

α 粒子靶向治疗血液系统恶性肿瘤研究现状

刘康其¹ 周海中¹ 姜玲¹ 汪洁¹ 刘小龙²

¹江苏省苏北人民医院核医学科,扬州 225001;²扬州大学附属医院核医学科,扬州 225001

通信作者:周海中, Email: 769096345@qq.com

【摘要】 血液系统恶性肿瘤对射线较敏感,且多具有较为明确的免疫表型,因而非常适合行放射免疫治疗。发射 β 粒子的¹³¹I 和⁹⁰Y 已经在血液系统恶性肿瘤的放射免疫治疗中取得了一定的成果。与 β 粒子相比,α 粒子有更高的传能线密度、更大的相对生物效应和更短的软组织射程,其在有效地杀伤肿瘤细胞的同时可以减少对正常组织的损伤。该文就血液系统恶性肿瘤 α 粒子靶向治疗的研究现状进行了综述。

【关键词】 血液肿瘤;放射疗法;α 粒子;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00017

Current studies of targeted alpha-particle therapy for hematologic malignancies

Liu Kangqi¹, Zhou Haizhong¹, Jiang Ling¹, Wang Jie¹, Liu Xiaolong²

¹Department of Nuclear Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China;

²Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Zhou Haizhong, Email: 769096345@qq.com

【Abstract】 Hematological malignancies are suitable diseases for radioimmunotherapy because of their high sensitivity to radiation and well-defined immunophenotypes. Beta emitters like ¹³¹I and ⁹⁰Y have achieved some outcomes in radioimmunotherapy of hematological malignancies. Compared with beta particles, alpha particles have higher linear energy transfer, greater relative biological effects and shorter range, which give alpha particles the ability to kill tumor cells more effectively with less damage to normal tissue. This review summarizes the current studies of targeted alpha-particle therapy in hematological malignancies.

【Key words】 Hematologic neoplasms; Radiotherapy; Alpha particles; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00017

血液系统恶性肿瘤的发生率一直居高不下,在我国以非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)最多见,其发生率和死亡率均位于恶性肿瘤的第 10 位^[1]。近年来,免疫治疗在血液系统疾病中的应用逐渐成为研究热点。放射免疫治疗是将放射性核素标记的单克隆抗体(简称单抗)直接送至肿瘤细胞的位置,其不仅能发挥免疫治疗效用,还可利用射线杀伤肿瘤细胞。美国食品与药品监督管理局已经批准使用⁹⁰Y-替伊莫单抗和¹³¹I-托西莫单抗治疗 CD20 阳性的 NHL^[2]。¹³¹I 和⁹⁰Y 发射的 β 粒子软组织射程较长,有时会导致骨髓抑制,在剂量较大时甚至产生严重的心肺毒性^[3]。与 β 粒子相比,α 粒子在疗效和安全性方面都具有独特的优势。目前研究得较多的 α 粒子能量为 4~9 MeV,是临床常用 β 粒子的 1 000 倍^[4]。α 粒子和 β 粒子的软组织射程分别为 50~100 μm 和 0.5~5 mm,因此 α 粒子在单位路径上释放的能量可达到 β 粒子的 400~500 倍^[5]。此外,由于具有高传能线密度(linear energy transfer, LET),α 粒子可以引起大量不可修复的 DNA 双链断裂损伤,且这种损伤不受传统的细胞抵抗机制影响,乏氧细胞及富氧细胞均对 α 粒子敏感^[6]。α 粒子的细胞毒性是 β 粒子的 5~100 倍^[7]。

目前用于 α 粒子靶向治疗(targeted alpha-particle therapy, TAT)的核素(表 1)中,以²²⁵Ac、²¹¹At 和²¹³Bi 的研究最多。²¹³Bi

衰变过程相对简单,安全性高,但其半衰期较短。与²¹³Bi 相比,²²⁵Ac 细胞毒性强且半衰期更长,但缓慢显著的释放会引起肾毒性^[8]。²¹¹At 半衰期适中,衰变过程简单,且可用回旋加速器制备,有很好的应用前景。本文对血液系统恶性肿瘤 TAT 的研究现状进行综述。

表 1 常见的用于 α 粒子靶向治疗的核素

核素	射线	半衰期	粒子能量 (MeV)	软组织射程 (μm)
²¹³ Bi	1α、2β、3γ	45.6 min	8.35	40~100
²²⁵ Ac	4α、2β、2γ	9.92 d	5.8~8.4	50~90
²¹² Pb	1α、2β	10.64 h	5.9~8.8	40~100
²¹¹ At	1α、1γ	7.4 h	6.8	55~80
²²⁷ Th	5α、2β、5γ	18.7 d	5.7~7.4	50~70

一、动物实验

1. 血液系统肿瘤 TAT。NHL 细胞可以通过重组人 B 细胞淋巴瘤-特大(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)和 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)的过表达引起凋亡调节缺陷,其重要的机制之一是通过阻止胱天蛋白的活化抑制细胞凋亡^[9-10]。Roscher 等^[11]的研究显示,²¹¹At-利妥昔单抗可以降低 Bcl-xL 和 XIAP 的表达,进而

逆转对放射或化疗不敏感的 CD20 阳性 NHL 细胞,有效地诱导细胞凋亡。研究显示,²¹²Pb-利妥昔单抗、²²⁷Th-利妥昔单抗和²¹²Pb-NNV003 都对 NHL 小鼠有很好的疗效^[12],较发射 β 粒子的⁹⁰Y 优势明显^[13]。在 1 项针对 B 细胞淋巴瘤微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 的研究中^[14],经²¹¹At-B10-1F5 治疗的 MRD 小鼠的存活率明显高于有明显肿块的小鼠,这表明 α 粒子治疗可能更适合于 MRD。

²¹³Bi-抗 CD38 单抗在多个多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 细胞株中可以诱导 DNA 双链断裂,导致细胞凋亡、细胞周期阻滞、有丝分裂阻滞以及有丝分裂灾难,其抗肿瘤作用与 CD38 表达水平相关^[2]。²¹³Bi-抗 CD38 单抗、²¹²Pb-达雷木单抗都可以显著延长 MM 小鼠的总生存 (overall survival, OS) 或中位生存时间,对 MRD 的效果尤其显著^[15-17]。

TAT 用于白血病的动物实验也取得了令人满意的结果。使用²¹¹At 标记的单抗可以明显延长 CD123 阳性的急性髓细胞性白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 小鼠的中位生存时间^[18]。Oriuchi 等^[19]研究了²¹¹At 标记的单抗体在 AML 小鼠体内的分布,与¹³¹I-趋化因子 (C-X-C 基元) 受体 4 [chemokine (C-X-C motif) receptor 4, CXCR4] 单抗相比,²¹¹At-CXCR4 单抗从血液中清除的速度更快,但是在甲状腺和胃的摄取都更高。研究者认为甲状腺和胃的高摄取表明²¹¹At 与 CXCR4 单抗的结合不够稳定。

2. 造血细胞移植 (hematopoietic cell transplantation, HCT) 的预处理。HCT 前进行预处理的目的是最大限度地清除或降低肿瘤负荷和 (或) 提供足够的免疫抑制以避免移植物排斥^[20]。传统的骨髓性预处理方案由超致死剂量的全身照射 (total body irradiation, TBI) 和 (或) 无毒性叠加的联合化疗组成^[20]。以 TBI 为基础的预处理方案毒性大,目前临床上很少使用。为了提高预处理方案的安全性,以 TAT 代替 TBI 进行预处理的方案进入人们的视野。研究表明,用²¹³Bi-抗 CD45 单抗或²¹¹At-抗 CD45 单抗进行预处理可使实验犬获得稳定的移植,甚至延长白血病小鼠的 OS,但存在实验犬肝功能损伤的问题^[21-23]。Bethge 等^[24]使用小剂量多次给药的方法,在获得稳定移植的同时成功地降低了肝功能损伤的发生率。有学者提出骨髓来源的造血祖细胞有修复辐射诱导的肝功能损伤的能力^[25]。在²¹¹At-抗 CD45 单抗预处理后进行干细胞移植,实验犬肝功能损伤的发生率较移植前明显减低,这一结果印证了上述猜想^[22]。

3. 靶向放射免疫治疗 (pretargeted radioimmunotherapy approaches, PRIT)。PRIT 旨在提高放射免疫治疗的靶向性,减轻放射免疫治疗对正常组织的损害并进一步提高疗效。PRIT 实现的基础是链霉素亲和素与生物素的高亲和力,具体方法是:先注射链霉素亲和素抗体,再用清洗剂去除循环中的多余抗体,最后再注射放射性核素标记的生物素^[26]。使用 PRIT 方法,²¹³Bi-抗 CD25 单抗可以延长成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL) 小鼠的 OS^[27]。同样使用 PRIT 方法,²¹³Bi-抗 CD45 单抗的疗效明显优于⁹⁰Y-抗 CD45 单抗^[28]。

二、临床研究

1. ²¹³Bi-林妥珠单抗。Jurcic 等^[29]开展了²¹³Bi-林妥珠单抗治疗 AML 的 I 期临床试验。静脉注射 ²¹³Bi-林妥珠单抗

(按体质量 10.36 ~ 37.0 MBq/kg) 后,药物迅速到达骨髓、肝脏和脾脏,与研究者此前进行的¹³¹I/⁹⁰Y-林妥珠单抗的实验数据相比,²¹³Bi 的靶器官吸收剂量与全身吸收剂量之比是前者的 1 000 倍。该研究共纳入 18 例患者,有 14/18 的患者在经过²¹³Bi-林妥珠单抗治疗后骨髓原细胞减少,14/15 的患者外周血原始细胞减少。在随访过程中没有临床完全缓解的患者,但考虑到所有试验对象均为难治或复发的 AML 患者,仍然可认为疗效是令人满意的。患者在治疗后都出现了骨髓抑制,其中有 17 例是 III ~ IV 级白细胞减少。研究者认为大部分血细胞减少是治疗引起的原始细胞清除导致的,所有患者的白细胞都能自行恢复也印证了这一观点。非血液学毒性方面,仅出现了 1 ~ 2 级肝功能异常,并能在 2 周内恢复。Rosenblat 等^[30]进行了阿糖胞苷联合²¹³Bi-林妥珠单抗 (按体质量 18.5 ~ 46.25 MBq/kg) 治疗 AML 的研究 (I / II 期试验)。在阿糖胞苷治疗后、²¹³Bi-林妥珠单抗治疗前,61.9% (13/21) 的患者出现骨髓原始细胞降低,在进行治疗后百分比增加到 76.2% (16/21)。治疗过程中最常见的不良反应仍然是骨髓抑制,其次是肝功能损伤; III ~ IV 级中性粒细胞减少发生率为 9/10, III ~ IV 级血小板减少发生率为 15/15, III ~ IV 级肝功能异常发生率为 16.1% (5/31)。

2. ²²⁵Ac-林妥珠单抗。²¹³Bi 过短的半衰期是限制其临床应用的重要因素。相较之下,半衰期 9.92 d 的²²⁵Ac 有着更好的应用前景。在进行过²¹³Bi-林妥珠单抗治疗的研究后, Jurcic 等^[31]又进行了 1 项纳入 15 例患者的²²⁵Ac-林妥珠单抗治疗复发或难治性 AML 的 I 期临床试验。²²⁵Ac-林妥珠单抗 (按体质量 18.5 ~ 148.0 kBq/kg) 治疗后,9/14 的患者外周血原始细胞减少,8/12 的患者骨髓原细胞减少,其中有 6 例骨髓原细胞减少超过 50%。后续的研究患者数增加到 18 例,外周血原始细胞和骨髓原细胞减少百分比分别为 10/16 和 10/15^[32]。²²⁵Ac-林妥珠单抗治疗的不良反应与²¹³Bi 相似: 15 例患者中有 11 例出现骨髓抑制,4 例出现短暂的 III ~ IV 级肝功能损伤^[31]。

Jurcic 等^[33]也进行了阿糖胞苷联合²²⁵Ac-林妥珠单抗 (按体质量 18.5 ~ 74.0 kBq/kg) 治疗 AML 的多中心 I 期临床试验。该试验中,骨髓原细胞减少的发生率为 11/14,临床好转的发生率为 5/18。分别有 5/18 和 9/18 的患者出现了 III ~ IV 级中性粒细胞减少和血小板减少。该研究认为外周血原始细胞计数是²²⁵Ac-林妥珠单抗治疗 AML 疗效的相关因素^[33],外周血原始细胞计数 $< 2 \times 10^5 / L$ 的患者疗效远优于计数 $\geq 200 \times 10^5 / L$ 的患者。研究者认为这是由于外周血中过多的抗体与林妥珠单抗结合,导致作用于骨髓的剂量相应减少。

老年 AML 患者的治疗一直是令临床困扰的问题,不适合进行诱导化疗的老年患者 5 年生存率不足 10%^[34]。Atallah 等^[34]开展了 1 项针对 60 岁及以上老年人的 II 期临床试验。研究共纳入 40 例患者,第 1 组 13 例接受按体质量 74 kBq/kg ²²⁵Ac-林妥珠单抗治疗,第 2 组 27 例接受按体质量 55.5 kBq/kg ²²⁵Ac-林妥珠单抗治疗。第 1 组有 9/13 的患者出现临床好转,第 2 组有 22.2% (6/27) 的患者出现临床好转。患者均出现了骨髓抑制,2 组持续 6 周以上 IV 级血小板减低的占比分别是 6/13 和 30% (8/27)。由此可见,更小的剂量可以减轻骨髓毒性,但同时也会对治疗效果带来不好的影响。

三、总结与展望

TAT 在血液系统恶性肿瘤的治疗中具有显著优势。多个体外实验证实 α 粒子可以有效地诱导 NHL、MM 以及 AML 细胞凋亡^[11,15], 并可以逆转 CD20 阳性 NHL 细胞对化疗和放射的不敏感^[11]。与 β 粒子相比, 小鼠对 α 粒子的耐受性也明显更强, 经过 TAT 的小鼠可以获得更长的 OS^[13,35]。在 HCT 预处理以及 PRIT 的应用方面, TAT 同样展现出了其优越性。目前 TAT 相关的临床试验主要是 ²¹³Bi/²²⁵Ac-林妥珠单抗治疗 AML 的 I、II 期临床实验, TAT 对 AML 的疗效较好, 但其可能带来的骨髓抑制和肝功能损伤不可忽视。

然而, TAT 仍然存在不足之处。首先, α 粒子获得困难、价格昂贵, 全球只有少数机构能够生产用于医学研究的 α 粒子^[36]。四川大学核科学技术研究所引进的美国 TCC CS-30 回旋加速器可以进行 ²¹¹At 制备, 但每年的产量有限^[37]。我国若要在 α 粒子研究领域取得更大的成果, 需要加大在生产设备上的投入。其次, 如果无法保证高靶向性, 则不仅不能保证 α 粒子疗效, 其高细胞毒性也可能造成正常组织的损伤。此外, 由于软组织射程很短, α 粒子对存在明显肿块的肿瘤的疗效远不及对 MRD 的效果^[14]。这些特点在一定程度上制约了 TAT 的发展。但是随着材料科学技术的不断进步, 有了更多将 α 粒子送往肿瘤组织的方法, 如使用自组装泡囊、脂质体等材料封装 α 粒子。PRIT 通过清除循环中的多余抗体也可以提高 α 粒子靶向性。

总之, TAT 对血液系统恶性肿瘤相较于传统方法具备一定的优势, 并逐渐成为研究热点, 未来需要更多大样本量研究进一步探讨 TAT 在血液系统恶性肿瘤治疗中的应用价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘康其: 论文选题与撰写; 周海中: 选题审核、论文修改; 姜玲、汪洁、刘小龙: 文献检索、资料分析

参 考 文 献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤诊疗指南 2022 [M]. 人民卫生出版社, 2022: 1. Task Force on guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) lymphoid malignancies [M]. People's Medical Publishing House, 2022: 1.
- [2] Jurcic JG. Targeted alpha-particle therapy for hematologic malignancies [J]. Semin Nucl Med, 2020, 50 (2): 152-161. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2019.09.002.
- [3] Gopal AK, Gooley TA, Maloney DG, et al. High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma: a multivariable cohort analysis [J]. Blood, 2003, 102 (7): 2351-2357. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0622.
- [4] McDevitt MR, Sgouros G, Sofou S. Targeted and nontargeted α -particle therapies [J]. Annu Rev Biomed Eng, 2018, 20: 73-93. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120931.
- [5] 朱梦琴, 杨梦蝶, 余飞. α 核素治疗联合免疫疗法治疗肿瘤的机制及研究进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42 (7): 424-427. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201230-00463. Zhu MQ, Yang MD, Yu F. Mechanism and research progress of cancer treatment by α -therapy combined with immunotherapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42 (7): 424-427. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201230-00463.
- [6] 杨卫东, 汪静. α 射线肿瘤核素靶向治疗新进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41 (9): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139. Yang WD, Wang J. Progress of α ray labeled probes in tumor targeted radionuclide therapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41 (9): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139.
- [7] Couturier O, Supiot S, Degraef-Mouglin M, et al. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32 (5): 601-614. DOI: 10.1007/s00259-005-1803-2.
- [8] Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, et al. α -Emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies—part 2 [J]. J Nucl Med, 2018, 59 (7): 1020-1027. DOI: 10.2967/jnumed.117.204651.
- [9] Muris JJ, Gillessen SA, Vos W, et al. Immunohistochemical profiling of caspase signaling pathways predicts clinical response to chemotherapy in primary nodal diffuse large B-cell lymphomas [J]. Blood, 2005, 105 (7): 2916-2923. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2716.
- [10] Küppers R, Klein U, Schwering I, et al. Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling [J]. J Clin Invest, 2003, 111 (4): 529-537. DOI: 10.1172/JCI16624.
- [11] Roscher M, Hormann I, Leib O, et al. Targeted alpha-therapy using [Bi-213] anti-CD20 as novel treatment option for radio- and chemoresistant non-Hodgkin lymphoma cells [J]. Oncotarget, 2013, 4 (2): 218-230. DOI: 10.18632/oncotarget.817.
- [12] Durand-Panteix S, Monteil J, Sage M, et al. Preclinical study of ²¹²Pb alpha-radioimmunotherapy targeting CD20 in non-Hodgkin lymphoma [J]. Br J Cancer, 2021, 125 (12): 1657-1665. DOI: 10.1038/s41416-021-01585-6.
- [13] Dahle J, Borrebaek J, Jonasdottir TJ, et al. Targeted cancer therapy with a novel low-dose rate alpha-emitting radioimmunoconjugate [J]. Blood, 2007, 110 (6): 2049-2056. DOI: 10.1182/blood-2007-01-066803.
- [14] Green DJ, Shadman M, Jones JC, et al. Astatine-211 conjugated to an anti-CD20 monoclonal antibody eradicates disseminated B-cell lymphoma in a mouse model [J]. Blood, 2015, 125 (13): 2111-2119. DOI: 10.1182/blood-2014-11-612770.
- [15] Quelven I, Monteil J, Sage M, et al. ²¹²Pb α -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] Teiluf K, Seidl C, Blechert B, et al. α -Radioimmunotherapy with ²¹³Bi-anti-CD38 immunoconjugates is effective in a mouse model of human multiple myeloma [J]. Oncotarget, 2015, 6 (7): 4692-4703. DOI: 10.18632/oncotarget.2986.
- [17] O'Steen S, Comstock ML, Orozco JJ, et al. The α -emitter astatine-211 targeted to CD38 can eradicate multiple myeloma in a disseminated disease model [J]. Blood, 2019, 134 (15): 1247-1256. DOI: 10.1182/blood.2019001250.
- [18] Laszlo GS, Orozco JJ, Kehret AR, et al. Development of [²¹¹At] astatine-based anti-CD123 radioimmunotherapy for acute leukemias and other CD123+ malignancies [J]. Leukemia, 2022, 36 (6): 1485-1491. DOI: 10.1038/s41375-022-01580-7.
- [19] Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, et al. Possibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using

- ²¹¹At-CXCR4 monoclonal antibody [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6810. DOI:10.1038/s41598-020-63557-9.
- [20] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 927-934. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.011.
- Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group, Society of Hematology at Chinese Medical Association; Chinese Union of Lymphoma Research, Chinese Society of Clinical Oncology. The Chinese expert consensus on hematopoietic stem cell transplantation for malignant lymphoma(2018)[J]. *Chin J Oncol*, 2018, 40(12): 927-934. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.011.
- [21] Sandmaier BM, Bethge WA, Wilbur DS, et al. Bismuth 213-labeled anti-CD45 radioimmunoconjugate to condition dogs for nonmyeloablative allogeneic marrow grafts [J]. *Blood*, 2002, 100(1): 318-326. DOI:10.1182/blood-2001-12-0322.
- [22] Chen Y, Kornblit B, Hamlin DK, et al. Durable donor engraftment after radioimmunotherapy using α -emitter astatine-211-labeled anti-CD45 antibody for conditioning in allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2012, 119(5): 1130-1138. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380436.
- [23] Orozco JJ, Bäck T, Kenoyer A, et al. Anti-CD45 radioimmunotherapy using ²¹¹At with bone marrow transplantation prolongs survival in a disseminated murine leukemia model [J]. *Blood*, 2013, 121(18): 3759-3767. DOI:10.1182/blood-2012-11-467035.
- [24] Bethge WA, Wilbur DS, Storb R, et al. Radioimmunotherapy with bismuth-213 as conditioning for nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in dogs: a dose deescalation study [J]. *Transplantation*, 2004, 78(3): 352-359. DOI: 10.1097/01.tp.0000128853.62545.b2.
- [25] Harb R, Xie G, Lutzko C, et al. Bone marrow progenitor cells repair rat hepatic sinusoidal endothelial cells after liver injury [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 704-712. DOI:10.1053/j.gastro.2009.05.009.
- [26] Axworthy DB, Reno JM, Hylarides MD, et al. Cure of human carcinoma xenografts by a single dose of pretargeted yttrium-90 with negligible toxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(4): 1802-1807. DOI:10.1073/pnas.97.4.1802.
- [27] Zhang M, Yao Z, Garmestani K, et al. Pretargeting radioimmunotherapy of a murine model of adult T-cell leukemia with the alpha-emitting radionuclide, bismuth 213 [J]. *Blood*, 2002, 100(1): 208-216. DOI:10.1182/blood-2002-01-0107.
- [28] Pagel JM, Kenoyer AL, Bäck T, et al. Anti-CD45 pretargeted radioimmunotherapy using bismuth-213: high rates of complete remission and long-term survival in a mouse myeloid leukemia xenograft model [J]. *Blood*, 2011, 118(3): 703-711. DOI:10.1182/blood-2011-04-347039.
- [29] Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100(4): 1233-1239.
- [30] Rosenblat TL, McDevitt M R, 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.
- [31] Jurcic JG, Rosenblat TL, McDevitt MR, et al. Phase I trial of the targeted alpha-particle nano-generator Actinium-225 (²²⁵Ac)-lintuzumab (Anti-CD33; HuM195) in acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2011, 118(21): 768. DOI:10.1182/blood.V118.21.768.768.
- [32] Rosenblat TL, McDevitt MR, Carrasquillo JA, et al. Treatment of patients with acute myeloid leukemia with the targeted alpha-particle nanogenerator Actinium-225-lintuzumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2030-2037. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3712.
- [33] Jurcic JG, Levy MY, Park JH, et al. Phase I trial of targeted alpha-particle therapy with Actinium-225 (²²⁵Ac)-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.
- [34] Atallah E, Berger M, Jurcic J, et al. A phase 2 study of actinium-225 (²²⁵Ac)-lintuzumab in older patients with untreated acute myeloid leukemia (AML) [J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2019, 50(Suppl): S37. DOI:10.1016/j.jmir.2019.03.113.
- [35] Chérel M, Gouard S, Gaschet J, et al. ²¹³Bi radioimmunotherapy with an anti-mCD138 monoclonal antibody in a murine model of multiple myeloma [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(9): 1597-1604. DOI:10.2967/jnumed.112.111997.
- [36] Seidl C. Radioimmunotherapy with α -particle-emitting radionuclides [J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(4): 431-458. DOI:10.2217/imt.14.16.
- [37] 刘宁, 杨远友, 金建南, 等. 基于 CS-30 回旋加速器的同位素研制及应用 [J]. *同位素*, 2012, 25(3): 189-192.
- Liu N, Yang YY, Jin JN, et al. Preparation of radioactive isotopes by CS-30 cyclotron and their applications [J]. *J Isot*, 2012, 25(3): 189-192.

(收稿日期:2023-01-29)