·综述·

靶向肿瘤 CLDN18.2 分子影像探针的研究进展

麻浩群[1,2],彭渲惠[1,2],郑　梦[1,2],王　燕[1,2],缪丽燕[1,2*]
(1 苏州大学附属第一医院临床药理实验室,苏州 215006; 2 苏州大学药学院,苏州 215123)

[摘要] 近年来,以 Claudin 18.2(CLDN18.2)为靶点的抗肿瘤治疗已成为研究热点。尽管部分靶向 CLDN18.2 的药物已进入临床应用,并展现出良好的疗效,但其疗效高度依赖于靶点的表达水平。因此,开发具有高灵敏性与高特异性的 CLDN18.2 分子影像探针,对于实现肿瘤的早期发现、患者筛选与分层治疗以及疗效的动态监测具有重要意义。本文系统梳理了近年来围绕 CLDN18.2 靶点开发的分子影像探针的研究进展,旨在为该类诊断型药物的持续优化及其临床转化提供理论支持与实践参考。

[关键词] CLDN18.2;分子影像探针;放射性核素;肿瘤诊断;靶向治疗;临床应用
[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)16－1712－08

Research advances in molecular imaging probes targeting CLDN18.2 in tumors

MA Hao-qun[1,2], PENG Xuan-hui[1,2], ZHENG Meng[1,2], WANG Yan[1,2], MIAO Li-yan[1,2*]
(1 *Clinical Pharmacology Research Laboratory, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou* 215006, *China*; 2 *College of Pharmaceutical Sciences, Suzhou University, Suzhou* 215123, *China*)

[**Abstract**] Claudin 18.2 (CLDN18.2) has emerged as a promising molecular target for anti-tumor therapy, drawing considerable attention in recent years. Although several CLDN18.2-targeted therapeutics have already entered clinical practice and shown good efficacy, their efficacy is closely correlated with the expression level of the target. Consequently, the development of molecular imaging probes with high sensitivity and specificity for CLDN18.2 is of great significance for the early detection of tumors, stratification of patients, and real-time monitoring of therapeutic response. This review systematically summarizes recent advances in the development of CLDN18.2-targeted molecular imaging probes, aiming to provide a theoretical framework to support the future design and clinical translation of diagnostic radiopharmaceuticals.

[**Key words**] CLDN18.2; molecular imaging probe; radionuclide; tumor diagnosis; targeted therapy; clinical application

在肿瘤诊疗领域,早期发现与精准分期是提高患者生存率的关键环节。然而,现有诊断方法仍存在明显短板。传统的影像学检查如计算机断层成像(computed tomography,CT)和磁共振成像(magnetic resonance imagine,MRI)等,虽然能够提供肿瘤的形态学信息,但往往难以在肿瘤早期阶段发现病变,且无法准确判断肿瘤的生物学特性[1-2];而病理活检虽具有分子诊断能力,但受取样偏差和肿瘤异质性干扰,导致诊断结果准确性受限[3]。相比之下,分子影像技术通过特异性靶向探针实现“无创可视化活检”,可以动态追踪肿瘤的空间分布,为肿瘤精准诊疗提供了全新视角。在这类技术中,选择表达特异性高、正常组织背景低的靶点至关重要。

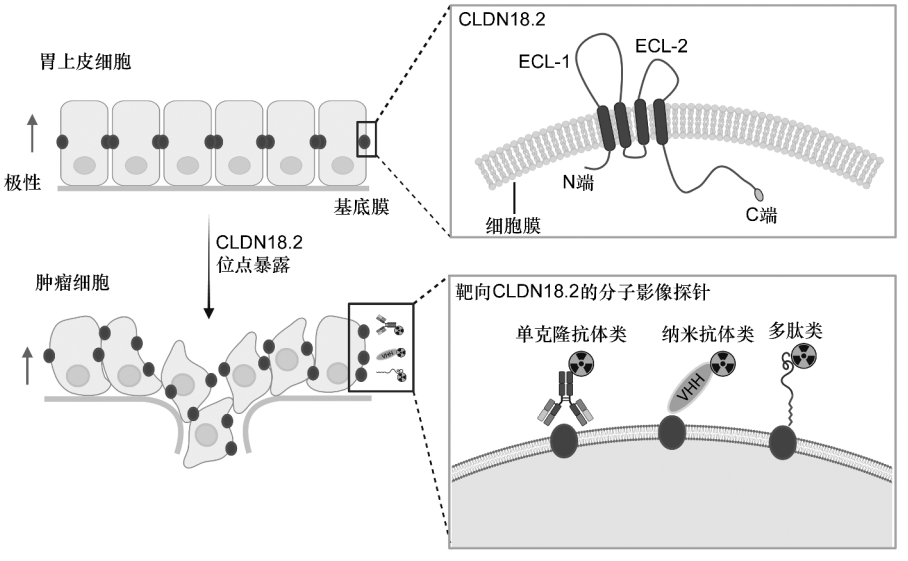
Claudin 18.2(CLDN18.2)作为 Claudin 蛋白家族的重要成员,正常仅存于胃黏膜壁细胞[4],在胃癌等肿瘤中高表达且与恶性程度正相关,这种“正

[基金项目] 国家自然科学基金区域重点资助项目(U24A20765);苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2023004)
[作者简介] 麻浩群,女,硕士,研究方向:分子影像与临床药学。E-mail:mahaoqun0926@163.com。
[通讯作者] *缪丽燕,女,博士,教授,博士生导师,研究方向:个体化药物治疗与临床药理、基于同位素示踪技术的物质平衡与影像学。联系电话:(0512)62062623,E-mail:miaolysuzhou@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.005

常组织限制性-肿瘤广泛性”的表达特征,使其成为极具开发潜力的肿瘤特异性靶标。CLDN18.2 分子影像探针的开发有助于早期肿瘤检测及个体化治疗方案设计。目前,针对 CLDN18.2 的分子影像探针的研究已取得显著进展。基于抗体、单链抗体、肽类分子等不同平台的分子探针已被成功开发,并在临床前研究中展示了良好的成像效果和高靶向性。本文基于 CLDN18.2 的生物学特性,重点综述了近年来以 CLDN18.2 为靶点的各类探针的设计、优化和临床前评估成果,同时探讨其在肿瘤早期诊断、分期评估、疗效监测等方面的潜在应用前景,以期为未来靶向 CLDN18.2 的诊断型药物研究提供思路。

1 CLDN18.2 的分子结构和表达特点

1.1 CLDN18.2 的分子结构 CLDN18.2 是 Claudin 蛋白家族的重要成员,是一类存在于上皮和内皮紧密连接中的整合素膜蛋白[4],见图 1。2008 年,Sahin 等[5]首次发现了 Claudin 蛋白家族的其中一个亚型 CLDN18.2,并系统性检测了 CLDN18.2 在人体中的表达情况,发现其只在胃黏膜细胞以及十二指肠的帕内特细胞内表达,正常情况下在胃干细胞及其他健康组织中表达极低或基本不表达。



图片来自 BioRender 网站(https://app.biorender.com/)

图 1 CLDN18.2 的分子结构及结合的分子影像探针类型

CLDN18.2 蛋白具有典型的 4 次跨膜拓扑结构,其分子组成包括 4 个跨膜结构域(transmembrane domains,TMDs,TM1 ~ TM4)、2 个细胞外环(extracellular loops,ECL,ECL1 和 ECL2)以及位于细胞质内的 N 末端和 C 末端[5-6]。其中,TM1 ~ TM4 以 α 螺旋形式嵌入细胞膜脂质双层,在维持细胞极性、调控细胞旁路通透性及介导跨膜信号转导中发挥关键作用。ECL1 含有特定的电荷选择性滤器,决定离子通过紧密连接的选择性;而 ECL1 和 ECL2 均含有高度可变的构象柔性区域,这些区域通过特异性分子识别 CLDN18.2 蛋白间的相互作用,促使相邻细胞膜上的 CLDN18.2 分子以高亲和力协同组装,最终形成功能性紧密连接结构[5-7]。

1.2 CLDN18.2 表达特点及其生物学意义 CLDN18.2 蛋白在正常组织中呈现严格受限的表达模式,但在多种人类恶性肿瘤中表现出显著的异位激活特征。在肿瘤发生发展过程中,CLDN18.2 介导的紧密连接结构被破坏,导致其特异性抗原表位暴露于肿瘤细胞表面[8]。临床病理学研究证实,CLDN18.2 参与肿瘤细胞的增殖、分化和迁移[5,9],在多种上皮源性恶性肿瘤中呈现显著上调表达,包括但不限于:胃癌(38% ~ 80%)[10-11]、胰腺癌(50% ~ 60%)[12-14]、食管癌(30% ~ 50%)[15]、卵巢癌(24% ~ 30%)[16]、肺癌(4% ~ 8%)[17]、结直肠癌[18-19]、乳腺癌[20]等,其表达水平与肿瘤恶性程度呈正相关[21]。值得注意的是,在胃癌患者群体中,CLDN18.2 的表达率可达 50% 以上,部分人群甚至高达 80%,且在原发灶和转移灶中均能检测到其稳定表达[5,22]。基于这些特征,CLDN18.2 被认为是开发新型抗肿瘤药物极具前景的分子靶点。

目前已有部分针对 CLDN18.2 的靶向药物用于临床,包括单克隆抗体(monoclonal antibody,mAb,如 zolbetuximab/IMAB362[23])、抗体偶联药物(antibody drug conjugates,ADCs,如 AMG910[24])、双特异性抗体(bispecific antibody,BsAb,如 Q-1802[25])及 CAR-T 细胞疗法(如 CT041[26])等。然而临床实践发现仅约 40% 的患者对 CLDN18.2 靶向治疗产生应答,患者响应率与 CLDN18.2 的表达水平呈正相关,高表达患者往往展现出更优的无进展生存期和总生存期获益,而低表达群体应答有限[27]。这一现状凸显了精准评估靶点表达的重要性。治疗前采用 CLDN18.2 分子影像探针进行检测,不仅可实现肿瘤的早期诊断,更能通过明确患者靶点表达特征,为个体化治疗方案的制定提供关键依据,进而提升靶向治疗的精准性与临床获益。

2 基于 CLDN18.2 靶点的特异性分子影像探针的开发及应用

2.1 mAb 类靶向 CLDN18.2 特异性分子影像探针 mAb 凭借高亲和力和特异性,是目前 CLDN18.2 靶向探针的主要形式。其中,zolbetuximab(又称 claudiximab,开发代号 IMAB362)是研究最深入的 CLDN18.2 mAb,能特异性结合肿瘤细胞膜上的 CLDN18.2,诱导触发抗体依赖性细胞毒性和补体依赖性细胞毒性,从而引发肿瘤细胞死亡。

Wang 等[28-29]利用放射性核素 ^{131}I 和 ^{125}I 对 zolbetuximab 进行标记,构建联合诊疗的免疫探针。[^{125}I]I-zolbetuximab 对 CLDN18.2 阳性 MKN45CLDN18.2 细胞具有高特异性结合能力(饱和摄取达 25%),放射化学纯度超过 99%,体外稳定性佳,SPECT/CT 成像显示肿瘤蓄积明显,背景低。[^{125}I]I-zolbetuximab 可用于 CLDN18.2 表达的无创监测;[^{131}I]I-zolbetuximab 则通过 β 射线实现剂量依赖的治疗,在胃癌模型中,高剂量组肿瘤抑制率近 60%,显著延长小鼠生存期(中位生存期约 50 d *vs* 对照组 <30 d)。然而,该探针在体内的半衰期较长(约 69 h),循环时间延长可能增加非靶器官的辐射暴露和不良反应风险。因此,未来优化须在延长滞留时间和控制背景辐射之间寻求平衡,以提升安全性和临床适用性。

北京大学肿瘤医院杨志团队利用去铁胺(deferoxamine,DFO)将^{89}Zr 标记至人源化抗 CLDN18.2 抗体 TST001,构建了高纯度、高稳定性的免疫正电子发射断层成像(positron emission computed tomography,PET)探针[^{89}Zr]Zr DFO TST001[30]。该探针在 BGC823$^{CLDN18.2}$小鼠模型中显示出显著特异性:24 ~ 96 h 时肿瘤摄取值显著高于阴性对照[SUV_{mean}:(1.11 ± 0.02) *vs* (0.49 ± 0.03),P = 0.001 6],且成像背景低、肿瘤/肌肉比高,可实现清晰的显像质量。基于此,该团队进一步通过 DOTA 连接将放疗核素^{177}Lu 标记至 TST001,开发了[^{177}Lu]Lu DOTA TST001 放射免疫治疗探针[31]。该探针在 BGC823$^{CLDN18.2}$和 AGS$^{CLDN18.2}$异种移植物模型中,72 h 内肿瘤摄取峰值达 14.3% ~ 16.0 % ID·cc^{-1},5.55 与 11.10 MBq [^{177}Lu]Lu-DOTA-TST001 均显著抑瘤,其中高剂量组疗效更佳。病理评估显示肿瘤组织破坏、细胞增殖下降,而心脏、肝脏、脾脏等重要器官无明显毒性,血液生化指标正常,显示短期安全性良好,具备临床转化潜力。

北京大学肿瘤医院杨志团队同时还开展了另一项平行研究,构建了 CLDN18.2 靶向 PET 探针[^{124}I]18B10(10L)[32],并开展首个人体临床试验,纳入 17 例消化系统肿瘤患者(12 例胃癌、4 例胰腺癌、1 例胆管癌)。PET 显像结果显示,肿瘤 SUV_{max}范围为 0.4 ~ 19.5,证明探针能有效识别 CLDN18.2 阳性病变。亚组分析显示不同转移病灶的 SUV_{max}存在显著差异(P < 0.000 1),其中卵巢转移 SUV_{max}最高(约 23.7),肺转移最低(约 1.5)。此外,未经 CLDN18.2 靶向治疗的病灶 SUV_{max}明显高于已接受治疗者[(6.00 ± 7.38) *vs* (2.37 ± 1.43),P = 0.042],表明该探针可用于动态评估治疗响应。上述结果证实,[^{124}I]-18B10(10L)可实现全身 CLDN18.2 表达的无创显像,并且通过 SUV 定量差异,有潜力用于疗效监测或治疗方案优化,为 CLDN18.2 阳性消化系统肿瘤的精准诊疗提供重要支持。

Zhao 等[33]开发了特异性 CLDN18.2 mAb 5C9,构建了双模态分子探针^{124}I-5C9 和 FD1080-5C9,用于肿瘤精准诊断与手术导航。在异种移植模型中,^{124}I-5C9 PET/CT 成像清晰显示了皮下 CLDN18.2 阳性肿瘤,SUV_{max}为(2.25 ± 0.30),显示出良好的特异性;FD1080-5C9 近红外荧光成像则可实时引导手术切除病灶。联合使用这 2 种探针,能够在原位 CLDN18.2 阳性肿瘤模型中实现完整的肿瘤切除,验证了“诊断与手术导航(DGS)”的概念。该策略为 CLDN18.2 阳性胃癌及其他恶性肿瘤的精准检测和手术导航提供了实用的分子影像方案。

综上所述,靶向 CLDN18.2 的 mAb 类探针具有高特异性与强亲和力,可精准识别靶抗原并减少非

靶干扰。但其分子量较大(约 150 kDa),导致体内循环时间延长(如 zolbetuximab 半衰期达 69 h),易造成血液及正常组织滞留,既增加非靶器官辐射风险,又降低成像对比度。较大的分子量同时限制其向实体瘤深部穿透,尤其对致密肿瘤组织的靶向蓄积效率较低,可能影响微小病灶的检出和疗效。此外,mAb 类探针的制备与标记复杂性较高,mAb 的人源化改造、放射性核素偶联(如^{89}Zr-DFO、^{177}Lu-DOTA)须严格控制反应条件以保证纯度和稳定性,工艺复杂度较高,规模化生产难度较大。总之,mAb 类探针在 CLDN18.2 阳性肿瘤的特异性诊疗中具有不可替代的优势,但其药动学特性和穿透性限制仍须通过分子工程改造(如片段化、融合修饰)或标记策略优化进一步突破,以提升临床适用性。

2.2 多肽类靶向 CLDN18.2 特异性分子影像探针 相较于 mAb,多肽探针凭借合成简便、组织穿透性强、血液清除迅速及免疫原性低等优势,在分子成像领域展现出独特潜力。Wang 等[34]采用噬菌体展示技术,从 1 000 亿肽库中筛选获得 CLDN18.2 特异性七肽 T37,并构建了[^{68}Ga]Ga-DOTA-T37 和 FITC-T37 探针。细胞实验显示,FITC-T37 与 BGC823CLDN18.2 细胞的亲和常数(K_d)为 5.706 μmol·L^{-1},且可被未标记 T37 竞争性抑制,验证了其靶向特异性。荷瘤鼠体内实验证实了[^{68}Ga]Ga-DOTA-T37 能特异性靶向 CLDN18.2 阳性肿瘤组织,肿瘤摄取峰值 15 min 时的 SUV_{max}为(0.48 ± 0.01)。药动学研究表明,该探针在体内清除迅速,肾脏摄取在 5 min 时达到(9.35 ± 2.03)% ID·g^{-1},120 min 降至(1.73 ± 0.10)% ID·g^{-1},主要通过肾脏代谢,其他脏器未见明显放射性蓄积。安全性评估显示,高剂量(37 MBq)注射后,小鼠重要脏器未见明显损伤,HE 染色无异常,人体辐射剂量估算为 0.010 5 mSv·MBq^{-1},证实其生物安全性良好。然而,该探针在体内稳定性较差,尿液中 15 和 120 min 的化学放射纯度分别为(83.52 ± 1.76)% 和(72.54 ± 2.20)%;血液中 15 min 为(73.41 ± 1.80)%,60 min 降至(34.48 ± 0.15)%,120 min 时放射性已无法检出,推测可能与蛋白酶水解相关。综上所述,[^{68}Ga]Ga-DOTA-T37 作为 CLDN18.2 特异性探针,具有良好的靶向特异性和生物安全性,但其体内稳定性有待提高。未来可通过优化肽序列或结构修饰等策略,提升其稳定性和临床应用价值。

2.3 纳米抗体类靶向 CLDN18.2 特异性分子影像探针 纳米抗体是天然存在的抗原识别结构域,主要存在于羊驼、美洲驼和骆驼中[35],在各种条件下高度稳定,表现出很强的结合亲和力,并且可以在细菌、酵母和哺乳动物表达系统中高产量表达,具有分子量小(12 ~ 15 kDa)、穿透力强和快速代谢的显著优势[36],在术中荧光成像和 PET 显像等领域展现出广阔应用前景。

Wei 等[37]针对胃癌治疗靶点 CLDN18.2,成功制备人源化纳米抗体 hu19V3,并用^{68}Ga、^{64}Cu 和^{18}F 标记,构建出 3 种靶向显像剂——[^{68}Ga]Ga-NOTA-hu19V3、[^{64}Cu]Cu-NOTA-hu19V3 与[^{18}F]F-hu19V3。三者放射化学性质良好,满足体内成像需求。其中,[^{68}Ga] Ga-NOTA-hu19V3 可快速清晰勾勒相关肿瘤轮廓,在人源肿瘤异种移植模型中诊断价值卓越;[^{64}Cu] Cu-NOTA-hu19V3 肾脏蓄积随时间降低,延迟显像对比度显著提升;[^{18}F] F-hu19V3 合成条件温和,能精准识别肺部播散性病灶,通过泌尿与肝胆系统双重途径清除。多项研究结果与体内成像数据高度一致,证实了 3 种显像剂在 CLDN18.2 表达可视化中的可靠性。综上所述,以 hu19V3 为基础的系列纳米抗体显像剂凭借各自独特的理化与生物学特性,为 CLDN18.2 阳性肿瘤的精准诊断提供了多元化策略,其中[^{68}Ga]Ga-NOTA-hu19V3 与[^{18}F]F-hu19V3 在临床转化中展现出互补潜力,前者适用于局部病灶的快速成像,后者可满足多中心临床试验的规模化应用需求,为 CLDN18.2 靶向治疗的患者筛选与疗效评估奠定了重要基础。

^{89}Zr 作为一种长半衰期(78.4 h)的正电子发射核素,与纳米抗体匹配性好,能够适配纳米抗体及抗体片段清除相对缓慢但靶向性强的特点,可实现延迟显像,充分反映探针在体内的靶向分布与肿瘤蓄积情况。Zhong 等[38]通过噬菌体展示技术筛选获得特异性重链抗体的重链可变区(variable domain of heavy chain of heavy-chain-antibody, VHH),经人源化改造后与人类 IgG1 Fc 片段融合,构建出纳米抗体 hu7v3-Fc,采用^{89}Zr 标记,成功构建新型纳米抗体探针[^{89}Zr]Zr-hu7v3-Fc。该探针与 CLDN18.2 结合亲和力优异,显著优于基准药物,且仅特异性识别 CLDN18.2 阳性细胞及胃黏膜组织,无交叉反应。功能实验证实其可高效诱导相关细胞毒性。在动物模型中,[^{89}Zr]Zr-hu7v3-Fc 分子量小、肿瘤摄取快、穿透性高、肿瘤蓄积量高、肿瘤-肌肉比值高。治疗实验显示其对移植瘤生长抑制率显著优于等摩尔剂量的基准药物,安全性良好。[^{89}Zr]Zr-hu7v3-Fc 为

相关肿瘤提供精准显像工具,实现靶向治疗与疗效评估协同,其采用 VHH-Fc 融合设计策略,既保留了小分子探针的穿透优势,又整合了 Fc 片段的效应功能,这种设计思路为新一代 CLDN18.2 靶向探针的研发提供了重要借鉴。

Hu 等[39]构建了 3 种基于纳米抗体的重组抗体,均用^{89}Zr 标记,用于胃癌中 CLDN18.2 表达的无创成像与定量分析,分别是与聚组氨酸标签融合的重组单链抗体([^{89}Zr]Zr-VHH)、与白蛋白结合域融合的重组单链抗体([^{89}Zr]Zr-VHH-ABD)和与 IgG1-Fc 融合的重组单链抗体([^{89}Zr]Zr-VHH-Fc)。亲和力评估显示[^{89}Zr] Zr-VHH-Fc 最强,[^{89}Zr] Zr-VHH-ABD 次之,[^{89}Zr] Zr-VHH 最弱。PET 成像与生物分布研究证实,[^{89}Zr] Zr-VHH 清除过快,肿瘤摄取最低;后两者肿瘤蓄积较高,[^{89}Zr] Zr-VHH-ABD 在 24 h 肿瘤摄取达峰[(25.78 ± 5.60)% ID·g^{-1}],108 h 仍保持(13.73 ± 2.22)% ID·g^{-1};[^{89}Zr] Zr-VHH-Fc 72 h 达峰[(49.43 ± 9.86)% ID·g^{-1}],108 h 时仍高达(40.13 ± 9.50)% ID·g^{-1},且其靶向特异性经阻断实验得到验证。[^{89}Zr] Zr-VHH-ABD 的肿瘤-肝脏比值与[^{89}Zr] Zr-VHH-Fc 相当,但后者肝脏非特异性摄取较高,可能干扰检测,故[^{89}Zr] Zr-VHH-ABD 在平衡肿瘤摄取与背景干扰方面更具优势,成为临床转化优选探针,可为 CLDN18.2 靶向治疗的患者筛选与疗效评估提供关键影像学依据。

北京协和医院朱朝晖团队开发了靶向 CLDN18.2 的新型纳米抗体探针[^{68}Ga]Ga-PMD22,经临床前研究与初步临床转化验证,为 CLDN18.2 阳性胃肠道癌精准诊断提供新工具[40]。其制备采用定点标记策略,放射化学产率高,无须进一步纯化。体外稳定性良好,满足体内成像需求。细胞结合实验证实其对 CLDN18.2 阳性细胞结合能力强,靶向特异性经验证,MicroPET/CT 图像显示[^{68}Ga]Ga-PMD22 在 AGS$^{CLDN18.2}$和 BGC823$^{CLDN18.2}$荷瘤小鼠模型中迅速蓄积,1 h 时肿瘤摄取达峰值[(3.99 ± 0.66)% ID·g^{-1}],肿瘤与肌肉比值达(6.21 ± 2.58),成像对比度优异。生物分布数据表明其主要经肾脏排泄,胃组织有一定摄取,其他正常脏器摄取低且清除快。初步临床转化研究纳入 17 例胃肠道癌患者(15 例胃癌、1 例结肠癌、1 例直肠癌),结果显示,[^{68}Ga]Ga-PMD22 的人体有效辐射剂量为(1.68 × 10^{-2} ± 1.45 × 10^{-2}) mSv·MBq^{-1},安全性良好。其肿瘤摄取(SUV_{max}/$BKG_{stomach}$)与 CLDN18.2 免疫组化染色结果高度相关(r_s = 0.848,P < 0.01),诊断准确率达 93.3%,能弥补传统代谢显像不足。该探针为胃肠道癌相关评估提供关键技术支撑,其标记策略为其他探针开发提供参考。

北京大学肿瘤医院杨志团队构建了单域抗体分子探针[^{68}Ga]Ga-NC-BCH,该探针也采用定点标记策略,通过硫醇-马来酰亚胺反应实现定点标记,标记效率高且批间一致性良好[41]。放射化学纯度超过 98%,体内稳定性良好。研究纳入 11 例患者(10 例晚期胃癌、1 例晚期结肠癌),研究显示,[^{68}Ga]Ga-NC-BCH 的吸收与 CLDN18.2 的表达水平显著相关(r_s = 0.812,P < 0.01),PET/CT 检测到的阳性病灶的平均 SUV_{max} 在不同部位没有显著差异,未接受过 CLDN18.2 靶向治疗的患者阳性病灶的平均 SUV_{max} 明显高于接受过治疗的患者。在亚组分析中,[^{68}Ga]Ga-NC-BCH PET/CT 检测到的淋巴结和腹膜转移灶的靶标与背景比值明显高于[^{18}F]F-FDG PET/CT 检测的病灶,尤其对微小腹膜和胸膜转移灶检出效果更优。[^{68}Ga]Ga-NC-BCH 具备良好的安全性、靶向特异性及临床转化潜力,为 CLDN18.2 阳性胃肠道癌的全身评估、治疗筛选及疗效监测提供了精准影像学工具,尤其在转移灶检测中展现出优于传统代谢显像的独特优势。以 CLDN18.2 为靶点的分子影像探针见表 1。

表 1 以 CLDN18.2 为靶点的分子影像探针

探针类别	探针	动物模型	患者例数/n	结果	参考文献
mAb 类	[^{131}I]I-zolbetuximab、[^{125}I]I-zolbetuximab	BALB/c-MKN45-CLDN18.2	—	[^{131}I]I-zolbetuximab 对 CLDN18.2 阳性胃癌裸鼠模型表现出显著的抗肿瘤作用	[28-29]
mAb 类	[^{89}Zr]Zr-DFO-TST001	BALB/c-BGC823-CLDN18.2	—	[^{89}Zr]Zr-DFO-TST001 探针具有特异性靶向 CLDN18.2 的能力	[30]
mAb 类	[^{177}Lu]Lu-DOTA-TST001	BALB/c-BGC823-CLDN18.2、BALB/c-AGS-CLDN18.2	—	[^{177}Lu]Lu-TST001 探针在临床前胃癌模型中表现出显著疗效和低短期毒性	[31]

续表 1

探针类别	探针	动物模型	患者例数/n	结果	参考文献
mAb 类	[^{124}I]I-18B10(10L)	NOD/SCID-PDX-CLDN18.2	17	成功制备[^{124}I]I-18B10(10L),并在临床前研究中表现出高结合亲和力	[32]
mAb 类	[^{124}I]I-5C9、FD1080-5C9	BALB/c-BGC823-CLDN18.2	—	在 CLDN18.2 阳性原位肿瘤模型中同步施用^{124}I-5C9 和 FD1080-5C9 双模态探针,可实现肿瘤组织的完整切除	[33]
多肽类	[^{68}Ga]Ga-DOTA-T37	BALB/c-BGC823-CLDN18.2	—	[^{68}Ga]Ga-DOTA-T37 探针在体内特异性靶向 CLDN18.2 阳性组织和肿瘤	[34]
纳米抗体类	[^{68}Ga]Ga-NOTA-hu19V3、[^{64}Cu]Cu-NOTA-hu19V3、[^{18}F]F-hu19V3	BALB/c-CHO-CLDN18.2、BALB/c-CT26-CLDN18.2	—	[^{68}Ga]Ga-NOTA-hu19V3 与[^{18}F]F-hu19V3 在临床转化中展现出互补潜力	[37]
纳米抗体类	[^{89}Zr]Zr-VHH、[^{89}Zr]Zr-VHH-ABD、[^{89}Zr]Zr-VHH-Fc	NCG-CO-SNU620	—	[^{89}Zr]Zr-VHH-ABD 和[^{89}Zr]Zr-VHH-Fc 是合适的显像探针,具有高肿瘤摄取和低肝脏摄取	[39]
纳米抗体类	[^{89}Zr]Zr-hu7v3-Fc	CB17 SCID-SNU620、CB17SCID-MIAPaCa-2-CLDN18.2	—	与[^{89}Zr]Zr-zolbetuximab 相比,[^{89}Zr]Zr-hu7v3-Fc 具有更好的肿瘤穿透性和更快的肿瘤摄取速度	[38]
纳米抗体类	[^{68}Ga]Ga-PMD22	BALB/c-AGS-CLDN18.2、BALB/c-BGC823-CLDN18.2	17	[^{68}Ga]Ga-PMD22 在揭示 CLDN18.2 阳性胃肠道癌方面安全有效	[40]
纳米抗体类	[^{68}Ga]Ga-NC-BCH	BALB/c-AGS-CLDN18.2	11	[^{68}Ga]Ga-NC-BCH 在不同 CLDN18.2 表达水平的病灶中显示出显著差异	[41]

3 CLDN18.2 分子影像探针的临床应用

3.1 胃癌精准诊断 CLDN18.2 分子影像技术在肿瘤诊疗领域展现出独特的优势与潜力,尤其在胃癌精准诊断方面具有重要意义。其能够基于 CLDN18.2 在肿瘤细胞的特异性表达,精准识别微小转移灶(<5 mm),相较于传统 CT,分子影像探针对微小转移灶的检测灵敏度更高。传统 CT 受限于分辨率等因素,对微小转移灶的检测能力有限,容易造成漏诊,而 CLDN18.2 分子影像技术可有效弥补不足,提高早期诊断的准确性,为患者争取更早的治疗时机。此外,该技术还可视觉直观分辨全身所有肿瘤病灶(包括原发病灶和转移病灶)的 CLDN18.2 表达情况,在排除及检测远处转移病灶方面具有优势。同时,通过影像勾画,能够直接计算出 SUV_{max} 和 SUV_{mean},动态监测 CLDN18.2 的表达量,为临床及时更改治疗方案以及采取更为积极的治疗方法提供依据,存在显著的临床价值。在分子分型上,CLDN18.2 分子影像技术通过识别 CLDN18.2 阳性胃癌亚型的影像特征,有助于更精准地对胃癌进行分类。不同分子分型的胃癌在治疗方案选择和预后评估上存在差异,准确的分子分型能够指导临床医生制定更具针对性的治疗策略。然而,目前对于 CLDN18.2 阳性胃癌亚型影像特征的研究仍处于不断完善阶段,特征的精准性和稳定性有待进一步提升,以更好地服务于临床实践。

3.2 术中导航与边界界定 手术切除肿瘤组织是肿瘤临床治疗中的主要疗法,术中导航领域强烈需要寻找准确描绘肿瘤组织和周围健康组织的可行解决方案,而分子影像技术在术中导航方面具有重要价值。^{124}I-5C9 与 NIR-Ⅱ荧光探针 FD1080-5C9 可实时显像肿瘤边界,为肿瘤切除范围提供直观指导,经过优化和临床转化,这种双模态新型 CLDN18.2 靶向探针可以帮助临床医生在 CLDN18.2 阳性癌症的情况下定位肿瘤并指导手术,实现更彻底的肿瘤切除,降低术后复发风险[33]。PET/CT 在手术前后都能提供清晰的病灶图像,术后 24 h 延迟显像对于残留病灶检测具有重要临床应用价值。部分残留病灶在手术时可能由于各种因素难以被发现,而延迟显像能够通过探针在残留病灶的持续摄取,清晰显示出潜在的残留,为后续的补充治疗提供依据。但荧光探针在实际应用中,可能受到组织深度、荧光信号衰减等因素影响,导致成像质量下降,需要进一步优化探针性能和成像设备以提高成像效果。

3.3 治疗响应动态监测 在 CLDN18.2 靶向治疗的疗效评估中,探针信号强度与肿瘤体积变化具有相关性[23,42-43]。通过监测探针信号强度的动态变化,能够更早地评估靶向治疗的效果,相较于单纯依靠肿瘤体积变化判断疗效,其具有更高的时效性,使

医生能够及时调整治疗方案。在耐药性预警上,探针摄取率下降与耐药基因表达存在一定相关性,这为临床提前发现耐药风险、及时更换治疗策略提供了可能。但目前相关研究样本量有限,对于不同耐药基因与探针摄取率之间的具体关系及机制尚须深入研究,以提高耐药预警的准确性和可靠性。

3.4 挑战与难题 从基础研究迈向临床应用,CLDN18.2 探针面临靶点表达定量标准不统一及规模化生产挑战等标准化难题。目前,免疫组化评分系统是评估 CLDN18.2 表达水平的常用方法,但该系统与探针显像阈值之间缺乏明确统一的对应关系,不同实验室、不同检测抗体及不同判读标准[32,40-41]导致结果可比性差,影响临床对患者的精准分层与治疗决策。在规模化生产环节,制备符合药品生产质量管理规范级别的探针,须严格把控多项质量控制指标。以放射性核素标记探针为例,要求放射性核素纯度高于 95%,同时对标记率、放射化学纯度、稳定性等指标也有严格限定。建立标准化、可重复性强的生产工艺与质控体系,是实现 CLDN18.2 探针临床广泛应用的关键前提。

4 小结与展望

近年来,CLDN18.2 作为肿瘤精准诊疗的关键靶点,其特异性分子影像探针的研发与临床转化已成为领域内研究热点。本文系统梳理了近年来靶向肿瘤 CLDN18.2 分子影像探针的研究进展,为后续该类探针的优化升级与临床转化应用提供参考。

从临床研究进展来看,目前已有多项 CLDN18.2 分子影像探针完成早期临床试验。北京协和医院朱朝晖团队研发的[^{68}Ga]Ga-PMD22 探针已于 2023 年 8 月完成早期阶段Ⅰ期临床试验(NCT05937919),是当前该领域研究进展较快的探针之一。北京大学肿瘤医院杨志团队也取得显著成果,其研发的 mAb 类探针[^{124}I]I-18B10 (10L)已于 2024 年 5 月完成首次人体临床试验(NCT04883970);该团队研发的另一款纳米抗体类探针[^{68}Ga]Ga-NC-BCH 也已完成早期临床试验(NCT02760225)。从转化前景来看,CLDN18.2 分子影像探针的上市进程将紧密衔接治疗药物的临床需求。据报道[44],靶向药物从Ⅰ期临床试验到获得美国 FDA 首次上市批准的时间为 6.7~8.0 年。参考靶向药物的上市周期,并考虑到当前探针已完成早期人体显像且安全性数据良好,推测 2030—2032 年有望出现首款获批的 CLDN18.2 分子影像探针。

尽管 CLDN18.2 分子影像探针已完成多项早期临床概念验证研究,且在肿瘤显像灵敏度与临床应用安全性方面初步展现出技术优势,但其从基础研究向大规模常规临床应用的转化仍面临多重挑战,包括靶点表达定量标准不统一、规模化生产困难等标准化与技术瓶颈。未来,CLDN18.2 分子影像技术有望深度融合多组学数据与智能算法,全面整合肿瘤基因组学、转录组学、蛋白质组学等信息,结合人工智能图像分析与诊断技术,实现从肿瘤精准诊断到个体化治疗方案制定的全流程优化,为胃癌等恶性肿瘤的精准医疗提供全新范式,为肿瘤患者带来更多生存希望。

[参 考 文 献]

[1] SALEH J. CT colonography for early detection of peritoneal metastasis in patients with gastric cancer[J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2022, 4(2): e229004.

[2] HALLINAN JTPD, VENKATESH SK. Gastric carcinoma: imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response[J]. *Cancer Imaging*, 2013, 13(2): 212-227.

[3] YIN H, ZHANG M, ZHANG Y, *et al*. Liquid biopsies in cancer [J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 18.

[4] TÜRECI Ö, MITNACHT-KRAUS R, WÖLL S, *et al*. Characterization of zolbetuximab in pancreatic cancer models[J]. *OncoImmunology*, 2019, 8(1): e1523096.

[5] SAHIN U, KOSLOWSKI M, DHAENE K, *et al*. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7624-7634.

[6] SAWADA N. Tight junction-related human diseases[J]. *Pathol Int*, 2013, 63(1): 1-12.

[7] GÜNZEL D, YU ASL. Claudins and the modulation of tight junction permeability[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(2): 525-569.

[8] KAGE H, FLODBY P, ZHOU BY, *et al*. Dichotomous roles of claudins as tumor promoters or suppressors: lessons from knockout mice[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(23): 4663-4672.

[9] TANAKA M, SHIBAHARA J, FUKUSHIMA N, *et al*. Claudin-18 is an early-stage marker of pancreatic carcinogenesis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2011, 59(10): 942-952.

[10] LU YF, WU TL, SHENG YY, *et al*. Correlation between Claudin-18 expression and clinicopathological features and prognosis in patients with gastric cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(6): 1253-1260.

[11] COATI I, LOTZ G, FANELLI GN, *et al*. Claudin-18 expression in oesophagogastric adenocarcinomas: a tissue microarray study of 523 molecularly profiled cases[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 257-263.

[12] PARK S, SHIN K, KIM IH, *et al*. Clinicopathological features and prognosis of resected pancreatic ductal adenocarcinoma patients with claudin-18 overexpression[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(16): 5394.

[13] KAYIKCIOGLU E, YÜCEER RO. The role of claudin 18.2 and HER-2 in pancreatic cancer outcomes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(6): e32882.

[14] ZHANG ZW, LIU XD, ZHOU LR, *et al*. Investigation of clinical application of claudin 18 isoform 2 in pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective analysis of 302 Chinese patients[J]. *Histol Histopathol*, 2022, 37(10): 1031-1040.

[15] MOENTENICH V, GEBAUER F, COMUT E, *et al*. Claudin 18.2 expression in esophageal adenocarcinoma and its potential impact on future treatment strategies[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6): 3665-3670.

[16] WANG FJ, YANG Y, DU XZ, *et al*. Claudin18.2 as a potential therapeutic target for primary ovarian mucinous carcinomas and metastatic ovarian mucinous carcinomas from upper gastrointestinal primary tumours[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 44.
[17] LIU JY, YANG HC, YIN DJ, *et al*. Expression and prognostic analysis of CLDN18 and Claudin18.2 in lung adenocarcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 238: 154068.
[18] IWAYA M, HAYASHI H, NAKAJIMA T, *et al*. Colitis-associated colorectal adenocarcinomas frequently express claudin 18 isoform 2: implications for claudin 18.2 monoclonal antibody therapy[J]. *Histopathology*, 2021, 79(2): 227 – 237.
[19] DOTTERMUSCH M, KRÜGER S, BEHRENS HM, *et al*. Expression of the potential therapeutic target claudin-18.2 is frequently decreased in gastric cancer: results from a large Caucasian cohort study[J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(5): 563 – 571.
[20] TŐKÉS AM, SZÁSZ AM, JUHÁSZ E, *et al*. Expression of tight junction molecules in breast carcinomas analysed by array PCR and immunohistochemistry[J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(3): 593 – 606.
[21] KWAK Y, KIM TY, NAM SK, *et al*. Clinicopathologic and molecular characterization of stages Ⅱ ~ Ⅳ gastric cancer with Claudin 18.2 expression[J]. *Oncologist*, 2025, 30(2): oyae238.
[22] BAEK JH, PARK DJ, KIM GY, *et al*. Clinical implications of Claudin18.2 expression in patients with gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(12): 6973 – 6979.
[23] SHAH MA, SHITARA K, AJANI JA, *et al*. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2133 – 2141.
[24] XU Y, FU J, HENDERSON M, *et al*. CLDN18.2 BiTE engages effector and regulatory T cells for antitumor immune response in preclinical models of pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(5): 1219 – 1232.
[25] MENG QH, HAO YM, YANG M, *et al*. Development and validation of ELISA method for quantification of Q-1802 in serum and its application to pharmacokinetic study in ICR Mouse[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 245: 116138.
[26] QI CS, XIE T, ZHOU J, *et al*. CT041 CAR T cell therapy for Claudin18.2-positive metastatic pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 102.
[27] WU J, CHEN J, ZHAO YT, *et al*. Molecular SPECT/CT profiling of Claudin18.2 expression *in vivo*: implication for patients with gastric cancer[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(7): 3447 – 3458.
[28] WANG Y, HE SH, MA L, *et al*. Targeted radionuclide therapy of CLDN18.2-positive gastric cancer with [^{131}I] I-zolbetuximab: an *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Mol Pharm*, 2025, 22(5): 2535 – 2544.
[29] WANG Y, MA L, KUANG ZJ, *et al*. Preparation of radiolabeled zolbetuximab targeting CLDN18.2 and its preliminary evaluation for potential clinical applications[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(8): 3838 – 3847.
[30] CHEN Y, HOU XG, LI DP, *et al*. Development of a CLDN18.2-targeting immuno-PET probe for non-invasive imaging in gastrointestinal tumors[J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(4): 367 – 375.
[31] ZENG ZQ, LI LQ, TAO JP, *et al*. ^{177}Lu Lu-labeled anti-claudin-18.2 antibody demonstrated radioimmunotherapy potential in gastric cancer mouse xenograft models[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(5): 1221 – 1232.
[32] WANG SJ, QI CS, DING J, *et al*. First-in-human CLDN18.2 functional diagnostic pet imaging of digestive system neoplasms enables whole-body target mapping and lesion detection[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(9): 2802 – 2817.
[33] ZHAO CK, RONG ZN, DING J, *et al*. Targeting claudin 18.2 using a highly specific antibody enables cancer diagnosis and guided surgery[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(10): 3530 – 3541.
[34] WANG ZL, ZHAO CK, DING J, *et al*. Screening, construction, and preliminary evaluation of CLDN18.2-specific peptides for noninvasive molecular imaging[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023, 6(12): 1829 – 1840.
[35] HAMERS-CASTERMAN C, ATARHOUCH T, MUYLDERMANS S, *et al*. Naturally occurring antibodies devoid of light chains[J]. *Nature*, 1993, 363(6428): 446 – 448.
[36] INGRAM JR, SCHMIDT FI, PLOEGH HL. Exploiting nanobodies' singular traits[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 695 – 715.
[37] WEI WJ, ZHANG D, ZHANG Y, *et al*. Development and comparison of ^{68}Ga/^{18}F/^{64}Cu-labeled nanobody tracers probing Claudin18.2[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 27: 305 – 314.
[38] ZHONG WX, LU YM, MA Z, *et al*. Development of a humanized VHH based recombinant antibody targeting claudin 18.2 positive cancers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 885424.
[39] HU GL, ZHU WJ, LIU Y, *et al*. Development and comparison of three ^{89}Zr-labeled anti-CLDN18.2 antibodies to noninvasively evaluate CLDN18.2 expression in gastric cancer: a preclinical study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2634 – 2644.
[40] WANG RX, BAI ZD, ZHONG WT, *et al*. Synthesis, preclinical evaluation and pilot clinical translation of [^{68}Ga] Ga-PMD22, a novel nanobody PET probe targeting CLDN18.2 of gastrointestinal cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2024, 51(12): 3731 – 3743.
[41] QI CS, GUO R, CHEN Y, *et al*. ^{68}Ga-NC-BCH whole-body PET imaging rapidly targets Claudin18.2 in lesions in gastrointestinal cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(6): 856 – 863.
[42] KUBOTA Y, SHITARA K. Zolbetuximab for Claudin18.2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359231217967.
[43] SHITARA K, LORDICK F, BANG YJ, *et al*. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1655 – 1668.
[44] JARDIM DL, SCHWAEDERLE M, HONG DS, *et al*. An appraisal of drug development timelines in the Era of precision oncology[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53037 – 53046.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 10 – 27