

核素示踪靶向肿瘤新生血管分子探针的研究进展

王荣福

【摘要】 肿瘤是一种严重危害人类健康和生命的疾病,它的早期诊断和早期治疗可以明显延长患者的生存时间和提高患者的生活质量。目前,肿瘤靶向诊断和靶向治疗成为研究热点。靶向肿瘤新生血管的多肽精氨酸-精氨酸-亮氨酸(RRL)序列能够特异性靶向结合于肿瘤来源内皮细胞,国内学者证实了¹³¹I-RRL对肿瘤细胞的杀伤作用,以及^{99m}Tc-RRL在不同肿瘤模型中的SPECT显像效果。国外学者已经将靶向肿瘤新生血管的小分子多肽精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸用于临床前期阶段。

【关键词】 肿瘤新生血管; 异质性; 早期诊断; 个性化治疗; 精氨酸-精氨酸-亮氨酸

Progress and prospect of molecular probes of radionuclide tracing targeted tumor angiogenesis

Wang Rongfu. Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Wang Rongfu, Email: rongfu_wang@163.com

【Abstract】 Tumor is hazard to human health and lives. Early diagnosis and treatment of tumor can obviously prolong patient survival time and improve the quality of life. At present, targeting diagnosis and therapy catch attention of researchers from all over the world. Peptide arginine-arginine-leucine (RRL) sequence is specific targeted to tumor-derived endothelial cell. Our team confirmed that the ¹³¹I-RRL had the effect of killing tumor cells, and ^{99m}Tc-RRL could image tumors in different tumor models. Foreign scholars have already put the small molecules arginine-arginine-leucine targeting tumor angiogenesis in the preclinical stage.

【Key words】 Tumor angiogenesis; Heterogeneity; Early diagnosis; Personalized treatment; Arginine-arginine-leucine

近半个世纪以来,国内外学者对肿瘤研究给予了极大的关注,并对肿瘤的发生、发展机制进行了深入研究并取得了重要进展^[1-2]。尽管如此,在全世界范围内恶性肿瘤发病率及病死率仍然呈上升趋势,极大地危害着人类的生命健康。人类面临防治恶性肿瘤的巨大挑战。

虽然研究人员在基础研究领域对癌变机制的研究不断深入并取得了巨大成果^[3-4],然而在临床工作中恶性肿瘤的诊断及治疗进展却十分缓慢。多数患者发现病变时已属中晚期,分子影像学的出现则弥补了传统诊断的局限性,一定程度上满足医学发展的需求。其在形态解剖的基础上,更多地反映

组织细胞的生物学信息,如增殖、代谢、新生血管形成、基因表达等^[5-6]。其中,核医学核素示踪分子功能显像采用的分子探针或示踪剂通过不同机制与肿瘤组织靶向结合,实现了分子水平上的真正生物活体显像,并且在疑难病例的诊治方面正逐渐发挥更大作用^[7-8]。

1 核素示踪技术在肿瘤诊治中的应用

恶性肿瘤的早期发现及早期治疗是更好地治愈肿瘤和降低病死率的最有效办法。寻求新的诊断技术以及有效的治疗方法,实现早期诊断及肿瘤个体化、靶向治疗,以降低患者的病死率。核医学检查作为临床应用最为成熟的分子功能显像方法,能够探测病变组织结构改变之前功能信息的变化,探测早期肿瘤。肿瘤组织表面很多特异性蛋白质以及肿瘤组织特异性表达的基因都可作为靶标^[9],这些潜在靶点将有望改变目前临床常规诊治中、晚期肿瘤

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.011

基金项目: 国家自然科学基金(81071183); 国家重大科学仪器设备开发专项(2011YQ03011409); 十二五国家支撑项目基金(2014BAA03B03)

作者单位: 100034, 北京大学第一医院核医学科

通信作者: 王荣福(Email: rongfu_wang@163.com)

为主的被动局面,使肿瘤的早期发现及早期治疗成为可能^[10]。

目前,无论是肿瘤诊断还是治疗,对肿瘤多点靶向识别十分关键。肿瘤的产生是一个多种因素多个基因参与,经过多个阶段累积变化的复杂生物现象^[11]。放射性核素示踪技术不仅能靶向定位于肿瘤组织细胞内蛋白,还可在细胞水平上观察到肿瘤基因表达量,近年来新型的分子探针或示踪剂靶点更是由存在异质性的肿瘤细胞向相对稳定的肿瘤血管内皮细胞转化。随着放射性核素标记的特异性分子探针或示踪剂的不断研制成功和临床转化医学的开拓应用,其为多靶点、多方位综合诊治肿瘤提供了客观、科学依据,大大加速了个性化治疗的进程^[7,12]。当前,临床肿瘤学正处于重大变革时期,应用循证医学、诊治规范化、多学科综合治疗及个体化治疗成为医学科研工作者努力的方向^[13]。近年来,具有代表性的顶尖分子影像技术PET/CT融合显像较常规影像学检查方法具有明显的优势^[14-15],其主要探测肿瘤病变组织的功能及代谢的生物学行为变化,能够先于解剖形态学改变发现其异常信息,且对无症状肿瘤患者的筛查具有重要的临床价值,有助于亚临床肿瘤的早期诊断^[16]。

肿瘤合理治疗的前提是制定合理的治疗方案,这就要求肿瘤的定性、分期及分型最大程度地接近或符合实际情况。临床上依赖触诊估计体表淋巴结受累情况,靠CT、MRI等常规影像学检查方法评价体内深部淋巴结受累情况,其诊断效果欠佳,误诊率较高。而PET/CT检查能够反映病变的生物学行为特征,显示肿物的良恶性,确定淋巴结及远处转移,甚至根据影像学特征判断肿瘤的病理分型。国内外经验显示,通过PET/CT检查改变了30%~40%肿瘤患者的临床分期及治疗决策^[17]。除此之外,PET/CT分子影像在评价肿瘤疗效和预后方面具有独特的优势,不同于常规检查对肿瘤形态学的关注,PET/CT通过肿瘤组织代谢异常的程度评估肿瘤患者的预后状况,尤其是对经过数次化疗后淋巴瘤患者的疗效评价、治疗方案选择及是否进行骨髓移植治疗的决策等方面,PET/CT的临床价值已得到认可^[18-19]。

2 新生肿瘤血管分子探针的研发

近年来随着肿瘤学研究的深入,人们逐渐认识到肿瘤血管生成在维持肿瘤组织生长、增加其侵袭

性及远处转移能力中发挥的重要作用。但是目前影像学技术只能做到把肿瘤组织作为一个整体,探测到有限的功能学及解剖学信息,在临床工作中还不能明确区分肿瘤不同生长阶段其新生血管的差异及监测抗血管治疗效果。肿瘤新生血管显像技术及分子探针是研究的热点。核医学示踪肿瘤新生血管的可行性取决于靶向于特定生物分子及生物学过程的分子探针的研发,因此,分子核医学领域新型探针的研发成果的临床转化迫在眉睫^[20]。

目前,研究较多的是应用不同示踪剂标记的靶向于在肿瘤血管内皮细胞上具有优势表达的黏附分子整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-arginine-leucine,RGD),其修饰结构示踪肿瘤新生血管。但是其存在的问题是动物肝、肾组织摄取相对比较高^[21],其次是整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体虽然特定表达于肿瘤新生血管内皮系统,但并非是肿瘤新生血管形成生物学过程中作用最重要、表达数量最多的分子。2000年,Brown等^[22]应用FluTrx大肠杆菌肽展示文库筛选得到与肿瘤来源的内皮细胞特异性表面标志物结合的多肽序列,其化学共性表现为均含有正电荷-正电荷-中性疏水性氨基酸的重复序列,最后分析得到5个与肿瘤来源的内皮细胞特异性结合的肽序列。在体外结合实验中,精氨酸-精氨酸-亮氨酸(Arg-Arg-Leu,RRL)序列与肿瘤来源的内皮细胞结合的量最多,特异性最强。Weller等^[23]将分子微泡(molecular bubble,MB)与RRL多肽连接,进行肿瘤新生血管超声分子成像,结果发现,肿瘤血管来源的内皮细胞中MB-RRL的结合量是对照组心肌细胞的3倍多,表明MB-RRL能够优先结合于肿瘤新生血管内皮细胞。该研究认为,靶向MB-RRL能够显示肿瘤新生血管并有进一步潜在靶向治疗肿瘤的可能性。

笔者所在研究团队开展了肿瘤新生血管分子探针的研发工作^[24-26]。Yu等^[25]在九肽RRL的氨基末端添加酪氨酸使其能够被放射性核素碘标记,标记率达到65%,标记后理化性质及体内生物分布研究显示,¹³¹I-RRL在体内外理化性质稳定,注射显像剂24h后,肿瘤组织内放射性浓聚明显高于对照组。并在前列腺癌动物模型SPECT显像中取得肯定的肿瘤新生血管显像结果。Lu等^[27]进一步研究发现,RRL化合物本身对血管内皮细胞、正常对照细胞及肿瘤细胞几乎没有毒性,而¹³¹I-RRL随着放

射性剂量的增加,对细胞的毒性也呈剂量依赖性的增加。 ^{131}I -RRL在包括黑色素瘤、肝癌、血管肉瘤等多种肿瘤模型动物中均有肯定的显像效果,肿瘤病灶部位可见明显异常放射性浓聚。由此显示, ^{131}I -RRL是具有潜在应用前景的肿瘤分子特异性探针^[27-31]。但由于 ^{131}I 具有放射损伤物理特性且半衰期较长,限制了其广泛应用。为此,本研究团队采用核物理性能更优的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记小分子多肽RRL,获得物理性质更为优良的肿瘤新生血管小分子多肽探针,并进一步深入研究了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RRL的生物学性能,探讨其应用于临床肿瘤分子显像的可行性,研究结果表明, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RRL在荷瘤小鼠体内生物学分布及显像效果令人满意,注射显像剂6h后, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RRL在荷瘤裸鼠肝癌组织内的分布达到 $(3.26\pm 0.98)\% \text{ID/g}$,成功地通过了动物模型系列实验研究,成为具有靶向诊断性的新型分子探针^[32],为其在肿瘤新生血管诊断上提供了一种新技术。

尽管RRL在肿瘤新生血管显像中的价值通过不同影像学技术均被证实,但是RRL与肿瘤血管内皮细胞中特定标志分子的作用机制还未被阐述。而明确的作用机制及进入体内之后的生物学过程是肿瘤分子探针研发中不可缺少的内容,也是目前RRL小分子肽示踪肿瘤新生血管研究的“瓶颈”。本团队研究探索了RRL与肿瘤新生血管内皮细胞可能的结合位点,在众多的候选肿瘤血管标记分子中锁定血管内皮生长因子受体亚型2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR 2)作为可能的结合位点,但是后续的细胞结合试验并没有完全肯定我们的实验假设。RRL与VEGFR 2的结合力没有达到实验的预期值。本团队仍然继续RRL显像肿瘤新生血管机制研究,在下一步的工作中,重点研究RRL与基质金属蛋白酶之间的相互作用关系。

此外,小分子多肽精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)在分子显像及治疗中具有潜在价值^[33]。当外源性RGD肽进入人体时可与肿瘤细胞表面整合素结合,作为体内RGD肽类物质的竞争性抑制剂,抑制肿瘤细胞与细胞外基质的黏附与迁移、抑制肿瘤血管形成并且诱导肿瘤细胞凋亡,其具有的靶向性对肿瘤显像及肿瘤治疗有巨大的应用价值^[34-35]。张丽等^[36]研究表明, ^{131}I 标记的含RGD的小分子环形肽(cycle Arg-Gly-Asp, cRGD)

在荷瘤小鼠体内的分布与显像效果明显。并且小分子环形肽c(CRGDYC)可被肿瘤组织特异性摄取并有较高的摄取率和较长的滞留时间,可应用于肿瘤血管生成显像与肿瘤治疗, ^{131}I -cRGD有望成为一种新型的肿瘤诊治药物^[37]。

3 国内外肿瘤诊治研究的热点和难点

随着人们对肿瘤异质性、多阶段、多因素、多基因的认识和理解,肿瘤诊疗逐步进入个体化时代。个性化医疗已成为恶性肿瘤临床治疗的发展方向和最有效的手段,2009年第45届美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会的主题就确定为“使癌症医疗个性化(personalizing cancer care)”。个性化医疗通过对个体携带信息进行检测,制定针对性的预防及治疗策略,指导临床每个个体的治疗处方,使患者获得最佳治疗效果,并尽可能避免药物的不良反应^[38]。进行个性化医疗的前提是肿瘤分子靶标检测技术的发展及完善,以保证检测方法的先进性和结果的准确性。目前,个性化医疗处于基础研究和临床前期试运行期,主要包括两种类型,一是分子的靶向治疗;二是临床治疗药物与相应分子标志的筛选与评价。目前,乳腺癌人类表皮生长因子受体2(human epidermal-growth-factor receptor 2, HER 2)蛋白过表达或基因扩增的检测、肺癌EGFR基因突变、胃肠间质瘤c-*kit*基因突变的检测等已成为国内外肿瘤诊断后的临床用药指标和预后评价依据。如,受体酪氨酸激酶抑制剂Tivantinib^[39]作为met激酶抑制剂与EGFR抑制剂联合用于克服met变异所引起的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药的临床研究正在进行,患者入院后检测分子表达情况,医师根据分子表达情况进行相应的治疗和后续检测,使每位患者接受个性化治疗,减少无效治疗导致的不良反应和经济上的负担。

转化医学是近年来国际医学健康领域中出现的新概念,大力发展转化医学是健康科学发展的必然趋势。它打破了基础医学、临床医学、药物研发之间的屏障,缩短了从实验室到病床的时间及过程,可促进人类医疗水平的大大提高^[40]。转化医学的核心是在于将医学生物学基础科研成果快速且有效地转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物^[41-42]。长期以来,国内外学者对恶性肿瘤的基础

研究不断深入并取得了巨大的成绩,然而这些基础研究并未实时有效地用于临床,恶性肿瘤的临床诊治工作多年来并未取得很大进展,这种现象的出现是对科研工作人员时间和精力的巨大浪费,更不能给恶性肿瘤患者带来实质性的帮助,因此,肿瘤基础科研工作的临床转化势在必行。本研究团队在小分子多肽 RRL 方面的系列研究已经做了大量的临床前期工作,从 ^{131}I 标记 RRL、药代动力学分析到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RRL 的原位及转移瘤显像均为新型多肽 RRL 的临床转化打下了良好基础^[21,29-30-32,43-45]。此外,已经有多位学者将靶向于肿瘤新生血管高表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的小分子多肽 RGD 用于临床前及临床研究阶段。Zhu 等^[46]入选了 51 例肺癌患者,多中心研究发现,注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2(双链多聚体 RGD 序列)1 h 后进行 SPECT 显像,结果表明, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2 双链多聚体 RGD 序列诊断肺癌新生血管的灵敏度高,有很大的临床应用潜力及价值。在此研究基础上,Shi 等^[47]将 ^{177}Lu -3PRGD2 用于肿瘤的靶向放射性核素治疗,发现与血管内皮抑素联合治疗能明显提高对神经胶质瘤的抑制效果。转化医学概念的提出使肿瘤患者真正的从基础科研工作中获益,基础研究人员也能以临床需求为导向明确研究方向。

4 小结

肿瘤的发生、发展、转移过程均十分复杂,随着患者年龄的不同、肿瘤类型的不同甚至同类肿瘤的不同分期均发生着变化。然而肿瘤的所有发生发展过程均离不开新生血管的参与,深入了解肿瘤血管生成的各种相关分子机制,不仅有助于发现肿瘤新的作用靶点,而且有利于指导临床用药,提高药物疗效。尽管如此,抗血管生成疗法仍需要个体化治疗,并且今后肿瘤新生血管生成研究将出现多学科交叉合作,如分子影像学技术在肿瘤诊断和治疗中的应用等,另一个热点则是结合抗癌药物的作用机制和临床效果,将多种血管生成药物与化疗药物组合,使两种药物的治疗特性和靶向特性优势互补,提高治疗效果,减少用药量。希望在不久的将来,国内外学者能够发现更多更优的新生血管标志分子,不仅能够用于靶向诊疗,而且可用于肿瘤的早期诊断、指导临床用药量、监测肿瘤复发并评价其疗效。

参 考 文 献

- [1] Liu H, Bao D, Xia X, et al. An unconventional role of BMP-Smad1 signaling in DNA damage response: a mechanism for tumor suppression[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(3): 450-456.
- [2] 徐小雯,傅传刚. 抗血管生成药物改善肿瘤血供及含氧量的机制探讨和应用展望[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(11): 1148-1150.
- [3] Wong MM, Guo C, Zhang J. Nuclear receptor corepressor complexes in cancer: mechanism, function and regulation[J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2014, 2(3): 169-187.
- [4] Rubin MA. Insights into the mechanism of organ-specific cancer metastasis[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(11): 1262-1264.
- [5] Lee J, Lee TS, Ryu J, et al. RGD peptide-conjugated multimodal NaGdF₄: Yb³⁺/Er³⁺ nanophosphors for upconversion luminescence, MR, and PET imaging of tumor angiogenesis[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(1): 96-103.
- [6] Kang L, Wang RF, Yan P, et al. Noninvasive visualization of RNA delivery with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiolabeled small-interference RNA in tumor xenografts[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(6): 978-986.
- [7] 王荣福. 分子核医学应用研究进展[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2008, 19(8): 585-590.
- [8] 王荣福. 核医学[M]. 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013.
- [9] Liu M, Wang RF, Zhang CL, et al. Noninvasive imaging of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) messenger RNA with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiolabeled antisense probes in malignant tumors[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(12): 2028-2036.
- [10] 王荣福. 肿瘤分子功能显像诊断与靶向治疗[J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(6): 421-422.
- [11] Roessler S, Budhu A, Wang XW. Deciphering cancer heterogeneity: the biological space[J]. *Front cell dev biol*, 2014, 2: 12.
- [12] 王荣福. 核素示踪技术在疾病诊治中的应用[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(12): 911-913.
- [13] Yu Y, He J. Molecular classification of non-small-cell lung cancer: diagnosis, individualized treatment, and prognosis [J]. *Front Med*, 2013, 7(2): 157-171.
- [14] 王荣福. PET/CT—分子影像学新技术应用[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
- [15] 王荣福. PET/CT 新技术应用[J]. *CT 理论与应用研究*, 2009, 18(4): 9-14.
- [16] Price P, Jones T. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? The EC PET Oncology Concerted Action and the EORTC PET Study Group[J]. *Eur J Cancer*, 1995, 31A(12): 1924-1927.
- [17] 王荣福. PET/CT 肿瘤诊断学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008.
- [18] 王金娥,陈刚. ^{18}F -FDG PET/CT 对淋巴瘤化疗疗效的评估[J]. *肿瘤学*, 2014, 20(11): 898-904.
- [19] 王荣福. 核医学分子功能成像和靶向治疗在淋巴瘤中临床应用

- 进展[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(9): 861-865.
- [20] Sulakhe D, Balasubramanian S, Xie B, et al. High-throughput translational medicine: challenges and solution[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 799(1): 39-67.
- [21] Lu X, Wang RF. A concise review of current radiopharmaceuticals in tumor angiogenesis imaging[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(8): 1032-1040.
- [22] Brown CK, Modzelewski RA, Johnson CS, et al. A novel approach for the identification of unique tumor vasculature binding peptides using an E. coli Peptide Display Library[J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(10): 743-749.
- [23] Weller GE, Wong MK, Modzelewski RA, et al. Ultrasonic imaging of tumor angiogenesis using contrast microbubbles targeted via the tumor-binding peptide arginine-arginine-leucine[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(2): 533-539.
- [24] 刘红洁, 王荣福, 张春丽, 等. ^{131}I 标记 RGD 环肽在荷瘤小鼠体内分布与显像研究[J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(1): 131-133.
- [25] Yu MM, Wang RF, Yan P, et al. Design, synthesis and iodination of an Arg-Arg-Leu peptide for potential use as an imaging agent for human prostate carcinoma[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2008, 51(11/12): 374-378.
- [26] 王荣福, 于明明, 闫平, 等. 碘标记肿瘤血管靶向多肽研究[J]. *同位素杂志*, 2009, 22(2): 96-100.
- [27] Lu X, Yan P, Wang RF, et al. The further study on radioiodinated peptide Arg-Arg-Leu targeted to neovascularization as well as tumor cells in molecular tumor imaging[J/OL]. *J Radioanal Nucl Chemistry*, 2011, 290(3): 623-630[2014-12-20]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2FS10967-011-1342-1>.
- [28] 于明明, 王荣福, 张春丽, 等. ^{131}I 标记精氨酸-精氨酸-亮氨酸多肽在荷瘤小鼠体内的分布与显像[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(1): 10-14.
- [29] Yu M, Zhou H, Liu X, et al. Study on biodistribution and imaging of radioiodinated arginine-arginine-leucine peptide in nude mice bearing human prostate carcinoma[J]. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(1): 13-19.
- [30] Lu X, Yan P, Wang RF, et al. Use of radioiodinated peptide Arg-Arg-Leu targeted to neovascularization as well as tumor cells in molecular tumor imaging[J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(1): 52-59.
- [31] Zhao Q, Yan P, Yin L, et al. Validation study of ^{131}I -RRL: assessment of biodistribution, SPECT imaging and radiation dosimetry in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1355-1360.
- [32] Zhao Q, Yan P, Wang RF, et al. A novel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled molecular probe for tumor angiogenesis imaging in hepatoma xenografts model: a pilot study[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61043[2014-12-20]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061043>.
- [33] 崔永刚, 张春丽, 王荣福, 等. ^{131}I 标记 cRGD 环肽对荷黑色素瘤小鼠靶向治疗作用[J]. *中华核医学杂志*, 2009, 29(2): 92-95.
- [34] 张春丽, 王荣福, 张丽, 等. 靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的二硫键成环的 RGD 肽的设计、 ^{131}I 标记及在荷瘤鼠中的生物分布与显像[J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(4): 276-280.
- [35] 刘红洁, 王荣福, 张春丽. RGD 肽在肿瘤显像和治疗中的应用研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2008, 14(8): 620-622.
- [36] 张丽, 张春丽, 王荣福, 等. RGD 多肽类药物设计、活性测定及 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -cRGD 二聚体的制备[J]. *核化学与放射化学*, 2011, 33(2): 106-113.
- [37] 张春丽, 王荣福, 张丽, 等. 靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的新型 RGD 肽二聚体的 ^{131}I 标记与生物活性的初步评价[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2011, 43(2): 295-300.
- [38] 李玲, 张春丽, 王荣福. 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 非肽类小分子拮抗剂的设计及其在肿瘤显像中的研究进展[J]. *同位素*, 2010, 23(4): 247-252.
- [39] Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine[J]. *Pharmacogenomics J*, 2006, 6(1): 16-21.
- [40] McDermott U, Pusapati R V, Christensen J G, et al. Acquired resistance of non-small cell lung cancer cells to Met kinase inhibition is mediated by a Switch to epidermal growth factor receptor dependency[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1625-1634.
- [41] 钟南山. 中国临床医生转化医学实践之路[J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(7): 481-483.
- [42] 崔志文, 夏焯, 孙小娟, 等. 国内外转化医学发展历程与展望[J]. *生命科学*, 2012, 24(4): 316-320.
- [43] 付小兵. 中国的再生医学研究: 需求与转化应用[J]. *解放军医学杂志*, 2012, 37(3): 169-171.
- [44] 王荣福. 核医学分子靶向诊断与治疗[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(11): 871-874.
- [45] Yao N, Chen XQ, Wang RF. Application progress of nano-material in molecule functional imaging with radionuclide tracing technique and targeted treatment[J]. *J Mol Biol Techniques*, 2014, 1(1): 1-5.
- [46] Zhu ZH, Miao WB, Li QW, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2 for integrin receptor imaging of lung cancer: a multicenter study[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(5): 716-722.
- [47] Shi J, Fan D, Dong C, et al. Anti-tumor effect of integrin targeted ^{177}Lu -3PRGD2 and combined therapy with Endostar[J]. *Theranostics*, 2014, 4(3): 256-266.

(收稿日期: 2014-12-23)