

# 放射性核素偶联药物的研究进展及临床应用

董国生<sup>1,2</sup>, 陈欣<sup>3</sup>, 李可欣<sup>1,2</sup>, 张涛<sup>1,2\*</sup>

(1. 南京医科大学药学院核药学系, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学核医药临床转化中心, 江苏 南京 210029; 3. 南京医科大学医学影像学院, 江苏 南京 211166)

**[摘要]** 恶性肿瘤是世界范围内威胁人类生命健康的头号杀手, 临床上 90% 以上实体瘤的治疗效果仍然不能令人满意, 尤其是早期诊断和预后不佳。放射性核素偶联药物 (RDCs) 是基于放射性核素-靶向配体分子偶联技术开发的一种新兴的肿瘤精准诊疗药物。它利用肿瘤抗原特异性的分子载体递送, 引导放射性核素精准靶向肿瘤, 进行近距离内放射治疗, 在肿瘤早期诊断、分期分型和治疗评估方面具有独特优势。目前, RDCs 已成为新型抗肿瘤药物研发的热点方向。通过对生长抑素受体、前列腺特异性膜抗原、CXC 族趋化因子受体 4、纤维母细胞活化蛋白、人类表皮受体生长因子 2 和神经降压素受体等热门靶点相关的 RDCs 研究现状及临床应用予以综述, 旨在探讨解决肿瘤诊疗的隐匿性和耐药性等难题, 为高效、特异性、生物活性稳定的新型 RDCs 的研发提供新思路。

**[关键词]** 分子靶向治疗; 放射性核素偶联药物; 肿瘤; 精准医学

**[中图分类号]** R817

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 05-0324-13

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.05.002

## Research Progress and Clinical Application of Radionuclide Drug Conjugates

DONG Guosheng<sup>1,2</sup>, CHEN Xin<sup>3</sup>, LI Kexin<sup>1,2</sup>, ZHANG Tao<sup>1,2</sup>

(1. Department of Radiopharmaceuticals, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 2. Nuclear Medicine Clinical Transformation Center, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 3. School of Medical Imaging, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

**[Abstract]** Malignant tumor is the world's biggest health killer threatening human life. Clinically, more than 90% of solid tumor treatment is still not satisfactory, especially early diagnosis and poor prognosis. Radionuclide drug conjugates are emerging tumor precision drugs developed based on radionuclide-targeting ligand molecular coupling technique. It uses tumor antigen-specific molecular carrier delivery to guide radionuclides to precisely target tumors for brachytherapy, which has unique advantages in early diagnosis, stage classification and treatment evaluation of tumors. At present, radionuclide drug conjugates have become a hot topic in the research and development of new antitumor drugs. In this paper, the current research status and clinical application of radionuclide drug conjugates related to somatostatin receptors, prostate specific membrane antigen, CXC chemokine receptor 4, fibroblast activating protein, human epidermal receptor growth factor 2 and neurotensin receptor are reviewed, aiming to provide new clues for solving drug resistance in tumor diagnosis and treatment, and to provide some new ideas for the research and development of novel RDC drugs with high efficiency, specificity and stable biological activity.

**[Key words]** molecular targeted therapy; radionuclide drug conjugates; tumor; precision medicine

放射性核素偶联药物 (radionuclide drug conjugates, RDCs) 是一种新兴的肿瘤精准靶向药物, 利用肿瘤抗原特异性的分子载体将不同放射性核素

递送至肿瘤细胞实现诊断和治疗目的。该类药物结构上由靶向配体连接臂 (如: 小分子、多肽、抗体等)、螯合剂以及放射性核素构成 (见图 1), 靶向配体分子通过偶联不同性能的放射性核素实现诊断或治疗作用, 部分核素甚至兼备这两种功能。RDCs 在体内发挥作用时, 连接臂无需断裂, 同时也不需要与细胞直接接触, 而是通过内照射杀伤肿瘤细胞, 此外还具有旁观者效应、远端效应, 因此在扩散性肿瘤中具有应用潜力。随着治疗性核素药物 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 和 <sup>177</sup>Lu-Dotatate (诺华) 获批上

**接受日期:** 2023-02-21

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 12275135); 江苏省高校自然科学基金项目 (No. 21KJB350015); 南京医科大学引进人才科研启动基金 (No. NMUR20210003); 南京医科大学内涵建设重点项目和南京医科大学科技发展基金 (No. NMUB20210014)

**\* 通信作者:** 张涛, 教授;

**研究方向:** 核药学与分子影像基础研究及临床应用;

**E-mail:** zhangtaojh@njmu.edu.cn

市, 国内外竞相掀起了 RDCs 研究热潮, 开启了放射性核素药物用于肿瘤精准诊疗的新时代(见表 1)。本文主要针对生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR)、前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA)、CXC 族趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4)、成纤维母细胞活化蛋白 (fibroblast activated protein, FAP)、人类表皮受体生长因子 2 (human epidermal receptor growth factor 2, HER2) 和神经降压素受体 (neurotensin receptor, NTR) 6 个热门靶点的诊疗一体化 RDCs 研究进展予以综述。

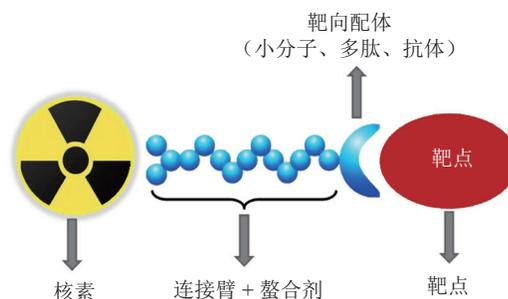


图 1 RDCs 药物结构  
Figure 1 Structures of RDCs

表 1 诊疗一体化 RDCs

Table 1 Integrated radionuclide drug conjugates for diagnosis and treatment

| 肿瘤类型         | 靶向受体  | 放射性药物                            | 目的 |
|--------------|-------|----------------------------------|----|
| 神经内分泌肿瘤      | SSTR  | $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 等     | 诊断 |
|              |       | $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 等    | 治疗 |
| 前列腺癌         | PSMA  | $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 等      | 诊断 |
|              |       | $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 等    | 治疗 |
| 胰腺癌、乳腺癌、肺癌等  | CXCR4 | $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor 等   | 诊断 |
|              |       | $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather 等 | 治疗 |
| 乳腺癌, 胰腺癌、肺癌等 | FAP   | $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 等      | 诊断 |
|              |       | $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-46 等     | 治疗 |
| 乳腺癌          | HER2  | $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab 等  | 诊断 |
|              |       | $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab 等 | 治疗 |
| 胰腺导管腺癌       | NTR   | $^{111}\text{In}$ -3BP-227 等     | 诊断 |
|              |       | $^{177}\text{Lu}$ -3BP-227 等     | 治疗 |

## 1 以生长抑素受体为靶点的 RDCs

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 是一种起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的肿瘤, 通常来源于胃肠道、胰腺和肺。以往认为其发病率仅为 1/100 000, 但最新的流行病学调查显示, 近 20 年来 NET 发病率上升了 7 倍<sup>[1]</sup>。大部分 NET 表面 SSTR 表达增高,  $^{68}\text{Ga}$  标记生长抑素类似物 (somatostatin analogue, SSA) PET/CT 显像目前已成为临床诊断的金标准<sup>[2]</sup>。

目前, 临床上常用的 SSTR 激动剂包括  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 和  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC (见图 2)。 $^{68}\text{Ga}$  的半衰期为 68 min, 正电子衰变率为 89%, 适合标记能够在体内快速分布并到达靶点的小分子, 能够在较短的半衰期内有效降低病人承受

的辐射剂量。Bauckneht 等<sup>[3]</sup>对 1 143 例胰腺 NET 患者进行 meta 分析, 结果显示, 3 种激动剂合并灵敏度 and 特异性分别为 79.6% 和 95.0%。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的最新的 SSTR 激动剂  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE, 可用于 NET 患者 SSTR 阳性筛查。在 Pfeifer 等<sup>[4]</sup>做的一个大样本研究的头对头临床试验中,  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE PET/CT 诊断 NET 的灵敏度和准确度高达 97%, 且在剂量辐射和病变诊断准确率上, 均明显高于  $^{68}\text{Ga}$  标记的检查。在诊断效能上, Johnbeck 等<sup>[5]</sup>研究发现  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC 和  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 的 PET/CT 成像没有实际差异, 故在现有条件下比较了  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE PET/CT 和  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT, 结果显示  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE PET/CT 阳性病灶检出率更高, 且具有

更高的分辨率, 特别是在微小病灶检出上显著优于 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT。显示出巨大的研究前景。

$^{18}\text{F}$ 是目前最常用的放射性核素, 其半衰期相对较长、空间分辨率较高、辐射能量较低、比活度较高, 是 $^{68}\text{Ga}$ 的最佳替代, 在陈博等<sup>[1]</sup>的研究中发现 $^{18}\text{F}$ -AlF-NOTA-octreotide ( $^{18}\text{F}$ -OCT) 和 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT 具有良好的一致性,  $^{18}\text{F}$ -OCT 具

有高亲和力和高特异性, 但高分化的NET生长缓慢、能量消耗低, 葡萄糖代谢率低; 低分化NET侵袭性更高, 对 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取能力更强, 但其细胞表面SSTR表达量下降, 对 $^{18}\text{F}$ -OCT的靶向摄取能力差<sup>[6]</sup>, 二者联合使用能够改善单一诊断的局限性, 提高检测病灶的准确率。

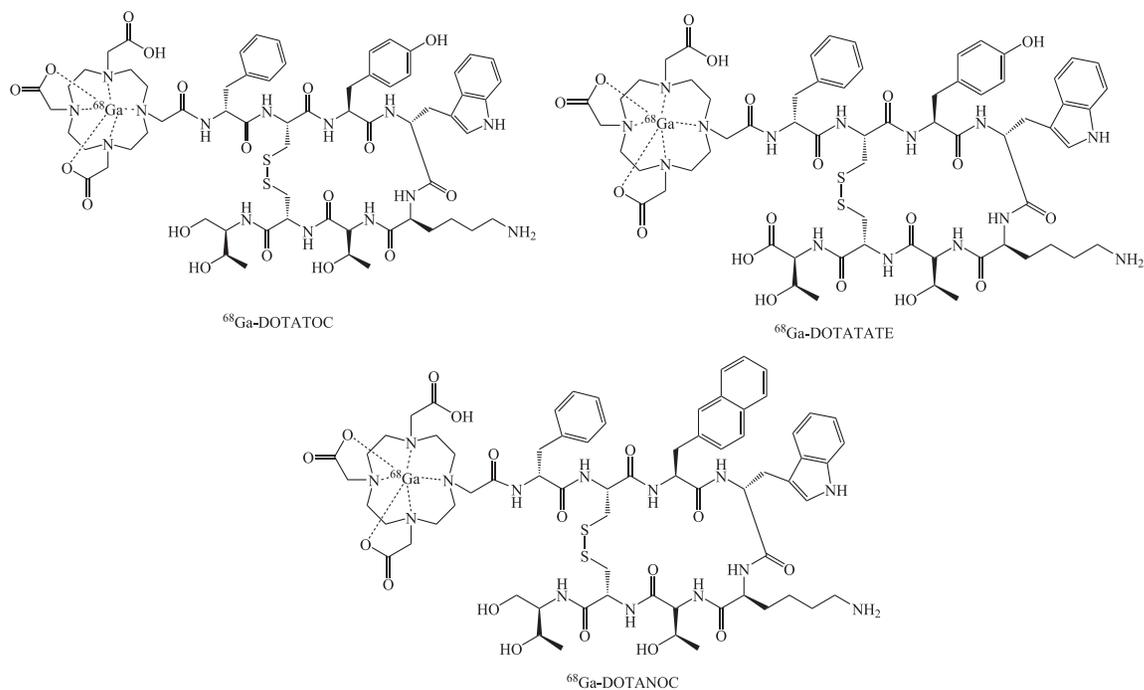


图2  $^{68}\text{Ga}$  标记的靶向 SSTR 激动剂药物

Figure 2 Targeted SSTR drugs labeled with different nuclides

近年来, SSTR 拮抗剂在 NET 相关核医学分子探针研发中崭露头角。与 SSTR 激动剂相比, SSTR 拮抗剂在肝、脾、胃肠道和肺等正常组织中摄取较低, 而在肿瘤组织中摄取较高, 滞留时间较长, 提高了肿瘤-背景比值 (tumor-to-background ratio, TBR)<sup>[7]</sup>。目前成功开发并应用于临床的 SSTR 拮抗剂包括 $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-JR11、 $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-LM3 和 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-LM3 (见图3)。Nicolas 等<sup>[8]</sup>对 12 例分化良好的 NET 患者进行 $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11 PET/CT 显像比较研究。结果显示,  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11 较高的 TBR 提高了肝脏转移灶的检出率,  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11 肝脏转移灶阳性检出率 (94%) 优于 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (88%)。 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-JR11 在分化良好的 NET 中, 对肝转移

灶具有较高的检测能力 (552 vs. 365,  $P=0.001$ ), 但在骨转移灶的检测 (158 vs. 388,  $P=0.016$ ) 不如 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE<sup>[9]</sup>。Pai 等<sup>[10]</sup>首次报道的 $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-LM3 和 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-LM3 在患者中显示较好的肿瘤摄取率可达 100%, 且具有有较长的滞留时间, 在注射 30 min 后可达 2 h 以上。相较于 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, 上述 2 种显像剂的阳性病灶检出率均较高, 且在半定量参数中, 最大标准化摄取值 ( $\text{SUV}_{\max}$ ) 和 TBR 与 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 差异具有统计学意义。

在 NET 的治疗方面, 肽受体-放射性核素治疗 (peptide receptor-radionuclide therapy, PRRT) 利用治疗性放射性核素 $^{177}\text{Lu}$  和 $^{90}\text{Y}$  标记 SSTR 激动剂, 对 NET 进行精准的靶向内放疗, 临床试验发现<sup>[11]</sup>,

与对照组相比, 接受 PRRT 治疗患者的无进展生存期和总生存期显著延长, 分别可达到 20~39 个月和 37~39 个月。<sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Lutathera) 在治疗

转移性 NET 患者中显示出良好的治疗疗效, 肿瘤控制率约为 78%~79%, 且不良反应小, 目前已获得美国 FDA 批准上市。

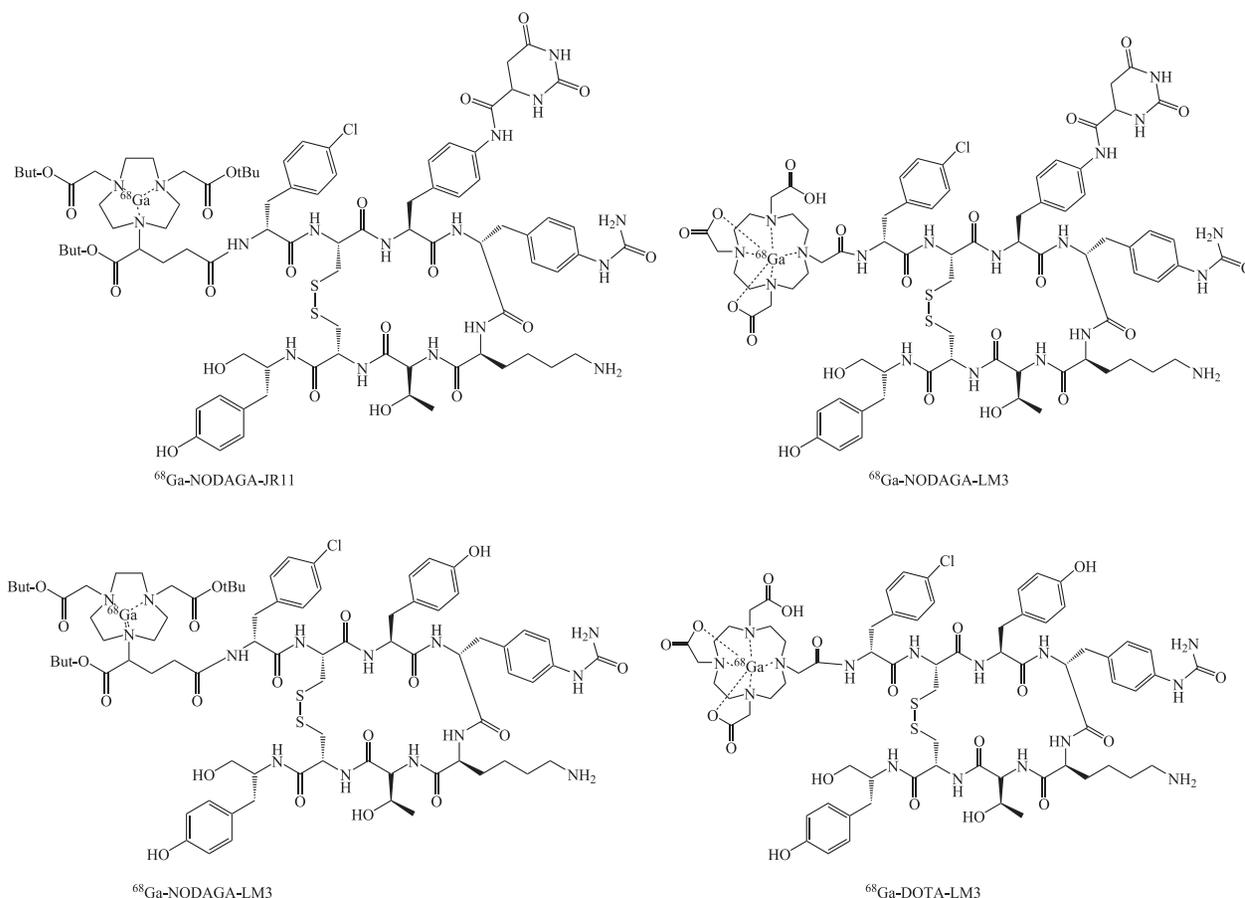


图 3 常见的 SSTR 拮抗剂

Figure 3 Common SSTR antagonists

## 2 以前列腺特异性膜抗原为靶点的 RDCs

前列腺癌早期的准确检测对患者的治疗效果和生存至关重要。临床上通常通过检测血液前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 水平和直肠指诊对前列腺癌进行筛查, 但炎症、肿瘤均可以导致 PSA 增高, 但 PSA 特异性不高, 需要联合磁共振成像以及穿刺活检进行诊断。PSMA 是一种 II 型跨膜蛋白质, 在前列腺癌上皮细胞中表达是正常组织的 100~1 000 倍<sup>[12]</sup>, PSMA 在前列腺癌中的表达水平与肿瘤的侵袭和恶性程度高度相关, 是前列腺癌病灶精准定位显像和术中导航的理想生物标志物和药物靶点, 目前一些基于脲基衍生的部分靶向 PSMA 放射性药物被广泛研究 (见表 2), 以及部分靶向 PSMA 放

射性药物已进入临床试验阶段 (见图 4)。

<sup>111</sup>In-ProstaScint 是美国 FDA 最早批准上市的靶向 PSMA 的前列腺癌放射性诊断药物。随着研究不断推进, 放射性核素标记的小分子药物具有更好的膜通透性, 在前列腺癌诊断中表现出良好的灵敏度, 也在癌症放射性核素治疗中具有巨大的潜力。近年来, 由脲基衍生的靶向 PSMA 药物取得突飞猛进的进展, 部分药物已经实现临床诊疗一体化。该类分子中包含 Cys-urea-Glu 和 Lys-urea-Glu 结构单元, 对 PSMA 具有良好的特异性选择, 基于此结构单元开发新型靶向 PSMA 抑制剂已成为目前前列腺癌精准诊疗的研究热点。

2005 年, Pomper 等<sup>[13]</sup>报道了首例放射性核

素标记的 PSMA 药物  $^{11}\text{C-MCG}/^{11}\text{C-DCMC}$  用于前列腺癌的诊断, 体内动物实验显示,  $^{11}\text{C-MCG}$  在前列腺癌细胞 LNCaP (PSMA 阳性) 中具有良好的特异性摄取, 肿瘤与正常组织摄取比高达 10.8; 在 PSMA 阴性细胞中摄取较低。但由于  $^{11}\text{C}$  半衰期较短 (20.4 min), 使得  $^{11}\text{C-PSMA}$  放射性药物临床应用受限。取而代之的是具有更长的半衰期的  $^{18}\text{F}$

(109.8 min)。2008 年, Ding 等<sup>[14]</sup> 基于  $^{11}\text{C-DCMC}$  的结构改造合成了首例  $^{18}\text{F}$  标记的 PSMA 靶标药物  $^{18}\text{F-DCFBC}$ 。小鼠 PET 显像结果表明, PC3-PIP 细胞对  $^{18}\text{F-DCFBC}$  有较高的特异性摄取, 摄取值为  $(8.16 \pm 2.55) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ , 在除肾和膀胱外的非靶组织清除较快。但  $^{18}\text{F-DCFBC}$  与血清蛋白有较强亲和力, 肿瘤摄取降低, 致使临床应用受限。

表 2 基于脲基衍生的部分靶向 PSMA 放射性药物

Table 2 Urea-based partially targeted PSMA radiopharmaceuticals

| 放射性核素                    | 半衰期       | 靶向 PSMA 放射性药物  | 应用       |
|--------------------------|-----------|--|----------|
| $^{11}\text{C}$          | 20.4 min  | $^{11}\text{C-MCG}/^{11}\text{C-DCMC}$                                     | PET/CT   |
| $^{18}\text{F}$          | 109.8 min | $^{18}\text{F-DCFBC}$ 、 $^{18}\text{F-DCFpyL}$ 、 $^{18}\text{F-PSMA-1007}$ | PET/CT   |
| $^{68}\text{Ga}$         | 68 min    | $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ 、 $^{68}\text{Ga-PSMA-617}$                       | PET/CT   |
| $^{99\text{m}}\text{Tc}$ | 6 h       | $^{99\text{m}}\text{Tc-PSMA-I\&T}$   | SPECT/CT |
| $^{64}\text{Cu}$         | 12.7 h    | $^{64}\text{Cu-PSMA-617}$  | PET/CT   |

2021 年, 美国 FDA 接受了 Chen 等<sup>[15]</sup> 合成的  $^{18}\text{F-DCFpyL}$  新药申请, 并对该申请进行了优先审查, 提示  $^{18}\text{F-DCFpyL}$  作为靶向 PSMA 的优势成像手段具有巨大的发展潜力。 $^{18}\text{F-DCFpyL}$  在 PSMA 阳性肿瘤细胞中具有较高的摄取值  $(16.0 \pm 2.9) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ , 非靶组织摄取集中在肾、膀胱和泪腺等, 但放化产率偏低  $(2.8 \pm 1.2) \%$ 。2016 年, Harada 等<sup>[16]</sup> 的研究, 使用  $^{18}\text{F-SFB}$  试剂合成了 4 种放化产率 (约 45%) 和放化纯度 (约 95%) 均更高的  $^{18}\text{F}$  标记的靶向 PSMA 小分子药物, 研究结果显示, LNCaP 和 PC-3 对  $^{18}\text{F-FSU880}$  的摄取值可达  $(14.0 \pm 3.1) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ , 接近  $^{18}\text{F-DCFpyL}$ 。

2017 年, Kelly 等<sup>[17]</sup> 利用点击化学合成了含有三氮唑结构的药物, 在此基础上, 靶向 PSMA 放射性药物迅速发展, 基于  $^{18}\text{F-AIF}$  标记方法发展的  $^{18}\text{F-AIF-NOTA-DUPA-Pep}$ ,  $^{18}\text{F-AIF-P16-093}$  等在前列腺癌细胞显像中具有较好效果, 有望用于前列腺癌的临床诊断<sup>[18]</sup>。

放射性核素  $^{68}\text{Ga}$  和  $^{177}\text{Lu}$  能够通过螯合剂结合实现了标记靶向配体分子, 借助 PET/CT 等显像手段实现前列腺癌的精准确诊和治疗。2012 年, Eder 等<sup>[19]</sup> 首次报道将  $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$  用于前列腺癌患的显像诊断。Eiber 等<sup>[20]</sup> 的一项研究表明, 在 248 例行前列腺切除术后的前列腺癌患者中,  $^{68}\text{Ga-}$

PSMA-11 PET/CT 显示了 81 例 CT 未发现的复发灶, 提示  $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$  PET/CT 对 PSA 表达水平很低时具有很好的检出率。在一项对前列腺癌淋巴结转移的研究中发现<sup>[21]</sup>,  $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$  PET/CT 显像较磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 具有高敏感度和高特异性。

2015 年  $^{68}\text{Ga-PSMA-617}$  首次被应用于前列腺癌患者, Afshar-Oromieh 等<sup>[22]</sup> 首次对其人体生物学分布、辐射剂量进行评估, 发现在前列腺癌病灶的探测率为 73.7%, 注射后 2~3h 可获得最佳的显像效果, 平均辐射剂量约为  $0.021 \text{ mSv} \cdot \text{MBq}^{-1}$ 。Liu 等<sup>[23]</sup> 研究发现  $^{68}\text{Ga-PSMA-617}$  对原发性前列腺癌有很高的检出率达 75% (30/40), 甚至有更高的灵敏度和特异性。最近的一项临床前研究<sup>[24]</sup> 对目前临床上应用的治疗性靶向 PSMA 药物  $^{177}\text{Lu-PSMA-I\&T}$  和  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  进行比较, 体外实验结果显示, 3 种阳性肿瘤细胞 (PC295、PC82 和 PC310) 对  $^{177}\text{Lu-PSMA-I\&T}$  和  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  都有较高的摄取, 而 PSMA 表达阴性的肿瘤细胞 (PC324) 基本无摄取。小鼠体内生物学分布显示, 肿瘤部位对 2 种药物都有较高的摄取, 且随着时间推移, 靶/非靶比值不断提高。 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  在治疗转移性去势抵抗性前列腺癌中有较理想的疗效, 被美国 FDA 授予突破性药物资格, 诺华放射配体疗法  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  的 III 期临床国

际、多中心、前瞻性队列研究显示,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 联合标准治疗能够显著提高转移性去势抵抗性前列腺癌患者的总生存期和影像学无进展生存期,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 在联合标准治疗组的严重不良事件与标准治疗组相比, 患者存在的身体机能减退的情况有

所恢复, 明显疼痛症状得到改善。Cardinale 等<sup>[25]</sup> 在 PSMA-617 的结构上修饰谷氨酸残基以增加其亲水性, 再与氟烟酸缩合成了  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007。临床试验结果显示,  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 非靶摄取主要集中在肌肉、脾、胰腺、肝和胆囊等组织。

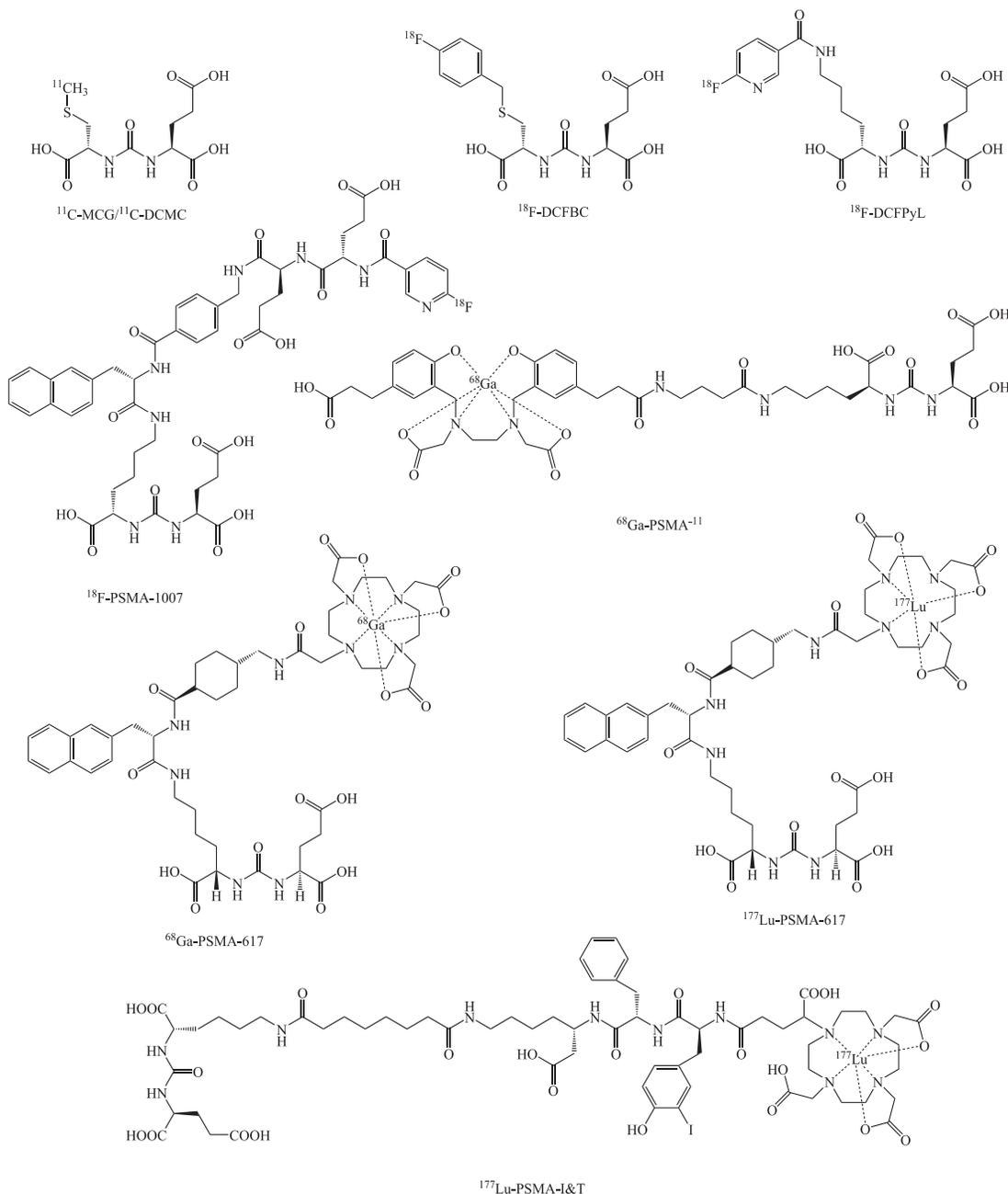


图 4 已进入临床试验阶段的 PSMA 放射性药物

Figure 3 Targeted PSMA drugs labeled with different nuclides

### 3 以 CXCR4 趋化因子受体 4 为靶点的 RDCs

CXCR4 为趋化因子基质衍生因子-1 的特异受

体。其本质是一种细胞表面蛋白, 在肿瘤细胞的发生、趋化和转移中起着重要作用。CXCR4 在 75%

的肿瘤(包括胰腺癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌及结直肠癌等)中均高表达,其表达高低与肿瘤的恶性程度及病人的预后密切相关。

环五肽 $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor是目前研究最深入的靶向CXCR4的分子探针,应对治疗所用的化合物为Pentixather<sup>[26]</sup>(见图5),其 $\text{IC}_{50}$ 为 $(4.99 \pm 0.72) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,具有较好的体内稳定性和肿瘤摄取率<sup>[27]</sup>,小鼠生物分布实验结果显示,注射1和2h的肿瘤摄取值分别为 $(6.16 \pm 1.16)$ 与 $(4.63 \pm 1.54) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ 。该探针具有良好的亲水性,能够快速从肾清除。多项研究<sup>[28]</sup>表明, $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor对各种类型的晚期血液系统肿瘤成像效果出色,其对CXCR4阳性检出率几乎是 $^{18}\text{F}$ -FDG的2倍。同时在套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)的诊断显像研究中,相较于 $^{18}\text{F}$ -FDG受骨髓摄取限制, $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor对CXCR4阳性检测灵敏度提高25%,定量评估也显示出更高的靶背景比, $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor有望成为MCL诊断 $^{18}\text{F}$ -FDG成像的更合适替代品<sup>[29]</sup>。此外, $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT显像在检测成熟B细胞淋巴瘤受累方面具有较高的灵敏度,相较于 $^{18}\text{F}$ -FDG, $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor在基线时能够检测到更广泛的肿瘤骨髓累及和更高放射性摄取的髓外病灶。在诊断评估成熟B细胞淋巴瘤方面,亦具有较高的靶摄取和准确性<sup>[30]</sup>。有研究表明以CXCR4为靶点的内放射治疗

可以作为晚期弥漫大B细胞淋巴瘤骨髓移植前预处理方案,或者与常规化疗方案联合运用。有研究表明以CXCR4为靶点的内放射治疗可以作为晚期弥漫大B细胞淋巴瘤骨髓移植前预处理方案或与常规化疗方案联合运用。Jacobs等<sup>[31]</sup>研究发现CXCR4可作为相关疾病临床诊疗的理想靶点。在临床191例胶质母细胞瘤患者中,CXCR4表达阳性的占163例,先后给与 $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET显像诊断剂和 $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather核素药物治疗,可以提高CXCR4高表达患者的生存率。

此外,CXCR4还可以作为NET临床诊疗的重要生物标志物。Guo等<sup>[32]</sup>研究发现,非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)组织中免疫细胞浸润存在显著差异性,并且与CXCR4表达密切相关,而CXCR4高表达与NSCLC患者预后不良和免疫治疗应答率较高显著相关。一项基于 $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC和 $^{18}\text{F}$ -FDG3种探针显像研究发现,大部分CXCR4显像有放射性摄取的受试者,葡萄糖代谢活性同样较高,而SSTR却表现出低表达甚至不表达的情况<sup>[33]</sup>,所以低分化的G3期NET在1线和2线治疗方案失败后可用 $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather进行治疗(见图5),被认为是很有前景的治疗方案之一。

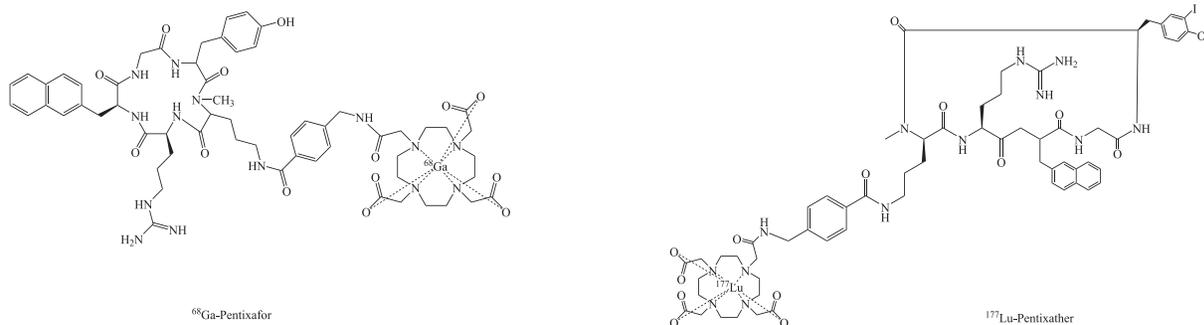


图5 不同核素标记的靶向CXCR4药物

Figure 5 Targeted CXCR4 drugs labeled with different nuclides

#### 4 以成纤维母细胞活化蛋白为靶点的RDCs

成纤维细胞活化蛋白是具有细胞内和细胞外可溶性截短形式的II型整合膜蛋白,存在于正常细胞膜和肿瘤间质中。在肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)中具有高度表达的特

性,其过度表达与肿瘤生长、侵袭、转移、免疫抑制及预后密切相关。成纤维母细胞活化蛋白抑制剂(fibroblast activated protein inhibitor, FAPI)对28种癌症的治疗均有作用<sup>[34]</sup>。FAPI是肿瘤精准诊疗颇具潜力的理想靶点,目前一些靶向FAPI放射性药物

被广泛研究(见图6)

Loktev 等<sup>[35]</sup>对喹啉类 FAPI 进行结构优化, 引入放射性核素  $^{131}\text{I}$  和螯合剂 DOTA 得到了小分子示踪剂 FAPI-01 和 FAPI-02。通过摄取、竞争结合、流式细胞检测以及荧光标记等体外试验对 FAPI-01 和 FAPI-02 进行评估, 结果显示,  $^{131}\text{I}$ -FAPI-01 在脱碘酶作用下出现结构不稳定、孵育时间长、放射性减弱等缺点, 而非卤素衍生物 FAPI-02 在引入螯合剂后提高了整个分子的稳定性, 具有较高的瘤内摄取量和快速的体内清除率, 且可以得到高对比度图像。在一项晚期肺腺癌患者的  $^{18}\text{F}$ -FDG 与  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-02 显像比较研究中, 发现  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-02 仅在 FAP 高表达的组织中快速累积, 具有特异性的靶向作用。但由于 FAPI-02 在体内保留时间较短, 限制了其临床应用。

Lindner 等<sup>[36]</sup>在对 FAPI-02 优化的基础上, 设计了 11 个新的喹啉类 FAPI 示踪剂, 其中 FAPI-04 被认为是最具临床应用前景的示踪剂。FAPI-04 的  $\text{EC}_{50}$  与 FAPI-02 相比仅降低了 3 倍 (6.5 vs. 21  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 但靶向选择性明显提高 (FAP/DPP-IV 为 750:45)。且在 2 名转移性乳腺癌患者的初步临床诊断中 PET/CT 显像显示 FAPI-04 能够在各部位转移病灶中快速积累, 标准摄取值 (standard uptake value, SUV) 为 7~29.9。

Guglielmo 等<sup>[37]</sup>的研究表明,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 是一种有前景的高效新型诊断方法, 适用于胰腺癌、头颈癌、结肠癌、肺癌、肝癌和乳腺癌显像, 尤其是肝癌和胰腺癌。Kratochwil 等<sup>[38]</sup>筛选了 80 例新诊断癌症或疑似复发的患者在注射  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 1h 后进行 PET/CT 显像, 通过  $\text{SUV}_{\text{max}}$  和平均标准化摄取值 ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) 量化 FAPI-04 在各种原发性和转移性肿瘤的摄取, 验证了 Guglielmo 的研究。

为了进一步提高 FAPI 在肿瘤组织中的滞留率, Loktev 等<sup>[39]</sup>设计并合成了 15 个  $^{68}\text{Ga}$  和  $^{177}\text{Lu}$  标记的喹啉类 FAPI 衍生物, 其中以 FAPI-46 表现出更高的摄取量和清除率。在临床研究与 FAPI-04 相比, FAPI-46 在正常组织摄取较低、肿瘤靶本比高, 且可以更换多种核素 ( $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$  等), 是一个性能良好的配体分子。在 Unterrainer 等<sup>[40]</sup>的研

究中发现,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 可以用于临床尿路上皮癌 (urothelium carcinoma, UC) 的分期和反应评估的诊断。在 15 例局部治疗前或治疗后的 UC 患者进行  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET/CT 显像过程中, 其中 4 例常规 CT 筛查阴性患者显示 FAP 阳性病变, 2 例患者存在可疑性的转移扩散, 以上研究提示  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 能够提高 UC 诊断的准确性, 可辅助常规 CT 筛查, 减少漏诊。

相较于 FAP 小分子抑制剂, FAP-2286 是含有环肽结构作为 FAP 结合基序的核素探针, 可用于癌症的诊断、分期和疗效评估。在与  $^{18}\text{F}$ -FDG 比较研究中发现<sup>[41]</sup>,  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 检测各种类型癌症患者原发和转移性病变上有更高的诊断准确性。选取了 63 例 15 种癌症患者进行配对的  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, 19 例患者进行配对的  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET/CT 成像, 以  $\text{SUV}_{\text{max}}$  和 TBR 量化,  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 的摄取明显高于  $^{18}\text{F}$ -FDG, 图像对比度明显改善, 病变可检测性提高, 同时  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 PET/CT 对受病变淋巴结、骨和内脏转移的检出率优于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, 又选取了 19 例肿瘤患者进行  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 与  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET/CT 比较研究表明,  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 相比具有相似的肿瘤摄取和病变检出率。

## 5 以人类表皮生长因子受体 2 为靶点的 RDCs

HER2 是一种相对分子质量为 185 000 的跨膜酪氨酸激酶受体蛋白, 在许多癌症类型中高表达, 特别是在乳腺癌患者中 HER2 过表达人群高达 20%~30%, 是临床治疗监测的预后指标, 也是肿瘤靶向治疗药物选择的一个重要靶点<sup>[42]</sup>。

曲妥珠单抗 (trastuzumab, TzAb) 是美国 FDA 批准的一种人源性单克隆抗体<sup>[43]</sup>, 能够结合 HER2 的细胞膜外区并抑制其功能, 基于该抗体的分子影像研究相对较多。 $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab 和  $^{111}\text{In}$ -trastuzumab 已进入临床试验阶段用于乳腺癌特异性显像, 乳腺癌患者中 HER2 阳性病灶 (包括转移性肝、肺、骨、甚至脑肿瘤病灶) 对该显像剂均有摄取, 图像显示出较高的空间分辨率和良好的信噪比。在一项 II 期临床前瞻性多中心研究中, Dijkers 等<sup>[44]</sup>

通过 PET 成像评估了 HER2 阳性乳腺癌患者接受  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab 后的效果, 扫描的空间分辨率和信噪比有很大优势, 且在灌注良好的器官 (如肝、脾和肾等) 中有正常摄取, 在非靶组织 (如肺、肌肉、骨骼和大脑) 摄取较低。Gebhart 等<sup>[45]</sup> 通过  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab PET 成像评估了 HER2 阳性乳腺癌患者接受新型 HER2 靶向抗体-药物偶联物 trastuzumab emtansine (T-DM1) 治疗后的疗效。结果表明,  $^{89}\text{Zr}$  trastuzumab PET 成像检出的 39 例 HER2 阳性患者中, 其中有 28 例在 T-DM1 给药 3 个周期后有客观反应 (阳性预测值为 71.8%), 当  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab 与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 联合成像时, 患者阳性预测值增加到 100%。单抗的相对分子质量是小分子化药的 100~1 000 倍, 其大尺寸成为影像学过程中主要问题, 为了能够获得更高对比度的显像, 研究者开始关注抗体片段的开发。目前已报道的 2 种抗体片段

(Fab')<sub>2</sub> 片段和 Fab 片段都是通过酶消化单抗所得, 但在后续的研究中发现不同核素标记的抗体片段无法实现肿瘤的特异性摄取, 导致肿瘤的诊断没有满意的效果, Beylertgil 等<sup>[46]</sup> 报道的关于  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-F(ab')<sub>2</sub>-Pertuzumab 阳性病灶诊断试验中, 8 名 HER2 阳性患者仅检测出 4 名, 主要由于抗体片段无法有效渗透且亲和力低于抗体; 同时研究者在纳米抗体方面进行了广泛研究, 2Rs15d 具有快速清除的特点已经进入临床研究阶段, 使用短半衰期正电子核素 ( $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{18}\text{F}$ ) 对其标记应用于 PET 显像。Keyaerts 等<sup>[47]</sup> 开展临床试验发现,  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-2Rs15d PET/CT 在 90 min 内检测到原发灶和转移灶均高表达 HER2, 其快速血液清除的特点降低了患者的辐射剂量, 但后续研究观察到 2Rs15d 在肾中大量积累, 可能影响病灶诊断。

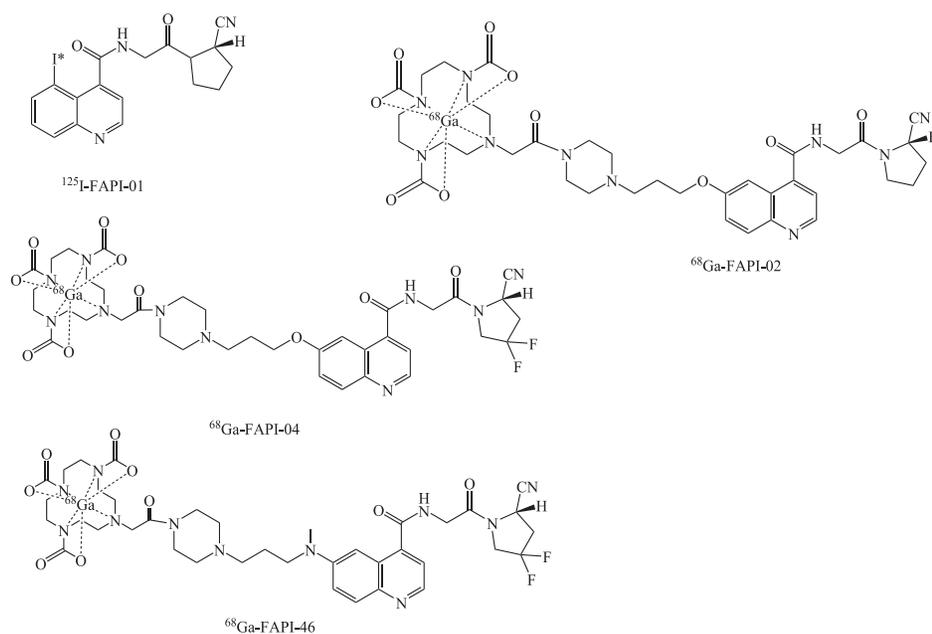


图 6 FAPI-01、FAPI-02、FAPI-04 和 FAPI-46 的结构

Figure 6 Structures of FAPI-01, FAPI-02, FAPI-04, and FAPI-46

Cai 等<sup>[48]</sup> 报道一种  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的 HER2 特异性亲合体, 通过 SPECT/CT 成像检测乳腺癌患者的病灶摄取与术后病理所检测 HER2 表达的对比分析, 表明该  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的亲合体探针对乳腺癌 HER2 检测灵敏度高达 80%, 特异性和准确率分别为 60% 和 70%。而当肿瘤直径 > 12 mm 时, 诊断灵敏

度为 100%。部分临床前研究合成了  $^{111}\text{In}$  DTPA-trastuzumab-IRDye800CW 用于 SPECT 和荧光双模态显像并进行细胞实验, 证实了该探针对 HER2 阳性肿瘤具有较高的亲核性, Deken 等<sup>[49]</sup> 使用该探针对术前和术后分别进行 SPECT 和荧光成像, 对阳性乳腺癌的边界进行定位, 提高了肿瘤的完全切除率。

以显像研究为基础, 使用治疗性核素替换显像核素便可达到诊疗一体化的目标。

$^{177}\text{Lu}$  因具有适宜的物理半衰期 (6.7 d), 且能够同时发射  $\beta$  射线和较低能量的  $\gamma$  射线而成为有潜力的治疗性核素。在 Jokar 等<sup>[50]</sup> 的研究中发现, 2 例 46 岁和 49 岁的 HER2 阳性乳腺癌合并脑转移患者分别接受了 2 个周期和 1 个周期的  $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab 治疗, 结果显示 2 周期治疗患者的治疗后的 PET 显像和脑 MRI 显示病灶大小显著减小, 1 周期治疗患者的治疗后的成像显示病灶中有大量的放射性示踪剂摄取。在探究  $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab 有很好的治疗效果后, Nautiyal 等<sup>[51]</sup> 报道了  $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab 的人体剂量学研究成果, 计算和比较患者在使用  $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab 正常器官和肿瘤病灶的吸收剂量。共纳入 11 例转移性乳腺癌患者, 在注射  $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab 后 72 h 进行 PET/CT 扫描成像, 观察到  $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab 放射免疫治疗在治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的常规临床实践中具有良好的耐受性。这表明  $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab 未来可能成为放射性核素靶向治疗转移性 HER2 阳性乳腺癌的治疗方法, 减轻患者临床症状, 提高生存质量。

## 6 以神经降压素受体为靶点的 RDCs

NTR1 是与 G 蛋白偶联的神经降压素高亲和力受体, 在导管腺癌、小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中特异性高表达, 与多种癌症的增殖、迁移、侵袭等密切相关, 可作为早期监测诊断的生物标志物和

诊疗靶点<sup>[52]</sup>。

尽管一些报道的放射性标记激动肽实现了明显的肿瘤摄取, 但在  $^{177}\text{Lu}$  和  $^{188}\text{Re}$  有效荷载的情况下, 总体结果不尽如人意。生长抑素和胃泌素释放肽受体的 8 项研究最新进展表明, 与 NTR1 激动剂相比, 放射性标记 NTR1 拮抗剂具有更好的肿瘤摄取和保留能力。Reubi 等<sup>[53]</sup> 在 NTR1 拮抗剂 SR142948A 上添加螯合基团和短烷基链结构进行修饰合成新的 NTR1 拮抗剂 3BP-227、3BP-228 (见图 7) 和 3BP-483。结合 DOTA 后分别与诊断性 ( $^{111}\text{In}$  或  $^{68}\text{Ga}$ ) 和治疗性 ( $^{177}\text{Lu}$  和  $^{90}\text{Y}$ ) 放射性核素形成稳定复合物, 具有较高的亲和力和特异性, 且在人体内有足够的代谢稳定性。在研究中发现, 虽然 3 种化合物结构相似, 但在体内表现出不同的行为, 在注射后的任意时间, 肿瘤中  $^{111}\text{In}$ -3BP-227 和  $^{111}\text{In}$ -3BP-228 的摄取都超过了其他正常组织, 这是 NTR1 激动剂尚未达到的结果,  $^{111}\text{In}$ -3BP-227 在注射 24 h 后, 肿瘤摄取率较高, 表明其在靶组织中滞留时间较长, 在考虑靶向放疗的适用性时具有潜在优势。同时, 3BP-227 的螯合剂部分允许通过标记  $^{177}\text{Lu}$  或  $^{90}\text{Y}$  来研究其治疗潜力, 在一项研究<sup>[50]</sup> 中  $^{177}\text{Lu}$ -3BP-227 可高度抑制 HT29 肿瘤细胞的生长, 且呈现剂量依赖性, 并对正常组织无明显急性毒性作用, 证明了  $^{177}\text{Lu}$ -3BP-227 的治疗潜力。3BP-227 在肿瘤分级和新型放射性配体治疗 (radioligand therapy, RLT) 应用方面的良好特性凸显了其作为临床转移治疗药物的巨大潜力, 目前正在进一步的临床前评估。

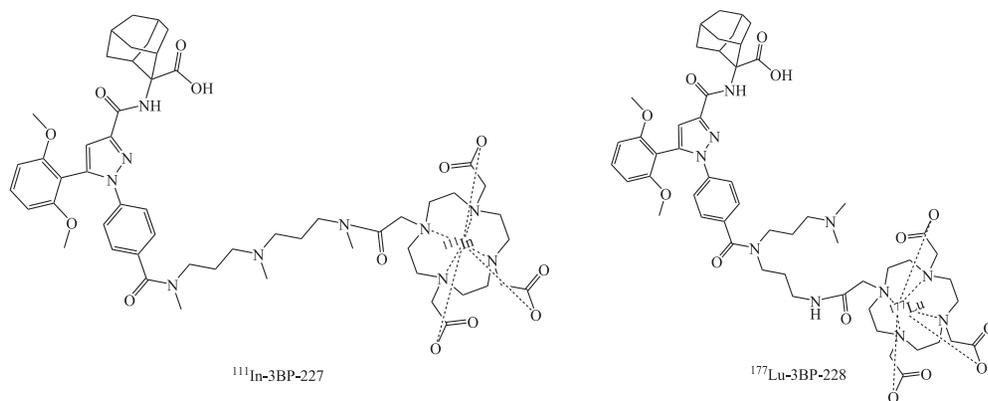


图 7 不同核素标记的靶向 NTR1 药物

Figure 7 Targeted NTR1 drugs labeled with different nuclides

## 7 结语与展望

相较于热门靶标渐显拥挤的抗体偶联药物 (antibody conjugated drugs, ADCs) 赛道, RDCs 为我们提供了一个新的相对不拥挤的发展赛道。目前, 学术界和工业界关于 RDCs 的研发正方兴未艾, 进入临床试验的候选药物数量不断增加, 但同时还存在着诸多问题限制其转化推广, 如靶向性和特异性不高, 非靶组织对放射性核素的摄取较高, 靶与非靶比值较低; 可供选择的医用放射性核素种类有限, 且对核素射线能量、穿透力、半衰期等有严格要求; 特别是 RDCs 的生物相容性和体内稳定性还有待进

行深入考察。基于药物靶点结构设计和优化核素分子探针, 建立 PET/CT/NMR 多模态融合成像, 兼顾放射治疗联合化疗、光动力治疗、化学动力疗法等, 有望解决肿瘤诊疗的隐匿性和耐药性等难题, 为高效、特异性、生物活性稳定的新型 RDCs 的研发提供新思路。随着核医学的发展, RDCs 集精准靶向和强力杀伤于一体, 联合分子影像技术 PET/CT “看得准、看得早、看得清” 显像优势, 将在肿瘤早期诊断、分期分型和治疗评估方面焕发出前所未有的巨大潜力和应用前景。

## 【参考文献】

- [1] 陈博, 冯洪波, 官晓艳, 等.  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide 联合  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像用于神经内分泌瘤[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(5): 663-668.
- [2] Bozkurt M F, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and  $^{18}\text{F}$ -DOPA[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(9): 1588-1601.
- [3] Bauckneht M, Albano D, Annunziata S, et al. Somatostatin receptor PET/CT imaging for the detection and staging of pancreatic NET: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(8)[2023-03-02]. <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/8/598>. DOI:10.3390/diagnostics10080598.
- [4] Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, et al.  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: a prospective head-to-head comparison with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide in 112 Patients[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(6): 847-854.
- [5] Johnbeck C B, Knigge U, Loft A, et al. Head-to-Head comparison of  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(3): 451-457.
- [6] Long T, Yang N, Zhou M, et al. Clinical application of  $^{18}\text{F}$ -AIF-NOTA-octreotide PET/CT in combination with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for imaging neuroendocrine neoplasms[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(6): 452-458.
- [7] Nicolas G P, Beykan S, Bouterfa H, et al. Safety, biodistribution, and radiation dosimetry of  $^{68}\text{Ga}$ -OPS202 in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase I imaging study[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 909-914.
- [8] Nicolas G P, Schreiter N, Kaul F, et al. Sensitivity comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -OPS202 and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase II imaging study[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 915-921.
- [9] Zhu W, Cheng Y, Wang X, et al. Head-to-Head comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-JR11 and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT in patients with metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumors: a prospective study[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(6): 897-903.
- [10] Pai V, Paneerselvam A, Mukhopadhyay S, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar 2 and 4 mg compared to pioglitazone 45 mg in diabetic dyslipidemia (PRESS V)[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2014, 8(1): 132-141.
- [11] Starr J S, Sonbol M B, Hobday T J, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: recent insights[J]. *Oncol Targets Ther*, 2020, 13: 3545-3555.
- [12] Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management[J]. *Nat Rev Urol*, 2016, 13(4): 226-235.
- [13] Pomper M G, Musachio J L, Zhang J, et al.  $^{11}\text{C}$ -MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase)[J]. *Mol Imaging*, 2002, 1(2): 96-101.
- [14] Ding P, Helquist P, Miller M J. Design, synthesis and pharmacological activity of novel enantiomerically pure phosphonic acid-based NAALADase inhibitors[J]. *Org Biomol Chem*, 2007, 5(5): 826-831.
- [15] Chen Y, Pullambhatla M, Foss C A, et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6- $^{18}\text{F}$ -fluoro-pyridine-3- carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid,  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate

- cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(24): 7645–7653.
- [16] Harada N, Kimura H, Onoe S, *et al.* Synthesis and biologic evaluation of novel  $^{18}\text{F}$ -labeled probes targeting prostate-specific membrane antigen for PET of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(12): 1978–1984.
- [17] Kelly J, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, *et al.* Synthesis and pre-clinical evaluation of a new class of high-affinity  $^{18}\text{F}$ -labeled PSMA ligands for detection of prostate cancer by PET imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(4): 647–661.
- [18] Zlatopolskiy B D, Endepols H, Krapf P, *et al.* Discovery of  $^{18}\text{F}$ -JK-PSMA-7, a PET probe for the detection of small PSMA-positive lesions[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 817–823.
- [19] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, *et al.*  $^{68}\text{Ga}$ -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(4): 688–697.
- [20] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, *et al.* Evaluation of hybrid  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(5): 668–674.
- [21] Yadav M P, Ballal S, Sahoo R K, *et al.* Radioligand therapy With  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(2): 275–285.
- [22] Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, *et al.* The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(11): 1697–1705.
- [23] Liu C, Liu T, Zhang N, *et al.*  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 PET/CT: a promising new technique for predicting risk stratification and metastatic risk of prostate cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(11): 1852–1861.
- [24] Zha Z, Choi S R, Ploessl K, *et al.* Radiolabeling optimization and preclinical evaluation of the new PSMA imaging agent  $^{18}\text{F}$ -AIF-P16-093[J]. *Bioconjug Chem*, 2021, 32(5): 1017–1026.
- [25] Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, *et al.* Preclinical evaluation of  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(3): 425–431.
- [26] Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, *et al.* First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with  $^{177}\text{Lu}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -labeled Pentixather in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 248–251.
- [27] Pan Q, Cao X, Luo Y, *et al.* Chemokine receptor 4-targeted  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT in response assessment of waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma: comparison to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(9): 732–737.
- [28] Osl T, Schmidt A, Schwaiger M, *et al.* A new class of Pentixafor- and Pentixather-based theranostic agents with enhanced CXCR4-targeting efficiency[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8264–8280.
- [29] Pan Q, Luo Y, Qian M. Detection of residual tumor With  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT in a patient with waldenström macroglobulinemia and concurrent john cunningham virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(10): 792–794.
- [30] Pan Q, Luo Y, Zhang Y, *et al.* Preliminary evidence of imaging of chemokine receptor-4-targeted PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor in non-hodgkin lymphoma: comparison to  $^{18}\text{F}$ -FDG[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 89[2023-01-02]. <https://ejnmmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-00681-7>. DOI:10.1186/s13550-020-00681-7.
- [31] Jacobs SM, Wesseling P, de Keizer B, *et al.* CXCR4 expression in glioblastoma tissue and the potential for PET imaging and treatment with  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor/ $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(2): 481–491.
- [32] Guo W, Huai Q, Zhou B, *et al.* Comprehensive analysis of the immunological implication and prognostic value of CXCR4 in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022[2023-01-02]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-022-03298-y>. DOI:10.1007/s00262-022-03298-y.
- [33] Werner R A, Weich A, Higuchi T, *et al.* Imaging of chemokine receptor 4 expression in neuroendocrine tumors - a triple tracer comparative approach[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1489–1498.
- [34] 刘敬如, 芮建中, 朱虹. 放射性核素标记的小分子 FAP 抑制剂的应用研究进展 [J]. *同位素*, 2022, 35(2): 135–143.
- [35] Loktev A, Lindner T, Mier W, *et al.* A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1423–1429.
- [36] Lindner T, Loktev A, Altmann A, *et al.* Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1415–1422.
- [37] Guglielmo P, Guerra L. Radiolabeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET in oncology: has the time come for  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose to think to a well-deserved retirement?[J]. *Clin Transl Imaging*, 2020, 9(1): 1–2.
- [38] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, *et al.*  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 801–805.

- [39] Loktev A, Lindner T, Burger E M, *et al.* Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1421-1429.
- [40] Unterrainer L M, Lindner S, Eismann L, *et al.* Feasibility of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3571-3580.
- [41] Pang Y, Zhao L, Meng T, *et al.* PET imaging of fibroblast activation protein in various types of cancers by using  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 in a single-center, prospective study[J/OL]. *J Nucl Med*, 2022 [2023-01-02]. <https://jnm.snmjournals.org/content/64/3/386.long>. DOI:10.2967/jnu med.122.264544.
- [42] Ardakani B J, Amiri F T, Khorramimoghaddam A, *et al.* Preclinical pharmacokinetic, biodistribution, radiation dosimetry, and toxicity studies of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-(Ser)<sub>3</sub>-LTPVWY: a novel HER2-targeted peptide radiotracer[J/OL]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, 112[2023-01-02]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273-2300\(20\)30017-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273-2300(20)30017-9). DOI:10.1016/j.yrtph.2020.104591.
- [43] 姚兰琳, 吴华, 郭崑. 乳腺癌核素靶向诊疗一体化的研究进展 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2020, 44(11): 728-735.
- [44] Dijkers E C, Oude Munnink T H, Kosterink J G, *et al.* Biodistribution of  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(5): 586-592.
- [45] Gebhart G, Lamberts L E, Wimana Z, *et al.* Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 619-624.
- [46] Beylervil V, Morris P G, Smith-Jones P M, *et al.* Pilot study of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-F(ab')<sub>2</sub>-trastuzumab in patients with breast cancer[J]. *Nucl Med Commun*. 2013, 34(12): 1157-65.
- [47] Keyaerts M, Xavier C, Heemskerck J, *et al.* Phase I Study of  $^{68}\text{Ga}$ -HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma[J]. *J Nucl Med*. 2016, 57(1): 27-33.
- [48] Cai J, Li X, Mao F, *et al.* Non-invasive Monitoring of HER2 expression in breast cancer patients with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -affibody SPECT/CT[J/OL]. *Iran J of Radiol*, 2020, 17(1)[2023-01-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51866/>. DOI:10.5812/iranradiol.96419.
- [49] Deken M M, Bos D L, Tummers W, *et al.* Multimodal image-guided surgery of HER2-positive breast cancer using  $^{111}\text{In}$ -DTPA-trastuzumab-IRDye800CW in an orthotopic breast tumor model[J/OL]. *EJNMMI Res* 2019, 9(1): 98[2023-03-02]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-019-0564-z>. DOI:10.1186/s13550-019-0564-z.
- [50] Jokar N, Velikyan I, Ahmadzadehfar H, *et al.* Theranostic approach in breast cancer: a treasured tailor for future oncology[J/OL]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(8): e410-e420[2023-01-02]. [https://journals.lww.com/nuclearmed/Fulltext/2021/08000/Theranostic\\_Approach\\_in\\_Breast\\_Cancer\\_A\\_Treasured.29.aspx](https://journals.lww.com/nuclearmed/Fulltext/2021/08000/Theranostic_Approach_in_Breast_Cancer_A_Treasured.29.aspx). DOI:10.1097/rlu.0000000000003678.
- [51] Nautiyal A, Jha A K, Mithun S, *et al.* Analysis of absorbed dose in radioimmunotherapy with  $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab using two different imaging scenarios: a pilot study[J]. *Nucl Med Commun*, 2021, 42(12): 1382-1395.
- [52] Schulz J, Rohracker M, Stiebler M, *et al.* Proof of therapeutic efficacy of a  $^{177}\text{Lu}$ -labeled neurotensin receptor 1 antagonist in a colon carcinoma xenograft model[J]. *J Nucl Med* 2017, 58(6): 936-941.
- [53] Reubi J C, Waser B, Mäcke H, *et al.* Highly increased 125I-JR11 antagonist binding *in vitro* reveals novel indications for SSSTR2 targeting in human cancers[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2): 300-306.



**【专家介绍】**张涛: 理学博士, 2017年于南京大学获得博士学位。之后在美国北卡罗莱纳大学作为博士后从事生物医学工程(医学影像、生物材料)研究。2021年3月起作为高层次人才引进到南京医科大学开展独立科学研究工作, 担任分子影像与治疗实验室(Molecular Imaging and Therapy Lab, MIT Lab)主任, 核药理学系副主任(主持工作), 核医药临床转化中心执行主任、研究员、独立PI、研究生导师。中国光学学会高级会员、生物医学光子学专委会青年委员、中国化学会会员、中国药学会高级会员。主要从事临床重大疾病的化学生物学基础及分子影像学指导下的精准诊疗研究。迄今, 在 *Nature Chem*、*J Am Chem Soc*、*J Control Release*、*ACS Nano*、*J Nanobiotechnol*、*J Med Chem* 等高水平期刊发表SCI论文30余篇。承担国家自然科学基金、江苏省自然科学基金和企业横向课题等项目。申请美国专利1项, 中国专利3项, 研究成果中, 已有1个分子影像探针( $^{18}\text{F}$ -VS-PSMA)实现临床转化。指导大学生课外学术研究, 参加创新创业大赛, 荣获全国药苑论坛“创新成果一等奖”、“优秀论文奖”等奖项。