

## 加速器时代下的核医学诊疗一体化核素及其应用

石金水<sup>1</sup> 陈正国<sup>2</sup> 杜洋<sup>3</sup> 周莉<sup>2</sup> 刘宇<sup>3</sup> 朱鹏飞<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国工程物理研究院流体物理研究所, 绵阳 621900; <sup>2</sup>国家卫生健康委核技术医学转化重点实验室、绵阳市中心医院核医学科, 绵阳 621000; <sup>3</sup>四川玖谊源粒子科技有限公司, 绵阳 621000

通信作者: 陈正国, Email: maiwang324@163.com

**【摘要】** 加速器辐照是放射性核素制备的主要方式之一, 近年来随着核医学诊疗一体化的发展对加速器放射性核素的制备提出了新的需求。该文将目前可用加速器制备的诊疗核素及核素对分为 3 种类型: 诊疗一体化的核素、同一元素及不同元素的诊疗核素对, 介绍了部分核素及核素对的物理性质和目前的应用现状, 分析了目前我国加速器制备的放射性核素在应用中面临的问题, 并对加速器生产放射性核素诊疗一体化的应用前景进行展望。

**【关键词】** 放射性同位素; 精准医学; 回旋加速器; 发展趋势

DDOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220802-00252

### Application of theranostic nuclide in the era of accelerator

Shi Jinshui<sup>1</sup>, Chen Zhengguo<sup>2</sup>, Du Yang<sup>3</sup>, Zhou Li<sup>2</sup>, Liu Yu<sup>3</sup>, Zhu Pengfei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Fluid Physics, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, China; <sup>2</sup>NHC Key Laboratory of Nuclear Technology Medical Transformation, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China; <sup>3</sup>Longevous Beam Technology Co. Ltd., Mianyang 621000, China

Corresponding author: Chen Zhengguo, Email: maiwang324@163.com

**【Abstract】** Irradiation based on accelerator is the main method of radionuclide production. In recent years, with the development of theranostics of nuclear medicine, there is a new demand for the preparation of accelerator radionuclides. In this paper, the nuclides and nuclide pairs of theranostics prepared by accelerators are divided into the three categories: nuclides of theranostics, nuclide pairs of theranostics of same element and different elements. The physical properties and current applications of some nuclides and nuclide pairs are introduced. The problems in the application of accelerator radionuclides preparation in China are analyzed, and the application prospect of the integration of accelerator radionuclides diagnosis and treatment is prospected.

**【Key words】** Radioisotopes; Precision medicine; Cyclotrons; Trends

DDOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220802-00252

核医学诊疗数量近年来在全球范围内持续快速增长, 放射性药物在核医学诊疗中的作用日益凸显。医用放射性核素是核医学诊断和治疗的基础, 其来源主要为核反应堆辐照、核燃料提取、发生器制备和加速器辐照<sup>[1]</sup>。加速器具有加速粒子种类多、生产的核素比活度高、无载体等特点, 同时加速器建设周期短、建设成本低, 适合安装于医疗机构中。目前, 全球约有 3 000 台小型回旋加速器用于正电子核素的生产, 基于加速器生产的放射性核素有上百种, 小型质子回旋加速器依然是<sup>18</sup>F、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N 等诊断类核素制备的主要方式。

国际上基于加速器开展了大量的医用放射性核素的研究工作, 包括新型诊断类核素(<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>68</sup>Ga 等)和治疗类核素(<sup>225</sup>Ac、<sup>211</sup>At、<sup>149</sup>Tb 等)的制备。我国加速器制备医用放射性核素技术也快速发展。北京大学肿瘤医院、原子高科股份有限公司基于质子回旋加速器开展了<sup>64</sup>Cu 制备工作, 通过质子轰击高纯度<sup>64</sup>Ni 得到放射性核纯度高达 99% 的<sup>64</sup>Cu<sup>[2]</sup>; 四川大学、中国原子能科学研究院分别利用 CS-30 回旋加速器 13 MeV 的氘核、CYCLONE-30 回旋加速器 15.5 MeV 的质

子轰击<sup>89</sup>Y 靶, 得到放射性核纯度大于 99% 的<sup>89</sup>Zr<sup>[3]</sup>。北京大学与中国原子能科学研究院利用 100 MeV 回旋加速器, 采用 2 μA、100 MeV 的质子轰击<sup>232</sup>Th 制备了 22.9 MBq 的<sup>225</sup>Ac<sup>[4]</sup>; 中国工程物理研究院流体物理研究所目前拟采用花瓣电子回旋加速器, 以<sup>226</sup>Ra 为原材料, 利用<sup>226</sup>Ra(γ, n)<sup>225</sup>Ac 光核反应实现<sup>225</sup>Ac 的制备。但总体而言, 我国利用加速器制备治疗类核素尚处于起步阶段。

本文主要介绍加速器生产的新型诊疗一体化医用放射性核素的物理性质及其应用现状, 分析存在的问题, 并就其发展进行展望。

### 一、核素诊疗一体化

1998 年, John Funkhouser 首次提出诊疗一体化(theranostics)概念。核医学诊疗一体化是指将诊断、治疗性放射性核素与化学结构相同或相似的分子靶点结合, 形成配对的诊断/治疗放射性核素药物用于疾病的诊断与治疗<sup>[5]</sup>, 即“见我所治, 治我所见”。高亲和力及特异性的分子靶点确保了放射性核素药物诊断和治疗的靶向性。诊断性放射性药物

通过释放  $\gamma$  射线或正电子进行 SPECT 或 PET 显像,用于预测治疗性放射性药物的生物分布及辐射剂量等。治疗性放射性核素药物则通过释放  $\alpha$  粒子、 $\beta^-$  粒子或俄歇电子进行内照射治疗。诊疗一体化在核医学并不陌生,几十年来  $^{131}\text{I}$  一直被用于诊断、治疗甲状腺疾病。近年来,以  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  为代表的配对放射性核素药物成功应用于神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)和转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC),并促进核医学诊疗一体化的快速发展<sup>[6]</sup>。

## 二、常用诊疗核素及核素对的应用

1. 具有诊断与治疗属性的核素有  $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$  等。(1)  $^{47}\text{Sc}$ 。半衰期 3.35 d,发射  $\beta^-$  与  $\gamma$  射线,其化学和物理特性与  $^{177}\text{Lu}$  相似,低能  $\beta^-$  射线更适合体积较小的肿瘤及转移灶治疗<sup>[7]</sup>,体外以及动物实验表明  $^{47}\text{Sc}$ -叶酸(folate)在肿瘤治疗中的疗效与  $^{177}\text{Lu}$  相当,其较短的半衰期可减少不良反应<sup>[8-9]</sup>。 $^{47}\text{Sc}$ -生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)类似物在 NEN 的动物实验中也显示出高摄取,同时其发射的  $\gamma$  射线可在治疗期间进行 SPECT 显像<sup>[7]</sup>。

(2)  $^{64}\text{Cu}$ 。半衰期 12.7 h,具有正电子、 $\beta^-$  与电子俘获 3 种衰变方式,正电子用于 PET 显像, $\beta^-$  与电子俘获则用于治疗,电子俘获还导致俄歇电子的释放,这是用于治疗的另 1 个优势,正是因为上述独特的核衰变特征, $^{64}\text{Cu}$  被认为是 1 种理想的诊疗一体化核素。国际原子能机构(International Atomic Energy Agency, IAEA)为此发起 1 个关于“铜-64 放射性药物治疗应用”的协调研究项目,该项目主要是对  $^{64}\text{CuCl}_2$  作为治疗放射性药物进行临床前、剂量测定和临床应用方面的研究<sup>[10]</sup>。

(3)  $^{67}\text{Cu}$ 。半衰期 61.8 h,发射  $\beta^-$  与  $\gamma$  射线,分别用于内照射治疗与 SPECT 显像。 $^{67}\text{Cu}$  已用于前列腺癌、NEN 以及神经母细胞瘤研究<sup>[11-12]</sup>。

(4)  $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 。发射  $\gamma$  射线和俄歇电子,由于受半衰期、 $\gamma$  射线与俄歇电子优势占比等因素的影响,这些核素多用于显像而不是治疗,比如  $^{123}\text{I}$  主要发射  $\gamma$  射线,半衰期为 13.2 h,更适用于甲状腺疾病诊断,尚未显示这种短半衰期核素在甲状腺癌治疗中的有效性。

同时具有显像与治疗属性的核素是最理想的诊疗一体化核素,一次性将其引入体内可直观显示放射性核素分布、浓聚程度,并进行治疗。此类核素以  $\beta^-$ 、 $\gamma$  射线为主, $\beta^-$  射线用于治疗,而  $\gamma$  射线则用于常见设备 SPECT 的显像。但  $\beta^-$  射线属于低线性能量转移(linear energy transfer, LET)射线,主要诱导 DNA 单链断裂和分散的双链断裂,因此细胞毒性较低,已有报道显示  $\beta^-$  射线治疗后产生耐药性。而 SPECT 显像的空间分辨率及信噪比较低,限制了  $\gamma$  射线的进一步应用。实际上放射性核素显像或治疗能力是根据射线类型、能量、物理半衰期等因素共同决定,能同时发射适合显像及治疗射线的核素非常有限。

2. 同一元素核素有钪( $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ )、镧( $^{133}\text{La}/^{135}\text{La}$ )、铽( $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}/^{149}\text{Tb}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ )、铜( $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ )、钴( $^{55}\text{Co}/^{58}\text{Co}^m$ )、铅( $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ )等。(1)  $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$  核素对。 $^{44}\text{Sc}$  半衰期 3.97 h,与常用的显像核素  $^{68}\text{Ga}$ (半衰期 68 min)相比, $^{44}\text{Sc}$  更适合药代动力学研究,且较长半衰期也更适合长距离运输。 $^{47}\text{Sc}$  理

化性质及临床应用上文已有介绍。

(2)  $^{133}\text{La}/^{135}\text{La}$  核素对。 $^{133}\text{La}$  半衰期与  $^{44}\text{Sc}$  接近,约 3.9 h,有研究显示其 PET 图像空间分辨率明显优于  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ <sup>[13]</sup>,除与  $^{135}\text{La}$  组成配对核素外,也可与  $^{225}\text{Ac}$  配对,用于 mCRPC 显像<sup>[14]</sup>。 $^{135}\text{La}$  半衰期 18.9 h,发射俄歇电子,更有利于靶点小于 1 个细胞直径的内部靶向治疗,并可减少不良反应<sup>[15]</sup>,La 与常用的螯合剂都有强大的螯合作用从而利于标记。

(3) Tb。其独特之处在于有 4 种医用放射性核素。 $^{152}\text{Tb}$  半衰期 17.5 h,用于 PET 显像; $^{155}\text{Tb}$  半衰期 5.32 d,用于 SPECT 显像; $^{149}\text{Tb}$  半衰期 4.12 h、 $^{161}\text{Tb}$  半衰期 6.89 d,两者分别发射  $\alpha$  和  $\beta^-$  射线用于治疗。动物实验显示  $^{152}\text{Tb}$ -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)-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(1-Nal3-octreotide, NOC)在组织中的生物学行为及分布与  $^{177}\text{Lu}$ -DOTANOC 高度一致,且靶/非靶比值高<sup>[16]</sup>。 $^{155}\text{Tb}$  比  $^{111}\text{In}$  有更好的空间分辨率,动物实验显示  $^{155}\text{Tb}$  通过 DOTA 连接的多肽分子探针注射后 4 h、2 d、3 d 显像质量仍然很高,甚至可以显示腹部的小病变,因此建议用  $^{155}\text{Tb}$  取代  $^{111}\text{In}$ <sup>[17]</sup>。 $^{149}\text{Tb}$  是为数不多的  $\alpha$  放射治疗的候选核素之一,与  $^{225}\text{Ac}$  不同, $^{149}\text{Tb}$  衰变链中没有子  $\alpha$  发射体,这意味着不会导致过量的辐射。体内实验表明  $^{149}\text{Tb}$  标记利妥昔单抗克隆抗体可有效杀伤单个淋巴瘤细胞<sup>[18]</sup>。 $^{149}\text{Tb}$ -DOTA-folate 在动物实验的研究中也显示出对癌症的明确疗效<sup>[19]</sup>。而基于 DOTA、二乙烯三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)等双功能螯合剂进行的 Tb 标记方法已经得到了很好的发展,这也是  $^{149}\text{Tb}$  相对于  $^{211}\text{At}$  和  $^{223}\text{Ra}$  的明显优势。 $^{161}\text{Tb}$  除发射  $\beta^-$  射线外,还发射俄歇电子用于治疗,这种联合疗法对肿瘤的抑制效果明显好于  $^{177}\text{Lu}$ ,且不会造成对肾脏的额外损伤,其发射的  $\gamma$  射线可用于 SPECT 显像。正是由于上述特性,IAEA 决定继续开展 Tb 的相关研究<sup>[18]</sup>。

(4)  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$  核素对。 $^{64}\text{Cu}$  半衰期 12.7 h,因此可进行延迟显像<sup>[20]</sup>。研究显示  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)图像质量可与  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 图像质量媲美,并且延迟显像可提高肝脏病灶检出的灵敏度,具有很高的靶/非靶比值,可用作  $^{67}\text{Cu}$ -肽受体放射性核素治疗前瞻性剂量研究<sup>[21]</sup>。 $^{67}\text{Cu}$  半衰期 61.8 h,适合内照射治疗。研究表明  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$  标记 SSTR 类似物已用于 NEN 诊疗, $^{67}\text{Cu}$  与  $^{177}\text{Lu}$  对 NEN 有相似的治疗效果<sup>[22]</sup>。 $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$  也用于神经母细胞瘤、前列腺癌等研究,目前处于动物实验阶段<sup>[11-12]</sup>。

(5)  $^{55}\text{Co}/^{58}\text{Co}^m$  核素对。 $^{55}\text{Co}$  半衰期 17.53 h,研究显示  $^{55}\text{Co}$ -DOTATATE 显像的靶/非靶比值高于  $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ <sup>[23]</sup>。 $^{58}\text{Co}^m$  半衰期 9.1 h,其细胞杀伤率明显高于  $^{111}\text{In}$  和  $^{177}\text{Lu}$ ,并表现出较高的特异性摄取, $^{58}\text{Co}^m$  可能成为治疗播散性肿瘤及转移灶的更有效核素<sup>[24]</sup>。

(6)  $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$  核素对。 $^{203}\text{Pb}$  半衰期 51.9 h,半衰期较长,显像应用较少。 $^{212}\text{Pb}$  的治疗研究稍多,已被用于治疗转移性 NEN 临床试验,有望成为治疗转移性 NEN 的突破性替代方案<sup>[25]</sup>。

同一元素组成的诊疗一体化核素对具有相同化学结构,可使用相同标记方法,在体内生物学分布一致,因此有着广

泛的应用前景。上述核素对的显像核素以  $\beta^+$  射线为主,用于 PET 显像,与 SPECT 相比前者具有灵敏度高、空间分辨率好、图像对比度好等优点。治疗核素仍然以  $\beta^-$  射线为主,同样存在  $\beta^-$  射线的优缺点。此类核素对是同一元素的不同同位素或同质异能素,因此在实际应用中,需要分次给药,显像与治疗分开进行。此外,这些核素对大部分还处于临床前研究阶段,需要对其辐射剂量、生物分布等展开深入、全面的研究。

3. 不同元素核素对可有多种组合形式,但显像核素通常为正电子核素,如  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$  等,而治疗核素则以  $\alpha$  射线核素为主,如  $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{211}\text{At}$  等。(1)  $^{68}\text{Ga}$ 。目前已与多种治疗性核素配对,发射正电子用于 PET 显像,被广泛应用于前列腺癌、NEN 的 PET 显像,但较短的半衰期限制了其适用范围<sup>[26]</sup>。

(2)  $^{89}\text{Zr}$ 。发射正电子用于 PET 显像,由于能量相对较低,因此其 PET 图像分辨率较高<sup>[27]</sup>。 $^{89}\text{Zr}$  半衰期为 3.3 d,相比于  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{64}\text{Cu}$  等来讲,更适合用于长半衰期抗体等的生物分布评估,此外  $^{89}\text{Zr}$  与细胞表面结合后可能被内化,从而有很高的靶/非靶比值<sup>[28]</sup>。

(3)  $^{225}\text{Ac}$ 。发射  $\alpha$  射线,研究显示多病灶 NEN 患者在单次给予  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE 后病灶几乎消失,没有 3~4 级不良事件<sup>[29]</sup>。 $^{225}\text{Ac}$ -前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 在约 80% 的 mCRPC 广泛骨骼转移患者中具有有良好的抗肿瘤作用,且严重血液学毒性的发生率极低<sup>[30]</sup>。

(4)  $^{211}\text{At}$ 。发射  $\alpha$  射线, $^{211}\text{At}$ -3-Lu 或类似物在治疗前列腺癌时血液毒性发生率低且可接受<sup>[31]</sup>, $^{211}\text{At}$ -成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 抑制剂-04 可显著抑制胶质瘤生长并以剂量依赖性方式延长中位生存期,而对正常器官没有明显毒性<sup>[32]</sup>。

不同元素组成的诊疗一体化核素对是目前最常见的组合方式,可在显像与治疗方面进行优化选择。该组合中的显像核素以  $\beta^+$  射线为主,因此具有 PET 显像的优缺点。而治疗核素以  $\alpha$  射线为主,具有更高 LET,可使细胞 DNA 双链断裂并不可修复,对细胞的损伤不会受到细胞吸收剂量率以及含氧量的影响,因此其细胞毒性高于  $\beta^-$  射线。但目前对于  $\alpha$  射线的子核反冲脱靶、分离纯化以及剂量精准测量都需要进一步研究,同时  $\alpha$  射线核素的供应也是需要解决的问题。另外不同元素存在一定化学结构差异,这种差异即使是轻微的也可能使剂量学计算复杂化以及造成生物学分布不同<sup>[33]</sup>,由于结构的不同可能无法使用相同的方案来标记和纯化配对的放射性核素药物<sup>[34]</sup>。

上述核素及核素对绝大多数由中、高能加速器生产,虽然中、高能加速器生产核素具有产额高、半衰期适中、便于配送、批量、稳定供给等优势,但我国利用中、高能加速器制备医用核素尚处于起步阶段,因此上述核素可获得性差,不利于广泛的临床应用或临床应用受限<sup>[35]</sup>。

### 三、问题及展望

医用放射性核素在核医学诊疗一体化应用中具有巨大的发展潜力,但也存在挑战与不足。

1. 医用核素供应面临严重不足的局面。受新型冠状病毒肺炎疫情的冲击和国际上生产医用核素的反应堆面临停堆检修、

关停或退役问题,全球医用核素特别是短半衰期核素的生产供应仍将处于偏紧张状态<sup>[36]</sup>。回旋加速器是生产医用核素的另一来源,但目前主要安装的是低能小型医用质子回旋加速器,仅能批量生产  $^{18}\text{F}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$  和  $^{15}\text{O}$  这 4 种经典 PET 显像核素。未来需要突破加速器制备  $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{211}\text{At}$  等新型医用核素的生产与分离制备技术,更好地实现诊疗一体化。

2. 新型医用核素获取困难。一方面,我国专门用于核素生产研发的中高能回旋加速器数量有限,且能够加速的粒子种类较少,是限制我国核素制备研究的因素之一;新型放射性核素生产所需的原材料昂贵且获取困难,如制备  $^{64}\text{Cu}$  所需的  $^{64}\text{Ni}$  价格高昂且依赖进口,基于中低能加速器制备  $^{225}\text{Ac}$  所需的  $^{226}\text{Ra}$  在我国难以获取;核素分离纯化工艺不成熟,加速器轰击靶材产生放射性核素后需要经过复杂的放射性化学分离纯化工艺流程,目前我国对新型加速器诊疗核素分离纯化工艺研究较少。另一方面,中、高能回旋加速器及相关核素的研制工作,研发投入大、回报周期长,而相关企业更加注重经济效益,对新型医用核素的研制工作投资意愿低,缺乏创新精神。针对以上问题,可依托《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》加快相关核素研制工作<sup>[37]</sup>。从国家政府层面大力建设专用中、高能回旋加速器及其配套设施,政府搭台联合企业、科研院所、医疗机构等相关单位组建医用同位素“政产学研用”联合创新平台,集中力量攻克多粒子中、高能回旋加速器技术、新型医用核素制备所需的稀有稳定核素分离及回收工艺、放射性医用核素分离纯化工艺等关键核心技术。国家资本引导民营资本共同支持,快速实现医用核素的技术转化促进相关核素的产业发展。通过相关医用核素自主研发与应用,保障临床所需的加速器核素与更多创新核素的稳定供给,打通从加速器装备到核素生产供应全链条。

3. 放射性药物研发靶点过度集中。目前靶向放射性药物主要用于恶性肿瘤的诊疗,而肿瘤靶点主要聚焦在 PSMA、SSTR、FAP、趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4)、胃泌素释放肽受体 (gastrin-releasing peptide receptor, GRPR) 等靶点,临床上常见肿瘤仍缺乏相应的靶向放射性药物研究。未来仍需加强研究机构、医疗机构与生物医药企业的合作,共同推进放射性药物的研发。

4. 放射性核素药物物流配送要求高。正电子核素可在医院安装回旋加速器进行制备。但是生产设施的设计、许可、建造,以及设施的运营、维护方面需要大量人力及资金,三甲医院以外的一般区县医院难以实现。而对于治疗性核素则需要公司企业配送到医疗机构,核素药物的特殊性对配送的时间、资质和安全性都提出了极高的要求,这同样限制了核素药物的发展。随着核医学迅速发展,需要站在更高的层面布局核素药物制备供应中心,加快区县医院、偏远地区医疗机构核医学及诊疗一体化发展。

5. 核医学诊疗一体化的临床应用问题。病变组织的吸收剂量与疗效密切相关,然而诊断与治疗药物体内的分布差异导致无法准确计算吸收剂量,造成临床难以制定基于个体吸收剂量为基础的个体化放射性核素治疗方案;核素诊疗一体化标记的靶向分子多为多肽分子,其在血液中存留时间较短,导致肿瘤对放射性药物吸收不充分,不能最大程度地发

挥放射性药物的疗效;核素治疗反应评估标准、患者的适应证、禁忌证及给药方案尚未达成共识,影响了核素药物的临床应用;肽受体放射性核素治疗所使用的放射性核素、标记多肽、螯合剂以及剂量测定软件等配套试剂设施价格昂贵,不利于临床推广。提高放射性药物研发能力、实现核素、剂量测量软件等的国产化,建立完整的核素治疗反应评估标准及体系将极大推动核素诊疗一体化的临床应用。

志谢 上述署名单位的部分专家给予有益的技术讨论支持

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 石金水:文献调研、论文撰写、研究指导;陈正国、杜洋、周莉、刘宇、朱鹏飞:文献调研、论文修改

### 参 考 文 献

- [1] Qaim SM, Spahn I. Development of novel radionuclides for medical applications[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2018, 61(3): 126-140. DOI:10.1002/jlcr.3578.
- [2] 朱华,王凤,刘特立,等.新型固体靶核素 $^{64}\text{Cu}$ 的生产、质控及microPET显像[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(12): 797-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.006.  
Zhu H, Wang F, Liu TL, et al. Production, quality control and microPET analysis of novel solid-target based radionuclide  $^{64}\text{Cu}$  [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(12): 797-800. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.006.
- [3] Tang Y, Li S, Yang Y, et al. A simple and convenient method for production of  $^{89}\text{Zr}$  with high purity[J]. Appl Radiat Isot, 2016, 118: 326-330. DOI:10.1016/j.apradiso.2016.09.024.
- [4] 陈俊艺,吕银龙,王峰,等.基于100 MeV质子回旋加速器与固相萃取方法制备与纯化靶向放射治疗核素镧-225[J].化学通报, 2021, 84(11): 1210-1218.  
Chen JY, Lyu YL, Wang F, et al. Production and isolation of actinium-225 for targeted radiotherapy with a 100 MeV proton cyclotron and solid-phase extraction[J]. Chem Bull, 2021, 84(11): 1210-1218.
- [5] Naskar N, Lahiri S. Theranostic terbium radioisotopes: challenges in production for clinical application[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 675014. DOI:10.3389/fmed.2021.675014.
- [6] Notni J, Wester HJ. Re-thinking the role of radiometal isotopes: towards a future concept for theranostic radiopharmaceuticals[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2018, 61(3): 141-153. DOI: 10.1002/jlcr.3582.
- [7] Domnanich KA, Müller C, Benešová M, et al.  $^{47}\text{Sc}$  as useful  $\beta^-$  emitter for the radiotheragnostic paradigm: a comparative study of feasible production routes[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2017, 2(1): 5. DOI:10.1186/s41181-017-0024-x.
- [8] Müller C, Bunka M, Haller S, et al. Promising prospects for  $^{44}\text{Sc}$ -/ $^{47}\text{Sc}$ -based theragnostics: application of  $^{47}\text{Sc}$  for radionuclide tumor therapy in mice[J]. J Nucl Med, 2014, 55(10): 1658-1664. DOI: 10.2967/jnumed.114.141614.
- [9] Siwowska K, Guzik P, Domnanich KA, et al. Therapeutic potential of  $^{47}\text{Sc}$  in comparison to  $^{177}\text{Lu}$  and  $^{90}\text{Y}$ : preclinical investigations [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(8): 424. DOI:10.3390/pharmaceutics11080424.
- [10] Chakravarty R, Shetty P, Nair K, et al. Reactor produced [ $^{64}\text{Cu}$ ]  $\text{CuCl}_2$  as a PET radiopharmaceutical for cancer imaging: from radiochemistry laboratory to nuclear medicine clinic[J]. Ann Nucl Med, 2020, 34(12): 899-910. DOI:10.1007/s12149-020-01522-2.
- [11] Dearing J, van Dam EM, Harris MJ, et al. Detection and therapy of neuroblastoma minimal residual disease using [ $^{64/67}\text{Cu}$ ]Cu-SAR-TATE in a preclinical model of hepatic metastases[J]. EJNMMI Res, 2021, 11(1): 20. DOI:10.1186/s13550-021-00763-0.
- [12] McInnes LE, Cullinane C, Roselt PD, et al. Therapeutic efficacy of a bivalent inhibitor of prostate-specific membrane antigen labeled with  $^{67}\text{Cu}$ [J]. J Nucl Med, 2021, 62(6): 829-832. DOI: 10.2967/jnumed.120.251579.
- [13] Nelson B, Ferguson S, Wuest M, et al. First *in vivo* and phantom imaging of cyclotron-produced  $^{133}\text{La}$  as a theranostic radionuclide for  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{135}\text{La}$ [J]. J Nucl Med, 2022, 63(4): 584-590. DOI: 10.2967/jnumed.121.262459.
- [14] Aluicio-Sarduy E, Hernandez R, Olson AP, et al. Production and *in vivo* PET/CT imaging of the theranostic pair  $^{132/135}\text{La}$  [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10658. DOI:10.1038/s41598-019-47137-0.
- [15] Fonslet J, Lee BQ, Tran TA, et al.  $^{135}\text{La}$  as an Auger-electron emitter for targeted internal radiotherapy[J]. Phys Med Biol, 2017, 63(1): 015026. DOI:10.1088/1361-6560/aa9b44.
- [16] Müller C, Vermeulen C, Johnston K, et al. Preclinical *in vivo* application of  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC: a radiolanthanide for PET imaging [J]. EJNMMI Res, 2016, 6(1): 35. DOI:10.1186/s13550-016-0189-4.
- [17] Müller C, Fischer E, Behe M, et al. Future prospects for SPECT imaging using the radiolanthanide terbium-155—production and preclinical evaluation in tumor-bearing mice[J]. Nucl Med Biol, 2014, 41 Suppl: e58-65. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2013.11.002.
- [18] Jalilian A, Korde A, Starovoitova V, et al. Radioisotope products and the medicine of the future: an IAEA perspective[J]. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation, 2022, 12(4): 364-378. DOI:10.30895/1991-2919-2022-423.
- [19] Müller C, Reber J, Haller S, et al. Folate receptor targeted alpha-therapy using terbium-149[J]. Pharmaceutics (Basel), 2014, 7(3): 353-365. DOI:10.3390/ph7030353.
- [20] Vahidfar N, Farzanehfar S, Abbasi M, et al. Diagnostic value of radiolabelled somatostatin analogues for neuroendocrine tumour diagnosis: the benefits and drawbacks of [ $^{64}\text{Cu}$ ]Cu-DOTA-TOC [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(8): 1914. DOI: 10.3390/cancers14081914.
- [21] Hicks RJ, Jackson P, Kong G, et al.  $^{64}\text{Cu}$ -SARTATE PET imaging of patients with neuroendocrine tumors demonstrates high tumor uptake and retention, potentially allowing prospective dosimetry for peptide receptor radionuclide therapy[J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 777-785. DOI:10.2967/jnumed.118.217745.
- [22] Cullinane C, Jeffery CM, Roselt PD, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with  $^{67}\text{Cu}$ -CuSarTATe is highly efficacious against a somatostatin-positive neuroendocrine tumor model[J]. J Nucl Med, 2020, 61(12): 1800-1805. DOI:10.2967/jnumed.120.243543.
- [23] Andersen TL, Baun C, Olsen BB, et al. Improving contrast and detectability: imaging with [ $^{55}\text{Co}$ ]Co-DOTATATE in comparison with [ $^{64}\text{Cu}$ ]Cu-DOTATATE and [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTATATE [J]. J Nucl Med, 2020, 61(2): 228-233. DOI:10.2967/jnumed.119.233015.
- [24] Thisgaard H, Olsen BB, Dam JH, et al. Evaluation of cobalt-labeled octreotide analogs for molecular imaging and auger electron-based radionuclide therapy[J]. J Nucl Med, 2014, 55(8): 1311-1316. DOI:10.2967/jnumed.114.137182.
- [25] Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted  $\alpha$ -emit-

- ter therapy with  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors: first-in-humans dose-escalation clinical trial[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(9): 1326-1333. DOI:10.2967/jnumed.121.263230.
- [26] Khreish F, Ebert N, Ries M, et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617/ $^{177}\text{Lu}$ -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.
- [27] Zeglis BM, Houghton JL, Evans MJ, et al. Underscoring the influence of inorganic chemistry on nuclear imaging with radiometals[J]. *Inorg Chem*, 2014, 53(4): 1880-1899. DOI:10.1021/ic401607z.
- [28] Verel I, Visser GW, Boerman OC, et al. Long-lived positron emitters zirconium-89 and iodine-124 for scouting of therapeutic radio-immunoconjugates with PET [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2003, 18(4): 655-661. DOI:10.1089/108497803322287745.
- [29] Alan Selçuk N, Demirci E, Ocak M, et al. Almost complete response with a single administration  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE in a patient with a metastatic neuroendocrine tumor of unknown primary [J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2022, 31(2): 139-141. DOI:10.4274/mirt.galenos.2022.64497.
- [30] Lawal IO, Morgenstern A, Vorster M, et al. Hematologic toxicity profile and efficacy of [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-PSMA-617  $\alpha$ -radioligand therapy of patients with extensive skeletal metastases of castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3581-3592. DOI:10.1007/s00259-022-05778-w.
- [31] Mease RC, Kang CM, Kumar V, et al. An improved  $^{211}\text{At}$ -labeled agent for PSMA-targeted  $\alpha$ -therapy [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(2): 259-267. DOI:10.2967/jnumed.121.262098.
- [32] Ma H, Li F, Shen G, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of  $^{211}\text{At}$ -labeled fibroblast activation protein inhibitor for glioma treatment [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2022, 55: 116600. DOI:10.1016/j.bmc.2021.116600.
- [33] Maurin M, Garnuszek P, Baran P, et al. The radiometal makes a difference. Synthesis and preliminary characterisation of DOTA-minigastrin analogue complexes with Ga, Lu and Y[J]. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2015, 18(2): 51-55. DOI:10.5603/NMR.2015.0014.
- [34] Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1091): 20170969. DOI:10.1259/bjr.20170969.
- [35] 张天爵,温凯,刘景源,等.中高能回旋加速器及固体靶生产医用放射性核素技术研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(6): 340-346. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220215-00045. Zhang TJ, Wen K, Liu JY, et al. Research on medical radioisotope production technology by medium and high-energy cyclotron and solid target[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(6): 340-346. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220215-00045.
- [36] Cutler CS, Bailey E, Kumar V, et al. Global issues of radiopharmaceutical access and availability: a nuclear medicine global initiative project [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 422-430. DOI:10.2967/jnumed.120.247197.
- [37] 国家原子能机构.关于印发《医用同位素中长期发展规划(2021—2035年)》的通知[EB/OL].(2021-06-25)[2022-07-16].<http://www.caea.gov.cn/n6760338/n6760342/c6831058/content.html>. China Atomic Energy Authority. Notice of printing and distributing the medium and long term development plan for medical isotopes (2021—2035) [EB/OL]. (2021-06-25) [2022-07-16]. <http://www.caea.gov.cn/n6760338/n6760342/c6831058/content.html>. (收稿日期:2022-08-02)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号,这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社