

# $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin: 一种评价体内 P-糖蛋白功能变化的显像剂

袁超 李卫鹏

**【摘要】**  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 是一种制备简便、使用广泛的显像剂, 在体内和体外它均为多药耐药蛋白和 P-糖蛋白转运的底物。它的特点与  $^{99}\text{Tc}^m$ -甲氧基异丁基异腈 ( $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI) 相似但不完全一样。现有的文献提示, 有关多药耐药性功能显像和体内多药耐药性功能调节的临床研究可以通过  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 和  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 显像来进行, 但是两者似乎不能互换。

**【关键词】** Tetrofosmin; 抗药性, 多药; 肿瘤; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; P-糖蛋白

## $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin: a functional imaging agent of evaluation P-glycoprotein modulation in vivo

YUAN Chao, LI Wei-peng

(Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, 233004, China)

**【Abstract】**  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin is a widely available and conveniently prepared tracer that has been shown to be a transport substrate for P-glycoprotein and multidrug resistance protein in vitro and in vivo. Its properties are similar but not identical to those of  $^{99}\text{Tc}^m$ -sestamibi. The available data suggest that clinical studies involving imaging of multidrug resistance function and in vivo modulation of multidrug resistance function could be performed with  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin or  $^{99}\text{Tc}^m$ -sestamibi, but the two should probably not be used interchangeably.

**【Key words】** Tetrofosmin; Drug resistance, multiple; Neoplasms; Tomography, emission-computed, single-photon; P-glycoprotein

$^{99}\text{Tc}^m$ -tetrafosmin 是一种为了心肌灌注显像而研发的  $^{99}\text{Tc}^m$  标记的放射性药物<sup>[1]</sup>。它是一种亲脂性阳离子, 被心肌细胞摄取类似于  $^{99}\text{Tc}^m$ -甲氧基异丁基异腈 ( $^{99}\text{Tc}^m$ -sestamibi,  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI), 能够在各种肿瘤组织中, 特别是乳腺癌、肺癌和脑肿瘤中浓聚, 已经引起人们重视<sup>[2-3]</sup>。本文就  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmine 在肿瘤多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 转运功能显像方面应用的依据作一综述。

### 1 MDR

通过化疗来控制肿瘤而最终失败的一个重要原因是肿瘤中出现耐药的细胞。MDR 描述的是一个显性性状, 是指肿瘤对各种不同结构、作用于细胞内不同靶点的化疗药物产生交叉耐药<sup>[4]</sup>。这些药物

包括: 蒽醌类药物 (阿霉素), 泰素类药物 (紫杉醇), 鬼臼乙叉苷类药物 (足叶乙苷) 和长春花生物碱类 (长春碱)。MDR 可以出现在肿瘤最初诊断时, 也可以在与 MDR 相关的化疗过程中出现。MDR 的一个特点是降低细胞内的化疗药物的浓度, 这一结果不是由于细胞对药物的摄取减少, 而是因为药物从细胞内外流增加。药物的外流机制中包括膜转运体 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, Pgp) 和多药耐药蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 的过表达<sup>[4-5]</sup>。MDR 的其他机制包括  $110 \times 10^3$  的肺耐药相关蛋白的过表达, 谷胱甘肽和谷胱甘肽转移酶水平的提高和拓扑异构酶 II 的水平降低等。

Pgp 是由 MDR1 基因编码的分子质量为  $170 \times 10^3$  的蛋白质, 它通过将“异物”泵出细胞外, 达到一种自然防御的机制。它正常分布于肠黏膜、胆小管、肾近曲小管和血脑屏障中的大脑毛细血管中。肠道内壁的 Pgp 已被证实与某些口服药物的生

物利用度较低(包括抗人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂)有关<sup>[6]</sup>。相反,MRP是由MRP1基因表达的一种分子质量为 $190 \times 10^3$ 的蛋白,它广泛分布于正常组织,但其功能还不十分清楚<sup>[7]</sup>。Pgp的底物通常是脂溶性的阳离子化合物,而MRP则首先转运阴离子化合物,如葡萄糖醛酸结合物,也有报道称其可以协同谷胱甘肽转运阳离子。在很多肿瘤中,Pgp和(或)MRP的过度表达与其预后不良相关<sup>[8]</sup>。

许多药物已被证实可以在体内抑制Pgp的功能,这些药物包括:环孢素A、维拉帕米、奎尼丁和氟非那嗪等。当这些药物的浓度相对较高时,Pgp的功能受到抑制,因而细胞内Pgp的底物浓度会增高。先给患者使用Pgp调节剂预处理而后再化疗,这种方法已经进入临床试验。尽管这种方法在恶性血液疾病中已经看到一些乐观的前景,但对实体肿瘤来说还远远没有成功<sup>[9]</sup>。并且,所需的大剂量的调节剂也会引起相关的不良反应,如:免疫抑制(环孢素A),心脏毒性(维拉帕米)。此外,抑制肝脏和肾脏中的正常Pgp功能会改变化疗药物的药物代谢动力学特性,造成药物排泄减少而引起在血液的浓度中升高<sup>[9]</sup>。

虽然迄今临床试验的成功是有限的,但逆转MDR和改善对化疗的反应,这一巨大的应用前景已经引导人们开发出更有效、选择性更强的第二代Pgp调节剂。它们包括:伐司朴达(valspodar),LY335979(Lilly),依克立达(elacridar),dexverapamil(Knoll),biricodar(VX710,Incel)<sup>[10-12]</sup>。这些药物正处于临床试验的各个阶段。

MRP活性的调节更为困难,环孢素A和维拉帕米对其有温和的抑制作用<sup>[13-14]</sup>,而丙磺舒是一种MRP泵特异性的阻滞剂<sup>[15]</sup>。Pgp调节剂biricodar也是MRP转运的阻滞剂。由于MRP的功能有谷胱甘肽的介入,用丁硫氨酸亚砷胺耗竭细胞内的谷胱甘肽同样可以抑制MRP介导的转运<sup>[16]</sup>。

## 2 MDR的功能影像

对Pgp功能进行调节的临床试验会因为不能接触到的实体肿瘤,对确定其耐药性存在困难而受阻,也会因为肿瘤内调节剂的有效浓度不能确定而受阻,因此对调节剂作用的分析必须有可行的替代方法。使用放射性标记的Pgp底物进行显像,可以筛选出那些肿瘤外流作用增加的患者。

对PET影像而言,推荐使用<sup>11</sup>C标记的柔红霉素、维拉帕米、秋水仙碱和放射性金属<sup>[17-18]</sup>,但是PET的临床应用受到一定的限制,因此开发可以更广泛应用的单光子显像剂技术更让人感兴趣。为此目前已经制备出<sup>123</sup>I标记的阿霉素,而且为了使阿霉素、紫杉醇和秋水仙碱能够标记上<sup>99m</sup>Tc或<sup>111</sup>In,可以将它们与螯合剂先螯合。心肌灌注显像剂<sup>99m</sup>Tc-MIBI是Pgp的底物,是完全得到许可的放射性药物,因而它开启了常规MDR显像的可能性。一系列研究表明,<sup>99m</sup>Tc-MIBI的显像结果与活检标本中Pgp的表达水平或临床反应之间有显著的相关性<sup>[19-20]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-MIBI目前已经用于Pgp调节剂有效性的监测,因此采用与它功能类似的<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin进行MDR转运功能显像的研究被提了出来。

## 3 Tetrofosmin作为MDR转运体底物的证据

具有脂肪簇有机金属复合物结构的tetrofosmin和MIBI与化疗药物如:阿霉素、紫杉醇、长春碱之间没有结构上的类似性,它们的共同之处在于都是亲脂性的阳离子,而亲脂性的阳离子是Pgp的一类底物。早期报道,各种细胞株对<sup>99m</sup>Tc-MIBI的摄取变化很大,研究Pgp在肿瘤细胞聚集<sup>99m</sup>Tc-MIBI过程中所扮演的角色,结果证实Pgp表达水平的不同是问题的关键。

### 3.1 体外研究

有学者认为,心肌和肿瘤细胞摄取<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin和<sup>99m</sup>Tc-MIBI有通过质膜被动扩散机制的参与,这种扩散是因电位梯度而造成显像剂滞留于线粒体。事实上,MIBI是真正的膜电位的Nernstian探针,tetrofosmin虽然特点没有那么突出,但很类似<sup>[21]</sup>。尼日利亚菌素使线粒体超级化,可导致tetrofosmin摄取增加。相反,高钾低氯的缓冲液使质膜去极化可以减少tetrofosmin的摄取。此外,高钾缓冲液和缬氨霉素使线粒体膜的去极化,可以特异性地排出tetrofosmin。钙离子引起的线粒体膜的部分去极化可以使tetrofosmin部分释放。Younes等<sup>[22]</sup>研究离体心肌线粒体对tetrofosmin的摄取,发现其摄取很快,1min内即达到一个平台期,并且与tetrofosmin的浓度无关。

自Piwnicka-Worms等<sup>[23]</sup>报道MIBI是Pgp的底物之后,很多实验室研究tetrofosmin是否也拥有部

分这种性质。Ballinger 等<sup>[24]</sup> 研究鼠乳腺癌的野生细胞株 MatB/wt 和阿霉素选择的 Pgp 过表达的 MDR 变异株 MatB/AdrR, 结果发现 MatB/wt 细胞株摄取 tetrofosmin 是 MatB/AdrR 细胞株的 16 倍, 加入 1  $\mu\text{mol/L}$  的伐司朴达 (Pgp 的调节剂) 后, 使 MatB/AdrR 细胞株摄取增加 9 倍, 而 MatB/wt 细胞株没有明显变化。在人乳腺癌 MCF7/wt 和 MCF7/AdrR 细胞株中也观察到类似的结果<sup>[25]</sup>。

Chen 等<sup>[26]</sup> 系统性研究了一组细胞株中 Pgp 和 MRP 介导 tetrofosmin 和 MIBI 转运行为的意义: 在一株转染了 MRP1 基因的鼠成纤维细胞中, 与其亲代细胞比较其摄取 tetrofosmin 的量不足 80%; 在阿霉素选择出的耐药变异肺癌细胞株 H69AR 上观察到同样的结果; 在这两种 MRP 表达的细胞系中, 依克立达对改善摄取不足而无效, 而环孢素 A 有温和的效果; 在 H69AR 细胞株中用丁硫氨酸亚砷胺耗竭谷胱甘肽可以使 tetrofosmin 浓度增加 3 倍。

### 3.2 动物实验

Chen 等<sup>[26]</sup> 研究了鼠体内用依克立达阻滞 Pgp 功能对 tetrofosmin 的动力学的影响: 依克立达对血中 tetrofosmin 的药物动力学影响较小, 类似于化疗药物的表现; 但是, 血脑屏障中的 Pgp 功能受到抑制后, tetrofosmin 在脑中的浓聚增加了 2 倍; 在 mdrla 基因敲除的鼠中有类似结果, tetrofosmin 的浓聚较对照组高 2.3 倍。

### 3.3 临床研究

$^{99\text{Tc}^m}$ -MIBI 作为 MDR 的显像剂已被患者广泛接受, 但  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 的临床研究报道较少。Soderlund 等<sup>[27]</sup> 在对 20 例骨骼肌肉瘤患者的研究中注意到,  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 的肿瘤/本底的比值变化很大, 这可能部分归因于 Pgp 的表达水平不同。Mansi 等<sup>[28]</sup> 在一组 53 例乳腺癌患者的类似研究中得到同样的推论。Sun 等<sup>[29]</sup> 报道了一组对 30 例乳腺浸润性导管癌患者的活检标本进行  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 显像和 Pgp 表达定量测定的研究结果: 12 例 Pgp 阳性表达的患者中, 肿瘤/本底比值为  $1.20 \pm 0.12$ , 而 18 例 Pgp 阴性表达的患者中其比值为  $1.94 \pm 0.30$ , 统计学差异有意义。这一结果表明, 在体内,  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 和  $^{99\text{Tc}^m}$ -MIBI 一样能够探测 Pgp 的功能。

$^{99\text{Tc}^m}$ -MIBI 也用于和 Pgp 调节剂联合应用的临床试验中, 虽然迄今尚无  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 用于这

种研究, 但是, 基于上述体外和动物实验的结果,  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 用于体内 Pgp 调节的显像有巨大的前景。

## 4 $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 和 $^{99\text{Tc}^m}$ -MIBI 的比较

体内 Pgp 表达的显像时, 选择理想的显像剂将依据其作为 Pgp 和 (或) MRP 底物的特点及图像的特点。下面将  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 和  $^{99\text{Tc}^m}$ -MIBI 的对比总结如下。

### 4.1 底物的特点

关于底物的特点, 表 1 直接对比了在许多 Pgp 和 (或) MDR 过表达的细胞系中  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 和  $^{99\text{Tc}^m}$ -MIBI 的表现。KB-8-5, 8223DOX6, CEM-VBI300 和 NIH3T3-MDR1 细胞株中 Pgp 都存在过表达, 与其亲代细胞比较表达水平超过 10 倍。在 0.3  $\mu\text{mol/L}$  依克立达的作用下, 除 CEM-VBI300 细胞株外, 其他细胞株均部分或完全逆转为其亲代细胞的特点。CEM-VBI300 细胞株没有反应归因于其耐药性较强, 引起剂量化应曲线右移, 这样 0.3  $\mu\text{mol/L}$  依克立达不足以使 Pgp 的功能明显抑制。NIH3T3-MRP1 和 M69AR 细胞株过表达 MRP, 其亲代与子代细胞相比摄取相差 5~11 倍 (即少于那些 Pgp 过表达的细胞株)。这些耐药细胞株的浓聚不受 Pgp 特异性调节剂依克立达的影响, 但广谱性调节剂环孢素 A 可以适度提高摄取能力。MCF7/BC19 细胞株由于稳定地转染了 MDR1 基因, 通过

表 1 体外培养的多药耐药及其亲代细胞株摄取  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin 和  $^{99\text{Tc}^m}$ -MIBI 的比较

细胞株		耐药性因子 <sup>1</sup>		调节剂的反应 <sup>2</sup>		调节剂 ( $\mu\text{mol/L}$ )
亲代细胞	耐药细胞	TF <sup>3</sup>	MIBI <sup>3</sup>	TF	MIBI	
KB3-1	KB8-5	43.7	37.4	41.8	37.1	依克立达 (0.3)
8226	8226/Dox6	13.0	23.2	6.4	17.3	依克立达 (0.3)
CEM	CEM-Vbl300	11.5	20.0	0.3	0.4	依克立达 (0.3)
NIH3T3	NIH3T3-MDR1	10.9	13.2	18.5	134	依克立达 (0.3)
NIH3T3	NIH3T3-MRP1	4.7	5.3	1.1	0.6	依克立达 (0.3)
NIH3T3	NIH3T3-MRP1	4.7	5.3	1.7	1.2	环孢素 A (5)
H69	H69AR	7.0	11.2	0.6	1.0	依克立达 (3)
H69	H69AR	7.0	11.2	1.1	1.5	环孢素 A (5)
MCF7/wt	MCF7/BC19	4.7	10.4	4.8	10.4	依克立达 (0.2)
MCF7/wt	MCF7/BC19	4.7	10.4	4.6	9.9	伐司朴达 (0.2)
MCF7/wt	MCF7/AdrR	8.2	67.5	4.4	22.3	依克立达 (0.2)
MCF7/wt	MCF7/AdrR	8.2	67.5	3.7	20.2	伐司朴达 (2)
MatB/wt	MatB/AdrR	27.0	15.7	10.8	8.7	伐司朴达 (1)

1. 耐药性因子 = 亲代细胞摄取量/耐药细胞摄取量

2. 调节剂的反应 = 调节剂处理后耐药细胞的摄取量/未处理耐药细胞的摄取量

3. TF:  $^{99\text{Tc}^m}$ -tetrofosmin; MIBI:  $^{99\text{Tc}^m}$ -sestamibi

依克立达或伐司朴达的作用可以完全逆转为野生型的行为。而阿霉素选择后的耐药细胞株 MCF7/AdrR 有多重的耐药机制, 依克立达和伐司朴达对它们只能部分逆转其功能。

表 2 比较了在 5 种 MRP 过表达的细胞株中用丁硫氨酸亚砷胺耗竭谷胱甘肽后  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 和  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 的摄取状况。在所有情况下, 两种显像剂的反应惊人的相似, 相差不到 10%。

表 2 丁硫氨酸亚砷胺耗竭谷胱甘肽对过表达细胞株摄取  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 和  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 的影响

细胞株	丁硫氨酸亚砷胺的反应(x±s) <sup>1</sup>	
	TF <sup>2</sup>	MIBI <sup>2</sup>
G152	2.15±0.12	2.03±0.10
G142	1.70±0.11	1.80±0.12
GL35	1.51±0.08	1.65±0.05
G5	1.35±0.07	1.48±0.06
CNE-1	1.81±0.43	1.95±0.29

1. 丁硫氨酸亚砷胺的反应=丁硫氨酸亚砷胺处理后细胞的摄取量/未处理细胞的摄取量

2. TF:  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin; MIBI:  $^{99}\text{Tc}^m$ -sestamibi

首先, 与正常值比较, 如果基础研究的结果提示肿瘤摄取显像剂减少和(或)外流率增加, 这是 MDR 的证据, 而且提示患者将从 MDR 调节剂试验中获益。其次, 如果在给予调节剂过程中显像剂的摄取和(或)外流率转为正常, 表明由转运介导的耐药已经解决, 患者可能对化疗有较好的反应。在给予 Pgp 选择性调节剂的过程中, 肿瘤摄取显像剂不足的改善程度可以提示在该患者体内 Pgp 对总的转运体介导的耐药性所起的作用; 同时也提示有残存的转运功能存在, 仍将会影响化疗的效果。最终, 这些显像剂将可能会用来监测 Pgp 和 MRP 的联合调节剂以及 MRP 选择性调节剂的作用。因此,  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 和  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 显像可以用于筛选乳腺癌患者, 做调节剂临床试验以评价调节剂的有效性, 以及化疗的最优化、疗效最大化、发病率最小化。

#### 4.2 显像的特点

核素显像通常在绝对(信号)和相对(信号/本底比值)摄取之间折中。绝大多数体外肿瘤细胞株摄取 tetrofosmin 和  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 的对比研究表明  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 的摄取较高, 提示  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 可能会提供一个较强的信号。表 3 总结了在荷移植瘤的鼠和临床试验中  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 和  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 结果的直接对比。荷人乳腺癌 MCF7/wt 肿瘤的裸鼠和 BN472 乳

腺癌大鼠摄取  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 较高, 而在大鼠 MatB/WT 乳腺癌中,  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 略有优势。总的来说, 在体内的研究结果: 两者相似。

表 3 体内肿瘤摄取  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 和  $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 的比较

肿瘤类型	TF 摄取 <sup>*</sup>	MIBI 摄取 <sup>*</sup>	单位	TF/MIBI
小鼠 MCF7/wt	3.34±0.07	4.49±1.31	肿瘤/血液	0.74
大鼠 BN472	0.017±0.008	0.088±0.010	%剂量/g	0.19
大鼠 MatB/wt	1.88±0.32	1.69±0.45	肿瘤/肌肉	1.11
人 肉瘤	2.51±1.16	2.79±1.73	肿瘤/本底	0.90
人 乳腺, Pgp (-)	1.94±0.30	2.76±0.60	肿瘤/本底	0.70
Pgp (+)	1.20±0.12	1.40±0.11	肿瘤/本底	0.86

\*: TF:  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin; MIBI:  $^{99}\text{Tc}^m$ -sestamibi

#### 5 展望

随着肿瘤化疗的不断进步, 对化疗药物个体化的要求越来越强烈。在化疗方案的制定过程中, MDR 的检测是一个重要的环节。但是, 传统体外检测 MDR1 基因、mRNA 及 Pgp 表达水平的方法因为受到体内 Pgp 的转运活性的突变、蛋白质的磷酸化状态的影响, 其结果往往与体内 Pgp 的转运活性不吻合。因此, 非创伤性的 SPECT 检测体内转运体介导的耐药性, 引起了巨大的关注。上述  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin 的种种特性表明, 它将是一个非常用于评估体内 Pgp 功能状态的单光子显像剂。

#### 参考文献

- [1] Georgoulis P, Tzavara C, Demakopoulos N, et al. Incremental prognostic value of  $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin myocardial SPECT after percutaneous coronary intervention. *Ann Nucl Med*, 2008, 22(10): 899-909.
- [2] Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, et al.  $^{99}\text{Tc}^m$ -Tetrofosmin SPECT for the detection of glioma recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(8): 1571-1572.
- [3] Spanu A, Cottu P, Manca A, et al. Scintimammography with dedicated breast camera in unifocal and multifocal/multicentric primary breast cancer detection: a comparative study with SPECT. *Int J Oncol*, 2007, 31(2): 369-377.
- [4] 陈慧玲, 白海. 肿瘤多药耐药的研究进展. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(5): 475-477.
- [5] Abaan OD, Mutlu PK, Baran Y, et al. Multidrug resistance mediated by MRP1 gene overexpression in breast cancer patients. *Cancer Invest*, 2009, 27(2): 201-205.
- [6] Haslam IS, Jones K, Coleman T, et al. Induction of P-glycoprotein expression and function in human intestinal epithelial cells (T84). *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(7): 850-861.
- [7] Takahashi K, Shibata T, Oba T, et al. Multidrug-resistance-associated protein plays a protective role in menadione-induced

- oxidative stress in endothelial cells. *Life Sci*, 2009, 84(7-8): 211-217.
- [ 8 ] Odening KE, Li W, Rutz R, et al. Enhanced complement resistance in drug-selected P-glycoprotein expressing multi-drug-resistant ovarian carcinoma cells. *Clin Exp Immunol*, 2009, 155(2): 239-248.
- [ 9 ] Schmidt M, Teitte M, Castillo ME, et al. Synthesis and biochemical characterization of new phenothiazines and related drugs as MDR reversal agents. *Arch Pharm(Weinheim)*, 2008, 341(10): 624-638.
- [ 10 ] Morschhauser F, Zinzani PL, Burgess M, et al. Phase I/II trial of a P-glycoprotein inhibitor, Zosuquidar. 3HCl trihydrochloride (LY335979), given orally in combination with the CHOP regimen in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(4): 708-715.
- [ 11 ] Bihorel S, Camenisch G, Lemaire M, et al. Modulation of the brain distribution of imatinib and its metabolites in mice by valsopodar, zosuquidar and elacridar. *Pharm Res*, 2007, 24(9): 1720-1728.
- [ 12 ] Carlson RW, O'Neill AM, Goldstein LJ, et al. A pilot phase II trial of valsopodar modulation of multidrug resistance to paclitaxel in the treatment of metastatic carcinoma of the breast (E1195): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Invest*, 2006, 24(7): 677-681.
- [ 13 ] Pérez-Tomás. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr Med Chem*, 2006, 13(16): 1859-1876.
- [ 14 ] Utsunomiya K, Ballinger JR, Piquette-Miller M, et al. Comparison of the accumulation and efflux kinetics of technetium-99m sestamibi and technetium-99m tetrofosmin in an MRP-expressing tumor cell line. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(12): 1786-1792.
- [ 15 ] Dorajoo R, Pereira BP, Yu Z, et al. Role of multi-drug resistance-associated protein-1 transporter in statin-induced myopathy. *Life Sci*, 2008, 82(15-16): 823-830.
- [ 16 ] Lewis-Wambi JS, Kim HR, Wambi C, et al. Buthionine sulfoximine sensitizes antihormone-resistant human breast cancer cells to estrogen-induced apoptosis. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(6): R104.
- [ 17 ] Bankstahl JP, Kuntner C, Abraham A, et al. Tariquidar-induced P-glycoprotein inhibition at the rat blood-brain barrier studied with (R)-<sup>14</sup>C-verapamil and PET. *J Nucl Med*, 2008, 49(8): 1328-1335.
- [ 18 ] Kurdziel KA, Kalen, JD, Hirsch JL, et al. Imaging multidrug resistance with 4-[<sup>18</sup>F]fluoropaclitaxel. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(7): 823-831.
- [ 19 ] Yang A, Xue J, Li X, et al. Experimental and clinical observations of <sup>99m</sup>Tc-MIBI uptake correlate with P-glycoprotein expression in lung cancer. *Nucl Med Commun*, 2007, 28(9): 696-703.
- [ 20 ] Burak Z, Moretti JL, Ersoy O, et al. <sup>99m</sup>Tc-MIBI imaging as a predictor of therapy response in osteosarcoma compared with multidrug resistance-associated protein and P-glycoprotein expression. *J Nucl Med*, 2003, 44(9): 1394-1401.
- [ 21 ] Elhendy A, Schinkel AF, van Domberg RT, et al. Non-invasive diagnosis of in stent stenosis by stress 99m technetium tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2006, 22(5): 657-662.
- [ 22 ] Younès A, Songadele JA, Maublant J, et al. Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. II: Uptake into isolated adult rat heart mitochondria. *J Nucl Cardiol*, 1995, 2(4): 327-333.
- [ 23 ] Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res*, 1993, 53(5): 977-984.
- [ 24 ] Ballinger JR, Bannerman J, Boxen I, et al. Technetium-99m-tetrofosmin as a substrate for P-glycoprotein: in vitro studies in multidrug-resistant breast tumor cells. *J Nucl Med*, 1996, 37(9): 1578-1582.
- [ 25 ] Liu Z, Stevenson GD, Barrett HH, et al. Imaging recognition of inhibition of multidrug resistance in human breast cancer xenografts using <sup>99m</sup>Tc-labeled sestamibi and tetrofosmin. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(6): 573-583.
- [ 26 ] Chen WS, Luker KE, Dahlheimer JL, et al. Effects of MDR1 and MDR3 P-glycoproteins, MRP1, and BCRP/MXR/ABCP on the transport of <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60(3): 413-426.
- [ 27 ] Soderlund V, Jonsson C, Bauer HC, et al. Comparison of technetium-99m-MIBI and technetium-99m-tetrofosmin uptake by musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med*, 1997, 38(5): 682-686.
- [ 28 ] Mansi L, Rambaldi PF, Cuccurullo V, et al. Diagnostic and prognostic role of <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin in breast cancer. *Q J Nucl Med*, 1997, 41(3): 239-250.
- [ 29 ] Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, et al. Technetium-99m tetrofosmin mammoscintigraphy findings related to the expression of P-glycoprotein mediated multidrug resistance. *Anticancer Res*, 2000, 20(3A): 1467-1470.

( 收稿日期: 2009-01-04 )