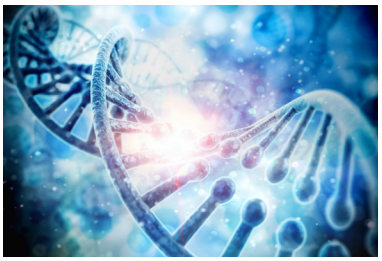
·生命科学与新药探索·
LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY



CLDN18.2——癌症治疗的新靶点

韩笑，邵国强，徐寒梅 *

（中国药科大学生命科学与技术学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 紧密连接蛋白 claudin 18.2（CLDN18.2）在胃癌和胰腺癌等恶性肿瘤中异常高表达，基于其高组织特异性、广泛患者覆盖性及多技术路径开发潜力，成为癌症治疗领域备受关注的新靶点。近年来，针对 CLDN18.2 的创新药物研发取得显著突破，尤其是首个靶向 CLDN18.2 的抗体药物 zolbetuximab 于 2024 年在日本获批上市，标志着 CLDN18.2 靶向治疗进入新阶段。综述 CLDN18.2 作为肿瘤治疗靶点的生物学基础，重点介绍针对该靶点的抗体药物、抗体药物偶联物（antibody drug conjugate，ADC）、嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）疗法及放射性核素偶联药物（radionuclide drug conjugate，RDC）等治疗策略的研究进展，旨在为 CLDN18.2 靶向药物进一步研发与临床应用提供参考。

[关键词] CLDN18.2；癌症；靶向药物；抗体药物偶联物；嵌合抗原受体 T 细胞；放射性核素偶联药物

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）10-0846-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250036

CLDN18.2——A New Target for Cancer Therapy

HAN Xiao, SHAO Guoqiang, XU Hanmei

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] The tight junction protein claudin 18.2 (CLDN18.2) is abnormally overexpressed in gastric cancer, pancreatic cancer and other malignant tumors. Due to its high tissue specificity, extensive patient coverage and the potential of multiple technical pathways, it has become a new focus in the field of cancer treatment. In recent years, significant breakthroughs have been made in the development of innovative drugs targeting CLDN18.2, especially the first antibody drug targeting CLDN18.2, zolbetuximab, which was approved in Japan in 2024, marking a new stage in CLDN18.2 targeted therapy. This article reviews the biological basis of CLDN18.2 as a tumor treatment target, with a focus on the research progress of antibody drug, antibody drug conjugate (ADC), chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, and radionuclide drug conjugate (RDC) for this target, with the aim to provide reference for the further development and clinical application of CLDN18.2 targeted drugs.

[Key words] CLDN18.2; cancer; targeted drug; antibody drug conjugate; chimeric antigen receptor T cell; radionuclide drug conjugate

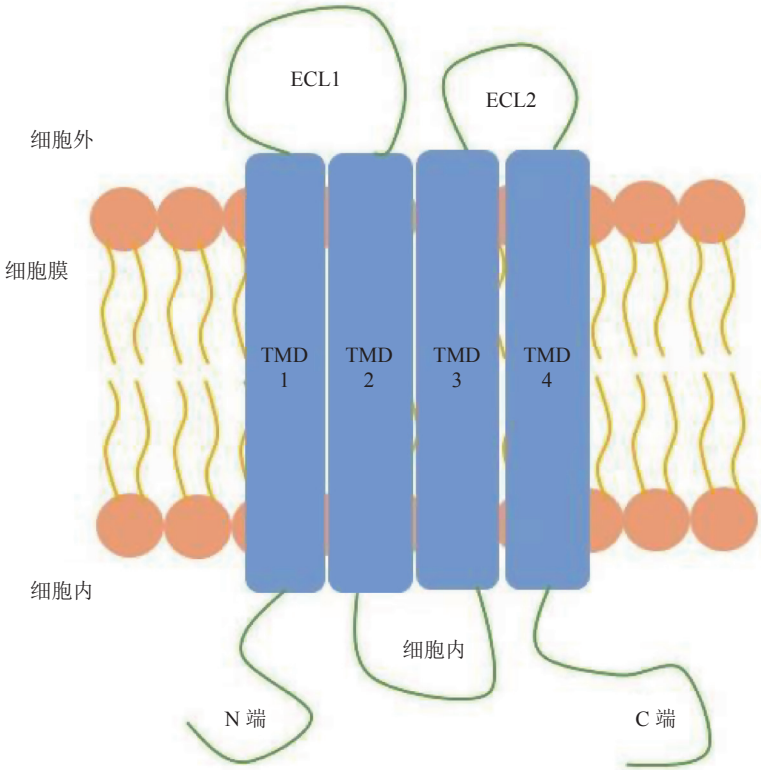
2022 年全球癌症统计显示，胃癌（gastric cancer，GC）和胰腺癌（pancreatic cancer，PC）是死亡率排名前十的两大恶性肿瘤，因其隐匿性强、诊断困难，导致患者预后较差，成为临床治疗的难点和重点[1-5]。传统治疗手段如手术、放疗、化疗等虽能在一定程度上控制病情，但治疗效果有限且往往伴随较高的毒副作用[6-7]。靶向治疗的兴起为 GC 与 PC 的治疗带来突破性变革，且近年来紧密连接蛋白 claudin 18.2（CLDN18.2）因其在 GC、PC 等恶性肿瘤中异常高表达而备受关注，成为 GC、PC 等癌症靶向治疗的研究热点[8-12]。靶向 CLDN18.2 的治疗策略旨在利用该蛋白在肿瘤细胞表面的高表达特性，通过抗体药物、抗体药物偶联物（antibody drug conjugate，ADC）、嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）疗法以及新兴的放射性核素偶联药物（radionuclide drug conjugate，RDC）等治疗手段，实现对肿瘤细胞的特异性识别和杀伤，同时减少对正常组织的损害[13-15]。目前，部分 CLDN18.2 靶向药物的临床试验研究结果显示，已有相当一部分 GC 和 PC 患者获得良好的预后和疗效，展现出该靶点在恶性肿瘤治疗领域

接受日期：2024-12-09
基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 82373039）
* 通信作者：徐寒梅，教授，博士生导师
研究方向：多肽类药物研究与开发
E-mail：xuhanmei6688@126.com

的巨大潜力[16-17]。

1 CLDN18.2

Claudin 蛋白家族最早由 Tsukita 等[18]发现并命名，是一类存在于上皮细胞和内皮细胞中参与形成细胞之间紧密连接结构的重要成分。迄今为止，claudin 蛋白家族已发现有 27 个跨膜成员，其中有 24 种在哺乳动物中表达。Claudin 蛋白家族的成员之间具有相似的结构（见图 1），其 N 端（氨基末端）与 C 端（羧基末端）在胞内，另有 4 个跨膜结构域（transmembrane domain，TMD）及 2 个细胞外环（extracellular loop，ECL）。这种结构使得 claudins 紧密蛋白家族能够有效维持细胞的极性，在调节细胞间物质交换和信号传递方面发挥重要作用[19-21]。



ECL：extracellular loop（细胞外环）；TMD：transmembrane domain（跨膜结构域）

图 1 Claudin 蛋白家族结构

Figure 1 Structure of claudins

跨膜蛋白 claudin18 是 claudin 蛋白家族重要的成员之一，它位于细胞表面，由位于染色体 3q22 上的 *CLDN 18* 基因编码。因 *CLDN 18* 基因第一个外显子的选择性剪接，从而产生 2 种不同的剪接异构体即 CLDN18.1 和 CLDN18.2，二者皆由 261 个氨基酸组成，具有高度同源的氨基酸序列，结构上表现为胞外环 ECL2 在这 2 种亚型上高度保守。然而，值得注意的是 CLDN18.1 与 CLDN18.2 在靠近 N 端的胞外环 ECL1 区域展现出显著的序列异质性，具体表现为存在 69 个氨基酸残基的差异。这一关键的结构差异直接塑造了各自独特的细胞外抗原表位，为特异性靶向 CLDN18.2 的药物设计与开发奠定了基础[22-24]。

除了结构上的差异，CLDN18.1 与 CLDN18.2 的表达分布情况也各有不同。CLDN18.1 作为 CLDN18 的肺特异性亚型，在肺泡上皮细胞中高表达，但在肺腺癌（lung adenocarcinoma，LUAD）中的表达显著降低。研究表明，CLDN18.1 在 LUAD 中的表达与启动子甲基化和患者死亡率呈负相关。此外，在恢复 CLDN18.1 表达的 LUAD 细胞中，CLDN18.1 显著抑制体内肿瘤细胞生长，也显著减弱体外肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭及集落形成的能力[25-26]。CLDN18.2 作为一种高度选择性的胃部生物标志物，在正常组织中的表达严格受限于胃黏膜上皮细胞，对于维持胃黏膜屏障功能具有重要作用。CLDN18.2 在肿瘤恶性转化中保留，并在原发性胃癌及其转移中有显著表达，当紧密连接被破坏时，肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 表位被暴露，这为靶向疗法提供直接作用于肿瘤细胞的可能[27-30]。此外，CLDN18.2 在胰腺、食管、胆道、卵巢和肺部肿瘤中也常被检测到异位激活，目前研究认为，CLDN18.2 的异位激活可能通过蛋白激酶 C（protein

kinase C，PKC）或细胞外信号相关激酶（extracellular signal-related kinase，ERK）信号通路诱导，且下游靶点、激活蛋白 AP-1 已被证明可增强 *CLDN18.2* mRNA 在 GC、PC 和胆管癌细胞中的翻译[31-33]。由此可见，CLDN18.2 的表达分布模式凸显了其作为癌症治疗靶点的独特优势。CLDN18.2 在多种癌症类型中的异常表达，不仅为靶向治疗提供了广泛而精准的切入点，也意味着其临床应用的患者群体具有显著的广度和多样性。这一特性使得 CLDN18.2 成为癌症研究领域中备受瞩目的焦点，为开发高效、个体化的癌症治疗策略开辟了新的路径。

2 CLDN18.2 靶向药物

作为恶性肿瘤的新靶点，CLDN18.2 在临床应用方面取得了显著进展，目前已开发多种靶向 CLDN18.2 的治疗策略，包括单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）、双特异性抗体（bispecific antibody，BsAb）及 ADC、CAR-T 疗法及 RDC。

2.1 单克隆抗体

mAb 药物作为现代生物制药领域的一大创新，其最突出的优点是能够特异性识别并结合特定的抗原表位从而靶向肿瘤细胞实现精准治疗。CLDN18.2 因其表达分布的特点而具有制备理想型单克隆抗体（ideal mAb，IMAB）的潜力，zolbetuximab（IMAB362）正是基于此开发的一种新型嵌合 IgG1 抗体，当其与肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 特异性结合后，通过激活抗体依赖性细胞毒性（antibody-dependent cellular cytotoxicity，ADCC）效应和补体依赖性细胞毒性（complement-dependent cytotoxicity，CDC）效应介导肿瘤细胞死亡[34-35]。

目前，多项临床试验中 zolbetuximab 用于治疗晚期胃癌或胃食管交界处腺癌（gastric cancer/gastro-esophageal junction，GC/GEJ）患者的研究（见表 1）。Zolbetuximab 首次人体试验针对单剂量递增安全性进行评估发现，高达 1 000 mg·m^{-2} 的单剂量 zolbetuximab 显示良好的安全性，且在晚期 / 转移性 GC/GEJ 患者群体中具有良好的耐受性。此外，该试验还确定了 zolbetuximab 适合进一步试验的剂量范围为 300～600 mg·m^{-2}[36]。临床试验 PILOT 评估了 zolbetuximab 联合唑来膦酸（zoledronic acid，ZA）和白细胞介素-2（interleukin-2，IL-2）的治疗效果。该研究表明，zolbetuximab 单独使用具有抗肿瘤活性，且联合使用时其安全性不受 ZA/IL-2 的影响[37]。同样，MONO 研究中也发现 zolbetuximab 单药治疗 CLDN18.2 阳性的晚期 GC/GEJ 患者具有良好的耐受性与抗肿瘤活性[38]。一项随机、Ⅱ期 FAST 研究表明，与单独使用化疗药物表柔比星、奥沙利铂与卡培他滨（epirubicin, oxaliplatin and capecitabine，EOX）相比，EOX 化疗的基础上联用 zolbetuximab 的无进展生存期（progression-free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）均显著改善[39]。另外 zolbetuximab 与一线化疗药物 EOX（ZOL/EOX）联用的另一项Ⅱ期临床试验显示，ZOL/EOX 比单独使用 EOX 更能使患者维持良好的生活质量和较低的症状负担[40]。ILUSTRO 试验表明，zolbetuximab 与改良亚叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂”（modified folinic acid , fluorouracil and oxaliplatin，mFOLFOX6）联用对先前未经治疗的 CLDN18.2 阳性 GC/GEJ 患者显示良好的疗效，且在所有分组中 zolbetuximab 治疗是可耐受的[41]。SPOTLIGHT 研究显示，zolbetuximab 与 mFOLFOX6 联合治疗 CLDN18.2 阳性、人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor-2，HER-2）阴性、未经治疗的晚期 GC/GEJ 患者的 PFS 和 OS 均有显著改善，死亡风险降低 25%[42]。此外，GLOW 试验评估了 SPOTLIGHT 研究中同样条件下晚期 GC/GEJ 患者接受一线 zolbetuximab 联合卡培他滨和奥沙利铂（capecitabine and oxaliplatin，CAPOX）的疗效和安全性，结果表明，二者联用可显著延长 PFS 和 OS，进一步证实了在 SPOTLIGHT 研究中观察到的生存益处[43]。

除 zolbetuximab 之外，TST001 与 ZL-1211 也是特异性针对 CLDN18.2 的人源化 IgG1 抗体。研究表明，TST001（NCT04495296）同样具有单药抗肿瘤活性，且与 CAPOX 联合治疗也表现出良好的疗效和安全性[44]。ZL-1211 是通过诱导强烈的 ADCC 效应与激活自然杀伤（natural killer，NK）细胞来增强抗肿瘤疗效，从而在更广泛的 CLDN18.2 高表达和低表达肿瘤中获得更有效的抗肿瘤活性。目前Ⅰ期临床试验（NCT05065710）对 ZL-1211 临床活性进行评估[45]。

2.2 双特异性抗体和抗体药物偶联物

BsAb 药物结合传统 mAb 药物高亲和力、高特异性的优势，实现多靶点结合、减少单一抗性问题以促进免疫治疗效果。目前大多数用于癌症治疗的 BsAb 是基于 CD3 的 T 细胞依赖性 BsAb，其设计旨在结合靶细胞并通过 CD3 重导向 T 细胞，从而利用 T 细胞激活杀死靶细胞[46]。Xu 等[47]研究并设计的 ZWB67，不仅与人 CD3e 抗原特异性结合，还能更强地结合 CLDN18.2 细胞。该研究表明，当与 CLDN18.2$^+$ 细胞和 CD3$^+$ T 细胞共培养时，ZWB67 在荧光素酶报告系统检测显示良好的活性，且呈现

剂量依赖性活化、T 细胞的细胞毒性和细胞因子释放。ZWB67 在 MC-38-hCLDN18.2 的异种移植肿瘤（cell line-derived xenograft，CDX）模型小鼠中也表现出较高的体内疗效。

表 1 Zolbetuximab 相关临床研究

Table 1 Zolbetuximab-related clinical studies

临床试验（注册号）	招募人群	研究设计	研究结果	参考文献
-（NCT00909025）	15 名 转移性或复发性晚期 GC/GEJ CLDN18.2 阳性肿瘤表达	遵循 3+3 设计的 5 个连续单剂量分级队列（33、100、300、600、1 000 mg·m^{-2}）	表现为线性 PK 图谱，各剂量组平均半衰期为 13~24 d； 所有剂量下耐受良好，治疗 4 周内未观察到 DLTs； 最常见 AE：恶心、呕吐； 一名接受 600 mg·m^{-2} 剂量治疗的患者观察到抗肿瘤活性	[36]
PILOT Ⅰ期（NCT01671774）	28 名 转移性或复发性晚期 GC/GEJ 免疫组化检测≥ 40% CLDN18.2 表达	组 1：zolbetuximab（Q3W）+ ZA（4 mg） 组 2：zolbetuximab（Q3W）+ ZA（4 mg）+ 低剂量 IL-2（1×10^6 IU） 组 3：zolbetuximab（Q3W）+ ZA（4 mg）+ 中剂量 IL-2（3 ×10^6 IU） 组 4：zolbetuximab（Q3W） 各治疗组在第 1 周期的第 1 天以 800 mg·m^{-2} 的剂量按 2 h 静脉输注 zolbetuximab，随后每个周期的第 1 天以 600 mg·m^{-2} 给药	中位 PFS：12.7 周； 中位 OS：40 周； 最常见 AE：恶心、呕吐	[37]
MONO Ⅱa 期（NCT01197885）	54 名 复发性晚期 GC/GEJ 免疫组化检测≥ 50% CLDN 18.2 表达	组 1：zolbetuximab 重复剂量 300 mg·m^{-2} 组 2：zolbetuximab 重复剂量 600 mg·m^{-2} 组 3：zolbetuximab 600 mg·m^{-2} 或更少	临床获益率为 23%； 中位 PFS：14.5 周； 常见 AE：恶心、呕吐、疲劳	[38]
FAST Ⅱ期（NCT01630083）	686 名 晚期 GC/GEJ，EC 免疫组化检测≥ 40% CLDN 18.2 表达	组 1：EOX（Q3W） 组 2：zolbetuximab + EOX（800 mg·m^{-2}，再 600 mg·m^{-2}，Q3W） 组 3：zolbetuximab + EOX（1 000 mg·m^{-2}，Q3W）	总人群 中位 PFS：7.5 个月（zolbetuximab + EOX） 中位 OS：13 个月（zolbetuximab + EOX） 常见 AE：恶心、呕吐	[39]
ILUSTRO Ⅱ期（NCT03505320）	54 名 晚期或转移性 GC/GEJ 免疫组化检测≥ 50% CLDN18.2 表达	组 1：≥ 75% CLDN1 8.2 高表达的接受三线或后期 zolbetuximab 治疗 组 2：≥ 50% 但< 75% CLDN1 8.2 中表达且 HER-2 阴性表达的接受一线 zolbetuximab 联合 mFOLFOX6 治疗 组 3：CLDN1 8.2 高或中表达的接受三线或后期 zolbetuximab 联合 pembrolizuma 治疗	组 2 联合 mFOLFOX6 ORR：71.4% 中位 PFS：17.8 个月 常见 AE：恶心、呕吐	[41]
SPOTLIGHT Ⅲ期（NCT03504397）	565 名 未治疗的晚期 GC/GEJ 免疫组化检测≥ 75% CLDN18.2 阳性、HER-2 阴性	组 1：zolbetuximab（800 mg·m^{-2}，随后每 3 周 600 mg·m^{-2}）+ mFOLFOX6（每 2 周） 组 2：安慰剂 + mFOLFOX6	中位 PFS：10.61 个月 中位 OS：18.23 个月 常见 AE：中性粒细胞减少、恶心、呕吐	[42]
GLOW Ⅲ期（NCT03653507）	507 名 局部晚期不可切除或转移性 GC/GEJ 免疫组化检测≥ 75% CLDN18.2 阳性、HER-2 阴性	组 1：zolbetuximab（800 mg·m^{-2} 第 1 周第 1 天，随后每周第 1 天 600 mg·m^{-2}）+ CAPOX（每周每天 2 次口服 capecitabine 1 000 mg·m^{-2}，每周第 1 天 oxaliplatin 130 mg·m^{-2}） 组 2：安慰剂 + CAPOX	中位 PFS：8.21 月 中位 OS：14.39 月 常见 AE：恶心、呕吐、食欲下降	[43]

GC：gastric cancer（胃癌）；GEJ：gastro-esophageal junction（胃食管交界处腺癌）；HER-2：human epidermal growth factor receptor -2（人表皮生长因子受体-2）；Q3W：every 3 weeks（每 3 周）；ZA：zoledronic acid（唑来膦酸）；IL-2：interleukin-2（白细胞介素-2）；AE：adverse event（不良事件）；DLTs：dose-limiting toxicities（剂量限制性毒性）；PFS：progression-free survival（无进展生存期）；OS：overall survival（总生存期）；ORR：objective response rate（客观缓解率）；EC：esophagus cancer（食管癌）；EOX：epirubicin, oxaliplatin and capecitabine（表柔比星、奥沙利铂与卡培他滨）；mFOLFOX6：modified folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin（改良亚叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂）；CAPOX：capecitabine and oxaliplatin（卡培他滨和奥沙利铂）

ADC 将 mAb 的特异性靶向和抗肿瘤活性与细胞毒性小分子药物的强效杀伤活性结合，从而发挥精准靶向、增强疗效的优势[48]。Kreuzberg 等[49]研发的 IMAB362-vcMMAE 是一种创新型 ADC，其结合了针对 CLDN18.2 的人源化单克隆抗体 zolbetuximab（IMAB362）和强效的细胞毒性药物单甲基澳瑞他汀 E（monomethyl auristatin E，MMAE），通过一种可裂解的连接子 vc（valine-citrulline）连接在一起，该设计旨在实现对 CLDN18.2 阳性肿瘤细胞的高度选择性和高效杀伤。临床前研究显示，静脉注射 IMAB362-vcMMAE 后，癌症模型小鼠的早期和晚期肿瘤生长出现剂量依赖性抑制，且能延长小鼠存活时间；在单次静脉推注 8 或 16 mg·kg^{-1} 后观察到显著的抗肿瘤活性；此外，

在小鼠中未观察到全身或器官特异性 IMAB362-vcMMAE 相关毒性。

TPX-4589（LM-302）将 zolbetuximab 与 MMAE 偶联，以剂量依赖性方式与内源性 CLDN18.2 胃癌细胞 GAXC031 结合。在高表达和低表达的 CLDN18.2 阳性细胞中均显示出内化，且与 zolbetuximab 相比，TPX-4589 的内化效果更好。研究显示，在具有高表达 CLDN18.2 的胃癌 CDX 模型中，TPX-4589 呈剂量依赖性显著缩小肿瘤体积，且显示出优于 zolbetuximab 的疗效。类似的，在 CLDN18.2 高表达胰腺癌患者来源的肿瘤（patient-derived tumor xenograft，PDX）模型中，剂量增加的 TPX-4589 组显示出优越的肿瘤生长抑制作用。在具有 CLDN18.2 低表达的胰腺癌 PDX 模型中，TPX-4589 也显示出对肿瘤生长的有效抑制 [50]。

2.3 嵌合抗原受体 T 细胞

CAR-T 疗法是一种革命性的免疫治疗手段，经过改造的 T 细胞使其具有高度靶向性、强大的免疫激活能力等优势，尤其对于一些传统治疗方法效果不佳的癌症，可利用该技术针对性设计不同抗原的 CAR-T 细胞进行治疗，显示出较高的治疗灵活性和适应性。然而，CAR-T 疗法在实际的实体瘤治疗中仍存在脱靶等问题导致疗效有限。尽管如此，CAR-T 疗法仍是一种有前途的癌症治疗策略 [51]。

Jiang 等 [52] 成功开发了特异性靶向 CLDN18.2 的人源化单链片段可变因子（single-chain fragment variables，scFv）——hu8E5 和 hu8E5-2I，并利用二者作为靶向部分开发了 CLDN18.2 特异性的 CAR-T 细胞。在 CDX 小鼠中，包含 CD28 共刺激结构域的 hu8E5-28Z 和 hu8E5-2I-28Z CAR-T 细胞均可有效抑制肿瘤生长。在用 hu8E5-2I-28Z CAR-T 细胞处理的 CLDN18.2 阳性 PDX 模型中观察到部分或完全肿瘤消除，表明该 CAR-T 细胞在体内可持续良好且有效渗透到肿瘤组织中。此外，在小鼠中未观察到该 CLDN18.2 CAR-T 细胞对包括胃组织在内的正常器官的明显有害作用。由此可见，CLDN18.2 特异性 CAR-T 细胞可能是癌症和其他 CLDN18.2 阳性肿瘤的一种有前景的治疗策略。

CT041 是一种表达 CLDN18.2 靶向 CAR 的基因工程自体 T 细胞，在治疗消化系统恶性肿瘤中具有良好的应答率。在既往接受过治疗的 CLDN18.2 阳性消化系统癌症患者的 I 期临床试验（NCT03874897）的中期结果显示，CT041 对消化系统癌症患者的总体缓解率（overall response rate，ORR）和疾病控制率（disease control rate，DCR）分别达到 48.6% 和 73.0%，6 个月的缓解率为 44.8%；GC 患者的 ORR 和 DCR 分别达到 57.1% 和 75.0%，6 个月总生存率为 81.2%。这些结果表明，CT041 在大量预处理的 CLDN18.2 阳性消化系统癌症患者中具有良好的疗效和可接受的安全性，尤其是在 GC 患者中 [53–54]。随后，有报道 2 例癌症转移患者在标准治疗失败后接受 CLDN18.2 CAR-T 治疗（NCT04581473 和 NCT03874897），这 2 例患者在出现 1 级或 2 级细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS）后，经 tocilizumab 控制，病情皆有所缓解，且在有后续随访中发现肿瘤处于良好的控制之中 [55]。

2.4 放射性核素偶联药物

RDC 是一种新型癌症靶向药物，具有高效、灵敏、无创的优势，其结构与 ADC 类似，包括具有靶向定位作用的配体、连接臂、螯合剂及放射性核素 [56–57]。RDC 药物通过靶向配体（如抗体、多肽、小分子药物）将不同性能的放射性核素递送至目标肿瘤细胞发挥诊断或治疗作用，部分核素甚至兼备这 2 种功能 [58–60]。

作为诊疗型探针，RDC 药物可由正电子断层扫描（positron emission tomography，PET）或单光子发射断层扫描（single photo emission computed tomography，SPECT）检测，辅助临床医师准确发现病灶 [61–62]。与目前多数报道的常用检测手段免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）[63–65] 或基于分子信标（molecular beacon，MB）的 CLDN 18.2 RNA 的检测方法 [66] 相比，诊断型 RDC 探针能更好地反映体内肿瘤的异质性，并可动态、连续、重复地反映药物在体内的分布情况。

目前，已报道的靶向 CLDN18.2 的诊断型 RDC 探针有 ^{124}I-18B10（10L）（NCT04883970）、^{89}Zr-DFO-TST001、^{68}Ga-PMD22（NCT05937919）、^{68}Ga-NC-BCH（NCT02760225）、^{125}I-zolbetuximab，它们均显示出较为良好的靶向性与亲和力，能迅速富集于 CLDN18.2 高表达肿瘤区域并与其他非肿瘤组织的成像摄取形成明显对比 [67–71]。其中，^{124}I-18B10、^{89}Zr-DFO-TST001、^{125}I-zolbetuximab 均选用单克隆抗体作为靶向配体，尽管保证了 RDC 探针的特异性靶向能力，因其较大的相对分子质量难以迅速从体内清除，易导致对正常组织的辐射暴露。相比之下，^{68}Ga-PMD22 与 ^{68}Ga-NC-BCH 的靶向配体则是选用了相对分子质量更小的纳米抗体，不仅直接靶向肿瘤组织，还能通过内吞作用进入细胞内部，发挥更好的诊断效果。

同样以单克隆抗体作为靶向配体的治疗型 RDC 探针 ^{177}Lu-TST001，虽出现脾脏处的高摄取，但仍显示出强大的临床转化潜力，其低剂量组（注射 5.55

MBq）与高剂量组（注射 11.10 MBq）均能显著抑制肿瘤生长，且高剂量组的治疗效果更好，也未见明显的血液毒性和肝毒性[72]。Li 等[73]研发的诊疗一体型 RDC 探针以靶向 CLDN18.2 的新型 scFv-Fc 融合蛋白（SF106）为靶向配体，保留了抗原结合的最小结构，增强了抗体对实体瘤的渗透性，最大限度地减少了辐射作用和对正常器官的毒性，同时也保持了高亲和力。研究显示，^{124}I-SF106 具有良好的 CLDN18.2 靶向性，且 ^{177}Lu-DOTA-SF106 在高表达 CLDN18.2 肿瘤的小鼠体内可显著抑制肿瘤生长，可见 ^{124}I-SF106 和 ^{177}Lu-DOTA-SF106 为临床上诊断和治疗 CLDN18.2 阳性癌症患者提供了新的思路。

3 结语

紧密连接蛋白 CLDN18.2 因其在多种恶性肿瘤中特异性高表达，已成为癌症治疗领域的热点，为 GC、PC 等癌症的靶向治疗提供了新的方向。近年来，针对 CLDN18.2 的药物研发取得了显著进展，抗体药物、ADC、CAR-T 疗法及新兴的 RDC，一系列创新疗法正逐步走向临床应用。然而，尽管靶向 CLDN18.2 的药物在研发过程中体现出高度的特异性，尤其是抗体类药物极具该项优势，仍需考虑提高药物的靶向性以保证药物更为精准地递送至靶位点从而发挥疗效。此外，克服肿瘤异质性与抗药性、降低免疫原性并提高患者对药物的耐受性，探索 CLDN18.2 靶向药物与其他治疗方式的联合应用进一步提高治疗效果、克服单一疗法的局限等方面也值得关注。未来该领域的研究将聚焦于解决上述挑战，通过技术创新与临床实践的深度融合，推动 CLDN18.2 靶向治疗的临床转化，为 CLDN18.2 阳性肿瘤患者带来更加个性化、精准的治疗选择。

[参考文献]

[1] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16.

[2] 吴世英, 徐平龙, 张飞. 靶向肿瘤驱动基因的胃癌治疗研究进展[J]. 浙江大学学报 (医学版), 2024, 53(1): 73-83.

[3] 魏秀珍, 张政杰, 谭勇, 等. 胃癌转移相关因子的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(2): 234-237.

[4] Halbrook C J, Lyssiotis C A, Pasca di Magliano M, *et al*. Pancreatic cancer: advances and challenges[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1729-1754.

[5] 刘蓄蕾, 柳林. 影像组学和深度学习在胰腺癌诊断中的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(6): 754-757.

[6] 黄勇 , 谢铭 , 王继伟 . 免疫营养在消化道恶性肿瘤放化疗中的应用 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(4): 524-529.

[7] 郭继红, 朱宁, 葛洋. 胰腺癌术后患者的预后分析[J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52(8): 927-930.

[8] 郭可盈, 李淑敏, 崔玖洁. 胰腺癌靶向治疗临床现状和展望[J]. 临床外科杂志, 2024, 32(7): 773-775.

[9] 王桂慧, 廖海燕, 何媚, 等. Claudin18.2 分子特征概述及其作为治疗靶点在胃癌中的研究进展 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(2): 146-154.

[10] Tao D, Guan B, Li Z, *et al*. Correlation of claudin18.2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 248: 154699.

[11] Qi C, Chong X, Zhou T, *et al*. Clinicopathological significance and immunotherapeutic outcome of claudin 18.2 expression in advanced gastric cancer: a retrospective study[J]. *Chin J Cancer Res*, 2024, 36(1): 78-89.

[12] Kayikcioglu E, Yüceer R O, Cetin B, *et al*. Prognostic value of claudin 18.2 expression in gastric adenocarcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(2): 343-351.

[13] Kubota Y, Shitara K. Zolbetuximab for claudin18.2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359231217967.

[14] Liu Y, Sun Y, Wang P, *et al*. FAP-targeted CAR-T suppresses MDSCs recruitment to improve the antitumor efficacy of claudin18.2-targeted CAR-T against pancreatic cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 255.

[15] Zhang H, Li Y, Kang H, *et al*. Genetically engineered membrane-based nanoengagers for immunotherapy of pancreatic cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 104.

[16] de Moraes F C A, Pasqualotto E, Chavez M P, *et al*. Efficacy and safety of zolbetuximab plus chemotherapy for advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 240.

[17] Zhou K I, Strickler J H, Chen H. Targeting claudin-18.2 for cancer therapy: updates from 2024 ASCO annual meeting[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 73.

[18] Tsukita S, Furuse M. Occludin and claudins in tight-junction strands: leading or supporting players?[J]. *Trends Cell Biol*, 1999, 9(7): 268-273.

[19] 陈思远, 刘雪, 罗文新. 紧密连接蛋白 claudins 应用于肿瘤治疗的进展[J]. 生物工程学报, 2019, 35(6): 931-941.

[20] 王俏丽, 杜娟. CLDN18.2 在消化系统恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(7): 681-685.

[21] Mathias-Machado M C, de Jesus V H F, Jácome A, *et al*. Claudin 18.2 as a new biomarker in gastric cancer-what should we know?[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(3): 679.

[22] Grizzi G, Venetis K, Denaro N, *et al*. Anti-claudin treatments in gastroesophageal adenocarcinoma: mainstream and upcoming strategies[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(8): 2973.

[23] 种晓艺, 蔡洁媛, 张小田. CLDN18.2 在胃癌中的研究进展[J]. 中

国肿瘤临床, 2021, 48(8): 420−425.
[24] 徐良额, 何天阳, 张丽, 等. CLDN18.2 蛋白在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(6): 311−315.
[25] Chen J, Xu Z, Hu C, *et al*. Targeting CLDN18.2 in cancers of the gastrointestinal tract: new drugs and new indications[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1132319.
[26] Luo J, Chimge N O, Zhou B, *et al*. CLDN18.1 attenuates malignancy and related signaling pathways of lung adenocarcinoma *in vivo* and *in vitro*[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(12): 3169−3180.
[27] 郝瑞敏, 宋媛媛, 仝昕, 等. 生物标志物阳性的晚期胃癌新药临床试验设计及审评考量[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(4): 603−608.
[28] 李澔, 叶显辉, 周俊杰, 等. 胃癌靶向治疗的曙光 ——Claudin18.2[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50 (10): 1022−1028.
[29] Waters R, Sewastjanow-Silva M, Yamashita K, *et al*. Retrospective study of claudin 18 isoform 2 prevalence and prognostic association in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *JCO Precis Oncol*, 2024, 8: e2300543.
[30] 谭夙雅, 谢长生. CLDN18.2 在晚期胃癌中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(5): 407−413.
[31] Wagner P, Gass P, Pöschke P, *et al*. Spatial expression of claudin 18.2 in matched primaries and metastases of tubo-ovarian carcinoma of all subtypes[J]. *Virchows Arch*, 2024, 485(1): 63−74.
[32] Kim S R, Shin K, Park J M, *et al*. Clinical significance of CLDN18.2 expression in metastatic diffuse-type gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2020, 20(4): 408−420.
[33] Yang J, Peng Y, Ding Y, *et al*. The clinicopathological and molecular characteristics of endocervical gastric-type adenocarcinoma and the use of claudin18.2 as a potential therapeutic target[J]. *Mod Pathol*, 2024, 37(10): 100569.
[34] Rogers J E, Ajani J. Evidence to date on the therapeutic potential of zolbetuximab in advanced gastroesophageal adenocarcinoma[J]. *Curr Oncol*, 2024, 31(2): 769−777.
[35] 陈彬羽, 沈凯誉, 高文仓. 靶向 CLDN18.2 实体瘤治疗药物的研究进展[J]. 浙江医学, 2023, 45(1): 87−91.
[36] Schuler M H, Zvirbule Z, Lordick F, *et al*. Safety, tolerability, and efficacy of the first-in-class antibody IMAB362 targeting claudin 18.2 in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl 15): 4080.
[37] Sahin U, Al-Batran S E, Hozaeel W, *et al*. IMAB362 plus zoledronic acid (ZA) and interleukin-2 (IL-2) in patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (GEC): clinical activity and safety data from the PILOT phase I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl 15): e15079.
[38] Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, *et al*. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1487−1495.
[39] Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, *et al*. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5): 609−619.
[40] Lordick F, Al-Batran S E, Ganguli A, *et al*. Patient-reported outcomes from the phase II FAST trial of zolbetuximab plus EOX compared to EOX alone as first-line treatment of patients with metastatic CLDN18.2+gastroesophageal adenocarcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 721−730.
[41] Klempner S J, Lee K W, Shitara K, *et al*. ILUSTRO: phase II multicohort trial of zolbetuximab in patients with advanced or metastatic claudin 18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(19): 3882−3891.
[42] Shitara K, Lordick F, Bang Y J, *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.
[43] Shah M A, Shitara K, Ajani J A, *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.
[44] Shen L, Gong J, Li N, *et al*. 1254P Updated report of a phase I study of TST001, a humanized anti-CLDN18.2 monoclonal antibody, in combination with capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) as a first-line treatment of advanced G/GEJ cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7): S1121.
[45] Konno H, Lin T, Wu R, *et al*. ZL-1211 exhibits robust antitumor activity by enhancing ADCC and activating NK cell-mediated inflammation in CLDN18.2-high and-low expressing gastric cancer models[J]. *Cancer Res Commun*, 2022, 2(9): 937−950.
[46] Yoon A, Lee S, Lee S, *et al*. A novel T cell-engaging bispecific antibody for treating mesothelin-positive solid tumors[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 399.
[47] Xu G, Qian N, Liu Y, *et al*. Preclinical characterization of a Fab-like CD3/CLDN18.2 XFab® bispecific antibody against solid tumors[J]. *Immunobiology*, 2022, 227(6): 152283.
[48] 徐玉怡, 曹锦雪, 王东凯. 抗体偶联药物在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国药剂学杂志 (网络版), 2024, 22(3): 107−113.
[49] Kreuzberg M, Mitnacht-Kraus R, Sahin U, *et al*. 377P-Preclinical characterization of IMAB362-vcMMAE, an anti-CLDN18.2 antibody-drug conjugate[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 5): v126.
[50] Huang W, Li Y, Liu Z, *et al*. 116 (PB106) -Preclinical activity for TPX-4589 (LM-302), an antibody-drug conjugate targeting tight junction protein CLDN18.2 in solid tumors[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174(Suppl 1): S41−S42.
[51] 张淑群, 马兴聪, 孙诗雨, 等. CAR-T 细胞免疫疗法在实体瘤中的

研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(2): 98-103.
[52] Jiang H, Shi Z, Wang P, *et al*. Claudin18.2-specific chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of gastric cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(4): 409-418.
[53] Qi C, Gong J, Li J, *et al*. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198.
[54] 董秋美, 马冬. 2022年胃肠肿瘤治疗进展回顾[J]. 循证医学, 2022, 22(6): 324-328.
[55] Qi C, 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.
[56] 杨敏, 徐宇平. 核药创新开启精准诊疗新篇章[J]. 药学进展, 2024, 48(3): 161-165.
[57] 董国生, 陈欣, 李可欣, 等. 放射性核素偶联药物的研究进展及临床应用 [J]. 药学进展 , 2023, 47(5): 324-336.
[58] Zhou L, Lu Y, Liu W, *et al*. Drug conjugates for the treatment of lung cancer: from drug discovery to clinical practice[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 26.
[59] 赵大鹏, 陈小花, 苏玮, 等. 放射性药物在临床诊断和治疗中的应用进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(18): 1354-1360.
[60] 王佳静, 张静烨, 董文彬, 等. 放射性核素偶联药物的研究进展及技术评价层面的思考[J]. 上海医药, 2024, 45(13): 10-13, 33.
[61] 罗亚平, 李方. 放射性核素诊疗现状与未来展望[J]. 协和医学杂志 , 2023, 14(4): 669-672.
[62] 洪浩. 放射性核素偶联药物研发的优势与挑战[J]. 药学进展, 2023, 47(5): 321-323.
[63] Wöll S, Schlitter A M, Dhaene K, *et al*. Claudin 18.2 is a target for IMAB362 antibody in pancreatic neoplasms[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 731-739.
[64] Angerilli V, Ghelardi F, Nappo F, *et al*. Claudin-18.2 testing and its impact in the therapeutic management of patients with gastric and gastroesophageal adenocarcinomas: a literature review with expert opinion[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 254: 155145.
[65] Fassan M, Kuwata T, Matkowskyj K A, *et al*. Claudin-18.2 immunohistochemical evaluation in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas to direct targeted therapy: a practical approach[J]. *Mod Pathol*, 2024, 37(11): 100589.
[66] Fan L, Chong X, Zhao M, *et al*. Ultrasensitive gastric cancer circulating tumor cellular *CLDN18.2* RNA detection based on a molecular beacon[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(2): 665-670.
[67] Wang S, Qi C, 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.
[68] Chen Y, Hou X, Li D, *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.
[69] Wang R, Bai Z, Zhong W, *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 Imaging*, 2024, 51 (12): 3731-3743.
[70] Qi C, 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.
[71] Wang Y, Ma L, Kuang Z, *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.
[72] Zeng Z, Li L, Tao J, *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.
[73] Li D, Ding L, Chen Y, *et al*. Exploration of radionuclide labeling of a novel scFv-Fc fusion protein targeting CLDN18.2 for tumor diagnosis and treatment[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 266: 116134.



[专家介绍] 徐寒梅：中国药科大学二级教授，博士生导师，海洋药学专业负责人，江苏省合成多肽药物发现与评价工程研究中心主任，国家药典委员会委员，国家级高层次人才项目入选者。

2004年至今在中国药科大学工作，带领教学、科研团队主编出版3部论著（《新药非临床研究与开发》《抗肿瘤药物药理学实验指南》《酶类药物学》）；发表学术论文213篇，其中SCI收录81篇；作为发明人申请国内专利32项，获授权24项；截至2023年9月，培养研究生160名，其中博士29名。

带领团队从事多肽类药物研发近20年，研究领域包括多肽药物研发、全新微肽发现及机制研究、长链非编码RNA与疾病关系的分子机制、多肽开关调控的CAR-T细胞对实体瘤的治疗研究等。近年来主持国家自然科学基金、国家“863”高科技发展计划、国家重大新药创制科技重大专项、江苏省校企合作前瞻性研究、重大横向课题等项目共30项。作为大会主席之一，成功举办了“第十四届中国国际多肽学术会议暨第五届亚太国际多肽学术会议”，多次受邀参加国内外学术会议并作大会报告。

主要获奖：2022年获中国药科大学“十三五”科技突出贡献奖、2020年获联合国教科文组织和平中心“2020跨文化科技大使”称号、2019年获教育部技术发明奖一等奖、2019年获中国产学研合作创新成果奖二等奖、2019年获江苏医药科技进步奖二等奖、2018年获中国发明协会发明创业成果奖一等奖、2014年获江苏医药科技进步奖一等奖及江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人称号、2011年获江苏省科学技术奖一等奖、2010年获内蒙古组织部“草原英才”称号、2006年获江苏省“青蓝工程”优秀青年骨干教师奖。

（责任编辑：康银花）