

# 靶向肽介导的<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)纳米探针在甲状腺髓样癌鼠模型中的实验研究

冯成涛 谢丽君 邓赞 张海波 郑皓 王梓延 赵继华 朱高红

昆明医科大学第一附属医院核医学科 650032

通信作者:朱高红, Email: 1026909611@qq.com

**【摘要】** 目的 制备新型分子靶向探针<sup>131</sup>I-第五代聚酰胺-胺[PAMAM(G5.0)]-多肽[靶向甲状腺髓样癌(MTC)细胞的丝氨酸-精氨酸-谷氨酸-丝氨酸-脯氨酸-组氨酸-脯氨酸(SRESPHP,简称SR)、靶向肿瘤新生血管的甘氨酸-脯氨酸-亮氨酸-脯氨酸-亮氨酸-精氨酸(GPLPLR,简称GP)及双靶向肽(SR/GP)],探讨其对MTC模型的靶向性。方法 用氯胺T法对修饰后的前体药物PAMAM(G5.0)、PAMAM(G5.0)-SR、PAMAM(G5.0)-GP及PAMAM(G5.0)-SR/GP进行<sup>131</sup>I标记,合成阳性对照组<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)及实验组<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-GP、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR/GP 4种探针,用薄层色谱法测定放化纯和稳定性。予MTC荷瘤裸鼠腹腔注射探针后,检测24h各器官及组织的放射性摄取值[每克组织百分注射剂量率(%ID/g)];分别于4、8和24h进行SPECT/CT显像,利用感兴趣区(ROI)技术获得肿瘤与对侧肌肉组织的肿瘤/正常组织放射性比值(T/NT),并对实验组与阳性对照组及阴性对照组(Na<sup>131</sup>I)进行比较。采用单因素方差分析、重复测量方差分析和Dunnett-t检验处理数据,24h肿瘤%ID/g与T/NT之间的相关性采用Pearson相关分析。结果 对照组和实验组探针<sup>131</sup>I标记率均>75%,放化纯均>90%。各组间24h肿瘤%ID/g差异有统计学意义( $F=14.400, P<0.001$ ),其中注射<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR的肿瘤摄取最高[(1.80±0.18)%ID/g]。5组探针SPECT/CT显像的T/NT差异有统计学意义( $F=4.776, P<0.05$ ),不同时间的T/NT差异也有统计学意义( $F=8.630, P<0.05$ )。与阴性对照组比较,<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR在4、8和24h T/NT明显升高( $t=4.169, 7.123$ 和 $4.032$ ,均 $P<0.05$ ),<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-GP在4h T/NT明显升高( $t=5.893, P<0.05$ );<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR在24h T/NT明显高于<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR/GP( $t=2.871, P<0.05$ )。结论 实验组3种多肽探针对MTC均具有一定靶向性,其中<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR靶向性最好,有望应用于MTC的靶向诊治及预后评估。

**【关键词】** 癌,髓样;甲状腺肿瘤;分子探针;聚胺类;肽类;碘放射性同位素;体层摄影术,发射型计算机,单光子;小鼠,裸

**基金项目:**国家自然科学基金(81360223, 81860313);云南省高级医学领军人才项目(L-2017003);昆明医科大学研究生创新基金(2018S094)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.008

## Targeting peptide-mediated <sup>131</sup>I-polyamidoamine in medullary thyroid carcinoma bearing mice

Feng Chengtao, Xie Lijun, Deng Yun, Zhang Haibo, Zheng Hao, Wang Ziyang, Zhao Jihua, Zhu Gaohong  
Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Zhu Gaohong, Email: 1026909611@qq.com

**【Abstract】 Objective** To construct <sup>131</sup>I-the fifth generation polyamidoamine (PAMAM(G5.0)) with targeting peptide Ser-Arg-Glu-Ser-Pro-His-Pro (SRESPHP; SR) or Gly-Pro-Leu-Pro-Leu-Arg (GPLPLR; GP) and double targeting peptide SR/GP, and evaluate the targeting ability in medullary thyroid carcinoma (MTC) model. **Methods** PAMAM(G5.0), PAMAM(G5.0)-SR, PAMAM(G5.0)-GP and PAMAM(G5.0)-SR/GP were radiolabeled with <sup>131</sup>I by chloramine T method. The radiolabeled yield and radiochemical purity were determined by thin layer chromatography. MTC xenografts were developed and the percentage radio-activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g) in tumor and organs was measured at 24 h post-injection. Region of interest (ROI) was drawn and the tumor/non-tumor (T/NT) ratios at 4, 8 and 24 h post-injection were calculated and compared among different groups. One-way analysis of variance, repetitive measurement analysis of variance and Dunnett-t test were used to compare the data of different groups. The relationship between %ID/g and T/NT was analyzed with Pearson correlation. **Results** The radiolabeled yield was more than 75% and radiochemistry purity was more than 90%. The difference of %ID/g at 24 h post-injec-

tion was significant ( $F=14.400$ ,  $P<0.001$ ) in tumors of all groups. The radioactive uptake in tumor of  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR group was the highest at 24 h post-injection ( $1.80\pm 0.18$ ) %ID/g. There were significant differences of T/NT ratios among different groups ( $F=4.776$ ,  $P<0.05$ ) and between different time points ( $F=8.630$ ,  $P<0.05$ ). Compared with negative control group ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ ), the T/NT ratios significantly increased in  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR group at 4, 8 and 24 h post-injection ( $t=4.169$ ,  $7.123$  and  $4.032$ , all  $P<0.05$ ) and in  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-GP group at 4 h post-injection ( $t=5.893$ ,  $P<0.05$ ). The T/NT ratio in  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR group was higher than that in  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-GP group at 24 h post-injection ( $t=2.871$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusions** PAMAM(G5.0)-SR, PAMAM(G5.0)-GP and PAMAM(G5.0)-SR/GP can target the MTC models.  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR has the best biological properties and may provide a new precision method for MTC diagnosis, treatment and prognosis evaluation.

**【Key words】** Carcinoma, medullary; Thyroid neoplasms; Molecular probes; Polyamines; Peptides; Iodine radioisotopes; Tomography, emission-computed, single-photon; Mice, nude

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81360223, 81860313); Senior Medical Leadership Talent Project of Yunnan Province (L-2017003); Graduate Innovation Fund of Kunming Medical University (2018S094)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.008

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 属中等恶性肿瘤, 复发率和早期转移率较高, 预后较差<sup>[1]</sup>。MTC 来源于不表达钠碘共同转运体的甲状腺滤泡旁细胞, 可分泌降钙素 (calcitonin, CT) 及癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 等多种生物活性物质<sup>[2-4]</sup>。CT 及 CEA 与肿瘤负荷密切相关, 应用其对 MTC 诊断易出现假阴性<sup>[5]</sup>。MTC 的超声图像上可见甲状腺乳头状癌的超声特征, 甚至多达 1/3 的 MTC 具有“非恶性”超声表现<sup>[6]</sup>。美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 2015 版指南<sup>[7]</sup> 及 Trimboli 等<sup>[8]</sup> 的 Meta 分析显示, 细针穿刺细胞学对 MTC 诊断的准确性不到 50%。因此, 寻找准确、无创的方法尽早诊断 MTC 尤为重要。本研究旨在利用经修饰后的第五代聚酰胺-胺 [polyamidoamine, PAMAM(G5.0)] 装载  $^{131}\text{I}$  标记的多肽 [靶向 MTC 细胞的丝氨酸-精氨酸-谷氨酸-丝氨酸-脯氨酸-组氨酸-脯氨酸 (Ser-Arg-Glu-Ser-Pro-His-Pro, SRESPHP, 简称 SR)、靶向肿瘤新生血管的甘氨酸-脯氨酸-亮氨酸-脯氨酸-亮氨酸-精氨酸 (Gly-Pro-Leu-Pro-Leu-Arg, GPLPLR, 简称 GP) 及双靶向肽 SR/GP], 合成纳米靶向多肽探针, 进行 MTC 肿瘤模型体内外实验研究。

## 材料及方法

### 一、材料

1. 主要试剂与仪器。胎牛血清、F12 培养基及胰酶为美国 Gibco 公司产品;  $\text{Na}^{131}\text{I}$  购自北京原子高科股份有限公司; 靶向肽 SR、GP 与 PAMAM(G5.0) 共价合成的前体药物 PAMAM(G5.0)-SR, PAMAM(G5.0)-GP 及 PAMAM(G5.0)-SR/GP 由美国堪萨斯州立大学化学部提供; 氯胺 T 为南京化学试剂股份有限公司产品; 偏重亚硫酸钠为无锡市晶科化工

有限公司产品; 甲醇为浙江三鹰化学试剂有限公司产品。

C18 固相萃取柱为美国安捷伦公司产品。1470 全自动  $\gamma$  计数仪为美国 PerkinElmer 公司产品; MINI-SCAN 薄层色谱法 (thin layer chromatography, TLC) 放射性扫描仪为美国 BIOSCAN 公司产品; Symbia T16 SPECT/CT 仪为德国 Siemens 公司产品。

2. 细胞株与实验动物。人 MTC 细胞株 (TT 细胞株) 购自广州吉妮欧生物科技有限公司; BALB/c 裸鼠 30 只, 均为雌性, 4~5 周龄, 体质量 18~22 g。购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司 [合格证号: SCXK(湘)2016-0002]。

### 二、方法

1. 探针的制备。分别于含有 100  $\mu\text{l}$  PAMAM(G5.0)、PAMAM(G5.0)-SR、PAMAM(G5.0)-GP、PAMAM(G5.0)-SR/GP (30 mg/ml) 的离心管中加入约 555 MBq 的  $\text{Na}^{131}\text{I}$  (3.7 GBq/ml) 和 60  $\mu\text{l}$  氯胺 T (1 mg/ml), 反应 13 min 后加入 60  $\mu\text{l}$  偏重亚硫酸钠 (30 mg/ml) 终止反应。将上述混合物分别用 C18 萃取柱过滤杂质, 获得  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)、 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR、 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-GP、 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR/GP。

2. 探针放化纯的测定。采用薄层色谱法, 固定相为新华 1 号层析纸, 展开剂: V(甲醇):V(生理盐水)=8.5:1.5。用薄层放射性扫描仪进行扫描, 计算 4 种探针的放化纯。

3. 探针体外稳定性测定。 $^{131}\text{I}$  标记探针 (1.85 MBq) 置于 200  $\mu\text{l}$  磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 中, 室温下静置 1、2、4、8 和 24 h 后检测并观察其体外稳定性。

4. MTC 肿瘤模型构建。将处于对数生长期的 TT 细胞悬液 ( $1\times 10^7$  个细胞/0.2 ml) 接种于 BALB/c

裸鼠左腋下,待肿瘤长至 1.5 cm<sup>3</sup> 左右时,进行体内实验研究。

5. 荷瘤裸鼠模型 SPECT/CT 显像。取荷瘤裸鼠 30 只[实验前 24 h 给予碘化钾溶液(0.5 mg/ml)封闭甲状腺直至实验结束以保护模型鼠甲状腺],分为 5 组:<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR, <sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-GP, <sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR/GP 为实验组;<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)为阳性对照组;Na<sup>131</sup>I 为阴性对照组,每组 6 只。于腹腔分别注射 Na<sup>131</sup>I 及 4 种<sup>131</sup>I 标记探针,每只 37 MBq/200 μl,注射后 4、8 和 24 h 用体积分数 2%异氟烷气体麻醉并行 SPECT/CT 显像,同时勾画肿瘤与对侧肌肉感兴趣区域(region of interest, ROI),大小约 2.0 cm×2.0 cm,计算肿瘤/正常组织放射性比值(tumor/non-tumor, T/NT)。

6. Na<sup>131</sup>I 及<sup>131</sup>I 标记探针在荷瘤裸鼠体内的生物学分布。24 h SPECT/CT 显像结束后,用随机数表法选取各组 3 只裸鼠处死,测全血、肿瘤及甲状腺、肝、胰、脾、肾、心脏、胃等组织质量,用 γ 计数器测量其放射性,计算每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。

7. 统计学处理。采用 IBM SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,24 h 肿瘤放射性摄取组间比较采用单因素方差分析,组间不同时间 T/NT 比较采用重复测量方差分析,两两比较行 Dunnett-*t* 检验,%ID/g 与 T/NT 间的相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$  为差异或相关性有统计学意义。

## 结 果

1. 探针的一般特性。<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-GP 和<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR/GP 的标记率分别为 77.48%、76.33%、75.21% 和 75.26%,放化纯分别为 99.91%、93.44%、93.98% 和 90.28%。在 PBS 中静置 24 h 后,放化纯仍在 89% 以上。

2. 生物学分布。5 组探针 24 h 肿瘤放射性摄取

值差异有统计学意义( $F = 14.400, P < 0.001$ ),其中<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR 探针的肿瘤放射性摄取值最高,达(1.80±0.18) %ID/g。除肿瘤外,<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)在体内主要分布于甲状腺、肾脏及脾脏;<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR 主要分布于肾脏、胃、全血、脾脏;<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-GP 主要分布于肾脏、胃及肝脏;<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR/GP 主要分布于甲状腺、肾脏及全血;Na<sup>131</sup>I 主要分布于甲状腺、全血及胃。

3. SPECT/CT 显像。如表 1 所示,5 组探针 SPECT/CT 显像的 T/NT 差异有统计学意义( $F = 4.776, P < 0.05$ );不同时间 T/NT 差异也有统计学意义( $F = 8.630, P < 0.05$ )。与阴性对照组比较,<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR 在 4、8 和 24 h T/NT 明显升高,差异均具有统计学意义( $t = 4.169, 7.123$  和  $4.032$ , 均  $P < 0.05$ );<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-GP 组与阳性及阴性对照组比在 4 h T/NT 明显升高,差异均具有统计学意义( $t = 3.165$  和  $5.893$ , 均  $P < 0.05$ )。<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR 组 24 h T/NT 较<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR/GP 组明显升高( $t = 2.871, P < 0.05$ )。注射<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-GP 及<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR/GP 后 4 h T/NT 达高峰;注射<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)及<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR 后 8 h T/NT 达高峰,24 h 缓慢下降;注射 Na<sup>131</sup>I 后各个时间点 T/NT 均处于较低水平。实验组和对照组探针注射后 8 h SPECT/CT 显像图见图 1。

4. 相关性分析。注射 Na<sup>131</sup>I 及 4 种探针 [<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-GP、<sup>131</sup>I-PAMAM(G5.0)-SR/GP] 后 24 h 肿瘤的 %ID/g 与 T/NT 存在正相关( $r$  分别为 0.444、0.456、0.775、0.999、0.985, 均  $P < 0.05$ )。

## 讨 论

研究表明 PAMAM(G5.0) 具有稳定性、无免疫原性、无毒性、较好的生物相容性等优点,其表面的氨基有增进癌细胞吸收的作用,已应用于包括药物、DNA 及小干扰 RNA 的递送及 MRI 探针的研究<sup>[9-12]</sup>。

表 1 注射后不同时间 Na<sup>131</sup>I 及 4 种<sup>131</sup>I 标记探针在荷瘤裸鼠体内的 T/NT 比值( $\bar{x} \pm s$ )

时间(h)	<sup>131</sup> I-G5.0	<sup>131</sup> I-G5.0-SR	<sup>131</sup> I-G5.0-GP	<sup>131</sup> I-G5.0-SR/GP	Na <sup>131</sup> I
4	2.86±0.56	4.92±3.04	5.24±2.94	4.85±3.25	1.67±0.12
8	3.43±0.87	5.98±3.10	5.10±2.73	4.52±3.10	1.70±0.15
24	2.28±1.04	3.20±1.10	2.22±1.46	1.38±0.65	1.64±0.32

注:每组小鼠数量为 6 只;<sup>131</sup>I-G5.0 为<sup>131</sup>I 标记的第五代聚乙二醇[PAMAM(G5.0)]探针;<sup>131</sup>I-G5.0-GP 为<sup>131</sup>I 标记的甘氨酸-脯氨酸-亮氨酸-脯氨酸-亮氨酸-精氨酸(GPLPLR;简称 GP)修饰的 PAMAM(G5.0)探针;<sup>131</sup>I-G5.0-SR 为<sup>131</sup>I 标记的丝氨酸-精氨酸-谷氨酸-丝氨酸-脯氨酸-组氨酸-脯氨酸(SRESPHP;简称 SR)修饰的 PAMAM(G5.0)探针;<sup>131</sup>I-G5.0-SR/GP 为<sup>131</sup>I 标记的双靶向肽 SR/GP 修饰的 PAMAM(G5.0)探针;T/NT 为肿瘤/正常组织放射性比值

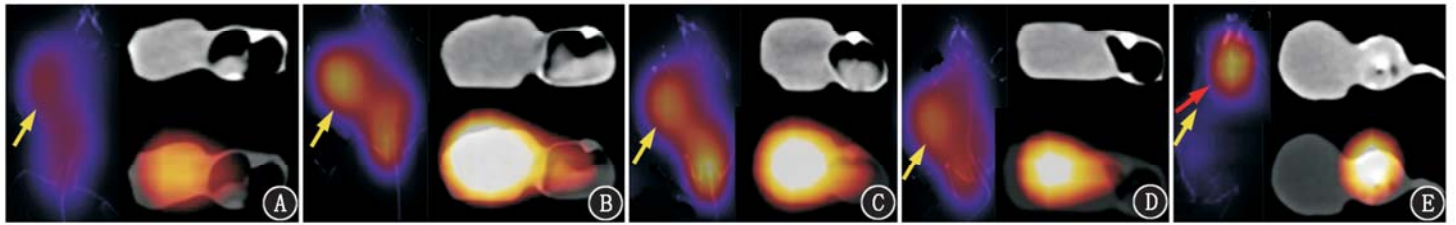


图 1  $\text{Na}^{131}\text{I}$  和 4 种  $^{131}\text{I}$  标记探针注射后 8 h 甲状腺髓样癌荷瘤裸鼠 SPECT/CT 显像图(黄箭头示肿瘤,红箭头示甲状腺)。A.  $^{131}\text{I}$  标记的第五代聚乙二醇[PAMAM(G5.0)]探针,肿瘤见淡淡放射性摄取;B.  $^{131}\text{I}$  标记的丝氨酸-精氨酸-谷氨酸-丝氨酸-脯氨酸-组氨酸-脯氨酸(SRESPHP;简称 SR)修饰的 PAMAM(G5.0) 探针,肿瘤见明显放射性摄取;C.  $^{131}\text{I}$  标记的甘氨酸-脯氨酸-亮氨酸-脯氨酸-亮氨酸-精氨酸(GPLPLR;简称 GP)修饰的 PAMAM(G5.0) 探针,肿瘤见明显放射性摄取;D.  $^{131}\text{I}$  标记的双靶向肽 SR/GP 修饰的 PAMAM(G5.0) 探针,肿瘤见明显放射性摄取;E.  $\text{Na}^{131}\text{I}$ ,肿瘤未见放射性摄取,而甲状腺区见明显放射性摄取

研究发现多肽 SR 连接在腺病毒上可以特定靶向和杀伤 MTC 细胞,并且能选择性结合到 MTC 细胞上<sup>[13]</sup>。笔者前期研究表明, $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR 能够靶向 TT 细胞并抑制其生长<sup>[14]</sup>。研究显示,多肽 GP 与脂质体结合具有更好的抑瘤作用,GP 能与肿瘤细胞和肿瘤新生血管内皮细胞上过表达的特异性肿瘤血管标志物 I 型基质金属蛋白酶结合<sup>[15]</sup>,并且二棕榈酰磷酸酯(5'-O-dipalmitoylphosphatidyl, DPP)-2'-C-氰基-2'-脱氧-1-β-D-阿拉伯-戊呋喃糖胞嘧啶(2'-C-cyano-2'-deoxy-1-β-D-arabino-pentofuranosylecytosine, CNDAC)/GP 比 DPP-CNDAC 具有更强的抗肿瘤生长作用<sup>[16]</sup>。MTC 属于中度恶性肿瘤,肿瘤新生血管丰富,因此本研究设计了靶向 TT 细胞的 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR,靶向肿瘤新生血管的 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-GP 及具有双靶向性的 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR/GP,考察其对 MTC 裸鼠肿瘤模型的靶向性。

本研究制备并获得了标记率及放化纯均较好的 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)、 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR、 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-GP 和 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR/GP 纳米靶向探针,在体外具有很好的稳定性。SPECT/CT 显像示, $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-GP、 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR/GP 肿瘤放射性达峰时间为 4 h,早于 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)及 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR,这与多肽 GP 靶向肿瘤新生血管的生物学性能及腹腔注射药物后经腹膜吸收进入血池代谢,随后经毛细血管到达肿瘤组织细胞<sup>[17-18]</sup>相符。同时纳米粒子属于大分子,可被毛细淋巴管吞噬,回流到静脉参与血液循环,进一步增加肿瘤组织的放射性浓度。不同时间 SPECT/CT 显像各实验组的 T/NT 均较阳性对照组及阴性对照组高,提示多肽修饰的 3 种探针对 MTC 裸鼠模型具有一定的靶向性。24 h  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR 的 T/NT 较  $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR/GP 明显升

高,提示 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR 对 MTC 裸鼠模型靶向性更好。

以 PAMAM(G5.0)为载体的探针主要分布在肿瘤、肾脏、脾脏、肝脏、胃及甲状腺等部位,因为 PAMAM(G5.0)直径较小(5.7 nm),能被有效过滤排泄到尿液中,主要通过肾脏排泄<sup>[19]</sup>,其次肝、脾组织含有大量巨噬细胞,纳米粒子可经网状内皮系统吞噬清除,因此肝、脾脏出现少量放射性聚集现象<sup>[20]</sup>,同时少部分游离的  $\text{Na}^{131}\text{I}$  可被甲状腺及胃吸收。 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR、 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-GP 和 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR/GP 的 24 h 肿瘤组织的放射性摄取值均较对照组高,并且与 T/NT 呈正相关,进一步提示实验组 3 种探针对 MTC 肿瘤模型具有一定靶向性。

$^{131}\text{I}$  衰变时发射的 β 射线可用于内照射治疗,发射的 γ 射线可进行显像研究,在诊断疾病的同时达到治疗目的<sup>[21]</sup>。因此, $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)-SR 有望应用于 MTC 的靶向诊治及预后评估。本研究尚存在一些不足,SPECT/CT 显像及生物学分布时间点较少,且有二者不完全匹配的现象。增加实验动物数量、研究探针在体稳定性以及对 MTC 进行疗效评估等将是下一步研究的重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Asimakopoulos P, Nixon IJ, Shaha AR. Differentiated and medullary thyroid cancer: surgical management of cervical lymph nodes [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017, 29(5): 283-289. DOI: 10.1016/j.clon.2017.01.001.
- [2] Mohammadi M, Hedayati M. A brief review on the molecular basis of medullary thyroid carcinoma [J]. Cell J, 2017, 18(4): 485-492. DOI:10.22074/cellj.2016.4715.
- [3] Rajabi S, Hedayati M. Medullary thyroid cancer: clinical characteristics and new insights into therapeutic strategies targeting tyrosine kinases [J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(6): 607-620. DOI: 10.1007/s40291-017-0289-5.
- [4] Caobelli F, Chiaravalloti A, Evangelista L, et al. Predictive and

- prognostic value of  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid[J]. *Ann Nucl Med*, 2018, 32(1): 7-15. DOI:10.1007/s12149-017-1213-0.
- [5] Cappagli V, Potes CS, Ferreira LB, et al. Calcitonin receptor expression in medullary thyroid carcinoma[J]. *Peer J*, 2017, 5: e3778. DOI:10.7717/peerj.3778.
- [6] Valderrabano P, Klippenstein DL, Tourtelot JB, et al. New American Thyroid Association Sonographic Patterns for Thyroid Nodules Perform Well in medullary thyroid carcinoma: institutional experience, systematic review, and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1093-1100. DOI:10.1089/thy.2016.0196.
- [7] Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2015, 25(6): 567-610. DOI:10.1089/thy.2014.0335.
- [8] Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(2): 280-285. DOI:10.1111/cen.12563.
- [9] Yang H, Lopina ST, DiPersio LP, et al. Stealth dendrimers for drug delivery: correlation between PEGylation, cytocompatibility, and drug payload[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(5): 1991-1997. DOI:10.1007/s10856-007-3278-0.
- [10] Vidal F, Vázquez P, Cayumán FR, et al. Prevention of synaptic alterations and neurotoxic effects of PAMAM dendrimers by surface functionalization[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2017, 8(1) pii: E7. DOI:10.3390/nano8010007.
- [11] Chauhan AS, Jain NK, Diwan PV. Pre-clinical and behavioural toxicity profile of PAMAM dendrimers in mice[J]. *Proc Math Phys Eng Sci*, 2010, 466(2117): 1535-1550. DOI:10.1098/rspa.2009.0448.
- [12] Nabavizadeh F, Fanaei H, Imani A, et al. Evaluation of nanocarrier targeted drug delivery of capecitabine-PAMAM dendrimer complex in a mice colorectal cancer model[J]. *Acta Med Iran*, 2016, 54(8): 485-493.
- [13] Schmidt A, Eipel C, Fürst K, et al. Evaluation of systemic targeting of RET oncogene-based MTC with tumor-selective peptide-tagged Ad vectors in clinical mouse models[J]. *Gene Ther*, 2011, 18(4): 418-423. DOI:10.1038/gt.2010.165.
- [14] 陈礼林, 谢丽君, 张海波, 等. 靶向肽结合 $^{131}\text{I}$ -PAMAM(G5.0)抑制甲状腺髓样癌细胞增殖的研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(5): 307-313. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.001.
- Chen LL, Xie LJ, Zhang HB, et al. Effects of targeted peptide-conjugated  $^{131}\text{I}$ -PAMAM (G5.0) on the inhibition of medullary thyroid carcinoma cells proliferation[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(5): 307-313. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.001.
- [15] Davaa E, Lee J, Jenjob R, et al. MT1-MMP responsive doxorubicin conjugated poly (lactic-co-glycolic acid)/poly(styrene-alt-maleic anhydride) core/shell microparticles for intrahepatic arterial chemotherapy hepatic cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(1): 71-79. DOI:10.1021/acsami.6b08994.
- [16] Kondo M, Asai T, Katanasaka Y, et al. Anti-neovascular therapy by liposomal drug targeted to membrane type-1 matrix metalloproteinase[J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(2): 301-306. DOI:10.1002/ijc.11526.
- [17] Giuliani P, Ballerini P, Ciccarelli R, et al. Tissue distribution and metabolism of guanosine in rats following intraperitoneal injection[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(1): 51-65.
- [18] Wong KP, Sha W, Zhang X, et al. Effects of administration route, dietary condition, and blood glucose level on kinetics and uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG in mice[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(5): 800-807. DOI:10.2967/jnumed.110.085092.
- [19] Matsuura S, Katsumi H, Suzuki H, et al. L-Serine-modified poly-amidoamine dendrimer as a highly potent renal targeting drug carrier[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(41): 10511-10516. DOI:10.1073/pnas.1808168115.
- [20] Cui W, Zhang Y, Xu X, et al. Synthesis and  $^{188}\text{Re}$  radiolabelling of dendrimer polyamide amine (PAMAM) folic acid conjugate[J]. *Med Chem*, 2012, 8(4): 727-731. DOI:10.2174/157340612801216256.
- [21] Cheng Y, Zhu J, Zhao L, et al.  $^{131}\text{I}$ -labeled multifunctional dendrimers modified with BmK CT for targeted SPECT imaging and radiotherapy of gliomas[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(10): 1253-1266. DOI:10.2217/nmm-2016-0001.

(收稿日期:2019-03-04)