

## α 射线肿瘤核素靶向治疗新进展

杨卫东 汪静

空军军医大学第一附属医院核医学科, 西安 710032

通信作者: 杨卫东, Email: yangwd1971@163.com

**【摘要】** 作为肿瘤有效治疗方法的核素靶向治疗正快速发展。在核素靶向治疗中, 可利用发射 β 射线或 α 射线的核素标记靶向探针。与 β 射线相比, α 射线传能线密度高, 能更有效地破坏 DNA, 彻底杀灭肿瘤细胞; 同时其组织穿透距离短, 能减少对正常组织的损伤。近年来 α 射线核素正越来越多地用于肿瘤核素靶向治疗, 不同 α 射线核素标记的探针已应用于血液系统恶性疾病、神经内分泌肿瘤、前列腺癌及黑色素瘤等的治疗。该文综述了各种 α 射线核素及其标记探针在肿瘤核素治疗中的进展。

**【关键词】** 放射疗法; α 粒子; 发展趋势

**基金项目:** 国家自然科学基金 (91959208, 81971646)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139

### Progress of α ray labeled probes in tumor targeted radionuclide therapy

Yang Weidong, Wang Jing

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yang Weidong, Email: yangwd1971@163.com

**【Abstract】** As an effective treatment for tumor, the radionuclide targeting therapy is developing rapidly. Radionuclides produced β ray or α ray can be used for labeling tumor targeting probes. Compared with β ray, α ray has higher linear energy transfer, which can destroy DNA more effectively and kill tumor cells thoroughly. Besides, the tissue penetration distance of α ray is short, which can reduce the damage to normal tissue. In recent years, α ray radionuclides are more and more used in tumor targeted therapy. A variety of probes have been labeled with different α ray radionuclides and used in the treatment of hematological malignancies, neuroendocrine neoplasms, prostate cancer, melanoma, etc. This article summarizes the progress of α ray radionuclides and their labeled probes in tumor treatment.

**【Key words】** Radiotherapy; Alpha particles; Trends

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (91959208, 81971646)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139

肿瘤核素治疗正蓬勃发展,<sup>177</sup>Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)已被美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的治疗,<sup>177</sup>Lu-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)治疗前列腺癌的效果不断显现,其他核素标记探针在肿瘤核素靶向治疗中的研究也在不断开展。靶向肿瘤的分子探针和发射不同射线的核素是肿瘤核素靶向治疗研究的 2 个重要方向,目前研究较多的是发射 β 射线的核素,如<sup>177</sup>Lu 和<sup>90</sup>Y。而 α 射线属于高传能线密度(linear energy transfer, LET)射线,具有更高效的 DNA 损伤和破坏作用以及较短组织穿透的特性<sup>[1-2]</sup>。本文就近年来各种 α 射线核素及其标记探针在肿瘤核素治疗中的相关研究进行综述。

#### 一、α 射线性能概述

LET 是衡量射线的一种物理量,指直接电离射线在其单

位长度径迹上消耗的平均能量,也就是指电离辐射贯穿物质时因碰撞而发生的能量转移。相同吸收剂量下射线 LET 值越大,其生物效应越大,越能有效地杀伤病变细胞。α 射线 LET 为 100~200 keV/μm,远高于 β 射线 LET(<1 keV/μm),属于高 LET 射线。从另一个描述射线杀伤细胞概率的指标——作用容积(即射线携带的能量释放在最大射程半径为球形的空间)来看,α 射线的作用容积远小于 β 射线(作用容积越小,射线杀伤病变细胞的效率越高);假设<sup>149</sup>Tb 发射 α 射线的作用容积为 1,<sup>131</sup>I 和<sup>153</sup>Sm 发射 β 射线的作用容积则分别高达 7 100 和 12 300<sup>[3]</sup>。α 射线利用高 LET 在短时间内可导致大量 DNA 双链断裂,高效杀伤细胞;除单独进行肿瘤治疗外,也可以杀死对 β 射线或化疗药物抵抗的细胞,辅助治疗对传统疗法抵抗的患者<sup>[4]</sup>。此外,人体组织中 α 射线的射程短,仅相当于几个细胞直径(<100 μm),可以保证在选择性杀死癌细胞的同时,周围健康组织不受损伤。相比之下,β 射线 LET 低、射程较长,难以有效杀伤肿瘤细胞,并易导致肿瘤周围正常细胞的损伤<sup>[5]</sup>。因而,α 射线治疗比使用 β 放射性核素的治疗更有效,毒性更小。但由于 α 射线临床

应用有限,其与  $\beta$  射线治疗的比较尚需通过更多大型随机临床试验进行证实。

2013 年,第 1 个  $\alpha$  射线的放射性药物二氯化镭-223(Xofigo<sup>®</sup>) 被批准临床用于转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 患者的治疗, $\alpha$  射线放射性核素治疗取得突破。研究显示该药对 921 例患者的治疗效果较好,与对照组相比,患者生存期增加了 3.6 个月(中位值:14.9 与 11.3 个月)<sup>[6-7]</sup>。目前除<sup>223</sup>Ra 外,其他<sup>225</sup>Ac 及<sup>213</sup>Bi 等  $\alpha$  射线发射体核素也正已进入临床试验。

## 二、常用发射 $\alpha$ 射线的核素

<sup>225</sup>Ac、<sup>213</sup>Bi、<sup>211</sup>At 和<sup>212</sup>Pb 等多种  $\alpha$  放射性核素已被用于临床前研究及早期临床研究<sup>[8]</sup>,以<sup>225</sup>Ac 和<sup>213</sup>Bi 应用较多。

1. <sup>225</sup>Ac 特性。<sup>225</sup>Ac 半衰期较长,为 9.9 d<sup>[9]</sup>,可以远距离生产。<sup>225</sup>Ac 通过 6 个短半衰期放射性核素子体的级联衰变,最终形成较为稳定的<sup>209</sup>Pb(半衰期为  $1.9 \times 10^{19}$  年)。在衰变过程中,<sup>225</sup>Ac 主要发射 4 组能量为 5.8~8.4 MeV 的  $\alpha$  射线,在人体组织中的路径长度为 47~85  $\mu\text{m}$ ,衰变同时产生 2 个最大能量为 1.6 和 0.6 MeV 的  $\beta$  射线。另外,<sup>225</sup>Ac 衰变过程中生成的发射  $\gamma$  射线的<sup>221</sup>Rn(218 keV)和<sup>213</sup>Pb(440 keV)可用于 SPECT 显像。<sup>225</sup>Ac 在其衰变链中产生的多种  $\alpha$  射线能有效杀死肿瘤细胞。

通常借助 DOTA 螯合物快速合成<sup>225</sup>Ac 标记生物分子。研究显示,pH 值为 9 时加热至 95  $^{\circ}\text{C}$  并持续 5 min,在比活度为 0.1 MBq/nmol 的条件下,<sup>225</sup>Ac 标记物的放化纯大于 99%<sup>[6]</sup>。而在不超过 40  $^{\circ}\text{C}$  的温度下标记热敏感生物分子,所需反应时间较长。最近,学者研究了大环 *N,N*-双[(6-羧基-2-吡啶)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠-6[*N,N*-bis[(6-carboxy-2-pyridyl) methyl]-4,13-diazap-18-crown-6, H2macropa] 对<sup>225</sup>Ac 的螯合作用,其能在室温下快速结合<sup>225</sup>Ac,形成体内稳定性好的复合物,H2macropa 螯合是热敏感生物分子进行<sup>225</sup>Ac 标记的理想方法<sup>[9]</sup>。

长半衰期和易于标记各种分子是<sup>225</sup>Ac 的重要优点,而主要局限性是需要用昂贵和稀有的高能加速器进行制备,虽然通过<sup>226</sup>Ra 靶进行轰击也可制备<sup>225</sup>Ac,但有效性尚不确定。

2. <sup>213</sup>Bi 特性。<sup>213</sup>Bi 是一种混合  $\alpha$ 、 $\beta$  发射体,半衰期为 46 min,97.8% 的<sup>213</sup>Bi 通过  $\beta$  发射衰变为超短寿命的纯  $\alpha$  发射体<sup>213</sup>Po(半衰期为 4.2 s,  $E=8.375$  MeV),另外 2.2% 的<sup>213</sup>Bi 通过  $\alpha$  衰变( $E=5.549$  MeV,0.16%; $E=5.869$  MeV,2.01%)最终成为<sup>209</sup>Tl。<sup>213</sup>Po 发射的 8.375 MeV  $\alpha$  射线在人体组织中的穿透距离为 85  $\mu\text{m}$ 。<sup>213</sup>Bi 释放射线总能量的 92.7% 来自  $\alpha$  衰变,而  $\beta$  射线仅贡献 7.3%。<sup>213</sup>Bi 的衰变伴随 440 keV 光子的发射,可使用配备有商用高能准直器的  $\gamma$  相机进行检测,从而监测<sup>213</sup>Bi 的生物分布,并进行药代动力学和剂量学研究。

<sup>213</sup>Bi 的化学标记已较为成熟,其可通过二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)或 DOTA 与生物分子稳定连接。由于开链螯合配体 DTPA 的衍生物在室温下的快速络合动力学,其特别适合作为<sup>213</sup>Bi 标记抗体的螯合物,其中[(R)-2-氨基-3-(4-氨基苯基)丙基]-(S,S)环己烷-1,2-DTPA {[ (R)-2-amino-3-(4-isothiocyanatophenyl) propyl]-trans-(S,S)-cyclohexane-1,2-DTPA, CHX-A''-DTPA} 是<sup>213</sup>Bi 标记抗体的首选螯合物,临床应用<sup>213</sup>Bi 标记抗体可在

发生器洗脱后 15 min 内进行<sup>[10]</sup>。

## 三、 $\alpha$ 射线对肿瘤的治疗

$\alpha$  射线核素标记分子探针可对治疗血液系统恶性肿瘤及多种实体肿瘤且疗效较好<sup>[11]</sup>。

1. <sup>225</sup>Ac 和<sup>213</sup>Bi 对血液系统恶性肿瘤的治疗。血液系统恶性肿瘤细胞能高效地与核素标记分子探针结合,且对放射性核素治疗敏感,因此非常适合于靶向  $\alpha$  射线治疗。<sup>213</sup>Bi 标记抗体治疗白血病的临床研究早在 21 世纪初就已经开展<sup>[12]</sup>,目前  $\alpha$  射线治疗血液系统恶性肿瘤的临床试验主要集中在对急性髓系白血病的治疗。初步研究表明,<sup>213</sup>Bi-林妥珠单抗克隆抗体(简称单抗),即 lintuzumab,具有抗白血病活性,并能减少部分患者阿糖胞苷治疗后的复发<sup>[13]</sup>。单次按体质量最高输注 111 kBq/kg <sup>225</sup>Ac-lintuzumab 即具有明显的抗白血病作用;而<sup>225</sup>Ac-lintuzumab 分批与小剂量阿糖胞苷联合使用可进一步提高治疗效果<sup>[14]</sup>。

除<sup>225</sup>Ac 和<sup>213</sup>Bi 外,其他  $\alpha$  射线核素标记探针也用于血液系统恶性疾病治疗的研究。如可利用  $\alpha$  射线核素标记的靶向多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的抗体进行  $\alpha$  放射免疫治疗。有研究表明,与<sup>212</sup>Pb 标记对照抗体或冷抗体相比,<sup>212</sup>Pb 标记的 CD38 单抗 daratumumab (<sup>212</sup>Pb-daratumumab) 对人骨髓瘤 RPMI8226 细胞株的增殖有明显的抑制作用,且在 370 kBq 以下的剂量未观察到肾脏与血液毒性<sup>[15]</sup>。185 kBq 或 272.5 kBq 的<sup>212</sup>Pb-daratumumab 治疗能明显抑制肿瘤的生长,有效提高小鼠生存率,<sup>212</sup>Pb-daratumumab (277.5 kBq) 治疗后的中位生存期为 55 d,而磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)对照组为 11 d<sup>[15]</sup>。

2. <sup>225</sup>Ac 和<sup>213</sup>Bi 对 NENs 的治疗。<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 已于 2018 年被美国 FDA 正式批准用于临床治疗 NENs,但仍有部分患者对这种治疗反应不佳。近年来, $\alpha$  射线核素标记生长抑素类似物进行 NENs 的治疗也得到积极开展。Kratochwil 等<sup>[16]</sup>对 25 例经<sup>90</sup>Y-/<sup>177</sup>Lu-DOTA 酪氨酸 3-奥曲肽(Tyr3-octreotide, TOC)治疗无效的 NENs 患者用<sup>213</sup>Bi-DOTATOC 进行治疗,其中 21 例经动脉注入肿瘤供血主血管,4 例经静脉注射,以 2 个月为间隔给予 1~5 个周期治疗,<sup>213</sup>Bi-DOTATOC 的累积活度为 2.6~21 GBq。对前 8 例患者的中期分析显示,慢性肾毒性、血液毒性等没有  $\beta$  射线治疗引起的不良反应明显。这些患者尽管对  $\beta$  发射体治疗产生了抵抗,但对<sup>213</sup>Bi-DOTATOC 治疗反应良好;4 例<sup>90</sup>Y-DOTATOC 治疗效果不佳患者在进行<sup>213</sup>Bi-DOTATOC 治疗后,1 例完全缓解,1 例部分缓解,2 例病情稳定。此研究表明,<sup>213</sup>Bi-DOTATOC 是潜在的 NENs 核素靶向治疗药物,有助于对  $\beta$  射线治疗无效患者进行治疗。

在另一项纳入 39 例进行性 NENs 的研究显示,患者对单周期<sup>225</sup>Ac-DOTATOC 的最大耐受剂量为 40 MBq,多次治疗时每次耐受剂量为每 4 个月 25 MBq 或每 2 个月 18.5 MBq;患者出现治疗反应的时间不一,其中 1 例多耐药 NENs 患者在 2 个治疗周期(第 1 周期 16 MBq 和第 1 周期 42 MBq)后观察到部分反应<sup>[17]</sup>。

3. <sup>225</sup>Ac 和<sup>213</sup>Bi 对前列腺癌的治疗。除<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 治疗前列腺癌被研究得较多以外, $\alpha$  射线核素标记 PSMA-617 对前列腺癌的治疗也在研究中,包括治疗剂量、辐射剂

量、安全性及治疗效果等<sup>[18]</sup>。辐射剂量比较研究显示,在前列腺癌治疗中<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 优于<sup>213</sup>Bi-PSMA-617<sup>[19]</sup>。因此,目前临床上更多地选用<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 进行治疗。欧盟委员会联合研究中心-卡尔斯鲁厄在 2014 年开展<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 的治疗研究,并建立了放射性药物制备和临床应用剂量的质量控制方案,其中<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 治疗 mCRPC 是靶向治疗的重大进展<sup>[20-21]</sup>。由于 PSMA-617 药物动力学的主要特点是肿瘤吸收快,内吞率高,肿瘤保留时间长,游离配体清除快,有利于半衰期长达数天的 α 发射体及其衰变链中的多个 α 发射体更好地发挥作用。基于<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 的良好治疗效果,有理由期待细胞毒性更强的 α 射线核素标记 PSMA-617 达到更好的治疗效果。

<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 治疗晚期 mCRPC 疗效显著,文献报道 2 例难治性患者用<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 治疗后出现完全缓解<sup>[4]</sup>。有研究者根据连续获得的<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 时间-活度曲线计算剂量估值,制定晚期 mCRPC 患者<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 标准化治疗方案<sup>[22]</sup>。对于晚期患者,每 8 周重复 1 次<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 (按体质量 100 kBq/kg) 可达到最佳效果<sup>[23]</sup>。对 40 例 mCRPC 患者进行回顾性分析,前列腺特异抗原测定和影像学反应评估显示<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 具有显著的抗肿瘤活性。但除肾脏毒性外,该治疗对唾液腺的影响不可忽视,口干综合征是停止治疗或拒绝额外给药的主要原因,在制定治疗方案时应适当考虑<sup>[24]</sup>。此外,<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 可用于 β 射线治疗效果不佳的 mCRPC 患者,2 例此类患者经<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 治疗后完全缓解<sup>[4]</sup>。

除<sup>225</sup>Ac 外,<sup>149</sup>Tb-PSMA-617 也对前列腺癌具有一定的治疗作用:单次给予 6 MBq 或 2 次分别给予 3 MBq <sup>149</sup>Tb-PSMA-617,治疗组小鼠肿瘤生长较对照组明显延迟;接受 2 次注射、每次 3 MBq 的小鼠最有效,平均存活 36 d,而未经治疗的小鼠平均存活仅为 20 d<sup>[25]</sup>。注射<sup>149</sup>Tb-PSMA-617 (5 MBq) 后,PET/CT 显像示药物在 PC-3 移植瘤中选择性聚集。此外,半衰期为 18.68 d 的<sup>227</sup>Th 标记探针也用于前列腺癌的治疗研究。Hammer 等<sup>[26]</sup>以<sup>227</sup>Th 标记靶向前列腺癌抗体 BAY2315497,得到 PSMA-靶向性钍共轭药物(targeted thorium-227 conjugate, TTC),荷瘤小鼠实验结果显示在雄激素敏感的 ST1273 模型中,以按体质量 125 kBq/kg 的剂量单次注射 PSMA-TTC,可获得显著的抗肿瘤效果;以按体质量 500 kBq/kg 的剂量单次注射 PSMA-TTC 后,10 只小鼠有部分反应,10 只小鼠有完全反应;肿瘤抑制效果在一定范围内与给药剂量有关,PSMA-TTC 的给药剂量在按体质量 250 和 500 kBq/kg 时能有效抑制肿瘤生长。

4. <sup>225</sup>Ac 和<sup>213</sup>Bi 对其他肿瘤的治疗。<sup>177</sup>Lu 和<sup>213</sup>Bi 标记靶向黑色素的人源化抗体 h8C3 都能减缓黑色素瘤生长,但<sup>213</sup>Bi-h8C3 比<sup>177</sup>Lu-h8C3 更有效<sup>[27]</sup>。同时,14.8 MBq(高剂量)<sup>213</sup>Bi-h8C3 对肿瘤体积的影响比 7.4 MBq(低剂量)更明显( $P=0.01$ ),而<sup>177</sup>Lu-h8C3 组剂量治疗差异无统计学意义;给予同样的治疗剂量后,<sup>177</sup>Lu-h8C3 在主要器官和全身的剂量大约是<sup>213</sup>Bi-h8C3 的 2 倍,而二者在肿瘤的剂量几乎相同;放射免疫治疗结果表明,<sup>213</sup>Bi-h8C3 比<sup>177</sup>Lu-h8C3 在减缓肿瘤生长方面更有效,而放射性标记抗体并没有产生明显的血液学毒性或全身不良反应,<sup>213</sup>Bi-h8C3 抗体有望成为黑色素瘤治疗的

新方法<sup>[27]</sup>。

脑胶质瘤术后复发是影响其治疗的重要原因,α 射线核素标记靶向脑胶质瘤分子探针可用于复发性脑胶质瘤的治疗<sup>[28]</sup>。Cordier 等<sup>[29]</sup>对 5 例患者使用<sup>213</sup>Bi-DOTA-P 物质(substance P, SP)类似物进行治疗,与平均组织射程 5 mm、可能会严重损害邻近大脑区域的<sup>90</sup>Y 相比,平均射程为 81 μm 的<sup>213</sup>Bi 具有更好的安全性,5 例患者进行<sup>213</sup>Bi-DOTA-SP 局部治疗后未观察到局部或全身毒性,且<sup>213</sup>Bi-DOTA-SP 在肿瘤组织聚集较多,该研究表明<sup>213</sup>Bi-DOTA-SP 靶向放射肽治疗可行,且耐受性好,无额外的神经功能缺损。另有报道,20 例经标准治疗(手术、放疗和化疗)后组织学证实为复发性胶质瘤的患者接受 1~7 个周期的<sup>213</sup>Bi-DOTA-SP 治疗,平均剂量为 1.8 GBq,间隔 2 个月,中位生存期可达 7.5 个月<sup>[30]</sup>。

#### 四、总结和展望

尽管理论上 α 射线治疗具有诸多优点,但其高 LET 所致较强的细胞毒性同样适用于正常组织细胞,因而 α 射线治疗对分子探针肿瘤靶向性的要求更高,如:α 射线核素标记分子探针的生理性摄取较高,需考虑正常组织耐受后适当降低治疗剂量;α 射线治疗易导致唾液腺受损而限制治疗等。此外,α 射线肿瘤靶向治疗无法通过 γ 显像进行监测。

总之,α 射线特有的高 LET 及低组织穿透性特征使其对肿瘤的治疗更为有效,也更为安全。发射 α 射线核素种类众多,新型肿瘤分子靶向探针不断出现,因此,以各种 α 射线核素标记的分子探针开展肿瘤靶向治疗的研究日益增多,α 射线核素靶向肿瘤治疗将成为继 β 射线核素肿瘤治疗之外新的治疗方法。但在真正进入临床之前,尚需进行系统性、规模性及多中心临床研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 匡安仁,王行肃. 发射 α 射线核素肿瘤靶向治疗的应用研究[J]. 中国核医学杂志, 2000, 20(2): 95-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2000.02.028.
- [2] Kuang AR, Wang XS. Application of α-ray radionuclide targeted therapy for tumor[J]. Chin J Nucl Med, 2000, 20(2): 95-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2000.02.028.
- [3] 翁丁虎,秦赛梅,安锐. 实体瘤放射免疫治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(2): 134-137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.015.
- [4] Weng DH, Qin SM, An R. Radioimmunotherapy in solid tumors[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(2): 134-137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.015.
- [5] 张永学. 核医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 337.
- [6] Zhang YX. Nuclear Medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 337.
- [7] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2016, 57(12): 1941-1944. DOI: 10.2967/jnumed.116.178673.
- [8] Makvandi M, Dupis E, Engle JW, et al. Alpha-emitters and targeted alpha therapy in oncology: from basic science to clinical investigations[J]. Target Oncol, 2018, 13(2): 189-203. DOI: 10.1007/s11523-018-0550-9.
- [9] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223



- and survival in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 213-223. DOI:10.1056/NEJMoa1213755.
- [7] Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1397-1406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
- [8] Ferrier MG, Radchenko V. An appendix of radionuclides used in targeted alpha therapy[J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2019, 50(4 Suppl 1): S58-S65. DOI:10.1016/j.jmir.2019.06.051.
- [9] Thiele NA, Brown V, Kelly JM, et al. An eighteen-membered macrocyclic ligand for actinium-225 targeted alpha therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(46): 14712-14717. DOI:10.1002/anie.201709532.
- [10] Autenrieth ME, Seidl C, Bruchertseifer F, et al. Treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder with an alpha-emitter immunconjugate targeting the epidermal growth factor receptor: a pilot study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(8): 1364-1371. DOI:10.1007/s00259-018-4003-6.
- [11] Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, et al. An overview of targeted alpha therapy with <sup>225</sup>Actinium and <sup>213</sup>Bismuth[J]. *Curr Radiopharm*, 2018, 11(3): 200-208. DOI: 10.2174/187447-1011666180502104524.
- [12] Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2002, 100(4): 1233-1239.
- [13] Jurcic JG. Clinical studies with bismuth-213 and actinium-225 for hematologic malignancies[J]. *Curr Radiopharm*, 2018, 11(3): 192-199. DOI:10.2174/1874471011666180525102814.
- [14] Jurcic JG, Levy MY, Park JH, et al. Phase I trial of targeted alpha-particle therapy with actinium-225 (<sup>225</sup>Ac)-lintuzumab and low-dose cytarabine (LDAC) in patients age 60 or older with untreated acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 4050. DOI:10.1182/blood.V128.22.4050.4050.
- [15] Quelven I, Monteil J, Sage M, et al. <sup>212</sup>Pb alpha-radioimmunotherapy targeting CD38 in multiple myeloma: a preclinical study[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(7): 1058-1065. DOI:10.2967/jnumed.119.239491.
- [16] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(11): 2106-2119. DOI:10.1007/s00259-014-2857-9.
- [17] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. Ac-225-DOTATOC—an empiric dose finding for alpha particle emitter based radionuclide therapy of neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(supple 3): 1232.
- [18] Ruijgrok EAM, van Weerden WM, Nonnekens J, et al. The future of PSMA-targeted radionuclide therapy: an overview of recent preclinical research[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(11): 560. DOI: 10.3390/pharmaceutics11110560.
- [19] Sathekege M, Knoesen O, Meckel M, et al. <sup>213</sup>Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6): 1099-1100. DOI:10.1007/s00259-017-3657-9.
- [20] Kratochwil C, Schmidt K, Afshar-Oromieh A, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC: dosimetry estimate of <sup>213</sup>Bismuth-PSMA-617 [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1): 31-37. DOI:10.1007/s00259-017-3817-y.
- [21] Fendler WP, Cutler C. More  $\alpha$  than  $\beta$  for prostate cancer? [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(11): 1709-1710. DOI: 10.2967/jnumed.117.198333.
- [22] Khreish F, Ebert N, Ries M, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617/<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(3): 721-728. DOI:10.1007/s00259-019-04612-0.
- [23] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(10): 1624-1631. DOI:10.2967/jnumed.117.191395.
- [24] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(5): 795-802. DOI:10.2967/jnumed.117.203539.
- [25] Umbricht CA, Köster U, Bernhardt P, et al. Alpha-PET for prostate cancer: preclinical investigation using <sup>149</sup>Tb-PSMA-617 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17800. DOI:10.1038/s41598-019-54150-w.
- [26] Hammer S, Hagemann UB, Zitzmann-Kolbe S, et al. Preclinical efficacy of a PSMA-targeted thorium-227 conjugate (PSMA-TTC), a targeted alpha therapy for prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 1985-1996. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2268.
- [27] Allen K, Jiao R, Malo ME, et al. Comparative radioimmunotherapy of experimental melanoma with novel humanized antibody to melanin labeled with <sup>213</sup>Bismuth and <sup>177</sup>Lutetium [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(7): 348. DOI:10.3390/pharmaceutics11070348.
- [28] Królicki L, Kunikowska J, Bruchertseifer F, et al. <sup>225</sup>Ac- and <sup>213</sup>Bi-substance P analogues for glioma therapy [J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(2): 141-151. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2019.11.004.
- [29] Cordier D, Forrer F, Bruchertseifer F, et al. Targeted alpha-radionuclide therapy of functionally critically located gliomas with <sup>213</sup>Bi-DOTA-[Thi<sup>8</sup>,Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>]-substance P: a pilot trial [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(7): 1335-1344. DOI:10.1007/s00259-010-1385-5.
- [30] Królicki L, Bruchertseifer F, Kunikowska J, et al. Safety and efficacy of targeted alpha therapy with <sup>213</sup>Bi-DOTA-substance P in recurrent glioblastoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3): 614-622. DOI:10.1007/s00259-018-4225-7.

(收稿日期:2020-04-07)