

^{131}I -c(RGD) $_2$ 环肽及其联合基因治疗对荷神经胶质瘤裸鼠模型肿瘤抑制作用

马欢, 刘敏, 陈雪祺, 孙宏伟, 闫平, 王荣福, 张春丽

(北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要: [目的] 探讨 ^{131}I 标记的 c(RGD) $_2$ 对荷神经胶质瘤裸鼠模型的治疗作用, 并与放射敏感性启动子 E8 和 CD/5-FC 自杀药物系统进行联合治疗, 拟建立一种具有特异性和高效性的恶性肿瘤靶向治疗方式。[方法] 建立荷神经胶质瘤 U87 裸鼠模型 30 只, 瘤体直径约 14mm 时, 随机分为 6 组, 每组 5 只: ①生理盐水组; ② ^{131}I -c(RGD) $_2$ 11.1MBq 组; ③ ^{131}I -c(RGD) $_2$ 18.5MBq; ④ ^{131}I -c(RGD) $_2$ 18.5MBq+LV 组: 连续 2d, 瘤体内注射方式将 $5 \times 10^6 \text{U}/25 \mu\text{l}$ 的重组慢病毒载体 E8-codA-GFP LV 转染至肿瘤, 然后通过尾静脉将 18.5MBq ^{131}I -c(RGD) $_2$ 注入到小鼠体内; ⑤ ^{131}I -c(RGD) $_2$ 18.5MBq+LV+5-FC 组: 同④, 将同量慢病毒载体转染至瘤内, 同时腹腔注射 10 mg 前体药物 5-FC 连续 7d。⑥ ^{131}I -对照肽 18.5MBq 组(序列: YKAREC)。观察各组裸瘤肿瘤体积和质量的变化。[结果] 治疗结束后, ②、③、④、⑤、⑥组抑瘤率分别为 36.75%、41.39%、43.63%、44.87%、3.31%。对瘤体质量进行比较, 只有生理盐水组与③、④及⑤组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而③、④及⑤组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。[结论] ^{131}I -c(RGD) $_2$ 能抑制 U87 神经胶质瘤的生长, 对神经胶质瘤的治疗有潜在价值。但 ^{131}I -c(RGD) $_2$ 联合放射敏感性启动子 E8 和 CD/5-FC 自杀系统对于肿瘤细胞的治疗并没有达到统计学上的预期的效果, 可能与开始治疗时的瘤体体积过大或者样本量小有关。

主题词: 放射敏感性启动子; CD/5-FC 自杀系统; 基因治疗; ^{131}I -c(RGD) $_2$

中图分类号: R730.264 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)10-0837-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B001

^{131}I -c(RGD) $_2$ Combined Lentiviral Vector E8-codA-GFP in Treatment of Human Glioblastoma in Nude Mice

MA Huan, LIU Min, CHEN Xue-qi, et al.

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of ^{131}I -c(RGD) $_2$ combined with lentiviral vector (LV) E8-codA-GFP in treatment of human glioblastoma in nude mice. [Methods] Thirty nude mice xenografted with human glioblastoma U87 MG were randomly divided into six groups. Group 1 was injected with normal saline as control group; group 2 was injected with ^{131}I -c(RGD) $_2$ 11.1 MBq; group 3 was injected with ^{131}I -c(RGD) $_2$ 18.5 MBq; in group 4 the xenografts were infected with the lentiviral vector by intratumor injection of $2 \times 10^8 \text{ TU}/25 \mu\text{L}$ of E8-codA-GFP LV for 2 days and then were injected intravenously with 18.5 MBq ^{131}I -c(RGD) $_2$; in group 5 the ^{131}I -c(RGD) $_2$ 18.5 MBq and LV were given as group 4, then 10mg prodrug 5-FC was injected i.p. for 7 days; group 6 was given ^{131}I -scrambled peptide 18.5 MBq. After 28 days the animals were sacrificed and the tumor volume, weight and net weight were measured in 6 groups. [Results] Compared to group 1, after 28 d of treatment the tumor inhibition rates in group 2, 3, 4, 5 and 6 were 36.75%, 41.39%, 43.63%, 44.87%, 3.31%, respectively. There were significant differences in tumor weight between group 1 and groups 2, 3, 4, 5 ($P < 0.05$), but no significant differences were observed among groups 2, 3, 4, 5 ($P > 0.05$). [Conclusion] ^{131}I -c(RGD) $_2$ can effectively inhibit tumor growth in human glioblastoma tumor bearing mice, but no synergistic effect is observed when it is combined with radiation sensitive E8 promoter and CD/5-FC suicide gene system.

Subject words: radiation-responsive promoter; CD/5-FC suicide system; gene therapy; ^{131}I -c(RGD) $_2$

放射敏感性基因启动子序列可在电离辐射作用下诱导下游基因表达, 将放射敏感性启动子序列

连接于自杀基因 DNA 的上游, 构建重组慢病毒载体, 包装重组慢病毒颗粒, 以重组慢病毒感染细胞, 以放射性核素的电离辐射作用作为启动自杀基因转录的开关, 在空间和时间上调控自杀基因的表达, 通过放射性核素的电离辐射效应联合基因治疗, 可在肿瘤组织局部产生协同抗肿瘤细胞作用, 从而在提

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(放射敏感性基因联合放射免疫治疗对膀胱癌的治疗作用与毒性研究)(7112129)

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: 2016-10-21; **修回日期:** 2017-01-14

高对肿瘤组织的杀伤作用的同时,减少辐射损伤和化疗药物治疗造成的全身毒副效应^[1]。

Egr-1 基因启动子可在电离辐射诱导下可被激发,*Egr-1* 基因启动子的放射性诱导响应序列位于启动子“增强区”,含 CC(A/G)₆GG 10 个碱基,又称为 CArG 元件。电离辐射产生的活性氧作用于 CArG 元件,继而启动下游基因表达^[2,3]。含 4 个及以上 CArG 元件的合成启动子在受到相同剂量辐射时,其下游基因表达明显增加,而当 CArG 元件数量增至 6~9 个,报告基因表达增至最高^[4]。将 CD 基因与辐射敏感性启动子连接后,可在电离辐射作用下通过 CD/5-FC 自杀基因/前体药物系统产生放射增敏效应。

CD 基因的表达产物为胞嘧啶脱氨酶,给予前体药物 5-FC 后,胞嘧啶脱氨酶将 5-FC 转化为细胞毒性药物的 5-Fu,随后代谢成 5-FuTP 或 5-FduTP (5'-磷酸-5-氟脱氧尿嘧啶),前者可以整合到 RNA,干扰 RNA 合成;后者抑制腺苷酸合成酶,干扰 DNA 的合成,致使细胞死亡。同时 5-Fu 能为减少细胞核酸的形成,抑制细胞修复,减少 S 期的抗放疗细胞,从而达到放疗增敏剂的作用^[5]。此外,CD/5-FC 系统还可表现出明显的“旁观者效应”,对肿瘤细胞发挥更为有效的杀灭作用。

在前期试验中我们构建了含 8 个 CC(A/T)₆GG 十个碱基的重复序列(即 CArG 元件)的启动子 *E8*、CD 治疗基因及 GFP 报告基因的重组慢病毒载体 *E8-codA-GFP LV*,同时给予前体药物 5-FC,CD 基因表达的胞嘧啶脱氨酶可以将 5-FC 转化为抗肿瘤药物 5-Fu,在体外膀胱癌细胞水平证实其具有辐射诱导杀伤作用^[6],同时在膀胱癌的动物模型水平也得到了验证。

本部分我们研究了 ¹³¹I-c(RGD)₂ 靶向整合素 αvβ3 受体放射性核素内照射治疗对神经胶质瘤荷瘤模型肿瘤生长的抑制作用。并利用前期构建的重组慢病毒载体 *E8-codA-GFP LV*^[1],研究了 ¹³¹I-c(RGD)₂ 联合 *Egr-1* 启动子调控的自杀基因/前药系统 CD/5-FC 对神经胶质瘤肿瘤的生长有无协同抑制作用。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器:γ 计数器:FT163,购自北京核仪器厂;放

射性活度仪:RM905,购自中国剂量研究院。

主要试剂:RGD 肽二聚体,简称为 c(RGD)₂,结构如 Figure 1;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;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。U87 神经胶质瘤细胞株:购自北京大学医学部病理教研室。

1.2 ¹³¹I-(RGD)₂ 的制备与纯化

多肽 c(RGD)₂ 采用 CH-T 法标记,将 50 μg c(RGD)₂ 溶于 100 μl pH 7.4 的 0.5M 的磷酸盐缓冲液中,然后向上述反应液中加入 10 μl Na¹³¹I 溶液,同时加入 ChT 溶液,使 ChT 的终浓度为 0.9 μg/μl,总反应体积不超过 200 μl,室温下震荡反应 2 min。

立即将标记物经 Sephadex G10 柱层析分离纯化,用 pH 7.4 的 0.05 M 磷酸盐缓冲液冲洗,收集淋洗液 0.5 ml/管,测定每管的放射性计数。第一个计数峰值管为 ¹³¹I-c(RGD)₂,采用纸层析法测定标记率与放化纯度,展开剂为正丁醇:无水乙醇:0.5 M 氨水=5:1:2(V:V:V),R_f 为 0~0.1。

1.3 动物模型的建立

实验选用 4 周龄雌性裸鼠 BALB/c 裸鼠,体重 20~22g,遵循无菌操作原则将前述培养的 U87 神经胶质瘤细胞悬液 1×10⁷/120 μl 以皮下注射的方式注入到每只裸鼠的右前腋下。裸鼠于北京大学第一医院动物实验中心饲养,饲养条件为无特殊病原体环境。治疗实验开始瘤体直径约 14mm。在治疗开始前,用 0.5%的碘化钠饮用水预处理 3d,以阻断实验过程中甲状腺组织对放射性碘的摄取。

1.4 荷瘤裸鼠模型分组

取 30 只荷瘤裸鼠,随机分为 6 组,每组 5 只。第 1 组为生理盐水组,第 2 组为 ¹³¹I-c(RGD)₂ 11.1MBq 组,第 3 组为 ¹³¹I-c(RGD)₂ 18.5MBq,第 4 组为 ¹³¹I-c(RGD)₂ 18.5MBq+LV 组,第 5 组为 ¹³¹I-c(RGD)₂ 18.5MBq+LV+5-FC 组,第 6 组为 ¹³¹I-对照肽 18.5MBq 组(对照肽序列:YKAREC)。

1.5 慢病毒感染 U87 神经胶质瘤

在前期研究中发现 pE8-CD 感染细胞后最高转染率出现在 48h,因此本实验在治疗实验开始前 48h,进行荷瘤裸鼠 U87 实体瘤的感染实验。连续 2d 同一时刻,在 ¹³¹I-c(RGD)₂ 18.5MBq+LV 组和 ¹³¹I-c(RGD)₂

18.5MBq+LV+5-FC 组的实体瘤内,注射含 5×10^6 TU/51 μ l,E8-codA-GFP LV 的慢病毒,其余 5 组瘤体内注射相同体积的 0.9%的生理盐水。

1.6 治疗实验

病毒转染细胞 48h 后,对 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 11.1MBq 组,通过尾静脉注射 11.1MBq $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 。 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq 组、 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV+5-FC 组和 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV 组通过尾静脉注射 18.5MBq $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$, $^{131}\text{I-}$ 对照肽 18.5MBq 组尾静脉注射 18.5MBq $^{131}\text{I-}$ 对照肽。之后称取 50mg 的 5-FC,溶解在 2ml 0.9%的生理盐水中, $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV+5-FC 组每只裸鼠腹腔注射 10mg/400 μ l,连续注射 7d。其余 5 组每只裸鼠腹腔持续 7d 注射同体积 0.9%的生理盐水。

治疗后第 1 周,每天用游标卡尺测量瘤体的长径(a)和短径(b),1 周后隔天测量。以公式 $V = ab^2/2$ 计算肿瘤体积,治疗周期为 28d。治疗结束后,断颈处死小鼠,称取小鼠体重,剥离肿瘤,称取瘤体的质量,并按公式计算抑瘤率。抑瘤率=(空白对照组平均瘤质量-实验组的平均瘤质量)/空白对照组平均瘤质量。治疗过程中,如有裸鼠死亡,应于死后立即称取尸体重量,后剥离肿瘤,称取瘤体重量。

1.7 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件分析数据,实验数据以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析比较各组间的差异,两两比较采用 LSD (最小显著差异法), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

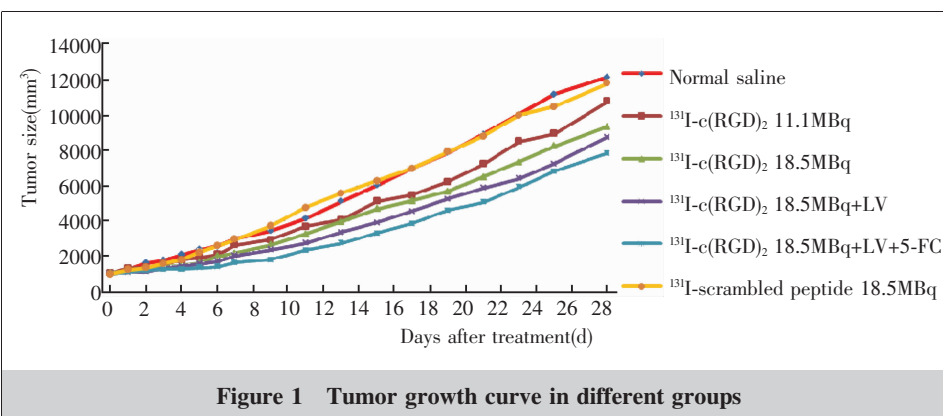
2.1 放射性核素标记

$^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 标记率为 76.35% $\pm$ 2.33%,放化纯大于 95%。

2.2 各组荷瘤裸鼠肿瘤生长情况

治疗初始,各组裸鼠肿瘤体

积大小相近,差异无统计学意义 ($F=1.500, P=0.414$),随着时间的延长,各组裸鼠肿瘤体积逐渐增大,生理盐水组及 $^{131}\text{I-}$ 对照肽组肿瘤增长速度最快,而 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV+5-FC 治疗组瘤体增长速度最慢(Figure 1)。治疗结束后,剥离肿瘤标本,可见肿瘤包膜完整,与肌肉粘连不明显,有一定活动



度,表面血管增生明显。

在治疗 28d 的过程中,没有小鼠出现死亡,治疗结束后,各组裸鼠的瘤体大小、瘤质量及抑瘤率如 Table 1 所示。各组瘤质量比较差异有统计学意义 ($F=4.783, P=0.007$),进一步用 LSD 法进行两两比较,生理盐水组与 $^{131}\text{I-}$ 对照肽 18.5MBq 组之间差异无统计学意义 ($P=0.091$),而与 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 11.1MBq 组、 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq 组、 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV 组及 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV+5-FC 组之间差异均有统计学意义 ($P=0.004, 0.004, 0.001, 0.001$),而 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 11.1MBq 组与 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq 组、 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq 与 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV 组, $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV 组与 $^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV+5-FC 组之间差异均无统计学意义 ($P=0.659, 0.658, 0.369$)。

治疗结束后,各组小鼠净体质量(净体质量=小

Table 1 Inhibition rate of each group

Group	Tumor volume (mm ³)	Tumor weight (g)	Inhibition rate (%)
Normal saline	12129.00 $\pm$ 2715.37	12.08 $\pm$ 3.35	—
$^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 11.1MBq	10780.61 $\pm$ 3588.04	7.64 $\pm$ 1.86	36.75
$^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq	9343.73 $\pm$ 1235.08	7.08 $\pm$ 1.55	41.39
$^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV	8744.81 $\pm$ 1198.12	6.81 $\pm$ 1.28	43.63
$^{131}\text{I-c(RGD)}_2$ 18.5MBq+LV+5-FC	7852.92 $\pm$ 1946.67	6.66 $\pm$ 0.84	44.87
$^{131}\text{I-scrambled peptide}$ 18.5MBq	11793.46 $\pm$ 3731.33	11.68 $\pm$ 1.71	3.31

鼠体质量-瘤质量)分别为:20.94±3.01、22.62±2.36、21.82±2.72、20.09±2.26、23.00±2.43、21.95±2.55g,差异均无统计学意义($F=0.942$, $P=0.481$)。

3 讨论

^{131}I 用于核素靶向治疗优势^[7]:①发射 607keV 的 β -射线,有效射程可达 50 或更多肿瘤细胞,对周围未结合上核素的异质性癌细胞或整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 表达阴性细胞也有杀伤效应;②半衰期适宜;③发射 γ 光子适合显像,有利于在治疗过程中监测患者的病情变化。

Buckley 等^[8]发现,RGD 肽可直接进入细胞而不与整合素受体结合,导致 Caspase-3 的前体 Procaspase-3 活化,诱导细胞启动凋亡程序。RGD 肽与 ^{131}I 联合,RGD 既可以作为载体,将 ^{131}I 靶向性地导入肿瘤部位,也可自身作用于肿瘤细胞,对肿瘤细胞特异性双重地杀伤,减少肿瘤治疗中对正常组织细胞的损害。

本课题研究了 ^{131}I 标记的新型 RGD 多肽 c(RGD)₂ [^{131}I -c(RGD)₂] 靶向整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体放射性核素内照射治疗联合 Egr-1 启动子调控的自杀基因/前药系统 CD/5-FC 对神经胶质瘤的治疗作用。治疗第 28d 时,与生理盐水组相比,抑瘤率大小顺序为: ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq+LV+5-FC 治疗组> ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq+LV 组> ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq 组> ^{131}I -c(RGD)₂ 11.1MBq> ^{131}I -scrambled 多肽 18.5MBq 组。瘤质量的大小顺序为:生理盐水组> ^{131}I -对照肽 18.5MBq 组> ^{131}I -c(RGD)₂ 11.1MBq> ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq 组> ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq+LV 组> ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq+LV+5-FC 治疗组。生理盐水组与 ^{131}I -c(RGD)₂ 11.1MBq、 ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq 组、 ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq+LV 组及 ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq+LV+5-FC 组之间差异有统计学意义,说明 ^{131}I -c(RGD)₂ 可以靶向神经胶质瘤,抑制神经胶质瘤的生长,对神经胶质瘤的治疗有潜在价值。

将 ^{131}I -c(RGD)₂ 的治疗剂量由 11.1MBq 增加至 18.5MBq 时,瘤质量由 7.64±1.86g 减为 7.08±1.55g,瘤质量差异无统计学意义,表明增大给药剂量后,瘤质量虽然有减少,但并没有达到统计学上的差异。本实

验中 ^{131}I -c(RGD)₂ 组每只小鼠尾静脉注射的剂量是根据本实验室以往的实验工作经验确定的,该实验中可能给予 11.1MBq 治疗剂量的 ^{131}I -c(RGD)₂ 已经能够足够抑制神经胶质瘤的生长。 ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq+LV 组与 ^{131}I -c(RGD)₂ 18.5MBq+LV+5-FC 组比较也无统计学差异,表明 ^{131}I -c(RGD)₂ 联合放射敏感性启动子 E8 和 CD/5-FC 自杀系统对肿瘤细胞的杀伤作用也没有明显的阳性结果,考虑与开始治疗时肿瘤体积稍大,而给予的慢病毒量相对过少有关。在观察后期,PBS 组小鼠的全身体质量相对较大,去除瘤体后小鼠却较其他组瘦小,净体质量差异无统计学意义。

崔永刚等^[9]用 ^{131}I 标记 RGD 肽 cyclo(H-Cys-Arg-Gly-Asp-Try-Cys-OH)用于荷 B16 黑色素瘤小鼠肿瘤治疗研究。在治疗第 28d 时,治疗组的肿瘤抑制率达 65.72%。Mitra 等^[10]用 250 μCi 90Y 标记的 RGD4C 对荷 DU145 人前列腺癌裸鼠动物模型进行治疗,在治疗 21d 时肿瘤的抑制达 63%。本研究中 ^{131}I -c(RGD)₂ 可以靶向神经胶质瘤,抑制神经胶质瘤的生长,对神经胶质瘤的治疗有潜在价值。 ^{131}I -c(RGD)₂ 靶向核素内照射治疗联合放射敏感性启动子 Egr-1 调控 CD 自杀基因治疗,可以抑制肿瘤的生长,但是没有达到统计学上的协同治疗效果,且抑瘤率均低于上述两项研究^[9,10],考虑与开始治疗时肿瘤体积稍大,而给予的慢病毒量相对过少有关。 ^{131}I -c(RGD)₂ 主要经泌尿系统排泄,因此肾毒性可能是限制其治疗剂量的关键因素,在 ^{131}I -c(RGD)₂ 能够作为肿瘤诊治药物应用于临床之前,应进一步对泌尿系统的辐射剂量进行研究,确定具有良好疗效且毒性较小的治疗剂量。

参考文献:

- [1] Li L, Zhang CL, Yan P, et al. Construction and ^{125}I induced-expression in EJ cells of lentiviral vector carrying radiation-responsice promoter and CD gene [J]. Journal of Isotopes, 2012, 25(3): 165-170. [李玲, 张春丽, 闫平, 等. 放射敏感性启动子调控 CD 基因/5-FC 自杀系统慢病毒载体的构建及 ^{125}I 诱导表达的研究[J]. 同位素, 2012, 25(3): 165-170.]
- [2] Datta R, Rubin E, Sukhatme V, et al. Ionizing radiation activates transcription of the EGR1 gene via CAR elements[J].

- Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(21): 10149–10153.
- [3] Datta R, Taneja N, Sukhatme VP, et al. Reactive oxygen intermediates target CC (A/T)6GG sequences to mediate activation of the early growth response 1 transcription factor gene by ionizing radiation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(6): 2419–2422.
- [4] Scott SD, Joiner MC, Marples B. Optimizing radiation-responsive gene promoters for radiogenetic cancer therapy [J]. Gene Therapy, 2002, 9(20): 1396–1402.
- [5] Jiang T, Zhao PL. Suicide gene targeted therapy in tumor[J]. Modern Oncology, 2014, 22(9): 2251–2255. [蒋涛, 赵培林. 肿瘤自杀基因治疗[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(9): 2251–2255.]
- [6] Li L, Zhang CL, Kang L, et al. Enhanced EJ cell killing of (125)I radiation by combining with cytosine deaminase gene therapy regulated by synthetic radio-responsive promoter[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2015, 30(8): 342–348.
- [7] Wu Q, Zhang JH, Wang RF. Overview and progress in radionuclide for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2014, 20(11): 904–907. [吴茜, 张建华, 王荣福. 放射性核素在分化型甲状腺癌诊疗中的应用现状和进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(11): 904–907.]
- [8] Buckley CD, Pilling D, Henriquez NV, et al. RGD peptides induce apoptosis by direct caspase-3 activation [J]. Nature, 1999, 397(6719): 534–539.
- [9] Cui YG, Zhang CL, Wang RF, et al. An experimental study on targeted therapy of radioiodinated cyclic cRGD peptide on melanomabearing mice [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2009, 29(2): 92–95. [崔永刚, 张春丽, 王荣福, 等. ¹³¹I-cRGD 环肽靶向治疗作用对荷黑色素瘤小鼠的治疗作用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2009, 29(2): 92–95.]
- [10] Mitra A, Nan A, Papadimitriou JC, et al. Polymer-peptide conjugates for angiogenesis targeted tumor radiotherapy[J]. Nucl Med Biol, 2006, 33(1): 43–52.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。