

• 专家述评 •

核医学诊疗一体化药物研究进展及机遇与挑战

黄定德, 张宇帆

(陆军军医大学第一附属医院/西南医院核医学科, 重庆 400038)



黄定德

- 陆军军医大学第一附属医院(西南医院)核医学科主任、教授
- 中华医学会核医学分会委员
- 全军分子影像与核医学专委会常委
- 重庆市医学会核医学分会主任委员
- 主持国家自然科学基金面上项目 3 项
- 主持重庆市自然科学基金面上项目 4 项
- 院级“临床新技术计划”课题 2 项
- 以第一作者或通讯作者发表论文 30 余篇, 其中 SCI 论著 10 余篇
- 获 2014 年度军队院校育才银奖

[摘要] 诊疗一体化作为新型的医学技术,具有广阔的应用前景,其中核医学诊疗一体化是当今研究的热点,也是核医学未来发展的重要方向,其将放射性核素显像与核素内照射治疗相结合,可为实现肿瘤个性化诊疗创造条件。目前针对不同靶点已研发出多种核素诊疗一体化药物,部分药物已成功应用于临床,尤其在前列腺癌、神经内分泌肿瘤等领域显示出良好的应用前景。基于放射性核素的分子探针靶向成像及靶向治疗药物为某些难治性肿瘤的诊疗带来新希望,加大力度自主研发不同类型的诊疗一体化药物并将其推进到临床前和临床试验研究中显得尤为重要,以期核医学诊疗一体化能更好地服务于临床个性化诊疗。

[关键词] 诊疗一体化; 放射性核素; 前列腺特异性抗原; 生长抑素受体; 成纤维细胞激活蛋白; CXC 族趋化因子受体

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.001

中图法分类号:R445.5

文章编号:1009-5519(2023)14-2341-05

文献标识码:A

Research progress, opportunities and challenges of integrated drugs for nuclear medicine diagnosis and treatment

HUANG Dingde, ZHANG Yufan

(The First Affiliated Hospital of Army Military Medical University/Southwest Hospital, Chongqing 400038, China)

[Abstract] As a new medical technology, the integration of diagnosis and treatment has broad application prospects. Among them, the integration of diagnosis and treatment of nuclear medicine is a hot spot in today's research and an important direction for the future development of nuclear medicine. It combines radionuclide imaging with radionuclide internal irradiation therapy, which can create conditions for realizing personalized diagnosis and treatment of tumors. At present, a variety of integrated drugs for radionuclide diagnosis and treatment have been developed for different targets, and some drugs have been successfully applied in clinic, especially in prostate cancer, neuroendocrine tumors and other fields. Molecular probe-based targeted imaging and targeted therapy drugs based on radionuclides bring new hope for the diagnosis and treatment of some re-

fractory tumors. It is particularly important to independently develop different types of integrated drugs for diagnosis and treatment and push them into preclinical and clinical trial research, so as to better serve the clinical individualized diagnosis and treatment.

[Key words] Integration of diagnosis and treatment; Radionuclide; Prostate specific antigen; Somatostatin receptor; Fibroblast activating protein; CXC chemokine receptors

诊疗一体化这一概念最早于 20 世纪 90 年代初由 JOHN FUNKHOUSER 第一次提出,目前,普遍将其定义为一种将疾病诊治与监测有机结合的新型医学技术,已逐步用于临床,具有广阔的应用前景。核医学是应用放射性核素诊治疾病或进行科学研究的一门学科,在肿瘤的诊断与分期、疗效监测、预后评估、复发监测、个体化治疗等方面均发挥着越来越重要的作用。核医学诊疗一体化是指将放射核素显像与核素内照射治疗相结合,并且可视化监测病灶治疗期间的变化,一站式实现肿瘤的精准确治,为目前较为成熟的诊疗一体化技术,现将其原理、研究进展、机遇与挑战综述如下。

1 概述

自 2015 年美国总统奥巴马在国情咨文中宣布“精准医疗计划”后“精准医疗”已在全球医学界掀起了浪潮。2016 年中共中央、国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》、科技部发布《国家重点研发计划精准医学研究等重点专项 2016 年度项目申报指南的通知》引领、推动健康中国建设。诊疗一体化是实现肿瘤精准诊疗的有效途径,核医学正契合了精准医疗的发展趋势,将放射性核素显像与治疗技术有机结合,实现诊疗一体化。核医学诊疗一体化早在 20 世纪 40 年代就已用于临床实践,如 1941 年碘-131(^{131}I)首次被用于治疗甲状腺功能亢进症患者^[1],放射性核素 ^{131}I 既发出 β 射线,同时也发出 γ 射线, β 射线用于治疗甲状腺功能亢进症, γ 射线可用于甲状腺显像,实行诊治的统一。随着精准医疗及诊疗一体化概念的提出,核医学诊疗一体化得到了快速发展。2016—2018 年美国食品药品监督管理局(FDA)相继批准了核素偶联药物镓-68(^{68}Ga)-DOTATATE、 ^{177}Lu -DOTATATE 分别用于分化良好的神经内分泌肿瘤(NET)的诊治,2022 年镭-177(^{177}Lu)-前列腺特异性膜抗原(PSMA)-617 被批准用于转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者的治疗,标志着核素诊疗一体化方法在核医学领域掀起热潮,也指明了核医学未来发展值得深耕的方向。

肿瘤特定基因的改变使肿瘤细胞表达与正常细胞不同水平的蛋白分子,过度异常表达的蛋白分子可作为靶点,将其配体或类似物作为载体,经放射性核素标记后注入体内,利用载体介导的特异性靶向作

用,使核素在肿瘤组织内高特异性聚集。核医学诊疗一体化正是基于同位素的方法可视化和定量靶点的表达,并以此靶点进行核素治疗。根据放射性核素的理化性质不同(发射 γ 射线用于显像, α/β 射线用于治疗)可达到成像诊断或杀伤肿瘤细胞的效果。部分放射性核素具有多种衰变方式,因而既可发射 γ 射线用于显像也可发射 α/β 射线用于治疗,实现 1 次药物注射完成诊治 2 个过程,代表性核素有 ^{131}I 、 ^{177}Lu 等。然而能同时发射 γ 射线和 α/β 射线的核素非常有限,所以,常用 2 种核素配伍标记同一载体,标记后其作用靶标相同,能保证显像探针和治疗探针均靶向同一肿瘤组织的特定靶点,不仅使肿瘤靶点特征可视化,还提高了治疗的精准性。2 种核素配伍使用的诊疗方法使核素可选择范围更大,常见诊断用成像核素有 ^{68}Ga 、氟-18(^{18}F)、铜-64(^{64}Cu)、锆-89(^{89}Zr)等,治疗用核素有 ^{177}Lu 、锕-225(^{225}Ac)、镭-223(^{223}Ra)、钇-90(^{90}Y)等。

2 核医学诊疗一体化药物研发进展

诊疗一体化药物在国外研发进度较快,中国目前尚处于起步阶段。诺华公司是该领域的“领跑者”,2016 年以来 FDA 审批通过 8 款核素偶联药物。见表 1。涉及 2 个肿瘤靶点,分别为生长抑素受体 2 (SSTR2)和 PSMA。目前,也有越来越多的新药研发进入临床试验阶段,从靶点上看,仍以靶向 PSMA 的项目居多。现将以 SSTR、PSMA、成纤维细胞激活蛋白(FAP)、CXC 族趋化因子受体 4(CXCR4)为靶点的诊疗一体化药物研发进展总结如下。

2.1 以 SSTR 为靶点的诊疗一体化药物研发进展 SSTR 高表达是 NET 的主要分子生物学特征,共 5 种亚型,最常见高表达 SSTR2 型。生长抑素类似物对 SSTR 的特异性结合使其可作为 NET 诊治探针的载体。 ^{68}Ga -DOTATATE (Netspot)是 2016 年 FDA 批准用于诊断 NET 的首款注射用正电子发射成像药物,其诊断灵敏度、特异度均可达 90% 以上,显著优于传统成像技术^[2]。 ^{177}Lu -DOTATATE 与 ^{68}Ga -DOTATATE 结构特征相似,只是将标记核素 ^{68}Ga 置换为治疗核素 ^{177}Lu ,变显像剂为治疗药物。2018 年 1 月 FDA 批准 ^{177}Lu -DOTATATE 上市,临床试验数据表明, ^{177}Lu -DOTATATE 可显著延长晚期 NET 患者的无进展生存期^[3-4],表现出优异的疗效,且不良反应较

小。此后 2 年间 FDA 相继批准⁶⁸Ga-DOTA-TOC、⁶⁴Cu-DOTATATE 用于 NET 患者显像。与⁶⁸Ga-DOTATATE 比较,⁶⁸Ga-DOTATOC 不仅能与 SSTR2 型结合,还对 SSTR5 型表现出良好的亲和力。此外⁶⁴Cu 相较⁶⁸Ga 标记 DOTATATE 也具有几个潜在的实用优势^[5]:(1)⁶⁴Cu 由回旋加速器生产,相比⁶⁸Ga 通过发生器生产更易于集中化生产;(2)⁶⁴Cu-DOTATATE 具有更长的半衰期,二者分别为 12.7、1.1 h,可将采集时间窗延长至 3 h^[6],允许延迟成像有助于鉴别初次扫描中的可疑征象,较长的半衰期也更有利于集中化生产后运输;(3)⁶⁴Cu 成像具有较高的空间分辨率,可提高病变检出率。生长抑素类似物药物包括 SSTR 激动剂和拮抗剂,目前,已获批的 4 种 SSTR

靶向诊疗一体化药物均为 SSTR 激动剂。近年来,多项体内外研究结果显示,NET 对 SSTR 拮抗剂的摄取率高于 SSTR 激动剂,且滞留时间更长^[7-8]。因此,目前,处于临床试验研究中的 SSTR 靶向放射性药物大多数为更具潜力的 SSTR 拮抗剂,其中诊断显像剂有⁶⁸Ga-NODAGA/DOA-JR11 (NCT04897542)、⁶⁸Ga-NODAGA/DOA-LM3 (NCT04318561)、⁶⁸Ga-OPS202 (NCT03220217) 等,治疗药物有¹⁷⁷Lu-DOA-JR11 (NCT02609737)。此外治疗用核素⁹⁰Y 标记的 SSTR 激动剂也正在展开研究,一项 II 期临床试验 (NCT03273712) 证实,⁹⁰Y-DOTATOC 能在一定程度上有效降低 NET 患者疾病进展率。

表 1 近年来 FDA 已批准上市的核素偶联药物

药物名称(商品名)	靶点	用途分类	适应证	上市时间
⁶⁸ Ga-DOTATATE(Netspot)	SSTR2	诊断	NET	2016 年 6 月 1 日
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE(Lutathera)	SSTR2	治疗	NET	2018 年 1 月 26 日
⁶⁸ Ga-DOTATOC	SSTR2	诊断	NET	2019 年 8 月 21 日
⁶⁴ Cu-DOTATATE(Detectnet)	SSTR2	诊断	NET	2020 年 9 月 3 日
⁶⁸ Ga-PSMA-11	PSMA	诊断	前列腺癌	2020 年 12 月 1 日
¹⁸ F-DCFPyL(Pylarify)	PSMA	诊断	前列腺癌	2021 年 5 月 27 日
⁶⁸ Ga-PSMA-617(Locametz)	PSMA	诊断	前列腺癌	2022 年 3 月 24 日
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617(Pluvicto)	PSMA	治疗	前列腺癌	2022 年 3 月 24 日

2.2 以 PSMA 为靶点的诊疗一体化药物研发进展 PSMA 是一种特异性高表达于前列腺癌细胞表面的跨膜蛋白,特别是 mCRPC 患者。PSMA 高表达水平与前列腺癌患者低生存率独立相关,是前列腺癌诊治过程中的重要靶点。2022 版《CSCO 前列腺癌诊疗指南》^[7]指出,PSMA 正电子发射断层扫描/电子计算机断层扫描(PET/CT)显像在前列腺癌影像学分期方面具有较高的灵敏度和特异度,可显著提升诊断前列腺癌早期转移的准确率。目前,FDA 已批准上市的 PSMA 靶向显像剂有⁶⁸Ga-PSMA-11、⁶⁸Ga-PSMA-617(Locametz)、¹⁸F-DCFPyL(Pylarify)等。⁶⁸Ga-PSMA-11 是首个批准用于检测前列腺癌复发转移的 PET 显像剂,病灶阳性预测值高达 92%^[8]。⁶⁸Ga-PSMA-617 与⁶⁸Ga-PSMA-11 比较,体内药代动力学有所不同,虽然大多器官二者摄取强度相似,但前者肾脏清除速率明显快于后者^[9]。¹⁸F 标记的 PSMA 示踪剂¹⁸F-Pylarify 较⁶⁸Ga-PSMA PET 显像图像分辨率更高,且示踪剂半衰期更长^[10]。对已接受新型内分泌治疗或化疗后进展的 PSMA 阳性 mCRPC 患者而言,¹⁷⁷Lu-PSMA 放射配体治疗是有效的治疗方案。

目前,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 已批准用于 mCRPC 患者的治疗,临床试验数据表明,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 联合标准治疗试验组患者中位总生存期与无进展生存期分别为 15.3、8.7 个月,较标准治疗对照组(分别为 11.3、3.4 个月)明显提高了患者的生存获益^[11]。由于 PSMA 优异的靶向效能,现阶段放射性药物临床试验仍以靶向 PSMA 的项目居多,特别是在¹⁷⁷Lu-PSMA-617 批准上市后较多的临床试验致力于对其早期疗效、其他治疗配伍后协同疗效进行分析研究。²²⁵Ac 是近两年逐渐步入临床的新型治疗核素选择,受到广泛关注。²²⁵Ac 发射 α 射线,相较于 β 射线虽然其穿透力减弱但电离能力更强,能有效使肿瘤细胞 DNA 双链断裂,展现出更强的杀伤能力。²²⁵Ac-PSMA-617 现已进入 I 期临床试验(NCT04597411),拟纳入 60 例 PSMA 阳性前列腺癌患者以评估²²⁵Ac-PSMA-617 的安全性。

2.3 以 FAP 为靶点的诊疗一体化药物研发进展 FAP 是一种 II 型膜结合蛋白,显著高表达于肿瘤相关成纤维细胞表面,尤其是乳腺癌、肺癌等结缔组织增生性实体肿瘤中,而正常组织低表达或不表达 FAP,使 FAP 成为肿瘤诊疗的重要靶点之一。2018

年德国海德堡大学 HABERKRN 研究团队成功开发了 2 种靶向 FAP 的放射性探针,一是基于喹啉结构的探针—— ^{125}I -FAPI-01,二是与 DOTA 偶联的探针—— ^{68}Ga -DOTAFAPI-02,此后 FAPI 衍生物结构不断得到优化,具有更好的药代动力学和生物特性^[12]。基于既往研究结果,FAPI 显像对多种肿瘤原发灶及转移灶均具有良好的探测效能,相较传统 ^{18}F -FDG 显像,FAPI 显像灵敏度及靶/本底比值更高^[13-14]。因而,以 FAP 介导的放射性药物是继 ^{18}F -FDG 后有望成功用于临床的核医学广谱探针,但目前均未获批上市,多种 FAPI 显像探针与核素靶向治疗药物尚处于临床试验研究中,包括 ^{68}Ga 标记的多种 FAPI 衍生物,其中 ^{68}Ga -FAPI-46 作为改良型 PET 探针临床前研究显示出高靶/背景比值,且肿瘤内滞留时间持久,多项临床试验研究正探讨其在不同肿瘤类型中的诊断效能^[15]。此外核素靶向治疗药物—— ^{177}Lu -FAP-2286 (NCT04939610) I 期临床研究已验证了 FAPI 核素治疗的安全性和耐受性,现 II 期临床试验旨在评估 FAP 表达阳性实体瘤患者治疗后的客观缓解率。未来仍需更大样本、更严谨的临床试验研究以探索 FAP 靶向应用的诊治效能,以期继 PSMA 和 DOTATATE 之后成功批准上市用于临床。

2.4 以 CXCR4 为靶点的诊疗一体化药物研发进展 CXCR4 是 G 蛋白偶联受体家族中的一员,其作为肿瘤细胞表达最为普遍的趋化因子受体,与肿瘤生长、侵袭和转移密切相关^[16]。CXCR4 在多种血液系统肿瘤和实体肿瘤中过表达,是一个引人注目的诊疗靶点。Pentixafor 作为 CXCR4 的配体为其治疗用化合物,与 CXCR4 均具有高亲和力,放射性核素标记后成为理想的 CXCR4 靶向分子显像剂及治疗药物。临床前研究表明, ^{68}Ga -Pentixafor/ ^{177}Lu -Pentixather 在多发性骨髓瘤、淋巴瘤、低分化 NET、胶质母细胞瘤等中均显示出良好的诊断效能与抗肿瘤潜力^[17-18]。但在临床试验方面,现阶段 ^{68}Ga -Pentixafor 主要基于血液系统肿瘤进行,且基本处于 I 期试验阶段以评估显像剂在体内的正常分布及安全性,而 CXCR4 核素靶向治疗药物尚未进行大样本临床试验研究。因此,对靶向 CXCR4 的诊疗一体化发展亟需要多中心、大样本临床试验验证其可靠性。

2.5 其他靶点的诊疗一体化药物研发进展 除上述靶点外,诊疗一体化核药研发还涉及多类不同靶点。就中国诊疗一体化药物发展而言,临床试验研究类型大多数为诊断试验,治疗性药物的干预性研究较少,这与中国核素仍主要依赖进口直接相关。2021 年 9 月西南医科大学附属医院核医学科自主成功研发了

新型诊疗一体化药物—— $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -TBM,并首次进行了骨转移患者 ^{68}Ga -TBM PET/CT 显像,骨转移灶展现出高强度摄取,后续给予 ^{177}Lu -TBM 核素治疗后患者骨痛明显减轻,且起效快,缓解时间长。 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -TBM 在骨病诊治中的应用已于 2022 年 10 月在中国临床试验注册中心成功注册,正式迈向 I 期临床试验,成为中国自主创新研发新型诊疗一体化药物的典例。

3 机遇与挑战

放射性核素是核医学诊疗发展的重要物质基础。整体而言,中国放射性药物研制进展缓慢,缺乏自主创新性放射性药物,药物研发与临床转化应用等方面与发达国家还存在一定差距。FDA 已批准上市用于临床的多种放射性诊疗药物均尚未引进。中国核医学诊疗一体化发展面临如下挑战:(1)中国医用同位素自主生产严重不足,现临床用于诊治的常用核素大多数依赖进口,难以满足核医学应用需求;(2)专业技术能力不强,缺乏自主创新,临床使用的大多数放射性药物均为国外仿制药物;(3)由于放射性药物的特殊性,有关药物研发、临床试验开展、核药产业化生产及运输储存监管严格,获批困难。2021 年 5 月发布的《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》明确指出,中国现阶段最基本的发展目标是建立稳定、自主的放射性核素供应保障体系。此外,应当对标国际先进水平,加速推动先进设备和高靶向性放射性新药研发与转化,让核医学不仅参与疾病精准诊断,更在精准治疗方面发挥独特优势。

目前,国际核医学药物市场供应能力不能满足人民日益增长的健康需求,且随着肿瘤发生、发展机制的不断深入研究,涌现出多种肿瘤特异靶点,为新型核医学药物发展提供了新的机遇。诊疗一体化药物发展的重点推进方向有以下 2 点看法:(1)放射性配体优化应逐渐向抗体片段、单域抗体、多肽等小分子制剂转化,包括推进配体新型制剂,如结合稳定的偶联剂及响应性纳米转运系统的构建等,不仅可保证配体与靶点的高度特异亲和力,还优化了药代动力学以降低毒性和延长肿瘤滞留时间。如同源二聚体相较于单体衍生物显示出快速内化、更高亲和力、肿瘤滞留时间更长等优势;清蛋白偶联也已成为增加核素探针在肿瘤中摄取和保留的一种策略。(2)必须将不同类型的诊疗一体化药物推进到临床前和临床试验研究中,特别是使用发射 α/β 射线核素标记的配体对肿瘤治疗反应的评估,以期核素内照射治疗成为未来多种肿瘤辅助治疗的一线方案。

综上所述,核医学诊疗一体化药物的发展为实现精准诊疗提供了一条新“赛道”,中国诊疗一体化药物

正处于快速增长阶段,未来将进一步进行临床转化。并且随着核技术在临床诊疗工作中的作用突出,多层次、多样化的核医疗服务需求将呈爆发式增长,中国核医疗产业具有广阔的发展前景。

参考文献

[1] HERTZ B. A tribute to Dr. Saul Hertz: The discovery of the medical uses of radioiodine[J]. *World J Nucl Med*, 2019, 18(1): 8-12.

[2] HOPE T A, BERGLAND E K, BOZKURT MF, et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 66-74.

[3] STROSBURG J, EL-HADDAD G, WOLIN E, et al. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135.

[4] STARR J S, SONBOL M B, HOBDAI T J, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: Recent insights[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3545-3555.

[5] DELPASSAND E S, RANGANATHAN D, WA GH N, et al. ^{64}Cu -DOTATATE PET/CT for imaging patients with known or suspected somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumors; Results of the first U. S. prospective, reader-masked clinical trial[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(6): 890-896.

[6] LOFT M, CARLSEN E A, JOHNBECK C B, et al. ^{64}Cu -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine neoplasms: Prospective, head-to-head comparison of imaging at 1 hour and 3 hours after injection[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(1): 73-80.

[7] 顾伟杰, 朱耀. 2022 版《CSCO 前列腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2022, 14(3): 224-232.

[8] CECI F, OPREA-LAGER D E, EMMETT L, et al. E-PSMA: The EANM standardized reporting guidelines v1. 0 for PSMA-PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1626-1638.

[9] UMBRIGHT C A, BENESOVA M, SCHMID R M, et al. ^{44}Sc -PSMA-617 for radiotheragnostics

in tandem with ^{177}Lu -PSMA-617-preclinical investigations in comparison with ^{68}Ga -PSMA-11 and ^{68}Ga -PSMA-617[J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 9.

- [10] ROWE S P, BUCK A, BUNDSCHUH R A, et al. [^{18}F] DCFPyL PET/CT for Imaging of Prostate Cancer [J]. *Nuklearmedizin*, 2022, 61(3): 240-246.
- [11] SARTOR O, DEBONO J, CHI K N, et al. Lutetium- ^{177}Lu -PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(12): 1091-1103.
- [12] 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.
- [13] KRATOCHWIL C, FLECHSIG P, LINDNER T, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 801-805.
- [14] SOLLINI M, KIRIENKO M, GELARDI F, et al. State-of-the-art of FAPI-PET imaging: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4396-4414.
- [15] 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.
- [16] CHATTERJEE S, BEHNAM AZAD B, NIMMAGADDA S. The intricate role of CXCR4 in cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 124: 31-82.
- [17] SCHOTTELIUS M, OSL T, POSCHENRIEDER A, et al. [^{177}Lu]pentixather: Comprehensive preclinical characterization of a first CXCR4-directed endoradiotherapeutic agent [J]. *Theranostics*, 2017, 7(9): 2350-2362.
- [18] BUCK A K, SERFLING S E, LINDNER T, et al. CXCR4-targeted theranostics in oncology [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12): 4133-4144.

(收稿日期: 2023-06-25 修回日期: 2023-07-02)