

基于生长抑素受体靶向的 放射性金属药物的研究进展

秦祥宇, 沈浪涛*

国家原子能机构核技术(放射性药物工程转化)研发中心, 中国核工业集团有限公司 放射性药物工程技术研究中心,
原子高科股份有限公司, 北京 102413

摘要:神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)是一组起源于神经内分泌细胞的异质性肿瘤。它们可以发生在身体的任何部位, 最常见于消化道、胰腺和肺。近年来 NET 的发病率和流行率均在逐年上升。NET 的早期诊断一直很困难。生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)作为 NET 中最常见的肽激素受体, 已成为 NET 药物研发中的重要靶点。放射性核素标记的生长抑素类似物可与 NET 细胞表面过表达的 SSTR 特异性结合, 因此, 此类放射性药物可用于 NET 的早期诊断和靶向治疗。到目前为止, 已有多个 SSTR 靶向放射性药物被美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药监局(EMA)等机构批准上市, 但在中国还没有此类上市的放射性药物。本文介绍了神经内分泌肿瘤与 SSTR 的关系以及生长抑素类放射性金属药物的研发历史, 总结了已被 FDA 等各国药品监管部门批准的放射性诊断和治疗药物, 然后介绍了生长抑素受体激动剂和拮抗剂药物的不同特点, 评述了 SSTR 拮抗剂在放射性诊断和治疗领域的相关研究进展, 基于 SSTR 拮抗剂的放射性金属药物已初步显示了比激动剂更好的诊断和治疗效果, 可能具有良好的应用前景。

关键词:生长抑素受体; 神经内分泌肿瘤; 拮抗剂; 放射性金属药物

中图分类号: R817 文献标志码: A 文章编号: 0253-9950(2023)02-0119-14

doi: 10.7538/hhx.2023.45.02.0119

Research Progress of Metal-Based Radiopharmaceuticals Targeting Somatostatin Receptor

QIN Xiang-yu, SHEN Lang-tao*

China Atomic Energy Authority Center of Excellence on Nuclear Technology Applications for Engineering and
Industrialization of Radiopharmaceuticals, China National Nuclear Corporation Engineering Research Center
of Radiopharmaceuticals, HTA Co. Ltd, Beijing 102413, China

Abstract: Neuroendocrine tumors (NETs) are a group of heterogeneous tumors originating from neuroendocrine cells. They can occur anywhere in the body, most commonly in the digestive tract, pancreas, and lungs. The incidence and prevalence of NET have been increasing in recent years. Early diagnosis of NET has been difficult. Somatostatin receptor (SSTR), as the most common peptide hormone receptor in NET, has become an important target in NET drug development. Radionuclide-labeled somatostatin analogs can specifically

收稿日期: 2022-05-11; 修订日期: 2023-03-24

基金项目: “十三五”核能开发基金项目; 中核集团青年英才计划资助项目

* 通信联系人: 沈浪涛

bind to SSTR over-expressed on the surface of NET cells. Therefore, such radiopharmaceuticals can be used for early diagnosis and targeted therapy of NET. So far, several SSTR-targeted radiopharmaceuticals have been approved for marketing by the U. S. Food and Drug Administration(FDA), European Medicines Agency(EMA) and other agencies, but no such radiopharmaceuticals have been marketed in China. This review first introduces the relationship between neuroendocrine tumors and SSTR, and the development history of SSTR-targeted metal-based radiopharmaceuticals, and summarizes the diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals that have been approved by the FDA and other drug regulatory authorities in various countries. The different characteristics of SSTR antagonists and antagonist drugs are discussed, and the related research progress of SSTR antagonists in the field of radioactive diagnosis and therapy is remarked. Metal-based radiopharmaceuticals targeting SSTR antagonists have initially shown better diagnostic and therapeutic effects than agonists, and may have good application prospects.

Key words: somatostatin receptor; neuroendocrine tumor; antagonist; metal-based radiopharmaceuticals

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)是一组起源于神经内分泌细胞的异质性肿瘤,最常见于肠道、胰腺和肺^[1]。它具有神经内分泌标志物,能够产生生物活性胺和(或)多肽激素,从1994—2009年,发病率从每年每10万人中的2.48人增加到5.86人,且近年来NET的发病率和流行率均逐年增加^[2-3]。由于大多数NET是缓慢生长的肿瘤,几乎没有任何症状,长期以来,NET的早期诊断一直很困难,因此高达50%的NET在诊断时已转移^[4]。NET最典型的特征是特定肽激素受体在肿瘤表面的均匀过表达。这些特定肽激素受体控制NET中的激素分泌和细胞增殖,同时它们也是NET诊断和治疗干预的分子靶标^[3]。研究表明,高达94%的NET细胞表面有生长抑素受体(SSTR)的高表达,在NET(胃肠胰神经内分泌肿瘤、垂体瘤和嗜铬细胞瘤等)和一些神经系统肿瘤(神经母细胞瘤和脑膜瘤等)的细胞上常有SSTR的过度表达,甚至一些低分化的肿瘤细胞中也有SSTR的表达^[5]。因此,生长抑素受体作为NET中最常见的肽激素受体,尤其是亚型2(SSTR2)受体已成为了NET药物研发的重要靶点^[1]。

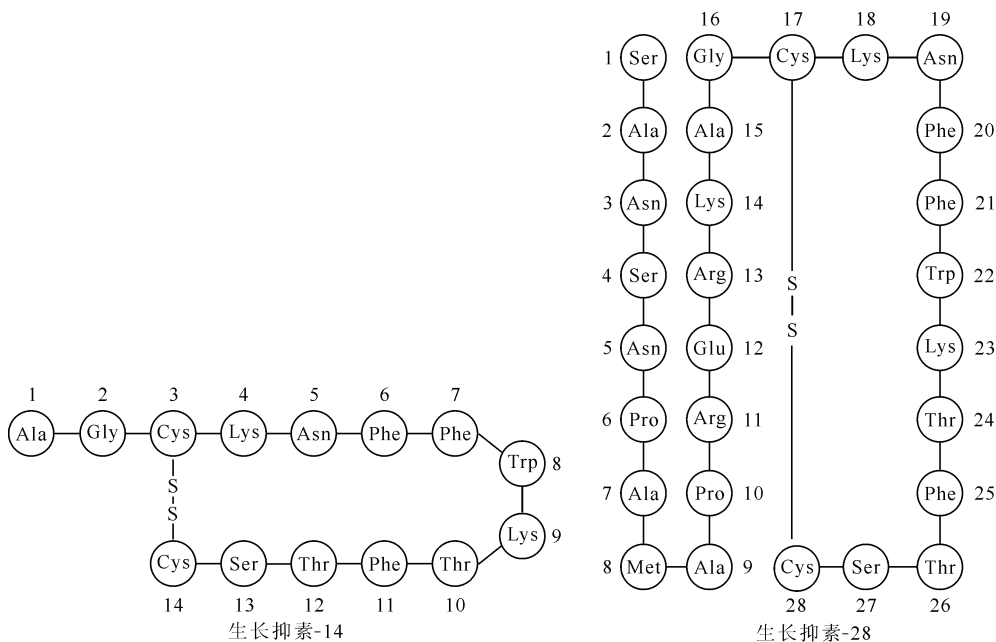
放射性核素标记的生长抑素类似物可与神经内分泌肿瘤(NET)细胞表面的生长抑素受体(SSTR)特异性结合,因此可用此类放射性标记物对NET进行早期诊断和靶向治疗。基于科学家在这一领域的大量研究工作,多个SSTR靶向放射性药物已被美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药监局(EMA)等机构批准上市。到目前为

止已批准的SSTR靶向放射性药物均基于生长抑素激动剂。近年来的一些研究表明,SSTR拮抗剂比激动剂能识别更多的结合位点,表现出更好的诊断和治疗效果,未来也可能获批上市。本文概述了以生长抑素受体为靶点的放射性金属诊断与治疗药物的进展,首先介绍了神经内分泌肿瘤(NET)与生长抑素受体(SSTR)的关系以及生长抑素类放射性金属药物的研发历史,总结了已被FDA等各国药品监管部门批准的放射性诊断和治疗药物,然后介绍了生长抑素受体激动剂和拮抗剂药物的不同特点,评述了SSTR拮抗剂在放射性诊断和治疗领域的相关研究和发展前景。

1 NET与SSTR的关系

SSTR不但存在于正常人体组织(如甲状腺、脑、胃肠道、胰腺、脾和肾)中,而且在一些肿瘤,尤其在NET以及肾细胞癌、小细胞肺癌等肿瘤中特别丰富^[6]。到目前为止,已鉴定出5种SSTR亚型,分别为SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4和SSTR5^[7]。在这些肿瘤中,所有的生长抑素受体亚型均在一定程度上被表达,其中SSTR2的表达最多,而SSTR4的表达最少,在正常组织中没有发现SSTR2^[8-9]。SSTR的体内配体为生长抑素。生长抑素是一种多肽激素,分别以14肽或28肽的形式存在,其结构示于图1。

生长抑素的这两种形式中均存在限制其构象的硫-硫键,这种构象是生长抑素与SSTR亲和的关键因素。由于体内酶解作用,天然生长抑素的



Ala:丙氨酸,Gly:甘氨酸,Cys:半胱氨酸,Lys:赖氨酸,Asn:天冬氨酸,Phe:苯丙氨酸,
Trp:色氨酸,Thr:苏氨酸,Ser:丝氨酸,Pro:脯氨酸,Arg:精氨酸,Met:蛋氨酸

图 1 生长抑素的结构
Fig. 1 Structure of somatostatin

体内稳定性差,生物半衰期只有 2~3 min,限制了其临床应用和进一步的研发^[10]。

2 生长抑素类似物——奥曲肽类放射性药物的研发历史

为了维持对 SSTR 受体的亲和力,改善酶解稳定性,延长体内生物半衰期并降低分子量,1982 年,研究人员人工合成了生长抑素类似物奥曲肽(octreotide),其氨基酸序列为 D-苯丙氨酸-半胱氨酸-苯丙氨酸-D-色氨酸-赖氨酸-苏氨酸-半胱氨酸-苏氨酸-ol (D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol)的八肽。奥曲肽的药理作用类似天然的生长抑素,但其体内作用时间较长,可达 90 min 左右^[11-12]。到目前为止,经科学家们大量研究,许多奥曲肽的衍生物被合成得到,其重要衍生物有 [Tyr³]-octreotide (TOC)、[Tyr³, Thr⁸]-octreotate (TATE)、[Tyr³, 1-NaI³]-octreotide (NOC) 等^[13-16], 它们的结构示于图 2。

利用奥曲肽及其衍生物与生长抑素受体的特异性结合,研发针对 NET 和其它 SSTR 阳性肿瘤的核医学影像剂引起了研究人员的浓厚兴趣。之前,人们对 NET 的影像学诊断评价主要基于传统的影像学检查,如超声、计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)等^[17]。它们是常用的肿

瘤定位和分期方法,但在 NET 定位和分期,尤其是胃肠胰 NET 中的诊断价值有限,有时很难定位肿瘤的原发灶或转移灶,尤其是在肿瘤体积很小时^[18-19]。随着核医学显像诊断中单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computerized tomography, SPECT)和正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)两种显像技术的应用,新的放射性药物不断被开发和研究^[1]。科学家们围绕着常见的放射性核素(表 1)进行了广泛的研究^[20]。

1989 年,荷兰科学家 Krenning 等^[21]率先将 ¹²³I 标记的 [Tyr³]-octreotide(图 3)用于人体内神经内分泌肿瘤的检测。然而,该 ¹²³I 标记的药物成本高、标记困难并且在肠道内有放射性药物的积累。

这催生了 ¹¹¹In 标记的生长抑素类似物的研究^[22]。1994 年,美国 FDA 批准了 ¹¹¹In-二乙基三胺五乙酸(DTPA)-octreotide(¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-octreotide,商品名:Octreoscan, Mallinckrodt 公司)用于 SSTR 阳性肿瘤诊断和分期。它是第一个放射性金属标记的多肽药物,其配体结构示于图 4。

虽然 ¹¹¹In-DTPA-octreotide 全身显像 SSTR 阳性肿瘤是有效的,但在肝中的摄取高。此外, ¹¹¹In 的来源受限,半衰期长(67 h),γ 能量高,增加

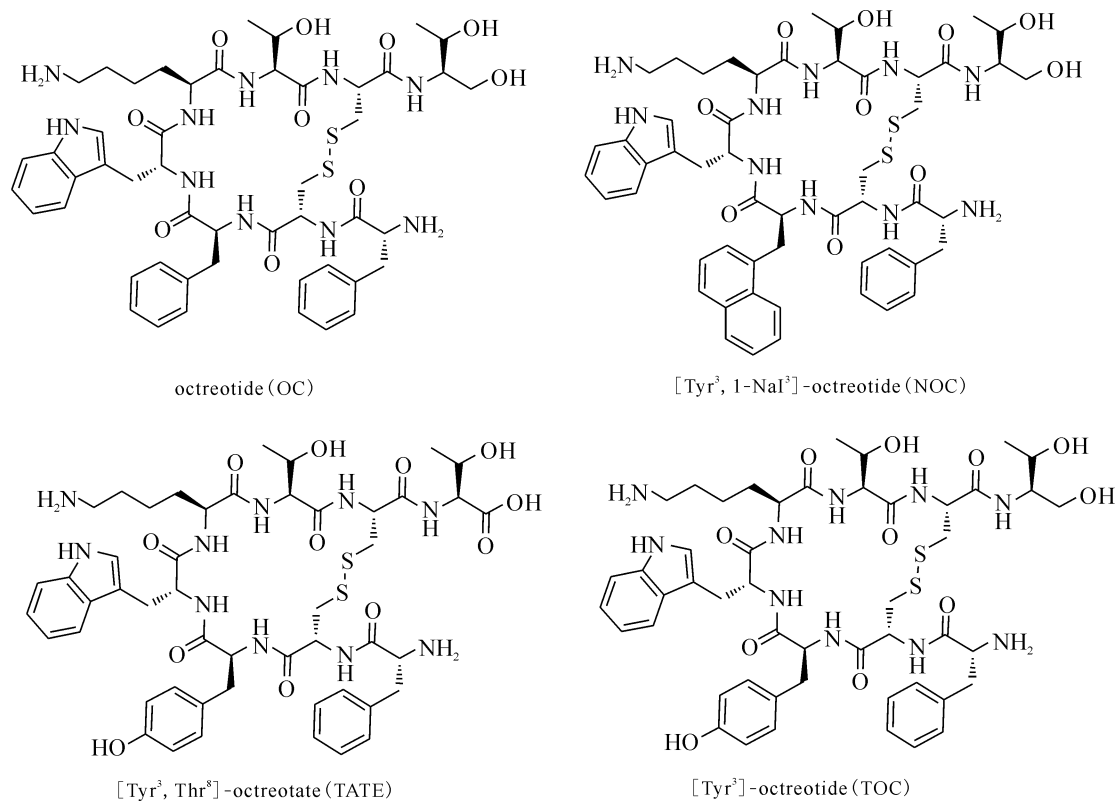


图 2 奥曲肽及其衍生物的结构
Fig. 2 Structure of octreotide and its derivatives

表 1 通常用于成像和治疗的放射性核素
Table 1 Radionuclides commonly used for imaging and therapy

核素	半衰期/h	辐射类型	辐射能量/keV	来源	应用
⁹⁹ Tc ^m	6. 01	γ	140	发生器	SPECT 显像
¹²³ I	13. 2	γ	160	加速器	SPECT 显像
¹¹¹ In	67. 4	γ	172, 245	加速器	SPECT 显像
¹⁸ F	1. 83	β ⁺	634	加速器	PET 显像
⁶⁴ Cu	12. 7	β ⁺ / γ / β ⁻	653	加速器	PET 显像
⁶⁸ Ga	1. 1	β ⁺	1 190	发生器/加速器	PET 显像
⁹⁰ Y	64. 1	β ⁻	2 284	发生器	治疗
¹⁷⁷ Lu	160. 8	β ⁻ / γ	497	反应堆	治疗
²²⁵ Ac	238	α	5 830	发生器	治疗

了病人的辐射剂量。另一个局限是由于 SPECT 的空间分辨率低,因此,难以检测小的病变组织。

科学家也进行了⁹⁹Tc^m标记的生长抑素类似物的研究,如⁹⁹Tc^m-depreotide (6-hydrazinonicotinic)、⁹⁹Tc^m-vaptreotide、⁹⁹Tc^m-P829 和⁹⁹Tc^m-乙二胺二乙酸(EDDA)/HYNIC-TOC 等。在检测 SSTR 阳性肿瘤和转移瘤时,这些标记物中只有⁹⁹Tc^m-

EDDA/HYNIC-TOC(或-TATE) 优于 Octreoscan^[23], 其配体 HYNIC-TOC 的结构示于图 5。目前⁹⁹Tc^m-EDDA/HYNIC-TOC 已被波兰的一家公司商品化,用于 SSTR 阳性肿瘤的显像。采用⁹⁹Tc^m-EDDA/HYNIC-TOC 进行 SPECT 显像检测 SSTR 阳性肿瘤仍然存在着空间分辨率低的问题。于是,人们把目光转向了用正电子核素标记生长抑素类似物。

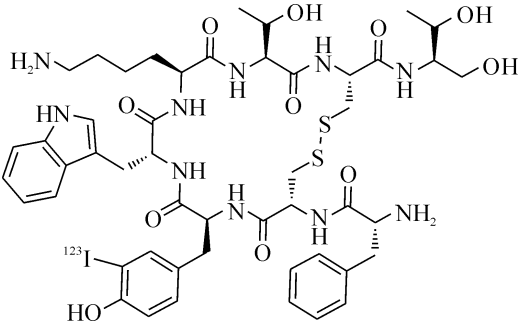


图3 $[^{123}\text{I}]$ -[3-iodo-Tyr³]-octreotide 的化学结构^[21]
Fig. 3 Chemical structure of $[^{123}\text{I}]$ -[3-iodo-Tyr³]-octreotide^[21]

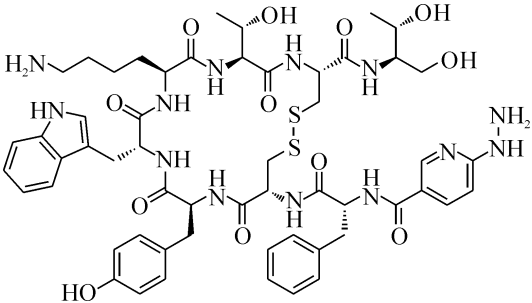


图5 HYNIC-TOC 化学结构
Fig. 5 Chemical structure of HYNIC-TOC

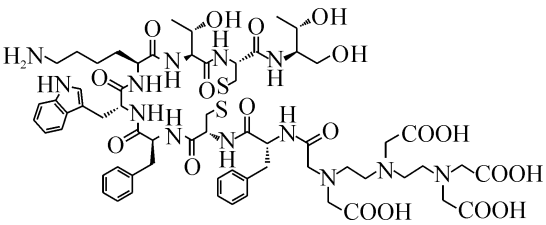


图4 DTPA-octreotide 的化学结构
Fig. 4 Chemical structure of DTPA-octreotide

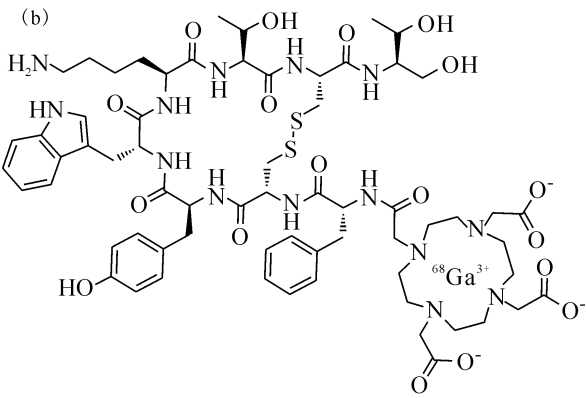
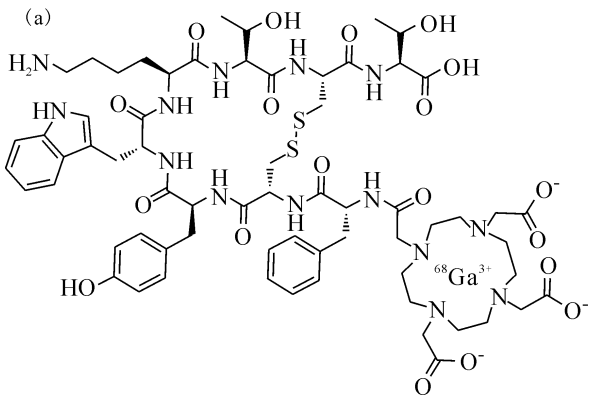


图6 ^{68}Ga -DOTA-TATE(a)、 ^{68}Ga -DOTA-TOC(b) 化学结构
Fig. 6 Chemical structure of ^{68}Ga -DOTA-TATE(a) and ^{68}Ga -DOTA-TOC(b)

2001 年, Henze 等^[24]首次报道了 ^{68}Ga -DOTA-TOC 用于患者的 PET 影像学检查。这三种 ^{68}Ga 药物均能成功用于 SSTR 阳性肿瘤的检测, 且特异性和灵敏度优于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC 和 ^{111}In 标记的 Octreoscan, 同时显像时间由原来的 24 h 以上缩短至 2 h 左右, 并降低了辐射剂量。到目前为止的临床研究表明, 在检测 SSTR 阳性肿瘤方面, ^{68}Ga -DOTA-TOC、 ^{68}Ga -DOTA-TATE 和 ^{68}Ga -DOTA-NOC 并没有明显差别^[25], 而最有前途的 PET 药物以 ^{68}Ga -DOTA-TOC 和 ^{68}Ga -DOTA-TATE

20 世纪末, 科学家用氮杂环螯合剂 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四羧酸 (DOTA) 取代 DTPA 得到 DOTA-[D-Phe¹, Tyr³]-奥曲肽 (DOTA-[D-Phe¹, Tyr³]-octreotide, DOTA-TOC)、DOTA-[D-Phe¹, Tyr³, Thr⁸]-octreotate (DOTA-TATE) 和 DOTA-[1-Nal³]-octreotide (DOTA-NOC), 接着用 ^{68}Ga 标记这三种多肽得到了 3 种 ^{68}Ga 标记的生长抑素类似物, 其中 ^{68}Ga -DOTA-TATE、 ^{68}Ga -DOTA-TOC 化学结构示于图 6。

为代表。
生长抑素类似物的放射性治疗药物的研究也有了重大进展。1999 年, ^{177}Lu -DOTA-TATE 由 Erion 等^[26]首次报道, 研究结果表明: 这是一款非常有前途的放射性治疗候选药物, 可与 ^{68}Ga -DOTA-TATE 配合成为诊疗一体化药物, ^{177}Lu -DOTA-TATE 的化学结构示于图 7。2000 年, ^{177}Lu -DOTA-TATE 的第一项临床研究在荷兰鹿特丹开展, 以评估 ^{177}Lu -DOTA-TATE 的治疗效果^[27]。
21 世纪以来, 生长抑素类似物相关放射性

金属药物的研究已经成为了国际上的一个研发热点。2012 年, Pfeifer 等^[28]报道了使用 ^{64}Cu -DOTA-TATE 进行 NET PET 显像的首次人体试验。 ^{64}Cu -DOTA-TATE 的结构如图 8(a) 所示。2017 年, 德国科学家 Singh 等^[29]报道了用回旋加速器制备的核素 ^{44}Sc 标记 DOTA-TOC 用于转移性 NET 患者的首次 PET/CT 成像试验。 ^{44}Sc -DOTA-TOC 的结构如图 8(b) 所示。由于 ^{44}Sc 和 ^{47}Sc 是诊疗一体化核素, 未来 $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ -DOTA-TOC 有可能成为诊疗一体化药物。

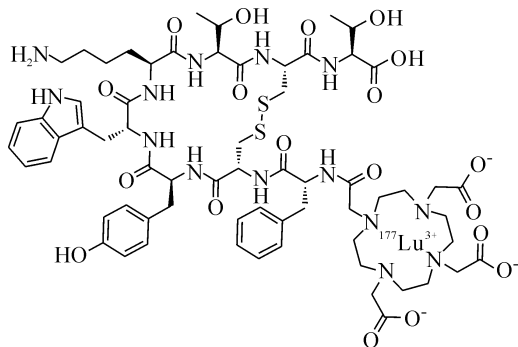


图 7 ^{177}Lu -DOTA-TATE 化学结构

Fig. 7 Chemical structure of ^{177}Lu -DOTA-TATE

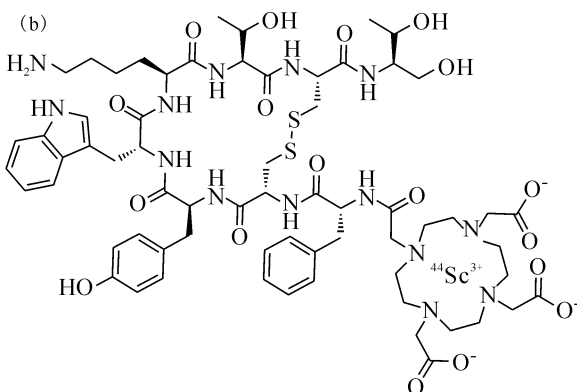
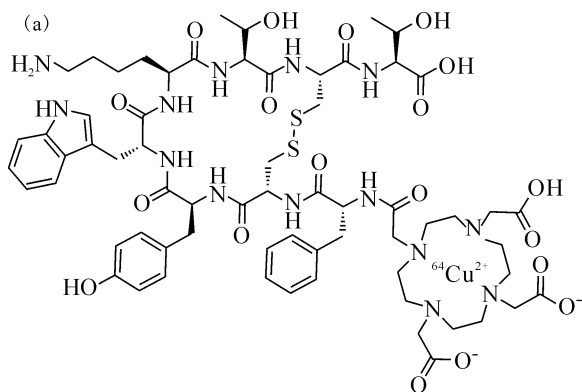


图 8 ^{64}Cu -DOTA-TATE(a) 和 ^{44}Sc -DOTA-TOC 的化学结构(b)

Fig. 8 Chemical structure of ^{64}Cu -DOTA-TATE(a) and ^{44}Sc -DOTA-TOC(b)

如上所述, 自从 1973 年生长抑素被发现以来, 放射性标记的生长抑素配体的研发经历了一个非常漫长的科学之旅^[30]。利用多种金属核素标记的靶向 SSTR 的放射性药物已经有了一定的发展, 近年来, SSTR 诊疗相关药物在欧美等地的核医学临床应用取得了重大进展。

3 已批准 SSTR 相关放射性药物介绍

截至 2022 年 4 月, 美国、欧盟和其它国家已批准上市的 SSTR 相关的放射性药物列入表 2。

如表 2 所示, 最初的 SSTR 显像药物是使用 ^{111}In 或 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的奥曲肽类似物, 如 ^{111}In -DTPA-octreotide (Octreoscan) 等。Octreoscan 是第一个获得批准用于诊断和分期表达 SSTR 肿瘤的上市药物, 是多年来 NET 显像诊断的金标准^[31]。但是与当前技术相比, 使用 Octreoscan 的缺点是 SPECT 显像分辨率较差、辐射剂量高以及注射和扫描过程冗长。由于 ^{68}Ga 药物的 PET 显像具有更好的空间分辨率、更低的辐射剂量和更高的诊断准确性以及患者的便利性, 目前在发达国家

^{68}Ga -DOTA-TATE 或 ^{68}Ga -DOTA-TOC 已取代 Octreoscan SPECT 显像成为诊断 NET 新的金标准显像药物。

2016 年 6 月 1 日, 美国 FDA 批准了 Advanced Accelerator Application (AAA) 公司 ^{68}Ga -DOTA-TATE (商品名: NETSPOT) 注射液用于 NET 的 PET 显像诊断。它也是美国 FDA 批准的第一个 ^{68}Ga 标记的放射性药物。2018 年 1 月, 美国 FDA 批准了第一个专门用于治疗胃肠胰腺 NET (GEP-NET) 患者的 ^{177}Lu -DOTA-TATE 药物。2019 年 8 月, FDA 又批准了用于诊断 NET 的 PET 药物 ^{68}Ga -DOTA-TOC。2020 年 9 月, FDA 批准由 RadioMedix 和 Curium Pharma 公司联合开发的放射性诊断药物 ^{64}Cu -DOTA-TATE 上市。该诊断药物也用于正电子发射断层扫描 (PET)、在成人中发现生长抑素受体阳性的 NET。这也是首款 ^{64}Cu 放射性药物。

在上述已批准的 SSTR 相关放射性药物中, 其配体均为生长抑素激动剂的类似物。

表 2 欧美批准的 SSSTR 相关的放射性药物汇总
Table 2 Summary of SSSTR radiopharmaceuticals approved by FDA and EMA

放射性药物		商品名	申请类型	适应症	剂型/给药途径	批准时间/年	申请机构或公司	批准机构
诊断用 放射性药物	^{99m} Tc-HYNIC-TOC	Tektrotyd	NDA	神经内分泌 肿瘤诊断	冻干粉/静脉注射	2013	Polatom, ROTOP(MAH)	部分欧盟国家, 如奥地利、德国等
	¹¹¹ In-DTPA-octreotide	Octreoscan	NDA	神经内分泌 肿瘤诊断	溶液/静脉注射	1994	Curium Pharma	FDA
	⁶⁸ Ga-DOTA-TATE	NETSPOT	NDA	神经内分泌 肿瘤诊断	冻干粉或溶液/ 静脉注射	2016	AAA USA INC	FDA
	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	NDA	神经内分泌 肿瘤诊断	溶液/静脉注射	2019	UIHC PET IMAGING	FDA
	⁶⁴ Cu-DOTA-TATE	Detectnet	NDA	神经内分泌 肿瘤诊断	溶液/静脉注射	2020	RadioMedix	FDA
治疗用 放射性药物	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	SomaKit TOC	NDA	神经内分泌 肿瘤诊断	冻干粉或溶液/ 静脉注射	2016	AAA USA INC	EMA
	¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE	LUTATHERA	NDA	成人生长抑素受体 阳性的胃肠胰腺 神经内分泌肿瘤治疗	溶液/静脉注射	2018	AAA USA INC	FDA
						2017	AAA USA INC	EMA

注: NDA: 新药申请

4 SSTR 拮抗剂放射性药物的研究现状与进展

4.1 SSTR 拮抗剂临床前研究

生长抑素受体拮抗剂(SSTR antagonist)是一种能与受体结合并能阻止激动剂产生效应的受体配体或药物。拮抗剂对相应受体有化学亲和性,但没有效能,通过结合和阻断受体而不是像激动剂那样激活它来阻断或抑制生物反应^[32]。

研究表明,放射性标记 SSTR 激动剂在体外和体内均容易内化进入肿瘤细胞,使放射性在肿瘤细胞中积累^[33]。而 SSTR 拮抗剂最初不被认

为是肿瘤定位和靶向放射性核素治疗的靶向剂,因为它们不能内化进入细胞。直到 2006 年,Ginj 等^[34]的研究显示,尽管 SSTR 拮抗剂亲合力稍低且没有内化,但拮抗剂与肿瘤细胞上的更多位点可以结合,在体内表现出良好的药代动力学和更好的肿瘤显像效果。拮抗剂和激动剂的不同特点比较结果列入表 3。

近年来,有多种 SSTR 拮抗剂已被报道,表明它们在临床前和临床病例中均比常规激动剂能更好地显现 SSTR 阳性肿瘤。该类药物在国外已研究多年,并正在进行Ⅱ期临床研究,但到目前为止还没有相关药物被药监机构批准上市。

表 3 拮抗剂和激动剂的比较
Table 3 Comparison of antagonists and agonists

药物类型	是否内化	与细胞结合方式	放射性蓄积	与细胞结合位点
拮抗剂	否	膜结合	在细胞膜上	较多
激动剂	是	内化后进入细胞	在细胞内	较少

第一类放射性标记的 SSTR 拮抗剂是 Bass 等^[35]开发的 BASS(pNO_2 -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-D-Tyr-NH₂)。Cescato 等^[36]开发的两种拮抗剂均通过螯合剂 DOTA 进行¹¹¹In标记。在抑制剂的研究中,研究结果表明拮抗剂的显像效果优于激动剂,因此,研究者后续设计出了更高亲和力和效果更好的 SSTR2 拮抗剂,并将此类拮抗剂设计为放射性药物。

基于新的 SSTR2 拮抗剂 LM3(p -Cl-Phe-cyclo(D-Cys-Tyr-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys)-D-Tyr-NH₂),Fani 等^[37]报道了拮抗剂 NODAGA-LM3 的⁶⁸Ga和⁶⁴Cu标记的药物。这些药物显示出了良好的体外和体内生物活性。

随着 SSTR 拮抗剂研究的不断深入,效果更好的 SSTR 拮抗剂 JR11(Cpa-c[D-Cys-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys]-D-Tyr-NH₂)被合成,这也是迄今为止最有希望获批上市的拮抗剂^[38]。目前,已获批和在研的一些 SSTR 放射性金属药物的化学结构式、与 SSTR 不同亚型的亲和力,以及研究阶段情况总结列入表 4。

多项研究评估了不同螯合剂偶联的生长抑素拮抗剂对放射性金属标记物的影响^[38]。如表 4 所示,亲和力和体内生物分布研究结果表明,与⁶⁸Ga-DOTA 类似物相比,用 NODAGA 螯合剂替代 DOTA 可以大幅提高其亲合力;激动剂⁶⁸Ga-

DOTA-TATE与⁶⁸Ga-DOTA-JR11 和⁶⁸Ga-NODAGA-JR11 的体内生物分布研究显示,⁶⁸Ga-DOTA-JR11 和⁶⁸Ga-NODAGA-JR11 优于激动剂⁶⁸Ga-DOTA-TATE,而⁶⁸Ga-NODAGA-JR11 比⁶⁸Ga-DOTA-JR11 效果更好。

拮抗剂 NODAGA-JR11 也用于⁶⁴Cu标记的药物。Rylova 等^[42]在 小鼠肿瘤模型中对⁶⁴Cu-NODAGA-JR11 的 PET 显像结果表明,该药物具有低本底的生物分布和在肿瘤中良好的生物分布及药代动力学特性,可进一步开展临床转化研究。

目前,在上述的放射性标记 SSTR 拮抗剂中,JR11 在临床前研究中表现较好。JR11 既可以作为潜在的临床 PET 显像药物(⁶⁸Ga-DOTA-JR11、⁶⁸Ga-NODAGA-JR11),也可作为临床治疗药物(¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11)。目前在临床研究中使用得较多的两种拮抗剂多肽配体 DOTA-JR11 和 NODAGA-JR11 的结构示于图 9。

放射性标记的 SSTR 拮抗剂的临床前治疗研究主要聚焦于¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11。多项研究探讨了其生物分布、药代动力学、剂量学和治疗效果等。2016 年,Dalm 等^[43]比较了 SSTR 激动剂¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE 和拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 的治疗效果。与¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE 相比,¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 导致更长的中位生存期(71 d)和延迟肿瘤生长(1.4 倍),尽管大部分的 SSTR2拮抗

表 4 SSTR 放射性金属药物研究概况总结
Table 4 Summary of studies on SSTR metal-based radiopharmaceuticals

生长抑素类似物	化学式	亲和力				研究阶段	文献
		SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5	
激动剂	¹¹¹ In-DTPA-D-Phe-cyclo(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr(ol)	>10 000	22±3. 6	182±13	>1 000	237±52	FDA 批准 [39]
	Ga-DOTA-TOC	>10 000	2. 5±0. 5	613±140	>1 000	73±21	FDA 批准 [39]
	Ga-DOTA-TATE	>10 000	0. 2±0. 04	>1 000	300±140	377±18	FDA 批准 [39]
	Ga-DOTA-NOC	>10 000	1. 9±0. 4	40. 0±5. 8	260±74	7. 2±1. 6	临床Ⅱ期 [40]
	Cu-DOTA-TATE	>10 000					FDA 批准 [41]
拮抗剂	Y-DOTA-TOC	>10 000	11±1. 7	389±135	>10 000	114±29	临床Ⅱ期 [39]
	Lu-DOTA-TATE	>1 000	2. 0±0. 8	162±16	>1 000	>1 000	FDA 批准 [39]
	¹¹¹ In-DOTA-p-NO ₂ -Phe-cyclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr	>1 000	9. 4±0. 4	>1 000	380±57	>1 000	初步研究 [40]
	Trp-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH ₂						
	¹¹¹ In-DOTA-Cpa-cyclo[D-Cys-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys]D-Tyr-NH ₂	>1 000	3. 8±0. 7	>1 000	>1 000	>1 000	初步研究 [38]
	⁶⁸ Ga-DOTA-Cpa-cyclo[D-Cys-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys]D-Tyr-NH ₂	>1 000	29±2. 7	>1 000	>1 000	>1 000	临床Ⅱ期 [38]
	⁶⁸ Ga-NODAGA-jR11	>1 000	1. 2±0. 2	>1 000	>1 000	>1 000	临床Ⅱ期 [38]
	(Ga-OPS201)						
	Lu-DOTA-jR11	>1 000	0. 7±0. 15	>1 000	>1 000	>1 000	临床Ⅱ期 [38]
	(Lu-OPS201)						

注:1) 1-Nal=1-萘丙氨酸;Cpa=4-氯-苯丙氨酸;Aph(Hor)=4-氨基-正缬基苯丙氨酸;D-Aph(Cbm)=D-4-氨基-氨基苯丙氨酸;
2) ⁶⁴Cu-DOTA-TATE 与 SSTR 不同亚型的亲和力测定未见报道,给 A427-7 荷瘤 Balb/c 小鼠注射⁶⁴Cu-DOTA-TATE,在静脉注射后 2 h 和 24 h,肿瘤-背景摄取比平均值分别为 30. 5 和 16. 0^[41]

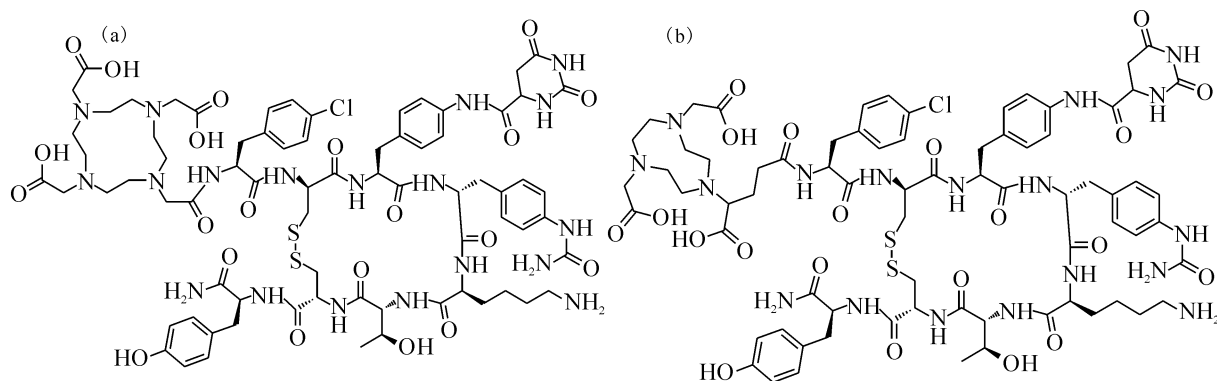


图9 DOTA-JR11(a)和NODAGA-JR11(b)化学结构

Fig. 9 Chemical structure of DOTA-JR11(a) and NODAGA-JR11(b)

剂保留在细胞表面,但 ^{177}Lu -DOTA-JR11 的肿瘤摄取更高。

2017 年, Nicolas 等^[44] 对 ^{177}Lu -DOTA-JR11 与 ^{177}Lu -DOTA-TATE 进行了头对头的比较研究。注射 10 pmol 的放射性药物 4 h, ^{177}Lu -DOTA-JR11 的肿瘤吸收比 ^{177}Lu -DOTA-TATE 的更高。该项研究表明 ^{177}Lu -DOTA-JR11 与 ^{177}Lu -DOTA-TATE、 ^{90}Y -DOTA-JR11 相比,具有更高的肿瘤吸收、更长的肿瘤滞留时间和更高的肿瘤与肾脏摄取比。

4.2 SSTR 拮抗剂临床相关研究

临床前研究已表明放射性标记 SSTR2 拮抗剂比激动剂有更高的肿瘤吸收和更好的肿瘤与背景摄取比,可以提高 SSTR SPECT 和 PET 的图像质量和检测率。2011 年, Wild 等^[45] 的研究结果表明:拮抗剂 ^{111}In -DOTA-BASS 可使肿瘤摄取增加 4 倍以上,而肾、肝、脾摄取较低; ^{111}In -DOTA-BASS 的肿瘤与背景摄取比明显优于 ^{111}In -DTPA-octreotide。

Nicolas 等^[46-47] 进行了 ^{68}Ga -NODAGA-JR11 的首次临床评价。初步临床研究结果表明, ^{68}Ga -NODAGA-JR11 与 ^{68}Ga -DOTA-TOC 相比,具有较快的血液清除率和良好的生物分布,而且 ^{68}Ga -NODAGA-JR11 可以降低肝、胰、肠和脾摄取。

相对于 SSTR 激动剂, SSTR 拮抗剂在胰腺、肝脏及胃肠道的本底摄取更低,更适合 NET 病灶的检出,尤其是肝转移病灶的检出。近两年来,关于生长抑素受体拮抗剂的临床研究在国内也逐步开展中。北京协和医院进行了 ^{68}Ga -DOTA-JR11 和 ^{68}Ga -DOTA-TATE 在转移性高分化 NET 患者中 PET/CT 显像的对比研究^[48]。其结果表明 ^{68}Ga -DOTA-JR11 在检测肝转移方面表现更

好,肿瘤与背景的摄取比值更高,而 ^{68}Ga -DOTA-TATE 在检测骨转移方面可能优于 ^{68}Ga -DOTA-JR11。

放射性标记的 SSTR2 拮抗剂不仅可用于肿瘤诊断显像,而且还可用于靶向放射性核素治疗(targeted radionuclide therapy, TRT)。与激动剂相比, SSTR 拮抗剂所获得的更高的肿瘤摄取也被证明对治疗肿瘤是更有效的。基于 ^{177}Lu -DOTA-JR11(^{177}Lu -OPS201)和 ^{177}Lu -DOTA-TATE 的临床前研究,与激动剂相比,拮抗剂具有更高的肿瘤摄取率和更长的滞留时间, Wild 等^[49] 进行了生长抑素受体激动剂 ^{177}Lu -DOTA-TATE 和拮抗剂 ^{177}Lu -DOTA-JR11 对肽受体放射性核素治疗的比较研究。该研究表明 ^{177}Lu -DOTA-JR11 的肿瘤摄取是 ^{177}Lu -DOTA-TATE 的 1.7~10.6 倍。同时,肿瘤与肾脏的摄取比比肿瘤与骨髓的摄取比高出 1.1~7.2 倍。试验结果显示:放射性标记的 SST 拮抗剂治疗 NET 在临床上是可行的,并且可能对肽受体放射性核素治疗产生重大影响。

虽然拮抗剂 JR11 临床前研究结果显示出较好的效果,但用放射性标记的 SSTR 拮抗剂 LM3 进行治疗的临床数据仍然有限。再加之 JR11 有知识产权的保护,近两年研究者在临床试验中也考虑了 LM3 这个 SSTR 拮抗剂。

近年来, Zhang^[50]、Baum 等^[51] 相继报道了 ^{177}Lu -DOTA-LM3 的临床试验结果。他们发现,用 ^{177}Lu -DOTA-LM3 治疗,患者没有严重的不良反应,并且大多数患者对它的耐受性良好,特别是没有肾毒性。SSTR 拮抗剂 ^{177}Lu -DOTA-LM3 似乎对肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radi-

onuclide therapy, PRRT)很有前景,比 SSTR 激动剂具有良好的生物分布和更高的放射性摄取,并且对晚期转移性 NET 的治疗非常有效,特别是对于 SSTR 激动剂结合水平低或没有结合的患者,甚至可以完全缓解。截止到目前为止,有多项 SSTR 拮抗剂放射性药物处于各阶段的临床试验中。

先前的研究已揭示了⁶⁸Ga 标记的 DOTA-JR11、NODAGA-JR11 这些药物的不同诊断性能,但缺少直接比较数据,为此北京协和医院正在开展对比研究(NCT04491851)。该项临床试验旨在评估⁶⁸Ga 标记的 NODAGA-LM3、DOTA-LM3、DOTA-JR11、NODAGA-JR11 等示踪剂的不同诊断性能,以获得直接比较数据评估多肽和螯合剂对生长抑素受体拮抗剂的影响。

除 NET 的多种肿瘤外,人们也在对拮抗剂药物进行其他临床试验。北京协和医院正在开展的一项临床研究(NCT04689893)是关于⁶⁸Ga-DOTA-JR11 和⁶⁸Ga-DOTA-TATE 在肿瘤诱发的骨软化症(TIO)的诊断和评估中的应用。此外,瑞士巴塞尔大学医学院正在开展一项临床研究(NCT04997317),用放射性标记的生长抑素拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 治疗复发性或进行性脑膜瘤,本研究预计完成时间为 2025 年 12 月 31 日。

4.3 SSTR 拮抗剂在非 NET 领域的应用

上述研究表明,与 SSTR2 激动剂相比 SSTR2 拮抗剂可能是靶向 NET 的更好载体。与激动剂相比,拮抗剂与更多 SSTR2 的位点结合。而 SSTR2 拮抗剂是否能成功地用于靶向表达低 SSTR2 密度的非 NET 目前还不清楚。Reubi 等^[52]的研究结果表明,SSTR2 拮抗剂在非 NET 的显像诊断中也可能具有前景。

与激动剂相比,新型 SSTR 拮抗剂可增强 NET 肿瘤的靶向性。然而,对于 SSTR 表达较低的肿瘤,包括乳腺癌,只有有限的研究数据。Dalm 等^[53]的研究显示,在乳腺癌(BC)异种移植小鼠模型中,¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 的治疗效果优于¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr³-奥曲肽,生物分布研究中测得的放射性标记拮抗剂的肿瘤摄取明显高于激动剂的摄取。

5 结论与展望

到目前为止,美国和欧盟已批准的用于神经内

分泌肿瘤诊断的 PET 药物已有 3 种,分别为⁶⁸Ga-DOTA-TATE、⁶⁸Ga-DOTA-TOC 和⁶⁴Cu-DOTA-TATE。由于⁶⁸Ga 核素既可以由⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器提供,又可以通过回旋加速器生产,并且⁶⁸Ga 的标记通过冻干药盒进行,这提高了此类⁶⁸Ga 药物的可得性,有利于普及使用。⁶⁴Cu 是通过加速器生产、具有较长半衰期的正电子核素,因此,⁶⁴Cu-DOTA-TATE 也是神经内分泌肿瘤显像诊断的一种 PET 药物。

美国和欧盟已批准的用于神经内分泌肿瘤治疗的放射性药物只有¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE。此外,靶向 α 核素治疗肿瘤已显示了较好前景,目前已吸引了越来越多研究者的兴趣^[54]。相关的放射性标记的 SSTR 拮抗剂药物⁶⁸Ga-NODAGA-JR11、¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 等在国外已研究多年,其中 OPS202 由德国的 OctreoPharm Sciences Gmb 向 EMA 和 FDA 分别提出了孤儿药的申请并已获得批准,正进行临床 II 期研究,但是要最终获得批准上市可能还需要较长的时间。

在我国,既没有用于 SSTR 阳性肿瘤显像诊断的 SPECT 药物,也没有其相关的 PET 药物被批准上市。目前,我国针对 NET 的诊断,常用的影像学检查方法包括 CT、MRI、常规体表超声、超声造影、超声内镜、术中超声、SSTR 显像、PET/CT 及选择性血管造影等。虽然⁶⁸Ga 标记的奥曲肽衍生物结合 PET/CT 已经在核医学科以科研制剂的形式使用,以提高 NET 诊断的灵敏度,但以科研制剂形式的使用,远远不能满足患者的需求,因此原子高科股份有限公司(简称原子高科)也是提早布局,开展了 SSTR 放射性诊断药物的研发。

2023 年 2 月,原子高科研发的 3 类仿制药“注射用多特安肽药盒”和“镓[⁶⁸Ga]多特安肽注射液(⁶⁸Ga-DOTA-TATE)”获得了国家药监局核准签发的《药物临床试验批准通知书》,同意开展用于 SSTR 阳性 NET 的定位的临床试验。接下来,原子高科将严格按照国家药监局通知的要求尽快开展并完成相关临床研究,推动我国首个⁶⁸Ga 核素首仿药早日上市,预期该产品上市后将在 NET 的早期准确诊断、分期和疗效评估中发挥重要作用,服务“健康中国”战略,造福我国神经内分泌肿瘤患者。

参考文献:

[1] Refardt J, Hofland J, Kwadwo A, et al. Theranos-

- tics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(3): 581-594.
- [2] Hallet J, Law C H L, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes[J]. *Cancer*, 2015, 121(4): 589-597.
- [3] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncology*, 2017, 3(10): 1335-1342.
- [4] Ichikawa Y, Kobayashi N, Takano S, et al. Neuroendocrine tumor theranostics[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(6): 1930-1938.
- [5] Zamora V, Cabanne A, Salanova R, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours[J]. *Digest Liver Dis*, 2010, 42(3): 220-225.
- [6] Volante M, Rosas R, Allia E, et al. Somatostatin, cortistatin and their receptors in tumours[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 286(1-2): 219-229.
- [7] Patel Y C. Somatostatin and its receptor family[J]. *Front Neuroendocrin*, 1999, 20(3): 157-198.
- [8] Reubi J C, Schaer J C, Markwalder R, et al. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance[J]. *Yale J Biol Med*, 1997, 70(5-6): 471-479.
- [9] Volante M, Bozzalla-Cassione F, Papotti M. Somatostatin receptors and their interest in diagnostic pathology[J]. *Endocr Pathol*, 2004, 15(4): 275-291.
- [10] Sheppard M, Shapiro B, Pimstone B, et al. Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of exogenous somatostatin in man[J]. *J Clin Endocr Metab*, 1979, 48(1): 50-53.
- [11] Weckbecker G, Lewis I, Albert R, et al. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(12): 999-1017.
- [12] Rai U, Thrimawithana T R, Valery C, et al. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: current view and potential applications[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152: 98-110.
- [13] Fani M, Maecke H R. Radiopharmaceutical development of radiolabelled peptides[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(1): 11-30.
- [14] Banerjee S R, Pomper M G. Clinical applications of gallium-68[J]. *Appl Radiat Isotopes*, 2013, 76: 2-13.
- [15] Pauwels E, Cleeren F, Bormans G, et al. Somatostatin receptor PET ligands: the next generation for clinical practice[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 8(5): 311-331.
- [16] 杨春慧, 梁积新, 沈浪涛, 等. ^{68}Ga 标记放射性药物的制备及应用研究进展[J]. *同位素*, 2018, 30(3): 209-218.
- [17] 吴文铭, 陈洁, 白春梅, 等. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020)[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(6): 401-21.
- [18] Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The impact of somatostatin receptor-directed PET/CT on the management of patients with neuroendocrine tumor: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5): 756-761.
- [19] Abrantes M A, Serra E, Gonçalves C, et al. Tumour hypoxia and technetium tracers: *in vivo* studies[J]. *Curr Radiopharm*, 2012, 5(2): 99-105.
- [20] Pimlott S L, Sutherland A. Molecular tracers for the PET and SPECT imaging of disease[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(1): 149-162.
- [21] Krenning E P, Breeman W A P, Kooij P P M, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin[J]. *The Lancet*, 1989, 333(8632): 242-244.
- [22] Okarvi S M. Peptide-based radiopharmaceuticals and cytotoxic conjugates: potential tools against cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(1): 13-26.
- [23] Bangard M, Behe M, Gohlke S, et al. Detection of somatostatin receptor-positive tumours using the new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tricine-HYNIC-D-Phe¹-Tyr³-octreotide: first results in patients and comparison with ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-octreotide[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(6): 628-637.
- [24] Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [^{68}Ga] DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide: first results in patients with meningiomas[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(7): 1053-1056.
- [25] Yasemin S, Ishan G, Asha K, et al. Neuroendocrine tumor diagnosis and management: ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT[J]. *Am J Roentgenol*, 2018, 211(2): 267-277.
- [26] Erion J L, Bugaj J E, Schmidt M A, et al. High

- radiotherapeutic efficacy of [Lu-177]-DOTA-Y³-octreotate in a rat tumor model[J]. J Nucl Med, 1999, 40(5): 223.
- [27] Kwekkeboom D J, Bakker W H, Kooij P P, et al. [177Lu-DOTA⁰, Tyr³] octreotate: comparison with [111In-DTPA⁰] octreotide in patients[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(9): 1319-1325.
- [28] Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ⁶⁴Cu-DOTATATE; first-in-humans study[J]. J Nucl Med, 2012, 53(8): 1207-1215.
- [29] Singh A, van der Meulen N P, Müller C, et al. First-in-human PET/CT imaging of metastatic neuroendocrine neoplasms with cyclotron-produced ⁴⁴Sc-DOTATOC: a proof-of-concept study[J]. Cancer Biother Radio, 2017, 32(4): 124-132.
- [30] Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone[J]. Science, 1973, 179(4068): 77-79.
- [31] Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT[J]. J Nucl Med, 2007, 48(4): 508-518.
- [32] Hopkins A L, Groom C R. The druggable genome[J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1(9): 727-730.
- [33] Waser B, Tamma M, Cescato R, et al. Highly efficient *in vivo* agonist-induced internalization of SST2 receptors in somatostatin target tissues[J]. J Nucl Med, 2009, 50(6): 936-941.
- [34] Ginj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for *in vivo* peptide receptor targeting of tumors[J]. PNAS, 2006, 103(44): 16436-16441.
- [35] Bass R T, Buckwalter B L, Patel B P, et al. Identification and characterization of novel somatostatin antagonists[J]. Mol Pharmacol, 1996, 50(4): 709-715.
- [36] Cescato R, Erchegyi J, Waser B, et al. Design and *in vitro* characterization of highly SST2-selective somatostatin antagonists suitable for radiotargeting[J]. J Med Chem, 2008, 51(13): 4030-4037.
- [37] Fani M, del Pozzo L, Abiraj K, et al. PET of somatostatin receptor-positive tumors using ⁶⁴Cu- and ⁶⁸Ga-somatostatin antagonists: the chelate makes the difference[J]. J Nucl Med, 2011, 52(7): 1110-1118.
- [38] Fani M, Braun F, Waser B, et al. Unexpected sensitivity of SST2 antagonists to N-terminal radiometal modifications[J]. J Nucl Med, 2012, 53(9): 1481-1489.
- [39] Reubi J, Schar J, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(3): 273-282.
- [40] Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals?[J]. Eur J Nucl Med Mol I, 2007, 34(7): 982-993.
- [41] Paterson B M, Roselt P, Denoyer D, et al. PET imaging of tumours with a ⁶⁴Cu labeled macrobicyclic cage amine ligand tethered to Tyr³-octreotate[J]. Dalton Trans, 2014, 43(3): 1386-1396.
- [42] Rylova S N, Stoykow C, del Pozzo L, et al. The somatostatin receptor 2 antagonist ⁶⁴Cu-NODAGA-JR11 outperforms ⁶⁴Cu-DOTA-TATE in a mouse xenograft model[J]. PLoS One, 2018, 13(4): 0195802-0195817.
- [43] Dalm S, Nonnekens J, Doeswijk G, et al. Comparison of the therapeutic response to treatment with a ¹⁷⁷Lu-labeled somatostatin receptor agonist and antagonist in preclinical models[J]. J Nucl Med, 2016, 57(2): 260-265.
- [44] Nicolas G P, Mansi R, McDougall L, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-, ⁹⁰Y-, and ¹¹¹In-labeled somatostatin receptor antagonist OPS201 in comparison to the agonist ¹⁷⁷Lu-DOTATATE; the mass effect[J]. J Nucl Med, 2017, 58(9): 1435-1441.
- [45] Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible[J]. J Nucl Med, 2011, 52(9): 1412-1417.
- [46] Nicolas G P, Beykan S, Bouterfa H, et al. Safety, biodistribution, and radiation dosimetry of ⁶⁸Ga-OPS202 in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase I imaging study[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 909-914.
- [47] Nicolas G P, Schreiter N, Kaul F, et al. Sensitivity comparison of ⁶⁸Ga-OPS202 and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase II imaging study[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 915-921.

- [48] Zhu W, Cheng Y, Wang X, et al. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -DOTA-JR11 and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in patients with metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumors: a prospective study[J]. J Nucl Med, 2020, 61(6): 897-903.
- [49] Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study[J]. J Nucl Med, 2014, 55(8): 1248-1252.
- [50] Zhang J, Kulkarni H R, Singh A, et al. Successful intra-arterial peptide receptor radionuclide therapy of DOTATOC-negative high-grade liver metastases of a pancreatic neuroendocrine neoplasm using ^{177}Lu -DOTA-LM3: a somatostatin receptor antagonist[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(3): 165-168.
- [51] Baum R P, Zhang J, Schuchardt C, et al. First-in-human study of novel SSTR antagonist ^{177}Lu -DOTA-LM3 for peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic neuroendocrine neoplasms: dosimetry, safety and efficacy[J]. J Nucl Med, 2021, 62(11): 1571-1581.
- [52] Reubi J C, Waser B, Mäcke H, et al. Highly increased ^{125}I -JR11 antagonist binding *in vitro* reveals novel indications for SST2 targeting in human cancers[J]. J Nucl Med, 2017, 58(2): 300-306.
- [53] Dalm S U, Haeck J, Doeswijk G N, et al. SSTR-mediated imaging in breast cancer: is there a role for radiolabeled somatostatin receptor antagonists? [J]. J Nucl Med, 2017, 58(10): 1609-1614.
- [54] 崔海平, 沈浪涛. α 放射性金属药物的研究现状与展望[J]. 核化学与放射化学, 2020, 42(6): 524-538.