

CXCR4 受体显像在肾上腺疾病中的应用前景*

谭璐 陈涛 任艳

(四川大学华西医院内分泌代谢科, 四川 成都 610041)

【摘要】 近年来临床医生对肾上腺疾病尤其是原发性醛固酮增多症的关注度逐渐上升,但由于激素分泌的复杂性和单一影像学技术的局限性,使得其诊断面临诸多挑战。C-X-C 趋化因子受体 4(CXCR4)作为一种 G 蛋白偶联受体,在细胞形成、迁移、增殖和定位中发挥关键作用,并可通过放射性标记用于多种肿瘤的检测。目前,CXCR4 受体显像已在原发性醛固酮增多症、库欣综合征、皮质癌、嗜铬细胞瘤和无功能腺瘤等多种肾上腺疾病中显示出应用潜力,有望用于肾上腺肿瘤及功能性病变的分期、预后评估及个体化治疗。本文就 CXCR4 受体显像在肾上腺疾病中的应用进展作一述评。

【关键词】 CXCR4 受体显像;原发性醛固酮增多症;库欣综合征;嗜铬细胞瘤;肾上腺疾病

【中图分类号】 R586 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 10. 001

The application prospects of CXCR4-targeted Imaging in adrenal diseases

TAN Lu, CHEN Tao, REN Yan

(Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 In recent years, clinicians have increasingly focused on adrenal diseases, especially primary aldosteronism(PA). However, due to the complexity of hormone secretion and the limitations of single imaging techniques, the diagnosis faces challenges. CXCR4, as a G protein-coupled receptor, plays a crucial role in cell formation, migration, proliferation, and localization, and can be radiolabeled for the detection of various tumors. Currently, CXCR4-targeted Imaging has shown potential applications in various adrenal diseases such as PA, Cushing's syndrome (CS), adrenocortical carcinoma (ACC), pheochromocytoma (PPGL), and non-functional adenomas (NFA), and is expected to be used for staging, prognosis assessment, and individualized treatment of adrenal tumors and functional lesions. This article provides a comprehensive review of the application progress of CXCR4-targeted Imaging in adrenal diseases.

【Key words】 CXCR4-targeted Imaging; Primary aldosteronism; Cushing syndrome; Pheochromocytoma; Adrenal diseases

肾上腺是人体重要的内分泌器官,分泌醛固酮、

皮质醇、性激素和儿茶酚胺(如肾上腺素和去甲肾上腺素)等多种重要激素,在人体维持水盐平衡、糖代谢、应激反应、性发育和交感神经系统的调节中发挥重要作用^[1]。由于肾上腺激素的广泛生理作用,其功能异常可导致多种复杂的临床综合征甚至危及生命;此外,肾上腺也是多种恶性肿瘤转移的好发部位之一,仅次于肺、肝、骨,发生率高达 10%~25%^[2],因此肾上腺疾病的精准诊断和治疗至关重要。

肾上腺疾病主要包括以下几大类:①原发性醛固酮增多症(Primary aldosteronism, PA, 简称原醛症):由肾上腺球状带分泌醛固酮过多引起,表现为高血压伴或不伴低血钾,是继发性高血压的最常见原因,约占高血压疾病的 5%~10%^[3]。②库欣综合征(Cush-

基金项目:国家重点研发计划“常见多发病防治研究”重点专项项目(国家科技部)(2021YFC2501600);四川省科技厅重点研发项目(23ZDYF2116);四川大学华西医院临床研究孵化项目(2021HXXFH008)

执行编委简介:任艳,四川大学华西医院内分泌代谢科主任医师,硕士研究生导师。现任中华医学会内分泌学分会肾上腺学组委员、中华预防医学会糖尿病预防及控制专委会委员、四川省卫健委学术技术带头人、四川省医师协会内分泌代谢科医师分会副会长、四川省医学会内分泌学专委会副主任委员。长期从事糖尿病、肾上腺疾病以及代谢性疾病的临床研究,承担或参与多项国家级及省部级项目,发表论文 50 余篇,参编参译医学教材与专著 7 部,曾获教育部高等学校自然科学奖一等奖、卫生部中华医学奖 2 等奖、国家专利 3 项。

引用本文:谭璐,陈涛,任艳. CXCR4 受体显像在肾上腺疾病中的应用前景[J]. 西部医学, 2025, 37(10): 1405-1411. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 10. 001

ing's syndrome, CS):由肾上腺束状带分泌皮质醇过多导致,可引起高血压,同时对糖代谢、骨代谢、凝血功能产生重要影响。③嗜铬细胞瘤(Pheochromocytoma, PPGL):源于肾上腺髓质或者肾上腺外副神经节分泌儿茶酚胺,常表现为阵发性高血压、心悸和头痛,有遗传性和散发性病例。④肾上腺皮质癌(Adrenocortical carcinoma, ACC):较为罕见但恶性程度高,整体预后不佳,中位总生存期约为 3~4 年,可表现为激素分泌异常或仅因肿瘤占位效应就诊。⑤肾上腺无功能病变:多是髓脂瘤等,无功能性病变虽不引起激素分泌异常,但需与恶性病变鉴别,尤其是体积较大时可能具有潜在恶性倾向。⑥肾上腺转移癌:多项研究^[4]统计肺癌、肝癌、乳腺癌、肾癌等极易转移至肾上腺,发病初期大多数患者无特异性临床症状,难以确诊,被确诊时多属晚期,手术难以根治性切除肿瘤,术后 5 年生存率约 20.7%~63.7%^[5]。此外还有其他发病率较低的肾上腺疾病,例如原发性肾上腺皮质功能减退症(Primary adrenal insufficiency, PAI)、先天性肾上腺增生和肾上腺脑白质营养不良等。

目前,肾上腺疾病的诊断主要依赖于临床表现、生化检测(如激素水平测定)、功能试验和影像学检查(如 CT、MRI)。然而激素检测的复杂性、功能试验的高假阴性/假阳性率以及影像学诊断的局限性是临床面临的重大挑战。因此,探索更精准、无创的诊断方法成为肾上腺疾病研究的重要方向。近年来,分子影像学的发展为这一领域提供了新思路,其中,C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)受体显像因其在多种肿瘤中的高表达及靶向性优势,已逐步在不同肾上腺疾病中应用并取得阶段性成果,有望在肾上腺疾病的定位诊断、良恶性鉴别和个体化治疗中发挥独特作用。本文将总结目前 CXCR4 受体显像的相关原理、实际应用情况,探讨其在肾上腺疾病中的更大更高的应用潜力,以期为临床实践提供新的策略。

1 CXCR4 受体显像的基本原理

1.1 CXCR4 的结构和功能 CXCR4 属于 G 蛋白偶联受体家族,由 352 个氨基酸组成,具有 7 次跨膜结构域^[6](见图 1, CXCR4 结构部分参考 Michalski K, 2023^[7])。1998 年研究^[8]已揭示 CXCR4 的基因组结构,其基因位于 2 号染色体 q21 区域,基因组关键元件由 TATA 盒、核呼吸因子 1(Nuclear Respiratory Factor 1, NRF-1)位点以及两个 GC 盒组成。CXCR4 是一种稳态受体,其独特化学配体为 C-X-C 基序趋化因子配体 12(C-X-C motif ligand 12, CXCL12),但也能结合其他配体,包括 CXCL14、迁移抑制因子等。CX-

CL12 又称为基质细胞衍生因子-1(Stromal-derived factor 1, SDF-1),是由骨髓、肝脏、肺、结肠、脑、心脏、淋巴结、肾脏中的上皮细胞、成纤维细胞及基质细胞分泌的一种趋化因子^[9]。CXCR4 和 SDF-1 两者结合后激活下游信号通路(如 PI3K/AKT、MAPK、JAK/STAT 等),促进迁移、增殖和存活,参与造血干细胞归巢、胚胎发育、器官形成、免疫细胞迁移(见图 1),从而影响整个生命过程中造血和免疫系统的多种生物学过程^[6]。

除了生理作用, CXCR4-SDF-1 信号通路还参与介导肿瘤细胞定向迁移至高表达的器官(如骨、肝和肺等)^[10]。如甲状腺肿瘤患者中,淋巴结转移病灶中的 CXCR4 表达更高^[11];原发性乳腺癌患者中,上皮性循环肿瘤细胞的动员和迁移过程有 CXCR4-SDF-1 轴的参与^[12]。CXCR4 的基因突变也可导致正常细胞的动员和迁移受损,如 CXCR4 基因的杂合常染色体显性突变导致的 WHIM 综合征^[13],因 CXCR4 基因表达异常,与 SDF-1 的反应增强,使其骨髓中白细胞的动员和迁移受损,滞留于骨髓中最终导致严重免疫缺陷。CXCR4 还可介导炎症细胞浸润,如类风湿性关节炎患者中 CXCR4 阳性的 CD4⁺ T 细胞频率显著升高^[14]。综上, CXCR4 在细胞形成、迁移、增殖和定位中发挥重要作用,是其成为肿瘤细胞检测的前提基础。

1.2 CXCR4 受体显像成像原理 根据 CXCR4 的上述功能,利用放射性标记的 CXCR4 拮抗剂(如 Pentixafor, Plerixafor 或 Pentixather 等)与肿瘤或病变组织高表达的 CXCR4 受体特异性结合(见图 1),通过 PET/SPECT 成像显示分布,静脉注射显像剂后 1~2 h 进行全身扫描,并结合 CT/MRI 定位。目前常用的显像剂包括 PET 显像:⁶⁸Ga-Pentixafor(最常用)、⁶⁴Cu-AMD3100^[15]和⁸⁹Zr 标记抗体常用的 SPECT 显像:^{99m}Tc 和¹¹¹In 标记肽类拮抗剂^[16-18]。

2 CXCR4 受体显像目前在肾上腺疾病中的应用

2.1 CXCR4 受体在肾上腺疾病中的表达基础 研究^[19]证实, CXCR4 及其配体 CXCL12 在正常肾上腺组织中呈低表达。病理状态下,除了 CXCR4 介导肿瘤细胞定向迁移、抑制炎症水平^[20]等功能外,内分泌腺体激素也对 CXCR4 的表达发挥作用。动物试验证明肾上腺分泌的皮质酮可增强 CXCR4 表达^[17],并已在体外实验验证,向动物血液单核细胞添加皮质酮后, CXCR4 表达量显著增加^[21]。此外,动物试验证实糖皮质激素能诱导 T 细胞上白介素 7 受体(Interleukin 7 receptor, IL-7R)和 CXCR4 的节律性表达,这有

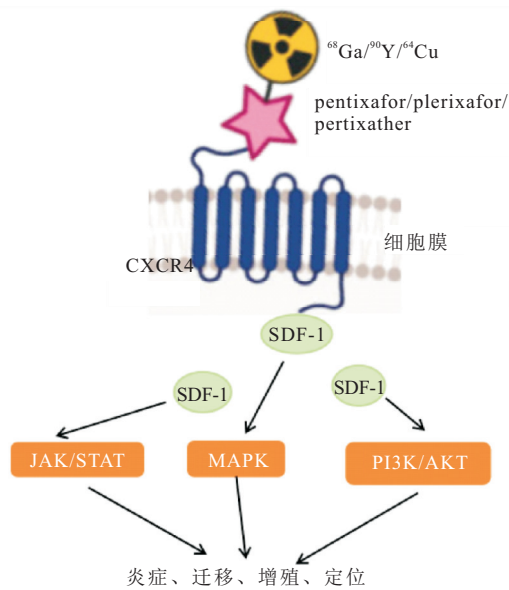


图 1 CXCR4 结构和受体显像示意图

Figure 1 Schematic diagram of CXCR4 structure and receptor imaging

助于维持 T 细胞活性并促进其向淋巴组织迁移^[22]。所以 CXCR4 受体在部分肾上腺疾病中表达会显著增加,是 CXCR4 受体显像用于这部分肾上腺疾病的生理基础。

2.2 CXCR4 受体显像在肾上腺疾病中的应用进展

2.2.1 CXCR4 受体显像在原发性醛固酮增多症中的应用

CXCR4 受体显像在原发性醛固酮增多症中的应用是最广泛的,因其有望代替有创性操作:肾上腺静脉采血(Adrenal venous sampling, AVS)以鉴别单侧醛固酮瘤(Aldosterone-producing adenomas, APA)和双侧特发性肾上腺增生(Idiopathic hyperaldosteronism, IHA)。2022 年北京协和医院多学科联合发表了《原发性醛固酮增多症诊断中 CXCR4 受体显像的临床应用专家共识》^[23],推荐 CXCR4 受体显像用于确诊原醛症且有手术意愿的患者进行肾上腺功能偏侧性评估,该共识阐明了检测禁忌和流程,并建议采用视觉评估和半定量分析判断 APA:若肾上腺 CT 表现为等密度或低密度结节且结节长径 ≥ 1 cm, ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT 显像视觉评估为阳性病灶时即可诊断为 APA,其灵敏度和特异度分别约为 98% 和 88%;如根据半定量指标,分别以肾上腺病灶的 $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 7$ 、肾上腺病灶 SUV_{max} 与正常肝脏 SUV_{mean} 比值(Lesion to liver ratio, LLR) ≥ 2.5 和肾上腺病灶 SUV_{max} 与正常肾上腺组织 SUV_{mean} 比值(Lesion to normal adrenal ratio, LAR) ≥ 2.4 为诊断 APA 的阈值。

随着研究中心不断增加,研究人群逐渐扩大,相关研究证据得到进一步证实。目前开展相关研究的

中心绝大多数在中国。综合各中心数据,根据研究对象的术后缓解情况、术后病理以及 CYP11B2 免疫组化染色均证实 CXCR4 受体显像和 AVS 判断肾上腺偏侧能力相仿^[24]。AVS 和 CXCR4 对 APA 的判断一致性约 65%~93%^[25-26],CXCR4 受体显像对 CYP11B2 阳性的功能性结节的灵敏度和特异度分别是 93.0% 和 84.6%^[27],且发现术后缓解情况和肾上腺病灶的 CXCR4 受体显像 SUV 值有关^[26]。国内各中心已先后发表对 APA 的半定量判定方法(见表 1),均采用 SUV_{max} 、LLR 和 LAR 三种参数作为判断,对应切点值分别为 SUV_{max} 5.7~11.2, LLR 1.4~3.2, LAR 1.4~5.2,特异度和灵敏度稍有差异,但各有参考性。除了 PET 作为显像技术外,2024 年德国正在进行 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的 SPECT 进行 CXCR4 靶向显像,目前已有 6 名患者完成检查,其一例患者接受肾上腺切除术后随访显示生化指标及临床症状完全缓解,组织病理学检查证实为单侧醛固酮分泌腺瘤^[28]。

2.2.2 CXCR4 受体显像在库欣综合征中的应用

肾上腺疾病中的库欣综合征称为非 ACTH 依赖性库欣综合征,但 CXCR4 受体显像的应用不局限于非 ACTH 依赖性库欣综合征。国内 2021 年北京核医学重点实验室首次报道在两例非 ACTH 依赖性库欣综合征患者上应用 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT,结节摄取显像良好^[29]。之后北京协和医院对库欣综合征各种类型均尝试采用 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 显像。研究^[30]显示非 ACTH 依赖性库欣综合征患者的肾上腺组织在 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 显像为高摄取,但垂体无摄取信号,而库欣病患者的垂体窝处确有呈现局灶性摄取表现;异位 ACTH 综合征患者也提示全身多个摄取信号^[30]。目前研究建议 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 检测肾上腺病变时,采用肾上腺病灶 $\text{SUV}_{\text{max}} > 8.5$ 作为皮质醇分泌性腺瘤的诊断阈值,其对应的灵敏度和特异性分别为 100% 和 84.9%^[30];检测库欣病的 ACTH 垂体瘤时, $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 3.0$,对应的灵敏度和特异度均有 100%^[30]。

据研究^[31]显示原醛症患者中约有 12% 患者合并库欣综合征。将 ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT 应用于 PA 合并亚临床库欣综合征的患者中,也能发挥定位醛固酮和皮质醇共分泌腺瘤的潜力^[32]。但目前整体应用数据不如原醛症广泛,需要更多临床真实世界数据验证其准确性,尤其对于 ACTH 依赖性库欣综合征,定位是其难点,CXCR4 受体显像可能可以作为常规定位方式(例如生长抑素受体显像等)的补充方法。

2.2.3 CXCR4 受体显像在肾上腺皮质癌中的应用

ACC 虽发病率低,但治疗选择有限,完全切除是唯一

表 1 国内各中心的 CXCR4 受体显像对 APA 诊断效能的数据汇总

Table 1 Summary of diagnostic efficacy of CXCR4-targeted Imaging for APA in China

时间	纳入研究数量	显像方法	确诊标准	SUV _{max}			LLR			LAR		
				切点	特异度 (%)	灵敏度 (%)	切点	特异度 (%)	灵敏度 (%)	切点	特异度 (%)	灵敏度 (%)
2020 年北京协和医院, Ding ^[34]	36 例 (25 UPA, 4 BPA 和 10 NFA)	⁶⁸ Ga-pentixafor PET/CT	病理和临床随访	11.18	100.00	88.00	2.36	100.00	100.00	2.12	92.90	100.00
2022 年北京协和医院, Ding ^[35]	64 例 (40 UPA, 8 BPA, 3 CPA, 2 PPGL 和 8 NFA)	⁶⁸ Ga-pentixafor PET/CT	病理和临床随访	7.10	85.30	90.90	2.50	88.20	95.50	2.40	91.80	88.60
2023 年湘雅医院, Zheng ^[36]	120 例 (66 UPA, 33 BPA 和 21 NFA)	⁶⁸ Ga-Pentixafor PET/CT	病理和临床随访 (PASO 标准)	7.30 (直径 ≥ 1 cm)	100.00	83.70	3.23	100.00	86.40	1.60	88.90	87.90
				7.00 (直径 < 1 cm)	81.50	91.50	3.18	85.20	87.00	1.40	92.60	91.30
2024 年四川省人民医院, He ^[37]	45 例 (22 UPA, 12 BPA 和 11 NAT*)	¹⁸ F AIF-NOTA-pentixather PET/CT	临床随访 (PASO 标准)	11.60	96.00	95.80	5.28	92.00	91.70	1.38	92.00	95.80
2024 年湘雅二医院, Yin ^[26]	26 例 (19 UPA 和 7 BPA)	⁶⁸ Ga-Pentixafor PET/CT	临床随访 (PASO 标准)	5.71	78.95	100.00	3.05	100.00	94.74	1.39	100.00	89.47
2025 年北京大学第一医院, Yi ^[38]	37 例 (28 UPA 和 9 BPA)	⁶⁸ Ga-pentixafor PET/CT	AVS	6.86	66.70	78.60				2.40	88.90	60.70
2025 年重庆医科大学第一附属医院, Zuo ^[39]	61 例 (42 UPA 和 19 BPA)	⁶⁸ Ga-pentixafor PET/CT	AVS	8.17	90.00	64.00						
2025 年西京医院, Meng ^[40]	62 例 (病理共识 74 个结节 = 37 APA, 21 micro-APA 和 16 NFA)	⁶⁸ Ga pentixafor PET-MRI	病理	7.87 (直径 ≥ 1 cm)	95.00	92.30						
				6.49 (直径 < 1 cm)	68.30	83.30						
2025 年温州医科大学第一附属医院, Peng ^[25]	88 例 (76 UPA, 4 BPA 和 8 NFA)	¹⁸ F-AIF-NO-TA-pentixafor PET/CT	病理, 临床随访 (PASO 标准) 和 AVS	5.45	100.00	79.49	1.43	100.00	83.33	3.20	100.00	80.77

注: SUV_{max}. (最大病灶摄取值, Maximum standard uptake value); LLR. (病灶摄取 SUV 值和肝脏摄取 SUV 平均值的比值, Lesion-to-liver ratio); LAR. (病灶摄取 SUV 值和正常肾上腺的 SUV 平均值的比值, Lesion-to-normal adrenal ratio); UPA. (单侧原醛, Unilateral, PA); BPA. (双侧原醛, Bilateral PA); APA. (醛固酮瘤, Aldosterone-producing adenomas); micro-APA. (直径 < 10 mm 的醛固酮瘤, Micro-aldosterone-producing adenomas); NFA. (无功能腺瘤, Nonfunctional adrenal adenoma); PPGL. (嗜铬细胞瘤, Pheochromocytoma); AVS. (肾上腺静脉采血, Adrenal venous sampling); PASO 标准. (原发性醛固酮增多症手术缓解标准, The Primary Aldosteronism Surgical Outcome); NAT. (不分泌醛固酮的肿瘤, Non-secreting aldosterone tumors, 包括无功能、嗜铬细胞瘤和髓脂肪瘤)。

治愈手段。回顾性研究显示, 即使完成手术后仍有 40%~70% 的病例复发^[33]。并且其预后差异较大, 所有 ACC 患者的中位总生存期约为 3~4 年, 局限性肿瘤患者五年生存率尚可, 在 60%~80% 之间, 局部晚期患者为 35%~50%, 而转移性病例的生存率则显著降低, 报告的存活率范围从 0%~28% 不等^[41]。

近年来, 大量研究证实 CXCR4 受体显像可用于评估 ACC 患者转移情况。ACC 转移灶的微阵列分析显示 CXCR4 与其他趋化因子系统基因 (尤其是 CXCR7/ACKR3) 存在相关性。ACC 患者中使用⁶⁴Cu-plerixafor 进行 PET 扫描的临床研究显示, 转移结节间存在异质性, 而 PET 的 SUV 值、组织病理的 CXCR4 染色和 CXCR4 miRNA 表达之间呈现良好相关性^[42]。另一项离体研究^[43]显示, 在 187 例 ACC 标本中, 50% (94 例) 样本呈现显著的 CXCR4 膜表达, 转移灶样本中 CXCR4 胞浆染色阳性率显著高于原发灶

和局部复发灶, CXCR4 膜染色与 Ki67 增殖指数呈正相关。

基于上述研究成果, Bluemel^[44] 团队和 Nazar 团队^[45] 分别尝试用 CXCR4 靶向治疗 ACC, 研究揭示 70% 的晚期转移性 ACC 患者在标准治疗方案失败后, 可能适合接受 CXCR4 靶向治疗。但由于 CXCR4 在血液造血干细胞中的作用, 导致使用 CXCR4 靶向治疗会引发骨髓消融^[46]。综合上述, CXCR4 受体显像可用于 ACC 的转移评估, 也有望成为 ACC 的靶向治疗方案, 以改善 ACC 的预后, 但还需要更多研究进行探索。

2.2.4 CXCR4 受体显像在嗜铬细胞瘤和副神经节瘤中的应用 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (PPGL) 约 60% 的病例可归因于已知主要易感基因 (如 eNF1、RET、VHL、SDHx、MAX 和 HRAS) 的种系或体细胞突变^[47]。目前体外试验证实 NF-1 的基因突变可导致

CXCR4 表达上调^[48],肾上腺素处理造血干细胞可使 CXCR4 显著升高,特异性调控 β -肾上腺素能受体可诱导 CXCR4 miRNA 上调^[49]。真实世界数据^[50]显示 SDHB 突变型的 PPGL 患者 CXCR4 主要在肿瘤毛细血管高表达,和其转移呈正相关。上述研究结果均提示 CXCR4 受体显像有潜力用于 PPGL 患者中,但目前仅北京协和医院对 2 例嗜铬细胞瘤进行扫描,结果提示 2 例患者均无高摄取^[30]。根据文献^[50]分析, CXCR4 仅在 PPGL 患者的少数肿瘤细胞中可检测到,其余肿瘤细胞还是以 SST1、SST2、SST3 和 SST5 的表达为主。或许 CXCR4 受体显像可尝试用于补充间碘苄胍 (¹²³I-MIBG) 阴性病例的诊断以及转移性 PPGL 的靶向治疗。

2.2.5 CXCR4 受体显像在肾上腺其他肿瘤中应用

肾上腺无功能良性腺瘤因无肿瘤细胞膜特性,也无激素分泌异常,在 CXCR4 受体显像中呈低摄取或不摄取,是目前 CXCR4 受体显像种最常见的阴性摄取病灶。其余肾上腺肿瘤中,有案例报道^[51]提示 ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT 对肾上腺淋巴瘤为高摄取,对低分化神经内分泌癌为高摄取,并且还提示肿瘤预后、早期进展及总生存期^[52]。在肾上腺神经母细胞瘤中, CXCR4 和 CXCR7 可共同作用促进肿瘤细胞向肾上腺和肝脏的扩散^[53],但现在无实例证明 CXCR4 受体显像在肾上腺神经母细胞瘤中应用。目前 CXCR4 受体显像还有很多肾上腺肿瘤的应用空间。

3 CXCR4 受体显像的治疗前景

目前 CXCR4 显像因其广谱的靶点表达和多功能病理关联,可广泛用于肾上腺肿瘤的筛查和分型方面,但结合其生物学性质,预计可在肿瘤分期、预后评估及个体化治疗也有广泛的空间。众多研究中心,尤其是血液肿瘤和免疫微环境方向的研究者们已经在 CXCR4 受体方面取得显著效果。目前已经有 siRNA 的脂质修饰聚合物载体,可靶向作用于 CXCR4 受体从而达到抑制 CXCR4-SDF-1 信号通路的作用,抑制白血病细胞的增殖和存活能力,以提高急性髓系白血病的缓解率^[54]。全球已有几种针对 CXCR4 的治疗药物获得批准:小分子拮抗剂 Plerixafor, 肽拮抗剂 Motixafortide 和 Mavorixafor。Mavorixafor 的新药申请可用于治疗 12 岁及以上患者的 WHIM 综合征,3 期临床试验结果证实可显著降低患者感染率和缩短感染病程^[55]。随着 CXCR4 的各种新型拮抗剂的开发,其临床应用将进一步扩展。同时基于 CXCR4 受体的靶向作用,还可尝试将治疗性核素(例如¹⁷⁷Lu)相结合。目前体外大鼠试验证实该结合方式有良好的靶向性和较低的非特异性分布,降低了对正常组织的

潜在毒性^[56]。因此, CXCR4 受体显像更有望在肾上腺皮质癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤伴转移或肾上腺恶性肿瘤的诊治中发挥作用。

4 CXCR4 受体显像的研究挑战

CXCR4 在多种细胞类型中表达,包括正常细胞和肿瘤细胞,这可能导致显像的特异性不足,如何提高对肿瘤细胞的特异性识别,是当前的首要挑战。例如对良性肾上腺皮质醇分泌腺瘤和皮质癌的临床诊断要点多有重叠,导致两者鉴别困难需依赖最终手术病理诊断,但两者疾病预后差异大,早期识别可提高手术根治率。其次,现有成像技术在分辨率和灵敏度上可能不足以检测微小肿瘤或早期病变,对不同直径的肿瘤病灶分辨能力不同,这限制了 CXCR4 受体显像在早期诊断中的应用,例如目前对直径 ≥ 1 cm 以上的醛固酮瘤和 < 1 cm 的醛固酮生成性微结节的鉴别效能存在差异。再者,对同时合并不同细胞类型的肿瘤的患者,肿瘤微环境中其他信号通路的相互作用可能影响 CXCR4 的表达和功能,导致出现假阳性病灶。例如 1 例临床排除肾上腺转移的高级别胶质瘤患者(WHO III 级)接受了 ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 检查。除 PET/CT 影像中可见的特异性肿瘤病灶外,还观察到乳房纤维腺体组织出现对称性轻度摄取,双侧肾上腺呈现中度摄取,但最终确认肾上腺未发现明显病理改变或 CT 成分异常密度变化^[57],提示检测可能出现假阳性。

5 小结与展望

CXCR4 显像在大多数肾上腺疾病的早期诊断和疾病监测中展现出潜力,有助于精准定位病灶,优化治疗方案,其高灵敏度和特异性为临床决策提供了可靠支持,有望成为肾上腺多种疾病诊疗的重要工具。

希望接下来的研究能加强对 CXCR4 在肿瘤发生、发展及转移中的机制的探索,并扩大临床验证,为显像技术的优化和临床应用提供理论基础。可尝试开发更多更合适的新型 CXCR4 配体,或尝试多模态成像技术结合,提供更全面的信息,或者将 CXCR4 显像与其他生物标志物结合,可能提高对肿瘤的特异性和灵敏度、准确性,有助于更好地预测预后和治疗反应。

【参考文献】

- [1] DE SILVA D C, WIJESIRIWARDENE B. The adrenal glands and their functions[J]. Ceylon Med J, 2007, 52(3): 95-100.
- [2] ABRAMS H L, SPIRO R, GOLDSTEIN N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases[J]. Cancer, 1950, 3(1): 74-85.
- [3] GALATI S J. Primary aldosteronism: challenges in diagnosis

- and management[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44(2): 355-369.
- [4] BRADLEY C T, STRONG V E. Surgical management of adrenal metastases[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(1): 31-35.
- [5] GOUJON A, SCHOENTGEN N, BETARI R, *et al.* Prognostic factors after adrenalectomy for adrenal metastasis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(10): 1869-1876.
- [6] LINDENBERG L, AHLMAN M, LIN F, *et al.* Advances in PET imaging of the CXCR4 receptor: [⁶⁸Ga] Ga-PentixaFor[J]. *Semin Nucl Med*, 2024, 54(1): 163-170.
- [7] MICHALSKI K, SCHLÖTELBURG W, HARTRAMPF P E, *et al.* Radiopharmaceuticals for treatment of adrenocortical carcinoma[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 17(1): 25.
- [8] WEGNER S A, EHRENBERG P K, CHANG G, *et al.* Genomic organization and functional characterization of the chemokine receptor CXCR4, a major entry co-receptor for human immunodeficiency virus type 1[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(8): 4754-4760.
- [9] JUAREZ J, BENDALL L, BRADSTOCK K. Chemokines and their receptors as therapeutic targets; the role of the SDF-1/CXCR4 axis[J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(11): 1245-1259.
- [10] KUCIA M, JANKOWSKI K, RECA R, *et al.* CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion[J]. *J Mol Histol*, 2004, 35(3): 233-245.
- [11] WILHELM A, LEMMENMEIER I, LALOS A, *et al.* The prognostic significance of CXCR4 and SDF-1 in differentiated thyroid cancer depends on CD8⁺ density[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 292.
- [12] MEGO M, CHOLUJOVA D, MINARIK G, *et al.* CXCR4-SDF-1 interaction potentially mediates trafficking of circulating tumor cells in primary breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 127.
- [13] RODRÍGUEZ-FRADE J M, GONZÁLEZ-GRANADO L I, SANTIAGO C A, *et al.* The complex nature of CXCR4 mutations in WHIM syndrome[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1406532.
- [14] NAGAFUCHI Y, SHODA H, SUMITOMO S, *et al.* Immunophenotyping of rheumatoid arthritis reveals a linkage between HLA-DRB1 genotype, CXCR4 expression on memory CD4⁺ T cells, and disease activity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29338.
- [15] JACOBSON O, WEISS I D, SZAJEK L, *et al.* ⁶⁴Cu-AMD3100: a novel imaging agent for targeting chemokine receptor CXCR4[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(4): 1486-1493.
- [16] HANAOKA H, MUKAI T, TAMAMURA H, *et al.* Development of a ¹¹¹In-labeled peptide derivative targeting a chemokine receptor, CXCR4, for imaging tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(4): 489-494.
- [17] POLLER W C, DOWNEY J, MOOSLECHNER A A, *et al.* Brain motor and fear circuits regulate leukocytes during acute stress[J]. *Nature*, 2022, 607(7919): 578-584.
- [18] LIEBICH A, BUNDSCHUH R A, PFOB C H, *et al.* ^{99m}Tc]-PentixaTec SPECT/CT for imaging of chemokine receptor 4 expression after myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2024, 17(11): e016992.
- [19] HEINZE B, FUSS C T, MULATERO P, *et al.* Targeting CXCR4 (CXC chemokine receptor type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma [J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): 317-325.
- [20] 高路, 吕瑾, 薛姣, 等. 基于 CXCL12/CXCR4 生物轴探讨栀子豉汤对焦虑大鼠模型炎症水平及脑神经递质的影响[J]. *西部医学*, 2025, 37(4): 497-504.
- [21] JANSSEN H, KAHLES F, LIU D, *et al.* Monocytes re-enter the bone marrow during fasting and alter the host response to infection[J]. *Immunity*, 2023, 56(4): 783-796. e7.
- [22] SHIMBA A, IKUTA K. Glucocorticoids regulate circadian rhythm of innate and adaptive immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2143.
- [23] 中国医师协会泌尿外科医师分会肾上腺性高血压外科协作组, 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组, 中华医学会核医学分会 PET 学组. 原发性醛固酮增多症诊断中 CXCR4 受体显像的临床应用专家共识(2022)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(6): 986-991.
- [24] TAN L, CHEN T, ZHANG W J, *et al.* CXCR4-directed PET with ⁶⁸Ga-pentixafor versus adrenal vein sampling for the diagnosis of unilateral primary aldosteronism[J]. *Endocrine*, 2025, 89(2): 603-613.
- [25] PENG Y S, CHEN F, YAO R, *et al.* The value of targeted CXCR4 ¹⁸F-AIF-NOTA-pentixafor PET/CT for subtyping primary aldosteronism[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1533295.
- [26] YIN X, AI K, LUO J G, *et al.* A comparison of the performance of ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT versus adrenal vein sampling for subtype diagnosis in primary aldosteronism[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1291775.
- [27] GAO Y J, DING J, CUI Y Y, *et al.* Functional nodules in primary aldosteronism; identification of CXCR4 expression with ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(2): 996-1003.
- [28] ENKE J S, RITZEL K, ASBACH E, *et al.* C-X-C motif chemokine receptor 4-directed scintigraphy using [^{99m}Tc] Tc-pentixatec in primary aldosteronism; a proof-of-concept study [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(10): 1640-1644.
- [29] DING J, TONG A L, ZHANG Y S, *et al.* Cortisol-producing adrenal adenomas with intense activity on ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(4): 350-352.
- [30] DING J, TONG A L, HACKER M, *et al.* Usefulness of ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT on diagnosis and management of cushing syndrome[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(8): 669-676.
- [31] GUO J C, CHEN X Y, ZHANG J Q, *et al.* Clinical characteristics of primary aldosteronism with concurrent adrenal Cushing's syndrome[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2020, 100(36): 2828-2833.
- [32] WEI X, WU F F, DONG H Y, *et al.* ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT in the localization diagnosis of primary aldosteronism concurrent subclinical Cushing's syndrome: two case reports[J]. *Endocrine*, 2024, 85(3): 1398-1406.

- [33] GLENN J A, ELSE T, HUGHES D T, *et al.* Longitudinal patterns of recurrence in patients with adrenocortical carcinoma [J]. *Surgery*, 2019, 165(1): 186-195.
- [34] DING J, ZHANG Y S, WEN J, *et al.* Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(11): 2656-2665.
- [35] DING J, TONG A L, ZHANG Y S, *et al.* Functional characterization of adrenocortical masses in nononcologic patients using ⁶⁸Ga-pentixafor [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 368-375.
- [36] ZHENG Y Q, LONG T T, PENG N, *et al.* The value of targeting CXCR4 with ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT for subtyping primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109(1): 171-182.
- [37] HE L M, YANG Y, CAO X, *et al.* [¹⁸F] AIF-NOTA-pentixather PET/CT of CXCR4 in patients with suspected primary hyperaldosteronism [J]. *Theranostics*, 2024, 14(19): 7281-7291.
- [38] YI T C, LU D F, CUI Y G, *et al.* ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT is a supplementary method for primary aldosteronism subtyping compared with adrenal vein sampling [J]. *Mol Imaging Biol*, 2025, 27(1): 142-150.
- [39] ZUO R, LIU S, REN X Y, *et al.* Typing diagnostic value of ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT for patients with primary aldosteronism and unilateral nodules [J]. *Endocrine*, 2025, 87(1): 314-324.
- [40] MENG X L, QUAN Z Y, FAN L N, *et al.* Added value of multiparametric MRI for diagnosing subcentimeter functional adrenal nodules in primary aldosteronism using CXCR4-targeted PET/MRI [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025.
- [41] KERKHOF S T A, ETTAIEB M T, HERMSEN I C, *et al.* Developing treatment for adrenocortical carcinoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(6): R325-R338.
- [42] WEISS I D, HUFF L M, EVBUOMWAN M O, *et al.* Screening of cancer tissue arrays identifies CXCR4 on adrenocortical carcinoma; correlates with expression and quantification on metastases using ⁶⁴Cu-plerixafor PET [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73387-73406.
- [43] CHIFU I, HEINZE B, FUSS C T, *et al.* Impact of the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 on clinical outcome in adrenocortical carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 597878.
- [44] BLUEMEL C, HAHNER S, HEINZE B, *et al.* Investigating the chemokine receptor 4 as potential theranostic target in adrenocortical cancer patients [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): e29-e34.
- [45] NAZAR A, KALSHETTY A, BASU S. CXCR4-a potential novel theranostic target in adrenocortical carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2025, 50(5): e286-e287.
- [46] BUCK A K, SERFLING S E, LINDNER T, *et al.* CXCR4-targeted theranostics in oncology [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12): 4133-4144.
- [47] TABEBI M, FRIKHA F, VOLPE M, *et al.* Domain landscapes of somatic NF1 mutations in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Gene*, 2023, 872: 147432.
- [48] KARAOSMANOĞLU B, KOCAEFE Ç Y, SÖYLEMEZOĞLU F, *et al.* Heightened CXCR4 and CXCL12 expression in NF1-associated neurofibromas [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(5): 877-882.
- [49] SABA F, SOLEIMANI M, KAVIANI S, *et al.* G-CSF induces up-regulation of CXCR4 expression in human hematopoietic stem cells by beta-adrenergic agonist [J]. *Hematology*, 2015, 20(8): 462-468.
- [50] KAEMMERER D, SÄNGER J, ARSENIC R, *et al.* Evaluation of somatostatin, CXCR4 chemokine and endothelin A receptor expression in a large set of paragangliomas [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 89958-89969.
- [51] HAUG A R, LEISSER A, WADSAK W, *et al.* Prospective non-invasive evaluation of CXCR4 expression for the diagnosis of MALT lymphoma using [⁶⁸Ga] Ga-Pentixafor-PET/MRI [J]. *Theranostics*, 2019, 9(12): 3653-3658.
- [52] WEICH A, WERNER R A, BUCK A K, *et al.* CXCR4-directed PET/CT in patients with newly diagnosed neuroendocrine carcinomas [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(4): 605.
- [53] MÜHLETHALER-MOTTET A, LIBERMAN J, ASCENÇÃO K, *et al.* The CXCR4/CXCR7/CXCL12 axis is involved in a secondary but complex control of neuroblastoma metastatic cell homing [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125616.
- [54] LANDRY B, GÜL-ULUDAĞ H, PLIANWONG S, *et al.* Targeting CXCR4/SDF-1 axis by lipopolymer complexes of siRNA in acute myeloid leukemia [J]. *J Control Release*, 2016, 224: 8-21.
- [55] GEIER C B. Mavorixafor: a new hope for WHIM syndrome [J]. *Blood*, 2024, 144(1): 1-2.
- [56] ERFANI M, MIKAEILI A, GOUDARZI M, *et al.* Development of a ¹⁷⁷Lu-labeled radiopeptide for targeted CXCR4 positive tumor therapy [J]. *Bioorg Chem*, 2025, 162: 108617.
- [57] ROUSTAEI H, ASKARI E, BARASHKI S, *et al.* [⁶⁸Ga] Ga-Pentixafor diffuse bilateral Adrenal & Breast uptake in a patient with High-grade Glioma; a note of caution on normal variants [J]. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 2023, 11(2): 168-170.

(收稿日期: 2025-08-01; 编辑: 王小菊)