

伊文思兰改造多肽用于诊疗一体化的临床转化研究进展

刘清杏^{1,2}, 陈小元³, 朱朝晖^{1,2}

¹ 中国医学科学院北京协和医院核医学科 核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室
核医学精准诊疗技术创新北京市国际科技合作基地 ² 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730
³ 新加坡国立大学杨潞龄医学院/工程学院, 新加坡 119077

通信作者: 陈小元, E-mail: chen.shawn@nus.edu.sg
朱朝晖, E-mail: zhuzhh@pumch.cn

【摘要】 肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 是利用放射性核素标记的多肽与肿瘤细胞表面受体进行特异性结合, 从而发挥射线的辐射生物效应。近年来, 如何进一步提高 PRRT 药物的疗效一直是国际研究热点。伊文思兰 (Evans blue) 可与血浆中的白蛋白可逆性结合, 故将伊文思兰加入多肽结构可延长放射性药物在血液中的清除时间, 改变药代动力学, 提高 PRRT 疗效。本文将围绕伊文思兰改造多肽用于诊疗一体化的临床转化研究进行概述。

【关键词】 伊文思兰; 多肽; 肽受体放射性核素治疗; 诊疗一体化; 临床转化

【中图分类号】 R445; R-1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)02-0180-07

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0764

Clinical Translational Research of Evans Blue Modified Peptides Used for Theranostics

LIU Qingxing^{1,2}, CHEN Xiaoyuan³, ZHU Zhaozhi^{1,2}

¹ Department of Nuclear Medicine, Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing International Science and Technology Cooperation Base of Nuclear Medicine Precision Diagnosis and Treatment Technology Innovation, ² State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

³ Yong Loo Lin School of Medicine and Faculty of Engineering, National University of Singapore, Singapore 119077

Corresponding authors: CHEN Xiaoyuan, E-mail: chen.shawn@nus.edu.sg
ZHU Zhaozhi, E-mail: zhuzhh@pumch.cn

【Abstract】 Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) specifically uses radiolabeled peptides as biological targeting vectors designed to deliver cytotoxic levels of radiation dose to cancer cells that overexpress specific receptors. In recent years, how to further improve the efficacy of radiotherapeutic drugs for PRRT has been an international research hotspot. The peptides with Evans blue motif, uses endogenous albumin as a reversible carrier to effectively extend the half-life in the blood and substantially increase targeted accumulation

基金项目: 国家自然科学基金 (81871392); 首都卫生发展科研专项 (2018-1-4011); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-016); 中国医学科学院临床转化基金 (2019XK320032)

引用本文: 刘清杏, 陈小元, 朱朝晖. 伊文思兰改造多肽用于诊疗一体化的临床转化研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (2): 180-186. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0764.

and retention within the tumor to achieve better efficacy. This review focuses on the clinical translational research of Evans blue modified peptides used for theranostics.

[Key words] Evans blue; peptides; peptide receptor radionuclide therapy; theranostics; clinical translation

Funding: National Natural Science Foundation of China (81871392); The Capital Health Development Scientific Research Project (2018-1-4011); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-016); CAMS Clinical and Translational Medicine Research Fund (2019XK320032)

Med J PUMCH, 2022, 13(2):180–186

近年来，肽受体放射性核素治疗（peptide receptor radionuclide therapy, PRRT）的临床地位不断提高，从肿瘤的末线治疗逐渐提升至一二线，并已成为重要的肿瘤治疗手段之一。但目前常用的放射性核素标记的多肽由于分子量较小，在血液中的清除速度快，使得肿瘤对放射性药物的吸收不充分，不能最大程度地发挥放射性药物的疗效。放射性核素标记的多肽价格昂贵，若能提高其利用率，将对降低医疗成本、减轻疾病负担具有重要意义。

白蛋白是血浆中含量最丰富的循环蛋白，约占血清蛋白的 55%~60%^[1]，其是由 585 个氨基酸和 17 个二硫键组成的三级多肽，大小约为 66.5 kDa。白蛋白在体内的生物半衰期约为 19 d，是多种物质（脂质、激素、金属离子和亲脂性药物）的载体^[1]。作为药物载体，白蛋白长循环半衰期的特性可增加肿瘤内药物的聚集，提高 PRRT 疗效。目前，一般通过添加与白蛋白可逆性结合的分子以延长 PRRT 药物在体内的半衰期，提高肿瘤内放射性药物的摄取。较为经典的白蛋白可逆性结合分子包括伊文思兰（Evans blue）衍生物和 4-（对碘苯基）丁酸。生长抑素受体（somatostatin receptor, SSTR）和前列腺特异性膜抗原（prostate specific membrane antigen, PSMA）是较有代表性的多肽受体。本文就伊文思兰改造的 SSTR 和 PSMA 两类多肽用于诊疗一体化的临床转化研究进行概述。

1 伊文思兰

伊文思兰是一种偶氮染料，分子式见图 1，与血浆白蛋白具有较高的亲和力 ($K_d = 2.5 \mu\text{mol/L}$)^[2-3]。动力学和平衡实验研究表明，白蛋白上约有 14 个可供伊文思兰结合的位点^[4]。伊文思兰与白蛋白结合后，其复合物在血液滞留的时间将大幅延长。

血浆白蛋白在炎症、创伤等疾病状态下会发生蛋白渗漏，根据这一病理生理学改变，陈小元教授团队研发了一种新的分子结构 NOTA-伊文思兰（NOTA-Evans blue, NEB），用于标记内源性白蛋白。NEB 可

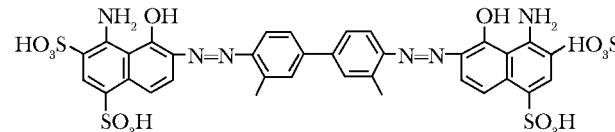


图 1 伊文思兰分子式

与正电子发射放射性核素⁶⁸ Ga/¹⁸ F/⁶⁴ Cu 进行标记 (⁶⁸ Ga-NEB/¹⁸ F-AlF-NEB/⁶⁴ Cu-NEB)，从而进行正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET)^[5-6]。目前该应用主要集中于淋巴疾病、血管通透性相关疾病以及乳腺癌前哨淋巴结转移等^[6-13]。

2 伊文思兰改造的多肽研究

2.1 伊文思兰改造的 SSTR

SSTR 是细胞膜上调节生长激素分泌的一种 G 蛋白偶联受体，包含 5 个亚型。80%~90% 的神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN）细胞表面可高度表达 SSTR2、SSTR3 和 SSTR5 等亚型^[14]。SSTR 为 NEN 的分子影像诊断及核素治疗提供了重要靶点。天然的生长抑素肽激素与 SSTR 具有高亲和力，但其生物半衰期短（约为 2 min），因此并不适合用于显像或治疗。人工合成的生长抑素类似物既保持了对 SSTR 的高亲和力，同时在天然的生长抑素结构中加入了 D 型氨基酸延长其生物半衰期，使得放射性核素标记的生长抑素类似物用于 NEN 的诊断或治疗成为可能。

SSTR 介导的 PET 显像在 NEN 的诊断、分期、再分期、复发监测、指导治疗以及预后判断等方面具有重要价值^[15]。¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 是最常用于治疗 SSTR 阳性 NEN 的放射性药物，已先后于 2017 年和 2018 年在欧洲和美国被批准用于治疗 SSTR 阳性的胃肠胰 NEN。2017 年公布的 NETTER-1 Ⅲ期试验数据显示，¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 治疗晚期、进展性 SSTR 阳性的中肠 NEN 患者的无进展生存率（65.2% 比 10.8%）和疾病应答率 [完全缓解率（complete remission rate, CRR）+ 部分缓解率（partial remission rate, PRR）]：

18%比3%] 均显著优于长效奥曲肽^[16]。虽然¹⁷⁷Lu-DOTATATE已取得令人鼓舞的临床效果，但疗效仍有改进提升的空间。

陈小元教授团队将伊文思兰加入DOTATATE中，合成了DOTA-EB-TATE^[17]。放射性核素标记DOTA-EB-TATE后可与血浆白蛋白可逆性结合，减缓药物被肾脏清除的速度，延长在体内的滞留时间。一项临床前研究表明^[18]，SSTR阳性的A427-7人非小细胞肺癌异种移植荷瘤鼠对¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE的肿瘤摄取显著高于¹⁷⁷Lu-DOTATATE，治疗效果也更优。肿瘤在给药后24 h对¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE的摄取达到最高值[(78.8±4.1)%ID/g]，随后轻微下降，直至48 h摄取值仍高达(64.5±7.39)%ID/g；但肿瘤对¹⁷⁷Lu-DOTATATE的摄取则在4 h即达峰值，且峰值仅为(9.25±0.81)%ID/g，给药后24 h已降至(3.02±0.20)%ID/g；¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE(18.5 MBq，单次给药)组5只小鼠中有4只获得了肿瘤完全缓解，而在同等剂量的¹⁷⁷Lu-DOTATATE组，肿瘤仍继续生长，体积逐渐增大。在一项用⁹⁰Y标记的临床前实验中^[17]，⁹⁰Y-DOTA-EB-TATE(3.7 MBq或7.4 MBq，单次给药)可显著抑制肿瘤生长，与⁹⁰Y-DOTATATE相比，荷瘤鼠的存活率提高1倍以上。

临床前研究的结果增强了¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE向临床转化的信心。Zhang等^[19]随后在北京协和医院开展了¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE治疗晚期NEN患者的安全性和剂量学研究。5例患者接受单次剂量为0.35~0.70 GBq(9.5~18.9 mCi)的¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE，3例患者接受单次剂量为0.28~0.41 GBq(7.5~11.1 mCi)的¹⁷⁷Lu-DOTATATE作为对照组，结果显示，¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE在血液中的滞留时间($T_{1/2}\alpha$ 约为9.47 h， $T_{1/2}\beta$ 约为236 h)显著高于¹⁷⁷Lu-DOTATATE。肿瘤内摄取¹⁷⁷Lu-DOTATATE在给药后3 h达到峰值，平均标准摄取值(standardized uptake value，SUV)约为8.37±5.63，随后随时间的推移快速降低。而肿瘤内摄取¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE在给药后持续增高，直至给药后120 h才到达顶峰(平均SUV约为22.46±12.95)，直至168 h仍保持较高水平(平均SUV为21.94±11.63)。因此，¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE的肿瘤内照射辐射吸收剂量明显高于¹⁷⁷Lu-DOTATATE，约为其7.9倍。¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE在血液中的滞留时间延长，同时也不可避免地导致正常组织的内照射辐射吸收剂量提高。¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE的骨髓内照射辐射吸收剂量和肾脏内照射辐射吸收剂量分别为¹⁷⁷Lu-DOTATATE的18.2倍

和3.2倍。

在剂量学研究的基础上，Wang等^[20]在北京协和医院初步开展了¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE与¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗NEN的安全性及疗效的对比研究。4例NEN患者接受了单次、低剂量¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE治疗(治疗组)，平均剂量约为(0.66±0.06)GBq[(17.8±1.7)mCi]；3例NEN患者则接受了单次、更高剂量¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗(对照组)，平均剂量约为(3.98±0.17)GBq[(107.6±4.6)mCi]。治疗期间及治疗后3个月均未观察到明显的血液毒性及肝肾毒性。治疗后3个月参考EORTC(European Organization for Research on Treatment of Cancer)标准进行疗效评估，研究组3例患者病情达到部分缓解，1例病情稳定，对照组2例达到部分缓解，1例病情稳定。因此，单次低剂量(约为¹⁷⁷Lu-DOTATATE的1/6给药剂量)¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE与¹⁷⁷Lu-DOTATATE相比，疗效并无显著差异。

基于此鼓舞人心的结果，笔者团队进一步对¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE进行了多剂量递增的临床试验研究^[21-22]。其中一项研究共纳入了32例晚期、病情进展的NEN患者^[22]，并随机分为剂量递增的3个组，接受3个疗程的¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE治疗：A组(n=12)，(1.17±0.09)GBq[(31.6±2.4)mCi]/疗程；B组(n=6)，(1.89±0.53)GBq[(51.1±14.3)mCi]/疗程；C组(n=14)，(3.97±0.84)GBq[(107.3±22.7)mCi]/疗程。研究结果表明，¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE治疗具有较好的安全性，治疗期间及治疗结束后3个月内均未出现危及生命的、不可逆的4级不良反应或3级以上肾毒性。A组未出现3级血液毒性；B组仅1例(16.6%)出现3级血液毒性，C组也仅3例(21.4%)出现3级血液毒性。骨髓是PRRT治疗的剂量限制器官之一，剂量阈值约为2 Gy。根据这一剂量阈值和前期的剂量学数据[骨髓的辐射吸收剂量为(0.0582±0.0137)mSv/MBq]，¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE可接受的最高剂量约为34.3 GBq(927 mCi)。Bergsma等^[23]发现，接受标准治疗剂量(7.4 GBq/疗程)的患者，4个周期后骨髓已达到剂量阈值。但目前仍有接受4个疗程标准剂量治疗的患者在病情进展后继续接受一个或多个疗程的标准剂量治疗，且未见明显增加的血液毒性。因此，我们认为骨髓对¹⁷⁷Lu治疗的剂量阈值可能更高，超过2 Gy。¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗后出现3~4级血液毒性的概率一般为3.1%~12.5%^[16,23-30]。但Brieau等^[31]发现，既往接受过多疗程烷基化治疗和磺胺替尼/依维莫

司治疗的患者，PRRT 治疗后发生 3~4 级血液毒性的概率明显增高，约为 30%。鉴于国内开展 PRRT 的机构少，此研究纳入的患者多为接受过化疗、酪氨酸激酶抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂后病情仍进展的晚期 NEN 患者。在疗效评估方面，参考 EORTC 标准，3 组的疾病应答率较为相似，依次为 50.0%、50.0% 和 42.9%。但疾病控制率由高至低依次为 B 组（83.3%）、C 组（71.5%）、A 组（66.7%）。因此，¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 的给药剂量即使高达 3.97 GBq/疗程时仍具有较高的安全性，1.89 GBq/疗程的¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 似乎具有最佳的肿瘤反应和最低的不良反应。未来希望通过更严格的患者选择和安全监测，可使更高剂量的¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 获得更好的治疗反应和安全性。

2.2 伊文思兰改造的 PSMA

PSMA 是一种 II 型跨膜糖蛋白，以单体或二聚体形式特异性表达于前列腺癌腺上皮和其他非前列腺恶性实体肿瘤的新生毛细血管内皮细胞^[32]。正常的前列腺上皮细胞仅微量表达 PSMA，但几乎所有的前列腺癌细胞可见 PSMA 特异性高表达。目前，随着社会老龄化的进一步加重，前列腺癌的发病率日益增高。而随着病情的进展，激素依赖性前列腺癌大多会转变为激素非依赖性或去势抵抗性前列腺癌（castrate-resistant prostate cancer, CRPC）。CRPC 患者的治疗手段有限、预后差、死亡率高。PSMA 的表达程度与前列腺癌的 Gleason 分级及侵袭性呈正相关，且前列腺癌患者进展为 CRPC 的过程中仍高度表达 PSMA^[33-35]。前列腺癌的上述分子特点，使得 PSMA 成为前列腺癌精准诊疗的理想靶点。

近年来，靶向 PSMA 的核素标记分子主要包括单克隆抗体、适配体和小分子抑制剂 3 类。单克隆抗体的潜在免疫原性、大分子抗体使肿瘤组织渗透性差从而导致肿瘤靶本比低等原因限制了核素标记的单克隆抗体的临床应用。适配体作为寡核苷酸或寡肽类物质，对温度、pH 较为敏感，使得核素标记较为困难。小分子抑制剂是含有锌离子结合位点的谷氨酸化合物，可与具有谷氨酰胺活性的 PSMA 胞外段的锌离子催化位点特异性结合，克服了单克隆抗体及适配体的局限性，其具有稳定的化学性质和较强的组织渗透性，能快速获得较高的肿瘤靶本比。目前常用的 PSMA 小分子抑制剂，如 PSMA-11、PSMA-617、PSMA-I&T，是脲基类分子抑制剂。

PSMA-617 和 PSMA-I&T 以 DOTA 作为螯合剂，既可螯合⁶⁸Ga 进行 PET 显像，又可螯合¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y 等

治疗核素用于核素靶向治疗^[36-37]。¹⁷⁷Lu-PSMA-617 是目前前列腺癌最常用的核素治疗药物，美国食品药品监督管理局基于其Ⅲ期 VISION 研究的阳性结果，已授予¹⁷⁷Lu-PSMA-617 突破性药物资格，用于治疗转移性 CRPC。VISION 研究表明，与最佳标准治疗（standards of care, SOC）相比，¹⁷⁷Lu-PSMA-617 联合 SOC 显著延长了中位总生存期（15.3 个月比 11.3 个月）和放射学中位无进展生存期（8.7 个月比 3.4 个月）^[38]。尽管转移性 CRPC 患者对¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的治疗反应好，但仍有部分前列腺癌患者治疗效果不佳。

陈小元教授团队在 PSMA 小分子抑制剂 DOTA-MCG 中加入了伊文思兰结构，以偶联产生 DOTA-EB-MCG^[39]。临床前研究利用 PSMA+PC3-PIP 荷瘤鼠模型对 DOTA-EB-MCG 展开了生物分布及疗效研究。该模型在注射⁸⁶Y-DOTA-EB-MCG 后 24 h 的肿瘤摄取到达顶峰 [(40.4±4.79)% ID/g]，注射后 48 h 肿瘤摄取值仍高达 (35.7±4.27) % ID/g；而不含 EB 结构的⁸⁶Y-DOTA-MCG 在注射后 1 h 即已达峰值，峰值仅为 (17.1 ± 3.66) % ID/g。⁹⁰Y-DOTA-EB-MCG 和⁹⁰Y-DOTA-MCG 的疗效对比研究提示，无论是同等剂量还是较低剂量的⁹⁰Y-DOTA-EB-MCG (3.7 MBq/7.4 MBq，单次给药) 均比⁹⁰Y-DOTA-MCG (7.4 MBq，单次给药) 更有效地抑制肿瘤生长，且荷瘤鼠存活率更高。与⁹⁰Y-DOTA-MCG 相比，⁹⁰Y-DOTA-EB-MCG 对肿瘤和肾脏的内照射辐射吸收剂量分别高 4.4 倍和 11 倍。

陈小元教授团队随后将 EB 加入至 DOTA-PSMA-617 结构中，形成 DOTA-EB-PSMA-617 结构，并可用⁸⁶Y/ ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu 等核素进行标记^[40]。PSMA + PC3-PIP 荷瘤鼠模型的 PET 图像提示，⁸⁶Y-EB-PSMA-617 从血液中的清除速度比⁸⁶Y-PSMA-617 慢。⁸⁶Y-EB-PSMA-617 在注射后 48 h 的肿瘤摄取值 [(77.3±6.2)% ID/g] 是⁸⁶Y-PSMA-617 的 4 倍。在放射性核素治疗方面，⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 的疗效也显著优于⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-PSMA-617。单次注射 3.7 MBq 的¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 或 1.85 MBq 的⁹⁰Y-EB-PSMA-617 即可消除 PSMA+PC3-PIP 荷瘤鼠的肿瘤，且效果持久。

在临床前研究的基础上，Zang 等^[41]在北京协和医院 9 例转移性 CRPC 患者中开展了¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 与¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的剂量学对比研究。4 例接受了单剂量 0.80~1.1 GBq (21.5~30 mCi)¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 治疗，5 例接受了单剂量 1.30~1.42 GBq (35~38.4 mCi)¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗，结果表明，

¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 在转移性 CRPC 病灶的靶向聚集和滞留时间均增加, 其在肿瘤组织中的有效吸收剂量是¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的 3.02 倍, 同时在肾脏及骨髓的有效吸收剂量也比¹⁷⁷Lu-PSMA-617 高 6 倍 [肾脏: (2.39±0.69) mSv/MBq 比 (0.39±0.06) mSv/MBq, $P < 0.01$; 骨髓: (0.0547 ± 0.0062) mSv/MBq 比 (0.0084±0.0057) mSv/MBq, $P < 0.01$], 但仍在可耐受范围内。接受¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 治疗的 4 例患者给药后均被评定为部分缓解 (参考 PERCIST 1.0), 而接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗的 5 例患者疗效不佳 (4 例病情稳定, 1 例疾病进展)。

Zang 等^[42]随后又开展了递增剂量的¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 在转移性 CRPC 患者中的有效性及安全性研究, 以寻找最合适治疗剂量。28 例转移性 CRPC 患者随机分为 3 组, 接受 3 个疗程的¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617: A 组 ($n=10$), (1.18±0.09) GBq [(31.79±2.44) mCi] /疗程; B 组 ($n=10$), (2.12±0.19) GBq [(57.39±5.29) mCi] /疗程; C 组 ($n=8$), (3.52±0.58) GBq [(95.12±15.56) mCi] /疗程。由于疾病进展或骨髓抑制, 3 组中分别仅有 4、5、5 例完成了 3 个疗程的¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 治疗。结果发现, 治疗前后肝肾功能并无明显改变, 但血液系统毒性较明显, 其中血小板值下降最明显, 随着剂量的增加, B 组和 C 组血小板降低程度显著高于 A 组, C 组出现 3 级及以上血小板减少的比例明显高于其他两组 (A~C 组依次为 0、10.0% 和 37.5%), 但随访期间患者的血小板可逐渐恢复正常。血液毒性是前列腺癌 PRRT 治疗最常见的不良反应, 特别是对全身弥漫骨转移或治疗前骨髓储备功能较差的患者。一项Ⅱ期临床试验研究显示, 23% 的患者出现 3 级贫血, 27% 的患者出现 3~4 级血小板减少^[43]。疗效方面, B 组和 C 组的最终疾病控制率明显高于 A 组 (A~C 组依次为 10%、70% 和 75%, $P=0.007$)。综合考虑治疗的毒副作用及疗效, 60 mCi 的¹⁷⁷Lu-EB-PSMA-617 较 30 mCi 和 100 mCi 具有更好的治疗效果, 但仍应密切监测不良反应, 对于全身弥漫性骨转移的患者, 其 PRRT 治疗更应慎重。

3 小结与展望

近年来, 伊文思兰改造的多肽用于核素治疗的研究取得了显著进展。伊文思兰与白蛋白的可逆性结合, 使得 PRRT 药物在血液中的滞留时间延长, 增加了肿瘤对放射性药物的摄取, 较小剂量即可达到同等

治疗效果, 临床应用后有利于降低医疗成本, 满足更多患者的治疗需求。

伊文思兰改造的 SSTR/PSMA 已从临床前研究转化至临床研究阶段, 且在 NEN 及前列腺癌中取得了肯定的治疗效果。关于伊文思兰改造的其他多肽用于核素治疗的研究也在逐步开展, 如伊文思兰改造的叶酸受体、整合素受体、成纤维细胞活化蛋白抑制剂、胰高血糖素肽-1 受体激动剂等。伊文思兰改造的多肽除用¹⁷⁷Lu 标记外, 还可用其他治疗核素标记, 如²²⁵Ac。²²⁵Ac 发射 α 粒子, 对肿瘤细胞的杀伤能力远强于¹⁷⁷Lu 发射的 β 射线, 即使对¹⁷⁷Lu 治疗无效/抵抗的患者也有望获得较好的治疗效果。随着²²⁵Ac 的生产量增加, 以及具有²²⁵Ac 使用资质的医疗机构增加, ²²⁵Ac 标记的放射性核素治疗药物的研究及应用将给更多肿瘤患者带来获益和新的治疗希望。

作者贡献: 刘清杏负责文献查阅及初稿撰写; 陈小元、朱朝晖负责选题设计, 指导论文修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sand KM, Bern M, Nilsen J, et al. Unraveling the Interaction between FcRn and Albumin: Opportunities for Design of Albumin-Based Therapeutics [J]. Front Immunol, 2014, 5: 682.
- [2] Liu Z, Chen X. Simple bioconjugate chemistry serves great clinical advances: albumin as a versatile platform for diagnosis and precision therapy [J]. Chem Soc Rev, 2016, 45: 1432-1456.
- [3] Evans HM, Schulemann W. The Action of Vital Stains Belonging to the Benzidine Group [J]. Science, 1914, 39: 443-454.
- [4] Freedman FB, Johnson JA. Equilibrium and kinetic properties of the Evans blue-albumin system [J]. Am J Physiol, 1969, 216: 675-681.
- [5] Niu G, Lang L, Kiesewetter DO, et al. In Vivo Labeling of Serum Albumin for PET [J]. J Nucl Med, 2014, 55: 1150-1156.
- [6] Wang Y, Lang L, Huang P, et al. In vivo albumin labeling and lymphatic imaging [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112: 208-213.
- [7] Zhang J, Lang L, Zhu Z, et al. Clinical Translation of an Albumin-Binding PET Radiotracer ⁶⁸Ga-NEB [J]. J Nucl Med, 2015, 56: 1609-1614.

- [8] Zang J, Liu Q, Sui H, et al. Combined (68) Ga-NOTA-Evans Blue Lymphoscintigraphy and (68) Ga-NOTA-RM26 PET/CT Evaluation of Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients [J]. *Bioconjug Chem*, 2020, 31: 396-403.
- [9] Long X, Zhang J, Zhang D, et al. Microsurgery guided by sequential preoperative lymphography using (68) Ga-NEB PET and MRI in patients with lower-limb lymphedema [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44: 1501-1510.
- [10] Zhang W, Wu P, Li F, et al. Potential Applications of Using ⁶⁸Ga-Evans Blue PET/CT in the Evaluation of Lymphatic Disorder: Preliminary Observations [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41: 302-308.
- [11] Hou G, Jiang Y, Xu W, et al. (68) Ga-NOTA-Evans Blue PET/CT findings in lymphangiomyomatosis compared with (^{99m}Tc)-ASC lymphoscintigraphy: a prospective study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16: 279.
- [12] Hou G, Hou B, Jiang Y, et al. ⁶⁸Ga-NOTA-Evans Blue TOF PET/MR Lymphoscintigraphy Evaluation of the Severity of Lower Limb Lymphedema [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44: 439-445.
- [13] Chen H, Tong X, Lang L, et al. Quantification of Tumor Vascular Permeability and Blood Volume by Positron Emission Tomography [J]. *Theranostics*, 2017, 7: 2363-2376.
- [14] Bombardier E, Maccauro M, De Deckere E, et al. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12 Suppl 2: S51-S61.
- [15] Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59: 66-74.
- [16] Strosberg 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: 125-135.
- [17] Tian R, Jacobson O, Niu G, et al. Evans Blue Attachment Enhances Somatostatin Receptor Subtype-2 Imaging and Radiotherapy [J]. *Theranostics*, 2018, 8: 735-745.
- [18] Bandara N, Jacobson O, Mpoy C, et al. Novel Structural Modification Based on Evans Blue Dye to Improve Pharmacokinetics of a Somastostatin-Receptor-Based Therapeutic Agent [J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29: 2448-2454.
- [19] Zhang J, Wang H, Jacobson O, et al. Safety, Pharmacokinetics and Dosimetry of a Long-Acting Radiolabeled Somatostatin Analogue (177)Lu-DOTA-EB-TATE in Patients with Advanced Metastatic Neuroendocrine Tumors [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59: 1699-1705.
- [20] Wang H, Cheng Y, Zhang J, et al. Response to Single Low-dose (177)Lu-DOTA-EB-TATE Treatment in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasm: A Prospective Pilot Study [J]. *Theranostics*, 2018, 8: 3308-3316.
- [21] Liu Q, Cheng Y, Zang J, et al. Dose escalation of an Evans blue-modified radiolabeled somatostatin analog (177)Lu-DOTA-EB-TATE in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47: 947-957.
- [22] Liu Q, Zang J, Sui H, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Late-Stage Neuroendocrine Tumor Patients with Multiple Cycles of (177)Lu-DOTA-EB-TATE [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62: 386-392.
- [23] Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotide: prognostic factors, incidence and course [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43: 453-463.
- [24] Sabet A, Dautzenberg K, Haslerud T, et al. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotide in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42: 1238-1246.
- [25] Sabet A, Haslerud T, Pape UF, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotide in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41: 205-210.
- [26] Delpassand ES, Samarghandi A, Zamani S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience [J]. *Pancreas*, 2014, 43: 518-525.
- [27] Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42: 5-19.
- [28] Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotide radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41: 1845-1851.
- [29] Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotide [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54: 1857-1861.
- [30] Jonathan S, Edward W, Beth C, et al. NETTER-1 Phase III in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: Efficacy and Safety Results [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57: 629.
- [31] Brieau B, Hentic O, Lebtahi R, et al. High risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after ¹⁷⁷Lu-octreotide PRRT in NET patients heavily pretreated with alkylating chemotherapy [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016,

- 23: L17-L23.
- [32] Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues [J]. Clin Cancer Res, 1997, 3: 81-85.
- [33] Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression [J]. Hum Pathol, 2007, 38: 696-701.
- [34] Wang W, Tavora F, Sharma R, et al. PSMA expression in Schwannoma: a potential clinical mimicker of metastatic prostate carcinoma [J]. Urol Oncol, 2009, 27: 525-528.
- [35] Marchal C, Redondo M, Padilla M, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia [J]. Histol Histopathol, 2004, 19: 715-718.
- [36] Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies [J]. J Nucl Med, 2015, 56: 1169-1176.
- [37] Benesova M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer [J]. J Nucl Med, 2015, 56: 914-920.
- [38] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 385: 1091-1103.
- [39] Wang Z, Jacobson O, Tian R, et al. Radioligand Therapy of Prostate Cancer with a Long-Lasting Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting Agent (90) Y-DOTA-EB-MCG [J]. Bioconjug Chem, 2018, 29: 2309-2315.
- [40] Wang Z, Tian R, Niu G, et al. Single Low-Dose Injection of Evans Blue Modified PSMA-617 Radioligand Therapy Eliminates Prostate-Specific Membrane Antigen Positive Tumors [J]. Bioconjug Chem, 2018, 29: 3213-3221.
- [41] Zang J, Fan X, Wang H, et al. First-in-human study of (177) Lu-EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46: 148-158.
- [42] Zang J, Liu Q, Sui H, et al. (177) Lu-EB-PSMA Radioligand Therapy with Escalating Doses in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. J Nucl Med, 2020, 61: 1772-1778.
- [43] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177) Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19: 825-833.

(收稿: 2021-12-01 录用: 2021-12-29 在线: 2022-01-12)

(本文编辑: 李 娜)