

肿瘤血管内皮生长因子受体 PET 示踪剂研究进展

唐 萌, 吴文凯

(中国协和医科大学 中国医学科学院 肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: 对血管内皮细胞生长因子受体(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)的结构、功能及生理作用, VEGFR 的靶向抗肿瘤新生血管生成药物及其研究进展, VEGFR 的 PET 示踪剂分类, ^{18}F 标记的 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂类示踪剂合成和标记方法及体内分布等方面的进展做了简要叙述。

关键词: 正电子放射性示踪剂; 血管内皮生长因子受体; 肿瘤

中图分类号: R817.4; R730.26 文献标识码: A 文章编号: 1000-7512(2007)03-178-07

Development of the PET Tracer of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor in Tumor

TANG Meng, WU Wen-kai

(Cancer Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract: The structure, function and physiological effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the tumor angiogenesis targeting therapy of its tyrosine kinase receptor (VEGFR) are described respectively. The classification of the PET tracer of VEGF as well as the synthesis method of VEGFR tyrosine kinase inhibitors labeled ^{18}F and distribution are also introduced briefly.

Key words: positron radioactive tracer; vascular endothelial growth factor receptor; tumor

自从 1983 年 WAGNER 开创性应用 PET 显像设备进行人脑受体研究以来,已经有越来越多的学者从事 PET 受体研究,并建立了各种受体显像方法,特别是在肿瘤受体显像的研究方面有了很大进展。

PET 受体显像是建立在放射性核素示踪技术基础上的无创成像技术。它是利用放射性核素标记的配体与靶组织高亲和力受体的特异性结合,显示受体的空间分布、密度和亲和力的大小,是集配体-受体高度特异性和高度敏感性于

一身的体内功能性显像方法。受体显像具有探测体内微量受体分布、受体活性的功能。随着分子影像技术研究的不断深入,受体显像已经成为分子影像领域的重要组成部分,并受到越来越多的重视^[1]。虽然目前肿瘤受体显像剂还处于研究发展阶段,种类还较少,但是肿瘤受体显像剂在肿瘤诊断、分期、治疗方案制定和临床疗效观察中发挥的作用已经被临床认可^[2]。

实体瘤(Solid Tumor)组织由瘤细胞和间质构成,后者主要包括血管、淋巴管、结缔组织、炎

细胞和细胞外基质等成分。肿瘤内的血管是新生的,通过血管生成来完成^[3]。肿瘤血管生成(Tumor Angiogenesis)是肿瘤细胞的浸润、迁移、增殖的重要过程,肿瘤血管生成不仅受到促血管生成的酶、生长因子及受体的控制,同时也受到细胞粘附分子的调节。在血管生成的过程中,内皮细胞必须先从周围细胞中游离出来,然后进入到其他组织。实体瘤的生成和转移依赖于血管生成。当肿瘤长大到约 1 mm 时,靠弥散所得的营养已不能维系其生长所需,如果没有血管提供营养,肿瘤细胞将停止生长并死亡,也不可能经血液播散。恶性肿瘤的生长和转移与肿瘤区域的血管密切相关,肿瘤区域的新生毛细血管是肿瘤赖以生长和生存的物质基础,肿瘤细胞需要新生血管为迅速生长的肿瘤提供营养并为其排出代谢物。事实上,此时肿瘤细胞及肿瘤浸润炎性细胞(如:巨噬细胞或肥大细胞)产生了大量促血管生成因子,介导肿瘤血管的形成;肿瘤组织由之得到充分的营养供给后,便会迅速生长,并可出现细胞脱离,随肿瘤血管系统发生转移。

目前已知促进肿瘤血管生成的调节因子有 10 余种,其中研究最多的是血管内皮细胞生长因子(VEGF),它是血管内皮细胞生长特异的有丝分裂原和血管通透性因子。VEGF 及其酪氨酸激酶受体 VEGFR 在肿瘤的新生血管生成、维持肿瘤中既存的血管方面具有极其重要的作用,是阻断肿瘤新生血管生成中的重要靶点。

PET 是目前最佳活体监测肿瘤发生、发展过程的分子影像设备。研究实体瘤表皮生长因子受体和肿瘤血管内皮生长因子受体的 PET 示踪剂对肿瘤早期诊断、肿瘤分期、疗效监测具有重要的价值。特别是最近几年在筛选肿瘤靶向治疗药物的研究中,PET 实体瘤表皮生长因子受体和肿瘤内皮生长因子受体显像已经成为 PET 临床应用研究的热点和重点。本文仅就 PET 肿瘤血管内皮生长因子受体示踪剂研究进展进行综述。

1 VEGF 的结构、功能及生理作用

人和动物的各种肿瘤细胞均可产生 VEGF,肾小球、心肌细胞和表皮细胞在特定的条件下可产生 VEGF,风湿性关节炎的血管翳和糖尿病、眼病等也产生 VEGF,在胚胎发育、伤口愈合、组

织修复、黄体形成中都有 VEGF 的表达。上述产生 VEGF 的病理生理过程的共同特点是均有新生血管的生成和组织高度血管化。VEGF 相对分子质量为 34 000~45 000,其糖蛋白单体以二硫键结合成二聚体才具有生物活性。现已发现的 VEGF 家族成员包括 VEGF-A(即通常所指的 VEGF)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子(Placenta Growth Factor,PIGF)。VEGF 的 8 个外显子组成的单一基因转录后,经不同的剪切方式可得到 7 种不同的同工型,其氨基酸残基数分别为 121、145、148、165、183、189、206,体内最常见的是 VEGF₁₆₅,VEGF₂₀₆ 较少见,只在胎肝中有发现。不同类型的 VEGF 具有相同的生物活性。其中,VEGF₁₂₁ 和 VEGF₁₆₅ 以可溶性方式分泌,易达靶细胞;另外几种 VEGF 以与细胞表达蛋白多糖结合的形式存在。多数组织以 VEGF₁₆₅ 表达为主。最近有研究^[4-5] 证明,VEGF 在组织器官的发生、正常状态的维持、多种肿瘤的发生、发展以及转移中都发挥着重要作用。

VEGF 选择性直接作用于血管内皮细胞膜上的 III 型氨酸激酶受体 FLK 和 KDR,这两种受体主要分布在内皮细胞上,极少数细胞如造血细胞、单核细胞和黑色素细胞也有少量表达,但只有内皮细胞对 VEGF 有应答反应。FLK-1 和 KDR 均与 VEGF 有极强的亲和力。KDR 传导有丝分裂、化学趋化性、细胞变形等,FLK-1 可能参与调节内皮细胞分化、血管形成等。

已发现的 VEGF 受体有 4 种:VEGFR1(FLK-1,fms 样酪氨酸激酶-1)、VEGFR2(FLK-1,胎肝激酶-1、KDR,含激酶插入功能区受体)、FLK-4(淋巴管内皮细胞 VEGF 相关受体)和 NRP-1(神经纤毛蛋白-1),由含 7 个免疫球蛋白样结构的细胞外区、膜区及酪氨酸激酶区组成,均是跨膜受体。其共同特点是催化域内有酪氨酸激酶插入区。该酪氨酸激酶的活性通过受体和配体结合而激活,由受体磷酸化而引起细胞内许多酶和其他反应,但在细胞的生长和分化中起重要作用且与内皮细胞的增殖和血管生成有关的只有 FLK-1(KDR)^[3]。它在胚胎血管内皮细胞中表达较高,而在成熟血管内皮细胞表达下降。在肿瘤组织中,FLK-1 主要表达于肿瘤血管内皮细胞,而在肿瘤上皮细胞中不表达或低表

达。这说明 FLK-1 在促进血管发生及再生中起着非常重要的作用。FLK-1 和 VEGF 的亲合力相对于 FLT-1 较弱,但是它的酪氨酸蛋白激酶活性很高,激活后参与促进血管内皮细胞有丝分裂、趋化等多种功能^[6-7]。NAKOPOULOU 等^[8]通过研究乳腺癌细胞增殖指数与 FLK-1 表达的相互关系,发现了二者呈正相关,证明了 FLK-1 在血管通透性升高和肿瘤血管生成过程中起主要作用,且 VEGF 还通过 FLK-1 促进乳腺癌细胞增殖。NAOYO 等^[9]用免疫组织化学法对 80 例卵巢癌标本进行了检查,结果显示,肿瘤组织中 VEGF-C 和 FLK-1 浓度高低反映了肿瘤侵袭性的强弱,所以他们认为 VEGF-C 和 FLK-1 能作为评估患者预后的明确指标。在 VEGFR 系统中,可以通过应用特异性酪氨酸激酶抑制剂达到血管靶向治疗的目的。

2 VEGFR 的靶向抑制肿瘤新生血管生成的药物及研究进展

以 VEGF 及其受体为靶点,通过制备相应的抑制剂或拮抗剂抑制 VEGF 或 VEGFR 表达,或阻止二者结合,或阻断该信号传导途径的其他环节从而达到遏制肿瘤生长和转移的目的,是当前抗肿瘤治疗的又一研究热点。VEGFR 类抗肿瘤新生血管生成的治疗药物对于实体瘤治疗已经在发挥重要的作用^[10]。一些特异性 VEGFR 的 PET 示踪剂也是从 VEGFR 靶向治疗药物中筛选而来,了解 VEGFR 靶向抗肿瘤药物进展对于开发新型 PET 的 VEGFR 示踪剂具有重要的意义。目前除了第一个被 FDA 批准上市的 Avastin 以外,还有数十个候选抗肿瘤血管生成抑制剂正在进行各期临床试验。

2.1 Avastin (Bevacizumab)

Avastin,又名 Bevacizumab,是 Genentech 公司研制的抗 VEGF 的人源化单克隆抗体^[11],2004 年 2 月被美国 FDA 批准上市,与 5-FU 联合静脉用药作为一线治疗用药治疗复发性或转移性结肠癌。Avastin 通过抑制 VEGF 干扰肿瘤的血液营养供应,从而阻断肿瘤的生长和转移,是 FDA 批准的第一个针对肿瘤新生血管生成的新药。对其他肿瘤的评价,如肾癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、卵巢癌、黑色素瘤的临床试验仍在进行之中。其最严重的副作用是引起胃肠道穿孔,伤口愈合困难和出血。

2.2 AE-941 (Neovastat)

AE-941 是 NCI 研发的一种可口服的特异性靶向基质金属蛋白酶的抑制剂,属软骨提取物,目前正在进行临床 III 期研究^[12]。研究显示,其成分中含有 TIMP 样蛋白,可以被 TIMP 抗体所识别,具有抑制多种基质金属蛋白酶(MMPs),包括 MMP-2、MMP-9、MMP-12 的明胶酶和弹性蛋白酶活性,特异性地抑制内皮细胞增殖。作为肿瘤新生血管生成抑制剂正在对肺癌、皮肤鳞癌、转移性胰腺癌进行单药和/或联合用药的临床 III 期研究。

2.3 SU6668

SU6668 是 Sugen 公司研发的 KDR/FGFR1(Fibroblast Growth Factor Receptor,成纤维细胞生长因子受体)/PDGFR β 的 ATP 竞争性小分子抑制剂^[13-15]。SU6668 在分子结构上属 indolin-2-one 类化合物,目前正处于 II 期临床研究阶段。SU6668 的体内抗癌活性也与其抗肿瘤新生血管生成密切相关,而不是直接抑制肿瘤细胞生长。体外实验中,SU6668 对肿瘤细胞的细胞毒作用很弱,抑制肿瘤细胞生长的 IC₅₀ 值高于 15 $\mu\text{mol/L}$ 。然而在体内,SU6668 具有明显的抗肿瘤作用,它不仅能明显抑制裸小鼠皮下移植瘤的生长,而且能使已成型的裸小鼠皮下移植瘤消退。另外,在用 SU6668 治疗后,肿瘤的血管密度明显下降。

VEGF 是众多对血管生长有诱导作用的因子中仅作用于血管内皮细胞的因子,也仅在血管内皮细胞上发现有其极高亲和力的位点。在实体肿瘤新生血管的形成中具有不可低估的作用,影响肿瘤的生长、浸润和远处转移。肿瘤细胞和肿瘤血管中的 VEGF 作为能被检测的成分,可成为一项有用的生物学指标,在肿瘤的诊断、靶向定位治疗和预后判断中起重要作用^[16-17]。

3 VEGF 的 PET 示踪剂分类

肿瘤新生血管正电子放射性示踪剂一般是从抗肿瘤新生血管 VEGFR 抗体、VEGFR 酪氨酸激酶的小分子抑制剂、整合素蛋白、基质金属蛋白酶类肿瘤治疗药物中筛选而来。血管内皮生长因子受体 PET 正电子放射性示踪剂按照示踪剂前体生物学性质不同可以分为 VEGF 抗体类、多肽类和小分子竞争性抑制剂三类,具体情况列于表 1。从表 1 可以看出,从单抗、多

肽及小分子竞争性抑制剂三个研究方向均可以进行 VEGF 的正电子放射性示踪剂研究。在实体瘤中一般均存在 VEGF 受体的过度表达,所以当肿瘤生长到一定程度时 VEGF 抗体就能够特异性地与实体瘤的 VEGF 结合,这样抗体显像就可以监测肿瘤的发生、发展过程。

新增殖的内皮细胞必须与原血管内皮细胞之间形成特定的连接,才能使血管芽胚不断向前延伸。在此过程中细胞黏附分子起着重要的作用。细胞黏附分子整合素家族的表达对血管内皮细胞向血管外的迁移和存活起着重要的作用。整合素在此过程中具有内皮细胞迁移导向和信息传递的双重功能。在浸润和迁移过程中,内皮细胞与基底膜的相互作用是通过整合素蛋白介导的,同样在血管生成的最后步骤,包括毛细血管的组建和内皮细胞极性的确定,都需要细胞-细胞,细胞-基质间的相互作用调节^[18]。整合素蛋白(Integrin)是一类细胞粘附受体(Adhesion Receptor),由 a、b 两个亚基组成,亚基间的相互组合可以有 20 多种。对于内皮细胞来说,有多种不同的整合素蛋白与基底膜上不同蛋白结合。整合素蛋白 $\alpha_n\beta_3$ (基质大分子和蛋白酶的受体)在血管生成过程中起非常重要的作用,它能够特异地结合 RGD 序列(Arg-Gly-Asp, RGD)。在成熟的血管内皮细胞中几乎测不到 $\alpha_n\beta_3$ 的表

达,而在肿瘤等引发的血管生成中的表达增高。有报道整合素蛋白和 VEGF 在肿瘤血管生成中具有一定程度的交互作用,它们之间更详细的关系还有待于进一步研究^[19-20]。

多肽和单抗制备过程相对复杂。目前还不能直接标记多肽和单抗,尽管有文献^[21]报道采用化学选择性的策略标记多肽已经取得初步成果,但是还存在不能一步完成标记的问题。另外单抗和多肽类在使用过程需要高度注意患者过敏现象,在注射剂量上要求具有高比活度的标记示踪剂。相应的是对于 VEGF 小分子竞争性抑制剂类要求就低的多,而且使用方便。特别是可以采用简单合成方法获得 PET 的示踪剂,所以小分子竞争性抑制剂示踪剂受到研究者的关注。目前常用的 3 种肿瘤新生血管的 PET 示踪剂临床应用比较列于表 2。

4 小分子 VEGF 类的 PET 示踪剂

小分子 VEGFR 类的 PET 示踪剂在合成和临床应用中具有很多优点,而且现有的肿瘤靶向治疗药物大多是苯胺唑啉类小分子 VEGFR 抑制剂,所以近几年采用小分子 VEGFR 抑制剂作为 PET 示踪剂的文献报道明显增多。在小分子竞争性抑制剂中,由于选择侧链和官能团的不同,其结构之间也存在明显的差异。几种 VEGF

表 1 肿瘤新生血管 PET 显像正电子放射性示踪剂分类

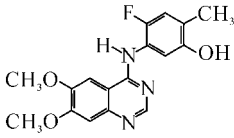
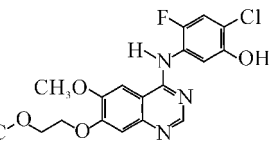
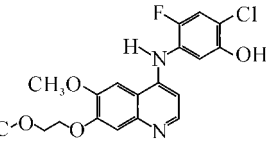
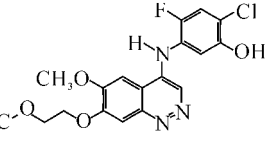
种类	常用示踪剂	显像机理	临床使用化疗药物
抗体类	^{18}F -VEGF165 ^{124}I -VEGFR 抗体 ^{64}Cu -DOTA-VEGF121 ^[22]	抗体特异性和 VEGF 结合	贝伐单抗(Bevacizumab)
多肽类	^{18}F -RGD ^[23] ^{18}F -FBEM-SRGD2	与整合素特异性结合 与整合素特异性结合	AE-941 (Neovastat)
小分子竞争性抑制剂	^{18}F -苯胺基唑啉	与 VEGF 受体竞争性结合 KDR 靶向抑制剂	SU6668 ZD6474

表 2 三种不同肿瘤新生血管 PET 显像剂比较

组别	抗体类	多肽类	小分子竞争性抑制剂
示踪剂前体的合成	复杂	复杂	容易
采用 ^{18}F 标记技术	复杂	复杂	容易 (可以采用一步法完成)
临床显像效果	一般	最佳	较好
显像过程	复杂	复杂	简单

小分子竞争性抑制剂 PET 示踪剂结构、亲和力比较列于表 3。从表 3 可以看出,并不是结构复杂的小分子和 VEGF 亲和力就高,这一点是在设计新型 VEGF 的 PET 示踪剂中值得重视的问题。

表 3 VEGFR 酪氨酸激酶小分子抑制剂类

抑制剂	IC ₅₀ /(nmol · L ⁻¹)		
	VEGFR-1	VEGFR-2	FGFR ^a
	30	3	2 500
	<2	<2	7 400
	3	<2	1 400
	50	4	>33 000

5 ¹⁸F 标记 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂

VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂类正电子放射性示踪剂可以采用多种正电子放射性核素进行标记,如 ¹¹C、¹²⁴I、⁶⁸Ga 或 ¹⁸F^[7,19-21]。这些正电子放射性核素的半衰期分别为:20 min、4.18 d、68 min 和 110 min。临床前期和临床应用中一般采用半衰期较长的正电子放射性核素进行标记,但是由于 ¹²⁴I、⁶⁸Ga 不易获得,而 ¹¹C 半衰期太短使其应用受到限制,只有 ¹⁸F 标记的示踪剂能够保持原化合物的化学特异性。因此,目前主要采用 ¹⁸F 标记 VEGFR 小分子抑制剂类示踪剂。也有采用 ¹²³I、¹³¹I 等标记 VEGF 用于 SPECT 显像。由于 SPECT 分辨率、灵敏度比 PET 差,使

得 ¹²³I、¹³¹I 等标记的 VEGF 示踪剂的临床应用受到一定限制。

¹⁸F 标记的 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂类多数是基于苯胺喹啉类小分子化合物,对于该类化合物采用 ¹⁸F 进行亲核取代反应时,可以采用一步法和两步法。一步法是采用亲核取代法,在 N-取代芳环-4 氨基喹啉类的芳环侧链标记 ¹⁸F;两步法是先采用亲核取代法在芳环上用 ¹⁸F 取代 H 原子后再和喹啉连接。两种方法类似之处均是采用三氟甲磺酸酐基或对硝基苯磺酰基作为离去基团。目前一步法使用较多^[21-23],这主要是三氟甲磺酸酐基作为离去基团可以获得较高的标记率^[21]。

由于 ¹⁸F 标记小分子喹啉类正电子放射性示踪剂研究比较少,相应临床前期资料也非常有限。YANN 等报道 ¹⁸F 标记小分子喹啉类正电子放射性示踪剂注射后在动物体内 1 h 可以获得较高的靶与本底放射性摄取比,该类示踪剂在肝脏中有一定量摄取,主要通过肾脏排泄^[23-26]。

5.1 一步法标记

直接在喹啉 4 或 5 位侧链通过亲核取代反应引入 ¹⁸F 后获得的小分子正电子放射性示踪剂,标记率 >30%,放化纯度约为 98%。肿瘤模型研究显示注射后 1 h 能够得到最佳图像。采用一步法标记方法简单、快速,但是这一类示踪剂在体内稳定性较差,容易发生 ¹⁸F 脱离。另外,采用一步法合成 ¹⁸F 标记 VEGF 类小分子示踪剂时,需要对喹啉环甲氧基及环上的 N 进行保护,在合成结束后需要去除保护基。这样使合成过程变得非常复杂^[22]。对于正电子放射性示踪剂合成应该选择最少保护基和最少去除保护基的合成路径。无保护基合成过程应该是发展的方向。

HAN 等^[23]最近报道,采用 ¹²⁴I 标记的 ABT-737 用于 Bcl-2 类蛋白抑制剂和标记的 Wortmannin 作用于 PI-3 酶的 PET 显像剂均采用直接标记的方法。从理论和实际来看 ¹²⁴I 大多采用直接标记。

5.2 两步法标记

该方法是采用亲核取代反应先在芳香环标记 ¹⁸F,然后将标记的芳环和喹啉类连接。对于两步标记方法在标记芳环后再对苯环进行修饰要优于标记前对苯环修饰的方法,这主要是在

采用三氟甲磺酰三甲基作为亲核反应的取代基团时,该基团稳定性比较差,在高温、强酸、强碱的环境下季铵盐容易发生分解。在完成 ^{18}F 亲核取代反应后再在苯环接入其它基团就相对容易。另外在苯环上直接标记 ^{18}F 后具有高的稳定性,在体内不容易出现 ^{18}F 脱离的现象。这样能够保证成像的质量^[24]。参考文献采用该方法成功地进行了 Iressa 的 ^{18}F 标记。尽管该方法需要两步才能完成,但是采用两步合成法能够获得高比活度的示踪剂,这对于受体和酶类正电子放射性示踪剂显像是极为重要的。另外,两步合成方法也将副产物生成降低到最低程度。YING 等^[25]最近报道采用 ^{18}F 标记 BMS-354825 和 ST1571 就是采用两步法,并且获得高的比活度。

文献^[24-26]报道采用 ^{18}F 标记苯胺时,需要在第一步合成结束后先采用 HPLC 或 C18 柱对产物进行分离,第二步合成可以获得高的放化纯度。

综上所述,一步法标记和两步法标记各有优缺点。一步法简单、快速、能全自动化完成,但芳环 ^{18}F 容易脱离、副产物多;两步法费时、很难实现全自动化过程,但合成的产物稳定。采用两步法标记时,合成路径的选择,特别是合成起始化合物的选择非常重要。上述方法均是对初始化合物开始进行合成,合成步骤多,将影响合成最终产物纯度。目前,大多数 ^{18}F 标记反应中,三氟甲磺酰基或对硝基三氟甲磺酰苯仍然被用作离去基团,这样可以获得更高的标记率和缩短合成过程。

6 VEGFR 酪氨酸激酶类小分子抑制剂 PET 示踪剂的应用

PET 示踪剂除了用于肿瘤的早期诊断、治疗效果监测,还可以用于体内生物化学和生物学过程无创性研究及药物药代动力学研究^[21],如采用 ^{11}C -PD153035(表皮生长因子受体显像剂)指导临床筛选肺癌治疗药物选择已经获得满意的临床结果。也有人采用 ^{11}C -PD153035 研究对原发性肝细胞肝癌和肺癌早期诊断,并且获得初步经验。采用 ^{18}F -Iressa 类正电子放射性示踪剂成像,对于该类药物的肿瘤靶向治疗方案具有临床指导意义^[24]。采用 ^{123}I 标记 VEGF 进行动物实验证实肿瘤部位具有高的摄取率^[27]。

7 展 望

正电子放射性示踪剂对肿瘤、神经和心血管系统疾病的早期诊断、治疗方案制定、指导靶向治疗和疗效观察方面具有重要价值。

研究 ^{18}F 标记 VEGFR 酪氨酸激酶类小分子抑制类合成方法对于将 PET 从分子影像临床诊断扩大到指导靶向治疗的领域,以及深入从分子水平研究肿瘤等疾病发生、发展过程,为临床提供对肿瘤等疾病的无创伤性早期诊断、疗效监测,并协助临床制定治疗方案具有重要的临床价值。对 VEGFR 的 PET 示踪剂的深入研究,必将对人类彻底了解恶性肿瘤的生长和转移机制,并最终征服肿瘤产生深远影响^[28-30]。

参考文献:

- [1] 王世真. 分子核医学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2001: 269-282.
- [2] 谭天秩, 临床核医学[M]. 第二版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 1 182-1 192.
- [3] 陈意生, 史景泉. 肿瘤分子细胞生物学[M]. 北京:人民军医出版社, 2004: 15-20.
- [4] FAVIER J, PLOUIN PE, CORVOL P, et al. Angiogenesis and Vascular Architecture in Pheochromocytomas: Distinctive Traits in Malignant Tumors[J]. Am J Pathol, 2002, 161(4): 1 235-1 246.
- [5] 陈敬, 陈正堂, 邹岚. VEGF 真核双表达载体构建及对 Lewis 肺癌体外侵袭能力的影响[J]. 重庆医学, 2004, 33(7): 974-976.
- [6] SHIBUYA M. Structure and Dual Function of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1(FLK-1) [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(4): 409-420.
- [7] SHIBUYA M. Structure and Dual Function of VEGF/VEGF-receptor System Involved in Angiogenesis[J]. Cell Struct Funct, 2001, 26: 25-35.
- [8] NAKOPOULOU L, STEFANAKI K, PANAYOTO POULOU E, et al. Expression of the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2/Flk-1 in Breast Carcinomas: Correlation With Proliferation [J]. Hum Pathol, 2002, 33(9): 863-870.
- [9] NAOYO N, HIROHISA Y, KAN K, et al. Vascular Endothelial Growth Factor-C and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Are Related Closely to the Prognosis of Patients With Ovarian Carcinoma[J]. Cancer, 2004, 101(6): 1 346-1 374.

- [10] 张苜. VEGF 受体与肿瘤的关系[J]. 重庆医学, 2006, 35(3): 267-270.
- [11] 高峨嵋, 徐建明. VEGF 靶向药 Avastin 治疗实体瘤的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2006, 5: 95-97.
- [12] BOIVIN D, GENDRON S, BEAULIEU E, et al. The Antiangiogenic Agent Neovastat (AE-941) Induces Endothelial Cell Apoptosis[J]. Mol Cancer Ther, 2002 1(10): 795-802.
- [13] HUANG X, WONG MK, YI H, et al. Combined Therapy of Local and Metastatic 4T1 Breast Tumor in Mice Using SU6668, an Inhibitor of Angiogenic Receptor Tyrosine Kinases, and the Immunostimulator B7. 2-IgG Fusion Protein[J]. Cancer Res, 2002, 62(20): 5 727-5 735.
- [14] ZHANG H, SSEKUTZ AC. Down-modulation of Monocyte Transendothelial Migration and Endothelial Adhesion Molecule Expression by Fibroblast Growth Factor: Reversal by the Antiangiogenic Agent SU6668[J]. Am J Pathol, 2002, 160(6): 2 219-2 230.
- [15] LAIRD AD, CHRISTENSEN JG, LI G, et al. SU6668 Inhibits Flk-1/KDR and PDGFRbeta in Vivo, Resulting in Rapid Apoptosis of Tumor Vasculature and Tumor Regression in Mice[J]. FASEB J, 2002, 16(7): 681-690.
- [16] 何立丽, 苏航, 张伟京, 等. 血管内皮细胞生长因子与抗肿瘤转移治疗的研究[J]. 国外医学: 药学分册, 2006, 33(3): 165-168.
- [17] 崔正军, 岑瑛. 抑制 VEGF 在肿瘤治疗中的作用[J]. 华西医学, 2005, 1: 177-178.
- [18] 胥彬. 肿瘤药理学新论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 6-10.
- [19] CAI W, CHEN K, MOHAMEDALI KA, et al. PET of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Expression[J]. Human Pathology, 2006, 47(12): 2 048-2 056
- [20] DE S, RAZORENOVA O, MCCABE NP, et al. VEGF-integrin Interplay Controls Tumor Growth and Vascularization [J]. PNAS, 2005, 102: 7403-7404.
- [21] 朱士正, 吴永明译. 当代有机氟化学——合成反应应用实验[M]. 上海: 华东理工大学出版社, 2006: 25-160.
- [22] 卿风翎, 丘小龙. 有机氟化学[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 96.
- [23] HAN DM, GUO LW, MAXWELL DS, et al. Synthesis of [¹²⁴I]Iodo-ABT-737 a PET Imageable Tracer for BCI-2 Expression in Tumors [C]// Abstracts-233rd ACS National Meeting. Chicago, IL: Medicinal Chemistry, 2007: 56.
- [24] SEIMBILLE Y, PHELPS ME, CZERNIN J, et al. Fluorine-18 Labeling of 6, 7-disubstituted Anilinoquinazoline Derivatives for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Tyrosine Kinase Receptors: Synthesis of ¹⁸F-Iressa and Related Molecular Probes[J]. J Label Compd Radiopharm, 2005, 48: 829-834.
- [25] YING YM, MUKHOPADYAY U, ALAUDDIN MM, et al. Synthesis of ¹⁸F-fluro-BMS-354825 for PET Imaging of SRC Expression in Tumors [C]//Abstracts-233rd ACS National Meeting. Chicago, IL: Medicinal Chemistry, 2007: 55-56.
- [26] KJERSTIN BJ, POETHKO T, SCHOTTELIUS M, et al. Chemoselective Hydrazone Formation Between HYNIC-functionalized Peptide and (18) F-fluorinated Aldehydes [J]. Nucl Med Biol, 2006, 33: 173-183.
- [27] YU Y, ANNALA AJ, BARRIO JR, et al. Quantification of Target Gene Expression by Imaging Reporter Gene Expression in Living Animals [J]. Nat Med, 2000, 6(8): 933-937.
- [28] DISSOKI S, LAKY D, MISHANI E. Fluorine-18 Labeling of ML04—presently the Most Promising Irreversible Inhibitor Candidate for Visualization of EGFR in Cancer[J]. J Label Compd Radiopharm, 2006, 49: 533-543.
- [29] 李林发. 肿瘤靶向分子影像[M]. 北京: 科学出版社, 2006: 84-86.
- [30] CHEN X, PARK R, SHAHINIAN AH, et al. ¹⁸F-labeled RGD Peptide: Initial Evaluation for Imaging Brain Tumor Angiogenesis [J]. Nucl Med Biol, 2004, 31: 179-189.