

肿瘤靶向放射性诊疗药物创新研发策略

黄旭虎^{1,2,3}, 陈欢^{1,2,3}, 李可欣^{1,2,3}, 王宁^{1,2,3}, 庄津^{1,2,3}, 李洪玉^{1,2,3,*}, 杜进^{2,3,4,*}

(1. 原子高科股份有限公司, 北京 102413; 2. 国家原子能机构核技术(放射性药物工程转化)研发中心, 北京 102413;
3. 中核集团放射性药物工程技术研究中心, 北京 102413; 4. 中国同辐股份有限公司, 北京 100089)

摘要: 放射性药物作为核医学的重要组成部分, 在疾病的诊断与治疗中展现出巨大的潜力。近年来, 多款肿瘤靶向放射性诊疗药物获批上市, 开启了诊疗一体化放射性药物的新时代, 全球放射性药物产业呈现出蓬勃发展的态势, 我国的肿瘤靶向放射性药物也呈现出逐步由仿制迈向创新的新发展格局。肿瘤诊疗放射性药物的创新研发是一项复杂的系统工程, 需要从靶点、放射性核素、螯合剂、连接子和靶向配体等多个方面进行整体考虑和协同优化。本文从这五个方面展开综述, 首先, 总结了靶点和放射性核素的选择策略, 并分析了针对新型放射性核素的螯合剂研发策略; 随后, 以靶向 PSMA 的放射性小分子药物为例, 探讨了靶向配体和连接子的研发策略。此外, 本文还总结了近年来在肿瘤放射性药物领域涌现出的新兴研发技术和策略, 包括杂化、双靶点和共价等。最后, 对肿瘤靶向放射性诊疗药物创新发展所面临的挑战进行了总结和分析, 并对其未来发展方向进行了展望, 期望能为我国放射性药物的创新发展提供参考。

关键词: 肿瘤靶向; 放射性诊疗药物; 创新策略

中图分类号: TL92.3; R817 文献标志码: A 文章编号: 1000-6931(2025)04-0769-14

doi: 10.7538/yzk.2025.youxian.0191

Strategies for Innovative Development of Tumor-targeted Theranostic Radiopharmaceuticals

HUANG Xuhu^{1,2,3}, CHEN Huan^{1,2,3}, LI Kexin^{1,2,3}, WANG Ning^{1,2,3},

ZHUANG Jin^{1,2,3}, LI Hongyu^{1,2,3,*}, DU Jin^{2,3,4,*}

(1. HTA Co., Ltd., Beijing 102413, China;

2. CAEA Center of Excellence on Nuclear Technology Applications for Engineering and
Industrialization of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;

3. CNNC Engineering Research Center of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;

4. China Isotope & Radiation Corporation, Beijing 100089, China)

Abstract: Radiopharmaceutical is an essential component of nuclear medicine and have demonstrated significant potential in disease diagnosis and treatment. In recent years, several tumor-targeted theranostic radiopharmaceuticals have been approved for market launch, ushering in a new era of targeted radionuclide therapy and theranostics. The global radiopharmaceutical industry is experiencing vigorous growth, and the research and development of tumor-targeted radiopharmaceuticals in China is transitioning from generic drugs to innovative drugs. The innovation of tumor-targeted radiopharmaceuticals is a complex systematic engineering task which requires comprehensive

收稿日期: 2025-03-13; 修回日期: 2025-03-31

基金项目: 中核集团基础研究项目; IAEA-CRP 项目(28513)

* 通信作者: 李洪玉, 杜进

consideration and synergistic optimization of multiple aspects, including target, radionuclide, chelator, linker, and targeting ligand. In this paper, the above five aspects were reviewed to provide insights for the innovative development of radiopharmaceuticals. First, the strategies for selecting target and radionuclide were summarized and the development strategies of chelator for novel radionuclides were analyzed. Subsequently, taking PSMA-targeted radiopharmaceuticals based on small molecules as examples, the development strategies for targeting ligand and linker were discussed. Additionally, the emerging novel technologies and strategies for the development of theranostic radiopharmaceuticals, including radiohybrid strategies, dual-target strategies and covalent strategies were described. Finally, the challenges faced by the innovative development of tumor targeted radiopharmaceuticals were summarized and analyzed, and the future direction was prospected, with the hope of providing reference for the innovative development of radiopharmaceuticals in China.

Key words: tumor-targeted; theranostic radiopharmaceuticals; innovative strategies

20 世纪初镭针的使用开启了放射性核素的医学应用^[1]。1951 年,美国食品和药品管理局(FDA)批准碘 [¹³¹I] 化钠上市,用于甲状腺疾病的诊疗^[2],这也是 FDA 批准的第一个放射性药品。从此,放射性药物作为核医学的重要组成部分,在疾病的诊断与治疗中展现出巨大的潜力。迄今,已有超过 60 种放射性药物被 FDA 批准用于肿瘤、神经退行性疾病和心血管疾病等的诊断或治疗^[3]。近年来,随着精准医疗、靶向放射性核素治疗(TRT)及诊疗一体化的兴起^[4-6], [⁶⁸Ga]Ga/[⁶⁴Cu]Cu/[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE 和 [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11、[¹⁸F]F-DCFPyl、[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 等多款肿瘤靶向放射性诊疗药物获批上市,极大地推动了放射性药物在肿瘤诊疗中的广泛应用,特别是肿瘤治疗药物 [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE^[7] 和 [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617^[8],以其优异的临床表现以及快速的商业化放量,吸引了多个跨国药企通过收并购等方式加速布局放射性药物,同时促使很多新兴科创公司也纷纷加入,放射性药物产业呈现出蓬勃发展的态势。

我国的放射性药物技术水平也在不断提升,尤其自 2021 年《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》发布以来,在肿瘤诊疗领域取得了许多重要进展^[9-10],放射性药物研发也逐渐由仿制迈向创新阶段。科技创新和产业创新被广泛提倡,成为驱动放射性药物技术创新及产业发展的关键。从狭义上讲,放射性药物的技术创新可以分为两大类:一是针对尚无药物上市的靶点开发 first in class 药物;二是针对已有药物上市的靶点进一步开发 me too 或 me better 药物,以寻求诊疗效果更好和/或毒副作用更低的 best in class 药

物。本文从放射性药物分子结构出发,总结并分析肿瘤靶向放射性诊疗药物的设计思路、研发策略及研究进展,期望能为我国放射性药物的创新研发提供参考。

1 肿瘤靶向放射性药物研发要素及策略

肿瘤靶向放射性诊疗药物的基本结构如图 1 所示。放射性核素与螯合剂结合后,通过连接子与靶向配体相连,再利用靶向配体对肿瘤靶点的特异性和亲和性,精准地将放射性核素载带至肿瘤部位,进而实现对肿瘤的诊断或治疗。肿瘤靶向放射性药物包括诊断药物和治疗药物,诊断药物需能快速从血液及非靶器官中清除,从而获得较高的靶与非靶比;而治疗药物还需要在靶组织中有高摄取且能长时间滞留^[11]。开发肿瘤靶向放射性药物,需对靶点、放射性核素、靶向配体、螯合剂、连接子等要素中的一个或多个进行修饰或优化,但也必须进行综合考量^[12-13]。

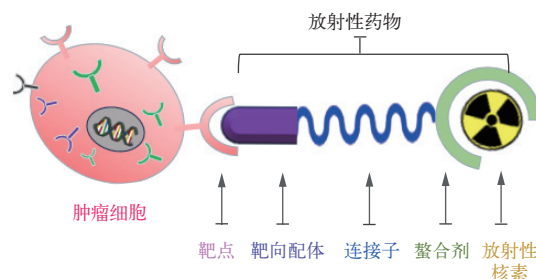


图 1 肿瘤靶向放射性诊疗药物结构示意图

Fig. 1 Illustration of tumor-targeted theranostic radiopharmaceuticals

1.1 靶点

靶点的选择是药物研发的起点,更是决定药

物研发成功与否的核心要素。阿斯利康公司提出药物研发“5R 框架”^[14], 涵盖了正确的靶点、正确的组织、正确的安全性、正确的患者以及正确的商业潜力; 在这一框架中, 正确的靶点置于首位。一般来说, 选择肿瘤靶向放射性药物的靶点时应考虑以下因素: 1) 靶点应在病变组织中高表达, 而在健康组织中低表达, 从而实现对病变组织的精准靶向^[15]; 2) 靶点应在病变组织中有较高的绝对表达量, 以确保实现足够的药物结合; 3) 靶点最好能积极参与病理条件的生化过程, 这有助于了解药物的作用机制, 并预测肿瘤微环境的潜在变化^[15]; 4) 对于治疗药物, 靶点所对应的肿瘤还应具有放射敏感性^[16]。值得注意的是, 并非所有适合于诊断的靶点都适用于治疗。

Manning 等^[17] 汇总了 ClinicalTrials.gov 和 TheranosticTrials.gov 库中的放射性诊疗药物临床试验数据, 在纳入分析的 277 项临床试验中, 按照靶点分类, 靶向生长抑素受体 (SSTR) 的有 83 项, 靶向前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的有 82 项, 位居 277 项临床试验中的前 2 位。这主要是因为靶向 SSTR 的 [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE 和靶向 PSMA 的 [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 已经上市, 有很大一部分临床试验旨在进一步扩展其适应症, 将其由末线药物推向更早期的二线甚至一线治疗, 或将它们与其他药物或疗法联合使用; 另外一部分则是针对靶向 SSTR 或靶向 PSMA 的新型药物而开展的临床试验, 它们具有改善的药代动力学和/或毒性特征, 或使用了不同的放射性核素等。此外, 一些针对新型靶点的放射性药物正在开展临床试验^[17], 这些靶点包括成纤维细胞活化蛋白 (FAP)、整合素 (Integrins)、胃泌素释放肽受体 (GRPR)、碳酸酐酶 IX (CAIX)、黑皮质素 1 受体 (MC1R)、胆囊收缩素 2 受体 (CCK2R) 以及多种白细胞分化抗原 (CD) 等, 目前这些靶点所对应的适应症仍然存在未满足的临床需求, 值得进一步开发。

肿瘤诊疗放射性药物的靶点选择应紧密结合临床需求, 尤其需针对现有诊疗手段的不足。一方面, 可借鉴其他药物类型中已取得成功的靶点 (如 SSTR, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE 借鉴了已获批药物醋酸奥曲肽) 进行开发; 另一方面, 即使在其他药物类型中未能取得成功的靶点 (如 FAP), 也可能具有潜在的放射性药物开发价值。此外,

由于肿瘤诊疗放射性药物与抗体偶联药物 (ADC) 在结构上的类似性, 近年来已经过验证或正在开发的 ADC 药物的靶点也可用于肿瘤靶向放射性药物的开发。如人表皮生长因子受体 2 (HER2)、脊髓灰质炎病毒受体相关蛋白-4 (Nectin-4) 和叶酸受体 α (FR- α) 等靶点已有 ADC 药物上市, Delta 样配体 3 (DLL3) 和 B7H3 (B7 家族同源物 3, 又称 CD276) 等靶点虽然尚无 ADC 药物上市, 但相关研究已取得显著进展^[18], 目前已有针对这些靶点开发的放射性药物处于临床前或临床研究阶段^[17]。

1.2 放射性核素

放射性核素是放射性药物的核心组件, 根据其用途, 可以分为诊断用放射性核素和治疗用放射性核素。其中, 诊断用放射性核素可分为正电子核素和单光子核素, 分别利用正电子发射断层扫描 (PET) 和单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 显像。临床实践中常用医用放射性核素如表 1 所列。常用的正电子核素有 ¹⁸F、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr 等, 单光子核素有 ⁹⁹Tc^m、¹²³I 等。

治疗用放射性核素根据其衰变模式主要可分

表 1 常见医用放射性核素^[3]
Table 1 Commonly used medical radionuclides^[3]

类别	名称	半衰期	主要衰变方式	生产方式	主要应用
正电子核素	¹⁸ F	109.77 min	β^+	加速器	PET
	⁶⁸ Ga	67.71 min	β^+	发生器	PET
	⁶⁴ Cu	12.70 h	β^+	加速器	PET
	⁸⁹ Zr	78.41 h	β^+	加速器	PET
单光子核素	⁹⁹ Tc ^m	6.00 h	γ	发生器	SPECT
	¹²³ I	13.22 h	γ	加速器	SPECT
	¹¹¹ In	2.80 d	γ	加速器	SPECT
β^- 核素	¹⁷⁷ Lu	6.65 d	β^-	反应堆	β^- 治疗
	⁶⁷ Cu	61.83 h	β^-	加速器	β^- 治疗
	⁹⁰ Y	64.05 h	β^-	反应堆	β^- 治疗
	¹³¹ I	8.03 d	β^-	反应堆	β^- 治疗
	¹⁶¹ Tb	6.96 d	β^-	反应堆	β^- 治疗
	²¹² Pb	10.62 h	β^-	反应堆	α 治疗
α 核素	²²⁵ Ac	9.92 d	α	反应堆	α 治疗
	²¹³ Bi	45.59 min	α	发生器	α 治疗
	²¹¹ At	7.21 h	α	加速器	α 治疗
	²²³ Ra	11.43 d	α	发生器	α 治疗
	²²⁷ Th	18.70 d	α	发生器	α 治疗
俄歇电子核素	¹²⁵ I	59.41 d	俄歇电子	反应堆	俄歇电子治疗

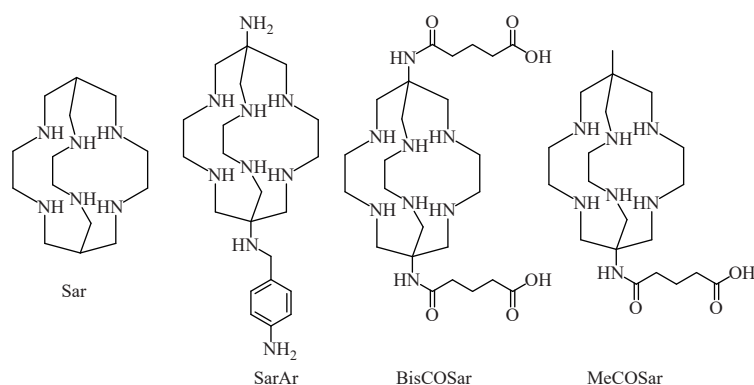


图2 整合剂 Sar 及其衍生物的结构

Fig. 2 Chemical structures of Sar-based chelators

一种更适配 ^{225}Ac 离子半径的18元大环整合剂 Macropa(化学结构如图3所示),并对其进行了 ^{225}Ac 标记。结果显示,在整合剂浓度为 $0.59\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、 ^{225}Ac 的放射性活度为 26 kBq 时,室温下仅需 5 min 即可完成放射性标记。在与过量 La^{3+} 离子或人血清共同孵育的体外竞争实验中, $[\text{}^{225}\text{Ac}(\text{Macropa})]^+$ 可在 $7\sim 8\text{ d}$ 内保持稳定;在健康小鼠体内,注射后 5 h 未见游离 ^{225}Ac 离子在器官中的蓄积。基于 Macropa 整合剂开发的药物 $[\text{}^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMA-Trillium}$ 正处于 I 期临床试验阶段^[17]。

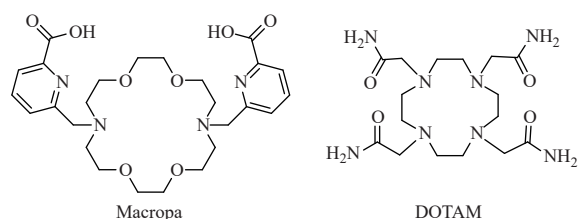


图3 Macropa 和 DOTAM 的结构

Fig. 3 Chemical structures of Macropa and DOTAM

使用 DOTA 作为整合剂标记 ^{212}Pb 时,在 ^{212}Pb 衰变为 ^{212}Bi 后,有约 35% 的 ^{212}Bi 会从整合剂上解离下来^[31],造成正常器官特别是肾脏中的蓄积并产生毒性。为了研发更适配 ^{212}Pb 的整合剂,研究人员用酰胺基团取代 DOTA 中的羧酸基团,得到 DOTAM(化学结构如图3所示),其与 ^{212}Pb 络合后,体内稳定性显著提升。并且,该络合物在 $\text{pH}<3.5$ 的酸性条件下更耐解离^[32]。基于整合剂 DOTAM 开发的 $[\text{}^{212}\text{Pb}]\text{Pb-DOTAMTATE}$ 正处于 II 期临床试验阶段^[33]。

1.4 靶向配体

靶向配体是肿瘤靶向放射性药物的关键组成

部分,其主要作用是通过与特异性靶标如肿瘤细胞表面或肿瘤微环境中的靶点结合,将放射性核素精准递送至靶标组织或细胞。

放射性药物的靶向配体包括小分子、多肽、抗体等^[34],呈现出种类和结构多样性的特点。

抗体具有亲和力高、特异性高的优点,但其分子量较大、组织渗透性差、体内循环时间长。为了克服这些缺点,研究人员又进一步开发了抗体片段^[35]、纳米抗体^[36]、预设计锚蛋白重复蛋白(DARPin)^[37]等,用于放射免疫诊疗药物的研制。小分子和多肽由于分子量较小、血液半衰期短、主要通过肾脏代谢、组织穿透性强等因素,成为放射性药物常用的靶向配体。

以下主要以靶向 PSMA 的小分子放射性药物为例,分析并阐述在靶向配体方面的研发策略。

1) 靶向配体优化

不同靶向配体对靶点具有不同的亲和力、内化效率和代谢特性,通过靶向配体的多样化设计可以优化放射性药物的肿瘤摄取和药代动力学。

谷氨酸-脲-赖氨酸(Glu-urea-Lys)基团对 PSMA 具有良好的亲和力和选择性,目前已经上市的 $[\text{}^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ 、 $[\text{}^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ 和 $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyl}$ 都是以该基团作为靶向基团,这3种放射性药物的化学结构如图4所示。

杨兴等^[38]使用3-N-草酰-L-2,3-二氨基丙酸(ODAP)替代谷氨酸-脲-赖氨酸结构中的谷氨酸,开发了 $[\text{}^{68}\text{Ga}]\text{Ga-P137}$,其化学结构如图5所示。结果显示, $[\text{}^{68}\text{Ga}]\text{Ga-P137}$ 在患者正常器官中的分布与 $[\text{}^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-617}$ 相似,但在膀胱中的摄取较低,这可能有助于其对前列腺原位病变的检测。

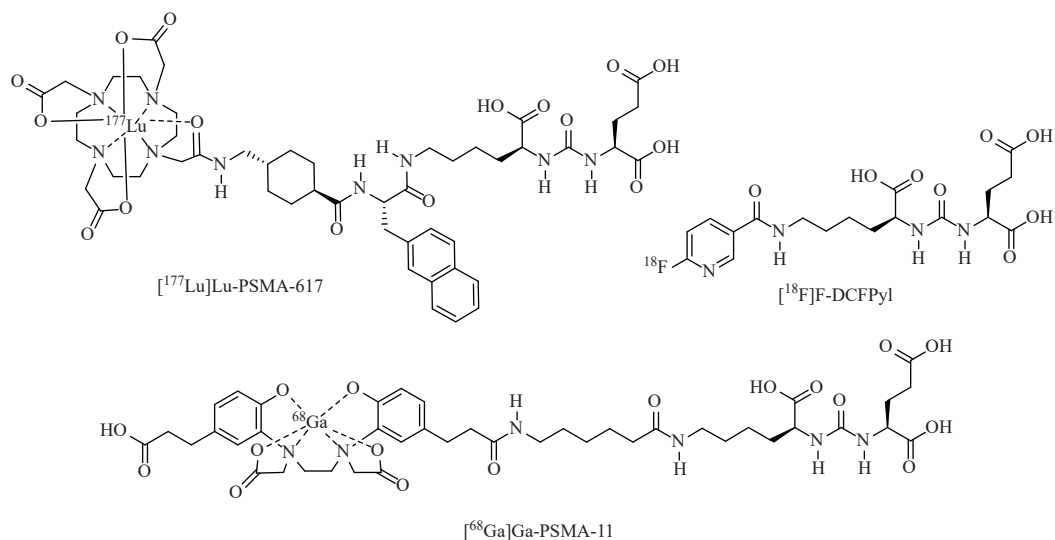


图4 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyl}$ 和 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ 的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyl}$ and $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$

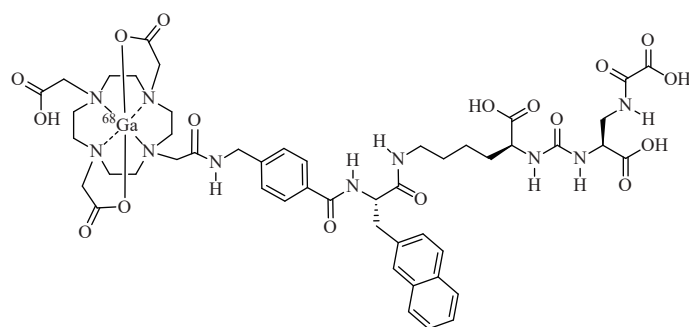


图5 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-P137}$ 的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-P137}$

Lin 等^[39]使用 α -氨基己二酸替代谷氨酸-脯氨酸赖氨酸结构中的谷氨酸,开发了配体 HTK03149,其化学结构如图6所示。与 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ 相比, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-HTK03149}$ 在 LNCaP 肿瘤中的吸收剂量增加了 145%, 肾脏吸收剂量减少了 70%, 肿瘤与肾脏吸收剂量比增加了 7.1 倍。

2) 多聚体

多聚体策略是放射性药物研发中常用的策略之一,该策略是利用多价效应即通过增加靶向分子的数量来提高药物与靶点的亲和力,进而提高放射性药物在肿瘤组织中的摄取和滞留时间。

为研究 PSMA 二聚体的潜在优势, Zia 等^[40]

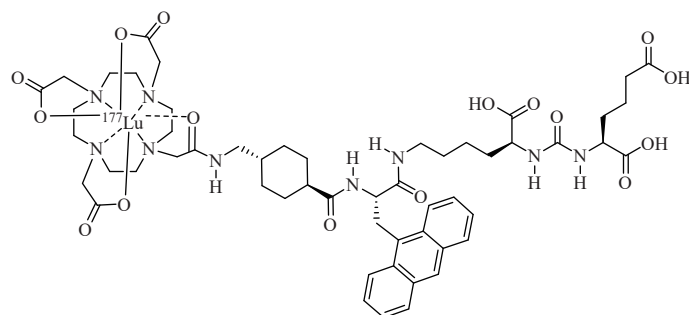


图6 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-HTK03149}$ 的化学结构

Fig. 6 Chemical structure of $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-HTK03149}$

在 BisCOSar 螯合剂的两端分别引入 PSMA 靶向基团得到 $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-SarbisPSMA}$, 其化学结构如图 7 所示。注射后 1 h, 单体 $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-SarPSMA}$ 和二聚体 $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-SarbisPSMA}$ 在 LNCaP 肿瘤中的摄取分别为 $(9\pm 1)\%\text{ID/g}$ 和 $(22\pm 1)\%\text{ID/g}$, 注射后 24 h, 肿瘤摄取分别为 $(1.0\pm 0.1)\%\text{ID/g}$ 和 $(26\pm 4)\%\text{ID/g}$, 证实二聚体 $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-Sarbis-PSMA}$ 在肿瘤摄取和滞留时间上与单体相比具有显著优势, 目前该药物正处于 I/II 期临床试验阶段。

1.5 连接子

连接子的主要作用是将螯合剂与靶向配体连接, 确保放射性药物能够特异性地与靶标结合。此外, 连接子还可起到调节药代动力学的作用, 通过优化连接子的设计, 可以减少放射性药物的非特异性摄取, 提高其在靶组织中的富集。

许多放射性治疗药物面临的问题是体内清除太快、肿瘤摄取及滞留不足。对此, 将白蛋白结合剂与放射性治疗配体进行偶联是一种常见策

略, 用于延长放射性药物在血液中的循环时间并增强肿瘤摄取。该策略已广泛应用于肿瘤放射性治疗药物的设计。常见的白蛋白结合剂有 4-(对碘苯基) 丁酸及其衍生物、伊文思蓝(EB)、长链脂肪酸等^[41]。

本文以靶向 PSMA 的小分子放射性药物为例, 分析在连接子方面的研发策略。

Chi 等^[42] 以 4-(对碘苯基) 丁酸为白蛋白结合剂, 设计了靶向 PSMA 的配体 dotadipep, 其化学结构如图 8 所示。与 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ 相比, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-dotadipep}$ 在血液中的循环时间显著增加, 注射后 1 h 时即显示出较高的肿瘤摄取 $((24.43\pm 3.36)\%\text{ID/g})$, 且在 72 h 内持续增加至 $(51.39\pm 9.26)\%\text{ID/g}$ 。目前该药物已经完成 I 期临床试验^[43]。

Lin 等^[44] 在 HTK03149 的结构(图 6)中引入 4-(对甲氧基苯基)丁酸作为白蛋白结合基团, 设计了靶向 PSMA 的配体 HTK03170, 其化学结构如图 9 所

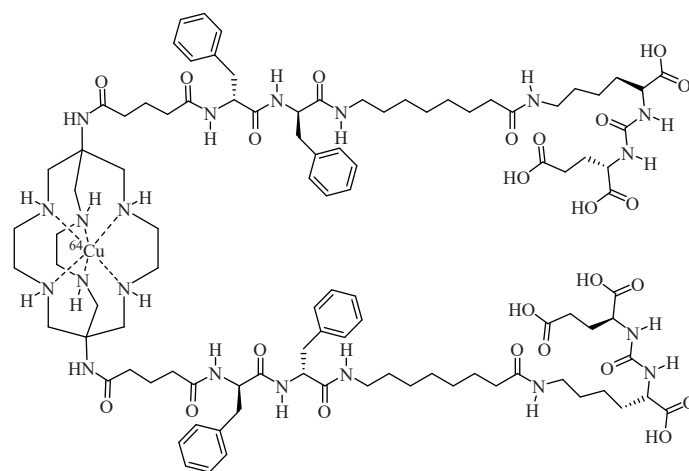


图 7 $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-SarbisPSMA}$ 的化学结构

Fig. 7 Chemical structure of $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu-SarbisPSMA}$

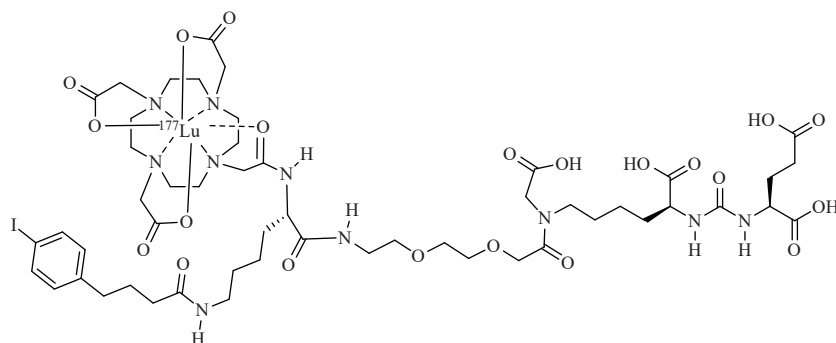


图 8 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-dotadipep}$ 的化学结构

Fig. 8 Chemical structure of $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-dotadipep}$

示。与 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-HTK03149}$ 相比, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-HTK03170}$ 的肿瘤吸收剂量显著提高(6.7 倍); 与 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ 相比, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-HTK03170}$ 的肿瘤吸收剂量高 16.4 倍, 且肾脏吸收剂量仅高 1.7 倍。目前该药物正处于 I 期临床试验阶段。

此外, 连接子也会对药物的体内稳定性产生一定的影响。陈小元等^[45] 用聚乙二醇连接子替代 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-EB-PSMA-617}$ 结构中的马来酰亚胺-硫醇, 开发了一种新的 PSMA 靶向药物 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-}$

LNC1003, 这两种药物的化学结构如图 10 所示。 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-LNC1003}$ 和 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-EB-PSMA-617}$ 的化学结构基本相同, 唯一的差异在于连接子不同。注射后 24 h, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-LNC1003}$ 在荷 22Rv1 肿瘤鼠中的肿瘤摄取 $((138.87 \pm 26.53)\% \text{ID/g})$ 明显优于 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-EB-PSMA-617}$ $((29.89 \pm 8.86)\% \text{ID/g})$ 和 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ $((4.28 \pm 0.25)\% \text{ID/g})$ 。

体内代谢研究结果显示, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-EB-PSMA-617}$ 的体内稳定性欠佳, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-LNC1003}$ 的稳定

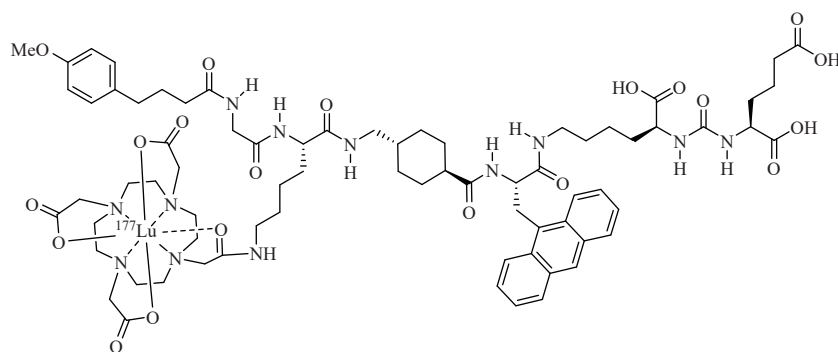


图 9 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-HTK03170}$ 的结构

Fig. 9 Chemical structure of $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-HTK03170}$

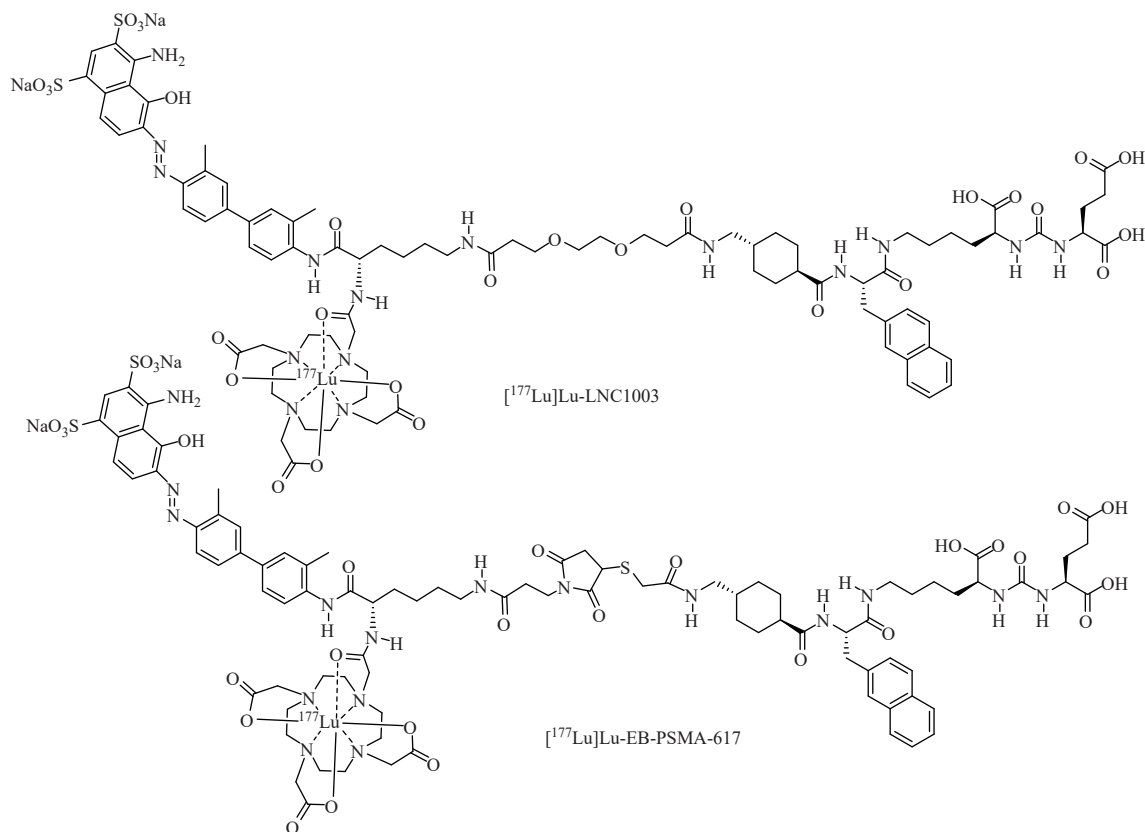


图 10 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-LNC1003}$ 和 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-EB-PSMA-617}$ 的化学结构

Fig. 10 Chemical structures of $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-LNC1003}$ and $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-EB-PSMA-617}$

性优于 [^{68}Ga]Ga-EB-PSMA-617, 这可能是由于后者所使用的马来酰亚胺-硫醇连接子对谷胱甘肽和白蛋白的巯基不稳定。研究表明, 连接子本身的稳定性不仅会影响药物在体内的分布和代谢, 还会对药物的疗效和安全性产生重要影响。目前, [^{177}Lu]Lu-LNC1003 已完成 I 期临床试验^[46]。

2 肿瘤靶向放射性药物新技术发展及应用

除了靶向配体和连接子的优化设计, 近年来, 肿瘤诊疗放射性药物领域还涌现出一些新兴的研发技术及策略, 如杂化、双靶点、共价, 这些技术及策略不仅拓展了放射性药物的设计思路, 还为突破传统药物设计的局限性提供了新的途径, 引领了放射性药物创新研发的方向。

2.1 杂化

在放射性药物的同一分子中设计两个不同放射性核素的标记位点被称为放射性杂化^[47], 这种带有两个不同标记位点的放射性药物前体称为放射性杂化配体。放射性杂化配体通常同时含有一种可络合放射性金属核素(如 ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 等)与一

种可以共价结合放射性卤素核素(如 ^{18}F)的结合位点, 这使得同一个配体既可以标记放射性金属核素, 又可以标记非金属放射性核素, 且无需改变分子的化学结构。因此, 放射性杂化策略可对同一分子标记诊疗核素对 $^{18}\text{F}/^{177}\text{Lu}$ 、 $^{68}\text{Ga}/^{211}\text{At}$ 、 $^{123}\text{I}/^{225}\text{Ac}$ 等, 有效扩展了放射性药物诊疗一体化应用中有限的核素配对(通常为金属核素配对), 开拓了新的核素组合可能性。

Wurzer 等^[48]对 ^{18}F 或 ^{68}Ga 标记的 PSMA 抑制剂进行了研究, 通过固相多肽合成法合成了 6 种不同的放射性杂化 PSMA 配体(rhPSMA, 其中 [^{18}F]F-rhPSMA-7.3 的化学结构如图 11 所示), 经 ^{18}F 标记后与常用的 [^{18}F]F-PSMA 显像剂(如 [^{18}F]F-DCFPyL 和 [^{18}F]F-PSMA-1007)进行了对比。结果表明, 新型 [^{18}F]F-rhPSMA 药物在靶向特性上等同或优于 [^{18}F]F-DCFPyL 和 [^{18}F]F-PSMA-1007。SPOTLIGHT 临床研究^[49]评估了 [^{18}F]F-rhPSMA-7.3 对疑似前列腺癌复发患者的诊断性能, 在低或极低 PSA 水平下 [^{18}F]F-rhPSMA-7.3 的病灶总检出率为 83%。2023 年 5 月, [^{18}F]F-rhPSMA-7.3 获 FDA 批准上市。

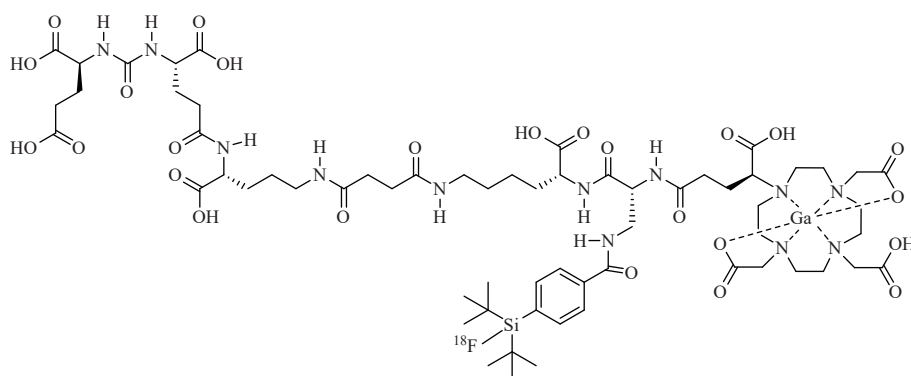


图 11 [^{18}F]F-rhPSMA-7.3 的化学结构

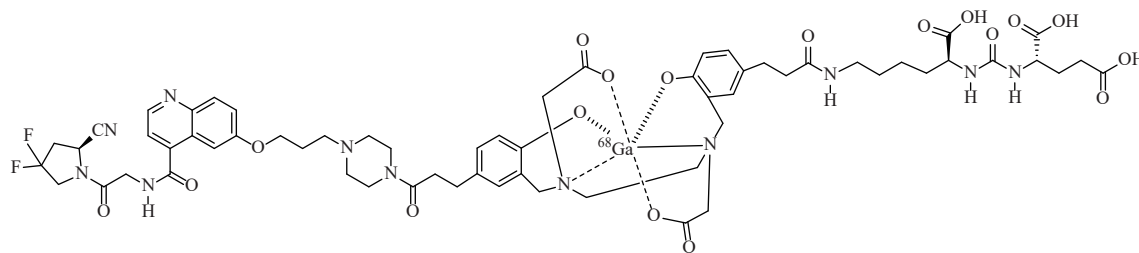
Fig. 11 Chemical structure of [^{18}F]F-rhPSMA-7.3

2.2 双靶点

由于肿瘤细胞的异质性以及肿瘤微环境的复杂性, 使得单靶点药物往往难以全面精准地发挥功效。双靶点放射性药物一般由针对两个异源靶点的靶向基团、连接子和螯合剂构成, 巧妙地整合了两个针对不同靶点的靶向配体, 有望克服单靶点药物的不足, 提升对疾病的诊疗效果。

崔孟超等^[50]开发了一种新型 PSMA 和 FAP

双靶向放射性示踪剂 [^{68}Ga]Ga-PSFA-01, 其化学结构如图 12 所示。初步临床研究结果显示, [^{68}Ga]Ga-PSFA-01 能准确识别转移性前列腺癌患者的原发肿瘤和转移病灶(共 21 个病灶), 在病灶数量和特异性检测方面优于 [^{68}Ga]Ga-FAPI-04(3 个病灶)和 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11(13 个病灶)。可见, [^{68}Ga]Ga-PSFA-01 同时靶向 PSMA 和 FAP, 显著提高了对前列腺癌及其转移灶的检测能力,

图 12 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSFA-01}$ 的化学结构Fig. 12 Chemical structure of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSFA-01}$

有助于更早期和更准确地诊断疾病。

近年来,随着研究的不断深入,越来越多的异源双靶点放射性药物被开发出来^[51-52],如靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和 CD13 的探针 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-HX01}$ ^[53]、靶向 GRPR 和整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-LNC1015}$ ^[54]、靶向 FAP 和整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的 $[^{18}\text{F}]\text{AlF-LNC1007}$ ^[55] 等,其中, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-HX01}$ 和 $[^{18}\text{F}]\text{AlF-LNC1007}$ 已在国内进行了注册申报,并获得临床试验批件。

2.3 共价

共价策略已广泛应用于靶向 EGFR、BTK、KRAS 等小分子药物的开发^[56]。共价药物包含一个轻度反应性官能团,该官能团可与蛋白质靶标形成共价键,除了参与药物结合的非共价相互作用外,还有可能赋予药物额外的亲和力。刘志博等^[57]基于“点击化学”硫(VI)-氟交换反应(SuFEx),将氟代硫酸酯弹头引入 FAPI-04 结构上,设计了新型靶向共价放射性药物 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}/[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-FAPI-mFS}$,其化学结构如图 13 所示。该药物可以在不损失配体亲和力的情况下实现对靶蛋白的共价连接,将靶向共价放射性药物不可逆地修饰到靶蛋白上,从而提高肿瘤摄取并延长肿瘤滞留时间。在 HT-1080 荷瘤鼠体内, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-mFS}$ 的肿瘤摄取较 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-04}$ 高 2 倍以上,且肿瘤滞留时间延长了 13.9 倍。初步肿瘤显像结果显

示, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-mFS}$ 较 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-04}$ 识别出了更多的甲状腺髓样癌病灶。在治疗研究的剂量学估算中, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-FAPI-mFS}$ 的肿瘤有效剂量提高了 10 倍左右。

此外,靶向 PSMA 的 SuFEx 放射性配体也显示出更强的治疗效果。由于可连接 SuFEx 弹头的蛋白质较为广泛,这种新型策略有望用于靶向其他靶点的放射性药物,并为调控其药代动力学提供了新的途径。

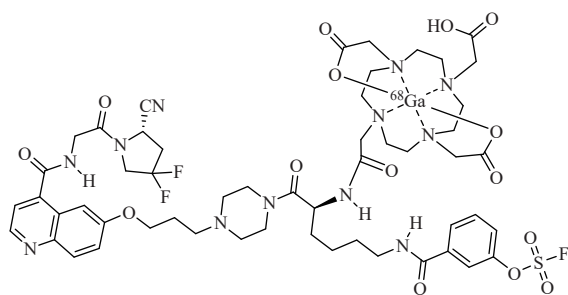
3 总结与展望

$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}/[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTATATE}$ 和 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}/[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ 等放射性诊疗药物的成功上市,深刻改变了神经内分泌瘤和前列腺癌的诊疗格局。这些突破不仅验证了放射性药物在精准医学中的潜力,也极大地推动了肿瘤靶向放射性药物的研发与应用。

但是,肿瘤靶向放射性诊疗药物的创新发展仍然面临诸多挑战。

在靶点方面,近年来仅有针对 SSTR 和 PSMA 这两个靶点的药物上市。目前仍存在大量未满足的临床需求,亟需进一步扩充肿瘤诊疗放射性药物的靶点范围。FAP 被誉为“下一个 10 亿美元靶标”,多项研究表明, ^{18}F 标记的 FAPI 在某些癌症(如胶质瘤、胃肠道肿瘤、肝癌、口腔鳞状细胞癌和鼻咽癌)中的诊断性能优于 $[^{18}\text{F}]\text{F-FDG}$ ^[58]。此外,靶向 CAIX、GRPR、DLL3、FR α 、MC1R、GPC-3 等新型靶点的药物正处于临床前或临床研究阶段,有望进一步拓展放射性药物的种类和适应症^[17]。

放射性核素是放射性药物的源头,一些重要放射性核素面临生产、供应等方面的挑战,成为制约放射性药物发展的瓶颈。目前 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 等

图 13 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-mFS}$ 的化学结构Fig. 13 Chemical structure of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-mFS}$

放射性核素虽已实现商业化供应,但生产和供应量严重不足,致使相关放射性药物的生产及临床试验受限,甚至出现不得不暂停供药的情况^[59]。另外,未来还应致力于开发和应用在临床中展现出一定潜力的新型放射性核素,如¹⁶¹Tb、²²⁷Th、²¹²Pb、²¹³Bi等。放射性核素的生产和供应问题,需要国家整体布局、上下游协同和技术创新来共同解决。

螯合剂面临稳定性不足、兼容性不佳等问题。未来的螯合剂不仅需要具备稳定的金属核素螯合能力,还可能需要具备其他功能^[17],如改善药物的药代动力学特性、降低免疫原性等。例如,通过在螯合剂上引入特定的化学基团,可调节药物在体内的分布和清除速率,进而提高诊疗效果。

新型靶向配体的发现是放射性药物创新研发的关键。目前,正在临床转化中的放射性药物靶向配体以多肽和小分子为主。对于小分子配体,可以借鉴普通化学药物的发展思路,利用高通量筛选^[60]、基于结构的筛选^[61]和基于片段的筛选^[62]等技术来发现新型靶向配体。对于多肽配体,一种策略是基于天然多肽的化学修饰,另一种策略是发展靶向多肽的高通量筛选技术^[63]。目前,多种高通量筛选技术,如DNA编码化合物库、噬菌体展示、RNA展示等技术已用于多肽配体的发现^[64-65]。

提高靶向配体的亲和力和药代动力学特性,是开发放射性药物的重要挑战之一。对于小分子配体,可以使用生物电子等排体替换^[66]、骨架跃迁^[67]等策略来优化其结构。对于多肽配体,可以采用非天然氨基酸替换、拟肽、环化等策略^[64-65],来进一步提升其亲和力和稳定性。一些新技术和新兴策略在放射性药物的开发中也发挥着关键作用,如多聚体、多靶点、共价策略等,可用来提高肿瘤摄取、延长滞留时间并减少对正常组织的毒性。同时,可酶切连接子技术^[68-69]、预靶向技术^[70-71]以及药物递送技术^[72-75]的发展,有望为放射性药物的开发提供更多的创新策略。另外,也期待人工智能技术^[76-77]在靶向配体的设计和优化、放射性药物的药代动力学特性预测等方面发挥作用,进一步推动放射性药物的创新研发。

挑战总是与机遇并存。肿瘤靶向放射性诊疗药物的创新是一项复杂的系统工程,需要从靶点、放射性核素、螯合剂、连接子和靶向配体等多

个方面进行整体考虑和协同优化,综合考量各部分的特性及其相互作用,以实现最佳的诊疗效果。未来,通过新靶点的拓展、新型放射性核素的应用开发、螯合剂和连接子性能的优化以及新型结构靶向配体的发现和优化,放射性药物的诊疗效果和安全性将有望得到进一步提升,放射性药物的创新研发必将为肿瘤的精准诊疗提供更有效的手段。

参考文献:

- [1] MACLEOD J M. Further observations on the therapeutic value of radium and thorium[J]. *Br Med J*, 1904, 1: 1366-1369.
- [2] SONG Y, ZOU J, CASTELLANOS E A, et al. Theranostics—A sure cure for cancer after 100 years?[J]. *Theranostics*, 2024, 14(6): 2464-2488.
- [3] ZHANG S, WANG X, GAO X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 1.
- [4] BODEI L, HERRMANN K, SCHÖDER H, et al. Radiotheranostics in oncology: Current challenges and emerging opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(8): 534-550.
- [5] POMYKALA K L, HADASCHIK B A, SARTOR O, et al. Next generation radiotheranostics promoting precision medicine[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(6): 507-519.
- [6] SGOUROS G, BODEI L, MCDEVITT M R, et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: Clinical advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9): 589-608.
- [7] HENNRICH U, KOPKA K. Lutathera®: The first FDA- and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(3): E114.
- [8] HENNRICH U, EDER M. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto™): The first FDA-approved radiotherapeutic for treatment of prostate cancer[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1292.
- [9] YANG W, KANG F, CHEN Y, et al. Landscape of nuclear medicine in China and its progress on theranostics[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(Suppl. 1): 29S-37S.
- [10] 杜进, 黄旭虎, 宋志浩, 等. 中国放射性药物的发展现状及趋势[J]. *原子能科学技术*, 2024, 58(增刊): 231-240.
DU Jin, HUANG Xuhu, SONG Zhihao, et al. Current status and future perspective of radiopharmaceuticals in China[J]. *Atomic Energy Science and Technology*, 2024, 58(Suppl.): 231-240(in Chinese).
- [11] 兰晓莉, 宋祥铭. 放射性核素诊疗一体化: 挑战与机

- 遇[J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(1): 3-6.
- LAN Xiaoli, SONG Xiangming. Radiotheranostics: Challenges and opportunities[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2024, 40(1): 3-6(in Chinese).
- [12] FUNEH C N, BRIDOUX J, ERTVELDT T, et al. Optimizing the safety and efficacy of bio-radiopharmaceuticals for cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1378.
- [13] HOLIK H A, IBRAHIM F M, ELAINE A A, et al. The chemical scaffold of theranostic radiopharmaceuticals: Radionuclide, bifunctional chelator, and pharmacokinetics modifying linker[J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3062.
- [14] MORGAN P, BROWN D G, LENNARD S, et al. Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(3): 167-181.
- [15] NELSON B J B, KROL V, BANSAL A, et al. Aspects and prospects of preclinical theranostic radiopharmaceutical development[J]. *Theranostics*, 2024, 14(17): 6446-6470.
- [16] SGOUROS G, DEWARAJA Y K, ESCORCIA F, et al. Tumor response to radiopharmaceutical therapies: The knowns and the unknowns[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(Suppl. 3): 12S-22S.
- [17] TRAN H H, YAMAGUCHI A, MANNING H C. Radiotheranostic landscape: A review of clinical and preclinical development[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2025, doi:10.1007/s00259-025-07103-7.
- [18] MAECKER H, JONNALAGADDA V, BHAKTA S, et al. Exploration of the antibody-drug conjugate clinical landscape[J]. *MAbs*, 2023, 15(1): 2229101.
- [19] TOSATO M, FAVARETTO C, KLEYNHANS J, et al. Alpha atlas: Mapping global production of α -emitting radionuclides for targeted alpha therapy[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2025, 142: 108990.
- [20] van LAERE C, KOOLE M, DEROOSE C M, et al. Terbium radionuclides for theranostic applications in nuclear medicine: From atom to bedside[J]. *Theranostics*, 2024, 14(4): 1720-1743.
- [21] PRICE E W, ORVIG C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals[J]. *Chemical Society Reviews*, 2014, 43(1): 260-290.
- [22] JONES-WILSON T M, DEAL K A, ANDERSON C J, et al. The *in vivo* behavior of copper-64-labeled azamacrocyclic complexes[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 1998, 25(6): 523-530.
- [23] GEUE R J, HAMBLEY T W, HARROWFIELD J M, et al. Metal ion encapsulation: Cobalt cages derived from polyamines, formaldehyde, and nitromethane[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1984, 106(19): 5478-5488.
- [24] di BARTOLO N M, SARGESON A M, DONLEVY T M, et al. Synthesis of a new cage ligand, SarAr, and its complexation with selected transition metal ions for potential use in radioimaging[J]. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 2001(15): 2303-2309.
- [25] MA M T, KARAS J A, WHITE J M, et al. A new bifunctional chelator for copper radiopharmaceuticals: A cage amine ligand with a carboxylate functional group for conjugation to peptides[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2009(22): 3237-3239.
- [26] MA M T, COOPER M S, PAUL R L, et al. Macrocyclic cage amine ligands for copper radiopharmaceuticals: A single bivalent cage amine containing two Lys3-bombesin targeting peptides[J]. *Inorg Chem*, 2011, 50(14): 6701-6710.
- [27] MORGAN K A, RUDD S E, NOOR A, et al. Theranostic nuclear medicine with gallium-68, lutetium-177, copper-64/67, actinium-225, and lead-212/203 radionuclides[J]. *Chem Rev*, 2023, 123(20): 12004-12035.
- [28] KHABIBULLIN A R, KAROLAK A, BUDZEVICH M M, et al. Structure and properties of DOTA-chelated radiopharmaceuticals within the ^{225}Ac decay pathway[J]. *Medchemcomm*, 2018, 9(7): 1155-1163.
- [29] LUO Y R. Comprehensive handbook of chemical bond energies[M]. Boca Raton: CRC Press, 2007.
- [30] THIELE N A, BROWN V, KELLY J M, et al. An eighteen-membered macrocyclic ligand for actinium-225 targeted alpha therapy[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56: 14712-14717.
- [31] MIRZADEH S, KUMAR K, GANSOW O A. The chemical fate of ^{212}Bi -DOTA formed by β^- decay of $^{212}\text{Pb}(\text{DOTA})(\text{DOTA})_2^-$ [J]. *RACT*, 1993, 60(1): 1-10.
- [32] CHAPPELL L L, DADACHOVA E, MILENIC D E, et al. Synthesis, characterization, and evaluation of a novel bifunctional chelating agent for the lead isotopes ^{203}Pb and ^{212}Pb [J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2000, 27(1): 93-100.
- [33] DELPASSAND E S, TWOROWSKA I, ESFANDIARI R, et al. Targeted α -emitter therapy with ^{212}Pb -DOTAM-TATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors: First-in-humans dose-escalation clinical trial[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(9): 1326-1333.
- [34] ZHANG T, LEI H, CHEN X, et al. Carrier systems of radiopharmaceuticals and the application in cancer

- therapy[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 16.
- [35] XENAKI K T, OLIVEIRA S, van BERGEN-HENGOUWEN P M P. Antibody or antibody fragments: Implications for molecular imaging and targeted therapy of solid tumors[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1287.
- [36] PIRAMOON M, KHODADUST F, HOSSEINIMEHR S J. Radiolabeled nanobodies for tumor targeting: From bioengineering to imaging and therapy[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, 2021, 1875(2): 188529.
- [37] STUMPP M T, DAWSON K M, BINZ H K. Beyond antibodies: The DARPin® drug platform[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(4): 423-433.
- [38] DUAN X, CAO Z, ZHU H, et al. ⁶⁸Ga-labeled ODAP-urea-based PSMA agents in prostate cancer: First-in-human imaging of an optimized agent[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(3): 1030-1040.
- [39] KUO H T, LIN K S, ZHANG Z, et al. What a difference a methylene makes: Replacing glu with asp or aad in the Lys-urea-Glu pharmacophore of PSMA-targeting radioligands to reduce kidney and salivary gland uptake[J]. *Theranostics*, 2022, 12(14): 6179-6188.
- [40] ZIA N A, CULLINANE C, van ZUYLEKOM J K, et al. A bivalent inhibitor of prostate specific membrane antigen radiolabeled with copper-64 with high tumor uptake and retention[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(42): 14991-14994.
- [41] TAO Y, JAKOBSSON V, CHEN X, et al. Exploiting albumin as a versatile carrier for cancer theranostics[J]. *Acc Chem Res*, 2023, 56(18): 2403-2415.
- [42] LEE B S, KIM M H, CHU S Y, et al. Improving theranostic gallium-68/lutetium-177-labeled PSMA inhibitors with an albumin binder for prostate cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12): 2410-2419.
- [43] SHIN D, HA S, JOO-HYUN O, et al. A single dose of novel PSMA-targeting radiopharmaceutical agent [¹⁷⁷Lu] ludotadipep for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Phase I clinical trial[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24): 6225.
- [44] KUO H T, ZHANG Z, ZHANG C, et al. Lys-urea-Aad, Lys-urea-Cmc and Lys-urea-Cms as potential pharmacophores for the design of PSMA-targeted radioligands to reduce off-target uptake in kidneys and salivary glands[J]. *Theranostics*, 2023, 13(13): 4559-4573.
- [45] WEN X, XU P, ZENG X, et al. Development of [¹⁷⁷Lu] Lu-LNC1003 for radioligand therapy of prostate cancer with a moderate level of PSMA expression[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2023, 50(9): 2846-2860.
- [46] ZANG J, WANG G, ZHAO T, et al. A phase I trial to determine the maximum tolerated dose and patient-specific dosimetry of [¹⁷⁷Lu]Lu-LNC1003 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(3): 871-882.
- [47] KRÖNKE T, KOPKA K, MAMAT C. Enhancing the radionuclide theranostic concept through the radiohybrid approach[J]. *RSC Medicinal Chemistry*, 2024, doi:10.1039/d4md00591k.
- [48] WURZER A, di CARLO D, SCHMIDT A, et al. Radiohybrid ligands: A novel tracer concept exemplified by ¹⁸F- or ⁶⁸Ga-labeled rhPSMA inhibitors[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(5): 735-742.
- [49] JANI A, MICHALSKI J M, CHAPIN B, et al. Detection rate of ¹⁸F-rhPSMA-7.3 PET in patients with suspected prostate cancer recurrence at PSA levels <1 ng/mL: Data from the phase 3 SPOTLIGHT study[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2023, 117(2): S35-S36.
- [50] WANG X, ZHANG X, ZHANG X, et al. Design, preclinical evaluation, and first-in-human PET study of [⁶⁸Ga]Ga-PSFA-01: A PSMA/FAP heterobivalent tracer [J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2025, 52(3): 1166-1176.
- [51] LI Z, RUAN Q, JIANG Y, et al. Current status and perspectives of novel radiopharmaceuticals with heterologous dual-targeted functions: 2013-2023[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(24): 21644-21670.
- [52] BOGDANOVIĆ B, FAGRET D, GHEZZI C, et al. Integrin targeting and beyond: Enhancing cancer treatment with dual-targeting RGD (arginine-glycine-aspartate) strategies[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(11): 1556.
- [53] YANG B, SHAN C, SONG X, et al. Development and evaluation of albumin binder-conjugated heterodimeric radiopharmaceuticals targeting integrin $\alpha_v\beta_3$ and CD13 for cancer therapy[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(11): 3334-3345.
- [54] WEN X, WANG R, XU P, et al. Synthesis, preclinical, and initial clinical evaluation of integrin $\alpha_v\beta_3$ and gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) dual-targeting radiotracer [⁶⁸Ga] Ga-RGD-RM26-03[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(7): 2023-2035.

- [55] LIU N, WAN Q, WU X, et al. A comparison of [^{18}F]AlF- and ^{68}Ga -labeled dual targeting heterodimer FAPI-RGD in malignant tumor: Preclinical evaluation and pilot clinical PET/CT imaging[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(6): 1685-1697.
- [56] BOIKE L, HENNING N J, NOMURA D K. Advances in covalent drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(12): 881-898.
- [57] CUI X Y, LI Z, KONG Z, et al. Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy[J]. *Nature*, 2024, 630: 206-213.
- [58] DONG Y, ZHOU H, ALHASKAWI A, et al. The superiority of fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET/CT versus FDG PET/CT in the diagnosis of various malignancies[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1193.
- [59] KYLE-LAHUCIK L L W. Isotope shortage forces pause of Bristol Myers Phase 3 radiopharmaceutical trial [EB/OL]. <https://endpts.com/isotope-shortage-forces-pause-of-bristol-myers-phase-3-radiopharmaceutical-trial/>.
- [60] 方莲花, 王月华, 杜冠华. 高通量筛选技术在药物发现中的应用进展[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(4): 289-295. FANG Lianhua, WANG Yuehua, DU Guanhua. Application progress of high throughput screening technology in drug discovery[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2023, 58(4): 289-295(in Chinese).
- [61] FESIK S W. Drugging challenging cancer targets using fragment-based methods[J]. *Chem Rev*, 2025, 125(6): 3586-3594.
- [62] WU K, KARAPETYAN E, SCHLOSS J, et al. Advancements in small molecule drug design: A structural perspective[J]. *Drug Discovery Today*, 2023, 28(10): 103730.
- [63] 陈雪瑶, 张伯阳, 胡宽, 等. 全球多肽核药研究进展与我国的机遇[J]. *药学报*, 2023, 58(12): 3477-3489. CHEN Xueyao, ZHANG Boyang, HU Kuan, et al. Global progress in peptide radiopharmaceutical research and China's opportunities[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2023, 58(12): 3477-3489(in Chinese).
- [64] OTVOS L. The latest trends in peptide drug discovery and future challenges[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2024, 19(8): 869-872.
- [65] MUTTENTHALER M, KING G F, ADAMS D J, et al. Trends in peptide drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(4): 309-325.
- [66] JAYASHREE B S, NIKHIL P S, PAUL S. Bioisosterism in drug discovery and development—An overview[J]. *Medicinal Chemistry*, 2022, 18(9): 915-925.
- [67] SHIVANI, ABDUL-RAHAMAN T A, CHAUDHARY S. Targeting cancer using scaffold-hopping approaches: Illuminating SAR to improve drug design[J]. *Drug Discovery Today*, 2024, 29(9): 104115.
- [68] CHIGOHO D M, BRIDOUX J, HERNOT S. Reducing the renal retention of low- to moderate-molecular-weight radiopharmaceuticals[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2021, 63: 219-228.
- [69] de ROODE K E, JOOSTEN L, BEHE M. Towards the magic radioactive bullet: Improving targeted radionuclide therapy by reducing the renal retention of radioligands[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(2): 256.
- [70] TIAN Y, HUANG Z, LUO J, et al. Recent advances in pretargeted strategy for cancer theranostics[J]. *ChemMedChem*, 2024, 19(22): e202400462.
- [71] BAUER D, CORNEJO M A, HOANG T T, et al. Click chemistry and radiochemistry: An update[J]. *Bioconjug Chem*, 2023, 34(11): 1925-1950.
- [72] POLETO G, CECCHIN D, BARTOLETTI P, et al. Radionuclide delivery strategies in tumor treatment: A systematic review[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(8): 3267-3282.
- [73] YANG Y, YANG C, DENG K, et al. Nucleic acid drugs in radiotherapy[J]. *ChemBioChem*, 2025, 26(6): e202400854.
- [74] YANG Y, WANG J, ZHONG Y, et al. Advances in radionuclide-labeled biological carriers for tumor imaging and treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(3): 4316-4336.
- [75] TIAN H, GUO H, LIU J, et al. Polymeric nanoparticles in radiopharmaceutical delivery strategies[J]. *J Mater Chem B*, 2025, 13(4): 1270-1285.
- [76] SALAHINEJAD M, WINKLER D A, SHIRI F. Discovery and design of radiopharmaceuticals by *in silico* methods[J]. *Curr Radiopharm*, 2022, 15(4): 271-319.
- [77] HSIEH C J, GIANNAKOULIAS S, PETERSSON E J, et al. Computational chemistry for the identification of lead compounds for radiotracer development[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2): 317.