

PET 分子成像在肺部疾病诊疗中的临床转化应用

苗 爽 杨丽丽 陈维芝 徐佐宇 孙夕林

摘 要 分子影像学是指在活体状态下,应用影像学方法对人或动物体内的细胞和分子水平生物学过程进行成像、定性和定量研究的一门学科。分子成像技术具有高靶向性、高特异性等优势,因而能够克服传统成像技术的局限性,从而实现分子水平的精准诊断及治疗。分子影像学中的分子成像探针是实现细胞及分子蛋白等成分可视化的核心和关键,尤其是正电子放射性核素标记类的分子成像探针,因正电子发射计算机断层显像(PET/CT)的广泛应用,且放射性核素成像技术具有敏感度高、可定量、临床转化潜力等优势,是目前唯一可以绝对定量评价体内分子水平改变的分子成像技术,在目前分子影像学研究领域占据着极其重要的地位。肺部疾病发生率逐年增高,可通过 CT 等影像学手段进行检测但不易鉴别,PET/CT 分子成像研究致力于通过研发靶向新型正电子放射性核素标记类的分子成像探针解决肺部疾病的分子水平精准诊断、治疗疗效监测及探查有无远处转移等方面的重大问题。鉴于分子成像的最终目的是应用于临床诊疗,本篇综述拟以肺癌、慢性阻塞性肺气肿、哮喘及特发性肺纤维化为例,聚焦近几年应用于这 4 种常见肺部疾病的靶向性的 PET 分子成像探针及其在临床转化中的应用。

关键词 正电子发射计算机断层成像 分子成像探针 肺部疾病 临床转化

中图分类号 R8 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.008

分子影像学是分子生物学和临床医学之间的交叉学科,在肺部疾病的诊疗中起重要作用。分子影像是在细胞和分子水平上,对人或者其他生命体内的生物学过程进行的成像、表征和测量。分子成像技术,具有精准、靶向等优势,可以克服传统成像技术的局限性,以实现在分子水平对疾病的精确诊断及治疗。分子成像探针是分子影像实时监测分子水平代谢及功能信息的核心和关键。尤其以具有高敏感度、高特异性、生物相容性等优点的正电子放射性核素标记类的分子成像探针最具代表性。PET/CT 应用广泛,主要分 3 大部分,即基因成像、酶成像和受体显像,目前临床最常用的为受体显像可充分体现 PET/CT 在分子成像中的作用和价值。其 PET 成像技术有以下几个优点:实时动态监测、敏感度高、绝对定量、临床转化潜力大等。

PET 成像技术可以从分子水平获得放射性药物在相应靶点的表达信息,对疾病全面发现病灶、精确定位、判断良恶性及在分子水平上分期分型等方面具

有巨大研究潜力。近年来肺部疾病发生率高,使用影像学方法可进行检测但不易进行鉴别诊断。PET/CT 分子成像致力于通过研发新型靶向分子成像探针,解决肺部疾病的高度特异性诊断、分期,开辟新的诊疗途径等重大问题。因分子成像最终目的是应用于临床诊疗,本文以肺癌、慢性阻塞性肺气肿、哮喘及特发性肺纤维化为例聚焦靶向性的 PET 分子成像探针及其在临床应用。本综述以期新型靶向性正电子放射性药物的设计、合成、研发和应用提供理论依据和数据支撑,为新型的分子成像探针的转化应用提供全新思路及拓宽领域应用。

一、PET 分子成像在肺癌诊疗中的临床转化应用

在全球男性中与癌症相关的首要死亡原因是肺癌,也是女性的第二大主要死亡原因。2018 年统计表明,美国与癌症相关的死亡 25% 以上由肺癌引起^[1]。随着肺癌发生率越来越高,大部分患者确诊已处于中、晚期阶段,错失医治最佳时机。非小细胞肺癌是肺癌的主要组织学亚型,其 IV 期非小细胞肺癌患者的预后很差,5 年生存率 < 5%。对肺癌早期特异性诊断,适当分期分型,评估肺病治疗效果对改善肺癌患者的转归及预后十分重要。

1. 早期鉴别肺部疾病良恶性:据报道美国每年新发约 150000 例孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN)患者^[2]。SPN 因其可能是炎症、感染或肺癌

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2015CB931800);国家自然科学基金资助项目(81627901);黑龙江省自然科学基金委青年科学基金资助项目(QC2018098);哈尔滨市科技创新人才研究专项基金资助项目(2017RAQXJ162)

作者单位:150028 哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MR 中心

通讯作者:孙夕林,电子信箱:sunxl@ems.hrbmu.edu.cn

的起因,引起人们极大关注。传统影像学方法由于其二维特性疾病检测能力受到限制。随着胸部 CT 广泛应用 SPN 的检出率显著提高。开发新型 PET 分子靶向相关的高敏感度探针,有助于鉴别诊断 SPN 的良性和恶性,早期诊断肺部疾病。Ebenhan 等^[3]报告了一种⁶⁸Ga 放射标记的 RGD 肽试剂盒,对非人灵长类动物的血液和尿液进行药代动力学和生物分布分析,展现出良好示踪剂性质。进一步研究该试剂盒临床相关性,在 3 例临床肺病患者中进行适用性评估,⁶⁸Ga-NOTA-RGD 可在人非恶性组织中描绘出 SPN,有益于临床医师制定下一步治疗方案。

2. EGFR 靶向肺癌分子成像探针:非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌病例的 80%,其肺腺癌中表达表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的肿瘤占 60%以上,EGFR 属于酪氨酸激酶受体家族,包括细胞外配体结合域、疏水跨膜结构域以及细胞内酪氨酸激酶结构域。

西妥昔单抗是一类直接靶向 EGFR 胞外段结构域单克隆抗体,阻断下游信号通路转导。以往的报道中用⁸⁹Zr(78.41h)或¹⁷⁷Lu(6.65 天)标记西妥昔单抗比⁶⁴Cu 标记的分子探针具有更长的物理半衰期,而且由于大分子蛋白低清除率和组织穿透性,24h 后才能在肿瘤中观察到这些放射性标记抗体的 EGFR 表达,限制了这类探针在临床方面的应用^[4,5]。所以,Pyo 等^[6]的研究中未使用单克隆抗体而是使用⁶⁴Cu 标记一种新型蛋白支架 repebody (rEgA),可直接靶向 EGFR 胞外段结构域。注射⁶⁴Cu-rEgA 1h 后可观察到肿瘤中 EGFR 高表达,该探针可作为诊断 EGFR 阳性肺癌的有潜力的成像工具。

在 30%~50% 的亚洲 NSCLC 患者中,最常检测到的为 EGFR 酪氨酸激酶结构域激活突变。Abourbeh 等^[7]合成¹¹C-erlotinib 评估动物模型中 4 种 EGFR 表达不同的 TK 域中常见的激活突变 NSCLC 细胞系。PET 动物在体显像发现¹¹C-erlotinib 在 delE746-A750 突变(HCC827)肿瘤模型中摄取最高且持续时间长,可用于实时动态检测 EGFR 的突变状态。为了通过 PET 成像无创检测适用于 EGFR-TKI 治疗的原发性 L858R 突变患者,Makino 团队合成了^{[18}F]FTP2^[8]。在荷瘤鼠动物 PET 研究中,表达 L858R 突变 EGFR 的 H3255 肿瘤比表达 L858R/T790M 双突变 EGFR 的 H1975 肿瘤摄取更高,^{[18}F]FTP2 在应用于临床检测 EGFR-TKI 治疗敏感的 NSCLC 患者可

能有巨大潜力。

3. NSCLC 患者是否 EGFR 突变分型中的应用:为了鉴定可能受益于 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗的 NSCLC 患者,简化靶向治疗前的患者分层与选择。2018 年,Sun 等^[9]研发了一种新型分子成像探针¹⁸F-MPG。临床前研究对荷瘤鼠进行¹⁸F-MPG PET 成像及生物分布,从定量结果中明显看到,¹⁸F-MPG 摄取的高低与 EGFR 突变状态存在高度相关性。EGFR 突变型 HCC827 肿瘤对¹⁸F-MPG 的摄取明显高于 EGFR 野生型和二次突变耐药型肿瘤对¹⁸F-MPG 的摄取程度。说明该探针可以筛选出 EGFR 突变型患者。因为在 EGFR 分型中,EGFR 突变型患者是药物敏感型,使用相应的靶向药物治疗可能会更有效。为了验证了这一预期,其团队成功的将¹⁸F-MPG 进行临床转化,应用于 75 例肺癌受试者中,经过筛选的药物敏感型患者症状缓解率为 81.58%,未经筛选的患者症状缓解仅占 46.48%。同时该探针可以用来指示患者是否出现二次突变以致产生耐药性,根据探针摄取的吸收值大幅度变动及时调整治疗方案。这种新型有效的基于分子成像的分子分型技术,对实现肺癌的先“诊”后“疗”精准临床策略有巨大应用价值。

4. 肺癌治疗中的应用:肺源性神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NET)主要包括小细胞肺癌、大细胞肺癌、典型类癌和非典型类癌。NET 的症状表现形式各异,对 NET 进行诊断及治疗具有极大挑战性。正电子发射断层扫描 PET 与⁶⁸Ga 标记药物 DOTATATE, DOTATOC 和 DOTANOC 最近已成为 NET 患者成像的首选方法,使用⁶⁸Ga 标记放射性药物 PET 成像对肺部典型/非典型类癌患者检出率达到 90%^[10]。Backhaus 等^[11]的研究中使用¹⁷⁷Lu 标记药物 DOTATATE,并对 1 例 54 岁的非典型(WHO II 级)脑膜瘤男性患者进行 1 个周期的¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的肽受体放射性核素治疗(PRRT),治疗后发现了先前未发现的非典型脑膜瘤肺部转移引起的胸腔摄取。该病例呈现¹⁷⁷Lu-DOTATATE 在临床上识别恶性肿瘤肺转移方面的价值。最新的研究中,Zhang 等^[12]报告了患有前列腺癌肺转移的 1 例患者,该患者接受了¹⁷⁷Lu-PRLT 前列腺特异性膜抗原放射配体疗法(PRLT),患者对治疗耐受性良好无明显不良反应,治疗后肺转移肿瘤完全消退。在今后的研究中¹⁷⁷Lu 标记的分子探针可能在临床上检测肺癌的同时治疗肺癌,实现诊疗一体化。

二、PET 分子成像在慢性肺病诊疗中的临床转化应用

慢性呼吸系统疾病包括慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 及哮喘。COPD 可出现呼吸困难、反复性呼吸道感染等症状,与已知的危险因素如暴露于烟草烟雾和职业蒸汽有关^[13]。诊断 COPD 的金标准是肺功能测试 (PFT),支气管扩张剂后 1s 内所占比例与强制肺活量之比 (FEV_1/FVC) < 0.70 表示持续气流受限^[13]。传统的影像学检查为人们理解 COPD 做出了重大贡献,相比于胸部 X 线片和 CT,PET 扫描空间分辨率更高在分子水平诊断疾病更有价值 (表 1)。哮喘是另一种常见的慢性呼吸系统疾病,可导致气流阻塞和类似于 COPD 的症状,但不同之处在于,通过适当的治疗可治愈哮喘。哮喘有以下几种特征:间歇性呼吸困难、间歇性咳嗽和喘息。PFT 可用于哮喘的诊断性检查,但是哮喘症状间歇性发生,检查结果通常是正常的。所以胸部 X 线片和 CT 扫描对哮喘的诊断作用很小,通常不会显示任何结构异常。

表 1 常用肺部成像方式特征

成像方式	分辨率	成像信息	辐射暴露
X 射线	< 100 μm	解剖结构	有
CT	< 100 μm	解剖结构	有
PET	1 ~ 2mm	分子水平,代谢	有
MR	< 100 μm	解剖结构,代谢	无

考虑到传统的影像学方法在慢性呼吸系统疾病的诊断中起着有限的作用,因此开发新型 PET 分子成像探针可为新的策略。诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 是在肺上皮中组成性表达的 3 种一氧化氮合酶同工型之一,与哮喘和 COPD 的严重程度和进展相关,在许多以炎症为特征的慢性呼吸道疾病中表达均增加。¹⁸F (+ / -) NOS 是一种靶向 iNOS 的 PET 示踪剂,已在内毒素诱导的肺部炎症动物模型中进行了临床前评估^[14]。为了证明该示踪剂在人类中的表现类似,Huang 等^[15]在健康志愿者中对内毒素诱导的肺部炎症进行成像的能力进行评估,内毒素滴入右肺之前的和之后 16h 内进行 PET 动态成像。使用 Logan 图分析将 ¹⁸F (+ / -) NOS 定量化为分布体积比 (DVR),除了无法检测到 iNOS 的受试者外,所有受试者的 DVR 均升高,¹⁸F (+ / -) NOS DVR 的变化取决于 iNOS 的存在,这些数据说明 ¹⁸F (+ / -) NOS 摄取具有特异性。炎症引起的水肿可导致放射性药物

的非特异性保留,在这种情况下,尽管存在水肿,仍未保留 ¹⁸F (+ / -) NOS,进一步支持了该示踪剂对肺中 iNOS 蛋白表达成像的潜在效用。因此,量化 iNOS 水平的成像方法以及该示踪剂在志愿者中的临床应用可能对于研究 iNOS 对哮喘和 COPD 的严重程度和进展非常有用。

同时,免疫细胞参与慢性肺部疾病的发展也是一个重要课题,Jones 等^[16]评估了 COPD 和哮喘患者的嗜中性粒细胞浸润和巨噬细胞的存在。应用与 ¹⁸F - FDG 相关的 PET 成像来评估代谢,并用 ¹¹C - PK11195 作为巨噬细胞的标志物,研究人员发现,COPD 和哮喘患者的 ¹⁸F - FDG 摄取量比健康患者增加了 2.7 和 2.5 倍,而哮喘和 COPD 患者的 ¹¹C - PK11195 在组织和血浆的分布比率均比正常患者更高,进一步说明 COPD 和哮喘摄取 ¹⁸F - FDG 的区别可能来自嗜中性粒细胞活化的状态不同。另一组实验也提供了有说服力的证据,表明嗜中性粒细胞活化在 COPD 发病机制中至关重要^[17]。可为临床上探索 COPD 发病机制提供新思路。PET 分子成像的 COPD 和哮喘相关研究还处于待开发领域,需要进一步探索其在慢性肺病中的应用价值。

三、PET 分子成像在特发性肺纤维化诊疗中的临床转化应用

在美国和其他地方特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 的发生率及病死率呈逐年增加趋势^[18]。随着特发性肺纤维化病情进展,肺部损伤越来越严重,严重影响了人体呼吸功能,且 IPF 药物治疗效果不显著、预后差,对其进行诊断及治疗监测是目前研究重点。影像学指标可以提供结构和表型信息,以帮助指导个性化治疗,并且可能比肺功能测试更敏感、更具体。高分辨率计算机断层扫描 (HRCT) 扫描可以帮助诊断疾病,但为 IPF 制定精确的、普遍公认的诊断标准仍是一个挑战。PET/CT 成像显示纤维化的肺组织 ¹⁸F - FDG 高摄取,但结构上看起来正常的区域也似乎具有较高的标准摄取值,因此有必要通过未来的研究进行进一步探索^[19]。Xiong 等^[20,21]通过气管内滴注博来霉素 (BLM) 建立了大鼠模型,并对实验组和对照组中分别进行 ¹⁸F - ML - 8、¹⁸F - ML - 10 和 ¹⁸F - FDG 的 PET/CT 成像。BLM 处理的大鼠模型中 ¹⁸F - ML - 8、¹⁸F - ML - 10 的肺与肌肉相对摄取率均高于 ¹⁸F - FDG 的相对摄取率,病理检查也显示 BLM 处理的大鼠肺羟脯氨酸含量更高。¹⁸F - ML - 8 与 ¹⁸F - ML - 10 可更精确地评

估大鼠模型肺纤维化的进展程度,有望对临床肺纤维化的非侵入性诊断提供思路。

近年来对胶原蛋白降解标志物、活化巨噬细胞、细胞转化生长因子作为诊断和预后的生物学标志物进行了大量研究。Desogere 等^[22]研发了一种基于肽的 PET 靶向探针⁶⁸Ga - CBP8, PET 成像肺部⁶⁸Ga - CBP8 摄取与肺纤维化小鼠的胶原蛋白含量有关,进一步证明了该探针可量化动物模型肺纤维化,监测治疗反应,具有检测 IPF 临床患者肺组织样本纤维化程度的能力。⁶⁸Ga - CBP8 有望在今后临床研究中实现对肺纤维化患者的非侵入性成像。同时定量检测该探针客观地评估疾病的进展变化,对 IPF 和其他纤维化肺病的抗纤维化治疗有重要潜在应用价值。

叶酸受体 - β (FR - β) 是一种细胞表面标志物,仅在疾病状态下活化的巨噬细胞中表达。为了评估¹⁸F - AzaFol 的应用前景,Schniering 等^[23]对博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型进行 PET/CT 成像,¹⁸F - AzaFol 在肺部积累反映了疾病的进展。为了确定 FR - β 在巨噬细胞阳性表达,对人肺纤维化组织进行免疫组化叶酸受体 - β 半定量评估,特发性纤维化患者的 FR - β 表达增加了 3 ~ 4 倍,同时 FR - β 组织表达与放射性分子成像探针摄取具有良好的相关性,也表明¹⁸F - AzaFol PET/CT 可用于检测巨噬细胞相关的纤维化肺病,并有望进行临床转化。以靶向表达 FR - β 的巨噬细胞的分子免疫疗法可能是 IPF 的有前途的治疗方法。对 IPF 的发展至关重要的细胞转化生长因子 - β (TGF - β) 的激活与整联蛋白 α v β 6 密切相关。

IPF 肺组织中 α v β 6 的表达上调,且 α v β 6 水平升高与疾病进展和不良预后有关,这表明 α v β 6 抑制剂可能对 IPF 患者治疗有益。先前已证明在肺纤维化小鼠模型中,吸入 α v β 6 抑制剂 GSK3008348 可抑制 TGF - β 的激活。最新研究表明使用 α v β 6 特异性分子成像探针 [¹⁸F]FB - A20FMDV2 的 PET 成像可提供一种非侵入性的方法来测量 α v β 6 的表达^[24]。对 15 例参与者进行研究,通过肺分配量 (VT) 衡量 [¹⁸F]FB - A20FMDV2 的肺摄取,与健康参与者比较,IPF 患者 α v β 6 表达增加,该分配系数也成功定量了 α v β 6。此外, [¹⁸F]FB - A20FMDV2 可在两周的时间内重复使用 PET 测量。最近一项独立研究报告了另一种 α v β 6 特异性 PET 分子成像探针 [¹⁸F]FP - R01 - MG - F2 也有相似结果^[25]。以上研究表明,研发新

型 PET 分子成像探针应用于 IPF 患者临床诊疗以及评估 IPF 患者治疗效果有较好的前景。

四、展 望

近年来,随着对肺癌、COPD、哮喘和特发性肺纤维化分子机制的深入研究,分子成像探针应用于肺部疾病中临床诊疗成为一大热点。对靶点成像其关键在于 PET 分子成像探针研发,在研发过程中需要注意一些问题:(1)正电子放射性核素标记大分子蛋白研发的分子成像探针清除率及组织穿透性等有待于提高,可以尽量降低靶向基团分子量并对探针进行修饰调整水溶性,选用小分子类或多肽等用于探针研发。(2)分子成像探针在非靶器官中积累导致肿瘤/背景值低、肝胆系统摄取背景噪声高、图像质量不佳问题,关键在于分子成像探针靶向性特异性,因此,高亲和性的标记前体急需被发现和应用。(3)放射性核素探针标记过程中半衰期过短不适合进行多步复杂标记,半衰期过长对正常组织损伤大不适用于临床,因此放射性核素的选择需紧密结合分子成像的目的,研发临床转化容易且安全性高新型分子成像探针。(4)分子成像探针临床应用中会存在免疫原性反应或相关生物学效应对人体造成危害问题,需对药代动力学进行改进以提高生物安全性,同时重视分子成像探针的质量控制等。

综上所述,改善放射性核素分子成像探针制备,提高分子成像探针无创检测肺部疾病能力,有益于 PET 分子成像在肺部疾病的临床应用。相信在未来的研究中,开发新型安全的放射性核素探针进行靶向成像,有望促进 PET 分子成像无创检测的肺部疾病在临床转化应用中的发展。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7 - 30
- 2 Tang K, Wang L, Lin J, et al. The value of ¹⁸F - fdg pet/ct in the diagnosis of different size of solitary pulmonary nodules [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(11): e14813
- 3 Ebenhan T, Schoeman I, Rossouw DD, et al. Evaluation of a flexible nota - rgd kit solution using gallium - 68 from different ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga - generators: pharmacokinetics and biodistribution in nonhuman primates and demonstration of solitary pulmonary nodule imaging in humans [J]. Mol Imaging Biol, 2017, 19(3): 469 - 482
- 4 Song IH, Lee TS, Park YS, et al. Immuno - pet imaging and radioimmunotherapy of ⁶⁴Cu - /¹⁷⁷Lu - labeled anti - egfr antibody in esophageal squamous cell carcinoma model [J]. J Nucl Med, 2016, 57(7): 1105 - 1111
- 5 Aerts HJ, Dubois L, Perk L, et al. Disparity between in vivo egfr expression and ⁸⁹Zr - labeled cetuximab uptake assessed with pet [J]. J Nucl Med, 2009, 50(1): 123 - 131
- 6 Pyo A, Yun M, Kim HS, et al. ⁶⁴Cu - labeled repebody molecules

- for imaging of epidermal growth factor receptor – expressing tumors [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(2): 340 – 346
 - 7 Abourbeh G, Itamar B, Salnikov O, *et al.* Identifying erlotinib – sensitive non – small cell lung carcinoma tumors in mice using [(11) c] erlotinib pet [J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5: 4
 - 8 Makino A, Miyazaki A, Tomoike A, *et al.* Pet probe detecting non – small cell lung cancer susceptible to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(8): 1609 – 1613
 - 9 Sun X, Xiao Z, Chen G, *et al.* A pet imaging approach for determining egfr mutation status for improved lung cancer patient management [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(431): 1 – 13
 - 10 Sundin A, Arnold R, Baudin E, *et al.* Enets consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(3): 212 – 244
 - 11 Backhaus P, Huss S, Kosek V, *et al.* Lung metastases of intracranial atypical meningioma diagnosed on posttherapeutic imaging after ¹⁷⁷Lu – dotatate therapy [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(6): e184 – e185
 - 12 Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, *et al.* Complete regression of lung metastases in a patient with metastatic castration – resistant prostate cancer using ¹⁷⁷Lu – psma radioligand therapy [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(1): e48 – e50
 - 13 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Gold executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5): 557 – 582
 - 14 Zhou D, Lee H, Rothfuss JM, *et al.* Design and synthesis of 2 – amino – 4 – methylpyridine analogues as inhibitors for inducible nitric oxide synthase and in vivo evaluation of [¹⁸F] 6 – (2 – fluoropropyl) – 4 – methyl – pyridin – 2 – amine as a potential pet tracer for inducible nitric oxide synthase [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(8): 2443 – 2453
 - 15 Huang HJ, Isakow W, Byers DE, *et al.* Imaging pulmonary inducible nitric oxide synthase expression with pet [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(1): 76 – 81
 - 16 Jones HA, Marino PS, Shakur BH, *et al.* In vivo assessment of lung inflammatory cell activity in patients with copd and asthma [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(4): 567 – 573
 - 17 Subramanian DR, Jenkins L, Edgar R, *et al.* Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(11): 1125 – 1132
 - 18 Sontake V, Gajjala PR, Kasam RK, *et al.* New therapeutics based on emerging concepts in pulmonary fibrosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(1): 69 – 81
 - 19 Weatherley ND, Eaden JA, Stewart NJ, *et al.* Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease [J]. *Thorax*, 2019, 74(6): 611 – 619
 - 20 Xiong Y, Nie D, Liu S, *et al.* Apoptotic pet imaging of rat pulmonary fibrosis with [¹⁸F] ml – 8 [J]. *Mol Imaging*, 2018, 17: 1536012118795728
 - 21 Xiong Y, Nie D, Liu S, *et al.* Apoptotic pet imaging of rat pulmonary fibrosis with small – molecule radiotracer [J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(3): 491 – 499
 - 22 Desogere P, Tapias LF, Hariri LP, *et al.* Type i collagen – targeted pet probe for pulmonary fibrosis detection and staging in preclinical models [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(384): 1 – 13
 - 23 Schniering J, Benesova M, Brunner M, *et al.* ¹⁸F – azafol for detection of folate receptor – beta positive macrophages in experimental interstitial lung disease – a proof – of – concept study [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2724
 - 24 Lukey PT, Coello C, Gunn R, *et al.* Clinical quantification of the integrin alphavbeta6 by [¹⁸F] fb – a20fmdv2 positron emission tomography in healthy and fibrotic human lung (petal study) [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(4): 967 – 979
 - 25 Kimura RH, Wang L, Shen B, *et al.* Evaluation of integrin $\alpha\beta 6$ cystine knot PET tracers to detect cancer and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4673
- (收稿日期: 2020 – 05 – 12)
(修回日期: 2020 – 05 – 19)
-
- (接第 48 页)
- 11 Du T, Chen H, Fu R, *et al.* Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day 3, day 5, and day 6 [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(1): 108 – 116, e1
 - 12 Kattera S, Chen C. Short coincubation of gametes in in vitro fertilization improves implantation and pregnancy rates: a prospective, randomized, controlled study [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(4): 1017 – 1021
 - 13 Valbuena D, Martin J, Pablo JLD, *et al.* Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(5): 962 – 968
 - 14 Bungum M, Bungum L, Humaidan P. A prospective study, using sibling oocytes, examining the effect of 30 seconds versus 90 minutes gamete co – incubation in IVF [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(2): 518 – 523
 - 15 Nasresfahani M, Johnson MH, Aitken RJ. The effect of iron and iron chelators on the in – vitro block to development of the mouse preimplantation embryo: BAT6 a new medium for improved culture of mouse embryos in vitro [J]. *Hum Reprod*, 1990, 5(8): 997 – 1003
 - 16 李宜学, 田喜凤, 王晓波, 等. 短时受精在体外受精 – 胚胎移植治疗周期中的应用价值 [J]. *热带医学杂志*, 2013, 13(1): 2104 – 2106
 - 17 刁英, 杨智敏, 谭兵兵, 等. 短时受精在体外受精 – 胚胎移植治疗周期中的应用价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(15): 2104 – 2106
 - 18 简启亮, 王芳, 丁楠, 等. 短时受精与常规受精在体外受精周期效果的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(12): 1504 – 1509
 - 19 史鸿志, 张楠, 秦妍, 等. 短时受精联合 R – ICSI、half – ICSI、过夜受精在不同不孕情况中的应用 [J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(12): 61 – 65
 - 20 刘晓妍, 张守信, 郝翠芳, 等. 卵母细胞授精前剔除部分卵丘细胞对体外受精 – 胚胎移植结局的影响 [J]. *生殖医学杂志*, 2013, 22(3): 167 – 170
 - 21 Fatehi AN, Zeinstra EC, Kooij RV, *et al.* Effect of cumulus cell removal of in vitro matured bovine oocytes prior to in vitro fertilization on subsequent cleavage rate [J]. *Theriogenology*, 2002, 57(4): 1347 – 1355
 - 22 Li R, Norman RJ, Armstrong DT, *et al.* Oocyte – secreted factor(s) determine functional differences between bovine mural granulosa cells and cumulus cells [J]. *Biol Reprod*, 2000, 63(3): 839 – 845
- (收稿日期: 2020 – 05 – 25)
(修回日期: 2020 – 06 – 13)