

^{131}I -RGD-BSA-PCL 用于非小细胞肺癌荷瘤裸鼠 SPECT/CT 显像及抑瘤作用

明慧 高景美 房蕾 李承霞 季艳会 申一鸣 胡祎明 常津 李玮 谭建

300052 天津医科大学总医院核医学科(明慧、高景美、李承霞、季艳会、申一鸣、胡祎明、李玮、谭建);300072 天津大学生命科学院(房蕾、常津)

通信作者:李玮,Email:weiwei_tianjin@foxmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.09.001

【摘要】 目的 探讨 ^{131}I -RGD-BSA-PCL 核素纳米载体对非小细胞肺癌荷瘤裸鼠模型 SPECT/CT 显像效果及其对肿瘤的抑制作用。方法 构建纳米脂质体 ^{131}I -RGD-BSA-PCL 及 ^{131}I -BSA-PCL,通过荧光共聚焦显微镜观察该载体在非小细胞肺癌细胞系 H460 的靶向性结合及细胞摄取情况;采用氩氨 T 法标记核素纳米载体;流式细胞术观察核素纳米载体对肿瘤细胞的杀伤作用。构建荷瘤裸鼠模型,研究核素纳米载体在荷瘤裸鼠体内的组织分布、肿瘤体积变化及各组荷瘤裸鼠 SPECT/CT 断层显像。结果 给药后 1 和 8 h,H460 细胞质和细胞核对 RGD-BSA-PCL、BSA-PCL 两种纳米载体均有明显摄取。 Na^{131}I 、 ^{131}I -BSA-PCL 及 ^{131}I -RGD-BSA-PCL 对 H460 细胞的早期凋亡率分别为 $(33.3 \pm 12.5)\%$ 、 $(68.4 \pm 8.0)\%$ 和 $(70.5 \pm 12.2)\%$ 。荷瘤裸鼠体内实验中,给药后 24 和 72 h,肿瘤 ^{131}I -RGD-BSA-PCL 摄取率均高于 ^{131}I -BSA-PCL($t = 9.53, 5.03, P < 0.01$)。给药后 23 d, ^{131}I -RGD-BSA-PCL 肿瘤体积抑制最明显($t = 126.44, P < 0.01$)。SPECT/CT 显示,给药后 21 d, ^{131}I -RGD-BSA-PCL 在肿瘤内信号强度明显强于 ^{131}I -BSA-PCL。结论 ^{131}I 标记的纳米脂质体 ^{131}I -RGD-BSA-PCL 对 H460 细胞裸鼠移植瘤具有明显的抑瘤作用,且 ^{131}I -RGD-BSA-PCL 能较长时间停留在肿瘤中。

【关键词】 放射性碘; 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD); 纳米脂质体; 非小细胞肺癌

基金项目:国家自然科学基金(81301244)

Evaluation of SPECT/CT imaging and internal therapeutic effectiveness of ^{131}I -RGD-BSA-PCL in the lung cancer mouse model

Ming Hui, Gao Jingmei, Fang Lei, Li Chengxia, Ji Yanhui, Shen Yiming, Hu Yiming, Chang Jin, Li Wei, Tan Jian

Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China (Ming H, Gao JM, Li CX, Ji YH, Shen YM, Hu YM, Li W, Tan J); Tianjin University, School of Life Sciences, Tianjin 300072, China (Fang L, Chang J)

Corresponding author: Li Wei, Email: weiwei_tianjin@foxmail.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the SPECT/CT imaging of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) mice models and the internal irradiation biological effects and therapeutic effectiveness of nanoliposome ^{131}I -RGD-BSA-PCL. **Methods** RGD-BSA-PCL and BSA-PCL were constructed. The target binding and cellular uptake in H460 cell line were observed by fluorescence confocal microscopy *in vitro*. The nanoliposome with ^{131}I were labeled using the Chloramine-T method. Apoptosis analyses was performed using flow cytometry. By constructing tumor xenografts, the biological distribution, change of tumor volume and the SPECT/CT imaging were discussed. **Results** Confocal microscopy revealed significant uptake of RGD-BSA-PCL or BSA-PCL in NCI-H460 cell after nanoliposome incubated for 1 and 8 h. The early apoptosis rates of Na^{131}I , ^{131}I -BSA-PCL and ^{131}I -RGD-BSA-PCL were $(33.3 \pm 12.5)\%$, $(68.4 \pm 8.0)\%$ and $(70.5 \pm 12.2)\%$, respectively. The tumor uptake levels of ^{131}I -BSA-PCL were higher than that of ^{131}I -BSA-PCL ($t = 9.53, 5.03, P < 0.01$). There was a significant difference of tumor volume between the treatment group and the control group, and the tumor volume inhibition was most obvious in the ^{131}I -RGD-BSA-PCL group on day 23 post-treatment ($t = 126.44, P < 0.01$). SPECT/CT tomography showed that ^{131}I -RGD-BSA-PCL and ^{131}I -BSA-PCL groups had obvious accumulation in the tumor on day 21 post-treatment, and intensity of radiation signal of ^{131}I -RGD-BSA-PCL group was stronger than that of ^{131}I -BSA-PCL group. **Conclusions** Radionuclide therapy using ^{131}I -RGD-BSA-PCL, which showed excellent

targeted cell killing and suppressed tumor growth, exhibited favorable intracellular retention of ^{131}I .

【Key words】 Radioiodine; Arg-Gly-Asp(RGD); Nano-liposome; NSCLC

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81301244)

肺癌是国内外最常见及死亡率最高的恶性肿瘤之一^[1]。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在正常细胞中可少量表达,而在大部分肿瘤细胞及肿瘤新生血管表面可大量表达,如肺癌、乳腺癌、结肠癌等^[2-3]。随着分子影像技术的不断进步,放射性核素标记小分子蛋白多肽在肿瘤的显像及治疗中受到关注。目前,已有很多靶向特异性药物作用于肿瘤表面或肿瘤血管表面受体。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)肽是一种小分子肽类,能特异性地与整合素结合。多项研究提示,核素标记的 RGD 纳米载体在肿瘤中的摄取率存在差异,与肿瘤类别、药物剂量、RGD 结构及其他结构的修饰等有关。本研究应用放射性核素 ^{131}I 标记的 RGD 肽纳米载体,对非小细胞肺癌细胞系 NCI-H460 进行相关体内外研究,探讨其对 NCI-H460 荷瘤裸鼠模型 SPECT/CT 显像效果及其对肿瘤的抑制作用。

材料与方 法

1. 细胞及主要试剂:RGD 肽、纳米脂质体 BSA-PCL (bovine serum albumin-phosphate buffer solution, BSA-PCL) 由天津大学材料学院常津教授实验室课题组提供、设计并合成 RGD-BSA-PCL。 ^{131}I 购自中国中核高通公司;氯氨 T 及偏重硫酸钠均购自北京鼎国生物试剂公司。非小细胞肺癌细胞系 NCI-H460 细胞由本实验室保存;DMEM 高糖型培养基购自美国 Invitrogen 公司;胎牛血清购自美国 GIBCO 公司。

2. 实验动物: BALB/c-nu/ nu 品系 (SPF 级) 裸鼠购自中国医学科学院北京协和医学院北京实验动物中心,饲养在天津医科大学实验动物中心无特定病原体级无菌层流室中,恒温 (22 ~ 25℃)、恒湿 (55 ± 5)% 饲养。

3. H460 细胞对纳米脂质体摄取:将两种荧光标记的纳米载体 (FITC-RGD-BSA-PCL 及 FITC-BSA-PCL) 加入到铺满 H460 细胞的共聚焦小皿内,分别继续培养 1、8 h 后,4% 多聚甲醛固定细胞。DAPI 染色,在激光共聚焦显微镜 (Leica, 德国 GmbH 公司) 下观察两种纳米脂质体在 H460 细胞中的富集情况。

4. ^{131}I 标记纳米脂质体及测定:采用氯氨 T 标记法。1 mg/ml 纳米载体 100 μl , 加入氯氨 T

(chloramine-T, CHT) 100 μl , 加入新鲜 Na^{131}I 溶液 37 MBq, 振荡反应 60 s, 加入 100 μl 偏重硫酸钠 (5 mg/ml), 继续振荡 60 s 终止反应。测定混合物放射性活度后,以 5 000 r/min 离心 30 min, 离心半径 5 cm。测定产物的标记率及放化纯。

5. 细胞凋亡实验:6 孔板培养 H460 细胞,当细胞数目达 $10^4 \sim 10^5/\text{ml}$ 时,在细胞超净台内向 6 孔板中加样,分为 3 组: Na^{131}I 、 ^{131}I -RGD-BSA-PCL 和 ^{131}I -BSA-PCL 组,放射性活度均为 18.5 MBq/ml。常规培养 12 h 后去除上清液,加入 DMEM 继续培养 24 h;收集细胞,1 000 r/min 离心 5 min,离心半径 5 cm;采用 AnnexinV-FITC/碘化丙啶凋亡试剂盒染色,流式细胞仪检测。

6. 肿瘤模型建立:裸鼠右肩碘伏消毒,将已调整好密度的 H460 细胞悬液接种于该部位,每只动物接种约 2×10^6 细胞。当肿瘤直径为 10 mm 左右时,用于动物实验。实验前 1 d,每只裸鼠腹腔内注射无菌过氯酸钾溶液 1 ml (1 mg/ml)。并保持裸鼠饮水中加入过氯酸钾 (1 mg/ml)。每隔 2 d 测肿瘤大小,即肿瘤的长、宽、高。肿瘤体积计算公式:体积 = $1/6 \times \pi \times \text{长}(\text{mm}) \times \text{宽}(\text{mm}) \times \text{高}(\text{mm})$ 。

7. 组织分布:采用简单随机抽样法将荷瘤裸鼠随机分为 4 组,每组 5 只,分别为 ^{131}I -RGD-BSA-PCL 组、 ^{131}I -BSA-PCL 组、 Na^{131}I 组及生理盐水组。每只裸鼠瘤内注射 37 MBq 药物,生理盐水组瘤内注射 100 μl 生理盐水。在注药后 24、72 h,处死裸鼠,取心、肝、脾、肺、肾、胃、肠、脑及肿瘤,称重,计算其放射性计数率及荷瘤裸鼠各脏器的每克组织注射剂量百分比 (% ID/g)。

8. 抑瘤效果观察:分组方法相同,其中生理盐水组为对照组,核素纳米载体组为治疗组。每只裸鼠瘤内注射 111 MBq 药物,观察肿瘤体积变化趋势,肿瘤抑制率 = $(1 - \text{治疗组瘤重量}/\text{对照组瘤重量}) \times 100\%$ 。3 组裸鼠 (除外生理盐水组) 分别在给药后 1、2、3、7、10、15 和 21 d,进行 SPECT/CT 断层显像。

9. 统计学处理:各组数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验和单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

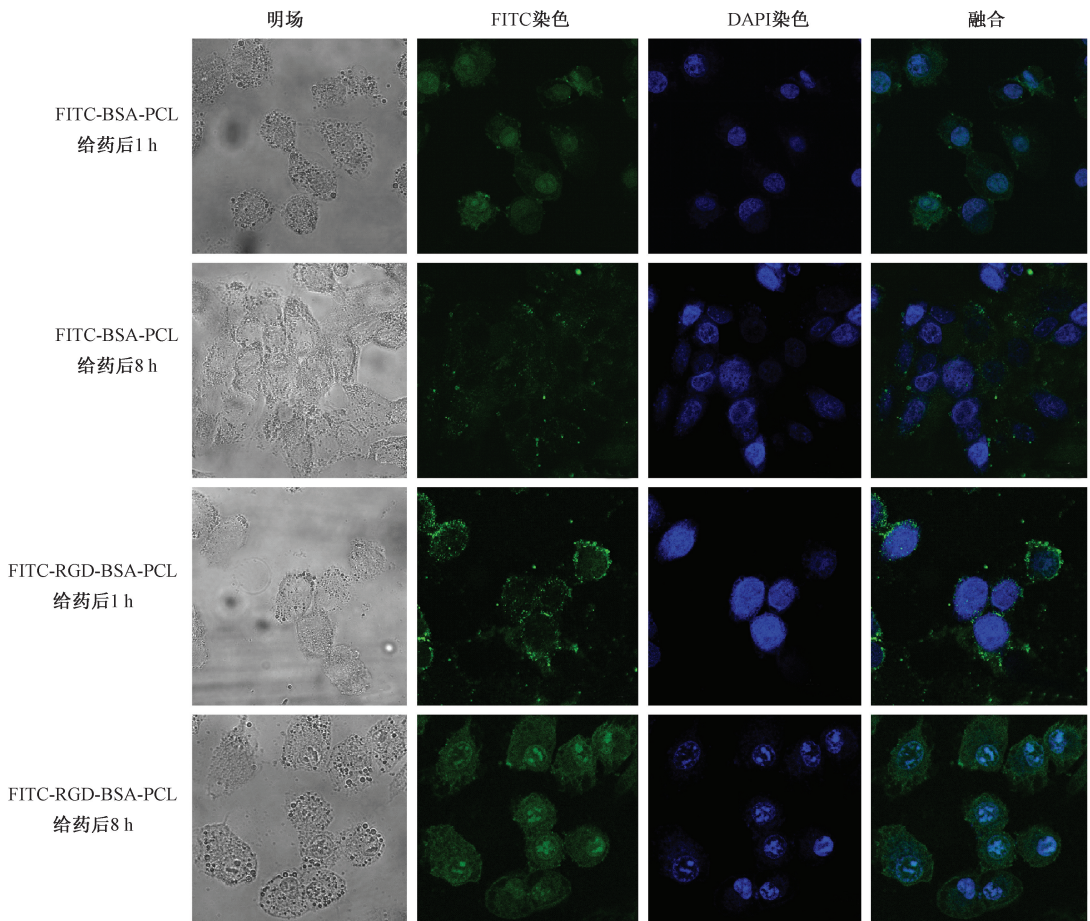
1. H460 细胞对纳米脂质体摄取:共聚焦镜下 H460 细胞对纳米载体的摄取情况如图 1 所示。共聚焦镜下可见 H460 细胞对这两种纳米载体均有明显摄取,纳米载体分布于细胞质及细胞核内。H460 对 FITC-BSA-PCL 纳米脂质体摄取较快,1 h 时,于细胞质及细胞核内均可见荧光信号, FITC-RGD-BSA-PCL 纳米载体组细胞质内有较多荧光信号,而细胞核荧光信号较弱。8 h 时, FITC-BSA-PCL 纳米载体组 H460 细胞质内可见荧光信号,细胞核内原有的摄取基本消失; FITC-RGD-BSA-PCL 纳米载体组细胞质及核内仍可见较强荧光信号。

2. 标记率及放化纯:最终标记后的纳米药物载体¹³¹I-RGD-BSA-PCL 和¹³¹I-BSA-PCL, 标记率为 50% ~ 75% 之间,放化纯为 95% ~ 98%。

3. 流式细胞术:核素纳米载体对 H460 细胞系

的凋亡作用结果如图 2 所示。当 Na¹³¹I、¹³¹I-BSA-PCL、¹³¹I-RGD-BSA-PCL 浓度为 37 MBq/ml 时, H460 细胞的早期凋亡率分别为 (33.3 ± 12.5)%、(68.4 ± 8.0)%、(70.5 ± 12.2)%,表明¹³¹I-BSA-PCL 及¹³¹I-RGD-BSA-PCL 诱导细胞的凋亡作用强于 Na¹³¹I。

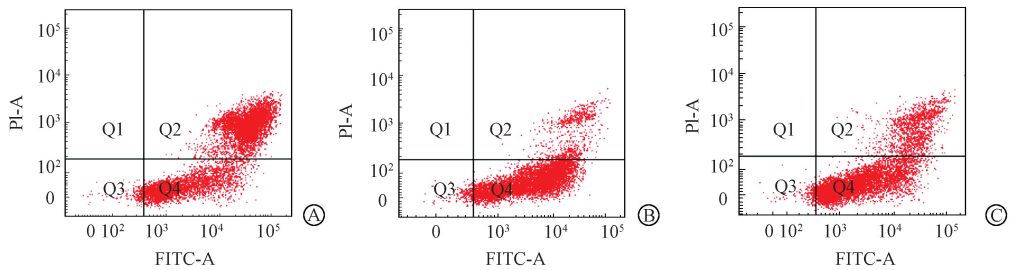
4. 组织分布:H460 荷瘤裸鼠瘤内注射药物后纳米载体的组织分布情况结果如图 3 所示。在给药 24 及 72 h 后,与裸鼠主要脏器(心、肝、脾、肺、肾、胃、小肠、骨)相比,¹³¹I 标记的两种纳米载体被肿瘤组织吸收明显。裸鼠正常组织对两种不同纳米载体的摄取无明显差异,而肿瘤对核素摄取有差异。¹³¹I-BSA-PCL 组在肿瘤内 24 及 72 h 后的摄取率分别为(11.06 ± 2.15)和(3.83 ± 0.87)% ID/g, ¹³¹I-RGD-BSA-PCL 组分别为(39.49 ± 6.06)和(6.90 ± 1.43)% ID/g,均高于¹³¹I-BSA-PCL 组($t = 9.53, 5.03, P < 0.01$)。



注:绿色荧光部分为细胞质,蓝色信号为 DAPI 染色细胞核,绿色和蓝色叠加图为融合图像

图 1 共聚焦镜下 H460 细胞对纳米载体的摄取情况

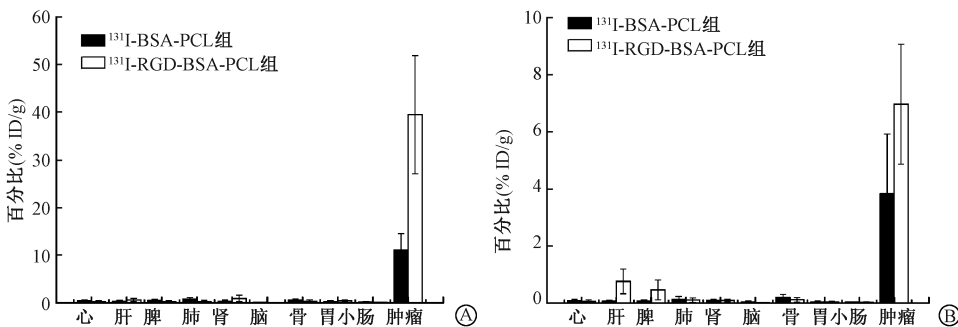
Figure 1 The cellular uptake of liposomes into H460 cells by confocal microscopy



注: Q1. 坏死细胞; Q2. 晚期凋亡细胞; Q3. 活细胞; Q4. 早期凋亡细胞

图 2 核素纳米载体对 H460 细胞系的凋亡作用 A. Na¹³¹I 组; B. ¹³¹I-BSA-PCL 组; C. ¹³¹I-RGD-BSA-PCL 组

Figure 2 Apoptosis assays of H460 cell line induced by radionuclide nanoparticles A. Na¹³¹I group; B. ¹³¹I-BSA-PCL group; C. ¹³¹I-RGD-BSA-PCL group



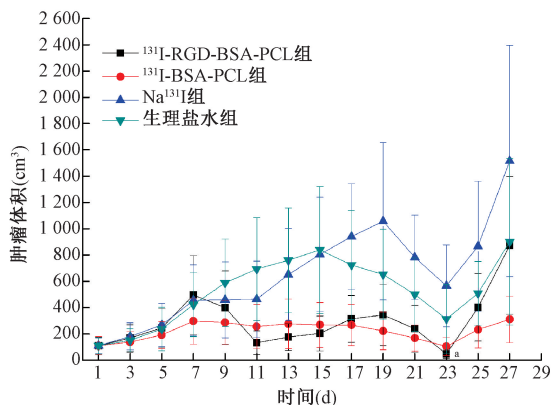
注: 与¹³¹I-BSA-PCL 组相比, ^at = 9.53, P < 0.01; ^bt = 5.03, P < 0.01

图 3 H460 荷瘤裸鼠瘤内注射 37 MBq 药物后 24 和 72 h 两种纳米载体的组织分布情况 A. 给药后 24 h; B. 给药后 72 h

Figure 3 Biodistribution of ¹³¹I-RGD-BSA-PCL and ¹³¹I-BSA-PCL in NCI-H460 tumor-bearing nude mice at 24 h and 72 h after injection A. 24 h after injection; B. 72 h after injection

5. 肿瘤体积变化: 各组荷瘤裸鼠给药后不同时间肿瘤体积的变化如图 4 所示, 各组裸鼠给药后, 随着时间的延长, Na¹³¹I 组及生理盐水组中可见肿瘤快速生长, 在给药后 7 d, 肿瘤体积接近 500 cm³。而 ¹³¹I-BSA-PCL 及 ¹³¹I-RGD-BSA-PCL 组中荷瘤裸鼠肿瘤增长缓慢。在给药后 23 d, 与 ¹³¹I-BSA-PCL 组相比, ¹³¹I-RGD-BSA-PCL 组肿瘤体积抑制最明显, 肿瘤抑制率为 84.71% ($t = 126.44, P < 0.01$)。各组裸鼠在给药后 23 d 起, 肿瘤再次出现快速增长。

6. SPECT/CT 断层显像: 各组荷瘤裸鼠在给药后不同时间的 SPECT/CT 断层显像结果如图 5 所示。放射性核素浓集于荷瘤部位, 其他部位均未见明显摄取, 呈本底水平。Na¹³¹I 组裸鼠药物血液清除较快, 前 3 d 放射性核素浓集水平微弱, 并呈逐步减弱趋势, 并于注药后 7 d 信号基本消失。而 ¹³¹I-RGD-BSA-PCL 及 ¹³¹I-BSA-PCL 治疗组均可见纳米载体在肿瘤内长时间停留。在给药后 15 d, 两个治疗组裸鼠肿瘤内仍可见较强放射性信号。给药后 21 d, ¹³¹I-RGD-BSA-PCL 组肿瘤内信号强度明显强于 ¹³¹I-BSA-PCL 组。



注: ^a与¹³¹I-BSA-PCL 组相比, $t = 126.44, P < 0.01$

图 4 各组荷瘤裸鼠给药后不同时间肿瘤体积的变化

Figure 4 Tumor volume changes of xenograft-bearing nude mice intra-tumoral injected with drugs

讨 论

整合素是细胞黏附分子家族的重要成员之一, 是细胞外基质的异二聚体跨膜糖蛋白, 由两个跨膜糖蛋白亚基 α, β 以非共价键组成, 可以识别细胞外多种成分^[4]。在 24 种整合素受体家族中, $\alpha_v \beta_3$ 对

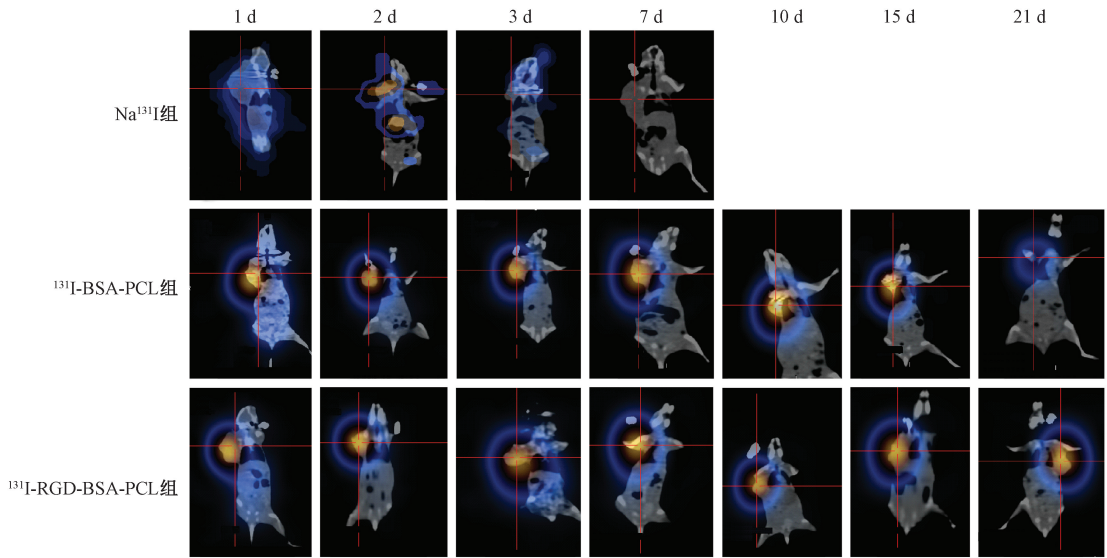


图5 各组荷瘤裸鼠在给药后不同时间的 SPECT/CT 断层显像

Figure 5 SPECT/CT tomography of xenograft-bearing nude mice intra-tumoral injected with drugs at different time

于肿瘤的血管再生及转移起着重要作用^[5],成为目前研究最多的整合素之一。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸是细胞外基质上纤维连接蛋白中的一段序列小分子肽,能和高表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 或 $\alpha_v\beta_5$ 受体的肿瘤血管特异结合,抑制其内皮细胞的增殖、黏附和减少血管的生成^[6]。

与正常组织相比,实体肿瘤组织血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差,大分子类物质和纳米颗粒不易透过正常组织处的血管壁而在肿瘤组织处具有选择性、高通透性,同时由于肿瘤组织的淋巴回流缺失,使得大分子类物质和纳米颗粒滞留在肿瘤组织处。多功能纳米粒子拥有治疗及靶向显像功能,在体内能特异性地转运药物,可定量的调控其治疗疗效^[7-8]。将 RGD 连接于纳米载体中,使用放射性核素标记,可用于肿瘤的诊断及治疗^[9-10]。Hernandez 等^[11]用 ^{64}Cu 标记 RGD 纳米药物用于肿瘤 PET 显像,发现高表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的肿瘤显影清晰,且对于腹部肿瘤具有独特显影能力。Zhai 等^[12]合成了 RGD 聚合物,将其标记上 ^{89}Zr ,通过体外稳定性、组织分布及小动物 PET/CT 显像实验证实 ^{89}Zr -RGD 聚合物具有受体特异靶向性,且骨组织未见摄取,提示其可作为一种络合剂用于 PET 显像。由于 RGD 合成困难以及药物动力学欠佳,故目前主要是通过合成环形 RGD 药物以增加药物稳定性,提高药物在肿瘤内的存留时间。

由于肿瘤对 ^{18}F -FDG 的摄取与肿瘤类型有关,且多项报道及临床资料表明 ^{18}F -FDG 在诊断常出现

误差。而 $^{99}\text{Tc}^m$ -甲氧基异丁基异腈 (MIBI) 肿瘤显像,能检测到肺癌中的 P-糖蛋白,但其对肿瘤缺乏特异性。整合素受体有很多优势:特异性高、亲和力好、血液清除率高、显像质量高,而且能对局部进行示踪剂定量^[9,13]。

研究显示,环形 RGD 虽然可以增加固态纳米粒子在乳腺癌细胞中滞留的时间,但由于单核吞噬系统的吞噬作用,致使纳米载体到达肿瘤部位的量大大减少^[14]。RGD 肽可结合到肿瘤细胞表面及新生血管内皮细胞表面,近年研究显示,在黑色素瘤的治疗中,用 ^{125}I 标记含 RGD 肽的复合物,该化合物具有选择性结合高表达整合素的黑色素瘤模型的能力,可用于小动物 SPECT 显像研究。且 ^{125}I 复合物能够调控黑色素瘤模型的生长^[15],在肿瘤内有很好的靶本比^[16],并在注射未标记的肽时其摄取明显减低^[17]。在联合 RGD-金纳米棒及光热效应探索对黑色素的治疗作用中,研究显示,RGD-金纳米棒可以在细胞膜及细胞质内探及,认为放射治疗 + 近红外照射 + RGD-金纳米棒可明显提高凋亡率,降低细胞的比例,同时增强放疗敏感度^[18]。目前,双受体靶向分子显像剂已成功地应用到很多肿瘤的分 子显像中,与单分子探针相比,它能提高肿瘤的摄取,增强显像信号^[19]。

本实验首先构建了两种纳米脂质体 RGD-BSA-PCL 及 BSA-PCL,利用 BSA 组成中含有酪氨酸这一特性,在 BSA-PCL 结合体制备的纳米组装体上标记放射性 ^{131}I ,并对纳米载体进行靶向修饰,利用纳米

载体的优势,提高放射性¹³¹I被细胞摄取量和在细胞中的存留时间,提高核素治疗的效果。RGD-BSA-PCL可与NCI-H460肿瘤细胞及肿瘤血管表面高表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 结合,加强肿瘤组织对纳米载体的被动靶向性。本研究构建RGD纳米脂质体,在体外细胞水平上,通过荧光共聚焦实验、摄碘实验,证明了靶向性纳米载体RGD-BSA-PCL及BSA-PCL均具有明显的肿瘤靶向性内吞作用,且RGD-BSA-PCL在肿瘤细胞内存留的时间长于非RGD靶向纳米载体。然后,构建荷瘤裸鼠模型,研究核素纳米载体在荷瘤裸鼠体内的组织分布、各组荷瘤裸鼠SPECT/CT断层显像及各治疗组对肿瘤的抑瘤效果观察等。结果表明,¹³¹I标记的两种纳米脂质体¹³¹I-RGD-BSA-PCL和¹³¹I-BSA-PCL可聚集于肺癌裸鼠移植瘤部位,并滞留相当长一段时间,而对荷瘤裸鼠生存期无明显影响。纳米载体具有主动靶向性及被动靶向性,本实验通过移植瘤内注射药物的方式是利用纳米载体的被动靶向性,若实验组中有尾静脉给药途径组,那么结果将更具有说服力,此为实验不足之处。

总之,本研究在非小细胞肺癌体外实验及移植瘤裸鼠模型中证明¹³¹I-RGD-BSA-PCL及¹³¹I-BSA-PCL能特异性地大量聚集在肿瘤细胞及组织中,且动物实验移植瘤显像清晰,在移植瘤内滞留时间较长,移植瘤生长受到明显抑制。适用于大量表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的肿瘤显像,并有望用于治疗这类肿瘤的复发和转移灶。

利益冲突 本文作者与单位没有因此项研究工作接受过第三方的资助或服务。不存在与本工作职责相冲突的任何个人经济利益或非经济利益以及任何直接或间接的义务和责任可能影响或潜在影响稿件的内容

作者贡献声明 明慧、高景美、李玮设计研究方案,收集数据后统计并起草论文;房蕾负责纳米脂质体的合成及质量测试;李承霞、季艳会辅助指导细胞实验;申一鸣、胡祎明在动物实验显像方面予以大力支持;常津、谭建指导及监督实验进行,修改论文

参 考 文 献

- [1] Herbst RS. Targeted therapy using novel agents in the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2002, 3 (Suppl 1): S30-S38. DOI: 10.3816/CLC.2002.s.006.
- [2] Ko HY, Choi KJ, Lee CH, et al. A multimodal nanoparticle-based cancer imaging probe simultaneously targeting nucleolin, integrin $\alpha_v\beta_3$ and tenascin-C proteins [J]. Biomaterials, 2011, 32 (4): 1130-1138. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.034.
- [3] Yoshimasu T, Sakurai T, Oura S, et al. Increased expression of integrin $\alpha_3\beta_1$ in highly brain metastatic subclone of a human non-small cell lung cancer cell line [J]. Cancer Sci, 2004, 95 (2): 142-148.
- [4] Meineke V, Gilbertz KP, Schilperoot K, et al. Ionizing radiation modulates cell surface integrin expression and adhesion of COLO-320 cells to collagen and fibronectin *in vitro* [J]. Strahlenther Onkol, 2002, 178 (12): 709-714. DOI: 10.1007/s00066-002-0993-9.
- [5] Pontes-Junior J, Reis ST, Dall'Oglio M, et al. Evaluation of the expression of integrins and cell adhesion molecules through tissue microarray in lymph node metastases of prostate cancer [J]. J Carcinog, 2009, 8: 3.
- [6] Pesonen S, Diaconu I, Cerullo V, et al. Integrin targeted oncolytic adenoviruses Ad5-D24-RGD and Ad5-RGD-D24-GMCSF for treatment of patients with advanced chemotherapy refractory solid tumors [J]. Int J Cancer, 2012, 130 (8): 1937-1947. DOI: 10.1002/ijc.26216.
- [7] Liu Z, Dong C, Wang X, et al. Self-assembled biodegradable protein-polymer vesicle as a tumor-targeted nanocarrier [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2014, 6(4): 2393-2400. DOI: 10.1021/am404734c.
- [8] Ge J, Neofytou E, Lei J, et al. Protein-polymer hybrid nanoparticles for drug delivery [J]. Small, 2012, 8(23): 3573-3578. DOI: 10.1002/sml.201200889.
- [9] Shi J, Fan D, Dong C, et al. Anti-tumor effect of integrin targeted ¹⁷⁷Lu-3PRGD2 and combined therapy with Endostar [J]. Theranostics, 2014, 4(3): 256-266. DOI: 10.7150/thno.7781.
- [10] Chen X, Sievers E, Hou Y, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted imaging of lung cancer [J]. Neoplasia, 2005, 7 (3): 271-279. DOI: 10.1593/neo.04538.
- [11] Hernandez R, Czerwinski A, Chakravarty R, et al. Evaluation of two novel Cu-labeled RGD peptide radiotracers for enhanced PET imaging of tumor integrin $\alpha_v\beta_3$ [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(12): 1859-1868. DOI: 10.1007/s00259-015-3085-7.
- [12] Zhai C, Summer D, Rangger C, et al. Novel bifunctional cyclic chelator for ⁸⁹Zr labeling-radiolabeling and targeting properties of RGD conjugates [J]. Mol Pharm, 2015, 12 (6): 2142-2150. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00128.
- [13] Liu B, Feng Y, Zhang JY, et al. Imaging of bronchioloalveolar carcinoma in the mice with the $\alpha_v\beta_3$ integrin-targeted tracer ⁹⁹Tc^m-RGD-4CK [J]. Transl Res, 2013, 162 (3): 174-180. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.06.006.
- [14] Shan D, Li J, Cai P, et al. RGD-conjugated solid lipid nanoparticles inhibit adhesion and invasion of $\alpha_v\beta_3$ integrin-overexpressing breast cancer cells [J]. Drug Deliv Transl Res, 2015, 5(1): 15-26. DOI: 10.1007/s13346-014-0210-2.
- [15] Bianchini F, Fabbri P, Menchi G, et al. Radiosynthesis and micro-SPECT analysis of triazole-based RGD integrin ligands as non-peptide molecular imaging probes for angiogenesis [J]. Bioorg Med Chem, 2015, 23 (5): 1112-1122. DOI: 10.1016/j.

bmc. 2014. 12. 065.

- [16] Bianchini F, Cini N, Trabocchi A, et al. ^{125}I -radiolabeled morpholine-containing arginine-glycine-aspartate (RGD) ligand of $\alpha_v\beta_3$ integrin as a molecular imaging probe for angiogenesis[J]. J Med Chem, 2012, 55 (11): 5024-5033. DOI: 10.1021/jm2016232.
- [17] Trabocchi A, Menchi G, Cini N, et al. Click-chemistry-derived triazole ligands of arginine-glycine-aspartate (RGD) integrins with a broad capacity to inhibit adhesion of melanoma cells and both *in vitro* and *in vivo* angiogenesis[J]. J Med Chem, 2010, 53 (19):

7119-7128. DOI: 10.1021/jm100754z.

- [18] Li P, Shi YW, Li BX, et al. Photo-thermal effect enhances the efficiency of radiotherapy using Arg-Gly-Asp peptides-conjugated gold nanorods that target $\alpha_v\beta_3$ in melanoma cancer cells [J]. J Nanobiotechnology, 2015, 13: 52. DOI: 10.1186/s12951-015-0113-5.
- [19] Liu Z, Wang F. Dual-targeted molecular probes for cancer imaging [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2010, 11(6): 610-619.

(收稿日期:2016-03-31)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

本刊对于以下放射医学工作者比较熟悉的一些常用词汇,将允许在论文撰写和发表文章中直接使用其缩写,可以不标注中文。按汉语拼音排序如下:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 白介素 (IL) | 聚合酶链反应 (PCR) |
| 白细胞 (WBC) | 聚偏氟乙烯 (PVDF) |
| 苯甲基磺酰氟 (PMSF) | 链霉亲和素-生物素复合物 |
| 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) | (strept avidin-biotin complex, SABC) |
| 传能线密度 (LET) | 临床靶区体积 (CTV) |
| 磁共振成像 (MRI) | 磷酸盐缓冲液 (PBS) |
| 碘化丙啶 (PI) | 三维适形放疗 (3D-CRT) |
| 二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) | 十二烷基硫酸钠 (SDS) |
| 二甲基亚砜 (DMSO) | 四甲基偶氮唑盐比色法 (MTT) |
| 二喹啉甲酸 (BCA) | 苏木精-伊红染色 (HE) |
| 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (DAPI) | 胎牛血清 (FBS) |
| 2-苯基吲哚 (DAPI) | 体质量指数 (BMI) |
| 反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) | 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) |
| 放射增敏比 (SER) | 调强适形放疗 (IMRT) |
| 干扰素 (IFN) | 危及器官 (OAR) |
| 红细胞 (RBC) | 血红蛋白 (Hb) |
| 计划靶区体积 (PTV) | 血小板 (PLT) |
| 计算机断层扫描 (CT) | 一氧化氮 (NO) |
| 剂量长度乘积 (DLP) | 异硫氰酸荧光素 (FITC) |
| 剂量体积直方图 (DVH) | 转化生长因子 (TGF) |
| 焦碳酸二乙酯 (DEPC) | 肿瘤坏死因子 (TNF) |
| 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE) | 肿瘤靶区体积 (GTV) |

(本刊编辑部)