

^{177}Lu :核医学的“明星治疗核素”

张锦明 徐晓丹 田嘉禾

解放军总医院第一医学中心核医学科,北京 100853

通信作者:田嘉禾, Email: tianjh@vip.sina.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00144

^{177}Lu as an appealing therapeutic nuclide in nuclear medicine

Zhang Jinming, Xu Xiaodan, Tian Jiahe

Department of Nuclear Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Tian Jiahe, Email: tianjh@vip.sina.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00144

2022 年中国恶性肿瘤新发病例 482.47 万,死亡病例 257.42 万,恶性肿瘤仍是继心脑血管疾病后第 2 位的致死病因^[1]。早期诊断和治疗可以使恶性肿瘤的发病率及死亡率得到控制。随着对放射性核素特性了解的增加,更多的放射性核素被应用于肿瘤放射性核素诊断和治疗药物的开发,核素靶向内照射治疗为众多肿瘤患者提供了新的治疗方案。目前常用的治疗类核素有 3 类,第 1 类发射低能 γ 射线,如 ^{125}I ;第 2 类发射 β 粒子,如 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{131}I ;第 3 类发射 α 粒子,如 ^{211}At 和 ^{225}Ac 等。在这 3 类核素中, ^{90}Y 和 ^{131}I 是传统的治疗核素,而 ^{177}Lu 则是近年来热门的治疗核素之一,其半衰期为 6.6 d, β 能量为 497 keV (78.6%)、384 keV (9.1%)、176 keV (12.2%),平均能量 130 keV,组织最大射程约为 2.5 mm,在治疗的同时可行 SPECT 显像,实现诊疗一体化的目的。与 ^{90}Y 和 ^{131}I 相比, ^{177}Lu 可通过络合剂 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)与众多分子连接,且 ^{177}Lu -DOTA 体内稳定性很高,基本不脱落,降低了毒性。通过 $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)$ $^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ 核反应,可在反应堆上生产大剂量、无载体 ^{177}Lu 。目前我国已具备了自主生产无载体 ^{177}Lu 的能力^[2],有望大幅度降低其价格。

国际上已开展 ^{177}Lu 标记众多靶点的研究,如 D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)、前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)、细胞黏附

分子 4(nectin cell adhesion molecule 4, Nectin4)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3, GPC3)及纳米、抗体等研究^[3],其中 HER2、Nectin4、GPC3 等展现出治疗靶点的潜力。欧美已批准 ^{177}Lu -DOTATATE 和 ^{177}Lu -PSMA-617 等上市,使 ^{177}Lu 成为继 ^{90}Y 和 ^{131}I 之后第 3 个批准临床应用的治疗核素。国内开展了 ^{177}Lu 标记的 PSMA 和 TATE 及二膦酸盐、可降解纳米粒子、精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)及光学治疗双模态的基础及临床研究。以上众多亮点使 ^{177}Lu 成为核医学“明星治疗核素”。本期重点号组织了 4 篇文章^[4-7],展现国内 ^{177}Lu 标记放射性治疗药物研究及临床转化方面的最新进展。

目前针对 HER2 靶点研究了多种类型放射性核素标记探针,配体主要为单克隆抗体及其片段、纳米抗体、亲和体和多肽;其中 HER2 亲和体相对分子质量小、亲和力高,能够快速外渗和穿透肿瘤,并能够与肿瘤 HER2 靶点强结合,且在正常器官中非特异性结合少,而受到重视。采用 ^{18}F 和 ^{68}Ga 分别标记不同类型的亲和体,其在体内显像上有很高的肿瘤摄取^[8-9]。本期重点号有 2 篇是关于 HER2 亲和体的研究。国洪霞等^[4]研究了 ^{177}Lu 标记 HER2 亲和体 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)-马来酰亚胺(maleimide, Mal)-半胱氨酸(cysteine, Cys)-ZHER2:342(简称 NOTA-MZHER2)的制备技术及性能,系统考察了缓冲液体系、pH、前体质量与反应温度对 ^{177}Lu 标记 NOTA-MZHER2 的影响,筛选出了最佳标记条件,并评价了细胞内化和细胞毒性及 ^{177}Lu -NOTA-MZHER2 的细胞摄取和杀伤效果。研究结果显示,瘤体注射探针 3.7 MBq 后第 6、14 天,SPECT/

CT 扫描显示探针仍聚集在肿瘤区;治疗实验中,尾静脉注射探针 22.2 MBq 后 10 d,荷瘤鼠肿瘤体积增长了(34±21)%,而对照组增长了(222±121)%,短期内有效,但 HE 染色示肾损伤明显。以上结果表明,简单将⁶⁸Ga 换成¹⁷⁷Lu,虽然抑瘤效果明显,但由于肾脏长时间浓聚,对肾的放射毒性较大,需要进一步优化 Linker、优化亲和体的多肽序列,以降低肾脏摄取,优化治疗剂量,提高安全性。

刘嘉月等^[5]通过聚乙二醇链将 DOTA 与亲和体(AEEA)-VDNKFNKEMRNAYWEIALLPNLNNQKRAFIRSLYDDPSQSANLLAEAKKLNDQAQPK [(Acp)-(Acp)] 形成新的亲和体配体¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH,并对其在 HER2 阳性肿瘤模型中的生物分布、治疗效果及安全性进行初步评估。研究结果显示,¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 靶向性好、肿瘤摄取高且滞留时间长,其治疗(14.8 MBq)可明显抑制肿瘤生长;与传统治疗药物曲妥珠单克隆抗体(500 μg)相比,¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 治疗后 21 d 的肿瘤体积相较于最初仅增加了 34.87 mm³,而曲妥珠单克隆抗体治疗组增加了 115.00 mm³。虽然该研究治疗方案组小鼠主要器官病理切片,特别是肾的 HE 染色正常,但该研究及国洪霞等^[4]的研究均表现了肾高放射性摄取及滞留,表明肾有可能成为临床应用中的剂量限制器官。为避免肾吸收剂量超过限值,降低亲和体类核素治疗药物在肾内放射性摄取及滞留是今后研究方向之一。尽管存在一些不足,但基于亲和体的 HER2 靶向放射性核素治疗药物¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 在 HER2 阳性肿瘤模型中显示出较好的摄取及抑制肿瘤效果,具有一定的安全性,该类研究为 HER2 阳性肿瘤治疗提供了一种有前景的治疗选择。

将放疗增敏剂与核素内照射治疗结合在一起,可达到内照射与增敏的双重效果。本期重点号中,严骏杰等^[6]利用镓铟共熔合金常温下为液态的特点,制备了液态金属(liquid metal, LM)纳米液滴(LM nanodroplet, LMND)¹⁷⁷Lu-LMND@HG,利用 LM 在细菌、细胞内可代谢产生高浓度的 Ga³⁺离子和活性氧,将体内的核素内照射治疗与放疗增敏剂结合,以纳米的亲肿瘤性,达到内照治疗及放疗增敏剂的放大效果。研究结果显示,乳腺癌模型鼠肿瘤内直接注射 1.48 MBq ¹⁷⁷Lu-LMND@HG 后 5 d,探针仍主要分布在肿瘤组织,较单一的¹⁷⁷LuCl₃可明显抑制肿瘤生长[肿瘤体积(222.66±97.70)与(789.13±245.04) mm³; *t*=4.29, *P*=0.005];免疫荧光实验与

免疫组织化学实验表明¹⁷⁷Lu-LMND@HG 可同时通过抑制肿瘤细胞增殖能力与血管新生能力达到抑制肿瘤的效果。但该实验设计中没有¹⁷⁷Lu 标记的无增敏的纳米配体,无法证实动物在体放疗增敏的作用,尚有待进一步研究。近年来放疗增敏剂的概念及内涵延伸,从传统的亲电子类、乏氧细胞类、生物还原化合物类、放射损伤修复抑制剂类等延伸到纳米、免疫治疗剂等。将放疗增敏与核素内照射治疗结合的研究较少,存在巨大的挑战:如何克服静脉给药后肝、脾的滞留?如何提高放疗增敏剂对肿瘤的亲和性?如何解决增敏剂与核素结合后体内的稳定性?肿瘤布拉格治疗大大提高了疗效,期待放射性核素内照射治疗与其他治疗方法结合,达到“1+1 大于 2”的效果。

2022 年中国临床肿瘤协会前列腺癌诊疗指南已认可在常规治疗失败情况下¹⁷⁷Lu-PSMA 和²²³Ra 的抗肿瘤疗效^[10],放射性核素治疗在转移性去势抵抗性前列腺癌治疗中展示出良好的临床效果及不可替代的地位,针对¹⁷⁷Lu-PSMA 的各项研究正在进行中。在获得优化的 PSMA-3Q 配体的基础上^[11],刘欢欢等^[7]通过比较优化后的 PSMA-3Q 和常用的 PSMA-I&T 在¹⁷⁷Lu 标记后的代谢动力学、体内分布及 2 例去势抵抗性前列腺癌患者分布,发现这 2 种治疗药物对转移病灶靶向性好,探针快速聚集在病灶处且滞留时间长、软组织摄取低、靶与非靶比值高,两者均主要由泌尿系统代谢,肝、脾摄取较低,唾液腺为正常生理性摄取;但注射¹⁷⁷Lu-PSMA-3Q 后 5 d 在肝、肺、肾中的摄取值明显低于¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T(*t*值:4.24~8.36,均 *P*<0.05),注射后 24 h 的肿瘤摄取明显高于¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T[(0.856±0.183)与(0.579±0.126)每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g); *t*=2.78, *P*=0.024],且¹⁷⁷Lu-PSMA-3Q 在肝、肾、唾液腺等重要脏器中具有更快的背景清除速率,提示在选择 PSMA 配基方面的选择与优化仍有相当大的潜力和待研究的工作值得关注。目前²²⁵Ac 标记 PSMA 配体的临床研究取得了明显疗效,但其毒性也较明显,该研究提示肿瘤高摄取、快清除类的 PSMA 配体在 β 核素靶向治疗可能获得更大的收益。

本期重点号 4 篇文章以 HER2、纳米、PSMA 靶点展示了¹⁷⁷Lu 作为“明星治疗核素”可用于多种配体的价值,同时分别提出了¹⁷⁷Lu 标记治疗放射性药物相关的不同技术侧面,希望为国内同类工作起到参考和借鉴作用。鉴于¹⁷⁷Lu 作为治疗核素的优点,

随着我国自主生产前体核素¹⁷⁶Yb 及该核素的自主生产及量产化,有理由期待该“明星核素”在我国的科学研究与临床应用跃上一个新的台阶。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张锦明:论文撰写;徐晓丹:资料收集;田嘉禾:论文指导与修改

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3), 221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. Chin J Oncol, 2024, 46(3): 221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [2] 张心怡,傅文会,徐婷婷,等. 国产¹⁷⁷Lu 标记 PSMA-617 的制备及初步生物学评价[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(5): 296-302. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200401-00135.
Zhang XY, Fu WH, Xu TT, et al. Preparation and preliminary biological evaluation of domestic ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(5): 296-302. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200401-00135.
- [3] 杨宇川,阚文涛,杨夏,等. ¹⁷⁷Lu 放射性治疗药物研究新进展[J]. 同位素, 2022, 35(3): 164-178. DOI:10.7538/tws.2022.35.03.016.
Yang YC, Kan WT, Yang X, et al. The recent research development of ¹⁷⁷Lu radiopharmaceuticals [J]. Journal of Isotopes, 2022, 35(3): 164-178. DOI:10.7538/tws.2022.35.03.0164.
- [4] 国洪霞,潘栋辉,宿晨,等. ¹⁷⁷Lu 标记 HER2 亲和体的制备及性能研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(6): 330-336. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240129-0041.
Guo HX, Pan DH, Su C, et al. Preparation and properties of ¹⁷⁷Lu-labeled HER2 affibody [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(6): 330-336. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240129-0041.
- [5] 刘嘉月,郭晓轶,朱华,等. 靶向 HER2 的¹⁷⁷Lu 标记亲和体核素药物的构建及其在荷瘤鼠中的评估[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(6): 324-329. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240318-00106.
Liu JY, Guo XY, Zhu H, et al. Construction of ¹⁷⁷Lu-labeled affibody radiopharmaceutical targeting HER2 and its evaluation in tumor xenografts [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(6): 324-329. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240318-00106.
- [6] 严骏杰,宿晨,林剑涵,等. ¹⁷⁷Lu-液态金属 ROS 放疗增敏剂的合成及对小鼠乳腺癌疗效的初步研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(6): 343-348. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240229-00078.
Yan JJ, Su C, Lin JH, et al. Synthesis of ¹⁷⁷Lu-labeled liquid metal-based ROS radiosensitizer and preliminary study of its therapeutic efficacy on breast cancer in mice [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(6): 343-348. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240229-00078.
- [7] 刘欢欢,张晓军,潘越,等. 转移性去势抵抗性前列腺癌治疗药物¹⁷⁷Lu-PSMA-3Q 与¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T 的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(6): 337-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240321-00110.
Liu HH, Zhang XJ, Pan Y, et al. Comparative study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-3Q and ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(6): 337-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240321-00110.
- [8] Xu Y, Bai Z, Huang Q, et al. PET of HER2 expression with a novel ¹⁸FAl labeled affibody [J]. J Cancer, 2017, 8(7): 1170-1178. DOI:10.7150/jca.18070.
- [9] Biabani Ardakani J, Akhlaghi M, Nikkholgh B, et al. Targeting and imaging of HER2 overexpression tumor with a new peptide-based ⁶⁸Ga-PET radiotracer [J]. Bioorg Chem, 2021, 106: 104474. DOI:10.1016/j.bioorg.2020.104474.
- [10] 顾伟杰,朱耀. 2022 版《CSCO 前列腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2022, 14(3): 224-232. DOI:10.3969/j.issn.1674-4136.2022.03.004.
Gu WJ, Zhu Y. Update and interpretation of the 2022 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer by Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) [J]. Chin J Surg Oncol, 2022, 14(3): 224-232. DOI:10.3969/j.issn.1674-4136.2022.03.004.
- [11] Wu Y, Zhang X, Duan X, et al. Optimized therapeutic ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted ligands with improved pharmacokinetic characteristics for prostate cancer [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(12): 1530. DOI:10.3390/ph15121530.

(收稿日期:2024-05-16)