

sFRP2在心脏发育和心脏病理改变中作用的研究进展

李海龙¹, 汪英男^{2*}

(1. 乌兰察布市中心医院 心血管内科, 内蒙古 乌兰察布市 012000; 2. 乌兰察布市中心医院 老年医学科)

摘要: 分泌型卷曲相关蛋白2(sFRP2)是Wnt信号通路上的一个关键调节分子,在心脏发育过程和心脏病病理学中起着多重调节作用。sFRP2通过双向调节心肌母细胞的扩张和心肌的分化来调节心脏发育,并表现出特殊的时空特异性。在心脏纤维化过程中,sFRP2表现出浓度依赖性,低浓度sFRP2促进心脏纤维化进展,而高浓度的sFRP2抑制心脏纤维化。在病理性心肌肥大改变中,sFRP2对病理性心肌肥大具有保护作用;在血管再生方面,sFRP2可以抑制缺氧引起的内皮细胞凋亡,促进内皮细胞迁移,诱导内皮血管生成,促进血管再生;在心脏再生治疗方面,sFRP2能够改善人间充质干细胞(hMSCs)在氧化应激下的生存能力,提高干细胞移植的治疗效果。笔者就sFRP2在心脏发育及心血管疾病病理改变中的作用进行综述。

关键词: 分泌型卷曲相关蛋白2; Wnt信号通路; 心肌纤维化; 心肌肥大; 心血管再生

中图分类号: R662

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)01-0092-05

RESEARCH PROGRESS ON THE ROLE OF SFRP2 IN CARDIAC DEVELOPMENT AND CARDIAC PATHOLOGICAL CHANGES

LI Hailong, WANG Yingnan

(Department of Cardiology, Ulanqab Central Hospital, Ulanqab 012000 China)

Abstract: Secretory curl associated protein 2 (SFRP2) is a key regulator of Wnt signaling pathway, which plays a multiple regulatory role in cardiac development and cardiac pathology. SFRP2 regulates cardiac development through bidirectional regulation of cardiomyocyte expansion and myocardial differentiation, and shows special temporal and spatial specificity. In the process of cardiac fibrosis, SFRP2 showed concentration dependence. Low concentration of SFRP2 promoted the progress of cardiac fibrosis, while high concentration of SFRP2 inhibited cardiac fibrosis. In the process of myocardial hypertrophy, sFRP2 can protect the myocardium from pathological hypertrophy. In terms of angiogenesis, SFRP2 can inhibit endothelial cell apoptosis caused by hypoxia, and promote endothelial cell migration, and induce endothelial angiogenesis, and promote vascular regeneration. In terms of cardiac regeneration therapy, sFRP2 can improve the survival ability of human mesenchymal stem cells (hMSCs) under oxidative stress and improve the therapeutic effect of stem cell transplantation. This paper reviews the role of SFRP2 in cardiac development and pathological changes of cardiovascular diseases.

Key words: secretory frizzle-related protein 2; Wnt signaling pathway; myocardial fibrosis; myocardial hypertrophy; cardiovascular regeneration

1 sFRP2的结构和生物学作用

sFRP2是一种可溶性蛋白质,大小为34 kDa。它由人类第4号染色体上约2 kb长的基因编码。其结构与分泌型卷曲相关蛋白相似,N-末端也具有

Rico半胱氨酸结构域(CRD),包含10个保守的Cys残基。sFRP2结构与Wnt信号通路中的细胞质膜中的卷曲蛋白受体(Frizzled, Fzd)高度相似,但缺乏跨膜结构。sFRP2在Wnt信号通路中具有多方面调节作用,通常认为sFRP2对Wnt信号通路具有抑制作

收稿日期: 2021-11-06; 修回日期: 2021-12-16

作者简介: 李海龙(1986-),男, 乌兰察布市中心医院心血管内科主治医师。

通讯作者: 汪英男, 主任医师, E-mail: 2218088047@qq.com 乌兰察布市中心医院老年医学科, 012000

用。一方面,sFRP2与蛋白Fzd高度同源性,结构上高度相似,可与经典Wnt蛋白竞争性结合,从而发挥对经典Wnt信号通路的抑制作用;另一方面,sFRP2与非经典Wnt信号通路中的Wnt蛋白结合,通过激活PCT、JNK非经典信号通路来抑制经典Wnt/ β -catenin信号通路^[1]。然而近来有研究表明,在某些特定条件下sFRP2对Wnt信号通路具有激活作用,如sFRP2能够激活肺癌细胞模型中经典Wnt信号通路^[2]。总之,sFRP2不单纯是经典Wnt信号通路的拮抗因子,而在特定条件下对Wnt信号通路具有激活作用。目前研究已知,在心血管生理病理及心脏生长发育过程中Wnt信号通路广泛参与其中。sFRP2在心肌纤维化、心脏肥大、心血管再生等方面的生物学作用主要有赖于Wnt信号通路。

2 sFRP2与心脏发育

在胚胎期,心脏是最早发育的功能器官,由胚胎中胚层心脏祖细胞分化发育而来^[3]。从细胞增殖分化过程看,可分为中胚层内心脏祖细胞的扩增和心脏祖细胞进一步分化为心肌细胞两个阶段。对心脏发育的研究表明,sFRP2在心脏的所有部位表达,这表明sFRP2参与了细胞水平上的心肌细胞分化以及整个心脏发育过程中的细胞迁移和扩增等过程^[4]。在心脏的正常发育过程中,Wnt经典通路及非经典通路均参与其中,共同调节心脏的发育。心脏神经细胞的发育、流出道的形成和冠状动脉的形成在内的诸多过程都有赖于经典Wnt信号通路的激活^[5],而非经典通路的激活多与心肌细胞的分化相关^[6]。

2.1 Wnt经典信号在心脏发育过程中双向调节理论及时空特异性

研究发现,如果在原始肠形成之前就激活了经典的Wnt信号,则可以刺激中胚层细胞分化为线性心管,而在后期,只有对Wnt信号通路抑制才可以继续促使心脏发育,进而提示Wnt/ β -catenin信号传导很可能以双向方式调节心脏的发育,即在心脏发育的初期需要Wnt/ β -catenin信号的加强传导,而在心脏发育的后期需要Wnt/ β -catenin信号的持续抑制才能维持心脏继续发育。另外一些研究表明,心肌分化过程Wnt信号通路的作用似乎具有时空特异性,在体外诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS cells)建模,对经典Wnt信号通路进行长期激活,则诱导心脏祖细胞分化为成纤维细胞^[7];当心脏祖细胞处于中胚层外围时,通过

Wnt5b激活经典Wnt信号通路将诱导心脏祖细胞分化为心脏起搏细胞^[8]。

2.2 sFRP2与中胚层发育

Wnt经典信号的激活能够调节中胚层发育。在小鼠胚胎中敲除了 β -catenin信号通路,结果发现中胚层无法形成,这提示中胚层内心脏祖细胞的扩增依赖经典的Wnt途径的激活^[9]。sFRP2在心脏发育过程中对中胚层的调节作用是通过Wnt信号而发挥的,Wnt3a蛋白是一种典型的Wnt信号蛋白,去除Wnt3a表达将减少中胚层相关标记物的表达,而sFRP2对蛋白Wnt3a具有抑制作用,这表明sFRP2在心脏中胚层发育阶段具有负调节作用。在小鼠畸胎瘤细胞系P19CL6中进行的实验也表明,sFRP2的功能取决于是否能够破坏自体Wnt3a转录的正反馈作用,如若能够破坏Wnt3a转录的正反馈作用,则会阻止中胚层细胞扩增特化为心脏祖细胞。sFRP2在心脏中胚层发育过程中具有关键作用,在中胚层时期只有较低的表达sFRP2,对心脏初期发育才有益。

2.3 sFRP2与心肌分化

心脏发育的另一个关键阶段是祖细胞分化为心肌细胞。在这个过程中sFRP2通过对Wnt信号通路的调节影响心肌分化,激活经典Wnt信号路径可以抑制心脏的祖细胞的分化,并且认为sFRP2可以以不同的方式抑制经典的Wnt信号路径以促进心肌分化。一种方式是通过与Wnt6蛋白作用而实现。Wnt6蛋白是经典Wnt信号通路蛋白,能够激活经典Wnt信号通路对心肌细胞分化产生抑制作用,当sFRP2与Wnt6结合后具有诱导激活PCP和JNK非经典通路的作用,激活的非经典通路对经典Wnt信号通路产生串扰抑制作用,从而解除经典Wnt通路对心脏祖细胞分化的抑制作用,促进心肌分化^[10]。另一种方式是通过与Wnt3a、Wnt11蛋白作用而实现。心脏未分化祖细胞同时表达Wnt3a蛋白和Wnt11蛋白。Wnt3a是Wnt经典通路蛋白,通过激活Wnt- β -catenin通路抑制心肌细胞的分化,而Wnt11是非经典通路蛋白,可以激活非经典Wnt信号通路,进而抑制经典Wnt信号通路,促进心肌细胞分化。正常生理情况下二者保持平衡关系,心脏祖细胞未表现出进一步分化,而当sFRP2高表达后,Wnt3a与Wnt11相比,对sFRP2表现出更高的结合性,最终导致sFRP2与Wnt3a蛋白结合,而Wnt11相对自由,Wnt11进一步激活Wnt非经典通路,进而干扰抑制经典Wnt信号通路,因此促进心脏祖细胞向心肌细胞分化^[11]。

3 sFRP2在心脏病理改变中的作用及心脏再生治疗中的作用

3.1 sFRP2在心脏纤维化病理改变中的作用

3.1.1 Wnt信号通路与心脏纤维化 心脏纤维化是心脏遭受病理性损伤后的一种适应性表现,对于维持心脏结构和功能具有重要作用,但过度的纤维化会加重心脏重塑和心功能受损,是心力衰竭发展及猝死发生的重要病理原因。Wnt信号的激活具有促进不同器官纤维化发展的作用^[12-14],Wnt信号在心肌梗死后不久被激活,并可能与心脏重塑和心脏纤维化明显相关^[15]。动物实验也表明,在小鼠急性缺血性心肌损伤后48 h内经典Wnt信号表达程度可上调8倍,促进纤维化基因表达并诱导心脏成纤维细胞增殖,最终导致心脏修复和纤维化^[16],而抑制心外膜和心脏成纤维细胞中的Wnt/ β -catenin信号后,心脏病变区域的胶原蛋白沉积明显减少^[17]。

3.1.2 sFRP2与心脏纤维化 sFRP2与心脏纤维化存在明显相关^[18]。sFRP2通常被认为是Wnt/ β -catenin通路的拮抗剂,它通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路来发挥减轻心脏纤维化的作用。对心肌梗死小鼠模型注射重组sFRP2分子,发现心肌纤维化程度相对降低,其他动物实验也表明,sFRP2能够减轻纤维化的发展^[4]。然而另外一些研究表明,sFRP2可促进心脏纤维化。Kobayashi等^[19]研究发现,敲除sFRP2基因的小鼠在遭受心肌梗死后其心肌纤维化程度要比正常小鼠低。这表明sFRP2具有促进心脏纤维化的作用。对于sFRP2在心肌纤维化中体现的不一致作用,Alfaro等^[20]的研究可能给予较为合理的解释,其研究发现,低水平的sFRP2($<1 \mu\text{g}/\text{mL}$)会促进原胶原C蛋白酶的活性,进而促进纤维化,而高浓度的sFRP2($>6 \mu\text{g}/\text{mL}$)具有相反的作用。基于这些研究可以推测sFRP2在心肌纤维化过程具有浓度依赖性,即低浓度的sFRP2可以增强Wnt通路的作用并促进心肌纤维化,而高浓度的sFRP2能够拮抗Wnt通路,进而抑制心肌纤维化。

3.2 sFRP2在心肌肥大病理改变中的作用

心肌肥大也是心脏的一种适应性反应,比如长期压力超负荷、持续的 β -肾上腺素刺激、心肌代谢异常等^[21]。心肌肥大的过程涉及许多信号通路和关键分子,包括钙调神经磷酸酶和Wnt信号通路、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、肌醇磷酸3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、c-Jun N末端激酶(JNK)^[21]。Wnt信号通路在心肌细胞肥大的发展过程中具有重要

意义,其中经典Wnt/ β -catenin信号转导通路的作用最显著^[22]。Zhao等^[23]利用血管紧张素II(Ang-II)建立体外心肌细胞肥大模型,然后用Wnt-C59阻断Wnt信号,结果心肌肥大明显改善,这表明Wnt信号通路参与心肌肥大的发生发展。Wei等^[24]进行的研究表明,sFRP2的过表达通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路,减弱了由肥大刺激诱导导致的肌细胞肥大。另有研究表明,sFRP2可以通过抑制肌肉细胞中的转化生长因子 β 1(TGF- β 1)来发挥抗肥大作用^[25]。总之,目前诸多研究均表明,sFRP2具有保护心肌免受病理性肥大损害的作用。

3.3 sFRP2在血管再生病理改变中的作用

血管再生是一个复杂的过程,可以概括为4个步骤:诱导端细胞生成、萌芽的延长生长、血管分支形成和血管网络的形成和稳定。大量研究证明,Wnt信号通路在血管生成过程中,通过一些血管生成关键调节因子,如卷曲蛋白-5(Fzd5)、卷曲蛋白-7(Fzd7)和R-spondin3等,对内皮细胞,端细胞,干细胞等生长分化起到重要的调节作用^[6]。sFRP2通过激活非经典Wnt/ Ca^{2+} 通路来发挥血管生成效应,卷曲蛋白-5(Fzd5)在内皮细胞中沉默后,则内皮细胞无法形成,而Fzd5是SFRP2的受体,并通过钙调神经磷酸酶介导SFRP2诱导血管生成^[26]。另据了解,sFRP2还可以可通过内质网(ER)应激信号通路介导,抑制缺氧引起的内皮细胞凋亡,促使内皮细胞的迁移以及诱导血管生成/动脉生成^[27]。

3.4 SFRP2在心脏再生治疗中的作用

心肌细胞是永久细胞,其再生潜力有限,通过干细胞移植对心血管疾病进行治疗是目前心血管疾病研究的热点之一^[28]。靶器官中干细胞的存活能力是决定治疗效果的关键因素。由于移植后心脏局部心肌炎症和纤维化的发生发展,移植后干细胞的存活率较低,严重影响了移植效果^[29]。为了提高干细胞疗法的效果,增强干细胞在缺血-再灌注损伤后产生的炎性和纤维化环境中的生存能力是必要的。sFRP2能够改善人间充质干细胞(hMSCs)在氧化应激下的生存能力,提高干细胞移植的治疗效果,同时又不影响hMSC的细胞形态、表面标志物表达以及分化潜能^[30],其作用机制可能是sFRP2加强了Wnt/ β -catenin信号,进而提高细胞存活率。胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)是骨髓间充质干细胞(BMSCs)重要的旁分泌因子。据研究,IGF-1的过表达可以通过AKT通路增强SFRP2表达,进一步加强Wnt/ β -catenin信号,从

而提高移植存活率。使用 siRNA 抑制 AKT 通路或敲除 SFRP2 表达可显著拮抗 IGF-1 的作用并降低 Wnt/ β -catenin 信号通路传导,最终致 β -catenin 靶基因,包括细胞周期蛋白 D1 和 c-Myc 的表达相应降低。此外,BMSCs-IGF-1 可以从缺氧诱导的细胞凋亡中拯救心肌细胞,并在缺氧条件下保持细胞活力^[31]。这些研究均表明,sFRP2 是增强干细胞活力的重要介质,能够通过增强 Wnt/ β -catenin 信号通路传导保护 MSCs 移植后心肌免于凋亡^[32],提高移植后存活率。

4 总结

sFRP2 在心脏发育和心脏病理过程中具有多方面调节作用。在心脏发育过程中,sFRP2 可以通过调节 Wnt/ β -catenin 经典信号通路及 PCP 和 JNK 非经典通路,对心脏发育发挥调控作用。在心脏病理改变中,sFRP2 具有抑制心肌肥大的作用;在心脏纤维化方面,sFRP2 表现出浓度依赖的双向调节作用,低浓度 sFRP2 具有促进心脏纤维化的作用,相反,高浓度的 sFRP2 具有抑制心脏纤维化的作用,sFRP2 可以通过激活非经典 Wnt 途径来促进血管生成;在心脏再生治疗中,sFRP2 可以改善干细胞在不利环境中的存活率,并增强对心肌梗死的治疗效果。心脏纤维化、心肌肥大、血管再生均是心脏遭受病理损伤后重要的病理改变,涉及心脏重构,直接关系到患者心功能及预后。而 sFRP2 在这些病理过程中具有多重调节作用,因此,sFRP2 是心血管疾病多种病理状况下很有希望的治疗靶标。但目前 sFRP2 在这些病理生理过程中的具体机制仍不明确,需进一步探索研究。

参考文献

- [1] Haybar H, Khodadi E, Shahrabi S. Wnt/ β -catenin in ischemic myocardium: interactions and signaling pathways as a therapeutic target [J]. *Heart Fail Rev*, 2019; **24**(3): 411-419
- [2] Li P, Zhao S, Hu Y. SFRP2 modulates non-small cell lung cancer A549 cell apoptosis and metastasis by regulating mitochondrial fission via Wnt pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2019; **20**(2): 1925-1932
- [3] Gunthel M, Barnett P, Christoffels VM. Development, proliferation, and growth of the mammalian heart [J]. *Mol Ther*, 2018; **26**(7): 1599-1609
- [4] Wu Y, Liu X, Zheng H, et al. Multiple roles of sFRP2 in cardiac development and cardiovascular disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2020; **16**(5): 730-738
- [5] 张静, 张萍, 梁健欣, 等. 胚胎早期心血管发育过程中的信号调控 [J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2017; **38**(05): 393-398
- [6] Hsueh YC, Hodgkinson CP, Gomez JA. The role of Sfrp and DKK proteins in cardiomyocyte development [J]. *Physiol Rep*, 2021; **9**(3): e14678
- [7] Zhang H, Tian L, Shen M, et al. Generation of quiescent cardiac fibroblasts from human induced pluripotent stem cells for In vitro modeling of cardiac fibrosis [J]. *Circ Res*, 2019; **125**(5): 552-566
- [8] Ren J, Han P, Ma X, et al. Canonical Wnt5b signaling directs outlying Nkx2.5+ Mesoderm into pacemaker cardiomyocytes [J]. *Dev Cell*, 2019; **50**(6): 729-743
- [9] Kishimoto K, Furukawa KT, Luz-madrigal A, et al. Bidirectional Wnt signaling between endoderm and mesoderm confers tracheal identity in mouse and human cells [J]. *Nat Commun*, 2020; **11**(1): 4159
- [10] Schmeckpeper J, Verma A, Yin L, et al. Inhibition of Wnt6 by Sfrp2 regulates adult cardiac progenitor cell differentiation by differential modulation of Wnt pathways [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015; **85**(7): 215-225
- [11] Hodgkinson CP, Gomez JA, Baksh SS, et al. Insights from molecular signature of in vivo cardiac c-Kit(+) cells following cardiac injury and β -catenin inhibition [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018; **123**(6): 64-74
- [12] Miao J, Liu J, Niu J, et al. Wnt/ β -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction [J]. *Aging Cell*, 2019; **18**(5): e13004
- [13] Rajasekaran MR, Kanoo S, Fu J, et al. Wnt- β catenin signaling pathway: a major player in the injury induced fibrosis and dysfunction of the external anal sphincter [J]. *Sci Rep*, 2017; **7**(1): 963
- [14] Cao H, Wang C, Chen X, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling suppresses myofibroblast differentiation of lung resident mesenchymal stem cells and pulmonary fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2018; **8**(1): e13644
- [15] Jeong MH, Kim HJ, Pyun JH, et al. Cdon deficiency causes cardiac remodeling through hyperactivation of WNT/ β -catenin signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017; **114**(8): e1345-e1354
- [16] Duan J, Gherghe C, Liu D, et al. Wnt1/ β catenin injury response activates the epicardium and cardiac fibroblasts to promote cardiac repair [J]. *Embo J*, 2012; **31**(2): 429-442
- [17] Yang D, Fu W, Li L, et al. Therapeutic effect of a novel Wnt pathway inhibitor on cardiac regeneration after myocardial infarction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017; **131**(24): 2919-2932
- [18] Yang S, Chen H, Tan K, et al. Secreted Frizzled-related protein 2 and extracellular volume fraction in patients with heart failure [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020; **20**(20): e2563508

- [19] Kobayashi K, Luo M, Zhang Y, et al. Secreted Frizzled-related protein 2 is a procollagen C proteinase enhancer with a role in fibrosis associated with myocardial infarction [J]. *Nat Cell Biol*, 2009; **11**(1): 46–55
- [20] Alfaro MP, Vincent A, Saraswati S, et al. sFRP2 suppression of bone morphogenic protein (BMP) and Wnt signaling mediates mesenchymal stem cell (MSC) self-renewal promoting engraftment and myocardial repair [J]. *J Biol Chem*, 2010; **285**(46): 35645–35653
- [21] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018; **15**(7): 387–407
- [22] 董建婷, 王琼英, 牟玉苹, 等. Wnt 信号转导通路在心肌肥厚中作用的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021; **27**(09): 1717–1721+1727
- [23] Zhao Z, Liu H, Li Y, et al. Wnt-C59 Attenuates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy via Interruption of Wnt Pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020; **26**(2): e923025
- [24] Wei WY, Zhao Q, Zhang WZ, et al. Secreted frizzled-related protein 2 prevents pressure-overload-induced cardiac hypertrophy by targeting the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020; **472**(1–2): 241–251
- [25] Zhu X, Kny M, Schmidt F, et al. Secreted frizzled-related protein 2 and inflammation-induced skeletal muscle atrophy [J]. *Crit Care Med*, 2017; **45**(2): e169–e183
- [26] Peterson YK, Nasarre P, Bonilla IV, et al. Frizzled-5: a high affinity receptor for secreted frizzled-related protein-2 activation of nuclear factor of activated T-cells c3 signaling to promote angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2017; **20**(4): 615–628
- [27] Vatner DE, Oydanich M, Zhang J, et al. Secreted frizzled-related protein 2, a novel mechanism to induce myocardial ischemic protection through angiogenesis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020; **115**(4): 48
- [28] Blau HM, Daley GQ. Stem cells in the treatment of disease [J]. *N Engl J Med*, 2019; **380**(18): 1748–1760
- [29] Mardanpour P, Nayernia K, Khodayari S, et al. Application of stem cell technologies to regenerate injured myocardium and improve cardiac function [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019; **53**(1): 101–120
- [30] Pomduk K, Kheolamai P, Y UP, et al. Enhanced human mesenchymal stem cell survival under oxidative stress by overexpression of secreted frizzled-related protein 2 gene [J]. *Ann Hematol*, 2015; **94**(2): 319–327
- [31] Lin M, Liu X, Zheng H, et al. IGF-1 enhances BMSC viability, migration, and anti-apoptosis in myocardial infarction via secreted frizzled-related protein 2 pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020; **11**(1): 22
- [32] Ni J, Liu X, Yin Y, et al. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the akt/sfrp2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019; **20**(19): e1958941

(上接第 91 页)

- [15] Li H, Xu D, Han X, et al. Dosimetry study of ^{18}F -FMISO + PET/CT hypoxia imaging guidance on intensity-modulated radiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018; **20**(10): 1329–1336
- [16] Vera P, Mihailescu SD, Lequesne J, et al. Radiotherapy boost in patients with hypoxic lesions identified by ^{18}F -FMISO PET/CT in non-small-cell lung carcinoma: can we expect a better survival outcome without toxicity [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019; **46**(7): 1448–1456
- [17] 陈灯运. ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FMISO PET/CT 评估甘氨酸双唑钠对食管癌放射增敏作用的研究 [D]; 安徽医科大学, 2019
- [18] Haynes J, McKee TD, Haller A, et al. Administration of hypoxia-activated prodrug evofosfamide after conventional adjuvant [J]. *Clin Cancer Res*, 2018; **24**(9): 2116–2127
- [19] Zeng Y, Ma J, Zhan Y, et al. Hypoxia-activated prodrugs and redox-responsive nanocarriers [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018; **13**(6): 6551–6574
- [20] Bandurska LA, Löck S, Haase R, et al. FMISO-PET-based lymph node hypoxia adds to the prognostic value of tumor only hypoxia in HNSCC patients [J]. *Radiother Oncol*, 2019; **130**(6): 97–103
- [21] Zschaek S, Löck S, Hofheinz F, et al. Individual patient data meta-analysis of FMISO and FAZA hypoxia PET scans from head and neck cancer patients undergoing definitive radio-chemotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2020; **149**(1): 189–196
- [22] Rühle A, Grosu AL, Wiedenmann N, et al. Hypoxia dynamics on FMISO-PET in combination with PD-1/PD-L1 expression has an impact on the clinical outcome of patients with head- and-neck squamous cell carcinoma undergoing chemoradiation [J]. *Theranostics*, 2020; **10**(20): 9395–9406
- [23] Bonnitcha P, Grieve S, Figtree G. Clinical imaging of hypoxia: current status and future directions [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018; **126**(9): 296–312
- [24] 王姝, 李亚明. 肿瘤乏氧显像剂 ^{18}F -FMISO 的临床研究进展 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018; **29**(01): 58–60