

# 靶向碳酸酐酶IX的放射性药物在 肾透明细胞癌及其他乏氧 肿瘤中的研究进展

肖尧峰, 蔡亮\*

重庆医科大学附属第二医院核医学科, 重庆

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

## 摘要

乏氧是多数实体肿瘤(如肺癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤等)的共性特征, 由肿瘤快速增殖与血管新生异常、血灌注不足或物理屏障阻碍氧输送等因素导致, 会激活乏氧诱导因子(HIF)信号通路驱动肿瘤恶性进展, 与患者不良预后密切相关。碳酸酐酶IX (CAIX)是一种含锌的跨膜蛋白, 其表达主要受HIF调控, 在正常组织中分布极少, 而在肾透明细胞癌等多种实体肿瘤的乏氧微环境中呈高度特异性高表达。因此CAIX成为多种乏氧肿瘤诊断和治疗的潜在靶点, 本文就近年来靶向CAIX的放射性药物研究进行归纳总结, 以期临床相关疾病诊断提供新思路。

## 关键词

碳酸酐酶IX, 乏氧肿瘤, 肾透明细胞癌, 放射性药物, 综述

# Research Progress of CAIX-Targeted Radiopharmaceuticals in Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Other Hypoxic Tumors

Yaofeng Xiao, Liang Cai\*

Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 13, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 肖尧峰, 蔡亮. 靶向碳酸酐酶IX的放射性药物在肾透明细胞癌及其他乏氧肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2438-2445. DOI: 10.12677/acm.2026.1631042

## Abstract

Hypoxia is a common characteristic of most solid tumors, including lung cancer, cervical cancer, pancreatic cancer, and glioblastoma. It is caused by factors including rapid tumor proliferation, abnormal angiogenesis, insufficient blood perfusion, or physical barriers impeding oxygen delivery, and can activate the hypoxia-inducible factor (HIF) signaling pathway to drive the malignant progression of tumors, which is closely associated with poor prognosis in patients. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is a zinc-containing transmembrane protein, whose expression is mainly regulated by HIF. It is barely distributed in normal tissues, but exhibits highly specific overexpression in the hypoxic microenvironment of various solid tumors such as clear cell renal cell carcinoma. Therefore, CAIX has become a potential target for the diagnosis and treatment of various hypoxic tumors. This article summarizes the research progress of CAIX-targeted radiopharmaceuticals in recent years, aiming to provide new ideas for the clinical diagnosis of related diseases.

## Keywords

Carbonic Anhydrase IX, Hypoxic Tumors, Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Radiopharmaceuticals, Review

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

临床常见的乏氧肿瘤包括肾透明细胞癌、肺癌、宫颈癌、胰腺癌及胶质母细胞瘤等, 其中肺癌作为全球发病率与死亡率均居首位的恶性肿瘤, 对人类身体健康构成严重威胁。肿瘤的发生、发展及侵袭转移过程与肿瘤微环境密切相关, 且该微环境可显著影响肿瘤细胞对治疗药物的应答效率[1]-[3]。部分实体肿瘤因生长迅速、血管新生异常、血液灌注不足等因素, 其内部常形成乏氧微环境, 而这种乏氧状态与肿瘤的恶性进展、远处转移及放疗化疗耐药性密切相关[4]-[9]。在乏氧条件下, 肿瘤细胞会通过重构代谢模式, 以无氧酵解方式应对微环境压力, 此即为 Warburg 效应。无氧酵解不仅供能效率低下, 还会产生大量乳酸, 导致细胞外 pH 值降低, 维持细胞外环境酸化状态, 为肿瘤的侵袭与转移创造有利条件[10]。碳酸酐酶 IX (carbonic anhydrase IX, CAIX) 是一种金属蛋白酶, 在多数乏氧实体肿瘤细胞膜上呈高表达, 而在正常组织中的表达受到严格调控, 这一特异性表达特征使其成为当前核医学靶向分子探针研究的热点靶点之一。本文综述了靶向 CAIX 的放射性药物在乏氧肿瘤中的研究进展, 系统探讨 CAIX 作为分子靶点的优势与不足, 旨在为靶向 CAIX 新型分子探针的研发提供临床思路与参考。

## 2. CAIX 概述

碳酸酐酶 IX (CAIX) 是一种属于碳酸酐酶家族的含锌金属蛋白酶, 在多种实体肿瘤的细胞膜上高度表达, 如肾细胞癌、膀胱癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌及结直肠癌等, 而在正常组织中, CAIX 的表达受到高度限制, 仅在胃肠道上皮细胞、胰腺、皮肤和男性泌尿道中有少量生理性表达[11]-[13]。乏氧肿瘤通过无氧酵解产生大量乳酸堆积, 导致其细胞外环境为酸性, CAIX 在酸性环境下受乏氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 调控, 在相应肿瘤中的表达显著升高[14]。CAIX 通过催化二氧化碳(CO<sub>2</sub>)与碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)相互转化来维持肿瘤细胞内环境的 pH 稳定, 从而有助于肿瘤细胞存活, 同时增强肿瘤细胞快速繁殖能力, 为肿瘤的

侵袭及转移创造有利条件, 增加微小病灶残留及复发的风险[15][16]。由于 CAIX 与多种乏氧实体肿瘤关系密切, 尤其是肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC), 因此成为近年来研究的重点亚型。

### 3. 靶向 CAIX 的诊断用放射性药物

靶向 CAIX 的诊断用放射性药物通过将 CAIX 特异性结合分子与放射性核素偶联, 利用核医学成像技术(PET/SPECT)实现肿瘤乏氧区域的无创、精准定位, 为临床治疗方案制定和疗效评估提供依据。

#### 3.1. 单克隆抗体类药物

单克隆抗体是由单一 B 淋巴细胞克隆产生、可精准识别单一抗原表位的抗体分子, 具有高特异性、高亲和力的特点, 在靶向诊疗中能特异性结合靶点, 实现疾病的诊断成像或靶向治疗。吉伦妥昔单抗抗体(girentuximab, 又称 cG250), 曾是肾实质性肿瘤定性诊断领域最具潜力的核成像靶向探针之一[17]。早期研究中, 研究者将吉伦妥昔单抗抗体与  $^{111}\text{In}$  偶联, 构建成  $^{111}\text{In}$ -DTPA-Girentuximab 探针, 在荷肾透明细胞癌异种移植瘤模型中实现了肿瘤特异性显像, 其肿瘤摄取量达  $30\% \pm 2.1\% \text{ ID/g}$ , 肿瘤-肌肉比值(T/M)显著高于非靶向对照组[18], 但由于完整抗体在血液中清除速率较慢, 一定程度上限制了其临床应用。为优化探针药代动力学特性、加快其在血液中的清除速度, 有研究开发了吉伦妥昔单抗抗体的抗原结合片段(Fab')<sub>2</sub>, 该片段分子量更小(约 110 kDa), 血清清除速率显著提升。Huizing FJ 等人[19]构建了  $^{111}\text{In}$ -DTPA-Girentuximab-(Fab')<sub>2</sub> 探针, 在荷头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)异种移植瘤模型中, 注射后 24 小时即可获得最佳肿瘤-正常组织对比度, 肿瘤摄取量达  $3.0\% \pm 0.6\% \text{ ID/g}$ , T/M 比值为  $8.7 \pm 1.4$ , 且可通过单光子发射计算机断层扫描(SPECT)成像定量区分 CAIX 阳性与阴性肿瘤区域。PET/CT 具有灵敏度高、空间分辨率强的优势, 关于 PET 的探针迅速成为研究热门。因此, 在这种研究趋势下基于吉伦妥昔单抗抗体的 PET 探针研发取得了突破性进展,  $^{124}\text{I}$  标记的  $^{124}\text{I}$ -Girentuximab 探针在 I 期临床试验中, 对肾透明细胞癌的诊断灵敏度达 94%, 与此同时特异度达 100%; III 期 ZIRCON 试验进一步证实, 该探针诊断 ccRCC 的灵敏度和特异度分别为 86% 和 87%, 阳性预测值高达 95%, 显著优于传统 CT/MRI [20][21]。此外, 放射性核素  $^{89}\text{Zr}$  标记的  $^{89}\text{Zr}$ -DFO-Girentuximab PET 探针凭借  $^{89}\text{Zr}$  (半衰期 78.4 h)与抗体药代动力学的匹配性, 在荷 ccRCC 小鼠模型中实现了长达 7 天的持续成像, 肿瘤摄取量达  $7.4\% \text{ ID/g}$ , 并且能清晰显示微小转移灶[22]。

单克隆抗体类探针具有特异性极强、肿瘤滞留时间较长的明显优势, 在实体瘤的精准定位和转移灶检测方面具有一定的适合性。但单克隆抗体类探针同时也存在分子量较大、组织穿透性有限、成像窗口期长、免疫原性潜在风险等局限性, 尤其在小体积肿瘤或低 CAIX 表达肿瘤中的成像效果还有待提升。

#### 3.2. 配体类药物

配体类探针通常基于小分子化合物而开发, 具有分子量小、组织穿透性强、血液清除快、制备简便等优势。目前用于 CAIX 靶向成像的配体主要包括苯磺酰胺类衍生物、碳酸酐酶抑制剂等, 其核心作用机制是通过与 CAIX 活性中心的锌离子结合, 实现特异性靶向[23]。

苯磺酰胺类化合物是 CAIX 的高选择性抑制剂, 对 CAIX 的抑制常数可达纳摩尔级别, 是开发 CAIX 靶向探针的理想母体结构。Lau 等[24]以苯磺酰胺为靶向基团构建  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-(AEBSA)<sub>3</sub> 探针, 在荷 HT-29 结肠癌异种移植瘤模型中, 实现肿瘤快速特异性成像, 肿瘤摄取量达  $2.3\% \text{ ID/g}$ , T/M 比值为 4.2, 该探针的优势在于成像速度快, 可在注射后 1~4 小时内完成扫描, 适合临床快速诊断需求。乙酰唑胺是经典的碳酸酐酶抑制剂, 对 CAIX 具有一定的亲和力。基于乙酰唑胺开发的 SPECT 探针  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -乙酰唑胺在荷 SK-RC-52 肾透明细胞癌模型中, 注射后 3 小时肿瘤摄取量达  $22\% \text{ ID/g}$ , 能清晰区分 CAIX 高表达与低表达肿瘤[25]。由于  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  在临床上应用广泛、成本较低, 该探针具有良好的临床转化潜力。双基序

配体探针的研发为提升成像性能提供了新思路。Yang 等[26]设计的  $^{111}\text{In}$ -XYIMSR-01 探针, 同时整合了 CAIX 结合基团和乏氧靶向基团(硝基咪唑), 在荷 SK-RC-52 模型中, 注射后 4 小时肿瘤摄取量达 21% ID/g, T/B 比值为 32, 既能靶向 CAIX 表达, 又能特异性富集于乏氧区域, 显著提升了乏氧肿瘤成像的精准度。

配体类探针的核心优势是药代动力学优良、成像速度快、组织穿透性强, 适合用于小体积肿瘤和转移灶的早期检测; 但部分探针存在 CAIX 亚型选择性不足的问题, 可能与正常组织中的其他碳酸酐酶亚型发生交叉反应, 影响成像的特异性[27]。

### 3.3. 肽类药物

肽类探针是基于 CAIX 特异性结合肽的分子探针, 兼具单克隆抗体的高特异性和小分子配体的优良药代动力学特性, 具有分子量小(通常 $<5$  kDa)、组织穿透性强、免疫原性低、易于化学修饰等优势, 是近年来 CAIX 靶向成像领域的研究热点。

CAIX 特异性结合肽的筛选主要通过噬菌体展示技术实现。例如, 研究人员通过噬菌体肽库筛选获得序列为“QSHNFPLSC”的九肽, 该肽对 CAIX 的亲合力较高, 且不与其他碳酸酐酶亚型交叉反应[28], 利用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记该肽后, 在荷 ccRCC 异种移植瘤模型中, 肿瘤摄取值较高, 且成像背景清晰[29]。有研究涉及了一种靶向 CAIX 的拟肽 DPI-4452, 利用  $^{68}\text{Ga}$  进行简单标记后, 在荷 HT-29 和荷 SK-RC-52 肿瘤小鼠模型中,  $^{68}\text{Ga}$ -DPI-4452 显示出肿瘤特异性摄取[30]; 在另一项 3 例 ccRCC 患者诊断的实验中,  $^{68}\text{Ga}$ -DPI-4452 展现出很高的靶本比, 且未观察到明显的不良反应, 表明该探针具在诊断方面具有潜力[31]。

肽类探针具有特异性高、药代动力学优良、成像速度快、免疫原性低的优点, 适合临床快速诊断和疗效监测; 但也存在体内稳定性较差、易被蛋白酶降解、半衰期较短等不足, 需通过化学修饰(如酰胺化、PEG 化、环化修饰)等方式提升其体内稳定性[32]。

## 4. 靶向 CAIX 的治疗用放射性药物

靶向 CAIX 的治疗用放射性药物(放射性核素疗法, TRT)通过将 CAIX 特异性结合分子与治疗性核素偶联, 借助结合分子的靶向作用将核素递送至乏氧肿瘤细胞, 利用核素释放的  $\alpha$  粒子、 $\beta$  粒子或俄歇电子的细胞毒性作用, 杀伤肿瘤细胞或抑制其增殖, 实现乏氧肿瘤的精准治疗。

### 4.1. 单克隆抗体类药物

$^{177}\text{Lu}$  是目前临床应用最广泛的治疗性核素之一, 其释放的  $\beta$  粒子能量适中且射程较短, 可在杀伤肿瘤细胞的同时减少对周围正常组织的损伤。基于这一优势, 有研究将吉伦妥昔单克隆抗体与  $^{177}\text{Lu}$  偶联, 构建  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-cG250 药物, 在荷 SK-RC-52 肾透明细胞癌模型中, 单次注射 7.4 MBq 药物即可显著抑制肿瘤生长, 肿瘤体积缩小率达 60%, 且未观察到明显的肝肾功能损伤[33]。另有一项临床前研究进一步证实, 该药物在荷瘤小鼠中的肿瘤摄取量达 74.5% ID/g, 肿瘤与正常组织比值(tumor-to-normal tissue ratio, T/M)高达 124, 为其后续临床转化奠定了坚实基础[34]。上述临床前研究的积极结果为临床试验提供了支撑,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-cG250 在临床试验中同样展现出良好的治疗效果及安全性。一项 I/II 期临床试验纳入 29 例转移性 ccRCC 患者, 经  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-cG250 治疗后, 客观缓解率(objective response rate, ORR)达 24%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)达 76%, 中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 8.3 个月; 不良反应以轻度血液毒性及疲劳为主, 患者耐受性良好[35]。此外, 吉伦妥昔单克隆抗体与  $^{131}\text{I}$  偶联制备的  $^{131}\text{I}$ -cG250 药物, 在临床试验中也取得积极进展: 33 例转移性 ccRCC 患者接受治疗后, 直径  $\geq 2$  cm 的肿瘤病灶均被有效杀伤, 中位总生存期(median overall survival, mOS)较传统治疗延长 3.6 个月[36]。除完整单克隆抗体药物外, 抗体片段类治疗药物的研发也备受关注。相较于完整抗体, 抗体片

段具有更强的组织穿透性,可更高效地富集于肿瘤内部,尤其适用于实体瘤的靶向杀伤。Muselaers 等[37]构建的  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Girentuximab-F(ab')<sub>2</sub> 药物,在荷腹腔 ccRCC 异种移植瘤模型中,肿瘤摄取量达 18.7% ID/g,较完整抗体药物提升约 30%,且能有效杀伤腹腔内的微小转移灶,显著延长荷瘤小鼠的生存期。

单克隆抗体类治疗药物凭借特异性强、肿瘤滞留时间长、治疗效果持久的优势,在 CAIX 高表达的晚期实体瘤治疗中具有显著价值;但同时也存在固有局限性,如分子量较大导致组织穿透性有限、对 CAIX 低表达肿瘤疗效欠佳、存在潜在免疫原性风险等,且较长的治疗周期可能加重患者的治疗负担,这些不足也为抗体片段类药物的研发提供了方向。

## 4.2. 配体类药物

配体类治疗药物以小分子 CAIX 配体为靶向载体,与治疗性核素偶联,具有分子量小、组织穿透性强、肿瘤摄取快、体内清除迅速等优势,可在短时间内实现肿瘤靶向富集,降低对正常组织的辐射损伤,尤其适用于乏氧肿瘤的靶向治疗。

苯磺酰胺类衍生物是配体类治疗药物的主要母体结构。Garousi 等[27]将苯磺酰胺与亲和体(Affibody)结合,构建 CAIX 特异性亲和体分子 ZCAIX:2,再与治疗性核素  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  偶联,制备成  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ZCAIX:2 药物。在荷 SK-RC-52 肾透明细胞癌(ccRCC)模型中,该药物注射后可大量聚集于肿瘤部位,特异性杀伤 CAIX 高表达肿瘤细胞,肿瘤生长抑制率达 58%,且对肾脏、肝脏等正常组织的辐射剂量显著低于抗体类药物。另有研究将 DO3A 与磺酰胺连接,所得化合物经  $^{90}\text{Y}$  标记后用于治疗,在临床前研究中展现出良好治疗效能,但存在本底信号较高的问题,其探针结构仍需进一步优化改造[38]。

配体类治疗药物的核心优势在于组织穿透性强、肿瘤摄取快、正常组织毒性低,适用于实体瘤的精准治疗及微小转移灶的清除;但部分药物存在 CAIX 靶向特异性不足、体内稳定性较差等缺陷,需通过结构修饰与优化,进一步提升其靶向性及体内代谢稳定性[39]。

## 4.3. 肽类药物

肽类治疗药物以碳酸酐酶IX (carbonic anhydrase IX, CAIX)特异性结合肽为靶向载体,与治疗性核素偶联,兼具高靶向特异性、优良药代动力学特性及低免疫原性等优势,是近年来 CAIX 靶向治疗领域的研究热点。其核心设计思路为利用肽段的靶向结合能力,将治疗性核素精准递送至乏氧肿瘤组织,通过核素的辐射效应杀伤肿瘤细胞,同时最大程度降低对正常组织的损伤。有研究设计了靶向 CAIX 的拟肽分子 DPI-4452,该探针搭载 DOTA 螯合基团,可与  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{177}\text{Lu}$  等核素高效螯合,适用于肿瘤诊疗一体化研究。动物实验证实, $^{68}\text{Ga}$ -DPI-4452 与  $^{177}\text{Lu}$ -DPI-4452 在 HT-29、SK-RC-52 荷瘤小鼠体内均实现肿瘤特异性摄取[30]。

肽类治疗药物的优势体现在靶向特异性高、体内稳定性良好、免疫原性低且治疗效果确切,适用于 CAIX 高表达肿瘤的精准治疗;但该类药物存在肽段合成成本较高、批量生产难度大等问题,一定程度上限制了该药物的大规模临床转化与应用[40]。

## 4.4. 正常器官辐射剂量限制与保护策略

放射性核素治疗(TRT)的临床应用与转化高度依赖正常器官的辐射剂量耐受上限,其中骨髓、肾脏、肝脏、唾液腺是决定给药剂量与治疗安全性的关键剂量限制性器官。对于靶向 CAIX 的放射性药物而言,由于 CAIX 在正常组织中低表达、主要在乏氧肿瘤中高表达,理论上具备良好的治疗比;但在实际研发与临床应用中,放射性探针在正常器官的非特异性摄取与滞留仍会显著限制可给予的放射性活度,进而影响最终抗肿瘤疗效。靶向 CAIX 的药物常通过泌尿系统代谢,其中小分子探针的肾脏高摄取是最突出的共性问题。目前可通过 Gelofusine 竞争性抑制肾小管重吸收、药物分子结构优化、靶向载体精细化筛

选及 PET 指导下个体化给药等策略, 有效降低肾脏及其他正常器官辐射剂量。这些保护策略可显著提升药物治疗指数与临床安全性, 为靶向 CAIX 放射性药物在乏氧肿瘤中的安全应用提供重要支撑, 也为后续药物优化指明了方向。

## 5. 小结与展望

靶向 CAIX 的放射性药物为乏氧肿瘤的精准诊疗提供了新策略, 近年来在诊断探针和治疗药物研发方面均取得了显著进展。诊断用药物中, 单克隆抗体类探针(如  $^{124}\text{I}$ -Girentuximab)已进入 III 期临床试验, 展现出优异的乏氧肿瘤诊断性能; 配体类和肽类探针则凭借优良的药代动力学特性, 在快速成像和微小转移灶检测方面具有独特优势。治疗用药物中,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-cG250 等单克隆抗体类药物已在临床试验中证实其对晚期肾透明细胞癌的治疗效果; 配体类和肽类药物则在提升组织穿透性、降低正常组织毒性方面展现出巨大潜力, 为实体瘤的精准治疗提供了新选择。

然而, 该领域仍面临诸多挑战: 一是 CAIX 表达的异质性, 部分肿瘤存在 CAIX 低表达或不表达的情况, 导致靶向药物的富集效率不足, 影响诊疗效果; 二是药物的体内稳定性和靶向性有待进一步提升, 部分小分子配体和肽类药物存在体内半衰期短、易被降解、与正常组织交叉反应等问题; 三是治疗性核素的选择和给药策略需优化, 不同核素的辐射特性差异较大, 需根据肿瘤类型、大小和位置选择合适的核素, 同时制定个体化给药方案以平衡疗效和毒性; 四是临床转化效率有待提高, 多数药物仍处于临床前研究阶段, 需加快临床试验进程, 验证其在人体中的安全性和有效性。

未来, 靶向 CAIX 的放射性药物研发可重点关注以下方向: 一是开发双靶向或多靶向药物, 通过整合 CAIX 靶向基团与乏氧靶向、血管生成靶向等基团, 提升药物的肿瘤富集效率和诊疗效果; 二是优化药物的结构设计, 通过化学修饰(如 PEG 化、环化修饰)提升药物的体内稳定性、延长半衰期、降低免疫原性; 三是发展诊疗一体化药物, 将诊断核素与治疗核素同时偶联于同一靶向载体, 实现一次注射、既诊断又治疗, 简化治疗流程, 提升患者依从性; 四是结合人工智能技术, 通过机器学习算法分析肿瘤 CAIX 表达水平、乏氧程度等数据, 实现药物选择和给药剂量的个体化优化; 五是拓展药物的应用范围, 除肾透明细胞癌外, 进一步探索其在头颈部鳞状细胞癌、肺癌、乳腺癌等其他 CAIX 高表达的实体乏氧肿瘤中的应用。

随着肿瘤分子生物学和核医学技术的不断发展, 靶向 CAIX 的放射性药物有望在乏氧肿瘤的精准诊疗中发挥更重要的作用, 为改善肿瘤患者的预后提供新的希望。

## 参考文献

- [1] He, X., Xie, T., Shi, L., Kuang, X., Li, L., Shang, X., *et al.* (2025) Research Hotspots and Frontiers in the Tumor Microenvironment of Colorectal Cancer: A Bibliometric Study from 2014 to 2024. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1525280. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1525280>
- [2] Hinshaw, D.C. and Shevde, L.A. (2019) The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Research*, **79**, 4557-4566. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-3962>
- [3] Li, J., Chen, D. and Shen, M. (2022) Tumor Microenvironment Shapes Colorectal Cancer Progression, Metastasis, and Treatment Responses. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 869010. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.869010>
- [4] Krohn, K.A., Link, J.M. and Mason, R.P. (2008) Molecular Imaging of Hypoxia. *Journal of Nuclear Medicine*, **49**, 129S-148S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045914>
- [5] Abu el Maaty, M.A., Terzic, J., Keime, C., Rovito, D., Lutz, R., Yanushko, D., *et al.* (2022) Hypoxia-Mediated Stabilization of HIF1A in Prostatic Intraepithelial Neoplasia Promotes Cell Plasticity and Malignant Progression. *Science Advances*, **8**, eabo2295. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abo2295>
- [6] Schito, L. and Rey-Keim, S. (2023) Hypoxia Signaling and Metastatic Progression. *Seminars in Cancer Biology*, **97**, 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.001>
- [7] Zhang, H., Cao, K., Xiang, J., Zhang, M., Zhu, M. and Xi, Q. (2023) Hypoxia Induces Immunosuppression, Metastasis

- and Drug Resistance in Pancreatic Cancers. *Cancer Letters*, **571**, Article ID: 216345. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216345>
- [8] Beckers, C., Pruschy, M. and Vetrugno, I. (2024) Tumor Hypoxia and Radiotherapy: A Major Driver of Resistance Even for Novel Radiotherapy Modalities. *Seminars in Cancer Biology*, **98**, 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.006>
- [9] Abou Khouzam, R., Janji, B., Thiery, J., Zaarour, R.F., Chamseddine, A.N., Mayr, H., *et al.* (2023) Hypoxia as a Potential Inducer of Immune Tolerance, Tumor Plasticity and a Driver of Tumor Mutational Burden: Impact on Cancer Immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*, **97**, 104-123. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.008>
- [10] Chen, K. and Seimille, Y. (2022) New Developments in Carbonic Anhydrase IX-Targeted Fluorescence and Nuclear Imaging Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6125. <https://doi.org/10.3390/ijms23116125>
- [11] Luong-Player, A., Liu, H., Wang, H.L. and Lin, F. (2014) Immunohistochemical Reevaluation of Carbonic Anhydrase IX (CA IX) Expression in Tumors and Normal Tissues. *American Journal of Clinical Pathology*, **141**, 219-225. <https://doi.org/10.1309/ajcpvjd528knyzld>
- [12] Ronca, R. and Supuran, C.T. (2024) Carbonic Anhydrase IX: An Atypical Target for Innovative Therapies in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1879**, 189120. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189120>
- [13] Waheed, A. and Sly, W.S. (2017) Carbonic Anhydrase XII Functions in Health and Disease. *Gene*, **623**, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.04.027>
- [14] Courcier, J., de la Taille, A., Nourieh, M., Leguerney, I., Lassau, N. and Ingels, A. (2020) Carbonic Anhydrase IX in Renal Cell Carcinoma, Implications for Disease Management. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7146. <https://doi.org/10.3390/ijms21197146>
- [15] Parks, S.K., Chiche, J. and Pouyssegur, J. (2010) Ph Control Mechanisms of Tumor Survival and Growth. *Journal of Cellular Physiology*, **226**, 299-308. <https://doi.org/10.1002/jcp.22400>
- [16] Parks, S.K., Chiche, J. and Pouyssegur, J. (2013) Disrupting Proton Dynamics and Energy Metabolism for Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 611-623. <https://doi.org/10.1038/nrc3579>
- [17] Roussel, E., Capitanio, U., Kutikov, A., Oosterwijk, E., Pedrosa, I., Rowe, S.P., *et al.* (2022) Novel Imaging Methods for Renal Mass Characterization: A Collaborative Review. *European Urology*, **81**, 476-488. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.040>
- [18] Hekman, M.C.H., Rijpkema, M., Aarntzen, E.H., Mulder, S.F., Langenhuijsen, J.F., Oosterwijk, E., *et al.* (2018) Positron Emission Tomography/Computed Tomography with  $^{89}\text{Zr}$ -Girentuximab Can Aid in Diagnostic Dilemmas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Suspicion. *European Urology*, **74**, 257-260. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.026>
- [19] Huizing, F.J., Hoeben, B.A.W., Franssen, G., Lok, J., Heskamp, S., Oosterwijk, E., *et al.* (2017) Preclinical Validation of  $^{111}\text{In}$ -Girentuximab-F(ab')<sub>2</sub> as a Tracer to Image Hypoxia Related Marker CAIX Expression in Head and Neck Cancer Xenografts. *Radiotherapy and Oncology*, **124**, 521-525. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.07.025>
- [20] Shuch, B., Pantuck, A.J., Bernhard, J., Morris, M.A., Master, V., Scott, A.M., *et al.* (2024) [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-Girentuximab for PET-CT Imaging of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: A Prospective, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **25**, 1277-1287. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00402-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00402-9)
- [21] Divgi, C.R., Pandit-Taskar, N., Jungbluth, A.A., Reuter, V.E., Gönen, M., Ruan, S., *et al.* (2007) Preoperative Characterisation of Clear-Cell Renal Carcinoma Using Iodine-124-Labelled Antibody Chimeric G250 ( $^{124}\text{I}$ -cG250) and PET in Patients with Renal Masses: A Phase I Trial. *The Lancet Oncology*, **8**, 304-310. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(07\)70044-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70044-x)
- [22] Hoeben, B.A.W., Kaanders, J.H.A.M., Franssen, G.M., Troost, E.G.C., Rijken, P.F.J.W., Oosterwijk, E., *et al.* (2010) PET of Hypoxia with  $^{89}\text{Zr}$ -Labeled cG250-F(ab')<sub>2</sub> in Head and Neck Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, **51**, 1076-1083. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.073189>
- [23] 樊珂羽. 碳酸酐酶IX小分子抑制剂的设计与抗心肌缺血损伤研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2022.
- [24] Lau, J., Zhang, Z., Jenni, S., Kuo, H., Liu, Z., Vullo, D., *et al.* (2016) PET Imaging of Carbonic Anhydrase IX Expression of HT-29 Tumor Xenograft Mice with  $^{68}\text{Ga}$ -Labeled Benzenesulfonamides. *Molecular Pharmaceutics*, **13**, 1137-1146. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00934>
- [25] Krall, N., Pretto, F., Mattarella, M., Müller, C. and Neri, D. (2016) A  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Labeled Ligand of Carbonic Anhydrase IX Selectively Targets Renal Cell Carcinoma *in Vivo*. *Journal of Nuclear Medicine*, **57**, 943-949. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170514>
- [26] Yang, X., Minn, I., Rowe, S.P., Banerjee, S.R., Gorin, M.A., Brummet, M., *et al.* (2015) Imaging of Carbonic Anhydrase IX with an  $^{111}\text{In}$ -Labeled Dual-Motif Inhibitor. *Oncotarget*, **6**, 33733-33742. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5254>
- [27] Garousi, J., Honarvar, H., Andersson, K.G., Mitran, B., Orlova, A., Buijs, J., *et al.* (2016) Comparative Evaluation of Affibody Molecules for Radionuclide Imaging of *in Vivo* Expression of Carbonic Anhydrase IX. *Molecular Pharmaceutics*,

- 13**, 3676-3687. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00502>
- [28] Ahlskog, J.K.J., Schliemann, C., Mårilind, J., Qureshi, U., Ammar, A., Pedley, R.B., *et al.* (2009) Human Monoclonal Antibodies Targeting Carbonic Anhydrase IX for the Molecular Imaging of Hypoxic Regions in Solid Tumours. *British Journal of Cancer*, **101**, 645-657. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605200>
- [29] Carlin, S., Khan, N., Ku, T., Longo, V.A., Larson, S.M. and Smith-Jones, P.M. (2010) Molecular Targeting of Carbonic Anhydrase IX in Mice with Hypoxic HT29 Colorectal Tumor Xenografts. *PLOS ONE*, **5**, e10857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010857>
- [30] Massière, F., Wiedemann, N., Borrego, I., Hoehne, A., Osterkamp, F., Paschke, M., *et al.* (2024) Preclinical Characterization of DPI-4452: A  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  Theranostic Ligand for Carbonic Anhydrase IX. *Journal of Nuclear Medicine*, **65**, 761-767. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266309>
- [31] Hofman, M.S., Tran, B., Feldman, D.R., Pokorska-Bocci, A., Pichereau, S., Wessen, J., *et al.* (2024) First-In-Human Safety, Imaging, and Dosimetry of a Carbonic Anhydrase IX-Targeting Peptide, [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DPI-4452, in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, **65**, 740-743. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.267175>
- [32] Olafsen, T. and Wu, A.M. (2010) Antibody Vectors for Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*, **40**, 167-181. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.12.005>
- [33] Brouwers, A.H., van Eerd, J.E., Frielink, C., *et al.* (2004) Optimization of Radioimmunotherapy of Renal Cell Carcinoma: Labeling of Monoclonal Antibody cG250 with  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ , or  $^{186}\text{Re}$ . *Journal of Nuclear Medicine*, **45**, 327-337.
- [34] Muselaers, C.H.J., Oosterwijk, E., Bos, D.L., Oyen, W.J.G., Mulders, P.F.A. and Boerman, O.C. (2014) Optimizing Lutetium 177-Anti-Carbonic Anhydrase IX Radioimmunotherapy in an Intraperitoneal Clear Cell Renal Cell Carcinoma Xenograft Model. *Molecular Imaging*, **13**, 1-7. <https://doi.org/10.2310/7290.2014.00008>
- [35] Brouwers, A.H., Mulders, P.F.A., de Mulder, P.H.M., van den Broek, W.J.M., Buijs, W.C.A.M., Mala, C., *et al.* (2005) Lack of Efficacy of Two Consecutive Treatments of Radioimmunotherapy with  $^{131}\text{I}$ -cG250 in Patients with Metastasized Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 6540-6548. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.07.732>
- [36] Divgi, C.R., Bander, N.H., Scott, A.M., *et al.* (1998) Phase I/II Radioimmunotherapy Trial with Iodine-131-Labeled Monoclonal Anti-Body G250 in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **4**, 2729-2739.
- [37] Muselaers, C.H.J., Boerman, O.C., Oosterwijk, E., Langenhuijsen, J.F., Oyen, W.J.G. and Mulders, P.F.A. (2013) Indium-111-Labeled Girentuximab ImmunoSPECT as a Diagnostic Tool in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, **63**, 1101-1106. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.022>
- [38] Iikuni, S., Ono, M., Watanabe, H., Shimizu, Y., Sano, K. and Saji, H. (2018) Cancer Radiotheranostics Targeting Carbonic Anhydrase-Ix with  $^{111}\text{In}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -Labeled Ureidosulfonamide Scaffold for SPECT Imaging and Radionuclide-Based Therapy. *Theranostics*, **8**, 2992-3006. <https://doi.org/10.7150/thno.20982>
- [39] Lau, J., Lin, K. and Bénard, F. (2017) Past, Present, and Future: Development of Theranostic Agents Targeting Carbonic Anhydrase IX. *Theranostics*, **7**, 4322-4339. <https://doi.org/10.7150/thno.21848>
- [40] van Dongen, G.A.M.S., Poot, A.J. and Vugts, D.J. (2012) PET Imaging with Radiolabeled Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors: Immuno-Pet and TKI-PET. *Tumor Biology*, **33**, 607-615. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0316-4>