

• 综述 •

靶向Siglec家族的放射性核素诊疗探针研究进展

李欣茹^{1,2}, 林建国^{1,2}, 邱玲^{1,2*}

¹南京医科大学药学院核药学系, 江苏 南京 211166; ²江苏省原子医学研究所, 国家卫生健康委员会核医学重点实验室, 江苏省分子核医学重点实验室, 江苏 无锡 214063

[摘要] 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin, Siglec)家族是一类广泛表达于免疫细胞表面的免疫调节受体, 其异常表达与肿瘤免疫逃逸、机体炎症反应及自身免疫性疾病的发生密切相关。目前, Siglec受体作为肿瘤及炎症疾病的潜在分子靶点受到广泛关注。在诊断领域, 基于Siglec受体开发的放射性分子探针已在正电子发射型计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)和单光子发射型计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)等分子影像技术中得到发展与应用。在治疗领域, Siglec靶向的 α 核素(²²⁵Ac、²¹¹At)和 β 核素(¹⁷⁷Lu)标记探针通过靶向放疗可实现对病灶的精准杀伤, 特别是在血液肿瘤的治疗中显示出优势。文章评述了近年来靶向Siglec家族的放射性核素诊疗探针的相关研究进展, 对探针的性能及其临床应用价值进行了分析, 以期对Siglec靶向分子探针的研发及临床应用提供参考。

[关键词] 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素; 放射性核素; 分子探针; 诊断; 治疗

[中图分类号] R817.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)01-143-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN251119

Research progression radionuclide - labeled diagnostic and therapeutic probes targeting the siglec family

LI Xinru^{1,2}, LIN Jianguo^{1,2}, QIU Ling^{1,2*}

¹Department of Radiopharmaceuticals, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²National Health Commission Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

[Abstract] The sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) family comprises a group of immunoregulatory receptors broadly expressed on the surface of immune cells. Its aberrant expression is closely linked to tumor immune evasion, systemic inflammatory responses, and the pathogenesis of autoimmune diseases. Currently, Siglec receptors have received extensive attention as potential molecular targets for tumors and inflammatory disorders. In the field of diagnosis, radiopharmaceutical molecular probes based on Siglec receptors have been developed and applied in molecular imaging such as positron emission computed tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT). In the field of therapy, Siglec-targeted probes labeled with α nuclides (such as ²²⁵Ac and ²¹¹At) and β nuclides (such as ¹⁷⁷Lu) enable precise ablation of the focal lesion through targeted radiotherapy, showing advantages particularly in the treatment of hematological malignancies. This article summarizes recent research progress in Siglec-targeted radiopharmaceuticals, and analyzes their performance and clinical application value, aiming to provide insights for the development and clinical application of novel Siglec-targeted molecular probes.

[Key words] sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin; radionuclide; molecular probe; diagnosis; therapy

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(01): 143-152]

[基金项目] 国家自然科学基金(22076069); 江苏省自然科学基金(BK20241757)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qiuling@jnsim.org (ORCID: 0000-0002-9704-8435)

唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin, Siglec)作为免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)中的关键成员,是一类广泛表达于免疫细胞表面的免疫调节受体,其免疫球蛋白样结构域能够特异性识别并结合唾液酸化聚糖^[1]。这种结合通过调节免疫细胞的活化和抑制状态,在肿瘤免疫逃逸、炎症反应及自身免疫性疾病中发挥核心调控作用^[2-3]。近年来,随着对Siglec-唾液酸轴研究的深入^[4-6],Siglec家族作为疾病生物标志物和免疫治疗新靶点的潜力逐渐显现,尤其在放射性核素药物的精准诊疗领域展现出广阔的应用前景。

放射性核素药物通过结合靶向分子(如抗体、多肽等)与放射性同位素,可以实现疾病相关细胞或组织的精准成像及治疗^[7]。诊断探针常使用正电子核素(如¹⁸F、⁶⁸Ga)或单光子核素(如^{99m}Tc),分别通过正电子发射型计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)或单光子发射型计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)技术实现功能代谢成像;治疗探针则利用发射 α 粒子(如²²⁵Ac)或 β 粒子(如¹⁷⁷Lu)的核素,通过辐射损伤肿瘤细胞DNA诱导肿瘤细胞死亡^[8-9]。凭借放射性核素药物以及成像技术的靶向性与高灵敏度优势,Siglec靶向探针在疾病的精准诊疗领域展现出广阔的应用前景。在此背景下,靶向Siglec家族放射性核素探针的开发成为研究热点:诊断方面,Siglec配体的表达模式可通过放射性标记的Siglec-Fc融合蛋白或特异性抗体实现定量分析^[10];治疗方面,Siglec阻断策略(如抗Siglec-15单抗NC318)联合放射性核素递送,已在临床前研究中展现出逆转免疫抑制微环境、增强抗肿瘤免疫反应的显著效果^[11]。

凭借Siglec靶向分子与配体之间的高亲和力与特异性结合能力,放射性核素药物实现了疾病相关细胞或分子的精准可视化成像,为疾病的精准诊断和个体化治疗开辟了新途径。随着对Siglec-唾液酸信号通路的深度解析及核素标记技术的持续创新,此类探针有望在癌症、炎症及自身免疫性疾病的临床管理中发挥核心作用,推动精准医学的发展。文章系统综述了靶向Siglec家族的放射性核素诊断探针及治疗探针的研究进展,旨在推动其在癌症、炎症等疾病精准诊断和靶向治疗中的临床转化应用。

1 Siglec家族成员的分类、结构及功能

目前,研究人员已发现15种人源和9种鼠源

Siglec分子^[1]。根据序列保守性和进化关系,Siglec可分为两类:一类为进化保守型,包括Siglec-1、Siglec-2、Siglec-4和Siglec-15;另一类为与CD33相关的可变量型,如Siglec-3、Siglec-5、Siglec-6、Siglec-7、Siglec-8、Siglec-9、Siglec-10、Siglec-11、Siglec-14和Siglec-16。Siglec的结构由胞外区、跨膜区和胞内区构成(图1)。其胞外区富含多个免疫球蛋白样(immunoglobulin-like domain-containing proteins, Ig-like)结构域,其中N端V-set结构域负责特异性识别和结合唾液酸化聚糖配体,可诱导受体在细胞膜层面发生构象变化或聚集效应,从而促进受体胞内段与细胞内信号分子间的紧密联系,这是Siglec介导细胞间通讯的结构基础。作为信号转导的桥梁,跨膜区连接着细胞内外结构域,而胞内区则承载着信号转导功能。根据胞内信号转导结构域的差异,Siglec受体可进一步分为抑制性、激活型与非信号型3类。胞内结构域包含多个信号转导子结合位点,通过这些位点可以调控胞内信号转导通路,影响细胞的活化、凋亡等生物学行为^[12]。例如,抑制性Siglecs(如Siglec-2等)在与配体结合后,其免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)发生磷酸化,进而招募酪氨酸磷酸酶,负向调控免疫细胞的活化信号,这在防止机体发生过度炎症中起关键作用,但先天免疫细胞的激活也可能被调节,肿瘤细胞会利用此机制进行免疫逃逸^[13]。

Siglec家族成员通过其胞外区与唾液酸化聚糖配体的特异性结合参与免疫信号的调控,尤其在肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中,Siglec介导的糖链识别与免疫抑制状态密切相关(图2)。

在先天免疫细胞中,Siglec受体与唾液酸配体结合后,核心功能在于介导抑制性信号的传递,从而负向调控免疫细胞的活化。例如,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)上的Siglec-9可与肿瘤细胞上高表达的唾液酸化黏蛋白结合,招募 β -联蛋白入核,诱导巨噬细胞向M2型分化,并上调程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)和吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的表达,进而抑制T细胞的增殖。此外,在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)的作用下,TAM会高表达Siglec-15。Siglec-15可通过识别并结合肿瘤细胞表面的唾液酸化抗原,调控肿瘤微环境中的关键免疫

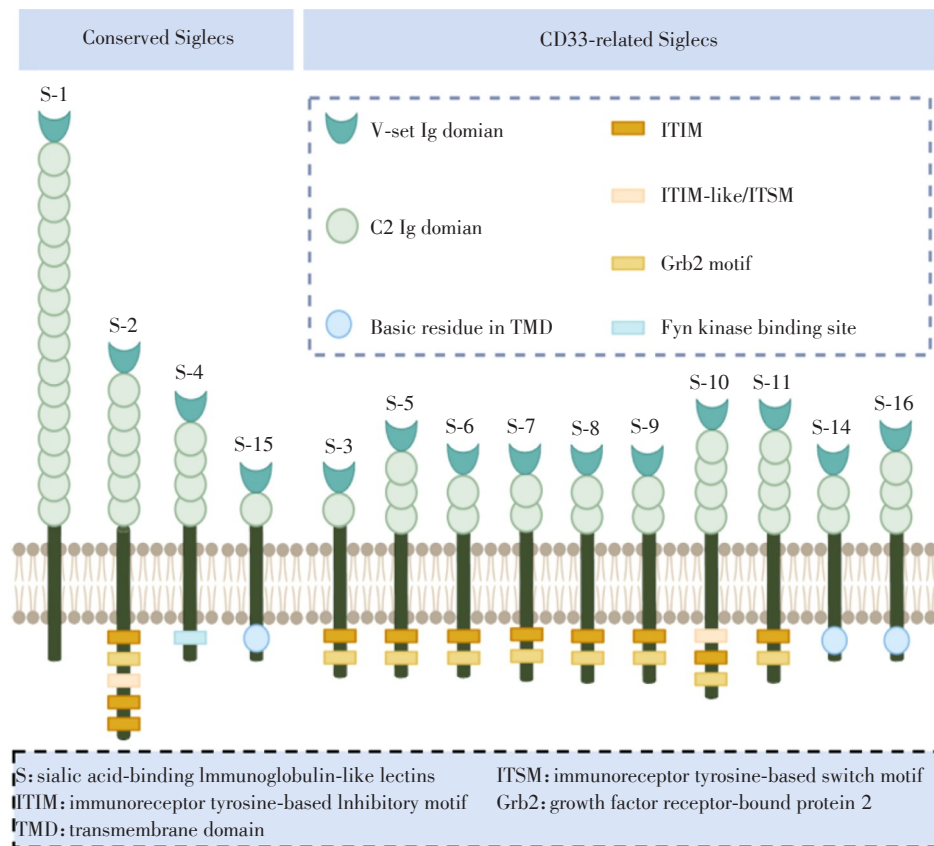


图1 Siglec家族成员分类及结构组成

Figure 1 Classification and structural composition of Siglec family

相关分子和细胞因子:一方面诱导PD-L1表达水平升高,另一方面促进转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 的分泌,进而双重介导肿瘤免疫逃逸,推动肿瘤恶性进展^[14]。Siglec-9作为中性粒细胞表面的关键免疫调控受体,在其介导的免疫抑制中发挥核心作用,其可通过结合肿瘤细胞分泌的可溶性配体半乳糖凝集素(lectin galactoside-binding soluble 3 binding protein, LGALS3BP),启动中性粒细胞内的抑制信号通路,进而阻断其肿瘤杀伤程序^[15]。人源树突状细胞(dendritic cell, DC)和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)上表达的Siglec-7和Siglec-9还可通过结合唾液酸化聚糖抑制免疫激活,减少抗原提呈^[16-17]。

在适应性免疫细胞中, Siglec主要调控T细胞功能^[18]。例如, T细胞激活后上调抑制性Siglecs(如Siglec-5和Siglec-10)的表达,其胞内区ITIM招募并激活磷酸酶,从而削弱下游激活的信号通路,进而抑制T细胞的效应功能。此外,程序性死亡受体-1(programmed death receptor 1, PD-1)高表达的耗竭前体T细胞常高表达Siglec-5和Siglec-9,通过与唾液酸化聚糖结合,进一步抑制T细胞的增殖、细胞因

子的分泌和细胞毒作用,加剧T细胞耗竭。

Siglec家族作为肿瘤微环境免疫调控的关键分子,通过其独特的唾液酸化聚糖识别能力,构建了多层次的免疫抑制网络。这些机制揭示了Siglec作为新型免疫检查点的潜在价值,为开发靶向唾液酸-Siglec轴的肿瘤免疫疗法提供了理论支撑,未来通过阻断Siglec与配体互作或调控其信号转导,有望重塑肿瘤免疫微环境平衡,突破当前免疫治疗的耐药瓶颈。

2 Siglec靶向放射性诊断药物

Siglec受体家族作为免疫调控的关键节点,其唾液酸结合特性为分子影像提供了独特靶点。与传统示踪剂(如¹⁸F-FDG)因代谢活跃导致的非特异性摄取相比, Siglec靶向放射性诊断探针通过精准靶向Siglec受体,实现了对肿瘤病变及炎症性疾病的高特异性成像。以下系统评述已完成临床前验证或进入早期临床试验的Siglec靶向分子影像探针(表1),并着重分析了其设计思路、成像性能与临床应用潜力。

2.1 Siglec-1靶向诊断探针

Siglec-1(CD169)是一种炎症巨噬细胞的表面

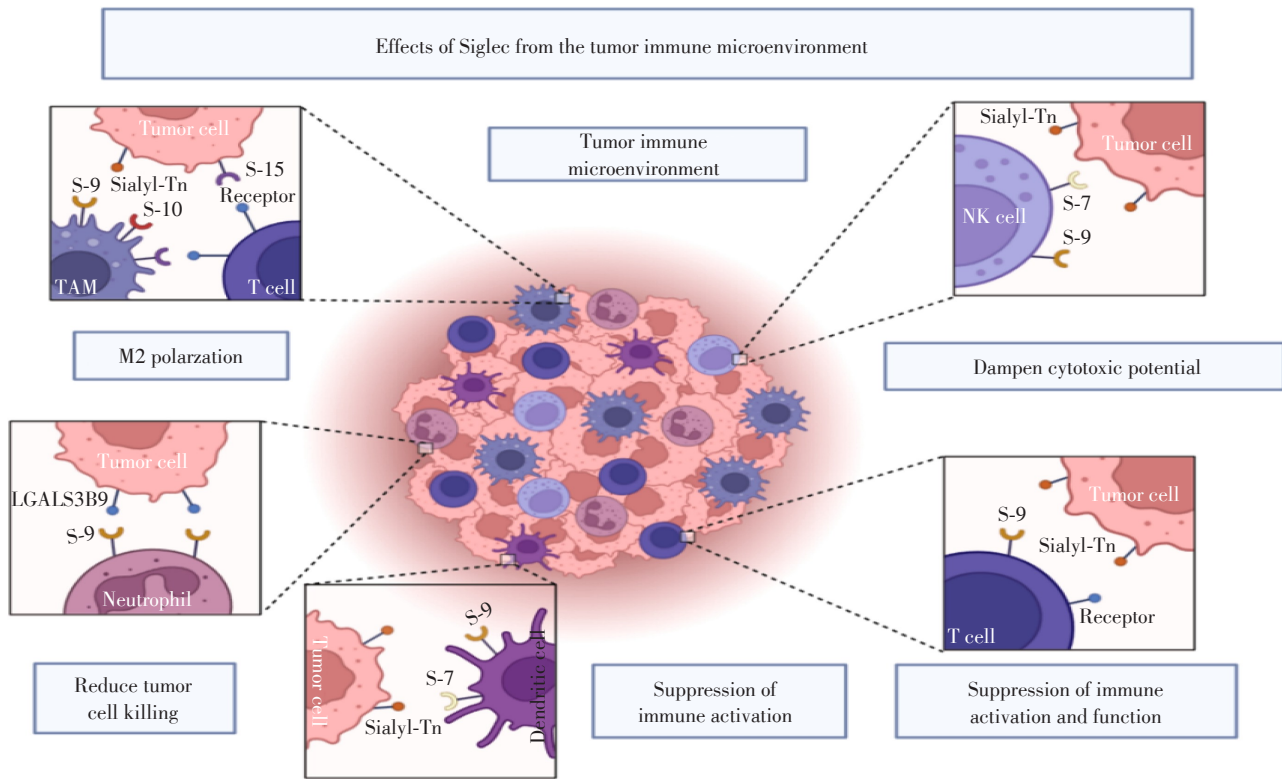


图2 Siglec家族在肿瘤免疫微环境中的免疫调节功能
Figure 2 Immunomodulatory function of the Siglec family in the TME

标志物,其靶向放射性诊断探针的成像方式多以SPECT为主。O’Neill等^[19]开发了一种靶向Siglec-1的放射性探针^{99m}Tc-SER-4,通过SPECT/CT成像实现了对移植排斥反应中Siglec-1⁺巨噬细胞的无创、定量监测。该探针在同种异体心脏移植小鼠模型中高度富集,摄取高达(94.0 ± 2.7)%ID/g,显著高于同基因型移植组[(43.0 ± 10.3)%ID/g]和IgG抗体对照组[(5.9 ± 0.6)%ID/g],并在注射后3 h即可清晰区分排斥状态(同种异体型 vs. 同基因型: 2.0 vs. 0.5)。该探针首次实现移植排斥反应中巨噬细胞亚群的特异性无创成像,为替代侵入性活检提供了新型分子影像工具。

2.2 Siglec-2靶向诊断探针

在众多B细胞恶性肿瘤中,Siglec-2(CD22)凭借在非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin’s lymphoma, NHL)中呈现特异性高表达^[20]的特点,成为了理想的诊疗靶点。早期研究利用探针¹¹¹In-DOTA-epratuzumab进行体内成像,在经CT确诊的165个病灶中成功识别了116个病变,首次证实了其肿瘤靶向和诊断的潜力^[21]。随后,研究转向了更深入的方法学优化与实用性探索。2009年,相关研究评估了新型探针⁶⁴Cu-DOTA-HB22.7在NHL诊断中的应用,重

点考察了不同给药途径(静脉、腹腔、皮下注射)的影响^[22]。荷瘤鼠PET成像结果显示,该探针在3种途径下均能在24~48 h内实现肿瘤特异性靶向。这一发现不仅再次验证了探针的靶向诊断能力,证明了探针在不同给药方式下的有效性,显著拓宽了其在NHL诊断中的应用选择范围,为实际应用提供了更多灵活性。近年来的研究则进一步聚焦于临床前转化。2020年,Etienne等^[23]将模型体系从啮齿类拓展到与人类更具相似性的犬类模型(自发性弥漫大B细胞淋巴瘤)。研究者开发了靶向犬类Siglec-2的单克隆抗体类探针¹¹¹In-10C6和⁶⁴Cu-10C6,分别用于SPECT成像和PET成像,能够准确评估疾病分期。此外,由于放射性同位素⁶⁴Cu的特性,⁶⁴Cu-10C6还展现出潜在的治疗价值。这标志着Siglec-2靶向放射性探针的研究从基础诊断向更具临床指导意义的诊疗阶段迈进,为未来临床诊疗转化应用奠定了重要基础。

2.3 Siglec-3靶向诊断探针

Siglec-3(CD33)是一种高度表达于急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)母细胞上的细胞膜受体,其表达水平与AML预后密切相关^[24-25]。目前,靶向Siglec-3的放射性探针主要用于PET成像,

能够实现对AML细胞的非侵入性可视化。早期工作主要聚焦于验证Siglec-3靶向探针的诊断可行性。例如,基于单克隆抗体设计合成的PET探针 ^{64}Cu -DOTA-antiCD33在AML异种移植小鼠模型中表现出优异的性能:高灵敏度(95.65%)和高特异性(100%)^[26]。PET/CT成像显示,该探针在小鼠骨骼区域(如股骨、胫骨、肱骨和腰椎)的Siglec-3⁺AML细胞中特异性富集,成功实现了AML细胞及其空间分布的非侵入性检测,初步证实了此类探针的诊断潜力。Allen等^[27]使用 ^{89}Zr 标记lintuzumab,得到了新型探针 ^{89}Zr -DFO-lintuzumab,并评估了该探针对AML临床前模型中Siglec-3的靶向特异性。研究显示,该探针具有高放射化学产率(99%)、高特异性和高亲和力。荷瘤小鼠PET成像和生物分布研究结果显示,该探针在24 h内能够迅速积聚在OCI-AML3肿瘤中,同时维持长时间的滞留,证实了其在Siglec-3⁺AML肿瘤中具有高特异性摄取。相比之前的研究,该研究在证明探针 ^{89}Zr -DFO-lintuzumab具有高度靶向特异性的基础上,更进一步评估了探针在临床前模型中的体内结合特性、药代动力学分布及肿瘤靶向效率。

2.4 Siglec-4靶向诊断探针

Siglec-4,又名髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG),是维持神经髓鞘完整性的关键分子。在多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)中, MAG的早期丢失被认为是髓鞘损伤和神经退行性变的重要标志事件^[28]。因此,开发能够灵敏检测MAG变化的成像工具,对于早期诊断MS和监测疾病进展具有重要意义。针对这一需求, Siebold等^[29]设计合成了一种靶向Siglec-4的PET成像探针 ^{18}F -1。该探针具有优异的稳定性,在血清中孵育120 min无明显降解,体外结合实验证明其对MAG具有特异性结合能力。然而,该探针的放射化学产率极低(0.41%),阻碍了其向临床转化。为优化探针的制备策略,可参考结构或功能类似探针的标记工艺。例如, Al^{18}F 标记法通过构建稳定的配位复合物($[\text{Al}^{18}\text{F}]^{2+}$),提供了一个高效且通用的放射性标记方法。此外,另有研究表明 Al^{18}F -PSMA-137通过对pH、反应温度、 AlCl_3 -配体摩尔比等标记参数的精细调控,可将产率提升至85%以上,为探针的产率优化提供了可行的技术参考^[31]。

2.5 Siglec-9靶向诊断探针

血管黏附蛋白(vascular adhesion protein-1, VAP-1),又称含铜胺氧化酶3(amine oxidase, copper

containing 3, AOC3),是含铜胺氧化酶家族的关键成员,兼具酶催化活性与细胞黏附功能,主要定位于血管内皮细胞表面,在炎症调控、代谢稳态及疾病发生中发挥核心作用,近年来成为自身免疫病、代谢性疾病及肿瘤领域的重要研究靶点^[32-33]。作为炎症反应中关键的內皮分子和酶, VAP-1可介导白细胞募集并放大炎症信号,它的异常活跃已成为理想的炎症成像靶点^[34]。

Aalto等^[35]利用噬菌体展示技术筛选出与VAP-1具有高亲和力的肽段,该肽段序列与Siglec-9的氨基酸序列高度相似,以此为基础设计开发了放射性探针 ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9,研究发现其在多种炎症模型(感染、风湿性关节炎、动脉粥样硬化)中有效。Virtanen等^[36]使用兔膝关节滑膜炎模型进行了 ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9和 ^{18}F -FDG的显像比较。结果显示,相比 ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9具有更强的靶点特异性和更优的靶本比,尤其是关节部位,解决了 ^{18}F -FDG因成像背景高导致的解读难题,为风湿性疾病的诊断提供了新的有力工具。此后, Silvola等^[37]研究发现VAP-1在动脉粥样硬化斑块中表达且具有功能活性,利用探针 ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9也能够检测出炎症性动脉粥样硬化病变。这一发现为动脉粥样硬化的研究提供了新视角。

Viitanen等^[38]开展了临床研究,不仅对探针 ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9的合成工艺进行了优化,还对其在不同物种血浆中的稳定性和蛋白结合进行了详细分析。更重要的是,该研究首次在人体中验证了 ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9的安全性和显像能力,标志着该探针向临床应用迈出了关键一步。在Viitanen团队后续开展的研究中,研究人员有了更重要的发现: ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9能够检测成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)靶向的白细胞介素(interleukin)-2, IL变体免疫疗法所引发的药效学变化^[39]。这一发现为免疫治疗的疗效监测提供了新的手段。近期,针对探针 ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9的研究主要集中于自身免疫性心肌炎^[40]、肠道炎症^[41]、巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛^[42-43],均取得了重要进展。这些研究成果拓展了探针 ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9的临床应用范围,为多种疾病的诊断、疗效监测和发病机制研究提供了更为精准、有效的手段,推动着分子生物学和医学的不断进步。

2.6 Siglec-15靶向诊断探针

Siglec-15是TIME中一种关键的免疫抑制分子,其表达与PD-L1呈现“互补”模式,为免疫治疗耐药

患者提供了新的潜在靶点^[18]。为无创评估肿瘤的 Siglec-15 表达水平,研究者将治疗性抗体 NC318 与放射性核素 ⁸⁹Zr 偶联,构建了 PET 分子探针 ⁸⁹Zr-DFO-NC318^[11]。体外结合实验显示,该探针对 Siglec-15 具有高亲和力($K_d \approx 4$ nmol/L)。荷瘤鼠体内 PET 成像结果验证了探针的诊断分层能力, Siglec-15 高表达或中表达肿瘤的靶本比是 Siglec-15 低表达肿瘤的 4 倍,表明其可用于无创评估肿瘤及免疫微环境中 Siglec-15 表达水平。此外,研究估算人体辐射剂量显示,总体有效剂量处于可接受范围,表明该探针具备一定的临床转化能力。结合 Siglec-15 在正常组织中低表达的特性,该探针有望通过全身 PET 成像动态监测肿瘤及转移灶的 Siglec-15 表达,辅助患者分层(如 PD-1/PD-L1 耐药人群)及疗效评估。

3 Siglec 靶向放射性治疗药物

放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT),是指通过将治疗类放射性核素(如 ¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac)与单克隆抗体偶联,进而精准识别并杀死癌细胞的一种治疗方法。与裸抗体相比,标记了治疗类核素的单抗可以通过辐射损伤杀死靶细胞及其周围的肿瘤细胞,其发射的射线可穿透多个细胞直径距离,因而可以通过“交叉火力”消除肿瘤细胞。因此,放射免疫治疗对肿瘤相关抗原阳性及阴性的细胞均具有潜在的杀伤作用。目前,已有多种放射性核素偶联药物被用于疾病治疗^[44]。Siglec 靶点与放射性治疗核素的结合具有双重优势:其一, Siglec 在 TIME 中的表达为药物递送提供了特异性靶标;其二,放射性核

表 1 Siglec 靶向放射性诊断药物概况
Table 1 Overview of Siglec-targeted radiopharmaceuticals for diagnosis

Target site	Probe	Classification	Imaging mode	Application	Research phase
Siglec-1	^{99m} Tc-SER4	Monoclonal antibody	SPECT	Immune rejection reaction	Preclinical ^[19]
Siglec-2	¹¹¹ In-DOTA-epratuzumab	Monoclonal antibody	SPECT	Non-Hodgkin's lymphoma	Phase II ^[21]
	⁶⁴ Cu-DOTA-HB22.7	Monoclonal antibody	PET	Non-Hodgkin's lymphoma	Preclinical ^[22]
	¹¹¹ In-10C6	Monoclonal antibody	SPECT	Diffuse large B-cell lymphoma	Preclinical ^[23]
Siglec-3	⁶⁴ Cu-DOTA-anti-CD33	Monoclonal antibody	PET	Acute myeloid leukemia	Preclinical ^[26]
	⁸⁹ Zr-DFO-lintuzumab	Monoclonal antibody	PET	Acute myeloid leukemia	Preclinical ^[27]
Siglec-4	[¹⁸ F]1	Small molecule	PET	Multiple sclerosis	Preclinical ^[29]
Siglec-9	[¹⁸ F]FDR-Siglec-9	Polypeptide	PET	Inflammation imaging	Preclinical ^[30]
			PET	Inflammation or solid tumor imaging	Preclinical ^[35]
			PET	Synovitis	Preclinical ^[36]
			PET	Atherosclerosis	Preclinical ^[37]
			PET	Rheumatoid arthritis	Preclinical ^[38]
			PET	Monitoring immunotherapy efficacy	Preclinical ^[39]
			PET	Autoimmune myocarditis	Preclinical ^[40]
			PET	Inflammatory bowel disease	Preclinical ^[41]
Siglec-15	⁸⁹ Zr-DFO-NC318	Monoclonal antibody	PET	Giant cell arteritis	Preclinical ^[42,43]
			PET	Immunotherapy screening	Preclinical ^[11]

素(如 ²²⁵Ac 或 ¹⁷⁷Lu)可直接破坏肿瘤细胞 DNA 诱导肿瘤死亡,同时还可通过“交叉火力效应”激活免疫原性细胞死亡。以下对已报道的 Siglec 靶向治疗探针进行了归纳总结(表 2),重点筛选出兼具临床前有效性和人体试验安全性的候选探针。

3.1 Siglec-2 靶向治疗探针

研究证实, Siglec-2(CD22)能够作为 B 细胞恶性肿瘤的有效治疗靶点,其靶向治疗探针的结构主要基于人源化抗体及其衍生物,研究重点在于优化 RIT 的疗效与安全性^[45-46]。初期研究使用 ¹¹¹In 和 ⁹⁰Y

两种核素分别标记 Siglec-2 靶向人源化抗体 epratuzumab,获得了放射性治疗探针 ¹¹¹In-epratuzumab 和 ⁹⁰Y-epratuzumab^[21],其肿瘤靶向性与治疗可行性在 NHL 患者中得以验证。然而,此类基于完整 IgG 抗体的 RIT 常面临一个关键瓶颈:剂量限制性骨髓毒性。为克服此瓶颈,研究转向治疗策略优化。例如,通过设计更灵活的药物结构来优化药代动力学。Weber 等^[47]使用 ¹⁷⁷Lu 标记聚乙二醇修饰的人源化抗 Siglec-2 双特异性抗体(¹⁷⁷Lu-huRFB4 Db-PEG),并与利妥昔单抗联用。该策略在临床前模型中有

效降低了骨髓毒性,同时保留了抗肿瘤活性,但因其操作相对复杂(需两步给药),在NHL中的临床应用转化仍处于早期发展阶段。另一创新思路是使用抗体衍生物来替换完整抗体,Griffiths等^[49]以⁹⁰Y标记epratuzumab抗体衍生物获得了探针⁹⁰Y-DOTA-hLL2,该探针在NHL动物模型的治疗中显著改善了治疗窗口。

3.2 Siglec-3靶向治疗探针

Siglec-3(CD33)靶向治疗探针目前在AML领域已从单一RIT疗法迈向更精准的RIT联合免疫治疗的新阶段,为化疗不耐受的患者尤其是老年患者提供了新的选择。早期研究通过使用核素标记Siglec-3靶向抗体来探索靶向放射免疫治疗的可能性。Walte等^[50]开发的²¹¹At-antiCD33探针在正常小鼠模型中展现出良好的体内稳定性和安全性,未引起正常器官的显著放射性损伤,符合靶向 α 粒子治疗的要求,为靶向 α 粒子治疗在AML中的应用提供了初步依据。随后的临床研究进一步证实了²²⁵Ac-lintuzumab的单药抗白血病活性。I期和II期临床试验结果表明,²²⁵Ac-lintuzumab单药在所有剂量水平上均具有抗白血病活性,但其疗效与骨髓抑制等不良反应之间存在明显的剂量依赖关系^[51-53]。为突破此瓶颈,联合治疗策略成为新的研究方向。免疫治疗的加入使得 α 粒子治疗从单纯杀伤变成免疫激活,使治疗效果得到有效提升。Herrero等^[54]将Siglec-3靶向域与IL-15融合后使用⁸⁹Zr进行标记,获得探针⁸⁹Zr-DFO-CD33xIL15。该探针不仅靶向白血病细胞,更通过IL-15信号通路激活NK细胞和T

细胞。研究结果表明,⁸⁹Zr-DFO-CD33xIL15在AML模型中能够靶向白血病细胞,并激活体内免疫细胞,展现出显著的免疫介导抗肿瘤效应。这一创新研究凸显了免疫PET显像在指导“靶向-免疫”双功能分子开发中的重要作用,为AML的下一代治疗策略提供了新思路。

4 总结与展望

近年来,关于Siglec家族放射性核素诊疗探针的研究取得了显著进展,为肿瘤、炎症及自身免疫性疾病的精准诊断与治疗提供了新的思路和工具。Siglec家族成员在免疫调节中的重要作用使其成为极具潜力的诊疗靶点,凭借放射性核素探针的高特异性及无创成像优势,其在疾病诊疗中展现出广阔的应用前景。目前,针对Siglec家族成员的探针研究已涵盖多种成像方式和治疗策略,并在多种临床前模型及早期临床试验中验证了其靶向能力与诊疗潜力。

然而,该领域的多数探针尚处于临床前阶段,向临床转化仍存在一些关键问题,需进一步优化其合成工艺、稳定性、靶向特异性以及药代动力学等特性。为应对上述挑战,未来的研究应聚焦以下方向:①深入解析Siglec-唾液酸轴的作用机制,明确不同Siglec成员在疾病微环境中的表达及信号转导路径,为探针设计提供更精准的靶点与生物学依据;②构建多模态探针,整合PET/SPECT成像与光学、磁共振等多模态技术,进一步提升探针的成像分辨率,便于获得高空间分辨率、软组织对比度和分子水平的高灵敏度生物信息;③优化标记策略与核素

表2 Siglec靶向放射性治疗药物概况

Table 2 Overview of Siglec-targeted radiopharmaceuticals for therapy

Target site	Probe	Classification	Application	Research phase
Siglec-2	⁹⁰ Y-DOTA-hLL2	Monoclonal antibody	Non-Hodgkin's lymphoma	Preclinical ^[21]
	⁹⁰ Y-Bz-DTPA-hLL2	Monoclonal antibody	Non-Hodgkin's lymphoma	Phase II ^[49]
	⁹⁰ Y-Mx-DTPA-hLL2	Monoclonal antibody	Non-Hodgkin's lymphoma	Phase II ^[49]
	⁹⁰ Y-DOTA-hLL2	Monoclonal antibody	Non-Hodgkin's lymphoma	Phase II ^[49]
	⁹⁰ Y-DOTA-epratuzumab	Monoclonal antibody	Non-Hodgkin's lymphoma	Phase II ^[48]
	⁶⁴ Cu-DOTA-HB22.7	Monoclonal antibody	Non-Hodgkin's lymphoma	Preclinical ^[22]
	¹⁷⁷ Lu-huRFB4 Db	Bispecific antibody	B-cell non-hodgkin's lymphoma	Preclinical ^[47]
Siglec-3	⁶⁴ Cu-DOTA-10C6	Monoclonal antibody	Diffuse large B-cell lymphoma	Preclinical ^[23]
	²¹¹ At-AntiCD33	Monoclonal antibody	Acute myeloid leukemia	Preclinical ^[50]
	²²⁵ Ac-lintuzumab	Monoclonal antibody	Acute myeloid leukemia	Phase II ^[51]
	²¹³ Bi-lintuzumab	Monoclonal antibody	Multiple myeloma	Phase II ^[52]
	²²⁵ Ac-DOTA-lintuzumab	Monoclonal antibody	Recurrent non-Hodgkin's lymphoma	Phase I ^[53]
	⁸⁹ Zr-DFO-CD33xIL15(N72D)	Fusion protein	Acute myeloid leukemia	Preclinical ^[54]
	⁸⁹ Zr-DFO-CD33xIL15wt	Fusion protein	Acute myeloid leukemia	Preclinical ^[54]

选择,探索新型放射性核素标记技术,提升探针的放射化学产率、体内稳定性与靶向效率。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

李欣茹负责文献收集、文章的整体构思与写作以及图表绘制,并根据修改意见进行修订。林建国参与综述手稿的审核与修订,对文章的知识性内容作批评性审阅。邱玲负责统筹规划综述主题与框架,主导文章结构设计,提供资金支持并承担监督工作。

Author's Contributions:

LI Xinru was responsible for literature collection, conception, writing, chart drawing and revision. LIN Jianguo participated in the review and revision of the manuscript, and conducted proofreading. QIU Ling was responsible for conception, revision, financial support, and supervision.

[参考文献]

- [1] CROCKER P R, PAULSON J C, VARKI A. Siglecs and their roles in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(4): 255-266
- [2] 吴则攀, 逢越, 李庆伟. Siglecs在免疫信号调节与免疫病理中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(8): 1059-1067
WU Z P, PANG Y, LI Q W. Siglecs in immune signal regulation and immunopathology[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2023, 39(8): 1059-1067
- [3] MANTUANO N R, LÄUBLI H. Sialic acid and Siglec receptors in tumor immunity and immunotherapy[J]. *Semin Immunol*, 2024, 74/75: 101893
- [4] YU Y Y, PENG W J. Recent progress in targeting the sialylated glycan - SIGLEC axis in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(5): 369-384
- [5] LI X C, TIAN W Z, JIANG Z X, et al. Targeting CD24/Siglec-10 signal pathway for cancer immunotherapy: recent advances and future directions [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(2): 31
- [6] LÄUBLI H, NALLE S C, MASLYAR D. Targeting the siglec-sialic acid immune axis in cancer: current and future approaches [J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(12): 1423-1432
- [7] HUANG Q Q, HUANG G. Advances in radiopharmaceuticals for precision medicine: a global and Chinese perspective[J]. *LabMed Discovery*, 2024, 1(2): 100031
- [8] 夏鹏, 唐立钧, 丁重阳, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT预测肺癌EGFR基因突变状态的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(6): 875-879
XIA P, TANG L J, DING C Y, et al. Research progress of ¹⁸F-FDG PET/CT in predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma[J]. *Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)*, 2022, 42(6): 875-879
- [9] 张晓军, 王峰. 儿童难治性神经母细胞瘤核素诊疗一体化研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(2): 296-301
ZHANG X J, WANG F. Advances in theranostics of refractory neuroblastoma in children[J]. *Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)*, 2022, 42(2): 296-301
- [10] GRAY M A, STANCZAK M A, MANTUANO N R, et al. Targeted glycan degradation potentiates the anticancer immune response in vivo[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1376-1384
- [11] JAGODA E M, BASULI F, OLKOWSKI C, et al. Immuno-PET imaging of siglec-15 using the zirconium-89-labeled therapeutic antibody, NC318 [J]. *Mol Imaging*, 2023, 2023: 3499655
- [12] VAN HOUTUM E J H, BÜLL C, CORNELISSEN L A M, et al. Siglec signaling in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 790317
- [13] PILLAI S, NETRAVALI I A, CARIAPPA A, et al. Siglecs and immune regulation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 357-392
- [14] 谢永乐, 谢作权. 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素的生物学功能及其在抗肿瘤中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(8): 850-857
XIE Y L, XIE Z Q. Biological function of sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins and its role in anti-tumor therapy[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2021, 28(8): 850-857
- [15] 彭燕, 唐奇, 冯振卿. Siglec-9对肿瘤发展的影响及在肿瘤靶向治疗和影像诊断中的应用[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(4): 429-433
PENG Y, TANG Q, FENG Z Q. Effect of Siglec-9 on tumor progression and its application in targeted therapy and imaging diagnosis of tumors[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2021, 34(4): 429-433
- [16] WANG J Y, MANNI M, BÄRENWALDT A, et al. Siglec receptors modulate dendritic cell activation and antigen presentation to T cells in cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 828916
- [17] 朱武, 刘香, 王芙艳. 调节NK细胞抗肿瘤能力的新靶点: Siglec-7和Siglec-9[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(4): 447-454

- ZHU W, LIU X, WANG FY. Novel targets for regulating the anti-tumor capacity of NK cells: Siglec-7 and Siglec-9 [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(4): 447-454
- [18] WANG J, SUN J W, LIU L, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 656-666
- [19] O'NEILL A S G, TERRY S Y A, BROWN K, et al. Non-invasive molecular imaging of inflammatory macrophages in allograft rejection [J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(1): 69
- [20] HONG S L, YU C H, WANG P, et al. Glycoengineering of NK cells with glycan ligands of CD22 and selectins for B-cell lymphoma therapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(7): 3603-3610
- [21] SHARKEY R M, BRENNER A, BURTON J, et al. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with ⁹⁰Y-DOTA humanized anti-CD22 IgG (⁹⁰Y-Epratuzumab): do tumor targeting and dosimetry predict therapeutic response? [J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(12): 2000-2018
- [22] MARTIN S M, O'DONNELL R T, KUKIS D L, et al. Imaging and pharmacokinetics of (64)Cu-DOTA-HB22.7 administered by intravenous, intraperitoneal, or subcutaneous injection to mice bearing non-Hodgkin's lymphoma xenografts [J]. *Mol Imaging Biol*, 2009, 11(2): 79-87
- [23] ETIENNE F, BERTHAUD M, NGUYEN F, et al. SPECT-CT imaging of dog spontaneous diffuse large B-cell lymphoma targeting CD22 for the implementation of a relevant preclinical model for human [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 20
- [24] SHI H P, GAO L, ZHANG W L, et al. Identification and validation of a siglec-based and aging-related 9-gene signature for predicting prognosis in acute myeloid leukemia patients [J]. *BMC Bioinformatics*, 2022, 23(1): 284
- [25] SATOMAA T, PYNNÖNEN H, AITIO O, et al. Targeting CD33⁺ acute myeloid leukemia with GLK-33, a lintuzumab-auristatin conjugate with a wide therapeutic window [J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(8): 1073-1083
- [26] SARGUR MADABUSHI S, ZURO D, BROOKS J, et al. ⁶⁴Cu-DOTA-anti-CD33 PET-CT imaging for acute myeloid leukemia and image-guided treatment [J]. *Blood*, 2018, 132: 2747
- [27] ALLEN K J H, JIAO R B, LI J, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of ⁸⁹Zirconium-labeled lintuzumab molecule [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6589
- [28] AMATO M P, PORTACCIO E. Multiple sclerosis in 2024: evolving evidence and new hopes [J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(1): 17-18
- [29] SIEBOLD K, GÖBEL L, KONKEN C P, et al. Design and synthesis of a sialic acid-derived tracer for ¹⁸F-PET multiple sclerosis imaging [J]. *Eur J Org Chem*, 2025, 28(9): e202401381
- [30] LI X G, AUTIO A, AHTINEN H, et al. Translating the concept of peptide labeling with 5-deoxy-5-[¹⁸F]fluororibose into preclinical practice: ¹⁸F-labeling of Siglec-9 peptide for PET imaging of inflammation [J]. *Chem Commun*, 2013, 49(35): 3682-3684
- [31] 张卓晨,段小江,廖栩鹤,等. 前列腺癌新型PET探针 Al ¹⁸F-PSMA-137 标记方法的优化 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(4): 206-210
- ZHANG Z C, DUAN X J, LIAO X H, et al. Optimization of the labeling method for a novel prostate cancer PET probe Al ¹⁸F-PSMA-137 [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2023, 43(4): 206-210
- [32] GLAROS E, FOOT J, RAYNER B, et al. Targeting vascular adhesion protein-1 and myeloperoxidase with a dual inhibitor SNT-8370 in preclinical models of inflammatory disease [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3430
- [33] LI H, DU S Y, NIU P P, et al. Vascular adhesion protein-1 (VAP-1)/semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO): a potential therapeutic target for atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 679707
- [34] CHEN C Q, ZHONG W T, ZHENG H, et al. The role of VAP-1 in cardiovascular disease: a review [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1549157
- [35] AALTO K, AUTIO A, KISS E A, et al. Siglec-9 is a novel leukocyte ligand for vascular adhesion protein-1 and can be used in PET imaging of inflammation and cancer [J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3725-3733
- [36] VIRTANEN H, AUTIO A, SIITONEN R, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Siglec-9-a new imaging tool to detect synovitis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 308
- [37] SILVOLA J M U, VIRTANEN H, SIITONEN R, et al. Leukocyte trafficking-associated vascular adhesion protein 1 is expressed and functionally active in atherosclerotic plaques [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35089
- [38] VIITANEN R, MOISIO O, LANKINEN P, et al. First-in-humans study of (68)Ga-DOTA-siglec-9, a PET ligand targeting vascular adhesion protein 1 [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 577-583
- [39] VIITANEN R, VIRTANEN H, LILJENBÄCK H, et al. [(68)Ga]Ga-DOTA-siglec-9 detects pharmacodynamic changes of FAP-targeted IL2 variant immunotherapy in B16-FAP melanoma mice [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 901693
- [40] JAHANDIDEH A, VIRTA J, LI X G, et al. Vascular adhesion protein-1-targeted PET imaging in autoimmune myocarditis [J]. *J Nucl Cardiol*, 2023, 30(6): 2760-2772

- [41] BHOWMIK A A, HEIKKILÄ T R H, POLARI L, et al. Detection of intestinal inflammation by vascular adhesion protein-1-targeted [^{68}Ga]Ga-DOTA-siglec-9 positron emission tomography in murine models of inflammatory bowel disease[J]. *Mol Imaging Biol*, 2024, 26(2): 322–333
- [42] PETZINNA S M, BAUER C J, SCHÄFER V S. Vascular adhesion protein 1 in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica[J]. *Front Med*, 2024, 11: 1448157
- [43] PETZINNA S M, KÜPPERS J, SCHEMMER B, et al. Case report: detecting giant cell arteritis in [^{68}Ga] Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1501790
- [44] ZHANG S Q, WANG X K, GAO X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 1
- [45] KOKALAKI E, MA B, FERRARI M, et al. Dual targeting of CD19 and CD22 against B-ALL using a novel high-sensitivity aCD22 CAR[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(7): 2089–2104
- [46] ZHAO L J, LI S H, WEI X Y, et al. A novel loop-structure-based bispecific CAR that targets CD19 and CD22 with enhanced therapeutic efficacy against B-cell malignancies[J]. *Protein Cell*, 2025, 16(3): 227–231
- [47] WEBER T, BÖTTICHER B, ARNDT M A E, et al. Pre-clinical evaluation of a diabody-based ^{177}Lu -radioimmunoconjugate for CD22-directed radioimmunotherapy in a non-Hodgkin lymphoma mouse model[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(2): 296–304
- [48] BODET-MILIN C, KRAEBER-BODÉRE F, DUPAS B, et al. Evaluation of response to fractionated radioimmunotherapy with ^{90}Y -epratuzumab in non-Hodgkin's lymphoma by ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. *Haematologica*, 2008, 93(3): 390–397
- [49] GRIFFITHS G L, GOVINDAN S V, SHARKEY R M, et al. ^{90}Y -DOTA-hLL2: an agent for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(1): 77–84
- [50] WALTE A, SRIYAPUREDDY S, KRULL D, et al. (211) At-antiCD33 in NMRI nu/nu mice. Biodistribution, *in vivo* stability and radiotoxicity[J]. *Nuklearmedizin*, 2011, 50(5): 214–220
- [51] ATALLAH E L, OROZCO J J, CRAIG M, et al. A phase 2 study of actinium-225 (^{225}Ac)-lintuzumab in older patients with untreated acute myeloid leukemia (AML)- interim analysis of 1.5 $\mu\text{Ci}/\text{kg}/\text{dose}$ [J]. *Blood*, 2018, 132 (Supplement 1): 1457
- [52] JURCIC J G. Targeted alpha-particle therapy for hematologic malignancies[J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2019, 50(4 Suppl 1): S53–S57
- [53] ROSENBLAT T L, MCDEVITT M R, CARRASQUILLO J A, et al. Treatment of patients with acute myeloid leukemia with the targeted alpha-particle nanogenerator actinium-225-lintuzumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2030–2037
- [54] HERRERO ALVAREZ N, MOLVI Z, LUPO K, et al. ^{89}Zr -immunoPET-guided selection of a CD33xIL15 fusion protein optimized for antitumor immune cell activation and *in vivo* tumour retention in acute myeloid leukaemia[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(13): 4001–4014

(收稿: 2025-08-18; 修回: 2025-11-21; 录用: 2025-12-01)

(本文编辑: 唐震)