

RGD肽类示踪剂及其PET显像在脑胶质瘤诊疗中的应用

RGD peptide tracers and their PET imaging in the diagnosis and treatment of glioma

Pan Yue, Wang Guanyun, Dang Haodan, Xu Baixuan

引用本文:

潘越, 王观筠, 党浩丹, 等. RGD肽类示踪剂及其PET显像在脑胶质瘤诊疗中的应用[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(6): 362–366. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202207012–00299

Pan Yue, Wang Guanyun, Dang Haodan, et al. RGD peptide tracers and their PET imaging in the diagnosis and treatment of glioma[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(6): 362–366. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202207012–00299

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202207012–00299>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新型 $\alpha v \beta 3$ 和Neuropilin-1双靶点正电子成像探针 ^{18}F -FAI-NOTA-RGD-ATWLPPR用于脑胶质瘤的PET显像研究

Imaging of glioma with an integrin $v3$ and neuropilin-1 dual-targeted PET probe ^{18}F -FAI-NOTA-RGD-ATWLPPR

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 233–240 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.04.001>

氨基酸类正电子显像在胶质瘤中的研究进展

Research progress on glioma imaging using amino acid PET

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 283–287 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.04.009>

PET显像剂 ^{18}F -FLT在脑胶质瘤中的研究进展

Progress in research of PET imaging agent ^{18}F -FLT in glioma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 361–366 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.04.011>

^{18}F -FLT PET/CT显像评估复发脑胶质瘤患者预后的价值

Prognostic value of ^{18}F -FLT PET/CT imaging in patients with recurrent gliomas

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(5): 403–408 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2018.05.003>

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂整合素受体显像在乳腺癌定性诊断中的价值及与钼靶检查的对比研究

Evaluation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ integrin receptor imaging in qualitative diagnosis of breast cancer and its comparison with mammography

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(1): 1–7 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.01.001>

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

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

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(4): 251–256 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202012038–00040>

·综述·

RGD 肽类示踪剂及其 PET 显像在脑胶质瘤诊疗中的应用

潘越¹ 王观筠² 党浩丹² 徐白萱²¹解放军医学院研究生院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心核医学科, 北京 100853通信作者: 徐白萱, Email: xbx301@163.com

【摘要】 细胞黏附因子整合素 $\alpha\beta 3$ 在包括脑胶质瘤在内的多种肿瘤新生血管内皮细胞及细胞表面高表达, 而在正常细胞表面低表达或不表达。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽可特异性结合整合素 $\alpha\beta 3$ 。放射性核素标记的 RGD 肽已成为脑胶质瘤靶向显像的研究热点, RGD PET 显像在脑胶质瘤诊断和疗效监测中有一定的价值。基于此, 笔者对 RGD PET 显像在脑胶质瘤诊疗中的应用进行综述。

【关键词】 脑肿瘤; 神经胶质瘤; 整合素 $\alpha\beta 3$; 正电子发射断层显像术; 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸

基金项目: 国家自然科学基金(82001859)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202207012-00299](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202207012-00299)

RGD peptide tracers and their PET imaging in the diagnosis and treatment of glioma

Pan Yue¹, Wang Guanyun², Dang Haodan², Xu Baixuan²¹Graduate School of Chinese PLA Medical College, Beijing 100853, China; ²Department of Nuclear Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, ChinaCorresponding author: Xu Baixuan, Email: xbx301@163.com

【Abstract】 Cell adhesion factor integrin $\alpha\beta 3$ is highly expressed in the surface of neovascularization endothelial cells and cells of many kinds of tumors, including gliomas, while it is low or not expressed in the surface of normal cells. Arginine-glycine-aspartic acid (RGD) peptides can specifically bind to integrin $\alpha\beta 3$. Radionuclide-labeled RGD peptide has become the research focus of targeted imaging of glioma. RGD PET imaging has certain value in the diagnosis and curative effect monitoring of glioma. Based on this, this article reviews the application of RGD PET imaging in the diagnosis and treatment of glioma.

【Key words】 Brain neoplasms; Glioma; Integrin $\alpha\beta 3$; Positron-emission tomography; Arginine-glycine-aspartic acid

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82001859)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202207012-00299](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202207012-00299)

原发性中枢神经系统恶性肿瘤是导致 40 岁以下男性、20 岁以下女性及儿童死亡的主要病因之一^[1]。脑胶质瘤作为最常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤之一, 占有原发性中枢神经系统恶性肿瘤的 80% 以上, 年发病率为 3~6.4/10 万^[2]。

脑胶质瘤起源于脑胶质细胞, WHO 根据细胞类型(星形胶质细胞、室管膜细胞、少突胶质细胞)、肿瘤侵袭性和异型性将脑胶质瘤等级分为 I~IV 级^[3], 其中 I、II 级为低级

别脑胶质瘤, III、IV 级为高级别脑胶质瘤。脑胶质瘤最常见的组织病理学类型是多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM), 约占所有类型脑胶质瘤的 51%, 也是级别最高的脑胶质瘤(IV 级)^[4]。脑胶质瘤具有增殖、侵袭、对传统的放化疗有抵抗性等特征, 会导致患者在数月或数年内死亡^[5]。脑胶质瘤的手术及非手术治疗反应评估对最佳治疗策略的选择至关重要, 特别是对治疗失败的及时识别可及早终止无效治疗并避免不良反应如骨髓抑制、乏力、

恶心、呕吐等情况的发生,有助于提高患者的生存率和生活质量^[6]。

基于精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)序列的小分子多肽可与新生血管活化内皮细胞表面高表达的整合素 $\alpha\beta 3$ 特异性结合^[7],因此放射性核素标记 RGD 肽作为示踪剂的 PET 显像可以显示整合素 $\alpha\beta 3$ 在肿瘤内尤其是在脑胶质瘤中的分布^[8]。RGD PET 显像对脑胶质瘤的诊断、鉴别诊断及疗效评估已得到广泛研究。基于此,我们对 RGD PET 显像在脑胶质瘤临床应用中的研究进展进行综述,并探讨其挑战和机遇。

1 RGD PET 显像的原理

无血管性肿块作为实体瘤的最初形态,其养分供给主要依赖于宿主微环境中的血管系统,当其长径达到 1~2 mm 时,表现出过度的血管生成,以获取必需的氧气和营养物质^[9]。血管生成是一种以内皮细胞增殖、细胞外基质调节、细胞黏附和迁移为特征的侵袭性过程^[10],其中细胞黏附因子整合素是包括脑胶质瘤在内的多种肿瘤中血管生成的介质^[11]。整合素作为异质二聚体跨膜受体家族的一部分^[12],在血管新生过程中调节细胞的增殖和迁移,促进细胞侵袭和穿越血管壁^[13]。整合素 $\alpha\beta 3$ 的主要作用是介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质和免疫球蛋白超家族分子的黏附^[14]。有研究结果显示,整合素 $\alpha\beta 3$ 在正常组织的静息内皮细胞中低表达,但在如脑胶质瘤等恶性肿瘤的血管生成内皮细胞和一些肿瘤细胞中高表达^[15]。此外,当血脑屏障被脑胶质瘤破坏时,含有 RGD 的示踪剂通过靶向受体整合素 $\alpha\beta 3$ 与脑胶质瘤细胞或肿瘤血管内皮细胞特异性结合^[16]。RGD 通过靶向受体整合素 $\alpha\beta 3$ 与脑胶质瘤细胞或肿瘤血管内皮细胞特异性结合。

放射性核素(如¹⁸F、⁶⁴Cu 和⁶⁸Ga)标记的 RGD 肽已成功应用于 PET 显像。为了更加适应临床应用,靶向 RGD 受体分子探针的设计在不断优化和改进,包括环化、多聚化和通过聚乙二醇连接等手段提高其亲和力和稳定性^[17]。

2 RGD PET 显像在脑胶质瘤诊断及鉴别诊断中的应用

2.1 临床前研究

RGD PET 显像对脑胶质瘤的诊断价值在临床前研究中已得到验证。有研究结果显示,¹⁸F-半乳糖化-RGD(¹⁸F-Galacto-RGD)具有排泄速度快、代谢稳定和辐射剂量较低等优点,可作为临床研究的显像剂^[18]。Isal 等^[19]通过 PET 显像对示踪剂⁶⁸Ga-(1-[1,3-羧丙基]-4,7-羧甲基-1,4,7-三氮杂环壬烷)-RGD[⁶⁸Ga-(1-[1,3-carboxypropyl]-4,7-carboxymethyl-1,4,7-triazacyclononane)-RGD],⁶⁸Ga-NODAGA-RGD 和¹⁸F-FDG 的显像能力进行比较,并使用伽马计数器对其生物分布进

行分析,结果显示,与¹⁸F-FDG 相比,⁶⁸Ga-NODAGA-RGD 在胸部或头部的摄取要低得多,⁶⁸Ga-NODAGA-RGD 摄取高的肿瘤区域与此处的肿瘤细胞增殖率和整合素 $\alpha\beta 3$ 的表达率相符,在一定程度上说明⁶⁸Ga-NODAGA-RGD 可以体现肿瘤细胞表面整合素 $\alpha\beta 3$ 的表达和增殖的程度,对脑 GBM 的诊断具有很高的应用价值。Oxboel 等^[20]分别应用⁶⁸Ga 和⁶⁴Cu 标记的 1-(1,3-羧丙基)-4,7-羧甲基-1,4,7-三氮杂环壬烷-E[环(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-D-酪氨酸-赖氨酸)]₂[1-[1,3-carboxypropyl]-4,7-carboxymethyl-1,4,7-triazacyclononane)-cyclo(arginine-glycine-aspartic-D-tyrosine-Lysine), NODAGA-E[c(RGDyK)]₂]对携带人 GBM 和人神经内分泌移植瘤的裸鼠进行显像,结果显示,人神经内分泌移植瘤在 2 种 NODAGA-E[c(RGDyK)]₂ 示踪剂的 PET 显像上均清晰可见,易于与正常组织相鉴别,因此其可作为整合素 $\alpha\beta 3$ 阳性肿瘤细胞 PET 显像剂;二者相比,由于镓发生标记简单且在肿瘤中的滞留时间长,因此⁶⁸Ga-NODAGA-E[c(RGDyK)]₂ 可能是未来临床 RGD PET 显像的较好选择。

尽管¹⁸F 标记示踪剂的显像质量优于⁶⁸Ga,但其复杂的多步骤放射化学过程难以实现自动化,阻碍了¹⁸F-Galacto-RGD 等¹⁸F 标记示踪剂的临床应用^[21]。综上,RGD PET 显像在脑胶质瘤动物试验研究中的良好表现,为临床研究打下了一定的基础。

2.2 临床研究

虽然 MRI 显像和肿瘤活体组织病理学检查仍然是诊断 GBM 的“金标准”,但是 RGD PET 显像可以更好地描述肿瘤特征、监测肿瘤进展^[22]。2009 年, Schnell 等^[23]首次报道了关于脑胶质瘤¹⁸F-Galacto-RGD PET 显像的临床研究,结果显示,相较于正常脑组织,放射性摄取浓聚的区域中脑胶质瘤高度增殖和浸润[SUV_{mean}: (1.6±0.5)对(0.09±0.04)],同时该区域显像剂的摄取与整合素 $\alpha\beta 3$ 表达的免疫组织化学染色强度显著相关($r=0.602$, $P=0.032$),这表明¹⁸F-Galacto-RGD PET 显像与 GBM 患者肿瘤细胞表面整合素 $\alpha\beta 3$ 的表达相关。

有研究结果显示,相较于 MRI, RGD PET 显像可以更早发现脑胶质瘤的复发。Iagaru 等^[24]的前瞻性研究纳入了 17 例贝伐单抗治疗后疑似复发的 GBM 患者,对¹⁸F-氟丙基吡咯烷基-E[环(RGDyK)]₂(¹⁸F-fluoropropylpyrrolidiny-E[cyclo(RGDyK)]₂),¹⁸F-FPPRGD₂和¹⁸F-FDG PET 显像早期预测脑胶质瘤复发的能力进行评估,结果显示,15 例患者的¹⁸F-FPPRGD₂ PET 显像显示 GBM 复发,而¹⁸F-FDG PET 显像能够发现其中 13 例患者的复发,其余 2 例患者没有发现复发,这表明相较于¹⁸F-FDG PET 显像,¹⁸F-FPPRGD₂ PET 显像可在贝伐单抗治疗前后用于发现疑似复发性 GBM,但需要更大的队列随访研究结果的证实。

RGD PET 显像除可应用于脑胶质瘤的诊断外,其在脑胶质瘤分级中也有一定的临床价值。Li 等^[25]对 12 例脑胶质瘤患者进行的前瞻性研究结果显示,⁶⁸Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-(丙氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-D-酪氨酸-赖氨酸)₂[⁶⁸Ga-1,4,7-triazacyclonane-1,4,7-triacetic acid-(alanine-arginine-glycine-aspartic-D-tyrosine-lysine)₂,⁶⁸Ga-NOTA-PRGD₂]在富含整合素 $\alpha\beta 3$ 和其他新生血管标志物的脑胶质瘤中特异性聚集,在脉络丛以外的脑实质并无摄取。⁶⁸Ga-NOTA-PRGD₂ PET 显像的 SUV_{max} 和最大肿瘤本底比值均与脑胶质瘤分级存在相关性($r=0.67, 0.82, P=0.02, 0.001$);但 ¹⁸F-FDG PET 显像只有最大肿瘤本底比值与脑胶质瘤分级显著相关($r=0.75, P=0.005$)。在区分高级别脑胶质瘤和低级别脑胶质瘤方面,⁶⁸Ga-NOTA-PRGD₂ 的灵敏度、特异度和准确率均高于¹⁸F-FDG。因此,⁶⁸Ga-NOTA-PRGD₂ PET 显像相较于¹⁸F-FDG PET 显像能更准确地评估脑胶质瘤的边界,并且在区分高级别脑胶质瘤和低级别脑胶质瘤中更有优势。该研究者随后的研究结果显示,相较于¹⁸F-FDG,⁶⁸Ga-NOTA-PRGD₂ 可为合并重度瘤周水肿的罕见脑膜瘤与高级别脑胶质瘤的鉴别提供更多的诊断信息^[26]。

综上所述,不论是临床前研究还是临床研究, RGD PET 显像在鉴别脑胶质瘤与非脑肿瘤病变、评估脑胶质瘤复发与脑胶质瘤分级中均显示出了较好的临床价值,但相关研究较少,需要更多的研究结果加以证实。

3 RGD PET 显像对脑胶质瘤疗效的评估

3.1 临床前研究

鉴于整合素 $\alpha\beta 3$ 在血管生成中的关键作用,其可作为脑胶质瘤诊断及预后的一种生物标志物,对于放射性核素标记的 RGD PET 显像整合素 $\alpha\beta 3$ 阳性的脑胶质瘤患者的临床获益更大,可用于疗效评估等。

Guo 等^[27]应用¹⁸F-氟化铝-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-E[四元乙二醇-环(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-D-苯丙氨酸-赖氨酸)]₂[¹⁸F-AIF-1,4,7-triazacyclonane-1,4,7-triacetic acid-E[PEG4-cyclo(arginine-glycine-aspartic-D-phenylalanine-lysine)]₂,¹⁸F-AIF-NOTA-E[PEG4-c(RGDfk)]₂或¹⁸F-Alfatide II]和¹⁸F-FDG 对不同荷瘤裸鼠的早期化疗反应进行研究,研究者分别对携带 GBM 细胞和人乳腺高转移细胞的裸鼠注射阿霉素和紫杉醇蛋白结合颗粒,结果显示,治疗后第 5 天,肿瘤大小没有显著差异,但从治疗后第 3 天开始,¹⁸F-Alfatide II 和¹⁸F-FDG 的内流率已经出现显著变化,虽然在治疗过程中未观察到¹⁸F-Alfatide II 或¹⁸F-FDG 静态显像剂摄取值的显著变化,但肿瘤动力学分析结果中¹⁸F-Alfatide II 和¹⁸F-FDG 的相关动力学指标均显著下降。Battle 等^[28]使用¹⁸F-氟氯泰德(¹⁸F-AH111585,¹⁸F-Fluciclatide)研究人类脑 GBM 异种移植

物对抗血管生成药舒尼替尼治疗的反应,在给裸鼠服用抗血管生成药物舒尼替尼后,分别在给药后第 2、7、9 和 13 天通过小动物 PET 显像评价 U87-MG 肿瘤对¹⁸F-Fluciclatide 的摄取情况,结果显示,与对照组相比,治疗组小鼠肿瘤的体积无明显变化,但¹⁸F-Fluciclatide 的摄取减少。在短期抗血管生成治疗后,¹⁸F-Fluciclatide 显示的肿瘤摄取变化明显早于解剖学上的体积变化。综上, RGD PET 显像可能为抗血管生成的早期治疗效果提供有效的临床信息,甚至有潜力成为预测脑胶质瘤早期疗效的影像技术。

此外,Provost 等^[29]研究¹⁸F 和⁶⁸Ga 标记的 RGD-纤溶酶原 K5(RGD-K5)PET 显像在脑 GBM 模型中对伐伐珠单抗疗效反应评估的研究结果显示,¹⁸F-RGD-K5 PET 显像比⁶⁸Ga-RGD-K5 PET 显像的临床价值更高。

3.2 临床研究

目前,增强 MRI 仍是脑胶质瘤诊断和疗效评估的主要方法^[30]。在临床治疗期间,通常需要每隔 2~3 个月采用增强 MRI 对 GBM 患者的治疗疗效进行评估^[31]。然而,传统的影像技术通常无法在 GBM 早期监测放疗和化疗的效果,因为 GBM 的形态学改变通常需要在治疗后数周或数月后才能观察到。PET 显像可以在肿瘤治疗的早期阶段检测疗效^[32]。Zhang 等^[33]对 25 例 GBM 患者在不同时期(基线及治疗后第 3 周)分别进行¹⁸F-氟化铝-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-(丙氨酸-精-甘-天冬氨酸-D-酪氨酸-赖氨酸)₂(¹⁸F-Alfatide) PET/CT 显像,以评估其对同步放化疗的治疗预测能力,结果显示,治疗前的 SUV_{max} 和治疗后的 SUV_{max} 均与同步放化疗反应相关;与治疗前的 SUV_{max} 相比,治疗后第 3 周 SUV_{max} 的诊断价值更高。因此,¹⁸F-Alfatide PET 显像能早期观察同步放化疗对肿瘤的疗效。

虽然 RGD PET 显像在评估脑胶质瘤疗效的临床前及临床研究中体现出了一定的临床价值,但由于研究较为有限,仍需要更多的研究结果证实 RGD PET 显像在脑胶质瘤治疗反应监测中的潜力。

4 RGD PET 显像在脑胶质瘤治疗中的潜力

RGD 肽是肿瘤治疗的新靶点,它通过抑制整合素 $\alpha\beta 3$ 与其配体之间的相互作用,降低肿瘤的新生血管密度,抑制肿瘤细胞黏附,诱导肿瘤细胞凋亡^[34]。有研究者在整合素 $\alpha\beta 3$ 阳性 GBM 小鼠模型中,分别注射 37 MBq ⁹⁰Y-区域可选择性功能化模板(regioselectively addressable functionalized template, RAFT)-RGD 和¹⁷⁷Lu-RAFT-RGD,其 SPECT/CT 显像显示,与未注射治疗性核素的小鼠相比,⁹⁰Y-RAFT-RGD 和¹⁷⁷Lu-RAFT-RGD 均能显著延缓肿瘤生长^[35]。其他相似的研究结果也显示⁹⁰Y 和¹⁷⁷Lu 等治疗性核素标记的 RGD 肽类化合物能明显地抑制肿瘤生长^[36-37]。Jin 等^[38]在已建立的整

合素 $\alpha\beta_3$ 阳性的 GBM 荷瘤鼠模型中, 单次注射 37 MBq 和 74 MBq 的 ^{64}Cu -RAFT-RGD, 首次证明了 ^{64}Cu 标记的环状 RGD 肽也能抑制肿瘤生长的速度。放射性核素标记的 RGD 肽不仅是有效的肿瘤受体靶向显像剂, 而且为进一步开展实体肿瘤受体靶向核素治疗研究奠定了基础。

5 小结与展望

虽然 RGD PET 显像在脑胶质瘤中的相关研究仍主要聚焦于临床前, 但其在脑胶质瘤的诊断和疗效评估中也有一定的价值。RGD PET 显像和 MRI 的多模态显像融合技术的应用, 在脑胶质瘤的精准诊断、肿瘤分期、疗效评估和靶向治疗等方面具有较好的应用前景, 然而还需要大规模的临床试验进行验证。随着越来越多的新型 RGD 受体显像剂问世, 相信 RGD PET 显像在临床应用上将会发挥更大的作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 潘越负责综述的撰写与修改; 王观筠负责综述的修改; 党浩丹负责综述的指导、经费的支持; 徐白莹负责综述最终版本的修订

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] 李德培, 陈忠平. 脑胶质瘤治疗现状与进展[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(18): 2312–2316. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.18.002.
Li DP, Chen ZP. Current statue and advances of treatment for gliomas[J]. *J Pract Med*, 2021, 37(18): 2312–2316. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.18.002.
- [3] Guo H, Liu J, Hu JJ, et al. Diagnostic performance of gliomas grading and IDH status decoding a comparison between 3D amide proton transfer APT and four diffusion-weighted MRI models[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 56(6): 1834–1844. DOI: 10.1002/jmri.28211.
- [4] Wesseling P, Capper D. WHO 2016 classification of gliomas[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(2): 139–150. DOI: 10.1111/nan.12432.
- [5] Burko P, D'Amico G, Milytkh I, et al. Molecular pathways implicated in radioresistance of glioblastoma multiforme: what is the role of extracellular vesicles?[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4883[2022-07-12]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4883>. DOI: 10.3390/ijms24054883.
- [6] Langen KJ, Heinzel A, Lohmann P, et al. Advantages and limitations of amino acid PET for tracking therapy response in glioma patients[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(2): 137–146. DOI: 10.1080/14737175.2020.1704256.
- [7] Ebenhan T, Kleynhans J, Zeevaart JR, et al. Non-oncological applications of RGD-based single-photon emission tomography and positron emission tomography agents[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1414–1433. DOI: 10.1007/s00259-020-04975-9.
- [8] Cai HC, Conti PS. RGD-based PET tracers for imaging receptor integrin $\alpha\beta_3$ expression[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2013, 56(5): 264–279. DOI: 10.1002/jlcr.2999.
- [9] Li XR, Sun XD, Carmeliet P. Hallmarks of endothelial cell metabolism in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 414–433. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.011.
- [10] Aman J, Margadant C. Integrin-dependent cell-matrix adhesion in endothelial health and disease[J]. *Circ Res*, 2023, 132(3): 355–378. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322332.
- [11] Mezu-Ndubuisi OJ, Maheshwari A. The role of integrins in inflammation and angiogenesis[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(7): 1619–1626. DOI: 10.1038/s41390-020-01177-9.
- [12] Pang XC, He X, Qiu ZW, et al. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 1. DOI: 10.1038/s41392-022-01259-6.
- [13] Peix F, Casanovas O. Promalignant effects of antiangiogenics in the tumor microenvironment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 199–206. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.03.003.
- [14] Slack RJ, Macdonald SJF, Roper JA, et al. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 60–78. DOI: 10.1038/s41573-021-00284-4.
- [15] Cheng TM, Chang WJ, Chu HY, et al. Nano-strategies targeting the integrin $\alpha\beta_3$ network for cancer therapy[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(7): 1684[2022-07-12]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/7/1684>. DOI: 10.3390/cells10071684.
- [16] Nieberler M, Reuning U, Reichart F, et al. Exploring the role of RGD-recognizing integrins in cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(9): 116[2022-07-12]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/9/9/116>. DOI: 10.3390/cancers9090116.
- [17] Liolios C, Sachpekidis C, Kolocouris A, et al. PET diagnostic molecules utilizing multimeric cyclic RGD peptide analogs for imaging integrin $\alpha_v\beta_3$ receptors[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1792[2022-07-12]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/6/1792>. DOI: 10.3390/molecules26061792.
- [18] Haubner R, Kuhnast B, Mang C, et al. [^{18}F]Galacto-RGD: synthesis, radiolabeling, metabolic stability, and radiation dose estimates[J]. *Bioconjug Chem*, 2004, 15(1): 61–69. DOI: 10.1021/bc034170n.
- [19] Isal S, Pierson J, Imbert L, et al. PET imaging of ^{68}Ga -NODAGA-RGD, as compared with ^{18}F -fluorodeoxyglucose, in experimental rodent models of engrafted glioblastoma[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2018, 8(1): 51[2022-07-12]. <https://ejnmmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-018-0405-5>. DOI: 10.1186/s13550-018-0405-5.

- [20] Oxboel J, Brandt-Larsen M, Schjoeth-Eskesen C, et al. Comparison of two new angiogenesis PET tracers ^{68}Ga -NODAGA-E[c(RGDyK)]₂ and ^{64}Cu -NODAGA-E[c(RGDyK)]₂; *in vivo* imaging studies in human xenograft tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41(3): 259–267. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2013.12.003](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2013.12.003).
- [21] Pohle K, Notni J, Bussemer J, et al. ^{68}Ga -NODAGA-RGD is a suitable substitute for ^{18}F -Galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(6): 777–784. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2012.02.006](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.02.006).
- [22] Delgado-López PD, Riñones-Mena E, Corrales-García EM. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(8): 939–953. DOI: [10.1007/s12094-017-1816-x](https://doi.org/10.1007/s12094-017-1816-x).
- [23] Schnell O, Krebs B, Carlsen J, et al. Imaging of integrin $\alpha_v\beta_3$ expression in patients with malignant glioma by [^{18}F] galacto-RGD positron emission tomography[J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11(6): 861–870. DOI: [10.1215/15228517-2009-024](https://doi.org/10.1215/15228517-2009-024).
- [24] Jagaru A, Mosci C, Mitra E, et al. Glioblastoma multiforme recurrence: an exploratory study of ^{18}F FPPRGD₂ PET/CT[J]. *Radiology*, 2016, 280(1): 328. DOI: [10.1148/radiol.2016164020](https://doi.org/10.1148/radiol.2016164020).
- [25] Li DL, Zhao XB, Zhang LW, et al. ^{68}Ga -PRGD₂ PET/CT in the evaluation of glioma: a prospective study[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(11): 3923–3929. DOI: [10.1021/mp5003224](https://doi.org/10.1021/mp5003224).
- [26] Li DL, Zhang JJ, Ji N, et al. Combined ^{68}Ga -NOTA-PRGD₂ and ^{18}F -FDG PET/CT can discriminate uncommon meningioma mimicking high-grade glioma[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(9): 648–654. DOI: [10.1097/RLU.0000000000002233](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002233).
- [27] Guo JX, Guo N, Lang LX, et al. ^{18}F -alfatide II and ^{18}F -FDG dual-tracer dynamic PET for parametric, early prediction of tumor response to therapy[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(1): 154–160. DOI: [10.2967/jnumed.113.122069](https://doi.org/10.2967/jnumed.113.122069).
- [28] Battle MR, Goggi JL, Allen L, et al. Monitoring tumor response to antiangiogenic sunitinib therapy with ^{18}F -fluciclatide, an ^{18}F -labeled $\alpha_v\beta_3$ -integrin and $\alpha_v\beta_5$ -integrin imaging agent[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(3): 424–430. DOI: [10.2967/jnumed.110.077479](https://doi.org/10.2967/jnumed.110.077479).
- [29] Provost C, Prignon A, Rozenblum-Beddok L, et al. Comparison and evaluation of two RGD peptides labelled with ^{68}Ga or ^{18}F for PET imaging of angiogenesis in animal models of human glioblastoma or lung carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(27): 19307–19316[2022-07-12]. <https://www.oncotarget.com/article/25028/text/>. DOI: [10.18632/oncotarget.25028](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25028).
- [30] 宋双双, 王振光. 氨基酸类 PET 联合 MRI 在脑胶质瘤诊疗中的应用[J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21(11): 1164–1167. DOI: [10.3760/cma.j.cn115354-20220531-00379](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115354-20220531-00379).
- Song SS, Wang ZG. Recent advance in amino acid PET combined with MRI in brain gliomas[J]. *Chin J Neuromed*, 2022, 21(11): 1164–1167. DOI: [10.3760/cma.j.cn115354-20220531-00379](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115354-20220531-00379).
- [31] Weller M. Novel diagnostic and therapeutic approaches to malignant glioma[J]. *Swiss Med Wkly*, 2011, 141: w13210. DOI: [10.4414/smww.2011.13210](https://doi.org/10.4414/smww.2011.13210).
- [32] Quartuccio N, Laudicella R, Vento A, et al. The additional value of ^{18}F -FDG PET and MRI in patients with glioma: a review of the literature from 2015 to 2020[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(6): 357[2022-07-12]. <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/6/357>. DOI: [10.3390/diagnostics10060357](https://doi.org/10.3390/diagnostics10060357).
- [33] Zhang H, Liu N, Gao S, et al. Can an ^{18}F -ALF-NOTA-PRGD₂ PET/CT scan predict treatment sensitivity to concurrent chemoradiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma? [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(4): 524–529. DOI: [10.2967/jnumed.115.165514](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.165514).
- [34] Mohtavinejad N, Ardestani MS, Khalaj A, et al. Application of radiolabeled peptides in tumor imaging and therapy[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118206. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.118206](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118206).
- [35] Bozon-Petitprin A, Bacot S, Gauchez AS, et al. Targeted radionuclide therapy with RAFT-RGD radiolabelled with ^{90}Y or ^{177}Lu in a mouse model of $\alpha_v\beta_3$ -expressing tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(2): 252–263. DOI: [10.1007/s00259-014-2891-7](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2891-7).
- [36] Liu ZF, Shi JY, Jia B, et al. Two ^{90}Y -labeled multimeric RGD peptides RGD4 and 3PRGD₂ for integrin targeted radionuclide therapy[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(2): 591–599. DOI: [10.1021/mp100403y](https://doi.org/10.1021/mp100403y).
- [37] Shi JY, Fan D, Dong CY, et al. Anti-tumor effect of integrin targeted ^{177}Lu -3PRGD₂ and combined therapy with Endostar [J/OL]. *Theranostics*, 2014, 4(3): 256–266[2022-07-12]. <https://www.thno.org/v04p0256.htm>. DOI: [10.7150/thno.7781](https://doi.org/10.7150/thno.7781).
- [38] Jin ZH, Furukawa T, Degardin M, et al. $\alpha_v\beta_3$ integrin-targeted radionuclide therapy with ^{64}Cu -cyclam-RAFT-c-(RGDfK-)₄[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(9): 2076–2085. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-16-0040](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0040).

(收稿日期: 2022-07-13)