

基于靶向 α 核素治疗的纳米颗粒药物递送系统的研究进展

何雨珊 刘梦雅 秦秀军

中国辐射防护研究院放射医学与环境医学研究所, 太原 030006

通信作者: 秦秀军, Email: xiujunqin@163.com

【摘要】 靶向 α 核素治疗是将 α 核素与配体结合, 利用核素的射线能量和在组织中的射程集中照射病变组织, 避免正常组织受损并获得预期治疗效果, 现主要用于肿瘤治疗。靶向配体是能够将 α 核素运送至靶点精准杀伤肿瘤细胞的理想药物载体。近年来, 基于 α 核素药物的靶向配体在纳米材料方面有了一定进展, 改善了药物递送、脱靶效应等问题。该文总结了纳米颗粒药物递送系统的国外研究现状, 以期为业内 α 核素药物递送研发提供参考。

【关键词】 药物释放系统; 纳米粒子; 放射疗法; α 粒子; 发展趋势

基金项目: 2023 年度山西省基础研究计划 (202303021212386, 202303021222403)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231023-00083

Progress in nanoparticle-based drug delivery system for targeted alpha-particle therapy

He Yushan, Liu Mengya, Qin Xiujun

Institute of Radiation and Environment Medicine, China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030006, China

Corresponding author: Qin Xiujun, Email: xiujunqin@163.com

【Abstract】 By binding alpha-particle to ligands, targeted alpha-particle therapy illuminates the diseased tissue, using the radiographic energy and the range in the tissues of nuclides, and avoids damage to normal tissue to obtain the expected therapeutic effect, which is mainly used for tumor treatment. Targeted ligands are ideal drug carriers to deliver alpha-particle to the target to kill tumor cells accurately. In recent years, there have been some progresses in the research of α -radionuclide drug-based targeted ligands in nanomaterials, which have improved drug delivery and off-target effects. By summarizing the current research status, it is expected to provide reference for the development of alpha-particle drug delivery in the industry.

【Key words】 Drug delivery systems; Nanoparticles; Radiotherapy; Alpha particles; Trends

Fund program: Fundamental Research Program of Shanxi Province (202303021212386, 202303021222403)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231023-00083

核素内照射治疗作为肿瘤治疗新策略, 是 1 种高效但仍未充分利用的治疗方式, 其主要使用 α 、 β 放射性核素进行治疗。与 β 核素相比, α 核素具有更大的线性能量传递 (linear energy transfer, LET) 和生物效应, 可以更有效地杀伤癌变细胞^[1]。 α 核素能引起肿瘤细胞 DNA 双链在有丝分裂或重排期发生不可修复性断裂, 其细胞毒性约比 β 核素高 500 倍^[2]。靶向 α 核素治疗 (targeted alpha therapy, TAT) 将 α 核素的短射程 (50~100 μ m) 和高细胞毒性与肿瘤靶向性相结合, 在最大限度降低对肿瘤周围正常组织毒性的同时高效杀伤肿瘤细胞^[3]。

α 核素衰变时可产生反冲效应, 其反冲能量远高于化学键能量, 导致核素与配体解耦, 特别是在衰变链中具有多个 α 核素衰变子体时, 部分子体释放产生脱靶毒性, 限制了其临床应用^[4]。将放射性核素递送至特定部位并将核素局限于肿瘤细胞是 TAT 药物研究的一大难点, 为了降低子体脱靶毒性, 研究者们设想将 α 核素封装在纳米材料的药物递送系统 (drug delivery systems, DDS) 中。纳米颗粒 (nanoparticles,

NPs) 具有稳定性高、亲和力和特异性高、相对分子质量小、免疫原性低、清除快速等特点, 是 TAT 药物的理想载体。

一、NPs DDS

常规给药模式 (片剂、胶囊等) 生物利用度差, 血浆药物水平波动大, 缓释效果不佳。DDS 有特定的速率并尽可能精确地靶向给药, 使活性药物成分释放达到最大的疗效和安全性^[5]。纳米技术的发展, 使药物在 NPs 表面吸附或结合、包裹在核心等药物装载的设计得以实现, 也让 NPs 药物制剂上市成为可能。1995 年, 美国强生公司的 Doxil (聚乙二醇化多柔比星脂质体) 经美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市 (第 1 个获批上市的纳米药物), 用于治疗转移性卵巢癌和卡波西肉瘤^[6-7]。自此, 一些用于治疗癌症的纳米药物陆续获批上市, 其中脂质 NPs 制剂的应用最为广泛。NPs DDS 可以提高药物肿瘤内浓度和生物利用度, 改善药物生物分布、药代动力学, 并在靶点优先蓄积、降低药物毒性及不良反应等方面显示出巨大潜力^[8], 现已应用于多个领域, 尤其是肿瘤的靶向治疗方面。

二、 α 核素药物的纳米载体

纳米技术的快速发展和 DDS 的深入研究促进了基于 α 核素药物靶向配体的发展。近年一些药物纳米载体的研发现状见表 1, 常见的药物纳米载体有脂基 NPs、聚合物 NPs、无机 NPs 3 种。其中, 脂基 NPs (脂质体、脂质纳米颗粒等) 因其制备简单、生物相容性好、生物利用度高等性质, 成为美国 FDA 批准的最常见纳米药物类型。聚合物纳米载体是相对创新的方式, 因具有生物可降解性、生物相容性、水溶性、贮存稳定等物理化学性质, 被认为是理想的药物递送材料^[21]。

1. 基于脂质的 NPs。脂质体经常作为纳米药物配体。Sofou 等^[9] 设想通过脂质体封装²²⁵Ac 开发稳定、可控的靶向弥散性肿瘤转移灶的方法。考虑²¹³Bi 是²²⁵Ac 衰变链中最后 1 个放射性子体, 将²²⁵Ac 被动包埋在脂质体中, 通过测定²¹³Bi 发射的 γ 射线来判断脂质体对²²⁵Ac 及其子体的保留作用。其研究结果显示, 每个脂质体成功捕获了多个 (超过 2 个)²²⁵Ac 原子, ²²⁵Ac 在两性离子脂质体的 30 d 保留率超过 88%。为了获得满意的²¹³Bi 保留率 (即保留率 > 50%), 经理论计算, 需设计相对较大尺寸的脂质体。然而, 即使使用大型脂质体 (直径 650 nm), 测量到的²¹³Bi 保留率 (< 10%) 仍远低于预期。究其原因, 当²²⁵Ac 与磷脂膜结合时, 发射的 α 子体定位于脂质体膜, ²¹³Bi 保留率显著降低。该研究探讨了采用脂质体递送²²⁵Ac 的潜力及改善其子体保留的可行性, 发现²¹³Bi 的保留与脂质体直径有关。在后续研究中, Sofou 等^[10] 又开发了由不同磷脂组成的多囊泡脂质体 (multivesicular liposomes, MUVELs), 以增加子体在脂质体中的保留。MUVELs 是由大的脂质体包裹包含²²⁵Ac 的脂质泡, 随着时间推移稳定地保留了 98% 的²²⁵Ac, ²¹³Bi 的保留率约为理论值的 1/3, 较前研究略有提升。但 MUVELs 和大型脂质体在每个封装的²²⁵Ac 核中表现出几乎相同的²¹³Bi 保留谱, 表明脂质体膜的特殊组成并不能改善因子体定位于脂质体膜造成的保留率下降。这种小幅的²¹³Bi 保留率提升是由于 MUVELs 显著

提升了母体的保留率, 从而提高了整个衰变子体的比例。若想进一步提升子体保留率, 脂质体的直径需扩大至 1 μm , 但这种大小的脂质体有局限性。基于上述性能及配体尺寸大小, 脂质体不是 TAT 的首选。因此, Chang 等^[22] 在后续脂质体研究中主要从离子载体型、封装缓冲溶液和装载时间等条件着手, 以提升封装²²⁵Ac 的活度, 从而提升治疗效果, 降低不良反应。

重组高密度脂蛋白 (reconstituted high-density lipoproteins, rHDL) 可以特异性识别在癌细胞 (如肝癌、卵巢癌和前列腺癌细胞) 中过表达的 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor B type I, SR-BI)。Hernández-Jiménez 等^[11] 采用微流控技术首次合成封装²²⁵Ac 的 rHDL 纳米系统。由于脂蛋白的性质, ²²⁵Ac-rHDL 在血浆中的清除时间相对延长, 纳米系统可以在放射性药物清除前产生显著的肿瘤放射性积累。研究显示, ²²⁵Ac-rHDL 的放射性在人肝癌细胞 (HEP-G2) 荷瘤鼠肿瘤中显著保留; 相比之下, ²²⁵Ac-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)-benzene-p-SCN 在肿瘤中的放射性被快速清除, 肝肾等其他器官的显像剂摄取是²²⁵Ac-rHDL 的 10 倍。这表明, rHDL 配体可以将²²⁵Ac 特异性沉积至 SR-BI 过表达的 HEP-G2 癌细胞, 使²²⁵Ac 在肿瘤细胞中内化并产生显著的细胞毒性作用。作为简便的天然纳米载体, rHDL 有临床转化的潜力。Aranda-Lara 等^[23] 也报道 rHDL NPs 是应用于个性化癌症治疗的合适平台。

2. 聚合物 NPs。聚合物是包裹液体药物的微小合成囊泡, 通常由二嵌段共聚物以及具有较强胶体稳定性、包封率、膜特性的聚合物脂质复合材料等制成。聚合物已被证实比脂质体更稳定, 在体内的毒性较小, 可以包封疏水和亲水药物^[24]。聚合物在体内更稳定, 渗透性较差, 提示其不易发生放射性核素的丢失。

NANVES 是 1 种蒙特卡罗代码, 已被开发和验证用于研

表 1 近年一些 α 核素药物纳米递送系统的研发现状

分类	优点	需考虑因素	举例	参考文献
脂基纳米制剂	制备简单高效、生物相容性好、生物利用度高	对衰变子体的保留率低于预期, 仍需考虑子体内再分布的问题	²²⁵ Ac 被动包埋脂质体 (直径 650 nm); ²²⁵ Ac 保留率 > 88%、 ²¹³ Bi 保留率 < 10%	[9]
脂质体			多囊泡脂质体; ²²⁵ Ac 保留率 > 98%、 ²¹³ Bi 保留率 < 17%	[10]
			²²⁵ Ac-rHDL; 将 ²²⁵ Ac 特异性沉积至 HEP-G2 癌细胞, 放射性在肿瘤中显著保留	[11]
聚合物纳米制剂	具有生物可降解性、生物相容性、贮存稳定等物理化学性质, 已被证实比脂质体更稳定	实际应用需设计更小尺寸的载体; 需仔细评估子体核素的影响	双层囊泡聚合物, 核素包裹在最内层 (直径 650 nm); 保留约 80% 的 ²¹³ Bi	[12]
无机纳米制剂	具有独特的结构和性能, 以及稳定的化学性质、良好的生物相容性、易于制备	需考虑体内降解的安全隐患	羟基磷灰石颗粒、二氧化钛纳米颗粒吸附装载 ²²³ Ra; 对 ²²³ Ra 的吸附效率高	[13-15]
			²²³ RaA-silane-PEG-SP (5-11); 衰变产物的保留率在 90% ~ 95%, 靶向治疗胶质瘤细胞	[16]
			CaCO ₃ 微粒	[17]
			金纳米颗粒	[18-19]
			金纳米星	[20]

注: HEP-G2 为人肝癌细胞, rHDL 为重组高密度脂蛋白, ²²³RaA-silane-PEG-SP (5-11) 为²²³Ra 标记的纳米沸石颗粒偶联至 P 物质 5-11 肽片段

究纳米囊泡中反冲产物的保留。Thijssen 等^[12]使用此代码模拟和测量何种聚合体设计可提供最高的反冲子体保留,结果表明,最好的聚合体设计包括 1 个双层囊泡,核素包裹在最内层。与脂质体一样,直径也是重要的考虑因素,更大的聚合体有更好的反冲保留效果:直径 800 nm 的双层聚合体能够完全保留第 1 子核素²²¹Fr,保留约 80%的²¹³Bi,相同直径下,脂质体颗粒的²¹³Bi 保留率不足 20%。但考虑到纳米载体的循环时间(即小颗粒比大颗粒清除得更快^[25-26])和被动靶向机制,实际应用需要设计更小尺寸的载体。Thijssen 等^[12]的这项研究提供了聚合体替代脂质体实现更高反冲保留的可行性。然而,关于不同大小的聚合体在体内生物分布的数据很少,需要更多的实验来真实预测体内封装的潜在影响。

de Kruijff 等^[27]使用聚合物配体评估²²⁵Ac 反冲子体的保留情况及作为治疗药物的适用性。研究显示,含有²²⁵Ac 的聚合物用于长期肿瘤内照射治疗并不会产生明显的肾毒性,子体核素在聚合物的保留效果优于靶向分子,但仍存在子体核素再分布。Roobol 等^[28]发现,聚合物大小和浓度影响摄取效率,摄取效率在不同的细胞株之间也有所不同(有丝分裂细胞摄取增加)。该研究展示了²¹³Bi 标记聚合物的三维胞内分布情况和诱导 DNA 损伤能力,提出了先进的分析方法来详细研究摄取特征,对未来的纳米载体优化工作有一定指导意义。

3. 无机 NPs。有研究者用羟基磷灰石颗粒(hydroxyapatite particles, HAP)吸附装载²²³Ra,²²³Ra 的吸附率较高,初步静态稳定性测试显示 24 h 内活度洗脱率较低(占总样品活度的 5%)^[13-14]。Vasiliev 等^[14]发现吸附的最佳条件为:900 °C 下退火处理后在 pH 4~7 的环境下合成 HAP。Suchánková 等^[15]发现羟基磷灰石和二氧化钛 NPs(titanium dioxide nanoparticles, nTiO₂)的吸附动力学非常快(在第 1 个小时内超过 90%)。在给定反应条件下,nTiO₂ 具有更高的吸附能力,这与 nTiO₂ 的比表面积较大、粒径较小有关。总之,HAP 和 nTiO₂ 对²²³Ra 的吸附速率均能满足医药生产需求。

Piotrowska 等^[16]报道²²³Ra 标记的纳米沸石生物偶联物在体外 6 d 后衰变产物的保留率为 90%~95%,提示纳米沸石可通过离子交换有效装载放射性 Ra²⁺ 离子,在各种生物液体和人血清中悬浮时,核素可以很好地保留在纳米沸石中。既往研究显示,P 物质(substance P, SP) 5-11 肽片段可特异靶向胶质瘤细胞上的 NK-1 受体^[29]。Piotrowska 等^[16]将纳米沸石颗粒偶联至 SP(5-11),通过 Na⁺ 离子交换标记²²³Ra 形成的放射性偶联物在体外实验显示出较高的细胞毒性作用,表明了经 SP 功能化的纳米沸石作为²²³Ra 配体靶向治疗胶质瘤细胞的可行性。

Weström 等^[17]提出将 CaCO₃ 微粒作为²²⁴Ra 的配体,用于空洞区弥散性癌症(如腹膜癌)的局部治疗。通过在 CaCO₃ 表面沉淀²²⁴Ra 对微粒进行放射性标记,CaCO₃ 对²²⁴Ra 和子体²¹²Pb 均具有较高的标记效率,且 95%以上的核素在体外保留长达 1 周。向免疫缺陷小鼠腹腔注射²²⁴Ra 标记的 CaCO₃ 微粒后的生物分布显示,放射性主要滞留在腹腔内。此外,研究还发现²²⁴Ra 的释放对 CaCO₃ 微粒量有强依赖性,通过提高微粒量可以减少²²⁴Ra 释放,几乎所有的放射性都可留在腹膜腔内,降低骨骼对²²⁴Ra 的摄取。可见²²⁴Ra 标记的 CaCO₃ 微

粒具有作为腔性癌局部内照射治疗的良好应用前景。

金、铁和 SiO₂ 等无机材料合成的纳米材料经过精确配制可被设计成各种尺寸、结构和几何形状的 NPs,如纳米球、纳米棒、纳米星、纳米壳等。其中,对金纳米颗粒(AuNPs)的研究最为深入。Kato 等^[18]研究了静脉注射²¹¹At 标记的 AuNPs 用于 TAT。不同种类表面修饰的 AuNPs 可以在 5 min 内用²¹¹At 进行标记,放射化学产率高且不需要纯化。体内生物分布结果显示,3 h 后 5 nm²¹¹At-AuNPs@mPEG 在肿瘤组织中分布值为 2.25 每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g),24 h 后其分布值仍高达 1.80 %ID/g^[19]。²¹¹At 标记 AuNPs 合成过程简单、稳定性高,静脉注射后可在胰腺癌模型中显著抑制肿瘤生长,是²¹¹At 的理想载体。Liu 等^[20]开发了 1 种新方法合成星形 AuNPs,即金纳米星(gold nanostars, GNS),将其用于递送²¹¹At 放射性标记的药物。多分支 GNS 形态为²¹¹At 标记提供了较大的表面积,还可调整 GNS 大小以增强其渗透性和保留效应,达到优先被肿瘤摄取的目的。该研究显示,²¹¹At-GNS 具有高放射性标记率,且在肿瘤内给药后可显著抑制肿瘤生长,是 1 种体内解离度极小的新型药物递送平台。

三、总结与展望

TAT 已成为当代肿瘤医疗领域的重要治疗手段,而选择合适且高效的靶向配体是 TAT 的关键一环。近年来,对于靶向 α 核素疗法的研究不再局限于 α 核素偶联药物的治疗效果,学者们开始关注 α 衰变在体内的生物效应。在 α 衰变过程中会产生放射性子体,同时,核反冲作用会使连接核素与配体的化学键断裂,游离的放射性核素对生物受体的结合亲和力和力高,当其沉积在非肿瘤靶向部位时会对正常组织产生放射性毒性损伤。因此,核反冲对机体影响最小化是靶向 α 核素疗法的待解决的问题之一。通过各类纳米配体能够高效地将 α 核素运送至靶点,精准杀伤肿瘤细胞。本文对各类 NPs DDS 的研发现状进行综述,纳米技术在癌症 TAT 的临床转化方面已有科学的理论基础。当临床需要使用更大的放射活性时,纳米载体似乎是减少毒性作用的最有希望的解决方案。

目前,大量纳米制剂已陆续在全球获批上市。放射性纳米药物的制备研发工作虽尚未进入临床阶段,但已有大量用于癌症治疗的脂质纳米载体投入使用,纳米包封药物递送策略也已有应用,可见 α 核素纳米药物有巨大的临床转化潜力。由此推测,TAT 药物递送领域的主要发展方向:第一,深入开展各类 NPs 控制 α 粒子靶向释放的研究;第二,根据所选 NPs 的不足之处进一步优化材料或寻找联合治疗等解决方案以推进临床转化;第三,需要确定纳米载体反冲保留和健康器官吸收之间的最佳状态以适用于临床。总而言之,在进行靶向 α 粒子治疗时,应具体问题具体分析,合理地选择最佳配体,在疗效最大化的同时尽可能降低对正常组织的损伤效应,让 TAT 真正成为个性化医疗手段。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 何雨珊:资料收集、论文撰写;刘梦雅:研究指导、经费支持;秦秀军:论文指导和修改、经费支持

参 考 文 献

[1] 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.
- [2] 杨晖, 关志伟, 徐白莹. α 核素用于放射治疗: 从基础放射化学到临床研究(第一部分)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(11): 698-704. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201027-00392.
- Yang H, Guan ZW, Xu BX. α -emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies—part 1[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(11): 698-704. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201027-00392.
- [3] Wang WZ, Shulman A, Amann JM, et al. Small cell lung cancer: subtypes and therapeutic implications[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 543-554. DOI:10.1016/j.semcancer.2022.04.001.
- [4] Holzwarth U, Ojea Jimenez I, Calzolari L. A random walk approach to estimate the confinement of α -particle emitters in nanoparticles for targeted radionuclide therapy[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2018, 3(1): 9. DOI:10.1186/s41181-018-0042-3.
- [5] Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions[J]. Molecules, 2021, 26(19): 5905. DOI:10.3390/molecules26195905.
- [6] Barenholz Y. Doxil[®]—the first FDA-approved nano-drug: lessons learned[J]. J Control Release, 2012, 160(2): 117-134. DOI:10.1016/j.jconrel.2012.03.020.
- [7] Yuan Z, Zhang Y, Cao D, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in patients with epithelial ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 12. DOI:10.1186/s13048-020-00736-2.
- [8] Sarkar M, Wang Y, Ekpenyong O, et al. Pharmacokinetic behaviors of soft nanoparticulate formulations of chemotherapeutics[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2023, 15(2): e1846. DOI:10.1002/wnan.1846.
- [9] Sofou S, Thomas JL, Lin HY, et al. Engineered liposomes for potential alpha-particle therapy of metastatic cancer[J]. J Nucl Med, 2004, 45(2): 253-260.
- [10] Sofou S, Kappel BJ, Jaggi JS, et al. Enhanced retention of the alpha-particle-emitting daughters of Actinium-225 by liposome carriers[J]. Bioconjug Chem, 2007, 18(6): 2061-2067. DOI: 10.1021/bc070075t.
- [11] Hernández-Jiménez T, Ferro-Flores G, Morales-Ávila E, et al. ²²⁵Ac-rHDL nanoparticles: a potential agent for targeted alpha-particle therapy of tumors overexpressing SR-BI proteins[J]. Molecules, 2022, 27(7): 2156. DOI:10.3390/molecules27072156.
- [12] Thijssen L, Schaart DR, de Vries D, et al. Polymersomes as nano-carriers to retain harmful recoil nuclides in alpha radionuclide therapy: a feasibility study[J]. Radiochimica Acta, 2012, 100(7): 473-482. DOI:10.1524/ract.2012.1935.
- [13] Kozempel J, Vlk M, Málková E, et al. Prospective carriers of ²²³Ra for targeted alpha particle therapy[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2015, 304: 443-447. DOI:10.1007/s10967-014-3615-y.
- [14] Vasiliev AN, Severin A, Lapshina E, et al. Hydroxyapatite particles as carriers for ²²³Ra[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2017, 311: 1503-1509. DOI:10.1007/s10967-016-5007-y.
- [15] Suchánková P, Kukleva E, Štamberg K, et al. Determination, modeling and evaluation of kinetics of ²²³Ra sorption on hydroxyapatite and titanium dioxide nanoparticles[J]. Materials (Basel), 2020, 13(8): 1915. DOI:10.3390/ma13081915.
- [16] Piotrowska A, Męczyńska-Wielgosz S, Majkowska-Pilip A, et al. Nanozeolite bioconjugates labeled with ²²³Ra for targeted alpha therapy[J]. Nucl Med Biol, 2017, 47: 10-18. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2016.11.005.
- [17] Weström S, Malenge M, Jorstad IS, et al. Ra-224 labeling of calcium carbonate microparticles for internal α -therapy: preparation, stability, and biodistribution in mice[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2018, 61(6): 472-486. DOI:10.1002/jlcr.3610.
- [18] Kato H, Huang X, Kadonaga Y, et al. Intratumoral administration of astatine-211-labeled gold nanoparticle for alpha therapy[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 223. DOI: 10.1186/s12951-021-00963-9.
- [19] Huang X, Kaneda-Nakashima K, Kadonaga Y, et al. Astatine-211-labeled gold nanoparticles for targeted alpha-particle therapy via intravenous injection[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(12): 2705. DOI:10.3390/pharmaceutics14122705.
- [20] Liu Y, Zhou Z, Feng Y, et al. Gold nanostars: a novel platform for developing ²¹¹At-labeled agents for targeted alpha-particle therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 7297-7305. DOI:10.2147/IJN.S327577.
- [21] Zielińska A, Carreiró F, Oliveira AM, et al. Polymeric nanoparticles: production, characterization, toxicology and ecotoxicology[J]. Molecules, 2020, 25(16): 3731. DOI: 10.3390/molecules25163731.
- [22] Chang MY, Seideman J, Sofou S. Enhanced loading efficiency and retention of ²²⁵Ac in rigid liposomes for potential targeted therapy of micrometastases[J]. Bioconjug Chem, 2008, 19(6): 1274-1282. DOI:10.1021/bc700440a.
- [23] Aranda-Lara L, Isaac-Olivé K, Ocampo-García B, et al. Engineered rHDL nanoparticles as a suitable platform for theranostic applications[J]. Molecules, 2022, 27(20): 7046. DOI:10.3390/molecules27207046.
- [24] Chamundeeswari M, Jeslin J, Verma ML. Nanocarriers for drug delivery applications[J]. Environ Chem Lett, 2019, 17: 849-865. DOI:10.1007/s10311-018-00841-1.
- [25] de Kruijff RM, Wolterbeek HT, Denkova AG. A critical review of alpha radionuclide therapy-how to deal with recoiling daughters?[J]. Pharmaceutics (Basel), 2015, 8(2): 321-336. DOI:10.3390/ph8020321.
- [26] Trujillo-Nolasco M, Morales-Avila E, Cruz-Nova P, et al. Nanoradiopharmaceuticals based on alpha emitters: recent developments for medical applications[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(8): 1123. DOI:10.3390/pharmaceutics13081123.
- [27] de Kruijff RM, Raavé R, Kip A, et al. The *in vivo* fate of ²²⁵Ac daughter nuclides using polymersomes as a model carrier[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11671. DOI:10.1038/s41598-019-48298-8.
- [28] Roobol SJ, Hartjes TA, Slotman JA, et al. Uptake and subcellular distribution of radiolabeled polymersomes for radiotherapy[J]. Nanotheranostics, 2020, 4(1): 14-25. DOI:10.7150/ntno.37080.
- [29] Cordier D, Krolicki L, Morgenstern A, et al. Targeted radiolabeled compounds in glioma therapy[J]. Semin Nucl Med, 2016, 46(3): 243-249. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2016.01.009.

(收稿日期:2023-10-23)