

·临床核医学·

生长抑素受体显像剂  $^{99m}\text{Tc}$ -奥曲肽的 SPECT 研究

刘淼 刘兴党

**【摘要】** 核医学 SPECT 在 20 世纪已进入分子显像时代,受体显像尤其是生长抑素受体显像更是目前核医学显像研究的热点。利用  $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{90}\text{Y}$  等放射性核素标记生长抑素类似物奥曲肽进行生长抑素受体显像的方法,已经比较成熟,且部分已用于临床显像。该文对  $^{99m}\text{Tc}$  标记奥曲肽的方法(直接法、间接法)、 $^{99m}\text{Tc}$ -奥曲肽 SPECT 显像方法及其临床应用等作简要概述。

**【关键词】** 奥曲肽;受体,生长抑素;锝化合物;体层摄影术,发射型计算机,单光子

**Development of study on SPECT imaging with radioisotope  $^{99m}\text{Tc}$ -octreotide** LIU Miao, LIU Xing-dang. Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China  
Corresponding author: LIU Xing-dang, Email: xingdliu@yahoo.com

**【Abstract】** The development of single photon emission computed tomography imaging has stepped into a molecular level since the last century. Receptor imaging has been one of hotspots in the current nuclear medicine imaging research, especially the somatostatin receptor scintigraphy. Octreotide, a frequently used somatostatin receptor in the clinic, has been labeled with lots of radioisotopes such as  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$ . Earlier studies have demonstrated that the direct and indirect labelling methods of  $^{99m}\text{Tc}$ -octreotide have been relatively mature and have a high labeling efficiency. And SPECT imaging with  $^{99m}\text{Tc}$ -octreotide has a high accuracy in finding somatostatin receptor-positive lesions especially gastrointestinal neuroendocrine tumors.  $^{99m}\text{Tc}$ -octreotide, a promising somatostatin receptor imaging agent, will be widely used for clinical imaging.

**【Key words】** Octreotide; Receptors, somatostatin; Technetium compounds; Tomography, emission-computed, single-photon

近十年来,随着对生长抑素(somatostatin, SST)研究的日趋深入,发现生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)不仅分布在正常 SST 靶组织内,而且在这些组织的病变(肿瘤组织及其转移灶)中也存在不同程度的表达<sup>[1-3]</sup>,甚至高于在正常组织中的表达<sup>[4]</sup>。因此,可以利用其与 SST 及其类似物(如奥曲肽)的高亲和力,从分子水平上对 SSTR 进行定位和显像。目前,临床上常用的影像学方法如超声、CT、MRI 等,一般可发现直径约 1~3 cm 的肿块,但对于较小的肿瘤其检查意义不大<sup>[5]</sup>。而 SPECT 受体显像是从分子水平上来进行显像,在早期就可以发现 SSTR 高表达的病灶,尤其对神经内分泌肿瘤等较小病灶的敏感性较高。这对 SSTR 阳性肿瘤的诊断、分期及预后评价具有较为重要的临床价值,可作为常规影像学检查的一种有力补充,并且这已成为当今核医学领域的主要检查内容之一。

## 1 放射性核素标记奥曲肽的方法

奥曲肽作为一种人工合成的 SST 的八肽衍生物,其生物半衰期长,不易被酶分解,易于标记,最早被用于 SST 类似物的肿瘤受体显像研究<sup>[6]</sup>。至今,人们已经分出 5 种 SSTR (SSTR1~SSTR5)。Hofland 等<sup>[7]</sup>研究表明,奥曲肽对 SSTR 的 5 种亚型(SSTR1~SSTR5)的亲和力不同,其中对 SSTR2 和 SSTR5 的亲和力最高。因此,对 SSTR2 和 SSTR5 高表达的 SSTR 阳性肿瘤采用放射性核素标记的奥曲肽作为显像剂进行受体显像,可以提高对常规检测不敏感的肿瘤的检出率。

自 1982 年奥曲肽发明<sup>[8]</sup>以来,人们就开始研究如何用放射性核素标记奥曲肽来进行显像。在核医学显像中,奥曲肽最早是使用  $^{111}\text{In}$  标记,后逐渐始用了  $^{123}\text{I}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{188}\text{Re}$  等核素标记<sup>[9]</sup>,其中对  $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$  标记奥曲肽的研究较为成熟,已应用于临床。 $^{111}\text{In}$  标记奥曲肽时,标记率高、稳定性好,但是标记过程比较复杂。标记时,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.03.003

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院核医学科

通信作者: 刘兴党(Email: xingdliu@yahoo.com)

需要先标记二乙基三胺五乙酸 (diethylene triamine pentacetate acid, DTPA)、N,N-二乙基正辛硫基乙酰胺(N, N-diethyl- $\alpha$ -(octylthio)-acetamide, DOTA)等双功能螯合剂,再标记奥曲肽,且 $^{111}\text{In}$ 为加速器生产,来源不便,成本高,因此,其临床应用受限<sup>[9-11]</sup>。 $^{123}\text{I}$ 标记奥曲肽的稳定性差,容易脱标,不适用于临床显像<sup>[11]</sup>。自国外研究出 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 能直接标记奥曲肽后,我国也相继研究 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽的药物标记,药代动力学研究,小动物研究等,研究发现, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化学性质活泼,可以直接标记奥曲肽, $\gamma$ 射线能量合适( $\gamma=140\text{ keV}$ , 90%),且 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 可以由 $^{90}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器直接淋洗获得,来源方便,价格低廉,适用于临床显像<sup>[10-11]</sup>。在以奥曲肽为载体的SSTR显像中,通过综合考虑放射性核素的物理学特性、标记的难易度、稳定性、来源以及显像等方面的问题,研究者把焦点集中到了容易获取、适于显像的放射性核素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。近年来,有文献表明 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽已应用于临床,并且已成为国内外核医学领域的研究热点之一<sup>[1-3]</sup>。

目前,用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记奥曲肽的研究已经比较成熟,但是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽的制备和纯化方法仍亟待改善<sup>[12-15]</sup>。用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记奥曲肽的方法主要有两种:直接标记法和间接标记法。直接标记法是用还原剂打开奥曲肽的二硫键,形成2个S-H,与Tc(V)结合<sup>[9]</sup>。常用的还原剂为较弱的还原剂抗坏血酸钠、连二亚硫酸钠或较强的还原剂氯化亚锡( $\text{SnCl}_2$ )<sup>[10,12]</sup>。

用抗坏血酸钠进行 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 直接标记奥曲肽:取2支离心管,一支加入新鲜配制的25 $\mu\text{l}$ 抗坏血酸溶液(40 g/L)和2 $\mu\text{g}$ 奥曲肽(1 g/L),混匀后室温放置30 min;另一支离心管加入醋酸钠缓冲液(0.01 mol/L, pH值为6.5, 50 g/L)溶解的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 溶液20 $\mu\text{l}$ (30 g/L)和从 $^{90}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器中获得的新鲜 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 淋洗液0.1 ml(0.1 mCi),室温放置1 min。两管混合后用质量分数为0.9%的NaCl调至0.5 ml,反应混和物置沸水浴15 min完成标记<sup>[13-14]</sup>。此种方法通常需要进行纯化<sup>[14]</sup>。采用这种方法的标记率可达78.6%~79.5%,纯化后放化纯度>93.8%<sup>[13]</sup>,高于Thakur等<sup>[16]</sup>实验得到的30%~75%的标记率。纯化后的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽在室温下放置4 h,其放化纯仍为92.1%~92.6%,与放置前无显著差异,有较好的体外稳定性<sup>[12]</sup>。

用 $\text{SnCl}_2$ 进行 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 直接标记奥曲肽:奥曲肽

20 $\mu\text{g}$ /200 $\mu\text{l}$ 加入 $\text{SnCl}_2$  80 $\mu\text{l}$ 、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  2.5 ml、维生素C 1 mg溶液,0.05 mol/L HCL,应用磷酸缓冲液将反应体积补充至3.0 ml,25 $^\circ\text{C}$ 下震荡5 min完成标记。这种方法的标记率为97.3%~98.0%,纯化后的纯化率为98.19% $\pm$ 0.17%,与纯化前无明显差别。此方法标记奥曲肽有较高的标记率,无需进一步纯化,可直接用于临床肿瘤的显像检查<sup>[10,17]</sup>。但 $\text{SnCl}_2$ 的还原性较强,会破坏奥曲肽分子的活性基团,使受体结合能力降低,影响其标记率<sup>[12]</sup>。

直接标记法是目前标记奥曲肽最常用的方法。主要是由于此方法利用广泛使用的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 进行标记,标记方便迅速,产率较高,并且 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽在体内外都比较稳定,不影响奥曲肽的结构和生物活性<sup>[12,14]</sup>。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽的间接标记法也是目前研究和临床常用的标记方法。间接标记法得到的显像剂结构明确、稳定性好,主要是利用现在发展迅速的多种双功能螯合剂来连接 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 与奥曲肽,从而达到标记奥曲肽的目的<sup>[9]</sup>。其中,联胍尼克酰胺(hydrazine nicotinamide, HYNIC)类和DOTA是目前研究较多的螯合剂<sup>[9]</sup>。

间接标记法制备 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽<sup>[17-18]</sup>:将20 mg N-三羟甲基甘氨酸(tricine),10 mg 乙二胺二乙酸盐(EDDA)、50 mg甘露醇加入无菌冰冻细胞管中,加入1 ml改进的磷酸缓冲液(pH值为7.2)震荡5 min混匀,加入10 $\mu\text{g}$ 双功能螯合剂-奥曲肽,再加入30 $\mu\text{l}$   $\text{SnCl}_2$ 溶液(10 mg  $\text{SnCl}_2$ 溶解到10 ml 0.01 mol/L的HCL中),加入0.5 ml新鲜的 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (740~925 MBq),沸水中放置15 min,然后冷却至室温。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-奥曲肽的标记率为97.8% $\pm$ 0.55%,静置4 h后标记率仍达90%以上<sup>[19]</sup>。间接标记法简便、易行,且标记率高,不需进一步纯化,用一步法即可完成标记,可以方便地制成半成品药盒,为临床的广泛应用奠定了坚实的基础<sup>[19]</sup>。

## 2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽 SPECT 的采集方法

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽静脉注射剂量为370~1110 MBq。注射5~10 min后即可行SPECT。利用SPECT采集图像时,采集条件与常用的核素扫描条件类似,比如乳腺显像<sup>[20]</sup>是多体位显像,矩阵512 $\times$ 512,按每个体位静态采集1000 k计数,其他局部显像一般每个体位采集10 min左右。还有一些延迟显像方法,

如脑断层显像可以在注射后 1 h 进行采集, 矩阵 128×128, 探头旋转 360°, 共采集 64 帧, 每帧采集 60 s<sup>[21]</sup>。全身显像在注射后 2 h 进行采集, 配低能高倍准直器, 矩阵 256×1024, 床速为 10 cm/min。

<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽静脉注射 5 min 后即可见其体内分布, 0.5 h 全身显影逐渐清晰, 可见四肢大血管、心脏、肾脏、膀胱显影, 肝脏、双肺显影较淡, 2 h 后心脏、肝脏、双肺显影均减淡, 肾脏显影最浓, 全身骨骼显影清晰<sup>[12]</sup>。因此, 注药后 10 min 就可以进行乳腺、肺部和腹部的肿瘤显像, 还有一些延迟显像方法, 如头部显像可以在注射后 1 h 进行, 骨显像可以在注射后 2 h 进行<sup>[12]</sup>。

奥曲肽的药代动力学显示其主要分布在肝脏、脾脏、肾脏、血池与膀胱, 属于二室代谢模型。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽进入血液后, 短时间内转移到器官组织, 分布相半衰期为 9~21 min, 清除半衰期为 170~175 min, 3 h 后血池浓度为 9.6%。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽在正常人体内分布快, 排泄慢<sup>[12, 22]</sup>。这为多次显像提供了基础条件。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 是亲肿瘤显像, 但尤其是肝胆代谢药物, 在肠道广泛显影, 而 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽主要经肾脏排泄, 能有效改善肠道显像的影响, 可以提高对胃肠道肿瘤的鉴别诊断率<sup>[23]</sup>。

### 3 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽 SPECT 的临床应用

<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽在胃肠道胰腺神经内分泌肿瘤显像中的准确率较高, 可达 89.3%, 原发肿瘤及肝转移灶的诊断灵敏度高于 MRI 和 CT, 尤其对胃泌素瘤的显像效果最佳, 所有直径大于 2 cm 以及 30%~70% 的直径小于 1 cm 的胃泌素瘤都能探查, 当 SPECT 与内镜超声联合应用时, 能探查 90% 以上的胰腺神经内分泌肿瘤<sup>[18, 24-27]</sup>; 尤其是小细胞肺癌显像中, 约 63% 的小细胞肺癌病灶会显像(原发性肿瘤 70% 为阳性, 纵隔肿瘤 87% 为阳性, 胸外肿瘤仅 26% 为阳性), 且对肺癌原发病灶诊断的灵敏度与 <sup>18</sup>F-FDG 相仿, 但在肺癌淋巴转移的病例中, 其检出率低于 <sup>18</sup>F-FDG; 在大细胞肺癌显像中, 对原发病灶诊断的灵敏度为 100%, 纵隔转移可达 83.3%, 但对骨转移的灵敏度较低, 仅为 11.1%<sup>[28-30]</sup>。在乳腺癌 SPECT 显像中, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽的准确率约为 92.3%, 优于 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 显像, 且灵敏度也较高, 可达 94.4%, 结合 X 线钼靶、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-间碘苯甲胍 (metaiodobenzylguanidine, MIBG) 可提高特异度,

有助于乳腺癌的诊断<sup>[20, 31]</sup>。在嗜铬细胞瘤 SPECT 显像中, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽的诊断特异度可达 96.6%, 灵敏度约为 96.0%, 对异位及恶性多发病灶的诊断优于 <sup>131</sup>I-MIBG, 对肾上腺来源的嗜铬细胞瘤的检出则不如 <sup>131</sup>I-MIBG, 但是 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽和 <sup>131</sup>I-MIBG 存在互补关系, 因此, 二者联合显像可提高嗜铬细胞瘤诊断的准确率<sup>[32]</sup>。在甲状腺癌显像中, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽的灵敏度为 80%~91%, 特异度可达 80%<sup>[33-34]</sup>。除此之外, 还有研究者利用 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽进行一些其他肿瘤的显像, 例如脑膜瘤<sup>[9]</sup>、淋巴瘤<sup>[35]</sup>、直肠癌<sup>[36]</sup>、神经母细胞瘤<sup>[37]</sup>、青少年鼻咽纤维血管瘤<sup>[38]</sup>等。

除了肿瘤显像, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽 SPECT 还可应用于甲亢突眼患者等甲状腺眼病。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽 SPECT 在对甲状腺相关眼病显像时, 灵敏度为 88.3%, 特异度为 94.6%, 可帮助客观地判断甲状腺相关眼病的活动性, 为临床治疗方案的选择提供依据<sup>[21, 39-40]</sup>。此外, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽 SPECT 还可以对其他与肿瘤相关的疾病进行显像, 如瘤源性佝偻病、肿瘤性骨软化等<sup>[41-42]</sup>。

目前, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽的制备和纯化方法已比较成熟, 其标记简单、标记率高、放化纯度高、采集方便, 为临床显像的广泛应用奠定了基础。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽在人体内的分布快、清除慢、可以多次显像, 且经肾脏排泄, 改善了对胃肠道肿瘤诊断的影响。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽对于 SSTR 阳性病变, 尤其是对胃肠道神经内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤等诊断的准确率高, 对于肺癌、乳腺癌、甲状腺癌等病变诊断的准确率与其他检查相仿, 可以辅助其他检查进行诊断, 提高诊断准确率。因此, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽是一种有前景的、新型的 SSTR 显像剂。相对于 <sup>18</sup>F-FDG PET 检查来说, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-奥曲肽 SPECT 检查方便、辐射剂量低、费用低, 易被患者接受, 可作为一种肿瘤诊断和治疗评价的手段在临床推广。

### 参 考 文 献

- [1] Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med*, 2000, 41(10): 1704-1713.
- [2] Papotti M, Croce S, Bello M, et al. Expression of somatostatin receptor types 2, 3 and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours. Correlation with preoperative octreotide scintigraphy. *Virchows Arch*, 2001, 439(6): 787-797.
- [3] Rabinowitz I, Telepak R, Lee FC. Octreotide scans are positive in a subset of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med*,

- 2002, 27(7): 499-502.
- [ 4 ] Reubi JC. Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology*, 2004, 80 Suppl 1: 51-56.
- [ 5 ] Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005, 19(2): 265-276.
- [ 6 ] Gotthardt M, Behe MP, Alfke H, et al. Imaging lung tumors with peptide-based radioligands. *Clin Lung Cancer*, 2003, 5(2): 119-124.
- [ 7 ] Hofland LJ, Lamberts SW, van Hagen PM, et al. Crucial role for somatostatin receptor subtype 2 in determining the uptake of [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1] octreotide in somatostatin receptor-positive organs. *J Nucl Med*, 2003, 44(8): 1315-1321.
- [ 8 ] Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci*, 1982, 31(11): 1133-1140.
- [ 9 ] 王丽华, 汪勇先, 尹端沚. 生长抑素及其类似物的标记技术的发展. *核技术*, 2003, 26(7): 537-544.
- [ 10 ] 徐文贵, 马庆杰, 张建中, 等. 肿瘤特异性受体显像剂 Octreotide (奥曲肽) 的 <sup>99m</sup>Tc 标记与纯化方法研究. *中国老年学杂志*, 2004, 24(12): 1133-1134.
- [ 11 ] 武凤玉, 左书耀. 放射性核素标记奥曲肽肿瘤受体显像研究进展. *国外医学肿瘤学分册*, 2005, 32(10): 760-763.
- [ 12 ] 武鸿文, 管昌田, 梁正路, 等. 肿瘤生长抑素受体显像剂 <sup>99m</sup>Tc-octreotide 的制备及鉴定. *中华核医学杂志*, 2000, 20(3): 112-116.
- [ 13 ] 武鸿文, 管昌田, 梁正路. <sup>99m</sup>Tc 直接法标记 Octreotide. *同位素*, 2000, 13(3): 152-156.
- [ 14 ] 王叙馥, 左书耀, 邵文博, 等. 肿瘤受体显像剂 <sup>99m</sup>Tc-octreotide 的纯化纯度分析. *同位素*, 2003, 16(01): 26-29.
- [ 15 ] 章斌. <sup>188</sup>Re 直接标记 octreotide 的方法学. *国外医学放射医学核医学分册*, 2002, 26(5): 220-222.
- [ 16 ] Thakur ML, Kolan HR, Rifat S, et al. Vapreotide label with <sup>99m</sup>Tc for imaging tumor. *Int J Oncol*, 1996, 6: 445-451.
- [ 17 ] 马庆杰, 徐文贵, 张建中, 等. SnCl<sub>2</sub> 还原法生长抑素受体显像剂 <sup>99m</sup>Tc-octreotide (奥曲肽) 的生物活性研究. *中国老年学杂志*, 2004, 24(11): 1048-1049.
- [ 18 ] 景红丽, 李方, 杜延荣, 等. <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC 生长抑素受体显像诊断胰腺神经内分泌肿瘤的临床应用. *胃肠病学*, 2008, 13(4): 195-199.
- [ 19 ] 王胜军, 汪静, 邓敬兰, 等. <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Octreotide 的标记及其在脑膜瘤诊断中的初步应用. *中国临床医学影像杂志*, 2008, 19(8): 551-554.
- [ 20 ] 邓念英, 张金山, 洗有卿. <sup>99m</sup>Tc-奥曲肽和 <sup>99m</sup>Tc-MIBI 显像在乳腺癌临床的应用价值. *中国普外基础与临床杂志*, 2004, 11(1): 17-19.
- [ 21 ] 段炼, 李险峰, 陆克义, 等. <sup>99m</sup>Tc-奥曲肽眼眶显像在甲状腺相关眼病中的临床应用. *中华眼科杂志*, 2006, 42(12): 1068-1072.
- [ 22 ] 武鸿文, 管昌田, 李云春. <sup>99m</sup>Tc-octreotide 的动体内分布、药物动力学和临床初步应用研究. *华西医科大学学报*, 2000, 31(4): 481-484.
- [ 23 ] 王佳琼, 王自正, 姚薇萱, 等. <sup>99m</sup>Tc-MIBI 与 <sup>99m</sup>Tc-Octreotide 生长抑素受体显像诊断乳腺癌的对比研究. *中国医学影像学杂志*, 2006, 14(2): 91-93.
- [ 24 ] Cwikla J B, Mikolajczak R, Pawlak D, et al. Initial direct comparison of <sup>99m</sup>Tc-TOC and <sup>99m</sup>Tc-TATE in identifying sites of disease in patients with proven GEP NETs. *J Nucl Med*, 2008, 49(7): 1060-1065.
- [ 25 ] Gomez M, Ferrando R, Vilar J, et al. <sup>99m</sup>Tc-OCTREOTIDE in patients with neuroendocrine tumors from the GI tract. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 2010, 40(4): 332-338.
- [ 26 ] Jing H, Li F, Chen L, et al. Detection of recurrent pancreatic primitive neuroectodermal tumor by tc-99m hydrazone nicotiny-tyr3-octreotide scan. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(1): 54-55.
- [ 27 ] Sepulveda-Mendez J, de Murphy CA, Pedraza-Lopez M, et al. Specificity and sensitivity of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-oc-treotide (<sup>99m</sup>Tc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun*, 2012, 33(1): 69-79.
- [ 28 ] 王峰, 王自正, 姚薇萱, 等. <sup>99m</sup>Tc-生长抑素受体显像对肺癌的诊断价值. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(4): 218-220.
- [ 29 ] 王叙馥. 放射性核素标记奥曲肽诊断小细胞肺癌的研究进展. *国外医学放射医学核医学分册*, 2003, 27(1): 11-13.
- [ 30 ] Nocun A, Chrapko B, Golebiewska R, et al. Evaluation of somatostatin receptors in large cell pulmonary neuroendocrine carcinoma with <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(6): 522-529.
- [ 31 ] 何小江, 黄劲雄, 陈贵兵, 等. <sup>99m</sup>Tc-奥曲肽显像和 X 线钼靶诊断乳腺癌. *中国医学影像技术*, 2009, 25(10): 1892-1895.
- [ 32 ] Chen L, Li F, Zhuang H, et al. <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC scintigraphy is superior to <sup>131</sup>I-MIBG imaging in the evaluation of extraadrenal pheochromocytoma. *J Nucl Med*, 2009, 50(3): 397-400.
- [ 33 ] Czepczynski R, Kosowicz J, Mikolajczak R, et al. New somatostatin analogue <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC in the scintigraphic diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Pol Arch Med Wewn*, 2006, 116(3): 853-860.
- [ 34 ] Kurtaran A, Scheuba C, Kaserer K, et al. Indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide and technetium-99m-(V)-dimercaptosuccinic acid scanning in the preoperative staging of medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 1998, 39(11): 1907-1909.
- [ 35 ] 赵德善, 乔振华, 张伟华, 等. <sup>99m</sup>Tc-奥曲肽显像在淋巴瘤诊断中的应用. *中华核医学杂志*, 2007, 27(4): 224-226.
- [ 36 ] 吴培仁, 何小江, 许林, 等. <sup>99m</sup>Tc 奥曲肽核素显像诊断结直肠癌的研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(5): 381-383.
- [ 37 ] Gambini JP, Lopez LJ, Quagliata A, et al. <sup>99m</sup>Tc-HYNIC octreotide in neuroblastoma. *Ann Nucl Med*, 2008, 22(9): 817-819.
- [ 38 ] Kukwa W, Andrysiak R, Kukwa A, et al. <sup>99m</sup>Tc-octreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype expression in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Head Neck*, 2011, 33(12): 1739-1746.
- [ 39 ] 李眉, 戴皓洁, 王雪, 等. <sup>99m</sup>Tc-奥曲肽 SPECT/CT 评价甲状腺相关性眼病活动期. *中国医学影像技术*, 2011, 27(3): 505-509.
- [ 40 ] Sun H, Jiang XF, Wang S, et al. <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC scintigraphy in