

支气管肺发育不良早产儿血中 RELM- β 、VEGF 表达及意义

邵 婕 徐 艳 王 军

摘 要 **目的** 探讨早产儿生后早期血清抵抗素样分子 β (RELM- β)、血管内皮生长因子(VEGF)水平动态变化与支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月 1 日~2018 年 7 月 30 日在徐州医科大学附属医院 NICU 住院的胎龄 28~32 周,体重 <1500g,入院后应用呼吸机支持的早产儿 52 例,根据是否诊断 BPD 分为 BPD 组 28 例,非 BPD 组 24 例。采用 Western blot 法以及酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测早产儿出生后 3 天内、第 7 天、第 14 天血清 RELM- β 、VEGF 水平。**结果** 在出生后 3 天内、7 天、14 天,两组 RELM- β 表达水平随时间推移逐渐升高,各时间点 BPD 组表达均高于非 BPD 组,3 天内两组 RELM- β 表达水平比较差异无统计学意义,7 天、14 天两组 RELM- β 表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);在生后 3 天内、7 天、14 天,两组 VEGF 表达水平随时间推移逐渐升高,各时间点 BPD 组表达均低于非 BPD 组,3 天内、7 天、14 天两组 VEGF 表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** RELM- β 、VEGF 可能参与 BPD 的发生而且对 BPD 有早期预测作用。

关键词 支气管肺发育不良 RELM- β VEGF 早产儿

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.039

Expression and Significance of RELM beta and Vascular Endothelial Growth Factor in Blood of Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. Shao Jie, Xu Yan, Wang Jun. Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221006, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between serum RELM beta and vascular endothelial growth factor levels and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants in early postnatal period. **Methods** Fifty-two premature infants with gestational age of 28-32 weeks and body weight less than 1500g were selected from NICU Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2017 to July 30 2018. According to the diagnosis of BPD, they were divided into BPD group (28 cases) and non-BPD group (24 cases). Western blot and ELISA were used to detect the levels of RELM beta and vascular endothelial growth factor in serum of premature infants within 3 days, 7 days and 14 days after birth. **Results** The expression level of RELM beta in the two groups increased gradually with the passage of time within 3 days, 7 days and 14 days after birth. The expression level of RELM beta in BPD group was higher than that in non-BPD group at each time point. There was no significant difference in the expression level of RELM beta between the two groups within 3 days, 7 days and 14 days after birth; there was significant difference in the expression level of RELM beta between the two groups within 3 days, 7 days and 14 days after birth ($P < 0.05$). The expression level of vascular endothelial growth factor in BPD group was lower than that in non-BPD group at each time point. There was significant difference in the expression level of vascular endothelial growth factor between the two groups within 3 days, 7 days and 14 days ($P < 0.05$). **Conclusion** RELM beta and vascular endothelial growth factor may participate in the occurrence of BPD and play an early predictive role in BPD.

Key words Bronchopulmonary dysplasia; Resistin-like molecules- β ; Vascular endothelial growth factor; Premature infant

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿、尤其是小早产儿肺部常见疾病,近年来,伴随医疗水平的改善,小早产儿成活率大大提高,随之带来 BPD 患儿人数增多;BPD 病死率较高,存活者在早期离氧难、喂养难,婴儿期肺功能较差,再入院率明显高于正常婴儿,给患儿家庭及社会带来很大的

精神、经济压力。目前尚无有效的治疗 BPD 的办法,因此早期识别及预防 BPD 显得尤为重要。RELM- β 是一种在肺组织、血液、胃肠等组织表达的蛋白,在哮喘、COPD 等多种呼吸道疾病中起到参与血管重建、调节肺纤维化进程、发挥炎症效应等作用,而 BPD 恰恰是炎症反应修复的结果^[1];VEGF 被认为是一种促进血管新生的重要因子,对肺上皮细胞的生长发育有重要作用。本研究通过监测早产儿生后血清 RELM- β 、VEGF 水平变化,探讨血清 RELM- β 、VEGF 蛋白

表达在早产儿 BPD 早期发病过程中的作用。

对象与方法

1. 对象与分组:选取 2017 年 1 月~2018 年 7 月在徐州医科大学附属医院儿科医院 NICU 住院早产儿 52 例。纳入标准:胎龄在 28~32 周且出生体重 < 1500g,入院后即应用呼吸机支持且住院时间超过 28 天的早产儿。排除标准:先天发育畸形、严重先天性心脏病、先天性肿瘤、遗传代谢性疾病。根据有无 BPD 分为 BPD 组($n=24$)和非 BPD 组($n=28$)。BPD 诊断标准参照美国国立儿童健康与人类发展研究院在 BPD 研讨会中提出的标准:任何氧依赖($>21\%$) ≥ 28 d 的新生儿即可诊断为 BPD。本研究已通过徐州医科大学附属医院伦理学委员会批准,征得患儿家长同意,并签署知情同意书。

2. 实验方法

(1)标本收集及主要实验器材:收集患儿胎龄、出生体重、Apgar 评分、性别、分娩方式等一般资料,于出生后 3 天内、7 天、14 天分别采集外周血 1ml,肝素抗凝管保存,采集标本后 30min 内离心 15min (4°C , 2000r/min,离心半径为 10cm),分离血清,分别于 -80°C 冰箱保存。电泳仪(DYCZ-40)购自美国 Bio-Rad 公司,凝胶成像系统购自天津市汉中摄影材料厂。酶标仪(DENLEY DRAGON Wellscan MK 3)购自美国 Thermo 公司。抗人 RELM- β 、VEGF 购自美国 Bio-Rad 公司。人 RELM- β 、VEGF ELISA 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

(2)ELISA 法检测血清 RELM- β 、VEGF 水平:从 -80°C 超低温冰箱中取出保存的血浆,室温解冻后离心(3000r/min,离心半径 10cm,离心 15min),待检测。将各种试剂移至室温($18\sim 25^{\circ}\text{C}$)平衡 30min,并配制试剂备用。取出酶标板,分别设标准品孔、待测样品孔,每孔分别加标准品或待测样品 $100\mu\text{l}$,轻轻晃动混匀,贴上板贴, 37°C 温育 2h,弃去液体,甩干。每孔加生物素标记抗体工作液 $100\mu\text{l}$,覆上新的板贴,

37°C 温育 1h,弃去孔内液体,甩干,洗板 3 次。每孔加辣根过氧化物酶标记亲和素工作液 $100\mu\text{l}$,覆上新的板贴, 37°C 温育 1h,弃去孔内液体,甩干,洗板 5 次。依序每孔加底物溶液 $90\mu\text{l}$, 37°C 避光显色 15~30min。依序每孔加终止溶液 $50\mu\text{l}$,终止反应。在反应终止后 5min 内用酶标仪在 450nm 波长依序测量各孔吸光度(A 值),然后计算样本浓度。

(3)Western blot 法检测血清 RELM- β 、VEGF 水平:从 -80°C 超低温冰箱中取出保存的上清液,采用 BCA 法测定蛋白浓度水平,等量等体积($20\mu\text{l}$)蛋白样本上样。采用 80V/120V 电压电泳,使检测蛋白到达最佳分辨区;转膜将蛋白转到 PVDF 膜上,用 Western 封闭液封闭 2h,分别孵育 RELM- β 一抗(1:1000)、 β -actin 一抗(1:1000), 4°C 过夜;之后将 PVDF 膜在二抗(1:50000)中摇床孵育 2h;ECL 增强液显色;用扫描仪获取图像,运用 Image-J 图像分析软件分析各目的条带的灰度值。以 RELM- β 、 β -actin 的灰度值比值确定 RELM- β 表达的相对水平。

3. 统计学方法:应用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内不同时间点间比较采用重复测量方差分析,非正态分布计量资料(Apgar 评分)以中位数[四分位数间距, $M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用秩和检验(Kruskal-Wallis H)。计数资料采用例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料分析:BPD 组共 24 例,其中男性 14 例,女性 10 例,出生胎龄 30.44 ± 1.57 周,出生体重 $1390\pm 330\text{g}$;非 BPD 组共 28 例,其中男性 13 例,女性 15 例,出生胎龄 30.82 ± 1.70 周,出生体重 $1370\pm 220\text{g}$ 。两组早产儿出生胎龄、体重、性别等,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组早产儿临床资料比较 [$\bar{x}\pm s, M(Q1, Q3)$]

组别	n	胎龄(周)	出生体重(g)	Apgar 1min(分)	Apgar 5min(分)	男性 $n(\%)$	顺产 $n(\%)$
BPD 组	24	30.44 ± 1.57	1390 ± 330	4(3,6)	5(4,6)	14(58.3)	17(70.1)
非 BPD 组	28	30.82 ± 1.70	1370 ± 220	5(4,6)	6(5,7)	13(46.4)	16(57.1)
统计值		0.320	3.440	-1.396	-1.710	0.730	1.050
P		0.400	0.754	0.160	0.090	0.390	0.310

2. ELISA 法检测两组血清 RELM- β 、VEGF 水平:两组的血清 RELM- β 水平生后 3 天内较低,随

后逐渐上升,14 天达到高峰,组内各时间点两两比较,差异有统计学意义;BPD 组 RELM- β 水平在各

个时间点之间都高于非 BPD 组,3 天内两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),7 天、14 天两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。两组的血清 VEGF 水平生后 3 天内最低,后逐渐上升,14 天最高,

组内不同时间点之间两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$);各个时间点 BPD 组的 VEGF 水平均低于非 BPD 组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 2 各组早产儿不同时间点血清 RELM-β 水平比较 (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	≤3 天	7 天	14 天	<i>F</i>	<i>P</i>
BPD 组	24	12.270 ± 1.545	22.006 ± 8.096	31.142 ± 8.041	100.445	0.000
非 BPD 组	28	10.938 ± 1.574	13.956 ± 3.757	14.972 ± 3.421	27.606	0.000
<i>t</i>		0.095	16.124	14.428		
<i>P</i>		0.759	0.000	0.000		

3. Western blot 法检测两组血清 RELM-β 水平:两组的血清 RELM-β 水平生后 3 天内较低,随后逐渐上升,14 天达到高峰,组内各时间点两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$);BPD 组 RELM-β 水平在各个时间点之间都高于非 BPD 组,3 天内两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),7 天、14 天两组

VEGF 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 4、图 1。两组的血清 VEGF 水平生后 3 天内最低,后逐渐上升,14 天最高,组内不同时间点之间两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。各个时间点 BPD 组的 VEGF 水平均低于非 BPD 组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 5、图 2。

表 3 各组早产儿不同时间点血清 VEGF 水平比较 (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	≤3 天	7 天	14 天	<i>F</i>	<i>P</i>
BPD 组	24	157.052 ± 6.942	166.993 ± 29.671	303.574 ± 44.482	279.992	0.000
非 BPD 组	28	283.551 ± 12.270	457.002 ± 68.333	588.573 ± 104.512	87.228	0.000
<i>t</i>		7.243	7.722	19.062		
<i>P</i>		0.010	0.008	0.000		

表 4 各组早产儿不同时间点血清 RELM-β 蛋白表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	≤3 天	7 天	14 天	<i>F</i>	<i>P</i>
BPD 组	24	0.307 ± 0.037	0.588 ± 0.215	0.709 ± 0.186	80.920	0.000
非 BPD 组	28	0.273 ± 0.041	0.365 ± 0.056	0.450 ± 0.099	32.215	0.000
<i>t</i>		0.369	12.326	13.292		
<i>P</i>		0.546	0.001	0.001		

表 5 各组早产儿不同时间点血清 VEGF 蛋白表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	≤3 天	7 天	14 天	<i>F</i>	<i>P</i>
BPD 组	24	0.300 ± 0.071	0.369 ± 0.071	0.656 ± 0.867	432.704	0.000
非 BPD 组	28	0.472 ± 0.099	0.665 ± 0.109	0.866 ± 0.153	68.947	0.000
<i>t</i>		4.468	4.597	10.622		
<i>P</i>		0.035	0.037	0.002		

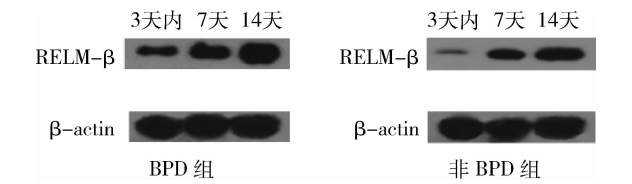


图 1 Western blot 法检测两组血清 RELM-β 表达水平

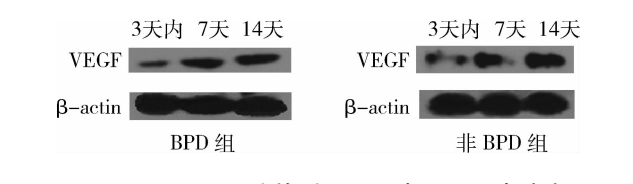


图 2 Western blot 法检测两组血清 VEGF 表达水平

讨 论

支气管肺发育不良发病原因多种,极低出生体

重、机械通气等为 BPD 的高危发病因素^[2]。现多认为 BPD 的发病是以遗传易感性为基础,宫内、出生后

多种不利因素的共同作用下引起肺损伤及损伤后异常修复, IL-8、TGF- β 、MMP-9 等多种细胞因子参与其中^[3,4]。BPD 尚无有效治疗手段,且预后不佳。BPD 患儿在新生儿期用氧时间长,易合并早产儿视网膜病变、呼吸机相关肺炎等疾病,严重可致死亡;在婴儿期至青春期,合并哮喘等呼吸道疾病的概率较大,神经系统障碍发生率也显著高于非 BPD 早产儿^[5,6]。

抵抗素样分子 β (RELM- β) 是抵抗素样分子家族中的一员,目前被发现的家族成员还有 RELM- α 、resistin、RELM- δ 。RELM- β 与 RELM- α 有密切同源性。在小鼠肺组织中,RELM- α 通过 ERK/MAPK-PI₃K/Akt 信号通路参与肺损伤后的肺血管重塑、肺动脉高压等过程,也参与小鼠支气管肺发育不良的发病^[7,8]。RELM- β 最早在结肠发现,后来被证实也在肺、心脏等组织中也有表达,RELM- β 可作为促有丝分裂因子,诱导小鼠的肺纤维化,刺激气道上皮细胞增殖,促进黏蛋白、生长因子等多种转化介质的产生,参与肺血管重塑^[9]。有研究者在探究 RELM- β 在气道重塑中作用的体外实验中发现,当 RELM- β 的表达增多时,RELM- β 可诱导气道上皮细胞增殖,通过 ERK/MAPK-PI₃K/Akt 信号通路,促进血管内皮生长因子(VEGF)分泌,这也说明 RELM- β 与 RELM- α 在不同物种内可能通过相似的通路发挥作用^[10]。

VEGF 在富血管组织中皆有分布,如肿瘤组织、肺组织等,在肺组织中,由 II 型肺泡上皮细胞分泌,对肺血管的形成、修复起到举足轻重的作用,可通过 PLC-IP₃-前列腺素通路改善血管通透性,经 PI₃K/Akt-NOS-NO 通路刺激血管新生,通过 PI₃K-PIP₃-Akt/PKB 通路信号通路减轻肺泡损伤,在慢性阻塞性肺疾病、非小细胞肺癌中与疾病严重程度相关^[11]。有研究表明 BPD 小鼠肺组织内呈低水平的 VEGF 分布,提示低 VEGF 与 BPD 发病相关,应用重组 VEGF 治疗后的受损肺组织的肺泡数量及肺微血管密度得到一定程度的改善^[12]。

综上所述,参与多种肺部、血管相关性疾病病理生理过程的 RELM- β 、VEGF 在 BPD 发生过程中可能也发挥一定的作用。本研究中患儿胎龄、体重小,肺发育不成熟,绝大部分有氧气应用史,而在临床治疗过程中,呼吸支持常伴随着氧供给、机械通气损伤、氧自由基生成,损伤肺组织;另外宫内、宫外感染等可引起炎症因子的大量释放,造成气道损伤,在各

方面综合因素影响下,导致了 BPD 的形成。本研究结果显示,BPD 组患儿各个时间点 RELM- β 表达均高于非 BPD 组,3 天内两组 RELM- β 水平比较差异无统计学意义,7 天、14 天两组 RELM- β 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 VEGF 表达水平生后 3 天内最低,后逐渐上升,14 天最高,各个时间点 BPD 组的 VEGF 水平均低于非 BPD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果提示,BPD 早产儿 RELM- β 表达水平较高,而 BPD 早产儿 VEGF 表达水平则低于非 BPD 早产儿。

有国外研究提示 BPD 早产儿出生后体内 VEGF 水平低于非 BPD 早产儿^[13]。这与本研究结果相符合,VEGF 水平表达减低和 BPD 的发病相关,联合应用 VEGF、Ang-II 等干预后的 BPD 小鼠肺组织呈现出新生血管网增多、肺部炎症及水肿明显减轻等现象,提示 VEGF 参与肺损伤后的修复,BPD 患儿体内 VEGF 水平低恰恰可能导致肺损伤后修复不足^[14]。前文提到 RELM- β 分泌增多后可刺激 VEGF 的正向生成,笔者推测,在 BPD 的病理生理改变开始后,机体可能通过代偿性上调 RELM- β 的分泌,刺激 VEGF 正向生成,从而促进微血管新生,调节毛细血管通透性,改善肺泡氧合,对高氧、机械通气等造成的肺损伤进行修复,改善停滞的肺发育;当病情进展,肺损伤越来越重时,机体或选择进一步增加 RELM- β 的分泌来代偿加重的肺损伤。

综上所述,笔者推测 RELM- β 、VEGF 可能作为保护性细胞因子,参与 BPD 患儿早期发病后的组织损伤修复,这为预测、干预 BPD 早期发病与进展提供更多思路。但是本研究样本量较小,追踪时间较短,尚未监测到 RELM- β 水平的高峰时间点,在接下来的进一步研究中,需进一步扩大样本量,延长监测时间,深入探究 RELM- β 在 BPD 发展过程中的意义。

参考文献

- 1 虞超,刘升明.抵抗素样分子 β 与炎症反应[J].内科,2016,11(3):370-373
- 2 尹燕丹,祁媛媛,洪达,等.早产儿支气管肺发育不良危险因素及 2 岁时随访结局[J].中国循证儿科杂志,2016,11(2):113-117
- 3 Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia[J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(3):305-313
- 4 Zhang ZQ, Huang XM, Lu H. Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants; a systematic review[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(1):15-23
- 5 Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia[J]. Semin Perinatol, 2006, 30(4):219-226

- 6 Wang C, Jiang ZD. Brainstem auditory abnormality in extremely premature babies and the impact of neonatal bronchopulmonary dysplasia [J]. Acta Obstet Gynecol Scandinav, 2018, 97(5):545-551
- 7 田禾荣, 戴爱国, 蒋永亮. RELM 调控信号通路在低氧与炎症中的作用研究进展[J]. 生命的化学, 2016, 3:363-371
- 8 普佳睿, 吴泽华, 童强松, 等. 缺氧诱导丝裂原因子在小鼠支气管肺发育不良模型中的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(7):943-945
- 9 Angelini DJ, Su Q, Yamaji - Kegan K, *et al.* Resistin - like molecule - β in scleroderma - associated pulmonary hypertension[J]. Am J Respirat Cell Mol Biol, 2009, 41(5):553-561
- 10 Lin C, Li X, Luo Q, *et al.* RELM - β promotes human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation via FAK - stimulated surviving [J]. Exp Cell Res, 2017, 351(1):43-50
- 11 Koch S. Signal transduction by vascular endothelial growth factor re-

- ceptors[J]. Cold Spring Harbor Perspect Med, 2011, 2(7):a006502
- 12 Kunig AM, Balasubramaniam V, Markham NE, *et al.* Recombinant human VEGF treatment enhances alveolarization after hyperoxic lung injury in neonatal rats[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005, 289(4):L529
- 13 Fujioka K, Shibata A, Yokota T, *et al.* Association of a vascular endothelial growth factor polymorphism with the development of bronchopulmonary dysplasia in Japanese premature newborns[J]. Sci Rep, 2014, 4(4):4459
- 14 李秋平. 慢病毒介导转染 VEGF 和 Ang1 基因的小鼠骨髓间充质干细胞对氧诱导新生鼠 BPD 模型的干预研究[M]. 上海:第二军医大学, 2014:87-99

(收稿日期:2018-12-19)

(修回日期:2019-01-22)

(接第 187 页)

- 9 Bleau AM, Redrado M, Nistal - Villan, *et al.* EmiR - 146a targets c - met and abolishes colorectal cancer liver metastasis[J]. Cancer Lett, 2018, 414:257-267
- 10 梁红格, 王孟昭. c - MET 在非小细胞肺癌中的作用机制及其治疗和检测[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(12):745-751
- 11 Casadevall D, Gimeno J, Clavé S, *et al.* MET expression and copy number heterogeneity in nonsquamous non - small cell lung cancer (nsNSCLC) [J]. Oncotarget, 2015, 6(18):16215-16226
- 12 Hong H, Chen F, Zhang Y, *et al.* New radiotracers for imaging of vascular targets in angiogenesis - related diseases[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 76:2-20
- 13 Perk LR, Stigter - van Walsum M, Visser GW, *et al.* Quantitative PET imaging of Met - expressing human cancer xenografts with ^{89}Zr - labelled monoclonal antibody DN30 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(10):1857-1867
- 14 Jagoda EM, Lang L, Bhadrasetty V, *et al.* Immuno - pET of the hepatocyte growth factor receptor met using the 1 - Armed antibody onartuzumab[J]. J Nucl Med, 2012, 53(10):1592-1600
- 15 Rucki AA, Xiao Q, Muth S, *et al.* Dual inhibition of hedgehog and c - met pathways for pancreatic cancer treatment[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(11):2399-2409
- 16 Li K, Tavaré R, Zettlitz KA, *et al.* Anti - MET immunoPET for non - small cell lung cancer using novel fully human antibody fragments [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(11):2607-2617
- 17 Luo H, Hong H, Slater MR, *et al.* PET of c - met in cancer with ^{64}Cu - labeled hepatocyte growth factor [J]. J Nucl Med, 2015, 56(5):758-763
- 18 van Scheltinga AT, Lub - de Hooge MN, Hinner MJ, *et al.* In vivo visualization of MET tumor expression and anticalin biodistribution with the MET - specific anticalin ^{89}Zr - PRS - 110 PET tracer [J]. J Nucl

Med, 2014, 55(4):665-671

- 19 Kim EM, Park EH, Cheong SJ, *et al.* Characterization, biodistribution and small - animal SPECT of I - 125 - labeled c - Met binding peptide in mice bearing c - Met receptor tyrosine kinase - positive tumor xenografts[J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(4):371-378
- 20 Kim EM, Park EH, Cheong S, *et al.* In vivo imaging of mesenchymal - epithelial transition factor (c - Met) expression using an optical imaging system[J]. Bioconjug Chem, 2009, 20(7):1299-1306
- 21 Li W, Zheng H, Xu J, *et al.* Imaging c - Met expression using ^{18}F - labeled binding peptide in human cancer xenografts [J]. PLoS One, 2018, 13(6):e0199024
- 22 Burggraaf J, Kamerling IMC, Gordon PB, *et al.* Detection of colorectal polyps in humans using an intravenously administered fluorescent peptide targeted against c - Met [J]. Nat Med, 2015, 21(8):955-961
- 23 Arulappu A, Battle M, Eisenblatter M, *et al.* c - Met PET imaging detects early stage loco - regional recurrence of basal - like breast cancer[J]. J Nucl Med, 2016, 57(5):765-770
- 24 Wiest EJ, Smith HJ, Hollingsworth MA. Met receptor inhibitor SU11274 localizes in the endoplasmic reticulum[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501(4):858-862
- 25 Wu C, Tang Z, Fan W, *et al.* In vivo positron emission tomography (PET) imaging of mesenchymal - epithelial transition (MET) receptor[J]. J med Chem, 2010, 53(1):139-146
- 26 Zhan Z, Peng X, Sun Y, *et al.* Evaluation of deuterium - labeled JNJ38877605: pharmacokinetic, metabolic, and in vivo antitumor profiles[J]. Chem Res Toxicol, 2018, 31(11):1213-1218
- 27 Lath DL, Buckle CH, Evans HR, *et al.* ARQ - 197, a small - molecule inhibitor of c - Met, reduces tumour burden and prevents myeloma - induced bone disease in vivo[J]. PLoS One, 2018, 13(6):e0199517

(收稿日期:2019-12-03)

(修回日期:2019-01-24)