

白蛋白结合基序修饰是提高放射性配体治疗窗的有效策略吗？

张静 靳海明 黄维 张天宏 颜洁

青岛峰玺协同创新医药技术开发有限公司, 青岛 266100

通信作者: 颜洁, Email: yanjie@fengxipharma.com

【摘要】 肿瘤放射性配体疗法(RLT)常受制于较窄的治疗窗。通过白蛋白结合基序(ABM)修饰放射性配体,虽能延长其体内的循环时间,提高肿瘤的辐射暴露,但也可能增加非靶组织的吸收剂量,导致该策略对治疗窗的净效应存在明显不确定性。为明确 ABM 修饰策略的适用性及其潜在的药代动力学机制,该文系统梳理了近十年 ABM 修饰放射性配体的生物分布研究数据,结果显示靶受体结合动力学是限制 RLT 治疗窗扩大的关键因素,而 ABM 修饰仅辅助影响血液递送效率,其对治疗窗的影响具有双向性。即使部分案例中可观察到治疗窗改善,该效应也并非普适,且幅度有限。未来的配体设计应基于系统生物学建模框架,协同优化关键动力学参数,以实现更安全更高效的 RLT。

【关键词】 放射性药物;白蛋白类;药物设计;药代动力学;治疗指数;发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250917-00333

Is the modification of albumin-binding motif an effective strategy for improving the therapeutic window of radiopharmaceuticals?

Zhang Jing, Jin Haiming, Huang Wei, Zhang Tianhong, Yan Jie

Qingdao Fengxi Pharmaceuticals Co., Ltd, Qingdao 266100, China

Corresponding author: Yan Jie, Email: yanjie@fengxipharma.com

【Abstract】 Radioligand therapy (RLT) for tumors is often limited by a narrow therapeutic window. Albumin-binding motif (ABM) modification has been proposed to enhance therapeutic window by prolonging systemic circulation and increasing tumor uptake. However, it also tends to raise off-target radiation exposure, leading to substantial uncertainty regarding its net impact on the therapeutic window. To clarify the applicability of ABM modification and its underlying pharmacokinetic mechanisms, this study systematically reviews the biodistribution data of ABM-modified radioligands reported over the past decade. The analysis reveals that target receptor binding kinetics represent the rate-limiting factor in expanding the therapeutic window of RLT, while ABM modification serves merely as an auxiliary approach to improve blood delivery efficiency. The effect of ABM modification on therapeutic window is bidirectional; even when improvement is observed, it is neither universal nor pronounced. Future ligand design should be guided by systems biology-based modeling frameworks to enable coordinated optimization of key kinetic parameters, ultimately achieving safer and more effective RLT.

【Key words】 Radiopharmaceuticals; Albumins; Drug design; Pharmacokinetics; Therapeutic index; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250917-00333

小分子放射性配体疗法(radioligand therapy, RLT)是肿瘤靶向治疗的重要手段,但其临床应用常受限于狭窄的治疗窗。主要原因有 2 个:一是肿瘤部位药物暴露不足;二是药物易在肾脏、骨髓等非靶组织中大量蓄积。已上市的药物也存在患者疗效差异大,剂量限制性毒性频发等问题^[1-2]。

为拓宽 RLT 的治疗窗,研究者尝试采用白蛋白结合基序(albumin-binding motif, ABM)修饰策略,通过延长配体的系统循环时间,提高肿瘤摄取和滞留。目前常用的 4 种白蛋白结合基团^[3],按白蛋白亲和力依次递减顺序列于图 1。但 ABM 修饰对配体治疗窗的影响并不总是正面:部分研究显示 ABM 修饰可降低非靶组织摄取,或使肿瘤摄取增幅超过非靶组织,从而改善靶/非靶比值(target to non-target ratio, T/NT);另一些研究则显示 ABM 修饰可能导致非靶组织摄

取增加更为明显,反而降低了治疗窗^[4-5]。

本文总结分析了近十年 ABM 修饰放射性配体的生物分布数据,以明确 ABM 修饰策略的适用性及潜在药代动力学机制,为指导合理分子设计、推动修饰配体的临床转化提供依据。

一、ABM 修饰放射性药物的研究进展

1. 叶酸受体(folate receptor, FR)。ABM 修饰策略最早在靶向 FR 的 RLT 中得到探索。2013 年, Müller 等^[6]将 4-对碘苯基丁酸(4-*p*-iodophenylbutyric acid, IP)基团偶联到叶酸衍生骨架上,开发了一种新型化合物¹⁷⁷Lu-cm09;对携带人宫颈癌细胞的 KB 小鼠进行的生物分布研究显示,与对照化合物¹⁷⁷Lu-EC0800 相比,¹⁷⁷Lu-cm09 的肿瘤摄取明显增加,肾脏蓄积有所降低。此外,¹⁷⁷Lu-cm09 在临床前模型中展现出强

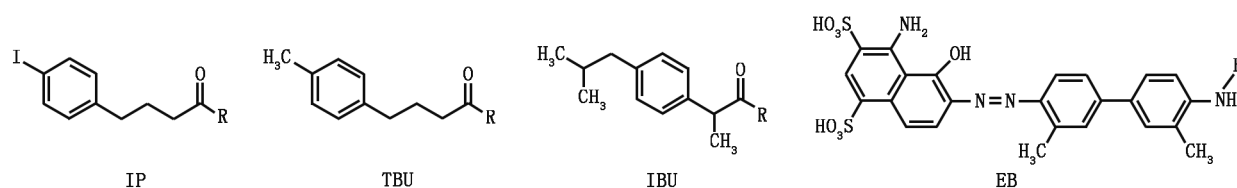


图1 典型的白蛋白结合基团 IP 为 4-对碘苯基丁酸, TBU 为 4-对甲苯基丁酸, IBU 为异丁基苯基丙酸, EB 为伊文思蓝

效的抗肿瘤活性并延长了生存期^[7]。

经过上述改进,¹⁷⁷Lu-cm09 的肾脏绝对摄取量仍然较高。为进一步优化肿瘤/肾脏比 (tumor to kidney ratio, T/K), 研究团队考察了叶酸与 ABM 之间连接子长度和化学组成的影响, 发现短链烷基连接子在降低肾脏蓄积方面优于长链聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG), 由此开发出¹⁷⁷Lu-cm13^[8]。随后研究发现, 芳香族连接子在减少肾脏分布方面优于脂肪族链, 最终研发出¹⁷⁷Lu-OxFol-3, 其 T/K 进一步提高^[9]。

虽然 ABM 修饰的 FR 靶向配体的 T/K 仍不理想, 但这些研究展示了 ABM 偶联在改善药代动力学特征、降低肾脏等非靶标暴露方面的潜力。这些早期 FR 研究经验, 可能为其他肿瘤相关靶点的 ABM 修饰放射性配体的理性设计提供重要参考。

2. 成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP)。自 2018 年喹啉类小分子 FAP 抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 出现以来, FAP 已成为 RLT 研究中的重要靶点^[10]。基于 FAPI-04 衍生物, 多个团队探索了 ABM 修饰以改善其药代动力学特性。2022 年, Xu 等^[11]合成了 2 种 ABM 修饰的衍生物:¹⁷⁷Lu-TEFAPI-06 (IP 缀合) 和¹⁷⁷Lu-TEFAPI-07 [伊文思蓝 (Evans blue, EB) 缀合], 两者在荷瘤小鼠中均表现出增强的肿瘤摄取, 其中 IP 修饰的配体肾脏摄取相对较低。2025 年, Zhou 等^[12]在 FAPI-04 结构中引入异丁基苯基丙酸 (ibuprofen, IBU) 基团并优化连接臂, 获得¹⁷⁷Lu-FAPI-Ibu3; 与原型相比, 该分子的肿瘤摄取提高了近 10 倍, 而肾脏摄取仅增加了 2.6 倍, 最终使 T/K 提高了 3.8 倍。

Lindeman 等^[3,13]和 Mukkamala 等^[14]也对 FAPI 衍生物进行了结构优化, 开发了包括¹⁷⁷Lu-FAP6-IP-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) 和¹⁷⁷Lu-FAP8-PEG₃-IP-DOTA (PEG 连接臂) 以及¹⁷⁷Lu-FAP6-19 (芳香环连接臂) 在内的 ABM 修饰分子, 均表现出肿瘤摄取增强和 T/K 提高。此外, Wen 等^[15]和 Zhao 等^[16]研究发现, 基于 FAPI-02 的 EB 修饰分子¹⁷⁷Lu-EB-FAPI-B1 (无 PEG 连接臂) 表现出较低的脱靶分布。临床研究结果显示, 肾脏仍是剂量限制性器官, 在可接受的毒性范围内, 该法实现了 25% 的肿瘤应答率^[17]。

FR 配体的 ABM 修饰明显降低肾脏摄取, 然而, ABM 修饰的 FAPI 分子往往在增强肿瘤暴露的同时伴随肾脏摄取增加。尽管如此, 其 T/K 总体上有所改善, 提示 ABM 修饰在 FAP 靶向 RLT 中具有应用潜力, 但仍未达到临床应用水平。

3. 前列腺特异膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA)。(1) 基于谷氨酸-脲-赖氨酸 (Glu-Urea-Lys, EUK) 结构的 ABM 修饰早期探索。基于经典的含有 EUK 药效团的 PSMA 配体 MIP-1095, Kelly 等^[18]开发了多个 PSMA-白蛋白双靶向配体; 其中,¹³¹I-RPS-027 双结合亲和力并不理想, 但

表现出了相对较好的 T/K。为了将这一策略扩展到金属放射性核素配体, 该团队通过改变 PEG 连接子的长度合成了一系列配体; 其中,¹⁷⁷Lu-RPS-063 与¹⁷⁷Lu-PSMA-617 相比, 表现出更高的肿瘤摄取, 但 T/K 更低^[19]。随后优化得到的¹⁷⁷Lu-RPS-072 将 T/K 提高至 4.7^[20], ²²⁵Ac-RPS-074 在低表达模型中表现出超过 10 的 T/K^[21]。另外, Banerjee 等^[22]和 Boinapally 等^[23]研究了 IP、IBU 修饰和不同连接子的构效关系, 发现虽然 ABM 的引入同时提高了血液 AUC 和肿瘤摄取, 但 T/K 仍低于无 ABM 的对照¹⁷⁷Lu-L1。

(2) 基于磷酸胺母核的 ABM 修饰研究。Choy 等^[24]和 Ling 等^[25]以亲和力更强的磷酸胺母核开展 ABM 修饰研究, 结果显示; 与无 ABM 的对照¹⁷⁷Lu-CTT1401 相比, 修饰后的¹⁷⁷Lu-CTT1403 虽明显增强了肿瘤摄取, 但同时也提高了肾脏暴露, 最终未能实现理想的 T/K。

(3) 围绕¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的系统性 ABM 修饰探索。该领域研究非常充分, 其核心目标是改善治疗窗。其中贡献最大的是 Benešová 等的研究^[26], 他们引入了多种 ABM (如 IP、4-对甲苯基丁酸 [4-(*p*-tolyl) butyric acid, TBU]、IBU), 并优化了基于氨基酸的连接臂。尽管肿瘤摄取明显提高, 但肾脏的蓄积也随之增加, 导致其 T/K 低于¹⁷⁷Lu-PSMA-617。例如, IP 修饰物 PSMA-ALB-02 几乎使肿瘤 AUC 翻倍, 但肾脏 AUC 增加了 10 倍^[26]。Kuo 等^[27]开发的¹⁷⁷Lu-HTK01169 (IP 修饰) 也报告了类似的结果。

为降低肾脏暴露, Umbricht 等^[28]用 TBU 替代 IP, 构建了¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-56, 与 IP 修饰物相比, 肾脏蓄积减少了 3 倍, 但 T/K 仍不及原型。随后临床研究表明,¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-56 的 T/K 大于 2, 同时唾液腺剂量降低, 骨髓剂量升高^[29]。IBU 修饰的配体, 如¹⁷⁷Lu-Ibu-PSMA-02^[30]和¹⁷⁷Lu-Ibu-DAB-PSMA^[31], 表现出相对较高的肿瘤剂量和较低的肾脏摄取。然而, 与¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的头对头对比显示, 尽管这 2 种配体的肿瘤摄取更高 (8.65 与 4.5 Gy/MBq), 但肾脏剂量也随之增加 (0.65、0.5 与 0.07 Gy/MBq), 最终导致 T/K 并无明显改善^[32]。

对 IBU 修饰配体进行立体异构体分离后发现, S-异构体¹⁷⁷Lu-SibuDAB 与 R-异构体相比可使肾脏暴露降低近一半^[33]。进一步比较证实, 无论是标记²²⁵Ac 还是¹⁷⁷Lu, ABM 修饰均会延长体内循环时间、增加肿瘤摄取, 同时也会提高包括肾脏在内的正常组织暴露^[34]。最近的¹⁷⁷Lu-SibuDAB 单臂临床数据表明, 其肿瘤摄取量高于文献报道的¹⁷⁷Lu-PSMA-617, 而 T/NT 则相当^[35]。

Wang 等^[36]的研究显示, EB 和 IP 修饰均能增加肿瘤暴露。例如,⁸⁶Y-EB-PSMA-617 与⁸⁶Y-PSMA-617 相比几乎使肿瘤摄取量增加 1 倍, 但肾脏暴露也升高。随后的人体初步研究也验证了这一结果^[37]。Dai 等^[38]进一步对 PSMA-617 进

行了双价改造及 IP 修饰,所得到的¹⁷⁷Lu-Bi-PSMA 和 ¹⁷⁷Lu-Alb-Bi-PSMA 均显示出更高的肿瘤 AUC 和更好的治疗效果,但同时伴随非靶组织暴露的增加。Kazuta 等^[39]的研究表明,白蛋白亲和力与肿瘤摄取或 T/NT 并无线性相关,其中中等亲和力的¹¹¹In-PNT-DA3 表现出最佳的 T/K。Reissig 等^[40-41]以单价²²⁵Ac-mcp-M-PSMA 或双价²²⁵Ac-mcp-D-PSMA 为前体进行 IP 修饰后,肿瘤摄取量明显增加,且 T/K 得到提升。

4.生长抑素受体 2(somatostatin receptor 2, SSTR2)、碳酸酐酶 IX(carbonic anhydrase IX, CAIX)和整合素 $\alpha_v\beta_3$ 。对于 SSTR2 靶点,Rousseau 等^[42]通过谷氨酸和天冬氨酸连接器引入 IP 基团,对¹⁷⁷Lu-DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)进行了修饰,明显延长了放射性配体在血液中的循环时间;然而,与未修饰的¹⁷⁷Lu-DOTATATE 相比,仅在末端时间点观察到轻微的肿瘤摄取增加,总体肿瘤 AUC 并无明显变化,由于非靶组织的高蓄积,治疗窗明显降低。作者因此得出结论:ABM 修饰可能不适用于基于 DOTATATE 类的配体。类似地,Zhang 等^[43]发表的临床数据表明,¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 的肿瘤摄取和滞留明显增强,但也导致肾脏和骨髓中放射性蓄积升高。

对于 CAIX 靶点,Ikuni 等^[44]开发了¹¹¹In-DO3A-IS1,为降低肾脏摄取合成了多种 ABM 修饰的变体;其中,IP 修饰的 IS-¹¹¹In-DO2A-ALB1 肿瘤摄取明显提高,并在一定程度上降低了肾脏摄取,在同类中 T/K 最高。然而,总体治疗窗仍不足以满足临床转化的要求。

Lo 等^[45]开发了一种 EB 偶联的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 靶向放射性配体,显示出良好的肿瘤摄取和治疗效果。Chen 等^[46]还开发了⁹⁰Y-NMEB-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD),在 U87-MG 胶质母细胞瘤模型中表现出剂量依赖性的肿瘤生长抑制作用。然而,这 2 项研究均缺乏与未修饰对照的直接比较,限制了对 ABM 修饰特定获益的评估。

二、规律总结与机制分析

1. ABM 修饰后治疗窗变化规律。ABM 修饰对放射性配体治疗窗的影响高度依赖于母体分子,并表现出明显的不确定性。为了表征该规律,笔者对已发表的体内分布数据进行了标准化处理^[47],通过计算关键组织的非衰减校正浓度-时间 AUC(AUC₀₋₁),计算相应的 T/NT。结果汇总于补充表 1 中(附件见 <https://www.cjnmim.org>)。

尽管存在异种移植动物模型中肿瘤受体表达的差异、以及部分研究缺乏头对头对照等潜在的混杂因素,但仍可观察到一些总体趋势:ABM 修饰普遍延长血液循环时间,并提升血液和肿瘤的 AUC。而对于肾脏等非靶器官,ABM 效应的不确定性更为明显,T/K 呈现出 3 种不同的变化趋势:(1)肾脏摄取降低(如 FR 和 CAIX 靶向配体),T/K 增加;(2)肾脏摄取中度增加(如部分 FAP 和 PSMA 配体),但增幅低于肿瘤,T/K 仍净改善;(3)肾脏摄取高度增加且超过肿瘤(典型如¹⁷⁷Lu-PSMA-617 和 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE),T/K 下降。肿瘤血液比值(tumor to blood ratio, T/B)亦呈类似模式,凸显了 ABM 修饰后药代动力学变化的复杂性和分子依赖性。

值得注意的是,虽多数临床前研究中 ABM 修饰的配体显示 T/K 改善,但很少能超过临床转化所需的疗效阈值(临床上通常以 T/K $\geq$ 4 作为 RLT 安全有效的最低标准^[3])。迄

今尚无 ABM 修饰的 RLT 成功实现临床转化。

2.细胞水平微观机制。ABM 修饰对 RLT 治疗窗的双向效应,不能仅归因于白蛋白结合增强导致的循环时间延长^[24],还与细胞水平的微观机制密切相关。例如,ABM 修饰后白蛋白亲和力的增加,并未伴随肿瘤 AUC 或 T/NT 改善^[30,39]。CTT1403 的体外研究显示,其细胞摄取速率和水平均有所增强。这些结果提示配体-受体亲和力、配体-受体复合物的细胞内行为(受体介导的内吞速率、内体中的稳定性、配体释放或内体逃逸速率),均会影响靶部位的暴露 AUC。这些微观动力学参数的优化恰恰是放射性治疗药物获得肿瘤高暴露的底层核心(限速过程),但要达到最优的治疗窗,仍需与宏观参数(即高效的血液递送)协同配合。

3.血液递送的宏观机制。(1)ABM 修饰对血液递送效率存在 2 种相反的效应:延长药物外周组织可利用时间,增加递送效率(a 效应);降低血液游离药物浓度,进而降低外周组织的递送效率,即 T/B 或非靶/血液比值(non-target to blood ratio, NT/B)下降(b 效应)^[48]。

(2)血液递送对非靶组织分布的影响,因缺乏特异性受体,主要依赖组织的非特异结合[即血浆中游离药物分数比(fut/fup)]。ABM 修饰后,高度非靶组织分布的配体(如¹⁷⁷Lu-EC0800 或¹⁷⁷Lu-cml4)对 b 效应敏感,因血液中游离药物降低,非靶暴露降低;而组织非特异性结合能力低的配体(如¹⁷⁷Lu-PSMA-617 和¹⁷⁷Lu-DOTATATE)对 a 效应敏感,因体循环时间明显延长,非靶组织暴露明显增加。

(3)血液递送对靶组织分布的影响,主要依赖配体-受体结合特性。高亲和力配体、配体-受体复合物内化效率高且细胞内稳定时(如¹⁷⁷Lu-PSMA-617 和¹⁷⁷Lu-DOTATATE),对照药物通常已具有较高的 T/B,且肿瘤摄取接近饱和,对 a 效应敏感性更小,尽管 ABM 修饰能够延长循环时间,但对肿瘤的药物暴露(AUC)提升有限^[4]。而低 T/B 配体(如靶向 CAIX 的¹¹¹In-DO3A-IS1 或靶向 FR 的¹⁷⁷Lu-EC0800)对 a 效应敏感性更大,ABM 修饰可明显提升肿瘤 AUC 及 T/B^[26,30,34,42]。

综上,ABM 修饰的 2 种相反效应相互制衡,其对治疗窗的净效应由配体自身的微观动力学特征(限速过程)决定。这一结论为后续 ABM 修饰配体的分子设计提供了核心指导。

三、结论

尽管目前缺乏全面建模数据的直接支撑,但实验观察和理论推断一致表明,治疗窗的有效扩大,其限速步骤在于配体在细胞水平的微观动力学特性,而血液递送效率需与之匹配,方可实现肿瘤摄取最大化及最佳 T/NT。ABM 修饰仅辅助影响血液的递送效率,其对治疗窗的作用呈现双向性,即使观察到治疗窗扩大,也并非普适的,且提升幅度有限(仅适用于低 T/B 的部分配体,仍不足以达到临床治疗所需治疗窗水平)。

综上,未来的放射性治疗配体分子设计需突破传统单变量思维,在系统生物学建模的框架下,对靶点亲和力、内吞速率、细胞内滞留、血浆蛋白结合、非特异性相互作用、系统清除率以及组织通透性等关键参数进行协同优化,才能开发出真正有效、安全的高治疗窗放射性治疗药物。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张静:论文撰写、数据分析;靳海明:技术支持;黄维:

论文审阅;张天宏;研究设计与指导、论文审阅;颜洁;论文撰写与审阅、研究设计与指导

参 考 文 献

- [1] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{177}Lu -labeled PSMA-617[J]. J Nucl Med, 2016, 57(8): 1170-1176. DOI:10.2967/jnumed.115.171397.
- [2] Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(1): 81-91. DOI:10.1007/s00259-016-3481-7.
- [3] Lindeman SD, Booth OC, Tudi P, et al. FAP radioligand linker optimization improves tumor dose and tumor-to-healthy organ ratios in 4T1 syngeneic model[J]. J Med Chem, 2024, 67(14): 11827-11840. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c00448.
- [4] Huang SS, Heston WDW. Should low molecular weight PSMA targeted ligands get bigger and use albumin ligands for PSMA targeting? [J]. Theranostics, 2017, 7(7): 1940-1941. DOI:10.7150/thno.20284.
- [5] de Roode KE, Joosten L, Behe M. Towards the magic radioactive bullet: improving targeted radionuclide therapy by reducing the renal retention of radioligands[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(2): 256. DOI:10.3390/ph17020256.
- [6] Müller C, Struthers H, Winiger C, et al. DOTA conjugate with an albumin-binding entity enables the first folic acid-targeted ^{177}Lu -radionuclide tumor therapy in mice[J]. J Nucl Med, 2013, 54(1): 124-131. DOI:10.2967/jnumed.112.107235.
- [7] Haller S, Reber J, Brandt S, et al. Folate receptor-targeted radionuclide therapy: preclinical investigation of anti-tumor effects and potential radionephropathy[J]. Nucl Med Biol, 2015, 42(10): 770-779. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.06.006.
- [8] Siwowska K, Haller S, Bortoli F, et al. Preclinical comparison of albumin-binding radiofolates: impact of linker entities on the *in vitro* and *in vivo* properties[J]. Mol Pharm, 2017, 14(2): 523-532. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.6b01010.
- [9] Benešová M, Guzik P, Deberle LM, et al. Design and evaluation of novel albumin-binding folate radioconjugates: systematic approach of varying the linker entities[J]. Mol Pharm, 2022, 19(3): 963-973. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.1c00932.
- [10] 张芝榕, 张天宏, 郝泓, 等. 靶向成纤维细胞激活蛋白放射性治疗药物药代动力学特征分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(9): 566-570. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241016-00351.
Zhang ZR, Zhang TH, Hao M, et al. Pharmacokinetic characterization of fibroblast activation protein-targeting radiotherapeutic drugs[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(9): 566-570. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241016-00351.
- [11] Xu M, Zhang P, Ding J, et al. Albumin binder-conjugated fibroblast activation protein inhibitor radiopharmaceuticals for cancer therapy[J]. J Nucl Med, 2022, 63(6): 952-958. DOI:10.2967/jnumed.121.262533.
- [12] Zhou H, Zhong J, Liu Y, et al. Development of ibuprofen-modified fibroblast activation protein radioligands to improve cancer therapy [J]. Eur J Med Chem, 2025, 283: 117115. DOI:10.1016/j.ejmech.2024.117115.
- [13] Lindeman SD, Mukkamala R, Horner A, et al. Fibroblast activation protein-targeted radioligand therapy for treatment of solid tumors [J]. J Nucl Med, 2023, 64(5): 759-766. DOI:10.2967/jnumed.122.264494.
- [14] Mukkamala R, Carlson DJ, Miller NK, et al. Design of a fibroblast activation protein-targeted radiopharmaceutical therapy with high tumor-to-healthy-tissue ratios [J]. J Nucl Med, 2024, 65(8): 1257-1263. DOI:10.2967/jnumed.124.267756.
- [15] Wen X, Xu P, Shi M, et al. Evans blue-modified radiolabeled fibroblast activation protein inhibitor as long-acting cancer therapeutics[J]. Theranostics, 2022, 12(1): 422-433. DOI:10.7150/thno.68182.
- [16] Zhao L, Pang Y, Zhou Y, et al. Antitumor efficacy and potential mechanism of FAP-targeted radioligand therapy combined with immune checkpoint blockade [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 142. DOI:10.1038/s41392-024-01853-w.
- [17] Fu H, Huang J, Zhao T, et al. Fibroblast activation protein-targeted radioligand therapy with ^{177}Lu -EB-FAPI for metastatic radioiodine-refractory thyroid cancer: first-in-human, dose-escalation study[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(23): 4740-4750. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-1983.
- [18] Kelly JM, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, et al. Dual-target binding ligands with modulated pharmacokinetics for endoradiotherapy of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2017, 58(9): 1442-1449. DOI:10.2967/jnumed.116.188722.
- [19] Kelly J, Amor-Coarasa A, Ponnala S, et al. Trifunctional PSMA-targeting constructs for prostate cancer with unprecedented localization to LNCaP tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(11): 1841-1851. DOI:10.1007/s00259-018-4004-5.
- [20] Kelly JM, Amor-Coarasa A, Ponnala S, et al. Albumin-binding PSMA ligands: implications for expanding the therapeutic window [J]. J Nucl Med, 2019, 60(5): 656-663. DOI:10.2967/jnumed.118.221150.
- [21] Kelly JM, Amor-Coarasa A, Ponnala S, et al. A single dose of ^{225}Ac -RPS-074 induces a complete tumor response in an LNCaP xenograft model[J]. J Nucl Med, 2019, 60(5): 649-655. DOI:10.2967/jnumed.118.219592.
- [22] Banerjee SR, Kumar V, Lisok A, et al. ^{177}Lu -labeled low-molecular-weight agents for PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(12): 2545-2557. DOI:10.1007/s00259-019-04434-0.
- [23] Boinapally S, Alati S, Jiang Z, et al. Preclinical evaluation of a new series of albumin-binding ^{177}Lu -labeled PSMA-based low-molecular-weight radiotherapeutics[J]. Molecules, 2023, 28(16): 6158. DOI:10.3390/molecules28166158.
- [24] Choy CJ, Ling X, Geruntho JJ, et al. ^{177}Lu -labeled phosphoramidate-based PSMA inhibitors: the effect of an albumin binder on biodistribution and therapeutic efficacy in prostate tumor-bearing mice [J]. Theranostics, 2017, 7(7): 1928-1939. DOI:10.7150/thno.18719.
- [25] Ling X, Latoche JD, Choy CJ, et al. Preclinical dosimetry, imaging, and targeted radionuclide therapy studies of Lu-177-labeled albumin-binding, PSMA-targeted CTT1403[J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22(2): 274-284. DOI:10.1007/s11307-019-01404-8.
- [26] Benešová M, Umbricht CA, Schibli R, et al. Albumin-binding PSMA ligands: optimization of the tissue distribution profile [J]. Mol Pharm, 2018, 15(3): 934-946. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00877.
- [27] Kuo HT, Merckens H, Zhang Z, et al. Enhancing treatment efficacy

- of ^{177}Lu -PSMA-617 with the conjugation of an albumin-binding motif: preclinical dosimetry and endoradiotherapy studies [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15 (11): 5183-5191. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00720.
- [28] Umbricht CA, Benešová M, Schibli R, et al. Preclinical development of novel PSMA-targeting radioligands: modulation of albumin-binding properties to improve prostate cancer therapy [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(6): 2297-2306. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00152.
- [29] Kramer V, Fernández R, Lehnert W, et al. Biodistribution and dosimetry of a single dose of albumin-binding ligand [^{177}Lu]Lu-PSMA-ALB-56 in patients with mCRPC[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(3): 893-903. DOI: 10.1007/s00259-020-05022-3.
- [30] Deberle LM, Tschan VJ, Borgna F, et al. Albumin-binding PSMA radioligands: impact of minimal structural changes on the tissue distribution profile [J]. *Molecules*, 2020, 25 (11): 2542. DOI: 10.3390/molecules25112542.
- [31] Deberle LM, Benešová M, Umbricht CA, et al. Development of a new class of PSMA radioligands comprising ibuprofen as an albumin-binding entity [J]. *Theranostics*, 2020, 10(4): 1678-1693. DOI: 10.7150/thno.40482.
- [32] Tschan VJ, Borgna F, Busslinger SD, et al. Preclinical investigations using [^{177}Lu]Lu-Ibu-DAB-PSMA toward its clinical translation for radioligand therapy of prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(11): 3639-3650. DOI: 10.1007/s00259-022-05837-2.
- [33] Borgna F, Deberle LM, Busslinger SD, et al. Preclinical investigations to explore the difference between the diastereomers [^{177}Lu]Lu-SibuDAB and [^{177}Lu]Lu-RibuDAB toward prostate cancer therapy [J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(7): 2105-2114. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00994.
- [34] Busslinger SD, Tschan VJ, Richard OK, et al. [^{225}Ac]Ac-SibuDAB for targeted alpha therapy of prostate cancer: preclinical evaluation and comparison with [^{225}Ac]Ac-PSMA-617 [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(22): 5651. DOI: 10.3390/cancers14225651.
- [35] Ritt P, Fernández R, Soza-Ried C, et al. Biodistribution and dosimetry of [^{177}Lu]Lu-SibuDAB in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(7): 2431-2443. DOI: 10.1007/s00259-025-07102-8.
- [36] 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]. *Bioconj Chem*, 2018, 29 (9): 3213-3221. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00556.
- [37] 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(1): 148-158. DOI: 10.1007/s00259-018-4096-y.
- [38] Dai R, Cai Z, Hu R, et al. ^{177}Lu -labeled bivalent ligands of prostate-specific membrane antigen for endoradiotherapy of prostate cancer [J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(2): 883-894. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00987.
- [39] Kazuta N, Nakashima K, Watanabe H, et al. Effect of linker entities on pharmacokinetics of ^{111}In -labeled prostate-specific membrane antigen-targeting ligands with an albumin binder [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7(8): 2401-2413. DOI: 10.1021/acspsci.4c00257.
- [40] Reissig F, Bauer D, Zarschler K, et al. Towards targeted alpha therapy with actinium-225: chelators for mild condition radiolabeling and targeting PSMA—a proof of concept study [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8): 1974. DOI: 10.3390/cancers13081974.
- [41] Reissig F, Zarschler K, Novy Z, et al. Modulating the pharmacokinetic profile of actinium-225-labeled macropa-derived radioconjugates by dual targeting of PSMA and albumin [J]. *Theranostics*, 2022, 12(17): 7203-7215. DOI: 10.7150/thno.78043.
- [42] Rousseau E, Lau J, Zhang Z, et al. Effects of adding an albumin binder chain on [^{177}Lu]Lu-DOTATATE [J]. *Nucl Med Biol*, 2018, 66: 10-17. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2018.08.001.
- [43] Zhang J, Wang H, Jacobson O, et al. Safety, pharmacokinetics, and dosimetry of a long-acting radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in patients with advanced metastatic neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(11): 1699-1705. DOI: 10.2967/jnumed.118.209841.
- [44] Ikuni S, Okada Y, Shimizu Y, et al. Modulation of the pharmacokinetics of a radioligand targeting carbonic anhydrase-IX with albumin-binding moieties [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(3): 966-975. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00953.
- [45] Lo WL, Lo SW, Chen SJ, et al. Molecular imaging and preclinical studies of radiolabeled long-term RGD peptides in U-87 MG tumor-bearing mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5459. DOI: 10.3390/ijms22115459.
- [46] Chen H, Jacobson O, Niu G, et al. Novel "add-on" molecule based on Evans blue confers superior pharmacokinetics and transforms drugs to theranostic agents [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 590-597. DOI: 10.2967/jnumed.116.182097.
- [47] 杨楠, 刘嘉月, 王凤, 等. 放射性药物治疗中的剂量测定 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(6): 380-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240519-00172.
- Yang N, Liu JY, Wang F, et al. Dosimetry in radiopharmaceutical therapy [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(6): 380-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240519-00172.
- [48] Abdollahi H, Fele-Paranj A, Rahmim A. Model-informed radiopharmaceutical therapy optimization: a study on the impact of PBPK model parameters on physical, biological, and statistical measures in ^{177}Lu -PSMA therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(18): 3120. DOI: 10.3390/cancers16183120.

(收稿日期: 2025-09-17)