

## $\alpha$ 核素在恶性肿瘤精准医疗中的应用

杨梦蝶 樊鑫 秦珊珊 余飞

同济大学附属第十人民医院核医学科, 上海 200072

通信作者: 余飞, Email: yufei021@sina.com

**【摘要】**  $\alpha$  核素靶向治疗(TAT)作为一种特异靶向性的肿瘤治疗手段,由于  $\alpha$  核素具有高传能线密度(LET)值和透射距离短等特点,可提高对微小病灶、弥漫性微转移病灶的杀伤效应,减少骨髓毒性反应,也可克服乏氧肿瘤放疗耐受的问题。 $\alpha$  核素及其标记靶向药物在不断被开发,但仍有待更深入的研究来推动其在临床中的应用。

**【关键词】** 精准医学; 癌; 放射性同位素;  $\alpha$  粒子; 发展趋势

**基金项目:** 国家重点研发计划(2016YFC0104303); 上海市人才发展基金(2017103)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191008-00217

### Application of $\alpha$ -emitters in precision medicine of malignant cancers

Yang Mengdie, Fan Xin, Qin Shanshan, Yu Fei

Department of Nuclear Medicine, Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Yu Fei, Email: yufei021@sina.com

**【Abstract】** With high linear energy transfer (LET) and short transmission distance, targeted  $\alpha$ -therapy (TAT), as a specific targeted tumor treatment, can improve the killing effect on microscopic lesions or diffuse micrometastases. It can reduce bone marrow toxicity and overcome the problem of radiotherapy tolerance in hypoxic tumors.  $\alpha$ -emitters and their labeled drugs are constantly being studied, and further research is needed to promote the development of clinical applications.

**【Key words】** Precision medicine; Carcinoma; Radioisotopes; Alpha particles; Trends

**Fund program:** National Key Research and Development Program (2016YFC0104303); Shanghai Talent Development Fund (2017103)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191008-00217

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病,除传统手术、化疗、放疗等治疗手段外,核素内照射治疗作为肿瘤治疗新策略日益受到临床关注。用于核素内照射治疗的有  $\alpha$  核素、 $\beta$  核素和俄歇电子等;每种核素都有其自身的衰变特性、传能线密度(linear energy transfer, LET)、辐射范围和化学特性等。尽管  $\beta$  核素在靶向肿瘤治疗中的有效性已被证明<sup>[1]</sup>,但在微小肿瘤及弥漫性微转移肿瘤的治疗中受到很大的限制;而  $\alpha$  核素靶向治疗(targeted  $\alpha$ -therapy, TAT)有望成为这类肿瘤的治疗方法。

#### 一、靶向治疗相关的 $\alpha$ 核素

$\alpha$  核素本质为氦原子核,释放射线的 LET 值为 50~230 keV/ $\mu\text{m}$ ,其相对生物学效应是  $\beta$  核素的 3~7 倍,表现为 DNA 双链在有丝分裂或重排期发生不可修复性断裂<sup>[2]</sup>。一般辐射范围在 28~100  $\mu\text{m}$ ,相当于 6~8 个真核细胞的直径(10~50  $\mu\text{m}$ ),可明显提高单位吸收剂量的细胞死亡率,降低骨髓毒性,并限制射线的过度暴露。 $\alpha$  核素不仅能特异性杀伤靶向的肿瘤细胞,还可以通过交叉火力效应(cross-fire effect)、辐射诱导旁观者效应(radiation induced bystander effect, RIBE)及远隔效应(abscopal effect)等诱导非靶向细胞的直接或间接死亡<sup>[3-5]</sup>。而且乏氧细胞对  $\alpha$  射线的灵敏度与常氧细胞相似,避免了肿瘤异质性和对放疗的耐受,克服了传

统放疗的不足<sup>[6]</sup>。

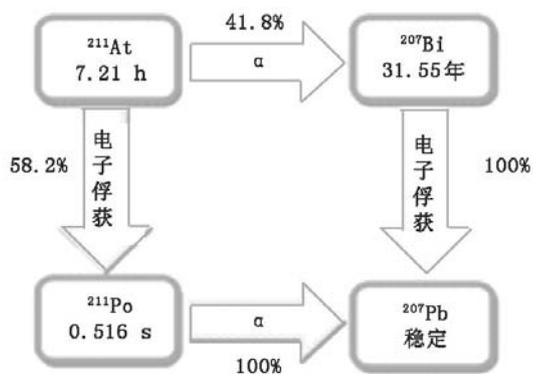
$\alpha$  核素虽可达数百种,但能应用到靶向治疗药物的并不多,包括<sup>223</sup>Ra、<sup>211</sup>At、<sup>225</sup>Ac、<sup>213</sup>Bi、<sup>227</sup>Th 等,每种核素都具有各自的物理特性(表 1)<sup>[7]</sup>。

1. <sup>223</sup>Ra。2013 年美国食品与药品监督管理局批准了<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>(Xofigo)用于治疗伴有骨转移但无脏器转移的去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC),这是第一个被批准应用于临床的  $\alpha$  核素药物。<sup>223</sup>Ra 虽然缺乏与之匹配的螯合剂,但可模拟钙离子,通过与骨骼中的羟基磷灰石形成复合物,选择性地靶向骨骼(尤其是骨转换活跃的部位)<sup>[8]</sup>。临床 III 期研究表明,CRPC 患者接受完整 6 个周期的<sup>223</sup>Ra 治疗后可提高总生存期及减少骨痛<sup>[9]</sup>; <sup>223</sup>Ra 在治疗高风险骨肉瘤中也安全有效,其不良反应为轻度骨髓抑制,但对于伴有淋巴结和骨髓转移患者的治疗无效<sup>[10]</sup>。

2. <sup>211</sup>At。At 属于卤族元素,性质与碘相似,具有某些金属特性。生产<sup>211</sup>At 最常见的模式是  $\alpha$  射线对<sup>209</sup>Bi 靶的辐照<sup>[11]</sup>。发生核反应<sup>209</sup>Bi( $\alpha$ , 2n)<sup>211</sup>At 的  $\alpha$  射线最佳能量为 29.17 MeV,可减少副反应产物<sup>210</sup>At 的生成,避免其衰变后子核素<sup>210</sup>Po 沉积造成肝、肾毒性及骨髓抑制效应<sup>[12]</sup>。<sup>211</sup>At 可通过 2 条途径衰变成稳定性核素<sup>207</sup>Pb(图 1)。其中,经电子俘获衰变成<sup>211</sup>Po 的过程中发射 77~92 keV 的 X 射线,使得体

表 1 几种  $\alpha$  核素的物理特性

核素	半衰期	能量 (MeV)	发射粒子	来源
$^{223}\text{Ra}$	11.4 d	5.7	$\alpha$ , $\gamma$ , 俄歇电子, $\beta^-$	$^{227}\text{Ac}$ - $^{223}\text{Ra}$ 发生器
$^{211}\text{At}$	7.2 h	5.9	$\alpha$ , $\gamma$ , 低能电子	回旋加速器
$^{225}\text{Ac}$	9.9 d	5.8	$\alpha$ , $\gamma$ , 俄歇电子, $\beta^-$	$^{233}\text{U}$ 衰变或回旋加速器
$^{213}\text{Bi}$	45.6 min	5.8	$\alpha$ , $\gamma$ , 俄歇电子, $\beta^-$	$^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$ 发生器
$^{227}\text{Th}$	18.7 d	6.0	$\alpha$ , $\gamma$ , 俄歇电子, $\beta^-$	$^{227}\text{Ac}$ - $^{227}\text{Th}$ 发生器

图 1  $^{211}\text{At}$  衰变纲图

内成像及量化 $^{211}\text{At}$ 的放射性分布成为可能<sup>[13]</sup>。

At的化学性质多样,合成 $^{211}\text{At}$ 标记化合物大多利用其卤素特性。通过与螯合剂如各种金属有机衍生物(特别是Sn)或碳硼烷前体等形成相应化学键,可以结合靶向恶性肿瘤细胞群的分子载体,制备TAT药物<sup>[14]</sup>。迄今为止,已经研究了 $^{211}\text{At}$ 与抗体、胸腺嘧啶类似物、生物素类似物、胶体、黑色素前体及双膦酸盐等载体的结合,对于实体肿瘤(需要较长的放射性药物穿透时间)或不易穿透的部位(靶向剂被缓慢吸收),具有较长半衰期的 $^{211}\text{At}$ 是分子靶向治疗的良好 $\alpha$ 核素之一。

3.  $^{225}\text{Ac}$ 。 $^{225}\text{Ac}$ 是衰变级联中的母体 $\alpha$ 核素,其产生3种净 $\alpha$ 子核素<sup>[15]</sup>: $^{221}\text{Fr}$ (半衰期4.8 min)、 $^{217}\text{At}$ (半衰期32.3 ms)和 $^{213}\text{Bi}$ (半衰期45.6 min),最后达到稳定的 $^{209}\text{Bi}$ 。使用纳米微粒对 $^{225}\text{Ac}$ 进行包封,可防止衰变后的高反冲能量导致子核素从螯合剂中释放,减少其对正常组织产生不良反应(如 $^{213}\text{Bi}$ 沉积在肾脏中)<sup>[16]</sup>。该放射性核素发生器系统对肿瘤的辐射剂量比仅发射单一 $\alpha$ 射线的放射性核素更高。鉴于 $^{225}\text{Ac}$ 的长半衰期、高 $\alpha$ 粒子发射能量和稳定 $^{209}\text{Bi}$ 衰变链,其被认为是用于肿瘤治疗的有效手段。

4. 其他 $\alpha$ 治疗核素。 $^{213}\text{Bi}$ 由于其较短的半衰期,可将 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ 发生器作为体内放射性核素发生器使用。已有研究将 $^{213}\text{Bi}$ 应用于急性髓系白血病及胶质母细胞瘤等患者的治疗,展现出作为TAT的优势<sup>[17]</sup>。此外, $^{227}\text{Th}$ 也可作为衰变级联中的母体核素,衰变链产生5个 $\alpha$ 粒子和2个 $\beta$ 粒子,最后达到稳定性核素 $^{207}\text{Pb}$ <sup>[18]</sup>。

## 二、靶向治疗的载体

放射性核素和靶向载体应在给药途径、可靶向性和作用部位等方面相互匹配<sup>[19]</sup>,因此,选择最佳的肿瘤相关抗原和靶向分子载体是核素靶向治疗的关键。理想的抗原应该在肿瘤细胞呈高表达,而在正常细胞呈低表达。这些靶向分子如单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)、多肽、小分子化合物和纳米颗粒等,能够特异性地将 $\alpha$ 核素运送至靶点,精准

杀伤肿瘤细胞。近年来TAT药物的应用研究进展见表2。

1. mAbs。目前,TAT使用的载体多为mAbs,这是由成熟B细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位(如肿瘤相关生物标志物等)的抗体。当放射性药物中的mAbs靶向肿瘤细胞时,形成的免疫复合物迅速内化,将携带的 $\alpha$ 核素在细胞内释放,同时其衰变产生的子核素也被隔离在细胞内。这保证TAT药物的作用过程在肿瘤细胞内进行,减少对细胞外基质及正常组织的损伤<sup>[34]</sup>。但由于其相对分子质量较大,以mAbs为载体的TAT药物的药代动力学效果不理想。

2. 小分子化合物或肽类。小分子化合物或肽类也可用作TAT的特异性探针及载体,如抗前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)小分子抗体、P物质、间苾苕瓜(meta-astatobenzylguanidine, MABG)等<sup>[35]</sup>。因其在体内循环较快,可减轻骨髓毒性,且更易进入肿瘤或正常组织中mAbs扩散受限的区域<sup>[36]</sup>。然而,由于其在肿瘤组织中滞留时间短,因此会影响TAT的作用效果。

3. 纳米颗粒。纳米颗粒具有许多特性:(1)高稳定性;(2)对同源抗原具有高亲和力和特异性;(3)相对分子质量小,易于通过血-脑屏障;(4)低免疫原性,可快速清除,与其他组织的非特异性结合少<sup>[37]</sup>。利用纳米载体特异性地传递 $\alpha$ 核素的方法已经被用于肿瘤、炎症反应和心血管疾病等的显像及治疗,如用于靶向血管内皮(碳纳米管和脂质体)、早期微转移癌(脂质体)和实体肿瘤(碳纳米管、脂质体和纳米沸石)等<sup>[34]</sup>。纳米抗体具有高肿瘤亲和性、低背景信号和快速肾排泄的特点,可能是TAT的理想载体。在临床应用中,仍需对结合的各种放射性核素及螯合剂类型进行评估,还需评估其剂量学和治疗效果等,以确定最佳的药物结构。

## 三、剂量学测定

用于TAT的放射性药物在器官和肿瘤中表现出异质性,具有复杂的剂量率模式,这就依赖于放射性核素的物理半衰期及生物半衰期<sup>[38]</sup>。 $\alpha$ 核素在衰变过程中产生的部分 $\beta$ 射线、 $\gamma$ 射线和韧致辐射可用于肿瘤剂量学测定及疗效评估<sup>[13]</sup>。

$\alpha$ 辐射的吸收剂量在器官和亚结构水平上,可利用蒙特卡洛技术计算及使用二维伽玛相机成像测量生物分布<sup>[33,39]</sup>。但因剂量过小,不足以进行断层显像;且二维全身图像具有明显的泊松噪声水平,对病变的识别有局限性。研究已表明 $^{18}\text{F}$ -氟化物的基线摄取与放射性药物的相应摄取、吸收剂量和治疗预后反应相关,因此可采用 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖、 $^{18}\text{F}$ -氟甲基胆碱等进行PET/CT显像<sup>[40-41]</sup>。此外,Bäck和Jacobsson<sup>[42]</sup>研发了 $\alpha$ 相机,这是一种定量成像技术,可快速检测离子组织中的 $\alpha$ 核素的分布。氟化物显像和 $\alpha$ 相机有望成为评价剂量分布的工具,然而需要进一步评估。

表 2 不同  $\alpha$  核素靶向治疗药物的应用

核素	放射性药物	抗原	肿瘤类型	参考文献
$^{211}\text{At}$	$^{211}\text{At}$ -SAGMB-2Rs15d $^{211}\text{At}$ -MeATE-2Rs15d $^{211}\text{At}$ -MSB-2Rs15d	HER2	HER2+乳腺癌、胃癌	文献 20
$^{211}\text{At}$	$^{211}\text{At}$ -曲妥珠单抗克隆抗体	HER2	HER2+表皮样癌	文献 21
$^{211}\text{At}$	$^{211}\text{At}$ -PARP 抑制剂	PARP	神经母细胞瘤	文献 22
$^{211}\text{At}$	$^{211}\text{At}$ -MABG	-	恶性嗜铬细胞瘤	文献 23
$^{211}\text{At}$	$^{211}\text{At}$ -MX35-F(ab') <sub>2</sub>	NaPi2B	卵巢癌	文献 24
$^{225}\text{Ac}$	$^{225}\text{Ac}$ -hu11B6	雄激素受体	前列腺癌	文献 25
$^{225}\text{Ac}$	$^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617	PSMA	前列腺癌	文献 26,27
$^{225}\text{Ac}$	$^{225}\text{Ac}$ -HuM195	CD33	AML	文献 28
$^{225}\text{Ac}$	$^{225}\text{Ac}$ -DOTA-PEG7-5B1	CA19-9	胰腺导管腺癌	文献 29
$^{213}\text{Bi}$	$^{213}\text{Bi}$ -DOTA-TOC	SSTRs	难治性神经内分泌肿瘤	文献 30
$^{213}\text{Bi}$	$^{213}\text{Bi}$ -cDTPA-9.2.27	MCSP	转移性黑色素瘤	文献 31
$^{213}\text{Bi}$	$^{213}\text{Bi}$ -DTPA-物质 P	NK-1R	胶质母细胞瘤	文献 32
$^{213}\text{Bi}$	$^{213}\text{Bi}$ -HuM195	CD33	AML	文献 17
$^{227}\text{Th}$	$^{227}\text{Th}$ -3,2-HOPO-BAY2287411	间皮素	播散性肺癌、卵巢癌	文献 18
$^{227}\text{Th}$	$^{227}\text{Th}$ -gemtuzumab-ozogamicin	CD33	AML	文献 33

注:2Rs15d 为一种纳米抗体,5B1 为一种抗糖类抗原(CA)19-9 抗体,AML 为急性髓细胞性白血病,BAY2287411 为一种靶向间皮素抗体,CD 为白细胞分化抗原,cDTPA 为二亚乙撑三胺五乙酸(DTPA),DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,gemtuzumab-ozogamicin 为吉妥珠单抗克隆抗体-奥佐米星,HER2 为人表皮生长因子受体 2,HOPO 为羟基吡啶酮,hu11B6 为一种人源性免疫球蛋白(Ig)G1 抗体,HuM195 为一种人源性抗 CD33 单抗克隆抗体,MABG 为间破苳瓜,MCSP 为黑色素瘤关联硫酸软骨素蛋白多糖,MeATE 为 *N*-琥珀酰亚胺基-3-(三甲基甲锡烷基)苯甲酸酯,MSB 为 *N*-[2-(马来酰亚胺基)乙基]-3-(三甲基甲锡烷基)苯甲酰胺,MX35-F(ab')<sub>2</sub> 为一种单抗克隆抗体片段,NaPi2B 为含钠磷酸盐转运蛋白 2B,NK-1R 为神经激肽 1 型受体,PARP 为聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶,PEG7 为甘油椰油酸酯,PSMA 为前列腺特异膜抗原,SAGMB 为 4-胍苳甲胺-*N*-琥珀酰亚胺酯,SSTRs 为生长抑素受体,TOC 为奥曲肽

#### 四、TAT 面临的挑战

$\alpha$  核素的来源、标记方法的完善及靶向性的提高等都是未来研究中亟待解决的问题<sup>[43]</sup>,面临的挑战有:(1)目前许多研究处于临床前研究阶段,其在临床上的影响尚待证实;(2)TAT 可能影响肿瘤亚群,需要进一步研究肿瘤和药物代谢动力学,以便提供疗效更好的治疗策略;(3)对于已应用于临床的放射性药物,其剂量依赖性及在正常组织中积聚产生的不良反应有待探究;(4)体外精准监测  $\alpha$  核素的体内分布,可评估 TAT 的预后,并指导下一步治疗策略的制订,但需要用量化标准进行衡量;(5)TAT 药物与其他药物联合使用具有很大的治疗潜力,但对于临床上已发生的不良反应,有待深入探索,以完善不同药物的使用顺序,降低不良反应发生率。

#### 五、总结与展望

考虑到肿瘤异质性和患者个性化特质,核素靶向治疗等精准医疗模式将成为未来医疗的发展趋势。与  $\beta$  核素相比, $\alpha$  核素具有能量高、透射距离短等优势,可提高对微小病灶的杀伤效应,减少骨髓不良反应,也可克服传统放疗肿瘤耐受的问题。 $\alpha$  核素及其标记的靶向化合物不断地被开发与研究,TAT 也有望用于治疗更多的肿瘤。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

[1] 刘会攀,陈跃.放射性核素诊治神经内分泌肿瘤的应用进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2019,39(9):564-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.  
Liu HP, Chen Y. Application progress of radionuclide imaging and

therapy in neuroendocrine tumors[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(9): 564-567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.  
[2] 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.  
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.  
[3] Benabdallah N, Bernardini M, Bianciardi M, et al. <sup>223</sup>Ra-dichloride therapy of bone metastasis: optimization of SPECT images for quantification[J]. EJNMMI Res, 2019, 9(1): 20. DOI:10.1186/s13550-019-0488-7.  
[4] Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, et al.  $\alpha$ -emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies—part 1[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 878-884. DOI:10.2967/jnumed.116.186338.  
[5] Murray I, Chittenden SJ, Denis-Bacelar AM, et al. The potential of <sup>223</sup>Ra and <sup>18</sup>F-fluoride imaging to predict bone lesion response to treatment with <sup>223</sup>Ra-dichloride in castration-resistant prostate cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(11): 1832-1844. DOI:10.1007/s00259-017-3744-y.  
[6] Wulbrand C, Seidl C, Gaertner FC, et al. Alpha-particle emitting <sup>213</sup>Bi-anti-EGFR immunoconjugates eradicate tumor cells independent of oxygenation[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64730. DOI:10.1371/journal.pone.0064730.  
[7] Pouget JP, Navarro-Teulon I, Bardiès M, et al. Clinical radioimmunotherapy—the role of radiobiology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(12): 720-734. DOI:10.1038/nrclinonc.2011.160.  
[8] Taprogge J, Murray I, Gear J, et al. Compartmental model for <sup>223</sup>Ra-

- dichloride in patients with metastatic bone disease from castration-resistant prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(4): 884-892. DOI:10.1016/j.ijrobp.2019.07.022.
- [9] Boni G, Mazzarri S, Cianci C, et al. <sup>223</sup>Ra-chloride therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases: real-world experience[J]. *Tumori*, 2018, 104(2): 128-136. DOI:10.1177/0300891618765571.
- [10] Subbiah V, Anderson PM, Kairemo K, et al. Alpha particle radium 223 dichloride in high-risk osteosarcoma: a phase I dose escalation trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3802-3810. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3964.
- [11] Cornett J, Tracy B, Kramer G, et al. Polonium-210: lessons learned from the contamination of individual Canadians[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2009, 134(3-4): 164-166. DOI:10.1093/rpd/ncp091.
- [12] Li Y, Hamlin DK, Chyan MK, et al. cGMP production of astatine-211-labeled anti-CD45 antibodies for use in allogeneic hematopoietic cell transplantation for treatment of advanced hematopoietic malignancies[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205135. DOI:10.1371/journal.pone.0205135.
- [13] Zalutsky MR, Pruszyński M. Astatine-211: production and availability[J]. *Curr Radiopharm*, 2011, 4(3): 177-185. DOI:10.2174/1874471011104030177.
- [14] Hadley SW, Wilbur DS, Gray MA, et al. Astatine-211 labeling of an antimelanoma antibody and its Fab fragment using N-succinimidyl p-astatobenzoate: comparisons *in vivo* with the p-[<sup>125</sup>I] iodo-benzoyl conjugate[J]. *Bioconjug Chem*, 1991, 2(3): 171-179. DOI:10.1021/bc00009a006.
- [15] Ferrier MG, Radchenko V. An appendix of radionuclides used in targeted alpha therapy[J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2019, 50(4S1): S58-S65. DOI:10.1016/j.jmir.2019.06.051.
- [16] Holzwarth U, Ojea Jimenez I, Calzolari L. A random walk approach to estimate the confinement of  $\alpha$ -particle emitters in nanoparticles for targeted radionuclide therapy[J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2018, 3(1): 9. DOI:10.1186/s41181-018-0042-3.
- [17] Rosenblat TL, McDevitt MR, Mulford DA, et al. Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(21): 5303-5311. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-0382.
- [18] Hagemann UB, Ellingsen C, Schuhmacher J, et al. Mesothelin-targeted thorium-227 conjugate (MSLN-TTC): preclinical evaluation of a new targeted alpha therapy for mesothelin-positive cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4723-4734. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3476.
- [19] Gudkov SV, Shilyagina NY, Vodenev VA, et al. Targeted radionuclide therapy of human tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1): DOI:10.3390/ijms17010033.
- [20] Dekempeneer Y, Bäck T, Aneheim E, et al. Labeling of anti-HER2 nanobodies with astatine-211: optimization and the effect of different coupling reagents on their *in vivo* behavior[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(8): 3524-3533. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.9b00354.
- [21] Fujiki K, Kanayama Y, Yano S, et al. <sup>211</sup>At-labeled immunoconjugate via a one-pot three-component double click strategy: practical access to  $\alpha$ -emission cancer radiotherapeutics[J]. *Chem Sci*, 2019, 10(7): 1936-1944. DOI:10.1039/c8sc04747b.
- [22] Makvandi M, Lee H, Puentes LN, et al. Targeting PARP-1 with alpha-particles is potentially cytotoxic to human neuroblastoma in pre-clinical models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(7): 1195-1204. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-0837.
- [23] Ohshima Y, Kono N, Yokota Y, et al. Anti-tumor effects and potential therapeutic response biomarkers in  $\alpha$ -emitting meta-<sup>211</sup>At-astato-benzylguanidine therapy for malignant pheochromocytoma explored by RNA-sequencing[J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1538-1549. DOI:10.7150/thno.30353.
- [24] Hallqvist A, Bergmark K, Bäck T, et al. Intraperitoneal  $\alpha$ -emitting radioimmunotherapy with <sup>211</sup>At in relapsed ovarian cancer: long-term follow-up with individual absorbed dose estimations[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(8): 1073-1079. DOI:10.2967/jnumed.118.220384.
- [25] McDevitt MR, Thorek D, Hashimoto T, et al. Feed-forward alpha particle radiotherapy ablates androgen receptor-addicted prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1629. DOI:10.1038/s41467-018-04107-w.
- [26] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(12): 1941-1944. DOI:10.2967/jnumed.116.178673.
- [27] Sathekge MM, Bruchertseifer F, Lawal IO, et al. Treatment of brain metastases of castration-resistant prostate cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(8): 1756-1757. DOI:10.1007/s00259-019-04354-z.
- [28] de Kruijff RM, Wolterbeek HT, Denkova AG. A critical review of alpha radionuclide therapy—how to deal with recoiling daughters?[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2015, 8(2): 321-336. DOI:10.3390/ph8020321.
- [29] Poty S, Carter LM, Mandleywala K, et al. Leveraging bioorthogonal click chemistry to improve <sup>225</sup>Ac-radioimmunotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 868-880. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1650.
- [30] 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.
- [31] Raja C, Graham P, Abbas Rizvi SM, et al. Interim analysis of toxicity and response in phase I trial of systemic targeted alpha therapy for metastatic melanoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(6): 846-852. DOI:10.4161/cbt.6.6.4089.
- [32] 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.
- [33] Hagemann UB, Wickstroem K, Wang E, et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of a novel CD33-targeted thorium-227 conjugate for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2422-2431. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-16-0251.
- [34] McDevitt MR, Sgouros G, Sofou S. Targeted and nontargeted  $\alpha$ -particle therapies[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2018, 20: 73-93. DOI:10.1146/annurev-bioeng-062117-120931.
- [35] Kozempel J, Mokhodoeva O, Vlk M. Progress in targeted alpha-particle therapy. What we learned about recoils release from *in vivo* generators[J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 581. DOI:10.3390/molecules23030581.
- [36] 陈利星, 邹思娟, 朱小华. 放射性核素标记前列腺特异性膜抗原

- 小分子抑制剂靶向前列腺癌的显像与治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 53-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.014.
- Chen LX, Zou SJ, Zhu XH. Targeted imaging and therapy of prostate cancer by radionuclide labeled small molecule inhibitors of prostate specific membrane antigen[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(1): 53-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.014.
- [37] Morris MJ, Lorient Y, Sweeney CJ, et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial[J]. Eur J Cancer, 2019, 114: 107-116. DOI:10.1016/j.ejca.2019.04.007.
- [38] Nawrocki T, Tritt TC, Neti P, et al. Design and testing of a micro-controller that enables alpha particle irradiators to deliver complex dose rate patterns[J]. Phys Med Biol, 2018, 63(24): 245022. DOI:10.1088/1361-6560/aaf269.
- [39] Wickstroem K, Hagemann UB, Cruciani V, et al. Synergistic effect of a mesothelin-targeted  $^{227}\text{Th}$  conjugate in combination with DNA damage response inhibitors in ovarian cancer xenograft models[J]. J Nucl Med, 2019, 60(9): 1293-1300. DOI:10.2967/jnumed.118.223701.
- [40] Etchebehere E, Brito AE, Rezaee A, et al. Therapy assessment of bone metastatic disease in the era of 223radium[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(Suppl 1): 84-96. DOI:10.1007/s00259-017-3734-0.
- [41] García Vicente AM, Soriano CÁ, Alvarez Cabellos R, et al. Response assessment of  $^{223}\text{Ra}$  treatment: should a fluorocholine PET/CT be performed? [J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(10): 761-765. DOI:10.1097/RLU.0000000000001799.
- [42] Bäck T, Jacobsson L. The alpha-camera: a quantitative digital autoradiography technique using a charge-coupled device for *ex vivo* high-resolution bioimaging of alpha-particles [J]. J Nucl Med, 2010, 51(10): 1616-1623. DOI:10.2967/jnumed.110.077578.
- [43] 刘宁, 马欢, 杨远友, 等.  $\alpha$  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. DOI:10.7538/hhx.2015.37.05.0366.
- Liu N, Ma H, Yang YY, et al. Progress of  $\alpha$ -emitters for tumor targeted radiotherapy[J]. J Nucl Radiochem, 2015, 37(5): 366-375. DOI:10.7538/hhx.2015.37.05.0366.

(收稿日期:2019-10-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对来稿中关于统计学处理的要求

本刊统计学符号按 GB3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定,一律采用斜体排印。

关于统计学方法:1.研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。“随机”应说明采用了哪种具体的随机方法。

2.资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(QR)$  表达呈偏态分布的定量资料;统计表要合理安排纵横标目,将数据的含义表达清楚;所用统计图的类型应与资料性质相匹配,数轴上刻度值的标法符合数学原则;相对数分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3.统计学分析方法的选择:定量资料不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;定性资料不应盲目套用  $\chi^2$  检验。回归分析不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法。

4.统计结果的解释和表达:当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称,统计量的具体值。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

本刊编辑部