

1、**推荐奖种：**中华医学科技奖医学科学技术奖（非基础医学类）

2、**项目名称：**高灵敏特异性分子探针的研发及其在肿瘤诊疗中的应用研究

3、**推荐单位：**江苏省医学会

4、**推荐意见：**

随着现代医学技术的快速发展，肿瘤治疗进入了精准靶向治疗时代。该项目组长期从事肿瘤靶向特异性分子探针的设计合成及其应用研究，基于对肿瘤演进过程中密切相关的蛋白、受体等分子功能可视化研究，实时直观地监测肿瘤的发生和发展进程，对关键分子进行灵敏特异地定量准确检测，有效提高肿瘤早期诊断、精准治疗和预后评价等水平，具有重要的科学意义和临床应用价值。

该项目研究的主要创新内容包括：（1）基于生物正交反应，通过引入不同肿瘤蛋白酶特异性响应底物，设计合成了系列肿瘤靶向特异性智能响应型 PET 显像探针，实现了对肿瘤微环境中特定分子的可视化检测，有效提高了肿瘤的早期诊断水平；（2）设计合成了 PD-L1 靶向特异性 PET 显像探针，不仅可以无创、实时、定量检测 PD-L1 的整体表达水平，还可以在免疫治疗过程中实时监测 PD-L1 表达的变化，适时介入其它治疗如化疗或放疗，对提高肿瘤免疫治疗整体响应率具有重要意义；（3）构建了肿瘤凋亡蛋白酶靶向特异性 PET 分子探针，可及时监测化疗引起的肿瘤细胞凋亡情况，从而对肿瘤疗效进行早期评价，指导临床用药和治疗方案的优化调整。该项目研究为肿瘤的精准诊断和治疗奠定了坚实的基础，推动了放射性诊疗药物的开发和应用，促进临床诊疗技术的发展，对促进人们身体健康具有较好的社会效益和经济效益。

该申报项目先后获得了 2 项国家自然科学基金、2 项江苏省自然科学基金和 1 项无锡市科技局项目的资助，取得了较为丰硕的研究成果。共提交代表性研究论文 10 篇，经江苏省科技查新咨询中心检索均被 SCI-E 数据库收录，在 Web of Science 核心合集数据库中共被引用 155 次，其中他引 127 次；授权国家发明专利 5 件，其中 2 件实现了专利技术转让。

我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2023 年中华医学科技奖。

5、项目简介

肿瘤严重威胁着人们的生命和健康，如何提高肿瘤治愈率已成为全球研究热点。由于不同患者对相同治疗模式存在较大的疗效个体化差异，同一肿瘤内部不同区域也存在异质性，使得传统的治疗方式如化疗、放疗等治疗效果并不理想。因此，如何根据肿瘤患者个人的病理特征，“量体裁衣式”地设计最佳治疗方案，是当前肿瘤治疗的重要方向。考虑到肿瘤微环境中蛋白酶或受体在肿瘤发生发展过程中会发生异常表达，因此快速、准确地定量检测相关标志物的活性，可为肿瘤的精准诊断和治疗提供可靠的判断依据。分子影像技术特别是正电子发射计算机断层显像（PET）可从分子水平进行功能和代谢成像，已在临床广泛应用于肿瘤、心血管和神经系统疾病的诊断和疗效监测，在肿瘤诊断方面的作用尤为突出，可以对肿瘤相关标志物进行在体无创、实时动态、定量准确地检测，这对于制定个性化治疗方案和预后评价等具有重要意义。

本项目设计开发了系列高灵敏特异性分子探针，在肿瘤检测、指导治疗及早期疗效评价方面表现出巨大的应用潜力。首先基于生物正交反应，通过引入不同肿瘤蛋白酶特异性响应底物，设计合成了系列肿瘤靶向智能响应型 PET 探针。该类探针可在肿瘤部位特异性识别相关蛋白酶或受体，快速响应并自组装聚集，从而长时间滞留在肿瘤部位，使得肿瘤显像信噪比显著提高，实现肿瘤相关标志物的在体无创、实时动态、灵敏特异地检测，有效提高肿瘤的早期诊断水平。

其次，PD-L1 表达水平是抗肿瘤免疫治疗的主要参考指标，无创、实时、动态监测其表达水平对提高肿瘤免疫治疗整体响应率具有重要的临床意义。本项目利用纳米抗体分子量小、亲和力强、稳定性高、组织渗透性好、水溶性好、低免疫原性、易改造等优点，设计开发了一种基于 ^{68}Ga 标记的纳米抗体类 PET 显像探针 [^{68}Ga]NOTA-Nb109。该探针对 PD-L1 具

有较好的靶向特异性，且与 PD-L1 免疫抑制剂的结合位点不同，不会与治疗抗体因竞争结合而相互影响，不仅能够快速、定量检测活体内 PD-L1 的表达，还可以实时监控免疫治疗过程中 PD-L1 的表达变化，为适时介入其它治疗方案提供重要信息，对提高肿瘤免疫治疗效果具有重要的临床意义。

第三，Caspase-3 酶表达水平是检测肿瘤细胞是否产生凋亡，评价肿瘤治疗疗效的一种重要指标。利用特异性分子探针快速准确检测其表达水平，可对肿瘤疗效进行及时评价，指导制定个性化治疗方案。本项目通过一步 ^{18}F 标记法成功制备了高产率、高纯度、高稳定性的 Caspase-3 酶靶向响应型 PET 分子探针。该探针可特异性定点聚集在肿瘤化疗敏感部位，稳定性好，靶本比高，给药 15 分钟后即可观察到清晰的凋亡肿瘤图像，可对肿瘤疗效进行早期评价，这对治疗方案的制定及调整、减轻患者负担极具指导意义。

本研究在国家自然科学基金、江苏省自然科学基金和无锡市科技局项目的支持下，获得国家发明专利授权 5 件，其中 2 件专利以 380 万元的价格进行了技术转让；在国际知名学术期刊上发表论文 10 篇，均被 SCI-E 数据库收录，获得了国内外学者的高度评价。

6、知识产权证明目录

- (1) 林建国，邱玲，李珂，黄洪波，刘清竹，吕高超，彭莹。一种氟-18 标记的化合物及其制备方法与应用，中国发明专利号：ZL201710194784.X，授权时间：2019 年 11 月 26 日
- (2) 林建国，邱玲，刘桂青，李珂，吕高超，刘清竹。一种 ^{18}F 标记的炔雌醇及其制备方法和应用，中国发明专利号：ZL201710126496.0，授权时间：2020 年 2 月 7 日
- (3) 邱玲，林建国，吕高超，刘清竹，李珂，黄洪波，彭莹，谢敏浩。一种 ^{18}F 标记的化合物及豆荚蛋白酶靶向的 PET 显像探针，中国发明专利号：ZL201910796902.3，授权时间：2021.5.18

- (4) 邱玲, 林建国, 李珂, 彭莹, 吕高超, 刘清竹, 谢敏浩。一种可激活的肿瘤凋亡PET显像剂及其制备方法和用途, 中国发明专利号: ZL201710962001.8, 授权时间: 2020年9月8日
- (5) 邱玲, 林建国, 李珂, 吕高超, 彭莹, 刘清竹。一种 ^{18}F 标记的多肽类肿瘤凋亡检测试剂及其制备方法及应用, 中国发明专利号: ZL201710207618.9, 授权时间: 2021年4月27日

7、代表性论文目录

- (1) Gaochao Lv,[#] Xiaorong Sun,[#] Ling Qiu*, Yan Sun, Ke Li, Qingzhu Liu, Qi Zhao, Songbing Qin*, Jianguo Lin*. PET imaging of tumor PD-L1 expression with a highly specific non-blocking nanobody. *J. Nucl. Med.* 2020, 61, 117-122 (IF= 11.082, Q1)
- (2) Ling Qiu, Wei Wang, Ke Li, Ying Peng, Gaochao Lv, Qingzhu Liu, Feng Gao, Yann Seimbille, Minhao Xie*, Jianguo Lin*. Rational design of caspase-responsive smart molecular probe for positron emission tomography imaging of drug-induced apoptosis. *Theranostics* 2019, 9(23), 6962-6975 (IF=11.6, Q1)
- (3) Ke Li, Wenyi Dong, Ling Qiu, Qingzhu Liu, Gaochao Lv, Ying Peng, Minhao Xie*, Jianguo Lin*. A new GSH-responsive prodrug of 5-aminolevulinic acid for diagnosis and photodynamic therapy of tumors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 181, 111582-111590. (IF=7.088, Q1)
- (4) Siqing Ye,[#] Shijie Wang,[#] Dingyao Gao, Ke Li, Qingzhu Liu, Bainian Feng,* Ling Qiu,* Jianguo Lin*. A New γ -Glutamyltranspeptidase-Based Intracellular Self-Assembly of ^{18}F -Labeled Probe for Enhancing PET Imaging in Tumors. *Bioconjugate Chemistry*, 2020, 31, 174-181. (IF=6.069, Q1)
- (5) Ling Qiu[#], Xi Li[#], Gaochao Lv[#], Yann Seimbille, Ke Li, Ying Peng, Qingzhu Liu, Minhao

- Xie*, Jianguo Lin*. Radiofluorinated smart probes for noninvasive PET imaging of legumain activity in living subjects. *Analytical Chemistry*, 2020, 92, 11627-11634. (IF=8.008, Q1)
- (6) Shijie Wang[#], Dingyao Gao[#], Ke Li, Siqin Ye, Qingzhu Liu, Ying Peng, Gaochao Lv, Ling Qiu*, Jianguo Lin*. Radiopharmacological evaluation of caspase responsible probe with optimized pharmacokinetics for PET imaging of tumor apoptosis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2020,18, 3512-3521. (IF=3.890, Q1)
- (7) Xueyu Zhao,[#] Gaochao Lv,[#] Ke Li, Ying Peng, Qingzhu Liu, Ling Qiu,* Jianguo Lin*. One-step ¹⁸F-fluorination of smart positron emission tomography probe for sensing furin activity in tumors. *Nuclear Medicine and Biology* 2020, 82-83: 72-79. (IF=2.947, Q3)
- (8) Xueyu Zhao, Gaochao Lv, Ying Peng, Qingzhu Liu, Xi Li, Shanshan Wang, Ke Li, Ling Qiu*, Jianguo Lin*. Targeted Delivery of an Activatable Fluorescent Probe for the Detection of Furin Activity in Living Cells. *ChemBioChem* 2018, 19, 1060-1065 (IF=3.468, Q3)
- (9) Xi Li, Qingzhu Liu, Ke Li, Gaochao Lv, Ying Peng, Ling Qiu*, Jianguo Lin*. A protease-responsive fluorescent probe for sensitive imaging of legumain activity in living tumor cells. *Chemical Biology & Drug Design*, 2019, 94(2), 1494-1503 (IF=2.873, Q3)
- (10) Hongbo Huang[#], Ke Li[#], Gaochao Lv, Guiqing Liu, Xueyu Zhao, Qingzhu Liu, Shanshan Wang, Xi Li, Ling Qiu*, Jianguo Lin*. One-step ¹⁸F-labeling of estradiol derivative for PET imaging of breast cancer. *Contrast Media & Molecular Imaging* 2018, UNSP 5362329. DOI: 10.1155/2018/5362329 (IF=3.009, Q3)

8、完成人情况

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	对本项目的贡献
邱玲	1	研究员	课题组长	江苏省原	主要负责项目调研、课题设计和组织

				子医学研 究所	实施, 并负责实验数据的整理分析、 论文的撰写投稿和发明专利的申报 等。本项目共提交 10 篇论文, 是其中 2 篇论文的第一作者、7 篇论文的共同 通讯作者, 5 件国家发明专利的主要 完成人 (第一发明人 3 件, 第二发明 人 2 件) 以及 1 项江苏省自然科学 基金的项目负责人。
林建国	2	研究员	创新药物 研究中心 主任	江苏省原 子医学研 究所	主要负责完成了创新点 1-3 中的药物 设计、研究方案的确定及药物合成与 标记技术指导等工作。10 篇论文的共 同通讯作者, 5 件国家发明专利的主 要完成人 (第一发明人 2 件, 第二发 明人 3 件), 1 项国家自然科学基金和 1 项江苏省自然科学基金的项目负责 人。
吕高超	3	副研究 员	无	江苏省原 子医学研 究所	主要负责完成了创新点 2 中 PD-L1 靶 向单域抗体 PET 显像探针的合成标记 与模型动物体内显像研究, 是 1 篇 SCI 论文的第一作者和 1 项无锡市科技项 目的负责人。
李珂	4	副研究 员	无	江苏省原 子医学研	主要负责完成了创新点 1 中谷胱甘肽 响应型探针的合成与体内生物学性质

				究所	研究, 是 1 篇 SCI 论文的第一作者、5 件发明专利的主要完成人和 1 项国家自然科学基金的项目负责人。
谢敏浩	5	研究员	所长	江苏省原子医学研究所	主要负责指导完成了创新点 1 中 GSH 和 Legumain 酶响应型探针以及创新点 3 中 Caspase-3 响应型探针的研发, 是 3 篇 SCI 论文的共同通讯作者、2 件发明专利的主要完成人。
刘清竹	6	助理研究员	无	江苏省原子医学研究所	主要负责完成了创新点 1-3 中涉及的细胞实验及动物模型的构建, 参与了相关发明专利的撰写及申请。
孙晓蓉	7	主任医师	影像科核医学科副主任	山东第一医科大学附属肿瘤医院	主要负责完成了创新点 2 中 PD-L1 靶向单域抗体 PET 显像探针的动物实验研究, 是 1 篇 SCI 论文的共同一作。
秦颂兵	8	主任医师	放疗科副主任	苏州大学附属第一医院	主要负责指导完成了创新点 2 中 PD-L1 靶向单域抗体 PET 显像探针的研发, 是 1 篇 SCI 论文的共同通讯作者。
冯柏年	9	教授	无	江南大学	主要负责指导完成了创新点 1 中 GGT 酶响应型探针的研发, 是 1 篇 SCI 论文的共同通讯作者。
彭莹	10	副研究	无	江苏省原	主要参与完成了创新点 1 和 3 中分子

		员		子医学研 究所	生物学实验，是4件发明专利的参与完成人。
黄洪波	11	助理研 究员	无	江苏省原 子医学研 究所	主要负责项目中小动物 PET 扫描、图像采集及数据分析，是1篇论文的第一作者和2件发明专利的参与完成人。

9、完成单位情况

单位名称	排名	对本项目的贡献
江苏省原子医学研究所	1	江苏省原子医学研究所是国家卫健委核医学重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室和江苏省核医学高技术平台的依托单位，也是国内主要的放射性药物研发基地和生产基地，具有放射性药品生产、经营和使用许可证。在本项目的实施过程中，本单位为项目研究提供了实验场所、仪器设备、配套经费、研究人员和技术指导等多方面的支持和保障，促进了各项研究计划顺利实施和完成，并组织申报国家发明专利和新药证书、发表研究论文等。此外，还积极鼓励和资助项目组成员参加国内外学术会议交流，与国内外专家同行进行深入交流与探讨，了解本领域的前沿动态并解决难点问题，保障了本项目的深入研究与推广应用，对项目的完成做出了重要贡献。
山东第一医科大学附属肿瘤医院	2	山东第一医科大学附属肿瘤医院是一所集医疗、科研、教学、预防与保健为一体的省级肿瘤防治研究中心，是肿瘤学国家临床重点专科建设单位、国家药物临床试验机构、山东省临床医学中心以及山东省癌症中心、山东省抗癌协会和山东省肿瘤防办挂靠单位。在本项目实施过程中，本单位参与完成了肿瘤免疫检查点 PD-L1 靶向特异性 PET 显像探针的研发工作，在探针的推广应用方面发挥了重要作用。

苏州大学附属第一医院	3	<p>苏州大学附属第一医院是卫生部首批三级甲等医院，是江苏省卫健委直属的省级医院、江苏省区域医疗中心。苏州大学附属第一医院肿瘤放射治疗科是中国核工业部首批重点学科之一，江苏省省级重点专科和江苏省省级重点学科，建有肿瘤放射治疗专业博士和硕士研究生培养点。在本项目实施过程中，本单位参与指导了肿瘤免疫检查点 PD-L1 靶向特异性 PET 显像探针的研发工作，在探针的推广应用方面发挥了重要作用。</p>
江南大学	4	<p>江南大学是教育部直属、国家“211 工程”重点建设高校和“双一流”建设高校，建有博士后流动站 7 个，食品科学与工程、轻工技术与工程等 10 个博士学位授权一级学科，生物与医药 1 个专业学位博士点，31 个硕士学位授权一级学科以及 15 个硕士专业学位授权类别。在本项目实施过程中，本单位参与完成了肿瘤蛋白酶靶向特异性分子探针的研发工作，联合培养了多名硕士研究生，对项目的完成做出了重要贡献。</p>