

放射性治疗药物近期研发进展与策略

刘绵学¹, 梁玥琦¹, 黄 敏^{1,2}, 陈 浩^{1,2}, 罗玉熙³, 赵 建⁴, 陈丽娟⁵, 金鸿涛¹, 陈 谦^{1,2}

(1. 四川省原子能研究院, 成都 610101;

2. 辐照保藏和效应四川省重点实验室, 成都 610101;

3. 通瑞生物制药(成都)有限公司, 成都 611137;

4. 四川大学生命科学学院 资源微生物学与生物技术四川省重点实验室, 成都 610064;

5. 成都埃尔捷同位素科技有限公司, 成都 610041)

摘要:放射性治疗药物可用于多种肿瘤疾病的治疗, 其全球市场份额在最近十年或将发生爆发性增长。另一方面, 近期我国核医学出现放射性治疗药物靶点同质化严重、在研新药缺乏原创性靶点的问题。临床研究是新药开发的关键步骤, 其研究进展集中体现了放射性治疗药物发展趋势与创新方向。因此, 基于放射性治疗药物的主要模块, 重点介绍新药临床研究的近期进展, 主要包括药物作用机制与靶向策略、治疗用放射性核素的临床应用、疾病靶点及靶向配体的临床评价。同时, 总结治疗用核素的研究难点与应对策略, 归纳放射性治疗药物的研究趋势, 并展望我国放射性治疗药物的发展契机, 为放射性治疗药物研发人员及相关人员提供参考。

关键词:放射性治疗药物; 临床研究; 放射性配体治疗; 新靶点; 放射性核素

中图分类号: TL99 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-7512(2025)04-0398-12

doi: 10.7538/tws.2024.youxian.091

Recent Advances and Strategies in the Development of Therapeutic Radiopharmaceuticals

LIU Mianxue¹, LIANG Yueqi¹, HUANG Min^{1,2}, CHEN Hao^{1,2}, LUO Yuxi³,
ZHAO Jian⁴, CHEN Lijuan⁵, JIN Hongtao¹, CHEN Qian^{1,2}

(1. Sichuan Institute of Atomic Energy, Chengdu 610101, China;

2. Irradiation Preservation and Effect Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610101, China;

3. C-Ray Therapeutics (Chengdu) Co. Ltd., Chengdu 611137, China;

4. Key Laboratory of Biological Resource and Ecological Environment of Chinese Education Ministry,
College of Life Sciences, Sichuan University, Chengdu 610064, China;

5. Chengdu Aierjie Isotope Technology Co. Ltd., Chengdu 610041, China)

Abstract: Therapeutic radiopharmaceuticals can be employed in the treatment of various tumor diseases, and their global market share is likely to witness an explosive growth in the recent decade.

On the other hand, a significant issue in China's nuclear medicine field is the severe homogeneity of

收稿日期: 2024-09-24; 修回日期: 2024-12-29

基金项目: 四川省重点研发项目(2023YFG0346); 同位素与药物创新基金项目(TWSCX-2023-CXJJ-08-1); 成都市“揭榜挂帅”科技项目(2023-JB00-00026-GX); 成都市龙泉驿区科技计划项目(2024LQRD0045); 四川省预防医学会科研项目(SYYXHPT202426)

通信作者: 陈 谦

therapeutic radiopharmaceuticals targets recently, coupled with a deficiency in original targeting agents for newly developed radiopharmaceuticals. Clinical research is a crucial step in the development of new drugs, and its research progress centrally reflects the development trends and innovation directions of therapeutic radiopharmaceuticals. Therefore, based on the main modules of therapeutic radiopharmaceuticals, this paper focuses on introducing the recent progress of clinical research on new drugs, mainly including the drug action mechanism and targeting strategies, the clinical application of therapeutic radioisotopes, the clinical evaluation of disease targets and targeted ligands. Simultaneously, this paper summarizes the application difficulties and coping strategies of therapeutic radionuclides, induces the evolution trend of therapeutic radiopharmaceuticals, and looks forward to the development opportunities of therapeutic radiopharmaceuticals in China. It is hoped that the above content can offer meaningful references for practitioners and related professionals engaged in the research and development of therapeutic radiopharmaceuticals.

Key words: therapeutic radiopharmaceuticals; clinical research; radioligand therapy; new target; radioisotope

放射性药物(radiopharmaceuticals,简称放药)指用于临床诊断、治疗的放射性核素制剂^[1]。按照临床用途放射性药物可分为放射性诊断药物(diagnostic radiopharmaceuticals)和放射性治疗药物(therapeutic radiopharmaceuticals)。根据国家药监局公布的《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》,放射性治疗药物指“将具有细胞毒性水平的放射性核素选择性地输送到病变部位,利用放射性核素的衰变特征释放射线或粒子对病变细胞产生杀伤作用,从而达到治疗目的的一类药物,通常由放射性核素和非放射性部分组成”。相对体外照射方法,放射性治疗药物对肿瘤病灶疗效更好、毒副作用低、对常规靶向治疗的耐药机制的依赖性更小^[2-3]。放射性治疗药物已应用于分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)^[4]、非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)^[5-7]、前列腺肿瘤(prostatic carcinoma, PCa)^[8-10]、神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)^[11]等多种疾病的治疗,特别是在复发或转移性肿瘤患者中,放射性治疗药物展现了有效性与较低的毒副作用^[1],并随着临床研究的积累不断拓展其应用场景。

当前,国际放射性治疗药物市场进入快速发展期。据统计^[12]2020年放射性药物全球市场规模约59亿美元,其中放射性诊断药物市场占比为90%;另据Medraysintell预测,2032年放射性药物全球市场规模将达到390亿美元,放射

性治疗药物的市场占比将超过71%^[13]。这种预测市场占比的巨大差异,预示着10年间放射性治疗药物的发展或将呈现爆发性增长。

另一方面,我国核医学从上世纪50年代开始从无到有,发展迅速。1990年前后,我国先后建成裂变⁹⁹Mo及裂变型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器、堆照⁹⁹Mo及凝胶型⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器生产线,部分满足了⁹⁹Mo的国内需求,基本取代进口发生器^[14]。但2008年后,国内外早期建设的放射性核素研发与生产设施逐渐退役或升级维护^[15]。这种生产活动的不稳定,使主要依靠反应堆生产的多种治疗核素(如¹⁷⁷Lu、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、³²P、¹³¹I)严重依赖进口供应,进而造成治疗核医学的发展动力不足,具体体现在三个方面:1)核素自主化供应能力不足,难以满足临床推广;2)治疗核素的生产与制备缺乏硬件与成熟工艺;3)原创放射性药物研发能力不足^[16]。

据药物临床实验登记与信息公示平台数据(截至2024年10月),我国现处于临床试验及申请上市阶段的放射性治疗药物共18款,其中核素偶联药物(radionuclide drug conjugates, RDC)共计12款,包括镥 [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]-NeoB注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]氧奥曲肽注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]-XT033注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]JH020002注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]-LNC1003注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]-LNC1004注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]-LNC1008注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]-LNC1010注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]-NYM032注射液、镥 [¹⁷⁷Lu]-TR0471注射液与HRS-4357

注射液。以上 RDC 新药中, 7 款药物靶点为前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA), 2 款药物靶点为生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR), 其余 3 款药物靶点分别为成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein- α , FAP)、促胃泌素释放肽受体 (gastrin-releasing peptide receptor, GRPR) 以及整合素 ($\alpha_v\beta_3$)。新药靶点相对集中, 且缺乏原创性靶点, 是目前国内在研放射性治疗药物的显著特征。截至 2024 年 9 月, 国家药品监督管理局 (national medical products administration, NMPA) 已批准上市放射性治疗药物共 18 款, 包括碘 [^{125}I] 密封籽源 (6 款)、氯化锶 [^{89}Sr] (5 款)、碘 [^{131}I] 化钠 (3 款)、钇 [^{90}Y] 树脂微球、氯化镭 [^{223}Ra]、碘 [^{131}I] 美妥昔单抗及来昔决南钐 [^{153}Sm]。18 款已上市与 18 款在研放射性治疗药物, 除 HRS-4357 注射液尚未披露核素标记信息外, 其余 35 款药物集中于 ^{177}Lu (11 款)、 ^{125}I (6 款)、 ^{90}Y (5 款)、 ^{89}Sr (5 款)、 ^{131}I (4 款)、 ^{223}Ra (2 款)、 ^{153}Sm (1 款) 和铼 (^{188}Re) (1 款) 这 8 种核素标记, 临床选择多样性不足。因此, 发掘具有卓越成药性的靶点及其靶向配体, 以及在研发中整合适宜的新型核素, 是提高我国放射性治疗药物创新水平的关键。推动原创性放射性治疗药物的开发, 离不开对该领域临床研究新进展的系统了解, 以及对发展方向的总结归纳。综上, 本研究以国际国内放射性治疗药物的发展为目标, 主要介绍核素、靶点以及靶向配体等方面的近期临床研究进展, 归纳其发展趋势与面临的挑战, 以期对相关领域研究者提供参考。

1 作用机制与靶向策略

放射性治疗药物主要通过三种机制实现治疗功能^[17]: 1) 电离辐射引发水分子形成多种自由基和低能电子, 这些电子与自由基再与生物大分子 (磷脂、蛋白质、RNA、DNA 等) 反应, 从而不可逆地破坏细胞。2) 放射性核素衰变释放的 α 、 β 射线与 DNA 直接作用, 造成 DNA 损伤, 破坏基因组稳定性, 最终使细胞进入凋亡程序。3) 放射性治疗药物通过远端效应或旁效应 (abscopal effect), 诱导局部和全身性的抗肿瘤免疫, 增加肿瘤组织免疫原性, 激活靶向肿瘤的特异抗原, 从而使免疫系统攻击未受照或非靶

向的转移病灶。由于自由基、低能电子与射线对病变细胞和正常细胞都具有杀伤作用, 为提高放射性药物治疗的有效性, 降低其脱靶毒性, 将放射性核素靶向递送到病变部位或其微环境中非常必要。

根据药物靶向递送机制的不同, 可分为被动靶向与主动靶向两种策略。被动靶向主要依赖肿瘤组织的增强渗透滞留效应 (enhanced permeability and retention effect, EPR)^[18]。主动靶向则依赖靶点-配体机制, 包括两种实现方法: 1) 选择具有天然靶向化学属性的放射性核素^[19], 包括 ^{131}I 、 ^{223}Ra 和 ^{89}Sr 等, 其中 ^{131}I 可被甲状腺组织特异性摄取, ^{223}Ra ^[20] 与 ^{89}Sr ^[21] 具备强趋骨性, 通过核素的特异性聚集实现药物的靶向递送。2) 选择靶向配体, 主要指能够特异性结合肿瘤细胞目标位点的多种分子, 包括抗体、肽、蛋白质、核酸类、小分子、纳米粒子 (nanoparticles, NPs) 等组分^[22]。基于靶向配体的核药, 较天然靶向放射性核素的核药具备更好的药物靶向选择性与多样性, 是目前放射性治疗药物研发的主要方向。

2 治疗用放射性核素

2.1 治疗用放射性核素特性

放射性核素是放射性治疗药物的关键组成模块。目前可应用于放射性治疗的粒子类型包括 α 粒子、 β^- 粒子^[3], 其物理性质列于表 1。不同放射性核素具有不同的物理化学特性, 特定的治疗需选择适宜的治疗用放射性核素^[17]。

2.2 治疗用放射性核素临床应用

基于标记的核素类型, 放射性治疗药物可分为 β^- 核素标记药物与 α 核素标记药物。多数已上市放射性治疗药物属于 β^- 核素标记药物。相较于 β^- 核素标记药物治疗方案, α 粒子靶向治疗 (targeted α -particle therapy, TAT) 传能线 (linear energy transfer, LET) 密度更高, α 核素的 LET 值范围为 50~230 keV/ μm , 而 β^- 核素如 ^{177}Lu 的 LET 值约 0.2 keV/ μm ^[24]; α 核素的相对生物学效应 (relative biological effectiveness, RBE) 更强, 例如在前列腺癌细胞系的体外实验中使用不同核素标记相同靶点配体, ^{225}Ac 标记药物 RBE 结果是 ^{177}Lu 标记药物的 4.2 倍^[25]; 而在乳腺癌小鼠体内实验中, ^{225}Ac 标记药物的 RBE 是

表 1 治疗用放射性核素的物理特性¹⁾
Table 1 Physical properties of radiotherapeutic nuclides

核素	半衰期	衰变类型	E_{\max}/MeV	组织穿透力/mm
^{117m} Sn	14.00 d	IT ²⁾	0.31	0.13~0.16
³² P	14.27 d	β^-	1.71	7.90
⁸⁹ Sr	50.56 d	β^-	1.50	8.00
⁹⁰ Y	2.67 d	β^-	2.28	11.30
¹³¹ I	8.03 d	β^-	0.97	5.00
¹⁵³ Sm	1.93 d	β^-	0.81	3.00
¹⁷⁷ Lu	6.64 d	β^-	0.50	2.50
¹⁸⁸ Re	17.01 h	β^-	2.12	4.00
²¹² Pb	10.62 h	β^-	0.57	0.13
¹⁶⁶ Ho	26.824 h	β^-	1.86	8.00
⁴⁷ Sc	3.3492 d	β^-	1.62	-
¹⁶¹ Tb	6.89 d	EC ³⁾ , β^-	0.59	0.20
¹⁸⁶ Re	3.72 d	EC ³⁾ , β^-	1.07	3.60
⁶⁴ Cu	12.70 h	EC, β^- , β^+	0.58(Q_{β^-})	2.05
²¹² Bi	60.55 min	β^- , α	2.25(Q_{β^-}), 6.21(Q_{α})	0.05~0.1
²¹³ Bi	45.59 min	β^- , α	1.42(Q_{β^-}), 5.99(Q_{α})	0.05~0.1
²²³ Ra	11.43 d	α	5.98	<0.01
²²⁵ Ac	9.92 d	α	5.94	0.047~0.085
²²⁷ Th	18.70 d	α	6.15	0.05~0.1

注: 1)放射性核素半衰期、衰变类型及 E_{\max} 数据来自国际原子能机构(International Atomic Energy Agency, IAEA)“Live Chart of Nuclides”数据库截至2024.09, 组织穿透力数据来自文献^[17, 23]; 2)IT: Isomeric transition decay, IT衰变: 同质异能跃迁; 3)EC: Electron capture decay, EC衰变, 电子俘获衰变。

¹¹¹In 标记药物的 4.4 倍^[26]。此外, 相较于 β^- 核素标记药物, α 核素标记药物的毒副作用更小^[3]。因此, 在肿瘤临床治疗中, 特别是在原发性和转移性肿瘤方面, TAT 表现出稳定的疗效及广泛的应用潜力^[27-28]。目前 β^- 核素临床应用最为广泛, 但 α 核素已成为治疗用核素拓展的主要方向(表 2)。

¹⁷⁷Lu 是目前开展临床实验最多的 β^- 核素。¹⁷⁷Lu 的物理半衰期为 6.64 d, β_{\max} 为 0.50 MeV, 最大组织穿透性 < 2.5 mm, 潜在交叉火力效应的安全性优于 ⁹⁰Y (12 mm) 和 ¹³¹I (5 mm)^[29]。截至 2024 年 10 月, 根据我国药物临床实验登记与信息公示平台数据, 涉及 ¹⁷⁷Lu 的临床实验有 18 项, 适应证包括多种前列腺癌 (11 项)、胃肠胰神经内分泌瘤 (NETs) (5 项)、实体瘤 (2 项) 与乳腺癌 (1 项); 而美国临床实验注册库 (ClinicalTrials.gov) 公布的涉及 ¹⁷⁷Lu 临床实验共 223 项, 适应证主要包括前列腺肿瘤 (97 项)、神经内分泌肿瘤 (58 项)、实体瘤 (9 项)、乳腺癌 (6 项)、肾透明

细胞癌 (5 项)、非小细胞肺癌 (4 项) 与结直肠癌 (3 项) 等。对比可知, 针对治疗用 β^- 核素, 增加临床实验项目数量、拓展治疗适应证范围是我国放射性治疗药物研发发展的关键。

²²⁵Ac, 半衰期为 9.9 d, 是目前临床研究最多的 α 核素 (美国临床实验注册库临床实验 29 项), 适应证包括: 前列腺癌^[30-34]、多种实体瘤 (子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、三阴性乳腺癌、人表皮生长因子 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、食管腺癌、胃腺癌或眼部黑色素瘤、非小细胞肺癌、转移性结直肠癌、胰腺癌)^[23]、以及复发/难治性急性髓细胞白血病^[35]。其中“转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)”是 ²²⁵Ac 标记放射性治疗药物临床研究最多的适应证。除了 ²²⁵Ac, 多个 α 核素已进入临床研究阶段, 包括 ²²³Ra、²¹²Pb、²²⁷Th 与 ²¹¹At。其中 ²¹²Pb 衰变过程产生 ²¹²Bi, 使用 ²¹²Pb 可规避 ²¹²Bi 半衰期过短 (半衰

表 2 治疗性放射性核素临床研究(α核素)

Table 2 Clinical study of therapeutic radioisotopes (alpha nuclides)

治疗用 放射性核素	临床研究 立项数 ¹⁾	临床项目 结题数 ¹⁾	患者招募期 临床项目数 ¹⁾	适应证	测试放射性 治疗药物种类 ¹⁾	患者 招募数 ¹⁾
²²⁵ Ac	29	4	15	去势抵抗性前列腺癌	7	699
				转移性或复发性实体瘤: 子宫内膜癌、宫颈癌、卵 巢癌、三阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌、头颈部 鳞状细胞癌、食管腺癌、胃腺癌或眼部黑色素瘤	1	253
				转移性或复发性实体瘤: 喉咽癌、非小细胞肺癌、 转移性结直肠癌、胰腺癌	1	110
				复发/难治性急性髓细胞白血病	1	66
				PSMA阳性前列腺癌	1	60
				B细胞非霍奇金淋巴瘤	1	48
				实体瘤: 胰腺癌、结直肠癌、未转移的前列腺癌、 胃癌、头颈部鳞状细胞癌和埃文斯肉瘤	1	42
				晚期髓系恶性肿瘤	1	23
				产生CEA的晚期或转移性癌	1	20
				转移性葡萄膜黑色素瘤	1	16
				复发/难治性多发性骨髓瘤	1	15
				晚期SSTR2阳性神经内分泌肿瘤	1	280
				转移性黑色素瘤	1	52
				转移性去势抵抗性前列腺癌	1	30
				晚期恶性间皮瘤、晚期复发性浆液性卵巢癌、 转移性胰腺腺癌	1	36
²²⁷ Th	4	3	0	晚期非霍奇金淋巴瘤	1	21
				HER2阳性乳腺癌、胃癌或食管胃结合部癌(胃和 食管交界处的癌症), 以及其他HER2阳性癌症	1	14
				复发性上皮性卵巢癌	1	12
²¹¹ At	4	1	1	分化型甲状腺癌	1	11

注: 1)根据美国临床试验注册库(clinicaltrials.gov)统计, 截至时间2024.09。

期 60.55 min)的问题^[23]。目前²¹²Pb 标记药物的临床研究的主要适应证包括“SSTR2 阳性神经内分泌肿瘤”与“转移性黑色素瘤”。²²⁷Th 标记药物的临床研究的适应证主要包括“晚期恶性间皮瘤、晚期复发性浆液性卵巢癌及转移性胰腺腺癌”。²¹¹At半衰期较短(7.21 h), 单次衰变仅产生 1 种子核素, 非靶器官毒性较低^[36]。²¹¹At 标记放射性治疗药物可用于治疗“分化型甲状腺癌及复发性上皮性卵巢癌”^[37]。此外,¹⁴⁹Tb、²¹³Bi^[23, 38-40]等 α 核素或 α 粒子发射体已呈现较大治疗潜力。因此, 引入具有良好成药性的治疗用 α 核素, 可为放射性治疗药物的演进提供新发展契机。

2.3 临床应用难点与应对

关于治疗用核素应用的挑战主要有两点: 一是核素来源稳定性问题。部分医院仅安装小型医用质子回旋加速器, 无法制备¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac

等放射性核素^[38, 41], 治疗用核素供应需依赖外部配送。根据 2023 年国家药监局药审中心发布的《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》, 放射性治疗药物的有效半衰期($1/T_{1/2, \text{eff}}$)计算公式为 $1/T_{1/2, \text{eff}} = 1/T_{1/2, \text{b}}$ (物理半衰期)+ $1/T_{1/2, \text{p}}$ (生物半衰期), 而适宜治疗用的放射性核素的理想半衰期通常在 30 min 至 10 d 的范围内^[42], 临床应用中放射性药物生产制备与配送的时效性要求极高。对于该情况, 我国已发布《医用同位素中长期发展规划(2021-2035 年)》, 计划“启动实施 1-2 座医用同位素生产反应堆建设, 逐步恢复钼-99、碘-125、碘-131、镥-177、锿-89、磷-32 等医用同位素生产”, 通过全面布局, 预计未来 10 年可逐步实现主要医用同位素的自主供应。

二是 α 核素的脱靶毒性机理研究尚不充分, 限制了其临床应用。α 核素衰变将释放较高反

冲能(>100 keV),易导致子核素或第二代子核素冲破螯合化学键,混合放射性核素脱离靶向组织,进入循环系统,造成全身毒性^[43]。同时治疗用 α 核素多为长衰变链,其衰变过程产生多种次级子核素,其生物分布及生物毒性更为复杂^[44]。针对以上情况,临床研究中已有多种应对策略:第一种策略是选择衰变模式简单的 α 核素(如²¹¹At、²¹¹Th),或者是半衰期短暂的 α 核素(如²¹³Bi)^[23]。这些医用同位素的“脱靶毒性”相对可控,但仅限于少数 α 核素。第二是局部给药(local administration),如在肿瘤病灶或附近植入 α 药物^[39]。已有报道通过该策略在胶质母细胞瘤(glioblastoma, GB)治疗中减少了药物副作用^[40],但局部给药对较小转移病灶疗效不佳。第三种策略是对纳米载体携带的 α 核素进行包裹,保证即使出现反冲能释放,其反冲子核仍可保留在肿瘤组织附近^[45]。第四是采用“预靶向放射免疫治疗”(pretargeted radioimmunotherapy, PRIT)^[46],即将放射性治疗药物的靶向抗体部分与放射性核素部分分开,抗体部分携带结合域(抗体)与预靶向片段,放射性核素部分携带效应子(核素)与互补的预靶向片段。使用中先注射抗体部分,再给予放射性核素部分,通过预靶向片段之间的连接,在体内靶点位置形成放射免疫偶联物。常见预靶向方法包括链霉亲和素/生物素系统、双特异性抗体/半抗原系统、DNA/互补DNA类似物系统以及体内点击化学反应^[47]。已有临床前研究报道²¹³Bi标记药物基于链霉亲和素/生物素系统实施PRIT,其疗效优于常规放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)方法,且毒性更轻微^[48]。除此以外,点击化学技术近期获得较大进展。刘志博团队报道^[49]在放射性药物上构建了可与靶蛋白共价结合的结构——靶向共价放射配体(covalent targeted radioligand, CTR),联合原有的靶向配体,通过非共价结合与共价结合的共同作用,实现放射性治疗药物对靶点蛋白的不可逆地选择性结合。由于CTR具备基于二代“点击化学”硫(VI)-氟交换反应(SuFEx)的“潜弹头”(latent warhead),难以与设计靶点之外位点产生共价结合,可实现快速清除,从而使药物的系统毒性得到有效控制。尽管以上策略有助于减轻TAT中的药物毒性,但 α 核素衰变引发的脱靶毒性仍是有待

攻克的问题,需要更多研究以探求解决方案。

3 靶点与靶向配体

据弗若斯特沙利文(Frost & Sullivan, 沙利文)统计,截至2023年10月,全球处于临床实验及申请上市阶段的放射性治疗药物共107款,适应证覆盖前列腺癌、乳腺癌、神经内分泌肿瘤、肺癌、黑色素瘤、胶质瘤、白血病等疾病。这些新药在PSMA、SSTR、FAP、HER2、PD-L1(programmed cell death-ligand 1)等热门靶点外,引入了更多新靶点。这些新靶点及相应配体的发掘,为放射性治疗药物提供了更多应用场景,也为肿瘤患者治疗带来了新的希望。本研究根据靶向配体的不同分子类型,选取具有代表性的疾病靶点进行介绍。

3.1 碳酸酐酶

碳酸酐酶(carbonic anhydrase IX, CA IX)为一种包含459个氨基酸的跨膜蛋白,在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌和结直肠癌等肿瘤细胞上过表达^[50]。CAIX靶向载体为单克隆抗体。已有报道基于靶向CA IX的单抗分子吉伦托西单抗(girentuximab, cG250)构建的治疗药物¹³¹I-cG250、¹⁷⁷Lu-cG250、⁹⁰Y-cG250和¹⁸⁶Re-cG250,但其中¹³¹I-cG250在荷瘤小鼠试验中的治疗功能欠佳^[51]。在后续研究中,基于¹⁷⁷Lu-cG250的RIT方案在肾细胞癌晚期患者的多个临床实验(NCT00142415、NCT02002312)中获得了较好的治疗效果^[52]。CAIX靶点可应用于免疫疗法,在癌症治疗上具有巨大的潜力和前景。

3.2 B7-H3 靶点

B7-H3是一种跨膜免疫调节蛋白,在食管癌、肾细胞癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、原发性肝癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌和黑色素瘤等肿瘤组织,以及肿瘤微环境中的免疫细胞特异性过表达^[53-55]。B7-H3靶向载体为单克隆抗体,包括奥博妥单抗(omburtamab)^[56]。值得注意的是,2022年FDA拒绝了¹³¹I-omburtamab用于治疗神经母细胞瘤的生物制品许可申请(biologics license application, BLA),此外基于¹⁷⁷Lu标记单抗omburtamab的临床研究(NCT04315246、NCT04167618)也被中止与撤销。因此,基于B7-H3靶点的放射性治疗药物的研发尚需克服多个科学和技术上的问题,包括受体的识别、作用机

制的阐明、药物设计的复杂性以及药物递送的特异性等。随着对 B7-H3 分子认识的深入,未来可能会有更多的突破和进展。

3.3 促胃泌素释放肽受体

促胃泌素释放肽受体(gastrin-releasing peptide receptor, GRPR)是蛙皮素 G 蛋白偶联受体家族的成员,在包括乳腺、前列腺、肺和胃肠道等多种组织恶性肿瘤中大量表达,并可作为前列腺癌的生物标志物和靶向配体^[57]。GRPR 靶向配体为多肽,主要是 GRPR 拮抗剂^[58]。一项基于¹⁷⁷Lu-NeoBOMB1^[59]方案的晚期实体瘤(包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌和胶质母细胞瘤)I 期临床实验,在肿瘤摄取效率和体内代谢稳定性结果上表现较优(NCT02931929)。另一项 I/II 期临床实验正在评估¹⁷⁷Lu-NeoB 的安全性、耐受性、全身分布、辐射剂量学和抗肿瘤活性(NCT03872778)。近期 GRPR 靶点的临床研究较为活跃,预计在 2025 至 2026 年将获得较多的临床评估结果。

3.4 黑素皮质素受体 1

黑素皮质素受体 1(melanocortin 1 receptor, MC1R)是一种 G 蛋白偶联受体,是多种肿瘤预后不良的标志物^[60]。MC1R 靶向配体为多肽,在临床研究(NCT05655312)中使用^[212Pb]VMT01 方案治疗不可切除和转移性黑色素瘤患者^[61]。一项 I 期临床实验(NCT05496686)中,研究者使用基于²²⁵Ac-MTI-201 的 TAT 方案来治疗转移性葡萄膜黑色素瘤^[62]。2024 年有研究报道 MC1R 靶点可作为侵袭性黑色素瘤的肿瘤进展标志物^[63],这也进一步证明了 MC1R 在黑色素瘤治疗中的巨大潜力。

3.5 神经降压素受体 1

神经降压素受体 1(neurotensin receptor 1, NTSR1)在包括胰腺癌、结直肠癌和前列腺癌等癌症中过表达^[64]。NTSR1 靶向配体为小分子,主要是 NTSR1 拮抗剂^[65]。2017 年 Richard P 等基于¹⁷⁷Lu-3BP-227 对 6 名转移性胰腺癌患者进行临床有效性实验,1 名肿瘤患者获得部分缓解^[66]。在初步的临床证据下,后续的 I/II 期临床实验(NCT03525392)已启动。1 项临床前研究结果显示,靶向 NTSR1 的放射性治疗药物¹⁷⁷Lu-FL-091 展现出良好的生物分布特性和优异的抗肿瘤活性^[67]。此外,1 项 I 期临床研究

(NCT06492122)已启动,用以评估 [²²⁵Ac]Ac-FL-020 治疗 mCRPC 患者的安全性、耐受性、药代动力学和疗效。作为由国内团队参与研发的靶点与靶向配体,NTSR1 为临床开发放射性治疗药物提供了新的思路和途径。

3.6 其他治疗靶点与靶向配体

在以上靶点之外,已进入临床研究阶段的治疗靶点还包括:Delta 样配体 3(delta-like ligand 3, DLL3)^[68-70]、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3, GPC3)^[71-73]以及整合素 $\alpha_v\beta_3$ (Integrin $\alpha_v\beta_3$)^[74],在乳腺癌、甲状腺癌及黑色素瘤的临床治疗中日益受到关注。

近期靶向配体的筛选目标主要包括小分子、多肽和抗体^[55, 75]。如化合物 C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C Chemokine receptor 4, CXCR4),CXCR4 是一种 G 蛋白偶联受体,介导细胞迁移和趋化^[76]。例如¹⁷⁷Lu-Pentixather(Pentixather, 靶向 CXCR4 的治疗载体)和⁹⁰Y-Pentixather 已在少数晚期多发性骨髓瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中显示了应用可行性^[77-78]。多肽类螯合物在放射性治疗药物中的应用已较为常见,主要的放射性治疗药物包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE 和⁹⁰Y-DOTATATE 等^[79-80]。抗体作为靶向配体的优势是其精准的结合特异性,目前多种放射标记抗体正在研究中,如用于乳腺癌治疗的¹⁷⁷Lu 标记曲妥珠单抗(trastuzumab),以及用于多发性骨髓瘤患者的¹⁷⁷Lu 标记达雷木单抗(daratumumab)^[81]。此外, α 核素标记、新型肿瘤细胞抗原和肿瘤间质抗原的筛选、小分子抗体以及内化型抗体的应用,这些 RIT 优化措施在多种实体瘤中已初见成效^[82]。

4 回顾与展望

回顾放射性治疗药物的发展历程,可归纳出以下趋势:首先,放射性药物的靶向递送机制逐渐被动靶向转为主动靶向,从天然靶向转向靶向配体。基于新靶点及其靶向配体开发的放射性治疗药物,为临床治疗提供了更多的靶向位点选择与多样性。第二, α 核素的应用,对放射性治疗药物的发展意义重大。一方面需关注 α 核素在 LET 和 RBE 方面的优势,同时也要看到 α 核素体内衰变引发的生物毒性。需要选择适宜的应对策略,进行治疗方案的系统性设

计。第三,近期一些新疾病靶点均可对应多种肿瘤类型。靶点是否适用于泛肿瘤类型的治疗场景,或将成为未来评价新靶点临床价值的重要标准。第四,在治疗方案的设计上,从放射性治疗药物的单独使用逐渐转向多种治疗技术的联合运用,如放射配体疗法(radioligand therapy, RLT)、化疗^[83]、激素治疗^[84]、免疫治疗^[85]、体外照射^[33]等方式联合使用,用以提高疗效,降低毒副作用,这是未来核医学的一个发展方向。

放射性治疗药物的发展离不开生物学、化学、医学、药学以及核物理学的共同推动,其关注热点也在不断演进,从新型药物递送策略的选择、新核素的挖掘、以及创新靶向配体的设计与改善,共同构建出放射性治疗药物多学科联合的发展模式。同时,我国的放射性治疗药物发展的契机也逐渐清晰:治疗用放射性核素自主供应链的建设、核医学机构的普及、核医学临床数据的积累以及核医核药方面人才的培养,都将加速该领域的创新发展。

参考文献:

- [1] 高洁,郑小北,王红亮,等.放射性治疗药物的发展现状与展望[J].同位素,2022,35(3):151-163.
Gao Jie, Zheng Xiaobei, Wang Hongliang, et al. Development status and prospect of therapeutic radiopharmaceuticals[J]. Journal of Isotopes, 2022, 35(3): 151-163 (in Chinese).
- [2] Kratochwil C, Fendler W P, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT)[J]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2019, 46(12): 2536-2544.
- [3] Sgouros G, Bodei L, McDevitt M R, et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2020, 19(9): 589-608.
- [4] Jonklaas J, Sarlis N J, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy[J]. Thyroid, 2006, 16(12): 1229-1242.
- [5] Fisher D R. A phase II trial evaluating the efficacy of high-dose Radioiodinated Tositumomab (Anti-CD20) antibody, etoposide and cyclophosphamide followed by autologous transplantation, for high-risk relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma[J]. American Journal of Hematology, 2020, 95(7): 775-783.
- [6] Ciochetto C, Botto B, Passera R, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) followed by BEAM (Z-BEAM) conditioning regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed or refractory high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL): a single institution Italian experience[J]. Annals of Hematology, 2018, 97(9): 1619-1626.
- [7] Md P L Z, Md M T, Md S F, et al. A phase 2 trial of fludarabine and mitoxantrone chemotherapy followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for patients with previously untreated, indolent, nonfollicular, non-Hodgkin lymphoma[J]. Cancer, 2008, 112(4): 856-862.
- [8] Hofman M S, Emmett L, Sandhu S, et al. TheraP: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel —Overall survival after Median follow-up of 3 years (ANZUP 1603)[J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(16suppl): 5000.
- [9] Kim Y J, Kim Y I. Therapeutic responses and survival effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a meta-analysis[J]. Clinical Nuclear Medicine, 2018, 43(10): 728-734.
- [10] Rahbar K, Bode A, Weckesser M, et al. Radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 as A novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer[J]. Clinical Nuclear Medicine, 2016, 41(7): 522-528.
- [11] Hofland J, Kaltsas G, de Herder W W. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms[J]. Endocrine Reviews, 2020, 41(2): 371-403.
- [12] 彭述明,杨宇川,杨夏,等.我国放射性药物创新体系发展战略研究[J].中国工程科学,2022,24(6):116-126.
Peng Shuming, Yang Yuchuan, Yang Xia, et al. Development strategy for innovation system of radiopharmaceuticals in China[J]. Strategic Study of CAE, 2022, 24(6): 116-126 (in Chinese).
- [13] 林然.东诚药业:所处行业空间广阔 核药研发稳步推进[J].股市动态分析,2024(16):44-45.
Lin Ran. Dongcheng Pharmaceutical Co., Ltd.: the industry in which it is located has a vast space, and the research and development of nuclear drugs has progressed steadily[J]. Stock Market Trend Analysis Weekly, 2024(16): 44-45 (in Chinese).
- [14] 吴宇轩,梁积新,罗志福.中国医用⁹⁹Mo及⁹⁹Mo-^{99m}Tc^m

- 发生器的发展[J]. 核化学与放射化学, 2020, 42(6): 539-548.
- Wu Yuxuan, Liang Jixin, Luo Zhifu. Development of medical ^{99}Mo and ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator in China[J]. Journal of Nuclear and Radiochemistry, 2020, 42(6): 539-548 (in Chinese).
- [15] 耿忠林, 杨广泽, 姚彤, 等. 核设施退役简述及国家电投集团退役工作建议[J]. 核科学与技术, 2023, 11(3): 326-335.
- Geng Zhonglin, Yang Guangze, Yao Tong, et al. Decommissioning of nuclear facilities and suggestions for SPIC[J]. Nuclear Science and Technology, 2023, 11(3): 326-335 (in Chinese).
- [16] 霍力. 解决我国核医学诊疗一体化药物发展关键问题的思考[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(6): 321-324.
- Huo Li. Deliberate the key issues for the development of theranostic radiopharmaceuticals in China[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2022, 42(6): 321-324 (in Chinese).
- [17] Vermeulen K, Vandamme M, Bormans G, et al. Design and challenges of radiopharmaceuticals[J]. Seminars in Nuclear Medicine, 2019, 49(5): 339-356.
- [18] Park J, Choi Y, Chang H, et al. Alliance with EPR effect; combined strategies to improve the EPR effect in the tumor microenvironment[J]. Theranostics, 2019, 9(26): 8073-8090.
- [19] 赵大鹏, 陈小花, 苏玮, 等. 放射性药物在临床诊断和治疗中的应用进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(18): 1354-1360.
- Zhao Dapeng, Chen Xiaohua, Su Wei, et al. Application of radiopharmaceuticals in clinical diagnosis and treatment[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2022, 29(18): 1354-1360 (in Chinese).
- [20] 楼菁菁, 李童童, 刘兴党, 等. ^{223}Ra 对去势抵抗性前列腺癌骨转移疗效的核医学评估研究进展[J]. 核技术, 2021, 44(12): 37-43.
- Lou Jingjing, Li Tongtong, Liu Xingdang, et al. Recent progress of nuclear medicine evaluation of curative effect of ^{223}Ra dichloride treatment on castration-resistant prostate cancer and bone metastases[J]. Nuclear Techniques, 2021, 44(12): 37-43 (in Chinese).
- [21] 朱朝晖. 神经内分泌肿瘤的核医学诊疗一体化: 现状与发展趋势[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(11): 641-643.
- Zhu Zhaohui. Nuclear medicine in theranostics of neuroendocrine neoplasms[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2023, 43(11): 641-643 (in Chinese).
- [22] Zhang T, Lei H, Chen X, et al. Carrier systems of radiopharmaceuticals and the application in cancer therapy[J]. Cell Death Discovery, 2024, 10(1): 16.
- [23] Eychenne R, Chérel M, Haddad F, et al. Overview of the most promising radionuclides for targeted alpha therapy: the “hopeful eight” [J]. Pharmaceuticals, 2021, 13(6): 906.
- [24] Ruigrok E A M, Tamborino G, de Blois E, et al. *In vitro* dose effect relationships of actinium-225- and lutetium-177-labeled PSMA-I&T[J]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2022, 49(11): 3627-3638.
- [25] 李明起, 潘俊男, 段玉春, 等. α 放射核素靶向治疗研究进展[J]. 同位素, 2014, 27(4): 241-250.
- Li Mingqi, Pan Junnan, Duan Yuchun, et al. The research progress of alpha-emitting radionuclides targeted therapy[J]. Journal of Isotopes, 2014, 27(4): 241-250 (in Chinese).
- [26] Kondo M, Cai Z, Chan C, et al. [^{225}Ac] Ac- and [^{111}In] In-DOTA-trastuzumab theranostic pair: Cellular dosimetry and cytotoxicity *in vitro* and tumour and normal tissue uptake *in vivo* in NRG mice with HER2-positive human breast cancer xenografts[J]. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 2023, 8(1): 24.
- [27] Adloff J P. The centenary of a controversial discovery: Actinium[J]. Radiochimica Acta, 2000, 88(3-4): 123-128.
- [28] Lyczko M, Pruszyński M, Majkowska-Pilip A, et al. ^{211}At labeled substance P (5-11) as potential radiopharmaceutical for glioma treatment[J]. Nuclear Medicine and Biology, 2017, 53: 1-8.
- [29] Zacchetti A, Coliva A, Luison E, et al. ^{177}Lu -labeled MOv18 as compared to ^{131}I - or ^{90}Y -labeled MOv18 has the better therapeutic effect in eradication of alpha folate receptor-expressing tumor xenografts[J]. Nuclear Medicine and Biology, 2009, 36(7): 759-770.
- [30] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F L, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2016, 57(12): 1941-1944.
- [31] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2018, 59(5): 795-802.

- [32] Tagawa S T, Sun M, Sartor A O, et al. Phase I study of ^{225}Ac -J591 for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(15suppl): 5015.
- [33] Kostos L, Buteau J P, Yeung T, et al. AlphaBet: Combination of Radium-223 and [^{177}Lu] Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol)[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 1059122.
- [34] Jang A, Kendi A T, Sartor O. Status of PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer: current data and future trials[J]. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2023, 15: 17588359231157632.
- [35] Abedin S, Guru Murthy G S, Desai A, et al. Sequential salvage chemotherapy and lintuzumab-Ac225 results in deep responses and prolonged survival in adverse risk relapsed/refractory AML and in AML patients that received prior venetoclax therapy[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023.
- [36] Li F, Yang Y, Liao J, et al. Recent progress of astatine-211 in endoradiotherapy: great advances from fundamental properties to targeted radiopharmaceuticals[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2022, 33(7): 3325-3338.
- [37] Cederkrantz E, Andersson H, Bernhardt P, et al. Absorbed doses and risk estimates of ^{211}At -MX35 F(ab')₂ in intraperitoneal therapy of ovarian cancer patients[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015, 93(3): 569-576.
- [38] 石金水, 陈正国, 杜洋, 等. 加速器时代下的核医学诊疗一体化核素及其应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(10): 636-640.
- Shi Jinshui, Chen Zhengguo, Du Yang, et al. Application of theranostic nuclide in the era of accelerator[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2023, 43(10): 636-640 (in Chinese).
- [39] Makvandi M, Dupis E, Engle J W, et al. Alpha-emitters and targeted alpha therapy in oncology: from basic science to clinical investigations[J]. *Targeted Oncology*, 2018, 13(2): 189-203.
- [40] Kunikowska J, Morgenstern A, Pelka K, et al. Targeted alpha therapy for glioblastoma[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 1085245.
- [41] 李波, 胡映江, 吴建荣, 等. 无载体镥-177 分离技术研究进展[J]. *同位素*, 2024, 37(2): 185-194.
- Li Bo, Hu Yingjiang, Wu Jianrong, et al. No-carrier-added lutetium-177 separation technology status[J]. *Journal of Isotopes*, 2024, 37(2): 185-194 (in Chinese).
- [42] Kitson S L, Cuccurullo V, Moody T S, et al. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer[J]. *Current Radiopharmaceuticals*, 2013, 6(2): 57-71.
- [43] de Kruijff R M, Wolterbeek H T, Denkova A G. A critical review of alpha radionuclide therapy-how to deal with recoiling daughters?[J]. *Pharmaceuticals*, 2015, 8(2): 321-336.
- [44] Mdanda S, Ngema L M, Mdlophane A, et al. Recent innovations and nano-delivery of actinium-225: a narrative review[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1719.
- [45] McLaughlin M F, Woodward J, Boll R A, et al. Gold coated lanthanide phosphate nanoparticles for targeted alpha generator radiotherapy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54531.
- [46] Cheal S M, Chung S K, Vaughn B A, et al. Pretargeting: a path forward for radioimmunotherapy[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(9): 1302-1315.
- [47] Verhoeven M, Seimbille Y, Dalm S U. Therapeutic applications of pretargeting[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(9): 434.
- [48] Park S I, Shenoi J, Pagel J M, et al. Conventional and pretargeted radioimmunotherapy using bismuth-213 to target and treat non-Hodgkin lymphomas expressing CD20: A preclinical model toward optimal consolidation therapy to eradicate minimal residual disease[J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4231-4239.
- [49] Cui X Y, Li Z, Kong Z, et al. Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy[J]. *Nature*, 2024, 630: 206-213.
- [50] Al-Sharaky D R, Kandil M A E, Aiad H A S, et al. ROC-1, P21 and CAIX as markers of tumor aggressiveness in bladder carcinoma in Egyptian patients[J]. *Diagnostic Pathology*, 2020, 15(1): 33.
- [51] Brouwers A H, Mulders P F A, de Mulder P H M, et al. Lack of efficacy of two consecutive treatments of radioimmunotherapy with ^{131}I -cG250 in patients with metastasized clear cell renal cell carcinoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(27): 6540-6548.
- [52] Oosterwijk-Wakka J C, de Weijert M C A, Franssen G M, et al. Combination of sunitinib and ^{177}Lu -labeled antibody cG250 targeted radioimmunotherapy: a promising new therapeutic strategy for patients with advanced renal cell cancer[J]. *Neoplasia*, 2022, 32: 100826.
- [53] Chen L, Xie Q, Wang Z, et al. Assessment of combined

- expression of B7-H3 and B7-H4 as prognostic marker in esophageal cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 77237-77243.
- [54] Qin X, Zhang H, Ye D, et al. B7-H3 is a new cancer-specific endothelial marker in clear cell renal cell carcinoma[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2013, 6: 1667-1673.
- [55] Langbein T, Weber W A, Eiber M. Future of theranostics: an outlook on precision oncology in nuclear medicine[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2019, 60(Suppl 2): 13S-19S.
- [56] Feustel K, Martin J, Falchook G S. B7-H3 inhibitors in oncology clinical trials: a review[J]. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*, 2024, 7(1): 53-66.
- [57] Zhang H, Qi L, Cai Y, et al. Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) as a novel biomarker and therapeutic target in prostate cancer[J]. *Annals of Medicine*, 2024, 56(1): 2320301.
- [58] 付华霞. ^{177}Lu 标记寡聚苯乙炔修饰 RM26 的体内外性质研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- [59] Rousseau E, Lau J, Zhang Z, et al. Comparison of biological properties of [^{177}Lu] Lu-ProBOMB1 and [^{177}Lu] Lu-NeoBOMB1 for GRPR targeting[J]. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 2020, 63(2): 56-64.
- [60] Mun Y, Kim W, Shin D. Melanocortin 1 receptor (MC1R): pharmacological and therapeutic aspects[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(15): 12152.
- [61] Morris Z S, Puhlmann M, Johnson F, et al. A phase I/IIa of [^{212}Pb] VMT01 targeted α -particle therapy for unresectable or metastatic melanoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(16suppl): TPS9610.
- [62] Khushalani N I, El-Haddad G, Gage K L, et al. First-in-human study of $^{225}\text{actinium}$ mti-201 (^{225}Ac -MTI-201) in metastatic uveal melanoma (UM)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42(16suppl): TPS9612.
- [63] Su D G, Djureinovic D, Schoenfeld D, et al. Melanocortin-1 receptor expression as a marker of progression in melanoma[J]. *JCO Precision Oncology*, 2024, 8: e2300702.
- [64] Suzuki H, Yamamoto E, Maruyama R, et al. Abstract A58: Epigenetic silencing of neurotensin receptor type 1 (NTSR1) in colorectal tumor[J]. *Cancer Research*, 2013, 73(19Supplement): A58.
- [65] Fan W, Zhang W, Allen S, et al. Examination of charge modifications of an endolysosomal trapping inhibitor in an antagonistic NTSR1-targeted construct for colon cancer[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2022, 33(7): 1363-1376.
- [66] Baum R P, Singh A, Schuchardt C, et al. ^{177}Lu -3BP-227 for neurotensin receptor 1-targeted therapy of metastatic pancreatic adenocarcinoma: first clinical results[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(5): 809-814.
- [67] Liu F, Yang J, Zhang J, et al. Development of ^{177}Lu -FL-091 for the treatment of NTSR1-positive cancers [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2024, 65(supplement 2): 241875.
- [68] Su P L, Chakravarthy K, Furuya N, et al. DLL3-guided therapies in small-cell lung cancer: From antibody-drug conjugate to precision immunotherapy and radioimmunotherapy[J]. *Molecular Cancer*, 2024, 23(1): 97.
- [69] Atkinson K C, De Souza Cordeiro L M, Jia F, et al. Abstract LB282: therapeutic efficacy and dosimetry for a $^{177}\text{lutetium}$ radiolabeled minibody targeting DLL3 in a preclinical model of small cell lung cancer[J]. *Cancer Research*, 2024, 84(7Supplement): LB282.
- [70] Kulic I, Melese E S, Cummins E, et al. Abstract 6028: preferential tumor-to-normal tissue biodistribution and single-dose efficacy with ABD147, a DLL3-targeted engineered antibody-based radiotherapeutic, in preclinical small cell lung cancer models[J]. *Cancer Research*, 2024, 84(6Supplement): 6028.
- [71] Ludwig A D, Labadie K P, Seo Y D, et al. Yttrium-90-labeled anti-glypican 3 radioimmunotherapy halts tumor growth in an orthotopic xenograft model of hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Oncology*, 2019, 2019(1): 4564707.
- [72] Labadie K P, Ludwig A D, Lehnert A L, et al. Glypican-3 targeted delivery of ^{89}Zr and ^{90}Y as a theranostic radionuclide platform for hepatocellular carcinoma[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 3731.
- [73] Labadie K P, Hamlin D K, Kenoyer A, et al. Glypican-3-targeted ^{227}Th α -therapy reduces tumor burden in an orthotopic xenograft murine model of hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(7): 1033-1038.
- [74] Jiang L, Miao Z, Liu H, et al. ^{177}Lu -labeled RGD-BBN heterodimeric peptide for targeting prostate carcinoma[J]. *Nuclear Medicine Communications*, 2013, 34(9): 909-914.
- [75] Herrmann K, Schwaiger M, Lewis J S, et al.

- Radiotheranostics: A roadmap for future development[J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(3): e146-e156.
- [76] Virgili A C, Salazar J, Gallardo A, et al. CXCR4 expression as a prognostic biomarker in soft tissue sarcomas[J]. *Diagnostics*, 2024, 14(11): 1195.
- [77] Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, et al. First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with ^{177}Lu - and ^{90}Y -labeled pentixather in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 57(2): 248-251.
- [78] Lapa C, Hänscheid H, Kircher M, et al. Feasibility of CXCR4-directed radioligand therapy in advanced diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2019, 60(1): 60-64.
- [79] O'Neill E, Kersemans V, Allen P D, et al. Imaging DNA damage repair *in vivo* after ^{177}Lu -DOTATATE therapy[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(5): 743-750.
- [80] Valkema R, Pauwels S, Kvols L K, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [^{90}Y -DOTA0, Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2006, 36(2): 147-156.
- [81] Krishnan A, Adhikarla V, Poku E K, et al. Identifying $\text{CD}38^+$ cells in patients with multiple myeloma: First-in-human imaging using copper-64-labeled daratumumab[J]. *Blood Advances*, 2020, 4(20): 5194-5202.
- [82] 翁丁虎, 秦赛梅, 安锐. 实体瘤放射免疫治疗[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(2): 134-137.
- Weng Dinghu, Qin Saimei, An Rui. Radioimmunotherapy in solid tumors[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 38(2): 134-137 (in Chinese).
- [83] Hamid A, Hofman M S, Bressel M, et al. Circulating tumour cells (CTCs) and PSMA PET correlates in the phase I PRINCE trial of ^{177}Lu -PSMA-617 plus pembrolizumab for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(16suppl): 5027.
- [84] Chi K, Metser U, Czernin J, et al. Study evaluating metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) treatment using ^{177}Lu -PNT2002 PSMA therapy after second-line hormonal treatment (SPLASH)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 39(15suppl): TPS5087.
- [85] Sandhu S, Subramaniam S, Hofman M S, et al. Evolution; Phase II study of radionuclide ^{177}Lu -PSMA-617 therapy versus ^{177}Lu -PSMA-617 in combination with ipilimumab and nivolumab for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC; ANZUP 2001)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(6suppl): TPS271.