

^{99m}Tc 标记的生长抑素受体介导的肝癌肺转移显像的实验研究

张 骏¹, 郑家平², 杨建民¹, Masataka Kikuyama³, 崔 盈¹, 潘盈盈⁴

(1.浙江省人民医院, 浙江 杭州 310014; 2.浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022;

3.日本静冈综合病院, 日本 静冈 4208527; 4.浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

摘 要: [目的] 为 ^{99m}Tc 标记生长抑素类似物奥曲肽对原发性肝癌伴肺转移的诊断与靶向放疗提供实验依据。[方法] 用 RT-PCR 检测高转移潜能的人肝细胞癌株 HCCLM6 的生长抑素受体 2 mRNA 的表达并测序; 建立裸鼠原位肝癌肺转移模型; 人工合成 ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 并用于荷瘤裸鼠显像, 观察原位肿瘤组织、肺转移瘤及重要器官组织的 ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 摄取分布状况, 并比较各组织的摄取比值(T/B)。[结果] RT-PCR 和测序结果证实人肝细胞癌株 HCCLM6 特异高表达生长抑素受体 2, 扫描结果可见原位肝癌组织、肺转移瘤组织有明显的 ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 摄取, 脑、心及正常肺组织等未见明显 ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 聚集, 肾脏和膀胱可见明显 ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 放射性浓聚影。[结论] 人肝细胞癌株 HCCLM6 高表达生长抑素受体 2, 在该受体介导下 ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 能够与原位肝癌及肺转移性肝癌特异结合, 可能为放射性核素标记奥曲肽用于原发性肝癌肺转移的诊断及靶向放疗提供一定的理论基础。

主题词: 生长抑素类似物; 同位素; 放射性核素显像; 肝肿瘤; 肺转移

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)05-0357-07

Somatostatin Receptor Mediated Scintigraphy on Primary Human Hepatocellular Carcinoma with Pulmonary Metastasis

ZHANG Jun¹, ZHENG Jia-ping², YANG Jian-min¹, et al.

(1. Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To provide experimental evidence of targeting radiotherapy using ^{99m}Tc labelled octreotide on primary human hepatocellular carcinoma (HCC) with pulmonary metastasis. [Methods] The expression of *SSTR2* mRNA in human hepatocellular carcinoma cell line HCCLM6 was measured by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). The assay was performed in tumor bearing BALB/c nude mouse. The uptake ratio (T/B) of ^{99m}Tc in malignant tissues and normal organs were calculated. [Results] RT-PCR showed *SSTR2* mRNA was highly expressed in HCCLM6 cell line. Scintigraphy demonstrated that ^{99m}Tc was absorbed by the orthotopic xenograft HCC as well as the pulmonary metastatic foci. ^{99m}Tc also congregated at bladder and kidney due to the urine secretion. ^{99m}Tc was almost absent at heart, brain and normal pulmonary tissues. [Conclusion] Primary HCC with pulmonary metastasis can be scanned by *SSTR2* mediated ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide scintigraphy. This study probably provide theoretical evidence of localizable diagnosis as well as targeting radiotherapy using isotope labeled somatostatin analogues on HCC with pulmonary metastasis.

Subject words: somatostatin analogue; isotope; scintigraphy; liver neoplasms; pulmonary metastasis

大量的文献报道生长抑素及其类似物对许多实体肿瘤如大肠癌、胰腺癌、肝癌有生长抑制的作用, 其抑制肿瘤细胞增殖、分裂作用是由肿瘤组织中高

表达的生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 介导的^[1]。近些年来国内外有学者用放射性核素标记生长抑素类似物对表达 SSTR 的恶性肿瘤进行显像诊断^[2], 或用发射 β 粒子的治疗放射性核素标记对之进行靶向内放疗以达到治疗作用^[2]。已有少量研究报道这一方法在乳腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、

通讯作者: 杨建民, 科主任, 教授, 博士生导师, 博士; 浙江省人民医院消化内科, 浙江省杭州市上塘路 158 号 (310014); E-mail: zjhealth@tom.com。

收稿日期: 2013-01-14; **修回日期:** 2013-02-14

前列腺癌等实体肿瘤中得到初步应用并取得一定疗效^[1]。

尽管近些年随着肝移植等技术的开展，肝癌的治疗水平有了很大的提高，原发性肝癌的转移目前仍然是其复发及肝癌患者死亡的最主要原因^[3]。临床及基础研究结果表明，肝细胞癌转移多通过血液循环，其次为淋巴管道，也可直接蔓延、侵袭或种植。原发性肝癌的肝外器官血道转移发生较早且较广泛，肝细胞癌常伴有肝外器官的血道转移，其中以肺最为常见^[4]。因此，若能用放射性核素标记生长抑素类似物对原发性肝癌肺转移行早期诊断，或进行靶向内放射治疗，必将对转移性肝癌的诊断及治疗有重要的临床应用意义。本研究拟采用^{99m}Tc 标记生长抑素类似物奥曲肽(^{99m}Tc-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide)对肝癌肺转移裸鼠模型进行显像，通过观察^{99m}Tc-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 在原位肝癌、肺转移癌组织以及重要器官中的摄取，以期了解 SSTR2 介导的^{99m}Tc-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 对肺转移性肝癌的特异性诊断作用。

1 材料与方

1.1 主要材料、试剂及仪器

人肝癌细胞株 HCCLM6(上海复旦大学附属中山医院肿瘤研究所);高糖 DMEM 细胞培养基(美国 GIBCO 公司);胰蛋白酶(上海英骏生物技术有限公司);特级胎牛血清(北京鼎国生物技术有限公司);^{99m}Tc-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide (浙江省人民医院核医学科合成, DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 由北大同位素中心惠赠)。试剂主要包括: M-MLV 逆转录酶、DNase I(RNase free)、Oligo dT、Trzol[®]、琼脂糖。采用 ANMIS2000 核医学影像处理系统(北京滨松光子技术有限公司)、 γ -照相机 (北京滨松光子技术有限公司)进行图像分析。

1.2 实验动物

BALB/c 裸鼠 (上海斯莱克实验动物有限责任公司, 合格证号: SCXK20080115)10 只, 雄性, SPF 级, 6~8 周龄, 体重 18~20g。动物在恒

温(25℃~27℃)、恒湿(45%~50%)、新鲜空气、高度除尘除菌、无特殊病原体(SPF)环境下饲养, 12h 光照和 12h 黑暗交替, 灭菌处理的水和饲料供其自由摄入。实验经浙江中医药大学动物实验伦理委员会同意批准(批准号: X1002623)。动物活体手术在异氟烷麻醉、接动物呼吸机状态下进行, 实验结束时, 实验动物用戊巴比妥钠麻醉后(裸鼠以 60mg/kg 剂量腹腔注射 0.3%戊巴比妥)用“急性失血法”处以安乐死。

1.3 细胞培养

人肝癌细胞株 HCCLM6 在含 10%胎牛血清及青、链霉素各 100U 的培养液 RPMI 1640 中, 于 37℃、5%CO₂ 条件下培养, 细胞贴壁生长良好, 每 3~4d 传代一次。

1.4 RT-PCR 反应及 mRNA 测序

生长抑素受体 2 引物由杭州中肽生化有限公司设计并合成(Table 1)。

1.4.1 总 RNA 提取

取上述对数生长期 HCCLM6 细胞 2×10⁶ 个, 加入 Trzol[®] 1ml, 转移至 1.5ml Eppendorf 管, 25℃温浴 3min, 然后加入 0.2ml 氯仿, 温和震荡后 25℃温浴 2min; 4℃低温 10 000r/min 离心 10min; 吸取上层水相溶液并转移至另一 1ml Eppendorf 管, 加入等体积异丙醇(0.5ml), 25℃温浴 10min, 再次 4℃低温 10 000r/min 离心 10min, 弃液体在 Eppendorf 管底物质即总 RNA, 然后加入 70%乙醇洗涤并干燥之。提取的总 RNA 经紫外分光光度计测定提取物的浓度, OD₂₆₀/OD₂₈₀ 比值在 1.7~2.2 之间。

1.4.2 逆转录反应

用上述细胞中提取的 3μg 总 RNA 在下述 20μl 反应体系中逆转录 cDNA, 该反应体系组成如下: 5× RT-Buffer 4μl, Oligo dT 2.5μmol/L, dNTPs 5mmol/L, RNAasin (RNA 酶抑制剂)20U, M-MLV 逆转录酶 200U。首先 25℃温浴 10min, 然后加入 M-MLV 逆转录酶, 再于 25℃温浴 10min, 然后于 42℃孵育 1h,

Table 1 Primers of SSTR2 in RT-PCR amplification

Primer	Sequence	PCR products(bp)
<i>SSTR2</i>		
Senese (359)	5'-CTGTGGATGGCATCAATCAG-3'	364
Antisenese (723c)	5'-TCGGATTCCAGAGGACTTCA-3'	
<i>β-actin</i>		
F-1	5'-ACGTTATGGATGATGTATCGC-3'	644
R-1	5'-CTTAATGTCACGCACGATTTCC-3'	

72℃加热 10min 灭活逆转录酶。

1.4.3 RT-PCR 反应

取上述逆转录反应产物于 25 μ l 反应体积中进行 PCR 反应。反应体积组成如下:10 $\times$ Buffer 2.5 μ l、dNTP (10mmol/L)1 μ l、MgCl₂ (25mmol/L)1.5 μ l、2.5U TaqDNA 多聚酶、模板 3 μ l、上、下游特异引物各 1 μ l、去离子水 15 μ l。先在 94℃变性 5min,然后按上述条件循环 30 次,变性 94℃ 30s,退火 60℃ 20s,最后 72℃延伸 10min,4℃冷却 5min 结束反应。最后进行琼脂糖凝胶电泳并将产物送杭州中肽生化有限公司测序。

1.5 原位肝癌肺转移模型

取处于对数生长期的 HCCLM6 细胞(1×10^7 个)通过皮下注射的方法种植于 BALB/c 裸鼠右前腋下;4 周后,皮下种植瘤生长至黄豆大小;0.3%戊巴比妥钠以 60mg/kg 剂量腹腔注射麻醉后,完整取出裸鼠皮下种植瘤,立即浸入含 100U/ml 青霉素和链霉素的生理盐水中,剔除血管、坏死组织及结缔组织后,修剪成 2mm³ 大小的瘤块待用;10 只裸鼠先后经异氟烷麻醉后,接 AWS 大小动物麻醉呼吸机;裸鼠取仰卧位,0.5%碘伏消毒手术野皮肤二次后,于左肋缘下作一长约 1.5cm 斜切口,全层切开腹壁进腹;轻拖出肝左叶,在其上作一长约 0.3cm 斜切口,并立即压迫止血;往切口内种植 2 块 2mm³ 大小的瘤块,并压迫数 10s,待血凝固后小心将肝左叶放回腹腔内;逐层缝合腹膜、肌肉及皮肤;整个手术操作在浙江中医药大学动物实验中心小动物无菌手术室内进行。裸鼠手术后置于油汀暖房中保持体温,待麻醉苏醒后送回笼内饲养,自由进食;4 周后用水囊法动物 B 超检查及 Elasto 超声弹力测定法对荷瘤裸鼠原位肝脏移植瘤进行检查,剔除未成瘤者。

1.6 奥曲肽标记

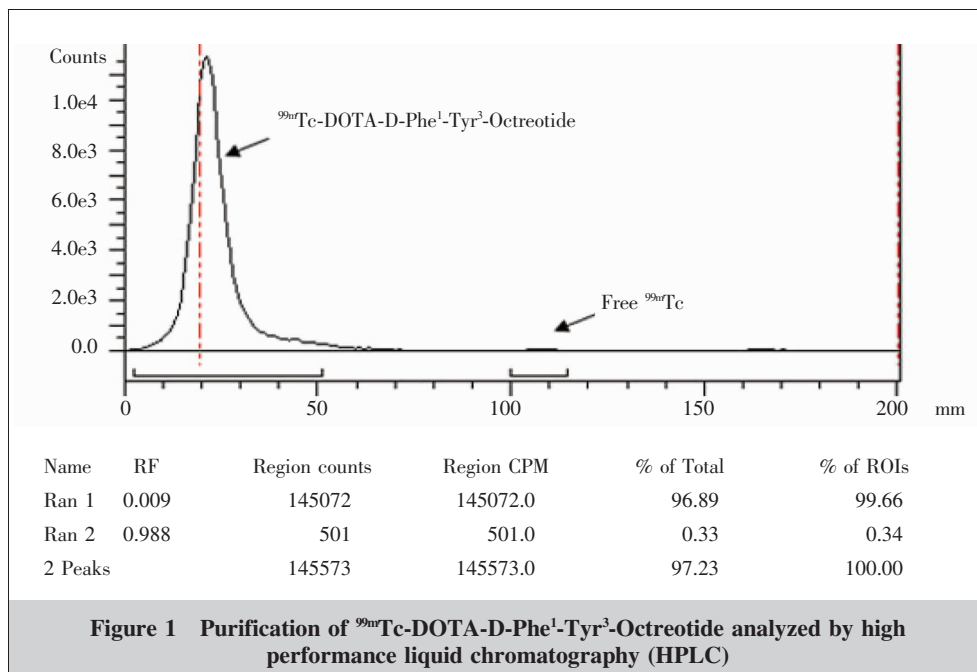
在浙江省人民医院核医学科用放射性核素 ^{99m}Tc 标记奥曲肽形成 ^{99m}Tc-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 螯合物,标记所用的核素由该核医学科提供,而双功能螯合剂、DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 等由北京大学同位素中心惠赠,标记具体方法参考国外学者的研究^[5]。标记后产物用高效液相色谱仪测得纯度>95%(Figure 1)。

1.7 动物显像

8 周后(根据预实验结果)肝脏原位种植瘤形成肺转移,处死 2 只裸鼠,切除所有肺组织,甲醛溶液固定,石蜡包埋,双肺冠状切面连续切片,HE 染色,在镜下观察肺转移情况以确认原位种植肝癌已形成肺转移。将 ^{99m}Tc-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 通过鼠尾静脉注入荷瘤裸鼠,每只注射剂量为 100 μ Ci、0.2ml。每只荷瘤裸鼠分别在给药后 2h、5h 用小型 γ 相机静态连续模式采样 2~3min,用感兴趣区(ROI)技术分析显像结果;每张显像图中均以相同像素勾划出肿瘤部位与对侧相同部位的 ROI,得到平均放射性技术,计算各组织的摄取比值(T/B),然后行统计学分析比较。图像分析由 2 位高级职称的核医学专业医师同时进行。

1.8 统计学处理

实验结果数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,统计学方法用 *t* 检验,由 SPSS13.0 统计软件完成。



2 结 果

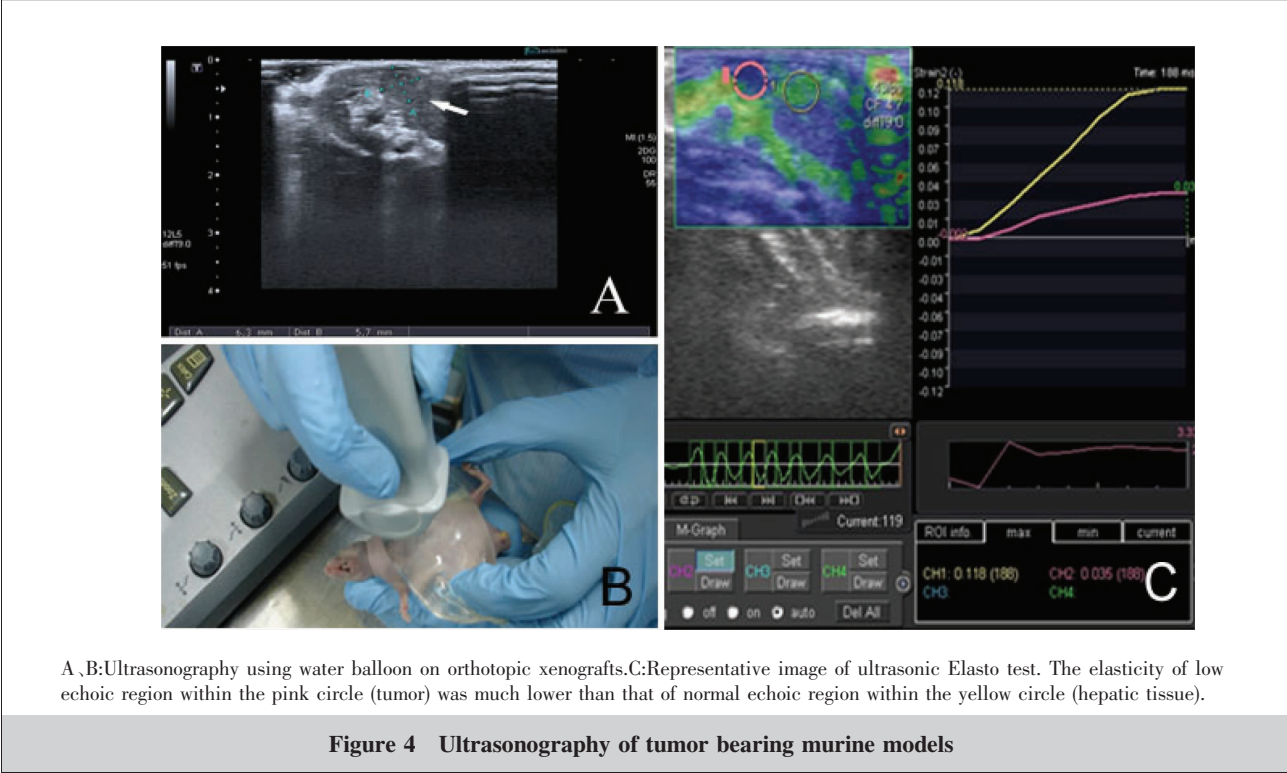
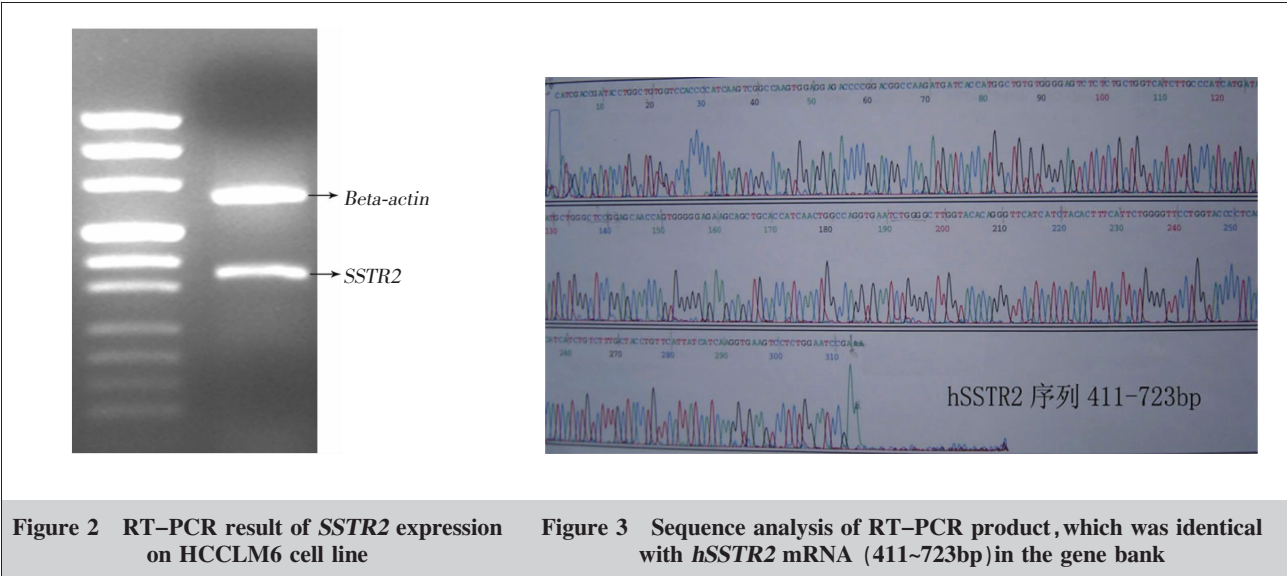
2.1 SSTR2 mRNA 在人肝癌细胞株 HCCLM6 中的表达情况

SSTR2 RT-PCR 扩增产物琼脂糖电泳结果所示 (Figure 2),在 350bp 附近可见一清晰的扩增带。该产物经过纯化测序与基因库 SSTR2 mRNA 序列比较,完全符合其自 411~723bp 片段序列 (Figure 3),说明该产物为所需要的特异性片段。结果表明,本实验中

进行的扩增为特异性扩增。

2.2 动物模型的建立

原位肝癌种植术后 4 周,用水囊法动物 B 超检查 (Figure 4A,Figure 4B) 及 Elasto 超声弹力测试 (Figure 4C) 对荷瘤裸鼠原位肝脏移植瘤进行检查,结果显示除了 2 只裸鼠肝脏原位种植肿瘤未生长外,其余 8 只均成瘤且大小较为均一,平均原位种植大小为 (43±11)mm³(体积计算公式: $v=ab^2/2$,其中 a 为肿瘤最大径,b 为垂直于最大径的瘤直径)。

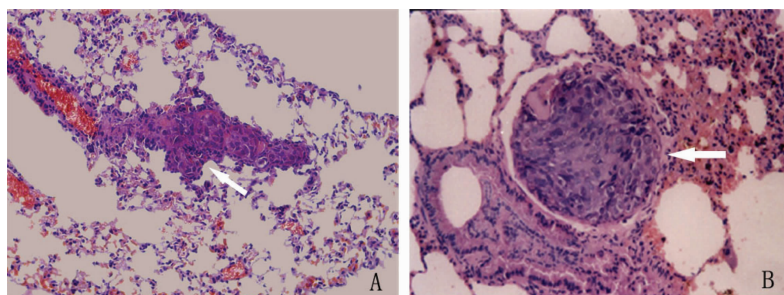


2.3 SSTR2 介导的 ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide 肝癌肺转移显像

核素显像前解剖 2 只荷瘤鼠 HE 染色观察肺转移情况,结果显示双肺均有多数肝癌转移灶,以上肺为主,部分切片中可见静脉瘤栓(Figure 5)。荷瘤裸鼠显像可见(Figure 6),A 为尾静脉给药 2h 显像,可见肝脏原位种植瘤(白色箭头)有较高浓度的放射性核素聚集,肝脏肿瘤轮廓清晰,其摄取比值(T/B)为 5.13 ± 1.26 ,双肺散在转移性肝癌(红色箭头)亦可见灶性 ^{99m}Tc 聚集,其 T/B 为 3.63 ± 0.73 ,双肾及膀胱由于排泄,有较高浓度核素聚集,T/B 为 23.50 ± 5.48 (肾脏)和 25.13 ± 5.97 (膀胱);B 为 5h 膀胱排空后的显像情况,膀胱已无明显的 ^{99m}Tc 浓集,其 T/B 为 0.13 ± 0.08 ,其他部位如心、脑、正常肺组织未见明显的放射性核素吸收,其 T/B 值分别为 0.03 ± 0.01 、 0.02 ± 0.01 、 0.26 ± 0.04 ,且与用药 2h T/B 值相比无显著性差异(P 值分别为 0.9887、0.4623、0.6202);肝脏原位肿瘤与肺转移灶的 T/B 值与用药 2h 相比亦无显著性差异(P 值分别为 0.4951 及 0.2647),但都显著高于心、脑、肺等正常组织($P < 0.05$)。

3 讨论

近些年来,大量的研究已证实 SSTR 在许多恶性肿瘤中呈高表达并存在于胃肠道、胰腺等许多正常组织中。然而这种表达视组织来源不同而有所差异,许多研究证实肿瘤组织主要表达 SSTR2,而人工合成的生长抑素类似物——奥曲肽能选择性地与 SSTR2 结合,为生长抑素类似物治疗那些高表达 SSTR2 的恶性肿瘤提供了可能,这在神经内分泌肿瘤、胰腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌、肝癌、消化系肿瘤



A:Pulmonary metastatic HCC;B:Malignant embolism in pulmonary vessel.

Figure 5 HE staining of pulmonary metastatic foci

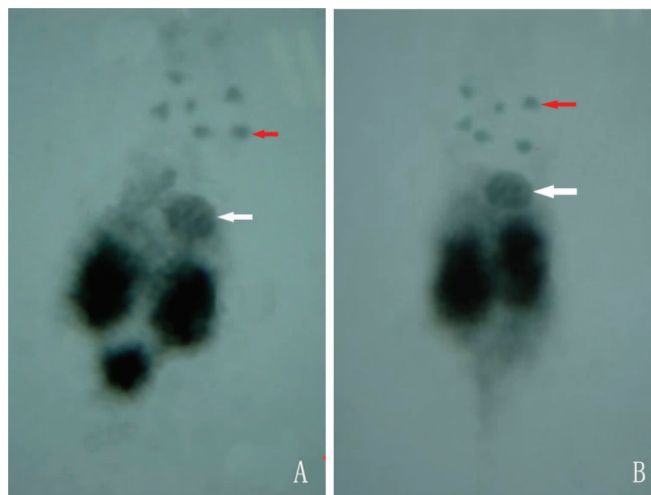


Figure 6 Representative images of ^{99m}Tc -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide scintigraphy taken by γ -camera

的初步治疗研究中得到证实,然而,单用奥曲肽治疗恶性肿瘤的疗效非常有限。因此,自本世纪初,许多研究开始利用放射性同位素(如 ^{111}In 、 ^{99m}Tc 、 ^{64}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{153}Sm) 标记生长抑素类似物来治疗一些高表达 SSTR2 的包括类癌、乳腺癌、小细胞肺癌、脑膜瘤、髓样甲状腺癌、胰腺癌等在内的恶性肿瘤并取得了一定的疗效^[6]。目前认为,放射性同位素标记奥曲肽用于某些恶性肿瘤的诊断、治疗的方法是可行的,尤其是对那些表达 SSTR2 的恶性肿瘤具有一定的应用价值。

原发性肝癌肺转移是肝癌复发和死亡的最主要的原因。在对肝癌肺转移的基础研究中,成功地建立肝癌肺转移的动物模型是其关键环节。然而在建立原位肝癌肺转移模型时,由于肝脏原位种植瘤体积非常小,单纯用体外 B 超检测来对原位种植瘤进行定性及定量测量大小实非易事^[7]。Elasto 超声弹力测

试是一项超声新技术,可利用恶性肿瘤组织超声弹力与正常组织不同来鉴别组织的良恶性^[8]。在本研究中,我们创新性地利用B超及Elasto超声弹力辅助建立裸鼠原位种植肝癌肺转移模型取得了成功(成模率80%),为闪烁扫描研究的开展提供了坚实的基础。用放射性核素标记奥曲肽用于原发性肝癌肺转移的示踪诊断及治疗的研究国内外尚未见报道。

研究表明,肝及肝细胞癌均表达SSTR^[9],其中许多肝癌细胞株主要呈SSTR2高表达。本研究初步证实了人高转移潜能的肝癌细胞株HCCLM6不仅高表达SSTR2,而且其肺转移灶对^{99m}Tc标记的奥曲肽具有明显的吸收,为进一步将放射性同位素(如¹¹¹In、⁹⁰Y等)标记奥曲肽用于肝细胞癌的靶向内放疗提供了实验基础,并为肝癌肺转移的治疗提供了新思路。

国外放射性同位素标记奥曲肽用于恶性肿瘤诊断及靶向放疗的研究中还发现,虽然肾脏并不表达SSTR,但由于放射性同位素标记奥曲肽主要依靠肾脏排泄,加之近端肾小管的再吸收作用,因此,这一螯合物具有一定的肾毒性^[10]。我们的实验发现肾脏和膀胱有较高的同位素浓集,这一现象与国外的相关研究结果类似。而当膀胱排空后扫描显示同位素在膀胱浓集现象基本消失,说明由于膀胱不表达SSTR2,因此,没有同位素摄取现象,而本试验所呈现的^{99m}Tc在膀胱的浓集是因为^{99m}Tc-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide代谢并经膀胱排泄所致。肝癌及其肺转移肿瘤组织在用药5h后仍有较高的同位素摄取比值,这一现象说明肿瘤组织的同位素^{99m}Tc摄取经SSTR2介导,具有较稳定的摄取率;而肺转移瘤尽管体积较小,在其高表达的SSTR2介导下,也能在闪烁扫描时被清晰地显示。同时我们也观察到,用药5h后肝脏原位肿瘤轮廓不及2h清晰,我们分析可能由以下因素造成:①胃肠道、胰腺、肝脏组织表达SSTR2造成一定的吸收率,但吸收速度由于表达SSTR2的差异不及肿瘤组织迅速;②^{99m}Tc-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide需要在肝脏代谢造成放射性核素在肝脏的浓集,而这种代谢所致的浓集具有一定的时间依赖性。

由于SSTRs在一些正常组织也有表达,因此我们也观察了其他正常组织的放射性同位素吸收情况,发现心、脑、肺正常组织均无明显放射性同位素

吸收现象。这一现象进一步说明正常组织表达SSTR2显著低于原发性肝癌及其肺转移瘤组织,并且具有较低的放射性同位素摄取比值。因此,若用放射性核素标记奥曲肽对原发性肝癌肺转移进行内放疗治疗时,正常组织所受的损伤应该会远远小于癌组织。

在放射性同位素靶向显像及治疗领域中,以往研究较多的是将放射性同位素与单克隆抗体进行标记,经过初步的临床使用已取得一定的疗效,尤其是治疗恶性淋巴瘤疗效较为显著。但是作为载体的单克隆抗体存在着非人源化、分子量较大(150kD)等缺陷使其临床应用受到极大的限制^[11]。而将放射性同位素与奥曲肽螯合所形成的螯合物,由于奥曲肽分子量小(≤ 50 kD)且能够选择性地与SSTR2结合,成为新的诊断和靶向放疗的研究热点。我们的研究不仅证实了这一螯合物与高表达SSTR2的HCCLM6人原发性肝癌有较好的结合性,而且对其肺转移灶有较好的示踪显像作用,因而我们认为放射性同位素标记奥曲肽能够成为新的诊断及治疗转移性肝癌的有效方法。由于这一方法的研究尚处于初期研究阶段,尚有如肾毒性的克服、标记后螯合物的稳定性、放射性核素的选择及其剂量等许多方面的问题尚需进一步的探索。

(致谢:感谢北京大学同位素中心向本研究惠赠DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide;同时感谢日本静岡综合病院消化内科Miki Shikemoto博士和Masataka Kikuyama教授对本研究的指导和帮助!)

参考文献:

- [1] Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(1): 53-73.
- [2] Gabrìdel M, Decristoforo C, Kendler C, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(4): 508-518.
- [3] Zhou DH, Ji WM, Wang HM. Debate and progress in liver transplantation in the treatment for liver cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2012, 18 (7): 481-484. [周丁华, 吉王明, 王虎明. 肝癌肝移植治疗的争论与进展[J]. 肿瘤学杂

- 志, 2012, 18(7):481-484.]
- [4] Aravalli RN, Cressman EN, Steer CJ. Cellular and molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma: an update [J]. Arch Toxicol, 2013, 87(2):227-247.
- [5] Heppeler A, Froidevaux S, Eberle AN, et al. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides [J]. Curr Med Chem, 2000, 7(9):971-994.
- [6] Nicolas G, Giovacchini G, Müller-Brand J, et al. Targeted radiotherapy with radiolabeled somatostatin analogs [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011, 40(1):187-204.
- [7] Shen FG. Research Progress in Animal Models of Liver Cancer [J]. Anhui Agri Sci, 2011, 20:12264-12266.[申凤鸽. 肝癌动物模型的研究及进展[J]. 安徽农业科学, 2011, 20:12264-12266.]
- [8] Grasso M, Blanco S, Raber M, et al. Elasto-sonography of the testis: preliminary experience[J]. Arch Ital Urol Androl, 2010, 82(3):160-163.
- [9] Yang SQ, Wu MQ, Li ZY. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2010, 13(4):288-290.[杨少奇, 武曼群, 李昭宇. 肝癌组织生长抑素受体亚型的表达及其意义 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(4):288-290.]
- [10] De K, Bhowmik A, Behera A, et al. Synthesis, radiolabeling, and preclinical evaluation of a new octreotide analog for somatostatin receptor-positive tumor scintigraphy[J]. Pept Sci, 2012. [Epub ahead of print]
- [11] Wang RF. Molecular functional diagnosis and targeted therapy for tumor[J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 16(6):421-422.[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.]

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会 第十二届全国学术大会征文及第一轮通知

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会第十二届全国学术大会将于 2013 年 9 月在杭州召开。会议由中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会主办, 浙江省肿瘤医院承办, 肿瘤学杂志社协办。

大会将介绍妇科肿瘤领域的新进展、新技术, 总结和交流临床诊断与治疗中存在的问题, 包括妇科肿瘤的基础研究、诊断学探索、规范化治疗、手术技巧、放化疗应用、靶向治疗及一些热点问题。对全程参会者将按规定授予国家级 I 类继续教育学分。

征文内容重点: ①妇科肿瘤诊断与治疗的临床总结与评价; ②妇科肿瘤相关基础研究; ③妇科肿瘤流行病学研究、筛查、实验室检查新技术等。欢迎全国各地相关专业的临床医师、科研人员和研究生踊跃报名和投稿。

征文要求: ①未公开发表的妇科肿瘤相关学术论文均可投稿, 务请注重科学性、先进性和实用性, 要求文字精炼、数据可靠。②投稿一律通过电子邮件完成, 文稿以附件形式发送至 zjsgyn@163.com, 提交全文的同时必须有 500~800 字以内的中文摘要。请注明第一作者的姓名、单位、科室、地址、邮编、联系电话、手机号码等, 邮件主题请标注“妇科肿瘤学术大会投稿”。③大会学术委员会将组织专家对论文进行审阅, 评审通过论文将收入《第十二届全国妇科肿瘤学术大会论文摘要汇编》。经作者同意, 优秀论文可推荐到有关杂志发表。④截稿日期 2013 年 8 月 20 日。所有论文恕不退还, 请作者自留底稿。