靶向 Glypican-3 的放射性分子探针在肝细胞癌诊疗中的研究进展

韩欣洋[1],陆春雄[1,2],谢敏浩[1,2]
[1]南京医科大学药学院,江苏 南京 211166;[2]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,江苏省原子医学研究所,江苏 无锡 214063

摘要:肝细胞癌(HCC)起病隐匿、早期诊断困难,常规血清学标志物及形态学影像学方法对早期病灶和微小病灶的检出能力仍有限。磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)在多数肝细胞癌组织中高表达,而在正常成人肝组织中几乎不表达,具有较好的肿瘤特异性,是肝细胞癌分子影像与靶向治疗的重要候选靶点。近年来,随着放射性标记技术和靶向配体设计的发展,多种靶向GPC3的抗体类和肽类放射性分子探针已在临床前研究中显示出良好的肿瘤靶向性与成像性能,部分探针已进入早期临床验证阶段,并逐步拓展至放射性核素治疗领域。本文围绕靶向GPC3的放射性分子探针在肝细胞癌诊断与治疗中的研究进展进行综述,重点总结不同类型探针的设计特点、成像表现、初步临床转化情况及诊疗一体化应用前景,以期为相关探针的理性设计和临床转化提供参考。

关键词:肝细胞癌;磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3;放射性分子探针;诊疗一体化

Research progress on glypican-3-targeted radiolabeled molecular probes for the diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma

HAN Xinyang[1], LU Chunxiong[1,2], XIE Minhao[1,2]
[1]School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; [2]NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

Abstract: Hepatocellular carcinoma is characterized by an insidious onset and remains challenging to diagnose at an early stage. Conventional serological biomarkers and morphological imaging modalities still exhibit limited sensitivity for the detection of early-stage tumors and small lesions. Glypican-3 (GPC3), a glycosylphosphatidylinositol-anchored heparan sulfate proteoglycan, is highly expressed in most HCC tissues while being scarcely detectable in normal adult liver tissues, making it an attractive target for molecular imaging and targeted therapy of HCC. Recent advances in radiolabeling strategies and ligand engineering have facilitated the development of various GPC3-targeted antibody-based and peptide-based radiotracers. These radiotracers have demonstrated favorable tumor-targeting capability and imaging performance in preclinical studies, and some candidates have already entered early-stage clinical evaluation with expanding applications in radionuclide theranostics. This review summarizes recent advances in GPC3-targeted radiotracers for the diagnosis and treatment of HCC, with particular emphasis on probe design, imaging characteristics, early clinical translation, and theranostic potential. The review aims to provide insights into the rational development and future clinical translation of GPC3-targeted radiopharmaceuticals.

Keywords: hepatocellular carcinoma; glypican-3; radiolabeled molecular probes; theranostics

肝细胞癌(HCC)是最常见的原发性肝癌,占全部肝癌病例的75%~85%,全球疾病负担持续加重[1,2]。由于其早期临床表现隐匿且缺乏特异性,多数患者确诊时已处于中晚期,从而失去手术切除或肝移植等根治性治疗机会[3]。实现HCC的早期、精准识别始终是肿瘤学与临床影像学领域亟待解决的关键问题。目前,血清学标志物仍是HCC筛查与辅助诊断的重要手段,其中甲胎蛋白(AFP)应用最为广泛[4]。然而,多项研究表明,AFP在早期HCC中的敏感性和特异性均存在明显不足[5,6]。超声、CT和MRI等常规影像学检查虽在肝癌诊断中具有重要地位,但对微小病灶及分子水平异常变化的识别能力仍有限,尚难满足早期精准诊断的临床需求[7]。分子影像技术通过将成像信号与肿瘤相关分子事件相耦合,可在细胞和分子层面反映肿瘤相关靶标的表达特征,为肿瘤早期诊断、靶点评估及疗效监测提供新的技术路径。对于HCC而言,选择具有高肿瘤特异性和良好临床转化潜力的分子靶点,是构建高性能探针的关键[8]。

磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)是一种经糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定于细胞膜表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖,在胚胎发育阶段高表达,而在正常成人肝组织中几乎不表达[9]。大量研究表明,GPC3在HCC中呈高度特异性过表达,其表达与肿瘤发生发展密切相关,因此被认为是HCC分子影像和靶向治疗最具潜力的靶点之一[10-12]。围绕GPC3的靶向策略已在放射性成像、荧光成像以及多模态分子影像等方向得到广泛探索。

收稿日期:2026-03-17
基金项目:江苏省卫生健康委重点科研项目(K2023032)
作者简介:韩欣洋,在读硕士研究生,E-mail: 1274807282@qq.com
通信作者:谢敏浩,博士,研究员,E-mail: xieminhao@jsinm.org

近年来,随着放射性分子探针设计、偶联化学和核素标记技术的持续发展,多种靶向GPC3的PET、SPECT探针在临床前研究中显示出良好的肿瘤靶向性和成像对比度,并逐步进入早期临床验证阶段[13]。初步结果表明,GPC3靶向放射性探针不仅能够实现HCC的高对比度分子显像,还具备评估靶点表达、筛选潜在获益人群以及构建诊疗一体化策略的应用潜力[14, 15]。基于此,本文系统综述靶向GPC3的抗体类和肽类放射性分子探针在HCC诊断与治疗中的研究进展,重点讨论其成像性能、临床转化现状及未来发展方向。

1 靶向GPC3抗体类分子探针在分子影像中的应用

1.1 单克隆抗体探针

靶向GPC3的单克隆抗体因其固有的高亲和力与高度特异性[16],构成了肝细胞癌免疫PET显像的核心技术路径,在体内能够实现对靶抗原的稳定识别与持续结合,从而显著提高肿瘤与背景组织间的信号对比度[17, 18],尤其是在检测微小病灶方面表现出最为稳定和可重复的成像性能[19, 20]。有研究报道了靶向GPC3的单克隆抗体免疫PET探针[^{89}Zr]Zr-αGPC3,并将其用于HCC特异性体内成像。研究通过体外结合实验、体内生物分布及小动物PET成像系统验证了该探针的抗体依赖性和靶向特异性[21]。探针在肿瘤部位呈现显著摄取,峰值达836.6±86.6 %ID/g,远高于背景肝组织摄取(27.5±1.6 %ID/g),即使直径<1 mm的微小肿瘤也可被清晰识别。相反,在GPC3阴性对照模型中,肿瘤摄取均明显降低,进一步证实了成像信号来源于完整抗体与GPC3之间的特异性结合。该研究证明^{89}Zr标记全抗体在检测亚毫米级肝内病灶方面具有独特优势。

有研究进一步构建了抗GPC3单克隆抗体PET探针[^{89}Zr]Zr-DFO-1G12,并首次在肝细胞癌患者来源异种移植瘤(PDX)模型中系统评价其成像性能[22],结果显示,该探针在不同GPC3表达水平的肿瘤模型中均可实现特异性显像;在GPC3高表达的HepG2异种移植模型中,肿瘤/肝脏信号比由2.01±0.19逐渐升高至4.08±0.54,而在GPC3低表达的PC3模型中,肿瘤摄取明显较低,肿瘤/肝脏比仅为1.10±0.27。这一结果提示,PET信号不仅反映肿瘤存在,还在一定程度上可作为GPC3表达水平的间接指标,为患者筛选及靶点分层提供了依据。

有研究通过互补决定区移植对抗体进行人源化改造,获得了H3K3,并构建了相应的PET示踪剂[^{89}Zr]Zr-DFO-H3K3。流式细胞术和免疫荧光染色结果表明,H3K3在肝癌细胞中仍保持良好的结合性能。在原位肝癌PDX模型中,非阻断组24 h时肿瘤摄取率为16.5±1.1 %ID/g,而预先注射过量未标记H3K3的阻断组仅为7.6±0.3 %ID/g,肿瘤区域信号约为正常肝组织及其他非靶组织的3倍[23]。上述结果显示出人源化抗体在保持高特异性的同时,有望降低临床转化过程中免疫原性带来的风险。

1.2 单结构域抗体探针

针对全长单克隆抗体体内清除缓慢的不足,单结构域抗体(sdAb)通过显著缩小分子尺寸提供了一种优化成像动力学的替代策略。该类分子在保留靶向能力的同时,能够更快完成血液清除并前移成像时间窗,从而在一定程度上改善肿瘤与背景组织之间的信噪比[24, 25]。有研究设计了基于人源化单结构域抗体HN3的免疫PET探针,并分别采用传统赖氨酸随机偶联(nHN3)和排序酶介导的位点特异性偶联(ssHN3)策略与DFO及^{89}Zr进行标记,以比较两种构型的成像性能。结果显示,[^{89}Zr]Zr-nHN3与[^{89}Zr]Zr-ssHN3均保持纳摩尔级亲和力,K_D值分别为30±12 nmol/L和10±4 nmol/L[26]。在HepG2肝癌移植瘤模型中,[^{89}Zr]Zr-ssHN3表现出更高的肿瘤聚集和更低的肝脏蓄积,这可能与其保留了更完整的GPC3结合结构域并减少了标签引起的非特异性摄取有关。有研究进一步开发了第二代GPC3靶向单结构域抗体探针Al[^{18}F]F-ssHN3,其在GPC3阳性HepG2移植瘤模型中表现出快速血液清除和较低的非靶器官摄取,其肿瘤摄取率为10.8 %IA/g,约为阴性模型的13倍[27]。同时,该探针还可用于识别热消融后残留肿瘤病灶,在一定程度上弥补了常规CT/MRI难以区分治疗后组织改变与炎症反应的不足。

sdAb经肾小球滤过后易在肾小管发生重吸收与长期滞留,造成肾脏高摄取。这不仅会干扰邻近病灶的检出,还带来潜在的辐射性肾毒性风险,对临床转化为治疗性药物构成巨大挑战。尽管已有研究通过核素筛选与连接基团优化缓解肾脏高摄取问题,但效果仍较为有限[28]。

为突破上述局限,有研究使用[^{18}F]F-FPy氟吡啶类非金属辅基进行间接标记,显著改善了探针的体内分布特征。研究显示,该策略可促进探针经肾脏快速排泄,使注射后3 h肾脏摄取降至0.23±0.1 %IA/g,同时保持其靶向亲和力与肿瘤特异性摄取不受影响[29]。此方法为解决sdAb肾脏高摄取问题提供了具备临床转化潜力的优化方向。全长抗体通常具有较高的肿瘤摄取及较长的肿瘤滞留时间,更适用于免疫PET及放射免疫治疗,但其血液清除较慢,最佳成像时间窗往往延迟,同时也可能增加正常组织辐射暴露[21]。相比之下,sdAb在保留较高亲和力的同时显著缩短了体内循环时间,更适用于快速成像及动态疗效监测,但其肿瘤滞留能力相对有限。

2 靶向GPC3肽类分子探针在分子影像中的应用

2.1 肽类探针的早期筛选与验证

多肽探针与抗体探针相比，体内清除迅速、合成工艺简便，且对放射性标记条件具备良好耐受性[30]。同时其对靶向受体具有高度的结合选择性，并可耐受结合基团以外区域的结构修饰，为分子探针工程优化提供了广阔空间[31]。早期研究主要聚焦于GPC3特异性肽序列的筛选与初步验证，有研究利用噬菌体展示技术筛选获得GPC3特异性肽序列TJ12P2，并采用[^{18}F]F-AlF-NOTA标记策略构建了[^{18}F]F-AlF-NOTA-TJ12P2探针[32]。体内PET结果表明，该探针在GPC3高表达的HepG2和SMMC-7721异种移植瘤模型中呈现显著肿瘤富集，而在GPC3低表达的PC3模型中摄取明显降低，初步验证了肽类探针区分不同GPC3表达水平肿瘤组织的可行性。

2.2 肽类探针的结构优化策略

由于早期肽类探针普遍存在体内稳定性不足及肿瘤滞留时间较短等问题，后续研究更加关注探针结构调控，以改善药代动力学行为并提高肿瘤/背景对比度。环化、PEG化及白蛋白结合基团引入等手段被用于改善多肽探针的构象稳定性、药代动力学特征及肿瘤滞留时间[33, 34]。其中，白蛋白结合策略通过搭载内源性载体显著延长循环半衰期，在一定程度上模拟了抗体类探针的长循环特征。有研究系统比较了^{68}Ga标记的常规PEG2连接探针[^{68}Ga]Ga-PEG2-GBP和引入白蛋白结合基团的探针[^{68}Ga]Ga-ALB-GBP。结果显示，两种探针均具有较好的放射化学性质和体外稳定性，但在高GPC3表达的HepG2细胞中，[^{68}Ga]Ga-ALB-GBP的细胞摄取率明显高于[^{68}Ga]Ga-PEG2-GBP[35]。在HepG2原位肝癌模型中，[^{68}Ga]Ga-ALB-GBP于注射后3 h时肿瘤/肝脏比值达2.29±0.13，肿瘤/肌肉比为13.03±1.63，整体显像效果优于[^{18}F]F-FDG，而[^{68}Ga]Ga-PEG2-GBP因肿瘤内滞留时间较短，难以获得同等质量的对比图像。

与单纯延长循环时间不同，环化策略更侧重于提高多肽本身构象稳定性及受体结合能力，从而在不显著增加背景摄取的情况下改善体内成像性能。环化结构通过限制肽链构象自由度，可稳定其优势结合构型，增加与靶蛋白的相互作用界面，并提高抗蛋白酶降解能力[36, 37]。有研究报道的环肽探针[^{68}Ga]Ga-10P3Me，即采用聚乙二醇化与白蛋白结合的联合修饰策略，其与GPC3的结合亲和力K_D为93.8 nmol/L。体内PET成像表明，该探针在注射后1 h时肿瘤摄取率可达5.62 %ID/mL，为GPC3阴性模型的3.97倍。离体分布结果显示，肿瘤/肝脏比值高达8.28，且后续时间点仍保持较高对比度，同时肾脏滞留显著降低[38]。上述数据表明，多种结构优化策略的协同应用可在一定程度上提升多肽探针的体内稳定性与靶向递送效率。

2.3 SPECT多肽探针及临床可及性

与PET探针的多元化发展相比，靶向GPC3的SPECT探针研究相对匮乏，以^{99m}Tc标记多肽为主。有研究基于已报道的GPC3结合肽（GBP）序列，通过N端引入PEG4连接子和C端酰胺化修饰，设计了肽序列PEG4-THVSPNQGGLPS-NH_2（PG），并构建了^{99m}Tc标记的SPECT探针[^{99m}Tc]Tc-HPG。该探针可在20 min内高效合成，放射化学纯度较高，体外稳定性良好。体内实验表明，[^{99m}Tc]Tc-HPG注射1 h后肿瘤/肌肉比值达11.55±0.54，在GPC3高表达的HepG2模型中可实现清晰显像。体外细胞摄取实验显示，探针在HepG2细胞与PC3细胞中的结合值分别为1.89±0.15和0.22±0.03，且摄取可被过量未标记肽有效阻断[39]。尽管SPECT在空间分辨率和定量能力方面不及PET，但其设备普及率高、成本较低，在临床核医学实践中仍具有一定应用价值[40]。

多肽探针则进一步强调快速药代动力学特征及结构可修饰性，在早期显像、诊疗一体化及多核素标记方面具有较高灵活性。PEG化、环化及白蛋白结合等策略在一定程度上改善了其体内稳定性，但多肽探针整体仍存在体内代谢较快及肿瘤摄取偏低等问题。因此，不同GPC3靶向探针之间并不存在绝对优劣，其核心差异在于对肿瘤摄取、背景清除及临床应用场景的不同侧重。

3 GPC3-PET的早期临床验证及诊疗一体化策略

3.1 临床成像验证

GPC3-PET已在HCC患者中开展早期临床探索，并显示出良好的病灶检出能力和肿瘤/背景对比度。Poot等首次报道了新型GPC3靶向肽类探针[^{68}Ga]Ga-RAYZ-8009在24例HCC患者中的PET显像结果。该探针标记过程简便，在注射后约1 h时，肿瘤病灶摄取明显，平均SUV_{max}为19.6，而正常肝脏和血液中的放射性信号迅速下降，从而形成较高的肿瘤/背景对比度[41]。该探针在不同LI-RADS分级及不同大小病灶中均可实现有效显像，并能识别肝外转移灶和门静脉癌栓，全程未观察到示踪剂相关不良事件。

另一项代表性人体研究是基于抗体的免疫PET I期临床试验。该研究纳入14例HCC患者，采用^{124}I标记的人源化抗GPC3单克隆抗体codrituzumab进行PET显像，以评估其生物分布、药代动力学和安全性。结果显示，13例患者的肿瘤病灶呈阳性显像，但病灶间摄取存在明显异质性，提示GPC3在不同病灶间的表达并不均一。肿瘤摄取在注射后24 h达到峰值并缓慢下降，正常组织中除甲状腺外未见明显异常蓄积，显示出较好的

靶向特异性和安全性[42]。现有研究表明，GPC3-PET不仅能够反映HCC的分子表达特征，还在部分亚厘米级病灶及术后复发灶检测中展现出优于传统形态学影像的潜力，有望为HCC早期诊断、术后复发监测及精准患者筛选提供新的影像学依据。

3.2 诊疗一体化策略与转化挑战

3.2.1 抗体平台的放射免疫治疗 在抗体平台方面，有学者提出基于同一GPC3抗体进行诊疗一体化的思路：先使用[^{89}Zr]Zr-DFO-αGPC3进行免疫PET评估肿瘤GPC3表达水平，随后采用[^{90}Y]Y-DOTA-αGPC3实施放射免疫治疗[43]。该策略不仅能够清晰地检测亚厘米级肿瘤病灶，还可有效降低肿瘤负荷及血清AFP水平。进一步研究将治疗核素拓展至α核素^{227}Th，在原位肝癌模型中，[^{227}Th]Th-octapa-αGPC3表现出较高的肿瘤特异性摄取，在500 kBq/kg剂量下治疗23 d后可显著降低AFP水平，且未观察到明显毒性反应[44]。也有研究将人源化单克隆抗体GC33与Macropa螯合剂偶联，在室温条件下实现^{225}Ac的稳定标记，构建了α核素治疗探针[^{225}Ac]Ac-Macropa-GC33，在9.25 kBq剂量下可显著抑制肿瘤生长并延长生存期[45]。然而，全长抗体与α粒子核素结合后循环时间较长，导致骨髓等非靶组织受到照射，从而产生血液学毒性[46]。这表明全长抗体虽然能够维持较高肿瘤滞留，但其长循环特征也可能增加正常组织辐射暴露，因此系统毒性控制仍是放射免疫治疗进一步发展的关键问题。

3.2.2 多肽探针的诊疗一体化 在分子影像验证的基础上，GPC3逐渐被拓展为诊疗一体化靶点，通过将相同配体分别标记诊断性或治疗性核素，实现从靶点可视化到放射性治疗的连续转化。在多肽类探针方面，有学者利用GPC3靶向肽RAYZ-8009分别构建了[^{177}Lu]Lu-RAYZ-8009和[^{225}Ac]Ac-RAYZ-8009两种治疗探针。在GPC3阳性肝癌小鼠模型中，2种探针均表现出良好的肿瘤摄取和抑瘤效果，其中α核素^{225}Ac在更低剂量下即可实现与β核素相当的治疗效果，并呈现剂量依赖性[47]。此外，与分子靶向药物仑伐替尼联合应用还可进一步增强疗效，提示其在联合治疗中的潜力。

3.2.3 临床转化与安全性挑战 目前，GPC3靶向分子影像的临床研究整体仍处于早期探索阶段，现有研究多为单中心、小样本Ⅰ期或探索性临床试验，纳入病例通常不足30例，主要终点集中于安全性、生物分布特征及病灶可视化能力，而针对诊断准确性及临床决策价值的系统研究仍相对不足。一项关于[^{68}Ga]Ga-XH-06 PET/MR初步临床研究显示，该探针具有良好的安全性及较高病灶对比度，能够识别亚厘米级病灶，提示其具有较好的临床转化潜力[48]。然而，不同研究之间在GPC3表达评价标准、显像时间窗及SUV定量参数方面尚未形成统一规范，限制了结果间的横向比较及进一步推广。

GPC3靶向放射性核素治疗同样展现出良好的抗肿瘤潜力，尤其是^{225}Ac、^{227}Th等α核素凭借高LET及短射程特性，在低剂量条件下即可诱导不可逆DNA双链断裂，对微小病灶及耐药肿瘤具有理论优势[49]。由于α粒子在组织内能量沉积分布高度不均匀，传统平均吸收剂量模型难以准确反映正常组织的真实受照情况[50]，α核素治疗的临床转化面临剂量学评估不完善及长期安全性证据不足等问题。此外，HCC患者常伴随肝硬化及基础肝功能受损，也进一步增加了放射治疗相关毒性的控制难度[51]。因此，精准剂量学模型及标准化临床研究体系的建立，仍是推动GPC3靶向放射性诊疗进一步转化的关键。

4 结论

尽管靶向GPC3的放射性分子探针在不同技术路径下均已取得显著进展，但整体仍处于由基础研究向系统性临床转化过渡的阶段。不同载体的分子尺寸与其体内行为密切相关，这种关系决定了探针在成像时间窗、组织分布及信噪比之间不可避免地存在权衡。因此，GPC3分子影像的发展更应基于具体临床需求进行探针类型选择，而非追求单一载体的全面替代。

参考文献：

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA A Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-49.

[2] Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma new developments [J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85-102.

[3] Alawyia B, Constantinou C. Hepatocellular carcinoma: a narrative review on current knowledge and future prospects[J]. Curr Treat Options Oncol, 2023, 24(7): 711-24.

[4] Zheng YF, Zhu MY, Li MS. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(10): 2439-46.

[5] Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(2): 216-29.

[6] Ramachandran L, Abul Rub F, Hajja A, et al. Biosensing of alpha-fetoprotein: a key direction toward the early detection and management of hepatocellular carcinoma[J]. Biosensors, 2024, 14 (5): 235.

[7] Głowska-Ciemny J, Szymański M, Kuszerska A, et al. The role of alpha-fetoprotein (AFP) in contemporary oncology: the path from a diagnostic biomarker to an anticancer drug[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2539.

[8] Shi Y, Liu Z. Evolution from medical imaging to visualized medicine [M]//Visualized Medicine. Singapore: Springer Nature Singapore,

2023: 1-13.

[9] Zheng XF, Liu X, Lei YN, et al. Glypican-3: a novel and promising target for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 824208.

[10] Domínguez-Lazcano DG. Alpha-fetoprotein, glypican-3, and kininogen-1 as biomarkers for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2024, 17(11): 383-95.

[11] Tojjari A, Hafez AH, Saeed A, et al. Exploring glypican-3 as a molecular target in hepatocellular carcinoma: perspectives on diagnosis and precision immunotherapy strategies[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(7): 268.

[12] Devan AR, Nair B, Pradeep GK, et al. The role of glypican-3 in hepatocellular carcinoma: Insights into diagnosis and therapeutic potential[J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1): 490.

[13] Nishida T, Kataoka H. Glypican 3-targeted therapy in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2019, 11(9): 1339.

[14] Grega SD, Zheng DX, Zheng QH. Imaging ligands targeting glypican-3 receptor expression in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 12(4): 113-21.

[15] An SX, Zhang D, Zhang Y, et al. GPC3-targeted immunoPET imaging of hepatocellular carcinomas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(8): 2682-92.

[16] Wang WC, Zhang Y, Zhao H, et al. Real-time imaging of cell-surface proteins with antibody-based fluorogenic probes[J]. Chem Sci, 2021, 12(40): 13477-82.

[17] Rasmussen M, Jin JP. Monoclonal antibodies as probes to study ligand-induced conformations of troponin subunits[J]. Front Physiol, 2022, 13: 828144.

[18] Bandara N, Premathilaka D, Chandanayake S, et al. Deep geometric framework to predict antibody-antigen binding affinity[J]. J Struct Biol, 2025, 217(4): 108257.

[19] Zahavi D, Weiner L. Monoclonal antibodies in cancer therapy[J]. Antibodies, 2020, 9(3): 34.

[20] Lin M, Paolillo V, Le DB, et al. Monoclonal antibody based radiopharmaceuticals for imaging and therapy[J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45(5): 100796.

[21] Sham JG, Kievit FM, Grierson JR, et al. Glypican-3-targeted ^{89}Zr PET imaging of hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2014, 55 (5): 799-804.

[22] Yang XY, Liu HG, Sun CK, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma patient-derived xenografts using 89Zr-labeled anti-glypican-3 monoclonal antibody[J]. Biomaterials, 2014, 35(25): 6964-71.

[23] Natarajan A, Zhang H, Ye W, et al. A humanized anti-GPC3 antibody for immuno-positron emission tomography imaging of orthotopic mouse model of patient-derived hepatocellular carcinoma xenografts [J]. Cancers, 2021, 13(16): 3977.

[24] Tang HP, Gao Y, Han JY. Application progress of the single domain antibody in medicine[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 4176.

[25] Basuli F, Shi JF, Lindberg E, et al. Sortase-mediated site-specific conjugation to prepare fluorine-18-labeled nanobodies[J]. Bioconjugate Chem, 2024, 35(9): 1335-42.

[26] Fayn S, King AP, Gutsche NT, et al. Site-specifically conjugated single-domain antibody successfully identifies glypican-3 – expressing liver cancer by immuno-PET[J]. J Nucl Med, 2023, 64 (7): 1017-23.

[27] Fayn S, Lee W, Basuli F, et al. Diagnosis and treatment response monitoring of liver cancer using glypican-3-targeted single-domain antibody PET[J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(24): 5237-45.

[28] Murce E, de Blois E, van den Berg S, et al. Synthesis and radiolabelling of PSMA-targeted derivatives containing GYK/MVK cleavable linkers[J]. R Soc Open Sci, 2023, 10(3): 220950.

[29] Olkowski CP, Basuli F, Fernandes B, et al. Comparative kidney uptake of nanobody-based PET tracers labeled with various fluorine-18-labeled prosthetic groups[J]. Mol Pharm, 2025, 22(1): 533-43.

[30] Patamia V, Zagni C, Brullo I, et al. Computer-assisted design of peptide-based radiotracers[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6856.

[31] Failla M, Floresta G, Abbate V. Peptide-based positron emission tomography probes: current strategies for synthesis and radiolabelling[J]. RSC Med Chem, 2023, 14(4): 592-623.

[32] Qin YS, Cheng SY, Li YS, et al. The development of a Glypican-3-specific binding peptide using *in vivo* and *in vitro* two-step phage display screening for the PET imaging of hepatocellular carcinoma [J]. Biomater Sci, 2020, 8(20): 5656-65.

[33] Maleki F, Farahani AM, Rezazedeh F, et al. Structural modifications of amino acid sequences of radiolabeled peptides for targeted tumor imaging[J]. Bioorg Chem, 2020, 99: 103802.

[34] Cao R, Liu HG, Cheng Z. Radiolabeled peptide probes for liver cancer imaging[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(41): 6968-86.

[35] Li ZJ, Mo CW, Li CZ, et al. Gallium-68 labeled positron emission computed tomography tracer targeting glypican-3 with high contrast for hepatocellular carcinoma imaging[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2024, 7(12): 4021-31.

[36] Qian ZQ, Rhodes CA, McCroskey LC, et al. Enhancing the cell permeability and metabolic stability of peptidyl drugs by reversible bicyclization[J]. Angew Chem Int Ed, 2017, 56(6): 1525-9.

[37] El Fakiri M, Regupathy AR, Uhlmann L, et al. Development and preclinical characterization of a novel radiotheranostic EphA2-targeting bicyclic peptide[J]. Theranostics, 2024, 14(12): 4701-12.

[38] Chen G, Zhou GZ, et al. 10P3Me: a GPC3-targeted peptide PET probe for subcutaneous and orthotopic HCC imaging[J]. J Med Chem, 2025, 68(18): 19714-25.

[39] Xu HR, Tang YJ, Zhao Y, et al. SPECT imaging of hepatocellular carcinoma detection by the GPC3 receptor[J]. Mol Pharm, 2021, 18 (5): 2082-90.

[40] Dewulf J, Adhikari K, Vangestel C, et al. Development of antibody immuno-PET/SPECT radiopharmaceuticals for imaging of oncological disorders: an update[J]. Cancers, 2020, 12(7): 1868.

[41] Poot AJ, Lapa C, Weber WA, et al. ^{68}Ga] Ga-RAYZ-8009: a glypican-3 – targeted diagnostic radiopharmaceutical for hepatocellular carcinoma molecular imaging: a first-in-human case series[J]. J Nucl Med, 2024, 65(10): 1597-603.

[42] Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Beylergil V, et al. I-124 codrituzumab imaging and biodistribution in patients with hepatocellular carcinoma[J]. EJNMMI Res, 2018, 8(1): 20.

[43] Labadie KP, Ludwig AD, Lehnert AL, et al. Glypican-3 targeted delivery of 89Zr and 90Y as a theranostic radionuclide platform for hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2021, 11: 3731.

[44] Labadie KP, Hamlin DK, Kenoyer A, et al. Glypican-3 – targeted ^{227}Th α-therapy reduces tumor burden in an orthotopic xenograft murine model of hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2022, 63(7): 1033-8.

[45] Bell MM, Gutsche NT, King AP, et al. Glypican-3-targeted alpha particle therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Molecules, 2021, 26(1): 4.

[46] Sgouros G, Frey E, Du Y, et al. Imaging and dosimetry for alpha-particle emitter radiopharmaceutical therapy: improving radiopharmaceutical therapy by looking into the black box[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 49(1): 18-29.

[47] Lin F, Clift R, Ehara T, et al. Peptide binder to glypican-3 as a theranostic agent for hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2024, 65(4): 586-92.

[48] Lin Z, Li M, Pan Z, et al. Glypican-3-targeted PET imaging for precise diagnosis of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside[J]. Clin Cancer Res, 2026, 32(3): 550-61.

[49] Palangka CRAP, Mahendra I, Ritawidya R, et al. Alpha particle emitter radiolabeled antibodies in cancer therapy: current status, challenges, and future prospects[J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(9): 1316.

[50] Li YQ, Liao Y, Zhang W, et al. Research progress of drugs targeting GPC3 in cancer therapy[J]. Bioorg Chem, 2026, 169: 109383.

[51] Philippi Z, Reddy KD, Malik S, et al. Systemic therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: current landscape and future directions[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 5994.

（编辑：郎 朗）