

## $\alpha$ 核素用于放射治疗:从基础放射化学到临床研究(第一部分)

杨晖 关志伟(译) 徐白莹(审校)

解放军总医院第一医学中心核医学科,北京 100853

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(6): 878-884

$\alpha$ -emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies—part 1

Sophie Poty<sup>1</sup>, Lynn C. Francesconi<sup>2,3</sup>, Michael R. McDevitt<sup>1,4</sup>, Michael J. Morris<sup>5</sup>, Jason S. Lewis<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology and Program in Molecular Pharmacology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; <sup>2</sup>Department of Chemistry, Hunter College, New York, New York; <sup>3</sup>Graduate Center of City University of New York, New York, New York; <sup>4</sup>Department of Radiology, Weill Cornell Medical College, New York, New York; <sup>5</sup>Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; <sup>6</sup>Departments of Radiology and Pharmacology, Weill Cornell Medical College, New York, New York

Corresponding author: Jason S. Lewis, Email: lewisj2@mskcc.org

原文 DOI:10.2967/jnumed.116.186338

**【摘要】**  $\alpha$  粒子具有较短的射程和较高的传能线密度,表现出很强的细胞杀伤能力。尽管有大量核素为  $\alpha$  衰变,释放出  $\alpha$  粒子,却只有一小部分可用于治疗,原因在于放射性同位素的获得及其物理性质(如半衰期)会限制其广泛的应用。这篇综述的第一部分将研究  $\alpha$  核素的多样性、基本放射化学性质、局限性及使用的困难。

**【关键词】** 放射治疗; $\alpha$  核素;放射化学;临床试验

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201027-00392

用于治疗、疾病控制或姑息治疗的放射性核素的使用是核医学的主要组成部分。在过去的一个世纪,治疗用放射性同位素的范围已经极大地扩展,包括  $\alpha$ 、 $\beta$  或俄歇电子<sup>[1]</sup>。使肿瘤质量、大小、放射敏感性和异质性与粒子衰变途径、有效射程和相对生物学效应相匹配,是最大化治疗效果的主要考虑因素。 $\beta$  放射性同位素具有最长的射程( $\leq 12$  mm)和最低的传能线密度(linear energy transfer, LET;  $\sim 0.2$  keV/ $\mu$ m),保证了其在中、大肿瘤中的效应(图 1)。虽然  $\beta$  粒子长射程在异质性肿瘤中有利于辐射剂量的均匀分布,但同时也可导致肿瘤周围正常组织的照射。相反,俄歇电子具有高 LET (4~26 keV/ $\mu$ m),但 2~500 nm 的有限射程限制了其对单个细胞的效应,因此需要放射性核素穿过细胞膜到达细胞核。 $\alpha$  粒子有中等射程(50~100  $\mu$ m)和高 LET (80 keV/ $\mu$ m),这使得其特别适合小肿瘤或微小转移灶。最近的一项临床研究强调了  $\alpha$  粒子放疗具有克服  $\beta$  粒子治疗耐受性的能力,从而促进了放射性核素治疗方法的思维转变<sup>[2]</sup>。

为了获得最佳的治疗效果, $\alpha$ -细胞毒性标记物有望在病变组织中特异性聚集,并向肿瘤部位提供足够的辐射剂量,同时使周围正常器官和组织免受照射。一些发射  $\alpha$  粒子的放射性核素(如二氯化镭)具有骨靶向性,但大多数放射性核素需要结合到载体分子上才能特异性地运输到肿瘤细胞。靶向  $\alpha$  治疗依赖于致死性  $\alpha$ -标记物分子载体特异性结合于高表达靶分子的细胞。因此, $\alpha$  核素广泛地与生物分子、抗体、多肽、小分子抑制剂和纳米载体相结合。许多临床前结果显示有前景的  $\alpha$ -偶联物目前正在临床试验或挽救性治疗

研究中进行评估。

### 一、 $\alpha$ 核素的放射化学性质

$\alpha$  粒子是一个+2 价的裸氦核,与电子相比,其极端质量抑制了粒子的偏转,因此其轨迹几乎是线性的。 $\alpha$  粒子为单能粒子,初始动能为 5~9 MeV,相应的粒子射程为 50~100  $\mu$ m (图 1)。 $\alpha$  粒子电离能力强,属于高 LET。由于  $\alpha$  粒子不能在体内直接成像,因此伴随母核素衰变而释放的  $\gamma$  光子、特征性 X 射线或轫致辐射常用于靶标的摄取、剂量和治疗反应的定量。

当  $\alpha$  粒子与生物组织相互作用时,会启动复杂的分子通路<sup>[3]</sup>。高 LET 辐射的主要目标是 DNA,单个  $\alpha$  粒子轨迹可导致不可修复的双链断裂<sup>[4]</sup>。 $\alpha$  穿过细胞核的轨迹与细胞毒性相关,而穿过细胞质则产生更温和的辐射诱导效应<sup>[4-5]</sup>。相比之下, $\beta$  粒子辐照主要产生 DNA 单链断裂,其细胞毒性比  $\alpha$  粒子低约 500 倍(图 1)<sup>[3]</sup>。交叉火力效应是指一个粒子对多个邻近细胞造成损伤的能力,这在异质性肿瘤中具有优势(图 2)。由于粒子的射程,这种交叉火力效应被认为在  $\beta$  核素中更高,但最近的研究显示  $\alpha$  粒子对大肿瘤有显著的治疗效果,致使这一观点受到质疑<sup>[6-8]</sup>。除直接效应外,还可观察到间接辐射效应。辐射诱导的旁观者效应,即在受照细胞周围但不直接暴露于辐射的细胞内的 DNA 损伤,这也归功于  $\alpha$  辐射的效应<sup>[6]</sup>。这种作用机制还不清楚,推测是由于细胞外的活性氧、染色体不稳定,或其他异常所致。最后,远位效应是由于辐射引起的免疫反应,其特征是可使远端病灶发生治疗反应<sup>[9]</sup>。重要的是,与主要依赖活性氧形成

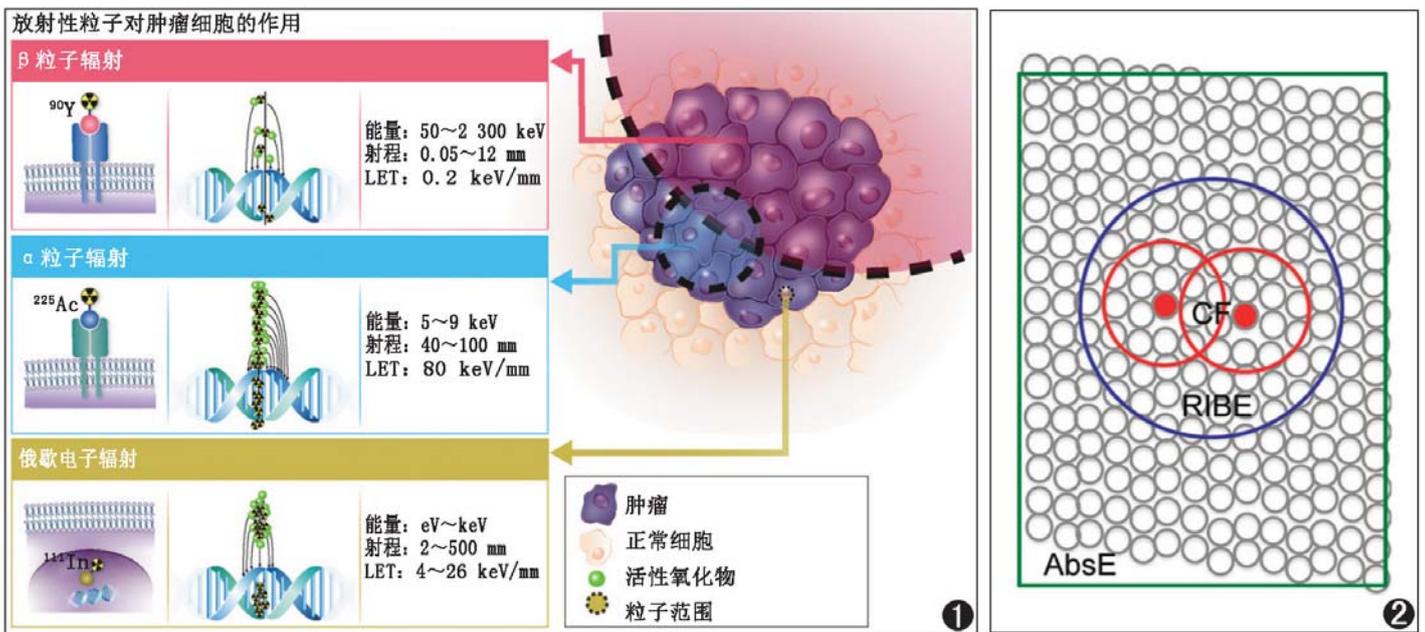


图 1 治疗用粒子的能量、射程、传能线密度(LET)、DNA 损伤潜能对比图

图 2 提升  $\alpha$  粒子杀伤潜能的间接机制,包括交叉火力

效应(CF)、辐射诱导的旁观者效应(RIBE)、远位效应(AbsE)<sup>[6]</sup>

的  $\beta$  粒子放疗相比,  $\alpha$  粒子杀伤细胞效率与细胞氧合状态无关<sup>[10]</sup>。

由于高 LET 和低 LET 所造成的不同类型的生物损伤, 在进行剂量学计算时应考虑相对生物有效性(relative biological effectiveness, RBE) 因子, 使估测的吸收剂量能反映生物效应的发生概率和相对严重程度<sup>[11]</sup>。根据体外实验, 如果选择的终点是确定的(如疗效或毒性),  $\alpha$  粒子的 RBE 范围为 3~7, 并应在预测  $\alpha$  治疗的利弊时使用; 如果终点是随机的(如癌症诱导),  $\alpha$  粒子的 RBE 约为 20<sup>[11]</sup>。然而, 人类的经验表明, 毒性比预期的要低, 并强调迫切需要开发  $\alpha$  核素的准确剂量测定技术。

以下列举了有潜力应用于放射治疗的  $\alpha$  粒子放射性核素。因为大多数  $\alpha$  核素为常见衰变链(或家族)的子核, 即直接的子核或由短半衰期放射性中间体分离而来, 因此将同一族的放射性同位素放在一起。通过多个放射性子核的放射性衰变被称为体内发生器或纳米发生器方法<sup>[12]</sup>。这种方法有一个显著的优势, 即可通过向肿瘤传递几种细胞毒性的放射性核素来增强毒性, 但反过来也存在子核再分配的问题。

1.  $^{211}\text{At}$ 。  $^{211}\text{At}$  可使用回旋加速器生产, 用中等能量的  $\alpha$  粒子束(28~29.5 MeV) 轰击天然 Bi 产生  $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$  反应<sup>[13]</sup>。尽管  $^{211}\text{At}$  的生产和提纯并不昂贵, 但能够产生 28 MeV 的  $\alpha$  粒子束的加速器很少, 限制了这种同位素的实用性<sup>[13]</sup>。  $^{211}\text{At}$  通过半衰期为 7.2 h 的分支途径衰变为稳定的  $^{207}\text{Pb}$ , 并有 2 种衰变途径发射出  $\alpha$  粒子(表 1)。  $^{211}\text{At}$  进行  $\alpha$  衰变为  $^{211}\text{Po}$  的过程中, 可发出 K 系 X 射线, 使其能够进行样本计数以及在体闪烁成像<sup>[14]</sup>。 At 属于卤素族, 可采用放射性碘化的化学方法进行放射性标记<sup>[15]</sup>。锡前体和人工基因已被用于标记小分子、多肽及抗体<sup>[15]</sup>。 C-At 键相对较弱, 而游离 At 的释放会导致毒性<sup>[16]</sup>。与碘类似, 游离的 At 会在甲状腺、胃和脾脏、肺等具有巨噬细胞的器官中积累。

2.  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ 。目前  $^{225}\text{Ac}$  的主要来源是  $^{229}\text{Th}$  发生器(半衰期 57.3 年), 可在 3 周左右产生, 并能分离  $^{225}\text{Ra}$  和  $^{225}\text{Ac}$ <sup>[17]</sup>。橡树岭国家实验室  $^{229}\text{Th}$  发生器每年的产量高达 33.3 GBq。然

而, 由于全球发生器数量有限, 这种同位素在临床前和临床研究中严重短缺。 $^{225}\text{Ac}$  的缺乏也限制了  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  发生器的生产<sup>[18]</sup>。

提高  $^{225}\text{Ac}$  产量的可能途径包括  $^{232}\text{Th}$  的高能质子散裂。最近橡树岭、布鲁克海文和洛斯阿拉莫斯国家实验室三方合作, 用能量 78~192 MeV 的射线照射天然钍靶产生了 mCi 量的  $^{225}\text{Ac}$ <sup>[19]</sup>。通过这种方法, 一个 5 g/cm<sup>2</sup> 钍靶经 10 d 照射活动能够产生 Ci 量级的  $^{225}\text{Ac}$ <sup>[19]</sup>。加速器产生的  $^{225}\text{Ac}$  的品质与  $^{229}\text{Th}$  发生器相同; 然而, 同时产生的  $^{227}\text{Ac}$  的影响仍有待评估<sup>[19]</sup>。

$^{225}\text{Ac}$  (半衰期 10.0 d; 发射 5.8 MeV 的  $\alpha$  粒子) 经过 6 个主要子核衰变至稳定的  $^{209}\text{Bi}$ (表 1)。一个  $^{225}\text{Ac}$  原子的衰变产生 4 次纯  $\alpha$  衰变和 3 次  $\beta$  衰变, 以及 2 次有用的  $\gamma$  衰变, 因此被称为纳米发生器<sup>[12]</sup>。  $^{225}\text{Ac}$  子核  $^{213}\text{Bi}$  (半衰期 45.6 min, 97.8%  $\beta^-$ , 2.2% 6 MeV 的  $\alpha$  粒子) 是一种被广泛用于临床前或临床  $\alpha$  靶向治疗研究的放射性核素。  $^{213}\text{Bi}$  与富氮螯合剂如 2-(对-异硫氰酸苯甲酰基)-环己基二乙撑三胺五乙酸 [2-(p-isothiocyanatobenzyl)-cyclohexyl diethylene triamine pentaacetic acid, CHX-A'-DTPA] 和 (4-(2-(双羧甲基氨基)-乙基)-7-羧甲基-[1,4,7]三氮烷-1-基)-乙酸 { (4-(2-(bis-carboxymethylamino)-ethyl)-7-carboxymethyl-[1,4,7] triazonan-1-yl)-acetic acid, NETA} 形成稳定的复合物,  $^{213}\text{Bi}$  及  $^{225}\text{Ac}$  均可与 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) 稳定结合<sup>[20]</sup>。游离的  $^{225}\text{Ac}$  乙酸盐主要积聚在肝脏和骨骼中 [(111.8±2.13) 和 (9.15±1.2) 每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)]<sup>[21]</sup>。然而, 一旦被 DOTA 螯合, 肝脏摄取和骨吸收均显著降低 [分别为 (1.29±0.25) 和 (0.98±0.10) %ID/g]<sup>[21]</sup>。  $^{225}\text{Ac}$  的子核  $^{211}\text{Fr}$  和  $^{213}\text{Bi}$  将优先在肾脏和尿液中积累。

3.  $^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$ 。  $^{227}\text{Th}$  和  $^{223}\text{Ra}$  都可以从其共有的母体 [ $^{227}\text{Ac}$  (半衰期 21.7 d)] 中分离<sup>[22]</sup>。  $^{223}\text{Ra}$  的临床生产使用  $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$  发生器<sup>[23]</sup>。母体同位素装载在铜系色谱树脂上, 用 1 mol/L

表 1 治疗用  $\alpha$  核素及其子核

母核	子核	半衰期	$\alpha$ 辐射 占比	$\alpha$ 辐射 能量 (MeV)	其他辐射	放射化学	自由同位素浓聚部位	文献
$^{211}\text{At}^a$		7.2 h	42%	5.87		锡前体,辅基	甲状腺,胃,脾脏,肺	[15]
	$^{211}\text{Po}$	0.52 s	100%	7.45	$\text{K}\alpha$ X 射线 (77~92 keV)			
	$^{207}\text{Bi}$	38 年			100% 电子俘获			
	$^{207}\text{Po}$	稳定核素						
$^{225}\text{Ac}^a$		9.9 d	100%	5.94		DOTA, DO3A 螯合剂	肝,骨	[21,56]
	$^{221}\text{Fr}^b$	4.9 个月	100%	6.45	218 keV $\gamma$		肾,尿液	
	$^{217}\text{At}$	32.3 ms	>99.9%	7.20				
	$^{213}\text{Bi}^{a,b}$	45.6 个月	2.2%	5.87	492 keV $\beta^-$ (97.8%); 440 keV $\gamma$	CHX-A"-DTPA, DOTA, NETA	肾,尿液	[50]
	$^{213}\text{Po}$	3.72 $\mu\text{s}$	100%	8.38				
	$^{209}\text{Tl}$	2.16 个月			660 keV $\beta^-$ (100%)			
	$^{209}\text{Pb}$	3.23 h			198 keV $\beta^-$ (100%)			
$^{209}\text{Bi}$	稳定核素							
$^{227}\text{Th}^a$		18.7 d	100%	6.14	50 和 236 keV $\gamma$	DOTA, Me-3,2-HOPO	骨表面	[25]
	$^{223}\text{Ra}^a$	11.4 d	100%	5.71	269 keV $\gamma$		骨表面	[57]
	$^{219}\text{Rn}$	3.96 s	100%	6.82	271 keV $\gamma$			
	$^{215}\text{Po}$	1.78 ms	>99.9%	7.39				
	$^{211}\text{Pb}^b$	36.1 个月			471 keV $\beta^-$ (100%); 404 keV $\gamma$		血,肝,骨骼,肾	[58]
	$^{211}\text{Bi}^b$	2.14 个月	99.7%	6.62	172 keV $\beta^-$ (0.3%); 351 keV $\gamma$		肾,尿液	[58]
	$^{207}\text{Tl}$	4.77 个月			492 keV $\beta^-$ (100%)			
	$^{207}\text{Pb}$	稳定核素						
$^{224}\text{Ra}^a$		3.63 d	100%	5.69	241 keV $\gamma$		骨表面	[30]
	$^{220}\text{Rn}^b$	55.6 s	100%	6.29				
	$^{216}\text{Po}$	0.15 s	100%	6.78				
	$^{212}\text{Pb}^{a,b}$	10.6 h			93.5 keV $\beta^-$ (100%); 238 和 300 keV $\gamma$	TCMC	血,肝,骨骼,肾	[31-32]
	$^{212}\text{Bi}^{a,b}$	60.6 个月	36%	6.05	834 keV $\beta^-$ (64%); 727 和 1 620 keV $\gamma$	CHX-A"-DTPA, DOTA, NETA	肾,尿液	[32]
	$^{212}\text{Po}$	0.30 $\mu\text{s}$	100%	8.78				
	$^{208}\text{Tl}$	3.1 个月			342, 441, 535 和 649 keV $\beta^-$ (100%); 2 614 keV $\gamma$			
$^{208}\text{Pb}$	稳定核素							

注: <sup>a</sup>感兴趣的  $\alpha$  核素, <sup>b</sup>具有再分布潜能的子核; CHX-A"-DTPA 为 2-(对-异硫氰酸苯甲酰基)-环己基二乙撑三胺五乙酸, DO3A 为 2,2',2''-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三苯甲基)三乙酸盐, DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸, Me-3,2-HOPO 为 *N*-甲基-3,2-羟基吡啶酮, NETA 为 (4-(2-(双羧甲基氨基)-乙基)-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环-1-基)-乙酸, TCMC 为 1,4,7,10-四甲基碳甲酰基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷

HCl 或 HNO<sub>3</sub> 淋洗得到 <sup>223</sup>Ra-氯化物溶液,然后在阳离子交换柱上纯化,蒸发,溶解于盐水溶液中<sup>[24]</sup>。

<sup>227</sup>Th (半衰期 18.7 d; 6.0 MeV 的  $\alpha$  粒子)及其子核 <sup>223</sup>Ra (半衰期 11.4 d; 5.7 MeV 的  $\alpha$  粒子)作为纳米发生器,在衰变为稳定的 <sup>207</sup>Pb 前最多释放 4 个高能  $\alpha$  粒子(表 1)。 $\gamma$  光子的发射使 2 种同位素能够进行闪烁成像。<sup>227</sup>Th-柠檬酸盐的生物分布表明在股骨和顶骨中摄取高<sup>[25]</sup>。<sup>223</sup>Ra 是一种碱土金属(类似于钙),其类似于<sup>227</sup>Th,优先聚集在骨钙化部位,与羟基磷灰石结合。股骨的  $\gamma$  射线光谱显示,如果释放, <sup>223</sup>Ra 由于  $\alpha$  反冲能量而重新再分布到骨中,导致骨表面的剂量增加<sup>[25]</sup>。由于缺乏合适的螯合剂来结合 <sup>223</sup>Ra,导致放射性结合物的发展受到限制。另一方面,+4 价的<sup>227</sup>Th 可与 DOTA<sup>[26]</sup>及羟基吡啶酮配位的辛酸螯合剂[如 *N*-甲基-3,2-羟基吡啶酮(*N*-methyl-3,2-hydroxypyridinone, Me-3,2-HOPO)]稳定螯合<sup>[27]</sup>。

4. <sup>224</sup>Ra/<sup>212</sup>Bi。<sup>224</sup>Ra、<sup>212</sup>Pb 和 <sup>212</sup>Bi 是由其长寿命母体 <sup>228</sup>Th 发生器产生的<sup>[28]</sup>。研究观察到<sup>228</sup>Th 发生器的树脂受到严重的辐射损伤,将其替换为<sup>224</sup>Ra 发生器后,可从中选择性地获得<sup>212</sup>Bi 和 <sup>212</sup>Pb<sup>[29]</sup>。

<sup>224</sup>Ra (半衰期 3.6 d; 5.7 MeV  $\alpha$  粒子; 241 keV  $\gamma$  粒子)衰变到稳定的 <sup>208</sup>Pb,产生 4 个纯  $\alpha$  粒子和 2 个  $\beta$  粒子,主要子核为 <sup>212</sup>Pb (半衰期 10.6 h, 93.5 keV  $\beta^-$  粒子)和 <sup>212</sup>Bi (半衰期 60.6 min; 36% 6.1 MeV  $\alpha$  粒子)(表 1)。由于其亲骨功能,<sup>224</sup>Ra 最初用于治疗强直性脊柱炎<sup>[30]</sup>。虽然<sup>212</sup>Pb 为  $\beta$  衰变,但与<sup>212</sup>Bi 相比,<sup>212</sup>Pb 更长的半衰期提供了多达 10 倍的剂量,以及更常规的剂量准备和给药。虽然<sup>212</sup>Pb 可与 DOTA 螯合物形成稳定的络合物,但发现其在酸催化时可以解离。随后开发了 1,4,7,10-四甲基碳甲酰基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷[1,4,7,10-tetrakis(carbamoylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacy-

clododecane, TCMC) 螯合剂, 并证明其对 Pb(II) 离子具有极高的稳定性<sup>[31]</sup>。在<sup>212</sup>Pb 衰变过程中,  $\gamma$  射线的发射超过 30% 的时间在于与内转化竞争。内转化电子的发射使<sup>212</sup>Bi 价态升高(如 Bi<sup>5+</sup> 和 Bi<sup>7+</sup>), 使铋复合物失稳, 并最终释放出放射性核素<sup>[32]</sup>。虽然游离的<sup>212</sup>Pb 在血液、肝脏、骨骼和肾脏中聚集, 但<sup>212</sup>Bi 主要在肾脏和尿液中聚集。

## 二、使用和管理 $\alpha$ 源的方法及特殊考虑

想要穿透皮肤层(0.07 mm) 要求一个  $\alpha$  粒子至少具有 7.5 MeV 的能量, 所以单纯的  $\alpha$  源不构成体外辐射危害, 主要关注的是健康活组织内的进入量及能量沉积<sup>[33]</sup>。不良  $\alpha$  辐射对人类的影响包括癌症诱导、遗传疾病、畸变和退行性改变; 呼吸道、骨骼、肝脏和网状内皮系统是最重要的靶组织<sup>[33]</sup>。 $\alpha$  射线在照射小鼠体内人良性前列腺上皮细胞后显示出致癌潜能<sup>[34]</sup>。此外, 由于旁观者的诱变效应, 在未直接接触  $\alpha$  粒子的细胞 DNA 中观察到突变和染色体畸变, 这表明目前  $\alpha$  发射源的基因毒性风险被低估了<sup>[35]</sup>。

正确处理  $\alpha$  发射源要根据放射性核素进行判断, 必须考虑到每一个子核, 因为它们半衰期随衰变而变化。在处理  $\alpha$  源时, 除 Geiger-Mueller 测量仪外, 还应提供检测  $\alpha$  粒子的特殊设备, 如 ZnS(Ag) 闪烁器<sup>[36]</sup>。所允许的  $\alpha$  源的可移动污染水平比  $\beta$  核素低 10 倍(3.3 Bq/100 cm<sup>2</sup>)。在处理释放少量低能量  $\gamma$  射线的  $\alpha$  源时, 应使用通风橱或理想情况下使用手套箱。如果在放射性核素衰变过程中发出高能量的  $\gamma$  射线, 则所有工作应在屏蔽的热室中进行或在 15 cm (6 英寸) 铅砖后, 使用机械手或远程操作<sup>[29]</sup>。其他措施, 如发射氦等挥发性子核时, 应考虑采取额外的预防措施, 如圈闭或气密外壳。建议戴双手套。应执行擦拭试验及使用  $\gamma$  计数器和液闪计数器进行监测。

为临床生产, 应考虑集中生产半衰期适当的同位素。应对放射化学工作者进行培训, 并使他们能够进入  $\alpha$  同位素放射化学工作场所和废物储存区。一旦达到长期平衡, 就应准备和注射临床剂量。一项临床 I 期研究为了评估斯隆·凯特琳纪念医院<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> 的剂量上升问题, 对<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> 的准备、给药和患者释放等特殊注意事项进行了报道<sup>[37]</sup>。

## 三、靶向 $\alpha$ 治疗: 载体和放射性标记技术

靶向  $\alpha$  治疗的靶向部分包括抗体、多肽或小分子, 每种方法都有优点和缺点。与小分子相比, 抗体具有良好的生物分布, 肿瘤组织摄取高, 在健康组织中积累低, 如前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA) 小分子抑制剂<sup>[2]</sup>, 其在唾液腺中积累较多, 而 PSMA 特异性抗体 J591 摄取较少<sup>[38]</sup>。然而, 抗体的血液循环时间越长, 血液和骨髓毒性的风险越大<sup>[6]</sup>。另一方面, 小分子和多肽表现出更高的肿瘤穿透性和更快的清除<sup>[6]</sup>。由于靶向部分具有广谱的药代动力学特征, 所以使放射性核素的物理半衰期和载体的生物半排期相匹配非常重要。

利用辅基(<sup>211</sup>At) 或螯合物(<sup>227</sup>Th, <sup>225</sup>Ac, <sup>212</sup>Pb, <sup>213/212</sup>Bi) 将放射性核素偶联到其载体上。载体进行放射性标记之前应进行功能化, 首选方法是一步标记法, 尤其是短半衰期的放射性核素。然而, 开发  $\alpha$  粒子放射免疫偶联物可能需要更复杂的程序。抗体的放射性 At 标记通常用 2 步法进行, 带有活化酯的芳香有机锡前体被放射标记, 然后与抗体结

合<sup>[39]</sup>。DOTA 与<sup>225</sup>Ac 和<sup>227</sup>Th 结合进行放射标记需要苛刻的条件(高温、极端 pH 值), 敏感的生物分子(如抗体) 通常无法满足这些条件<sup>[26]</sup>。McDevitt 等<sup>[40]</sup> 开发了一种放射标记 2 步法, 首先对 DOTA 螯合剂的异硫氰酸酯 C 功能化衍生物进行放射标记, 然后在 37 °C 与抗体结合; 然而, 由于异硫氰酸酯部分水解, 这种方法的放射化学产率很低( $\leq 10\%$ )。Maguire 等<sup>[41]</sup> 后来提出了一种<sup>225</sup>Ac 放射标记单抗的 1 步法, 其放射化学产率最高可达 80%。其他方法包括开发新的螯合剂, 使其能够在室温下形成稳定的络合物。Ramdahl 等<sup>[27]</sup> 报道, 在<sup>227</sup>Th 放射性标记和稳定性方面, Me-3, 2-HOPO 较 DOTA 螯合剂具有更好的性能。

由于抗体清除速度慢造成了血液毒性和对正常组织的照射, 促使了一种称为预靶向的替代性给药方法的发展, 它使靶向载体给药与放射性同位素给药相分离(图 3)<sup>[42]</sup>。首先, 使用一种未标记的抗体结合抗原和放射性配体, 在肿瘤中聚集, 并从血液和非靶向组织中慢慢清除; 随后注射一种低相对分子质量的放射性配体并扩散到肿瘤中, 与抗原相关的预靶向偶联物结合。快速清除过量的放射性配体可改善肿瘤与正常组织的比值, 并降低对健康器官的辐射剂量<sup>[42]</sup>。预靶向抗体和放射性配体之间的相互作用是利用亲和素(或链霉亲和素) 对生物素<sup>[43]</sup>、双特异性抗体<sup>[44]</sup> 或生物正交化学<sup>[45]</sup> 的超高亲和力。这种方法结合了抗体的优点(如靶向效率高、穿透性好、滞留时间长) 和小分子的优点(快速清除)。此外, 这种技术可以让抗体与短半衰期放射性核素相结合, 如<sup>211</sup>At<sup>[46]</sup> 或<sup>213/212</sup>Bi<sup>[47]</sup>, 增加其治疗潜力。然而, 其在人类中的适用性和有效性仍有待证实, 抗体-抗原的内化过程要么很慢, 要么完全不发生。

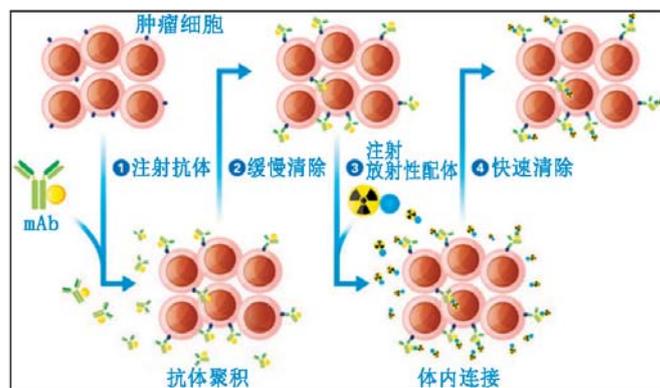


图 3 体内预靶向示意图<sup>[42]</sup>。mAb 为单克隆抗体

## 四、控制子核的去向

在  $\alpha$  粒子发射时, 传给子核的反冲能(100 keV) 大约是任何化学键结合能的 1 000 倍, 从而导致子核的释放。再分配取决于反冲过程、扩散过程和主动运输过程中所经过的距离以及放射性核素对某些器官的亲和力。达靶时间及对健康器官的毒性作用受子核半衰期的影响。反冲子核的再分布非常难以测量, 主要是在死后器官的体外分析中进行。

子核的再分布影响了<sup>224</sup>Ra 临床研究的继续;<sup>224</sup>Ra 的气态产物<sup>220</sup>Rn 的 8% 离开了机体, 在红细胞、肾脏(<sup>212</sup>Bi) 和肝脏(<sup>212</sup>Pb) 中观察到<sup>212</sup>Pb 和<sup>212</sup>Bi 的高摄取<sup>[48]</sup>。另一方面, 在小鼠体内观察到存在较低程度的<sup>223</sup>Ra 子核的再分配, 并在人体中被再次证实<sup>[49]</sup>。

<sup>213</sup>Bi 在肾脏的再分配是 <sup>225</sup>Ac 放疗的主要限制。Schwartz 等<sup>[50]</sup>在组织收获后立即通过  $\gamma$  光谱学评估了非平衡期及达到长期平衡时 <sup>213</sup>Bi 对小鼠肾脏剂量的贡献(图 4A)。肾脏的平均吸收剂量确定为 0.77 Gy/kBq, 其中 60% 归因于非平衡 <sup>213</sup>Bi 的过量。

使用短半衰期、衰变模式简单的  $\alpha$  核素(如 <sup>213</sup>Bi 或 <sup>211</sup>Th)是有效解决子核再分配的方法。然而,长半衰期放射性同位素的较高细胞毒性及其经过许多子核的衰变方式,促进了控制子核命运方法的发展,包括纳米发生器的高度细胞内化。一项有关 <sup>225</sup>Ac-J591 的内化研究显示,人前列腺癌 LNCaP 细胞中 <sup>221</sup>Fr 和 <sup>213</sup>Bi 的留存率高;肿瘤样本显示,在 <sup>225</sup>Ac 长期平衡下, <sup>221</sup>Fr 的留存率高达 88%, <sup>213</sup>Bi 的留存率高达 89%(图 4B)<sup>[12]</sup>。

第二种方法依赖于一种新式的近距离放疗方法的发展,这种疗法被称为扩散性  $\alpha$  核素放射治疗。Arazi 等<sup>[51]</sup>开发的这一方法包括在实体肿瘤组织内或其附近放置携带了 <sup>224</sup>Ra 等放射性核素的线源。在几种肿瘤模型中,治疗源周围均可见数毫米的坏死区域(图 4C)<sup>[52]</sup>。放射自显影显示,与早衰

变子核 <sup>220</sup>Rn 和 <sup>216</sup>Po 相比,晚衰变子核 <sup>212</sup>Bi 和 <sup>212</sup>Pb 在源附近的分布更多。<sup>212</sup>Pb 在肾脏的再分布取决于肿瘤的大小:0.1 g 肿瘤为 90%, 2.4 g 肿瘤仅为 12%<sup>[51]</sup>。

对纳米载体中的  $\alpha$  核素进行包裹,使反冲子核保留在肿瘤部位。聚乙二醇化阿霉素脂质体包裹后的 <sup>223</sup>Ra 在体外具有良好的稳定性。包裹后的 <sup>223</sup>Ra, 其骨骼摄取仍然低于游离 <sup>223</sup>Ra, 而肾脏对 <sup>223</sup>Ra 的 2 个子核 <sup>211</sup>Pb 和 <sup>211</sup>Bi 的摄取较高<sup>[53]</sup>。将掺杂 <sup>225</sup>Ac 的多壳纳米颗粒用于包裹 <sup>225</sup>Ac 及其子核,并进行评估(图 4D)<sup>[54]</sup>。带有 4 个 GdPO<sub>4</sub> 外壳并使用金包裹的纳米颗粒表现出最高的 <sup>225</sup>Ac 滞留率(99.99%), 其子核 <sup>221</sup>Fr 高达 98% 被滞留<sup>[54]</sup>。

Jaggi 等<sup>[55]</sup>发现,使用金属螯合作用和利尿剂可在 <sup>225</sup>Ac 放射免疫治疗时降低肾毒性。二硫醇可螯合并加强尿排泄 <sup>213</sup>Bi, 在治疗后 6 h 即可降低肾 <sup>213</sup>Bi 活度(图 4E)<sup>[55]</sup>。虽然观察到小鼠血液 <sup>213</sup>Bi 的活度增加,但在食蟹猴中没有观察到这种现象<sup>[55]</sup>。呋塞米和氯噻嗪这 2 种利尿剂抑制碱性金属的再吸收,也显著降低了 <sup>221</sup>Fr 的肾活度(图 4F)<sup>[55]</sup>。这对

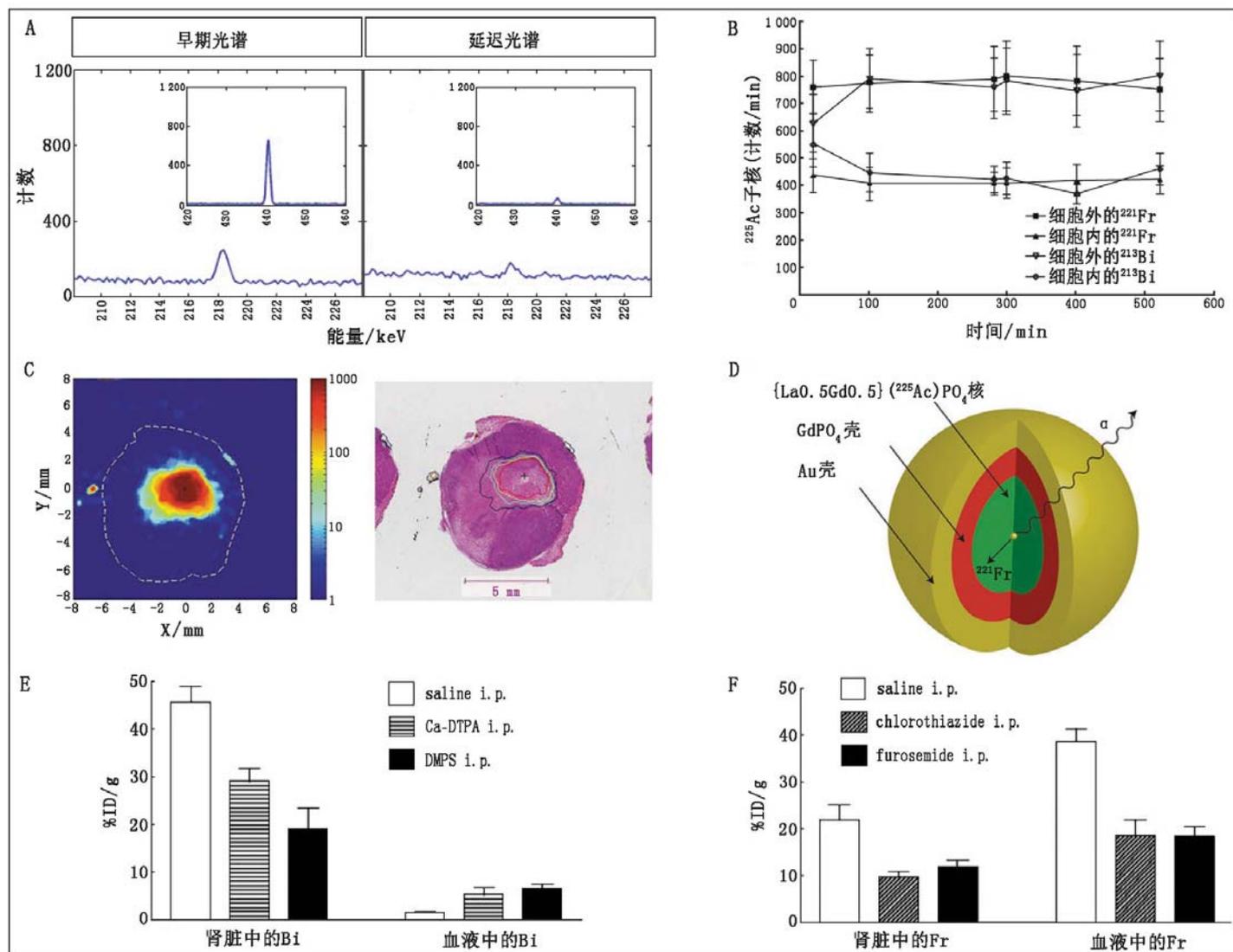


图 4  $\alpha$  核素子核的再分布;控制子核结局的方法。A. BALB/C 小鼠注射 <sup>225</sup>Ac-HuM195 药物 96 h 后的肾脏  $\gamma$  能谱。能峰(440 keV)表示肾脏未平衡 <sup>123</sup>Bi<sup>[50]</sup>;B. 体外实验中 <sup>225</sup>Ac-J591 在人前列腺癌 LNCaP 细胞中结合后子核 <sup>123</sup>Bi 和 <sup>221</sup>Fr 的内化及滞留<sup>[12]</sup>;C. 人结肠癌 HCT15 肿瘤模型小鼠植入 <sup>224</sup>Ra 金属丝后评估 <sup>224</sup>Ra 的子核(<sup>212</sup>Pb)分布的高分辨自显影图像,HE 染色显示坏死区域<sup>[52]</sup>;D. 金包裹的磷酸镧系纳米粒子使 <sup>225</sup>Ac 及其子核滞留<sup>[54]</sup>;E. 重金属螯合作用对 <sup>225</sup>Ac 放射免疫治疗后 24 h 肾脏摄取 <sup>123</sup>Bi 的影响;F. 呋塞米(furosemide)和氯噻嗪(chlorothiazide)在注射 <sup>225</sup>Ac 放射免疫治疗 24 h 后对肾脏摄取 <sup>221</sup>Fr 和 <sup>212</sup>Bi 的影响。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率,DMPS 为 2,3-二巯基-1-丙磺酸,DTPA 为二乙撑三胺五乙酸,i.p.为经腹腔注射,saline 为生理盐水

长循环的生物分子有效,但对快速清除的分子可能看不到这种变化。

## 五、结论

直接导致 DNA 双链断裂和细胞间接杀伤效应(如交叉火力或辐射诱导的旁观者效应)的共同作用为  $\alpha$  粒子提供了非凡的细胞杀伤能力。使用  $\alpha$  核素需要注意的事项包括生产和实用性的限制以及子核的再分布。这些问题的解决方案目前正在研究中,这将使  $\alpha$  核素放射治疗得到更广泛的发展。本综述的第二部分将探讨目前  $\alpha$  放疗的临床前和临床应用。

## 参 考 文 献

- [1] Blower PJ. A nuclear chocolate box: the periodic table of nuclear medicine. *Dalton Trans.* 2015;44:4819-4844.
- [2] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 for PSMA targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:1941-1944.
- [3] Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW. Molecular pathways; targeted alpha-particle radiation therapy. *Clin Cancer Res.* 2013;19:530-537.
- [4] Søyland C, Hassfjell SP. Survival of human lung epithelial cells following *in vitro* alpha-particle irradiation with absolute determination of the number of alphaparticle traversals of individual cells. *Int J Radiat Biol.* 2000;76:1315-1322.
- [5] Zhou H, Hong M, Chai Y, Hei TK. Consequences of cytoplasmic irradiation: studies from microbeam. *J Radiat Res (Tokyo).* 2009;50(suppl A):A59-A65.
- [6] Haberkorn U, Giesel F, Morgenstern A, Kratochwil C. The future of radioligand therapy: alpha, beta or both? *J Nucl Med.* 2017;58:1017-1018.
- [7] Behling K, Maguire WF, Lopez Puebla JC, et al. Vascular targeted radioimmunotherapy for the treatment of glioblastoma. *J Nucl Med.* 2016;57:1576-1582.
- [8] Behling K, DiGialleonardo V, Maguire WF, et al. Remodelling the vascular microenvironment of glioblastoma with alpha-particles. *J Nucl Med.* 2016;57:1771-1777.
- [9] Gorin JB, Menager J, Gouard S, et al. Antitumor immunity induced after alpha irradiation. *Neoplasia.* 2014;16:319-328.
- [10] Wulbrand C, Seidl C, Gaertner FC, et al. Alpha-particle emitting  $^{213}\text{Bi}$ -anti-EGFR immunoconjugates eradicate tumor cells independent of oxygenation. *PLoS One.* 2013;8:e64730.
- [11] Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, et al. MIRD pamphlet no. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2010;51:311-328.
- [12] McDevitt MR, Ma D, Lai LT, et al. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science.* 2001;294:1537-1540.
- [13] Zalutsky MR, Pruszyński M. Astatine-211: production and availability. *Curr Radiopharm.* 2011;4:177-185.
- [14] Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, et al. Clinical experience with alpha-particle emitting  $^{211}\text{At}$ : treatment of recurrent brain tumor patients with  $^{211}\text{At}$ -labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6. *J Nucl Med.* 2008;49:30-38.
- [15] Vaidyanathan G, Zalutsky MR. Astatine radiopharmaceuticals: prospects and problems. *Curr Radiopharm.* 2008;1:177.
- [16] Zalutsky MR, Vaidyanathan G. Astatine-211-labeled radiotherapeutics: an emerging approach to targeted alpha-particle radiotherapy. *Curr Pharm Des.* 2000;6:1433-1455.
- [17] Boll RA, Malkemus D, Mirzadeh S. Production of actinium-225 for alpha particle mediated radioimmunotherapy. *Appl Radiat Isot.* 2005;62:667-679.
- [18] McDevitt MR, Finn RD, Sgouros G, Ma DS, Scheinberg DA. An Ac-225/Bi-213 generator system for therapeutic clinical applications: construction and operation. *Appl Radiat Isot.* 1999;50:895-904.
- [19] Griswold JR, Medvedev DG, Engle JW, et al. Large scale accelerator production of  $^{225}\text{Ac}$ : effective cross sections for 78–192 MeV protons incident on Th-232 targets. *Appl Radiat Isot.* 2016;118:366-374.
- [20] Price EW, Orvig C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals. *Chem Soc Rev.* 2014;43:260-290.
- [21] Deal KA, Davis IA, Mirzadeh S, Kennel SJ, Brechbiel MW. Improved *in vivo* stability of actinium-225 macrocyclic complexes. *J Med Chem.* 1999;42:2988-2992.
- [22] Ivanov PI, Collins SM, van Es EM, Garcia-Miranda M, Jerome SM, Russell BC. Evaluation of the separation and purification of Th-227 from its decay progeny by anion exchange and extraction chromatography. *Appl Radiat Isot.* 2017;124:100-105.
- [23] Henriksen G, Hoff P, Alstad J, Larsen RH. Ra-223 for endoradiotherapeutic applications prepared from an immobilized Ac-227/Th-227 source. *Radiochim Acta.* 2001;89:661-666.
- [24] Mokhodoeva O, Guseva L, Dogadkin N. Isolation of generator-produced Ra-223 in 0.9-% NaCl solutions containing EDTA for direct radiotherapeutic studies. *J Radioanal Nucl Chem.* 2015;304:449-453.
- [25] Washiyama K, Amano R, Sasaki J, et al. Th-227-EDTMP: a potential therapeutic agent for bone metastasis. *Nucl Med Biol.* 2004;31:901-908.
- [26] Dahle J, Borrebaek J, Melhus KB, et al. Initial evaluation of  $^{227}\text{Th}$ -p-benzyl-DOTA-rituximab for low-dose rate alpha-particle radioimmunotherapy. *Nucl Med Biol.* 2006;33:271-279.
- [27] Ramdahl T, Bonge-Hansen HT, Ryan OB, et al. An efficient chelator for complexation of thorium-227. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26:4318-4321.
- [28] Hassfjell S.  $^{212}\text{Pb}$  generator based on a  $^{228}\text{Th}$  source. *Appl Radiat Isot.* 2001;55:433-439.
- [29] Baidoo KE, Milenic DE, Brechbiel MW. Methodology for labeling proteins and peptides with lead-212. *Nucl Med Biol.* 2013;40:592-599.
- [30] Wick RR, Chmelevsky D, Gossner W.  $^{224}\text{Ra}$ : risk to bone and haematopoietic tissue in ankylosing spondylitis patients. *Strahlentherapie [Sonderb]*. 1985;80:38-44.
- [31] Chappell LL, Dadachova E, Milenic DE, Garmestani K, Wu CC, Brechbiel MW. Synthesis, characterization, and evaluation of a novel bifunctional chelating agent for the lead isotopes Pb-203 and Pb-212. *Nucl Med Biol.* 2000;27:93-100.
- [32] Yong K, Brechbiel MW. Towards translation of  $^{212}\text{Pb}$  as a clinical therapeutic: getting the lead in! *Dalton Trans.* 2011;40:6068-6076.
- [33] Fremlin J. *Health Risks Of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: BEIR-IV*. Washington, DC: National Academies Press; 1988:125-126.
- [34] Li H, Gu YP, Miki J, et al. Malignant transformation of human benign prostate epithelial cells by high LET alpha-particles. *Int J Oncol.*

- 2007;31:537-544.
- [35] Zhou H, Suzuki M, Randers-Pehrson G, et al. Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:14410-14415.
- [36] Bosley RB, Simpson JA. Choice of alpha-probe operating voltage to suit a wide range of conditions. *J Radiol Prot*. 2002;22:293-303.
- [37] Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, et al. Radiation safety considerations for the use of  $^{223}\text{RaCl}_2$  in men with castration-resistant prostate cancer. *Health Phys*. 2014;106:494-504.
- [38] Tagawa ST, Akhtar NH, Osborne J, et al. Phase II trial of  $^{177}\text{Lu}$ -tium radiolabeled anti-PSMA antibody J591 (Lu-177-J591) for metastatic castrate-resistant prostate cancer (metCRPC): survival update and expansion cohort with biomarkers [abstract]. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl):121.
- [39] Guérard F, Gestin JF, Brechbiel MW. Production of [At-211]-as-tatinated radiopharmaceuticals and applications in targeted alpha-particle therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2013;28:1-20.
- [40] McDevitt MR, Ma D, Simon J, Frank RK, Scheinberg DA. Design and synthesis of  $^{225}\text{Ac}$  radioimmunopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot*. 2002;57:841-847.
- [41] Maguire WF, McDevitt MR, Smith-Jones PM, Scheinberg DA. Efficient 1-step radiolabeling of monoclonal antibodies to high specific activity with  $^{225}\text{Ac}$  for alpha-particle radioimmunotherapy of cancer. *J Nucl Med*. 2014;55:1492-1498.
- [42] Altai M, Membreno R, Cook B, Tolmachev V, Zeglis B. Pretargeted imaging and therapy. *J Nucl Med*. 2017;58:1553-1559.
- [43] Lesch HP, Kaikkonen MU, Pikkarainen JT, Yla-Herttuala S. Avidin-biotin technology in targeted therapy. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010;7:551-564.
- [44] Goldenberg DM, Chatal JF, Barbet J, Boerman O, Sharkey RM. Cancer imaging and therapy with bispecific antibody pretargeting. *Update Cancer Ther*. 2007;2:19-31.
- [45] Knight JC, Cornelissen B. Bioorthogonal chemistry: implications for pretargeted nuclear (PET/SPECT) imaging and therapy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4:96-113.
- [46] Frost SH, Back T, Chouin N, et al. Comparison of  $^{211}\text{At}$ -PRIT and  $^{211}\text{At}$ -RIT of ovarian microtumors in a nude mouse model. *Cancer Biother Radiopharm*. 2013;28:108-114.
- [47] Yao Z, Zhang M, Garmestani K, et al. Pretargeted alpha emitting radioimmunotherapy using  $^{213}\text{Bi}$  1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic acid-biotin. *Clin Cancer Res*. 2004;10:3137-3146.
- [48] Lloyd RD, Mays CW, Taylor GN, Atherton DR, Bruenger FW, Jones CW. Radium-224 retention, distribution, and dosimetry in beagles. *Radiat Res*. 1982;92:280-295.
- [49] Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1384-1393.
- [50] Schwartz J, Jaggi JS, O'Donoghue JA, et al. Renal uptake of bismuth-213 and its contribution to kidney radiation dose following administration of actinium-225-labeled antibody. *Phys Med Biol*. 2011;56:721-733.
- [51] Arazi L, Cooks T, Schmidt M, Keisari Y, Kelson I. Treatment of solid tumors by interstitial release of recoiling short-lived alpha emitters. *Phys Med Biol*. 2007;52:5025-5042.
- [52] Cooks T, Tal M, Raab S, et al. Intratumoral  $^{224}\text{Ra}$ -loaded wires spread alphaemitters inside solid human tumors in athymic mice achieving tumor control. *Anticancer Res*. 2012;32:5315-5321.
- [53] Jonasdottir TJ, Fisher DR, Borrebaek J, Bruland OS, Larsen RH. First *in vivo* evaluation of liposome-encapsulated  $^{223}\text{Ra}$  as a potential alpha-particle-emitting cancer therapeutic agent. *Anticancer Res*. 2006;26:2841-2848.
- [54] McLaughlin MF, Woodward J, Boll RA, et al. Gold coated lanthanide phosphate nanoparticles for targeted alpha generator radiotherapy. *PLoS One*. 2013;8:e54531.
- [55] Jaggi JS, Kappel BJ, McDevitt MR, et al. Efforts to control the errant products of a targeted *in vivo* generator. *Cancer Res*. 2005;65:4888-4895.
- [56] Miederer M, Scheinberg DA, McDevitt MR. Realizing the potential of the actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha particle therapy applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:1371-1382.
- [57] Larsen RH, Saxtorph H, Skydsgaard M, et al. Radiotoxicity of the alpha-emitting bone-seeker  $^{223}\text{Ra}$  injected intravenously into mice: histology, clinical chemistry and hematology. *In Vivo*. 2006;20:325-331.
- [58] de Kruijff RM, Wolterbeek HT, Denkova AG. A critical review of alpha radionuclide therapy—how to deal with recoiling daughters? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015;8:321-336.

(收稿日期:2020-10-27)