

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.001

• 基础研究 •

^{99m}Tc 标记 BmK CT 及其胶质瘤荷瘤裸鼠的 SPECT 成像研究 *吴 珊 乔文礼 赵凌舟 郭李磊 刘长存 赵晋华[△]

(上海交通大学附属第一人民医院核医学科 上海 200080)

摘要 目的:通过放射性核素 ^{99m}Tc 标记 BmK CT 多肽制备靶向胶质瘤的显像剂,探讨 ^{99m}Tc-BmK CT 用于胶质瘤显像的可行性。**方法:**采用 BmK CT 多肽游离的氨基与 DTPA 酸酐反应得到 BmK CT-DTPA,经 ^{99m}Tc 标记后通过柱层析分离纯化制备 ^{99m}Tc-BmK CT。测定标记物在 PBS 溶液和血清中不同时间点放射性化学纯度,评价 BmK CT-^{99m}Tc 体外稳定性。新西兰白兔耳缘静脉注射 ^{99m}Tc-BmK CT 进行 SPECT 显像,观察不同时间点体内的放射性分布。皮下胶质瘤裸鼠经尾静脉注射 ^{99m}Tc-BmK CT,观察不同时间点肿瘤的摄取情况;注射后 4 h 处死裸鼠,分离肿瘤和主要器官进行离体 SPECT 显像,并用勾画感兴趣区法分析相对放射性计数。**结果:**^{99m}Tc 标记 BmK CT 多肽标记率大于 80%,经柱层析分离纯化后放射性化学纯度大于 99%。标记物在 PBS 和血清稳定性良好,6 h 内放射性化学纯度均大于 95%,12 h 内放射性化学纯度大于 90%。正常白兔 SPECT 显像表明 ^{99m}Tc-BmK CT 主要浓聚在肝脏、脾脏和肾脏,软组织持续显影微弱,甲状腺区及胃肠未见核素浓聚;显像剂主要通过泌尿系统排泄,24 h 肾脏与肝脏显影接近。胶质瘤裸鼠 SPECT 显像表明,注射后 4 h 肿瘤显像清楚,ROI 分析结果显示肿瘤/肌肉比 4.26 ± 0.25 ,标记物在肿瘤内代谢缓慢,8 h 肿瘤部位仍有较高摄取。**结论:**本研究成功制备了 ^{99m}Tc 标记 BmK CT 多肽,标记物主要被肝、脾和肾摄取,经泌尿系统排泄;^{99m}Tc-BmK CT 能够在皮下胶质瘤中浓聚,注射后 4 h 肿瘤显影清晰,瘤内代谢缓慢,有潜力成为一种新型胶质瘤分子探针。

关键词:胶质瘤;东亚钳蝎毒素;铟-99m;SPECT 显像

中图分类号:R739.4;R814.41 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)18-3401-05

Preparation of ^{99m}Tc Labeled BmK CT and the Application for SPECT Imaging in Tumor-bearing Nude Mice*

WU Shan, QIAO Wen-li, ZHAO Ling-zhou, GUO Li-lei, LIU Chang-cun, ZHAO Jin-hua[△]

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai General Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: ^{99m}Tc labeled BmK CT was prepared and its potential as a tumor-specific agent for SPECT imaging of glioma was performed via a xenografted nude mouse model. **Methods:** BmK CT was linked with DTPA to form BmK CT-DTPA, followed by radiolabeling with ^{99m}Tc. After purification from PD-10 column, the stability of ^{99m}Tc-BmK CT in vitro was studied. SPECT imaging at different time points was performed both in normal rabbits and tumor bearing nude mice after intravenous injection of ^{99m}Tc-BmK CT. At 4 h post-injection, one tumor bearing mouse was sacrificed to remove the tumor and major organs. Their relative radioactivity ratios were recorded by analyzing the regions of interest. **Results:** The radiochemical yield of ^{99m}Tc-BmK CT was above 80% and its mean radiochemical purity was more than 99%. The radiochemical purity of purified ^{99m}Tc-BmK CT was greater than 90% within 24 h both in PBS and FBS. SPECT images of ^{99m}Tc-BmK CT in normal rabbits showed that the major radioactivity was accumulated in the liver, kidney and spleen, while other tissues including thyroid had very low level. ^{99m}Tc-BmK CT could be slowly cleared from the body through urinary system. The SPECT imaging in tumor bearing nude mice suggested that mildly increased SPECT signal intensity was found in the tumor site at 0.5 h post-injection and much higher was displayed at 1 h and 2 h, followed by the highest at 4 h. After that, the tumor SPECT signal descended steadily and could still be detected at 8 h post-injection. **Conclusion:** ^{99m}Tc-BmK CT was successfully prepared with a high radiochemical purity and stability and could be used as a tumor-specific ligand for SPECT imaging of xenografted glioma model in vivo.

Key words: Glioma; BmK CT; ^{99m}Tc; SPECT imaging

Chinese Library Classification(CLC): R739.4; R814.41 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3401-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81171368,81301245,81671712)

作者简介:吴珊(1991-),硕士研究生,主要研究方向:BmK CT 靶向胶质瘤的基础研究,E-mail: harrypotter53@163.com

[△] 通讯作者:赵晋华(1963-),博士生导师,教授,主要研究方向:胶质瘤显像和治疗,E-mail: zhaojinhua1963@126.com,电话:13311985588

(收稿日期:2017-01-20 接受日期:2017-02-19)

前言

胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤,具有浸润性生长和肿瘤边界模糊的特点,目前手术治疗不能完全切除肿瘤组织,因此胶质瘤极易复发,而复发的胶质瘤易对放疗产生耐药和不敏感性,导致胶质瘤患者的中位生存期很低^[1-5]。研究表明氯毒素(chlorotoxin, CTX) 可以作为靶向分子用于胶质瘤显像和治疗^[6-8]。东亚钳蝎氯毒素(Buthus martensii Karsch, BmK CT)是提取的第一个 CTX 类似物,具有类似的生物学性质,能够选择性结合胶质瘤细胞^[9-14]。本课题组前期已证实 ¹³¹I-BmK CT 能够与胶质瘤细胞结合^[14],有望用于胶质瘤的显像和治疗^[15],然而 ¹³¹I 核素显像分辨率不足,因此本研究制备了 ^{99m}Tc-BmK CT 进一步提高显像效果并探讨 BmK CT 在胶质瘤显像中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料

BmK CT 多肽购自杭州中肽生化有限公司;Na^{99m}TcO₄ 由上海原子科兴药业有限公司提供;PD-10 层析柱、氯化亚锡(SnCl₂)、二亚乙基三胺五乙酸二酸酐(cDTPA)、二甲基亚砜(DMSO)、C6 胶质瘤细胞、胎牛血清(FBS)和 DMEM 培养基购自上海迪奥生物科技有限公司;6 周龄裸鼠和 3 月龄新西兰大白兔购自上海斯莱克实验动物有限公司;薄层色谱扫描仪购自美国 Bioscan 公司;SPECT 购自美国 GE 公司(配以低能通用准直器)。

1.2 方法

1.2.1 BmK CT-DTPA 的制备 配置含 BmK CT (1 mg/mL)的 NaHCO₃ 缓冲溶液(pH=8.2),缓慢滴加入 1 mL cDTPA 溶液(0.1 mg/mL),室温下持续搅拌反应 24 h,随后以 PBS 为流动相,经 PD-10 柱分离得到 BmK CT-DTPA 溶液。

1.2.2 ^{99m}Tc-BmK CT 的制备及纯化 取 200 μ L BmK CT-DTPA 溶液,加入新 Na^{99m}TcO₄ 淋洗液(370 MBq, 0.1 mL)和氯化亚锡(100 μ g)还原剂,混匀,室温下持续搅拌反应 15 min 后,将反应液通过 PD-10 柱层析分离纯化,得到 ^{99m}Tc-BmK CT,用快速凝胶薄层色谱法(ITLC)测定放射性化学纯度。

1.2.3 ^{99m}Tc-BmK CT 体外稳定性评价 分别取少量 ^{99m}Tc-BmK CT(200 μ L, 37 MBq)与 1.8 mL PBS 溶液(室温)或血清(37 $^{\circ}$ C)混合,1、2、4、6 和 12 h 后取少量溶液点样硅胶玻璃板,以生理盐水为流动相展开,用 ITLC 法计算各个时间点标记物的放射性化学纯度。

1.2.4 细胞培养 配制含 10% 胎牛血清(FBS)、1% PS(青霉素-链霉素)的 1640 培养液。从液氮罐中取出 C6 细胞冻存管,于 37 $^{\circ}$ C 水浴箱中快速复温解冻,在超净工作台将解冻的细胞悬液吸入离心管中离心(1000 r/min, 3 min),弃上清,加入 1640 培养液重悬并移入培养皿中,于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中常规培养。隔天换液,待 C6 细胞生长融合成单层时,PBS 浸洗三遍,用 0.25%胰酶-0.02% EDTA 消化并传代。

1.2.5 建立 C6 胶质瘤裸鼠模型 无菌条件下,6 周龄雌性裸鼠前肢皮下注射 C6 胶质瘤细胞(5×10^6 , 0.1 mL),在标准动物饲养房中饲养,待肿瘤直径达到 0.8 cm 左右时用于动物实验。

1.2.6 ^{99m}Tc-BmK CT 正常兔子和皮下胶质瘤裸鼠 SPECT 显像

将新西兰大白兔麻醉后,耳缘静脉注射 ^{99m}Tc-BmK CT(0.5 mL, 185 MBq)后,分别于 0.5、1、2、4、6 和 24 h 进行 SPECT 显像。类似地,皮下胶质瘤裸鼠腹腔麻醉后,尾静脉注射 ^{99m}Tc-BmK CT (100 μ L, 37 MBq)后行动态显像,分别于 0.5、1、2、4、6 和 8 h 进行 SPECT 显像;注射 4 h 后颈椎离断处死一只裸鼠,分离肿瘤和主要脏器(心、肝、脾、肺、肾、小肠、胃和肌肉),进行离体 SPECT 显像,并应用感兴趣区(region of interest, ROI)技术测定其相放射性计数,进行半定量分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,结果以 Mean $\pm$ SD 表示,采用 t 检验比较组间数据,以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ^{99m}Tc-BmK CT 的制备、纯化和稳定性试验

本研究以 SnCl₂ 为还原剂,进行 ^{99m}Tc 标记 BmK CT-DTPA 的反应条件为:100 μ g SnCl₂、100 μ g BmK CT-DTPA, 370 MBq Na^{99m}TcO₄、室温、pH = 7.4、反应时间 15 min,标记率为(82.3 $\pm$ 3.4)%。在制备 ^{99m}Tc-BmK CT 过程中,产生的水解得和未反应 Na^{99m}TcO₄,经 PD-10 层析柱捕获,均留在柱子上,纯化得到 ^{99m}Tc-BmK CT,快速硅胶薄层析纸测定 ^{99m}Tc-BmK CT 放射性化学纯度大于 99%;体外稳定性实验表明 ^{99m}Tc-BmK CT 在 PBS 和血清稳定性良好(表 1),6 h 内放射性化学纯度均大于 95%,12 h 内放射性化学纯度仍在 90%以上,表明具有良好的体外稳定性。

表 1 不同时间点 ^{99m}Tc-BmK CT 在 PBS 和 FBS 中的放射性化学纯度
Table 1 The radiochemical purities of ^{99m}Tc-BmK CT in different solvents at different time points

Time	Radiochemical purity (%)	
	PBS	FBS
1 h	98.3 $\pm$ 0.3	98.1 $\pm$ 0.2
2 h	96.4 $\pm$ 0.4	96.5 $\pm$ 0.3
4 h	96.3 $\pm$ 0.5	96.2 $\pm$ 0.7
6 h	95.4 $\pm$ 0.6	95.1 $\pm$ 0.8
12 h	90.2 $\pm$ 1.2	90.6 $\pm$ 1.4

2.2 正常兔子 ^{99m}Tc-BmK CT 体内的 SPECT 显像

正常兔子的 SPECT 图像显示(图 1):^{99m}Tc-BmK CT 血液清除较快,放射性主要分布在肝脏、脾脏、肾脏和膀胱有显影,随后肝脏显影逐渐减弱,脾脏、肾脏和膀胱显影缓慢增强,提示显像剂主要通过泌尿系统排泄;24 h 后肝脏和肾脏显影接近,脾脏显影不明显;整个显像期间,软组织显影微弱,甲状腺、胃肠以及其它区域未见核素浓聚,表明 ^{99m}Tc-BmK CT 在体内具有良好的稳定性。

2.3 皮下胶质瘤裸鼠 ^{99m}Tc-BmK CT 的 SPECT 显像

皮下胶质瘤裸鼠的 SPECT 图像显示(图 2):与正常兔子 SPECT 显像结果类似,^{99m}Tc-BmK CT 主要浓聚在肝脏、脾脏、肾脏和膀胱,显像剂主要通过泌尿系统排泄;整个显像期间,软

组织显影微弱,甲状腺区未见放射性摄取;皮下胶质瘤在注射显像剂 0.5 h 后即有显影,随后肿瘤摄取持续增加和周围组织放射性迅速减弱;4 h 时肿瘤显像清楚,之后缓慢减弱,8 小时肿瘤仍有较高摄取。4 h 离体 SPECT 显像进一步证实(图 3),肿瘤部位可见 ^{99m}Tc -BmK CT 浓聚, ROI 技术测得此时肿瘤/肌肉比为 4.26 ± 0.25 ,具有较高的靶本比。

3 讨论

氯毒素是从以色列金蝎毒液中提取的小分子多肽,能够特异性结合脑胶质瘤细胞膜上基质金属蛋白酶 2(metalloproteinase 2, MMP-2),阻断氯离子通道,从而抑制胶质瘤细胞侵袭。目前,CTX 作为靶向多肽与放射性核素 ^{131}I 结合治疗胶质瘤,

已经完成 I/II 期临床试验^[7,8],结果显示颅内注射的 ^{131}I -CTX 能够在胶质瘤异常浓聚,而正常脑组织及其他器官摄取很少,可以安全有效地提高胶质瘤患者中位生存期,并且效果与治疗次数相关。因此,研究者认为 ^{131}I -CTX 为靶向治疗脑胶质瘤提供了新方法,具有良好的临床应用前景。

BmK CT 作为 CTX 类似物,具有类似的生物学功能,能够选择性结合胶质瘤细胞表面,抑制 MMP-2 和氯离子通道的功能,而对正常脑细胞没有影响,因此有潜力作为一种新型靶向多肽用于胶质瘤的治疗^[9]。Wang 等首次证明 BmK 毒液能促使胶质瘤细胞凋亡,抑制皮下胶质瘤的生长,而对人肝癌细胞和老鼠卵巢细胞没有影响^[10]。随后, Fu 等发现从 BmK 毒液中纯化的 BmK CT 能够明显抑制胶质瘤细胞的生长,其抑制效果与

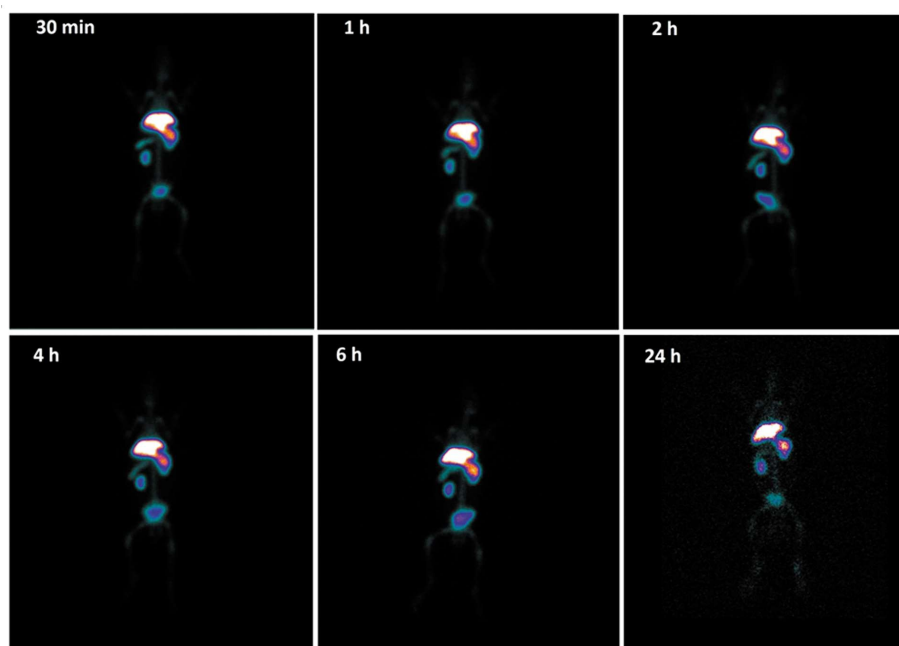


图 1 不同时间点 ^{99m}Tc -BmK CT 正常兔子 SPECT 显像结果

Fig. 1 SPECT images of rabbit at different time points after injection of ^{99m}Tc -BmK CT

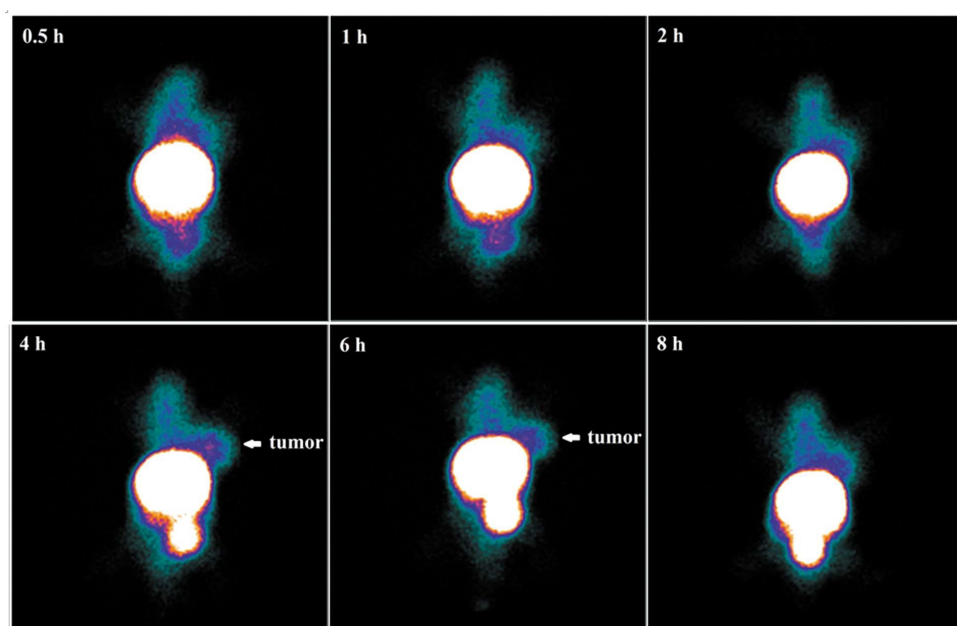


图 2 不同时间点 ^{99m}Tc -BmK CT 胶质瘤 SPECT 显像结果

Fig. 2 SPECT images of the nude mice bearing C6 xenografted tumors at different time points after injection of ^{99m}Tc -BmK CT

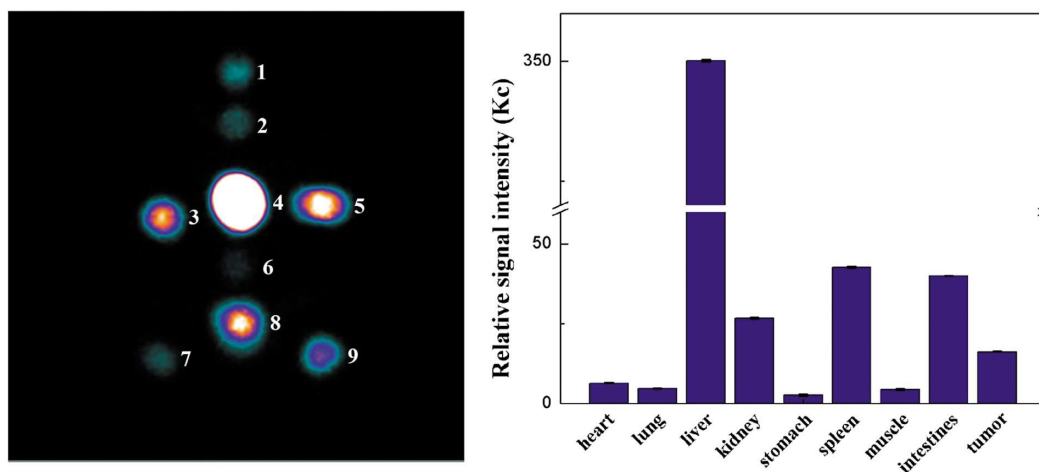


图3 注射4小时后肿瘤和主要脏器的SPECT显像以及相对放射性计数(1心,2肺,3肾,4肝,5脾,6胃,7肌肉,8肠,9肿瘤)

Fig. 3 SPECT images and the relative SPECT signal intensities of ex vivo tumor and major organs (1 heart, 2 lung, 3 kidney, 4 liver, 5 spleen, 6 stomach, 7 muscle, 8 intestines, 9 tumor) after injection of ^{99m}Tc -BmK CT at 4 h

BmK CT 浓度相关^[17]。此外,BmK CT 与谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) 融合构建的 GST-BmK CT 蛋白^[18], ^{131}I 标记的 BmK CT (^{131}I -BmK CT)^[15],BmK CT 联合氯化锂^[19]以及腺病毒结合 BmK CT^[20]等均能够明显抑制胶质瘤的增殖和转移,后续研究发现将 BmK CT 基因导入细胞,并同时加入氯化锂,发现二者具有协同作用,可更好的抑制胶质瘤增殖和转移^[21]。另一方面,BmK CT 可以连接各种显像基团,利用选择性结合胶质瘤细胞的特性,实现胶质瘤的靶向显像,然而此方面的研究报道较少。Fan 等利用荧光染料 Cy5.5 标记 GST-BmK CT 进行了胶质瘤荧光成像^[18],结果显示 Cy5.5-GST-BmK CT 能够选择性地聚集在肿瘤组织。Fu 等制备了 BmK CT 修饰的荧光纳米钻石^[22],体外细胞实验显示 BmK CT 能够显著增加荧光纳米钻石胶质瘤靶向性和抑制肿瘤细胞的迁移能力,但是没有进一步的体内显像报道。本课题组报道了 ^{131}I -BmK CT 用于胶质瘤的 SPECT 显像^[15],结果显示肿瘤组织能够有效的摄取 ^{131}I -BmK CT,肿瘤与对侧正常组织放射性计数比值最高可达 6.79 ± 0.29 ,然而 ^{131}I 核素的 SPECT 显像分辨率较低,需要选择更合适的 SPECT 显像核素。

本研究在已有的基础上选择理想的 SPECT 显像核素 ^{99m}Tc ^[23],制备了 ^{99m}Tc 标记 BmK CT,实现了皮下胶质瘤 SPECT 显像。首先,利用 BmK CT 多肽游离氨基与 DTPA 酸酐反应,制备了 DTPA 修饰的 BmK CT, ^{99m}Tc 标记后经 PD-10 柱纯化得到 ^{99m}Tc -BmK CT 标记物,其放射性化学纯度大于 99%。与已报道的间接法制备 ^{131}I -BmK CT 相比^[15],本研究的方法不仅简化了标记步骤,而且明显提高了标记率。 ^{99m}Tc -BmK CT 体外稳定性评价显示 6 h 内放射性化学纯度均大于 95%,12 h 内放射性化学纯度仍在 90%以上;正常兔子 SPECT 图像显示 24 h 内甲状腺区未见放射性浓聚,表明标记物具有良好的体内外稳定性。皮下胶质瘤裸鼠 SPECT 显像结果显示 ^{99m}Tc -BmK CT 在肝中摄取最高,主要经肾脏排泄,注射 4 h 后肿瘤显像清楚,具有体内胶质瘤靶向性;8 h 仍有较高的摄取,表明标记物在肿瘤内代谢缓慢,有利于胶质瘤 SPECT 显像。离体的 SPECT 显像进一步证实胶质瘤组织能够摄取 ^{99m}Tc -BmK CT,ROI 分析结果显

示肿瘤/肌肉比 4.26 ± 0.25 ,与报道的 ^{131}I -GST-BmK CT 和 ^{131}I -BmK CT 生物分布结果接近^[15,18],具有较好的胶质瘤显像效果。然而, ^{99m}Tc -BmK CT 在肝脏摄取过高,一方面是由于标记物主要经肝脏代谢,另一方面可能是 BmK CT 多肽引入较多的 DTPA 分子,降低了生物活性和增加了肝脏摄取,因此需要进一步降低肝脏的高本底,改善显像效果。以上结果表明,虽然 ^{99m}Tc -BmK CT 在肝脏摄取较高,但可以清楚地显示皮下胶质瘤,有潜力成为一种新方法用于胶质瘤的显像。

BmK CT 小分子多肽不仅在胶质瘤显像与治疗研究中显示了很大的潜力,而且还具有以下优势:(1)能特异性结合胶质瘤细胞而在正常脑组织分布很少;(2)分子量小、化学结构紧密稳定;(3)肿瘤细胞内滞留时间长、代谢缓慢,满足显像与治疗需要;(4)具有抗胶质瘤细胞侵袭能力;(5)来源于无脊椎动物,对人源细胞没有毒性。然而生物提取 BmK CT 多肽的产率低、耗时长、成本高,不利于开展进一步研究。随着多肽合成技术的发展,人工合成成为获取 BmK CT 的主要途径。与文献报道的生物提取方法相比,人工合成多肽不仅产量大、纯度高、经济,而且可以进一步修饰以满足不同的需要。例如天然提取的 BmK CT 不包含酪氨酸、组氨酸等氨基酸残基,需采用间接标记法进行 ^{131}I 标记,而通过人工合成的 BmK CT 可在 N 端连接酪氨酸,实现 ^{131}I 的直接标记,或者在 N 端修饰一分子 DTPA,可以避免过多 DTPA 引入对 BmK CT 多肽活性和体内代谢的影响。

参考文献(References)

- [1] Wang H, Xu T, Jiang Y, et al. The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas[J]. *Neoplasia*, 2015, 17(3): 239-255
- [2] Paw I, Carpenter RC, Watabe K, et al. Mechanisms regulating glioma invasion[J]. *Cancer Letters*, 2015, 362(1): 1-7
- [3] Cohen AL, Colman H. Glioma biology and molecular markers[J]. *Cancer Treatment & Research*, 2015, 163(1): 15-30
- [4] Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma [J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(8): 709-722

- [5] Zhang F, Xu C, Liu C. Drug delivery strategies to enhance the permeability of the blood-brain barrier for treatment of glioma [J]. Drug Design Development & Therapy, 2015, 9: 2089-2100
- [6] Zhao L, Shi X, Zhao J. Chlorotoxin-conjugated nanoparticles for targeted imaging and therapy of glioma [J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2015, 15(13): 1196-1208
- [7] Mamelak AN, Rosenfeld S, Bucholz R, et al. Phase I single-dose study of intracavitary-administered iodine-131-TM-601 in adults with recurrent high-grade glioma [J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(22): 3644-3650
- [8] TransMolecular. Final results from its Phase 2 clinical study of 131I-TM601. <http://www.news-medical.net/news/20091024/Trans-Molecular-announces-final-results-from-its-Phase-2-clinical-study-of-131I-TM601.aspx>. 2009, Accessed 20 June 2016
- [9] Cheng Y, Zhu J, Zhao L, et al. 131I-labeled multifunctional dendrimers modified with BmK CT for targeted SPECT imaging and radiotherapy of gliomas[J]. Nanomedicine, 2016, 11(10): 1253-1266
- [10] Coheninbar O, Zaaroor M. Glioblastoma multiforme targeted therapy: The Chlorotoxin story [J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2016, 33: 52-58
- [11] Abid AS, Mehtab A, Atiya A, et al. Structure-activity relationship of chlorotoxin-like peptides[J]. Toxins, 2016, 8(2): 36
- [12] Qin C, He B, Dai W, et al. The impact of a chlorotoxin-modified liposome system on receptor MMP-2 and the receptor-associated protein CIC-3[J]. Biomaterials, 2014, 35(22): 5908-5920
- [13] Dardevet L, Rani D, Aziz T AE, et al. Chlorotoxin: a helpful natural scorpion peptide to diagnose glioma and fight tumor invasion [J]. Toxins, 2015, 7(4): 1079-1101
- [14] Zhao J, Qiao W, Zhang Y, et al. Preparation and in vitro evaluation of ¹³¹I-BmK CT as a glioma-targeted agent [J]. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2010, 25(3): 353-359
- [15] Qiao W, Zhao J, Shao X, et al. Preparation of ¹³¹I-BmK CT and bio-distribution and imaging in glioma-bearing rats [J]. Nuclear techniques, 2011, 34(3): 213-216
- [16] Wang WX, Ji YH. Scorpion venom induces glioma cell apoptosis in vivo, and inhibits glioma tumor growth in vitro [J]. Journal of Neuro-Oncology, 2005, 73(1): 87
- [17] Fu YJ, Yin LT, Liang AH, et al. Therapeutic potential of chlorotoxin-like neurotoxin from the Chinese scorpion for human gliomas[J]. Neuroscience Letters, 2007, 412(1): 62-67
- [18] Fan S, Sun Z, Jiang D, et al. BmKCT toxin inhibits glioma proliferation and tumor metastasis [J]. Cancer Letter, 2010, 291(2): 158-166
- [19] Fu Y, Zheng S, Rui H, et al. A potential strategy for high-grade gliomas: combination treatment with lithium chloride and Bm K CT [J]. Biotechnology Letters, 2012, 34(1): 9-17
- [20] Du J, Fu Y, Wang J, et al. Adenovirus-mediated expression of BmK CT suppresses growth and invasion of rat C6 glioma cells [J]. Biotechnology Letters, 2013, 35(6): 861-870
- [21] Fu Y, Jiao Y, Zheng S, et al. Combination of lithium chloride and pEGFP-N1-BmK CT effectively decreases proliferation and migration of C6 glioma cells[J]. Cytotechnology, 2016, 68(2): 197-202
- [22] Fu Y, An N, Zheng S, et al. Bm K CT-conjugated fluorescence nanodiamond as potential glioma-targeted imaging and drug [J]. Diamond & Related Materials, 2012, 21: 73-76
- [23] Zhao ZQ, Yang Y, Fang W, et al. Comparison of biological properties of (99m)Tc-labeled cyclic RGD Peptide trimer and dimer useful as SPECT radiotracers for tumor imaging [J]. Nuclear Medicine & Biology, 2016, 43(11): 661-669