

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00979

## 功能和分子磁共振成像评价肿瘤治疗效果

袁正,刘士远\*,肖湘生

第二军医大学长征医院影像科,上海 200003

**[摘要]** 临床上目前主要基于治疗前后的形态学改变评价肿瘤治疗疗效,用于早期预测和评估肿瘤治疗疗效的能力非常有限。功能和分子磁共振成像(MRI)既能反映肿瘤的某些功能状态和分子生物学的信息,又能提供优质的解剖信号,可以用于早期预测和评价肿瘤的疗效。

**[关键词]** 磁共振成像;肿瘤;治疗结果

**[中图分类号]** R 730.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)08-0979-05

### Functional and molecular MR imaging in evaluating outcomes of tumor therapy

YUAN Zheng, LIU Shi-yuan\*, XIAO Xiang-sheng

Department of Radiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[ABSTRACT]** The evaluation of outcomes of cancer therapy in clinic are largely based on volumetric and morphological evidences. These evidences, however, are very limited in assessing the early effects of therapy. Functional and molecular MR imaging allows co-registration of functional/molecular-based information with high-resolution anatomical detail within the same imaging modality, which makes it possible for assessing the early effects of tumor therapy.

**[KEY WORDS]** magnetic resonance imaging; neoplasms; treatment outcome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(8): 979-983]

以化学治疗为代表的临床肿瘤非手术治疗技术是目前肿瘤治疗的重要手段。及时有效地预测和评价化疗疗效对完善治疗计划、延长肿瘤患者的生存期和改善生存质量具有重要意义。目前肿瘤治疗疗效评价以组织病理学方法为金标准,但这种方法在临床实践中重复实施可行性较差、具有创伤性和滞后性等不足。临床上常用的肿瘤疗效评价标准有 WHO 标准和 RECIST 标准,两种标准的主要指标均是病灶大小的变化,而形态学的改变对疗效的反映较迟钝和滞后,所以它们评价肿瘤治疗早期疗效的能力非常有限<sup>[1]</sup>。影像学作为无创性的检查手段,在肿瘤治疗疗效的评价中占据重要地位。

近年来,随着影像学的发展,尤其是分子影像学(molecular imaging, MI)研究的兴起,其在肿瘤疗效的预测和评价中的优势明显,具有广阔的临床应用前景。本文就 MRI 功能和分子成像预测和早期评价肿瘤治疗疗效研究现状作一综述。

### 1 肿瘤细胞增殖和代谢变化的监测

大多数肿瘤有高的有氧(糖)酵解,这一内在特性已被广

泛运用在以 PET 为基础的检测肿瘤和评价肿瘤疗效的成像中。而磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术开创了活体内研究肿瘤细胞代谢变化的全新方法,是目前唯一的无创性研究活体组织生化改变的方法,尤其是对磷脂代谢水平的研究。在增殖的肿瘤细胞中,磷酸脂酰胆碱(PC)和磷脂酰乙醇胺(PE)通常都是升高的,而在对治疗有反应的肿瘤细胞中这些物质的浓度会下降。Leach 等<sup>[2]</sup>研究发现,磷酸单酯(PME,主要是由 PC 和 PE 构成的复合峰)峰值的下降与疾病治疗有效相关,而 PME 升高与疾病进展亦相关。用<sup>1</sup>H-MRS 研究乳腺肿瘤的代谢特征时发现,恶性肿瘤中(7/10)可检测到含胆碱的代谢产物,然而在良性病变中检测不到胆碱信号<sup>[3-4]</sup>。在前列腺癌,治疗前后的研究显示磁共振波谱能评价前列腺癌治疗后反应、测量反应的时间过程及关于治疗反应的机制信息等<sup>[5]</sup>。

用 MRS 检测肿瘤细胞代谢变化,特别是<sup>31</sup>P-MRS,存在的主要问题是检测敏感性低,数据采集时间长而波谱分辨率较低。这个问题可能在未来通过利用动态核超极化技术(DNP)而得以改善,DNP 可以将敏感性提高 10 000 倍<sup>[6]</sup>,然而这种技术自身也有一些问题,如超极化后半衰期短(数十

**[收稿日期]** 2008-02-03 **[接受日期]** 2008-06-02

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30470513,30570534),上海市科委资助课题(0552nm026,06DZ19503). Supported by the National Natural Science Foundation of China(30470513,30570534) and Research Program of Shanghai Science and Technology Committee(0552nm026,06DZ19503).

**[作者简介]** 袁正,博士生,主治医师. E-mail: yuanzheng0404@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-63610109-73680, E-mail: cjr.liushiyan@vip.163.com

秒),需要快速的标记细胞内的分子并且使用快速的成像方法等。虽然这些问题限制了运用,但是些初步研究显示该方法的应用潜力<sup>[7-8]</sup>。

## 2 肿瘤血管生成和血管功能改变的评价

对于肿瘤而言,只要直径超过 2 mm 就需要长出新的血管来提供维持肿瘤生长的养分。在非生理情况下,显著的血管生成一般只是在肿瘤组织中出现。血管生成同时也是肿瘤浸润和转移的重要机制,明显的血管生成通常和疾病的预后不良相关<sup>[9]</sup>。研发能够减少或者抑制肿瘤血管生成和破坏新生血管的药物已经引起相当的关注。这种药物与传统化疗药物相比,具有潜在的减少获得性耐药易感性的优势。随着对血管生成过程中分子机制的研究,已经研发了一些血管特异性的靶向药物可以抑制血管生成,如低相对分子质量的抗血管药物考布他汀 (combrestatins)、2-苯基乙酸 (flavone acetic acid, FAA)、DMXAA (5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid) 等,并且很多药物已处于临床试验阶段<sup>[10]</sup>。由于这些药物只能阻止肿瘤血管生成并使其稳定,短时间内很难使肿瘤消退,传统形态学评价疗效的方法已不能胜任评价抗血管生成和抗血管药物的疗效,因此,在评价疗效时就需要运用对血管功能特别敏感的影像技术。

动态增强 MRI (dynamic contrast agent enhanced MRI, DCE-MRI) 技术检测血管通透性可以反映肿瘤的血管生成<sup>[11]</sup>。在用 DCE-MRI 技术测量肿瘤灌注评价对增殖的血管内皮细胞具有毒性的考布他汀 (CA4P) 的抗血管生成治疗效果的动物肿瘤模型研究中<sup>[12]</sup>,用其最大中毒剂量的 10% 即显示治疗有效。进一步的研究还发现,CA4P 药物对移植瘤的疗效和 DCE-MRI 测量的肿瘤血管通透性相关<sup>[13]</sup>。DCE-MRI 在评价 CA4P 治疗进展期恶性肿瘤临床 I 期试验中,10 例患者经过 5 d 的疗程后,8 例患者的肿瘤灌注值下降<sup>[14]</sup>,研究还发现灌注值的改变和药代动力学亦有相关性<sup>[15]</sup>。

另一种方法是磁共振分子成像。如在肿瘤组织增殖的内皮细胞表面整合素 v3 的表达是上调的,通过设计一种靶向整合素 v3 的靶向显像探针,进行靶向成像也是一种检测抗肿瘤血管生成药物疗效的有效方法<sup>[16]</sup>。对于这类 MRI 探针,可以包括使用钆标记的识别整合素的抗体、用含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 小分子多肽标记的顺磁性纳米颗粒的整合素结合多肽 MRI 探针等<sup>[17]</sup>。

评价抗血管和(或)抗血管生成药物的疗效的一些功能和分子影像学方法已经用于临床新药的试验研究中。这些药物中有些业已达到临床 2 期研究,可能在未来会成为肿瘤的常规或补充用药。然而,为了从不同中心得到的血管功能的 MRI 数据能进行可重复性和有效对照,临床 MRI 检查参数的制定和标准化仍然有待完善<sup>[18]</sup>。

## 3 在体基因表达监测

肿瘤基因治疗的方法仍然引起人们的强烈兴趣。正因为如此,转运载体和转运后基因表达显像备受关注。基因报告系统能够提供在评价基因转运、初次转导和后续的基因治

疗载体的表达中一些有价值的信息。目前一些报告基因系统已用于核医学成像、光学显像和 MRI。这在癌症的预后动力学和治疗效果研究中是非常有用的工具。

Louie 等<sup>[19]</sup>研究一种  $Gd^{3+}$  螯合物作为 MRI 探针,在这种螯合物中,顺磁性的  $Gd^{3+}$  离子通过半乳糖残基与水分子隔离,通过经常使用的报告基因  $\beta$ -半乳糖苷酶从螯合物中裂解半乳糖残基,使得水中的质子和探针中的顺磁性金属中心 ( $Gd^{3+}$  离子) 相互作用而使弛豫增加在  $T_1$  WI MR 图像上表现为高信号。Weissleder 等<sup>[20]</sup>使用转铁蛋白受体作为报告子,与转铁蛋白分子和顺磁性纳米粒子连接,转铁蛋白受体的表达导致对顺磁性的转铁蛋白摄取量增加,使  $T_2$  WI MR 图像中的信号降低。Genove 等<sup>[21]</sup>用铁蛋白基因作为报告子,基因表达产物铁蛋白是顺磁性物质,在  $T_2$  WI MR 图像中信号降低。

## 4 细胞示踪和免疫治疗显像

一些新兴的细胞治疗,如干细胞移植,在临床上已应用在自身免疫性疾病和退行性疾病的治疗。这也包括肿瘤的免疫治疗,如采用 T 细胞治疗是将大量的激活的肿瘤特异性的 T 细胞输入患者体内。到目前为止,这种潜在的有效的肿瘤治疗方法在早期的临床试验中报道的有效率 (response rate) 为 10%~25%<sup>[22]</sup>。影像学可以对移植的干细胞或免疫细胞进行标记示踪,监测移植效果。通过对细胞进行多种不同试剂标记,如放射性同位素标记探针行 PET、SPECT 显像或生物发光探针行光学成像。

以 MRI 为基础的氧化铁纳米粒子标记也是一种非常有效的活体细胞示踪方法<sup>[23]</sup>。有研究用 MRI 监测表达模型肿瘤抗原的  $CD8^+$  T 细胞体内运输<sup>[24-25]</sup>,在研究中 T 细胞用含枸橼酸盐的氧化铁磁性纳米粒子标记(在培养基中被细胞胞吞实现),发现异种 T 细胞在注射细胞后 24、144 h 发生肿瘤内聚集。由于免疫细胞浸入和免疫排斥反应同时伴有血管容量的增加,这也可以用 DCE-MRI 来监测<sup>[26]</sup>。树状细胞产生和迁移至局部淋巴结对刺激 B 和 T 淋巴细胞是必需的,树突状细胞也被用于肿瘤免疫治疗的研究中。细胞从患者的血液或骨髓中获得,体外暴露于患者肿瘤的相关性抗原,然后再体外培育达到一定的数量。这种扩增的和激活的树状细胞再注射回患者体内。de Vries 等<sup>[27]</sup>用 MRI 探测到在黑素瘤患者中淋巴结内有非常低数量的磁性纳米粒子标记的树状细胞,提示可以用这种方法评价树状细胞的产生和淋巴结相关性的细胞迁移。

神经祖细胞 (NPC) 已被认为是肿瘤治疗的一种新方式,由于其浸润肿瘤内的能力强,可作为逆转录病毒和单纯疱疹病毒介导的细胞毒素基因治疗的转运载体。Zhang 等<sup>[28]</sup>用亲脂性颜料包被的超顺磁性颗粒标记 NPC 和骨髓间充质细胞 (MSCs),并将这些细胞分别经小脑延髓池和鼠尾静脉注射入接种 9L 胶质瘤的小鼠中,GRE  $T_2^*$  WI MRI 显示 NPCs 和 MSCs 的动态迁移,肿瘤局部信号的丧失反映标记

细胞向肿瘤内浸润,并经过组织病理学检查证实(普鲁士蓝染色)。

使用氧化铁纳米粒用 MRI 监测临床干细胞治疗的有效性是未来重要的工具。然而,用氧化铁磁性标记在  $T_2^*$  WI 图像中产生负性对比,有时在组织(如肿瘤)中,预先存在的非均质性对比(如肿瘤内出血等)可能给监测带来困难,此时阳性对比剂可能是更合适的选择,如 Gd(III)螯合物等。

## 5 受体成像

许多肿瘤细胞表面都表达一些肿瘤特异性受体,这些受体多参与调节肿瘤细胞分化、增殖和死亡的信号通路。如生长激素抑制素<sup>[29]</sup>和叶酸受体<sup>[30]</sup>。靶向肿瘤细胞表面表达的肿瘤特异性受体已受到广泛的关注。研发新型、低毒、治疗药物,能够高亲和力、特异性阻滞这些受体是肿瘤药物研发的主要研究领域之一。分子影像学(MI)可作为一种非侵入性评价患者肿瘤细胞受体表达的方式,同时也提供了研究肿瘤受体介导通路的方法。在 PET/ SPECT、光学成像和 MRI 领域已经研制了一些受体特异性的探针,部分也已经用于临床。

上皮生长因子受体(EGFR)在人类乳腺癌细胞中过表达。Her2/Neu 受体是 EGFR 受体家族中的一员,是一个重要的在许多人类肿瘤中过表达的肿瘤相关性受体,特别是在一种乳腺癌细胞亚群中<sup>[31]</sup>。Artemov 等<sup>[32]</sup>在 Her2/Neu 受体阳性的乳腺癌动物模型的显像中使用两步法,在注射  $Gd^{3+}$  标记的亲体和素后,再注射生物素化的 Her2/Neu 的抗体。这一技术提供了对乳腺癌患者在体评价该受体表达水平的方法,使选择 Her2/Neu 受体阳性的患者亚群接受抗体治疗成为可能。然而,由于 MRI 成像相对低灵敏度,可能使受体表达相当低水平的患者在评价时受到限制。

## 6 细胞死亡的监测

细胞死亡包括了凋亡、坏死和自噬等连续的过程<sup>[33]</sup>。凋亡是在正常或病变组织中构成细胞死亡的主要机制。坏死是一种偶然的不受调节的细胞死亡,是一系列物理化学改变的结果。后者作为一种细胞死亡的方式之一常发生于细胞营养丧失的情况下。处于正在死亡的细胞有着广泛的特征,一些主要表现为坏死而另一些主要表现为凋亡的特征,一般不能很好地区分开来,从临床的角度来看,探测所有的细胞死亡形式都是重要的<sup>[33-34]</sup>。临床前和临床研究显示凋亡的探测或是大体上的细胞死亡,可能是能早期提示治疗有效的标志,能够提供预后信息和指导后续治疗<sup>[35]</sup>。在临床上,使用分子和功能影像学技术,特异和敏感地探测凋亡,对监测肿瘤早期治疗反应有重要意义。

活体内探测凋亡的影像学技术包括 MRI、核素成像和光学成像等。在磁共振领域,早期探测凋亡主要集中在用波谱分析技术探测凋亡过程中的代谢标志物。用<sup>31</sup>P-MRS 探测培育的不同细胞系的代谢标志物,这些标志物包括胞苷二磷

酸胆碱(CDP-choline)和 FBF(fructose 1,6-biphosphate)<sup>[36-37]</sup>。然而,这些 MRS 的测量在活体内探测凋亡受到波谱分辨率的限制,同时也缺乏灵敏度,使空间分辨率低和采集时间长。质子 MRS 也用于凋亡的检测,是通过监测细胞质中的脂质小滴的累积、在<sup>1</sup>H-MRS 上产生相应信号而间接反映细胞的凋亡<sup>[38]</sup>。但是使用这种方法探测凋亡可能会受到邻近沉积的脂肪和原先已经存在于肿瘤细胞中的脂质信号的干扰。

另一个方法是 MRI 扩散加权成像(DW-MRI)和水表观弥散系数(ADC)。DW-MRI 对水分子 ADC 非常敏感,在诱导细胞死亡后 ADC 值显著上升,可能是组织密度改变的结果<sup>[39]</sup>。该技术已经在临床上广泛使用,虽然水分子的 ADC 变化对细胞的凋亡不是特异性的,测量 ADC 在临床评价治疗诱导的细胞死亡中很有意义<sup>[40-42]</sup>。

运用磁共振分子影像学早期探测凋亡发生较为成功的方法是以磷脂酰丝氨酸(PS)为结合靶点,利用 Anix V(annexin V,磷脂结合蛋白 V)或突触结合蛋白 I(synaptotagmin I)能与外翻的 PS 残基特异性结合来探测凋亡。在凋亡发生的早期,随着细胞凋亡蛋白酶 caspase-3 的激活,在细胞表面分泌大量的磷脂,使得在正常情况下只局限在双分子层质膜内侧的 PS 发生外化,迁移至双分子层质膜的外侧,PS 早期暴露在细胞膜的表面(外化),是细胞凋亡的早期重要信号。目前,靶向凋亡细胞的分子显像多采用 Annexin V 与信号成分(如核素、MION、SPIO、CLIO、荧光染料、超声微泡等)联接构建探针。另外,可以与外化 PS 结合用于无创性检测凋亡的还有突触结合蛋白 I<sup>[43]</sup>。

## 7 存在问题

使用功能和分子 MR 成像对肿瘤疗效进行预测和评价相对于其他成像方式具有很多优势: MRI 没有电离辐射,有更高的空间分辨率(0.5 mm),并且能提供解剖学信息。然而,正如前面也提及的, MRI 灵敏度较低,需要的对比剂浓度(mmol/L 级)比 PET 或 SPECT 所需要的高出 5~10 个数量级(nmol/L 到 pmol/L 级)<sup>[44]</sup>。使用 SPIO 标记的对比剂,能够提高 MRI 检测的敏感度,但其产生的阴性信号与其他原因(如肿瘤内部的出血)产生的低信号有时很难区别。SPIO 的粒径大小(水合直径一般是 20~50 nm)也限制了其进入组织(当然由于肿瘤的微血管渗透性强,这种试剂很容易进入肿瘤组织间质)。基于以上些原因,有研究开始用  $Gd^{3+}$  标记的对比剂,它既小又能在 MRI 上产生阳性对比。 $Gd^{3+}$  标记的对比剂通常用小相对分子质量的螯合剂(如 DTPA)与靶向性分子化学修饰而产生,螯合剂可以与有毒的金属离子非常紧密的连接。阳性大分子的  $Gd^{3+}$  对比剂通常较 SPIO 标记的试剂要小,然而,这种对比剂存在的主要问题是在  $T_1$  WI 图像上产生可检测出的信号对比需要大量的  $Gd^{3+}$  (最小的产生可检测的对比需要组织中的  $Gd^{3+}$  浓度是 100 mol/L<sup>[45]</sup>)。  $Gd^{3+}$  标记的试剂的检测灵敏度问题可以通过提高

Gd<sup>3+</sup>的装载量来解决。一种方法是将靶向性的试剂连接于包含多个Gd<sup>3+</sup>的螯合物,如装载Gd<sup>3+</sup>的脂质体<sup>[46]</sup>,然而,这种试剂有其自身的粒径大的局限性(10~100 nm),同时试剂的稳定性也给定量评价带来困难;另一方案是将Gd<sup>3+</sup>螯合物与PAMAM树状分子连接,这种高分支状的、蛋白质大小的球形高分子材料其表面有高密度的可供反应的氨基团用来连接Gd<sup>3+</sup>螯合物和交联靶向试剂<sup>[47]</sup>;另一个可供选择的方案是使用生物素/亲和素系统,它可以通过靶向试剂的生物素化而使信号放大<sup>[33]</sup>。此外,Gd<sup>3+</sup>标记的对比剂的安全性近年来受到了高度关注。这类对比剂被推测与一种罕见、甚至致命的疾病——肾源性纤维化皮肤病(nephrogenic fibrosing dermopathy, NFD)/肾源性系统纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)有关<sup>[48]</sup>。

总之,磁共振分子和功能成像预测和评价肿瘤疗效是敏感和可行的,但是,仍然需要研究新型的方法和高敏感的探针用于肿瘤诊断、疗效评价、指导制定个性化治疗方案和监测肿瘤的复发、转移等。

#### [参考文献]

- [1] Jaffe C C. Measures of response; RECIST, WHO, and new alternatives[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3245-3251.
- [2] Leach M O, Verrill M, Glaholm J, Smith T A, Collins D J, Payne G S, et al. Measurements of human breast cancer using magnetic resonance spectroscopy; a review of clinical measurements and a report of localized <sup>31</sup>P measurements of response to treatment[J]. *NMR Biomed*, 1998, 11: 314-340.
- [3] Roebuck J R, Cecil K M, Schnall M D, Lenkinski R E. Human breast lesions: characterization with proton MR spectroscopy[J]. *Radiology*, 1998, 209: 269-275.
- [4] Katz-Brull R, Lavin P T, Lenkinski R E. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterizing breast lesions[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94: 1197-1203.
- [5] Kurhanewicz J, Swanson M G, Nelson S J, Vigneron D B. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 16: 451-463.
- [6] Belouche-Babari M, Jackson L E, Al-Saffar N M, Workman P, Leach M O, Ronen S M. Magnetic resonance spectroscopy monitoring of mitogen-activated protein kinase signaling inhibition[J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 3356-3363.
- [7] Månsson S, Johansson E, Magnusson P, Chai C M, Hansson G, Petersson J S, et al. <sup>13</sup>C imaging — a new diagnostic platform[J]. *Eur Radiol*, 2006, 16: 57-67.
- [8] Olsson L E, Chai C M, Axelsson O, Karlsson M, Golman K, Petersson J S. MR coronary angiography in pigs with intraarterial injections of a hyperpolarized <sup>13</sup>C substance[J]. *Magn Reson Med*, 2006, 55: 731-737.
- [9] Carmeliet P, Jain R K. Angiogenesis in cancer and other diseases[J]. *Nature*, 2000, 407: 249-257.
- [10] O'Hanlon L H. Taking down tumors: vascular disrupting agents entering clinical trials[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 1244-1245.
- [11] Brasch R, Turetschek K. MRI characterization of tumors and grading angiogenesis using macromolecular contrast media; status report [J]. *Eur J Radiol*, 2000, 34: 148-155.
- [12] Dark G G, Hill S A, Prise V E, Tozer G M, Pettit G R, Chaplin D J. Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature [J]. *Cancer Res*, 1997, 57: 1829-1834.
- [13] Beauregard D A, Hill S A, Chaplin D J, Brindle K M. The susceptibility of tumors to the antivasular drug combretastatin A4 phosphate correlates with vascular permeability [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 6811-6815.
- [14] Rustin G J, Galbraith S M, Anderson H, Stratford M, Folkes L K, Sena L, et al. Phase I clinical trial of weekly combretastatin A4 phosphate: clinical and pharmacokinetic results [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2815-2822.
- [15] Stevenson J P, Rosen M, Sun W, Gallagher M, Haller D G, Vaughn D, et al. Phase I trial of the antivasular agent combretastatin A4 phosphate on a 5-day schedule to patients with cancer: magnetic resonance imaging evidence for altered tumor blood flow [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 4428-4438.
- [16] Jin H, Varner J. Integrins: roles in cancer development and as treatment targets [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90: 561-565.
- [17] Schmieder A H, Winter P M, Caruthers S D, Harris T D, Williams T A, Allen J S, et al. Molecular MR imaging of melanoma angiogenesis with alphanubeta3-targeted paramagnetic nanoparticles [J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53: 621-627.
- [18] Leach M O, Brindle K M, Evelhoch J L, Griffiths J R, Horsman M R, Jackson A, et al. The assessment of antiangiogenic and antivasular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92: 1599-1610.
- [19] Louie A Y, Haber M M, Ahrens E T, Rothberg U, Moats R, Jacobs R E, et al. *In vivo* visualization of gene expression using magnetic resonance imaging [J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18: 321-325.
- [20] Weissleder R, Moore A, Mahmood U, Bhorade R, Benveniste H, Chiocca E A, et al. *In vivo* magnetic resonance imaging of transgene expression [J]. *Nat Med*, 2000, 6: 351-355.
- [21] Genove G, DeMarco U, Xu H, Goins W F, Ahrens E T. A new transgene reporter for *in vivo* magnetic resonance imaging [J]. *Nat Med*, 2005, 11: 450-454.
- [22] Lum L G. T cell-based immunotherapy for cancer: a virtual reality [J]? *CA Cancer J Clin*, 1999, 49: 74-100, 65.
- [23] Modo M, Hoehn M, Bulte J W. Cellular MR imaging [J]. *Mol Imaging*, 2005, 4: 143-164.
- [24] Kircher M F, Allport J R, Graves E E, Love V, Josephson L, Lichtman A H, et al. *In vivo* high resolution three-dimensional imaging of antigen-specific cytotoxic T-lymphocyte trafficking to tumors [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 6838-6846.
- [25] Hu D E, Kettunen M I, Brindle K M. Monitoring T-lymphocyte trafficking in tumors undergoing immune rejection [J]. *Magn Reson Med*, 2005, 54: 1473-1479.
- [26] Hu D E, Beauregard D A, Beachell M C, Thomsen L L, Brindle

- K M. Early detection of tumour immune-rejection using magnetic resonance imaging[J]. *Br J Cancer*,2003,88:1135-1142.
- [27] de Vries I J, Lesterhuis W J, Barentsz J O, Verdijk P, van Krieken J H, Boerman O C, et al. Magnetic resonance tracking of dendritic cells in melanoma patients for monitoring of cellular therapy[J]. *Nat Biotechnol*,2005,23:1407-1413.
- [28] Zhang Z, Jiang Q, Jiang F, Ding G, Zhang R, Wang L, et al. *In vivo* magnetic resonance imaging tracks adult neural progenitor cell targeting of brain tumor[J]. *Neuroimage*,2004,23:281-287.
- [29] Gr tzing C, Wiedenmann B. Somatostatin receptor targeting for tumor imaging and therapy[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2004,1014:258-264.
- [30] 袁正,刘士远,肖湘生,钟高仁,姜庆军. 磁共振肿瘤靶向对比剂叶酸-PL-Gd-DTPA 的实验研究[J]. *中华医学杂志*,2007,87:673-678.
- [31] Ross J S, Fletcher J A, Bloom K J, Linette G P, Stec J, Symmans W F, et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein[J]. *Mol Cell Proteomics*,2004,3:379-398.
- [32] Artemov D, Mori N, Ravi R, Bhujwalla Z M. Magnetic resonance molecular imaging of the HER-2/neu receptor[J]. *Cancer Res*,2003,63:2723-2727.
- [33] Kim R, Emi M, Tanabe K, Uchida Y, Arihiro K. The role of apoptotic or nonapoptotic cell death in determining cellular response to anticancer treatment[J]. *Eur J Surg Oncol*,2006,32:269-277.
- [34] Corsten M F, Hofstra L, Narula J, Reutelingsperger C P. Counting heads in the war against cancer: defining the role of annexin A5 imaging in cancer treatment and surveillance[J]. *Cancer Res*,2006,66:1255-1260.
- [35] Buchholz T A, Davis D W, McConkey D J, Symmans W F, Valero V, Jhingran A, et al. Chemotherapy-induced apoptosis and Bcl-2 levels correlate with breast cancer response to chemotherapy[J]. *Cancer J*,2003,9:33-41.
- [36] Anthony M L, Zhao M, Brindle K M. Inhibition of phosphatidylcholine biosynthesis following induction of apoptosis in HL-60 cells[J]. *J Biol Chem*,1999,274:19686-19692.
- [37] Williams S N, Anthony M L, Brindle K M. Induction of apoptosis in two mammalian cell lines results in increased levels of fructose-1,6-bisphosphate and CDP-choline as determined by <sup>31</sup>P MRS[J]. *Magn Reson Med*,1998,40:411-420.
- [38] Schmitz J E, Kettunen M I, Hu D E, Brindle K M. <sup>1</sup>H MRS-visible lipids accumulate during apoptosis of lymphoma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Magn Reson Med*,2005,54:43-50.
- [39] Chenevert T L, Stegman L D, Taylor J M, Robertson P L, Greenberg H S, Rehemtulla A, et al. Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors[J]. *J Natl Cancer Inst*,2000,92:2029-2036.
- [40] Theilmann R J, Borders R, Trouard T P, Xia G, Outwater E, Ranger-Moore J, et al. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy[J]. *Neoplasia*,2004,6:831-837.
- [41] 袁正,肖湘生,刘士远,孙志超,董生,董伟华,等. 磁共振扩散加权成像在肝癌经导管动脉化疗栓塞术后随访中的初步临床应用[J]. *第二军医大学学报*,2007,28:983-987.
- [42] 袁正,肖湘生,刘士远,董生,董伟华,贾宁阳,等. 磁共振扩散加权成像在肝癌 TACE 术后随访中的定性和定量应用[J]. *介入放射学杂志*,2007,16:820-824.
- [43] Kartachova M, Haas R L, Olmos R A, Hoebbers F J, van Zandwijk N, Verheij M. *In vivo* imaging of apoptosis by <sup>99m</sup>Tc-Annexin V scintigraphy: visual analysis in relation to treatment response[J]. *Radiother Oncol*,2004,72:333-339.
- [44] Massoud T F, Gambhir S S. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light[J]. *Genes Dev*,2003,17:545-580.
- [45] Aime S, Cabella C, Colombatto S, Geninatti C, Gianolio E, et al. Insights into the use of paramagnetic Gd(III) complexes in MR-molecular imaging investigations[J]. *J Magn Reson Imaging*,2002,16:394-406.
- [46] van Tilborg G A, Mulder W J, Deckers N, Storm G, Reutelingsperger C P, Strijkers G J, et al. Annexin A5-functionalized bimodal lipid-based contrast agents for the detection of apoptosis[J]. *Bioconjug Chem*,2006,17:741-749.
- [47] Konda S D, Aref M, Wang S, Brechbiel M, Wiener E C. Specific targeting of folate-dendrimer MRI contrast agents to the high affinity folate receptor expressed in ovarian tumor xenografts[J]. *MAGMA*,2001,12(2-3):104-113.
- [48] 钟露苗. 关于含钆造影剂的风险评估报告[J]. *中国药物警戒*,2007,4:180-185.

[本文编辑] 贾泽军