

α 核素:何以重构靶向放射性核素治疗范式

余飞¹ 黄钢²

¹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;²中国科学院杭州医学研究所,杭州 310018

通信作者:黄钢, Email: huang2802@163.com

基金项目:国家自然科学基金(82472028);中国科学院战略性先导科技专项资助(XDA0580000)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260702-00240

Alpha-emitting radionuclides: how to reconstruct the paradigm of targeted radionuclide therapy

Yu Fei¹, Huang Gang²

¹Department of Nuclear Medicine, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine; Institute of Nuclear Medicine, Tongji University, Shanghai 200072, China; ²Hangzhou Institute of Medicine, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310018, China

Corresponding author: Huang Gang, Email: huang2802@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82472028); Strategic Priority Research Program of Chinese Academy of Sciences (XDA0580000)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260702-00240

靶向放射性核素治疗标志着核医学从分子显像走向精准治疗时代。当前,以¹⁷⁷Lu 和⁹⁰Y 为代表的 β 核素在神经内分泌肿瘤、前列腺癌和肝癌等疾病的临床实践中展现出卓越的疗效。然而,在面对微小残留病灶、缺氧耐受及放射抵抗肿瘤时, β 核素的固有局限日益凸显。 α 核素的兴起,并非是对 β 核素的线性替代,而是内照射治疗理念的迭代重构——其短射程、高电离密度和乏氧非依赖性的辐射特征,为转移性难治性肿瘤提供了崭新的生物学通途^[1]。 α 核素的加入推动靶向放射性核素治疗进入优势互补、协同发展的新阶段。 α 核素更擅长清除微小病灶和放射抵抗细胞,而 β 核素在较大体积病灶中仍具有“交叉火力效应”优势。近年来,²²³Ra 联合¹⁷⁷Lu-前列腺特异膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)、²²⁵Ac-PSMA 联合¹⁷⁷Lu-PSMA 等策略相继取得积极的临床结果,提示 α/β 核素联合治疗有望进一步拓展靶向放射性核素治疗的应用边界。本期重点号刊发的 4 篇论文,从纳米递送、新型靶点、临床剂量评价等角度对²²⁵Ac、²²³Ra 等代表性 α 核素展开探索,为客观审视靶向 α 核素治疗的机遇与挑战提供了具象化研究样本^[2-5]。

α 核素的临床潜力深植于其独特的辐射物理与生物效应基础之上:50~80 μ m 的组织射程、50~230 keV/ μ m 的高传能线密度(linear energy transfer, LET),能够在细胞尺度内引发不可逆的 DNA 双链断裂,并通过旁观者效应与免疫原性细胞死亡,构建

起“原位-邻域-全境”的多尺度辐射生物效应^[6-8]。在原位尺度, α 核素可导致高密度电离与复杂 DNA 损伤,触发细胞不可逆死亡;在邻域尺度,研究发现 α 核素具有旁观者效应,即受辐照的细胞可通过细胞间隙连接或细胞外囊泡,传递信号分子或受损线粒体^[9],引发未辐照区域细胞损伤或死亡;在全境尺度, α 核素可诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡,从而激活机体的适应性免疫,增加免疫细胞亚群的浸润, α 核素与免疫治疗联合应用可有效提高抗肿瘤疗效^[7,10-11]。然而,现有研究倾向单一强调其治疗优势,而对其衰变链衍生的毒性谱系及长期安全风险认识不足,这种非对称性认知易导致技术乐观,从而遮蔽转化路径中的关键障碍。

²²⁵Ac 是代表性医用 α 核素之一。目前已探索出较成熟的整合递送策略,可通过整合剂将²²⁵Ac 与多肽、抗体、小分子抑制剂等靶向载体偶联,相关药物在靶向 α 核素治疗研究中显示出良好的应用前景。²²⁵Ac 衰变链可释放 4 个 α 粒子,具有强大的肿瘤杀伤潜力,但其体内子体核素反冲现象、唾液腺和骨髓毒性以及剂量学评价等问题较为复杂,这对²²⁵Ac 药物设计和临床转化提出了更高要求。本期张皓等^[2]围绕新型 α 核素药物²²⁵Ac-PSMA-313,系统开展了临床前及早期临床研究。该研究结果显示,²²⁵Ac-PSMA-313 放化纯符合临床标准,动物实验中肿瘤长时程高摄取,肾脏快速清除、唾液腺与非靶脏器低滞留;基于多时间点 SPECT/CT 显像完成了人体器官相对生物有效性加权吸收剂量估算,实现给药从

经验化向剂量引导转型,16 例转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)临床受试者出现的不良反应主要为 1~2 级。然而,需注意 α 核素射程短、能量沉积呈高度局灶性,非均匀分布,传统基于器官平均吸收剂量的评价范式可能无法充分反映微观剂量异质性及其毒性风险,故建立适配 α 核素生物学效应的剂量学框架、疗效预测标志物及毒性监测体系,是未来临床转化中必须解决的关键问题。

柳佳娣等^[3]探讨了²²⁵Ac 标记血管生成素 2(angiotensin 2, ANGPT2)靶向多肽 HSVPRHEV(简称 HSV)对非小细胞肺癌 A549 细胞的抗肿瘤作用。其研究结果显示,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)-HSV 可呈时间、放射性浓度依赖性抑制细胞活力,诱导 G2/M 周期阻滞与细胞凋亡,抑制细胞迁移侵袭能力,同时上调 γ H2AX 荧光斑点,直接验证了 DNA 损伤效应。该研究拓宽了 α 核素肺癌靶向靶点选择空间,但仅完成体外细胞层面验证,后续尚需体内肿瘤靶向富集、正常脏器蓄积、长期治疗毒性等关键数据支撑。

²²³Ra 是目前全球唯一获准临床应用的 α 核素。本期 2 篇²²³Ra 的研究论文分别从体外递送系统、临床治疗真实世界管理维度切入,展现该核素的二元发展轨迹。李文杰等^[4]构建粒径 20 nm 的 CaCO₃ 纳米载体负载²²³Ra,体外标记率达 (98.10±1.23)%。载体进入肝癌细胞后水解释放 Ca²⁺,竞争性抑制 Mg²⁺ 依赖的 DNA 修复酶,下调 RAD51 表达,从而增强 α 辐射诱导的 DNA 双链断裂损伤,实现核素靶向递送与辐射增敏的协同整合。该工作提示,未来 α 核素药物的设计不应仅聚焦于提高肿瘤内放射性聚集,更要重视载体材料对肿瘤细胞周期调控、DNA 损伤修复网络、氧化应激应答、钙稳态维持及免疫微环境重塑等深层生物学过程的影响。当然,该类研究目前仍处于细胞实验阶段,后续需进一步评价其体内稳定性、肿瘤靶向递送效率、子体核素滞留能力、正常组织毒性及长期安全性。

²²³Ra 可延长伴症状性骨转移且无已知内脏转移的 mCRPC 患者总生存,并改善骨相关事件。然而,在真实世界临床实践中,患者疾病负荷、既往治疗、骨髓储备、体力状态和联合治疗方式差异较大,如何筛选合适患者、选择最佳治疗时机及提高治疗完成度,仍是决定疗效的关键环节。本期佟正灏等^[5]回顾性分析了 45 例接受²²³Ra 治疗的骨转移性

mCRPC 患者,多因素分析结果显示,完成 6 次足疗程治疗、基线 Hb $\geq$ 100 g/L 以及治疗期间联合骨保护剂是总生存的独立保护因素,而治疗前碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $>$ 140 U/L 和美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 $\geq$ 2 分是独立危险因素。该研究提示,²²³Ra 治疗获益不仅取决于药物本身的辐射生物效应,还与患者骨髓功能、骨转移负荷、体力状态和治疗完成度密切相关,ECOG 评分较好以及治疗期间联用骨保护剂的患者显示出更好的生存趋势。因此,²²³Ra 临床应用的重点应由“能否满足适应证”进一步转向“何时使用、何种患者最可能获益、如何联合骨保护剂以及如何提高治疗完成度”的精细化管理。

需要关注的是,²²³Ra 衰变链中产生的气态²¹⁹Rn 具有双向生物学效应——其可在骨小梁间隙局部弥散,清除常规靶向药物难以触及的微转移灶,但同时游离氡亦可渗透至骨髓腔,对造血干细胞产生均匀辐照,从而诱发持续性骨髓抑制,这一“双刃效应”对临床决策中的风险获益权衡构成严峻考验。

此外,在本期重点号主题相关的综述中,杨钢等^[12]聚焦于卤族 α 核素²¹¹At,指出其与金属核素²²³Ra 及²²⁵Ac 在标记化学、体内稳定性和脱靶行为方面存在本质差异。近年来,围绕²¹¹At 标记抗体、小分子和多肽的研究不断增加,靶点涵盖传统肿瘤细胞靶点、肿瘤微环境及免疫相关靶点^[13-15]。杨钢等^[12]从²¹¹At 核素特性、治疗优势、临床前研究和临床试验现状等方面进行综述,为下一代更加稳定的²¹¹At 核素药物的开发荟萃了相关信息。

总体上, α 核素及其标记的靶向制剂已经在多种肿瘤临床前研究及临床试验中显示出较好的治疗效果,但从“技术可行”迈向“临床可及”仍面临四大系统性问题:其一, α 核素稳定供给不足,进口成本高昂、运输衰变损耗大,国产医用 α 核素生产线建设是产业底层根基;其二,放射性药物体内稳定性短板突出,²²⁵Ac 子体解离、²¹¹At 脱靶等化学难题,直接影响药物疗效和安全性^[2,16],需要新型螯合剂、靶向载体材料创新突破;其三,多尺度标准化剂量学体系尚付阙如,宏观平均剂量难以预测 α 核素治疗效应与毒性,亟需发展微观模拟工具和个体化剂量预测模型;其四,高质量临床证据有待构建,多数候选药物停留于临床前或 I/II 期,缺少统一规范的多中心临床研究方案。

α 核素正处于关键“核爆点”, α 核素药物正加速从“技术验证”冲向“临床转化”,并出现由单一临

床适应证向多核素、多靶点、多载体和多疾病场景发展的新趋势。应对当前难题,建议沿 3 层路径协同推进:在应用层,聚焦微剂量学模拟工具开发,完善 α 核素活度定量标准,规范临床研究设计,客观评价疗效和安全性;在保障层,解决国产医用 α 核素的批量稳定供应,突破稳定型载体和螯合骨架的关键技术瓶颈,遏制子体再分布及脱碳代谢缺陷;在基底层,构建国产 α 核素“产学研临床”一体化协同平台,促进机制探索与临床转化双向联动,推动多瘤种个体化靶向 α 治疗的规范化落地,确保更多 α 核素药物从实验室走向临床,惠及越来越多的肿瘤患者。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 余飞:论文撰写;黄钢:论文修改

参 考 文 献

- [1] Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 1. DOI:10.1038/s41392-024-02041-6.
- [2] 张皓,石野宽,罗飞,等.靶向 α 治疗药物 ^{225}Ac -PSMA-313 的临床前及早期临床安全性研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2026, 46(8): 452-458. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260331-00096.
Zhang H, Shi YK, Luo F, et al. Preclinical and early clinical safety study of alpha-targeted therapeutic agent ^{225}Ac -PSMA-313 [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 46(8): 452-458. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260331-00096.
- [3] 柳佳娣,甘蓉,王洁茹,等. ^{225}Ac 标记 ANGPT2 靶向多肽 HSV 对非小细胞肺癌增殖、侵袭和迁移的研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2026, 46(8): 459-465. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260331-00095.
Liu JD, Gan R, Wang JR, et al. Study on the proliferation, invasion and migration of non-small cell lung cancer using ^{225}Ac -labeled ANGPT2-targeting peptide HSV [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 46(8): 459-465. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260331-00095.
- [4] 李文杰,王思雨,王涛,等. CaCO_3 纳米颗粒递送 ^{223}Ra 联合 Ca^{2+} 释放增强肝细胞癌细胞杀伤效应[J].中华核医学与分子影像杂志, 2026, 46(8): 466-471. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260414-00121.
Li WJ, Wang SY, Wang T, et al. ^{223}Ra -loaded calcium carbonate nanoparticles enhance hepatocellular carcinoma cell killing via synergistic Ca^{2+} release [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 46(8): 466-471. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20260414-00121.
- [5] 佟正灏,张建华,康磊,等. ^{223}Ra 治疗去势抵抗性前列腺癌骨转移患者预后的影响因素分析[J].中华核医学与分子影像杂志, 2026, 46(8): 472-476. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250725-00263.
Tong ZH, Zhang JH, Kang L, et al. Analysis of prognostic factors of bone metastatic castration-resistant prostate cancer in patients treated with ^{223}Ra [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 46(8): 472-476. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250725-00263.
- [6] Kleynhans J, Ebenhan T, Cleeren F, et al. Can current preclinical strategies for radiopharmaceutical development meet the needs of targeted alpha therapy? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(7): 1965-1980. DOI:10.1007/s00259-024-06719-5.
- [7] Zhang J, Zhang S, Cheng C, et al. Targeting senescence with radioactive $^{223}\text{Ra}/\text{Ba}$ SAzymes enables senolytics-unlocked One-Two punch strategy to boost anti-tumor immunotherapy [J]. Biomaterials, 2025, 315: 122915. DOI:10.1016/j.biomaterials.2024.122915.
- [8] Song Z, Zhang J, Qin S, et al. Targeted alpha therapy: a comprehensive analysis of the biological effects from "local-regional-systemic" dimensions [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 53(1): 30-47. DOI:10.1007/s00259-025-07390-0.
- [9] Yang M, Wang L, Qin S, et al. Role of damaged mitochondrial transfer in alpha-particle generator ^{212}Pb radiation-induced bystander effect [J]. Theranostics, 2024, 14(17): 6768-6782. DOI:10.7150/thno.101922.
- [10] Yang M D, Fang K, Zhang X Y, et al. Dual-locked targeted alpha-emitter enhanced tumor immunotherapy via Diels-Alder reaction-based self-immolative molecular cage strategy [J]. Mil Med Res, 2025, 12(1): 84. DOI:10.1186/s40779-025-00673-5.
- [11] Li X, Wang C, Wu Y, et al. Self-powered α radionuclide nanomedicine: mitochondria-targeted multimodal energy recycling for amplified radioimmunotherapy [J]. Adv Mater, 2025, 37(37): e2504612. DOI:10.1002/adma.202504612.
- [12] 杨钢,张佳佳,杨梦蝶,等. ^{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 [J].中华核医学与分子影像杂志, 2026, 46(8): 504-508. DOI:10.3760/cma.j.cn3218282026051500167.
Yang G, Zhang JJ, Yang MD, et al. Research progress and clinical translation challenges of ^{211}At -labeled radiopharmaceuticals in tumor targeted therapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 46(8): 504-508. DOI:10.3760/cma.j.cn3218282026051500167.
- [13] Kabayama K, Hilmayanti E, Zhang J, et al. ^{211}At -labeled antibodies and antibody fragments for precision alpha targeted therapy strategies [J]. J Med Imaging Radiat Sci, 2026, 57(2 Suppl): 102249. DOI:10.1016/j.jmir.2026.102249.
- [14] Huang X, Hilmayanti E, Kato H, et al. Astatine-211-labeled gold nanoparticles for targeted alpha therapy [J]. J Med Imaging Radiat Sci, 2026, 57(2 Suppl): 102258. DOI:10.1016/j.jmir.2026.102258.
- [15] 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.
- [16] Zimmermann R. Is ^{211}At really happening? [J]. J Nucl Med, 2025, 66(5): 681-683. DOI:10.2967/jnumed.125.269699.

(收稿日期:2026-07-02)