

到相似的灵敏度,甚至更高。Wagner等<sup>[8]</sup>对9例经病理证实为淋巴瘤的患者进行<sup>18</sup>F-FDG PET和<sup>18</sup>F-FLT PET,结果均表明,两种示踪剂检测到的病灶数相一致。但是<sup>18</sup>F-FLT显像在淋巴瘤诊治中的应用价值尚需大量临床病例论证。

本实验仅初步探索了体外Raji细胞对<sup>18</sup>F-FDG和<sup>18</sup>F-FLT的结合率测定的条件,至于两种示踪剂在荷瘤动物体内的分布,以及放化疗对Raji细胞与<sup>18</sup>F-FDG和<sup>18</sup>F-FLT结合率的影响,有待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Ell PJ. The contribution of PET/CT to improved patient management. *Br J Radiol*, 2006, 79 (1): 32-36.
- [2] von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: Current applications and future directions. *Radiology*, 2006, 238 (2): 405-422.
- [3] Warburg O, Wind F, Negalein E. The metabolism of tumours in the body. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6): 519-530.
- [4] Shields AF. Positron emission tomography measurement of tumor metabolism and growth: its expanding role in oncology. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(3): 141-150.
- [5] Del Rocio Estrada-Sánchez G, Altamirano-Ley J, Ochoa-Carrillo FJ. Normal variants and frequent pitfalls with (18)FDG PET/CT study. *Cir Cir*, 2007, 75(6): 491-497.
- [6] Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC, et al. [<sup>18</sup>F]-FLT-PET in oncology: current status and opportunities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(12): 1659-1672.
- [7] 张平安, 邹力, 何其敏, 等. 血清胸腺嘧啶核苷激酶的检测及临床意义. *临床检验杂志*, 2000, 18(4): 199-201.
- [8] Wagner M, Seitz U, Buck A, et al. 3'-[<sup>18</sup>F]fluoro-3'-deoxythymidine ([<sup>18</sup>F]-FLT) as positron emission tomography tracer for imaging proliferation in a murine B-Cell lymphoma model and in the human disease. *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2681-2687.

(收稿日期: 2009-08-05)

## 生长抑素类似物介导靶向显像及治疗的研究现状和进展

高玉婷 王自正

**【摘要】**放射性核素标记生长抑素类似物对神经内分泌肿瘤进行靶向诊断和靶向治疗已得到临床广泛认可。大多数生长抑素类似物仅对生长抑素受体2具有较高的亲和力,限制了其在临床中的应用。新一代生长抑素类似物如: 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-四乙酸-1-萘丙氨酸-奥曲肽 (DOTA-NOC)等, 可与更多亚型的生长抑素受体结合且具有更高的亲和力, 可由发射不同射线的多种核素标记, 已引起广泛重视。该文在介绍常规生长抑素类似物的基础上, 着重讨论新的生长抑素类似物、新的螯合剂、新的标记核素及其新的组合, 展望生长抑素受体介导肿瘤显像及治疗的前景。

**【关键词】**生长抑素, 受体; 肿瘤; 放射性核素显像; 放射疗法

### The development of somatostatin analogues mediated tumor targeting and therapy

GAO Yu-ting, WANG Zi-zheng

(Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

**【Abstract】** Radionuclide labelled somatostatin analogues have been widely used in the detection of neuro-endocrine tumors. Till now, most of somatostatin analogues only have high affinity to somatostatin receptor 2 (SSTR2), further clinical applications was limited. A new generation of somatostatin analogues such as 1, 4, 7, 10-tetraazacyclodecane-N, N', N'', N'''-tetraacetic acid-Na13-octetide (DOTA-NOC) etc, binding to somatostatin receptors not only SSTR2 but other subtypes has been used mainly in preclinical

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.06.003

基金项目: 国家自然科学基金 (30700186)

作者单位: 210006, 南京医科大学附属南京第一医院核医学科

通讯作者: 王自正 (E-mail: zzwang136@yahoo.com.cn)

study. In this review, we discussed these new somatostatin analogues, chelating agent, and their new labelled compounds, these new radionuclide labelled somatostatin analogues may hold great promise for the receptor-mediated tumor imaging and treatments.

**[Key words]** Somatostatin, receptor; Tumor; Radionuclide imaging; Radiotherapy

受体介导的靶向显像对诊断受体表达阳性肿瘤具有较高的特异性和敏感性,已成为神经内分泌肿瘤原发病灶及转移灶的重要探测工具,并能较准确地判断其分期<sup>[1-3]</sup>。目前,生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)介导的靶向显像是一项较为成熟的受体显像技术。利用发射 $\gamma$ 射线的核素标记生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSTA)可用于靶向显像,发射 $\alpha$ 、 $\beta$ 射线的核素标记可进行受体介导的放射性核素治疗。

## 1 生长抑素及 SSTA

生长抑素是一个由14个氨基酸组成的环形多肽,由神经内分泌细胞分泌,是一种生长激素释放抑制因子,通过旁分泌和自分泌的形式调节各种生理活动<sup>[4]</sup>。天然生长激素选择性低,血浆中半衰期极短(仅为3 min),不能够用于临床治疗或显像。为延长其有效期,人们通过加入一些氨基酸来增强抗降解酶的能力来延长活性,或者替换某些氨基酸来衍生出活性更高的类似物。经过修饰的人工合成的SSTA克服了天然生长抑素的缺陷,具有高选择性、半衰期长、作用持久等优点,其主要制品有奥曲肽(octreotide)、兰瑞肽(lanreotide)、伐普肽(vapreotide)等。

Depretide(善宁)是第一个应用于临床的SSTA,其抑制生长激素释放的作用是生长抑素的45~70倍,皮下注射的半衰期约为2 h,临床上已广泛应用于治疗。近年来对奥曲肽的某些位点进行修饰得到的新的化合物对SSTR具有更高的亲和力和更广的结合谱。

## 2 SSTR

生长抑素及SSTA的多种生物学活性的发挥是通过靶细胞膜上的特异性受体介导的,即SSTR。SSTR属于G蛋白耦联受体家族,迄今为止,已经克隆、确认5种不同的SSTR亚型(SSTR1~SSTR5),由不同染色体上的5种基因编码。在多

数情况下,多种亚型的SSTR联合表达<sup>[5]</sup>。

SSTR广泛分布于中枢神经系统、下丘脑及胃肠胰等消化系统,少量分布于肾上腺、甲状腺及前列腺等器官。病理学显示,人类多数肿瘤细胞都表达SSTR。不同类型的肿瘤可能表达不同亚型的SSTR,有90%的神经内分泌肿瘤常高表达SSTR2,肠道腺癌常高表达SSTR3和(或)SSTR4<sup>[6]</sup>,在胃肠胰神经内分泌肿瘤、甲状腺髓样瘤以及卵巢癌中常表达SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5,无功能垂体腺瘤、胸腺瘤及肾上腺嗜铬细胞瘤则显著表达SSTR3,而肺肿瘤过度表达SSTR2、SSTR3、SSTR5。SSTR在肿瘤组织中的特异性高表达是SSTA发挥其在肿瘤显现及治疗作用的基础<sup>[7]</sup>。目前,人工合成的SSTA仅与SSTR2具有高度亲和力,与SSTR1、SSTR4没有或仅有很低的亲和力,而绝大多数肿瘤不仅高表达SSTR2,还表达多种其他亚型受体。为了拓宽核素标记SSTA在肿瘤诊断及治疗中的应用范围,以期具有更高的亲和力及更广的结合谱,新一代SSTA的研制成为科研及临床诊断和治疗中的焦点。

## 3 SSTR介导的成像技术(somatostatin receptor-mediated imaging, SRI)

SRI就是利用核素标记SSTA,与受体表达阳性的肿瘤组织特异性结合,进行闪烁显像探测肿瘤原发灶和转移灶。这种受体显像技术是基于受体与配体的效应关系,具有其他显像及治疗难以比拟的高特异性。大部分神经内分泌源性及一些非神经内分泌源性的肿瘤及其转移灶细胞表面均有SSTR高表达,SSTR阳性肿瘤显像可实现对神经内分泌肿瘤的定性、定位诊断,更准确的判断分期。核素标记生长抑素及其类似物得到的放射性多肽药物目前已经广泛用于临床。不同种类的放射性核素及SSTA对肿瘤显像有各自不同的特点。

### 3.1 <sup>99m</sup>Tc标记SSTA

<sup>99m</sup>Tc发射 $\gamma$ 纯射线,能量为140 keV,半衰期

为6 h, 适合于显像, 可标记小分子多肽分子作为诊断药物。 $^{99m}\text{Tc}$  标记 SSTA 常有直接标记法和间接标记法。直接标记法会改变多肽内的环状结构而显著降低多肽的生物活性, 为克服这一缺点, 利用高亲和性的螯合剂来结合  $^{99m}\text{Tc}$ , 通过间接法来标记多肽, 降低了标记对多肽生物活性的影响。

$^{99m}\text{Tc}$  标记的连有双功能螯合剂的地普奥肽 (P829) 及  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{N}_4$ -奥曲肽 ( $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{N}_4$ -octreotide,  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{N}_4$ -OC) 均是通过间接标记方法得到的。 $^{99m}\text{Tc}$  标记的 P829 稳定性好, 对 SSTR2、SSTR3 和 SSTR5 均有一定的亲和力, 动物和临床模型均显示其有明显的优越性<sup>[8]</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{N}_4$ -OC 的标记条件较温和, 标记产物的比活度 >370 GBq/mmol, 由于其主要通过肾排泄, 肝吸收较低, 减少了该放射性药物对正常组织的损伤<sup>[9]</sup>。

$^{99m}\text{Tc}$ -(胍基烟酰胺-酪氨酸 3)-奥曲肽 [ $^{99m}\text{Tc}$ -(6-hydrazinopyridine-3-carboxylic acid, Tyr3)-octreotide,  $^{99m}\text{Tc}$ -(HYNIC, Tyr3)-OC] 及  $^{99m}\text{Tc}$ -(胍基烟酰胺, 酪氨酸 3, 苏氨酸 8)-奥曲肽 [ $^{99m}\text{Tc}$ -(HYNIC, Tyr3, Thr8)-octreotide,  $^{99m}\text{Tc}$ -TATE], 是在奥曲肽的基础上进行个别基团的修饰而生成, 不论在体内或体外, 均具有较高的化学稳定性, 血本底清除快, 且能很快被 SSTR 表达阳性的肿瘤摄取, 具有较高的靶/本底比值<sup>[10]</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -酪氨酸 3-奥曲肽 ( $^{99m}\text{Tc}$ -Tyr3-octreotide,  $^{99m}\text{Tc}$ -TOC) 与肿瘤的特异性结合高, 可用于甲状腺髓样癌诊断及确定治疗方案的常规检查<sup>[11]</sup>。在肠胃胰的神经内分泌肿瘤中,  $^{99m}\text{Tc}$ -TOC 及  $^{99m}\text{Tc}$ -TATE 在显示原发病灶方面作用相似, 而后者能较全面地显示除原发病灶外的其他全身病灶, 特别是淋巴结转移<sup>[10]</sup>。

$^{99m}\text{Tc}$ -depreotide (善宁) 显像的敏感性虽然较低, 但是三分之一的  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide 显像阴性的患者中, 却较  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 的摄取有明显增加<sup>[12]</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide 显像还可以早期预测高分化乳腺癌患者的内分泌治疗效果<sup>[13]</sup>。因此,  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide 显像对肿瘤原发病灶有较好的诊断价值, 是  $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖显像的有效补充。Blum 等<sup>[14]</sup> 的多中心研究表明,  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide 对肺部恶性病变的检出率为 97%, 特异度为 73%, 对独立性肺结节有较好诊断价值。

另一种 SSTA 显像剂  $^{99m}\text{Tc}$ -sandostatin 对小细胞肺癌有更强的亲和力, 更有利于小细胞肺癌的

诊断<sup>[15]</sup>。

### 3.2 正电子核素标记 SSTA

PET 较 SPECT 图像具有更多的优势。首先, PET 采用电子准直技术, 图像分辨率高, 病灶定位明确; 其次, 正电子药物半衰期较短, 患者获得的辐射吸收剂量较少; PET 通过标准化摄取值技术可进行定量分析。目前, 国内用于 PET 的正电子主要是  $^{18}\text{F}$ , 国外则最常用  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 。 $^{18}\text{F}$  标记的 SSTA 可与 SSTR 结合, 生物活性基本不受损, 标记的化合物主要通过肾排泄, 但肠道摄取较多, 影响了腹部原发灶及转移灶的探测。

近年来, 糖基化的  $^{18}\text{F}$  标记的  $\text{N}(\alpha)$ -(1-deoxy-D-fructosyl)- $\text{N}(\epsilon)$ -(2- $^{18}\text{F}$ -fluoropropionyl)-Lys(c)-Tyr(3)-octreotate (Gluc-Lys ( $^{18}\text{F}$ -FP)-TOCA 克服了上述缺点, 已用于 PET。Gluc-Lys ( $^{18}\text{F}$ -FP)-TOCA 亲脂性低, 肾脏清除迅速, 肝及肠道的摄取低, 在肿瘤中的聚集快速而且集中<sup>[16-17]</sup>, 具有良好的靶/本底比值。在动物模型和单个病例研究中对 Gluc-Lys ( $^{18}\text{F}$ -FP)-TOCA 初步估测, 显示了良好的结果<sup>[18]</sup>。Gluc-Lys ( $^{18}\text{F}$ -FP)-TOCA 已被证实与 SSTR2 具有很高的亲和力, 与 SSTR4 及 SSTR5 的亲和力中等, 与 SSTR1 及 SSTR3 没有亲和力。 $^{64}\text{Cu}$ -1, 4, 8, 11-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-四乙酸奥曲肽 ( $^{64}\text{Cu}$ -1, 4, 8, 11-tetraazacyclotetradecane-N, N', N'', N'''-tetraacetic acid-octreotide,  $^{64}\text{Cu}$ -TETA-OC) 亦是人们目前较为关注的 PET 显像剂。 $^{64}\text{Cu}$ -TETA-OC 具有高的病灶检出率、高的灵敏度、可行的剂量测定和良好的药代动力学特征, 因此已成为神经内分泌肿瘤患者 PET 的较有前景的显像剂<sup>[19-20]</sup>。

### 4 新的核素标记 SSTA 在 SRI 及放射性核素治疗中的应用

上述 SSTA 介导靶向显像对神经内分泌肿瘤有较高的诊断特异性及较高的靶/本底比值, 但绝大多数 SSTA 仅对 SSTR2 具有较高的亲和力, 而相当一部分肿瘤 SSTR2 不表达或表达很低。5 种 SSTR 亚型可以单一或同时高表达于不同肿瘤, 这一特性就要求 SSTA 与多种亚型均具有较高的亲和力。因此, 能与多种受体亚型结合、且具有更高亲和力的 SSTA 将在肿瘤的靶向显像和治疗中具有更大的优势。

1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-四乙酸 (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-N, N', N'', N'''-tetraacetic acid, DOTA) 是一种联接肽的大环螯合剂, DOTA 的三酯结构使得其易与多肽的 N-端相连而形成稳定的化学结构。DOTA 连接的 SSTA 不改变原有化合物的特征, 化学性质稳定, 易于多种放射性核素的标记, 是核素标记 SSTA 的理想螯合剂。目前主要由 DOTA 螯合的 SSTA 为 DOTA-奥曲肽 (DOTA-octetide, DOTA-OC)、DOTA-酪氨酸 (3)-奥曲肽 (DOTA-Try (3)-octetide, DOTA-TOC)、DOTA-1-萘丙氨酸-奥曲肽 (DOTA-Na13-octetide, DOTA-NOC) 等, 主要用以下核素标记:  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$  等。 $^{68}\text{Ga}$  为显像用核素,  $^{90}\text{Y}$  和  $^{177}\text{Lu}$  发射  $\beta$  射线,  $^{111}\text{In}$  发射内转换电子和  $\gamma$  光子, 既可用于显像亦可用于治疗。 $^{111}\text{In}$  由加速器生产, 价格昂贵, 在国内难以广泛推广。而且, 上述药物仅对 SSTR2 有高亲和力。

Wild 等<sup>[1]</sup> 研究发现, 通过对奥曲肽的 3、8 位点进行修饰得到的 DOTA-NOC 与 SSTR2、SSTR3、SSTR5 均有很高的亲和力。 $^{68}\text{Ga}$  由发生器淋洗获得, 生产成本相对较低, 使用期限可达 278 d, 可以广泛用于许多 PET 中心, 因此  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC 是目前研究得最多的核素标记 SSTA。Wild 等<sup>[2]</sup> 研究显示,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC 在神经内分泌肿瘤显像中优于  $^{111}\text{In}$ -DOTA-TOC, 主要表现在以下两点: 一是前者图像分辨率高, 靶/本底比值高, 病灶定位明确, 能够发现更多的远处转移灶 (这些转移灶在后者的图像中未显影), 可用于术前诊断分期及术后随访; 二是与  $^{111}\text{In}$ - $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC 相比, 前者与 SSTR2 的亲和力增加了 5 倍, 且小鼠模型肿瘤对其摄取是后者的 2.5 倍, 并具有更低肾脏摄取。由于  $^{68}\text{Ga}$  目前在国内尚未普及, 限制了  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC 在国内实验与临床中的广泛应用。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  是最常用的核素, 其价廉质优, 能量为 144 keV, 物理性质优良, 图像质量好, 半衰期适中, 广泛用于科研及临床核医学。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  能够与 DOTA 的四氮杂环形成较为稳定的化学结构, 这将成为  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记 DOTA-NOC 的基础, 拓宽了核医学在肿瘤靶向诊断中的研究及临床应用。综上所述, DOTA 是理想的肽螯合剂, 在 DOTA 螯合的 SSTA 中, DOTA-NOC 是最具发展前景的显像剂和治疗剂。

在 SSTR 与配体特异性结合以及  $\gamma$  或正电子核素标记配体显像的基础上, 将用于治疗核素标记 SSTA, 则可进行高表达 SSTR 肿瘤的靶向治疗, 即肽受体放射性核素治疗。目前, 最常用于肽受体放射性核素治疗的核素为  $^{90}\text{Y}$  及  $^{177}\text{Lu}$ 。 $^{90}\text{Y}$  发射纯的高能量的  $\beta$  射线, 最大能量为 2.27 MeV, 直径为 12 mm, 半衰期为 2.7 d, 适合较大的肿瘤以及有多种 SSTR 表达的肿瘤。 $^{177}\text{Lu}$  发射中等能量的  $\beta$  射线及少量的  $\gamma$  射线,  $\beta$  射线最大能量为 497 keV, 直径为 2.1 mm, 半衰期为 6.7 d, 适合体积较小的肿瘤及转移灶。DOTA-TOC 能够与  $^{90}\text{Y}$  形成稳定的化合物<sup>[2-23]</sup>, 在皮下肿瘤的大鼠模型中,  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC 能够有效控制肿瘤的生长<sup>[24]</sup>。新的 SSTA DOTA-NOC 不仅在显像中具有优势, 在肽受体放射性核素治疗中也有其优越性。 $^{90}\text{Y}$ -DOTA-NOC 与 SSTR2、SSTR3、SSTR5 均有高亲和力, 与 SSTR2 的亲和力几乎是  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC 的 4 倍, 与天然 28 肽生长抑素相似。

因此, 合适的放射性核素标记高亲和力的 SSTA 能够提高对肿瘤的治愈率。

## 5 结语

SSTR 显像对诊断肿瘤特别是神经内分泌肿瘤具有较好的敏感性和特异性, 能发现远处的转移灶, 并能评价疗效、监测病情的发展, 估测预后, 是神经内分泌肿瘤首选的检查手段。SSTR 显像还能够为肿瘤患者指导个性化的治疗。此外, SSTR 介导的肽受体放射性核素治疗可与根治性肿瘤切除术结合来治疗肿瘤原发灶及转移淋巴结, 实现 SSTR 表达阳性肿瘤的多途径治疗, 成为晚期肿瘤的主要治疗手段。

目前, SSTR 显像和治疗还存在一些问题: 正常组织对 SSTA 的摄取导致靶/本底比值较低而使图像分辨率较低, 发现小病灶的概率降低; SSTA 与肿瘤表达的 SSTR 亚型的亲和力低或没有亲和力, 会导致假阴性; 治疗产生的不良反应以及治疗过程中受体下调等。目前, 新一代的 SSTA 由于具有更广的结合谱及更高的亲和力, 能在一定程度上克服这些问题。因此, 研究和开发亲和力更高、结合谱更广的 SSTA 和正电子放射性核素, 以及能量、射程、半衰期均合适的治疗及显像核素等能够为

SSTR 介导的肿瘤显像和治疗带来广阔的前景, 为肿瘤的诊断和治疗提供一种新的思路和途径。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Hubalewska-Daydezczyk A, Trofimiuk M, Sowa-Staszczak A, et al. Somatostatin receptors expression (SSTR1-SSTR5) in pheochromocytomas. *Przegl Lek*, 2008, 65(9): 405-407.
- [ 2 ] Shen HC, Wang XW, Liu YG. A tumor growth inhibition of paclitaxel-octreotide conjugates on human non small cell lung cancer: experiment with mice. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(35): 2498-2503.
- [ 3 ] Acunzo J, Thirion S, Roche C, et al. Somatostatin receptor sst2 decreases cell viability and hormonal hypersecretion and reverses octreotide resistance of human pituitary adenomas. *Cancer Res*, 2008, 68(24): 10163-10170.
- [ 4 ] Krantic S. Peptides as regulators of the immune system: emphasis on somatostatin. *Peptides*, 2000, 21(12): 1941-1946.
- [ 5 ] Kaszper E, Hanzély Z, Szende B, et al. Examination of somatostatin receptor expression in recurrent childhood medulloblastomas. *Magy Onkol*, 2008, 52(4): 351-355.
- [ 6 ] Virgolini I, Traub T, Novotny C, et al. Experience with indium-111 and yttrium-90-labeled somatostatin analogs. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(20): 1781-1807.
- [ 7 ] Elgeti F, Amthauer H, Denecke T, et al. Incidental detection of breast cancer by  $^{67}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT in women suffering from neuroendocrine tumours. *Nuklearmedizin*, 2008, 47(6): 261-265.
- [ 8 ] Kuan CT, Wikstrand CJ, Mc Lendon RE, et al. Detection of amino-terminal extracellular domain of somatostatin receptor 2 by specific monoclonal antibodies and quantification of receptor density in medulloblastoma. *Hybridoma*, 2009, 28(6): 389-403.
- [ 9 ] Pisarek H, Stepień T, Kubiak R, et al. Somatostatin receptors in human adrenal gland tumors—immunohistochemical study. *Folia Histochem Cytobiol*, 2008, 46(3): 345-351.
- [ 10 ] Thomson VS, Narayanan K, Singh JC. Contrast induced nephropathy in urology. *Indian J Urol*, 2009, 25(4): 437-445.
- [ 11 ] Wild D, Schmitt JS, Ginj M, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(10): 1338-1347.
- [ 12 ] Shah T, Kulakiene I, Quigley AM, et al. The role of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide in the management of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun*, 2008, 29(5): 436-440.
- [ 13 ] Van Den Bossche B, Van Belle S, De Winter F, et al. Early prediction of endocrine therapy effect in advanced breast cancer patients using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide scintigraphy. *J Nucl Med*, 2006, 47(1): 6-13.
- [ 14 ] Blum J, Nandmaker H, Lister-James J, et al. A multicenter trial with a somatostatin analog  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest*, 2000, 117(5): 1232-1237.
- [ 15 ] 王峰, 王自正, 姚薇萱, 等.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sandostatin 生长抑素受体显像用于诊断肺癌. *中华核医学杂志*, 2004, 24(2): 104-106.
- [ 16 ] Schottelius M, Wester HJ, Reubi JC, et al. Improvement of pharmacokinetics of radioiodinated Tyr(3)-octreotide by conjugation with carbohydrates. *Bioconjug Chem*, 2002, 13(5): 1021-1030.
- [ 17 ] Lebtahi R, Le Cloirec J, Houzard C, et al. Detection of neuroendocrine tumors:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P829 scintigraphy compared with  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide scintigraphy. *J Nucl Med*, 2002, 43(7): 889-895.
- [ 18 ] Wester HJ, Schottelius M, Scheidhauer K, et al. PET imaging of somatostatin receptors: design, synthesis and preclinical evaluation of a novel  $^{18}\text{F}$ -labelled, carbohydrate analogue of octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(1): 117-122.
- [ 19 ] Wester HJ, Schottelius M, Scheidhauer K, et al. Comparison of radioiodinated TOC, TOCA and Mtr-TOCA: the effect of carbohydrate on the pharmacokinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(1): 28-38.
- [ 20 ] Virgolini I, Britton K, Buscombe J, et al.  $^{111}\text{In}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(2): 148-155.
- [ 21 ] Wild D, Hücke HR, Waser B, et al.  $^{67}\text{Ga}$ -DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(6): 724.
- [ 22 ] Maggio R, Aloisi G, Silvano E, et al. Heterodimerization of dopamine receptors: new insights into functional and therapeutic significance. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(4): S2-S7.
- [ 23 ] Lee LT, Schally AV, Liebow C, et al. Dephosphorylation of cancer protein by tyrosine phosphatases in response to analogs of luteinizing hormone-releasing hormone and somatostatin. *Anticancer Res*, 2008, 28(5A): 2599-2605.
- [ 24 ] Barresi V, Alafaci C, Salpietro F, et al. Sstr2A immunohistochemical expression in human meningiomas: is there a correlation with the histological grade, proliferation or microvessel density?. *Oncol Rep*, 2008, 20(3): 485-492.

(收稿日期: 2009-06-02)