

## 靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性药物研究进展

裴杨<sup>1</sup> 程震<sup>2</sup> 胡骥<sup>1</sup>

<sup>1</sup>原子高科股份有限公司,北京 102413;<sup>2</sup>中国科学院上海药物研究所分子影像中心,新药研究国家重点实验室,上海 201203

通信作者:程震, Email: zcheng@simmm.ac.cn;胡骥, Email: huji@circ.com.cn

**【摘要】** 血管内皮生长因子(VEGF)家族及其受体(VEGFR)在调节肿瘤诱导的血管生成中起着关键作用。因此,作为抗血管生成药物,靶向 VEGF/VEGFR 通路的抑制剂具有抗癌潜力。然而,由于脱靶毒性和 VEGF/VEGFR 表达水平的异质性,这些抑制剂在临床应用中受到限制。靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性分子探针可以非侵入性地检测肿瘤中 VEGF/VEGFR 的表达,有助于抗血管生成治疗的决策和疗效评估。该文概述了靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性药物在肿瘤诊疗中的研究进展,重点介绍了结构修饰方法在 VEGF/VEGFR 靶向化合物性能优化中的作用,并对未来研究进行展望。

**【关键词】** 放射性药物;血管内皮生长因子类;受体,血管内皮生长因子;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240826-00305

### Research progress of radiopharmaceuticals targeting VEGF/VEGFR pathway

Pei Yang<sup>1</sup>, Cheng Zhen<sup>2</sup>, Hu Ji<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HTA Co., Ltd., Beijing 102413, China; <sup>2</sup>Molecular Imaging Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, State Key Laboratory of New Drug Research, Shanghai 201203, China

Corresponding authors: Cheng Zhen, Email: zcheng@simmm.ac.cn; Hu Ji, Email: huji@circ.com.cn

**【Abstract】** The vascular endothelial growth factor (VEGF) family and the VEGF receptor (VEGFR) pathway play an important role in regulating tumor-induced angiogenesis. Consequently, inhibitors targeting the VEGF/VEGFR pathway have demonstrated potential as anti-angiogenic agents in cancer therapy. However, the clinical application of these inhibitors is currently limited by off-target toxicity and the heterogeneity of VEGF/VEGFR expression levels. Radiolabeled molecular probes targeting the VEGF/VEGFR pathway offer a non-invasive means to detect VEGF/VEGFR expression in tumors, aiding in therapeutic decision-making and efficacy evaluation of anti-angiogenic treatments. This article reviews the research progress of radiopharmaceuticals targeting the VEGF/VEGFR pathway in tumor diagnosis and treatment, with a focus on the role of structural modification methods in optimizing the performance of VEGF/VEGFR-targeting compounds, and provides an outlook on future research directions.

**【Key words】** Radiopharmaceuticals; Vascular endothelial growth factors; Receptors, vascular endothelial growth factor; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240826-00305

癌症严重威胁人类健康,早期诊断和靶向治疗逐渐成为关注的焦点,而放射性药物作为核医学精准医疗的重要工具,在癌症诊断和治疗中发挥着关键作用。血管生成过程对肿瘤生长和转移至关重要,正常情况下,血管生成受促血管生成因子[如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)]和抗血管生成因子共同调节,但肿瘤缺氧会激活血管生成,进一步推动肿瘤的侵袭和转移。基于此,抗血管生成疗法成为控制肿瘤生长的重要策略。VEGF/VEGFR 受体(VEGF receptor, VEGFR)通路因在多种肿瘤中高表达,成为抗血管生成药物的主要靶点。本文概述了目前临床批准的靶向 VEGF/VEGFR 通路的抑制剂及相关放射性药物在肿瘤诊疗中的研究进展,重点阐述放射性核素标记的单克隆抗体(简称单抗)、小分子、VEGF 单体及肽模拟物的应用与前景。

#### 一、VEGF/VEGFR 通路概况

VEGF 是一类同源二聚体糖蛋白,通过与 VEGFR 结合

激活信号通路,调控内皮细胞的增殖和迁移,最终形成新生血管<sup>[1]</sup>。在肿瘤的乏氧环境下,乏氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  被激活,促进 VEGF 等促血管生成因子的表达<sup>[2]</sup>,从而激活 VEGF/VEGFR 通路,促进肿瘤血管生成。

1. VEGF 家族。已知的 VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)。其中,VEGF-A 通过选择性剪切形成多种亚型:如 VEGF<sub>121</sub> 和 VEGF<sub>165</sub>。VEGF<sub>121</sub> 缺失了高度亲和肝素的第 6 和第 7 外显子,因此具有高扩散能力。而 VEGF<sub>165</sub> 包含第 7 外显子,容易在细胞外基质中滞留<sup>[3]</sup>。

2. 受体和辅助受体。VEGF 家族与 3 个受体(VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3)及 2 个辅助受体[神经纤毛蛋白(neuropilin, NRP)-1 和 NRP-2]结合,这些受体均为受体酪氨酸激酶。VEGF 和 VEGFR 具有交叉结合关系,诱导血管生成和

淋巴管生成[图 1(通过 BioRender 作图)]。

VEGFR1 和 VEGFR2 在血管生成中很重要,而 VEGFR3 对淋巴管的生成至关重要。VEGF 与 VEGFR 结合后,受体二聚化并自磷酸化,激活多个下游信号通路,如磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,调控内皮细胞功能<sup>[1]</sup>。

## 二、临床批准的靶向 VEGF/VEGFR 通路抑制剂

许多疾病,尤其是肿瘤,广泛涉及 VEGF/VEGFR 通路的功能失调。迄今为止,已有 10 余种靶向 VEGF/VEGFR 通路的抑制剂获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗多种实体瘤(表 1),主要包括靶向 VEGF 的单抗类药物和靶向 VEGFR 的小分子药

物。我国国家药品监督管理局目前尚未批准靶向 VEGF/VEGFR 通路的抑制剂。

## 三、靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性药物研究现状

在美国 FDA 批准的靶向 VEGF/VEGFR 抑制剂中,单抗类药物存在免疫原性高、成本高、稳定性差及抑制正常血管生成的不足。靶向 VEGFR 的小分子抑制剂易产生耐药性和脱靶毒性,如替代通路激活及抑制其他受体(血小板衍生生长因子受体、c-kit、FMS 样酪氨酸激酶 3)<sup>[14]</sup>。肿瘤 VEGF/VEGFR 表达的异质性使个体疗效差异明显。因此,基于 VEGF/VEGFR 的放射性探针可无创定量检测其表达,且结合治疗性核素可实现诊疗一体化。

1. 抗体。贝伐珠单抗(Bevacizumab, BV)是首个获美国

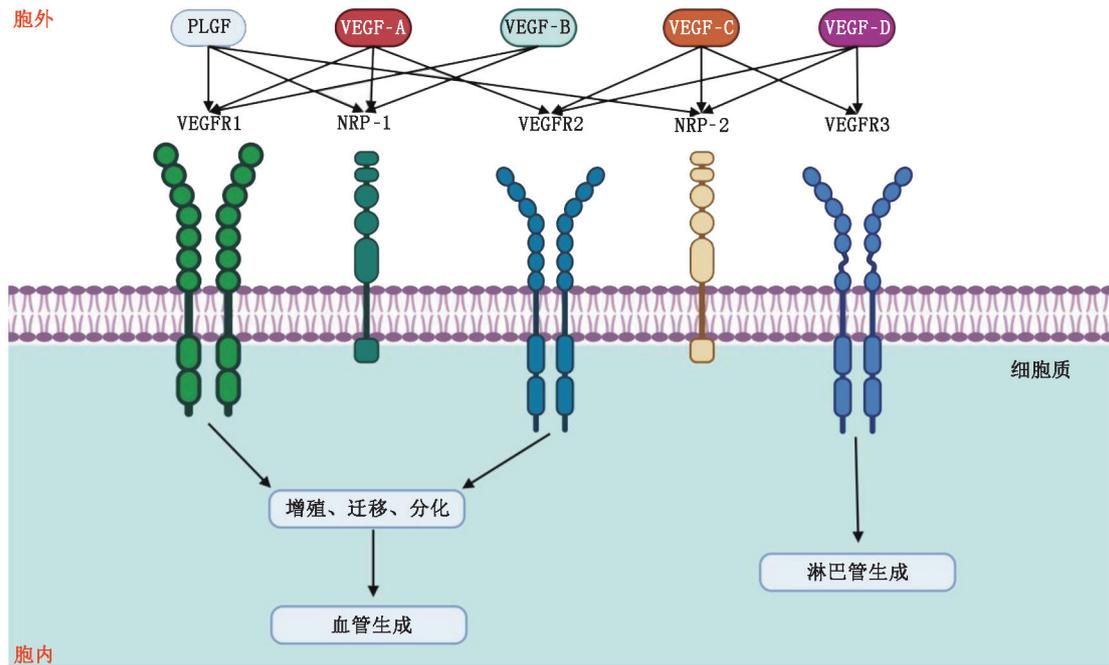


图 1 血管内皮生长因子受体(VEGFR)和辅助受体被血管内皮生长因子(VEGF)家族激活,以及血管生成和淋巴管生成的下游信号通路。PLGF 为胎盘生长因子, NRP 为神经纤毛蛋白

表 1 常见靶向 VEGF/VEGFR 通路的抗肿瘤药物

| 名称           | 分类  | 靶点         | 美国 FDA 首次批准年份 | 临床应用                               | 参考文献 |
|--------------|-----|------------|---------------|------------------------------------|------|
| Bevacizumab  | 单抗  | VEGF-A     | 2004          | 非小细胞肺癌、转移性结直肠癌、卵巢癌、转移性乳腺癌、胶质母细胞瘤   | [4]  |
| Ramucirumab  | 单抗  | VEGFR2     | 2014          | 晚期或转移性胃癌、食管胃结合部腺癌、肝细胞癌、结直肠癌和非小细胞肺癌 | [1]  |
| Sunitinib    | 小分子 | VEGFR1/2/3 | 2006          | 肾细胞癌、胃肠道间质瘤                        | [5]  |
| Sorafenib    | 小分子 | VEGFR2/3   | 2007          | 肾细胞癌、肝细胞癌                          | [6]  |
| Vandetanib   | 小分子 | VEGFR2/3   | 2011          | 晚期且转移的甲状腺癌                         | [7]  |
| Pazopanib    | 小分子 | VEGFR2     | 2012          | 肾细胞癌                               | [8]  |
| Axitinib     | 小分子 | VEGFR1/2   | 2012          | 肾细胞癌                               | [9]  |
| Cabozantinib | 小分子 | VEGFR2     | 2012          | 肝癌、肾细胞癌                            | [10] |
| Ponatinib    | 小分子 | VEGFR2     | 2012          | 慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病                  | [11] |
| Lenvatinib   | 小分子 | VEGFR1/2/3 | 2015          | 甲状腺癌、肝细胞癌                          | [12] |
| Regorafenib  | 小分子 | VEGFR1/2/3 | 2015          | 结直肠癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌                   | [13] |

注:VEGF 为血管内皮生长因子, VEGFR 为 VEGF 受体, Bevacizumab 为贝伐珠单抗(简称单抗), Ramucirumab 为雷莫芦单抗, Sunitinib 为舒尼替尼, Sorafenib 为索拉非尼, Vandetanib 为凡德他尼, Pazopanib 为帕唑帕尼, Axitinib 为阿昔替尼, Cabozantinib 为卡博替尼, Ponatinib 为波纳替尼, Lenvatinib 为仑伐替尼, Regorafenib 为瑞格非尼, FDA 为食品与药品监督管理局

FDA 批准的抗血管生成药物<sup>[4]</sup>。<sup>89</sup>Zr 和<sup>111</sup>In 标记的 BV 在临床上已用于可视化乳腺癌、肾癌、结肠癌、黑色素瘤及神经胶质瘤<sup>[15-19]</sup>。然而,<sup>89</sup>Zr-BV 在胶质母细胞瘤中摄取效果不佳<sup>[16]</sup>。BV 的生物半衰期较长(约 20 d),增加了血液毒性风险。Yudistiro 等<sup>[20]</sup>通过在 BV 探针中引入生物亲和素构建二乙烯三胺五乙酸(diethylenetriaminepentaacetic acid, DTPA)-生物素(biotin, Bt)-BV,加速其血液清除。<sup>111</sup>In 和<sup>90</sup>Y 标记的 Bt-BV 在三阴性乳腺癌模型中,血液清除加快而肿瘤摄取不受影响,且<sup>90</sup>Y-DTPA-Bt-BV 的耐受剂量是原 BV 探针的 2 倍,显著提升了治疗效果。此外,还开发了其他放射性标记抗 VEGF/VEGFR 抗体,如<sup>124</sup>I 试验标记的人源化鼠抗 VEGF 单抗 HuMV833<sup>[21]</sup>,其 I 期临床结果显示了肿瘤中 VEGF/VEGFR 表达的异质性,提示治疗前的非侵入性测量至关重要。

2. 小分子。多种临床批准的 VEGFR 酪氨酸激酶小分子抑制剂已用于 VEGFR 核素显像。尽管其具有小分子尺寸、快速清除和跨膜优势,但大多数研究仍停留在临床前阶段。舒尼替尼(Sunitinib)可靶向 VEGFR1/2/3,对 VEGFR2 的抑制常数  $K_i$  值约为 9 nmol/L<sup>[22]</sup>。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的 Sunitinib 注射到荷瘤乏氧小鼠体内后 60 min 的肿瘤/非肿瘤比值为 3,并快速经肾尿和肝胆循环代谢<sup>[23]</sup>。索拉非尼(Sorafenib)对 VEGFR2 和 VEGFR3 的半抑制浓度(half-maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>)分别为 15 和 20 nmol/L<sup>[22]</sup>,其<sup>18</sup>F 和<sup>124</sup>I 的标记方法已有专利报道<sup>[24]</sup>。凡德他尼(Vandetanib)可选择性阻断 VEGFR2 和 VEGFR3,3-哌啶乙氧基-苯胺基喹啉(3-piperidinylethoxy-aminoquinazoline, PAQ)作为其类似物,<sup>11</sup>C 标记的 PAQ 在不同肿瘤模型中显示异质性摄取,与<sup>18</sup>F-FDG 摄取模式不同<sup>[25]</sup>。

目前,放射性标记的 VEGFR 小分子抑制剂在临床转化中面临挑战,主要集中在缺乏系统的生物学评价以及非靶向组织的较高非特异性摄取问题。总体来看,研发仍处于初期,需进一步优化和评估<sup>[22]</sup>。

3. 未修饰的 VEGF 单体。在靶向 VEGFR 的放射性药物中,VEGF(尤其是单体 VEGF<sub>121</sub>和 VEGF<sub>165</sub>)因其特异性结合 VEGFR2 的特性,被广泛应用于 PET 和 SPECT 的显像研究中。Li 等<sup>[26]</sup>首次用<sup>123</sup>I 标记 VEGF<sub>121</sub>和 VEGF<sub>165</sub>,比较其在多种肿瘤细胞株(如黑色素瘤、乳腺癌)中的结合效果,结果显示<sup>123</sup>I-VEGF<sub>165</sub>具有更高的特异性结合能力。在胃肠癌和胰腺癌患者中,<sup>123</sup>I-VEGF<sub>165</sub>探针的 SPECT 显像显示肿瘤原发灶和转移灶积累,但检测效果弱于 CT/MRI<sup>[27-28]</sup>。Yoshimoto 等<sup>[29]</sup>比较了<sup>125</sup>I-VEGF<sub>121</sub>和<sup>125</sup>I-VEGF<sub>165</sub>在人源结肠癌模型中的生物分布,发现<sup>125</sup>I-VEGF<sub>121</sub>对肿瘤有较高的特异性摄取。在诊断类放射性核素中,<sup>64</sup>Cu 因其 12.7 h 的半衰期,与 VEGF<sub>121</sub>的摄取和清除时间(如胶质母细胞瘤模型鼠中为 48 h)匹配,有助于观察和评估而被广泛应用于标记 VEGF<sub>121</sub><sup>[30]</sup>。Cai 等<sup>[30]</sup>利用<sup>64</sup>Cu 标记 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-VEGF<sub>121</sub>,在胶质母细胞瘤模型中,小型肿瘤(60 mm<sup>3</sup>)表现出高摄取,而大型肿瘤(1 200 mm<sup>3</sup>)则较低。Chen 等<sup>[31]</sup>进一步发现该探针在体积为 100~250 mm<sup>3</sup> 的肿瘤中摄取最高。但由于肾脏高表达 VEGFR1,限制了其临床转化。Wang 等<sup>[32]</sup>通过丙氨酸筛查

改造 VEGF<sub>121</sub>,命名为 VEGFDEE,减少其对 VEGFR1 的亲合力。开发的<sup>64</sup>Cu-DOTA-VEGFDEE 在肾脏中的摄取显著降低。Kang 等<sup>[33]</sup>制备了<sup>68</sup>Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-VEGF<sub>121</sub>,并在 U87MG 胶质母细胞瘤荷瘤鼠中显像。结果显示,肿瘤摄取值显著低于<sup>64</sup>Cu-DOTA-VEGF<sub>121</sub><sup>[30]</sup>,且肝脏和脾脏摄取依然较高。为改善摄取,Kang 等<sup>[34]</sup>制备了<sup>68</sup>Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-二乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1-glutaric acid-4,7-diacetic acid, NODAGA)-VEGF<sub>121</sub>,肿瘤摄取略有提高,但肝脏和脾脏摄取依然较高。

4. 结构修饰的 VEGF 单体。为改善未修饰的 VEGF 探针在肝脏/肾脏摄取高和放射性标记后亲和力下降的问题,Backer 等<sup>[35]</sup>开发了含半胱氨酸(Cysteine, Cys)的 15 肽标签,并将其与 VEGF<sub>121</sub>的互补 DNA 融合,表达出 Cys 标签 VEGF(Cys-tagged VEGF, scVEGF)实现对 VEGF<sub>121</sub>的结构修饰。Wang 等<sup>[36]</sup>合成了 *N*-[2-(4-<sup>18</sup>F-氟苯甲酰氨基)乙基]马来酰亚胺 [*N*-(2-(4-<sup>18</sup>F-fluorobenzamido)ethyl)maleimide, <sup>18</sup>F-FBEM]-scVEGF,显示在黑色素瘤和胶质瘤模型中具有高 VEGFR 特异性摄取,注射后 2 h 肿瘤摄取最佳。Levashova 等<sup>[37]</sup>采用三甲锡交换法开发了<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-scVEGF 探针,显示出较低的非特异性肾摄取和良好的 SPECT 显像特性。

因性能优异,<sup>177</sup>Lu 已成为核医学领域的“明星治疗核素”<sup>[38]</sup>。在靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性核素治疗中,<sup>177</sup>Lu 标记的 scVEGF 衍生物受到广泛关注。Blankenberg 等<sup>[39]</sup>研究了不同聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)长度的<sup>177</sup>Lu-DOTA-PEG-scVEGF,在三阴性乳腺癌模型中,相对分子质量 3.4×10<sup>3</sup> 的 PEG 接头显示最优肿瘤剂量,且肾脏剂量最低。通过与 BV 或 Sunitinib 联合治疗,观察到显著的抗血管生成效果。Rusckowski 等<sup>[40]</sup>进一步验证了<sup>177</sup>Lu-DOTA-PEG-scVEGF 与临床级阿霉素脂质体(liposomal doxorubicin, Doxil)组合的治疗效果优于其他联合治疗方案。

5. 肽模拟物。肽作为靶向配体在放射性药物中具有尺寸小、药代动力学快速、穿透力强及低免疫原性的优势,广泛应用于肿瘤显像和治疗。然而,天然肽易被体内蛋白酶降解,生物半衰期短,因此需进行化学修饰和构建肽模拟物以提升其稳定性和药代动力学性能。

Yu 等<sup>[41]</sup>通过噬菌体展示技术筛选出 VEGFR 靶向肽,并通过 Cys1 与酪氨酸偶联形成环肽,提高其稳定性和亲和力。用<sup>131</sup>I 标记后,该探针在前列腺癌荷瘤鼠中 24 h 的摄取值为(0.65±0.12) 每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。Giordano 等<sup>[42]</sup>通过对 VEGFR1 和 NRP-1 靶向肽的核心序列 RPL 逆向-反转结构修饰(该过程包括将 *L*-氨基酸替换为 *D*-氨基酸,并反转一级氨基酸序列),得到<sub>D</sub>(LPR)肽。该肽表现出对蛋白酶的高抗性以及对 VEGFR 的高亲和力(对 VEGFR-1 和 NRP-1 的 IC<sub>50</sub> 均为 2 pmol/L)。同样基于 *D*-肽结构修饰,Su 等<sup>[43]</sup>设计了<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-联肼尼克酰胺(hydrazinonicotinamide, HYNIC)-<sup>D</sup>A7R,在三阴性乳腺癌模型中显示良好的显像性能,肿瘤/肌肉比高于 A7R 肽,肾脏摄取降低。Li 等<sup>[44]</sup>开发了 VEGFR3 靶向肽 TMVP1,并用<sup>68</sup>Ga 标记进行 PET 显像。复发性卵巢癌和宫颈癌患者中,<sup>68</sup>Ga-DOTA-TMVP1 显像可定位大多数转移

灶。为提高靶向性,该团队进一步开发二聚体探针 $^{68}\text{Ga-NOTA-(TMVP1)}_2$ ,其与 VEGFR3 的结合能力是单体的 22.1 倍。临床中,5 名健康志愿者和 8 例宫颈癌患者中,大多数 $^{18}\text{F-FDG}$  识别的病变(81.8%,18/22)在 $^{68}\text{Ga-NOTA-(TMVP1)}_2$  上显示中度至高信号强度。 $\text{SUV}_{\max}$  和  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  分别为  $2.32\pm 0.77$  和  $1.61\pm 0.48$ <sup>[45]</sup>。Hu 等<sup>[46]</sup>开发了基于天然 VEGF<sub>125-136</sub> 肽片段的 $^{64}\text{Cu-DOTA-PEG3-VEGF}_{125-136}$  探针,其亲和力[解离常数  $K_d$  为  $(302.7\pm 4.9)$  nmol/L]与 VEGF<sub>125-136</sub> 相近。在鼠 B16F10 黑色素瘤和 U87MG 胶质母细胞瘤模型中,该探针在肿瘤中显示了特异性摄取,但 U87MG 肿瘤中保留时间短,可能与吸收率较低有关。此外,该探针同时结合 VEGFR1 和 VEGFR2,无法特异性结合 VEGFR2。

Zhang 等<sup>[47]</sup>通过生物信息学和细胞实验优化了 VEGF<sub>125-136</sub> 肽链,开发了 QKRKRKSRKKH 和 RKRKRKRSRYIVLS 2 种高亲和力肽链[ $\text{IC}_{50}$  分别为  $(79.75\pm 7.03)$  和  $(185.24\pm 14.18)$  nmol/L]并用治疗类核素 $^{188}\text{Re}$  标记。该研究显示,在 A549 肺腺癌荷瘤鼠中,肿瘤显著摄取且 $^{188}\text{Re}$  标记肽可显著抑制肿瘤生长。但高肝肾摄取限制了其临床应用。

#### 四、小结与未来发展趋势

靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性药物,在肿瘤诊疗中的临床前和临床数据均展示出一定应用前景,但其临床应用仍面临诸多不足。显像方面,分子探针特异性和稳定性差、非靶组织(如肝脏、肾脏)中摄取较高等问题需要改进。结合治疗类核素的放射性药物相对于诊断类分子探针的研究仍然较少,临床效果需要更多数据的支持和验证。

靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性药物未来发展趋势可能包含诊疗一体化、药物结构优化、拓展临床应用和联合治疗策略。首先,结合铟( $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ )、铜( $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ )、铽( $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}/^{149}\text{Tb}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ )等诊疗核素对,开发既能 VEGF/VEGFR 显像、又能进行靶向治疗的药物,有助于制定基于个体吸收剂量为基础的个体化放射性核素治疗方案<sup>[48]</sup>,优化患者的治疗剂量并降低不良反应。其次,应加强多肽和小分子抑制剂的结构修饰,如采用逆向-反转多肽设计、氨基酸替换、环肽化等策略,增强药物稳定性和特异性。同时,新型螯合剂和标记方法的开发,可能减少放射性核素在肝脏和肾脏的非特异性积累,提高肿瘤摄取率。拓展靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性药物在更多肿瘤类型中的应用也具有潜力,尤其是在依赖血管生成的肿瘤(如肺癌、乳腺癌等)领域。此外,未来的研究应包含更多靶向 VEGF/VEGFR 通路的放射性药物与免疫治疗、化疗等联合治疗的可能性,以增强整体疗效。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 裴杨:文献查阅与整理、论文撰写;胡骥、程震:论文指导与修改

#### 参 考 文 献

- [1] Wang L, Liu WQ, Broussy S, et al. Recent advances of anti-angiogenic inhibitors targeting VEGF/VEGFR axis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 14: 1307860. DOI:10.3389/fphar.2023.1307860.
- [2] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(4): 207-214. DOI:10.1016/j.tips.2012.01.005.
- [3] Cai C, Böttcher MC, Werner JA, et al. Differential expression of VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub> and VEGF<sub>189</sub> in angiomas and squamous cell carcinoma cell lines of the head and neck[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(3): 805-810.
- [4] Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Bevacizumab[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 995-996. DOI:10.1038/nrd1601.
- [5] Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(9): 734-745. DOI:10.1038/nrd2380.
- [6] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390. DOI:10.1056/NEJMoa0708857.
- [7] Lebourleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): 897-905. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70335-2.
- [8] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 722-731. DOI:10.1056/NEJMoa1303989.
- [9] Chen Y, Tortorici MA, Garrett M, et al. Clinical pharmacology of axitinib[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(9): 713-725. DOI:10.1007/s40262-013-0068-3.
- [10] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 54-63. DOI:10.1056/NEJMoa1717002.
- [11] Tan FH, Putoczki TL, Stylli SS, et al. Ponatinib: a novel multi-tyrosine kinase inhibitor against human malignancies[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 635-645. DOI:10.2147/OTT.S189391.
- [12] Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: a review in hepatocellular carcinoma[J]. *Drugs*, 2019, 79(6): 665-674. DOI:10.1007/s40265-019-01116-x.
- [13] Etrich TJ, Seufferlein T. Regorafenib[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 211: 45-56. DOI:10.1007/978-3-319-91442-8\_3.
- [14] Liu G, Chen T, Ding Z, et al. Inhibition of FGF-FGFR and VEGF-VEGFR signalling in cancer treatment[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(4): e13009. DOI:10.1111/cpr.13009.
- [15] Gaykema SBM, Brouwers AH, Lub-de Hooge MN, et al.  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab PET imaging in primary breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(7): 1014-1018. DOI:10.2967/jnumed.112.117218.
- [16] Jansen MH, Lagerweij T, Sewing AC, et al. Bevacizumab targeting diffuse intrinsic pontine glioma: results of  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab PET imaging in brain tumor models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(9): 2166-2174. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-15-0558.
- [17] Nagengast WB, Lub-de Hooge MN, van Straten EM, et al. VEGF-SPECT with  $^{111}\text{In}$ -bevacizumab in stage III/IV melanoma patients[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(10): 1595-1602. DOI:10.1016/j.ejca.2011.02.009.
- [18] Oosting SF, Brouwers AH, van Es SC, et al.  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab PET visualizes heterogeneous tracer accumulation in tumor lesions of renal cell carcinoma patients and differential effects of antiangiogenic treatment[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(1): 63-69. DOI:10.2967/jnumed.114.144840.
- [19] Scheer MG, Stollman TH, Boerman OC, et al. Imaging liver metastases of colorectal cancer patients with radiolabelled bevacizumab: lack of correlation with VEGF-A expression[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(13): 1835-1840. DOI:10.1016/j.ejca.2008.05.026.
- [20] Yudistiro R, Hanaoka H, Katsumata N, et al. Bevacizumab radioimmunotherapy (RIT) with accelerated blood clearance using the avidin chase[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(6): 2165-2173. DOI:10.

- 1021/acs.molpharmaceut.8b00027.
- [21] Jayson GC, Zweit J, Jackson A, et al. Molecular imaging and biological evaluation of HuMV833 anti-VEGF antibody: implications for trial design of antiangiogenic antibodies[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(19): 1484-1493. DOI:10.1093/jnci/94.19.1484.
- [22] Knies T. Radiolabeled small molecule inhibitors of VEGFR—recent advances[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(20): 2867-2874. DOI:10.2174/138161212800672796.
- [23] Sakr TM, El-Safoury DM, Awad GA, et al. Biodistribution of <sup>99m</sup>Tc-sunitinib as a potential radiotracer for tumor hypoxia imaging[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2013, 56(8): 392-395. DOI:10.1002/jlcr.3060.
- [24] Schuller HM, Kabalka GW. Diagnosis by determination of hyperactivity or increased expression of members of cell signaling pathways: US20050109428[P]. 2006-10-19.
- [25] Samén E, Thorell JO, Lu L, et al. Synthesis and preclinical evaluation of [<sup>11</sup>C]PAQ as a PET imaging tracer for VEGFR-2[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(8): 1283-1295. DOI:10.1007/s00259-009-1111-3.
- [26] Li S, Peck-Radosavljevic M, Koller E, et al. Characterization of <sup>125</sup>I-vascular endothelial growth factor-binding sites expressed on human tumour cells; possible implication for tumour scintigraphy[J]. Int J Cancer, 2001, 91(6): 789-796. DOI:10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<;aid-ijc1126>3.0.co;2-k.
- [27] Li S, Peck-Radosavljevic M, Kienast O, et al. Imaging gastrointestinal tumours using vascular endothelial growth factor-165 (VEGF<sub>165</sub>) receptor scintigraphy[J]. Ann Oncol, 2003, 14(8): 1274-1277. DOI:10.1093/annonc/mdg344.
- [28] Li S, Peck-Radosavljevic M, Kienast O, et al. Iodine-123-vascular endothelial growth factor-165 (<sup>123</sup>I-VEGF<sub>165</sub>). Biodistribution, safety and radiation dosimetry in patients with pancreatic carcinoma[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 48(3): 198-206.
- [29] Yoshimoto M, Kinuya S, Kawashima A, et al. Radioiodinated VEGF to image tumor angiogenesis in a LS180 tumor xenograft model[J]. Nucl Med Biol, 2006, 33(8): 963-969. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2006.08.006.
- [30] Cai W, Chen K, Mohamedali KA, et al. PET of vascular endothelial growth factor receptor expression[J]. J Nucl Med, 2006, 47(12): 2048-2056.
- [31] Chen K, Cai W, Li ZB, et al. Quantitative PET imaging of VEGF receptor expression[J]. Mol Imaging Biol, 2009, 11(1): 15-22. DOI:10.1007/s11307-008-0172-1.
- [32] Wang H, Cai W, Chen K, et al. A new PET tracer specific for vascular endothelial growth factor receptor 2[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(12): 2001-2010. DOI:10.1007/s00259-007-0524-0.
- [33] Kang CM, Kim SM, Koo HJ, et al. *In vivo* characterization of <sup>68</sup>Ga-NOTA-VEGF<sub>121</sub> for the imaging of VEGF receptor expression in U87MG tumor xenograft models[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(2): 198-206. DOI:10.1007/s00259-012-2266-x.
- [34] Kang CM, Koo HJ, Choe YS, et al. <sup>68</sup>Ga-NODAGA-VEGF<sub>121</sub> for *in vivo* imaging of VEGF receptor expression[J]. Nucl Med Biol, 2014, 41(1): 51-57. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2013.09.005.
- [35] Backer MV, Patel V, Jehning BT, et al. Surface immobilization of active vascular endothelial growth factor via a cysteine-containing tag[J]. Biomaterials, 2006, 27(31): 5452-5458. DOI:10.1016/j.biomaterials.2006.06.025.
- [36] Wang H, Gao H, Guo N, et al. Site-specific labeling of scVEGF with fluorine-18 for positron emission tomography imaging[J]. Theranostics, 2012, 2(6): 607-617. DOI:10.7150/thno.4611.
- [37] Levashova Z, Backer M, Backer JM, et al. Direct site-specific labeling of the Cys-tag moiety in scVEGF with technetium 99m[J]. Bioconjug Chem, 2008, 19(5): 1049-1054. DOI:10.1021/bc7004818.
- [38] 张锦明, 徐晓丹, 田嘉禾. <sup>177</sup>Lu:核医学的“明星治疗核素”[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(6): 321-323. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00144.
- Zhang JM, Xu XD, Tian JH. <sup>177</sup>Lu as an appealing therapeutic nuclide in nuclear medicine[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(6): 321-323. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00144.
- [39] Blankenberg FG, Levashova Z, Goris MG, et al. Targeted systemic radiotherapy with scVEGF/<sup>177</sup>Lu leads to sustained disruption of the tumor vasculature and intratumoral apoptosis[J]. J Nucl Med, 2011, 52(10): 1630-1637. DOI:10.2967/jnumed.111.091629.
- [40] Rusckowski M, Wang Y, Blankenberg FG, et al. Targeted scVEGF/<sup>177</sup>Lu radiopharmaceutical inhibits growth of metastases and can be effectively combined with chemotherapy[J]. EJNMMI Res, 2016, 6(1): 4. DOI:10.1186/s13550-016-0163-1.
- [41] Yu MM, Wang RF, Yan P, et al. Design, synthesis and iodination of an Arg-Arg-Leu peptide for potential use as an imaging agent for human prostate carcinoma[J]. J Label Compd Radiopharm, 2008, 51(11): 374-378. DOI:10.1002/jlcr.1542.
- [42] Giordano RJ, Cardó-Vila M, Salameh A, et al. From combinatorial peptide selection to drug prototype (I): targeting the vascular endothelial growth factor receptor pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(11): 5112-5117. DOI:10.1073/pnas.0915141107.
- [43] Su H, Zhao L, Yu B, et al. Preparation and bioevaluation of [<sup>99m</sup>Tc] Tc-labeled A7R and DA7R for SPECT imaging of triple-negative breast cancer[J]. New J Chem, 2022, 46: 21401-21408. DOI:10.1039/D2NJ04136G.
- [44] Li F, Zhang Z, Cai J, et al. Primary preclinical and clinical evaluation of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TMVP1 as a novel VEGFR-3 PET imaging radiotracer in gynecological cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(6): 1318-1326. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-1845.
- [45] Chen X, Zhang Z, Wang L, et al. Homodimeric peptide radiotracer [<sup>68</sup>Ga] Ga-NOTA-(TMVP1)<sub>2</sub> for VEGFR-3 imaging of cervical cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(8): 2338-2352. DOI:10.1007/s00259-024-06661-6.
- [46] Hu K, Shang J, Xie L, et al. PET imaging of VEGFR with a novel <sup>64</sup>Cu-labeled peptide[J]. ACS Omega, 2020, 5(15): 8508-8514. DOI:10.1021/acsomega.9b03953.
- [47] Zhang X, Feng S, Liu J, et al. Novel small peptides derived from VEGF<sub>125-136</sub>: potential drugs for radioactive diagnosis and therapy in A549 tumor-bearing nude mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4278. DOI:10.1038/s41598-017-04513-y.
- [48] 石金水, 陈正国, 杜洋, 等. 加速器时代下的核医学诊疗一体化核素及其应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(10): 636-640. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220802-00252.
- Shi JS, Chen ZG, Du Y, et al. Application of theranostic nuclide in the era of accelerator[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(10): 636-640. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220802-00252.

(收稿日期:2024-08-26)