

## 人乳腺癌 MCF-7 裸鼠模型的 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 显像研究

胡 瑶<sup>1</sup>, 李天女<sup>1</sup>, 孙 晋<sup>1</sup>, 丁德芹<sup>2</sup>, 刘 璐<sup>2</sup>, 王 强<sup>2</sup>, 徐玄飞<sup>2</sup>, 刘 圣<sup>1\*</sup>, 施海彬<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院 PET/CT 中心,放射科,江苏 南京 210029;<sup>2</sup>东南大学附属中大医院核医学科,江苏 南京 210009)

**[摘要]** 目的:探讨放射性核素  $^{99m}\text{Tc}$  标记环九肽 CGRRAGGSC 对荷人乳腺癌 MCF-7 裸鼠的显像研究。方法:环九肽 CGRRAGGSC 通过连接螯合剂 DTPA 与放射性核素  $^{99m}\text{Tc}$  螯合;纸层析法检测  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 的标记率和稳定性;免疫荧光检测 DTPA-CGRRAGGSC 和乳腺癌细胞 MCF-7 结合能力;经荷瘤鼠瘤体内分别注射剂量为 1.85 MBq/0.05 mL 的  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$  和  $^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{DTPA-CGRRAGGSC}$ ,分别于注药后 0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 h 进行 SPECT 静态显像。免疫组织化学评估 IL-11R $\alpha$  表达。结果:成功制备  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC,其标记率达到 95%以上,在 PBS 和血清中 37℃ 下放置 12 h 时纯化仍有 90%以上;DTPA-CGRRAGGSC 和乳腺癌细胞 MCF-7 显著结合;经荷瘤鼠瘤体间质内注射  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 后 4 h,肿瘤组织的放射性仍未消退,而瘤体间质内注射  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  和  $^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{DTPA-CGRRAGGSC}$  在 0.5 h 时肿瘤间质内放射性明显消退。乳腺癌组织 IL-11R $\alpha$  有较高的表达。结论: $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 对荷人乳腺癌 MCF-7 裸鼠具有靶向特异性,为进一步利用治疗性核素标记 CGRRAGGSC 对高表达 IL-11R $\alpha$  的乳腺癌的靶向治疗奠定基础。

**[关键词]**  $^{99m}\text{Tc}$ ; IL-11R $\alpha$ ; 乳腺癌;放射性标记

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)02-179-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170209

### $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC Scintigraphy in MCF-7 Breast Cancer Nude Mice Model

Hu Yao<sup>1</sup>, Li Tiannv<sup>1</sup>, Sun Jin<sup>1</sup>, Ding Deqin<sup>2</sup>, Liu lu<sup>2</sup>, Wang Qiang<sup>2</sup>, Xu Xuanfei<sup>2</sup>, Liu Sheng<sup>1\*</sup>, Shi Haibin<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Center of PET/CT, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital NJMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Southeast University Affiliated Zhongda Hospital, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the scintigraphy of CGRRAGGSC labeled with  $^{99m}\text{Tc}$  in nude mice bearing human breast cancer MCF-7. **Methods:** The CGRRAGGSC peptide was labeled with  $^{99m}\text{Tc}$  using DTPA as a bifunctional chelator. Paper chromatography method was used to calculate the labeling rate and detect the stability. Immunofluorescence staining was used to evaluate the binding status of CGRRAGGSC peptide to human breast cancer cell. SPECT static scintigraphy at 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 h was performed in nude mice bearing human breast cancer after intratumoral injection of 1.85MBq/0.05 mL  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC,  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  and  $^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{DTPA-CGRRAGGSC}$ , respectively. Immunohistochemistry assay was performed to observe the IL-11R $\alpha$  protein levels in breast cancer. **Results:**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC was radiolabeled successfully, the labeling rate was over 95% and the radiochemical purity in PBS and serum both were over 90% after 12 h at 37℃. Human breast cancer cells showed high binding abilities to CGRRAGGSC peptide. The scintigraphy showed that radioactivity still deposited in tumor tissue at 4 h after intratumoral injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC, but radioactivity had faded obviously at 0.5 h after intratumoral injection of  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  or  $^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{DTPA-CGRRAGGSC}$ . Breast cancer tissue had a higher expression of IL-11R $\alpha$ . **Conclusion:**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC can target the tumor tissue in nude mice bearing human breast cancer MCF-7, which lays a foundation for further study on the targeting therapeutic effect of therapeutic radionuclides labeling CGRRAGGSC on breast cancer with expression of IL-11R $\alpha$ .

**[Key words]**  $^{99m}\text{Tc}$ ; IL-11R $\alpha$ ; breast cancer; radiolabeling

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(02): 179-183]

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81202032);江苏省“六大人才高峰”基金(2013-WSN-039);江苏省卫生计生委科研项目(Z201502);南京市科技计划项目(201303038)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: liusheng@njmu.edu.cn

近年来,乳腺癌的发生率及病死率逐年上升,严重危害女性健康,是导致女性死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>,因此乳腺癌的早期诊断对降低乳腺癌患者病死率和延长患者的生存时间极其重要。文献报道近红外/放射性核素标记的环九肽 CGRRAGGSC(半胱氨酰-甘氨酰-精氨酰-精氨酰-丙氨酰-甘氨酰-甘氨酰-丝氨酰-半胱氨酸 9 个氨基酸的环状肽)能与高表达白介素(IL)-11R $\alpha$  乳腺癌细胞发生特异性结合<sup>[2-3]</sup>。本研究中的环九肽 CGRRAGGSC 是人工合成的 IL-11 类似物,能和 IL-11R $\alpha$  特异性结合。本文旨在探究放射性核素  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  标记环九肽 CGRRAGGSC 对荷人乳腺癌 MCF-7 裸鼠的靶向特异性。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

环九肽 CGRRAGGSC、CGRRAGGSC-DTPA、对照肽(CGSPGWVRC)、FITC-CGRRAGGSC-DTPA、FITC-CGSPGWVRC-DTPA(合肥国肽生物科技有限公司), $^{99m}\text{TcO}_4^-$  酸盐溶液(南京森科科技有限公司),新华一号层析纸(南京晚晴玻仪器公司);二甲基亚砜(DMSO)溶液、氯化亚锡、丙酮、吡啶、醋酸、盐酸均为国产分析纯; $\gamma$  放射免疫计数仪(合肥中佳公司),电子分析天平(METTLER TOLEDO-XS105DU),高压液相色谱仪(Waters 公司,美国), $\gamma$  放射免疫计数仪(合肥中佳公司),倒置荧光显微镜(IX71, Olympus 公司,日本),SPECT(西门子公司,德国)。人乳腺癌细胞 MCF-7、正常乳腺细胞系 MCF-10A(ATCC 公司,美国),胎牛血清(杭州四季青公司),DMEM 高糖培养基(Hyclone 公司,美国),0.25%的胰酶(Gibco 公司,美国),磷酸缓冲液(PBS)(Hyclone 公司,美国),兔抗 IL-11R $\alpha$  单克隆抗体(Abcam 公司,美国),HRP 标记山羊抗兔 IgG(Santa Cruz 公司,美国)。

BABL/c 裸鼠,雌性,体重 18~22 g,4~8 周龄,由南京大学南京生物医药研究院实验动物中心提供,实验与饲养条件遵照无特殊病原体级(SPF)标准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养

乳腺癌细胞 MCF-7 和正常乳腺细胞 MCF-10A 使用含 10%胎牛血清的 DMEM 高糖培养基,并置于 5%CO<sub>2</sub>, 饱和湿度 37℃ 的培养箱中培养,0.25%的胰酶用于消化传代。

#### 1.2.2 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 的制备和稳定性检测

利用氯化亚锡还原法对螯合剂修饰的环九肽 CGRRAGGSC 进行  $^{99m}\text{Tc}$  标记。在干燥室温条件下,

在 Ependoff 管中加入 200  $\mu\text{L}$  氯化亚锡晶体溶液(溶于 0.05 mol/L 盐酸溶液),加入 4 mL 0.9% NaCl 溶液中混匀,然后取 0.5 mL 溶液依次加入 100  $\mu\text{g}$  DTPA-c(CGRRAGGSC)及 185 MBq /0.5 mL  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  洗脱液,震荡摇匀,室温静置反应 30 min。纸层析法测量 37℃ 不同时间点 PBS 和血清中放化纯的变化情况,以展开体系为 V(丙酮):V(吡啶):V(醋酸)=1.5:3:5,新华一号层析纸裁剪为 10 cm $\times$ 1 cm 长条,并划分 10 小格,用毛细吸管将  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-c(CGRRAGGSC) 及  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  洗脱液分别点样于层析纸原点处,置于展开液中,层析结束后晾干,测量各格放射性计数。 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-c(CGRRAGGSC) 在 Rf 0.0~0.1 处, $^{99m}\text{TcO}_4^-$  在 Rf 0.8~0.9 处。

#### 1.2.3 免疫荧光实验

取对数生长期乳腺癌细胞 MCF-7 和正常乳腺细胞 MCF-10A,消化重悬至  $2\times 10^4$  个/mL,以每孔 500  $\mu\text{L}$  接种于 24 孔板内,于 5%CO<sub>2</sub> 饱和湿度 37℃ 培养箱中培养过夜后,4%多聚甲醛固定,1%BSA 封闭,分别加入 200  $\mu\text{L}$  FITC-CGSPGWVRC-DTPA 和 200  $\mu\text{L}$  FITC-CGRRAGGSC-DTPA,每组 3 个复孔,37℃ 孵育 1 h,DAPI 染核,制成细胞爬片,倒置荧光显微镜下观察拍照。

#### 1.2.4 荷人乳腺癌 MCF-7 裸鼠模型建立

采用皮下种植的方法,将对数期的乳腺癌细胞 MCF-7 按每只  $1\times 10^7$  个接种于裸鼠右侧腋窝皮下,待肿瘤长至长径 1 cm 左右用于实验。

#### 1.2.5 荷瘤鼠 SPECT 瘤内间质注射显像研究

荷瘤鼠分别瘤内间质注射 1.85 MBq/0.05 mL 的  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ +DTPA-CGRRAGGSC 和  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC,分别于注药 0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 h 进行 SPECT 静显像,显像前用 5%水合氯醛腹腔麻醉,俯卧位。

#### 1.2.6 免疫组织化学染色

取石蜡包埋的乳腺癌 MCF-7 细胞皮下移植瘤组织,切成厚 5  $\mu\text{m}$  切片,行 HE 染色及免疫组织化学染色。Anti-IL-11R $\alpha$  抗体稀释度为 1:100,在显微镜下观察皮下移植瘤组织 IL-11R $\alpha$  表达情况。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析,计量资料之间比较采用 *t* 检验或者单因素方差分析, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。每组实验独立重复 3 次以上。

## 2 结果

### 2.1 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 标记率及稳定性

氯化亚锡还原法成功制备  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGR-RAGGSC,其标记率达 95%以上。将标记物置于 PBS 溶液和血清中,37°C下放置 12 h,发现在即刻及 6 h 时标记物在 PBS 中的放化纯高于血清 ( $P < 0.05$ ),而在 2 h 及 12 h 时标记物在两种体系之间放化纯没有统计学意义( $P > 0.05$ ),但是在 12 h 时标记物的放化纯仍然保持 90%以上(表 1)。结果表明  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 标记率高且稳定性较好。

## 2.2 乳腺癌细胞 MCF-7 能与环九肽 (CGRRAG-GSC) 特异性结合实验

免疫荧光实验结果显示 FITC-CGRRAGGSC 和 FITC-CGRRAGGSC-DTPA 复合物发出绿色荧光,主要在乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞质和细胞膜中,而

表 1  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 在 37°C 下的放化纯

Table 1 The radiochemical purity of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC at 37°C (n=3)

溶剂	放置不同时间的放化纯			
	即刻	2 h	6 h	12 h
PBS	98.70 ± 0.72*	96.70 ± 0.39	94.43 ± 0.35*	93.06 ± 0.86
血清	96.81 ± 0.38	95.14 ± 0.98	92.22 ± 0.88	91.66 ± 0.78

与血清组比较,\* $P < 0.05$ 。

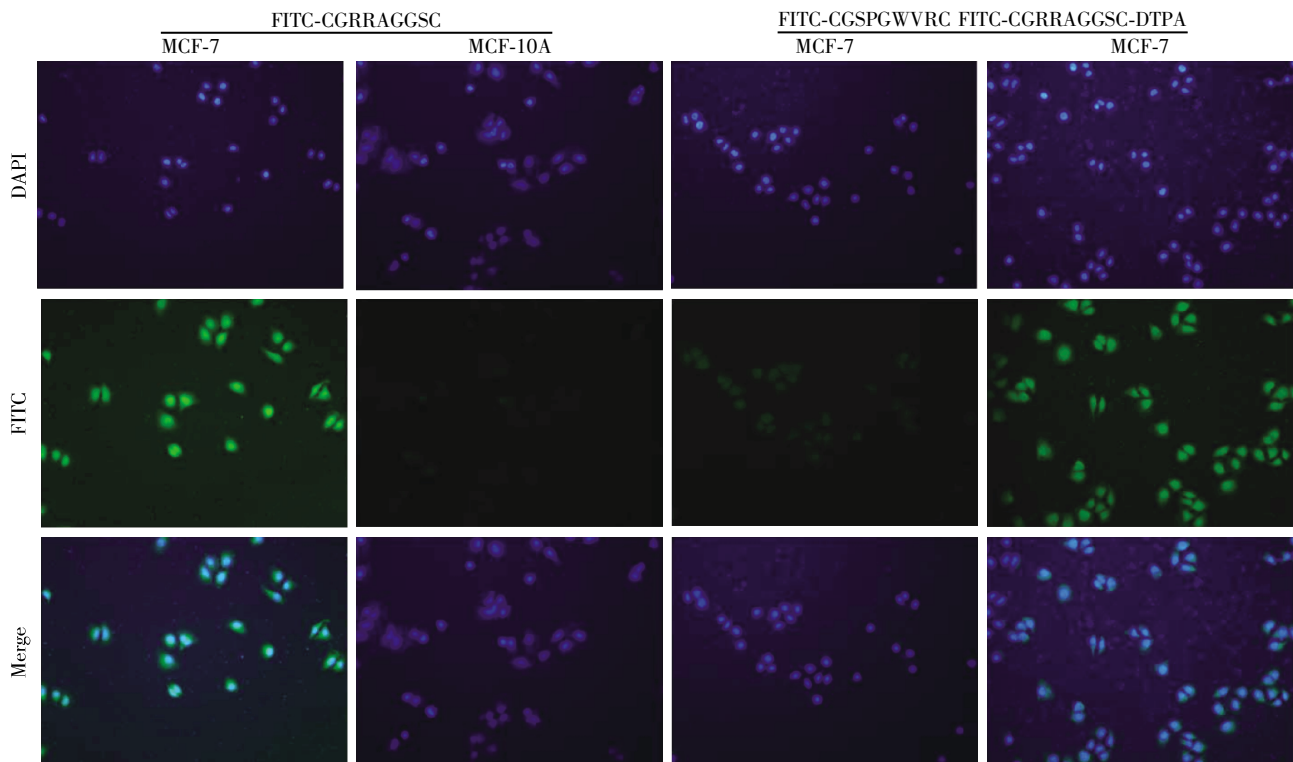
FITC-CGRRAGGSC 在正常乳腺细胞 MCF-10A 细胞质和细胞膜中未见明显绿色荧光,对照肽复合物 (FITC-CGSPGWVRC) 在乳腺癌细胞中可见较弱的绿色荧光(图 1)。

## 2.3 荷瘤鼠 SPECT 显像结果

瘤内间质注射  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 后 4 h 时,荷瘤鼠右侧腋下的肿瘤部位仍可见放射性,并且在肝及膀胱可见放射性浓聚,而荷瘤鼠瘤内间质注射  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  或者  $^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{DTPA-CGRRAGGSC}$ ,0.5 h 时右侧腋下的肿瘤部位的放射性药物迅速消退,而左侧胃部位、甲状腺部、肝和膀胱可见放射性浓聚,随着时间延长,放射性浓聚逐渐增加(图 2,3)。ROI 半定量分析所得  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$  和  $^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{DTPA-CGRRAGGSC}$  分别在 0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 h 的 T/NT 值见图 3。

## 2.4 乳腺癌瘤体组织表达 IL-11R $\alpha$ 情况

MCF-7 皮下移植瘤组织生长旺盛,瘤细胞密集、细胞核及形态多样呈明显异型性,并可见核分裂像,瘤细胞的细胞质及细胞膜上 IL-11R $\alpha$  阳性表达(图 4)。



乳腺癌细胞 MCF-7 和正常乳腺细胞(MCF-10A)DAPI(4',6-二脒基-2-苯基吡啶)染色细胞核蓝染,FITC(异硫氰酸荧光素)标记 CGR-RAGGSC-DTPA 和 CGRRAGGSC 染色见乳腺癌细胞的细胞质和细胞膜绿色染;FITC-CGSPGWVRC 染色乳腺癌细胞的细胞质和细胞膜见较弱的绿色荧光;Merge 为融合图像。

图 1 免疫荧光实验(x100)

Figure 1 Immunofluorescence staining(x100)

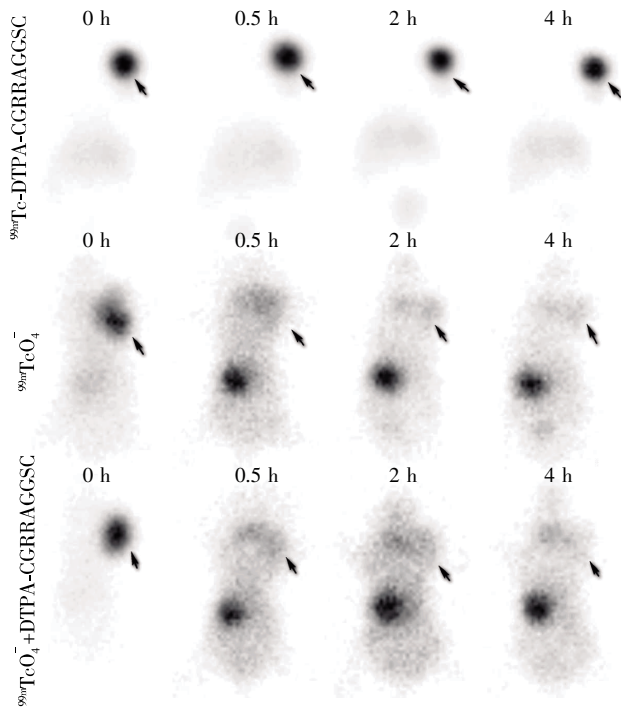
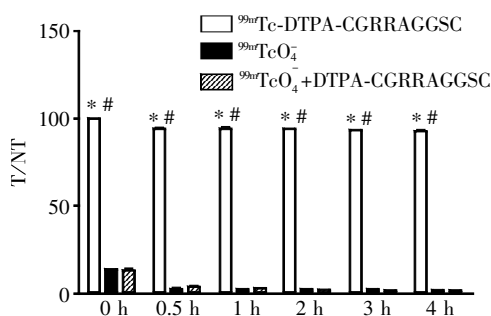


图 2 瘤内间质(箭头)注射后在荷人乳腺癌 MCF-7 裸鼠的 SPECT 显像

Figure 2 SPECT imaging of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC (top),  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (middle) and  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ +DTPA-CGRRAGGSC (bottom) after intratumoral (arrow) injection in nude bearing breast cancer MCF-7



与  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  比较, \* $P < 0.05$ ; 与  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ +DTPA-CGRRAGGSC 比较, # $P < 0.05$  ( $n=3$ )。

图 3 不同药物组在不同时间的 T/NT 比值

Figure 3 The T/NT value of different time in different treatment group

### 3 讨论

近来研究发现 IL-11R $\alpha$  在乳腺癌和前列腺癌等发生发展中呈现高表达状态,认为 IL-11/IL-11R $\alpha$  信号通路可能在乳腺癌和前列腺癌发生发展过程起重要作用,因此 IL-11R $\alpha$  有可能成为乳腺癌早期诊断的潜在靶点<sup>[4-7]</sup>。研究发现环九肽 CGRRAGGSC 能与高表达 IL-11R $\alpha$  前列腺癌细胞<sup>[8-9]</sup>、乳腺癌细胞<sup>[2-3]</sup>

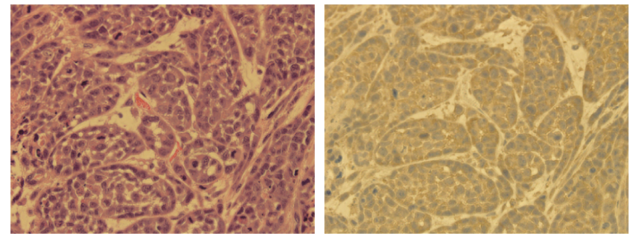


图 4 MCF-7 细胞移植瘤的 HE 染色和免疫组化( $\times 400$ )

Figure 4 The HE staining and immunohistochemistry of MCF-7 cell transplantation tumor( $\times 400$ )

和骨肉瘤细胞<sup>[10]</sup>通过受体介导途径发生特异性结合,因此环九肽(CGRRAGGSC)是能与 IL-11R $\alpha$  特异性结合的 IL-11 类似物。研究报道放射性核素  $^{153}\text{Sm}$  标记的 CGRRAGGSC 既能与表达 IL-11R $\alpha$  的肝癌细胞 MHCC97-H 特异性结合,也能通过 IL-11R $\alpha$  介导将  $^{153}\text{Sm}$  靶向定位到荷瘤鼠的皮下移植瘤(肝癌细胞 MHCC97-H)内,经  $\beta$  射线抑制肿瘤生长,并且能诱导癌细胞凋亡<sup>[11]</sup>。本研究是在以 IL-11R $\alpha$  为靶点的基础上,探究  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 对乳腺癌细胞 MCF-7 靶向特异性的实验研究。

目前越来越多的实验研究放射性核素标记小分子多肽或者单克隆,其能靶向肿瘤表达的抗原从而进行 SPECT、PET、SPECT/CT、PET/CT 显像的一种分子影像检查方法,理论上对肿瘤的早期诊断、定性诊断具有重要意义及价值<sup>[12-14]</sup>。本研究根据氯化亚锡还原法<sup>[15]</sup>,对螯合剂 DTPA 修饰环九肽 CGRRAGGSC 进行  $^{99m}\text{Tc}$  标记,最后成功制备高标记率且稳定性好的标记物产物。免疫荧光证实 CGRRAGGSC 能与乳腺癌细胞 MCF-7 显著结合,而与正常乳腺细胞 MCF-10A 仅有较弱的结合能力,并且乳腺癌细胞与对照肽(CGSPGWVRC)也仅有较弱的结合能力,并且螯合剂 DTPA 修饰环九肽 CGRRAGGSC 也能与 MCF-7 细胞显著结合,表明乳腺癌细胞与环九肽 CGRRAGGSC 的结合具有特异性,螯合剂 DTPA 不影响环九肽 CGRRAGGSC 与受体的结合能力。免疫组织化学染色显示 IL-11R $\alpha$  在 MCF-7 皮下移植瘤组织中表达阳性,进一步证实乳腺癌细胞 MCF-7 能与环九肽 CGRRAGGSC 特异性结合。

荷瘤鼠 SPECT 显像研究直观地显示通过瘤体间质注射  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 后 4 h, 右侧肿瘤部位的放射性仍未见消退,并且其余脏器未见明显的放射性浓聚;而荷瘤鼠注射  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  或者  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ +DTPA-CGRRAGGSC 后 0.5 h, 肿瘤部位的放射性药物消退。通过 ROI 半定量分析显示瘤内注射  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  和  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ +DTPA-CGRRAGGSC 后 T/NT 值

在 0.5 h 明显变小,而瘤内注射  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGR-RAGGSC 后 T/NT 值 4 h 内未见明显改变,此结果与直观显像的结果相符合,因此表明显像剂  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 与乳腺癌 MCF-7 表达的 IL-11R $\alpha$  特异性结合且此种特异性结合是牢固的。而在瘤内间质注射  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  或者  $^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{DTPA-CGR-RAGGSC}$  后 0.5 h,左侧腹部可见放射性浓聚点并随着延迟显像逐渐增加,通过解剖发现此放射性浓聚为胃,可能是瘤内间质注射放射性药物通过瘤内血管吸收后经肝胆系统代谢而反流到胃内或与体位反流相关,模型鼠给药后,肝和膀胱都有浓聚可以表明瘤内间质注射的药物是通过肝胆系统和排泄系统同时代谢。

本研究表明  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CGRRAGGSC 对荷人乳腺癌 MCF-7 裸鼠具有靶向特异性,为进一步利用治疗性核素标记 CGRRAGGSC 对高表达 IL-11R $\alpha$  的乳腺癌的靶向治疗奠定基础。

#### [参考文献]

- [1] DeSantis C, Siegel R, Bandi P, et al. Breast cancer statistics, 2011 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(6): 409-418
- [2] 谢彦, 刘璐, 张俊, 等. 环九肽与人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞特异性结合的研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(6): 615-619
- [3] 刘涛, 马琼, 张迎龙, 等. 靶向 IL-11R $\alpha$  的双标记造影剂在乳腺癌成像中的实验研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(11): 2215-2218
- [4] Zurita AJ, Troncoso P, Cardo-Vila M, et al. Combinatorial screenings in patients: the interleukin-11 receptor alpha as a candidate target in the progression of human prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(2): 435-439
- [5] Johnstone CN, Chand A, Putoczki TL, et al. Emerging roles for IL-11 signaling in cancer development and progression: Focus on breast cancer [J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2015, 26(5): 489-498
- [6] Pasqualini R, Millikan RE, Christianson DR, et al. Targeting the interleukin-11 receptor alpha in metastatic prostate cancer: A first-in-man study [J]. *Cancer*, 2015, 121(14): 2411-2421
- [7] Yao VJ, D'Angelo S, Butler KS, et al. Ligand-targeted theranostic nanomedicines against cancer [J]. *J Control Release*, 2016, Jan 6. pii: S0168-3659(16)30002-5. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.01.002
- [8] 何玉洁, 吴清华, 顾琛, 等. IL11 类似物 c(CGRRAGGSC) 与人前列腺癌 PC-3 细胞体外结合特性的研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(04): 330-335
- [9] Gu C, Liu L, He Y, et al. The binding characteristics of a cyclic nonapeptide, c (CGRRAGGSC), in LNCaP human prostate cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(3): 443-449
- [10] Liu T, Ma Q, Zhang Y, et al. Interleukin-11 receptor  $\alpha$  is overexpressed in human osteosarcoma, and near-infrared-labeled IL-11R $\alpha$  imaging agent could detect osteosarcoma in mouse tumor xenografts [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(4): 2369-2375
- [11] Wu Q, He Y, Gu C, et al. Binding specificity of radiolabeled cyclic peptide  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-c (CGRRAGGSC) to MHCC97-H human liver cancer cells and its antitumor effects *in vivo* [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2016, 15(6): NP1-NP9
- [12] Xia X, Feng H, Li C, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled estradiol as an estrogen receptor probe: Preparation and preclinical evaluation [J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43(1): 89-96
- [13] Al-Saedi FJ, Bitar M, Pariyani S. Effect of asiaticoside on  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin and  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi uptake in MCF-7 cells [J]. *J Nucl Med Technol*, 2011, 39(4): 279-283
- [14] Kameswaran M, Subramanian S, Pandey U, et al. Preliminary evaluation of the potential of  $^{99m}\text{Tc}$  carbonyl-DTPA-Rituximab as a tracer for sentinel lymph node detection [J]. *Appl Radiat Isot*, 2016, 107: 195-198
- [15] Kennel SJ, Stuckey A, McWilliams-Koeppe HP, et al. Tc- $^{99m}$  radiolabeled peptide p5 + 14 is an effective probe for SPECT imaging of systemic amyloidosis [J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 4(18): 483-489

[收稿日期] 2016-06-17