

· 综述 ·

^{211}At 标记放射性药物在肿瘤靶向治疗中的研究进展与临床转化挑战

杨钢 张佳佳 杨梦蝶 秦珊珊 栾晓辉 金姚 张佳妮 宋祉灵 王开涛 余飞
同济大学附属第十人民医院核医学科、同济大学核医学研究所, 上海 200072
通信作者: 余飞, Email: yufei_021@163.com

【摘要】 靶向 α 核素治疗在肿瘤治疗临床前及临床研究中显示出了巨大的潜力。 ^{211}At 是最具临床转化潜力的 α 核素之一, 已有 ^{211}At 标记放射性药物用于钠/碘同向转运蛋白 (NIS)、前列腺特异膜抗原 (PSMA)、去甲肾上腺素转运蛋白 (NET)、生长抑素受体 (SSTR) 等多个靶点中的临床前研究, 以及在甲状腺癌、前列腺癌、神经内分泌肿瘤等肿瘤中的早期临床探索。该文围绕 ^{211}At 的核素特性、标记策略、肿瘤治疗研究进展及临床转化挑战进行综述, 并对核素供应、体内稳定性、剂量学评价、正常组织毒性及质量控制等临床转化相关问题进行探讨。

【关键词】 同位素标记; 砷; 放射疗法; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金 (82472028, 82272030); 放射医学与辐射防护国家重点实验室资助项目 (GZK12024015)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20260515-00167

Research progress and clinical translation challenges of ^{211}At -labeled radiopharmaceuticals in tumor targeted therapy

Yang Gang, Zhang Jiajia, Yang Mengdie, Qin Shanshan, Luan Xiaohui, Jin Yao, Zhang Jiani, Song Zhiling, Wang Kaitao, Yu Fei

Department of Nuclear Medicine, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine; Institute of Nuclear Medicine, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Yu Fei, Email: yufei_021@163.com

【Abstract】 Targeted alpha therapy has demonstrated great potential in preclinical and clinical research for tumor treatment. ^{211}At is regarded as one of the most promising alpha-emitting radionuclides for clinical translation. In recent years, ^{211}At -labeled radiopharmaceuticals have undergone preclinical researches against multiple targets including sodium/iodine symporter (NIS), prostate specific membrane antigen (PSMA), norepinephrine transporter (NET), and somatostatin receptor (SSTR), and have entered early clinical exploration for thyroid cancer, prostate cancer, neuroendocrine tumors and other malignancies. This article reviews the radionuclide properties, labeling strategies, research progress in tumor therapy, and clinical translation challenges of ^{211}At . It also discusses key issues restricting its clinical translation, including radionuclide supply, *in vivo* stability, dosimetric evaluation, normal tissue toxicity and quality control.

【Key words】 Isotope labeling; Astatine; Radiotherapy; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82472028, 82272030); Project of State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, Soochow University (GZK12024015)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20260515-00167

靶向 α 核素治疗正成为肿瘤精准治疗领域的新力量。与 β 核素相比, α 核素具有高传能线密度 (linear energy transfer, LET)、短射程、耐乏氧等特点, 通过发射 α 粒子可在较短距离内造成密集电离损伤, 在治疗微小残留病灶、播散性病灶及对常规和 β 核素治疗耐受肿瘤方面具有优势^[1]。近年来, ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 和 ^{211}At 等多种 α 核素被用于肿瘤治疗研究, 其中 ^{223}Ra 是目前唯一获批临床应用的 α 核素, 已用于治疗有症状骨转移的转移性去势抵抗性前列腺癌。 ^{225}Ac 因可连续释放多个 α 粒子的强杀伤能力而广受关注, 但仍面临核素供应不足、子体核素再分布及剂量计算复杂等问题。相比之下, ^{211}At 兼具半衰期适中、衰变链简单、无明显核反冲效应等优势, 被认为是最具临床转化潜力的 α 核素之一^[2]。

本文围绕 ^{211}At 的核素特性、治疗优势、临床前与临床研究进展以及当前转化挑战进行综述, 以期对 ^{211}At 放射性药物的研发和临床转化提供参考。

一、 ^{211}At 的核素特性及治疗优势

1. 衰变特性。 ^{211}At 具有适合作为医用放射性核素的衰变特性, 其半衰期为 7.2 h, ^{211}At 存在 2 条衰变分支 (图 1), 最终衰变成稳定的 ^{207}Pb ^[3]。

2. 理化性质。 At 缺乏稳定的同位素, 因此常用同族元素 I 进行 At 的替代研究。然而 At 既具有卤素特性又具有金属特性, 因此 I 并不能完全模拟其理化性质。 At 的金属特性导致其放射性药物不稳定, 常发生体内脱 At 现象, 游离 At 会在甲状腺和胃等非靶向器官蓄积, 可能主要与 $\text{At}-\text{C}$ 键能相

对较弱和细胞内细胞色素 P450 酶引起的脱卤化有关^[2]。

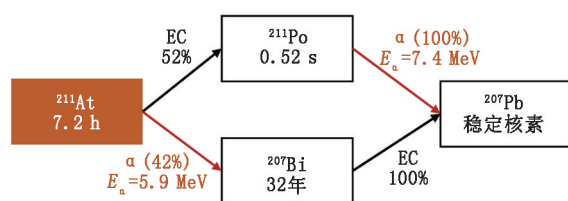


图 1 ^{211}At 的衰变图 EC 为电子俘获

3. ^{211}At 的生产、纯化与标记。目前主要通过质子回旋加速器轰击天然 ^{209}Bi 靶生产 ^{211}At , 即 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 核反应^[3]。天然 ^{209}Bi 来源丰富、价格相对低廉, 使 ^{211}At 具备规模化生产潜力。常通过干法蒸馏法快速分离纯化 ^{211}At , 可在 20 min 内回收 $(89\pm 2)\%$ ^[4], 获得适合后续放射性药物制备的近无载体 ^{211}At 。 ^{211}At 的放射性标记方法分为直接标记法和间接标记法, 目前常见的标记前体包括芳基锡化合物、芳基硼酸或硼酸酯类化合物、硅烷类前体以及含有点击反应基团的基团等^[5]。其中, 芳基锡前体发展较早, 标记效率较高, 但有机锡前体的潜在毒性是其临床转化中需要重点解决的问题。

4. ^{211}At 的应用优势。(1) 临床管理方便。 α 粒子在空气中的射程仅几厘米, 可被一层纸有效阻挡, 因此对 α 核素的辐射防护要求较低, 患者可在门诊接受治疗。 ^{211}At 半衰期较短, 较长半衰期的 ^{225}Ac 有利于缩短观察隔离时间, 且能减轻放射性废物处理压力, 便于医院的放射性废物存放处理。(2) 可显像。 ^{211}At 的电子俘获分支可产生特征 X 射线, 其能量约 77~92 keV, 绝对发射产额约为 40%, 便于 ^{211}At 标记药物的体内示踪和药代动力学评估。然而 α 核素药物的给药剂量通常较低, 伴随 X 射线能量低、计数率有限, 且易受组织衰减、散射及准直器穿透等因素影响, 常规 SPECT 显像的临床图像质量及定量稳定性不佳。已有的实践显示, ^{211}At 显像往往需要延长采集时间, 结合专用准直器、优化重建算法及采用高灵敏度碲锌镉 (cadmium-zinc-telluride, CZT) 探测器的全环 SPECT, 以提高低能 X 射线的检出效率^[6]。(3) 增强免疫反应。辐射可诱导免疫激活, T 细胞可能需要 3~7 d 才能被激活并浸润到肿瘤微环境中^[7]。在先天免疫或适应性免疫细胞开始介导抗肿瘤反应时, 大部分 ^{211}At 已完成衰变, 可避免 α 辐射持续损伤免疫细胞, 不至于削弱抗肿瘤免疫反应。然而, 上述机制需进一步实验和临床研究验证。(4) 核反冲风险小。与 ^{225}Ac 不同, ^{211}At 每次衰变仅释放 1 个 α 粒子, 可能发生反冲的子体核素 ^{211}Po 的半衰期仅有 520 ms, 这限制了其扩散距离, 降低了正常组织非靶向辐射风险^[2]。(5) 成药选择广泛。 At 可通过共价键引入化合物结构中^[4], 这一特性使放射性 At 标记配体较放射性金属标记配体有一定优势。基于此, 现有化合物库中具有良好药代动力学特征的候选药物有望被重新利用, 用于开发放射性 At 标记药物。

二、 ^{211}At 在肿瘤治疗中的临床前研究进展

1. 肿瘤细胞经典靶点。(1) 钠/碘同向转运蛋白 (sodium/iodide symporter, NIS)。NIS 主要表达于甲状腺, 可介导 I^- 主动转运至甲状腺滤泡上皮细胞内。游离 At 也可通过 NIS 被甲状腺组织及部分分化型甲状腺癌摄取, 这使 ^{211}At -NaAt 成为治疗分化型甲状腺癌的潜在候选药物。基于 K1-NIS 甲状

腺癌异种移植小鼠模型的研究显示, ^{211}At -NaAt 在肿瘤内快速蓄积, 具有明确剂量依赖性抗肿瘤活性^[8]。在同放射性活度下, ^{211}At -NaAt 的抑瘤效应约为 ^{131}I -NaI 的 6~10 倍^[9]。NIS 是 ^{211}At 最早研究的靶点之一, 有望率先完成 ^{211}At 治疗的临床转化。

(2) 前列腺特异膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA)。日本大阪大学团队基于 ^{18}F -PSMA-1007 骨架设计了 ^{211}At 标记的 PSMA1、PSMA5 和 PSMA6, 其中 ^{211}At -PSMA5 表现最佳, 在人前列腺癌 LNCaP 模型中具有较高且持久的肿瘤滞留, 单次给药约 0.39 MBq 即可显著抑制肿瘤生长^[10]。但进一步安全性研究显示, 肾脏可能是主要剂量限制器官^[11]。杜克大学开发了第 3 代配体 ^{211}At -YF2, 通过 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-戊二酸-4,7,10-三乙酸 (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-glutaric acid-4,7,10-triacetic acid, DOTAGA) 优化结构提高肿瘤摄取和内化能力, 但肾摄取仍然较高^[12]。为进一步提高体内稳定性, 研究人员引入新戊二醇 (neopentyl glycol, NpG) 结构, 开发了 ^{211}At -NpG-D-PSMA, 其胃和甲状腺摄取显著降低^[13], 提示了未来 ^{211}At -PSMA 药物设计优化的重要方向。

(3) 去甲肾上腺素转运蛋白 (norepinephrine transporter, NET)。NET 在多数神经母细胞瘤及绝大多数嗜铬细胞瘤中呈高表达, ^{131}I -间碘苄胍 (meta-iodobenzylguanidine, MIBG) 已获美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于相关肿瘤治疗, 但其对骨髓内微小残留病灶疗效有限。为提高微小病灶杀伤能力, ^{211}At -间碘苄胍 (meta-astatobenzylguanidine, MABG) 逐渐成为研究热点。 ^{211}At -MABG 在 NET 高表达细胞中有明显摄取和细胞毒性^[14], 单次或分次给药均能延缓肿瘤生长, 且分次给药可使生存期延长等^[15]。在嗜铬细胞瘤研究中, ^{211}At -MABG 也展现出显著抗肿瘤效应, 但高剂量下可导致一过性体质量下降和白细胞减少^[16]。基于成熟的 MIBG 诊疗基础, 已积累了较为系统的 ^{211}At -MABG 临床前证据, 但对正常组织相关毒性风险仍需进一步评估。

(4) 生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR)。SSTR, 尤其 SSTR2 是神经内分泌肿瘤及部分肺癌、胶质瘤等肿瘤的重要靶点。Qin 等^[17]通过一步法合成了稳定的 N-琥珀酰亚胺基-3- ^{211}At -苄基苯甲酸-奥曲肽 (N-succinimidyl-3- ^{211}At -astato-benzoate-octreotide, ^{211}At -SAB-Oct), 该药可有效抑制 SSTR2 阳性小细胞肺癌生长, 同时促进内源性抗肿瘤免疫反应, 提示 ^{211}At 具有通过免疫激活增强抗肿瘤效应的潜力。

2. CD 相关靶点。CD 在多种血液系统恶性肿瘤中呈特异性或高表达。 ^{211}At 标记的抗 CD20、CD25、CD33、CD45、CD123 和 CD38 抗体已在淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤或移植预处理模型中显示抗肿瘤或清髓作用^[18]。CD 靶向 ^{211}At 药物多以单克隆抗体为主要载体, 具有靶向特异性强的优势; 然而, 完整抗体在实体瘤中的组织穿透性有限, 且其较长体内循环时间与 ^{211}At 较短半衰期之间仍并不完全匹配。预靶向治疗策略以及单域抗体等新型小分子载体的开发, 有望改善 ^{211}At 药物的体内药代动力学表现。

3. 间质细胞靶点。(1) 成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP)。FAP 主要表达于肿瘤相关成纤维细

胞,是近年来泛癌种显像与治疗的重要基质靶点。FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)类小分子具有快速肿瘤摄取和快速体内清除的特点^[19],与²¹¹At 短半衰期具有一定匹配性。²¹¹At-FAPI-04 在 FAP α 阳性胶质瘤 U87MG 细胞及移植瘤模型中显示出快速摄取及剂量依赖性杀伤作用,但肿瘤滞留不足^[20]。为改善这一问题,研究者开展了多种优化策略:利用聚多巴胺(polydopamine, PDA)纳米载体构建的²¹¹At-PDA-FAPI 纳米复合物可通过受体介导内吞延长细胞内滞留^[20];将兼具白蛋白结合功能的 4-(对-砷苯基)丁酸[4-(p-astato-phenyl)butanoic acid, APBA]引入 FAPI-04,可通过白蛋白结合延长血液循环时间,使肿瘤在放射性药物注射后 6 h 仍维持较高摄取^[21]。

(2)整合素。整合素在肿瘤新生血管内皮细胞及多种肿瘤细胞中高表达,是重要的肿瘤微环境相关靶点^[22]。Liu 等^[23]开发了同时靶向血管内皮生长因子受体和整合素的²¹¹At 标记异源二聚体多肽,该药在 U87MG 模型中表现出良好肿瘤抑制作用,且未见明显正常组织毒性。

4.其他新兴靶点。²¹¹At 近年来也被用于 L 型氨基酸转运蛋白 1、人表皮生长因子受体 2、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1、程序性死亡受体配体 1、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 等多种新兴靶点研究(表 1),进一步拓展了其在靶向 α 核素治疗中的应用范围。

表 1 ²¹¹At 的临床前研究新兴靶点汇总

靶点	肿瘤	放射性药物	参考文献
LAT1	脑胶质瘤、黑色素瘤	²¹¹ At-AAMT	[24]
HER2	乳腺癌、胃癌、卵巢癌	²¹¹ At-trastuzumab	[25]
GPC1	胰腺导管腺癌	²¹¹ At-B10-01a33	[26]
PD-L1	黑色素瘤	²¹¹ At-AuNP-ABDMPL16	[27]
PARP-1	神经母细胞瘤	²¹¹ At-PTT	[28]
FR	卵巢癌、肺癌、乳腺癌等	²¹¹ At-farletuzumab	[29]
PSCA	前列腺癌	²¹¹ At-A11	[30]
mGluR1	黑色素瘤、胰腺癌等	²¹¹ At-AITM	[31]
NK-1R	脑胶质瘤	²¹¹ At-Rh[16aneS4]-SP ₅₋₁₁	[32]
Acrolein	肺癌	²¹¹ At-ADIPA	[33]

注:LAT1 为 L 型氨基酸转运蛋白 1,HER2 为人表皮生长因子受体 2,GPC1 为磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1,PD-L1 为程序性死亡受体配体 1,PARP-1 为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1,FR 为叶酸受体,PSCA 为前列腺干细胞抗原,mGluR1 为代谢型谷氨酸受体 1,NK-1R 为神经激肽 1 受体,Acrolein 为丙烯醛;AAMT 为 α -甲基-L-酪氨酸,trastuzumab 为曲妥珠单抗(简称单抗),B10-01a33 为十硼烷-GPC1 单抗,AuNP-ABDMPL16 为金纳米颗粒-抗 PD-L1 单抗,farletuzumab 为法妥珠单抗,A11 为 PSCA 抗体片段,ADIPA 为 2,6-二异丙基苯基叠氮化物

三、²¹¹At 用于肿瘤治疗的临床研究进展

1.早期局部给药治疗探索。(1)脑胶质瘤。高等级胶质瘤术后常存在微小残留病灶,而 α 粒子短射程、高 LET 和低氧依赖性的特点,使其适合用于术腔清除残留肿瘤细胞。Zalutsky 等^[34]将²¹¹At 标记于靶向髓鞘蛋白的嵌合单克隆抗体 ch81C6,注入复发性脑肿瘤术后切除腔,共治疗 18 例患者,证实其局部稳定滞留及可接受的安全性。

(2)卵巢癌。Andersson 等^[35]报道了²¹¹At-MX35 F(ab')₂

在 12 例复发卵巢癌患者中的 I 期临床药代和剂量学研究。该研究显示,通过腹腔导管给予²¹¹At-MX35 F(ab')₂ 后,4 例患者生存时间超过 6 年,中位总生存期为 35 个月,提示靶向钠依赖性磷酸盐转运蛋白 2b(sodium-dependent phosphate transporter 2b, NaPi2b)的²¹¹At 腹腔内治疗在卵巢癌微小残留病灶清除方面具有可行性,适合作为辅助治疗策略开展进一步研究。

2.放射免疫治疗血液系统肿瘤。血液系统肿瘤是²¹¹At 临床研究的重要方向。Fred Hutchinson 癌症中心围绕抗 CD45 的²¹¹At-BC8-B10 和抗 CD38 的²¹¹At-OKT10-B10 开展了多项早期临床试验^[36],上述药物用于白血病/骨髓增生异常患者的异基因造血干细胞移植前的靶向清髓或减低强度预处理后,可改善造血细胞移植后结局。

3.分子靶向治疗。(1)甲状腺癌。在放射性碘难治性分化型甲状腺癌(radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC)中,部分病灶仍保留一定摄碘功能,但对¹³¹I 治疗反应不足,而²¹¹At 有望在此场景中发挥治疗作用。Watabe 等^[37]开展了²¹¹At-NaAt 用于 RAIR-DTC 的前瞻性 I 期临床试验(Alpha-T1 Trial),结果显示²¹¹At-NaAt 疗效良好,部分患者甲状腺球蛋白下降超过 50%,6 个月 CT 评价显示大多数患者疾病稳定,¹³¹I SPECT 显像进一步观察到部分缓解甚至完全缓解病例;尽管多数患者存在骨或肺多发转移,基于实体瘤疗效评价标准的评价存在一定局限,但甲状腺球蛋白下降及转移病灶缩小仍提示²¹¹At-NaAt 具有良好抗肿瘤活性。

(2)前列腺癌。Watabe 等^[38]报道了²¹¹At-PSMA-5 人体 SPECT/CT 显像结果,结果显示该药的体内分布与治疗前¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 高度一致。已启动后续 I 期临床试验,进一步评估其安全性和初步疗效。此外,²¹¹At-YF2 已完成 0 期首次人体微剂量研究^[39]。该研究共纳入 3 例 PSMA 阳性转移性去势抵抗性前列腺癌患者,在静脉注射 29.6~44.4 MBq ²¹¹At-YF2 后对患者进行全身显像及 SPECT/CT 采集,结果所有 PSMA 阳性转移灶均被清晰显示,部分病灶在 24 h 仍维持明显摄取;器官剂量学分析显示,基于患者影像计算的肾脏吸收剂量低于小鼠外推结果,提示其临床耐受性良好,为后续剂量递增和疗效研究奠定了基础。

(3)神经内分泌肿瘤。²¹¹At-MABG 治疗恶性嗜铬细胞瘤或副神经节瘤的剂量递增 I 期临床试验已启动;美国费城也在计划开展 1 项由研究者发起的²¹¹At-MABG 剂量递增试验,用于治疗复发或原发性难治性神经母细胞瘤^[15]。

总体而言,目前²¹¹At 临床研究以 I 期安全性、剂量递增研究为主,其长期疗效和最佳治疗策略仍需在更大样本、长周期给药研究中进一步明确。

四、²¹¹At 临床转化面临的问题和挑战

尽管²¹¹At 在临床前研究和早期临床试验中显示出良好应用前景,但其临床转化仍面临以下挑战:(1)具备稳定生产²¹¹At 的设施有限,且不同中心在分离纯化、核纯度控制及药品生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)级制备方面尚未统一。²¹¹At 主要依赖回旋加速器生产,且半衰期仅约 7.2 h,临床使用窗口期较短,其供应模式依赖于区域化生产和就近配送,需要完善相应供应链。(2)体内脱 At

仍是限制 ^{211}At 药物稳定性和安全性的核心问题,新型分子骨架虽在一定程度上降低了脱 At 风险,但其长期体内稳定性仍需进一步验证。(3)剂量外推差异不容忽视。小鼠代谢和肾脏清除较快, ^{211}At 药物器官时间-活度曲线可能不同于人体,基于小鼠生物分布外推的人体剂量学容易偏保守或产生偏差,后续应结合大动物或灵长类数据、多时间点 SPECT/CT 显像、个体化剂量学和生理药代动力学模型,提高剂量换算的准确性。(4) ^{211}At 缺乏成熟通用的标记模块,不同药物的质量控制差异较大,增加了 GMP 转化难度。总之, ^{211}At 的临床转化已由可行性验证进入体系化建设阶段。随着区域化核素供应网络、高稳定性分子设计、剂量学方法及标准化质量控制体系的逐步完善, ^{211}At 有望突破当前转化瓶颈,在核素精准肿瘤治疗体系中占据更加重要的位置。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨钢:论文撰写;张佳佳、杨梦蝶、秦珊珊、栾晓辉、金姚、张佳妮、宋祉灵、王开涛:资料收集、文献整理与分析;余飞:选题指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] 杨梦蝶,樊鑫,秦珊珊,等. α 核素在恶性肿瘤精准医疗中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(11): 693-697. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191008-00217.
Yang MD, Fan X, Qin SS, et al. Application of α -emitters in precision medicine of malignant cancers[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(11): 693-697. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191008-00217.
- [2] Müller M, Pedersen NB, Shalgunov V, et al. Astatine-211-towards *in vivo* stable Astatine-211 labeled radiopharmaceuticals and their (pre)clinical applications[J]. Med Res Rev, 2026, 46(1): 203-237. DOI:10.1002/med.70008.
- [3] Zalutsky MR, Pruszyński M. Astatine-211: production and availability[J]. Curr Radiopharm, 2011, 4(3): 177-185. DOI:10.2174/1874471011104030177.
- [4] Zimmermann R. Is ^{211}At really happening? [J]. J Nucl Med, 2025, 66(5): 681-683. DOI:10.2967/jnumed.125.269699.
- [5] Vanermen M, Ligeour M, Oliveira MC, et al. Astatine-211 radiolabelling chemistry: from basics to advanced biological applications [J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2024, 9(1): 69. DOI:10.1186/s41181-024-00298-4.
- [6] Yagishita A, Katsuragawa M, Takeda S, et al. Development and utility of an imaging system for internal dosimetry of Astatine-211 in mice [J]. Bioengineering (Basel), 2023, 11(1): 25. DOI:10.3390/bioengineering11010025.
- [7] Darragh LB, Karam SD. Radiation as an immune modulator: mechanisms and implications for combination with immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2026, 26(4): 270-284. DOI:10.1038/s41568-025-00903-x.
- [8] Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, et al. Enhancement of ^{211}At uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted α -therapy of thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(9): 1301-1307. DOI:10.2967/jnumed.118.222638.
- [9] Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Watabe T, et al. Effect to therapy of sodium-iodine symporter expression by alpha-ray therapeutic agent via sodium/iodine symporter[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15509. DOI:10.3390/ijms232415509.
- [10] Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, et al. Targeted α -therapy using astatine (^{211}At)-labeled PSMA1, 5, and 6: a pre-clinical evaluation as a novel compound[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(3): 849-858. DOI:10.1007/s00259-022-06016-z.
- [11] Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Kadonaga Y, et al. Preclinical evaluation of biodistribution and toxicity of [^{211}At]PSMA-5 in mice and primates for the targeted alpha therapy against prostate cancer [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5667. DOI:10.3390/ijms25115667.
- [12] Feng Y, Meshaw RL, Finch SW, et al. A third generation PSMA-targeted agent [^{211}At] YF2: synthesis and *in vivo* evaluation [J]. Nucl Med Biol, 2024, 134-135: 108916. DOI:10.1016/j.nucmed-bio.2024.108916.
- [13] Hirata S, Mishiro K, Washiyama K, et al. *In vivo* stability improvement of astatobenzene derivatives by introducing neighboring substituents[J]. J Med Chem, 2025, 68(2): 1540-1552. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c02188.
- [14] Strickland DK, Vaidyanathan G, Zalutsky MR. Cytotoxicity of alpha-particle-emitting m- [^{211}At] astatobenzylguanidine on human neuroblastoma cells[J]. Cancer Res, 1994, 54(20): 5414-5419.
- [15] Batra V, Samanta M, Makvandi M, et al. Preclinical development of [^{211}At] meta-astatobenzylguanidine ([^{211}At] MABG) as an alpha particle radiopharmaceutical therapy for neuroblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(18): 4146-4157. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0400.
- [16] Lim H, Hwang SG, Lee YJ, et al. Comprehensive head-to-head study between meta- [^{211}At] astatobenzylguanidine and with meta- [^{131}I] iodo-benzylguanidine in pheochromocytoma[J]. Mol Pharm, 2025, 22(7): 4173-4182. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.5c00404.
- [17] Qin S, Yang Y, Zhang J, et al. Effective treatment of SSTR2-positive small cell lung cancer using ^{211}At -containing targeted α -particle therapy agent which promotes endogenous antitumor immune response[J]. Mol Pharm, 2023, 20(11): 5543-5553. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.3c00427.
- [18] 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.
- [19] 林学智,鲁海文,张建国. FAP 靶点类放射性药物用于肿瘤核素内照射治疗的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(7): 435-440. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240717-00264.
Lin XZ, Lu HW, Zhang GJ. Research progress of fibroblast activation protein-targeted radiopharmaceuticals in tumor radionuclide internal radiation therapy[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(7): 435-440. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240717-00264.
- [20] Ma H, Li F, Shen G, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ^{211}At -labeled fibroblast activation protein inhibitor for glioma treatment [J]. Bioorg Med Chem, 2022, 55: 116600. DOI:10.1016/j.bmc.2021.116600.
- [21] Ye T, Yu Y, Qu G, et al. ^{211}At radiolabeled APBA-FAPI for enhanced targeted-alpha therapy of glioma[J]. Eur J Med Chem, 2024, 279: 116919. DOI:10.1016/j.ejmech.2024.116919.

- [22] 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.
- [23] Liu W, Ma H, Liang R, et al. Targeted alpha therapy of glioma using ^{211}At -labeled heterodimeric peptide targeting both VEGFR and integrins[J]. Mol Pharm, 2022, 19(9): 3206-3216. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.2c00349.
- [24] Hanaoka H, Ohshima Y, Suzuki H, et al. Enhancing the therapeutic effect of ^{211}At -astato- α -methyl-L-phenylalanine with probenecid loading[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(21): 5514. DOI: 10.3390/cancers13215514.
- [25] Li HK, Morokoshi Y, Kodaira S, et al. Utility of ^{211}At -trastuzumab for the treatment of metastatic gastric cancer in the liver: evaluation of a preclinical α -radioimmunotherapy approach in a clinically relevant mouse model[J]. J Nucl Med, 2021, 62(10): 1468-1474. DOI:10.2967/jnumed.120.249300.
- [26] Watabe T, Kabayama K, Naka S, et al. Immuno-PET and targeted α -therapy using anti-glypican-1 antibody labeled with ^{89}Zr or ^{211}At : a theranostic approach for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Nucl Med, 2023, 64(12): 1949-1955. DOI: 10.2967/jnumed.123.266313.
- [27] Zhang J, Qin S, Huang X, et al. Preclinical evaluation of [^{211}At] At-AuNP-ABDMPL16 for targeted alpha therapy in melanoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(12): 4497-4510. DOI: 10.1007/s00259-025-07238-7.
- [28] Makvandi M, Samanta M, Martorano P, et al. Pre-clinical investigation of astatine-211-parthanatine for high-risk neuroblastoma[J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 1260. DOI: 10.1038/s42003-022-04209-8.
- [29] Palm S, Bäck T, Aneheim E, et al. Evaluation of therapeutic efficacy of ^{211}At -labeled farletuzumab in an intraperitoneal mouse model of disseminated ovarian cancer[J]. Transl Oncol, 2021, 14(1): 100873. DOI:10.1016/j.tranon.2020.100873.
- [30] Bäck TA, Jennbacken K, Hagberg Thulin M, et al. Targeted alpha therapy with astatine-211-labeled anti-PSCA A11 minibody shows antitumor efficacy in prostate cancer xenografts and bone microtumors[J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 10. DOI:10.1186/s13550-020-0600-z.
- [31] Xie L, Zhang L, Hu K, et al. A ^{211}At -labelled mGluR1 inhibitor induces cancer senescence to elicit long-lasting anti-tumor efficacy[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(4): 100960. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.100960.
- [32] Lyczko M, Pruszyński M, Majkowska-Pilip A, et al. ^{211}At labeled substance P_{5-11} as potential radiopharmaceutical for glioma treatment[J]. Nucl Med Biol, 2017, 53: 1-8. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2017.05.008.
- [33] Ode Y, Pradipta AR, Ahmadi P, et al. Therapeutic efficacy of ^{211}At -radiolabeled 2,6-diisopropylphenyl azide in mouse models of human lung cancer[J]. Chem Sci, 2023, 14(30): 8054-8060. DOI:10.1039/d3sc02513f.
- [34] Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, et al. Clinical experience with alpha-particle emitting ^{211}At : treatment of recurrent brain tumor patients with ^{211}At -labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6[J]. J Nucl Med, 2008, 49(1): 30-38. DOI:10.2967/jnumed.107.046938.
- [35] Andersson H, Cederkrantz E, Bäck T, et al. Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of ^{211}At -MX35 F(ab')₂—a phase I study[J]. J Nucl Med, 2009, 50(7): 1153-1160. DOI: 10.2967/jnumed.109.062604.
- [36] Albertsson P, Bäck T, Bergmark K, et al. Astatine-211 based radionuclide therapy: current clinical trial landscape[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1076210. DOI: 10.3389/fmed.2022.1076210.
- [37] Watabe T, Mukai K, Naka S, et al. First-in-human study of [^{211}At]-NaAt as targeted α -therapy in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer (alpha-T1 trial)[J]. J Nucl Med, 2025, 66(12): 1941-1947. DOI:10.2967/jnumed.125.270810.
- [38] Watabe T, Hatano K, Naka S, et al. First-in-human SPECT/CT imaging of [^{211}At]PSMA-5: targeted alpha therapy in a patient with refractory prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(7): 2253-2255. DOI:10.1007/s00259-024-07017-w.
- [39] Wu X, Xiang Y, Zalutsky MR, et al. First-in-human evaluation of [^{211}At]YF2 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 53(7): 4446-4459. DOI:10.1007/s00259-025-07754-6.

(收稿日期:2026-05-15)