



## · 专家述评 ·



朱 华，北京大学肿瘤医院研究员、博士研究生导师。毕业于中国科学院上海应用物理研究所，斯坦福大学访问学者。中国核学会放射性药物分会秘书长，国家原子能机构核技术（放射性药物研发与临床应用）研发中心副主任。曾获北京市“百千万”人才、北京市“高创计划”青年拔尖，北京市“科技新星”等项目支持。*Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*编委，*Life*期刊客座编委等。致力于肿瘤/感染等重大疾病离体检测缺陷研究，研发了固体靶核素合成技术，建立了较完整的关键靶点核医学临床转化成像体系。近5年以第一作者或通信作者身份在SCI收录期刊上发表文章58篇。主持国家自然科学基金3项，以及北京市自然科学基金、首都卫生发展科研专项、北京市科学技术委员会“2022年北京市科技新星计划交叉合作课题”等项目。授权专利12项（其中PCT 4项），依托国家药品监督管理局放射性药物重点实验室，牵头30余种核素探针的临床转化，实现4种探针商业转化。

## 基于免疫检查点抗体药物的分子探针的应用

陶金萍<sup>1, 2</sup>, 黄海峰<sup>3</sup>, 杨 志<sup>1</sup>, 朱 华<sup>1</sup>

1. 北京大学肿瘤医院核医学部肿瘤发生与转化研究教育部重点实验室（北京），放射性药物研究与评价重点实验室（国家药品监督管理局），北京 100142；
2. 贵州大学医学院，贵州 贵阳 550025；
3. 贵州省人民医院骨科，贵州 贵阳 550002

[摘要] 与传统肿瘤治疗手段不同，免疫治疗是通过自身免疫系统对抗肿瘤。近几年，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）疗法已被证明是一种很有前途的肿瘤免疫治疗方法，并在临床上成功地应用于多种恶性肿瘤的治疗，但确定可能受益于ICI治疗的患者仍然具有极大的挑战性。分子成像技术能实现无创实时检测，病灶和体内分布可视化，可以通过不同的放射性核素标记ICI作为示踪剂，在肿瘤的分期、疾病的动态监测和ICI治疗受益者的筛选中发挥重要作用。本述评对临床免疫检查点[程序性死亡受体1（programmed death 1, PD-1）/程序性死亡受体配体1（programmed death ligand 1, PD-L1）和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）]和新兴的免疫检查点[T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域3（T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM3）和淋巴细胞活化基因3（lymphocyte activation gene-3, LAG-3）]的靶向分子成像探针进行总结，并浅析这些ICI在肿瘤治疗中的应用，同时分析免疫检查点研究中的局限，展望ICI与分子成像未来研究方向。

[关键词] 免疫检查点；分子成像；肿瘤；免疫治疗；抗体药物；分子探针

中图分类号：R730.51；R445.5 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.02.004

**Application of molecular probes based on immune checkpoint antibody drugs** TAO Jinping<sup>1, 2</sup>, HUANG Haifeng<sup>3</sup>, YANG Zhi<sup>1</sup>, ZHU Hua<sup>1</sup> (1. Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education/Beijing, Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals, National Medical Products Administration, Beijing 100142, China; 2. School of Medicine, Guizhou University, Guiyang 550025, Guizhou Province, China; 3. Department of Orthopedics, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China)

基金项目：首都卫生发展科研专项（首发2022-2Z-2155）自主创新；贵州省科技计划项目（黔科合基础-ZK [2021] 一般471）

通信作者：朱 华 E-mail: zhuhuabch@pku.edu.cn

Correspondence to: ZHU Hua E-mail: zhuhuabch@pku.edu.cn

[ **Abstract** ] Different from traditional tumor treatment methods, immunotherapy is to fight tumors through the autoimmune system. In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICI) have proven to be a promising immuno-oncology therapy method, and have been successfully applied to the treatment of many malignancies in the clinic. However, identifying patients who may benefit from ICI therapy remains extremely challenging. Molecular imaging techniques that enable non-invasive, real-time detection, visualization of lesions and *in vivo* distribution play an important role in tumor staging, disease dynamic monitoring, and screening of ICI treatment beneficiaries through different radionuclide-labeled ICI as tracers. This review summarized the targeted molecular imaging probes of clinical immune checkpoints [ programmed death 1 (PD-1)/ programmed death ligand 1 (PD-L1) and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) ] and emerging immune checkpoints [ T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 (TIM3) and lymphocyte activation gene-3 (*LAG-3*) ], analyzed the application of these ICI in tumor treatment, analyzed the limitations of immune checkpoint research, and looked forward to the future research direction of ICI and molecular imaging.

[ **Key words** ] Immune checkpoint; Molecular imaging; Cancer; Immunotherapy; Antibody drug; Molecular probe

恶性肿瘤是中国人口主要的死亡原因。肿瘤治疗方式主要包括化疗、放疗、手术治疗、免疫治疗、靶向治疗和内分泌治疗。免疫治疗是通过提高免疫细胞识别能力和消除携带特异性抗原的肿瘤细胞来刺激机体增强自身免疫能力，从而提高抗肿瘤效果<sup>[1]</sup>。近几年，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）疗法成为肿瘤免疫治疗中备受关注的研究方向，免疫检查点分子是位于免疫细胞表面的受体，与配体结合后，通过传递抑制或刺激信号在调节免疫反应和维持自我耐受性中发挥功能性作用<sup>[2]</sup>。程序性死亡受体1（programmed death 1, PD-1）和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）是目前研究尤为广泛的免疫检查点，已经在黑色素瘤、肾癌和肺癌中获得了持久的应答。然而，能从中受益的患者有限且应答率低，甚至一些患者可能经历严重的免疫相关不良事件<sup>[3]</sup>。这就为发现新的免疫检查点提供了动力，T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域3（T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM3）、淋巴细胞活化基因3（lymphocyte activation gene-3, *LAG-3*）、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域（T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT）等的发现，将有助于提高免疫细胞的抗肿瘤作用和患者的临床反应性。放射性标记的

ICI分子成像能突破免疫组织化学在反映肿瘤组织中生物标志物的异质性和时空动态表达中的局限。分子成像技术有助于对免疫肿瘤学治疗进行动态评估、显示示踪剂在体内的分布情况<sup>[4]</sup>。

### 1 分子成像在ICI治疗中的应用

免疫组织化学（immunohistochemistry, IHC）是确定恶性病变中程序性死亡受体配体1（programmed death ligand 1, PD-L1）表达水平的金标准，但临床诊断迫切需要一种非侵入性成像策略来弥补IHC的缺点。分子成像技术可以解决免疫检查点蛋白在肿瘤中的异质性表达问题，允许重复采集图像，有利于疾病进展和干预期间的监测，同时也避免重复活检，极大地减轻患者的痛苦<sup>[5]</sup>。放射性示踪剂可清楚显示免疫检查点在体内的分布情况，在肿瘤的免疫治疗过程中发挥指导作用（图1）。

传统的正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）示踪剂，如<sup>18</sup>F-FDG，已经在临床上得到充分的研究，其为葡萄糖代谢显像剂，对于肿瘤细胞种类的特异性鉴别诊断能力不足，对于免疫T细胞并无特异性<sup>[6-7]</sup>。放射性标记的抗体药物在各种恶性肿瘤的临床前研究中已经展示出巨大的潜力，部分抗体示踪剂已成功地完成临床研究。本文将介绍靶向不同免疫检查点的放射性抗体示踪剂的临床前和临床研究动态及进展（表1）。

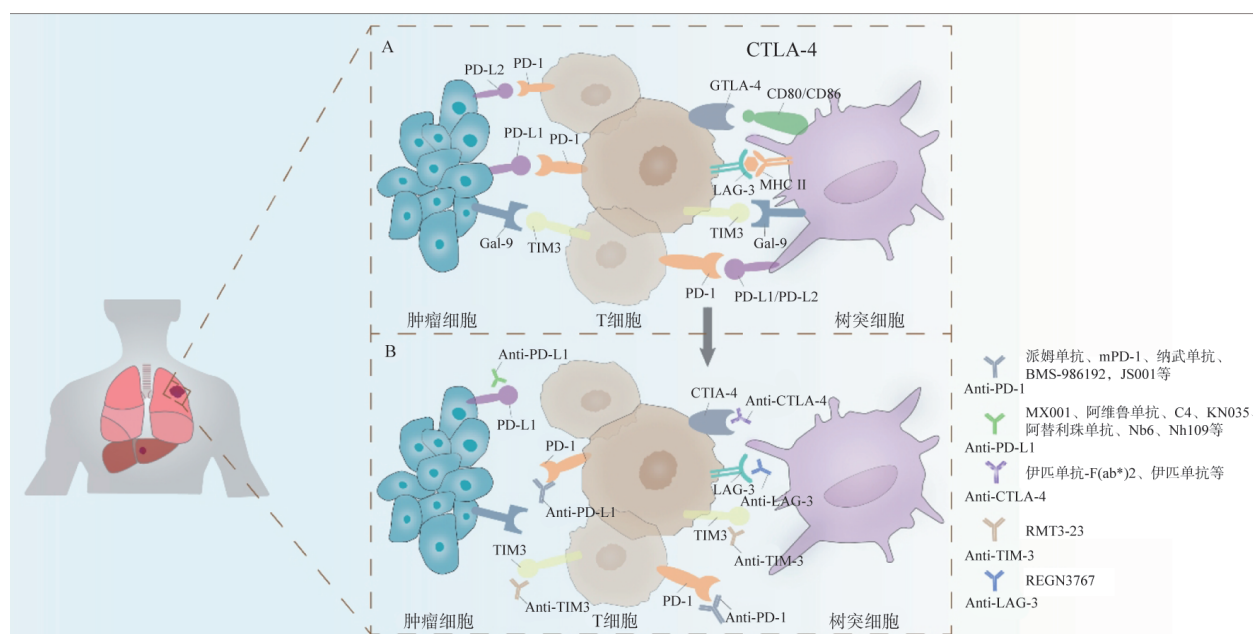


图1 ICI抗肿瘤作用机制图

表1 特异性靶向免疫检查点抗体探针的研究

靶向分子	抗体类型	放射性示踪剂	肿瘤模型	研究阶段	参考文献
PD-1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}/^{64}\text{Cu}$ -派姆单抗	黑色素瘤	临床前	Natarajan等 <sup>[8-9]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{64}\text{Cu}$ -DOTA-mPD-1	黑色素瘤	临床前	Natarajan等 <sup>[10]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -Df-派姆单抗	人源化小鼠	临床前	England等 <sup>[11]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -派姆单抗	黑色素瘤模型	临床前	Van Der Veen等 <sup>[12]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -派姆单抗	黑色素瘤和非小细胞肺癌	临床	Kok等 <sup>[13]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -派姆单抗	非小细胞肺癌	临床	Niemeijer等 <sup>[14]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -N-sucDf-派姆单抗	—	临床前	Li等 <sup>[15]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -Df-纳武单抗	非小细胞肺癌	临床前	England等 <sup>[16]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -纳武单抗	非人灵长类	临床前	Cole等 <sup>[17]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{18}\text{F}$ -BMS-986192 and $^{89}\text{Zr}$ -纳武单抗	非小细胞肺癌	临床	Niemeijer等 <sup>[18]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -JS001	胃癌和S180肉瘤	临床前	Guo等 <sup>[19]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{124}\text{I}$ -JS001	S180肉瘤	临床前	Huang <sup>[20]</sup>
PD-1	单克隆抗体	$^{64}\text{Cu}$ -NOTA-PD-1/PD-L1	黑色素瘤	临床前	Hettich <sup>[21]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	$^{64}\text{Cu}$ -NOTA-MX001	结肠癌	临床前	Xu等 <sup>[22]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -DFO-阿维鲁单抗	三阴性乳腺癌	临床前	Jagoda <sup>[23]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -Df-阿维鲁单抗	三阴性乳腺癌	临床前	Li等 <sup>[5]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -C4	非小细胞肺癌和前列腺癌	临床前	Truillet等 <sup>[24]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -Df-KN035	人胶质母细胞瘤	临床前	Li等 <sup>[25]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	$^{89}\text{Zr}$ -Df-KN035	非小细胞肺癌	临床前	Li等 <sup>[26]</sup>

续表

靶向分子	抗体类型	放射性示踪剂	肿瘤模型	研究阶段	参考文献
PD-L1	单克隆抗体	<sup>89</sup> Zr-DFO-PD-L1-单抗	人乳头瘤病毒+头颈部鳞状细胞癌和黑色素瘤	临床前	Kikuchi等 <sup>[27]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>111</sup> In-抗-mPD-L1	肾癌、黑色素瘤、三阴性乳腺癌、结肠癌	临床前	Heskamp等 <sup>[28]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>131</sup> I-PD-L1-单抗	三阴性乳腺癌	临床前	Pang等 <sup>[29]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	NIR-PD-L1-单抗	结直肠癌	临床前	Zhang等 <sup>[30]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>131</sup> I-PD-L1-单抗	结直肠癌	临床前	Zhao等 <sup>[31]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>111</sup> In-PD-L1和NIR-PD-L1	三阴性乳腺癌	临床前	Chatterjee等 <sup>[32]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>64</sup> Cu-阿替利珠单抗	三阴性乳腺癌	临床前	Lesniak等 <sup>[33]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>64</sup> Cu-阿替利珠单抗和NIR-阿替利珠单抗	三阴性乳腺癌	临床前	Chatterjee等 <sup>[34]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>89</sup> Zr-阿替利珠单抗	非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌和膀胱癌	临床	Bensch等 <sup>[35]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>89</sup> Zr-阿替利珠单抗	肾癌	临床前和临床	Vento等 <sup>[36]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>99m</sup> Tc-NM-01	非小细胞肺癌	临床	Xing等 <sup>[37]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>89</sup> Zr-DFO-度伐利尤单抗	头颈鳞状细胞癌	临床	Verhoeff等 <sup>[38]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>89</sup> Zr-Df-阿替利珠单抗	非小细胞肺癌	临床前	Ehlerding等 <sup>[39]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>111</sup> In-DTPA-抗-PD-L1	三阴性乳腺癌	临床前	Josefsson等 <sup>[40]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>111</sup> In-DTPA-抗-PD-L1	黑色素瘤	临床前	Nedrow等 <sup>[41]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>64</sup> Cu-NOTA-αPD-L1	—	临床前	Wissler等 <sup>[42]</sup>
PD-L1	单克隆抗体	<sup>111</sup> In-PD-L1.3.1	三阴性乳腺癌	临床前	Heskamp等 <sup>[43]</sup>
PD-L1	纳米单抗	<sup>124</sup> I-Nb6	骨肉瘤	临床前	Huang等 <sup>[44]</sup>
PD-L1	纳米单抗	<sup>64</sup> Cu-NOTA-Nb6	非小细胞肺癌	临床前	Jiang等 <sup>[45]</sup>
PD-L1	纳米单抗	<sup>68</sup> Ga-NOTA-Nb109	黑色素瘤	临床前	Lv等 <sup>[46]</sup>
PD-L1	纳米单抗	<sup>99m</sup> Tc-Nbs C3和E2	卵巢癌	临床前	Broos等 <sup>[47]</sup>
PD-L1	纳米单抗	<sup>68</sup> Ga-NOTA-Nb	黑色素瘤	临床前	Bridoux等 <sup>[48]</sup>
PD-L1	纳米单抗	<sup>68</sup> Ga-NOTA-Nb109	结直肠癌	临床前	Qin等 <sup>[49]</sup>
CTLA-4	单克隆抗体	<sup>64</sup> Cu-DOTA-抗-CTLA-4	结直肠癌	临床前	Higashikawa等 <sup>[50]</sup>
CTLA-4	单克隆抗体	<sup>64</sup> Cu-DOTA-伊匹单抗	非小细胞肺癌	临床前	Ehlerding等 <sup>[51]</sup>
CTLA-4	单克隆抗体	<sup>64</sup> Cu-NOTA-伊匹单抗, <sup>64</sup> Cu-NOTA-伊匹单抗-F(ab') <sub>2</sub>	人外周血淋巴细胞	临床前	Ehlerding等 <sup>[52]</sup>
TIM3	单克隆抗体	<sup>64</sup> Cu-NOTA-RMT3-23	黑色素瘤	临床前	Wei等 <sup>[53]</sup>
TIM3	单克隆抗体	TIM3-800CW	小鼠胶质瘤	临床前	Zhang等 <sup>[54]</sup>
LAG-3	单克隆抗体	<sup>99m</sup> Tc- LAG-3	结肠癌	临床前	Lecocq等 <sup>[55]</sup>
LAG-3	单克隆抗体	<sup>99m</sup> Tc- LAG-3	人肺上皮癌和人肾上皮癌	临床前	Lecocq等 <sup>[56]</sup>
LAG-3	单克隆抗体	<sup>89</sup> Zr-REGN3767	结肠癌	临床前	Kelly等 <sup>[57]</sup>

## 2 靶向PD-1的放射性示踪剂

PD-1在T细胞、B细胞和自然杀伤细胞表面表达, 与其天然配体PD-L1结合会抑制T细胞的活性, 因此抑制PD-1与PD-L1之间的相互作用可促进免疫应答<sup>[17]</sup>。

针对PD-1的单克隆抗体, 已在临床前研究和临床试验中进行了测试, 在肿瘤诊断和治疗方面取得了令人鼓舞的结果。2015年, Natarajan等<sup>[10]</sup>首次报道了一种<sup>64</sup>Cu放射性标记的抗体示踪剂, 用于阻断PD-1与PD-L1结合, 并利用PET技术评估体内肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)上PD-1的表达。2016年, Hettich等<sup>[21]</sup>使用<sup>64</sup>Cu放射性标记的抗体示踪剂在动物淋巴结中实现了无创可视化PD-1和PD-L1。这两项研究证明了靶向PD-1和PD-L1的单抗探针在免疫活性小鼠中的成像实验的特异性, 进一步推进了PD-1/PD-L1阻断药物的临床前和临床开发。但仅限于小鼠体内PD-1的研究并不能解决肿瘤治疗药物研发中人类面临的临床困境。因此, PD-1表达的研究需要新的放射性探针和模型, 而人源化模型更能模拟人类的生理和病理状态, 后续工作也证明基于人源化模型的研究<sup>[58]</sup>进一步推动了免疫检查点免疫疗法的临床前研究。

基于抗体示踪剂的药代动力学特征, 临床研究选用半衰期较长的<sup>89</sup>Zr放射性核素标记。一项在13例非小细胞肺癌患者中的研究<sup>[18]</sup>表明, <sup>89</sup>Zr-纳武单抗在对该药物治疗有反应的肿瘤病变中摄取较高, 且肿瘤病灶的摄取在患者之间和患者内部差异均有统计学意义。另一项研究<sup>[13]</sup>招募了11例转移性黑色素瘤患者, 7例转移性非小细胞肺癌患者, 证明<sup>89</sup>Zr-派姆单抗摄取与患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)相关, 但其中1例患者在开始接受派姆单抗治疗后因一系列不良反应而死亡。可见尽管这些疗法在一些患者中具有较好的治疗效果, 但其引起的不良反应也可能是致命的。因此, 对PD-1治疗受益者进行筛查, 有利于确定最佳的给药策略。

## 3 靶向PD-L1的放射性示踪剂

由于能从PD-1/PD-L1的特异性单克隆抗体疗法受益的患者只有20%<sup>[29]</sup>, 且单克隆抗体相对分子质量较大, 肿瘤穿透性能较差。因此, 需要开发新的探针来指导患者选择药物, 提高肿瘤对探针的摄取能力。针对PD-L1的抗体已在肾细胞癌、非小细胞肺癌和晚期黑色素瘤等肿瘤中显示出抗肿瘤活性。其中从多样性Fab噬菌体展示文库中分离出的多个抗PD-L1抗体经研究<sup>[22, 24]</sup>证明其具备肿瘤PET和免疫治疗的抗体治疗剂的潜力。后续多种抗小鼠和抗人单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)<sup>[26, 28, 31]</sup>显示出较高的检测能力。然而, 这些研究是在具有不同免疫能力的小鼠中进行的, 这限制了示踪剂在特异性方面的验证。

一些已经获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的PD-L1检查点抑制剂, 在多种恶性肿瘤的治疗中显示出令人鼓舞的结果。2018年, Bensch等<sup>[35]</sup>使用<sup>89</sup>Zr-阿替利珠单抗进行了首次临床研究, 膀胱癌、三阴性乳腺癌和非小细胞肺癌患者的客观缓解率分别为56%、25%和11%, 证实肿瘤摄取<sup>89</sup>Zr-阿替利珠单抗探针与最佳肿瘤缓解类别之间存在正相关, 也与病变大小相关。另一项研究<sup>[32]</sup>利用阿替利珠单抗合成示踪剂, 检测了<sup>111</sup>In PD-L1-单克隆抗体和NIR-PD-L1-单克隆抗体在多种肿瘤模型中的特异性, 单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)显示用<sup>111</sup>In PD-L1-单克隆抗体成像的最佳时间为120 h。除了阿替利珠单抗, 阿维鲁单抗是一种新出现的用于靶向PD-L1的人IgG1单克隆抗体, 已经在肺腺癌模型中针对PD-L1的近红外光免疫疗法进行了测试<sup>[59]</sup>。近期几项临床前研究<sup>[5, 23]</sup>通过<sup>89</sup>Zr标记的阿维鲁单抗不仅证实了用<sup>89</sup>Zr-Df-阿维鲁单抗靶向PD-L1的免疫PET的可行性, 还证明其可用于指导乳腺癌患者的分层、治疗监测和反应预测。

Xing等<sup>[37]</sup>通过<sup>99m</sup>Tc-NM-01探针在16例经

组织病理学检查证实的非小细胞肺癌患者体内进行了靶向PD-L1非侵入性成像的I期临床研究,结果显示肿瘤血池比与PD-L1表达之间具有相关性,同时确定了非小细胞肺癌患者可耐受的辐射剂量。近期,有研究者在头颈部鳞状细胞癌中开展了度伐利尤单抗的I、II期临床试验,Verhoeff等<sup>[38]</sup>通过<sup>89</sup>Zr-DFO-度伐利尤单抗探针靶向PD-L1,评估了该探针PET的安全性和可行性,并预测度伐利尤单抗治疗期间的疾病控制率。

#### 4 靶向CTLA-4的分子成像

CTLA-4是在细胞毒性T淋巴细胞上表达的关键抑制性受体。伊匹单抗是一种针对CTLA-4的单克隆抗体,用于治疗晚期黑色素瘤。除了一项研究<sup>[51]</sup>探讨了<sup>64</sup>Cu标记的伊匹单抗在小鼠非小细胞肺癌模型中的生物分布,Ehlerding等<sup>[52]</sup>比较了伊匹单抗全抗体和伊匹单抗的F(ab')<sub>2</sub>片段,用<sup>64</sup>Cu放射性标记,并在人源化小鼠模型中验证,研究发现伊匹单抗全抗体在靶器官中有更高的绝对摄取,而伊匹单抗的F(ab')<sub>2</sub>片段允许在更早的时间点进行更高对比度的成像,但绝对摄取值更低。在此之前,Higashikawa等<sup>[50]</sup>开发了一种<sup>64</sup>Cu-抗-CTLA-4抗体探针,用于CT-26移植瘤小鼠中表达CTLA-4的TIL成像。目前,一项临床试验(NCT03313323)<sup>[60]</sup>也正在研究使用<sup>89</sup>Zr-伊匹单抗作为治疗中的预测生物标志物的CTLA-4成像。使用抗CTLA-4的免疫疗法在临床实践中取得了一定的成功,但CTLA-4的配体CD80和CD86也在抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)上表达,阻断CTLA-4具有不仅限于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的全身性影响。因此,抗CTLA-4免疫疗法仍存在与抗CTLA-4给药相关的自身免疫或其他严重不良事件的潜在风险。

#### 5 靶向TIM3的分子成像

TIM3最初被确定为一种在活化的效应T细胞上表达的起负调控作用的表面分子,进一步研究发现TIM3也在先天免疫细胞上表达,包括单核细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[61]</sup>发现,TIM3表达的增加与对抗PD-1疗法的

适应性抗性有关。

目前,关于靶向TIM3的体内成像示踪剂的研究仅有两项。Wei等<sup>[53]</sup>采用<sup>64</sup>Cu-NOTA-RMT3-23探针和PET,揭示了TIM3阳性免疫细胞在黑色素瘤模型中的分布情况,证实了放射性示踪剂在追踪TIM3中的可行性。另一项研究<sup>[54]</sup>将TIM3单克隆抗体与近红外荧光染料IRDye 800CW偶联,对GL261胶质瘤细胞C57BL/6小鼠原位移植瘤模型进行体内成像,证实了小鼠TIM3非侵入性成像应用于胶质母细胞瘤的可行性。未来的研究需要开发靶向人TIM3的放射性分子探针,以优化临床TIM3靶向免疫治疗。

#### 6 靶向LAG-3的分子成像

LAG-3是一种在活化的T细胞中上调的免疫检查点分子,被认为是T细胞衰竭的标志。LAG-3与主要组织相容性复合体II结合,从而抑制T细胞的增殖和活化<sup>[62]</sup>,阻碍抗肿瘤免疫反应。目前,至少有16种LAG-3靶向分子正在临床试验中进行评估<sup>[63]</sup>。新一代双特异性PD-1/LAG-3阻断剂也显示出强大的特异性靶向PD-1或LAG-3高度功能失调的T细胞并增强其增殖和效应活性的能力。

一项研究<sup>[56]</sup>利用<sup>99m</sup>Tc标记靶向LAG-3的单结构域抗体3132,证实了该探针能特异性地检测免疫细胞和经改造表达高水平LAG-3的肿瘤细胞上的LAG-3。此后,该课题组<sup>[55]</sup>通过SPECT/CT评估了<sup>99m</sup>Tc-LAG-3单域抗体对不同肿瘤模型中TIL上LAG-3的成像能力,证明了该探针可以准确定量TIL中的LAG-3水平。Kelly等<sup>[57]</sup>在免疫缺陷小鼠中证明了<sup>89</sup>Zr-DFO-REGN3767在表达人LAG-3的M38肿瘤中表现出高特异性摄取。目前两项临床试验正在评估<sup>89</sup>Zr-DFO-REGN3767,研究生物分布及注射后进行PET扫描的最佳剂量和最佳时间,以监测患者对于抗LAG-3药物治疗的反应。

尽管LAG-3 ICI在肿瘤免疫治疗领域中已取得重大进展,但需要进一步的研究来解决LAG-3配体的存在、表达,以及LAG-3/PD-1协同作用的机制等问题<sup>[64]</sup>。

## 7 总结及展望

有研究<sup>[65]</sup>显示, 针对CTLA-4、PD-1/PD-L1免疫检查点的治疗可以提高各种肿瘤患者的存活率, 生物标志物的分子成像可以预测其在各种肿瘤模型中的治疗效果。然而, 将动物肿瘤模型的临床前发现转化为临床结果极具挑战性。一方面, ICI具有的毒性和疗效模式, 与传统的化疗非常不同; 免疫检查点疗法可能会引起一系列免疫相关不良事件, 表现为免疫系统活性增加引起的自身免疫样反应, 包括疲劳或发热等全身性毒性和器官特异性损伤类局部毒性<sup>[66-67]</sup>。另一方面, 目前大多数临床试验涉及的肿瘤类型很少, 基本局限于非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾癌、结直肠癌, 此外, 研究广泛的靶点(如CTLA-4、PD-1/PD-L1)的受益人群很小, 一些应答者在初始应答后会产生获得性耐药, 肿瘤的内在因素和微环境的外在因素都可能导致耐药性<sup>[68]</sup>。并且缺乏一些创新的靶点, 对新靶点的研究还不够透彻和深入。在临床研究中靶向免疫检查点的阻断药物的创新相对较少, 2019年开发中的活性药物数量达3 876种, 相比2017年和2018年增加了91%, 而药物批准情况却停滞不前<sup>[69]</sup>。目前, 在临床研究中靶向PD-1的显像剂有<sup>89</sup>Zr-派姆单抗、<sup>64</sup>Cu-派姆单抗和<sup>89</sup>Zr-纳武单抗。靶向PD-L1的显像剂有<sup>89</sup>Zr-阿替利珠单抗、<sup>89</sup>Zr-阿维鲁单抗、<sup>18</sup>F-BMS-986192。这些药物在用于肿瘤治疗时, 可单一使用也可与其他药物联合使用。而靶向CTLA-4和LAG-3的药物目前仅有一种进入了临床阶段研究, 伊匹单抗是抗CTLA-4的单抗, 通过阻断CTLA-4与CD80/86配体结合, 增强T细胞的激活、增殖和免疫功能, 在肿瘤治疗方面表现出显著的疗效, 但靶向CTLA-4的显像剂 [<sup>64</sup>Cu-NOTA-伊匹单抗-F(ab')<sub>2</sub>、<sup>64</sup>Cu-NOTA-伊匹单抗、<sup>64</sup>Cu-DOTA-伊匹单抗] 仍处于临床前研究阶段。<sup>89</sup>Zr-REGN3767是一种针对LAG-3的放射标记抗体, 已在淋巴瘤(NCT04566978)和其他晚期恶性肿瘤(NCT03005782)患者中进行首次人体研究<sup>[70]</sup>。分子探针的特性也是临床转化中一个重要的因素。抗体分子探针具有高特异

性的特点, 但抗体由于相对分子质量较大(约150 000), 其组织穿透能力有限。因此较小的蛋白质, 如纳米抗体越来越受到关注, 因为其可以靶向肿瘤细胞上的靶点且可以迅速经血液清除。纳米抗体与表位之间的结合也因其结构较小而更紧密, 稳定性和灵敏度都很高。大量临床前研究<sup>[71]</sup>表明, ICI放射性探针与分子成像技术结合具有在肿瘤诊断和治疗时可视化病灶、识别可能受益患者的潜力, 这种方法有助于甄别不同患者之间的差异, 在个性化医疗中发挥至关重要的作用。

随着越来越多新靶点的发现, 许多ICI探针也完成了临床转化, 而临床研究不仅注重ICI的疗效, 更注重药物安全。面对这一挑战, 需要准确地评估肿瘤中免疫检查点的表达情况。传统的IHC虽能对病变组织中免疫检查点进行定量分析和分类, 但该手段反映的是某时刻的静态表达, 且并非所有患者都可以进行活检, 该方法还存在抽样误差和误判的风险。而ICI放射标记PET能通过非入侵的方式获得患者全身表达信息, 有助于在肿瘤免疫治疗中进行动态评估, 有利于把握抗体剂量和肿瘤摄取之间的关系, 解决同种疾病患者之间治疗效果和预后差异的问题。分子探针和分子影像是实现转化医学的重要工具, 可指导开发新药物和寻找新的治疗方法。本文旨在介绍肿瘤学中免疫检查点成像的最新进展, 阐述分子成像示踪剂在肿瘤免疫治疗中的潜在价值, 当前面临的主要挑战是如何在疾病治疗中实现这些成像方法, 未来需要更多的转化研究和大规模临床试验来证明示踪剂的临床价值。

## [参 考 文 献]

- [1] FRANKEL T, LANFRANCA M P, ZOU W P. The role of tumor microenvironment in cancer immunotherapy [M] // *Advances in experimental medicine and biology*. Cham: Springer International Publishing, 2017: 51-64.
- [2] BORCHERDING N, KOLB R, GULLICKSRUD J, et al. Keeping tumors in check: a mechanistic review of clinical response and resistance to immune checkpoint blockade in cancer [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(14): 2014-2029.
- [3] IRAVANI A, HICKS R J. Imaging the cancer immune environment and its response to pharmacologic intervention, part

- 2: the role of novel PET agents [ J ] . J Nucl Med, 2020, 61(11): 1553-1559.
- [ 4 ] WESTDORP H, VERHOEFF S R, GOTTHARDT M, et al. Toward a better understanding of immune checkpoint inhibitor radiolabeled PET imaging studies [ J ] . J Nucl Med, 2022, 63(3): 359-361.
- [ 5 ] LI M, EHLERDING E B, JIANG D W, et al. In vivo characterization of PD-L1 expression in breast cancer by immuno-PET with <sup>89</sup>Zr-labeled avelumab [ J ] . Am J Transl Res, 2020, 12(5): 1862-1872.
- [ 6 ] TSAI K K, PAMPALONI M H, HOPE C, et al. Increased FDG avidity in lymphoid tissue associated with response to combined immune checkpoint blockade [ J ] . J Immunother Cancer, 2016, 4: 58.
- [ 7 ] WONG A N M, MCARTHUR G A, HOFMAN M S, et al. The advantages and challenges of using FDG PET/CT for response assessment in melanoma in the era of targeted agents and immunotherapy [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(Suppl 1): 67-77.
- [ 8 ] NATARAJAN A, MAYER A T, REEVES R E, et al. Development of novel immunoPET tracers to image human PD-1 checkpoint expression on tumor-infiltrating lymphocytes in a humanized mouse model [ J ] . Mol Imaging Biol, 2017, 19(6): 903-914.
- [ 9 ] NATARAJAN A, PATEL C B, HABTE F, et al. Dosimetry prediction for clinical translation of <sup>64</sup>Cu-pembrolizumab immunoPET targeting human PD-1 expression [ J ] . Sci Rep, 2018, 8(1): 633.
- [ 10 ] NATARAJAN A, MAYER A T, XU L Y, et al. Novel radiotracer for ImmunoPET imaging of PD-1 checkpoint expression on tumor infiltrating lymphocytes [ J ] . Bioconjug Chem, 2015, 26(10): 2062-2069.
- [ 11 ] ENGLAND C G, EHLERDING E B, HERNANDEZ R, et al. Preclinical pharmacokinetics and biodistribution studies of <sup>89</sup>Zr-labeled pembrolizumab [ J ] . J Nucl Med, 2017, 58(1): 162-168.
- [ 12 ] VAN DER VEEN E L, GIESEN D, POT-DE JONG L, et al. <sup>89</sup>Zr-pembrolizumab biodistribution is influenced by PD-1-mediated uptake in lymphoid organs [ J ] . J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000938.
- [ 13 ] KOK I C, HOOIVELD J S, VAN DE DONK P P, et al. <sup>89</sup>Zr-pembrolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-1 blockade in cancer [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33(1): 80-88.
- [ 14 ] NIEMEIJER A N, OPREA-LAGER D E, HUISMAN M C, et al. Study of <sup>89</sup>Zr-pembrolizumab PET/CT in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer [ J ] . J Nucl Med, 2022, 63(3): 362-367.
- [ 15 ] LI W P, WANG Y C, RUBINS D, et al. PET/CT imaging of <sup>89</sup>Zr-N-sucDf-pembrolizumab in healthy cynomolgus monkeys [ J ] . Mol Imaging Biol, 2021, 23(2): 250-259.
- [ 16 ] ENGLAND C G, JIANG D W, EHLERDING E B, et al. <sup>89</sup>Zr-labeled nivolumab for imaging of T-cell infiltration in a humanized murine model of lung cancer [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(1): 110-120.
- [ 17 ] COLE E L, KIM J, DONNELLY D J, et al. Radiosynthesis and preclinical PET evaluation of <sup>89</sup>Zr-nivolumab (BMS-936558) in healthy non-human primates [ J ] . Bioorg Med Chem, 2017, 25(20): 5407-5414.
- [ 18 ] NIEMEIJER A N, LEUNG D, HUISMAN M C, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer [ J ] . Nat Commun, 2018, 9(1): 4664.
- [ 19 ] GUO X Y, ZHU H, LIU T L, et al. Development of <sup>99m</sup>Tc-conjugated JS001 antibody for *in vivo* mapping of PD-1 distribution in murine [ J ] . Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(16): 2178-2181.
- [ 20 ] HUANG H F, ZHU H, XIE Q, et al. Evaluation of <sup>124</sup>I-JS001 for hPD1 immuno-PET imaging using sarcoma cell homografts in humanized mice [ J ] . Acta Pharm Sin B, 2020, 10(7): 1321-1330.
- [ 21 ] HETTICH M, BRAUN F, BARTHOLOMÄ M D, et al. High-resolution PET imaging with therapeutic antibody-based PD-1/PD-L1 checkpoint tracers [ J ] . Theranostics, 2016, 6(10): 1629-1640.
- [ 22 ] XU M X, HAN Y X, LIU G Z, et al. Preclinical study of a fully human anti-PD-L1 antibody as a theranostic agent for cancer immunotherapy [ J ] . Mol Pharm, 2018, 15(10): 4426-4433.
- [ 23 ] JAGODA E M, VASALATIY O, BASULI F, et al. Immuno-PET imaging of the programmed cell death-1 ligand (PD-L1) using a zirconium-89 labeled therapeutic antibody, avelumab [ J ] . Mol Imaging, 2019, 18: 1536012119829986.
- [ 24 ] TRUILLET C, OH H L J, YEO S P, et al. Imaging PD-L1 expression with immunoPET [ J ] . Bioconjug Chem, 2018, 29(1): 96-103.
- [ 25 ] LI D, CHENG S Y, ZOU S J, et al. Immuno-PET imaging of <sup>89</sup>Zr-labeled anti-PD-L1 domain antibody [ J ] . Mol Pharm, 2018, 15(4): 1674-1681.
- [ 26 ] LI D, ZOU S J, CHENG S Y, et al. Monitoring the response of PD-L1 expression to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer xenografts by immuno-PET imaging [ J ] . Mol Pharm, 2019, 16(8): 3469-3476.
- [ 27 ] KIKUCHI M, CLUMP D A, SRIVASTAVA R M, et al. Preclinical immunoPET/CT imaging using Zr-89-labeled anti-PD-L1 monoclonal antibody for assessing radiation-induced PD-L1 upregulation in head and neck cancer and melanoma [ J ] . Oncoimmunology, 2017, 6(7): e1329071.
- [ 28 ] HESKAMP S, WIERSTRA P J, MOLKENBOER-KUENEN J D M, et al. PD-L1 microSPECT/CT imaging for longitudinal monitoring of PD-L1 expression in syngeneic and humanized mouse models for cancer [ J ] . Cancer Immunol Res, 2019, 7(1): 150-161.
- [ 29 ] PANG X X, LIU M, WANG R F, et al. Radioimmunoimaging

- and targeting treatment in an immunocompetent murine model of triple-negative breast cancer using radiolabeled anti-programmed death-ligand 1 monoclonal antibody [ J ] . J Labelled Comp Radiopharm, 2018, 61(11): 826-836.
- [ 30 ] ZHANG M Y, JIANG H J, ZHANG R J, et al. Near-infrared fluorescence-labeled anti-PD-L1-MAb for tumor imaging in human colorectal cancer xenografted mice [ J ] . J Cell Biochem, 2019, 120(6): 10239-10247.
- [ 31 ] ZHAO S, PAN W B, JIANG H J, et al. Cerenkov luminescence imaging is an effective preclinical tool for assessing colorectal cancer PD-L1 levels *in vivo* [ J ] . EJNMMI Res, 2020, 10(1): 64.
- [ 32 ] CHATTERJEE S, LESNIAK W G, GABRIELSON M, et al. A humanized antibody for imaging immune checkpoint ligand PD-L1 expression in tumors [ J ] . Oncotarget, 2016, 7(9): 10215-10227.
- [ 33 ] LESNIAK W G, CHATTERJEE S, GABRIELSON M, et al. PD-L1 detection in tumors using <sup>64</sup>Cu atezolizumab with PET [ J ] . Bioconjug Chem, 2016, 27(9): 2103-2110.
- [ 34 ] CHATTERJEE S, LESNIAK W G, NIMMAGADDA S. Noninvasive imaging of immune checkpoint ligand PD-L1 in tumors and metastases for guiding immunotherapy [ J ] . Mol Imaging, 2017, 16: 1536012117718459.
- [ 35 ] BENSCH F, VAN DER VEEN E L, LUB-DE HOOGE M N, et al. <sup>89</sup>Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer [ J ] . Nat Med, 2018, 24(12): 1852-1858.
- [ 36 ] VENTO J, MULGAONKAR A, WOOLFORD L, et al. PD-L1 detection using <sup>89</sup>Zr-atezolizumab immuno-PET in renal cell carcinoma tumorgrafts from a patient with favorable nivolumab response [ J ] . J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 144.
- [ 37 ] XING Y, CHAND G, LIU C, et al. Early phase I study of a <sup>99m</sup>Tc-labeled anti-programmed death ligand-1 (PD-L1) single-domain antibody in SPECT/CT assessment of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer [ J ] . J Nucl Med, 2019, 60(9): 1213-1220.
- [ 38 ] VERHOEFF S R, VAN DE DONK P P, AARNTZEN E H J G, et al. <sup>89</sup>Zr-DFO-durvalumab PET/CT before durvalumab treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer [ J ] . J Nucl Med, 2022, 63(10): 1523-1530.
- [ 39 ] EHLERDING E B, LEE H J, BARNHART T E, et al. Noninvasive imaging and quantification of radiotherapy-induced PD-L1 upregulation with <sup>89</sup>Zr-df-atezolizumab [ J ] . Bioconjug Chem, 2019, 30(5): 1434-1441.
- [ 40 ] JOSEFSSON A, NEDROW J R, PARK S, et al. Imaging, biodistribution, and dosimetry of radionuclide-labeled PD-L1 antibody in an immunocompetent mouse model of breast cancer [ J ] . Cancer Res, 2016, 76(2): 472-479.
- [ 41 ] NEDROW J R, JOSEFSSON A, PARK S, et al. Imaging of programmed cell death ligand 1: impact of protein concentration on distribution of anti-PD-L1 SPECT agents in an immunocompetent murine model of melanoma [ J ] . J Nucl Med, 2017, 58(10): 1560-1566.
- [ 42 ] WISSLER H L, EHLERDING E B, LYU Z G, et al. Site-specific immuno-PET tracer to image PD-L1 [ J ] . Mol Pharm, 2019, 16(5): 2028-2036.
- [ 43 ] HESKAMP S, HOBOW W, MOLKENBOER-KUENEN J D, et al. Noninvasive imaging of tumor PD-L1 expression using radiolabeled anti-PD-L1 antibodies [ J ] . Cancer Res, 2015, 75(14): 2928-2936.
- [ 44 ] HUANG H F, ZHU H, LI G H, et al. Construction of anti-hPD-L1 HCAb Nb6 and *in situ* <sup>124</sup>I labeling for noninvasive detection of PD-L1 expression in human bone sarcoma [ J ] . Bioconjug Chem, 2019, 30(10): 2614-2623.
- [ 45 ] JIANG J Q, ZHANG M X, LI G H, et al. Evaluation of <sup>64</sup>Cu radiolabeled anti-hPD-L1 Nb6 for positron emission tomography imaging in lung cancer tumor mice model [ J ] . Bioorg Med Chem Lett, 2020, 30(4): 126915.
- [ 46 ] LV G C, SUN X R, QIU L, et al. PET imaging of tumor PD-L1 expression with a highly specific nonblocking single-domain antibody [ J ] . J Nucl Med, 2020, 61(1): 117-122.
- [ 47 ] BROOS K, KEYAERTS M, LECOCQ Q, et al. Non-invasive assessment of murine PD-L1 levels in syngeneic tumor models by nuclear imaging with nanobody tracers [ J ] . Oncotarget, 2017, 8(26): 41932-41946.
- [ 48 ] BRIDOUX J, BROOS K, LECOCQ Q, et al. Anti-human PD-L1 nanobody for immuno-PET imaging: validation of a conjugation strategy for clinical translation [ J ] . Biomolecules, 2020, 10(10): 1388.
- [ 49 ] QIN S B, YU Y, GUAN H, et al. A preclinical study: correlation between PD-L1 PET imaging and the prediction of therapy efficacy of MC38 tumor with <sup>68</sup>Ga-labeled PD-L1 targeted nanobody [ J ] . Aging (Albany NY), 2021, 13(9): 13006-13022.
- [ 50 ] HIGASHIKAWA K, YAGI K, WATANABE K, et al. <sup>64</sup>Cu-DOTA-anti-CTLA-4 MAb enabled PET visualization of CTLA-4 on the T-cell infiltrating tumor tissues [ J ] . PLoS One, 2014, 9(11): e109866.
- [ 51 ] EHLERDING E B, ENGLAND C G, MAJEWSKI R L, et al. ImmunoPET imaging of CTLA-4 expression in mouse models of non-small cell lung cancer [ J ] . Mol Pharm, 2017, 14(5): 1782-1789.
- [ 52 ] EHLERDING E B, LEE H J, JIANG D W, et al. Antibody and fragment-based PET imaging of CTLA-4<sup>+</sup> T-cells in humanized mouse models [ J ] . Am J Cancer Res, 2019, 9(1): 53-63.
- [ 53 ] WEI W J, JIANG D W, LEE H J, et al. ImmunoPET imaging of TIM-3 in murine melanoma models [ J ] . Adv Ther, 2020, 3(7): 2000018.
- [ 54 ] ZHANG M, ZHOU Q, HUANG C, et al. *In vivo* evaluation of near-infrared fluorescent probe for TIM3 targeting in mouse glioma [ J ] . Mol Imaging Biol, 2022, 24(2): 280-287.
- [ 55 ] LECOCQ Q, AWAD R M, DE VLAEMINCK Y, et al. Single-domain antibody nuclear imaging allows noninvasive quantification of LAG-3 expression by tumor-infiltrating

- leukocytes and predicts response of immune checkpoint blockade [ J ] . *J Nucl Med*, 2021, 62(11): 1638–1644.
- [ 56 ] LECOCQ Q, ZEVEN K, DE VLAEMINCK Y, et al. Noninvasive imaging of the immune checkpoint LAG-3 using nanobodies, from development to pre-clinical use [ J ] . *Biomolecules*, 2019, 9(10): 548.
- [ 57 ] KELLY M P, TAVARE R, GIURLEO J T, et al. Immuno-PET detection of LAG-3 expressing intratumoral lymphocytes using the zirconium-89 radiolabeled fully human anti-LAG-3 antibody REGN3767 [ J ] . *Cancer Res*, 2018, 78(13\_Supplement): 3033.
- [ 58 ] ENGLAND C G, JIANG D W, EHLERDING E B, et al. <sup>89</sup>Zr-labeled nivolumab for imaging of T-cell infiltration in a humanized murine model of lung cancer [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1): 110–120.
- [ 59 ] NAGAYA T, NAKAMURA Y, SATO K, et al. Near infrared photoimmunotherapy with avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody [ J ] . *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8807–8817.
- [ 60 ] LI C L, ZHANG N P, ZHOU J D, et al. Peptide blocking of PD-1/PD-L1 interaction for cancer immunotherapy [ J ] . *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(2): 178–188.
- [ 61 ] SHAYAN G, SRIVASTAVA R, LI J, et al. Adaptive resistance to anti-PD1 therapy by Tim-3 upregulation is mediated by the PI3K-Akt pathway in head and neck cancer [ J ] . *Oncoimmunology*, 2017, 6(1): e1261779.
- [ 62 ] HEMON P, JEAN-LOUIS F, RAMGOLAM K, et al. MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis [ J ] . *J Immunol*, 2011, 186(9): 5173–5183.
- [ 63 ] CHOCARRO L, BLANCO E, ARASANZ H, et al. Clinical landscape of LAG-3-targeted therapy [ J ] . *Immunoonc Technol*, 2022, 14: 100079.
- [ 64 ] SAUER N, SZLASA W, JONDERKO L, et al. LAG-3 as a potent target for novel anticancer therapies of a wide range of tumors [ J ] . *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9958.
- [ 65 ] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [ J ] . *Science*, 2018, 359(6382): 1350–1355.
- [ 66 ] MICHOT J M, PRUVOST R, MATEUS C, et al. Fever reaction and haemophagocytic syndrome induced by immune checkpoint inhibitors [ J ] . *Ann Oncol*, 2018, 29(2): 518–520.
- [ 67 ] PICCHI H, MATEUS C, CHOUAID C, et al. Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment [ J ] . *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(3): 216–218.
- [ 68 ] MARIN-ACEVEDO J A, DHOLARIA B, SOYANO A E, et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges [ J ] . *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 39.
- [ 69 ] YU J X, HUBBARD-LUCEY V M, TANG J. Immuno-oncology drug development goes global [ J ] . *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(12): 899–900.
- [ 70 ] RAKHSHANDEHROO T, SMITH B R, GLOCKNER H J, et al. Molecular immune targeted imaging of tumor microenvironment [ J ] . *Nanotheranostics*, 2022, 6(3): 286–305.
- [ 71 ] GAO Y, WU C X, CHEN X Q, et al. PET/CT molecular imaging in the era of immune-checkpoint inhibitors therapy [ J ] . *Front Immunol*, 2022, 13: 1049043.
- [ 72 ] ANDERSON A C, JOLLER N, KUCHROO V K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation [ J ] . *Immunity*, 2016, 44(5): 989–1004.

(收稿日期: 2023-02-21 修回日期: 2023-03-20)