

# 噬菌体展示肽库技术在肿瘤诊治研究中的应用

黄斌 俞杨 王自正

**【摘要】**噬菌体展示肽库技术是将高度多样性的多肽与噬菌体衣壳蛋白融合表达, 呈现于噬菌体表面的多肽具有相对独立的空间结构, 能与配体结合, 从而筛选特异性分子表位, 其已成为肿瘤诊治研究的重要手段和有力工具。筛选与肿瘤细胞或血管表面细胞特异结合的多肽作为核素载体, 制成探针, 可以对肿瘤进行早期诊断和转移灶的定位, 还可以进行核素治疗; 以多肽为基础的靶向药物, 可以弥补化学药物在杀伤肿瘤细胞的同时也损伤正常组织和器官的弊端, 使得肿瘤治疗进入一个新时代。

**【关键词】**肽库; 抗肿瘤联合化疗方案; 放射性核素显像; 放射疗法

## Phage display peptide library technology's application in the diagnosis and therapy of tumor

HUANG Bin, YU Yang, WANG Zi-zheng. Nanjing Clinical Nuclear Medicine Center, Nanjing First Hospital to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: WANG Zi-zhen, Email: zzwang136@yahoo.com.cn

**【Abstract】** Phage display peptide library technology facilitates displaying peptides of high diversity on the surface of phage coat proteins, which with their independent space structure bind with ligands to screen the specific molecule epitopes. With the development of this technology, it becomes an effective and powerful tool in tumor research. As nuclide carrier, peptides screened from phage display library binding specifically with tumor cells and tumor blood vessels, can be manufactured into a probe for prophase diagnosis of tumor, localization of metastasis and nuclide therapy. Targeting chemotherapy drugs on the basis of peptides greatly lower the risk of killing normal tissue and organs, which impulses entering a new therapy time.

**【Key words】** Peptide library; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Radionuclide imaging; Radiotherapy

## 1 噬菌体表面展示技术原理

噬菌体表面展示技术首先由 Smith 等<sup>[1]</sup>于 1985 年构建, 是一种用于筛选功能性多肽的生物技术。它是将改造的噬菌体作为载体, 把外源基因片段插入到噬菌体外壳蛋白基因区, 使融合蛋白表达在噬菌体颗粒蛋白的表面, 从而形成噬菌体展示肽库, 被展示的多肽或蛋白质可保持相对独立的空间结构和生物学活性。利用靶分子, 经过淘选等, 可从噬菌体展示肽库中筛选出能与靶分子特异结合的目的多肽。外源多肽或蛋白质表达在噬菌体表面, 而其编码基因作为病毒基因组中的一部分, 可通过噬菌体 DNA 测序出来, 使得表达蛋

白(表现型)和编码基因(基因型)之间完美的结合起来。由于噬菌体表面展示肽库中的多肽序列富有多样性( $>10^9$ ), 因而可得到具有高度特异性和极强亲和力的多肽或蛋白, 而这一筛选过程又是高通量筛选, 因而具有库容量大、表达无偏性和筛选简便等独特优点, 使得噬菌体表面展示技术在医学基础与临床研究中发挥着越来越大的作用<sup>[2]</sup>。

## 2 噬菌体展示技术筛选与肿瘤细胞特异结合的配体理论依据和研究现状

肿瘤细胞或肿瘤血管内皮细胞会表达一些正常组织所没有或水平较低的特异性抗原, 通常难以检测或纯化。噬菌体展示多肽既可识别并结合肿瘤或血管表面相应受体, 又能感染宿主菌进行扩增, 而且肽库具有多样性, 可以对任何肿瘤细胞或分子进行筛选。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.04.002

作者单位: 210006, 南京医科大学附属南京第一医院南京市临床核医学中心

通信作者: 王自正 (Email: zzwang136@yahoo.com.cn)

1996年, Pasqualini 等<sup>[3]</sup>第一次用噬菌体肽库创造性地在动物模型体内筛选出了与脑和肾特异结合的多肽, 其后成功筛选到分别与恶性黑色素瘤和乳腺癌特异性结合的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp acid, RGD)三肽序列以及含有天冬酰胺-甘氨酸-精氨酸(Asn-Gly-Arg acid, NGR)序列的小肽, 其特异性比脑和肾的正常组织高 20 倍以上。此后, 噬菌体展示技术被广泛用于筛选肿瘤细胞或肿瘤血管表面细胞的特异配体。到 2009 年为止, 有 22 个单克隆抗体在美国被用于临床治疗<sup>[4]</sup>, 超过 200 个的单克隆抗体已处于临床试验阶段, 其中 9 个被批准用于肿瘤治疗<sup>[5]</sup>, 而噬菌体展示技术在肿瘤抗体筛选中也发挥着巨大作用<sup>[6]</sup>。

### 3 噬菌体展示技术在肿瘤诊治研究中的应用

#### 3.1 核素标记多肽对肿瘤早期诊断和转移灶的定位, 抑制肿瘤血管的生长。

肿瘤患者早期临床症状不明显, 病变被发现时多数已处于中晚期, 错过了最佳的治疗时机, 因此, 肿瘤的早期诊断对肿瘤患者的治疗和预后显得至关重要。通过噬菌体展示技术筛选出的多肽, 用不同的标记方法(例如标记放射性核素等)制成探针, 可对肿瘤进行早期诊断, 同时也可进行转移灶的定位。

骨肉瘤是一种最常见的骨骼系统恶性肿瘤, 以肿瘤细胞的过度生长而致骨和类骨质的膨胀增生为特征<sup>[7]</sup>, 主要在 10~25 岁的年轻人中发病, 是年轻人肿瘤相关死因中最常见的。约 25% 的骨肉瘤会转移到肺, 尽管肿瘤原发灶的手术切除和进一步的化疗有一定的疗效, 但由于肺转移和肿瘤复发, 长期生存率也仅有 15%~20%<sup>[8]</sup>。分子探针的制备及分子显像, 为骨肉瘤的早期诊断及治疗效果的评估提供了强有力的工具。分子探针的高亲和性和特异性是分子显像成功的关键, 噬菌体展示技术提供了一种高通量筛选靶向定位于肿瘤细胞和肿瘤血管的随机融合肽的方法<sup>[9]</sup>, 这种方法的优点在于靶点可以是未知的<sup>[10]</sup>, 被筛选的多肽耦联上显像剂可对肿瘤组织进行分子显像<sup>[11]</sup>。用噬菌体展示技术筛选出的 RGD 三肽可靶向结合整合蛋白<sup>[12]</sup>, 标记上不同的核素之后, 可被广泛运用于高表达整合蛋白的肿瘤血管的显像<sup>[13]</sup>。Sun 等<sup>[14]</sup>用人骨肉瘤 143B 细胞作为靶点, 经过 4 轮筛选, 筛选出一个与肝素酶 II/III

高度同源的十二肽 ASGALSPRLDT (肝素酶 II/III 可与在骨肉瘤细胞中过表达的硫酸肝素蛋白聚糖特异结合), 用 <sup>18</sup>F 标记的十二肽对荷骨肉瘤裸鼠进行了成功的 PET, 从而说明此方法是一种对骨肉瘤早期诊断的有效方法。

肿瘤转移是导致肿瘤治疗失败和肿瘤患者死亡的最主要原因。一旦肿瘤被确诊, 最重要的是要判断肿瘤是局限在原位还是已局部或全身转移。在初次治疗的肿瘤患者中, 约 70% 的患者通过手术切除病灶而治愈, 术后辅助放疗或化疗对预后也有帮助, 然而也有相当一部分暂时没有出现明显症状的患者(有时转移的癌细胞形成微焦点(<2 mm), 保持一个增殖和凋亡的平衡而不出现临床症状)在治疗后会复发或转移, 因为常规检查方法如临床体格检查、病理、生化和影像学检查等此时检测不到肿瘤细胞的全身扩散。肿瘤复发或转移的患者 5 年生存率 <50%, 尽管许多新方法不断涌现, 但很少能提高肿瘤转移患者的生存率。因此, 微小转移灶的检测对于控制肿瘤转移十分必要。

研究表明, 整合素  $\alpha_v\beta_3$  在肿瘤的血管形成和转移过程中起着关键作用。通过噬菌体展示技术筛选到的 RGD 三肽可与血管内皮细胞所表达的整合素结合, 因此被广泛用作核素载体。Zhang 等<sup>[15]</sup>用 <sup>125</sup>I 标记 cRGD 二聚体(c 代表环形结构)、Leung<sup>[16]</sup>用 <sup>67</sup>Ga 标记 RGD 也成功地对肿瘤血管进行了分子显像。在核素治疗方面, Liu 等<sup>[17]</sup>用 <sup>90</sup>Y 标记的 RGD 二聚体和四聚体对 U87MG 荷瘤裸鼠进行体内核素治疗, 结果: 肿瘤血管的生长被明显抑制。

#### 3.2 噬菌体抗体库技术在肿瘤生物治疗中的应用

噬菌体抗体库技术是通过 PCR 将全套人抗体重链和轻链可变区基因克隆出来, 并在噬菌体表面表达、分泌, 经筛选后获得的特异性抗体。通过噬菌体展示的方法已经得到多种不同的抗体, 如抗乙型肝炎病毒表面抗原和抗传染性非典型肺炎冠状病毒等抗体, 而一些生物技术公司已经利用噬菌体展示技术生产人抗体治疗剂。第一个利用噬菌体展示技术生产的人抗体药物阿达木单克隆抗体已通过美国食品与药品管理局(2002年)及欧洲医药管理局(2003年)批准上市, 临床应用于治疗风湿性关节炎, 其安全性高, 并获得较好的治疗效果, 显示出该技术强大的应用潜力<sup>[6]</sup>。

胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factors-

1, IGF-1) 是胰岛素样生长因子家族的重要成员之一, 其与受体结合能刺激细胞分化和持续增殖, 抑制细胞凋亡。研究表明, 胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1 receptor, IGF-1R) 在人的实体瘤如肺癌、前列腺癌、结肠癌等肿瘤组织中过表达, 且在人成神经管细胞瘤和乳腺癌中活性增高<sup>[18]</sup>。Herbert 等<sup>[19]</sup>用噬菌体抗体库筛选到几个高亲和力的全人源单克隆抗体, 可与 IGF-1R 结合并起抑制作用, 可识别几个不同的抗原表位, 有效阻滞配体介导的受体信号转导和细胞增殖, 同时诱导 IGF-1R 的表达下调和分解代谢。这些抗体显示了抗人、灵长类动物和鼠 IGF-1R 的特性和剂量依赖的抑制肿瘤生长的作用, 因此, 可成为肿瘤生物治疗的有力武器。

活性白细胞黏附分子 (activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM) 是免疫球蛋白超家族的跨膜糖蛋白成员, 其与 CD6 形成异二聚体, 或与自身形成同二聚体<sup>[20]</sup>, 广泛表达于人的正常组织和一些肿瘤细胞的表面。研究表明, ALCAM 在不同的人肿瘤细胞上异常表达, 比如黑色素瘤和乳腺癌细胞<sup>[21]</sup>。与 ALCAM 特异结合的单链抗体可变片段 scFv173 不与正常组织结合, 或仅与 1/4 的正常乳腺标本微弱结合, 但与乳腺癌细胞大量结合并抑制其侵蚀。Wiiger 等<sup>[6]</sup>针对乳腺癌 PM-1 细胞用全人源噬菌体抗体库筛选到与 ALCAM 特异结合的单链抗体可变片段 scFv173, 并用 scFv173 治疗人结肠癌肿瘤 HCT 116 小鼠模型, 结果: 肿瘤生长被明显抑制<sup>[6]</sup>。

### 3.3 开发以多肽为基础的靶向抗癌药物

肿瘤的药物治疗有一个亟待解决的问题, 就是化学药物被吸收入体内后, 不仅作用于肿瘤, 还作用于健康的组织和器官, 因而在杀伤肿瘤的同时, 也给机体带来了很大的不良反应, 最终影响治疗的效果和疾病的预后。利用特异性结合于肿瘤组织或器官的小分子多肽作为抗癌药物的传递载体, 可以增强药物的靶向性和安全性, 因而此方法有望解决肿瘤药物治疗问题。噬菌体展示技术可用于筛选与肿瘤细胞和肿瘤血管内皮细胞特异结合的多肽, 并以此结合肽为载体与药物相联, 这样可以有效地提高定向传递药物的精确性。

1998 年, Arap 等<sup>[22]</sup>利用筛选到的特异性结合肽与化疗药物多柔比星(阿霉素)耦联成新型免疫导向药物, 将得到的两条导向小肽 (RGD 和 NGR) 与

诱导细胞凋亡的小肽进行化学耦联, 发现凋亡小肽在导向小肽的引导下直接进入肿瘤血管内皮细胞, 可以破坏细胞的膜线粒体, 从而诱发内皮细胞凋亡, 而对其他细胞没有影响。他们通过实验又发现, NGR 小肽可与在肿瘤血管表面细胞表达的 CD13 分子特异结合, 而与正常组织或器官表面细胞的 CD13 分子几乎不结合; 把 NGR 小肽与肿瘤坏死因子  $\alpha$  耦联, 发现肿瘤坏死因子  $\alpha$  抑制肿瘤生长的效果大大增强。随着研究的逐步深入, 这些筛选出的多肽在体内的作用机制, 以及它们与肿瘤表面结合的受体分子的特征也被逐步揭示和阐明, 从而为这些小肽作为药物靶向投递的工具提供了理论依据。

近年来, 随着以噬菌体展示为载体进行的镜像多肽技术的深入研究, 使抗癌药物的研制进入了一个新时代。天然的 L 型多肽进入体内后很不稳定, 常常被内源性酶快速降解, 而 L 型多肽的镜像 D 型多肽, 除能有效抵抗蛋白酶的降解作用外, 其免疫原性也低于 L 型多肽, 甚至有的 D 型多肽无免疫原性。肿瘤抑制蛋白 p53 是调控细胞周期分裂、衰老和凋亡的不同目的基因表达的转录因子<sup>[23]</sup>, 对保持遗传稳定和阻止肿瘤发展起到关键作用<sup>[24]</sup>。研究表明, 大约 50% 的人类肿瘤是由 p53 基因的突变导致 p53 的失活引起的<sup>[25]</sup>, 而 MDM2 (一种 E3 泛素连接酶) 和同系物 MDMX (无 E3 泛素化连接酶活性) 也可与 p53 结合而使其肿瘤抑制作用和体内稳定性丧失, 也会诱发肿瘤生长<sup>[26]</sup>。MDM2 本身由 p53 负反馈调节, 可与 p53 氨基端结构域高亲和力结合而抑制 p53 应答基因的表达<sup>[27]</sup>。更重要的是, MDM2 通过泛素化介导的肿瘤抑制蛋白的降解而抑制 p53 的稳定性<sup>[28]</sup>。虽然 MDMX 缺少 E3 泛素化连接酶活性, 但 MDM2 同系物能起到 p53 的转录拮抗作用, 明显阻碍 p53 诱导的生长抑制和凋亡反应<sup>[29]</sup>。MDMX 还可与 MDM2 通过它们的 C 末端环指结构形成异二聚体, 刺激 MDM2 介导的 p53 的泛素化和降解<sup>[29-30]</sup>。MDMX 与 MDM2 的协同作用共同使 p53 失活而失去抑制肿瘤生长的作用<sup>[31]</sup>。最近的研究表明, 在荷瘤鼠模型体内, 恢复 p53 的活性, 可以通过细胞依赖的多种机制包括凋亡、衰老和衰老诱发的炎症反应而抑制肿瘤生长<sup>[31-33]</sup>。因此, 可以激活 p53 通道的 MDM2 与 MDMX 的拮抗剂有望成为一种新的肿瘤治疗因子<sup>[34]</sup>。目前, 大多研究着重于

MDM2 的低分子质量拮抗剂<sup>[9]</sup>, 比较成功的例子包括 nutlin-3(一种顺式咪唑啉类似物)和 MI-219(一种螺旋羟吡啶衍生物混合物)<sup>[10]</sup>。为了取得最佳疗效, 抑制剂最好能同时与MDMX 和 MDM2 靶向结合<sup>[9]</sup>。有人用天然化学方法合成了 MDM2 的 p53 结合域和其特异的泛素化形式, 然后用噬菌体十二肽库筛选到与泛素化 MDM2 结合的多肽抑制剂 TSFAEYWNLLSP(即: 十二肽的 p53-MDM2/MDMX 抑制剂)<sup>[17]</sup>, 由于 L 型多肽抑制剂在体内不稳定, 他们采用镜像多肽库筛选到可耐受蛋白酶水解的 D 型多肽 TNWYANLEKLLR 和它的突变体 TAWYANFEKLLR (二者均为十二肽的 D 型 p53-MDM2/MDMX 抑制剂)<sup>[18]</sup>, 而用脂质体包裹的 D 型多肽抑制剂可与 MDM2 的 p53 结合域结合, 重新激活 p53 而达到治疗肿瘤的目的<sup>[2]</sup>。

#### 4 结语

肿瘤的发生是多种原因作用的结果, 但最终都要涉及癌基因的表达调控。不同的肿瘤发生时所需要的酶等调控因子不同, 选择特异性小肽作用于肿瘤发生时所需的调控因子等, 封闭其活性位点, 可防止肿瘤发生。目前已发现很多肿瘤相关基因及肿瘤产生的调控因子, 筛选与这些靶点特异结合的多肽, 已成为寻找抗癌药物的新热点。随着噬菌体展示技术的发展, 其已开始广泛应用于肿瘤探针的研制、单克隆抗体的制备、靶向化疗药物的合成、镜像多肽的筛选等。镜像多肽的筛选, 能解决在抗癌药物研发过程中天然的 L 型多肽常常被内源性酶快速降解的难题。将多肽与脂质体或纳米药物耦联, 既有助于在达到更好的靶向治疗效果的同时减小药物的不良作用, 也可用于肿瘤血管三维成像和分子影像技术的检测及肿瘤治疗疗效的评价。近年来, 噬菌体展示技术还被用于肿瘤相关抗原表位的研究、新型抗肿瘤药物的研发、癌前期分子影像学诊断和治疗研究等方面, 相信该技术将在肿瘤核素显像和核素治疗的研究中发挥更加巨大的作用。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science*, 1985, 228(4705): 1315-1317.
- [ 2 ] Kehoe JW, Kay BK. Filamentous phage display in the new millennium. *Chem Rev*, 2005, 105(11): 4056-4072.
- [ 3 ] Pasqualini R, Koivunen E, Ruoslahti E. Alpha v integrins as receptors for tumor targeting by circulating ligands. *Nat Biotechnol*, 1997, 15(6): 542-546.
- [ 4 ] Nelson AL, Reichert JM. Development trends for therapeutic antibody fragments. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(4): 331-337.
- [ 5 ] Reichert JM. Monoclonal antibodies as innovative therapeutics. *Curr Pharm Biotechnol*, 2008, 9(6): 423-430.
- [ 6 ] Wiiger MT, Gehrken HB, Fodstad O, et al. A novel human recombinant single-chain antibody targeting CD166/ALCAM inhibits cancer cell invasion in vitro and in vivo tumour growth. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(11): 1665-1674.
- [ 7 ] Lamoureux F, Trichet V, Chipoy C, et al. Recent advances in the management of osteosarcoma and forthcoming therapeutic strategies. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7(2): 169-181.
- [ 8 ] Scotlandi K, Picci P, Kovar H. Targeted therapies in bone sarcomas. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(7): 843-853.
- [ 9 ] Seung-Min L, Gil-Suk Y, Eun-Sang Y, et al. Application of phage display to discovery of tumor-specific homing peptides: developing strategies for therapy and molecular imaging of cancer. *Methods Mol Biol*, 2009, 512: 355-363.
- [ 10 ] Jayanna PK, Bedi D, Deinnocentes P, et al. Landscape phage ligands for PC3 prostate carcinoma cells. *Protein Eng Des Sel*, 2010, 23(6): 423-430.
- [ 11 ] Enback J, Laakkonen P. Tumour-homing peptides: tools for targeting, imaging and destruction. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 4): 780-783.
- [ 12 ] Dijkgraaf I, Beer AJ, Wester HJ. Application of RGD-containing peptides as imaging probes for alphavbeta3 expression. *Front Biosci*, 2009, 14: 887-899.
- [ 13 ] Niu G, Chen X. PET Imaging of Angiogenesis. *PET Clin*, 2009, 4(1): 17-38.
- [ 14 ] Sun X, Niu G, Yan Y, et al. Phage display-derived peptides for osteosarcoma imaging. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(16): 4268-4277.
- [ 15 ] Zhang CL, Wang RF, Zhang L, et al. <sup>125</sup>I labeling and bioactivity evaluation of a novel RGD dimer targeted to integrin alphavbeta3 receptor. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2011, 43(2): 295-300.
- [ 16 ] LeungK. <sup>68</sup>Ga-1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4-7-triacetic acidisothiocyanatobenzyl-c (Arg-Gly-Asp-d-Tyr-Lys)[DB/OL]. Bethesda(MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2011-01-26 (2011-04-07). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53807>.
- [ 17 ] Liu Z, Shi J, Jia B, et al. Two (90)Y-labeled multimeric RGD peptides RGD4 and 3PRGD2 for integrin targeted radionuclide therapy. *Mol Pharm*, 2011, 8(2): 591-599.
- [ 18 ] Del Valle L, Enam S, Lassak A, et al. Insulin-like growth factor I receptor activity in human medulloblastomas. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(6): 1822-1830.
- [ 19 ] Runnels HA, Arbuckle JA, Bailey KS, et al. Human monoclonal

- antibodies to the insulin-like growth factor 1 receptor inhibit receptor activation and tumor growth in preclinical studies. *Adv Ther*, 2010, 27(7): 458–475.
- [20] van Kempen LC, Nelissen JM, Degen WG, et al. Molecular basis for the homophilic activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) ALCAM interaction. *J Biol Chem*, 2001, 276 (28): 25783–25790.
- [21] Ofori-Acquah SF, King JA. Activated leukocyte cell adhesion molecule: a new paradox in cancer. *Transl Res*, 2008, 151(3): 122–128.
- [22] Arap W, Pasqualini R, Ruoslahti E. Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. *Science*, 1998, 279(5349): 377–380.
- [23] Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*, 2000, 408(6810): 307–310.
- [24] Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(4): 275–283.
- [25] Liu M, Li C, Pazgier M, et al. D-peptide inhibitors of the p53-MDM2 interaction for targeted molecular therapy of malignant neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(32): 14321–14326.
- [26] Marine JC, Dyer MA, Jochemsen AG. MDMX: from bench to bedside. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 3): 371–378.
- [27] Momand J, Zambetti GP, Olson DC, et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell*, 1992, 69(7): 1237–1245.
- [28] Honda R, Tanaka H, Yasuda H. Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53. *FEBS Lett*, 1997, 420(1): 25–27.
- [29] de Graaf P, Little NA, Ramos YF, et al. Hdmx protein stability is regulated by the ubiquitin ligase activity of Mdm2. *J Biol Chem*, 2003, 278(40): 38315–38324.
- [30] Linares LK, Hengstermann A, Ciechanover A, et al. HdmX stimulates Hdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(21): 12009–12014.
- [31] Martins CP, Brown-Swigart L, Evan GI. Modeling the therapeutic efficacy of p53 restoration in tumors. *Cell*, 2006, 127(7): 1323–1334.
- [32] Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, et al. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo. *Nature*, 2007, 445 (7128): 661–665.
- [33] Xue W, Zender L, Miething C, et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 2007, 445(7128): 656–660.
- [34] Brown CJ, Lain S, Verma CS. Awakening guardian angels: drugging the p53 pathway. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(12): 862–873.
- [35] Murray JK, Gellman SH. Targeting protein-protein interactions: lessons from p53/MDM2. *Biopolymers*, 2007, 88(5): 657–686.
- [36] Shangary S, Qin D, McEachern D, et al. Temporal activation of p53 by a specific MDM2 inhibitor is selectively toxic to tumors and leads to complete tumor growth inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(10): 3933–3938.
- [37] Pazgier M, Liu M, Zou G, et al. Structural basis for high-affinity peptide inhibition of p53 interactions with MDM2 and MDMX. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(12): 4665–4670.
- [38] Liu M, Pazgier M, Li C, et al. A left-handed solution to peptide inhibition of the p53-MDM2 interaction. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(21): 3649–3652.

(收稿日期: 2011-04-16)

## ·读者·作者·编者·

### 关于投稿论文中缩略语使用的规定

关于来稿中涉及的缩略语用法, 本刊规定: 已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、ATP、PCR、RT-PCR、CT、MRI、PET、SPECT、PET-CT等。另外, 本刊允许直接使用的与放射医学和核医学相关的缩略语如下:

$^{18}\text{F}$ -FDG:  $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose);  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP:  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐( $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methylenediphosphonate);  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI:  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈( $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methoxyisobutylisonitrile);  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA:  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二亚乙基三胺五乙酸( $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -diethylenetriaminepentaacetic acid); ROI: 感兴趣区(region of interest); T/NT: 靶/非靶比(the ratio of target to non-target); SUV: 标准化摄取值(standardized uptake value); TLD: 热释光剂量计(thermoluminescent dosimeter); TNM: 肿瘤、结节、转移(tumor, node, metastasis)等。

《国际放射医学核医学杂志》编辑部