

东亚钳蝎氯毒素在胶质瘤靶向显像与治疗中的研究进展

程勇军 赵晋华

【摘要】 神经胶质瘤是颅内最常见的肿瘤，尤其是恶性胶质瘤，具有高复发率和致死率的特点。因其侵袭性生长，目前采取的手术联合放化疗的综合治疗方案疗效欠佳。如何靶向显像和治疗胶质瘤成为研究的重点。近年来，大量研究表明，作为氯毒素的类似物，东亚钳蝎氯毒素能特异性地结合神经胶质瘤细胞表达的氯离子通道和基质金属蛋白酶2，从而抑制胶质瘤细胞的浸润生长和迁移。以东亚钳蝎氯毒素为配体的生物结合物在胶质瘤靶向显像和治疗中的研究越来越多。笔者将全面介绍东亚钳蝎氯毒素的来源、化学结构、作用机制及其在胶质瘤靶向显像与治疗中的应用研究进展，并总结其优势及在未来研究中所面临的挑战。

【关键词】 神经胶质瘤；东亚钳蝎氯毒素；氯毒素；靶向显像；靶向治疗

Development of research in targeting image and therapy of gliomas using *Buthus martensii* Karsch chlorotoxin Cheng Yongjun, Zhao Jinhua. Department of Nuclear Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zhao Jinhua, Email: zhaojinhua1963@126.com

【Abstract】 Gliomas, especially malignant gliomas, are the most common primary brain tumors associated with high recurrence rate and significant mortality. The combination of surgery and radio-chemotherapy is the best treatment for them nowadays. However, due to their biological characteristics of invasive growth, they do not respond well to traditional therapy. How to target the tumor in situ, and inhibit tumor cell proliferation and invasion is the key for study. In recent years, many studies have demonstrated that *Buthus martensii* Karsch chlorotoxin (BmK CT), an important chlorotoxin-like peptide, specifically inhibited glioma cells growth and metastasis as a blocker of the chloride ion channel and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). The bioconjugates of BmK CT with other molecules have played an increasing role in targeted imaging and treatment of gliomas. In this review, its source, chemical structure and mechanisms will be provided. Besides, advantages and challenges in the use of BmK CT as a specific agent for imaging and theranostic applications in gliomas will be addressed.

【Key words】 Glioma; *Buthus martensii* Karsch chlorotoxin; Chlorotoxin; Targeted imaging; Targeted therapy

神经胶质瘤，尤其是恶性胶质瘤，是最致命的原发性脑肿瘤之一。目前有效治疗神经胶质瘤仍然面临巨大挑战^[1]。虽然可以通过手术完全切除肿瘤改进患者的生存率，但是神经外科医师从健康的神经组织中准确定位和识别肿瘤组织非常困难^[2]。此外，由于胶质瘤具有特殊的快速渗透式增长方式和高侵袭性，导致其对放化疗不敏感^[1,3]。因此，迫切需要找到一种有效的方法来治疗这种恶性疾病。

近年来，蝎子毒素如氯毒素(chlorotoxin, CTX)及其类似物东亚钳蝎氯毒素(*Buthus martensii* Karsch chlorotoxin, BmK CT)已被越来越多地应用于胶质瘤的靶向显像和治疗研究中^[4-5]。

CTX 又称 TM-601，来源于以色列蝎，是一个由 36 个氨基酸组成、含 4 对二硫键的短链神经毒素多肽^[6]，可与神经胶质瘤细胞膜上特异性表达的氯离子通道和上调表达的基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 结合，从而抑制其生长和迁移^[7-9]。此外，有研究表明，CTX 还能抑制新生血管的生成，起到抗肿瘤生长的作用^[10]。如今，CTX 已经通过临床前期安全性试验，进入 I / II 期临床试验^[11]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.008

基金项目: 国家自然科学基金(81171368, 812111366, 81301245)

作者单位: 200080, 上海交通大学附属第一人民医院核医学科

通信作者: 赵晋华(Email: zhaojinhua1963@126.com)

目前,国内购买 CTX 困难且价格昂贵,许多学者对从东亚钳蝎中提纯、筛选出的 CTX 类似物展开研究,其中, BmK CT 是东亚钳蝎中第 1 个纯化出来的 CTX 类似物。之前,国内学者许均华等^[12]对 CTX 的结构、功能及药理研究作了比较有价值的综述,本文首次重点介绍 BmK CT 的来源、化学结构、作用机制以及其在胶质瘤靶向显像与治疗中的应用研究进展,并且总结其优势及其在未来研究中的挑战。

1 BmK CT 的来源与化学结构

东亚钳蝎是一种广泛分布于中国西北、韩国、外蒙古等东亚地区的蝎子, BmK CT 在 2000 年被成功的纯化出来^[13], 编码 BmK CT, 全长 cDNA 序列获得克隆。 BmK CT 是一个由 36 个氨基酸组成、含 4 对二硫键的短链神经毒素蛋白, 与 CTX 有 68% 的同源性, 其氨基酸序列为: MCG-PCFTTDANMARKRECC GGIGK CFGPQCLNRI。随后 Fu 等^[14]为了更简单有效地获得 BmK CT 进行了医学研究, 通过原核表达系统 pExSecI 表达获得了重组 BmK CT (recombinant BmK CT, rBmK CT), 并且在雄性小白鼠体内进行了毒性实验, 结果表明其半数致死量是 4.3 mg/kg, 远远大于一般的毒素半数致死量, 可以安全地用于临床中。

2 BmK CT 的作用机制

2.1 离子通道

研究表明, 离子通道功能的变化与胶质瘤细胞侵袭性生长紧密相关^[15-16], 而蝎毒素能够影响 Na⁺、K⁺、Ca²⁺和 Cl⁻等多个离子通道的状态^[17]。2005 年, 杨锐等^[18]首次对 BmK CT 的生物学功能进行了鉴定, 结果表明, BmK CT 可以显著抑制人恶性胶质瘤细胞(U-251 细胞系)表面的氯离子通道电流, 并且这种抑制作用在一定程度上是可逆的。随后, Fu 等^[19]利用人胶质瘤细胞(SHG-44 细胞系)进行了膜片钳实验研究, 结果表明, BmK CT 以电压依赖性的方式特异性阻滞氯离子通道, 随着 BmK CT 浓度的增加, 其阻滞率也越来越高(0.07 μmol/L 和 0.14 μmol/L 的阻滞率分别为 17.64%±3.06% 和 55.86%±2.83%)。

2.2 受体蛋白

为了确定 BmK CT 在人脑胶质瘤细胞中潜在的

靶向受体, Fu 等^[20]将纯化的 BmK CT 多肽植入大鼠体内培养获得相应的 BmK CT 多克隆抗体, 通过蛋白免疫印迹技术显示这种毒素在胶质瘤细胞中特异性结合的两蛋白质的分子质量分别为 35×10³ 和 80×10³, 这些蛋白质可作为与 BmK CT 相互作用的候选受体。Fu 等^[21]最新研究报道, BmK CT 能明显抑制胶质瘤细胞分泌 MMP-2 前体(pro-MMP-2), 同时降低 MMP-2 的活性。本课题组^[22]采用实时荧光定量聚合酶链反应和酶联免疫吸附试验检测 BmK CT 对 MMP2 基因和蛋白表达水平的影响, 结果表明, 大鼠胶质瘤细胞(C6 细胞系)经 BmK CT 处理后, MMP2 的 mRNA 表达未见明显变化, 差异无统计学意义; 但 MMP2 的分泌受到显著抑制。

2.3 静电效应

在蝎毒素多肽和离子通道相互作用过程中, 静电效应发挥着重要的作用^[23]。为了探究静电效应, Fu 等^[24]提出了 BmK CT-MMP-2 的催化结构域复合模型(a model of BmK CT-MMP-2 catalytic domain complex)。研究中通过将氨基酸残基 K 和 R 替换成疏水性的氨基酸残基 A 而获得 BmK CT 的 4 种变异体, 包括 BmK CTR14K15AA、BmK CTR17A、BmK CTK25A 和 BmK CTR35A。明胶酶谱分析显示, BmK CT 及其变异体均能抑制 MMP-2 的表达, 从而降低胶质瘤细胞的转移率, 其中 BmK CT、BmK CTK25A、BmK CTR35A 比 BmK CTR14K15AA、BmK CTR17A 的抑制能力强。通过测定各个结构域的总能量显示, BmK CT-MMP-2、BmK CTK25A-MMP-2、BmK CTR35A-MMP-2 的催化结构域比 BmK CTR14K15AA-MMP-2、BmK CTR17A-MMP-2 的结构域更稳定, 结构更紧密。因此, 前 3 者抑制细胞生长转移的能力比后两者强。

3 BmK CT 在胶质瘤靶向显像与治疗中的应用

3.1 BmK CT 的单独应用

随着蝎毒素生物学功能被越来越广泛地揭示, Wang 等^[25]首次在体内外的应用研究中证明了 BmK 毒素能促进 U251 胶质瘤细胞的凋亡, 抑制肿瘤的生长。体外细胞实验表明, 给予浓度 10 mg/ml 的 BmK 毒素能明显促进 U251 细胞凋亡, 而对 BEL7404 人肝癌细胞和中国仓鼠 CHO C400 卵巢细胞的生长无影响。在裸鼠皮下荷瘤模型中, 治疗组

(给予 BmK 毒素 20 mg/kg) 的肿瘤大小和重量均明显小于对照组(给予生理盐水 20 mg/kg), 分别约为对照组的 1/8 和 1/2。2007 年, Fu 等^[19]进行的体外研究表明, BmK CT 明显抑制胶质瘤细胞的生长, 其抑制能力与浓度相关, 其半抑制浓度接近 0.28 $\mu\text{mol/L}$ 。同时也证明了 BmK CT 对正常脑组织细胞无不良反应。免疫组化实验提示, BmK CT 主要分布在正常小鼠的脑、肢体肌肉、心肌等器官组织中。综上实验结果显示, BmK CT 融合蛋白在裸鼠模型中能够抑制胶质瘤的增殖和迁移, 为胶质瘤的医学诊断和治疗提供了实验依据。

3.2 BmK CT 与 ^{131}I

2010 年至 2011 年, 本课题组^[26-27]建立了用 ^{131}I 标记 BmK CT 的方法并用于对脑胶质瘤裸鼠模型中的肿瘤进行显影。间接标记法获得的 ^{131}I -BmK CT 放射化学纯度达 94%, 总产率为 35%。体外实验表明, 当 BmK CT 的浓度为 0.2 mg/ml 时对胶质瘤细胞的抑制率为 90.5%, 浓度为 2 $\mu\text{g/ml}$ 时抑制率为 60.5%, 当 ^{131}I -BmK CT 放射性浓度为 1.85 MGq/ml (浓度小于 2 $\mu\text{g/ml}$) 时抑制率为 71.2%, ^{131}I -BmK CT 抑制细胞增殖和生长能力优于未标记的 BmK CT, 流式细胞仪分析 ^{131}I -BmK CT 主要将细胞阻滞在 S 期。SPECT 分析表明, ^{131}I -BmK CT 可在裸鼠体内肿瘤处聚集。以上实验结果表明, ^{131}I -BmK CT 可作为体内诊断脑胶质瘤的显影剂和靶向治疗药物。

3.3 BmK CT 与谷胱甘肽巯基转移酶(glutathione S-transferase, GST)

2010 年, Fan 等^[28]通过 C6 大鼠模型进行了 BmK CT 抑制肿瘤增殖和转移、组织分布及代谢动力学的体内实验, 结果表明, 实验组 GST 与 BmK CT 或 CTX 的生物结合物(GST-BmK CT 或 GST-CTX)对肿瘤生长的抑制率明显高于生理盐水对照组或单纯 GST 处理组, GST-BmK CT 的抑制率可高达 86%; 同时 GST-BmK CT 和 GST-CTX 实验组在肺部病灶区的肿瘤转移率分别为 38%和 25%, 而对照组转移率为 75%。利用 ^{131}I 或荧光染料 Cy5.5 标记 BmK CT 及 CTX, 然后检测二者在大鼠体内的生物学分布, 结果表明, 肿瘤组织内 GST-BmK CT 的 ID%/g 自注射后 30 min 至 180 min 增长了 5.62 倍, GST-CTX 增长了 6.34 倍; 而生理盐水和 GST 处理组仅分别增长了 1.07 倍和 1.29 倍。实验组信号强度明显高于对照组。上述研究表明, GST-

BmK CT 和 GST-CTX 能选择性地结合胶质瘤组织。

3.4 BmK CT 与氯化锂

近期有研究发现, 糖原合成激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)在胶质瘤细胞生长与转移过程中起着重要的作用^[29], 而作为 GSK-3 抑制剂的氯化锂用于临床治疗双相情感障碍疾病已几十年。Fu 等^[21]尝试着将 BmK CT 和氯化锂联合用于治疗高恶性程度的胶质瘤, 结果表明, 联合使用 BmK CT, 一方面可以降低氯化锂用于治疗的药物浓度, 避免单独使用高浓度的氯化锂造成的不良反应; 另一方面起到了协同作用的效果。联合使用 10 mmol/L 氯化锂 和 0.56 $\mu\text{mol/L}$ BmK CT 对胶质瘤细胞生长的抑制作用与单独使用 20 mmol/L 氯化锂的抑制作用相当, 并且前者的抑制可被逆转, 后者则不能, 表明前者的方法比后者更有安全性, 降低了肿瘤治疗带来的不良反应。

3.5 BmK CT 与纳米材料

应用纳米材料作为基因、药物、显像剂等载体已成为研究的热点。2012 年, Fu 等^[30]将光学显像探针荧光纳米钻(fluorescent nanodiamonds, FND)与 BmK CT 结合, 成功研制了胶质瘤靶向多功能探针 FND-BmK CT。研究中使用共聚焦显微镜检测发现, 与单纯 FND 处理的对照组相比, FND-BmK CT 处理的实验组中细胞内的 FND 荧光信号明显高于前者, 划痕愈合实验结果提示, FND-BmK CT 可显著地抑制肿瘤细胞的迁移能力。FND-BmK CT 转运系统为临床更有效地治疗胶质瘤提供了可能与方向。

3.6 BmK CT 与基因

基因治疗已成为治疗脑胶质瘤的新策略, 腺病毒(adenovirus, Ad)介导的细胞毒性表达基因是基因治疗脑胶质瘤的有效辅助方法^[31]。2013 年, Du 等^[32]通过两步生物结合法, 先将 BmK CT 与穿梭载体 pShuttle-IRES-hrGFP-2 链接, 然后与腺病毒载体 pAdEasy-1 结合, 最终获得了腺病毒与 BmK CT 的结合物, 简称 Ad-BmK CT。此结合物在转运 BmK CT 过程中与 MMP-2 和(或)pro-MMP-2 作用, 避免了 BmK CT 融合蛋白的免疫排斥和降解。体内外实验均证明, Ad-BmK CT 明显抑制 C6 胶质瘤细胞的生长和侵袭。同年, 同课题组^[33]构建了由质粒 pEGFP-N1 介导的 BmK CT 表达系统, 结果显示, pEGFP-N1-BmK CT 能明显抑制 C6 胶质瘤细胞的转移, 这为基因治疗胶质瘤提供了有效的途径。

4 小结

传统的抗肿瘤药物由于缺乏对肿瘤细胞的选择性, 不良反应很大, 在杀伤肿瘤细胞的同时, 正常细胞也被损伤, 给患者造成危害, 从而影响了患者的生活质量。同时由于血脑屏障的存在, 许多可以用来治疗中枢神经系统的药物不能到达靶组织发挥应有的疗效, 从而延误了患者的病情。因此寻找新型药物转运系统已成为药学领域的重要研究方向。根据目前的研究结果, BmK CT 作为胶质瘤靶向显像与治疗的理想配体具有以下优势: ①分子质量小、化学结构稳定紧密; ②人工合成可行性高; ③络氨酸残基容易与放射性核素及其他分子结合; ④体内代谢慢, 供研究者进行显像与治疗的时间充足; ⑤特异地与胶质瘤结合, 而与正常组织细胞不结合; ⑥抗肿瘤细胞生长与转移。但应用于胶质瘤的诊断和治疗还需要进行大量工作: 优化标记方法的合成产率偏低, 标记过程复杂; 建立原位脑胶质瘤模型探究颅内肿瘤是否摄取 BmK CT 及摄取程度; 进行长期的安全性检测; 如何减少肝脏显像的高本底, 优化肿瘤显像效果。

参 考 文 献

- [1] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 699-708.
- [2] Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2014, 16(4): 284-287.
- [3] Mukherjee D, Sarmiento JM, Nosova K, et al. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with anaplastic gliomas[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(5): 773-778.
- [4] Cheng YJ, Zhao JH, Qiao WL, et al. Recent advances in diagnosis and treatment of gliomas using chlorotoxin-based bioconjugates[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 4(5): 385-405.
- [5] 戚正武. 小分子蛋白酶抑制剂及多肽毒素的研究回顾[J]. *科学通报*, 2009, 54(18): 2734-2745.
- [6] DeBin JA, Maggio JE, Strichartz GR. Purification and characterization of chlorotoxin, a chloride channel ligand from the venom of the scorpion[J]. *Am J Physiol*, 1993, 264(2 Pt 1): C361-C369.
- [7] Mamelak AN, Jacoby DB. Targeted delivery of antitumoral therapy to glioma and other malignancies with synthetic chlorotoxin (TM-601)[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2007, 4(2): 175-186.
- [8] Lyons SA, O'Neal J, Sontheimer H. Chlorotoxin, a scorpion-derived peptide, specifically binds to gliomas and tumors of neuroectodermal origin[J]. *Glia*, 2002, 39(2): 162-173.
- [9] Qin C, He B, Dai W, et al. The impact of a chlorotoxin-modified liposome system on receptor MMP-2 and the receptor-associated protein CLC-3[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(22): 5908-5920.
- [10] Jacoby DB, Dyskin E, Yalcin M, et al. Potent pleiotropic anti-angiogenic effects of TM601, a synthetic chlorotoxin peptide[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(1): 39-46.
- [11] Shen S, Mamelak A, Raubitschek A, et al. Dosimetry of phase I/II study of intracavitary administered I-131-TM-601 peptide in patients with recurrent high-grade glioma [J/OL]. *Int J Radiat Oncol Phys*, 60(1): S259[2014-11-10]. <http://academic.research.microsoft.com/Publication/30178349/dosimetry-of-phase-i-ii-study-of-intracavitary-administered-i-131tm601-peptide-in-patients-with>.
- [12] 许均华, 吴英亮, 罗锋, 等. 蝎毒素结构、功能与应用研究[J]. *氨基酸和生物资源*, 2005, 27(4): 13-16.
- [13] Wu JJ, Dai L, Lan ZD, et al. The gene cloning and sequencing of Bm-12, a chlorotoxin-like peptide from the the scorpion *Buthus martensii* Karsch[J]. *Toxicon*, 2000, 38(5): 661-668.
- [14] Fu YJ, Yin LT, Wang W, et al. Synthesis, expression and purification of a type of chlorotoxin-like peptide from the scorpion, *Buthus martensii* Karsch, and its acute toxicity analysis[J]. *Biotechnol Lett*, 2005, 27(20): 1597-1603.
- [15] Murnyák B, Csonka T, Klekner A, et al. Occurrence and molecular pathology of low grade gliomas[J]. *Ideggyógyászati Szemle*, 2013, 66(9/10): 305-311.
- [16] Murnyák B, Csonka T, Hegyi K, et al. Occurrence and molecular pathology of high grade gliomas[J]. *Ideggyogy Sz*, 2013, 66(9-10): 312-321.
- [17] Quintero-Hernández V, Jiménez-Vargas JM, Gurrola GB, et al. Scorpion venom components that affect ion-channels function[J]. *Toxicon*, 2013, 76: 328-342.
- [18] 杨锐, 彭方, 刘辉, 等. 东亚钳蝎毒素 BmKCT 的表达和功能鉴定 (英文)[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2005, 21(1): 19-23.
- [19] Fu YJ, Yin LT, Liang AH, et al. Therapeutic potential of chlorotoxin-like neurotoxin from the Chinese scorpion for human gliomas[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 412(1): 62-67.
- [20] Fu YJ, Yin LT, Liang AH. Polyclonal antibody against a recombinant chlorotoxin-like peptide from the Chinese scorpion and detection of its putative receptors in human glioma cells[J]. *Biotechnol Lett*, 2006, 28(18): 1439-1443.
- [21] Fu YJ, Zheng SH, Huang R, et al. A potential strategy for high-grade gliomas: combination treatment with Lithium chloride and BmK CT[J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34(1): 9-17.
- [22] 孙娜, 赵晋华, 乔文礼, 等. BmK CT 对胶质瘤细胞侵袭的影响及机制研究[J]. *上海医学影像*, 2012, 21(4): 249-251.
- [23] Lippens G, Najib J, Wodak SJ, et al. NMR sequential assignments and solution structure of chlorotoxin, a small scorpion toxin that blocks chloride channels[J]. *Biochemistry*, 1995, 34(1): 13-21.
- [24] Fu YJ, An N, Chan KG, et al. A model of BmK CT in inhibiting glioma cell migration via matrix metalloproteinase-2 from experi-

- mental and molecular dynamics simulation study[J]. *Biotechnol Lett*, 2011, 33(7): 1309-1317.
- [25] Wang WX, Ji YH. Scorpion venom induces glioma cell apoptosis in vivo and inhibits glioma tumor growth in vitro[J]. *J Neurooncol*, 2005, 73(1): 1-7.
- [26] Zhao J, Qiao W, Zhang Y, et al. Preparation and in vitro evaluation of ¹³¹I-BmK CT as a glioma-targeted agent [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010, 25(3): 353-359.
- [27] 乔文礼, 赵晋华, 邵晓霞, 等. ¹³¹I-BmK CT 的制备及其在胶质瘤荷瘤大鼠体内分布与显像研究[J]. *核技术*, 2011, 34(3): 213-216.
- [28] Fan SZ, Sun ZB, Jiang DH, et al. BmK CT toxin inhibits glioma proliferation and tumor metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2010, 291(2): 158-166.
- [29] Zou Q, Hou Y, Shen F, et al. Polarized regulation of glycogen synthase kinase-3beta is important for glioma cell invasion[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e81814.[2014-11-10]. <http://www.journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081814>.
- [30] Fu YE, An N, Zheng SH, et al. BmK CT-conjugated fluorescence nanodiamond as potential glioma-targeted imaging and drug[J]. *Diam Relat Mater*, 2012, 21: 73-76.
- [31] Catuogno S, Esposito CL, Quintavalle C, et al. Nucleic acids in human glioma treatment: innovative approaches and recent results[J/OL]. *J Signal Transduct*, 2012, 2012: 735135-735145.[2014-11-10]. <http://www.hindawi.com/journals/jst/2012/735135/>.
- [32] Du J, Fu Y, Wang J, et al. Adenovirus-mediated expression of BmK CT suppresses growth and invasion of rat C6 glioma cells [J]. *Biotechnol Lett*, 2013, 35(6): 861-870.
- [33] Fu Y, Jiao Y, An N, et al. pEGFP-N1-mediated BmK CT expression suppresses the migration of glioma[J]. *Cytotechnology*, 2013, 65(4): 533-539. (收稿日期: 2014-11-15)
-
- (上接第 24 页)
- ceptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (46): 5867-5870.
- [37] Stoeltzing O, Loss M, Huber E, et al. Staged surgery with neoadjuvant(90)Y-DOTATOC therapy for down-sizing synchronous bilobular hepatic metastases from a neuroendocrine pancreatic tumor[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, 395(2): 185-192.
- [38] Breeman WA, Mearadji A, Capello A, et al. Anti-tumor effect and increased survival after treatment with [¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in a rat liver micrometastases model[J]. *Int J Cancer*, 2003, 104(3): 376-379.
- [39] Ginj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(44): 16436-16441.
- [40] Cescato R, Waser B, Fani M, et al. Evaluation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-ss2 antagonist versus ¹⁷⁷Lu-DOTA-ss2 agonist binding in human cancers in vitro[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(12): 1886-1890.
- [41] Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatinreceptor antagonists is feasible[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(9): 1412-1417.
- [42] Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(8): 1248-1252.
- [43] Zhu ZH, Miao WB, Li QW, et al. ^{99m}Tc-3PRGD2 for integrin receptor imaging of lung cancer: a multicenter study [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(5): 716-722. (收稿日期: 2014-12-11)