取值无明显相关性^[21-22]。Grigsby 等^[23]研究了 ^{60}Cu -ATSM 在肿瘤组织中的摄取与乏氧相关分子标志物如血管内皮生长因子、表皮生长因子受体和碳酸酐酶 9 等的关系, 结果提示 ^{60}Cu -ATSM 是安全的放射性示踪剂, 可被用于获得高质量的肿瘤乏氧区图像, PET 显像中 ^{60}Cu -ATSM 高摄取值与血

管内皮生长因子、表皮生长因子受体和碳酸酐酶 9 等的高表达密切相关,并提示预后较差。

2 SPECT 常用的乏氧组织显像剂

SPECT 虽然在图像质量及定量分析上不如 PET,但其优点是普及度广,大中型医院均可行 SPECT 检查,且价格相对便宜,故 SPECT 乏氧显像剂亦被广泛研究。

2.1 ^{99m}Tc 标记的硝基衍生物

^{99m}Tc 标记的硝基衍生物是目前研究最多的用于 SPECT 的乏氧显像剂,主要分为: BATO(boronic acid adduct of technetium dioxime)、PnAO(propylene amine oxime)、Schiff-base 与 BnAO(butylenes amine oxime)等 4 类。BMS181321 是 PnAO 类中的一种,也是第一个采用 ^{99m}Tc 标记的 2-硝基咪唑类化合物,曾被用于探测缺血心肌的乏氧状态,但其脂溶性高、稳定性差、血液中清除速率慢、肿瘤/血流值与肿瘤/肌肉值均低,故临床应用价值不大。BRU59-21 是第二代 BMS181321 类似物,其在体内外的稳定性高、清除速率快、肿瘤/血流值及肿瘤/肌肉值较高, ^{99m}Tc -BRU59-21 用于肿瘤的乏氧显像具有安全性、可行性及特异性^[24]。

^{99m}Tc -4,9-二氮-3,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟(^{99m}Tc -4,9-diaza-3,3,10,10-tetramethyldodecan-2,11-dione dioxime, ^{99m}Tc -HL91)的结构属于 BnAO 类,其稳定性好、水溶性高、血液中清除速率快,在一系列 ^{99m}Tc 标记的硝基衍生物中显示出了更高的靶/本底值。有研究表明,在采用 ^{99m}Tc -HL91 作为乏氧显像剂的 SPECT 显像中,肿瘤乏氧区的摄取值明显高于常氧区,且 ^{99m}Tc -HL91 的摄取值能预测肿瘤治疗反应及生存率^[25]。

2.2 ^{123}I -IAZA 和 ^{124}I -IAZA

^{123}I -IAZA 和 ^{124}I -IAZA 是早先研究较多的用于 SPECT 的乏氧显像剂。大量研究证明了其用于 SPECT 显像的可行性,但其在体内不稳定、个体差异大、半衰期长、易浓聚于甲状腺等特点限制了其作为乏氧显像剂的临床应用。

3 小结

乏氧显像灵敏度的影响因素包括:乏氧显像剂在乏氧组织中的滞留量、滞留时间以及在正常组织中清除的速率,临床上理想的肿瘤乏氧组织显像剂

需具备以下条件:①无毒、体内稳定、制备简单及可重复性;②易选择性地浓聚于乏氧组织或细胞中,靶/本底值尽可能大,一般要求大于 3:1;③生物半衰期适于显像,且在乏氧组织中有一定的滞留时间;④在血液及正常组织中分布均匀、清除速率快;⑤在患者可承受的辐射剂量内显像质量高,注射与显像时间间隔短,并具有提供量化的能力。

综上所述,检测肿瘤乏氧的最终目的是克服肿瘤乏氧细胞对放化疗的抵抗,提高治疗疗效,现已有许多硝基咪唑类和非硝基咪唑类乏氧显像剂用于临床或科研。随着国内外对肿瘤乏氧显像剂研究的不断深入以及核医学技术的发展,更新、更理想的乏氧组织显像剂将会用于临床或科研。

参 考 文 献

- [1] Nakamura S. Structure of Azomycin, a new antibiotic. *Pharm Bull*, 1955, 3(5): 379-383.
- [2] Troost EG, Laverman P, Philippens ME, et al. Correlation of [^{18}F] FMISO autoradiography and pimonidazole immunohistochemistry in human head and neck carcinoma xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(10): 1803-1811.
- [3] Valable S, Petit E, Roussel S, et al. Complementary information from magnetic resonance imaging and ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography in the assessment of the response to an antiangiogenic treatment in a rat brain tumor model. *Nucl Med Biol*, 2011, 38(6): 781-793.
- [4] Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, et al. Tumor hypoxia imaging with [^{18}F] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(18): 5435-5441.
- [5] Kurihara H, Honda N, Kono Y, et al. Radiolabelled agents for PET imaging of tumor hypoxia. *Curr Med Chem*, 2012, 19(20): 3283-3269.
- [6] Yamamoto Y, Maeda Y, Kawai N, et al. Hypoxia assessed by ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography in newly diagnosed gliomas. *Nucl Med Commun*, 2012, 33(6): 621-625.
- [7] Hayashi K, Furutsuka K, Takei M, et al. High-yield automated synthesis of [^{18}F] fluoroazomycin arabinoside ([^{18}F]FAZA) for hypoxia-specific tumor imaging. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69(7): 1007-1013.
- [8] Bouvet VR, Wuest M, Wiebe LI, et al. Synthesis of hypoxia imaging agent 1-(5-deoxy-5-fluoro- α -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole using microfluidic technology. *Nucl Med Biol*, 2011, 38(2): 235-245.
- [9] Mortensen LS, Busk M, Nordmark M, et al. Assessing radiation response using hypoxia PET imaging and oxygen sensitive electrodes: a preclinical study. *Radiother Oncol*, 2011, 99(3):

- 418-423.
- [10] Zha Z, Zhu L, Liu Y, et al. Synthesis and evaluation of two novel 2-nitroimidazole derivatives as potential PET radioligands for tumor imaging. *Nucl Med Biol*, 2011, 38(4): 501-508.
- [11] Vercellino L, Groheux D, Thoury A, et al. Hypoxia imaging of uterine cervix carcinoma with ^{18}F -FETNIM PET-CT. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(11): 1065-1068.
- [12] Chen L, Zhang Z, Kolb HC, et al. ^{18}F -HX4 hypoxia imaging with PET-CT in head and neck cancer: a comparison with ^{18}F -FMISO. *Nucl Med Commun*, 2012, 33(10): 1096-1102.
- [13] Mahy P, De Bast M, Gillart J, et al. Detection of tumour hypoxia: comparison between EF5 adducts and ^{18}F -EF3 uptake on an individual mouse tumour basis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(5): 553-556.
- [14] Mahy P, De Bast M, De Groot T, et al. Comparative pharmacokinetics, biodistribution, metabolism and hypoxia-dependent uptake of ^{18}F -EF3 and ^{18}F -MISO in rodent tumor models. *Radiother Oncol*, 2008, 89(3): 353-360.
- [15] Dubois L, Landuyt W, Cloetens L, et al. ^{18}F -EF3 is not superior to ^{18}F -FMISO for PET-based hypoxia evaluation as measured in a rat rhabdomyosarcoma tumour model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(2): 209-218.
- [16] Reischl G, Dorow DS, Cullinane C, et al. Imaging of tumor hypoxia with ^{124}I -IAZA in comparison with ^{18}F -FMISO and ^{18}F -FAZA—first small animal PET results. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10(2): 203-211.
- [17] Riedl CC, Brader P, Zanzonico P, et al. Tumor hypoxia imaging in orthotopic liver tumors and peritoneal metastasis: a comparative study featuring dynamic ^{18}F -MISO and ^{124}I -IAZG PET in the same study cohort. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(1): 39-46.
- [18] Vera P, Bohn P, Edet-Sanson A, et al. Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with ^{18}F -fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with ^{18}F -fluorothymidine (FLT), and hypoxia with ^{18}F -fluoro-misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): a pilot study. *Radiother Oncol*, 2011, 98(1): 109-116.
- [19] Christian N, Deheneffe S, Bol A, et al. Is ^{18}F -FDG a surrogate tracer to measure tumor hypoxia? Comparison with the hypoxic tracer ^{14}C -EF3 in animal tumor models. *Radiother Oncol*, 2010, 97(2): 183-188.
- [20] Kaira K, Endo M, Abe M, et al. Biologic correlates of ^{18}F -FDG uptake on PET in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer*, 2011, 71(2): 144-150.
- [21] Yoshii Y, Yoneda M, Ikawa M, et al. Radiolabeled Cu-ATSM as a novel indicator of overreduced intracellular state due to mitochondrial dysfunction: studies with mitochondrial DNA-less ρ^0 cells and cybrids carrying MELAS mitochondrial DNA mutation. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(2): 177-185.
- [22] Dence CS, Ponde DE, Welch MJ, et al. Autoradiographic and small-animal PET comparisons between ^{18}F -FMISO, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT and the hypoxia selective ^{64}Cu -ATSM in a rodent model of cancer. *Nucl Med Biol*, 2008, 35(6): 713-720.
- [23] Grigsby PW, Malyapa RS, Hiquashikubo R, et al. Comparison of molecular markers of hypoxia and imaging with ^{64}Cu -ATSM in cancer of the uterine cervix. *Mol Imaging Biol*, 2007, 9(5): 278-283.
- [24] Sun X, Chu T, Wang X. Preliminary studies of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BnAO and its analogues: synthesis, radiolabeling and in vitro cell uptake. *Nucl Med Biol*, 2010, 37(2): 117-123.
- [25] Lee BF, Wang LW, Lin SH, et al. Tc-99m-HL91 imaging in the early detection of neuronal injury in a neonatal rat model of hypoxic ischemia. *Crit Care Med*, 2012, 40(6): 1930-1938.

(收稿日期: 2012-09-07)

·读者·作者·编者·

关于投稿论文中缩略语使用的规定

关于来稿中涉及的缩略语用法,本刊规定:已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、ATP、PCR、RT-PCR、CT、MRI、PET、SPECT、PET-CT等。另外,本刊允许直接使用的与放射医学和核医学相关的缩略语如下:

^{18}F -FDG: ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose); $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylenediphosphonate); $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile); $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二亚乙基三胺五乙酸($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethylenetriaminepentaacetic acid); ROI: 感兴趣区(region of interest); T/N: 靶/非靶比(the ratio of target to non-target); SUV: 标准化摄取值(standardized uptake value); TLD: 热释光剂量计(thermoluminescent dosimeter); TNM: 肿瘤、结节、转移(tumor, node, metastasis)等。

《国际放射医学核医学杂志》编辑部