

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.049

新型抗癌药物分子靶标 STAT3 的研究进展 *

严尔福 徐 莲 刘文娟 周立军[△]

(天津大学药物科学与技术学院 天津 300072)

摘要: 信号转导与转录激活因子(STATs)是一类发挥信号转导和转录因子调节作用的蛋白质家族,它们可以作为信号转导分子和转录调节因子参与到细胞因子和生长因子对于正常细胞的调控作用中。STATs 的异常激活,特别是 STAT3 激活,和多种人类恶性肿瘤相关联。相关的分子生物学和药理学模型的研究也已确认 STAT3 在肿瘤发生中的重要作用,这些工作为抗癌药物研发和治疗癌症提供了新的靶标。此外,结构性活化的 STAT3 突变体就足以诱导瘤原细胞的转化,并且进一步在体内形成肿瘤。结构性激活的 STAT3 信号通路常常伴随着一些基因如 cyclinD1, c-Myc 和 Bcl-x 的上调,同时也会破坏正常细胞生长与生存的调控机制。体外和体内的实验研究结果也证明,对于 STAT3 信号通路结构性的阻断可以导致 STAT3 高表达肿瘤类型中的细胞生长抑制和凋亡。这种已被证实了的肿瘤细胞内的结构性激活和生长存活之间的相互联系,为癌症治疗提供了广阔的应用前景。近年来针对 STAT3 抑制剂的研究逐渐成为热点,本文就此作一综述。

关键词: 抗癌;分子靶标;STAT3

中图分类号: R979.1, R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)07-1388-04

Novel Anticancer Drug Molecular Target STAT3 and Its Advancement*

YAN Er-fu, XU Lian, LIU Wen-juan, ZHOU Li-jun[△]

(School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin, 300072, China)

ABSTRACT: Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs) are a family of cytoplasmic proteins with roles as signal messengers and transcription factors that participate in normal cellular responses to cytokines and growth factors. Frequently, however, abnormal activity of certain STAT family members, particularly STAT3, is associated with a wide variety of human malignancies. Application of molecular biology and pharmacology tools in disease-relevant models has confirmed STAT3 as having a causal role in oncogenesis, and provided validation of STAT3 as a new target for cancer drug discovery and therapeutic intervention. Furthermore, a constitutively-active mutant form of STAT3 is sufficient to induce oncogenic transformation of cells, which form tumors in vivo. Constitutive activation of STAT3 signaling is accompanied by upregulation of cyclinD1, c-Myc, and Bcl-x, changes consistent with subversion of normal cellular growth and survival control mechanisms. Block of constitutive STAT3 signaling results in growth inhibition and apoptosis of STAT3-positive tumor cells in vitro and in vivo. The observed dependence of certain tumors on constitutive STAT3 signaling for growth and survival has wide implications for cancer therapy, offering the potential for preferential tumor cell killing. This article reviewed the hot research topic in development of STAT3 inhibitor.

Key words: Anticancer; Molecular Target; STAT3

Chinese Library Classification(CLC): R979.1, R730.53 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1388-04

癌症是一大类恶性肿瘤的统称,为由控制细胞生长增殖机制失常而引起的疾病。癌细胞除了生长失控外,还会局部侵入周遭正常组织甚至经由体内循环系统或淋巴系统转移到身体其他部分。同时,癌症又是一个多因素、复杂而又多突变积累的过程,其发病病因尚未被完全弄清,近年来随着生物医学特别是后基因组时代大量新技术的开发应用,人们对癌症的发病机理及治疗已经有了相当广泛的认知和探索,并且已取得了一系列丰硕的成果。其中信号转导与转录激活因子(Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT3)作为新型

抗癌药物靶标的研究尤为引人注目。大量的研究表明,STAT3 蛋白的异常性激活可能导致细胞的异常增殖和凋亡障碍,并更加促进正常细胞向恶性细胞转化。以 STAT3 为靶点的抑制剂研发越来越成为国际生物公司开发治疗癌症的热点。最近美国波士顿生物技术公司(BBI)开发的基于 STAT3 靶标的抗肿瘤干细胞抑制剂 II 期临床试验已经取得了显著疗效,并以 26.3 亿美元的巨额价格被日本住友制药会社(DSP)收购。由此可见,以 STAT3 作为作用靶标的抗癌药物的研究在将来相当长时间内都会是抗癌新药开发中的热点问题。

* 基金项目:天津市科学技术委员会自然科学基金重点项目(11JCZDJC16300)

作者简介:严尔福(1987-),男,硕士,研究方向:STAT3 信号传导通路研究,电话:022-87401533, E-mail: yefyunnan@163.com

△ 通讯作者:周立军,女,副教授,主要研究方向:癌症信号传导通路,电话:022-87401533, E-mail: lijunzhou@tju.edu.cn

(收稿日期:2013-07-10 接受日期:2013-07-30)

1 STATs 蛋白家族简介

STATs 蛋白家族一开始是作为一种哺乳动物体内潜在的可以调节不同细胞因子介导的细胞应激作用的转录因子而被发现。STATs 一般具有 6 个结构域,其中有 5 个是保守的结构域:氨基端结构域,螺旋-螺旋结构域,连接结构域,SH2/酪氨酸磷酸化位点结构域,DNA 结合结构域^[1]。迄今为止所发现的 STATs 家族包括 7 个结构相似的成员 (STAT1,STAT2,STAT3,STAT 4,STAT5a,STAT5b, STAT6), 他们均由不同的基因所编码。STATs 拥有多样的生物学功能,包括诱导细胞分化,增殖,生长和凋亡。STATs 通常伴随着酪氨酸磷酸化而被激活,而酪氨酸磷酸化发生在细胞因子或者生长因子结合与细胞表面受体之后。介导 STATs 活化的酪氨酸激酶包括生长因子受体和细胞浆酪氨酸激酶,特别是 JAK 家族和 Src 激酶家族。一旦酪氨酸磷酸化,两个 STATs 单体通过磷酸酪氨酸-SH2 区域间相互的作用形成二聚体,转移至细胞核内,然后结合在特定靶基因的 DNA 反应元件上面进而诱导基因的转录。关于 STATs 结构及各部位相应的功能有国外文献详细介绍^[1,2]。

2 STAT3 和肿瘤形成

关于一些癌原蛋白如蛋白酪氨酸激酶 Src 的分子生物学研究为癌变过程中的细胞信号通路研究提供了很好的借鉴。有研究表明 STAT3 参与了肿瘤细胞的恶性转化^[3]。STAT3 在蛋白酪氨酸激酶 v-Src 的转换过程中往往是结构性激活的。这种结构性的激活可能在肿瘤发生中起着至关重要的作用^[46]。此外,往往单独的一个结构性激活 STAT3 的突变就足以有效诱导转化。有证据表明这种方式诱导转化的细胞在裸鼠体内可以形成肿瘤,从而证明 STAT3 具有致癌潜力^[7]。这些发现表明异常活化的 STAT3 将导致一些基因的永久性变化,从而最终导致恶性肿瘤的形成。

3 STAT3 作为一种新的抗癌药物新靶点

在药物开发过程中选择药物靶点的时候,最重要的问题之一是假设与疾病相关联的潜在靶点是不是一定能够代表新药物的关键干预点,即要确定假想目标的可信性。因为它涉及到其对于疾病的效用评价和其作用机制。传统上认为,STAT3 能成为理想的抗癌药物靶标需要至少具备如下两个要求:(1)在细胞和整体实验动物模型中,单独的 STAT3 结构性激活就能够有效诱导肿瘤形成。(2)在细胞培养模型,动物实验和临床考察中,均有确切的证据证明阻断 STAT3 信号通路能够使疾病显型反转。此外,STAT3 能够诱导肿瘤发生的分子机制也必须被明确界定。

对于 STAT3 作为一个有效抗癌药物靶标的评价已经远远超过了上述的两个最低标准。目前,有关细胞培养,分子生物学工具的应用,包括在细胞模型,实验动物模型和病人样本实验中应用 STAT3 活化突变体以及反义寡核苷酸的研究,均验证了 STAT3 作为一个理想的抗癌药物干预靶标的观点^[8,9]。此外,STAT3 诱导肿瘤发生的分子机制也初步被探明。最近研究表明 STAT3 是 EGFR、IL-6/JAK、Src 等多个致癌性酪氨酸激酶信号通路的关键点,在多种肿瘤组织和细胞中均有过度激活,如

卵巢癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤、脑瘤和白血病等。STAT3 激活后可以诱导一些与细胞分化、增殖、生长、凋亡紧密相关的基因的异常表达,促进细胞增殖和恶性转化^[10-14]。最近,Takeda 等人,证实了 STAT3 基因敲除的小鼠体内,STAT3 缺失的确能够抑制由酪氨酸激酶 Src 诱导的肿瘤恶性转化^[15]。这也更加证实了 STAT3 作为抗癌药物靶位的可靠性。

4 以 STAT3 为靶点的药物开发策略

尽管 STAT3 参与了正常细胞生长,增殖,分化的调节,但是有越来越多的证据表明在很多的肿瘤细胞中均发现 STAT3 的异常高表达,提示我们 STAT3 有可能成为肿瘤治疗中一个新的治疗靶位。有研究表明在正常鼠成纤维细胞及人乳腺细胞中阻断 STAT3 信号通道并不会太明显影响细胞生长。因此,STAT3 途径的阻断也不会过分损伤正常细胞^[16-17]。关于 STAT3 从细胞表面受体到穿入细胞核中,再到结构性激活和转录调节活性的机制研究为我们提供了一系列 STAT3 信号通路的阻断策略。如下是一些正在进行的或是已经进入审核阶段的针对 STAT3 靶位的抗癌药物研发策略。

4.1 受体/配体拮抗剂和受体中和性抗体

受体过度表达往往和许多类型的癌症相联系,包括乳腺癌,头颈癌,肺,胃,和卵巢癌^[18]。因为受体过度表达和癌症有关联,所以原则上使用受体拮抗剂可以通过阻断受体激活来达到比较理想的抗癌效果。从理论上说,一个受体或配体,只要能证明它参与了异常激活 STAT3 信号通路,那么我们就可以考虑通过作用于这个靶位而去阻断整个信号通路。目前研究的受体或配体拮抗剂包括那些结构上和受体有较高的亲和性,但缺乏内在活化作用的一类分子。Demartis 等人应用 IL-6 超级抑制剂,Sant7 来阻断骨髓瘤细胞 U266 中结构性 STAT3 的活化^[19]。同时,现在也有临床研究应用这种方法来治疗一系列的疾病如类风湿性关节炎,这也引起了学术界对于其治疗癌症是否有效的争论。然而,还是有相当多的研究工作证明使用受体或配体拮抗剂能够有效抑制结构性 STAT3 的活化,从而抑制肿瘤的形成^[20]。

此外,随着重组抗体技术的发展,应用单克隆抗体用于治疗疾病,包括癌症,已受到了广泛的承认。原理上来讲,该类抗体结合上他们各自的抗原受体表位,从而扰乱受体和原来配体之间相互作用。这类抗体为我们提供了一种有针对性的治疗手段,以调节在癌细胞中过度表达的受体的功能。治疗性抗体可以作为一种单一的治疗,也可以与传统化疗一起作为一个综合治疗手段来抑制信号转导通路各个重要步骤^[21]。

4.2 反义寡核苷酸阻断

反义寡核苷酸是指人工合成的与靶基因或 mRNA 某一段互补的核酸片段,它一般含有 12~25 个碱基,可以通过碱基互补原则结合于靶基因/mRNA 上,从而封闭基因的表达。近年来,反义寡核苷酸普遍被用于研究特定基因的生物学功能或者用于治疗一些疾病如癌症。利用反义 STAT3 对前列腺癌细胞进行干预后发现,前列腺癌细胞株 DU145 细胞在反义 STAT3 转染 24 小时后表现出 STAT3 蛋白与 DNA 结合水平的显著下降,总 STAT3 蛋白表达量也大大减少,细胞显现出明显的生长

抑制现象,凋亡细胞的数量也比对照组增加了3倍^[23]。此外,也有研究表明反义 STAT3 能显著抑制鳞状上皮细胞的生长和 B 淋巴瘤细胞的生长^[23]。用反义 STAT3 干预非小细胞肺癌细胞株 H358 和 A549,发现细胞中 STAT3 与 DNA 结合的能力几乎完全缺失^[24]。这些研究都表明反义 STAT3 可以作为治疗高表达 STAT3 恶性肿瘤的一个有效工具。

4.3 酪氨酸或丝氨酸激酶抑制剂

以蛋白激酶作为靶标来寻求治疗干预方法是一种很常见的手段,并且已经取得了一定程度的成功,这些成功也在大量的临床试验中得到了证实^[25]。因为 STAT3 信号通路异常活化导致了肿瘤细胞的转化,所以对于 STAT3 信号通路靶向激酶的干预就会对治疗肿瘤很有效果。酪氨酸作为 STAT3 信号通路上最重要的激酶之一,抑制酪氨酸激酶活性就有可能抑制乳腺癌细胞的生长。目前,有相当大量的工作集中在设计新的化合物来抑制参与 STAT3 信号通路中酪氨酸激酶的活性。在众多的蛋白酶抑制剂中,得到广泛应用的一个原型药物是酪氨酸磷酸化抑制剂 AG490,这种化合物不仅能够阻断 STAT3 信号通路,也会下调 Bcl-x1 的表达,从而诱导细胞凋亡,具有抗肿瘤活性^[26]。

由于丝氨酸磷酸化对于 STAT3 mRNA 最大转录活性起到关键作用,因此对于丝氨酸激酶的抑制作用将足以损伤到 STAT 蛋白的活性。Bromberg 等人发现发生在特定丝氨酸残基上的 STAT3 突变体显示出明显的对于 STAT3 转录活性的抑制^[27]。此外,应用丝氨酸抑制剂来对 STAT3 丝氨酸磷酸化进行调节的研究也达到了预期的效果。Turkson 等人通过对 STAT3 丝氨酸磷酸化必须的 P38 的药理性抑制发现其能够阻断由 v-Src 诱导的细胞恶性转换^[28]。总之,酪氨酸或丝氨酸激酶抑制剂的应用对于那些 STAT3 结构性激活的癌症的化疗有重要的意义。

4.4 STAT3 迁移抑制剂

STAT3 形成二聚体形成以后,就穿入细胞核,结合在特定的调节序列上,然后开始诱导基因的转录。关于 STAT3 是否具有真正的核定位功能,目前为止还没有一个被广泛接受的观点。尽管 STAT3 移位机制还没有完完全全被搞清楚,但是有研究表明,一个激活受体的关键元件的酪氨酸残基的磷酸化对于调节 STAT3 二聚体形成有着至关重要的作用^[29]。因此,对于一些穿核关键元件的抑制作用能够削弱 STAT3 的生物学功能。例如,有研究表明穿核关键区域的模拟小分子可以扰乱 STAT3 穿核并阻止其发挥功能^[30]。此外,不同的穿核机制还可以让 STAT3 家族成员拥有不同的选择性靶点。在寻求治疗 STAT3 结构性活化导致疾病的过程中,阻止 STAT3 穿核将会是一个重要的方向。

5 总结

目前,对于 STAT3 信号通路进行阻断的分子治疗研究已经取得了很大的进展。针对人体肿瘤细胞内 STAT3 信号通路进行阻断的药物或者治疗方法也有一些应用于临床或正在进行临床前评估。此外,大量的分析研究表明越来越多的肿瘤细胞内存在 STAT3 的高表达。对于 STAT3 在不同恶性程度的肿瘤细胞内的活性测定实验也证明了 STAT3 活性程度和肿瘤发

展进程有关联。这对于今后基于 STAT3 活性来对肿瘤进行归类和分型的研究有重要的意义。特别地,这也极可能开启肿瘤个性化治疗的新篇章。我们可以把 STAT3 作为一个关键的分子靶标,利用衡量 STAT3 活性的手段来检测一些早期癌症的发生,也可以以此作为肿瘤恶性程度的一个表征常数来指导临床用药。当然,要达到这个目标需要我们能够探索出能够准确表征 STAT3 活性的可靠方法和工具。

参考文献(References)

- [1] Zhang X, Guo A, Yu J, et al. Identification of STAT3 as a substrate of receptor protein tyrosine phosphatase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 4060-4064
- [2] Schindler C. Series introduction. JAK-STAT signaling in human disease[J]. J Clin Invest, 2002, 109(9): 1133-1137
- [3] Sikora A, Grzesiuk E. Heat shock response in gastrointestinal tract [J]. J Physiol Pharmacol, 2007, 58(Suppl 3): 43-62
- [4] Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 378-389
- [5] Gao SP, Mark KG, Leslie K, et al. Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas[J]. J Clin Invest, 2007, 117: 3846-3856
- [6] Quesnelle KM, Boehm AL, Grandis JR. STAT-mediated EGFR signaling in cancer[J]. J Cell Biochem, 2007, 102: 311-319
- [7] Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumar KB, et al. Signal transducer and activator of transcription-3, inflammation, and cancer: how intimate is the relationship[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1171: 59-76
- [8] Altieri DC. Survivin cancer networks and pathway-directed drug discovery[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8: 61-70
- [9] Chen CL, Cen L, Kohout J, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 activation is associated with bladder cancer cell growth and survival[J]. Mol Cancer, 2008, 7: 78
- [10] Jackson CB, Giraud AS. STAT3 as a prognostic marker in human gastric cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24: 505-507
- [11] Ernst M, Najdovska M, Grail D, et al. STAT3 and STAT1 mediate IL-11-dependent and inflammation associated gastric tumorigenesis in gp130 receptor mutant mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118: 1727-1738
- [12] Sherry MM, Reeves A, Wu JK, et al. STAT3 is required for proliferation and maintenance of multipotency in glioblastoma stem cells[J]. Stem Cells, 2009, 27: 2383-2392
- [13] Musteanu M, Blaas L, Mair M, et al. Stat3 is a negative regulator of intestinal tumor progression in ApcMin mice [J]. Gastroenterology, 2010, 138: 1003-1011
- [14] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer[J]. Cancer Cell, 2009, 15: 103-113
- [15] Takeda K, Kaisho T, Yoshida N, et al. Stat3 Activation Is Responsible for IL-6-Dependent T Cell Proliferation Through Preventing Apoptosis: Generation and Characterization of T Cell-Specific Stat3-Deficient Mice[J]. J. Immunol, 1988, 161: 4652-4660
- [16] Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration [J]. J Immunol, 2007, 178: 2623-2629
- [17] Kasmi KC, Smith AM, Williams L, et al. Cutting edge: A transcriptional repressor and corepressor induced by the STAT3-regulated anti-inflammatory signaling pathway[J]. J Immunol, 2007, 179: 7215-7219

- [18] Morgan KJ, Gilliland DG. A role for JAK2 mutations in myeloproliferative diseases[J]. *Annu Rev Med*, 2008, 59: 213-222
- [19] Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, et al. Constitutive Activation of Stat3 Signaling Confers Resistance to Apoptosis in Human U266 Myeloma Cells[J]. *Immunity*, 1999, 10: 105-115
- [20] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3 [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2009, 9: 798-809
- [21] Fan Z, Mendelsohn J. Therapeutic application of anti-growth factor receptor antibodies *Curr. Opin [J]. Oncol*, 1998, 10: 67-73
- [22] Mora LB, Buettner R, Seigne J, et al. Constitutive activation of STAT3 in human prostate tumors and cell lines: direct inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis of prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22): 6659-6666
- [23] Karras J, McKay R, Lu T, et al. STAT3 Regulates the Growth and Immunoglobulin Production of BCL1 B Cell Lymphoma through Control of Cell Cycle Progression[J]. *Cell Immunol*, 2000, 202: 124-135
- [24] Ziesche E, Bachmann M, Kleinert H, et al. The interleukin-22/STAT3 pathway potentiates expression of inducible nitric-oxide synthase in human colon carcinoma cells[J]. *J Biol Chem* 2007, 282: 16006-16015
- [25] Kim HL, Cassone M, Otvos L Jr, et al. HIF-1 α and STAT3 client proteins interacting with the cancer chaperone Hsp90: therapeutic considerations[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7: 10-14
- [26] Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, et al. STAT3 all an oncogene[J]. *Cell*, 1999, 98(3): 295-303
- [27] Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction[J]. *Cell* 2009, 136: 823-837
- [28] Turkson J, Bowman T, Adnane J, et al. Requirement for Ras/Rac1-Mediated p38 and c-Jun N-Terminal Kinase Signaling in Stat3 Transcriptional Activity Induced by the Src Oncoprotein [J]. *Mol. Cell. Biol*, 1999, 19: 7519-7528
- [29] Ali S, Ali S. Cardiac Myosin-Binding Protein C (MyBP-C): Identification of Protein Kinase A and Protein Kinase C Phosphorylation Sites [J]. *J. Biol. Chem*, 1998, 273: 7709-7716
- [30] Sullivan NJ, Sasser AK, Axel AE, et al. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28: 2940-2947

(上接第 1274 页)

- [9] 韩瑞娟, 孙凯, 赵瑞平, 等. 第二代双源 CT Flash Spiral 模式高心率冠状动脉成像的图像质量及准确性评价 [J]. *中国心血管病研究*, 2012, 10(10): 737-742
- Han Rui-juan, Sun Kai, Zhao Rui-ping, et al. The image quality and diagnostic accuracy of high-pitch dual-source coronary angiography using flash spiral mode in patients with high heart rates [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Research*, 2012, 10(10): 737-742
- [10] Alkadhi H, Stolzmann P, Desbiolles L, et al. Low-dose, 128-slice, dual-source CT coronary angiography: accuracy and radiation dose of the high-pitch and the step-and-shoot mode [J]. *Heart*, 2010, 96(12): 933-938
- [11] Hirai N, Horiguchi J, Fujioka C, et al. Prospective versus retrospective ECG-gated 64-detector coronary CT angiography: assessment of image quality, stenosis, and radiation dose [J]. *Radiology*, 2008, 248(2): 424-430
- [12] Ketelsen D, Thomas C, Werner M, et al. Dual-source computed tomography: estimation of radiation exposure of ECG-gated and ECG-triggered coronary angiography[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(2): 274-279
- [13] Achenbach S, Marwan M, Ropem D, et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition[J]. *Eur Heart*, 2010, 31(3): 340-346
- [14] 雷伟, 徐秀芳, 余日胜, 等. 128 排双源 CT 冠状动脉 CTA 成像多种扫描模式的应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2012, 23(3): 168-172
- Lei Wei, Xu Xiu-fang, Yu Ri-sheng et al. Coronary angiography by 128 multi-slice dual source CT with multiple scan modes [J]. *Journal of China Clinic Medical Imaging*, 2012, 23(3): 168-172
- [15] Herzog B A, Husmann L, Burkhard N, et al. Accuracy of low-dose computed tomography coronary angiography using prospective electrocardiogram-triggering: first clinical experience [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(24): 3037-3042
- [16] Genders T S, Meijboom W B, Meijjs M F, et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty [J]. *Radiology*, 2009, 253(3): 734-744
- [17] Flohr TG, Leng S, Yu L, et al. Dual-source spiral CT with pitch up to 3.2 and 75 ms temporal resolution: image reconstruction and assessment of image quality [J]. *Med Phys*, 2009, 36(12): 5641-5653
- [18] Pfloderer T, Jakstat J, Marwan M, et al. Radiation exposure and image quality in staged low-dose protocols for coronary dual-source CT angiography: a randomized comparison[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(5): 1197-1206
- [19] 薛跃君, 钱农, 邵燕惠, 等. 自然心率下 128 层双源 Flash Spiral CT 冠状动脉成像质量及辐射剂量的研究 [J]. *中华放射性杂志*, 2011, 45(5): 481-485
- Xue Yue-jun, Qian Nong, Shao yan-hui, et al. Optimized imaging quality and radiation dose for coronary artery angiography using 128-slice, dual-source Flash Spiral CT under the natural heart rate[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2011, 45(5): 481-485
- [20] Bastarrika G, Lee Y S, Huda W, et al. CT of coronary artery disease [J]. *Radiology*, 2009, 253(2): 317-338