

·  $\alpha$  核素诊疗一体化 ·靶向  $\alpha$  治疗药物<sup>225</sup>Ac-PSMA-313 的临床前及早期临床安全性研究张皓<sup>1</sup> 石野宽<sup>1</sup> 罗飞<sup>1</sup> 顾华见<sup>1</sup> 何宗喜<sup>1</sup>陈飞<sup>1</sup> 吴玥<sup>1</sup> 杨蕾弘<sup>1</sup> 李莹<sup>1</sup> 李素平<sup>2</sup><sup>1</sup>川北医学院附属医院核医学科,南充 637000; <sup>2</sup>川北医学院核医药与辐射安全防控四川省重点实验室,南充 637000

通信作者:李素平, Email: suping7273@163.com

**【摘要】 目的** 评估新型  $\alpha$  粒子放射性药物<sup>225</sup>Ac-前列腺特异膜抗原(PSMA)-313 的临床前安全性、生物分布特征及早期临床耐受性,为其临床转化及剂量优化提供依据。**方法** 动物实验采用成组设计,通过随机数字表法进行分组。采用 CB-17 重度联合免疫缺陷病(SCID)小鼠建立 LNCaP-FGC 荷瘤小鼠模型,设 1、4、24、72、120、168 h 6 个时间点组(每组 3 只),评估<sup>225</sup>Ac-PSMA-313 的体内生物分布。采用 NCG 小鼠构建 LNCaP C4-2B 去势抵抗性前列腺癌模型,分 4 组(每组 6 只):对照组(PBS 200  $\mu$ l/只),<sup>225</sup>Ac-PSMA-313 18.5、37.0、111.0 kBq/只组,监测各组体质量变化及生存(Kaplan-Meier 生存分析)以行耐受性评价。将 60 只健康 BALB/c 小鼠分为 5 组(每组 12 只):阴性对照组(生理盐水 0.25 ml/只),<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 111 kBq/只组,<sup>225</sup>Ac-PSMA-313 37、111、185 kBq/只组,检测其体质量、血常规、生化指标及组织病理学改变。临床研究为单臂、单中心前瞻性队列研究。纳入 2024 年 11 月至 2025 年 10 月于川北医学院附属医院行<sup>225</sup>Ac-PSMA-313 治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者 16 例[年龄 68(58,76)岁],基于先入组 4 例患者的多时间点(给药后 6、24、48 和 96 h)SPECT/CT 显像进行剂量学评估;采用医学内照射剂量(MIRD)方案计算人体器官相对生物有效性(RBE)加权吸收剂量。根据不良事件通用术语标准第 5 版评估 16 例患者的治疗相关不良反应,监测血常规及生化指标至末次给药后 8 周(治疗前后比较行配对 *t* 检验)。**结果** 小鼠生物分布研究显示,肿瘤组织摄取在 1 h 达峰值,168 h 仍维持在高水平[(7.56 $\pm$ 2.02) 每克组织百分注射剂量率(%ID/g)];肾早期摄取较高但清除迅速,唾液腺、肝、脾摄取较低。耐受性评价显示,对照组小鼠体质量最大降幅达 23.3%,而 37.0 kBq 和 111.0 kBq 治疗组体质量在给药后 50 d 基本恢复,中位生存期(均>53 d)较对照组(18 d)延长( $\chi^2=15.07, P=0.002$ )。各组 BALB/c 小鼠血常规和生化指标在给药后 14 d 均保持稳定。4 例患者肿瘤、肾、红骨髓的 RBE 加权吸收剂量分别为 0.72(0.38, 3.63) Gy、(1.55 $\pm$ 0.38) Gy 和 (0.16 $\pm$ 0.09) Gy,处于可耐受范围。不良反应主要为 1~2 级,无 4 级不良反应,最常见的为口干(12/16)和贫血(11/16);末次给药后 8 周 RBC、Hb、PLT、白蛋白较基线值有所下降, $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高(*t* 值:2.51~3.61,均  $P<0.05$ ),余指标总体保持稳定。**结论** <sup>225</sup>Ac-PSMA-313 具有优异的肿瘤靶向性和良好的组织选择性,在提供有效肿瘤剂量的同时,正常器官受照剂量处于可接受范围,不良反应以轻中度为主且可控。

**【关键词】** 前列腺肿瘤;去势难治性;放射疗法;铜;前列腺特异膜抗原;小鼠;PSMA-313

临床试验注册:中国临床试验注册中心(ChiCTR2400083275)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260331-00096

**Preclinical and early clinical safety study of alpha-targeted therapeutic agent <sup>225</sup>Ac-PSMA-313**Zhang Hao<sup>1</sup>, Shi Yekuan<sup>1</sup>, Luo Fei<sup>1</sup>, Gu Huajian<sup>1</sup>, He Zongxi<sup>1</sup>, Chen Fei<sup>1</sup>, Wu Yue<sup>1</sup>, Yang Leihong<sup>1</sup>, Li Ying<sup>1</sup>, Li Suping<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; <sup>2</sup>Nuclear Medicine and Radiation Safety Key Laboratory of Sichuan Province, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Li Suping, Email: suping7273@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the preclinical safety, biodistribution characteristics, and early clinical tolerability of a novel alpha-particle radiopharmaceutical <sup>225</sup>Ac-prostate specific membrane antigen (PSMA)-313, providing evidence for its clinical translation and dose optimization. **Methods** Animal studies were conducted using a grouped design with random allocation. Biodistribution of <sup>225</sup>Ac-PSMA-313 was eval-

uated in LNCaP-FGC tumor-bearing CB-17 severe combined immunodeficiency disease (SCID) mice at 1, 4, 24, 72, 120, and 168 h post-injection ( $n=3$  per time point). Tolerability was assessed in NCG mice bearing LNCaP C4-2B castration-resistant prostate cancer xenografts, which were assigned to 4 groups ( $n=6$  per group): controls (PBS 200  $\mu$ l per mouse), and  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 at doses of 18.5, 37.0, and 111.0 kBq per mouse respectively. The body weight changes and survival (Kaplan-Meier method) were analyzed. Sixty healthy BALB/c mice were divided into 5 groups ( $n=12$  per group), which were injected with normal saline (0.25 ml per mouse; negative controls),  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 111 kBq per mouse,  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 37, 111, 185 kBq per mouse respectively. Body weight, hematological parameters, biochemical indices, and histopathological changes were assessed. The clinical study was designed as a single-arm, single-center prospective cohort study. Sixteen patients (age: 68(58,76) years) who were diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and received  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 therapy in the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from November 2024 to October 2025 were included. Dosimetry was performed in the first 4 enrolled patients using multi-time-point SPECT/CT imaging at approximately 6, 24, 48, and 96 h after administration. Relative biological effectiveness (RBE)-weighted absorbed doses were calculated according to the medical internal radiation dose (MIRD) schema. Treatment-related adverse events were assessed according to common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Hematological and biochemical parameters were monitored up to 8 weeks after the final treatment cycle and compared using paired  $t$  test. **Results** Biodistribution studies showed that tumor uptake peaked at 1 h post-injection and remained high at 168 h (( $7.56\pm2.02$ ) percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g)); kidney uptake was initially high but cleared rapidly, while salivary glands, liver, and spleen showed low uptake. In tolerability studies, control mice experienced 23.3% body weight loss, whereas 37.0 kBq and 111.0 kBq treatment groups largely recovered by day 50 after administration. Median survival was prolonged in both treatment groups (>53 d) compared with controls (18 d;  $\chi^2=15.07$ ,  $P=0.002$ ). Hematological and biochemical parameters remained stable at 14 d after administration. In the 4 patients evaluated for dosimetry, the RBE-weighted absorbed doses to tumor lesions, kidneys, and red bone marrow were 0.72(0.38,3.63) Gy, (1.55 $\pm$ 0.38) Gy and (0.16 $\pm$ 0.09) Gy, respectively, all within tolerable ranges. Clinical safety assessment showed that adverse events were predominantly grade 1–2, with no grade 4 events observed. The most common adverse events were xerostomia (12/16) and anemia (11/16). At 8-week after the final administration, significant decreases were observed in RBC, Hb, PLT, and albumin level, while  $\gamma$ -glutamyl transferase increased ( $t$  values; 2.51–3.61, all  $P<0.05$ ). Other laboratory parameters remained generally stable. **Conclusions**  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 demonstrates excellent tumor targeting capability and favorable tissue selectivity. While delivering effective radiation doses to tumors, radiation exposure to normal organs remains within acceptable limits. Adverse events are predominantly mild-to-moderate and manageable, supporting the safety of  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 for clinical application and dose optimization.

**[Key words]** Prostatic neoplasms, castration-resistant; Radiotherapy; Actinium; Prostate-specific membrane antigen; Mice; PSMA-313

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR2400083275)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260331-00096

前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)靶向诊疗一体化的快速发展,使转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的精准治疗进入分子影像引导的新时代。以 $^{225}\text{Ac}$ 为代表的 $\alpha$ 粒子放射性药物因其高传能线密度和短射程特性,在清除微小残留灶方面展现出独特优势,但其复杂的体内衰变链及子体再分布问题,使临床前安全性评价面临新挑战<sup>[1]</sup>。新型优化配体 PSMA-313(也称 PSMA-Q)的结构设计旨在改善肿瘤靶向性和药代动力学特征<sup>[2-3]</sup>,但 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 的体内生物学行为及安全性特征尚未明确。因此,本研究组开展 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 探针的临床前与初步临床研究,系统评估体内生物分布、代谢特征及主要器官受照剂量,并探讨潜在毒性风险,以期为其临床转化及给药剂量优化提供依据。

## 材料(资料)与方法

### 一、临床前研究

1.材料与动物。主要材料:PSMA-313 前体(成都圣诺生物科技股份有限公司), $^{225}\text{Ac}$ (俄罗斯国家原子能公司),乙酸钠(四川金山制药有限公司),抗坏血酸钠(长沙旭邦生物科技股份有限公司),HCl(成都市科隆化学品有限公司),人前列腺癌细胞株 LNCaP C4-2B(北京北纳创联生物技术研究院)、LNCaP-FGC(上海启达生物科技股份有限公司),胎牛血清、青霉素-链霉素、RPMI 1640 培养基(美国 Gibco 公司)。无特定病原体级 NCG 小鼠、CB-17 重度联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency disease, SCID)小鼠和 BALB/c 小鼠均购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司[许可证号码:SYXK(川)2023-0076]。NCG、CB-17 SCID 小鼠均为雄性、8~9 周龄、体质量

18~20 g; BALB/c 小鼠雌雄各半、8~10 周龄, 体重 18~22 g。动物实验经川北医学院伦理委员会批准, 批准文号: NSMC-AEC 2025[033]。

2. 放射性药物制备。取 11.1 MBq  $^{225}\text{Ac}$  溶液, 用 0.1 mol/L HCl 调节体积至 300  $\mu\text{l}$ , 加入 834  $\mu\text{l}$  乙酸钠缓冲液 (24.07 mg/ml 抗坏血酸钠, 33.09 mg/ml 乙酸钠, pH 值 5.5), 充分混匀, 然后室温下加入 150  $\mu\text{l}$  含 180  $\mu\text{g}$  PSMA-313 的前体溶液 (1.2 mg/ml), ( $95 \pm 2$ )  $^{\circ}\text{C}$  反应 ( $18 \pm 1$ ) min, 室温冷却 10 min 后, 用含 11 mg/ml 抗坏血酸钠和体积分数 11.1% 乙醇的稀释液调整放射性浓度至 ( $8.0 \pm 0.5$ ) MBq/ml, 再过滤并分装。对产物进行质量控制及放化纯检测。

3. 动物实验。采用成组设计, 以随机数字表法进行分组。(1) 生物分布实验。于 CB-17 SCID 小鼠皮下接种 LNCaP-FGC 细胞, 建立人前列腺癌皮下移植瘤模型。取 18 只荷瘤小鼠, 分 1、4、24、72、120、168 h 6 个时间点组, 每组 3 只。单次尾静脉注射  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 18.5 kBq/只后, 于上述不同时间点解剖、采集各组织器官, 通过  $\gamma$  计数器 (WIZARD 2470, 美国 PerkinElmer 公司) 进行放射性计数, 并计算每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)<sup>[4]</sup>。

(2) 耐受性评价。于 NCG 小鼠皮下接种 LNCaP C4-2B 细胞, 建立人前列腺癌异种移植瘤模型。取 24 只荷瘤小鼠, 分 4 组 (每组 6 只): 对照组 (PBS 200  $\mu\text{l}$ /只) 和  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 18.5、37.0、111.0 kBq/只组。单次尾静脉注射给药后, 每日观察小鼠的精神状态、活动度、饮食、皮毛光泽度等, 记录异常表现。监测动物体重 (给药前, 给药后每 3 天) 及生存情况, 为期 53 d。计算体重变化率: (当前值-基线值)/基线值  $\times 100\%$ 。记录死亡时间, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 计算中位生存期。

(3) 扩展单次给药毒性实验。取健康 BALB/c 小鼠 60 只, 分为 5 组 (每组 12 只, 雌雄各半): 阴性对照组,  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 111 kBq/只组,  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 37、111、185 kBq/只组。阴性对照组按 0.25 ml/只给予生理盐水注射, 其余各组均按 0.25 ml/只的体积静脉注射相应剂量药物, 单次给药, 5~10 s 注射完。于给药前 (第 1 天) 及给药后第 3、6、9、13、14 天测体重; 给药前, 给药后第 5、14 天采血, 检测 RBC、WBC、Hb、PLT, 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、肌酐 (Creatinine, Cr)、尿素。第 14 天处死动物, 进行大体解剖观察, 测脏器

质量。采集脑、心、肝、脾、肺、肾、腮腺、前列腺、骨 (骨髓) 等组织, 以 0.04 g/ml 多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 于光学显微镜下观察。

## 二、早期临床研究

1. 研究对象。临床研究为单臂、单中心前瞻性队列研究, 经川北医学院附属医院医学伦理委员会批准 (批件号: 2024ER189-1), 在中国临床试验注册中心注册 (ChiCTR2400083275)。患者纳入标准: (1) 年龄  $\geq 18$  岁男性; (2) 病理确诊前列腺腺癌并记录为 mCRPC; (3) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~2 分; (4) 血清睾酮水平  $< 1.7$  nmol/L 或  $< 50$  ng/dl; (5) 至少有 1 个可测量的转移灶; (6)  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET/CT 阳性, 病灶  $\text{SUV}_{\text{max}}$  超过肝  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ; (7) 血  $\text{WBC} \geq 2.5 \times 10^9/\text{L}$ , 中性粒细胞  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ,  $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ,  $\text{Hb} \geq 80$  g/L; (8) 血总胆红素  $\leq 1.5 \times$  正常值上限 (upper limit of normal, ULN), ALT、AST 均  $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ ; (9) 肌酐清除率  $\geq 50$  ml/min; (10) 血清白蛋白  $\geq 30$  g/L。排除标准: (1) 肉瘤样或神经内分泌分化  $> 10\%$ ; (2) 28 d 内接受系统抗癌治疗、放疗或大手术; (3) 呈超级骨显像表现; (4) 有症状的脊髓压迫; (5) 尿路梗阻; (6) 存在需要皮质类固醇治疗的中枢神经系统转移; (7) 预期生存期  $< 6$  个月; (8) 纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级 III~IV 级心力衰竭; (9) 活动性乙型或丙型肝炎; (10) 对研究药物成分过敏。共纳入 2024 年 11 月 24 日至 2025 年 10 月 30 日的 16 例 mCRPC 患者, 年龄 68 (58, 76) 岁。

2. 治疗方案。入组受试者在接受研究者选择的去势治疗基础上接受  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 静脉给药, 起始剂量为 7.4 ( $\pm 10\%$ ) MBq。研究者可根据具体情况视需要调整后续周期的给药剂量。每 8 周 ( $\pm 1$  周) 给药 1 次 (1 个周期), 治疗不超过 4 个周期。

3. 剂量学评估。选择先入组的 4 例患者进行剂量学评估, 在  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 注射后 6、24、48 和 96 h 对患者进行 SPECT (Discovery NM/CT 670 Pro, 美国 GE 公司) 显像, 采集 120 个投影 ( $360^{\circ}$ ), 每个投影 60 s, 矩阵  $128 \times 128$ , 像素 0.442 cm。能窗设置:  $^{221}\text{Fr}$  为 218 ( $\pm 10\%$ ) keV,  $^{213}\text{Bi}$  为 440 ( $\pm 10\%$ ) keV。全身平面显像矩阵  $256 \times 1024$ , 像素 0.221 cm。使用  $^{225}\text{Ac}$  均匀填充的美国国家电气制造商协会标准模体 (总活度 3.58 MBq, 体积 9.7 L) 进行校准, 获得 SPECT 和平面显像的校准因子。器官分割采用基于医学开放网络人工智能 (Medical Open Network for Artificial

Intelligence)框架的方法,通过三维(three-dimensional, 3D) Slicer 软件(<https://www.slicer.org/>)实现,生成的器官分割经 2 位核医学医师审核。采用阈值法(20%阈值),在 SPECT/CT 融合图像上手动勾画肿瘤感兴趣体积(volume of interest, VOI)。分别拟合 $^{225}\text{Ac}$ 和 $^{213}\text{Bi}$ 的时间-活度曲线,使用 Rapid 3D-RD-S 软件计算时间积分活度系数。采用国际放射防护委员会(International Commission on Radiological Protection, ICRP)103 成年男性参考模型,按照医学内照射剂量(medical internal radiation dose, MIRD)体系方案计算人体器官相对生物有效性(relative biological effectiveness, RBE)加权吸收剂量(对 $\alpha$ 粒子采用 RBE 值 5,对电子和光子采用 RBE 值 1),计算每兆贝克活度的器官剂量系数( $\text{Gy}/\text{MBq}$ )。

4. 安全性评估。记录从患者知情同意至末次给药后 8 周的不良反应,按照不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)第 5 版<sup>[5]</sup>分级。在基线、每个治疗周期的第 1、28 天和末次治疗后 8 周进行实验室检查血(WBC、RBC、Hb、PLT、白蛋白、ALT、AST、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶、Cr),结果按上述标准分级。

### 三、统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.0 和 IBM SPSS Statistics 27.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,定性资料以频数(百分比)表示。小鼠生存分析采用 Kaplan-Meier 法,体质量变化及血液检测指标比较采用重复测量方差分析(Geisser-Greenhouse 校正)。人体血液检测指标在基线与最后 1 次随访之间的差异采用配对  $t$  检验比较。鉴于本研究为人体探索性研究,未进行正式的样本量计算。双侧检验  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1. 产物性质。 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 产物为无色至淡

黄色澄明液体,pH 值为 6.5,符合注射用药物的要求;放化纯在 99.12%以上,放射性浓度为 962 kBq/ml;培养 14 d 未见细菌生长,内毒素含量低于 0.010 内毒素单位(endotoxin unit, EU)/ml,表明产品质量稳定可控,符合研究、应用要求。

2. 小鼠体内生物分布。 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 在荷瘤小鼠中表现出优异的肿瘤靶向性。肿瘤组织在观察期内持续保持高摄取,给药后 1 h 摄取即达峰值 $[(9.90\pm 2.93)\% \text{ID}/\text{g}]$ ,168 h 时仍有 $(7.56\pm 2.02)\% \text{ID}/\text{g}$ 。肾在早期显示较高摄取[1 h: $(12.85\pm 2.67)\% \text{ID}/\text{g}$ ;4 h: $(1.76\pm 0.96)\% \text{ID}/\text{g}$ ],但随时间延长迅速清除;肝、脾和唾液腺摄取相对较低且清除迅速。心、肺、肌肉、骨骼和脑组织摄取极低。肿瘤与主要器官的摄取比值随时间延长而增,168 h 时肿瘤/肾、肿瘤/肝比值分别达 11.19 和 22.88。

3. 临床前耐受性评价。在 LNCaP C4-2B 前列腺癌模型中,体质量监测结果(图 1)显示,对照组小鼠体质量在治疗后 20 d 内呈下降趋势,最大降幅达 23.3%;而 37.0、111.0 kBq 治疗组小鼠体质量在初期轻度下降后逐渐恢复,治疗后 50 d 基本恢复至基线水平。Kaplan-Meier 生存分析显示,对照组中位生存期较短(18 d),而各剂量 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 治疗组生存期明显延长(均 $>53$  d; $\chi^2=15.07, P=0.002$ ),显示出生存获益,且未见明显的剂量限制性毒性。

4. 扩展单次给药毒性研究。BALB/c 小鼠扩展单次给药毒性试验中,雄性和雌性小鼠在接受 37、111、185 kBq  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 治疗后,体质量变化与对照组及 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 治疗组差异无统计学意义[图 2;组别效应  $F$  值:1.71、1.70(均  $P>0.05$ ),时间效应  $F$  值:56.07、58.28(均  $P<0.001$ ),交互作用  $F$  值:1.59、0.55(均  $P>0.05$ )。血液学检查结果(图 3)显示,各组的 RBC、WBC、PLT 和 Hb 水平在给药后第 5、14 天与基线相比均无明显改变;ALT、AST、Cr 和尿素在观察期内保持稳定[时间效应  $F$  值:0.02~

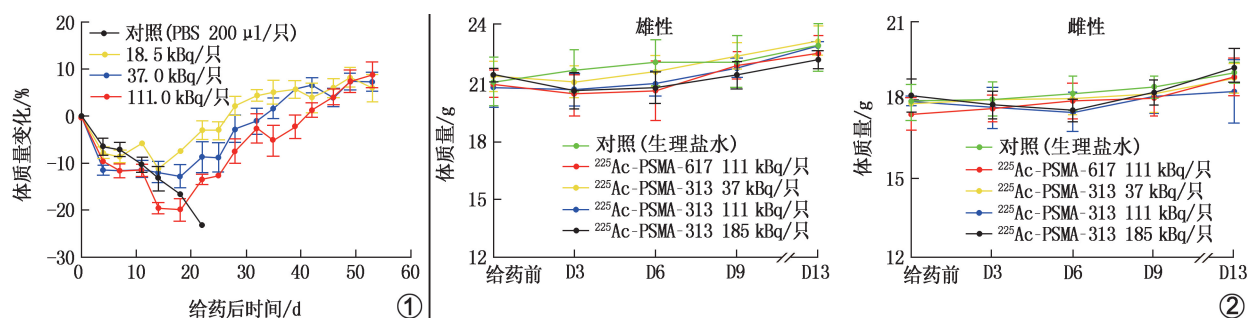


图 1 对照及不同放射性活度 $^{225}\text{Ac}$ -前列腺特异膜抗原(PSMA)-133 治疗组 LNCaP C4-2B 荷瘤小鼠(每组 6 只,雄性)的体质量变化 图 2 扩展单次给药毒性试验中各组 BALB/c 小鼠(每组 12 只,雌雄各半)体质量变化 D3、D6、D9、D13 分别为给药后第 3、6、9、13 天

0.53(均  $P>0.05$ );组别效应  $F$  值:0.09~4.61( $P$  值:0.006~0.986),仅 PLT 1 项  $P<0.05$ ,余均  $P>0.05$ ;交互作用  $F$  值:0.16~0.54,均  $P>0.05$ 。组织病理学检查显示,185 kBq 高剂量组仅在前列腺组织中观察到轻度腺体增生(图 4);其他主要器官未见明显病理改变。

5.人体器官剂量学评估。肿瘤组织总的 RBE 加权吸收剂量为 0.72(0.38,3.63) Gy,剂量系数为 0.11(0.05,0.55) Gy/MBq;前列腺的分别为(1.99±2.73) Gy 和(0.30±0.40) Gy/MBq;关键器官肾、肝的剂量系数分别为(0.23±0.07)、(0.16±0.03) Gy/MBq;唾液腺吸收剂量较低;红骨髓吸收剂量在可接受范围(表 1)。

6.早期临床安全性评价。16 例患者中,完成 4、3、2、1 个周期治疗的分别有 9、2、3、2 例,中位治疗周期数为 4。未完成预定 4 周期治疗的原因包括:疾病进展(3 例)、自愿退出(3 例)、失访(1 例)。所有安全性分析基于实际接受的治疗周期。

16 例患者的不良反应主要为 1、2 级,3 级仅 3 例(贫血、低钾血症、恶心各 1 例),无 4 级不良反应发生。最常见的不良反应为口干(12/16);其次为贫血(11/16);乏力 6 例,低钾血症、WBC 减少、消化不良各有 4 例,恶心、食欲减退各 3 例,低钠血症、低钙血症、低蛋白血症、肝功能异常、呕吐、腹泻、体质量下降等均 1~2 例。血液学监测显示,末次给药 8 周后 RBC、Hb、PLT、白蛋白较基线值有所下降, $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高( $t$  值:2.51~3.61,均  $P<0.05$ );WBC、ALT、AST、碱性磷酸酶、Cr 总体保持稳定,个别患者出现轻度下降但在正常范围或轻度异常(表 2)。

## 讨 论

PSMA 靶向配体的药代动力学特征是决定治疗效

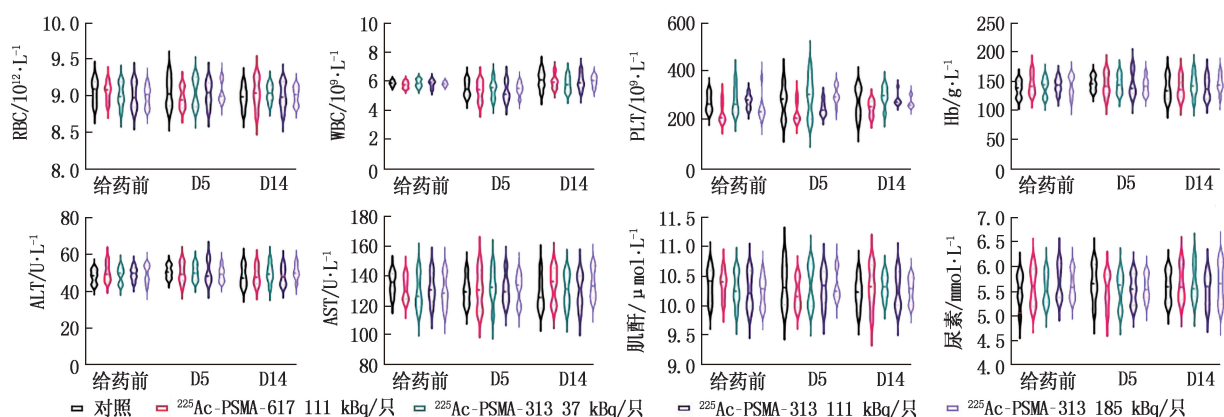


图 3 扩展单次给药毒性实验中各组 BALB/c 小鼠(每组 12 只,雌雄各半)小鼠血液学检查结果 PSMA 为前列腺特异膜抗原,ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天冬氨酸氨基转移酶;D5、D14 为给药后第 5、14 天

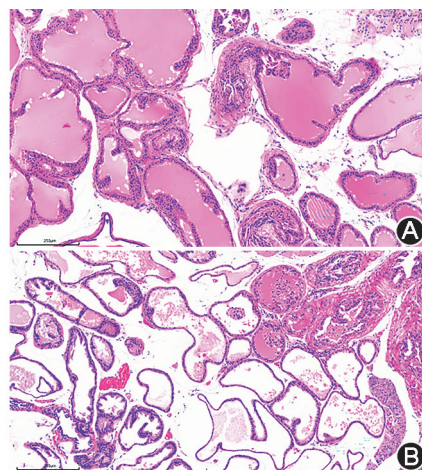


图 4 扩展单次给药毒性试验中阴性对照组(A)和 185 kBq  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 治疗组 BALB/c 小鼠(B)前列腺组织病理图(HE  $\times 100$ ) 治疗组腺体数量略有增加,腺体结构正常,无炎性细胞浸润或组织坏死

果的关键因素<sup>[4]</sup>。本研究动物实验结果显示, $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-313 在给药后 168 h 仍维持(7.56±2.02) %ID/g 的较高肿瘤摄取水平,提示该配体具有优异的肿瘤靶向性和持久的蓄积能力,这为其用于靶向  $\alpha$  治疗提供了实验依据。这种持久的肿瘤滞留特性对于 $^{225}\text{Ac}$  治疗尤为重要,因为其 4 次  $\alpha$  衰变产生的反冲能量可能导致子体核素从靶点脱离<sup>[6-7]</sup>。研究表明,PSMA-313 的结构设计在肿瘤摄取和正常器官清除之间达到了较好的平衡<sup>[2]</sup>。本研究生物分布实验显示,小鼠肾早期摄取较高但迅速清除,唾液腺、肝、脾摄取均处于较低水平,肿瘤与主要正常器官的摄取比值随时间延长而增加。文献报道,PSMA-I&T 在肾等正常器官的剂量负担相对较低,而其在肿瘤中的吸收剂量与 PSMA-617 相比并不占明显优势<sup>[8]</sup>;而 PSMA-ALB-56 通过白蛋白结合域延长血液循环时间,其肿瘤/肾比值约为 3.3,但增加的血液滞留可能

表 1 <sup>225</sup>Ac-PSMA-313 在 4 例 mCRPC 患者正常器官及肿瘤中的 RBE 加权吸收剂量及剂量系数[ $\bar{x} \pm s$  或  $M(Q_1, Q_3)$ ]

| 器官/组织        | RBE 加权<br>吸收剂量 (Gy)          | RBE 加权吸收剂量<br>系数 (Gy/MBq)    |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| 心脏壁          | 0.75±0.36                    | 0.11±0.06                    |
| 脾            | 0.54±0.28                    | 0.08±0.05                    |
| 肾            | 1.55±0.38                    | 0.23±0.07                    |
| 肝            | 1.07±0.19                    | 0.16±0.03                    |
| 肌肉           | (2.30±0.45)×10 <sup>-5</sup> | (3.40±0.86)×10 <sup>-6</sup> |
| 红骨髓          | 0.16±0.09                    | 0.02±0.01                    |
| 唾液腺          | 0.50±0.47                    | 0.07±0.07                    |
| 胰腺           | 1.02±0.57                    | 0.15±0.08                    |
| 脑            | (6.16±2.90)×10 <sup>-6</sup> | (9.17±4.68)×10 <sup>-7</sup> |
| 皮肤           | (1.31±0.16)×10 <sup>-5</sup> | (1.93±0.34)×10 <sup>-6</sup> |
| 晶状体          | (4.25±1.47)×10 <sup>-6</sup> | (6.28±2.38)×10 <sup>-7</sup> |
| 甲状腺          | 0.56±0.39                    | 0.08±0.05                    |
| 膀胱           | (2.58±1.51)×10 <sup>-5</sup> | (3.85±2.45)×10 <sup>-6</sup> |
| 睾丸           | (2.46±1.39)×10 <sup>-6</sup> | (3.68±2.24)×10 <sup>-7</sup> |
| 前列腺          | 1.99±2.73                    | 0.30±0.40                    |
| 骨转移 (n=13)   | 0.54 (0.22, 2.91)            | 0.08 (0.03, 0.46)            |
| 软组织转移 (n=4)  | 3.05 (1.24, 10.79)           | 0.45 (0.18, 1.57)            |
| 肿瘤总病灶 (n=17) | 0.72 (0.38, 3.63)            | 0.11 (0.05, 0.55)            |

注:PSMA 为前列腺特异膜抗原,mCRPC 为转移性去势抵抗性前列腺癌,RBE 为相对生物有效性;肿瘤病灶 1 例患者可能不止 1 个,数据按  $M(Q_1, Q_3)$  表示;正常器官的数据因样本量小,正态性检验结果不可靠,沿用放射性药物剂量学中常规用  $\bar{x} \pm s$  表示的做法

加重骨髓毒性<sup>[9]</sup>。本研究 PSMA-313 表现出长时间肿瘤滞留特性,可能与配体结构中特定的亲脂性修饰和螯合剂选择有关。

<sup>225</sup>Ac 的高传能线密度 (80~100 keV/μm) 赋予其强大的细胞杀伤能力,但同时也带来剂量学评估的复杂性<sup>[1]</sup>。本研究基于 4 例 mCRPC 患者多时间点显像的人体器官 RBE 加权吸收剂量显示,肾剂量为 (1.55±0.38) Gy,剂量系数为 (0.23±0.07) Gy/MBq,低于文献报道的 PSMA 靶向放射性核素治疗肾吸收剂量阈值<sup>[10-12]</sup>。红骨髓剂量同样处于较低水平,这与 <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 大队列研究中骨髓毒性相对有限

的结论一致<sup>[13-14]</sup>。唾液腺的吸收剂量较低,与近期关于 <sup>225</sup>Ac-PSMA 治疗口干毒性来源和剂量累积的认识相符<sup>[14-15]</sup>。本研究采用的扩展单次给药毒性实验中,不同剂量组小鼠的血液学指标和生化指标在给药后 14 d 内保持稳定,系统的组织病理学检查仅在 185 kBq 高剂量组前列腺组织中观察到轻微腺体增生。这种相对温和的毒性谱与更优的正常器官清除特征相吻合<sup>[13,16]</sup>。肿瘤组织吸收剂量则提供了有效治疗所需的能量沉积,本研究中较低的正常器官剂量和相对可观的肿瘤剂量共同提示 <sup>225</sup>Ac-PSMA 具有较好的治疗窗。

16 例 mCRPC 患者展现了对 <sup>225</sup>Ac-PSMA-313 良好的耐受性,与近年大样本 <sup>225</sup>Ac-PSMA 临床研究的总体安全性结论一致<sup>[14-15]</sup>。最常见不良反应为口干和贫血,主要为 1~2 级,无 4 级不良反应。相较于既往 <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 研究<sup>[13,15]</sup>,本研究口干发生率低 (12/16),且未出现 3 级口干,这与观察到的较低唾液腺吸收剂量相一致。仅 1 例 3 级贫血,可能与较低的骨髓剂量有关,这与 <sup>225</sup>Ac-PSMA 大队列中骨髓重度毒性并不常见的结论相符<sup>[13-14]</sup>。血液学监测显示,末次给药后 8 周部分指标有所下降但仍在可控范围,而肝肾功能指标保持稳定,提示其系统毒性总体可管理。与 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 相比<sup>[17]</sup>,α 粒子治疗表现出不同的毒性谱:口干发生率更高,但 3、4 级骨髓抑制发生率更低,这与 α 粒子短射程、组织穿透力低的物理特性相符<sup>[18]</sup>。这些数据支持个体化毒性管理策略,包括唾液腺保护措施和积极的支持治疗<sup>[1,19]</sup>。本研究早期临床安全性特征提示 <sup>225</sup>Ac-PSMA-313 具有可管理的毒性谱,为其临床应用提供了重要依据。

本研究存在的局限性如下:首先,样本量相对较小,8 周的随访时间不足以评估晚期毒性及疗效,仍需更大样本、更长随访的前瞻性研究来验证其安全

表 2 16 例 mCRPC 患者 <sup>225</sup>Ac-PSMA-313 治疗前后血液检测指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间               | RBC (×10 <sup>12</sup> /L) | Hb (g/L)     | PLT (×10 <sup>12</sup> /L) | 白蛋白 (g/L)     | γ-谷氨酰转移酶 (U/L) |
|------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|---------------|----------------|
| 治疗前              | 4.02±0.83                  | 117.81±18.05 | 226.13±73.20               | 44.59±5.36    | 28.13±17.77    |
| 治疗后 <sup>a</sup> | 3.59±0.86                  | 104.56±19.20 | 165.94±77.74               | 40.84±5.38    | 47.25±30.83    |
| t 值              | 2.83                       | 2.77         | 3.61                       | 3.00          | 2.51           |
| P 值              | 0.013                      | 0.014        | 0.003                      | 0.009         | 0.024          |
| 时间               | WBC (×10 <sup>9</sup> /L)  | ALT (U/L)    | AST (U/L)                  | 碱性磷酸酶 (U/L)   | Cr (μmol/L)    |
| 治疗前              | 6.94±2.30                  | 23.06±21.06  | 27.13±16.15                | 152.44±86.74  | 67.15±18.01    |
| 治疗后 <sup>a</sup> | 6.46±4.85                  | 21.75±18.78  | 34.94±20.78                | 194.94±167.49 | 69.75±32.87    |
| t 值              | 0.55                       | 0.22         | 2.10                       | 0.78          | 0.54           |
| P 值              | 0.588                      | 0.825        | 0.053                      | 0.446         | 0.600          |

注:<sup>a</sup>为末次治疗后 8 周;ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天冬氨酸氨基转移酶,Cr 为肌酐

性与有效性;其次,剂量学评估基于 4 例患者,虽然通过模体校准验证了 SPECT 定量的可靠性,但样本量确实有限,需要在后续研究中扩大样本以提高结论的代表性。未来应重点关注剂量优化,基于个体化剂量计算模型值得借鉴<sup>[7,20]</sup>。

总之,本研究显示新型  $\alpha$  粒子放射性药物<sup>225</sup>Ac-PSMA-313 具有优异的肿瘤靶向性和组织选择性,临床前毒性实验证实其在治疗剂量范围内耐受性良好,人体器官剂量学评估显示正常器官受照剂量处于安全范围,早期临床数据表明不良反应以轻中度为主且可控。本研究为<sup>225</sup>Ac-PSMA-313 的临床转化及剂量优化提供了重要的安全性依据。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 张皓:研究设计、论文撰写;石野宽:志愿者招募、论文修改;罗飞、顾华见、何宗喜、陈飞、吴玥、杨蕾弘:研究实施;李莹:数据整理、统计学分析;李素平:研究指导、论文修改

### 参 考 文 献

- [1] Kairemo K, Kgatle M, Bruchertseifer F, et al. Design of <sup>225</sup>Ac-PSMA for targeted alpha therapy in prostate cancer[J]. Ann Transl Med, 2024, 12(4): 67. DOI:10.21037/atm-23-1842.
- [2] Chen F, Zhang H, Zhan Y, et al. Preclinical and clinical evaluation of [<sup>64</sup>Cu]Cu-PSMA-Q PET/CT for prostate cancer detection and its comparison with [<sup>18</sup>F]FDG imaging[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 14431. DOI:10.1038/s41598-025-98757-8.
- [3] 陈飞,张皓,唐铁龙,等. <sup>64</sup>Cu-PSMA-Q PET/CT 显像在晚期前列腺癌患者中的诊断与辐射剂量学研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(11): 641-647. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241116-00403.
- Chen F, Zhang H, Tang TL, et al. Diagnosis and radiation dosimetry of <sup>64</sup>Cu-PSMA-Q PET/CT imaging in patients with advanced prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med and Mol Imaging, 2025, 45(11): 641-647. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241116-00403.
- [4] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding[J]. J Nucl Med, 2017, 58(10): 1624-1631. DOI:10.2967/jnumed.117.191395.
- [5] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2026-03-30]. <http://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-8x11.pdf>.
- [6] Wurzer A, Sun B, Saleh S, et al. [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA I&T: a pre-clinical investigation on the fate of decay nuclides and their influence on dosimetry of salivary glands and kidneys[J]. J Nucl Med, 2025, 66(12): 1964-1969. DOI:10.2967/jnumed.125.269744.
- [7] Liubchenko G, Böning G, Zacherl M, et al. Image-based dosimetry for [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-I&T therapy and the effect of daughter-specific pharmacokinetics[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(8): 2504-2514. DOI:10.1007/s00259-024-06681-2.
- [8] Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, et al. Prostate-specific membrane antigen radioligand therapy using <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T and <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of safety, biodistribution, and dosimetry[J]. J Nucl Med, 2022, 63(8): 1199-1207. DOI:10.2967/jnumed.121.262713.
- [9] Kramer V, Fernández R, Lehnert W, et al. Biodistribution and dosimetry of a single dose of albumin-binding ligand [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-ALB-56 in patients with mCRPC[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(3): 893-903. DOI:10.1007/s00259-020-05022-3.
- [10] Uijen MJ, Privé BM, van Herpen CM, et al. Kidney absorbed radiation doses for [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 and [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T determined by 3D clinical dosimetry[J]. Nucl Med Commun, 2023, 44(4): 270-275. DOI:10.1097/MNM.0000000000001658.
- [11] Herrmann K, Rahbar K, Eiber M, et al. Renal and multiorgan safety of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the VISION dosimetry substudy[J]. J Nucl Med, 2024, 65(1): 71-78. DOI: 10.2967/jnumed.123.265448.
- [12] Nautiyal A, Jha AK, Mithun S, et al. Dosimetry in Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen targeted radioligand therapy: a systematic review[J]. Nucl Med Commun, 2022, 43(4): 369-377. DOI:10.1097/MNM.0000000000001535.
- [13] Lawal IO, Morgenstern A, Vorster M, et al. Hematologic toxicity profile and efficacy of [<sup>225</sup>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.
- [14] Sathegke MM, Lawal IO, Bal C, et al. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(2): 175-183. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00638-1.
- [15] Besiroglu H, Kadihasanoglu M. The safety and efficacy of targeted alpha therapy, Ac-225 prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Prostate, 2025, 85(6): 541-557. DOI:10.1002/pros.24857.
- [16] Feurecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA[J]. Eur Urol, 2021, 79(3): 343-350. DOI:10.1016/j.eururo.2020.11.013.
- [17] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. New Engl J Med, 2021, 385(12): 1091-1103. DOI:10.1056/NEJMoa2107322.
- [18] Bidkar AP, Zerefa L, Yadav S, et al. Actinium-225 targeted alpha particle therapy for prostate cancer[J]. Theranostics, 2024, 14(7): 2969-2992. DOI:10.7150/thno.96403.
- [19] Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for therapy of prostate cancer[J]. Semin Nucl Med, 2020, 50(2): 133-140. DOI:10.1053/j.semnucmed.2020.02.004.
- [20] Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, et al. Dosimetry of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes[J]. J Nucl Med, 2019, 60(4): 517-523. DOI:10.2967/jnumed.118.219352.

(收稿日期:2026-03-31)