

## 核酸适配体在核医学中的研究进展

李拓 霍力

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室, 北京 100730

通信作者: 霍力, Email: huoli@pumch.cn

**【摘要】**核酸适配体 (aptamer) 是 1 种可以和不同靶标 (包括小分子、离子、病毒、细胞等) 高特异性、高亲和力结合的单链 DNA 或 RNA。该文主要介绍核酸适配体在核医学领域的研究进展, 包括在 SPECT 和 PET 显像领域的研究。随着核医学相关设备和核素标记技术的发展, 核酸适配体将在核医学领域中具有更广阔的应用前景。

**【关键词】** 适配体, 核苷; 核医学; 发展趋势

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82071967)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220811-00259

### Advances in aptamer-based nuclear medicine

Li Tuo, Huo Li

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Huo Li, Email: huoli@pumch.cn

**【Abstract】** Aptamers are single-stranded DNA or RNA that can bind to different targets with high specificity and affinity, including small molecules, ions, viruses, and cells. This article focuses on the progress of aptamer in nuclear medicine, including SPECT and PET imaging researches. With the development of nuclear medicine related equipment and isotope labeling technology, the aptamer will have broader application prospects in nuclear medicine.

**【Key words】** Aptamers, nucleotide; Nuclear medicine; Trends

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82071967)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220811-00259

核酸适配体 (aptamer) 是单链 DNA 或 RNA 寡核苷酸, 长度为 20~100 个碱基, 1990 年研究者首次通过指数富集的配体系统进化技术筛选分离得到对靶标具有特异性亲和力的 RNA 序列<sup>[1-2]</sup>。Aptamer 能够折叠成三维结构, 以高亲和力和高特异性与多种靶标分子结合, 包括小分子、离子、病毒和细胞等<sup>[3-4]</sup>。从功能上讲, aptamer 与抗体类似, 但由于寡核苷酸的特性, aptamer 与抗体相比具有多种优势: (1) 基本不会诱发免疫反应; (2) 通过化学合成, 制备过程更可靠, 成本更低; (3) 性质稳定; (4) 相对分子质量低, 具有更强的组织穿透能力; (5) 低毒性; (6) 结构易于修饰和改性等<sup>[5-7]</sup>。由于具有多种优势, aptamer 已被广泛应用于生物传感<sup>[8]</sup>、生物显像<sup>[9-10]</sup>、药物递送<sup>[11]</sup>和癌症治疗<sup>[12]</sup>等方面。

核医学技术被广泛应用于肿瘤、神经系统等疾病的研究, 其中新型靶向分子探针的开发一直是研究中的重点。靶向分子探针主要包括放射性核素和能特异性靶向细胞表面蛋白的配体, 目前对靶向配体的研究主要集中于小分子、多肽和抗体。尽管 aptamer 具有诸多优势, 但是对于 aptamer 的研究依然相对较少。首次使用 aptamer 作为靶向探针的研究报道可追溯到 1997 年, Charlton 等<sup>[13]</sup>使用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记弹性蛋白适配体, 发现其与中性粒细胞能特异性结合, 该标记物对

大鼠的病变部位进行显像的效率比临床上常用的放射性标记的免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 的效率更高。随着核医学显像设备、核素标记等技术的发展, 在基于 aptamer 的分子探针的领域取得了许多进展, 近 5 年来的部分相关研究见表 1。本文综述近年来 aptamer 应用于 SPECT 和 PET 显像领域的相关工作, 以期国内相关领域的研究者提供参考, 推进基于 aptamer 分子探针的研发。

#### 一、SPECT 显像

常用于 SPECT 显像的核素包括<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>、<sup>111</sup>In 和<sup>123</sup>I, 其中<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 因其合适的半衰期 (6.02 h) 以及容易获取 (通过<sup>99</sup>Mo/<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 发生器淋洗) 而被广泛使用。使用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记 aptamer 有 2 种方法: 直接法和间接法。

直接法是<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 直接与 aptamer 通过共价键连接, 不需要螯合剂。如 Correa 等<sup>[25]</sup>通过直接法合成 2 种可靶向癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-aptamer (Apt3 和 Apt3-胺), 使用氯化亚锡作还原剂, 与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub> 反应, 最终产物的放化纯高于 90%。这 2 种<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-aptamer 在体外表现出很高的稳定性, 并且对目标蛋白具有很高的亲和力和特异性, 其与过表达 CEA 的细胞 (T84) 高亲和力结合, 而对 CEA 阴性细胞 (HeLa) 几乎不结合, 显示出优越的选择性<sup>[25]</sup>。

表 1 基于核酸适配体 (aptamer) 的部分核医学靶向分子探针研究

Aptamer	螯合剂	核素	靶点	用途	年份	文献
A10-3.2	SHNH	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup>	PSMA	SPECT 显像	2022	[14]
AS1411	无	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup>	PSMA	SPECT 显像	2022	[15]
5'-AGTGACGCAGCATGCGGCACACACTTC-TATCTTTGCGGAACCTCTGCGG-3'	DOTA	<sup>64</sup> Cu	EpCAM	PET 显像	2021	[16]
Sgc8	NOTA	<sup>68</sup> Ga	PTK7	PET 显像	2022	[17]
AS-14	无	<sup>11</sup> C	Fibronectin	PET 显像	2021	[18]
SH-1194-35	无	<sup>18</sup> F	HER2	PET 显像	2019	[19]
ME07	无	<sup>18</sup> F	EGFR	PET 显像	2019	[20]
A10	NOTA	<sup>64</sup> Cu	PSMA	PET 显像	2019	[21]
RNV66	DFO	<sup>89</sup> Zr	VEGF-A	PET 显像	2018	[22]
Heraptamer1、Heraptamer2	无	<sup>18</sup> F	HER2	PET 显像	2017	[23]
anti-MUC1	无	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup>	MUC1	SPECT 显像	2017	[24]

注: DFO 为去铁胺, DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸, EGFR 为表皮生长因子受体, EpCAM 为上皮细胞黏附分子, Fibronectin 为细胞纤连蛋白, HER2 为人表皮生长因子受体 2, MUC1 为黏蛋白 1, NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸, PSMA 为前列腺特异膜抗原, PTK7 为酪氨酸激酶蛋白 7, SHNH 为 6-胍基烟酸琥珀酰亚胺酯盐酸盐, VEGF-A 为血管内皮生长因子 A

间接法是利用双功能螯合剂一端通过共价键连接 aptamer, 一端通过螯合作用连接 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>。常用的双功能螯合剂有二亚乙基三胺五乙酸 (diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)、联胍尼克酰胺 (hydrazinonicotinamide, HYNIC)、巯基乙酰基三甘氨酸 (mercaptoacetyltriglycine, MAG3) 和 6-胍基烟酸琥珀酰亚胺酯盐酸盐 (succinimidyl 6-hydrazinonicotinate hydrochloride, SHNH)<sup>[26]</sup>。哈尔滨医科大学的研究团队选择能与前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 特异性结合的适配体 A10-3.2, 通过化学反应偶联双功能螯合剂 SHNH, 并用 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记后对携带 22Rv1 和 PC-3 异种移植的 BALB/c 小鼠进行了 SPECT 显像和生物分布研究, 结果显示探针可以在肿瘤组织快速富集, 并有较高的靶/本底比值 (target-to-background ratio, TBR), 为 3.61±0.7<sup>[14]</sup>。人基质金属蛋白酶 9 (human matrix metalloprotease 9, hMMP-9) 在各种恶性肿瘤中过表达并与转移相关, Da Rocha Gomes 等<sup>[27]</sup>用螯合剂 MAG3 对 1 种与 hMMP-9 具有高亲和力的 RNA-aptamer 进行 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记, 发现 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG3-aptamer 能对脑瘤中 hMMP-9 进行稳定、高效的显像。同样是靶向 hMMP-9, Kryza 等<sup>[28]</sup>选取 aptamer F3B 合成了 <sup>111</sup>In-DOTA-F3B, 以异种移植恶性黑色素瘤小鼠为动物模型, 发现在注射 <sup>111</sup>In-DOTA-F3B 后 1 h, 探针在肿瘤部位的累积逐渐增加, 揭示了 aptamer F3B 在恶性黑色素瘤诊断中的潜力。

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 在部分乳腺癌中过表达, 与预后不良有关。Varmira 等<sup>[29]</sup>使用螯合剂 HYNIC, 以三嗪或乙二胺-N, N'-二乙酸作为辅助配体, 实现了 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 对靶向 HER2 的 aptamer 的放射性标记, 合成的 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC-aptamer 放化纯为 97%, 对 HER2 过度表达的细胞株 (SKOV-3) 具有高度特异性, 并在卵巢癌荷瘤小鼠模型中表现了良好的肿瘤特异性摄取以及快速的血液清除和较低的肝脏摄取。

## 二、PET 显像

PET 的灵敏度比 SPECT 高 2~3 倍<sup>[30]</sup>, <sup>18</sup>F 由于其合适

的半衰期 (109.7 min) 和正电子能量低 (保证更高的空间分辨率) 而被广泛使用。Zhu 等<sup>[23]</sup>通过对 DNA 文库进行组合筛选, 得到靶向 HER2 的 DNA 适配体 Heraptamers, 并用 <sup>18</sup>F 标记后用于卵巢癌模型的 PET 显像, 注射后 1.5 h 适配体的肿瘤摄取率达 0.5 每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g), 肿瘤组织/肌肉比值为 4.55±1.63。Jacobson 等<sup>[31]</sup>使用 <sup>18</sup>F-氟苯甲酰叠氮分子合成了 <sup>18</sup>F 标记的单链 DNA 适配体 ErbB2, 其包含 70 个核苷酸, 可靶向在新生血管和肿瘤基质中过表达的生物标志物肌腱蛋白 C (tenascin-C), 体外稳定性良好, 并能以较高的 TBR 对肿瘤进行显像。Kim 等<sup>[19]</sup>使用 Jacobson 的标记方法, 开发了 1 种新的 <sup>18</sup>F 标记的 DNA 适配体, 靶向小鼠乳腺癌模型中的 HER2。流式细胞仪和共聚焦显微镜发现, 该适配体能与 HER2 阳性人类乳腺癌细胞紧密结合, 人乳腺癌荷瘤鼠模型注射探针后 120 min, PET 图像清晰显示肿瘤对探针的摄取, 但同时膀胱和肠道也对探针有较高摄取<sup>[19]</sup>。Cheng 等<sup>[20]</sup>合成了 1 种 <sup>18</sup>F 标记的 RNA 适配体 <sup>18</sup>F-ME07, 靶向表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)。通过对 3 种均过表达 EGFR 的肿瘤细胞 (A431 人皮肤鳞状细胞癌细胞, U87MG 人胶质母细胞瘤细胞和 HCT-116 人结肠癌细胞) 的摄取实验发现, <sup>18</sup>F-ME07 对检测肿瘤模型中不同水平的 EGFR 表达具有高度的选择性, 是 1 种具有临床转化前景的靶向分子探针<sup>[20]</sup>。

<sup>68</sup>Ga 因其具有合适的半衰期 (68 min), 且可通过 <sup>68</sup>Ge-<sup>68</sup>Ga 发生器方便获得, 也被广泛用于 PET 显像, 其中 <sup>68</sup>Ga 标记的生长抑素受体化合物已被用于神经内分泌肿瘤的显像。用 <sup>68</sup>Ga 进行放射性标记具有诊疗一体化潜力, 因其可被其他发射 β 射线的具有治疗能力的放射性金属元素取代, 如 <sup>177</sup>Lu 或 <sup>90</sup>Y<sup>[32]</sup>。Gijs 等<sup>[33]</sup>利用双功能螯合剂 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA) 作为适配体和 <sup>68</sup>Ga 之间的连接体, 构建了靶向 HER2 的 <sup>68</sup>Ga 标记的 RNA 适配体, 并将其应用于 HER2 阳性和阴性荷瘤小鼠的对比。

<sup>89</sup>Zr 因其半衰期为 78.41 h, 且在 PET 显像中分辨率高,

在核医学领域得到了越来越多的关注和应用。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 是治疗三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 的 1 个潜在靶点, Fletcher 等<sup>[22]</sup> 合成超支化聚合物 (hyperbranched polymer, HBP), 并通过螯合剂去铁胺 (deferoxamine, DFO) 将其与<sup>89</sup>Zr 结合, 然后在 HBP 上修饰能靶向 VEGF-A 的 aptamer, 构建了<sup>89</sup>Zr-aptamer-HBP 纳米探针; 研究者将探针在携带 TNBC 异种移植的小鼠中进行了实验, 发现修饰了 aptamer 的纳米探针在肿瘤组织的摄取量是未修饰 aptamer 纳米探针的 2 倍。

### 三、临床转化的挑战

1. 体内稳定性。血浆中存在的核酸内切、外切酶会使 aptamer 裂解, 影响体内稳定性, 从而使其血浆半衰期缩短, 通常少于几小时<sup>[34]</sup>, 这是 aptamer 在临床转化中面临的关键挑战之一。较短的血浆半衰期严重限制了 aptamer 在显像和治疗方面的应用。目前已有化学修饰和结合纳米材料等方法以提高 aptamer 的体内稳定性, 利用氨基、氟或者甲氧基等取代核糖 2 号位的羟基以增强 aptamer 的核酸酶抗性, 从而延长血浆半衰期。Xia 等<sup>[17]</sup> 以金纳米颗粒为载体, 负载大量靶向酪氨酸激酶蛋白 (protein tyrosine kinase, PTK) 7 的适配体 Sgc8, 新构建的探针可抵抗核酸酶降解长达 48 h, 而不经修饰的 aptamer 仅能耐受降解 3 h; 同时, 新型探针的肿瘤富集明显增强, 与单独的 aptamer 相比, 肿瘤组织的信号增加了 9 倍。

2. 肾脏排泄。Aptamer 相对分子质量通常为  $(5 \sim 30) \times 10^3$ , 平均直径小于  $5 \text{ nm}$ <sup>[35]</sup>, 大多数 aptamer 小于肾小球的肾滤过阈值 (约为  $50 \times 10^3$ ), 从而被肾脏快速排泄, 使得血浆半衰期缩短。通常将高相对分子质量的聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)、蛋白质、纳米材料等与 aptamer 偶联, 以增加分子整体尺寸, 减缓肾脏排泄。

3. 安全性。通过静脉注射的 aptamer 会迅速扩散到各个器官、组织中, 主要富集在肝、肾和脾中<sup>[36]</sup>。有研究发现, 过量的 aptamer 累积会对肝肾功能造成一定影响<sup>[37]</sup>。因此在临床转化过程中应谨慎把握使用剂量, 必要时通过结构修饰降低 aptamer 在肝肾脾中的富集。

### 四、总结与展望

由于特异性好、亲和力强, aptamer 已在药物递送、癌症治疗等多个领域广泛使用, 在核医学领域的相关研究不断增加。但仍存在一些问题限制了 aptamer 在临床诊断和治疗中的广泛使用。(1) Aptamer 的体内稳定性。血浆中存在的核酸酶会降低 aptamer 结构的稳定性; 另外, 在复杂的血浆基质中, aptamer 的构象、三级结构可能发生变化, 从而影响亲和力和选择性。已有研究者通过化学修饰<sup>[38-39]</sup>、纳米颗粒耦合<sup>[17]</sup>等方法增强 aptamer 的稳定性, 但这些工作相对复杂, 仍需开发更简便的修饰方法提高稳定性。(2) 较少 aptamer 相关的研究会将特定序列的探针与随机序列的探针对比, 研究体内分布的差异, 以排除由于癌症组织高通透性和滞留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应导致的“被动靶向”。(3) 大多数研究都是在肿瘤异种移植的裸鼠上进行, 然而这种模型与真正的癌症仍有很大差别。因此, 在例如转基因小鼠等其他癌症模型上进行探针的生物分布研究

将更能反映真实情况。(4) 在研究领域方面, 开发的 aptamer 探针主要集中于各种癌症的相关研究, 缺少例如神经退行性疾病、炎症反应等的研究。

综上, 目前的核医学领域中使用 aptamer 开发分子探针进行显像或治疗仍处于起步阶段, 但近期的临床前研究已经取得令人欣喜的成果。相信随着未来更多严谨丰富的研究的出现, aptamer 将在核医学分子探针领域发挥越来越重要的作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李拓: 文献调研、论文撰写; 霍力: 论文修改

### 参 考 文 献

- [1] Ellington AD, Szostak JW. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands [J]. *Nature*, 1990, 346 (6287): 818-822. DOI: 10.1038/346818a0.
- [2] Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase [J]. *Science*, 1990, 249 (4968): 505-510. DOI: 10.1126/science.2200121.
- [3] Park JY, Lee TS, Song IH, et al. Hybridization-based aptamer labeling using complementary oligonucleotide platform for PET and optical imaging [J]. *Biomaterials*, 2016, 100: 143-151. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.05.035.
- [4] Ye M, Hu J, Peng M, et al. Generating aptamers by cell-SELEX for applications in molecular medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13 (3): 3341-3353. DOI: 10.3390/ijms13033341.
- [5] Zhang H, Wang Z, Xie L, et al. Molecular recognition and *in-vitro*-targeted inhibition of renal cell carcinoma using a DNA aptamer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 758-768. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.07.015.
- [6] Hu M, Zhang K. The application of aptamers in cancer research: an up-to-date review [J]. *Future Oncol*, 2013, 9(3): 369-376. DOI: 10.2217/fon.12.201.
- [7] Wu X, Liu H, Han D, et al. Elucidation and structural modeling of CD71 as a molecular target for cell-specific aptamer binding [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141 (27): 10760-10769. DOI: 10.1021/jacs.9b03720.
- [8] Debais M, Lelievre A, Smietana M, et al. Splitting aptamers and nucleic acid enzymes for the development of advanced biosensors [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48 (7): 3400-3422. DOI: 10.1093/nar/gkaa132.
- [9] Roy K, Kanwar RK, Kanwar JR. LNA aptamer based multi-modal, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-saturated lactoferrin (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-bLf) nanocarriers for triple positive (EpCAM, CD133, CD44) colon tumor targeting and NIR, MRI and CT imaging [J]. *Biomaterials*, 2015, 71: 84-99. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.055.
- [10] 黄子珂, 刘超, 付强强, 等. 核酸适配体荧光探针在生化分析和生物成像中的研究进展 [J]. *应用化学*, 2018, 35 (1): 28-39. DOI: 10.11944/j.issn.1000-0518.2018.01.170363. Huang ZK, Liu C, Fu QQ, et al. Aptamer-based fluorescence probe for bioanalysis and bioimaging [J]. *Chin J Appl Chem*, 2018, 35 (1): 28-39. DOI: 10.11944/j.issn.1000-0518.2018.01.170363.
- [11] Yang Y, Sun X, Xu J, et al. Circular bispecific aptamer-mediated artificial intercellular recognition for targeted T cell immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2020, 14 (8): 9562-9571. DOI: 10.1021/acs-

- nano.9b09884.
- [12] Wu L, Wang Y, Xu X, et al. Aptamer-based detection of circulating targets for precision medicine[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(19): 12035-12105. DOI:10.1021/acs.chemrev.0c01140.
- [13] Charlton J, Sennello J, Smith D. *In vivo* imaging of inflammation using an aptamer inhibitor of human neutrophil elastase[J]. *Chem Biol*, 1997, 4(11): 809-816. DOI:10.1016/s1074-5521(97)90114-9.
- [14] Jiao Y, Xu P, Luan S, et al. Molecular imaging and treatment of PSMA-positive prostate cancer with <sup>99m</sup>Tc radiolabeled aptamer-siRNA chimeras[J]. *Nucl Med Biol*, 2022, 104-105: 28-37. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2021.11.003.
- [15] Najdian A, Amanlou M, Beiki D, et al. Amino-modified-silica-coated gadolinium-copper nanoclusters, conjugated to AS1411 aptamer and radiolabeled with technetium-99 m as a novel multimodal imaging agent[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 125: 105827. DOI:10.1016/j.bioorg.2022.105827.
- [16] Li F, Zeng Z, Hamilton D, et al. EpCAM-targeting aptamer radiotracer for tumor-specific PET imaging[J]. *Bioconjug Chem*, 2021, 32(6): 1139-1145. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.1c00188.
- [17] Xia F, He A, Zhao H, et al. Molecular engineering of aptamer self-assemblies increases *in vivo* stability and targeted recognition[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(1): 169-179. DOI: 10.1021/acsnano.1c05265.
- [18] Ozerskaya AV, Zamay TN, Kolovskaya OS, et al. <sup>11</sup>C-radiolabeled aptamer for imaging of tumors and metastases using positron emission tomography-computed tomography [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1159-1172. DOI:10.1016/j.omtn.2021.10.020.
- [19] Kim HJ, Park JY, Lee TS, et al. PET imaging of HER2 expression with an <sup>18</sup>F-fluoride labeled aptamer[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0211047. DOI:10.1371/journal.pone.0211047.
- [20] Cheng S, Jacobson O, Zhu G, et al. PET imaging of EGFR expression using an <sup>18</sup>F-labeled RNA aptamer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(4): 948-956. DOI: 10.1007/s00259-018-4105-1.
- [21] Kang L, Rosenkrans ZT, Cai W. <sup>64</sup>Cu-labeled aptamers for tumor-targeted radionuclide delivery[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1974: 223-231. DOI:10.1007/978-1-4939-9220-1\_17.
- [22] Fletcher NL, Houston ZH, Simpson JD, et al. Designed multifunctional polymeric nanomedicines: long-term biodistribution and tumour accumulation of aptamer-targeted nanomaterials[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2018, 54(82): 11538-11541. DOI:10.1039/c8cc05831h.
- [23] Zhu G, Zhang H, Jacobson O, et al. Combinatorial screening of DNA aptamers for molecular imaging of HER2 in cancer [J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(4): 1068-1075. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00746.
- [24] Santos do Carmo F, Ricci-Junior E, Cerqueira-Coutinho C, et al. Anti-MUC1 nano-aptamers for triple-negative breast cancer imaging by single-photon emission computed tomography in induced animals: initial considerations[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 53-60. DOI:10.2147/IJN.S118482.
- [25] Correa CR, de Barros AL, Ferreira Cde A, et al. Aptamers directly radiolabeled with technetium-99m as a potential agent capable of identifying carcinoembryonic antigen (CEA) in tumor cells T84[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(8): 1998-2001. DOI:10.1016/j.bmcl.2014.02.048.
- [26] 教玉颖,李丽,付鹏. Apt-siRNA 联合多西他赛靶向治疗 PSMA 阳性前列腺癌及<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-Apt-siRNA 的显像监测[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(7): 406-411. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201027-00394.
- Jiao YY, Li L, Fu P. Targeted therapy of Apt-siRNA combining with docetaxel for PSMA-positive prostate cancer and monitoring imaging of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-Apt-siRNA [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(7): 406-411. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201027-00394.
- [27] Da Rocha Gomes S, Miguel J, Azéma L, et al. <sup>99m</sup>Tc-MAG3-aptamer for imaging human tumors associated with high level of matrix metalloproteinase-9[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(11): 2192-2200. DOI:10.1021/bc300146c.
- [28] Kryza D, Debordeaux F, Azéma L, et al. *Ex vivo* and *in vivo* imaging and biodistribution of aptamers targeting the human matrix metalloproteinase-9 in melanomas [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149387. DOI:10.1371/journal.pone.0149387.
- [29] Varmira K, Hosseinimehr SJ, Noaparast Z, et al. An improved radiolabelled RNA aptamer molecule for HER2 imaging in cancers [J]. *J Drug Target*, 2014, 22(2): 116-122. DOI: 10.3109/1061186X.2013.839688.
- [30] Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges[J]. *Nucl Med Commun*, 2008, 29(3): 193-207. DOI:10.1097/MNM.0b013e3282f3a515.
- [31] Jacobson O, Yan X, Niu G, et al. PET imaging of tenascin-C with a radiolabeled single-stranded DNA aptamer [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(4): 616-621. DOI:10.2967/jnumed.114.149484.
- [32] Filippi L, Schillaci O, Cianni R, et al. Yttrium-90 resin microspheres and their use in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(9): 809-818. DOI:10.2217/fon-2017-0443.
- [33] Gijis M, Becker G, Plenevaux A. Biodistribution of novel <sup>68</sup>Ga-radiolabelled HER2 aptamers in mice [J]. *J Nucl Med Radiat Ther*, 2016, 7(5): 1000300. DOI:10.4172/2155-9619.1000300.
- [34] Griffin LC, Tidmarsh GF, Bock LC, et al. *In vivo* anticoagulant properties of a novel nucleotide-based thrombin inhibitor and demonstration of regional anticoagulation in extracorporeal circuits [J]. *Blood*, 1993, 81(12): 3271-3276. DOI:10.1182/blood.V81.12.3271.3271.
- [35] Guo P. The emerging field of RNA nanotechnology[J]. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5(12): 833-842. DOI:10.1038/nnano.2010.231.
- [36] Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, et al. Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-alpha phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide; comparison across species[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(11): 1419-1428. DOI:10.1124/dmd.31.11.1419.
- [37] Bouchard PR, Hutabarat RM, Thompson KM. Discovery and development of therapeutic aptamers[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, 50: 237-257. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.010909.105547.
- [38] Shum KT, Tanner JA. Differential inhibitory activities and stabilisation of DNA aptamers against the SARS coronavirus helicase [J]. *Chembiochem*, 2008, 9(18): 3037-3045. DOI: 10.1002/cbic.200800491.
- [39] Ng EW, Shima DT, Calias P, et al. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(2): 123-132. DOI:10.1038/nrd1955.

(收稿日期:2022-08-11)