

肿瘤糖基化表位特异性核素诊疗探针:回顾与展望

丁缙¹ 杨宇雯² 刘特立¹ 王紫蕾¹ 张倩¹ 王凤¹ 杨志¹ 朱华²

¹北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室、放射性药物研究与试验评价北京市重点实验室、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142;²北京大学医学部医学技术研究院,北京 100191

通信作者:朱华, Email: zhuhuananjing@163.com; 杨志, Email: pekyz@163.com

【摘要】 糖基化修饰在肿瘤发生发展中具有重要作用。黏蛋白-1(MUC1)在多种恶性肿瘤中过表达,其肿瘤特异性短链 O-糖基化[如 Tn/唾液酸 Tn(STn)抗原]与正常组织 MUC1 的生化特征差异显著,这为肿瘤的精准确诊提供了分子基础。该文系统评述靶向肿瘤 MUC1 糖基化表位的适配体、多肽及单克隆抗体探针的分子设计、临床转化进展与技术瓶颈,重点解析其肿瘤摄取效率、靶向特异性及诊疗一体化潜力,为优化 MUC1 靶向探针的临床转化路径提供理论依据。

【关键词】 放射性药物;黏蛋白-1;糖基化;诊断显像;分子靶向治疗;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(92359203, 82372001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250506-00137

Tumor glycosylation epitope-specific radionuclide theranostic probes: review and prospect

Ding Jin¹, Yang Yuwen², Liu Teli¹, Wang Zilei¹, Zhang Qian¹, Wang Feng¹, Yang Zhi¹, Zhu Hua²

¹Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education); Beijing Key Laboratory of Research, Investigation and Evaluation of Radiopharmaceuticals; Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration); Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; ²Institute of Medical Technology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Corresponding authors: Zhu Hua, Email: zhuhuananjing@163.com; Yang Zhi, Email: pekyz@163.com

【Abstract】 Glycosylation plays an important role in tumorigenesis and development. Mucoprotein-1 (MUC1), a transmembrane glycoprotein, is overexpressed in a variety of malignant tumors. The biochemical characteristics of tumor-specific short chain O-glycosylation (such as Tn/sialyl Tn (STn) antigens) are significantly different from those of normal tissue MUC1, which provides a molecular basis for precision diagnosis and treatment of tumors. This article systematically reviews the molecular design, clinical transformation progress and technical bottleneck of three types of probes targeting MUC1 glycosylation epitopes in tumors, including aptamers, peptides and monoclonal antibodies, focusing on their tumor uptake efficiency, targeting specificity and the potential of diagnosis and treatment integration, so as to provide theoretical basis for optimizing the clinical transformation path of MUC1 targeting probes.

【Key words】 Radiopharmaceuticals; Mucin-1; Glycosylation; Diagnostic imaging; Molecular targeted therapy; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (92359203, 82372001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250506-00137

¹⁸F-FDG PET 在恶性肿瘤的诊断、分期及疗效评估中具有重要价值。然而,¹⁸F-FDG 在低糖代谢肿瘤(如黏液腺癌、低分化神经内分泌肿瘤)中灵敏度受限(假阴性率>15%),且在炎症反应、感染及肉芽肿性疾病(如结核、结节病)中存在非特异性摄取,导致假阳性率升高^[1-3]。黏蛋白-1(mucoprotein-1, MUC1)是一种跨膜糖蛋白,在乳腺癌、胰腺癌及结肠癌等多种侵袭性恶性肿瘤中异常过表达^[4]。在肿瘤恶性转化过程中,MUC1 糖肽的大量末端唾液酸/半乳糖残基丢失暴露出短链 O-糖基化表位[如 Tn/唾液酸 Tn(sialyl Tn, STn)抗原],为精准靶向提供了分子基础。靶向肿瘤糖基化表位的糖特异性核素诊疗探针的显像机制与¹⁸F-FDG 所代表

的糖代谢显像不同(图 1)。

当前,基于 MUC1 糖基化异常的肿瘤靶向探针已形成多肽、适配体(aptamer, Apt)、单克隆抗体(简称单抗)三大类别,每类探针在分子设计、临床转化及治疗潜力方面呈现独特特征。本文综述各类 MUC1 靶向探针的作用机制、放射生产、优化策略、治疗应用及临床转化潜力,以期靶向 MUC1 的精准肿瘤诊疗提供理论参考。

一、诊断探针研究

如图 2 所示,3 类探针均特异性识别肿瘤细胞中 MUC1 上的异常糖基化表位;多肽探针主要通过空间互补性识别 MUC1 上因异常糖基化而暴露的特定肽段表位;Apt 探针通过

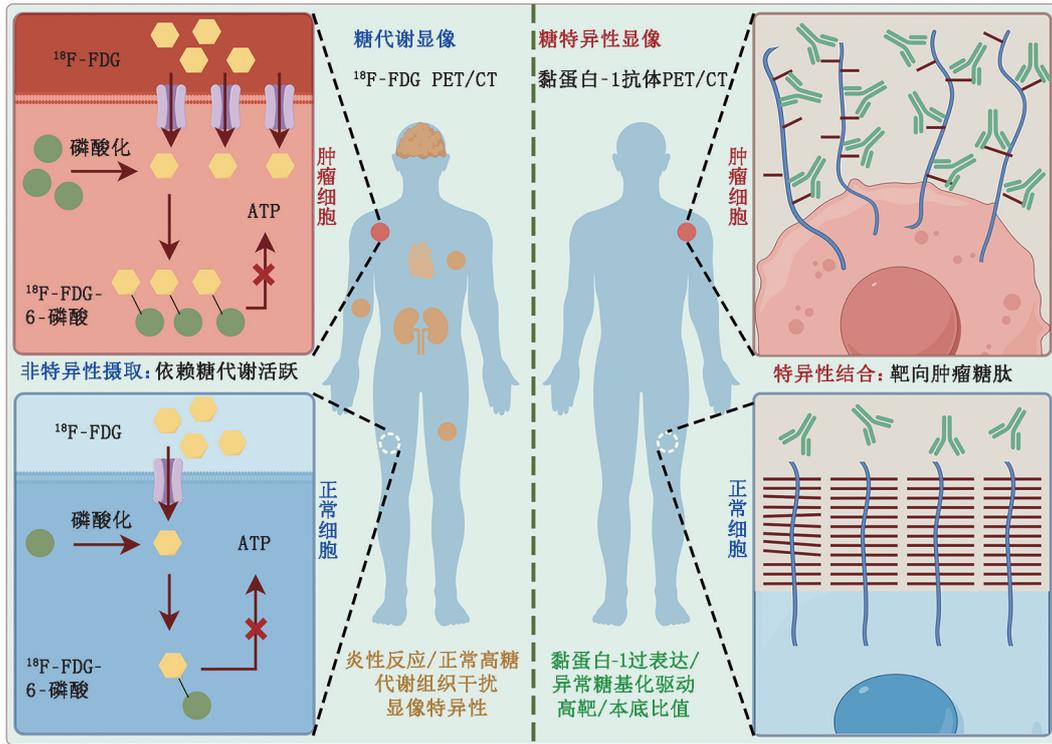


图 1 糖代谢显像与糖特异性显像的机制与差异

折叠形成特定的三维构象,以高亲和力和高特异性识别 MUC1 的特定糖表位;单抗探针则通常通过其特异性抗原结合片段(Fab')结合 MUC1 胞外域上的特定表位,主要是糖基化依赖性肽表位(如 Tn/STn 修饰相关的构象)或糖肽复合表位。

1. 多肽探针。多肽探针因其低毒性、低免疫原性及快速代谢特性,在肿瘤分子显像中具有独特优势。 α M2 是一种合成的十五肽,衍生自肿瘤相关 MUC1 靶向抗体(命名为 ASM2),其氨基酸序列中的谷氨酸-脯氨酸-脯氨酸-苏氨酸(Glu-Pro-Pro-Thr, EPPT)是其免疫亲和力的基础^[5]。2004 年,Okarvi^[6]引入 N₃S 螯合系统巯基乙酰三甘氨酸(mercaptoacetyl triglycine, MAG₃)对 α M2 多肽进行⁹⁹Tc^m 间接标记,得到的⁹⁹Tc^m-MAG₃- α M2 探针与乳腺癌细胞(MCF-7,MDA-MB-231)的结合亲和力及内化效率优于⁹⁹Tc^m- α M2(细胞摄取提升 1.5 倍);荷瘤裸鼠模型实验显示,该探针在注射后 1 h 的肿瘤摄取与⁹⁹Tc^m- α M2 相当[(3.4±0.8) 每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)与 (3.7±0.2) %ID/g],但在肠道蓄积较多(>15 %ID/g),导致肿瘤/肠道比值仅为 0.23,提示亲脂性增加可能影响靶向特异性。为进一步优化探针性能,该课题组系统评估了多种不同多肽探针的代谢性能和肿瘤摄取。2009 年,Okarvi 与 Jammaz^[7]对比⁹⁹Tc^m 标记的人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)/neu、MUC1 及 EPPT 肽段,发现⁹⁹Tc^m-MAG₃-EPPT 探针表现出更好的靶向特异性,在 4 h 内肿瘤/血液(tumor/blood, T/B)比值保持 1.59±0.60,优于 MUC1 靶向探针(0.36±0.11),但较低的肿瘤/肌肉(tumor/muscle, T/M)比值和快速的体内清除(半衰期<1 h)限制了其显像窗口和应用潜力。他们后续开发的电荷优化⁹⁹Tc^m-MUC1 探针针对 MUC1 阳性细胞(T47D)的亲和力[解离常数

$K_d = (3.47 \pm 0.83) \text{ nmol/L}$]较传统探针提升 2 倍,体内肿瘤摄取在 1 h 达到(2.77±0.63) %ID/g,但 T/B 比值(3.27)与 T/M 比值(12.62)未见明显提升,且膀胱等的摄取较高(>8 %ID/g),凸显代谢路径优化的必要性^[8]。

为克服单一靶向限制,Al Jammaz 等^[9]于 2021 年开发了叶酸受体 α (folate receptor alpha, FR α)与 MUC1 双靶点探针 MUC1-叶酸-¹⁸F-N-琥珀酰亚胺-4-氟苯甲酸酯(MUC1-folate-¹⁸F-N-succinimidyl-4-fluorobenzoate, MUC1-FA-¹⁸F-SFB);在乳腺癌重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)小鼠模型中,该双靶点探针提升了肿瘤靶向效率:肿瘤摄取达(12.03±0.57) %ID/g,T/B 比值与 T/M 比值分别提升至 17.9 和 19.8,明显高于单靶点探针(5.2±0.9);阻断实验(肿瘤摄取减少>60%)证实了其靶向特异性,但肠道蓄积(12 %ID/g,肿瘤/肠道比值仅为 1.0)仍制约其临床应用。针对多肽稳定性缺陷, Maleki 等^[10]通过将 EPPT 逆转为苏氨酸-脯氨酸-脯氨酸-谷氨酸(Thr-Pro-Pro-Glu, TPPE)序列设计_D(TPPE)多肽,并利用联胍尼克酰胺(hydrazinonicotinamide, HYNIC)螯合剂实现⁹⁹Tc^m 标记,得到的⁹⁹Tc^m-HYNIC-_D(TPPE)在结肠癌模型中肿瘤靶向特异性高,肿瘤/非肿瘤(tumor/non-tumor, T/NT)比值达 4.8,较原型肽(2.1)提升 130%,表明其具有更好的显像对比度。

2. Apt 探针。Apt 是通过指数富集配体系统进化(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)技术筛选的 RNA 或 DNA 寡核苷酸,具有高亲和力(K_d 可达 nmol/L 级)和靶标特异性。2007 年,Borbas 等^[11]报道了靶向 MUC1 的⁹⁹Tc^m-4-甲基硫酰-2-(2-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基-乙酰氨基)-丁酸[4-methylsulfanyl-2-(2-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl-acetyl-amino)-butyric acid, MetCyc]-Apt 探

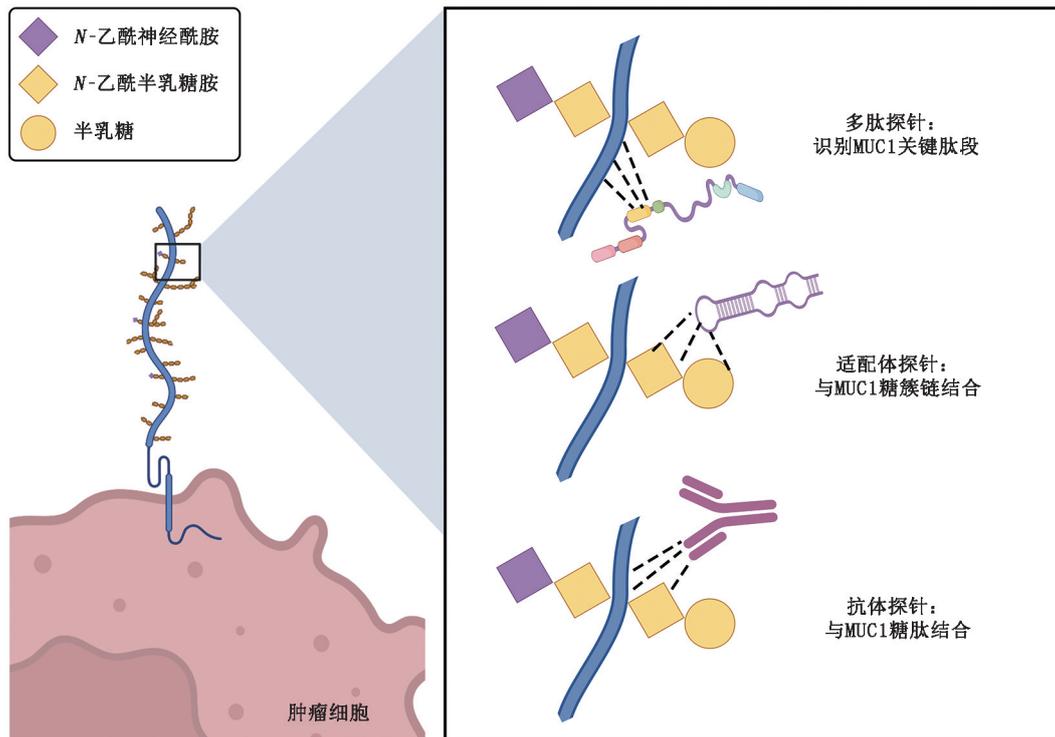


图2 黏蛋白-1(MUC1)靶向探针的3种类型及其作用机制

针;在 MCF7 乳腺癌异种移植模型中,该探针虽表现出一定的肿瘤滞留(>6 h),但其放射性标记率较低引起的胃部非特异性摄取较高,导致极低的肿瘤/胃比值(约为 0.3),严重损害了显像特异性和安全性。2009 年,Pieve 等^[12]制备了 2 种 MUC1 Apt 探针:⁹⁹Tc^m-巯基乙酰二甘氨酸(mercaptoacetyl diglycine, MAG₂)-AptA/B 探针;体内实验表明,该探针肿瘤摄取极低(峰值仅 0.14 %ID/g)且清除迅速,T/B 比值(0.74)远低于临床显像需求(>2.0),表明其靶向效率不足。

为克服 Apt 快速清除的缺陷,研究者尝试采用纳米载体负载策略。有学者将 AptA 与介孔二氧化硅纳米粒子 SBA-15 结合,显著提升了肿瘤摄取(20 %ID/g)和稳定性;更重要的是,与空白载体相比,负载 Apt 的纳米粒展现出明显的肿瘤选择性蓄积(Apt:空白载体>20:1),直接证实其靶向特异性^[13-14]。2017 年,Santos do Carmo 等^[15]进一步开发聚乳酸-乙醇酸(polylactic-co-glycolic acid, PLGA)纳米粒负载的⁹⁹Tc^m-MUC1 Apt 探针;在三阴性乳腺癌(MDA-MB-231)模型中,该探针肿瘤摄取较无负载 Apt 提升 3 倍(5 %ID/g 与 1.6 %ID/g),SPECT 清晰显示病灶区域探针浓聚。研究者通过聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)偶联开发⁹⁹Tc^m-MAG₂-AptA 探针,PEG 修饰虽延长血清半衰期至 12 h,但降低了肿瘤摄取(0.07 %ID/g,降低 50%),凸显了延长循环时间与维持肿瘤穿透效率之间的平衡挑战^[16]。Pascual 等^[17]将 MUC1 Apt 与介孔二氧化硅纳米颗粒结合,得到的⁹⁹Tc^m-S1-apMUC1 在 MDA-MB-231 荷瘤模型中实现了较高的肿瘤摄取(20 %ID/g)和快速显像(90 min 清晰显示肿瘤信号)。然而,极高的肾脏摄取(35 %ID/g)导致肿瘤/肾脏比值不足(约 0.57),成为其潜在应用瓶颈。

3. 单抗探针。相较于多肽探针和 Apt 的短半衰期缺陷,

单抗凭借高靶向亲和力和长循环半衰期成为肿瘤靶向显像与治疗的核心载体。PR81 是用人乳腺癌组织匀浆免疫小鼠产生的含有抗人 MUC1 κ 轻链的小鼠免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G1 类抗体,对人乳腺癌具有高亲和力^[18]。2005 年开始,Salouti 等^[19-21]先后通过直接或间接标记方法实现 PR81 的⁹⁹Tc^m标记,发现⁹⁹Tc^m-HYNIC-PR81 探针在 BALB/c 小鼠乳腺癌模型中实现 8 h 清晰显像,T/NT 比值提升至 3.2,证实间接法在临床转化中具有优势。为改善药代动力学特性,Alirezpour 等^[22]于 2016 年开发⁶⁴Cu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-PR81 探针;在乳腺癌细胞 MCF-7 模型中,该探针 24 h 肿瘤摄取达(7.63±0.45) %ID/g,但 T/B 比值仅为 1.5,影响显像对比度。2021 年,该课题组报道¹¹¹In-DOTA-PR81 探针在乳腺癌模型中 T/B 比值的峰值仅为 0.97±0.09(72 h),且肿瘤渗透深度仍有局限(<2 mm)^[23-24]。2022 年,酸解实验证实¹¹¹In-DTPA-PR81 在 4~8 h 达到肿瘤细胞内化峰值,为剂量优化提供了关键时间窗口^[25]。

C595(也称为 NCRC48)是一种小鼠 IgG3 抗体,通过与蛋白核心内的精氨酸-脯氨酸-丙氨酸-脯氨酸(Arg-Pro-Ala-Pro, RPAP)基础氨基酸序列结合来靶向 MUC1^[18]。2022 年,Hull 等^[26]系统评估¹⁷⁷Lu-DOTA-C595 与⁶⁴Cu-DOTA-C595 的性能,两者的高标记率体现出诊疗一体化潜力,但非特异性结合(40%)提示需进一步优化靶向策略。

二、诊疗一体化探针研究

如前文所述,单抗探针在肿瘤 MUC1 靶向领域展现出强大的诊疗一体化潜力,同一抗体骨架可灵活偶联不同性质的放射性核素。本节阐述利用同一抗体载体(如 PR81、C595、PAM4)标记发射 α 或 β 粒子的治疗性核素(如¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y、²²⁵Ac、

^{213}Bi) 所得探针在肿瘤靶向放射治疗领域的研究进展与挑战。治疗性探针的核心目标是通过精准的辐射能量递送,杀伤肿瘤细胞并抑制生长,其评价体系、技术难点与诊断探针存在显著区别。

1. PR81 探针。PR81 已成功用于诊断显像(如 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PR81、 ^{64}Cu -PR81 等),其与治疗核素的偶联为 MUC1 特异性的肿瘤精准靶向治疗提供了手段。2010 年, Mohammadnejad 等^[27]开发的 ^{131}I -PR81 探针在放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)中显示,注射后 72 h T/NT 比值达峰值,但绝对值仍不高(<2.0)。对比研究显示, ^{131}I -9-苄基甲氧基羰基保护基-D-酪氨酸(叔丁基)-D-酪氨酸(叔丁基)-D-赖氨酸(叔丁氧羰基)-羧基[Fmoc-D-Tyr(tBu)-D-Tyr(tBu)-D-Lys(Boc)-OH, YYK]-肽-PR81 探针通过 D 型肽链设计,在稳定性、内化效率及生物分布方面优于直接标记法得到的探针(肿瘤蓄积提升 1.8 倍),凸显了间接标记的临床潜力^[28]。2011 年, Salouti 等^[29]通过 ^{177}Lu 标记 PR81 抗体,所得探针在乳腺癌模型中有一定的肿瘤摄取[24 h: (5.27±0.45) %ID/g; 96 h: (4.77±0.42) %ID/g]和滞留,为治疗提供了基础。然而,有限的肿瘤渗透深度(<1.5 mm)是制约其疗效的关键因素。

2. C595 探针。C595 在膀胱癌诊断显像中已展现价值(如 $^{111}\text{In}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -C595 显像),一些研究者则重点开发了其治疗应用。研究显示, ^{213}Bi -C595 探针在体外对多种癌细胞株(胰腺癌、卵巢癌)表现出强效细胞毒性,在动物模型中(局部注射、腹腔积液模型)能有效抑制肿瘤生长并显著延长生存期,证实了其靶向治疗潜力^[30-32];然而,观察到的骨髓毒性(WBC 减少 $>40\%$)提示需优化剂量或给药策略^[33]。2023 年, Hull 等^[34]评估了 C595 抗体标记不同治疗核素的性能:他们开发的 ^{177}Lu -DOTA-C595 探针在体外表现出明显的剂量依赖性细胞毒性,在 500 nmol/L 浓度下即可杀伤约 90%的胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞,并表现出对 MUC1 高表达肿瘤细胞的选择性。相比之下,该课题组研发的 ^{225}Ac -DOTA-C595 则进一步提升了低浓度下的细胞杀伤效力(50 nmol/L 下杀伤 $>95\%$ 的细胞),凸显了靶向 α 核素疗法在强效肿瘤细胞清除方面的独特优势^[35]。

PAM4 是由人胰腺癌移植瘤的 MUC 免疫小鼠产生的 IgG1 小鼠单抗,可以识别 85%的胰腺癌和 50%的结肠癌^[36]。1995 年, Alisauskus 等^[37]通过 ^{131}I 标记 PAM4,所得探针在胰腺癌模型中有 11.3 %ID/g 的肿瘤摄取,T/B 比值达 11.3,治疗组生存期延长 2 倍。还有研究表明,PAM4 抗体与化疗(吉西他滨)或放射性核素(^{90}Y)联用,在胰腺癌模型中延长了中位生存期(13 周与 5~6 周, $P=0.0051$)或肿瘤体积倍增时间(18 周与 3.5 周, $P<0.001$),展现出良好的协同治疗效果^[38-40],但其治疗相关的肝毒性仍需关注。

三、临床转化及挑战

MUC1 靶向探针的临床转化在多种癌中展现出潜力,但生物学技术瓶颈(探针稳定性与血清片段干扰)与糖基化异质性(不同癌种、不同患者、不同病灶间糖基化差异)仍是核心挑战。1995 年, Sivolapenko 等^[41]利用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的 $\alpha\text{M}2$ 多肽对 26 例乳腺癌患者进行显像,初步证实了 $\alpha\text{M}2$ 的临床诊断价值:原发灶和转移灶检出率高(93.3%、83.3%),且 T/NT 比值在最佳时间窗口(60~120 min)持续升高,提供了良好的

显像对比度;该研究也揭示了心脏血池干扰等局限性。

在膀胱癌领域,C595 抗体的临床应用较多。膀胱灌注或静脉注射 C595 抗体探针(^{111}In 、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 、 ^{67}Cu 、 ^{188}Re 标记)在临床试验中普遍展现出较高的 T/NT 比值(7.1~20.4),证实其在膀胱癌中有良好靶向特异性^[42-46]。然而,探针滞留时间、稳定性以及浅表肿瘤显像等问题仍需解决。

胰腺癌的临床研究凸显了 PAM4 抗体探针的治疗潜力。1995 年, Mariani 等^[47]通过 ^{131}I -PAM4 显像在 4 例患者中成功识别 1~2 cm 肝转移灶及 3~4 cm 腹膜转移灶,但显影延迟(72~96 h)影响临床实用性。2001 年, Gold 等^[48]合成了 ^{131}I -鼠源性 PAM4 (murine PAM4, mPAM4) IgG (全抗)和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -mPAM4 Fab' (抗体片段)探针,并用于 5 例胰腺癌患者显像,结果 4 例患者肿瘤显像成功。值得注意的是,未显影患者的肿瘤经免疫组织化学证实无 PAM4 抗原表达,提示该探针的靶向特异性依赖于靶抗原的存在。2011 年,该课题组报道,探针 ^{90}Y -人源性 PAM4 (human PAM4, hPAM4) 在 20 例胰腺癌难治性患者中仍使部分患者(15%)达到部分缓解,并揭示了疗效预测因素(小肿瘤体积、好体能状态),为基于 PAM4 的个体化诊疗一体化提供了初步临床证据^[49]。

四、结论与展望

本文系统回顾了基于多肽、Apt 及单抗的 MUC1 靶向探针的研发历程,揭示了不同探针体系的优势与局限性。尽管 MUC1 已被视为重要肿瘤标志物,但开发特异性识别其异常糖基化表位的分子探针仍面临糖基化异质性、血清可溶性片段干扰及探针稳定性不足等挑战^[50-52]。具体来说:多肽探针凭借快速代谢特性在早期显像中占据优势,但其肿瘤摄取和滞留能力的瓶颈亟待突破;Apt 探针通过高特异性结合与纳米载体修饰展现出提升肿瘤摄取和靶向特异性的潜力,但肾脏高摄取与组织渗透效率的矛盾仍需解决;单抗探针虽具备高亲和力、长循环半衰期及良好的诊疗一体化适配性,但其免疫原性及肿瘤渗透深度不足限制了治疗剂量的提升。治疗探针研究进一步证实,MUC1 靶向探针在乳腺癌、胰腺癌及膀胱癌中具有诊断与治疗潜力,但探针代谢路径优化及毒性控制仍是制约其广泛应用的核心挑战。

从目前的研究进展来看,尽管以肿瘤 MUC1 为靶点的放射性药物大多取得了较好的临床前成果,但用于临床试验的抗 MUC1 药物尚未取得真正的成功,临床转化仍然面临困难。大多数临床试验的失败是由于探针靶向表位位于膜外的 N 端亚基(MUC1-N)的可变数量串联重复(variable number of tandem repeat, VNTR)区,VNTR 区在肿瘤微环境内易受酶解脱落并释放到循环中,从而阻碍了抗体与癌细胞表面的 MUC1 结构域结合的能力。因此,越来越多的研究者开始设计研发针对 MUC1 其他结构域的抗体药物,例如,靶向 C 端亚基(MUC1-C)的抗体,为有效靶向 MUC1 阳性肿瘤引入了新的前景和策略^[18,36]。MUC1 不仅是诊断和预后的生物标志物,也是免疫治疗的潜在靶点。相较于仅能用于诊断的糖代谢显像剂 ^{18}F -FDG,可与治疗性核素(如 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac)相结合的 MUC1 靶向探针在肿瘤免疫治疗方面天生拥有着更大的潜力,其中抗体药物目前占据优势。而对于代谢迅速的多肽和 Apt,乃至还未出现评价报道的小分子来说,需通过分子工程策略筛选结构并进行改造,提升探针的肿瘤靶向效率和瘤

内滞留能力,以符合靶向治疗和临床转化的要求。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 丁缙:文献分析、论文撰写;杨宇雯:文献分析、论文修改;刘特立、王紫蕾、张倩、王凤:研究指导;杨志、朱华:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 徐明真,刘帅,宋少莉.子宫内位症的¹⁸F-FDG PET/CT 表现[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(10): 599-603. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220701-00205.
- Xu MZ, Liu S, Song SL. Characteristics of endometriosis in ¹⁸F-FDG PET/CT imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(10): 599-603. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220701-00205.
- [2] 刘思璐,罗亚平.千变万化的结节病:¹⁸F-FDG PET/CT 表现[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(3): 175-177. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250216-00041.
- Liu SL, Luo YP. Variances of sarcoidosis: manifestations in ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(3): 175-177. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250216-00041.
- [3] 关炜,王全师,李洪生,等.克罗恩病的¹⁸F-FDG PET/CT 显像误诊原因分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(6): 385-389. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.002.
- Guan W, Wang QS, Li HS, et al. Crohn's disease misdiagnosis as intestinal malignancy by ¹⁸F-FDG PET/CT in six patients[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(6): 385-389. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.002.
- [4] Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(12): 874-885. DOI:10.1038/nrc2761.
- [5] Moore A, Medarova Z, Pothast A, et al. *In vivo* targeting of underglycosylated MUC1 tumor antigen using a multimodal imaging probe[J]. Cancer Res, 2004, 64(5): 1821-1827. DOI:10.1158/0008-5472.can-03-3230.
- [6] Okarvi SM. Synthesis, radiolabeling and *in vitro* and *in vivo* characterization of a technetium-99m-labeled alpha-M2 peptide as a tumor imaging agent[J]. J Pept Res, 2004, 63(6): 460-468. DOI:10.1111/j.1399-3011.2004.00160.x.
- [7] Okarvi SM, Jammaz IA. Design, synthesis, radiolabeling and *in vitro* and *in vivo* characterization of tumor-antigen-and antibody-derived peptides for the detection of breast cancer[J]. Anticancer Res, 2009, 29(4): 1399-1409.
- [8] Okarvi SM, Al Jammaz I. Preparation and evaluation of the tumor-specific antigen-derived synthetic mucin I peptide: a potential candidate for the targeting of breast carcinoma[J]. Nucl Med Biol, 2016, 43(7): 403-409. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2016.03.006.
- [9] Al Jammaz I, Al-Otaibi B, Al-Malki Y, et al. Fast fluorine-18 labeling and preclinical evaluation of novel Mucin1 and its folate hybrid peptide conjugate for targeting breast carcinoma[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2021, 6(1): 12. DOI:10.1186/s41181-021-00127-y.
- [10] Maleki F, Masteri Farahani A, Sadeghzadeh N, et al. Preparation and evaluation of ^{99m}Tc-HYNIC-D(TPPE) as a new targeted imaging probe for detection of colon cancer: preclinical comparison with ^{99m}Tc-HYNIC-EPPT[J]. Chem Biol Drug Des, 2020, 96(5): 1223-1231. DOI:10.1111/cbdd.13707.
- [11] Borbas KE, Ferreira CS, Perkins A, et al. Design and synthesis of mono-and multimeric targeted radiopharmaceuticals based on novel cyclen ligands coupled to anti-MUC1 aptamers for the diagnostic imaging and targeted radiotherapy of cancer[J]. Bioconjug Chem, 2007, 18(4): 1205-1212. DOI:10.1021/bc0700741.
- [12] Pieve CD, Perkins AC, Missailidis S. Anti-MUC1 aptamers: radiolabelling with ^{99m}Tc and biodistribution in MCF-7 tumour-bearing mice[J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(6): 703-710. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2009.04.004.
- [13] Sá LT, Pessoa C, Meira AS, et al. Development of nanoaptamers using a mesoporous silica model labeled with ^{99m}Tc for cancer targeting[J]. Oncology, 2012, 82(4): 213-217. DOI:10.1159/000337226.
- [14] Sá LT, Simmons S, Missailidis S, et al. Aptamer-based nanoparticles for cancer targeting[J]. J Drug Target, 2013, 21(5): 427-434. DOI:10.3109/1061186x.2012.761222.
- [15] Santos do Carmo F, Ricci-Junior E, Cerqueira-Coutinho C, et al. Anti-MUC1 nano-aptamers for triple-negative breast cancer imaging by single-photon emission computed tomography in induced animals: initial considerations[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 53-60. DOI:10.2147/ijn.S118482.
- [16] Nabavinia MS, Gholoobi A, Charbgo F, et al. Anti-MUC1 aptamer: a potential opportunity for cancer treatment[J]. Med Res Revi, 2017, 37(6): 1518-1539. DOI:10.1002/med.21462.
- [17] Pascual L, Cerqueira-Coutinho C, García-Fernández A, et al. MUC1 aptamer-capped mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery and radio-imaging applications[J]. Nanomedicine, 2017, 13(8): 2495-2505. DOI:10.1016/j.nano.2017.08.006.
- [18] Pourjafar M, Samadi P, Saidijam M. MUC1 antibody-based therapeutics: the promise of cancer immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2020, 12(17): 1269-1286. DOI:10.2217/imt-2020-0019.
- [19] Salouti M, Rajabi H, Babaei MH, et al. ^{99m}Tc direct radiolabeling of PR81, a new anti-MUC1 monoclonal antibody for radioimmunoscintigraphy[J]. Iran J Nucl Med, 2005, 23: 7-16.
- [20] Salouti M, Rajabi H, Babaei MH, et al. A new monoclonal antibody radiopharmaceutical for radioimmunoscintigraphy of breast cancer: direct labeling of antibody and its quality control[J]. DARU J Pharmaceut Sci, 2006, 14(1): 51-56.
- [21] Salouti M, Rajabi H, Babaei MH, et al. Breast tumor targeting with ^{99m}Tc-HYNIC-PR81 complex as a new biologic radiopharmaceutical[J]. Nucl Med Biol, 2008, 35(7): 763-768. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2008.07.002.
- [22] Alirezapour B, Rasae MJ, Jalilian AR, et al. Development of [⁶⁴Cu]-DOTA-PR81 radioimmunoconjugate for MUC-1 positive PET imaging[J]. Nucl Med Biol, 2016, 43(1): 73-80. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.07.012.
- [23] Abbas Abadi S, Alirezapour B, Kertész I, et al. Preparation, quality control, and biodistribution assessment of [¹¹¹In] In-DOTA-PR81 in BALB/c mice bearing breast tumors[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2021, 64(4): 168-180. DOI:10.1002/jlcr.3897.
- [24] Yousefnia H, Zolghadri S, Alirezapour B. Human absorbed dose estimation of ¹¹¹In-DOTA-PR81 as a novel high potential agent for breast cancer imaging[J]. J Med Phys, 2022, 47(2): 194-200. DOI:10.4103/jmp.jmp_72_21.
- [25] Alirezapour B, Ashkezari MD, Fini MM, et al. Preparation and preclinical characterization of ¹¹¹In-DTPA-Anti-MUC1 as a radioimmunoconjugate for diagnosis of breast cancer by single-photon emission computed tomography[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(1): 158-167. DOI:10.4103/jert.JCRT_730_20.
- [26] Hull A, Li Y, Bartholomeusz D, et al. Preliminary development and testing of C595 radioimmunoconjugates for targeting MUC1 cancer epitopes in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cells,

- 2022, 11(19): 2983. DOI:10.3390/cells11192983.
- [27] Mohammadnejad J, Rasaei MJ, Babaei MH, et al. A new radio-pharmaceutical compound (^{131}I -PR81) for radioimmunotherapy of breast cancer: labeling of antibody and its quality control[J]. Hum Antibodies, 2010, 19(4): 79-88. DOI:10.3233/HAB-2010-0231.
- [28] Mohammadnejad J, Rasaei MJ, Babaei MH, et al. Radioimmunotherapy of MCF7 breast cancer cell line with ^{131}I -PR81 monoclonal antibody against MUC1: comparison of direct and indirect radioiodination methods[J]. Hum Antibodies, 2010, 19(1): 15-25. DOI: 10.3233/HAB-2010-0216.
- [29] Salouti M, Babaei MH, Rajabi H, et al. Preparation and biological evaluation of ^{177}Lu conjugated PR81 for radioimmunotherapy of breast cancer[J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(6): 849-855. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.02.009.
- [30] Qu CF, Li Y, Song YJ, et al. MUC1 expression in primary and metastatic pancreatic cancer cells for *in vitro* treatment by ^{213}Bi -C595 radioimmunoconjugate[J]. Br J Cancer, 2004, 91(12): 2086-2093. DOI:10.1038/sj.bjc.6602232.
- [31] Qu CF, Song YJ, Rizvi SM, et al. *In vivo* and *in vitro* inhibition of pancreatic cancer growth by targeted alpha therapy using ^{213}Bi -CHX.A"-C595[J]. Cancer Biol Ther, 2005, 4(8): 848-853. DOI:10.4161/cbt.4.8.1892.
- [32] Song YJ, Qu CF, Rizvi SM, et al. Cytotoxicity of PAI2, C595 and Herceptin vectors labeled with the alpha-emitting radioisotope Bismuth-213 for ovarian cancer cell monolayers and clusters[J]. Cancer Lett, 2006, 234(2): 176-183. DOI:10.1016/j.canlet.2005.03.060.
- [33] Song EY, Qu CF, Rizvi SM, et al. Bismuth-213 radioimmunotherapy with C595 anti-MUC1 monoclonal antibody in an ovarian cancer ascites model[J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(1): 76-80. DOI:10.4161/cbt.7.1.5132.
- [34] Hull A, Hsieh W, Tieu W, et al. *In vitro* characterisation of [^{177}Lu] Lu-DOTA-C595 as a novel radioimmunotherapy for MUC1-CE positive pancreatic cancer[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2023, 8(1): 18. DOI:10.1186/s41181-023-00204-4.
- [35] Hull A, Hsieh W, Borysenko A, et al. Development of [^{225}Ac]Ac-DOTA-C595 as radioimmunotherapy of pancreatic cancer: *in vitro* evaluation, dosimetric assessment and detector calibration [J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2023, 8(1): 22. DOI:10.1186/s41181-023-00209-z.
- [36] Bose M, Mukherjee P. Potential of anti-MUC1 antibodies as a targeted therapy for gastrointestinal cancers[J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(4): 659. DOI:10.3390/vaccines8040659.
- [37] Alisauskus R, Wong GY, Gold DV. Initial studies of monoclonal antibody PAM4 targeting to xenografted orthotopic pancreatic cancer [J]. Cancer Res, 1995, 55(23 Suppl): 5743s-5748s.
- [38] Cardillo TM, Blumenthal R, Ying Z, et al. Combined gemcitabine and radioimmunotherapy for the treatment of pancreatic cancer[J]. Int J Cancer, 2002, 97(3): 386-392. DOI:10.1002/ijc.1613.
- [39] Gold DV, Modrak DE, Schutsky K, et al. Combined ^{90}Y trium-DOTA-labeled PAM4 antibody radioimmunotherapy and gemcitabine radiosensitization for the treatment of a human pancreatic cancer xenograft[J]. Int J Cancer, 2004, 109(4): 618-626. DOI: 10.1002/ijc.20004.
- [40] Gold DV, Schutsky K, Modrak D, et al. Low-dose radioimmunotherapy (^{90}Y -PAM4) combined with gemcitabine for the treatment of experimental pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(10 Pt 2): 3929S-3937S.
- [41] Sivolapenko GB, Douli V, Pectasides D, et al. Breast cancer imaging with radiolabelled peptide from complementarity-determining region of antitumour antibody [J]. Lancet, 1995, 346(8991-8992): 1662-1666. DOI:10.1016/s0140-6736(95)92839-1.
- [42] Kunkler RB, Bishop MC, Green DJ, et al. Targeting of bladder cancer with monoclonal antibody NCRC48—a possible approach for intravesical therapy[J]. Br J Urol, 1995, 76(1): 81-86. DOI:10.1111/j.1464-410x.1995.tb07837.x.
- [43] Simms MS, Murray A, Denton G, et al. Production and characterisation of a C595 antibody- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ conjugate for immunoscintigraphy of bladder cancer [J]. Urol Res, 2001, 29(1): 13-19. DOI: 10.1007/s002400000147.
- [44] Hughes OD, Bishop MC, Perkins AC, et al. Targeting superficial bladder cancer by the intravesical administration of copper-67-labeled anti-MUC1 mucin monoclonal antibody C595 [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(2): 363-370. DOI:10.1200/JCO.2000.18.2.363.
- [45] Hughes OD, Perkins AC, Frier M, et al. Imaging for staging bladder cancer: a clinical study of intravenous ^{111}In indium-labelled anti-MUC1 mucin monoclonal antibody C595 [J]. BJU Int, 2001, 87(1): 39-46. DOI:10.1046/j.1464-410x.2001.00985.x.
- [46] Murray A, Simms MS, Scholfield DP, et al. Production and characterization of ^{188}Re -C595 antibody for radioimmunotherapy of transitional cell bladder cancer[J]. J Nucl Med, 2001, 42(5): 726-732.
- [47] Mariani G, Molea N, Bacciardi D, et al. Initial tumor targeting, biodistribution, and pharmacokinetic evaluation of the monoclonal antibody PAM4 in patients with pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 1995, 55(23 Suppl): 5911s-5915s.
- [48] Gold DV, Cardillo T, Goldenberg DM, et al. Localization of pancreatic cancer with radiolabeled monoclonal antibody PAM4 [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2001, 39(1-2): 147-154. DOI: 10.1016/s1040-8428(01)00114-7.
- [49] Gulec SA, Cohen SJ, Pennington KL, et al. Treatment of advanced pancreatic carcinoma with ^{90}Y -Clivatuzumab Tetraxetan: a phase I single-dose escalation trial[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(12): 4091-4100. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2579.
- [50] Beckwith DM, Cudic M. Tumor-associated O-glycans of MUC1: carriers of the glyco-code and targets for cancer vaccine design[J]. Semin Immunol, 2020, 47: 101389. DOI:10.1016/j.smim.2020.101389.
- [51] Sheta R, Woo CM, Roux-Dalvai F, et al. A metabolic labeling approach for glycoproteomic analysis reveals altered glycoprotein expression upon GALNT3 knockdown in ovarian cancer cells [J]. J Proteomics, 2016, 145: 91-102. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.04.009.
- [52] Zhang Y, Jiao J, Yang P, et al. Mass spectrometry-based N-glycoproteomics for cancer biomarker discovery [J]. Clin Proteomics, 2014, 11(1): 18. DOI:10.1186/1559-0275-11-18.

(收稿日期:2025-05-06)