

·综述·

$^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 分子影像在乳腺癌诊疗中的应用进展

康菁芬 刘海燕 李彩红 师志勇

山西医科大学第一医院核医学科, 太原 030001

通信作者: 刘海燕, Email: liuhaiyan-1203@126.com

【摘要】 乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤。 $^{99}\text{Tc}^m$ -联胍尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体($^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂)是近年来人工合成的可用于乳腺癌分子显像的一种 SPECT 示踪剂。 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 可用于早期诊断乳腺癌并进行准确的分期及分子分型, 据此进行诊疗方案的选择, 有助于降低患者的病死率, 并提高患者的生活质量。笔者就 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 在乳腺癌诊疗过程中的应用进展进行综述, 并作出展望。

【关键词】 乳腺肿瘤; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 整合素 $\alpha\text{V}\beta 3$; 体层摄影术, X 线计算机; RGD 序列

基金项目: 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(2019-5); 山西省新兴产业领军人才项目(3); 山西省研究生教育创新项目(2020SY247)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202012038-00040](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202012038-00040)

Progress of $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT molecular imaging in the diagnosis and treatment of breast cancer

Kang Jingfen, Liu Haiyan, Li Caihong, Shi Zhiyong

Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Liu Haiyan, Email: liuhaiyan-1203@126.com

【Abstract】 Breast cancer is the most common malignant tumor in women. $^{99}\text{Tc}^m$ -hydrazinonicotinamide(HYNIC)-(poly-(ethylene glycol), PEG)₄-Glu (cyclo(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(PEG₄)))₂ ($^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂) is a kind of artificial synthesized molecular tracer, which can be used to SPECT/CT for breast cancer imaging. $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT can be used for early diagnosis, accurate staging and molecular typing of the breast cancer. Selecting the treatment regimen according to the result of $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT is helpful to reduce the mortality of patients and improve the quality of life of patients. The application progress of $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT in the diagnosis of breast cancer is reviewed and prospected in this paper.

【Key words】 Breast neoplasms; Tomography, emission-computed, single-photon; Integrin $\alpha\text{V}\beta 3$; Tomography, X-ray computed; RGD sequence

Fund programs: Shanxi Overseas Scientific and Technological Project (2019-5); Shanxi Leading Talents in Emerging Industries Project (3); Shanxi Postgraduate Education Innovation Project (2020SY247)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202012038-00040](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202012038-00040)

乳腺癌的发病率逐年上升, WHO 国际癌症研究机构 2018 年统计数据表明, 2018 年全球被诊断

为乳腺癌的患者达 200 多万例, 超过 60 万例女性患者病死于乳腺癌, 且乳腺癌在女性中的发病率

(24.2%)和病死率(15%)均较高^[1]。乳腺癌的高病死率大多是由于肿瘤远处转移,但由于乳腺癌的高度异质性,其转移机制尚不明确。

目前临床上对乳腺癌分型主要依靠有创的组织病理学检查,而且大多是发现乳腺肿物并行手术治疗后才可以进行,不适用于乳腺癌的早期筛查及分子分型。分子影像学技术通过采用不同的分子探针,特异性地标记人体内的蛋白质、受体或基因等,可以从疾病早期血流灌注、代谢及受体水平变化等方面对疾病作出早期诊断。SPECT/CT是一种可以用于乳腺癌分子影像学诊断的有效方法。分子影像探针的选择需要结合肿瘤的特性,因此,基于乳腺肿瘤内新生血管丰富的特性可以选择适用于乳腺癌分子影像的分子探针。

1 乳腺肿瘤新生血管与整合素

1971年,Folkman^[2]的研究结果显示,肿瘤的生长和转移需要肿瘤新生血管提供支持。肿瘤细胞迅速增殖和复制的过程需要肿瘤中不断扩张的新生血管网为其提供营养支持和清除代谢产物。肿瘤长径达到1~2 mm后若无新生血管提供营养则不能继续生长。因此,肿瘤细胞及其诱导产生的炎症细胞能释放促进血管生成的因子,使肿瘤新生血管大量形成。

整合素是一种由异二聚体组成的跨膜蛋白,包括一条 α 链和一条 β 链。它与细胞外基质相互作用,影响细胞外黏附和细胞外到细胞内的信号通路,在肿瘤进展和远处转移中发挥作用^[3-4]。根据 β 亚基的不同($\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$),可以将整合素分为3种不同的亚型。整合素 $\alpha\beta 3$ 参与多种血管生成信号级联反应,在肿瘤新生血管内皮细胞及某些恶性肿瘤细胞表面高表达,在正常组织或已存在的血管中不表达或低表达^[3,5],且其表达水平与肿瘤恶性程度及转移浸润特性有关。乳腺癌的生长及转移依赖于肿瘤新生血管网,所以,高表达于肿瘤新生血管表面的整合素 $\alpha\beta 3$ 可以作为乳腺癌分子影像学检查中放射性示踪剂结合的靶点。

在整合素 $\alpha\beta 3$ 表面有暴露的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)三肽序列结合位点,可以优先与整合素 $\alpha\beta 3$ 结合^[6]。所以,将RGD与放射性核素进行标记制备成的分子探针用于乳腺肿瘤的核医学显像具有很好的可行性。

2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -联脲尼克酰胺-3聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体 [$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -hydrazinonicotinamide (HYNIC) - (poly-(ethylene glycol), PEG)₄-Glu(cyclo(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(PEG4)))₂, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂]

RGD是一种多肽,毒性较低、无免疫原性、渗透性好并且易于被化学修饰。未经修饰的RGD多肽在体内代谢很快,肿瘤部位浓聚量很少,因此,有必要对RGD进行修饰。Janssen等^[7]最先制备出二聚体E-[c(RGDfK)]₂,其序列为Glu-[cyclo(Arg-Gly-Asp-d-Phe-Lys)]₂,Glu双羧基分支各接一个c(RGDfK),即把2个相较于线性RGD与整合素 $\alpha\beta 3$ 亲和力更高的环形RGD用谷氨酸连接^[8]。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P-RGD₂以双价形式与整合素 $\alpha\beta 3$ 受体结合,是一种基于肿瘤氨基酸代谢显像的示踪剂^[9],在人血清中具有较高的稳定性^[10],其肿瘤摄取较高,而肾脏摄取较低。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂在乳腺肿瘤中的应用最为广泛,其在乳腺肿瘤中的摄取与整合素的表达呈正相关^[11]。

高大鹏^[12]认为,与传统的乳腺肿瘤示踪剂 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂在乳腺肿瘤的显像中并没有优势,但是马庆杰等^[13]的研究却得出了相反的结论: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂对乳腺肿瘤具有更高的亲和力,对导管原位肿瘤的诊断也有一定优势。Zhao等^[14]将3个RGD三肽聚合,制成了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的三聚RGD肽($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -4PRGD₃),评估其作用效果,并与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂进行对比,结果显示,新合成的放射性示踪剂的靶向作用并没有提高。所以,目前 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂在乳腺癌显像中的靶向示踪效果仍然值得肯定。

3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT在乳腺癌诊疗中的应用

3.1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT在乳腺癌诊断中的应用

3.1.1 应用于乳腺癌的筛查及诊断

目前,乳腺癌的筛查及诊断方法主要包括临床触诊、乳腺超声、钼靶和MRI等,这些检查方法可以很好地显示出乳腺解剖结构上的改变。基于分子影像的SPECT则主要反映乳腺血流灌注及代谢方面的改变,以 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂作为示踪剂可以更

好地对乳腺血流变化情况进行显像,进而在肿瘤的筛查及诊断中发挥作用。Wang等^[15]对乳腺癌裸鼠模型进行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂平面显像,得出整合素 $\alpha v\beta 3$ 在阳性乳腺癌的早期检测方面有重要意义的结论。Liu等^[16]对94例患者的110个乳腺癌病灶进行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂显像,并与乳腺钼靶检查结果比较,结果显示,⁹⁹Tc^m-3PRGD₂显像对乳腺整体病变的诊断价值高于乳腺钼靶检查。

相较于仅可以反映血流及代谢情况的SPECT显像,王任婕^[17]在国内开展的大样本⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT研究表明,结合了CT定位功能的SPECT/CT显像对乳腺癌的诊断及筛查效能更优。因此,SPECT/CT在乳腺癌的诊断中具有应用前景。Chen等^[11]的前瞻性研究纳入42例疑诊乳腺癌患者,对比其⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT和¹⁸F-FDG PET/CT的显像结果,发现⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT显像对乳腺癌的诊断和分期具有重要应用价值。梁宏伟^[18]以术后组织病理学检查结果作为“金标准”,分析了104例疑诊乳腺癌女性患者的⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT和超声检查结果,发现与超声检查结果相比,⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT具有更高的诊断准确率和特异度。丁森^[19]的研究也得出了相似的结论,显示⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT可以降低乳腺癌的误诊率。

3.1.2 应用于乳腺肿瘤良恶性的鉴别

钼靶和超声检查是目前临床上用于乳腺肿瘤良恶性鉴别的重要检查方法,但是,钼靶检查的假阴性率较高,而超声检查的假阳性率较高,可能会造成对患者的误诊和漏诊,从而延误治疗。柳林等^[20]的研究纳入了94例乳腺X射线检查异常或触诊疑诊为乳腺癌的患者,进行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT显像后与乳腺X射线检查结果进行对比,结果显示,虽然两者对乳腺肿瘤良恶性的诊断效能没有差异,但是两者结合可以有效提高恶性病变检出的灵敏度。Chen等^[21]对72例女性患者行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT显像,并与钼靶结果对比,同样认为两种方法结合可以有效提高乳腺癌的检出率;此外,他们认为相比于乳腺X射线检查,⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT对致密乳腺癌的诊断价值更高。李万婷等^[22]对45例乳腺癌疑诊患者进行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT显像,并与超声结果进行对比,结果显示,⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT可以从血管生成角度

对超声结果不典型的乳腺肿瘤进行良恶性鉴别。

3.1.3 应用于乳腺癌的分子分型

在乳腺癌异质性的研究中,一般依据雌激素受体、孕激素受体以及人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)表达状态的不同将乳腺癌分为4型,分别为Luminal A型、Luminal B型、Basal-like型和HER-2过表达型。不同表型的乳腺癌发病机制不同,肿瘤生长速度及患者预后也存在差异,所以,针对不同表型的乳腺癌可以采用不同的治疗方式。Luminal A型和Luminal B型组成的Luminal型与雌激素受体相关通路有关,患者预后较好,其中,Luminal A型比Luminal B型患者预后更好,因为低水平的细胞增殖核抗原Ki-67可以使Luminal A型乳腺肿瘤的生长速度减慢^[3]。HER-2过表达型乳腺癌与Luminal型相比具有更快的生长速度,但是靶向治疗对其具有很好的效果且患者预后较好^[3,23]。而Basal-like型则更多地与p53基因突变相关,整体预后较差^[3]。如果可以在早期明确乳腺癌的分子分型,就可以及早制定合适的治疗方案,降低患者病死率,并提高患者生活质量。

刘海燕等^[24]的前瞻性研究纳入54例乳腺癌患者,通过行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT显像,计算图像的半定量指标T/NT,并对T/NT与乳腺癌分期、淋巴结转移及基因表达进行相关性分析,结果显示,T/NT与乳腺癌TNM分期、淋巴结转移以及HER-2有关,这表明⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT可以作为乳腺癌分子分型早期预测的手段。欧阳忠和陈贵兵^[25]回顾性分析了61例行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT检查的乳腺癌患者,结果显示,定量分析指标SUV_{max}与半定量参数T/NT之间存在相关性,且SUV_{max}和T/NT对发现HER-2亚型及淋巴结侵袭可能有一定帮助。闵楷茵^[26]前瞻性地纳入68例乳腺癌患者行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT显像,结果显示,定量分析指标SUV_{max}和半定量参数T/NT均与HER-2阳性表达相关。

3.2 应用于乳腺癌复发及转移的诊断

乳腺癌的远处转移是造成乳腺癌患者病死率高的主要原因,及早发现乳腺癌转移可有效降低患者的病死率。目前对乳腺癌复发灶及转移灶的显像主要是在基础实验中进行。Zhou等^[27]利用裸鼠建立乳腺癌肺转移模型,并应用⁹⁹Tc^m-3PRGD₂SPECT/CT

对其进行显像,结果显示, ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT在监测乳腺癌肺转移方面有着很高的应用价值。同一团队的邵国强^[28]博士在其课题中进一步研究了 ^{99m}Tc -3PRGD₂对乳腺癌术后复发灶及骨转移灶、肺转移灶的探测效能和应用价值,用U-SPECT/CT对注射 ^{99m}Tc -3PRGD₂的乳腺癌大鼠进行扫描,结果显示, ^{99m}Tc -3PRGD₂对乳腺癌术后复发灶、骨转移灶及肺转移灶的诊断,尤其是对微小肺转移灶具有重要应用价值。张新超等^[5]也对大鼠的乳腺癌胫骨转移灶进行了 ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT显像,并进行半定量分析,结果表明,SPECT无创显像可以用于胫骨转移的诊断,为骨转移的诊断提供了新思路。

部分研究者将此思路应用于临床研究。陈珍英^[29]对比42例疑诊乳腺癌患者的 ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT图像及¹⁸F-FDG PET/CT图像,结果显示,两者对腋窝淋巴结转移诊断的灵敏度、特异度和准确率等均接近,这说明 ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT在乳腺癌腋窝淋巴结转移及远处转移的诊断中具有很高的临床应用价值。

3.3 应用于乳腺癌的疗效监测

根据个体化差异,乳腺癌患者可以选择手术、化疗、放疗和靶向药物治疗等治疗方法,在治疗过程中对治疗效果进行动态监测可以有效地了解治疗后病灶的变化,并据此对患者状态进行评估,完善治疗方案。Ji等^[30]在裸鼠乳腺癌模型中进行利福尼治疗,并在治疗过程中采用 ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT对利福尼治疗效果进行监测,研究结果表明, ^{99m}Tc -3PRGD₂是监测利福尼治疗过程中和治疗后整合素 $\alpha\text{v}\beta3$ 表达的良好示踪剂。Ji等^[31]对33例乳腺癌新辅助化疗的患者行 ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT显像,监测患者对新辅助化疗的早期反应,研究结果表明, ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT显像对II、III期乳腺癌新辅助化疗患者,特别是对HER-2阳性乳腺癌患者组织病理学检查结果的判断具有一定的参考价值。

4 小结与展望

^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT在乳腺癌和转移灶的诊断以及疗效监测中都具有很高的临床价值,并且已经广泛应用于乳腺癌的诊断及治疗的研究中。与视觉分析相比,乳腺癌的半定量分析对乳腺内侧肿

瘤的诊断价值已经有了一定的提高^[32]。但是半定量分析指标难以实现对微小病灶的精确显示、诊断及定量评估,对乳腺癌的治疗随访及疗效评估难以提供个体化的诊疗依据,而SUV的定量功能可更加有效地解决该难题。近年来,SPECT的仪器性能提升、软件功能完善,尤其是CT的衰减校正和散射校正的应用以及重建算法的改进,这些方法使SPECT/CT定量分析指标SUV的测定成为可能^[33]。在之后的研究中,我们将用定量参数对乳腺癌患者的 ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT显像结果与分子分型、诊断和疗效评估等方面的关系进行分析,更好地实现早期对乳腺癌的诊疗。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 康菁芬负责综述的撰写;李彩红、师志勇负责文献的检索与翻译;刘海燕负责综述的审阅。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186. DOI: 10.1056/nejm197111182852108.
- [3] Miladinova D. Molecular imaging in breast cancer[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 53(5): 313-319. DOI: 10.1007/s13139-019-00614-w.
- [4] 刁利梅,熊小明,杨成万,等.整合素 $\alpha\text{v}\beta3$ 、ERK1/2在宫颈鳞癌中的表达及其与血管生成拟态的关系[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(3): 343-346. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2017.03.009.
Diao LM, Xiong XM, Yang CW, et al. Expression of $\alpha\text{v}\beta3$ integrin and ERK1/2 in cervical squamous cell carcinoma and its relation with vasculogenic mimicry[J]. *J Mod Med*, 2017, 33(3): 343-346. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2017.03.009.
- [5] 张新超,边艳珠,国方娜,等. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT诊断大鼠骨移植瘤[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(2): 206-209. DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.02.009.
Zhang XC, Bian YZ, Guo FN, et al. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT in diagnosis of rat bone graft tumors[J]. *Chin J Med Imag Technol*, 2020, 36(2): 206-209. DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.02.009.
- [6] Chakravarty R, Chakraborty S, Dash A. Molecular imaging of breast cancer: role of RGD peptides[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15(13): 1073-1094. DOI: 10.2174/13895575156661509

- 09144606.
- [7] Janssen ML, Oyen WJ, Dijkgraaf I, et al. Tumor targeting with radiolabeled $\alpha_v\beta_3$ integrin binding peptides in a nude mouse model[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(21): 6146–6151.
- [8] 李万婷. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT 鉴别诊断乳腺良恶性及与分子分型关系的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- Li WT. The value of ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT of identify benign and malignant breast lesions and the relationship with molecular subtype[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2018.
- [9] 王健, 宋秀宇, 徐文贵, 等. 乳腺癌放射性核素分子成像研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2015, 38(4): 361–365. DOI: 10.3874/j.issn.1674-1897.2015.04.Z0411.
- Wang J, Song XY, Xu WG, et al. The research progress of radionuclide molecular imaging for breast cancer[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 38(4): 361–365. DOI: 10.3874/j.issn.1674-1897.2015.04.Z0411.
- [10] Ortiz-Arzate Z, Santos-Cuevas CL, Ocampo-García BE, et al. Kit preparation and biokinetics in women of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]₂ for breast cancer imaging[J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(4): 423–432. DOI: 10.1097/mnm.000000000000065.
- [11] Chen ZY, Fu FM, Li F, et al. Comparison of [^{99m}Tc]3PRGD₂ imaging and [^{18}F]FDG PET/CT in breast cancer and expression of integrin $\alpha_v\beta_3$ in breast cancer vascular endothelial cells[J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(5): 846–856. DOI: 10.1007/s11307-018-1178-y.
- [12] 高大鹏. ^{99m}Tc -3P₄-RGD₂ 与 ^{99m}Tc -MIBI SPECT 显像诊断乳腺癌的价值的对比研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- Gao DP. ^{99m}Tc -3P₄-RGD₂ scintimammography in the assessment of breast lesions: comparative study with ^{99m}Tc -MIBI[D]. Changchun: Jilin University, 2015.
- [13] 马庆杰, 陈滨, 高识, 等. ^{99m}Tc -3P₄-RGD₂ 与 ^{99m}Tc -MIBI SPECT 显像诊断乳腺癌的对比研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 184–185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.019.
- Ma QJ, Chen B, Gao S, et al. ^{99m}Tc -3P₄-RGD₂ scintimammography in the assessment of breast lesions: comparative study with ^{99m}Tc -MIBI[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(2): 184–185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.019.
- [14] Zhao ZQ, Yang Y, Fang W, et al. Comparison of biological properties of ^{99m}Tc -labeled cyclic RGD peptide trimer and dimer useful as SPECT radiotracers for tumor imaging[J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43(11): 661–669. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2016.02.006.
- [15] Wang LJ, Shi JY, Kim YS, et al. Improving tumor-targeting capability and pharmacokinetics of ^{99m}Tc -labeled cyclic RGD dimers with PEG₄ linkers[J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(1): 231–245. DOI: 10.1021/mp800150r.
- [16] Liu L, Song Y, Gao S, et al. ^{99m}Tc -3PRGD₂ scintimammography in palpable and nonpalpable breast lesions[J]. *Mol Imaging*, 2014, 13(5). DOI: 10.2310/7290.2014.00010.
- [17] 王任婕. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT 显像在乳腺癌中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- Wang RJ. The application of ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT imaging in the patients of breast cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [18] 梁宏伟. ^{99m}Tc -3PRGD₂ 单光子发射计算机断层显像/CT 在乳腺癌诊断中应用评价[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(22): 3728–3731. DOI: 10.11655/zgywylc2020.22.005.
- Liang HW. Value of ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT in diagnosing breast cancer[J]. *Chinese Remedies Clinics*, 2020, 20(22): 3728–3731. DOI: 10.11655/zgywylc2020.22.005.
- [19] 丁森. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT 显像评估乳腺病变的临床价值: 对比超声[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- Ding S. The clinical role of ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT in the diagnosis of breast cancer: a comparison with ultrasound[D]. Suzhou: Soochow University, 2018.
- [20] 柳林, 宋研, 高识, 等. ^{99m}Tc -3P₄-RGD₂ SPECT 显像在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35(6): 498–499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.018.
- Liu L, Song Y, Gao S, et al. ^{99m}Tc -3PRGD₂ scintimammography in palpable and nonpalpable breast lesions[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 35(6): 498–499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.018.
- [21] Chen GB, Ouyang Z, Wang F, et al. Evaluation of Tc-99m-3PRGD₂ integrin receptor imaging in the differential diagnosis of breast lesions and comparison with mammography[J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(2): 108–115. DOI: 10.1080/07357907.2016.1270957.
- [22] 李万婷, 刘海燕, 秦丽军, 等. ^{99m}Tc -3PRGD₂ 整合素受体显像鉴别乳腺良恶性病变的价值及与超声检查的对比研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(3): 242–247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.009.
- Li WT, Liu HY, Qin LJ, et al. The evaluation of ^{99m}Tc -3PRGD₂ integrin receptor imaging in the differential diagnosis in benign and malignant breast lesions comparison with ultrasound[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2018, 42(3): 242–247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.009.
- [23] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700–1712. DOI: 10.1093/annonc/mdx308.
- [24] 刘海燕, 李万婷, 秦丽军, 等. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT 显像半定量参数与乳腺癌临床病理特征的关系[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(12): 786–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.003.

- Liu HY, Li WT, Qin LJ, et al. Relationship between the semi-quantitative index of ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT imaging and clinical pathological features of breast cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(12): 786–789. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.003).
- [25] 欧阳忠, 陈贵兵. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT 显像在乳腺癌分子分型中的应用研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2018, 9(18): 124–126. DOI: [10.3969/j.issn.1674-9316.2018.18.055](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9316.2018.18.055).
- Ouyang Z, Chen GB. Study on the application of ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT/CT imaging in the molecular typing of breast cancer[J]. *Chin Heal Standard Management*, 2018, 9(18): 124–126. DOI: [10.3969/j.issn.1674-9316.2018.18.055](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9316.2018.18.055).
- [26] 闵楷茵. 乳腺癌显像药物 ^{99m}Tc -AF7P 动物显像和 ^{99m}Tc -3PRGD₂ 临床应用的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- Min KY. Researches on ^{99m}Tc -labelled polypeptide receptor imaging by AF7P in animal models and 3PRGD₂ in patients with breast cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2017.
- [27] Zhou Y, Shao GQ, Liu S. Monitoring breast tumor lung metastasis by U-SPECT-II/CT with an integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted radiotracer ^{99m}Tc -3P-RGD₂[J/OL]. *Theranostics*, 2012, 2(6): 577–588[2020-12-27]. <https://www.thno.org/v02p0577.htm>. DOI: [10.7150/thno.4443](https://doi.org/10.7150/thno.4443).
- [28] 邵国强. ^{99m}Tc -3P-RGD₂ 显像定量评价肿瘤整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达及其应用的实验研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2012.
- Shao GQ. The study on the quantitative analysis of tumor integrin $\alpha_v\beta_3$ expression level by U-SPECT-CT imaging with integrin $\alpha_v\beta_3$ targeting radiotracer ^{99m}Tc -3P-RGD₂ and its potent application value[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2012.
- [29] 陈珍英. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT 显像对乳腺癌及腋窝淋巴结转移的诊断价值[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- Chen ZY. Diagnostic value of ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT imaging for breast cancer and axillary lymph node metastasis[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2016.
- [30] Ji SD, Zheng YM, Shao G, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted radiotracer ^{99m}Tc -3P-RGD₂ useful for noninvasive monitoring of breast tumor response to antiangiogenic linifanib therapy but not anti-integrin $\alpha_v\beta_3$ RGD₂ therapy[J/OL]. *Theranostics*, 2013, 3(11): 816–830[2020-12-27]. <https://www.thno.org/v03p0816.htm>. DOI: [10.7150/thno.6989](https://doi.org/10.7150/thno.6989).
- [31] Ji B, Chen B, Wang T, et al. ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT to monitor early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(9): 1362–1370. DOI: [10.1007/s00259-015-3062-1](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3062-1).
- [32] Chen QQ, Xie Q, Zhao M, et al. Diagnostic value of ^{99m}Tc -3PRGD₂ scintimammography for differentiation of malignant from benign breast lesions: comparison of visual and semi-quantitative analysis[J]. *Hell J Nucl Med*, 2015, 18(3): 193–198. DOI: [10.1967/s002449910302](https://doi.org/10.1967/s002449910302).
- [33] Dorbala S, Kijewski MF, Park MA. Quantitative bone-avid tracer SPECT/CT for cardiac amyloidosis: a crucial step forward[J]. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6): 1364–1367. DOI: [10.1016/j.jcmg.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.005).

(收稿日期: 2020-12-28)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文题目的要求

1. 题名应以准确、简明的词语反映文章中最重要、最特定的内容。一般使用能充分反映论文主题内容的短语，不必使用具有主、谓、宾结构的完整语句，最好不用标点符号。中文题名一般不宜超过 20 个汉字。一般不设副题名。确有必要时，推荐用冒号将副题名与主题名分开；或者用与主题名字体、字号不同的文字排印副题名，以示区别。

2. 题名用词应有助于选定关键词和编制题录、索引等。应尽量避免使用非公知公认的缩略语、字符、代号等，也不应将原形词和缩略语同时列出。题名中的外文人名用原文。

3. 文稿最好独立成篇。有的作者在一个大题目下写多篇文章，每篇加副题。遇此情况，建议分别改写为独立的单篇。若一篇文章很长，需要连载时在题名后注“(续)”或“(续一)”、“(续二)”，并应在连载的各部分结尾处注“(未完待续)”，最后部分结尾处注“(完)”。

4. 英文题名应与中文题名含义一致。

本刊编辑部