

解决我国核医学诊疗一体化药物发展关键问题的思考

霍力

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

通信作者:霍力, Email: huoli@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220504-00137

Deliberate the key issues for the development of theranostic radiopharmaceuticals in China

Huo Li

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Huo Li, Email: huoli@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220504-00137

我国临床核医学发展始于 20 世纪 50 年代末,随着经济的发展和几代核医学人的不懈努力,从无到有,与国际差距逐渐缩小。但近些年随着国外放射性药物研究的蓬勃开展,差距又有逐渐拉大的趋势,主要原因有:(1)治疗核素生产主要依靠反应堆,无论新建还是改建,基础设施建设投入大,国内核医学市场小,导致自主生产动力不足,全部依靠进口;而外购药物昂贵,特别是核素治疗药物,单次使用量大、治疗周期多,加上运输过程核素衰变,难以满足临床推广;(2)无论是显像核素还是治疗核素,生产与制备均缺乏硬件与成熟工艺,国产化困难;(3)原创放射性药物研发能力不足,仿制药品质量管理缺乏放射性药物新品种检测标准,无法完成国家药品监督管理局备案。诸如此类,我国临床核医学发展与放射性药物发展不仅未能建立良性循环,还成为相互制约的关键因素。

虽然存在上述诸多困难,我国核医学工作者在临床及科研方面,仍然立足国内现状、瞄准国际前沿,在核素和放射性药物生产与制备、质量检测与药品备案以及临床转化应用方面进行积极不懈的探索。本期重点号将结合目前核医学发展热点,展示我国放射性药物基础研究方面的工作进展^[1-4],以期为解决国产诊疗一体化药物生产、制备等关键问题提供新思路、线索和方案。

一、核医学发展热点与方向——诊疗一体化

临床核医学发轫于 20 世纪 20 年代,继体外实验核医学发展高峰(发明放射免疫分析方法的研究

者获 1977 年诺贝尔生理学或医学奖)、影像核医学快速发展阶段(从扫描机和 γ 相机到单光子和正电子显像,从单纯功能代谢影像到多模态融合影像)后,2018 年美国食品与药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准¹⁷⁷Lu 标记靶向生长抑素受体的放射性药物治疗神经内分泌肿瘤,2022 年美国 FDA 批准¹⁷⁷Lu-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)用于去势抵抗性前列腺癌患者治疗,标志着核素诊疗一体化方法成为国际核医学又一发展热点领域,也是核医学未来发展的方向。

核医学诊疗一体化是指利用有些放射性核素既可以发射适合显像的 γ 射线,又可以发射适合治疗的射线(如 α 或 β 射线)的特点,当其与载体结合后,1 次药物注射即可以完成核医学诊断和治疗 2 个诊治过程,不仅使治疗过程可视化,而且提高了治疗精准性。目前,除了传统的¹³¹I 外,最具代表性的核素是¹⁷⁷Lu,代表性诊疗一体化药物是美国 FDA 批准的¹⁷⁷Lu-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)和¹⁷⁷Lu-PSMA。

能够同时发射适合显像及治疗射线的核素非常有限,因此目前常将 2 种核素配合使用,即一种核素适合显像(发射 γ 射线),另一种核素适合治疗(只发射 α 或 β 射线),标记同一载体,保证分别进行的显像和治疗方法均针对肿瘤同一病理特征,靶向同一肿瘤病灶,影像可代表治疗药物在体内和肿瘤内的分布。这种配伍使用的核医学诊疗方法,核素可

选择范围大,代表性核素是 ^{68}Ga 和 ^{225}Ac ,前者用于显像,后者发射的 α 射线用于治疗(^{225}Ac 发射 α 射线的核素肿瘤杀伤效果好于发射 β 射线的核素),常用于 ^{177}Lu 标记药物治疗效果不佳的患者。

以基于生长抑素受体的神经内分泌肿瘤核素诊疗一体化为例,核素治疗开始时,需首先使用生长抑素受体显像筛选患者,显像使用的放射性药物由 3 部分组成:(1)核心部分:可以与肿瘤细胞膜表面生长抑素受体结合的生长抑素类似物,目前常用 TATE、酪氨酸 3-奥曲肽(Tyr3-octreotide, TOC)、1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(1-Nal3-octreotide, NOC)等;(2)中间体:将核心部分与显像核素相连,常用 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)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)、二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)等;(3)显像核素:发射 γ 射线,目前常用 $^{99}\text{Tc}^m$ 、 ^{68}Ga 等。显像方法证实体内肿瘤病灶都表达生长抑素受体后,再将显像核素更换成 ^{177}Lu 或者 ^{225}Ac ,放射性药物的核心部分保持不变。 ^{177}Lu -TATE 可以有效延长晚期神经内分泌肿瘤患者无进展生存期(较对照组高近 4 倍)^[5]。治疗前列腺癌的诊疗一体化药物 ^{177}Lu -PSMA 使用方法与 ^{177}Lu -TATE 类似,可使晚期前列腺癌患者死亡风险降低 38%,影像学疾病进展风险降低 60%^[6]。

由此可见,如果说核医学显像发展有赖于核医学设备与放射性药物(显像核素+载体),核素治疗的发展,特别是诊疗一体化的发展,则必须依靠核医学显像及其相匹配的治疗核素的不断进步。

二、我国核素生产现状

1.反应堆生产核素。国内目前使用的 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 发生器以及治疗性核素(如 ^{131}I 、 ^{177}Lu)均为反应堆生产。截至 2021 年,全球共有研究堆 224 座,分布在 53 个国家,用于放射性核素生产的研究堆有 82 座(<https://nucleus.iaea.org/rrdb>)。中国医用放射性核素的研究和生产始于 20 世纪 50 年代^[7],到 70 年代,我国曾先后开发了符合药品生产质量管理规范(good manufacturing practice of medical products, GMP)的 2 种类型的 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 发生器,在一定程度上满足了国内市场需求^[8-9]。但 2008 年后,由于早期建成的放射性核素研发和生产设施多数已退役或需要设备升级改造,国内反应堆同位素生产活动几乎全部停止^[10]。2015 年,随着中国绵阳研究堆

(China Mianyang Research Reactor, CMRR)实现满功率运行,开始供应 ^{131}I 。目前,我国有 5 座用于研究的核反应堆,可以生产 ^{99}Mo 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{32}P 、 ^{177}Lu 、 ^{89}Sr 和 ^{153}Sm ,但量少、不稳定或还没有 GMP 资质,因此由反应堆生产的核素依旧严重依赖国外进口,包括 ^{99}Mo 、 $^{99}\text{Tc}^m$ 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{137}Cs 和 ^{177}Lu 等。

^{161}Tb 半衰期为 6.9 d,能够发射 β 粒子,同时发出相当数量的内转换和俄歇电子,非常适合小体积肿瘤的治疗。国际上对治疗核素 ^{161}Tb 的研究日益热切,但国内的相关研究仍处于空白状态。赵鹏等^[1]开发基于铜系树脂的新型分离方法,对经过反应堆中子辐照后的粗产物(包含 ^{160}Gd 、 ^{161}Dy 和 ^{161}Tb)进行分离,得到高纯度的 ^{161}Tb 。相较于常规离子交换色谱分离,此方法具有更高载量和分离效率的优势,经过两级铜系树脂分离纯化后得到的 ^{161}Tb 核纯度大于 99.9%,可满足临床使用的需求,为国内进行 ^{161}Tb 标记药物的研究提供核素保障。

2.加速器生产核素。与反应堆核素生产相比,利用加速器产生的高速带电粒子轰击含有特定稳定核素的靶件,也能得到很多种类的放射性核素,占已知放射性核素种类的 60%以上^[11]。根据加速带电粒子的能量大小,可将回旋加速器分为 3 类:小型回旋加速器(9~11 MeV)通常仅限于生产正电子核素,即 ^{18}F ;中型回旋加速器(15~20 MeV)可产生更多种类正电子核素(^{13}N 、 ^{11}C 、 ^{15}O);大型回旋加速器(30 MeV 以上)能够生产 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{123}I 等单光子核素。

截至 2020 年,国内部分大型三级甲等医院核医学科以及“核药房”已安装中小型医用回旋加速器 120 多个,生产正电子核素供应日常临床及科研使用,较少有固体靶单位(<5 家)可以生产 ^{123}I 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 等放射性核素^[12],仅供科研使用。

我国基于中高能加速器的固体靶核素生产技术发展较晚,至今有 3 台 30 MeV 回旋加速器,生产少量核素供科研使用,大量核素仍然无法生产,例如在美国临床中已普遍使用的 ^{82}Sr ,在我国临床中依然空白。张天爵等^[4]综述了我国用于生产医用核素的中高能回旋加速器的研发进展,并介绍了包括 ^{89}Zr 、 ^{68}Ge 、 ^{82}Sr 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{67}Cu 、 ^{225}Ac 和 ^{211}At 在内的诊疗核素的开发现状,有望更好把握当前核医学发展的迫切需求,实现国内核素的稳定供应,促进新型医用核素的研发。

3.发生器生产核素。放射性核素发生器可以简便地获得少量的相对短半衰期放射性核素,用于科研和临床使用。最常用的发生器是 ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$,为国

内大部分核医学科获得⁹⁹Tc^m(完成日常核医学单光子显像检查的主要核素)的主要方式。2008年后,由于前述各种原因,国产⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器停止供应至今,未能恢复^[10],全部依赖进口。随着国际反应堆也面临老化的问题,加之新型冠状病毒肺炎流行引发的运输线路封锁,近期国内核医学⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m发生器生产供应出现危机。

⁶⁸Ge-⁶⁸Ga 发生器在国内使用时间较短,北京协和医院是国内较早引进⁶⁸Ge-⁶⁸Ga 发生器的单位,使用已近 10 年,目前全国研发能力强的大型综合三甲甲等医院核医学科大部分配备⁶⁸Ge-⁶⁸Ga 发生器,具有淋洗方便、前体易得、标记简单、产物放化纯高等特点,使其在标记多肽及小分子方面具有明显优势。但⁶⁸Ge-⁶⁸Ga 发生器也完全依赖进口,价格昂贵。

以上 2 种发生器主要生产诊断用放射性核素。20 世纪末,国外开发了²²⁵Ac-²¹³Bi 发生器技术用于靶向核素治疗,但国内一直未有相关研究报道。本期重点号中介绍的²²⁵Ac-²¹³Bi 发生器生产的²¹³Bi 是诊疗一体化热点治疗核素,肿瘤杀伤力强,标记相对简单,如标记物²¹³Bi-DOTATOC 治疗晚期神经内分泌肿瘤的效果较¹⁷⁷Lu-DOTATATE 更好^[13]。陈俊艺等^[2]使用商业购买的²²⁵Ac 和 DIPEX 树脂,构建了简单可用的²²⁵Ac-²¹³Bi 发生器,以盐酸为洗脱液,经过优化可获得超过 90% 的洗脱效率,实现了²¹³Bi 的快速制备。但目前从国外购得的²²⁵Ac 活度较低、货期不固定,只能满足临床前的科研需求。

三、放射性药物质量控制检测方法与标准

我国放射性药物的研发始于 20 世纪六七十年代,开始阶段发展迅猛,但近年来发展速度减缓。截止至 2020 年,中国国家药品监督管理局批准的放射性药物有 26 种,包括诊断用和治疗用放射性药物,但临床可获得并使用的药物仅约一半^[14];而美国 FDA 批准的放射性药物有 52 种^[15]。这反映出我国放射性药物的发展与美国依然存在差距。美国的放射性药物注册管理制度值得我国学习和借鉴^[16],修订我国放射性药物法规以及制定切实可行的放射性药物质量检测和监测体系,是促进我国放射性药物发展的关键。

贾娟娟等^[3]以⁶⁸Ga-DOTATATE 注射液为研究对象,结合制备工艺过程,对影响显像效果和安全性放化纯进行研究,探索了放化纯的质量控制限度以及建立⁶⁸Ga 标记药物质量标准的定量指标。⁶⁸Ga 标记放射性药物过程简单、产率高、易纯化,进行受体显像除用于诊断外,还可用于核素诊疗一体化患

者筛选,并在肿瘤治疗靶点的筛选以及新药开发方面显示了双重功效,成为核医学领域的研究热点之一。

本期重点号文章,从治疗核素¹⁶¹Tb 和²¹³Bi 的生产、制备与提纯,到显像药物⁶⁸Ga-DOTATATE 备案质量检测方法研究等方面,展示了我国临床核医学工作者围绕目前核医学诊疗一体化发展热点,为解决“卡脖子”关键问题所做的工作。当然,放射性药物的发展还包括提升自主创新药物研发能力、发现更多有效靶点、拓宽核素治疗临床应用领域、改善辐射安全管理过度等诸多问题,因此需要更多的部门关注核医学,从多个维度共同促进我国核医学的发展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 霍力:论文撰写、论文修改

参 考 文 献

- [1] 赵鹏,卓连刚,郭啸宇,等.利用铜系树脂制备无载体¹⁶¹Tb[J].中华核医学与分子影像杂志,2022,42(6):325-329. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220217-00049.
Zhao P, Zhuo LG, Guo XY, et al. Preparation of no-carrier-added ¹⁶¹Tb by lanthanide resin [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42 (6): 325-329. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20220217-00049.
- [2] 陈俊艺,刘宇,徐梦欣,等.²²⁵Ac-²¹³Bi 发生器的制备与使用[J].中华核医学与分子影像杂志,2022,42(6):330-334. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220210-00038.
Chen JY, Liu Y, Xu MX, et al. Preparation and use of the ²²⁵Ac-²¹³Bi generator [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(6): 330-334. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220210-00038.
- [3] 贾娟娟,党永红,孙得洋,等.⁶⁸Ga-DOTATATE 注射液放化纯与体内显像效果关系的研究[J].中华核医学与分子影像杂志,2022,42(6):335-339. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211227-00452.
Jia JJ, Dang YH, Sun DY, et al. Study on the relation of the radiochemical purity and *in vivo* imaging effect of ⁶⁸Ga-DOTATATE injection [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(6): 335-339. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211227-00452.
- [4] 张天爵,温凯,刘景源,等.中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.
- [5] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135. DOI:10.1056/NEJMoa1607427.
- [6] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 385(12): 1091-1103. DOI:10.1056/NEJMoa2107322.
- [7] Zhang J, Luo Z. The progress of radioisotope technology and application in China [J]. Engineering Sciences, 2008, 6(2): 19-31.
- [8] 梁积新,吴宇轩,罗志福. CIAE 放射性同位素制备技术的发展 [J].原子能科学技术,2020,54(增刊):177-184. DOI:10.

- 7538/yzk.2020.zhuankan.0420.
- Liang JX, Wu YX, Luo ZF. Development of radioisotope preparation technology at CIAE[J]. Atom Energ Sci Technol, 2020, 54 (Suppl): 177-184. DOI:10.7538/yzk.2020.zhuankan.0420.
- [9] 张华明, 罗顺忠, 刘国平, 等. 中国工程物理研究院同位素技术研究与应用进展[J]. 同位素, 2011, 24(z1): 116-120.
- Zhang HM, Luo SZ, Liu GP, et al. Isotope technologies in INPC: state of the art and perspective[J]. Journal of Isotopes, 2011, 24 (z1): 116-120.
- [10] 李明起, 邓启民, 程作用, 等. 医用放射性核素生产现状和主要问题[J]. 同位素, 2013, 26(3): 186-192. DOI:10.7538/tws.2013.26.03.0186.
- Li MQ, Deng QM, Cheng ZY, et al. Production and application of medical radionuclide: status and urgent problems to be resolved in China[J]. Journal of Isotopes, 2013, 26(3): 186-192. DOI:10.7538/tws.2013.26.03.0186.
- [11] 高峰, 林力, 刘宇昊, 等. 医用同位素生产现状及技术展望[J]. 同位素, 2016, 29(2): 116-120. DOI:10.7538/tws.2016.29.02.0116.
- Gao F, Lin L, Liu YH, et al. Production situation and technology prospect of medical isotopes[J]. Journal of Isotopes, 2016, 29(2): 116-120. DOI:10.7538/tws.2016.29.02.0116.
- [12] 彭述明, 杨宇川, 谢翔, 等. 我国堆照医用同位素生产及应用的现状与展望[J]. 科学通报, 2020, 65(32): 3526-3537. DOI:10.1360/TB-2020-0374.
- Peng SM, Yang YC, Xie X, et al. Current status and prospects of reactor produced medical radioisotopes in China[J]. Chin Sci Bull, 2020, 65(32): 3526-3537. DOI:10.1360/TB-2020-0374.
- [13] 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.
- [14] 杨志. 中国放射性药物市场前景巨大[J]. 中国核工业, 2021(6): 16-17. OI:10.3969/j.issn.1007-8282.2021.06.008.
- Yang Z. Great prospects of China's radiopharmaceutical market[J]. China Nuclear Industry, 2021(6): 16-17. DOI:10.3969/j.issn.1007-8282.2021.06.008.
- [15] 汤琦. 国内外放射性药品市场分析[J]. 张江科技评论, 2021(6): 66-69.
- Tang Q. Market analysis of radiopharmaceuticals at home and abroad[J]. Zhangjiang Technology Review, 2021(6): 66-69.
- [16] 梁银杏, 叶桦. 关于美国放射性药品注册管理制度的探讨[J]. 中国药事, 2012, 26(6): 653-656. DOI:10.3969/j.issn.1002-7777.2012.06.033.
- Liang YX, Ye H. Registration system of radiopharmaceuticals in US[J]. Chin Pharmaceut Affairs, 2012, 26(6): 653-656. DOI:10.3969/j.issn.1002-7777.2012.06.033.

(收稿日期:2022-05-04)

· 消息 ·

中华医学会核医学分会 2022 年学术年会征文通知

一年一度的中华医学会核医学分会学术年会是全国核医学与分子影像工作者学术交流的盛会,为推动我国核医学与分子影像的发展,促进核医学与分子影像相关领域同仁学术交流与合作,中华医学会核医学分会拟定于 2022 年 9 月 15 至 18 日在广西南宁市召开“中华医学会核医学分会 2022 年学术年会”。

会议将就 PET 与肿瘤、核素治疗、放射性药物研发与转化、心脏核医学、神经核医学、功能核医学(SPECT/CT)、核医学技术、体外分析、实验核医学与核医学护理等专题进行多种形式的学术交流,欢迎广大核医学与分子影像工作者踊跃投稿参会,现将会议征文的注意事项通知如下:

一、征文内容

1. 原创性论文:PET 与肿瘤、核素治疗、放射性药物研发与转化、心脏核医学、神经核医学、功能核医学(SPECT/CT)、核医学技术、体外分析、实验核医学与核医学护理。

2. 病例报道:易误诊、漏诊和(或)疑难杂症、罕见和少见的 PET/CT 或 PET/MR 影像检查病例等。

二、征文要求

1. 投稿的论文摘要和病例报道在 2022 年 7 月 10 日前应未在全国公开发行人或全国性学术会议上交流过。

2. 一律采用网上投稿。借助中华医学会杂志社远程稿件管理系统平台进行投稿,网址:http://cmaes.medline.org.cn。

3. 投稿的论文摘要请按投稿须知中提供的标准格式填写,具体投稿须知请参阅中华核医学分会微信公众号发布的完整版通知。请勿将多篇稿件作为压缩包上传。1 个稿号仅对应 1 篇来稿,若有多篇文章需投送,请分别投稿。

4. 截止日期:2022 年 7 月 10 日 24 时。逾期投稿不再收录,请务必及早提交稿件。