

放射性药物治疗的应用现状与展望

韩毓之¹ 吴伟峰² 柯文美¹ 刘小冰² 曾兰花¹ 徐万帮¹ 李火云¹ 姜兵锋²

¹广东省药品检验所检验技术研究室、监督检验研究室, 广州 510063; ²广州市原子高科同位素有限公司技术部, 广州 510663

通信作者: 李火云, Email: lihuoyun666@163.com; 姜兵锋, Email: jiangbingfeng@circ.com.cn

【摘要】 放射性药物治疗(RPT)通过靶向递送放射性核素破坏肿瘤 DNA, 已成为癌症治疗的重要策略。该文综述了⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu、¹³¹I 等关键核素的物理特性及其在甲状腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤中的应用, 并探讨了针对生长抑素受体(SSTR)2、前列腺特异膜抗原(PSMA)、成纤维细胞激活蛋白(FAP)等靶点的药物研发进展。未来 RPT 将聚焦于新型 α 核素(如²²⁵Ac)、配体设计的优化、联合疗法及精准剂量评估, 以推动精准医疗发展。

【关键词】 肿瘤; 放射疗法; 放射性药物; 发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250220-00046

Current status and prospects of radiopharmaceutical therapy

Han Yuzhi¹, Wu Weifeng², Ke Wenxian¹, Liu Xiaobing², Zeng Lanhua¹, Xu Wanbang¹, Li Huoyun¹, Jiang Bingfeng²

¹Department of Analytical Technology, Department of Supervision Testing and Researches, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510063, China; ²Research and Development Department, Guangzhou Atom Hi-Tech Isotope Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510663, China

Corresponding authors: Li Huoyun, Email: lihuoyun666@163.com; Jiang Bingfeng, Email: jiangbingfeng@circ.com.cn

【Abstract】 Radiopharmaceutical therapy (RPT), which utilizes targeted delivery of radionuclides to disrupt tumor DNA, has emerged as a pivotal strategy in cancer treatment. This review summarizes the physical characteristics of key radionuclides, including ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu and ¹³¹I, and their clinical applications in malignancies such as thyroid cancer and prostate cancer. Furthermore, it explores advances in drug development targeting biomarkers such as somatostatin receptor (SSTR) 2, prostate specific membrane antigen (PSMA), and fibroblast activation protein (FAP). Future directions in RPT will focus on novel α -emitting radionuclides (e.g., ²²⁵Ac), optimization of ligand design, combination therapies, and precise dosimetry to advance precision medicine.

【Key words】 Neoplasms; Radiotherapy; Radiopharmaceuticals; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250220-00046

放射性药物治疗(radiopharmaceutical therapy, RPT)通过靶向肿瘤递送放射性核素, 进而破坏肿瘤 DNA 结构, 达到治疗目的, 已成为当前精准医疗的新方向^[1]。RPT 最早始于 20 世纪 40 年代使用¹³¹I 治疗甲状腺疾病^[2], 经过 80 余年发展, 现已形成两大类靶向策略: 一类是被动靶向载体, 如通过甲状腺摄碘特性的¹³¹I 和骨代谢富集的²²³Ra; 另一类为主动靶向药物, 即通过放射性标记配体特异性结合肿瘤受体实现精准治疗。

尽管 RPT 存在多学科协同、生产规模较小、公众对放射性认知误区等问题, 但随着包括治疗甲状腺癌的¹³¹I、治疗骨转移癌的⁸⁹SrCl₂、治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的¹⁷⁷Lu-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 等放射性治疗药物获批上市, RPT 展现出针对原发性癌以及转移性肿瘤的巨大潜力^[3-4]。随着靶向配体的不断研发, RPT 的研究也会同步加速, 为更多肿瘤患者提供更有有效的治疗方案。本文旨在回顾 RPT 的主要治疗核素与生长抑素受体(somatostatin

receptor, SSTR)2、PSMA、成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)等主要研究靶点, 并探讨 RPT 未来发展与个性化治疗和联合疗法等方面的发展方向。

一、核素物理作用机制

RPT 的治疗效果取决于治疗性核素的类型和特性。根据核素放射性衰变时发射的粒子类型可分为三大类: 发射 α 粒子的核素(如²¹¹At、²²⁵Ac 等)、发射 β 粒子的核素(如¹³¹I、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu 等)、发射俄歇电子和内转换电子的核素(如¹¹¹In、⁶⁷Ga 等)^[5-7]。 α 粒子在组织中穿透距离短(50~100 μ m), 单位长度内释放的能量较电子更高, 通常限制在细胞内部, 适合治疗较小的、局部密集的肿瘤。相比之下, β 粒子具有较长的组织穿透距离(1~5 mm)和较高的能量, 能够对更大范围的肿瘤细胞产生杀伤作用, 并且 β 衰变核素发射的光子能量易于成像, 更适应当前诊疗一体化的发展趋势, 因此 β 衰变核素成为目前最受关注的 RPT 核素。

⁹⁰Y 作为一种纯 β 衰变核素, 物理半衰期 64.1 h, 发射最高能量为 2.284 MeV 的 β 粒子, 射程可达 11 mm, 适用于治疗

体积较大的肿瘤。20 世纪 70 年代,⁹⁰Y 主要以胶体形式治疗风湿性疾病。随着金属偶联化学的发展,⁹⁰Y 标记的抗体药物被用于卵巢癌、血液系统肿瘤等临床研究。目前,⁹⁰Y 微球在肝癌治疗方面具有显著临床效果,已成为 RPT 中常用的放射性核素。尽管⁹⁰Y 可用于成像,但通常需要较高的放射性活度(>300 MBq)。

¹⁷⁷Lu 是目前广泛应用于治疗的放射性金属核素,物理半衰期 6.67 d,发射中等能量的 β 粒子(最大能量 0.497 MeV)。其辐射范围较小(最大距离 2 mm),明显短于典型肿瘤病灶尺寸(通常>5 mm),能在靶向肿瘤同时有效降低对周围正常组织的照射剂量;且¹⁷⁷Lu 衰变时还发射适用于 SPECT 显像的 γ 光子,可用于评估肿瘤吸收和肿瘤发展进程。该核素可通过反应堆制备,且具有相对直接的偶联化学特性,因此开发潜力巨大,是实现诊疗一体化的理想核素。

二、RPT 种类和临床应用

RPT 总体可分为两大类:一类为放射性核素,可通过代谢富集等生理活动发挥治疗作用,依赖于肿瘤的生理特性;另一类是通过核素与靶向配体结合的主动靶向药物,通过特定分子靶点,实现对肿瘤细胞的精准定位。当前,国际市场已有多种放射性治疗药物(表 1),其通过直接使用放射性核素或通过多种递送载体(放射性核素、小分子、肽类、抗体、纳米载体、微球体等)实现治疗目的。其中放射性核素、放射性标记的肽和抗体在临床研究中占据多数^[8];脂质体和纳米构建体目前正处于临床研究阶段,如¹³¹I-iodofosine 治疗复发难治性多发性骨髓瘤等^[9];而玻璃和树脂微球技术已相对成熟,通常通过肝动脉注射用于肝细胞癌或结直肠癌肝转移的治疗。

不同的放射性治疗药物在肿瘤中的滞留表现对于治疗效果至关重要。抗体介导的 RPT 通常在肿瘤中滞留时间较长,但其长循环半衰期可能对正常器官组织(如血液系统等)

造成较大毒性。与此相比,小分子和肽类物质具有快速靶向和清除的优势,但在肿瘤中的滞留时间通常较短。

1. 非结合性放射性核素。(1) ¹³¹I。¹³¹I 半衰期为 8.02 d,通过回旋加速器轰击¹³⁰Te 发现^[10]。¹³¹I 的治疗应用源于其能够被甲状腺滤泡细胞和分化型甲状腺癌细胞特异性摄取,这些细胞通过钠碘同向转运体(sodium/iodide symporter, NIS)主动浓缩碘化物,碘化物在甲状腺球蛋白分子中富集,并在需要时被裂解释放甲状腺激素。放射性碘的引入为甲状腺功能亢进和甲状腺癌的治疗提供了有效手段,尤其是对于转移性分化型甲状腺癌,¹³¹I 治疗仍然是首选方案。

(2) ³²P。含³²P 的胶体磷酸铬是用于治疗难治性实体瘤的一种放射性药物,该药物注入体腔后,凭借胶体性质均匀附着于体腔内壁和肿瘤表面。这种生物分布特性使得放射性胶体在肿瘤病灶及其邻近区域浓聚,从而利用³²P 发射的 β 射线对肿瘤细胞进行有效的局部照射,抑制肿瘤的生长。尽管³²P 胶体磷酸铬在局部治疗中显示出潜力,但其临床应用主要受限于需要依赖如 CT、X 射线等影像手段引导给药,增加了治疗的复杂性和成本,也对医疗人员提出了更高的技术要求。

(3) ²²³Ra。²²³Ra 是第一个获得美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 α 粒子发射核素,可有效治疗 mCRPC 中的成骨性转移。当²²³Ra 被吸收到骨转移病理骨增生活跃区域时,其发射的高能 α 粒子能在邻近肿瘤细胞中引起不可逆的 DNA 双链断裂,同时因 α 粒子作用半径小于 100 μ m,可有效降低对正常细胞的毒性。

在 ALSYMPCA 试验中^[11],²²³RaCl₂ 联合最佳标准治疗可明显延长无内脏转移的有症状骨转移患者生存期(中位生存期自 11.2 个月延长至 14 个月)。鉴于²²³Ra 的显著疗效,目前正研究将其与其他细胞毒性药物[如多西他赛(docetaxel)]、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[如奥拉帕尼(olaparib)]、雄

表 1 批准上市的放射性药物制剂概要

名称	疾病类型	发射类型	已知不良反应
¹³¹ I	良性甲状腺癌	β 粒子	胃肠道反应、骨髓抑制、放射性甲状腺炎、鼻泪管阻塞、短暂甲状腺毒症
¹⁵³ Sm-lexidronam	来自前列腺、乳腺和肺癌以及骨肉瘤的全身多发性骨转移	β 粒子	骨髓抑制、胃肠道反应、乏力、发热、脊髓压迫、爆发性痛、尿路感染
⁸⁹ SrCl ₂	来自前列腺、乳腺和肺癌的全身多发性骨转移	β 粒子	爆发性痛、骨髓抑制、潮热
²²³ RaCl ₂	有症状的 ≥ 2 个骨转移且无内脏转移的 mCRPC	α 粒子	骨痛、贫血、脊髓压迫、骨髓抑制、胃肠道反应、乏力
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	接受过紫杉烷类治疗的 mCRPC	β 粒子	骨髓抑制、疲劳、胃肠道反应
⁹⁰ Y-ibritumomab	CD20 抗原表达的复发或难治性、低级别、滤泡性或转化型非霍奇金淋巴瘤	β 粒子	骨髓抑制、胃肠道反应、乏力、关节痛、上呼吸道感染、结肠炎、败血症、尿路感染
¹³¹ I-tositumomab	CD20 抗原表达的复发或难治性、低级别、滤泡性或转化型非霍奇金淋巴瘤	β 粒子	骨髓抑制、乏力、关节痛、上呼吸道感染、胃肠道反应、败血症、尿路感染
¹³¹ I-MIBG	神经母细胞瘤、无法切除的局部晚期或转移性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤	β 粒子	骨髓抑制、疲劳、凝血酶异常、胃肠道反应、高血压、头晕、甲状腺功能减退、二次原发肿瘤、不孕
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	胃肠胰神经内分泌肿瘤	β 粒子	骨髓抑制、乏力、胃肠道反应、肌肉骨骼疼痛、潮红、脱发、骨髓增生异常综合征
⁹⁰ Y-玻璃微球	不可切除型结直肠癌肝转移、原发性肝癌	β 粒子	骨髓抑制、胃肠道反应、发热、胆囊阻塞、高胆红素血症

注:lexidronam 为来昔决南杉,PSMA 为前列腺特异膜抗原,ibritumomab 为替伊莫单抗克隆抗体(简称单抗),tositumomab 为托西莫单抗,MIBG 为间碘苄胍,DOTATATE 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸-1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽,mCRPC 为转移性去势抵抗性前列腺癌

激素受体拮抗剂[如恩杂鲁胺(enzalutamide)和阿比特龙(abiraterone)]联合使用,以进一步提高治疗效果。

2. 主动靶向性 RPT。随着肿瘤相关靶点配体分子的发现及放射性核素制备方法的完善,主动靶向放射性治疗药物已成为研究重点。如围绕 SSTRs 或 PSMA 等特异性靶点开发的新型放射性治疗药物,最初集中在针对 CD20(B 细胞标志物,亦表达在 B 细胞恶性肿瘤上)的新型抗体工程进展上^[12]。21 世纪初,全长抗体基放射性缀合物⁹⁰Y-替伊莫单抗抗体(ibrutumomab)和¹³¹I-托西莫单抗抗体(tositumomab)在治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤患者的临床试验中展现了出色的反应率和反应持续时间,因而获批上市^[13-14]。目前 RPT 迭代主要在高分化神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和 mCRPC 领域中,如去甲肾上腺素类似物¹³¹I-间碘苄胍(meta-iodobenzylguanidine, MIBG),该药物通过嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的 III 期临床试验验证,已于 2023 年获批^[15]。此外,⁹⁰Y 标记的树脂微球(SIR-Spheres)为目前市面上唯一获批用于结直肠癌肝转移治疗与原发肝癌肿瘤动脉内治疗的放射性药物^[16]。

(1) SSTRs。SSTRs 属于 G 蛋白偶联受体,包含有 5 种亚型(SSTR1~5),其中 SSTR2 在超过 80% 的胃肠胰 NETs 中高度表达^[17],因此常用来靶向恶性 NETs。

配体分子 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)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)和 DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(Tyr3-octreotide, TOC)均属于修饰后的索马托斯汀类似物,可作为 SSTR 靶点激动剂与¹⁷⁷Lu 等核素共价结合。第一代 NETs 治疗放射性药物⁹⁰Y-DOTATOC 的临床 II 期试验结果显示,在 1 109 例 NET 患者中,39.3% 的患者肿瘤转移与晚期进展得到有效遏止,生存期显著延长^[18]。而具有更高 SSTR 靶点亲和力的⁹⁰Y-DOTATATE 则通过在肿瘤内更长的滞留时间达到更显著的疗效。研究人员通过对 22 例肿瘤患者进行长期随访评估,发现近 73% 的患者病情稳定,总生存期显著延长^[19]。

一项多中心的 III 期临床 NETTER-1 研究显示^[20],¹⁷⁷Lu-DOTATATE 联合奥曲肽可显著延长中肠神经内分泌肿瘤患者的无进展生存期(中位数:28.4 和 8.5 个月; $P < 0.001$),且安全性可控。基于此,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 于 2018 年获美国 FDA 和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准,成为首个获批用于治疗的放射性药物。

与激动剂相比,核素标记的 SSTR2 拮抗剂具有更高的肿瘤摄取与滞留时长、更好的剂量学分布和更快的清除^[21]。一种¹⁷⁷Lu 标记的拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11,在 4 例晚期 NET 患者的临床试验中显示出比¹⁷⁷Lu-DOTATATE 更高的肿瘤摄取和更长的肿瘤滞留时间,肿瘤辐射吸收剂量增加 10 倍^[22]。在一项 I 期临床试验中,纳入 20 例难治且分化良好的 NET 患者,每 3 个月接受 7.4 GBq 剂量的¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 治疗,其中 6 例接受 1 个周期治疗、14 例接受 2 个周期治疗,结果有效率为 45%,85% 的患者疾病得到控制,中位无进展生存期为 21 个月;但该方案也存在一定的安全性问题,57.1% 的患者在第 2 个周期后出现 4 级骨髓抑制,需要修改方案,将

第 2 个周期的剂量降低一半,以限制骨髓剂量至 1 Gy^[23]。研究者还开展了另一种拮抗剂类药物¹⁷⁷Lu-DOTA-LM3 在 51 例 NET 患者中的试验,采用与¹⁷⁷Lu-DOTATATE 相同的治疗方案;结果显示,应用拮抗剂类药物,肿瘤的辐射吸收剂量更高,在 85% 的患者中观察到疾病控制,除少数患者出现血小板减少外,未见严重不良反应^[24]。

(2) PSMA。PSMA 在前列腺癌中特异性高水平表达,且其表达水平与前列腺癌侵袭性高度相关,是理想的 RPT 靶点。从配体受体分子水平来看,PSMA 的胞外结构域较大,在开发靶向配体分子时具有更多可能的握手域存在。早期诊断性药物,如⁶⁸Ga-PSMA-11,通过 PET 显像实现了前列腺癌病灶的高灵敏度定位,为后续治疗药物开发奠定了基础。目前,PSMA 的 RPT 基于其底物结构主要有脲类抑制剂(¹⁷⁷Lu-PSMA-R2、¹⁷⁷Lu-PSMA-617)和磷酸胺类抑制剂(¹⁷⁷Lu-CTT-1403)等。

在一项随机、开放性的 II 期临床 TheraP 研究中,200 例 mCRPC 患者随机接受卡巴他赛(cabazitaxel)或¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗;结果发现,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 组的前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平较基线下降 50% 的比例显著高于卡巴他赛组[70% 和 36%;比值比(odds ratio, OR) = 6.36, 95% CI: 1.69 ~ 30.80, $P = 0.038$];当 PSA 水平较基线下降大于 30% 时,该疗法具有显著价值^[25]。在一项临床 III 期 VISION 研究中,共 831 例 mCRPC 患者(至少接受过 1 次紫杉醇治疗)随机分配接受试验定义的标准治疗或¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗,结果显示接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗的患者影像学无进展生存或死亡风险降低 60%,联合标准治疗的中位总生存期显著延长[15.3 和 11.3 个月;风险比(hazard ratio, HR) = 0.62, $P < 0.001$],且不良事件可控^[26]。该试验结果促使美国 FDA 批准该药物,并支持¹⁷⁷Lu-PSMA-617(Lutathera[®])作为新的治疗选择。

(3) FAP。FAP 是一种 II 型跨膜丝氨酸蛋白水解酶,广泛参与肿瘤细胞增殖调节、细胞外基质重塑和血管生成,其在正常组织中不表达或低表达,而在 90% 以上的实体瘤中过度表达,因此已成为实体瘤成像和治疗有吸引力的靶点^[27]。

Lindner 等^[28]首次将⁹⁰Y-FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)-04 应用于转移性乳腺癌患者的治疗,在给药后 3 h 至 1 d 内的韧致辐射图像中发现,肿瘤有明显积聚,在较低治疗剂量(2.9 GBq)下,患者疼痛显著缓解且未观察到不良反应。为进一步提高 FAPI 在肿瘤中的摄取并延长其滞留时间,Loktev 等^[29]设计了一系列 FAPI 变体,其中 FAPI-46 在肿瘤与血液、肝脏、肌肉和肠道的摄取比较均较 FAPI-04 显著提高。Fendler 等^[30]报道了 6 例转移性软组织或骨肉瘤和 3 例胰腺癌患者治疗案例,结果显示⁹⁰Y-FAPI-46 耐受性良好,其中 4 例患者病情得到控制。

与⁹⁰Y 不同,¹⁷⁷Lu-FAPI-04 在人体中吸收剂量较低,可能与其在肿瘤中滞留时间较短有关^[31]。Assadi 等^[32]对常规治疗无效的晚期肿瘤患者进行多周期的¹⁷⁷Lu-FAPI-46 治疗,发现几乎所有患者耐受良好。为延长 FAPI 在体内滞留时间,Zboralski 等^[33]设计合成 FAPI-2286,通过与¹⁷⁷Lu 螯合,得到¹⁷⁷Lu-FAPI-2286,并用于临床研究。结果显示,11 例原发肿瘤患者均有显著摄取,且不良反应较少。FAPI 的临床研究成果有力支持了其结合放射性核素在治疗实体瘤中的有

效性和安全性,未来可为患者提供新的治疗方案。

(4)胃泌素释放肽受体(gastrin-releasing peptide receptor, GRPR)。GRPR 是 G 蛋白偶联受体中蛙皮素受体家族的成员之一,其广泛分布于中枢神经系统和外周组织中,在乳腺、前列腺、胰腺、肺和中枢神经系统等多种肿瘤中异常表达。由于受体激动剂相关的不良反应和稳定性问题,目前研究转向开发具有更优越的靶向特性和对周围肽酶降解有抵抗力的受体拮抗剂,如用于显像的⁶⁸Ga-RM2(BAY 867548)、⁶⁸Ga-RM26 和⁶⁸Ga-NeoBOMB1,以及用于治疗的¹⁷⁷Lu-NeoBOMB1 和¹⁷⁷Lu-RM2。其中,¹⁷⁷Lu-NeoBOMB1 在前列腺癌 PC-3 肿瘤异种移植裸鼠模型中显示出良好的肿瘤摄取和快速的血液清除^[34]; ¹⁷⁷Lu-RM2 的剂量学研究表明,在 mCRPC 患者中同样显示较高的肿瘤摄取[(6.20±3.00) Gy/GBq],且能迅速从非靶标器官组织(包括胰腺)中清除^[35]。

(5)纳米微球。⁹⁰Y 放射栓塞术是一种将放射性微球精准送达肝脏肿瘤的先进技术,特别适用于无法手术切除的肝细胞癌或结直肠癌肝转移患者。目前市场上有 3 种类型的⁹⁰Y 微球:玻璃微球、树脂微球及新型炭微球。三者在微球大小、数量和活性上存在差异,其中玻璃微球与树脂微球均已被美国 FDA 批准。

三、总结与展望

RPT 作为一种肿瘤治疗策略,其独特优势体现在:能够实现治疗前靶向显像和剂量评估,从而优化疗效并预测潜在毒性;其辐射杀伤作用有助于克服肿瘤细胞的传统耐药机制。基于显著的安全性和有效性,多项放射性治疗药物已获美国 FDA 批准,证实了其临床应用潜力。

现阶段国内放射性药物仍以诊断药物为主,受限于治疗核素供应量不足,放射性治疗药物发展较缓。2020 年后仅²²³RaCl₂ 注射液与⁹⁰Y 微球注射液获批上市,且均为进口药物,其他如¹²⁵I 密封籽源、Na¹³¹I 口服液等多为仿制药。随着秦山核电建成国内首座商用堆同位素研发平台,其可生产⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu 等治疗核素,有望加速国内放射性治疗药物的研发。

未来 RPT 的发展可从以下几方面开展:寻找更精准的肿瘤靶点,开发更高效的配体分子、更适宜的放射性核素及更具经济性的获取方式,同时开展 RPT 与传统药物或其他治疗手段联合疗法的临床研究。如²²⁵Ac、²²⁷Th 等 α 核素药物在靶向内照射治疗领域表现出巨大潜力,但其进一步发展还需通过高能回旋加速器或更高效的核素分离技术来解决核素产能不足的问题,设计更为稳定的螯合基团降低目前存在的核素脱靶问题,以及建立更精准的剂量模型降低其毒性风险。靶向 SSTR2、PSMA、FAP 等分子的 RPT 已初步展现出良好的耐受性和治疗潜力,未来研究应聚焦于优化给药方案、明确适应证以及探索与其他疗法的联合应用。综上所述,RPT 的发展为肿瘤治疗带来了新的选择,有望进一步提高患者疗效及生活质量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 韩毓之:资料及数据分析、论文撰写;吴伟峰、柯文美、曾兰花:资料搜集;刘小冰、徐万帮:研究指导、经费支持;李火云、姜兵锋:研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

[1] Ailawadhi S, Pafundi D, Peterson J. Advances and future directions

in radiopharmaceutical delivery for cancer treatment[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2025, 25(4): 351-361. DOI: 10.1080/14737140.2025.2472859.

[2] Greenspan BS, Hofman MS, Buscombe J. The accomplishments and legacy of Saul Hertz, MD[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(4): 659-663. DOI:10.2967/jnumed.124.267524.

[3] Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, et al. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4): 739-743. DOI:10.1007/s10147-013-0597-7.

[4] 张锦明,徐晓丹,田嘉禾. ¹⁷⁷Lu:核医学的“明星治疗核素”[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(6): 321-323. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00144. Zhang JM, Xu XD, Tian JH. ¹⁷⁷Lu as an appealing therapeutic nuclide in nuclear medicine[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(6): 321-323. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00144.

[5] Hatcher-Lamarre JL, Sanders VA, Rahman M, et al. Alpha emitting nuclides for targeted therapy[J]. *Nucl Med Biol*, 2021, 92: 228-240. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2020.08.004.

[6] Lepareur N, Ramée B, Mougin-Degraef M, et al. Clinical advances and perspectives in targeted radionuclide therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1733. DOI:10.3390/pharmaceutics15061733.

[7] 霍善棋,王瑾,张贝,等.血液肿瘤 α 粒子核素治疗进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(9): 564-568. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230721-00008. Huo SQ, Wang J, Zhang B, et al. Progress of nuclide targeted α-particle therapy for blood tumors[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(9): 564-568. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230721-00008.

[8] 杨广杰,霍力.靶向整合素的放射性药物在肿瘤诊疗中的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2025, 45(2): 114-119. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240204-00053. Yang GJ, Huo L. Research progress of integrin-targeted radiopharmaceuticals in tumor diagnosis and treatment[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 45(2): 114-119. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240204-00053.

[9] Longcor J, Callander N, Oliver K, et al. Iopofosine I-131 treatment in late-line patients with relapsed/refractory multiple myeloma post anti-BCMA immunotherapy[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(9): 130. DOI:10.1038/s41408-022-00725-2.

[10] McCready VR. Radioiodine—the success story of nuclear medicine: 75th anniversary of the first use of iodine-131 in humans[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(2): 179-182. DOI:10.1007/s00259-016-3548-5.

[11] Makino S, Miyazawa K, Katsuoka Y, et al. Investigation of the safety of Radium-223 chloride in combination with external beam radiotherapy for bone metastases of prostate cancer[J]. *J Radiat Res*, 2025, 66(2): 137-143. DOI:10.1093/jrr/rraf002.

[12] Shانهbandi D, Majidi J, Kazemi T, et al. CD20-based immunotherapy of B-cell derived hematologic malignancies[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(5): 423-444. DOI: 10.2174/1568009617666170109151128.

[13] Wiseman GA, Witzig TE. Yttrium-90 (⁹⁰Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin) induces long-term durable responses in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2005, 20(2): 185-188. DOI:10.1089/cbr.2005.20.185.

- [14] Parakh S, Lee ST, Gan HK, et al. Radiolabeled antibodies for cancer imaging and therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6): 1454. DOI:10.3390/cancers14061454.
- [15] Jimenez C, Grewal R, Ravizzini G, et al. SUN-345 safety analysis of high-specific-activity I-131 MIBG (AZEDRA®) in patients with iobenguane scan positive cancers[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(Suppl 1): SUN-345. DOI:10.1210/js.2019-SUN-345.
- [16] Wang EA, Broadwell SR, Bellavia RJ, et al. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(2): 266-278. DOI:10.21037/jgo.2016.11.08.
- [17] Si Y, Kim S, Ou J, et al. Anti-SSTR2 antibody-drug conjugate for neuroendocrine tumor therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(7-8): 799-812. DOI:10.1038/s41417-020-0196-5.
- [18] Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17): 2416-2423. DOI:10.1200/JCO.2010.33.7873.
- [19] Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4): 787-794. DOI:10.1093/annonc/mdp372.
- [20] Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2024, 403(10446): 2807-2817. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00701-3.
- [21] Dalm SU, Nonnekens J, Doeswijk GN, et al. Comparison of the therapeutic response to treatment with a [¹⁷⁷Lu]-labeled somatostatin receptor agonist and antagonist in preclinical models[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 260-265. DOI:10.2967/jnumed.115.167007.
- [22] Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(8): 1248-1252. DOI:10.2967/jnumed.114.138834.
- [23] Reidy-Lagunes D, Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, et al. Phase I trial of well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) with radiolabeled somatostatin antagonist [¹⁷⁷Lu]-satoreotide tetraxetan[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6939-6947. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-1026.
- [24] Baum RP, Zhang J, Schuchardt C, et al. First-in-humans study of the SSTR antagonist [¹⁷⁷Lu]-DOTA-LM3 for peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic neuroendocrine neoplasms: dosimetry, safety, and efficacy[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(11): 1571-1581. DOI:10.2967/jnumed.120.258889.
- [25] Gafita A, Martin AJ, Emmett L, et al. Validation of prognostic and predictive models for therapeutic response in patients treated with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a post hoc analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Eur Urol Oncol*, 2025, 8(1): 21-28. DOI:10.1016/j.euo.2024.03.009.
- [26] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): 825-833. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
- [27] 宋杨美惠,李梦婷,兰晓莉,等.靶向成纤维细胞激活蛋白放射性药物在恶性肿瘤诊疗中的研究进展[J].*药学进展*, 2023, 47(5): 337-356. DOI:10.20053/j.issn1001-5094.2023.05.003. Song YMH, Li MT, Lan XL, et al. Research progress of radiopharmaceuticals targeting fibroblast activation protein in the diagnosis and treatment of malignant tumors[J]. *Prog Pharm Sci*, 2023, 47(5): 337-356. DOI:10.20053/j.issn1001-5094.2023.05.003.
- [28] Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1415-1422. DOI:10.2967/jnumed.118.210443.
- [29] Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1421-1429. DOI:10.2967/jnumed.118.224469.
- [30] Fendler WP, Pabst KM, Kessler L, et al. Safety and efficacy of ⁹⁰Y-FAPI-46 radioligand therapy in patients with advanced sarcoma and other cancer entities[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(19): 4346-4353. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1432.
- [31] Kuyumcu S, Kovan B, Sanli Y, et al. Safety of fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy by a low-dose dosimetric approach using [¹⁷⁷Lu]-FAPI04[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(8): 641-646. DOI:10.1097/RLU.0000000000003667.
- [32] Assadi M, Rekapour SJ, Jafari E, et al. Feasibility and therapeutic potential of [¹⁷⁷Lu]-fibroblast activation protein inhibitor-46 for patients with relapsed or refractory cancers: a preliminary study[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(11): e523-e530. DOI:10.1097/RLU.0000000000003810.
- [33] Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, et al. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(11): 3651-3667. DOI:10.1007/s00259-022-05842-5.
- [34] Nock BA, Kaloudi A, Lympers E, et al. Theranostic perspectives in prostate cancer with the gastrin-releasing peptide receptor antagonist NeoBOMB1: preclinical and first clinical results[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 75-80. DOI:10.2967/jnumed.116.178889.
- [35] Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, et al. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist [¹⁷⁷Lu]Lu-RM2: a radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(1): 123-135. DOI:10.1007/s00259-019-04504-3.

(收稿日期:2025-02-20)