

# 葡萄糖标记物用于肿瘤诊断的研究进展

郭静, 顾月清\* (中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 210009)

**摘要:** 葡萄糖作为一种重要的生物能源物质, 具有安全性好、稳定性高和成本低廉等优点, 已经广泛应用于生物医药各个领域。本文综述了利用肿瘤细胞对葡萄糖高摄取的代谢特征, 合成多种葡萄糖标记物, 并讨论和展望了将葡萄糖标记物结合显像技术应用于临床及肿瘤治疗中所存在的问题和发展前景。

**关键词:** 葡萄糖; 葡萄糖标记物; 肿瘤诊断

中图分类号: R915.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)09-0791-06

## Advances in Research of Glucose Marker in Tumor Diagnosis

GUO Jing, GU Yueqing\* (*School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

**ABSTRACT:** Glucose is an important bienergy material with many advantages, such as great security, high stability and low cost, which has been applied in various fields of biomedicine. This review is focused on the advances in research of many kinds of glucose marker in tumor diagnosis by using imaging techniques. Discuss the problems and look forward to the prospects on the application of glucose marker in clinic and tumor treatment by using imaging techniques.

**KEY WORDS:** glucose; glucose marker; tumor diagnosis

葡萄糖(glucose)是自然界分布最广且最为重要的一种单糖, 它是一种多羟基醛。纯净的葡萄糖为无色晶体, 有甜味, 易溶于水, 微溶于乙醇, 不溶于乙醚。水溶液旋光向右, 故亦称“右旋糖”。葡萄糖在生物学领域具有重要地位, 是生物体内新陈

代谢不可缺少的能源物质, 是活细胞的能量来源和新陈代谢的中间产物, 在医药领域有着广泛应用。葡萄糖进入血液循环后, 在体内代谢首先需要进入细胞, 这是依赖葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)而实现的<sup>[1]</sup>。葡萄糖代谢在不同类型细胞中

作者简介: 郭静, 女, 硕士 Tel: (025)83271046  
Tel: (025)83271268 E-mail: cpuyueqing@163.com

E-mail: gjing555@126.com

\*通信作者: 顾月清, 女, 博士, 教授, 博导

的代谢途径有所不同,其分解代谢方式在很大程度上受供氧状况的影响。在缺氧情况下,葡萄糖经糖酵解途径分解成丙酮酸,然后将丙酮酸转变为乳酸。在有氧情况下,葡萄糖分解产生的丙酮酸氧化脱羧生成乙酰辅酶A,并进入三羧酸循环而氧化成水和二氧化碳并释放出能量。

肿瘤细胞代谢旺盛,对葡萄糖的代谢率增高,需求量增加,这主要与GLUT的表达、酶活性、肿瘤恶性程度、浸润和转移能力及环境因素等相关。GLUT是介导细胞葡萄糖摄取的主要载体,与正常细胞相比,肿瘤细胞GLUT的表达和活性明显增强<sup>[2]</sup>。

由于在代谢途径中,葡萄糖第2位碳原子上的羟基被标记物取代,因此不能被酶异构化,使代谢不能正常继续进行,导致局部处理标记的葡萄糖在细胞中积聚<sup>[3]</sup>。肿瘤细胞代谢需要摄取大量葡萄糖,因此以显像剂标记葡萄糖,结合显像技术在肿瘤诊断方面具有良好的应用前景。近年来,随着生物医学的发展,加速了许多新的显像技术的发展,包括正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和光学显像技术等,已经逐渐成为更精确有效地用于肿瘤诊断研究的工具。

### 1 肿瘤细胞摄取葡萄糖的基本特征

葡萄糖是能量代谢所需重要物质。肿瘤细胞的能量代谢异常,Warburg<sup>[4-6]</sup>发现即使在有氧条件下肿瘤细胞也能大量摄取葡萄糖并产生乳酸,从氧化磷酸化转变为无氧酵解,被称为“Warburg效应”。研究证明<sup>[7-8]</sup>,低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是肿瘤有氧酵解关键的调节器,因为糖酵解酶、葡萄糖转运体和一些肿瘤相关基因的表达由HIF-1调控。肿瘤细胞在有氧条件下,可通过HIF-1上调糖酵解酶的表达和下调线粒体的氧化磷酸化,这种代谢赋予肿瘤细胞能在较差的微环境中生存和增殖的优势。另外,这种代谢适应也能够帮助肿瘤细胞克服程序性细胞死亡机制。

大量研究表明<sup>[9]</sup>,葡萄糖通过GLUT进入细胞,被己糖激酶磷酸化。在肿瘤细胞,GLUT表达水平和己糖激酶活性增强,而不同类型GLUT和己糖激酶的表达对高糖酵解比率很重要。GLUT1被认为是葡萄糖高摄取的重要因素之一,己糖激酶II型主要在快速增长和高糖酵解的肿瘤细胞表

达。肿瘤细胞与正常细胞比较,各种蛋白表达模式的不同也促进了葡萄糖在肿瘤细胞的高摄取。肿瘤显示的葡萄糖高摄取比例主要是由于肿瘤细胞的高增长率和有氧酵解。另外,活跃的葡萄糖代谢和有氧酵解也出现在快速增殖的正常细胞。因此,这暗示着高葡萄糖代谢率是高增殖率的指标但并不是恶性表型。并且许多现象表明在正常细胞和肿瘤细胞中涉及葡萄糖代谢的不同基因表达水平,因此很难精确指出肿瘤细胞高摄取葡萄糖的原因。

### 2 放射性核素标记葡萄糖用于肿瘤诊断

近年来,许多研究表明,放射性核素标记葡萄糖显像用于肿瘤诊断具有良好的应用价值。由于肿瘤细胞需要摄取大量葡萄糖,而第2位碳原子上的羟基被放射性核素取代,使葡萄糖不能被酶异构化,引起代谢停滞,从而在肿瘤细胞大量积聚。因此通过一系列合成方法将葡萄糖用放射性核素标记,并利用显像技术进行肿瘤诊断研究已经成为肿瘤体内无损在位分析的热点。主要常用的标记葡萄糖的放射性核素有<sup>18</sup>F和<sup>99m</sup>Tc等。

#### 2.1 <sup>18</sup>F

<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)是将葡萄糖第2位碳原子上的羟基由<sup>18</sup>F取代,并不影响GLUT对其转运机制,因此进入体内后由位于细胞膜表面的GLUT介导进入细胞,在己糖激酶的作用下磷酸化成为6-磷酸FDG。但由于它的结构与6-磷酸葡萄糖不同,第2位碳原子上的羟基被<sup>18</sup>F取代,不能被磷酸己糖异构酶催化转变为6-磷酸-氟代果糖,从而不能进一步代谢,这成为FDG在肿瘤细胞中积聚显像诊断的基础。FDG的肿瘤显像已经广泛应用于临床,在肿瘤的鉴别及评估和治疗等方面均有重要价值,其对肿瘤的高灵敏性和准确定位愈受关注。而FDG的摄取受诸多方面的影响,这些因素与其在肿瘤部位的定位成像紧密相关,从而影响其对肿瘤的显像诊断。虽然很多文章已经报道了FDG的临床应用,但只有少数注意到影响它摄取的各种因素。随着肿瘤细胞增殖,需要更多的葡萄糖来满足能量代谢需求,这种需求是通过上调膜葡萄糖转运体来实现。另外,涉及葡萄糖代谢酶的活性变化也能够帮助细胞得到能量满足增殖需要。如今,FDG已经广泛应用于

临床, 并且帮助解决许多独特的临床问题。所以, 越来越多的科研工作者开始深入到对FDG在肿瘤部位摄取影响因素的研究, 这些研究都将有利于我们更好的认识FDG用于肿瘤的诊断。

Song等<sup>[10]</sup>通过对神经内分泌肺肿瘤病人FDG-PET显像所得的标准摄取最大值(SUV<sub>max</sub>)结合免疫组织化学染色法对不同肿瘤组织表达的GLUT1量进行分析。结果显示, 所有神经内分泌肺肿瘤对FDG的摄取与肿瘤GLUT1的表达显著相关, 其中在非小细胞肺癌两者的相关性更为突出。说明GLUT1的表达在这些肿瘤摄取FDG的过程中起着关键作用。De Geus-Oei等<sup>[11]</sup>对FDG-PET扫描的早期非小细胞肺癌病人进行组织阵列构建、免疫组织化学染色和组织病理学评估, 发现相对于腺癌和大细胞癌, FDG在鳞状细胞癌具有更高的摄取, 并得出GLUT1和GLUT3的表达量及细胞分化程度是决定FDG在肿瘤细胞摄取的主要因素。Toshihiko等<sup>[12]</sup>通过体外细胞培养实验比较了前列腺癌在有氧和缺氧条件下对FDG的摄取情况, 结果表明, 在缺氧培养条件下FDG的摄取显著增加, 这与HIF-1- $\alpha$ 诱导的葡萄糖转运体的过度表达和糖酵解的激活一致。Kim等<sup>[13]</sup>对巨噬细胞和肿瘤细胞分别通过蛋白印迹分析葡萄糖转运蛋白和己糖激酶蛋白的表达水平, 并通过体内实验和FDG-PET/CT显像分析过氧化物酶体增生激活受体(PPAR- $\gamma$ )激动剂罗格列酮影响这两种细胞摄取FDG的区别。结果显示, 在罗格列酮的作用下, 巨噬细胞摄取FDG明显减少, 而肿瘤细胞摄取FDG显著增加。这种区别主要是因为罗格列酮改变了葡萄糖代谢相关蛋白的表达, 使葡萄糖转运体和己糖激酶在巨噬细胞的表达减少而在肿瘤细胞的表达增多。说明一些相关药物的应用对FDG在肿瘤的摄取也产生一定的影响。Van Baardwijk等<sup>[14]</sup>通过FDG-PET显像技术和免疫组织化学染色法对影响非小细胞肺癌病人摄取FDG的分子机制进行分析, 发现较差存活情况的病人具有较高的SUV<sub>max</sub>值和FDG摄取。此外, 通过观察生物学特征发现HIF-1- $\alpha$ 和GLUT1的表达与FDG的摄取具有显著的正相关性。Hidenori等<sup>[15]</sup>对口部鳞状细胞癌通过FDG-PET显像分析SUV<sub>max</sub>值, 以目镜测微尺和显微镜检查测量肿瘤厚度和侵入深度及用免疫组织化学染色法检测抗原表达的平均

强度。结果表明, 口部鳞状细胞癌对FDG的高摄取与较高的肿瘤厚度和侵入强度及Bcl-2的高表达相关。

## 2.2 <sup>99m</sup>Tc

随着放射性核素标记葡萄糖尤其是FDG越来越广泛地应用于肿瘤的诊断研究, 科研工作者开始寻找其他更具优势的放射性核素, 以扩展放射性核素标记葡萄糖的应用前景。研究发现, <sup>99m</sup>Tc具有合适的物理性质、化学特性和价廉等优势, 并且许多<sup>99m</sup>Tc的葡萄糖标记物已经合成。实验表明, <sup>99m</sup>Tc的葡萄糖标记物同样显示出肿瘤高摄取特征, 因此有望用于肿瘤显像诊断, 使放射性核素标记葡萄糖显像具有更广阔的发展前景。

Chen等<sup>[16]</sup>通过体外细胞实验比较<sup>99m</sup>Tc-二乙烯三胺五乙酸-脱氧葡萄糖(<sup>99m</sup>Tc-DTPA-DG)、FDG和<sup>99m</sup>Tc-DTPA的摄取百分比, 显示<sup>99m</sup>Tc-DTPA-DG和FDG在肿瘤的摄取明显高于<sup>99m</sup>Tc-DTPA。通过体内生物分布实验比较<sup>99m</sup>Tc-DTPA-DG和FDG在各组织的分布情况, 得出<sup>99m</sup>Tc-DTPA-DG在体内主要是通过肾脏清除, 并且具有较高的肿瘤/肌肉组织比值和肿瘤/脑组织比值, FDG具有较高的肿瘤/血液比值。<sup>99m</sup>Tc-DTPA-DG的闪烁显像实验也发现与非肿瘤组织相比较, <sup>99m</sup>Tc-DTPA-DG在肿瘤部位具有较高的摄取。说明<sup>99m</sup>Tc-DTPA-DG在肿瘤组织高摄取, 并且与其他组织比较具有较高的分布比值。Chen等<sup>[17]</sup>将合成的3种葡萄糖标记物<sup>99m</sup>Tc-S-DG、<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>-DG和<sup>99m</sup>Tc-MAMA-BA-DG在肿瘤鼠体内进行生物分布实验, 发现3种<sup>99m</sup>Tc的葡萄糖标记物均在肿瘤部位显示高摄取特性和高肿瘤/肌肉分布比值, 尤其是<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>-DG显示最为明显, 说明<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>-DG具有用于肿瘤诊断显像研究的潜能。Zhang等<sup>[18]</sup>将肿瘤组织和其他组织器官用放射学方法检测, 显示<sup>99m</sup>TcN-脱氧葡萄糖-二硫代氨基甲酸盐(<sup>99m</sup>TcN-DGDTC)在肿瘤具有较高的摄取和保留, 在血液和肌肉的清除比在肿瘤的清除快, 所以肿瘤/血液和肿瘤/组织比值随着时间的推移增大, 并且在肾脏的摄取明显大于在肝脏的摄取。说明<sup>99m</sup>TcN-DGDTC有望成为用于肿瘤诊断的又一物质。

## 3 光学显像剂标记葡萄糖

肿瘤诊断研究的不断发展伴随着多种显像技

术的不断引进,其中光学显像技术也越来越成为研究热点。动物模型已经广泛应用于基础和临床前研究,结合光学显像技术能够更精确地指导肿瘤模型动物实验,成为肿瘤诊断的一种非常有价值的工具。光学显像技术主要是通过光激发生色团,用探测器捕捉透射或反射的光量子并用电耦合器件(charge-coupled device, CCD)照相机得到二维图像<sup>[19]</sup>。光学显像技术具有低能辐射和高灵敏度等优点,并能通过实时监测程序获得连续数据。由于通过外源性显像剂可以增强其诊断的灵敏性和特异性,增强组织对比,促进快速的选择性定位,提供重要的组织病理学信息,因此,光学显像剂标记的分子探针在肿瘤诊断方面具有重要的应用价值。随着显像技术的不断革新,用于标记的分子不断被发现,将促进光学显像技术的发展和运用。目前显像技术发展主要是为了提高对靶向部位的特异性和亲和性,并在靶向部位调整和放大信号从而提高灵敏度。用于动物显像的大多数光学探针依赖于显像剂的吸收和荧光性质,常用荧光素和吲哚花青绿(indocyanine green, ICG)染料,ICG是目前唯一被FDA批准用于临床的近红外染料,其活性衍生物很多,它们都具有良好的近红外显像作用<sup>[20]</sup>。基于近红外激发光源具有更深的组织穿透力和在活体组织能克服光子衰减等优点,更加适合活体显像分析,而且ICG具有确定的安全性和近红外区域的吸收和荧光性质,使近红外显像技术不断得到发展。

近年来,许多科研工作者利用葡萄糖标记物能够在肿瘤部位代谢积聚的特征,将光学显像剂标记葡萄糖形成分子探针,作用于肿瘤动物模型进行基础临床前研究,在一定程度上弥补了同位素标记葡萄糖中同位素半衰期短的缺点。

Kovar等<sup>[21]</sup>将近红外荧光染料IRDye800CW与氨基葡萄糖连接形成IRDye800CW-2DG分子探针,通过免疫荧光法在多种肿瘤细胞用未标记的脱氧葡萄糖、标记物和GLUT1单克隆抗体进行培养、染色和自动红外显像系统扫描,进行荧光强度参比分析标准化定量评估在肿瘤细胞的结合和特异性。结果显示,用未标记的脱氧葡萄糖预培养后,荧光强度降低;另外,超过50%的荧光强度被GLUT1抗体抑制,说明标记物在肿瘤部位的结合和特异性在一定程度上与GLUT1有关。通过体

内显像实验的相对背景收集信号强度显示标记物在肿瘤部位明显摄取,并且其信号强度与显像时间、标记物浓度和肿瘤的来源有关。Ye等<sup>[22]</sup>将近红外染料碳花青Cypate多价体与氨基葡萄糖结合形成树状葡萄糖标记物在肿瘤动物模型进行体内分布实验,通过近红外荧光显像系统表明,所连接的氨基葡萄糖数量不同,在体内分布的组织器官也不同,连接两个或三个氨基葡萄糖的标记物能在肿瘤部位显著摄取。说明葡萄糖标记物的结构在一定程度上影响其在肿瘤部位的摄取过程。Zhang等<sup>[23]</sup>将近红外荧光团鲍光过敏素(Pyropheophorbide, Pyro)与脱氧葡萄糖连接形成葡萄糖标记物Pyro-2DG,通过体内实验评估在肿瘤部位的摄取,发现Pyro-2DG在9L胶质瘤和c-MYC诱导的恶性肿瘤模型鼠的肿瘤部位均有选择性地积聚,肿瘤组织与周围正常组织的摄取比是10:1。另外,通过同时发生的氧化还原比率测定和荧光显像,表明Pyro-2DG在肿瘤部位的摄取与氧化还原比例呈高度相关性。然而,Cheng等<sup>[24]</sup>通过近红外染料Cy5.5与氨基葡萄糖连接合成葡萄糖标记物Cy5.5-2DG,在肿瘤动物模型体内进行Cy5.5-2DG和Cy5.5的羟基琥珀酰亚胺酯(Cy5.5-NHS)的显像比较,结果显示,两者均在肿瘤部位高摄取,并且在正常组织的摄取性质类似,说明两者在肿瘤和正常组织的摄取没有显著差异。通过荧光显微镜显像研究,发现Cy5.5-2DG37℃时在肿瘤细胞积聚,4℃时积聚很少,说明Cy5.5-2DG的肿瘤细胞的摄取是基于温度依赖性,而不是简单的被动扩散。另外,Cy5.5-2DG的肿瘤细胞摄取在未标记的脱氧葡萄糖存在和不存在的条件下,显示相同的荧光强度,并且通过分析观察未发现磷酸化的Cy5.5-2DG结构,得出Cy5.5-2DG不是己糖激酶的底物,其在肿瘤细胞的摄取可能不是依赖于GLUT的转运机制。因此需要更多的研究深入探寻Cy5.5-2DG在肿瘤细胞摄取和保留的机理。

#### 4 结语与展望

葡萄糖作为一种重要的能源物质,具有安全性好、稳定性高和成本低廉等特点,它在肿瘤部位的高摄取特征已经成为肿瘤显像诊断研究的热点,也为研究新型葡萄糖标记物的显像应用提供了根据。新型葡萄糖标记物的研发和应用,以廉

价、方便、显像效果佳等为优势，必将给肿瘤诊断研究带来更广阔的前景。本文综述的各种葡萄糖标记物能较好地被肿瘤组织高摄取并显像。经过多年的研究，葡萄糖标记物已被公认为具有较大的研究应用价值，它在肿瘤、炎症的诊断上已显现出独特的优势。

肿瘤细胞摄取FDG的特性已经介绍了，但是在FDG的摄取机制和为何肿瘤显示高的FDG摄取在很多方面并没有达成一致。许多研究结果表明FDG-PET显像已经被认为是肿瘤临床诊断最好的方法之一。但是，许多关于肿瘤摄取特性的问题有待进一步解决并且FDG在肿瘤间摄取不同的生物显著性和影响因素尚未明确。因此，需要更多关于FDG摄取的数据分析，对FDG摄取机制的逐渐阐明能够促进FDG-PET显像更精确、更先进地用于肿瘤诊断。

光学显像技术作为一种非侵袭性显像手段，以较强灵敏性、良好特异性和直观获得信息等优势，显示出较高的实用性，已逐渐在基础研究和临床应用之间起到重要的桥梁作用。其中尤以近红外荧光显像技术以其无损伤的深度组织穿透力、高灵敏度和高特异性等优势，更有希望应用于临床肿瘤诊断。本文综述的葡萄糖标记物基本以近红外染料ICG衍生物为显像剂，ICG是目前唯一被FDA批准用于临床的近红外染料，因此，用其标记葡萄糖更具有成为肿瘤诊断和治疗的临床研究重要工具的潜能。一些临床应用扩展了光学显像剂标记探针的临床实用性，例如，肿瘤边缘的精确界定是许多肿瘤外科治疗过程中的关键，许多显像剂包括磁性氧化铁颗粒和近红外染料Cy5.5已经作为外科手术前的核磁共振显像剂和在大鼠神经胶质瘤模型手术中界定肿瘤边缘。这些技术可使外科医生能够通过核磁共振显像鉴别和确定肿瘤位置，然后通过近红外显像仪的可视指导精确地移除肿瘤组织，这些应用显示了研究诊断和治疗的重要意义。然而，即使近红外光激发光源能够提供更深的组织穿透力，但还不足以在人类临床应用方面提供无限的应用价值，近红外荧光显像剂也一定程度上被限制于在易接近的组织或手术中的应用。

目前，仍需解决的问题主要是葡萄糖标记物在肿瘤部位的摄取过程和影响因素。由于一些标

记物与葡萄糖连接后，可能在一定程度上改变了葡萄糖的理化性质及生物特性，从而影响其在肿瘤部位的摄取机制。另外，虽然用葡萄糖标记物进行体内肿瘤诊断已经取得了较大突破，但是对体内的肿瘤治疗研究刚起步，将葡萄糖标记物与抗肿瘤治疗物结合，具有强烈的吸引力和良好的开发前景。但其在体内的一系列作用机制和影响因素尚不明确，有研究者认为，葡萄糖标记物连接药物在连接过程和在肿瘤组织释放及治疗效果方面不可预知，因此将葡萄糖标记物用于肿瘤治疗的研究，还有待大量的工作。笔者所在实验室主要致力于将近红外显像技术用于肿瘤诊断的研究，实现肿瘤的体内无损在位分析。利用葡萄糖在肿瘤部位的高摄取代谢特征将近红外染料标记葡萄糖合成生物多功能分子探针的研究。将葡萄糖标记物结合近红外荧光显像技术手段有计划在不同发展阶段用于人类临床前和临床研究，在不久的将来会在肿瘤诊断和治疗方面扩大可用的临床选项，具有良好的开发和应用前景。

## REFERENCES

- [1] HEDIGER M, RHOADS D. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters [J]. *Physiol Rev*, 1994, 74(4): 993-1026.
- [2] AMANN T, MAEGDEFRAU U, HARTMANN A, et al. Glut1 expression is increased in hepatocellular and promotes tumorigenesis [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1544-1552.
- [3] GALLAGHER B M. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the biodistribution of F-18-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose [J]. *Nucl Med*, 1978, 19(10): 1154-1161.
- [4] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314.
- [5] GANAPATHY V, THANGARAJU M, PRASAD P D. Nutrient transporters in cancer: Relevance to Warburg hypothesis and beyond [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(1): 29-40.
- [6] NIJSTEN M W, VAN DAM G M. Hypothesis: Using the Warburg effect against cancer by reducing glucose and providing lactate [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(1): 48-51.
- [7] SHAW R J. Glucose metabolism and cancer [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18(6): 598-608.
- [8] DENKO N C. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(9): 705-713.
- [9] WAKI A, FUJIBAYASHI Y, YOKOYAMA A. Recent advances in the analyses of the characteristics of tumors on FDG uptake [J]. *Nucl Med Biol*, 1998, 25(7): 589-592.
- [10] SONG Y S, LEE W W, CHUNG J H, et al. Correlation between FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in neuroendocrine tumors of the lung [J]. *Lung Cancer*, 2008, 61(1): 54-60.
- [11] DE GEUS-OEI L F, VAN KRIEKEN J H, ALIREDO R P, et

- al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2007, 55(1): 79-87.
- [12] HARA T, BANSAL A, DE GRADO T R. Effect of hypoxia on the uptake of [methyl-3H]choline, [1-14C] acetate and [18F]FDG in cultured prostate cancer cells [J]. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(8): 977-984.
- [13] KIM S L, KIM E M, CHEONG S J, et al. The effect of PPAR- $\gamma$  agonist on 18F-FDG uptake in tumor and macrophages and tumor cells [J]. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(4): 427-433.
- [14] VAN BAARDWIJK A, DOOMS C, VAN SUYLEN R J, et al. The maximum uptake of 18F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1 and GLUT-1 in non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(9): 1392-1398.
- [15] SUZUKI H, FUKUYAMA R, HASEGAWA Y, et al. Tumor thickness, depth of invasion, and Bcl-2 expression are correlated with FDG-uptake in oral squamous cell carcinomas [J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(10): 891-897.
- [16] CHEN Y, HUANG Z W, HE L, et al. Synthesis and evaluation of a technetium-99m-labeled diethylenetriaminepentaacetate-deoxyglucose complex( $^{99m}\text{Tc}$  - DTPA - DG) as a potential imaging modality for tumors [J]. *Appl Radiat Isot*, 2006, 64(3): 342-347.
- [17] CHEN X J, LI L, LIU F, et al. Synthesis and biological evaluation of technetium-99m-labeled deoxyglucose derivatives as imaging agents for tumor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(21): 5503-5506.
- [18] ZHANG J B, REN J L, LIN X, et al. Synthesis and biological evaluation of a novel  $^{99m}\text{Tc}$  nitride radiopharmaceutical with deoxyglucose dithiocarbamate, showing tumor uptake [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(10): 2752-2754.
- [19] LEWIS J S, ACHILEFU S, GARBOW J R, et al. Small animal imaging: current technology and perspectives for oncological imaging [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(16): 2173-2188.
- [20] RAO J H, DRAGULESU-ANDRASI A, YAO H Q. Fluorescence imaging in vivo: recent advances [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2007, 18(1): 17-25.
- [21] KOVAR J L, VOLCHECK W, SEVICK-MURACA E, et al. Characterization and performance of a near-infrared 2-deoxyglucose optical imaging agent for mouse cancer models [J]. *Anal Biochem*, 2009, 384(2): 254-262.
- [22] YE Y P, BLOCH S, KAO J, et al. Multivalent carbocyanine molecular probes: synthesis and applications [J]. *Bioconjug Chem*, 2005, 16(1): 51-61.
- [23] ZHANG Z H, LI H, LIU Q, et al. Metabolic imaging of tumors using intrinsic and extrinsic fluorescent markers [J]. *Biosens Bioelectron*, 2004, 20(3): 643-650.
- [24] CHENG Z, LEVI J, XIONG Z M, et al. Near-Infrared fluorescent deoxyglucose analogue for tumor optical imaging in cell culture and living mice [J]. *Bioconjug Chem*, 2006, 17(3): 662-669.

收稿日期: 2010-01-11