

· 综述 ·

# NRP-1靶向分子探针助力乳腺癌诊断的最新进展及展望

蔡舒玥<sup>1, 2</sup>, 谢 佳<sup>1, 2</sup>, 周雨萱<sup>1, 2</sup>, 刘清竹<sup>2</sup>, 邱 玲<sup>1, 2</sup>, 林建国<sup>1, 2</sup>

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] 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤, 其中三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 具有高度侵袭性与转移性, 近年其发病率逐步上升并呈年轻化趋势。随着对乳腺癌分子机制的深入研究, 神经毡蛋白-1 (neuropilin-1, NRP-1) 作为一种跨膜蛋白, 被证实与乳腺癌特别是TNBC的转移及患者预后密切相关, 已经成为乳腺癌诊断和治疗的潜在靶点。利用核医学、光学及多模态等成像技术可以无创、实时、精准地检测NRP-1的表达和分布, 对于乳腺癌的早期诊断、分期以及治疗和疗效监测具有重要的指导意义。核医学探针将放射性核素 (如<sup>68</sup>Ga、<sup>99m</sup>Tc等) 与特定的靶向配体结合, 从而特异性靶向肿瘤细胞或组织, 并通过正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 或单光子发射计算机断层成像 (single photon emission computed tomography, SPECT) 实现对乳腺癌的灵敏特异性诊断。随着医学影像及各交叉学科的发展, 靶向NRP-1的多模态分子探针 [<sup>68</sup>Ga] Ga-NODAGA-K(Cy5)DKPPR将PET的高灵敏度和近红外荧光 (near-infrared fluorescence, NIRF) 的高分辨率优势相结合, 实现乳腺癌术前精确诊断并在术中提供实时荧光导航, 有助于更准确地识别和切除肿瘤。本文对NRP-1靶向分子探针在乳腺癌诊断中的优缺点进行系统比较, 并阐述各类探针在乳腺癌诊疗领域的适用范围及最新研究进展, 以期对乳腺癌靶向分子探针的研发及临床应用提供参考。

[关键词] 乳腺癌; 神经毡蛋白-1; 肿瘤诊断; 分子成像; 分子探针

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.02.012

基金项目: 国家自然科学基金 (22076069)。

利益冲突: 无。

伦理批件: 不需要

知情同意: 不需要。

引用本文: 蔡舒玥, 谢 佳, 周雨萱, 等. NRP-1靶向分子探针助力乳腺癌诊断的最新进展及展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(2): 249-254.

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (22076069).

**Conflicts of interest:** no.

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** CAI S Y, XIE Q, ZHOU Y X, et al. Latest progress and prospect of NRP-1 targeted molecular probes for breast cancer diagnosis [J]. China Oncol, 2025, 35(2): 249-254.

**Latest progress and prospect of NRP-1 targeted molecular probes for breast cancer diagnosis** CAI Shuyue<sup>1,2</sup>, XIE Quan<sup>1,2</sup>, ZHOU Yuxuan<sup>1,2</sup>, LIU Qingzhu<sup>2</sup>, QIU Ling<sup>1,2</sup>, LIN Jianguo<sup>1,2</sup> (1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu Province, China; 2. NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: LIN Jianguo E-mail: linjianguo@jnsim.org

[Abstract] Breast cancer is one of the most prevalent malignant tumor in women worldwide, in which, triple-negative breast cancer (TNBC) is highly invasive and metastatic. In recent years, the incidence rate of TNBC has gradually increased and shown a trend of younger age. With the in-depth research on the molecular mechanism of breast cancer, neuropilin-1 (NRP-1), a transmembrane protein, has been found to be associated with metastasis and prognosis of breast cancer, particularly TNBC. Therefore, NRP-1 has become a promising target for the diagnosis and treatment of breast cancer. The expression and distribution of NRP-1 in breast cancer can be detected by nuclear medicine, optical imaging and multimodal imaging methods in a non-invasive, real-time and accurate manner, which has significant application value in the early diagnosis, staging, treatment, and prognosis evaluation of breast cancer. Nuclear medicine probes specifically target tumor cells or tissues by combining radionuclides (e.g., <sup>68</sup>Ga and <sup>99m</sup>Tc) with specific molecular ligands, and the signal is captured using positron emission tomography (PET) or single-photon emission

computed tomography (SPECT), allowing for sensitive diagnosis of breast cancer. With the development of medical imaging and other interdisciplinary subjects, the NRP-1 targeted multimodal molecular probe [ $^{68}\text{Ga}$ ] Ga-NODAGA-K(Cy5)DKPPR combined the high sensitivity of PET with the high resolution advantage of near-infrared fluorescence (NIRF) to achieve precise diagnosis of breast cancer and provide real-time fluorescence navigation during surgery, enhancing the accuracy of tumor tissue identification and excision. In this paper, the advantages and disadvantages of NRP-1 targeted molecular probes in the diagnosis of breast cancer were systematically compared, and the application scope and latest research progress of various probes in the diagnosis and treatment of breast cancer were described, in order to provide reference for the development and clinical application of breast cancer targeted molecular probes.

[ **Key words** ] Breast cancer; Neuropilin-1 (NRP-1); Tumor diagnosis; Molecular imaging; Molecular probes

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤, 其中三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 因缺乏雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone, PR) 和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor 2, HER2) 而成为最具侵袭性的乳腺癌亚型, 占所有乳腺癌类型的10%~15%<sup>[1-3]</sup>。TNBC因其早期无典型症状、分化差、复发率高以及缺少有效的治疗方案等特点, 大多数患者在确诊时已处于中晚期, 5年生存率约为12%<sup>[4-5]</sup>。由于目前尚无有效的乳腺癌一级预防措施, 因此早期发现、精准评估与及时治疗是提高乳腺癌临床治愈率、改善患者预后和延长总体生存期的关键<sup>[6]</sup>。

早期乳腺癌往往缺乏明显的临床特征, 影像学检查是其主要的筛查手段, 包括超声、X线、计算机体层成像 (computed tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等, 然而这些检查技术在敏感性和特异性方面仍存在一定的局限<sup>[7-8]</sup>。基于肿瘤特异性靶向分子探针的核医学、光学等成像技术可以提高乳腺癌的早期诊断灵敏度和准确率, 能及时追踪乳腺癌的进展情况, 并实时监测治疗效果, 从而最大限度地降低与乳腺癌相关的发病率和死亡率。

随着分子生物学技术的快速发展, 越来越多的乳腺癌生物标志物被发现, 这些标志物与乳腺癌的发生、发展、分期以及治疗反应及整体预后等密切相关<sup>[9]</sup>。为了应对乳腺癌的高度异质性, 分子靶点作为疾病相关指标已被引入肿瘤实时、直观的可视化成像中, 为鉴别肿瘤的大小、位置、转移及代谢等提供更全面精确的信息<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11-13]</sup>表明, 神经毡蛋白-1 (neuropilin-1, NRP-1) 是一种非酪氨酸激酶表面糖蛋白, 参与乳腺癌细胞的增殖、侵袭、分化和凋亡等多种生物学过程, 且与乳腺癌患者的预后密切相关, 可以作为乳腺癌诊断和治疗的潜在靶点。因此, 本文对靶向NRP-1的分子探针在乳腺癌诊断及治疗监测等方面的研究进展进行综

述, 重点关注不同成像技术中分子探针的设计及其应用。

## 1 NRP-1的结构与功能

NRP-1是一种非酪氨酸激酶表面糖蛋白, 由N端胞外结构域连接一个跨膜区和一个由43~44个氨基酸残基的细胞内区组成, 能够通过b1/b2结构域调节多种生长因子如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等的信号转导通路<sup>[14-16]</sup>。研究<sup>[17-18]</sup>表明, NRP-1在正常组织中表达水平较低, 而在乳腺癌细胞中却呈异常高表达, 主要通过诱导肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡以及增强肿瘤细胞干性等途径促进乳腺癌的发生与发展。此外, NRP-1表达水平的高低还可以作为乳腺癌患者重要的独立预后因子, 对肿瘤的治疗和疗效评估具有临床指导意义<sup>[19-20]</sup>。因此, NRP-1可作为乳腺肿瘤的重要分子靶点, 通过对其靶向成像进而对肿瘤进行良恶性评价以及精准治疗, 有望实现乳腺癌的“早诊早治”。

## 2 NRP-1靶向分子探针研究的最新概况

近年来, 研究者已设计开发了多个靶向NRP-1的分子探针用于乳腺癌诊断显像。根据不同的显像技术与显像剂的作用机制, 主要分为放射性核素分子成像探针和光学分子成像探针等。核医学显像是将放射性核素 (如 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 等) 通过金属螯合剂与靶向多肽、抗体或纳米颗粒等配体结合形成放射性分子探针, 用于疾病的诊断和治疗监测, 常用的成像方法有正电子发射体层成像 (positron emission tomography, PET) 和单光子发射计算机体层成像 (single photon emission computed tomography, SPECT) 等<sup>[21]</sup>。根据显像设备的不同, 放射性核素分子探针利用PET或SPECT显像技术检测NRP-1表达水平, 从而对乳腺癌进行诊断, 并可在一定程度上实现转移病灶的检测和疗效评估等, 如 [ $^{68}\text{Ga}$ ] Ga-NOTA-PEG<sub>4</sub>-CK2和 [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ] Tc-HYNIC-A7R等<sup>[22-23]</sup>。

光学成像相对简单快速，其中近红外荧光（near-infrared fluorescence, NIRF）成像具有分辨率高和生物相容性好等优势，常用于癌症诊断筛查、肿瘤边界可视化及手术切除治疗等<sup>[24]</sup>。靶向NRP-1的光学分子探针将NRP-1识别序列与荧光团结合，如QS-1/QS-2和RPP@TQTC等，在特异性靶向NRP-1受体的同时，产生荧光信号进行NIRF成像，从而实现乳腺肿瘤的定位，有望成为乳腺癌切除手术图像导航的新途径<sup>[25-26]</sup>。多模态成像是将多个单一成像方式融合形成的联合

诊断技术，实现不同成像技术之间优势互补，如PET/NIRF和PET/CT等双模态成像，能够获得更全面的乳腺肿瘤结构和功能代谢图像<sup>[27-28]</sup>。例如，靶向NRP-1的PET/NIRF双模态分子探针<sup>[68Ga]</sup>Ga-NODAGA-K(Cy5)DKPPR，通过核医学和光学两种显像方式对乳腺癌进行快速定位及病灶转移分析，并有望通过荧光图像引导乳腺肿瘤切除手术，为乳腺癌的早期诊断和个性化治疗提供新的思路<sup>[29]</sup>。用于乳腺癌诊断的不同种类的NRP-1靶向探针见表1。

表1 用于乳腺癌诊断的不同种类的NRP-1靶向探针

Tab. 1 Different types of NRP-1 targeted probes for diagnosing breast cancer

Probes	Imaging mode	Advantages and disadvantages	Applicable scenarios
<sup>[68Ga]</sup> Ga-NOTA-PEG <sub>4</sub> -CK2 <sup>[22]</sup>	PET	High sensitivity and rapid metabolism, only be imaged within 1 h	Early diagnosis and treatment monitoring
<sup>68Ga</sup> -DOTA-RGD-ATWLPPR <sup>[30]</sup>	PET	Dual-target accurate imaging, fewer detection models	Early diagnosis and precise localization of tumors
<sup>99mTc</sup> -CK3 <sup>[31]</sup>	SPECT	Prolonged imaging (at least 4 h), lower resolution	Tumor diagnosis and staging
<sup>[99mTc]</sup> Tc-HYNIC-A7R / <sup>[99mTc]</sup> Tc-HYNIC- <sup>D</sup> A7R <sup>[23]</sup>	SPECT	Rapid renal clearance, lower resolution	Tumor diagnosis and treatment monitoring
<sup>99mTc</sup> -HYNIC-iRGD <sup>[32]</sup>	SPECT	Dual-target accurate imaging, lower resolution	Tumor diagnosis and treatment monitoring
Cy5-CK3 <sup>[31]</sup>	NIRF	Prolonged imaging (at least 12 h), background interference	Image-guided surgery
QS-1/QS-2 <sup>[25]</sup>	NIRF	Prolonged imaging (at least 96 h), poorer tissue penetration	Image-guided surgery
RPP@TQTC <sup>[26]</sup>	NIRF	Targeting tumors with photothermal therapy, high non-target tissue uptake	Integration of diagnosis and treatment
FPPT@Axi <sup>[33]</sup>	NIRF	Prolonged imaging (at least 24 h), combining photodynamic therapy	Integration of diagnosis and treatment
<sup>[68Ga]</sup> Ga-NODAGA-K(Cy5)DKPPR <sup>[29]</sup>	NIRF/PET	Comprehensive image information, complex preparation	PET for diagnosis and NIRF for guided surgery

### 3 NRP-1靶向PET分子探针最新研究进展

PET成像技术因其敏感性高、特异性强、无创实时成像以及定量分析病变组织的生物学特性等优势，在医学影像领域中占据重要地位<sup>[34]</sup>。这项技术为疾病的早期“定位、定性、定量、定期”诊断奠定了可靠的基础，尤其在肿瘤、心血管和脑部疾病的诊疗中展现出显著的应用价值<sup>[35]</sup>。考虑到靶向肿瘤标志物且组织穿透性较强的多肽片段是一种潜力巨大的肿瘤成像载体，因其具有易于合成修饰、高特异性和低免疫原性等优点，广泛应用于PET成像<sup>[36]</sup>。Liu等<sup>[22]</sup>设计开发了系列新型多肽类NRP-1靶向PET分子探针<sup>[68Ga]</sup>Ga-NOTA-CK2和<sup>[68Ga]</sup>Ga-NOTA-PEG<sub>4</sub>-CK2。该体内外研究表明，在<sup>[68Ga]</sup>Ga-NOTA-PEG<sub>4</sub>-CK2结构中引入聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）修饰基团，可以显著改善其亲水性与稳定性，显示出了比<sup>[68Ga]</sup>

Ga-NOTA-CK2更优越的药代动力学特性。同时通过NRP-1阳性模型体内阻断及阴性模型的对照实验表明，阳性荷瘤鼠的肿瘤摄取显著高于阻断组与阴性组，验证了<sup>[68Ga]</sup>Ga-NOTA-PEG<sub>4</sub>-CK2对NRP-1过表达TNBC的良好靶向性能。此外，他们利用化疗药物SB-203580诱导TNBC荷瘤鼠（MDA-MB-231移植瘤模型）NRP-1表达下调，通过分子探针<sup>[68Ga]</sup>Ga-NOTA-PEG<sub>4</sub>-CK2的PET成像，成功实现了对荷瘤鼠体内NRP-1表达水平动态变化的灵敏、实时和准确监测。这一发现为NRP-1过表达乳腺癌的临床诊断与分期、治疗方案的制订和疗效评价提供了重要信息，有望进一步指导乳腺癌临床治疗和预后评估。

Yao等<sup>[30]</sup>将NRP-1靶向肽ATWLPPR和整合素 $\alpha_v\beta_3$ 识别肽RGD通过非共价键连接，形成异源多肽结构，设计合成了一种同时靶向NRP-1和整合蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 的双靶点PET显像探针<sup>68Ga</sup>-DOTA-RGD-

ATWLPPR, 并合成了仅靶向NRP-1的探针 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ATWLPPR作为对照。该研究表明, 探针 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-RGD-ATWLPPR能够与NRP-1和整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 有效结合并具有较高的亲和力, 在1 h时仍能在TNBC荷瘤鼠(MCF-7移植瘤模型)肿瘤部位观察到清晰的探针信号, 且肿瘤与肌肉(T/M)摄取比值在30 min时为 $5.21 \pm 0.82$ , 在1 h时仍达 $4.06 \pm 0.12$ , 明显高于 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ATWLPPR(T/M比值由30 min时的 $5.03 \pm 0.21$ 降至1 h时的 $2.11 \pm 0.13$ )。上述结果表明, 双靶点探针通过结合两种不同的靶向多肽, 有效地提高了探针检测肿瘤的灵敏度和特异性, 并且展现出更佳图像靶本比。因此, 双靶点探针 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-RGD-ATWLPPR不仅能有效应对NRP-1和 $\alpha_v\beta_3$ 在肿瘤微环境中表达及分布差异等问题, 还实现了对乳腺癌更精确的定位和定量检测。

#### 4 NRP-1靶向SPECT分子探针最新研究进展

SPECT成像技术利用单光子核素标记药物以实现体内相关分子标志物等功能代谢的可视化, 因其所使用的核素半衰期较长(如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), 且易于制备和运输, 从而具备了成本低、易于临床应用等优势。然而, 由于SPECT成像分辨率的限制, 该技术也存在一定的局限, 如无法清晰地显示解剖结构, 导致病灶的定位较为困难。目前SPECT/CT融合机型已经产生, 能够将SPECT功能图像与高分辨率的CT图像精确融合, 可弥补SPECT在解剖定位和分辨率方面的不足。

Feng等<sup>[31]</sup>利用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记NRP-1靶向多肽CLKADKAKC(CK3)得到一种新型SPECT显像探针 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CK3, 在TNBC荷瘤鼠(MDA-MB-231移植瘤模型)中进行SPECT显像。结果显示, 该探针在注射4 h后仍能在肿瘤部位蓄积。该研究有望为乳腺癌的诊断、分期及后续疗效评估提供新的技术手段。有研究者<sup>[23, 37]</sup>设计合成了一种对NRP-1和VEGFR2同时具有较高靶向性的双靶点分子探针 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{Tc-HYNIC-A7R}$ 和 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{Tc-HYNIC-}^{\text{D}}\text{A7R}$ , 通过对TNBC荷瘤鼠(4T1移植瘤模型)进行SPECT显像, 分别评估了探针 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{Tc-HYNIC-A7R}$ 和 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{Tc-HYNIC-}^{\text{D}}\text{A7R}$ 的成像性能和生物分布, 发现这两个探针在乳腺肿瘤组织中均有明显累积。药代动力学分析结果显示,  $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{Tc-HYNIC-A7R}$ 和 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{Tc-HYNIC-}^{\text{D}}\text{A7R}$ 的分布半衰期分别为0.464 min和2.477 min, 清除半衰期分别为7.281 min和13.678 min。这种快速的血液清除效率有助于肿瘤的及时成像, 并减少正常组织对探针的非

特异性摄取, 具有较高的T/M摄取比值和更少的肾脏摄取, 从而提高了图像对比度, 在进一步开发靶向NRP-1的SPECT成像探针的过程中具有独特的优势。

此外, Yu等<sup>[32]</sup>利用环肽iRGD能特异性地结合肿瘤细胞中高表达的整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ , 并能经蛋白水解后激活NRP-1内化途径这一特点, 设计合成了一种同时靶向NRP-1和整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 的双靶点SPECT显像探针 $^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-iRGD}$ , 发现该探针有良好的生物相容性, 并在4T1荷瘤鼠肿瘤部位蓄积明显。探针注射4 h后, 荷瘤鼠体内显示出较高的肿瘤/肺和肿瘤/血液摄取比率, 表明 $^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-iRGD}$ 在检测TNBC肺转移方面具有良好的敏感性, 且具有快速的血液清除率和良好的生物分布, 并通过探针主动靶向肿瘤细胞对乳腺癌进行特异性SPECT显像, 从而实现肿瘤的早期诊断。该探针与上述双靶点PET显像探针 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-RGD-ATWLPPR类似, 均能够同时靶向NRP-1和整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 两种生物标志物, 这不仅有助于识别肿瘤的耐药机制, 更大的意义在于能够利用放射性治疗核素标记探针, 通过提高放射性治疗核素在肿瘤部位的聚集, 达到比单靶向药物更好的放射性治疗效果, 临床应用前景更广。

#### 5 NRP-1靶向NIRF分子探针最新研究进展

荧光成像是一种广泛使用的医学影像技术, 利用不同的荧光标志物可以在不同层面、不同物质上进行成像, 具有广阔的应用前景。目前已开发出了多种靶向NRP-1的荧光分子探针用于乳腺癌的早期检测。Feng等<sup>[31]</sup>通过将荧光活性染料Cy5与多肽CK3结合, 设计合成了一种新型的NIRF探针Cy5-CK3, 并通过MDA-MB-231荷瘤鼠进行荧光成像, 发现探针Cy5-CK3经血液循环后主要集中在乳腺肿瘤中。生物分布结果进一步证实了该探针在肿瘤部位明显蓄积, 这表明探针Cy5-CK3为乳腺癌的诊断提供了另一种选择。Qin等<sup>[25]</sup>开发了两种靶向NRP-1的新型NIRF探针QS-1和QS-2, 并证明了它们对NRP-1具有高特异性的靶向能力。活体荧光成像分析表明, QS-1和QS-2均能有效地靶向MDA-MB-231乳腺肿瘤, 并在肿瘤部位滞留至132 h, 其中QS-1注射后的肿瘤摄取随时间呈上升趋势, 并在108 h时的T/M比值最高, 达6.97, 比QS-2具有更广的应用潜力。这些研究不仅展示了新型NIRF分子探针在乳腺癌诊断中的临床应用潜力, 也为荧光成像技术在乳腺癌手术导航中的应用提供了新的思路。

供体-受体-供体(donor-acceptor-donor),

D-A-D)型荧光探针具有出色的光学稳定性和生物相容性,其荧光发射可以到达近红外二区,适于深层组织成像<sup>[38]</sup>。有研究者<sup>[26]</sup>利用荧光特性和光热无创治疗效应,将靶向NRP-1的高分子聚合物CRGDK-PEG-b-PLGA与D-A-D型荧光探针TQTCDC结合,两者在水溶液中可自组装形成均一稳定的纳米颗粒RPP@TQTCDC,结果证实,该纳米颗粒可通过特异性识别NRP-1而提高其在MDA-MB-231细胞和肿瘤中的摄取;同时,在激光照射下可有效地杀伤乳腺癌细胞,展现出较好的靶向成像和光热效应。此外,Li等<sup>[33]</sup>开发了一种新型NRP-1靶向纳米药物FPPT@Axi,利用靶向NRP-1的嵌合肽(Fmoc-K(PpIX)-PEG8-TKPRR)自组装成纳米胶束以封装抗血管生成药物阿西替尼。该药物通过NRP-1介导的靶向机制,能够特异性地在4T1乳腺癌细胞和肿瘤组织中富集,体内注射24 h后仍有显著的荧光靶向和滞留效果,同时结合光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)能够诱导乳腺癌细胞凋亡并破坏肿瘤血管,展示出其作为乳腺癌诊断和治疗候选药物的临床转化潜力。

## 6 NRP-1靶向多模态分子探针最新研究进展

多模态成像技术能够综合各成像方式的优点,达到全面表征组织病理学特征的效果,从而在临床中应用日益广泛<sup>[39-40]</sup>。Moussaron等<sup>[29]</sup>将多肽、放射性核素<sup>68</sup>Ga与荧光染料Cy5偶联,成功合成了新型NRP-1靶向PET/NIRF双模态分子探针 [<sup>68</sup>Ga] Ga-NODAGA-K(Cy5)DKPPR,并对MDA-MB-231乳腺癌脑转移荷瘤小鼠进行PET/NIRF双模态成像。该研究验证了探针 [<sup>68</sup>Ga] Ga-NODAGA-K(Cy5)DKPPR对NRP-1受体的结合亲和力,有望实现PET术前肿瘤定位和NIRF术中导航,通过辅助图像引导手术,减少肿瘤残留的风险,从而提高肿瘤切除的彻底性。

## 7 总结与展望

随着分子影像技术的迅速发展及生物成像设备的开发,各类新型NRP-1靶向分子探针在乳腺癌的早期诊断和治疗中愈加重要。这些分子探针具备敏感性高、特异性强、实时无创监测等特征,展现出较高的临床转化潜力。但目前多数探针仍处于临床前的动物实验阶段,进入临床应用还有较远距离,急需进一步深入开展相关研究以验证其安全性和有效性,尤其是双靶点探针的研究和开发将成为分子影像技术重要的发展方向,有望推动靶向分子探针从单一的诊断模式拓展到诊疗一体化应用领域,从而实现乳腺癌的早期诊

断和精准治疗。

### 第一作者:

蔡舒玥 (ORCID: 0009-0008-0343-0600), 硕士研究生。

### 通信作者:

林建国 (ORCID: 0000-0003-1018-9794), 博士, 研究员, E-mail: linjianguo@jsinm.org。

### 作者贡献声明:

蔡舒玥: 文献检索与分析, 文章构思、撰写和修订。谢佳、周雨萱、刘清竹: 参与文章选题和文章修订。邱玲: 写作指导, 文章审阅和修订。林建国: 指导文章选题, 写作指导, 基金支持。

## [参考文献]

- [1] CIFUENTES C, OESTE C L, FERNÁNDEZ-PISONERO I, et al. Unmutated *RRAS2* emerges as a key oncogene in post-partum-associated triple negative breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 142.
- [2] LI C Y, WANG W H, LEUNG C H, et al. KDM5 family as therapeutic targets in breast cancer: pathogenesis and therapeutic opportunities and challenges [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 109.
- [3] 曹晓珊, 杨蓓蓓, 丛斌斌, 等. 三阴性乳腺癌脑转移治疗的研究进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(8): 777-784.
- [4] CAO X S, YANG B B, CONG B B, et al. The progress of treatment for brain metastases of triple-negative breast cancer [J]. *China Oncol*, 2024, 34(8): 777-784.
- [5] JIANG Z F, OUYANG Q C, SUN T, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 249-256.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会国际医疗交流分会, 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 中国晚期三阴性乳腺癌临床诊疗指南(2024版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(6): 471-480.
- [7] Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association; International Medical Exchange Society, China Anti-Cancer Association; Breast Cancer Group, Branch of Oncologist, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced triple-negative breast cancer in China (2024 edition) [J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(6): 471-480.
- [8] SAAVEDRA C, GION M, CORTÉS J, et al. Top advances of the year: breast cancer [J]. *Cancer*, 2023, 129(12): 1791-1794.
- [9] ADRADA B E, MOSELEY T W, KAPOOR M M, et al. Triple-negative breast cancer: histopathologic features, genomics, and treatment [J]. *Radiographics*, 2023, 43(10): e230034.
- [10] STOUT N K, MIGLIORETTI D L, SU Y R, et al. Breast cancer screening using mammography, digital breast tomosynthesis, and magnetic resonance imaging by breast density [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(10): 1222-1231.
- [11] SAVVA K V, MACKENZIE A, COOMBES R C, et al. An original study assessing biomarker success rate in breast cancer recurrence biomarker research [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 307.
- [12] GE S S, JIA T T, SHI J Y, et al. A cutting-edge <sup>68</sup>Ga-labeled bicyclic peptide PET molecular probe for noninvasive assessment of Nectin4 expression [J]. *Bioorg Chem*, 2024,

- 152: 107745.
- [ 11 ] GOMEZ K, DURAN P, TONELLO R, et al. Neuropilin-1 is essential for vascular endothelial growth factor A-mediated increase of sensory neuron activity and development of pain-like behaviors [ J ] . *Pain*, 2023, 164(12): 2696-2710.
- [ 12 ] AL-ZEHEIMI N, GAO Y, GREER P A, et al. Neuropilin-1 knockout and rescue confirms its role to promote metastasis in MDA-MB-231 breast cancer cells [ J ] . *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7792.
- [ 13 ] CONTE C, LONGOBARDI G, BARBIERI A, et al. Non-covalent strategies to functionalize polymeric nanoparticles with NGR peptides for targeting breast cancer [ J ] . *Int J Pharm*, 2023, 633: 122618.
- [ 14 ] THOMAS L, LOW S, HANSEN G L, et al. BI-Y, an neuropilin-1 antagonist, enhances revascularization and prevents vascular endothelial growth factor- $\alpha$  induced retinal hyperpermeability in rodent models of retinopathies [ J ] . *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 385(3): 214-221.
- [ 15 ] CHEN Y H, GIALELI C, SHEN J Y, et al. Identification of an osteopontin-derived peptide that binds neuropilin-1 and activates vascular repair responses and angiogenesis [ J ] . *Pharmacol Res*, 2024, 205: 107259.
- [ 16 ] CECI C, RUFFINI F, FALCONI M, et al. Pharmacological inhibition of PDGF-C/neuropilin-1 interaction: a novel strategy to reduce melanoma metastatic potential [ J ] . *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116766.
- [ 17 ] WANG Y, ZHANG L, SUN X L, et al. NRP1 contributes to stemness and potentiates radioresistance via WTAP-mediated m6A methylation of *Bel-2* mRNA in breast cancer [ J ] . *Apoptosis*, 2023, 28(1/2): 233-246.
- [ 18 ] LI Y Y, FENG Q Q, GAO Q, et al. PTX-RPPR, a conjugate of paclitaxel and NRP-1 peptide inhibitor to prevent tumor growth and metastasis [ J ] . *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117264.
- [ 19 ] MA X, LIU H N, SHI C C, et al. Bioinformatics analysis and clinical significance of NRP-1 in triple-negative breast cancer [ J ] . *Heliyon*, 2024, 10(5): e27368.
- [ 20 ] PUSZKO A K, SOSNOWSKI P, HERMINE O, et al. Structure-activity relationship studies and biological properties evaluation of peptidic NRP-1 ligands: investigation of N-terminal cysteine importance [ J ] . *Bioorg Med Chem*, 2023, 94: 117482.
- [ 21 ] 李润尚, 李林法. 肿瘤分子影像探针的研究进展 [ J ] . *中国肿瘤*, 2024, 33(10): 862-870.  
LI R S, LI L F. Research progress on molecular imaging probes of malignant tumors [ J ] . *China Cancer*, 2024, 33(10): 862-870.
- [ 22 ] LIU Q Z, CAI S Y, YE J C, et al. Preclinical evaluation of  $^{68}\text{Ga}$ -labeled peptide CK2 for PET imaging of NRP-1 expression *in vivo* [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(7): 1826-1840.
- [ 23 ] SU H X, ZHAO L Z, YU B H, et al. Preparation and bioevaluation of [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-labeled A7R and  $^{\text{D}}$ A7R for SPECT imaging of triple-negative breast cancer [ J ] . *New J Chem*, 2022, 46(44): 21401-21408.
- [ 24 ] CHEN G, HE P B, MA C, et al. Biodegradable ICG-conjugated germanium nanoparticles for *in vivo* near-infrared dual-modality imaging and photothermal therapy [ J ] . *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(44): 59752-59764.
- [ 25 ] QIN S, LIU Q Z, LI K, et al. Neuropilin 1-targeted near-infrared fluorescence probes for tumor diagnosis [ J ] . *Bioorg Med Chem Lett*, 2023, 84: 129196.
- [ 26 ] 邹志凤, 高 晶, 来 旖, 等. 主动靶向近红外二区诊疗一体化纳米颗粒用于三阴性乳腺癌的研究 [ J ] . *分析化学*, 2022, 50(6): 912-923.  
ZOU Z F, GAO J, LAI Y, et al. Tumor-targeted theranostic probe for near infrared II window fluorescence imaging and anticancer therapy of triple-negative breast cancer [ J ] . *Chin J Anal Chem*, 2022, 50(6): 912-923.
- [ 27 ] XUE X, LI Q Y, ZHANG P J, et al. PET/NIR fluorescence bimodal imaging for targeted tumor detection [ J ] . *Mol Pharm*, 2023, 20(12): 6262-6271.
- [ 28 ] ZHAO X Y, ZHANG G J, CHEN J L, et al. A rationally designed nuclei-targeting FAPI 04-based molecular probe with enhanced tumor uptake for PET/CT and fluorescence imaging [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(6): 1593-1604.
- [ 29 ] MOUSSARON A, JOUAN-HUREAUX V, COLLET C, et al. Preliminary study of new gallium-68 radiolabeled peptide targeting NRP-1 to detect brain metastases by positron emission tomography [ J ] . *Molecules*, 2021, 26(23): 7273.
- [ 30 ] YAO L L, LI Y S, CHEN H J, et al. Dual targeting of integrin  $\alpha_v\beta_3$  and neuropilin-1 receptors improves micropositron emission tomography imaging of breast cancer [ J ] . *Mol Pharm*, 2022, 19(5): 1458-1467.
- [ 31 ] FENG G K, LIU R B, ZHANG M Q, et al. SPECT and near-infrared fluorescence imaging of breast cancer with a neuropilin-1-targeting peptide [ J ] . *J Control Release*, 2014, 192: 236-242.
- [ 32 ] YU B H, SU H X, ZHAO L Z, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled iRGD for single-positron emission computed tomography imaging of triple-negative breast cancer [ J ] . *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1001899.
- [ 33 ] LI X Y, YAN N, WU Y Y, et al. Neuropilin-1-targeted nanomedicine for spatiotemporal tumor suppression through photodynamic vascular damage and antiangiogenesis [ J ] . *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(17): 21709-21721.
- [ 34 ] SCHWENCK J, SONANINI D, COTTON J M, et al. Advances in PET imaging of cancer [ J ] . *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(7): 474-490.
- [ 35 ] NANNI C, FAROLFI A, CASTELLUCCI P, et al. Total body positron emission tomography/computed tomography: current status in oncology [ J ] . *Semin Nucl Med*, 2025, 55(1): 31-40.
- [ 36 ] SHABSIGH M, SOLOMON L A. Peptide PET imaging: a review of recent developments and a look at the future of radiometal-labeled peptides in medicine [ J ] . *Chem Biomed Imaging*, 2024, 2(9): 615-630.
- [ 37 ] LU L, CHEN H Y, HAO D K, et al. The functions and applications of A7R in anti-angiogenic therapy, imaging and drug delivery systems [ J ] . *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(6): 595-608.
- [ 38 ] LIU S Y, XU W J, LI X X, et al. BOIMPY-based NIR-II fluorophore with high brightness and long absorption beyond 1 000 nm for *in vivo* bioimaging: synergistic steric regulation strategy [ J ] . *ACS Nano*, 2022, 16(10): 17424-17434.
- [ 39 ] WANG M Z, WANG Y, FU Q R. Magneto-optical nanosystems for tumor multimodal imaging and therapy *in-vivo* [ J ] . *Mater Today Bio*, 2024, 26: 101027.
- [ 40 ] GU Q S, YANG Z C, CHAO J J, et al. Tumor-targeting probe for dual-modal imaging of cysteine *in vivo* [ J ] . *Anal Chem*, 2023, 95(33): 12478-12486.

(收稿日期: 2024-10-11 修回日期: 2024-12-28)

(责任编辑: 王琳辉)