

microSPECT/CT 显像定量评价肿瘤 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ 摄取及整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达水平的实验研究

刘伟^{1,2}, 孟庆乐², 杨瑞², 王峰², 王自正², 邵国强^{2*}

(¹亭湖区人民医院影像科, 江苏 盐城 224001; ²南京医科大学附属南京医院核医学科, 江苏 南京 210006)

[摘要] 目的: 探讨 ^{99m}Tc -HYNIC-PEG₄-E[PEG₄-c(RGDfk)]₂ (简称 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂) microSPECT/CT 显像定量肿瘤放射性摄取及整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达水平的可行性研究。方法: 对不同 ^{99m}Tc 样品进行 microSPECT/CT 显像, 评价样品体积、活度对放射性计数的影响; 对荷脑胶质瘤裸鼠行 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ microSPECT/CT 显像, 对比基于 CT、SPECT 及融合图像测定的肿瘤体积与肿瘤实际体积一致性, 并评价肿瘤整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达水平, 由病理证实。结果: ^{99m}Tc 样品 microSPECT/CT 显像放射性计数与其放射性活度呈直线相关 ($R^2 = 0.9997$), Bland-Altman 一致性分析显示, 基于 microSPECT/CT 测定的肿瘤体积与肿瘤实际体积差异 (%) 为 -2.48 ± 8.17 , 显著低于 microCT ($15.04 \pm 79.53, t = 5.60, P = 0.005$) 和 microSPECT ($17.04 \pm 36.27, t = 7.17, P = 0.002$); microSPECT/CT 显像肿瘤 ^{99m}Tc -3P-RGD₂ 摄取与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达呈正相关。结论: microSPECT/CT 显像可定量 ^{99m}Tc 放射性活度和成活肿瘤组织体积, 有效评估整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体表达, 为肿瘤整合素受体靶向治疗患者筛选及药物剂量个体化提供影像学数据。

[关键词] microSPECT/CT; 定量; 整合素 $\alpha_v\beta_3$; 肿瘤体积

[中图分类号] R730.44

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)08-1124-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20140826

Quantitative analysis of ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ uptake and tumor integrin $\alpha_v\beta_3$ expression in glioma bearing nude mice with microSPECT/CT imaging

Liu Wei^{1,2}, Meng Qingle², Yang Rui², Wang Feng², Wang Zizheng², Shao Guoqiang^{2*}

(¹Department of Radiology, Tinghu People's Hospital, Yancheng 224001; ²Department of Nuclear Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the possibility of quantitative analysis of ^{99m}Tc -HYNIC-PEG₄-E [PEG₄-c (RGDfk)]₂ (^{99m}Tc -3P4-RGD₂) uptake and tumor integrin $\alpha_v\beta_3$ expression in glioma bearing nude mice with microSPECT/CT imaging. **Methods:** microSPECT/CT imaging of ^{99m}Tc samples with different volume and radioactivity was carried out to assess the influence on radiocounting based upon volume and activity. ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ MicroSPECT/CT imaging was also carried out to glioma bearing nude mice. Tumor volume was determined in vivo by caliper, microCT, microSPECT and microSPECT/CT. The consistency between determined volume and actual volume was analyzed by Bland-Altman plots. Tumor uptake of ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ was quantified to estimate glioma expression level of integrin $\alpha_v\beta_3$ and confirmed by immunohistochemistry examination. **Results:** Linear relationship with R^2 being 0.9997 was found between the radioactivity counts from the SPECT/CT fusion images and those from γ -counter. Bias of microSPECT/CT measurements (%) compared with the reference ones was (-2.48 ± 8.17) , less than that of microCT ($15.04 \pm 79.53, t = 5.60, P = 0.005$), microSPECT ($17.04 \pm 36.27, t = 7.17, P = 0.002$), respectively. MicroSPECT/CT can reflect vital and necrotic tumor volume and tumor uptake of ^{99m}Tc -3P-RGD₂ was positively correlated with integrin $\alpha_v\beta_3$ expression with R^2 being 0.95. **Conclusion:** MicroSPECT/CT imaging, which is more accurate in evaluating via tumor volume and integrin $\alpha_v\beta_3$ expression level, is of potential value for patients screening for integrin $\alpha_v\beta_3$ receptor targeted therapy and dose individualization.

[Key words] microSPECT/CT; quantitative analysis; integrin $\alpha_v\beta_3$; tumor volume

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(08): 1124-1130]

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81301247), 江苏省自然科学基金青年基金(SBK20134281)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: guoqiangshao@163.com

整合素 α_vβ₃ 受体高丰度表达于脑胶质瘤、乳腺癌、肺癌等肿瘤细胞及新生血管内皮细胞表面,而在正常组织及成熟血管内皮细胞表面低或无表达,且能和含甘氨酸-精氨酸-天冬酰胺(RGD)三肽序列的多肽结合,因此,⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu 等标记 RGD 多肽、整合素 α_vβ₃ 抗体靶向治疗肿瘤成为近年来的研究热点^[1-3],而肿瘤整合素 α_vβ₃ 表达水平是患者筛选、剂量个体化治疗的重要决定因素,成活肿瘤组织体积及整合素 α_vβ₃ 表达密度是定量肿瘤整合素 α_vβ₃ 整体表达水平的决定因素。文献报道,肿瘤对 ¹⁸F-RGD 的摄取与肿瘤整合素 α_vβ₃ 表达水平密切相关^[4],而 ^{99m}Tc-HYNIC-PEG₄-E [PEG₄-c (RGDfk)]₂ (^{99m}Tc-3P4-RGD₂) 是 ^{99m}Tc 标记的环状 RGD 多肽二聚体,同 ¹⁸F-RGD 多肽相比,标记方法简单,稳定性好,肿瘤靶向性好,本底清除快,且 ^{99m}Tc 临床易得、价格低廉、应用广泛。本文通过 microSPECT/CT 整合素 α_vβ₃ 受体靶向显像探讨其定量肿瘤组织 ^{99m}Tc-3P4-RGD₂ 摄取及其整合素 α_vβ₃ 表达水平的可行性,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

Hynic-3P4-RGD₂ 试剂盒由美国普渡大学刘爽教授馈赠。放射性高锝酸钠溶液(Na^{99m}TcO₄) (南京森科公司);无水乙腈、醋酸胺等(Sigma/Aldrich 公司,美国);羊血清、啮齿动物抗整合素 CD61 抗体、大鼠抗 CD31 抗体、Cy3 标记羊抗-啮齿动物二抗和荧光素(FITC)标记羊抗大鼠二抗(BD Biosciences 公司,美国);人脑胶质瘤(U87MG)细胞和Balb/c nu nu 裸鼠[雄性,4~5 周龄,体重(16 ± 2)g]、最低基础培养基、胎牛血清(南京凯基公司);U-SPECT-II/CT(Milabs 公司,荷兰)配备 0.6 mm 多针孔准直器,放射性梯度 HPLC(LabAlliance 系统,美国安捷伦公司);荧光显微镜(Olympus 公司,日本);γ-放射计数器(Wizard-1480,Perkin Elmer 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 microSPECT/CT 对 Na^{99m}TcO₄ 样品定量的方法学研究

取 96 孔板,制备成 2 行 16 孔板,每孔加入 100 μl 生理盐水,取 100 μl Na^{99m}TcO₄ 溶液(74.0 MBq/ml) 加入到第 1 孔中,混匀后从第 1 孔中取出 100 μl 加入到第 2 孔中,混匀后从第 2 孔取 100 μl 加入到第 3 孔中,依次类推,进行倍比稀释,然后置于 U-SPECT-II/CT 床上进行融合显像。

另分别取 25 μl Na^{99m}TcO₄ 溶液(74.0 MBq/ml),

加入相邻 7 个孔中,然后按次序分别加入生理盐水配成体积为 25、50、100、200、400、600 和 800 μl,置于 U-SPECT-CT 采集床上进行显像。

1.2.2 microSPECT/CT 显像及图像处理

显像: microSPECT 显像参数: 能峰 140 keV, 能窗 20%, 30 min/帧, 完成 75 次投射, 共 2 帧, microCT 选择“Accurate”模式, 采集 6.5 min。

图像重建和数据处理: microSPECT 图像通过 POSEM (pixelated ordered subsets by expectation maximization) 程序完成重建, 即将 2 帧 microSPECT 图像进行叠加和重建(6 次迭代, 16 子集), microCT 图像通过锥体束滤波反投影算法 (NRecon v1.6.3, Skyscan) 完成重建。microSPECT 和 microCT 图像重建数据, 通过“co-registered”程序根据体素完成位置匹配, 并通过 PMOD (PMOD Technologies, 瑞士) 软件进行 microSPECT/CT 图像融合, 对每个样品进行感兴趣区 (ROI) 勾画和样品体积、放射性计数统计, 并记录图像采集时间进行核素衰减校正。

1.2.3 ^{99m}Tc-3P4-RGD₂ 的合成及质量控制

取 Hynic-3P4-RGD₂ 试剂盒置于室温下 10 min, 取 1.0~1.5 ml (1 110~1 850 MBq) 放射性 Na^{99m}TcO₄ 溶液, 加入 Hynic-3P4-RGD₂ 试剂盒, 混匀, 沸水浴 30 min。放射性 HPLC 测定放射化学纯度, 流动相流速 1 ml/min, 流动相由 25 mmol/L 醋酸铵缓冲液 (NH₄OAc, 0.025 mol/L, pH = 5.0) 和无水乙腈构成, 淋洗梯度设定为起始至 2 min 时 90% A 和 10% B, 5 min 时 85% A 和 15% B, 15 min 时 80% A 和 20% B, 20~25 min 时 50% A 和 50% B, 26~30 min 回到基线。

1.2.4 荷人脑胶质瘤裸鼠序列性 microSPECT/CT 显像

裸鼠右侧肋部 (前肢后外侧) 皮下注射 0.1 ml (5 × 10⁶ 个) 人脑胶质瘤细胞 (U87MG), 在注射后第 1、3、5 周 (每个时间点 4 只), 用游标卡尺测量肿瘤长短径, 然后尾静脉注射 ^{99m}Tc-3P4-RGD₂ (37 MBq/0.1 ml) 后 1 h 行 microSPECT/CT 显像, 图像采集、重建及数据处理同实验方法 1.2.2, 并在显像后即刻腹腔注射戊巴比妥钠 (200 mg/kg) 安乐处死, 解剖并分离肿瘤称湿重。肿瘤体积计算方式如下: ① 游标卡尺: $V = a \cdot b^2 / 2$ (a 为肿瘤最大长径, b 为垂直短径); ② 基于 microSPECT/CT 图像勾画肿瘤感兴趣区 (ROI): 根据文献报道^[5-6], 在 microSPECT 断层图像设定像素放射性密度阈值为肿瘤最大放射性计数/像素值的 50%, 勾画等高线 (放射性计数水平),

自动获得肿瘤 ROI,即基于 microSPECT 断层显像的肿瘤 ROI;根据 microCT 断层图像上肿瘤形状和组织密度勾画肿瘤边界,逐层完成,得到基于 microCT 断层显像的肿瘤 ROI;microSPECT/CT 融合图像结合 microSPECT 和 microCT 信息逐层完成肿瘤边界的勾画。以上 3 组数据均通过 PMOD 软件的统计程序计算肿瘤 ROI 体积及放射性计数;③肿瘤参考体积:根据解剖分离获得肿瘤重量和密度(1.05 g/ml)计算肿瘤参考体积。

1.2.5 病理学检查

另取 4 只荷人脑胶质瘤(U87MG)裸鼠,肿瘤细胞皮下注射 5 周时,尾静脉注射 0.1 ml ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ (37 MBq/ml) 后 1 h 行 microSPECT/CT 显像,图像处理、肿瘤 ROI 勾画方法同前,显像前沿床垂直截面标记肿瘤层面,显像后过量苯巴比妥钠(200 mg/kg)腹腔注射安乐处死并沿标记横断截面进行组织取材、HE 染色和免疫组化检查,免疫组化检查方法如下:取组织切片,50 μl 10%的羊血清封闭,加一抗[啮齿动物抗整合素 β_3 抗体(1:100)和大鼠抗 CD31 抗体(1:100)]后,室温避光放置 1 h,PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,加 Cy3 标记羊抗啮齿动物二抗和荧光素(FITC)标记羊抗大鼠二抗,室温避光反应 1 h,PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,甘油封片后荧光显微镜(Nikon)下观察肿瘤组织 CD31 和整合素 β_3 表达,通过 Image J 软件定量整合素 β_3 表达水平,荧光密度表达为感兴趣视野荧光面积(红色)占视野整个面积的百分比。每个肿瘤选择 4 个感兴趣区作为研究对象,将肿瘤感兴趣区免疫组化荧光密度与 microSPECT/CT 截面肿瘤组织放射性摄取密度(%ID/cm³)绘制散点图,并进行曲线拟合。

1.3 统计学方法

统计学数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,样本均数间比较采用 *t* 检验,不同测量手段测定数据一致性检验采用 Bland-Altman 分析,统计分析均采用 GraphPad Prism 5 软件完成, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 溶液样品 microSPECT/CT 显像放射性计数与放射性活度间相关性分析

同体积不同放射性活度 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 溶液样品 microSPECT/CT 显像见图 1,在 microSPECT/CT 融合图像上对样品进行 ROI 勾画和体积、放射性计数,当样品放射性活度在 0.029~7.400 MBq 时,样品

microSPECT/CT 放射性计数($U \times 10^{-7}$)和放射性活度呈直线相关,直线方程为 $y=1.0885x+0.0618$ ($R^2=0.9997$)。放射性活度为 1.85 MBq,体积分别为 25、50、100、200、400、800 μl 的样品放射性计数分别为 $(2.087 \pm 0.251) \times 10^{-7}$ 、 $(2.064 \pm 0.420) \times 10^{-7}$ 、 $(1.932 \pm 0.336) \times 10^{-7}$ 、 $(1.975 \pm 0.474) \times 10^{-7}$ 、 $(1.862 \pm 0.359) \times 10^{-7}$ 、 $(1.828 \pm 0.372) \times 10^{-7}$,而随着样品体积增大,放射性计数呈降低趋势,但差异无统计学意义(方差齐性检验 $F=0.56, P=0.7323$;方差分析 $F=0.29, P=0.9096$)。

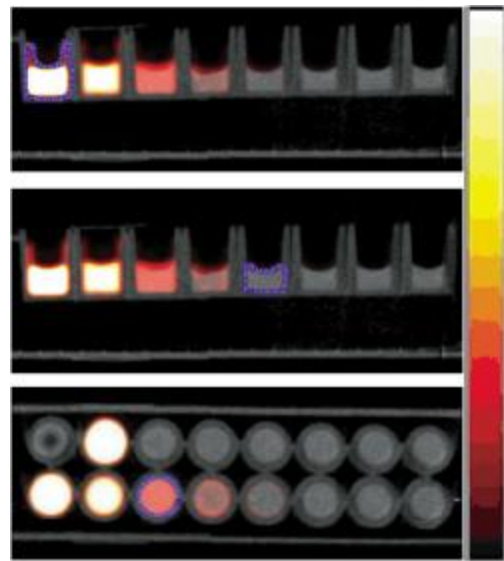


图1 基于 microSPECT/CT 融合显像勾画 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 溶液样品感兴趣区

Figure 1 Region of interest (ROI) of $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ solution samples was drawn based on microSPECT/CT images

2.2 荷脑胶质瘤裸鼠 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ microSPECT/CT 显像及肿瘤体积定量测定

在肿瘤细胞皮下植入后 1、3、5 周,基于 microSPECT、microCT 和 microSPECT/CT 断层图像进行肿瘤感兴趣区勾画(图 2)。在肿瘤体积较小时(细胞植入后 1 周),microCT 高估肿瘤体积,microSPECT 和 microSPECT/CT 能够对肿瘤体积进行准确勾画(图 2A);在肿瘤细胞植入后 3 周且无明显坏死时,3 种手段均能较好的勾画肿瘤感兴趣区(图 2B);在肿瘤出现明显坏死时,microSPECT 反映成活(功能性)肿瘤组织体积,而在 microCT 指导下可更精确地勾画整个肿瘤感兴趣区,定量整个肿瘤体积(图 2C)。以肿瘤参考体积为基础,对比研究基于 microSPECT、microCT 和 microSPECT/CT 图像进行的肿瘤 ROI 勾画测定的肿瘤体积,通过 Bland-Altman 绘图对比分析结果见图 3。基于 microSPECT/

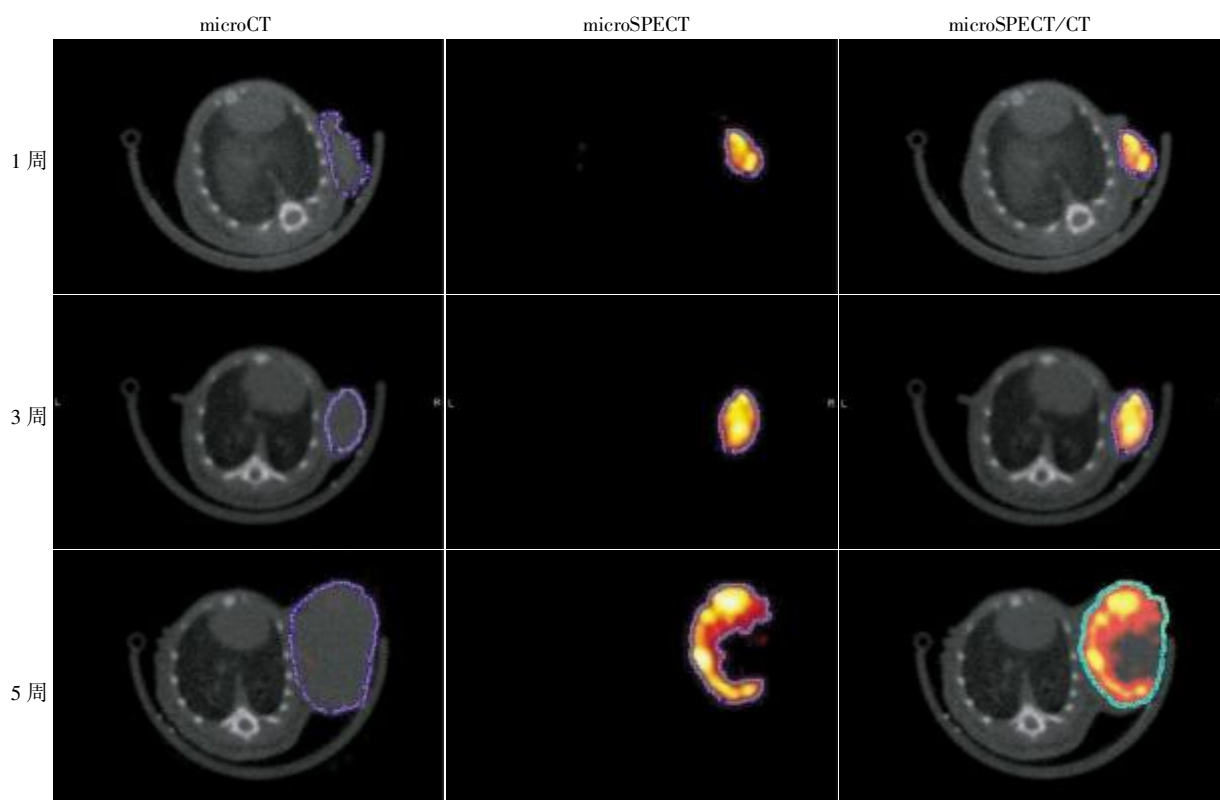


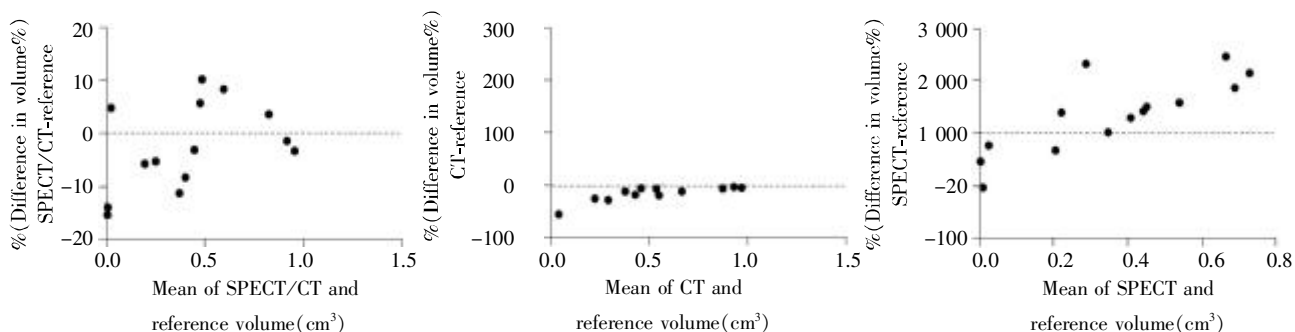
图 2 荷脑胶质瘤裸鼠尾静脉注射 ^{99m}Tc-3P-RGD₂ 后 microCT、microSPECT 和 microSPECT/CT 融合图像对肿瘤逐层进行感兴趣区勾画

Figure 2 Region of interest (ROI) of tumor on each slice of microCT, microSPECT and microSPECT/CT fusion images after subcutaneous injection of tumor cells was done tail vein injection of ^{99m}Tc-3P-RGD₂

CT 的肿瘤体积与参考肿瘤体积的均值±标准差(%) 分别为(-2.48 ± 8.17), 明显低于 microCT(15.04 ± 79.53, $t = 5.60, P = 0.005$) 和 microSPECT(17.04 ± 36.27, $t = 7.17, P = 0.002$), 因此, 以 microSPECT/CT 融合显像勾画的肿瘤体积更接近肿瘤参考体积。

2.3 病理学检查和免疫组化

脑胶质瘤 ^{99m}Tc-3P4-RGD₂ microSPECT/CT 显像横断层感兴趣区放射性摄取及相应组织 HE 染色、整合素 β₃ 和 CD31 免疫组化检查结果见图 4。HE 染色肿瘤大量坏死部位 microSPECT/CT 显像呈



横坐标: 基于 3 种手段获得的肿瘤体积与肿瘤参考体积的均数; 纵坐标: 基于 3 种手段获得的肿瘤体积与肿瘤参考体积的差值与肿瘤参考体积的百分比。

图 3 基于 microSPECT/CT、microCT 和 microSPECT 勾画感兴趣区得到的肿瘤体积与肿瘤参考体积进行 Bland-Altman 绘图一致性分析

Figure 3 Bland-Altman plots of region of interest (ROI) of tumor volume measured by microCT, microSPECT and microSPECT/CT versus reference tumor volume

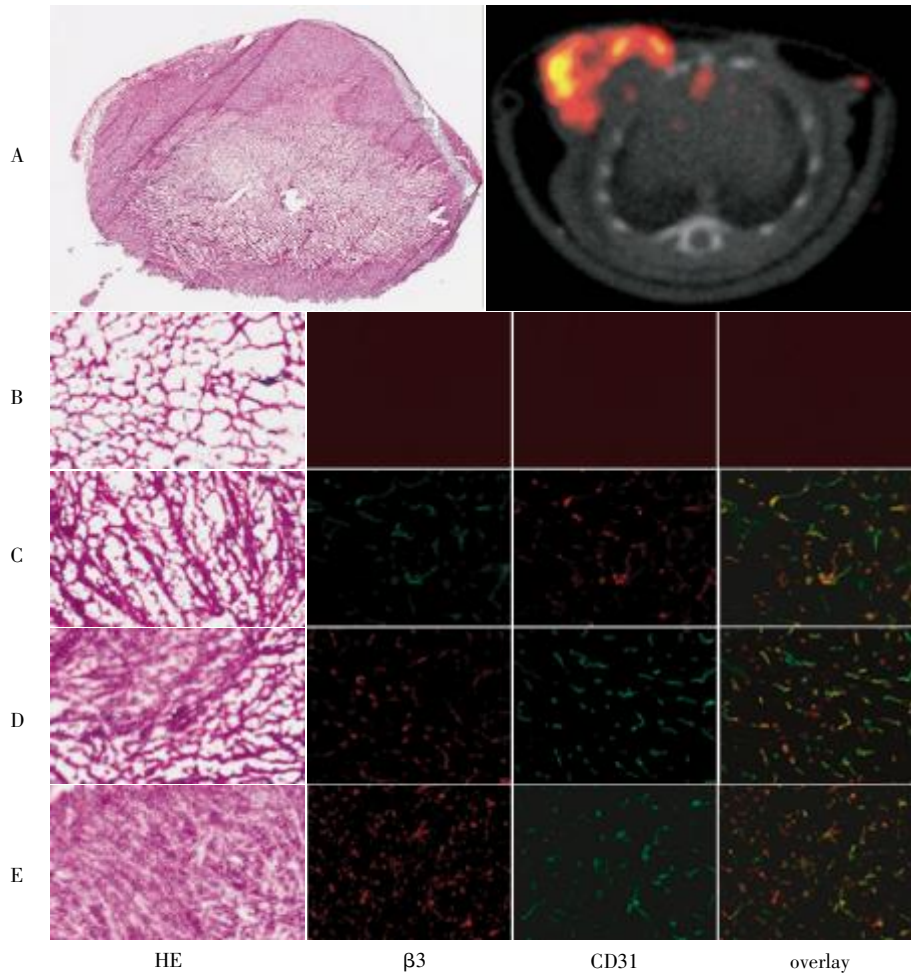
放射性稀疏缺损区(放射性摄取记为 N),免疫组化检查结果示整合素 β_3 和 CD31 表达极少;随肿瘤 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ 摄取增加(图 4B、C、D 肿瘤感兴趣区的 T/N 分别为 2,9 和 20),肿瘤组织肿瘤细胞及新生血管密度增加,microSPECT/CT 融合显像肿瘤感兴趣区 ^{99m}Tc -3P-RGD₂ 摄取(%ID/cm³)与肿瘤整合素 β_3 荧光密度直线拟合 $R^2 = 0.872$,即 microSPECT/CT 断层显像肿瘤 ^{99m}Tc -3P-RGD₂ 摄取与肿瘤整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达水平呈正相关。

3 讨论

整合素 $\alpha_v\beta_3$ 是整合素细胞黏附分子家族的重要成员之一,在肿瘤新生血管上皮细胞及肿瘤细胞表面高水平表达,而在正常组织细胞、成熟血管内皮

细胞表面表达水平极低,可与含 RGD 多肽的细胞外基质有效结合,近年来 RGD 二聚体(RGD₂)、四聚体(RGD₄) 等多聚体及纳米粒子载体的制备和放射性标记成为提高肿瘤细胞整合素 $\alpha_v\beta_3$ 靶向浓聚的研究特点^[7-9],RGD 多肽不为网状内皮系统捕捉或引起免疫反应,易于放射性核素标记,成为脑胶质瘤靶向显像和治疗的研究热点^[9-11]。肿瘤整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体表达水平直接决定适应证患者的选择、剂量个体化及预期疗效。

^{99m}Tc -3P4-RGD₂ 是放射性核素 ^{99m}Tc 标记的 RGD 二聚体,一步法可完成标记,标记率高达 98%^[12],费用上明显低于 ^{18}F 标记 RGD,临床上应用前景好。肿瘤部位 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ 的摄取,可有效评价肿瘤整合素受体表达水平,但限于荷瘤鼠处死后生物学分



A:肿瘤整体病理图片(HE 染色)和对应组织的 microSPECT/CT 融合图像;B-E:分别代表此肿瘤不同放射性摄取部位(放射性摄取由低到高)的 HE 病理及免疫组化图片。

图 4 荷脑胶质瘤裸鼠 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ microSPECT/CT 显像肿瘤不同放射性摄取部位病理学检查(HE)、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和 CD31 免疫组化检查结果

Figure 4 Pathology and immunohistochemical examination results of integrin $\alpha_v\beta_3$ and CD31 expression of tumor tissues with different tumor uptake of ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ on microSPECT/CT fusion imaging.

布实验研究^[13-15],核医学平面显像和断层显像是目前监测放射性药物体内生物学分布的主要手段,平面显像可一次完成全身扫描,但分辨率低,且组织重叠影响明显,同单纯核医学断层显像相似,限于粗略定位及肿瘤放射性摄取半定量分析,放射性摄取精确定量困难^[14,16],肿瘤放射性摄取的精确定量中,^{99m}Tc 放射性活度及肿瘤体积尤其是成活肿瘤体积的精确测定是关键。

在一定放射性活度范围内, microSPECT/CT 可有效定量 ^{99m}Tc 样品放射性活度,如本实验中,样品放射性活度在 0.029~7.400 MBq, microSPECT/CT 样品放射性计数与其放射性活度呈直线相关,直线方程为 $y = 1.0885x + 0.0618$, $R^2 = 0.9997$,且本实验中,体积对放射性活度的测定几乎无影响,考虑与样品体积小有关。本研究采用皮下肿瘤模型是定量实验中采用小体积样品的原因之一, SPECT/CT 组织衰减校正技术在临床广泛应用,可有效解决人体组织衰减后放射性定量的难题^[17]。

通过游标卡尺测定肿瘤长短径计算肿瘤体积,方法简单、无创,是动物实验皮下肿瘤体积测定的常规方法,但受肿瘤体积和形态影响偏倚较大^[18],且对脏器原位肿瘤难以实施。肿瘤在生长及治疗过程中,功能性改变如肿瘤组织坏死等常常明显早于体积变化,更精确地评价肿瘤体积,尤其是仍存活的肿瘤组织至关重要。microCT 分辨率高,对肿瘤组织密度和周围正常软组织密度差异足够大者,肿瘤边界勾画和体积计算精确,但对密度差异较小者困难。对整合素受体高水平表达的脑胶质瘤, ^{99m}Tc-3P4-RGD₂ 尾静脉注射后 microSPECT 显像可见明显放射性浓聚,但对合并部分肿瘤坏死,边界确定困难。^{99m}Tc-3P4-RGD₂ 阳性显像表示存活的肿瘤细胞及肿瘤新生血管形成情况,而 microCT 在解剖定位上显示出明显优势,因此, microSPECT/CT 显像联合 microSPECT 和 microCT 的优势可有效测定整个肿瘤的体积,减少肿瘤形状不规则、不同操作人员所致肿瘤测定的偏倚性,较为精确地勾画肿瘤感兴趣区并对肿瘤体积进行精确测定,尤其是对伴坏死的肿瘤中成活肿瘤组织体积进行定量,减少对成活肿瘤组织表达密度的低估,为更有效地评估肿瘤整合素受体表达及早期疗效评价提供较直观的影像数据。如本实验中,基于 microSPECT/CT 的肿瘤体积与参考肿瘤体积的均值 ± 标准差 (%) 分别为 -2.48 ± 8.17 , 明显低于 microCT (15.04 ± 79.53 , $t = 5.60$, $P = 0.005$) 和 microSPECT (17.04 ± 36.27 , $t = 7.17$, $P = 0.002$)。

因此, ^{99m}Tc-3P4-RGD₂ microSPECT/CT 融合显像为体外无创实时评价成活肿瘤组织整合素 α_vβ₃ 受体表达水平提供可能。

microSPECT/CT 显像可以实时动态无创性检测 ^{99m}Tc-3P4-RGD₂ 体内生物学分布,通过 SPECT-CT 显像定量肿瘤部位 ^{99m}Tc-3P4-RGD₂ 的放射性摄取和评估肿瘤整合素 α_vβ₃ 受体表达,以有效筛选抗新生血管治疗适应证患者并有效评价肿瘤抗新生血管治疗疗效,具有重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] Jiang L, Miao Z, Liu H, et al. 177Lu-labeled RGD-BBN heterodimeric peptide for targeting prostate carcinoma[J]. Nucl Med Commun, 2013, 34(9):909-914
- [2] Chakraborty S, Sarma HD, Vimalnath KV, et al. Tracer level radiochemistry to clinical dose preparation of (177) Lu-labeled cyclic RGD peptide dimer [J]. Nucl Med Biol, 2013, 40(7):946-954
- [3] Yoshimoto M, Ogawa K, Washiyama K, et al. alpha(v)beta(3) Integrin-targeting radionuclide therapy and imaging with monomeric RGD peptide[J]. Int J Cancer, 2008, 123(3):709-715
- [4] Zhang X, Xiong Z, Wu Y, et al. Quantitative PET imaging of tumor integrin alphavbeta3 expression with 18F-FRGD2[J]. J Nucl Med, 2006, 47(1):113-121
- [5] DeNardo GL, Shen S, DeNardo SJ, et al. Quantification of iodine-131 in tumors using a threshold based on image contrast[J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25(5):497-502
- [6] Carlson SK, Classic KL, Hadac EM, et al. In vivo quantitation of intratumoral radioisotope uptake using micro-single photon emission computed tomography[J]. Mol Imaging Biol, 2006, 8(6):324-332
- [7] Dijkgraaf I, Yim CB, Franssen GM, et al. PET imaging of alpha(v)beta(3) integrin expression in tumours with 68Ga-labelled mono-, di- and tetrameric RGD peptides [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(1):128-137
- [8] Wu Y, Zhang X, Xiong Z, et al. mi-croPET imaging of glioma integrin alpha(v)beta(3) expression using 64Cu-labeled tetrameric RGD peptide [J]. J Nucl Med, 2005, 46(10):1707-1718
- [9] Liu Z, Shi J, Jia B, et al. Two 90Y-labeled multimeric RGD peptides RGD4 and 3PRGD2 for integrin targeted radionuclide therapy [J]. Mol Pharm, 2011, 8(2):591-599
- [10] Li Z, Zhang G, Shen H, et al. Synthesis and cell uptake of a novel dualmodality (188)Re-HGRGD (D) F-CdTe QDs probe[J]. Talanta, 2011, 85(2):936-942
- [11] Kim YH, Jeon J, Hong SH, et al. Tumor targeting and

- imaging using cyclic RGD-PEGylated gold nanoparticle probes with directly conjugated iodine-125 [J]. *Small*, 2011, 7(14): 2052-2060
- [12] Ji S, Zheng Y, Shao G, et al. Integrin $\alpha(v)\beta3$ -targeted radiotracer $(99m)Tc-3P-RGD_2$ useful for noninvasive monitoring of breast tumor response to antiangiogenic linafiban therapy but not anti-integrin $\alpha(v)\beta3$ RGD₂ therapy [J]. *Theranostics*, 2013, 3(11): 816-830
- [13] Jia B, Liu Z, Zhu Z, et al. Blood clearance kinetics, biodistribution and radiation dosimetry of a kit-formulated integrin $\alpha_3\beta_3$ selective radiotracer $^{99m}Tc-3PRGD_2$ in non-human primates [J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(4): 730-736
- [14] Ljungberg M, Sjögreen K, Liu X, et al. A 3-dimensional absorbed dose calculation method based on quantitative SPECT for radionuclide therapy: evaluation for ^{131}I using Monte Carlo simulation [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(8): 1101-1109
- [15] Dewaraja YK, Wilderman SJ, Ljungberg M, et al. Accurate dosimetry in ^{131}I radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(5): 840-849
- [16] King MA, Farncombe T. An overview of attenuation and scatter correction of planar and SPECT data for dosimetry studies [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2003, 18(2): 181-190
- [17] 冯建林, 赵中强, 袁冬兰, 等. ^{153}Gd 衰减校正对门控心肌断层显像测定左室心功能参数的影响 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2011, 31(8): 1216-1219
- [18] Jensen MM, Jørgensen JT, Binderup T, et al. Tumor volume in subcutaneous mouse xenografts measured by microCT is more accurate and reproducible than determined by ^{18}F -FDG-microPET or external caliper [J]. *BMC Med Imaging*, 2008, 8: 16

[收稿日期] 2014-01-27

本刊来稿题名和作者署名的注意事项

1. 题名

- (1) 题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要特点内容, 要符合编制题录、索引和检索的有关原则, 并有助于选定关键词。
- (2) 中文题名一般不超过 20 个字, 必要时可加副题名。
- (3) 英文题名应与中文题名含义一致。
- (4) 题名应避免使用非公用的缩写词、字符、代号, 尽量不出现数学式或化学式。

2. 作者署名和工作单位

- (1) 文章都应有作者署名, 这是文责自负和拥有著作权的标志;
- (2) 作者姓名署于题名下方;
- (3) 英文摘要中附与中文同样的作者姓名与排列顺序, 写法为: 姓前名后, 姓全部大写, 名的首字母大写, 其余字母小写, 如 Zhou Ping, Shi Honglei;
- (4) 作者单位需注明全称(标注到二级或三级单位, 如“南京医科大学第一附属医院心内科”, “南京医科大学公共卫生学院流行病与统计学系”), 所在城市及邮政编码;
- (5) 对于有基金课题资助的论文需在课题负责人的名字后加上标“*”, 并在论文首页下补充基金的名称、编号, 以及课题负责人的 E-mail。
- (6) 本刊对于没有课题资助的文章一律不标注通讯作者。

(本刊编辑: 接雅俐)