

doi:10.3969/j.issn.2095-1035.2024.01.010

放射金属组学:以 α 核素靶向治疗药物为例

刘彩霞^{1,2#} 李秋硕^{1,2#} 范玉芹^{3#} 辛岩² 费钰茜⁴ 曹浩楠⁵
敬罕涛² 崔丽巍⁶ 李柏² 李玉锋^{2*}

(1. 吉林大学 药学院, 长春 130021; 2. 中国科学院高能物理研究所, 北京 100049;
3. 山东省妇幼保健院, 济南 250014; 4. 河南农业大学 国际教育学院, 郑州 450002;
5. 济南大学 机械工程学院, 济南 250024; 6. 中国科学院大学 北京 100049)

摘要 金属组学是综合研究生命体内(特别是细胞内)自由或络合的全部金属和类金属的含量、分布、形态、结构及功能的一门学科。作为金属组学的一个分支,放射金属组学重点研究放射性核素的制备和应用,特别是其在环境和生物体内的含量、分布、化学种态及功能等。靶向 α 治疗(Targeted alpha therapy, TAT)是一种利用发射 α 粒子的放射性核素与肿瘤选择性载体分子结合实现靶向癌细胞,进而对肿瘤组织造成杀伤作用的一种医疗方法,是放射金属组学在癌症治疗领域的重要应用方向。 α 粒子凭借高线性能量传递、短组织射程和较强的相对生物学效应,在放射性免疫和肿瘤治疗方面有着广阔的应用前景。以 TAT 药物为例,就常用 α 核素、TAT 药物螯合剂及其标记的靶向载体、几种重要 α 放射性核素靶向治疗进展予以综述,并分析 TAT 药物研发的挑战和发展前景,从而展示放射金属组学在核医学领域特别是癌症治疗领域的研究进展。随着更多 α 核素的制备和更多靶向标记方法的建立,TAT 药物有望用于多种疾病,这也需要新的放射金属组学方法的建立和应用。因此,放射金属组学在核医学领域具有良好应用前景。

关键词 放射金属组学;放射性核素治疗; α 核素靶向药物

中图分类号: O657 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-1035(2024)01-0082-11

Radiometallomics: Taking Targeted α Therapeutic Medicines as an Example

LIU Caixia^{1,2#}, LI Qiushuo^{1,2#}, FAN Yuqin^{3#}, XIN Yan², FEI Yuqian⁴, CAO Haonan⁵,
JING Hantao², CUI Liwei⁶, LI Bai², LI Yu-Feng^{2*}

(1. College of Pharmacy, Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China;
2. Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;
3. Shandong Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Jinan, Shandong 250014, China;
4. Department of Environmental Science, College of International Education,
Henan Agricultural University, Zhengzhou, Henan 450002, China;
5. Department of Intelligent Manufacturing, College of Mechanical Engineering,
University of Jinan, Jinan, Shandong 250024, China;
6. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

收稿日期: 2023-10-08 **修回日期:** 2023-11-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(11975247);中国科学院大学生创新实践训练计划“医用同位素”项目(IHEP202305)

*** 共同第一作者:** 刘彩霞,女,本科生,主要从事放射性药物研究。E-mail:2511349057@qq.com

李秋硕,女,本科生,主要从事放射性药物研究。E-mail:862706309@qq.com

范玉芹,女,副主任医师,主要从事妇女儿童保健及金属组学应用研究。E-mail:fanyuqinhu@126.com

*** 通信作者:** 李玉锋,男,研究员,主要从事金属组学方法学与应用研究。E-mail:liyf@ihep.ac.cn

引用格式: 刘彩霞,李秋硕,范玉芹,等.放射金属组学:以 α 核素靶向治疗药物为例[J].中国无机分析化学,2024,14(1):082-092.
LIU Caixia, LI Qiushuo, FAN Yuqin, et al. Radiometallomics: Taking Targeted α Therapeutic Medicines as an Example[J].
Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2024, 14(1): 082-092.

Abstract Metallomics is a integrated study of the content, distribution, speciation, structure and functions of all free or complexed metals/metalloids in organisms (especially in cells). As an important branch of metallomics, radiometallomics focuses on the preparation and application of radionuclides, especially their content, distribution, chemical states and functions in the environment and organisms. Targeted alpha therapy (TAT) is a method of utilizing the combination of radionuclides emitting alpha particles and tumor selective carrier molecules as a specific targeted cancer cell carrier to target tumor cells, thereby causing a killing effect on tumor tissue, which is an important application direction of radiometallomics in the field of cancer treatment. With high linear energy transfer, short tissue range and strong relative biological effect, α particles have greater application potential in radioimmunoassay and tumor treatment. Taking TAT drug as an example, the advances in targeted therapy of α -nuclide commonly used, TAT drug chelating agent and its labeled targeting carrier, and several important α -radionuclides were reviewed in this paper. In addition, the challenges and development prospects of TAT drug research and development were also analyzed. With the availability of more α nuclides and the development of new targeting ligands, TAT drugs can potentially be applied to treat other diseases, This also requires the establishment and application of new radiometallomics methods. Therefore, radiometallomics has good application perspective in the field of nuclear medicine.

Keywords radiometallomics; radionuclide therapy; targeted α therapeutic medicines

金属组学 (Metallomics) 是综合研究生命体内自由或络合的全部金属/类金属原子的含量、形态、分布、结构及功能的一门学科^[1-2]。近年来,金属组学与其他学科领域交叉融合,形成了纳米金属组学 (Nanometallomics)^[3-5]、环境金属组学 (Environmetallomics)^[6-7]、农业金属组学 (Agrometallomics)^[8-10]、临床金属组学 (Clinimetallomics)^[11-13]、计量金属组学 (Metrometallomics)^[14] 及放射金属组学 (Radiometallomics)^[15] 等新的学科方向。另外,金属组学与考古学、材料科学等非生命科学的交叉结合,发展了考古金属组学 (Archaeometallomics)^[16]、材料金属组学 (Matermetallomics)^[17] 等学科方向,进一步扩大了金属组学的研究范围^[18]。

作为金属组学的分支学科之一,放射金属组学旨在研究放射性核素的制备和应用,特别是放射性核素在环境和生物体内的含量、分布、化学种态及功能等。同步辐射等技术已被应用到环境中铀的放射金属组学研究中,从而服务于放射性元素的环境健康研究^[15,19]。本文将重点关注放射性核素在人体健康研究中的应用,特别是癌症治疗研究中的应用,这也是放射金属组学的重点研究方向之一。

近年来,受到人口老龄化、环境问题、饮食习惯的改变等因素的影响,癌症的发病率一直呈上升趋势,使其成为备受关注的全球公共卫生问题,也是全球很多国家人口 70 岁之前死亡的重要原因^[20]。2015 年,我国新发癌症病例 390 万人,而因癌症死

亡人数有 230 万人^[21]。临床中癌症治疗主要包括手术治疗、化学药物治疗及放射治疗等方法。近年来,作为放射治疗方式的一种,靶向治疗愈来愈受到重视,其中靶向放射性核素治疗成为新的研究热点,这种方法利用放射性核素恰当的射线能量和合适的组织射程,选择性针对病变组织发挥作用,从而避免健康组织的损伤以获得较佳的治疗效果(图 1)。

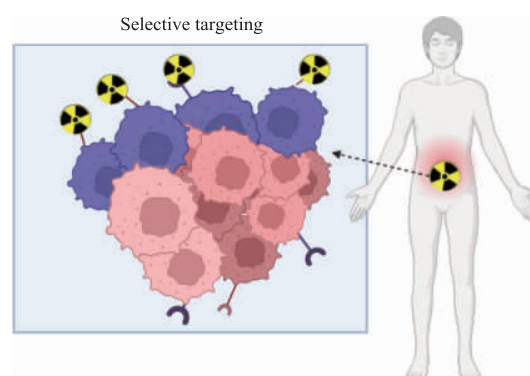


图 1 疾病的放射性核素靶向治疗

Figure 1 Radioisotope targeted therapy for diseases.

β 核素和 α 核素均适合用于肿瘤靶向治疗,其中 β 核素主要用于内照射治疗^[22],而 α 核素因具有高线性能量传递 (Linear energy transfer, LET, 25 ~ 230 keV/ μ m) 能力、短组织射程 (40 ~ 85 μ m) 和较强的相对生物学效应 (Relative biological effectiveness, RBE)^[23] 等优势,在肿瘤治疗和放射性免疫等领域具有非常大的应用潜力^[24-26]。靶向 α 治疗 (Targeted alpha therapy, TAT) 是一种核医学治

疗方法,利用发射 α 粒子的放射性核素与肿瘤选择性载体分子结合实现靶向治疗癌细胞,进而对肿瘤组织造成杀伤作用,能够在靶细胞区域内显示出显著的细胞毒性作用,同时最大限度地减少对正常组织的损伤。目前, ^{225}Ac 、 ^{223}Ra 、 ^{213}Bi 等几种重要 α 核素靶向治疗已取得显著进展。

本文将就常用 α 核素、TAT 药物螯合剂及其标记的靶向载体、几种重要 α 放射性核素靶向治疗药物进展予以综述,并分析 TAT 药物研发的挑战和发展前景,从而展示放射金属组学在核医学领域特别是癌症治疗领域的研究进展。

1 α 核素简介

α 核素是指可以产生 α 粒子的金属或非金属元素的放射性同位素。 α 核素衰变产生的 α 粒子带正电荷,质量大,能量范围为 $4\sim 9\text{ MeV}$,具有能量高($25\sim 230\text{ keV}/\mu\text{m}$)、射程短($40\sim 85\text{ }\mu\text{m}$)等特点。而 β 射线是低线性能量转换射线,因此其杀伤细胞的能力较弱^[27-28],并且其具有较长的组织射程($1\sim$

10 mm),当病变组织或细胞的大小与 β 射线的范围有显著差异时, β 粒子的一些能量影响到周围组织,在损伤肿瘤细胞时所引起的毒副作用是不可忽略的^[29]。与 β 核素相比, α 核素有更高的能量和较短的射程,在保护正常组织的同时,具有最少的不良影响。除此之外, α 核素具有较强的生物学效应,对细胞的 DNA 杀伤力强,并且这种 DNA 杀伤效应不可被修复,从而造成 DNA 永久性损伤^[30-31]。因此,与 β 核素相比, α 核素在靶向治疗方面更具潜力。

α 核素靶向治疗药物在微小肿瘤、散在性癌和微转移癌的治疗方面显示出良好的应用前景^[32],其应用于放射性药物的研究也愈来愈多。首个 α 核素类药物 Xofigo($^{223}\text{RaCl}_2$ 注射液)于 2013 年在美国和欧盟获批上市,表现出显著的临床疗效,这也引起了研究者对其他 α 核素类药物的兴趣。综合考虑 α 核素的代谢途径、半衰期及核素的可用性,目前适用于肿瘤治疗的 α 核素主要包括 ^{225}Ac 、 ^{223}Ra 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 及 ^{227}Th ^[33]等,其半衰期及生产方法如表 1 所示。

表 1 几种常见的 α 核素半衰期及生产方法
Table 1 The half life and production methods of α nuclides

Nuclide	Half-life period/d	Production method
^{225}Ac	9.9	Radiochemical extraction from ^{229}Th and accelerator production.
^{223}Ra	11.43	Separation from natural samples that have been stored for a long time and by neutron irradiation of ^{226}Ra in the reactor.
^{212}Bi	60 ^①	Through $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ generator.
^{213}Bi	45.6 ^①	Radiochemical extraction from ^{229}Th and accelerator production.
^{227}Th	18.72	Nuclear reactors, charged particle accelerators, and high-energy accelerators.

Note: ① The unit is min.

2 α 核素药物

除了少数放射性核素比如 ^{223}Ra 能自身实现肿瘤组织靶向性,其他 α 核素药物通常是先将双功能螯合剂与靶向配体偶联以实现肿瘤组织靶向性,再螯合 α 核素,形成 TAT 药物,从而实现靶向肿瘤治疗。图 2 展示了 α 核素药物的结构,即 α 核素、螯合剂以及靶向配体(如:小分子、多肽、抗体等)三部分组成。

2.1 双功能螯合剂

在 TAT 药物中,双功能螯合剂有两个用途:1)固定 α 放射性核素;2)提供复合物和靶向配体之间的共价连接。双功能螯合剂螯合 α 放射性核素的主要目标是形成强大的配位配合物,以防止游离 α 放射性核素在体内的释放。

理想的双功能螯合剂应具有如下特点:1)标记反应和偶联反应均快速且能定量;2)具有热力学稳定性,

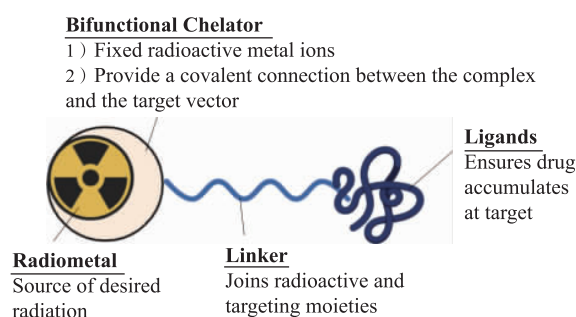


图 2 TAT 药物结构

Figure 2 Drug structure of targeted alpha therapy.

可以在温和条件下完成标记;3)标记物配位结构单一;4)标记物具备动力学上的稳定性;5)容易合成^[34]。

目前对于 α 核素螯合剂已有一些综述^[35-36],概括了不同配位离子的几何形状、配位数和离子/共价键贡献的不同会影响络合效果,螯合剂的配位官能

团应采用金属离子的有利几何形状,同时满足配位要求。无环 DTPA(Diethylene triamino pentaacetic acid, 二乙基三胺五乙酸,图 3 左)、DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid,1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸,图 3 右)、EDTA(乙二胺四乙酸,Edetic acid)、Macropa-NCS 等是目前常用的螯合剂。

无环 DTPA 很早就用作 α 核素的螯合剂,它对各种金属离子具有很高的热力学稳定性常数。该配体的 Bi(III) 复合物被认为可能足以满足在体内形成动力学惰性复合物的要求,同时保持合理的复合物形成速率^[37]。

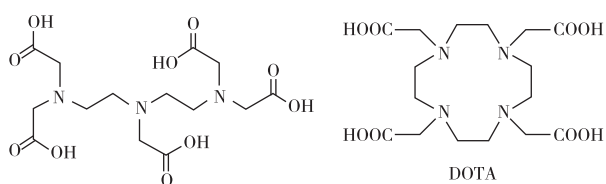


图 3 (左)二乙基三胺五乙酸(DTPA)的化学结构式;
(右)1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(DOTA)的化学结构式

Figure 3 (Left)The chemical structure of diethylene triamino pentaacetic acid(DTPA);(Right)The chemical structure of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid(DOTA).

研究发现,通过使用 DTPA 的异丁基碳酸酐与 mAb 抗 Tac 反应可以将²¹²Bi 靶向到特定细胞^[38]。虽然这种螯合物在体外非常成功,但后续开展区室动物治疗恶性细胞时,发现这种螯合剂稳定性有待提高,而将反式环己基亚结构与先前报道的双功能 DTPA 合并提供的 CHX-DTPA 配体满足了快速复合物形成的要求和^{212/213}Bi 与蛋白质结合时的体内稳定性^[39]。

DOTA 是一种对称的螯合剂,由两个甘氨酸基团和两个丙氨酸基团组成。DOTA 与金属离子的配位是依靠叔氨氮与羧酸氧的配位实现的,这些基团可以与重金属离子相互作用,形成五元环或六元环状螯合物。由于这种螯合剂的分子结构中具有多个配位基团,因此它可以与多种重金属离子形成稳定螯合物,如铜、镍、铅、锌等。研究发现,DOTA 是^{212/213}Bi、²¹²Pb、²²⁷Th 和²²⁵Ac 等 α 核素离子优选的双功能螯合剂。DOTA 凭借其良好的热力学稳定性以及标记偶联反应快速、温和、定量等特点,成为²²⁵Ac 双功能螯合剂的首选^[34]。然而,DOTA 需要加热到 95 °C 来对大多数金属离子进行放射性标记。含吡啶和亚胺二乙酸功能化的 DOTA 衍生物

的发展可以解决这一问题,允许更容易的放射性标记,同时保持较高的动力学惰性^[40]。

乙二胺四乙酸(Edetic acid,简称 EDTA)(图 4)是一种含有氨基基团和羧基的有机化合物。难溶于水和有机溶剂,易溶于碱,形成 EDTANa₂。22 °C 时,EDTANa₂在水中的溶解度仅为 11.1 g。EDTA 与金属离子的配合有如下特点:1)螯合能力强,所生成的大多数螯合物稳定性好;2)因与金属离子形成的螯合物大部分易溶于水;3)各价态的金属离子与 EDTA 的螯合比例总是 1:1^[41]。

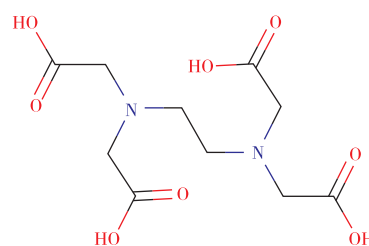


图 4 EDTA 的化学结构图

Figure 4 The chemical structure of EDTA.

Macropa-NCS(图 5)能与抗体偶联形成肿瘤选择性载体分子,可以进一步与放射性核素结合作为特定靶向癌细胞载体,是 TAT 药物的螯合剂。Macropa-NCS 有十八圆环空腔,配位位点更多,因而螯合率相较于 DOTA 也更高(95%),这有利于提高 TAT 药效和安全性,但仍处于研究初期阶段。

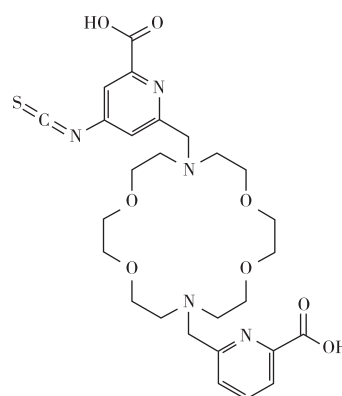


图 5 Macropa-NCS 的化学结构图

Figure 5 The chemical structure of Macropa-NCS.

2.2 靶向配体

靶向配体决定了放射性药物的生物分布和药代动力学特征。准确的靶向性是选择性地杀死病变细胞的关键。理想的靶向配体对在靶细胞上高表达但在健康细胞上缺失或最低表达的受体表现出高亲和力,还应有最小的肾/肝积累,具备较高的热稳定性和体内稳定性^[42]。常见的靶向配体包括小分子和

多肽、单克隆抗体及纳米材料等。

2.2.1 小分子和多肽

小分子配体在目前临床研究中较为常见,因为其可以快速穿透肿瘤组织,并且能从循环系统中被迅速清除,这两点显著减小了放射性药物的毒性^[43]。多肽作为短链(2~20 个氨基酸),不依赖于高级结构(即二、三、四级),并表现出来相当大的热稳定性。虽然内源性肽在体内很容易被许多生物过程降解,但结构修饰可以大大减缓降解而不改变 G 受体亲和力,使内源性多肽在放射性示踪剂上的应用可行。自 20 世纪 80 年代以来,内源性肽激素生长抑素的类似物已被开发用于治疗神经内分泌疾病^[44]。奥曲肽一种环状八肽(图 6),早期肽受体放射性核素治疗(PRRT)的大部分都基于奥曲肽。使用生长抑素类似物标记的放射性核素(如⁹⁰Y 或¹⁷⁷Lu)的 PRRT 是一种很有前途的治疗转移性神经内分泌肿瘤的策略。 α 放射性核素,如²²⁵Ac 具有极高的细胞毒性,在使用 PRRT 没有效果的神经内分泌肿瘤治疗方面可能更优。研究表明,²²⁵Ac-DOTATOC 可在神经内分泌异种移植瘤中有效积累,阻止了神经内分泌肿瘤的生长,并具有比¹⁷⁷Lu-DOTATOC 更好的疗效^[45]。

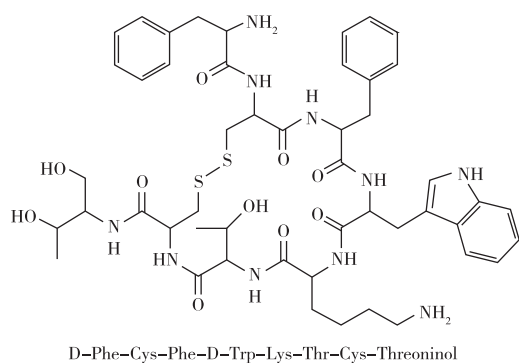


图 6 奥曲肽的化学结构式

Figure 6 The chemical structure of Octreotide.

前列腺特异性膜抗原(Prostate specific membrane antigen, PSMA)是一种糖蛋白,在前列腺癌细胞膜上高表达。PSMA 作为一种可靶向的分子,在前列腺癌治疗领域具有重要的应用前景。通过与放射性核素标记,利用 PSMA 高选择性,可将放射性核素直接传递到前列腺癌细胞中,以达到杀伤肿瘤的效果。PSMA-617,也叫 Vipivotide tetraxetan,其分子中的谷氨酸-脲-赖氨酸(Glutamate-urea-lysine)可与 PSMA 特异性结合。ZACHERL 等^[46-47]将²²⁵Ac-PSMA-617 药物应用于前列腺肿瘤患者,发现²²⁵Ac-PSMA-617

药物可以在前列腺癌细胞中积累,并高效抑制肿瘤的生长。这一研究结果为进一步开发和优化 PSMA-617 相关治疗药物提供了重要的依据。尽管²²⁵Ac-PSMA-617 等治疗方法在前列腺癌治疗中显示出潜力,但仍需要进一步的研究和临床验证。特别是在安全性和耐受性方面,还需要更多的数据来确保其在患者中的良好耐受性。因此,进一步的研究和临床实验将有助于评估²²⁵Ac-PSMA-617 和其他类似治疗方法在前列腺癌治疗中的疗效和安全性,并最终为患者提供更好的治疗选择。

神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine tumor, NETs)一般发生于胰腺、胃肠道和肺。生长抑素受体(SSTR)是一种环形多肽类激素,可调节中枢神经递质及多种激素释放。SSTR 在 NETs 中过表达,因此可利用 SSTR 与生长抑素(SST)结合实现靶向 NETs 功能。依多曲肽和奥曲肽都是 SST 类似物,⁶⁸Ga 标记的 DOTATOC (DOTA-(Tyr 3)-octreotate, DOTA-依多曲肽)和 DOTATATE (DOTA-octreotide, DOTA-奥曲肽)已被美国 FDA 和欧洲药品管理局批准,应用于 NETs 的 PET 显像诊断^[34]。GAO 等^[48]采用²¹³Bi 和²²⁵Ac 标记的 DOTATOC 和 DOTATAT 对 β 射线抵抗的 NETs 进行治疗。研究结果显示,该治疗方案改善了患者的症状,并延长了生存时间^[49]。这些研究结果表明,通过将放射性核素与 DOTATOC 和 DOTATATE 等生长抑素类似物标记,可以实现对 NETs 的精确靶向治疗。这种治疗方法显示出良好的疗效,为 NETs 患者提供了新的治疗选择。

2.2.2 单克隆抗体

抗体是一种以人体免疫系统为中心的大型 Y 型糖蛋白。使用抗体作为靶向配体的优势在于它们高度特化的靶向能力,这可以促进选择性的肿瘤定位^[50]。由于其体积大,抗体循环缓慢,生物半衰期长,仅适用于长寿命的放射性核素。而较长的循环周期有利于肿瘤靶向,但缓慢的清除率通常需要较长的等待时间才能达到较高的 TBR(Tumor to background ratio, 肿瘤-背景比值)^[51]。抗体也严重依赖于弱结合结构域,为了发挥其生物学功能,因此往往对热降解敏感^[52]。抗体片段因为上述缺点得到改善,同时保持了高受体亲和力和特异性^[53],其使用越来越受欢迎。

人类表皮生长因子受体 2(Human epidermal receptor growth factor 2, HER2)是一种跨膜酪氨酸激酶受体蛋白,其相对分子质量为 185 000。HER2 在许多已知癌症患者中表达水平较高,尤

其在乳腺癌患者中表达明显。因此 HER2 表达量是重要的临床检测预后指标,也是肿瘤靶向药物的关键目标。基于 HER2 靶向治疗的研究为核医学治疗领域提供了重要的研究方向,如拉帕替尼(Lapatinib)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、培妥珠单抗(Petuzumab)等靶向放射性药物的研发^[54-55]。研究发现,在体外过表达 HER2 的肿瘤细胞中,²²⁵Ac-DOTA-trastuzumab 具有良好的杀伤作用^[22]。这意味着通过将放射性核素²²⁵Ac 与 Trastuzumab (曲妥珠单抗)结合,可以实现对 HER2 过表达的肿瘤细胞的针对性杀伤。这一研究为进一步开发以²²⁵Ac-DOTA-trastuzumab 为基础的治疗方案提供了重要的依据。尽管在体外研究中表现出了良好的杀伤作用,然而,还需要进一步的临床实验和研究来评估²²⁵Ac-DOTA-trastuzumab 在 HER2 阳性肿瘤治疗中的疗效和安全性。

2.2.3 纳米材料

纳米材料因其尺寸小的特点,可以被动靶向到肿瘤组织,从而使得药物在肿瘤部位的积聚,减少其他部位的副作用,因此其在靶向肿瘤治疗新药开发中的应用愈加广泛。纳米颗粒可通过化学偶联或物理吸附与合适的配体结合,包括抗体、叶酸和糖等,而这些配体与靶细胞表面特异性受体具有强大的亲和力,从而实现纳米药物靶向,也被称为分子主动靶向。与纳米材料本身的被动靶向相比,这种主动靶向更能加强药物在肿瘤组织的靶向积聚。

由于纳米颗粒(NPs)具有良好的生物相容性和有效的药物负载能力,并且可以通过肿瘤细胞的内皮间隙,携带 α 核素到肿瘤组织特定部位,并对肿瘤细胞造成内照射损伤^[51],因此已经对 NPs 在癌症多用途诊断和治疗中的可能应用进行了大量研究^[56-57]。根据纳米材料的分类,用于载体的 NPs 可分为脂质 NPs(LNPs)、聚合物 NPs(PNPs)、无机 NPs(INPs)和其他结构的 NPs。

脂质体纳米载体已被批准以被动靶向方式递送抗肿瘤药物。但是,被动靶向并不能区分患病细胞和正常细胞。主动靶向脂质体可以增加脂质体药物在肿瘤组织中的定位和积累,它通过两种策略提高药物疗效并减少副作用:靶向癌细胞过表达的受体和靶向肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)。主动靶向脂质体的配体包括抗体、蛋白质、肽、维生素、生长因子、适配体等。叶酸是一种水溶性维生素,以高亲和力与叶酸受体(FR)结合并诱导受体介导的内吞作用。用转铁蛋白(Tf)对脂质体

进行表面修饰。用肽对脂质体进行表面修饰。

除了靶向癌细胞表面受体外,肿瘤特异性主动靶向还可以靶向 TME。由于 TME 在调节肿瘤生长和转移中起关键作用,以 TME 为癌症的治疗靶点有着重要的潜在价值。其中,肿瘤相关免疫细胞会抑制免疫反应、影响细胞功能,形成有利于肿瘤细胞生长的 TIME;肿瘤免疫相关的信号通路可以通过多种信号分子作用于 TME 中相关细胞,影响肿瘤免疫的发生,均是肿瘤免疫治疗的潜在靶点。目前 TME 的靶向治疗策略包括过继性细胞免疫疗法、肿瘤免疫信号通路靶向治疗、肿瘤疫苗以及纳米免疫疗法等,在临床前及临床研究中均显示出良好的应用前景。细胞外基质成分、肿瘤特异性病理生理环境和 TME 特异性酶等均可作为靶向 TME 特异性分子标志物。另外,脂质体还可以通过靶向肿瘤脉管系统来阻断肿瘤扩散。因此,由于 TME 组分的许多独特特性,用化学配体靶向 TME 在提高药物递送的靶向效率和癌症治疗的疗效方面显示出巨大的潜力。

近年来,pH 值响应性脂质体被认为是一种有潜力的载体,在 TME 的酸性条件下能够释放放射性核素,使其更加特异性地累积在肿瘤组织中。ZHU 等^[58]设计了一种 pH 值响应脂质体封装 α 核素²²⁵Ac 的螯合体,评估了其在原位 MDA-MB-231 三阴性乳腺癌(TNBC)异种移植肿瘤动物上延长生存期的功效。结果表明,在体内,在具有低表达细胞表面分子标志物(HER2)的原位异种移植模型上,与缺乏间质释放特性的脂质体递送和通过 HER2 靶向放射性标记抗体递送相比,这种方法导致中位生存期最长。

KUCKA 等^[59]制备了²¹¹At 标记的银 NP 制剂,并在其表面涂上聚(环氧乙烷)聚合物,以保护银 NP 在血液循环中不被快速降解,并达到高标记率。TORO-GONZALEZ 等^[60]通过合成含有²²⁵Ac 和²²⁷Th 作为 α 核素的钷酸钆纳米晶体,测试了纳米晶体制剂不仅用于化疗治疗,还用于内部 RT 和磁共振成像。研究人员评估²²⁵Ac、²²⁷Th 及其第一衰变子体的体外保留率和质子弛豫性,发现它是一种有前途的生物学应用诊断和治疗剂。除此之外,还可以通过使用热敏聚合物或脂质并应用外部能量加热肿瘤组织,可以实现热敏系统的靶向^[61]。

总之,以纳米材料为靶向配体的 TAT 药物在癌症治疗中具有巨大的潜力,可以实现药物的靶向传递和精确控释。然而,仍需注意纳米材料本身的

毒性和生物相容性问题,以及纳米材料合成和制备的成本和规模化生产等难题。

3 几种重要 α 核素靶向治疗药物进展

3.1 ^{225}Ac 药物

^{225}Ac 是最有前景的治疗放射性核素之一,它一般以 +3 价存在,离子半径为 112 pm。将 ^{225}Ac 与靶向分子相结合后可直接用于癌症治疗。目前常用的获得 ^{225}Ac 的方法包括从 ^{229}Th 中进行放射化学提取和通过加速器进行生产。 ^{225}Ac 具有较长的半衰期,这样有利于运输和进行临床操作。在 ^{225}Ac 衰变过程中,会产生 γ 射线,这些 γ 射线常在显像诊断领域有着重要的应用^[62-64]。

临床 I / II 期研究表明, ^{225}Ac -抗 CD33 抗体与化疗药物共同作用,可延缓肿瘤的发展进程^[65]。有研究者^[66]尝试用脂质体包载 ^{225}Ac ,使二者联合发挥作用,并评价其对前列腺特异膜抗原的杀伤程度。具体的过程为:1)在包载有 ^{225}Ac 的聚乙二醇化的脂质体上偶联抗体和 A10 适配体;2)测评其对“前列腺癌细胞单分子膜”以及“HUVEC 单分子膜”的靶向杀伤性能。SONG 等^[67]研究 ^{225}Ac 标记的“抗鼠 HER-2 抗体”对于乳腺癌转移的抑制作用。实验结果表明,裸鼠生存时间延长 1 a,比使用 ^{213}Bi 标记的抗体和 ^{90}Y 标记的抗体的裸鼠生存时间均有增长^[36]。在另一项研究中,FRANZISKA 等^[68]以 ^{225}Ac 与生长抑制素受体结合,使其作用于大鼠胰腺腺泡癌细胞,发现其可诱导肿瘤细胞中的 DNA 损伤导致细胞死亡。

3.2 ^{223}Ra 药物

Ra 是第 88 号元素,为碱土金属元素,化学反应性高。 ^{223}Ra 是 ^{235}U 衰变后所形成的产物。制取 ^{223}Ra 可从储存时间久的天然铀样品中分离,但此法所得 ^{223}Ra 活度较低。制备 ^{223}Ra 还可利用中子照射反应堆中 ^{226}Ra 获得^[34]。作为首个被批准临床治疗的 α 靶向治疗药物, $^{223}\text{RaCl}_2$ 注射液已获批上市,用于治疗 CRPC(前列腺癌)。

有研究表明^[69-70],进行过 ^{223}Ra 的 III 期临床实验的前列腺癌患者总生存时间显著延长,且药物的风险性较低,并显著降低了病人疼痛程度。SRAIEB 等^[71-72]对 30 名接受 $^{223}\text{RaCl}_2$ 治疗的前列腺癌患者进行了跟踪研究,经 5 个疗程治疗,17 名患者存活,半数生存期为 26 个月。

3.3 ^{212}Bi 和 ^{213}Bi 药物

^{212}Bi 是 ^{228}Th 衰变产物的一部分和 ^{212}Pb 衰变的

直接子体。作为天然 ^{232}Th 衰变链中的一员,半衰期(60 min)较短。一般制备 ^{212}Bi 是利用 $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ 发生器。KOZAK 等^[73]利用 DTPA 将 ^{212}Bi 与抗体结合,发现其可特异性识别人白细胞介素-2 受体。MACKLIS 等^[74]利用 ^{212}Bi 标记单克隆抗体培养小鼠肿瘤细胞株,结果显示其对淋巴瘤细胞的抑制率可达到 98%。MILENIC 等^[75]利用 $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ 标记曲妥珠单抗,发现其可用于治疗小鼠弥散性腹膜转移疾病。另外,有研究者^[75]利用 $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Bi}$ 快速生产 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 和 ^{224}Ra 标记药物^[76],在体外实验中肿瘤治疗效果较好。

^{213}Bi 是一种半衰期为 45.6 min 的放射性核素,可以通过放射化学方法从钍-229(^{229}Th)中提取或通过加速器产生。目前, ^{213}Bi 的主要用途在于治疗白血病、神经胶质瘤和前列腺癌等疾病。

有研究显示, ^{213}Bi 标记的 P 物质类似物及抗表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)mAb 分别可以用于治疗神经胶质瘤及膀胱癌^[77]。ROSENBLAT 等^[78]开展了对急性骨髓白血病的 2 期临床研究,评估了 ^{213}Bi -HuM195 标记物对人体的实际治疗效果和剂量范围。结果显示, ^{213}Bi -HuM195 的最高耐受剂量为 37 MBq/kg,所有剂量均能显著减少骨髓萎缩。这意味着联合应用阿糖胞苷和 ^{213}Bi -HuM19 在急性骨髓白血病患者中是可行的,并且能有效缓解病情。

3.4 ^{227}Th 药物

^{227}Th 是铀—钍衰变系的中间反应产物之一,半衰期为 18.72 d。最初, ^{227}Th 从天然的放射性核素 ^{227}Ac 中分离得到^[79],主要来自使用后的核材料或天然衰变链,但这样制备得到的 ^{227}Th 的产量较少。目前, ^{227}Th 常利用核反应堆、带电粒子加速器和高能加速器产生^[34]。

有研究表明 ^{227}Th -rituximab、 ^{227}Th -trastuzumab 应用于人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性的卵巢癌和乳腺癌有助于显著延长存活时间,起到抗癌作用。 ^{227}Th 由一个 3,2-HOPO 螯合剂共价连接到人 PSMA 靶向抗体组成 ^{227}Th -PSMA-TTC,建立胆管癌转移到骨的小鼠模型,发现其可表现出明显的抗肿瘤疗效^[80-82]。

4 放射金属组学研究的挑战

作为放射金属组学研究的重要方向,放射性药物的研究和发展已经大幅扩大现代药物的广度和疗效,比传统化疗药物越来越有吸引力。随着靶向配

体日渐发展和新型医用核素广泛使用,放射核素药物在癌症治疗方面也呈现了更多的可能性。当前,已经上市的放射性治疗药物主要集中在 ^{90}Y 、 ^{153}Sm 、 ^{223}Ra 、 ^{89}Sr 、 ^{131}I 和 ^{177}Lu 等核素,常用于治疗肝癌、甲状腺癌等。

TAT作为一种利用发射 α 粒子的放射性核素与特定载体相结合进而靶向杀伤肿瘤细胞的治疗方法,因其对靶向癌细胞具有强大的杀伤力,而对健康组织损伤较小,因而具有广阔的临床应用前景,特别是对微小肿瘤、散在性癌和微转移癌的治疗^[32],已经成为放射性药物研究热点。TAT药物当前的不足有:1)高纯 α 核素制备和提纯困难,生产成本低,且生产方式有限,限制了TAT药物的应用;2) α 核素药物的标记方法和在体内的靶向性和稳定性需要进一步完善;3)相关部门应完善 α 核素药物的使用和剂量规范,使 α 核素药物真正成为低毒高效的靶向药物;4)TAT药物在体内的吸收、分布、转化与代谢情况仍需要深入研究,以实现更好的肿瘤靶向治疗效果,这也是放射金属组学的重点研究方向之一。

5 展望

在未来研究中,需要在以下几个方面进行拓展:首先,需要拓宽 α 核素的来源,设法增加 α 核素的产量,同时还需要研究更多新型 α 核素,以满足临床需求;其次,继续完善TAT药物的标记方法,提高标记药物的稳定性和靶向性,以确保药物在体内能准确地定位到肿瘤细胞;最后,除用于治疗恶性肿瘤外,TAT药物还有望用于治疗病毒、细菌感染等造成的疾病,进一步扩大TAT药物的应用范围。放射金属组学将在新型 α 核素生产和应用,特别是探究新型TAT药物在体内的吸收、分布、转化与代谢情况发挥重要作用。因此,放射金属组学在核医学领域具有良好的应用前景。

参考文献

- [1] HARAGUCHI H. Metallomics as integrated biometal science[J]. *J Anal At Spectrom*, 2004, 19: 5-14.
- [2] HARAGUCHI H, MATSUURA H. New development of chemical speciation analysis for metallomics research[J]. *Biomedical Research on Trace Elements*, 2006, 16(3): 217-232.
- [3] LI Y F, WANG L M, ZHANG L L, et al. Nuclear-based metallomics in metallic nanomaterials[M/OL]// CHEN C Y, CHAI Z F, GAO Y X. Nanometallomics in nuclear analytical techniques for metallomics and metalloproteomics. Cambridge: RSC Publishing, 2010.
- [4] BENETTI F, BREGOLI L, OLIVATO I, et al. Effects of metal(loid)-based nanomaterials on essential element homeostasis: the central role of nanometallomics for nanotoxicology[J]. *Metallomics*, 2014, 6: 729-747.
- [5] WANG L M, WHAO J T, CUI L W, et al. Comparative nanometallomics as a new tool for nanosafety evaluation[J]. *Metallomics*, 2021, 13: mfab013. DOI: 10.1093/mtomcs/mfab013.
- [6] 胡立刚, 何滨, 江桂斌. 环境金属组学[M]//李玉峰, 孙红哲, 陈春英, 等. 北京: 科学出版社, 2016.
HU Ligang, HE Bin, JIANG Guibin. Environmetallomics[M]//LI Yu-Feng, SUN Hongzhe, CHEN Chunying, et al. Metallomics. Beijing: Science Press, 2016.
- [7] HU L G, HE B, WANG Y C, et al. Metallomics in environmental and health related research: current status and perspectives[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2013, 58(2): 169-176.
- [8] DUAN G L, LIU W J, CHEN X P, et al. Association of arsenic with nutrient elements in rice plants[J]. *Metallomics*, 2013, 5(7): 784-792.
- [9] BAI X, LI Y Y, LIANG X J, et al. Botanic metallomics of mercury and selenium: current understanding of mercury-selenium antagonism in plant with the traditional and advanced technology[J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2019, 102(5): 628-634.
- [10] LI X, LIU T P, CHANG C Y, et al. Analytical methodologies for agrometallomics: a critical review[J]. *J Agr Food Chem*, 2021, 69: 6100-6118.
- [11] SONG X H, LI H L, MA C, et al. Clinimetallomics: arsenic speciation in urine of arsenism patients by HPLC-ICP-MS[J]. *At Spectrosc*, 2021, 42(5): 278-281.
- [12] ZHOU Y, YUAN S F, TO K K, et al. Multiplex metal-detection based assay(MMDA) for COVID-19 diagnosis and identification of disease severity biomarkers[J]. *Chem Sci*, 2022, 13: 3216-3226.
- [13] ZHAO J T, WANG L M, CUI L W, et al. Metallomics for the screening of COVID-19 and metallodrug development[J]. *At Spectrosc*, 2021, 42(5): 231-237.
- [14] PAN M Y, ZANG Y, ZHOU X R, et al. Inductively coupled plasma mass spectrometry for metallomics: the study of quantitative metalloproteins[J]. *At Spectrosc*, 2021, 42(5): 262-270.
- [15] LIANG Y H, LIU Y H, LI H, et al. Advances of synchrotron radiation-based radiometallomics for the study of uranium[J]. *At Spectrosc*, 2021, 42(5): 254-261.
- [16] LI L, YAN L T, SUN H Y, et al. Archaeometallomics

- as a tool for studying ancient ceramics[J]. *At Spectrosc*, 2021, 42(5):247-253.
- [17] LI Q, CAI Z Q, FANG Y, et al. Matermetallomics: concept and analytical methodology[J]. *At Spectrosc*, 2021, 42(5):238-246.
- [18] LI Y F, SUN H Z. Metallomics in multidisciplinary research and the analytical advances[J]. *At Spectrosc*, 2021, 42(5):227-230.
- [19] 范玉芹, 崔丽巍, 王黎明, 等. 基于大科学装置的空间金属组学和单细胞/单颗粒金属组学[J]. *中国无机分析化学*, 2022, 12(4):63-74.
- FAN Yuqin, CUI Liwei, WANG Liming, et al. Large research infrastructures based spatial metallomics and single-cell/single-particle metallomics[J]. *Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry*, 2022, 12(4):63-74.
- [20] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3):209-249.
- [21] ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41:19-28.
- [22] YEONG C H, CHENG M H, NG K H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(10):845-863.
- [23] SGOUROS G. Alpha-particles for targeted therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(12):1402-1406.
- [24] MIRZADEH S. Generator-produced alpha-emitters [J]. *Appl Rad Isotopes*, 1998, 49(4):345-349.
- [25] ADLOFF J P. The centenary of a controversial discovery: actinium[J]. *Radiochim Acta*, 2000, 88(3/4):123-127.
- [26] 赵紫宇, 温凯, 马承伟, 等. α 核素 ^{225}Ac 的制备及医学应用现状[J]. *同位素*, 2022, 35(3):179-188.
- ZHAO Ziyu, WEN Kai, MA Chengwei, et al. The preparation and medical application status of nuclide ^{225}Ac [J]. *Isotopes*, 2022, 35(3):179-188.
- [27] HOEFNAGEL C A. Radionuclide therapy of tumors: general aspects and considerations[J]. *Int J Biol Markers*, 1993, 8(3):172-179.
- [28] BREITZ H B. Dosimetric considerations for radioimmunotherapy[J]. *Diagn Oncol*, 1993, 3(4):209-215.
- [29] ALLEN B J, BLAGOJEVIC N. α and β emitting radiolanthanides in targeted cancer therapy: the potential role of ^{149}Tb [J]. *Nucl Med Commun*, 1996, 17(1):40-47.
- [30] KARIMIAN A, JI N T, SONG H, et al. Mathematical modeling of preclinical alpha-emitter radiopharmaceutical therapy[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(4):868-876.
- [31] MARQUES I A, NEVES A R, ABRANTES A M, et al. Targeted alpha therapy using radium-223: from physics to biological effects[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68:47-54.
- [32] 刘宁, 马欢, 杨远友, 等. α 核素肿瘤靶向治疗药物研究的进展与挑战[J]. *核化学与放射化学*, 2015, 37(5):366-375.
- LIU Ning, MA Huan, YANG Yuanyou, et al. Progress and challenges in the research of α nuclide targeted therapeutic drugs for nuclear tumors[J]. *Nucl Chem Radiochem*, 2015, 37(5):366-375.
- [33] 李明起, 潘俊男, 段玉春, 等. α 放射核素靶向治疗研究进展[J]. *同位素*, 2014, 27(4):241-250.
- LI Mingqi, PAN Junnan, DUAN Yuchun, et al. Progress in α radionuclide targeted therapy [J]. *Isotope*, 2014, 27(4):241-250.
- [34] 崔海平, 沈浪涛. α 放射性金属药物的研究现状与展望[J]. *核化学与放射化学*, 2020, 42(6):524-538.
- CUI Haiping, SHEN Liangtao. Research status and prospects of α radioactive metal drugs [J]. *Nuclear Chemistry and Radiochemistry*, 2020, 42(6):524-538.
- [35] KOSTELNIK T I, ORVIG C. Radioactive main group and rare earth metals for imaging and therapy [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(2):902-956.
- [36] HASSFJELL S, BRECHBIEL M W. The development of the α -particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi , and their decay chain related radionuclides, for therapeutic applications[J]. *Chem Rev*, 2001, 101(7):2019-2036.
- [37] BERNARD B. Bismuth complexes of porphyrins and their potential in medical applications [J]. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*, 2011, 42(40):209-240.
- [38] SINENKO I L, KALMYKOVA T P, LIKHOSHERSTOVA D V, et al. ^{213}Bi production and complexation with new picolinate containing ligands[J]. *Journal of Radioanalytical & Nuclear Chemistry*, 2019, 321(2):531-540.
- [39] DADACHOVA E. Cancer therapy with alpha-emitters labeled peptides [J]. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2010, 40(3):204-208.
- [40] KOSTELNIK T, ORVIG C. Radioactive main group and rare earth metals for imaging and therapy [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(2):902-956.
- [41] 西饶主赞, 彭庆蓉, 刘丰茂. EDTA 作为螯合剂应用于棕地修复的研究综述[J]. *化学教育*, 2020, 41(12):

- 5-12.
XIRAO Zhuzan, PENG Qingrong, LIU Fengmao. A review on the application of EDTA as a chelating agent in brown land restoration [J]. Chemical Education, 2020, 41(12): 5-12.
- [42] KOSTELNIK T, ORVIG C. Radioactive main group and rare earth metals for imaging and therapy [J]. Chem Rev, 2019, 119: 902-956.
- [43] 周利心, 张俊. α 粒子靶向治疗肿瘤研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44(2): 212-216.
ZHOU Lixin, ZHANG Jun. Research progress in α particle targeted therapy for tumors [J]. Intl J Med Radiol, 2021, 44(2): 212-216.
- [44] BAUER W, BRINER U, DOEPFNER W, et al. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action [J]. Life Sci, 1982, 31: 1133-1140.
- [45] MIEDERER M, HENRIKSEN G, ALKE A, et al. Preclinical evaluation of the alpha-particle generator nuclide ^{225}Ac for somatostatin receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 3555-3561.
- [46] ZACHERL M J, GILDEHAUS F J, MITTLMEIER L, et al. First clinical results for PSMA-targeted α -therapy using ^{225}Ac -PSMA-I & T in advanced-mCRPC patients [J]. Nucl Med, 2021, 62(5): 669-674.
- [47] KRATOCHWIL C, BRUCHERTSEIFER F, RATHKE H, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC with ^{225}Ac Actinium-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor-control [J]. Nucl Med, 2018, 59: 795-802.
- [48] GAO D, SUN X, GAO L, et al. Recent advances in molecular imageguided cancer radionuclide therapy [J]. Curr Drug Targets, 2015, 16: 634-644.
- [49] 宋鑫, 许波华, 陶巧玉, 等. (^{225}Ac) 在肿瘤靶向治疗中的应用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(16): 1644-1651.
SONG Xin, XU Bohua, TAO Qiaoyu, et al. Research progress on the application of (^{225}Ac) in tumor targeted therapy [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2023, 32(16): 1644-1651.
- [50] CHARI R V. Targeted cancer therapy: conferring specificity to cytotoxic drugs [J]. Acc Chem Res 2008, 41: 98-107.
- [51] BOSWELL C A, BRECHBIEL M W. Development of radio immunotherapeutic and diagnostic antibodies: an inside-out view [J]. Nucl Med Biol, 2007, 34: 757-778.
- [52] IONESCU R M, VLASAK J, PRICE C, et al. Contribution of variable domains to the stability of humanized IgG1 monoclonal antibodies [J]. Pharm Sci, 2008, 97: 1414-1426.
- [53] HOLLIGER P, HEDSON P J. Engineered antibody fragments and the rise of single domains [J]. Nat Biotechnol, 2005, 23: 1126-1136.
- [54] MENDES D, ALVES C, AFONSO N, et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer-a systematic review [J]. Breast Cancer Res, 2015, 17(1): 1-14.
- [55] PRUSZYNSKI M, DHUYVETTER M, BRUCHERTSEIFER F, et al. Evaluation of an anti-HER2 nanobody labeled with ^{225}Ac for targeted α -particle therapy of cancer [J]. Mol Pharm, 2018, 15(4): 1457-1466.
- [56] BAETKE S C, LAMMERS T, KIESSLING F. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer [J]. Br J Radiol, 2015, 88(1054): 20150207. DOI: 10.1259/bjr.20150207.
- [57] KIM B Y, RUTKA J T, CHAN W C. Nanomedicine [J]. N Engl J Med, 2010, 363: 2434-2443.
- [58] ZHU C, SENPKOWSKI M, HOLLERAN T, et al. Alpha-particle radiotherapy: for large solid tumors diffusion trumps targeting [J]. Biomaterials, 2017, 130: 67-75.
- [59] KUCKA J, HRUBY M, KONAK C, et al. Astatination of nanoparticles containing silver as possible carriers of ^{211}At [J]. Appl Rad Isotopes, 2006, 64: 201-206.
- [60] TORO-GONZALEZ M, DAME A, MIRZADEH S, et al. Gadolinium vanadate nanocrystals as carriers of α -emitters (^{225}Ac , ^{227}Th) and contrast agents [J]. Appl Phys, 2019, 125(21): 214901. DOI: 10.1063/1.5096880.
- [61] HUANG Q M, DAI Y D, LIN X, et al. Method for developing mouse model of endometriosis is based on estrogen-releasing thermo-sensitive hydrogel system [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99(23): 1819. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.23.014.
- [62] IMAM S K. Advancements in cancer therapy with alpha-emitters: a review [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(1): 271-278.
- [63] MORGENSTERN A, APOSTOLIDIS C, KRATOCHWIL C, et al. An overview of targeted alpha therapy with (^{225}Ac) actinium and (^{213}Bi) bismuth [J]. Curr Radiopharm, 2018, 11: 200-208.
- [64] JURCIC J G, LARSON S M, SGOUROS G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia [J]. Blood, 2002, 100: 1233-1239.

- [65] 高洁,郑小北,王红亮,等.放射性治疗药物的发展现状与展望[J].同位素,2022,35(3):151-163.
GAO Jie, ZHENG Xiaobei, WANG Hongliang, et al. Development status and prospects of radiotherapy drugs[J]. Isotope, 2022, 35(3): 151-163
- [66] BANDEKAR A, ZHU C, JINDAL R, et al. Anti-prostate-specific membrane antigen liposomes loaded with Ac-225 for potential targeted antivasculature alpha particle therapy of cancer[J]. Nucl Med, 2014, 55(1): 107-114.
- [67] SONG H, HOBBS R F, VAJRAVELU R, et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter Ac-225: comparing efficacy with Bi-213 and Y-90 [J]. Cancer Res, 2009, 69 (23): 8941-8948
- [68] FRANZISKA G, JORG F, STEPHAN M, et al. DNA double strand break assessment by γ H₂ AX-foci quantification after alpha-particle emitter Ac-225 and electron emitter Lu-177 somatostat in receptor targeted radiotherapy correlates with cell death and apoptosis in vitro [C]//The 8th International Symposium on Targeted Alpha Therapy, 2013.
- [69] DIZDAREVIC S, JESSOP M, BEGLEY P, et al. Castration-resistant metastatic prostate cancer: improving outcomes and identifying predictors of survival in clinical practice[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(13): 2264-2273.
- [70] MARQUES IA, NEVES AR, ABRANTES AM, et al. Targeted alpha therapy using Radium-223: from physics to biological effects [J]. Cancer Treat Rev, 2018, 68: 47-54.
- [71] SRAIEB M, HIRNAS N, CONRAD R, et al. Assessing the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases receiving ²²³RaCl₂ therapy[J]. Medicine, 2020, 99(38): e22287. DOI:10.1097/MD.00000000000022287.
- [72] HASSFJELL S. ²¹²Pb generator based on a ²²⁸Th source[J]. Appl Rad Isotopes, 2001, 55(4): 433-439.
- [73] KOZAK R W, ATCHER R W, GANSOW O A, et al. Bismuth-212-labeled anti-Tac monoclonal antibody: alpha-particle-emitting radionuclides as modalities for radioimmunotherapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83(2): 474-478.
- [74] MACKLIS R M, KINSEY B M, KASSIS A I, et al. Radioimmunotherapy with alpha-particle-emitting immunoconjugates[J]. Science, 2004, 304: 1024-1026.
- [75] MILENIC D E, GARMESTANI K, BRADY E D, et al. Potentiation of high-LET radiation by gemcitabine: targeting HER2 with trastuzumab to treat disseminated peritoneal disease [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13 (6): 1926-1935.
- [76] STENBERG V Y, JUZENIENE A, BRULAN D, et al. In situ generated ²¹²Pb-PSMA ligand in a ²²⁴Ra-solution for dual targeting of prostate cancer clonogenic stroma and PSMA-positive cells[J]. Curr Radiopharm, 2020, 13(2): 130-141.
- [77] MORGENSTERN A, APOSTOLIDIS C, KRATOCHWIL C, et al. An overview of targeted alpha therapy with (²²⁵) actinium and (²¹³) bismuth [J]. Curr Radiopharm, 2018, 62(11): 200-208.
- [78] ROSENBLAT T L, MCDEVITT M R, MULFORD D A, et al. Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(21): 5303-5314.
- [79] MATTHEW G. Radiopharmaceutical chemistry[J]. Nuclear Medicine & Biology, 2019, 74-75: 32.
- [80] 李茂良,蔡继鸣,胡学正,等.医用钷#90 碳微球及其制备方法:CN107715124A[P]. 2018-02-23.
LI Maoliang, CAI Jiming, HU Xuezheng, et al. Medical yttrium # 90 carbon microspheres and their preparation method:CN107715124A[P]. 2018-02-23.
- [81] HAGEMANN U B, WICKSTROEM K, HAMMER S, et al. Advances in precision oncology: targeted thorium-227 conjugates as a new modality in targeted alpha therapy[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 35(7): 497-510.
- [82] LINDEN O, BATEA A T, CUNNINGHAM D, et al. ²²⁷Th-labeled anti-CD22 antibody (BAY1862864) in relapsed/refractory CD22-positive non-hodgkin lymphoma: a first-in-human, phase I study Th-aCD22 [J]. Clinical Trial, 2021, 36(8): 672-681.