

^{131}I -c(RGD) $_2$ 在荷不同类型肿瘤小鼠中的生物分布与显像研究

张春丽¹, 郝攀¹, 成或², 马超¹, 马欢¹, 王荣福¹, 闫平¹,
康磊¹, 张丽¹, 王彦福¹, 郭凤琴¹, 李全忠¹, 张明霞¹

(1. 北京大学第一医院, 北京 100034; 2. 北京联合大学信息学院, 北京 100101)

摘要: [目的] 对 ^{131}I 标记的新型环 RGD 肽二聚体 [c(RGD) $_2$] 在荷 B16 和 U87 两种小鼠肿瘤模型中的生物分布和显像进行研究, 以探讨其应用于肿瘤血管生成显像和治疗的可能性。[方法] 采用 ChT 法对 c(RGD) $_2$ 进行 ^{131}I 标记, 标记产物经 Sephadex G10 分离纯化; 建立荷黑色素瘤 (B16) 和荷人神经胶质瘤 (U87) 的动物模型, 进行体内生物分布和显像研究, 分析 ^{131}I -c(RGD) $_2$ 在不同肿瘤中的摄取差异。[结果] ^{131}I 对 c(RGD) $_2$ 的标记率为 (76.35±2.33)%, 经 Sephadex G10 分离纯化后放射化学纯度达 (95.20±3.25)%; 静脉注射 24h 后, ^{131}I -c(RGD) $_2$ 在 B16 和 U87 肿瘤中的摄取率分别为 (0.18±0.02)ID%/g 和 (0.30±0.03)ID%/g, 两者具有显著统计学差异 ($P<0.001$); 肿瘤与肌肉 (T/M) 摄取比值分别为 4.42±1.70 与 4.29±1.32, 肿瘤与血液 (T/B) 摄取比值分别为 2.27±0.45 与 5.00±0.63。荷 B16 肿瘤小鼠全身显像在静脉注射 24h 后可见肿瘤影像, 但肿瘤与周围组织对比度较低; 而荷 U87 肿瘤裸鼠全身显像静脉注射 3h 后即可见清晰的肿瘤影像, 随时间延长, 肿瘤与周围组织对比度增高。[结论] ^{131}I 标记的新型环 RGD 肽二聚体在肿瘤组织中有较高的摄取率, 但在不同肿瘤中的摄取有较大的差异, 其在 U87 肿瘤中摄取率更高, 对 U87 肿瘤显像清晰, 有可能应用于肿瘤血管生成显像和治疗效果预测。

关键词: 整合素 $\alpha_3\beta_3$; RGD 肽; 放射性核素标记; 放射性核素显像

中图分类号: R73; R445.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)11-0875-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.11.B002

The Biodistribution and Imaging of ^{131}I -c(RGD) $_2$ in Mice Bearing Different Kinds of Tumor

ZHANG Chun-li¹, HAO Pan¹, CHENG Yu², et al.

(1. Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;

2. School of Information, Beijing Union University, Beijing 100101, China)

Abstract: [Purpose] To study the biodistribution and imaging of a ^{131}I labeled novel disulfide bridged RGD peptide dimer [c(RGD) $_2$] in mice bearing B16 and U87 tumors, and to investigate its possibility for tumor angiogenesis imaging and therapy. [Methods] c(RGD) $_2$ was labeled with ^{131}I by ChT method and purified with Sephadex G10. The tumor models of mice bearing melanoma B16 and glioma U87 xenografts were established. The biodistribution and imaging were performed by injecting the labeled peptide into the tumor models. The difference of ^{131}I -c(RGD) $_2$ uptake in two kinds of tumor was analyzed. [Results] The ^{131}I labeling efficiency and radiochemical purity were (76.35±2.33)% and (95.20±3.25)%, respectively. The tumor uptake of the labeled peptide in B16 and U87 at 24h post-injection were (0.18±0.02)ID%/g and (0.30±0.03)ID%/g, with significant difference ($P<0.001$). The T/Ms were 4.42±1.70 and 4.29±1.32. The T/Bs were 2.27±0.45 and 5.00±0.63. For melanoma B16, tumor was visualized only when 24h post-injection and the contrast was poor, whereas tumor was clear for glioma U87 3h post-injection and the contrast was sharper with time lasted. [Conclusion] The novel ^{131}I labeled peptide c(RGD) $_2$ has high uptake in tumor but the difference of uptake in different tumors is significant. ^{131}I -c(RGD) $_2$ has high uptake in glioma U87 and the images of U87 tumor is clear, which suggests its possibility in tumor angiogenesis imaging and therapy.

Subject words: integrin $\alpha_3\beta_3$; RGD peptide; radionuclide labeling; radionuclide imaging

肿瘤血管生成是肿瘤生长、浸润、转移中不可缺

少的生物过程, 肿瘤血管生成显像可显示肿瘤血管生成情况, 在肿瘤的早期诊断、疗效评价、治疗方案制定及预后评估中具有重要的指导作用。整合素 $\alpha_3\beta_3$ 受体在新生血管内皮细胞和多种肿瘤细胞表面

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(7112129); 放射性药物教育部重点实验室开放基金(0707)

通讯作者: 张春丽, 研究员, 博士; 北京大学第一医院核医学科, 北京市西城区西什库大街8号(100034); E-mail: zhangcl0326@sina.com

收稿日期: 2014-06-30; **修回日期:** 2014-08-08

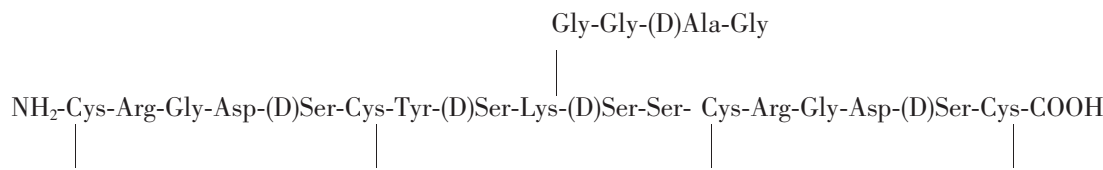
高度表达,在肿瘤血管生成中起关键作用,目前已成为肿瘤诊断与治疗的一个重要靶点^[1]。含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)三肽序列的多肽可特异地与 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合,放射性核素标记的 RGD 肽已应用于肿瘤血管生成显像与治疗研究^[2-6]。但目前研究较多的 RGD 肽为酰胺键成环的环五肽及其多聚体,其环化过程相对困难,而二硫键成环的 RGD 肽较容易合成。因此,我们根据文献报道的构效关系研究结果及化学修饰方法设计了二硫键成环的新型 RGD 肽二聚体。本研究用 ¹³¹I 进行标记,对其在荷黑色素瘤 B16 和人神经胶质瘤 U87 小鼠中的生物分布与显像进行研究,以探讨其应用于肿瘤血管生成显像和治疗的可能性。

1 材料与方法

1.1 材 料

仪器:电子天平:HANGPING FA1104,购自上海精科电子天平公司; γ 计数器:FT609,购自北京四新科技开发公司;活度计:RM905,购自中国剂量研究院;SPECT显像仪:GE-MPR,购自美国GE公司。

主要试剂:RGD 肽二聚体,简称为 c(RGD)₂,氨基酸序列为:



由上海吉尔公司合成,经 HPLC 分析纯度 >95%,其结构通过质谱(MS)认证;氯胺-T:分析纯(A.R),购自上海国药集团化学试剂有限公司;Na¹³¹I 溶液:放射化学纯度>95%,原子高科股份有限公司(北京)产品;其他试剂均为 A.R,购自北京化学试剂公司。

小鼠黑色素瘤 B16 细胞株:购自北京大学医学部病理教研室。

1.2 ^{131}I 标记

采用氯胺 T(ChT)法进行标记。50 μ g/100 μ l c(RGD)₂ 置于 0.5mol/L pH7.4 的磷酸缓冲液中,加入 ¹²⁵I-NaI 溶液,再加入新鲜配制的 ChT 溶液使其终浓度为 0.9 μ g/ μ l,振荡反应 2min,立即加至 Sephadex G10 层析柱进行分离纯化。标记与纯化均在室温

(20~25℃)下进行。

标记率和标记产物的放射化学纯度用纸层析法测定,支持物为新华 1# 滤纸,展开剂为正丁醇/乙醇/氨水=5/1/2(体积比), ^{131}I -c(RGD)₂ 的 R_f 为 0~0.1,游离 ^{131}I 的 R_f 为 0.4~0.6 与 0.9~1.0。

1.3 荷瘤动物模型的建立

昆明种小鼠(无特定病原体级,即 SPF 级):购自北京大学医学部实验动物科学部,体重 15~17g,颗粒饲料喂养,符合实验动物质量标准。

黑色素瘤 B16 细胞常规培养于含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,对数生长的细胞经胰酶消化后培养基重悬收集细胞,用无菌生理盐水调整细胞密度 10^7 个/ $100\mu\text{l}$ 备用。75% 的酒精消毒小鼠前肢腋下皮肤,取已调整好密度的 B16 细胞接种于昆明种小鼠右前腋部皮下,每只小鼠接种约 10^7 个细胞。当肿瘤直径为 1.0~1.5cm 时用于生物分布或显像研究。

荷人神经胶质瘤 U87 裸鼠由北京大学提供,肿瘤直径约为 1.5cm。

1.4 荷瘤小鼠体内生物分布

荷黑色素瘤 B16 小鼠 5 只, 荷人神经胶质瘤 U87 裸鼠 3 只, 每只荷瘤鼠经尾静脉注射 185kBq ($5\mu\text{Ci}$)/0.17 μg ^{131}I -c(RGD) $_2$ 100 μl , 于注射 24h 后断

颈处死小鼠。
解剖取心、肝、脾、肺、肾、胃、肠、膀胱、肌肉、长骨、肿瘤等

组织,称重并测定放射性计数,计算每克组织百分摄取率(ID%/g,即每克组织的放射性计数/注入的总放射性计数 $\times 100\%$)和靶与非靶的放射性比值(T/NT,即每克肿瘤组织的摄取率/每克正常组织的摄取率)。

1.5 荷瘤小鼠显像

为避免显像过程中甲状腺对 ^{131}I -c(RGD) $_2$ 脱落的 ^{131}I 的大量摄取而影响肿瘤的显像,实验前 3d 在小鼠饮水中加入 0.1% 的碘化钾以封闭甲状腺对 ^{131}I 的摄取。荷黑色素瘤 B16 小鼠与荷人神经胶质瘤 U87 裸鼠各 2 只,经尾静脉注射 7.4MBq (200 μCi) ^{131}I -c(RGD) $_2$,于注射 3、5、24h 后行全身显像。显像条件: 矩阵 256 $\times$ 256, 能峰 365keV, 放大系数 1 倍, 采集 100K 计数。

1.6 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行统计分析。生物分布实验结果用平均值±标准差表示, ^{131}I -c(RGD) $_2$ 在黑色素瘤 B16 和人神经胶质瘤 U87 两种肿瘤中摄取率的差异采用独立样本 t 检验进行统计学分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 c(RGD) $_2$ 的质谱分析结果与 ^{131}I 标记

MS 结果显示, $m/z=1027.15$ ($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 峰)。 c(RGD)_2 的相对分子量为 2 052.3, 与理论值一致。

^{131}I 对 c(RGD)_2 的标记率为 $(76.35\pm 2.33)\%$, 标记产物经 Sephadex G10 柱分离纯化, 放射化学纯度达 $(95.20\pm 3.25)\%$ 。

2.2 荷瘤小鼠体内的生物分布

静脉注射 ^{131}I -c(RGD) $_2$ 后, 肾脏放射性计数较高, 胃的放射性计数也相对较高; 肿瘤与肾的摄取比在两种肿瘤模型中均小于 1。静脉注射 24h 后, ^{131}I -c(RGD) $_2$ 在黑色素瘤 B16 中的摄取率为 $(0.18\pm 0.02)\text{ID\%/g}$, 在人神经胶质瘤 U87 中的摄取率为 $(0.30\pm 0.03)\text{ID\%/g}$, 对两者进行独立样本 t 检验, 提示两组间差异具有显著统计学意义 ($t=6.90, P<0.001$)。荷 B16 小鼠的肾脏摄取明显高于荷 U87 裸鼠, 对于其他正常组织, ^{131}I -c(RGD) $_2$ 在两种肿瘤模型中的生物分布相近 (Table 1)。除膀胱和肌肉外, U87 肿瘤的 T/

NT 值均高于 B16。除肾脏、膀胱和胃以外, 静脉注射 24h 后荷 B16 小鼠的 T/NT 均大于 2; 荷 U87 裸鼠的 T/NT 均大于 3.75 (Figure 1)。

2.3 荷瘤小鼠显像

对于荷黑色素瘤 B16 小鼠, 由于肾脏摄取远高于其他组织器官, 而且采集方式为定计数采集, 故静脉注射 3~5h 后全身显像肿瘤组织的计数较低, 难以清晰显示; 24h 后可见肿瘤影像, 但肿瘤与周围组织对比度较低 (Figure 2)。对于荷人神经胶质瘤 U87 裸鼠, 静脉注射后 3h 肿瘤即可清晰显影, 随时间延长, 正常组织放射性减低, 肿瘤与正常组织对比度增高 (Figure 3)。

Table 1 The biodistribution of ^{131}I -c(RGD) $_2$ in two kinds of tumor models [(mean±standard deviation) ID%/g]

Tissues	B16 mice(n=5)	U87 mice(n=3)
Tumor	0.18±0.02	0.30±0.03
Bladder	0.24±0.00	0.58±0.11
Stomach	0.21±0.06	0.26±0.07
Intestine	0.07±0.02	0.07±0.01
Kidney	3.69±1.55	0.49±0.06
Liver	0.06±0.00	0.07±0.01
Lung	0.09±0.02	0.08±0.02
Muscle	0.04±0.01	0.07±0.02
Bone	0.04±0.01	0.03±0.00
Heart	0.07±0.02	0.04±0.00
Spleen	0.07±0.00	0.07±0.02
Blood	0.08±0.01	0.06±0.01

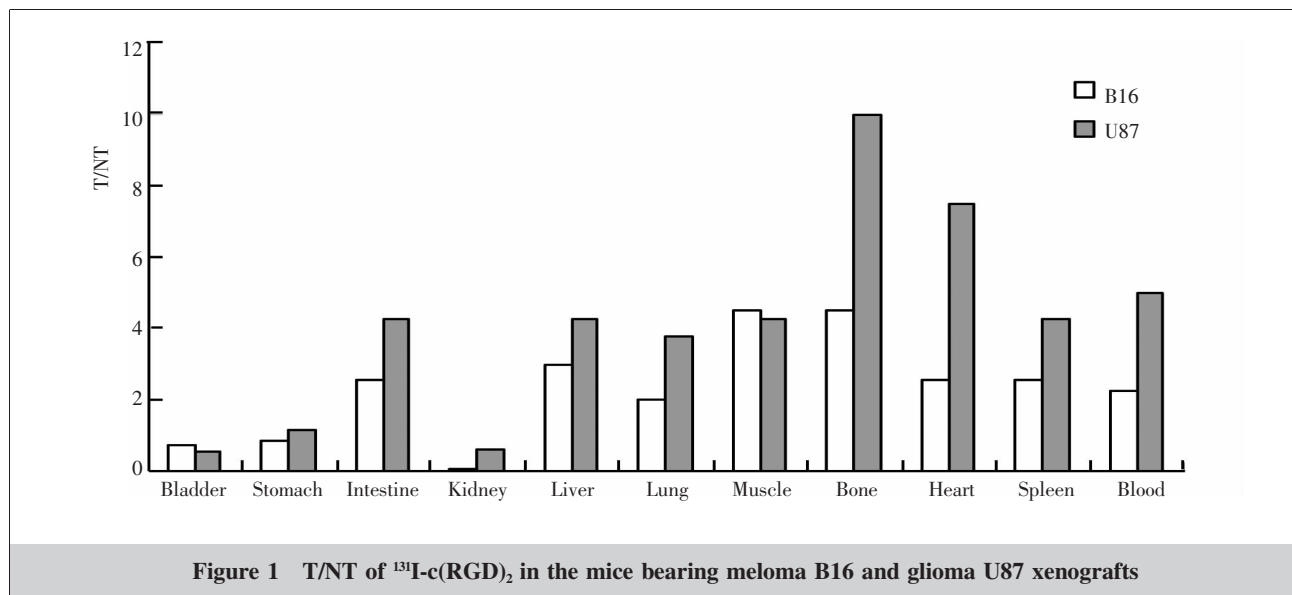


Figure 1 T/NT of ^{131}I -c(RGD) $_2$ in the mice bearing melanoma B16 and glioma U87 xenografts

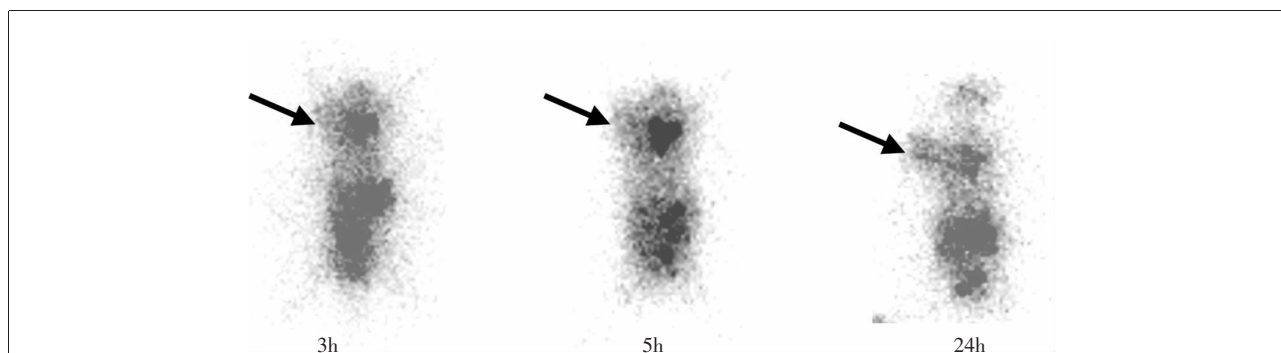


Figure 2 The images of mice bearing meloma B16 at different time post-injection (tumors were indicated by arrow)

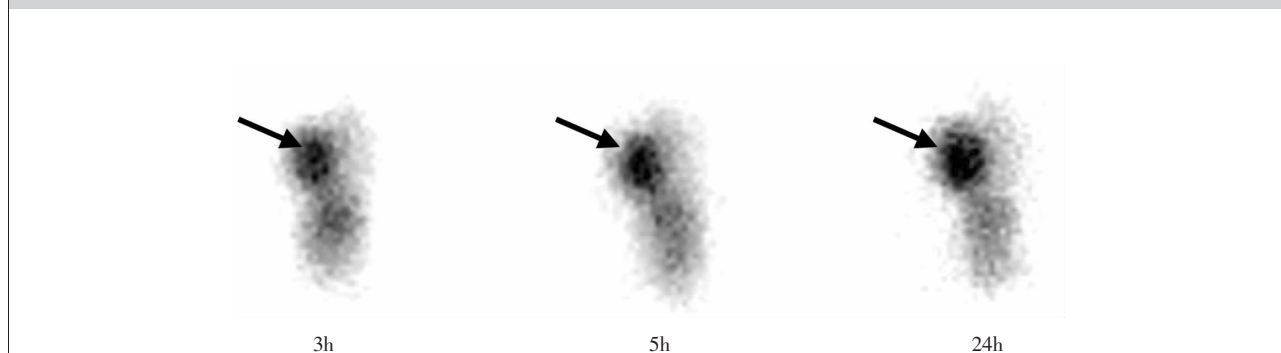


Figure 3 The images of mice bearing glioma U87 at different time post-injection (tumors were indicated by arrow)

3 讨 论

整合素是由 α 亚基和 β 亚基以非共价键结合而形成的跨膜异二聚体糖蛋白,属于 I 型膜蛋白。迄今已发现 18 种不同的 α 亚基和 β 亚基,组成 24 种整合素^[7]。整合素为细胞黏附分子家族的重要成员之一,主要介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质 (ECM) 之间的相互粘附,并介导细胞与 ECM 之间的双向信号传导。其在多种肿瘤细胞和新生血管内皮细胞中有高度表达,对肿瘤血管生成起着重要作用,其中 $\alpha_v\beta_3$ 对肿瘤血管生成的作用尤为重要^[1]。 $\alpha_v\beta_3$ 由 α_v 亚基 (CD51, 150kD) 和 β_3 亚基 (CD61, 105kD) 组成,能识别含 RGD 序列的多肽^[8]。因此,目前研究的针对 $\alpha_v\beta_3$ 受体的靶向药物主要为含 RGD 序列的多肽或基于 RGD 肽结构设计的小分子化合物。

自 20 世纪 80 年代 RGD 肽被发现能高特异性与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合以来,放射性核素标记的不同的 RGD 结构序列成为整合素受体显像与治疗研究的热点。目前,已有 ^{99m}Tc ^[9]、 ^{18}F ^[10]、 ^{64}Cu ^[11] 等标记的

RGD 肽应用于动物实验研究及临床研究中,其中, ^{18}F 标记的糖基修饰的 RGD 肽以及 RGD 肽二聚体已应用于临床研究^[10],表明其具有潜在的临床应用价值。但目前放射性核素标记的 RGD 肽在人体中的靶本比仍不十分理想,其在肿瘤治疗方面的研究尚有待深入,筛选和寻找亲和力和特异性更高的 RGD 肽结构,并对其进行适当的化学修饰,仍是目前肿瘤分子核医学中 $\alpha_v\beta_3$ 受体显像与研究的重要方向。

以酰胺键成环的环五肽 cyclo(-Arg-Gly-Asp-DPhe-Val-) 是早期发现的对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体具有亲和活性的 RGD 肽类配体,以其作为先导化合物,对其进行结构修饰,得到了不少有价值的化合物。Healy 等^[12]通过嗜菌体展示库技术发现,由 2 个半胱氨酸形成二硫键而成环的 RGD 肽对 $\alpha_v\beta_3$ 受体具有亲和性。与以酰胺键成环的 RGD 肽相比,二硫键环刚性更强,-Arg-Gly-Asp-位置相对固定。并且,二硫键环化较酰胺键相对容易。我们根据文献报道的构效关系研究结果设计了二硫键成环的 RGD 肽,并通过分子对接能量打分方式对配体结合状态进行评

估,筛选出一种新型结构的环 RGD 肽二聚体,经放射性碘(^{131}I 与 ^{125}I)标记,作为 $\alpha_v\beta_3$ 受体的特异性放射性配体,其放射化学纯度大于95%,对 $\alpha_v\beta_3$ 受体的亲和常数 K_a 为 $(0.137\pm 0.057)\times 10^9/\text{M}$,并具有良好的体外稳定性,具有开发成为 $\alpha_v\beta_3$ 受体靶向药物的潜在价值^[13]。

从生物分布结果可以看出,静脉注射24h后, ^{131}I -c(RGD)₂在黑色素瘤B16和胶质瘤U87中的摄取率分别为 $(0.18\pm 0.02)\text{ID\%/g}$ 和 $(0.30\pm 0.03)\text{ID\%/g}$,与正常组织相比,肿瘤摄取率高于除肾脏、膀胱和胃以外的其他组织,除肾脏、膀胱和胃外,荷B16小鼠的T/NT均大于2,荷U87裸鼠的T/NT均大于3.75。一般显像要求T/NT需达到1.4~1.9^[14],因此,c(RGD)₂有可能用放射性核素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 或 ^{131}I 标记,应用于肿瘤血管生成显像。

文献报道的RGD肽在肿瘤中的摄取率差别很大,摄取率不仅与RGD肽的结构有关,还与肿瘤类型有很大关系。尽管新生血管生成是肿瘤的共同特征,但不同类型的肿瘤表面及新生血管内皮细胞表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的水平有很大差异,因此,对RGD肽的摄取率存在很大差异。本研究中, ^{131}I -c(RGD)₂在静脉注射24h后, ^{131}I -c(RGD)₂在人神经胶质瘤U87中的摄取率显著高于在黑色素瘤B16中的摄取率($P<0.001$),与文献报道的U87肿瘤对 $\alpha_v\beta_3$ 受体具有高表达一致^[15]。目前,靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的药物在抑制肿瘤生长、浸润、转移中得到越来越多的应用^[16],由于不同肿瘤中整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的水平具有很大差异,针对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的药物对不同肿瘤的治疗效果也会存在较大差异,通过放射性核素标记的RGD肽进行肿瘤显像,有可能在预测整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体靶向药物的疗效,筛选适合整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体靶向药物治疗的患者中具有重要应用前景。

^{131}I -c(RGD)₂在荷黑色素瘤B16和人胶质瘤U87小鼠体内非肿瘤组织的生物分布具有以下特点:其血液清除迅速,静脉注射24h后血液中已降低到很低水平;肺与肌肉亦呈低水平放射性分布,这些特点有利于获得高质量的影像; ^{131}I -c(RGD)₂的另一个显著特点是其主要通过肾脏清除,极少部分经胆道系统分泌,肝脏摄取低,肿瘤与肝脏摄取比值较高。静脉注射24h后, ^{131}I -c(RGD)₂在荷B16小鼠肿瘤与肝脏的摄取比值可达3.05,在荷人神经胶质瘤U87裸鼠

肿瘤与肝脏的摄取比值可达4.29,表明在多肽分子中引入亲水性的丝氨酸可减少肝摄取。未经化学修饰的RGD肽通常肿瘤与肝脏摄取比值较低,如Haubner等^[17]报道的含二硫键的环五肽RGDFV和van Hagen等^[18]报道的RGDVK,有相当部分经肝胆系统排泄。由于肝脏体积大,并且其放射性清除一般较为缓慢,因此肝脏对放射性药物的高摄取会使该药物的显像应用受到很大限制, ^{131}I -c(RGD)₂肝脏摄取低,在显像应用中将具有一定优势。从生物分布结果还可以看出,胃中放射性计数比较高,考虑其原因是由于 ^{131}I -c(RGD)₂进入体内后有部分脱碘,脱落的游离碘被胃黏膜摄取所致,可通过预先给予非放射性碘封闭胃黏膜减少 ^{131}I -c(RGD)₂的胃摄取。

在荷瘤鼠影像中,由于荷黑色素瘤B16小鼠的肾脏摄取远高于其他组织器官,而且采集方式为定计数采集,静脉注射3~5h后全身显像中肿瘤未见显影,24h后可见肿瘤影像,但肿瘤与周围组织对比度较低;而在荷胶质瘤U87裸鼠中全身显像静脉注射3h后肿瘤即可清晰显示,随时间延长,肿瘤与周围组织对比度增高。生物分布与显像结果均表明,c(RGD)₂经发射 γ 射线的放射性核素(如 ^{131}I)标记,有望成为一种具有潜在临床应用价值的肿瘤新生血管显像剂。

参考文献:

- [1] Huang YP, Lin JH, Lin ZX. The role of integrin in $\alpha_v\beta_3$ in tumor angiogenesis[J]. China Cancer, 2007, 16 (1): 35-38. [黄云鹏, 林建华, 林志雄. 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在肿瘤血管生成中的作用[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(1): 35-38.]
- [2] Israel I, Richter D, Stritzker J, et al. PET imaging with [^{68}Ga]NOTA-RGD for prostate cancer: a comparative study with [^{18}F]Fluorodeoxyglucose and [^{18}F]Fluoroethylcholine [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2014, 14(4): 371-379.
- [3] Liu HJ, Wang RF, Zhang CL. Research progress in application of RGD peptides in imaging and treatment for cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2008, 14(8): 620-622. [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.]
- [4] 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.
- [5] Cui YG, Zhang CL, Wang RF, et al. An experimental study on targeted therapy of radioiodinated cyclic cRGD

- peptide on melanoma bearing mice [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine, 2009, 29(2):92-95.[崔永刚, 张春丽, 王荣福, 等. ^{131}I -cRGD 环肽对荷黑色素瘤小鼠的靶向治疗作用[J]. 中华核医学杂志, 2009, 29(2):92-95.]
- [6] Di LJ, Zhang XC, Zhang CL, et al. Research progress of peptide tumor receptor imaging agent RGD[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2007, 14(1):58-61. [邸丽娟, 张旭初, 张春丽, 等. RGD 肽类肿瘤受体显像剂的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2007, 14(1):58-61.]
- [7] Plow EF, Haas TA, Zhang L, et al. Ligand binding to integrins[J]. J Biol Chem, 2000, 275(29):21785-21788.
- [8] Zhang CL, Yang M, Wang RF. The structure-activity relationship of RGD peptides binding to $\alpha_v\beta_3$ integrin and radiolabeled ligand design[J]. Journal of Chinese Oncology, 2009, 15(1):76-81.[张春丽, 杨铭, 王荣福. RGD 肽与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合的构效关系及放射性标记配体的设计[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(1):76-81.]
- [9] Ji S, Czerwinski A, Zhou Y, et al. (99m)Tc-Galacto-RGD₂: a novel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled cyclic RGD peptide dimer useful for tumor imaging[J]. Mol Pharm, 2013, 10(9):3304-3314.
- [10] Haubner R, Maschauer S, Prante O. PET Radiopharmaceuticals for imaging integrin expression: tracers in clinical studies and recent developments[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:871609.
- [11] Yapp DT, Ferreira CL, Gill RK, et al. Imaging tumor vasculature noninvasively with positron emission tomography and RGD peptides labeled with copper 64 using the bifunctional chelates DOTA, oxo-DO3a and PCTA[J]. Mol Imaging, 2013, 12(4):263-272.
- [12] Healy JM, Murayama O, Maeda T, et al. Peptide ligands for integrin $\alpha_v\beta_3$ selected from random phage display libraries[J]. Biochemistry, 1995, 34(12):3948-3955.
- [13] Zhang L, Zhang CL, Yan P, et al. Design, preparation and characterization of cyclic RGD dimer for targeting integrin $\alpha_v\beta_3$ [J]. Journal of Convergence Information Technology, 2011, 6(12):442-450.
- [14] Buraggi CL. Radioimmunodetection of cancer [J]. J Nucl Med and Allied Sci, 1985, 29(3):261-267.
- [15] Chen ZY, Zhao Y, Tao T. Progress in RGD peptide-mediated targeted therapy and imaging for glioma [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2013, 44(3):290-295.[陈中亚, 赵雁, 陶涛. RGD 肽介导的脑胶质瘤靶向治疗和显像的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(3):290-295.]
- [16] Kurozumi K, Ichikawa T, Onishi M, et al. Cilengitide treatment for malignant glioma: current status and future direction[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52(8):539-547.
- [17] Haubner R, Wester HJ, Reuning U, et al. Radiolabeled $\alpha_v\beta_3$ integrin antagonists: a new class of tracers for tumor targeting[J]. J Nucl Med, 1999, 40(6):1061-1071.
- [18] van Hagen PM, Breeman WA, Bernard HF, et al. Evaluation of a radiolabelled cyclic DTPA-RGD analogue for tumour imaging and radionuclide therapy [J]. Int J Cancer, 2000, 90(4):186-198.