

# $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$ 发生器的制备与使用

陈俊艺<sup>1</sup> 刘宇<sup>2</sup> 徐梦欣<sup>1</sup> 刘志博<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学化学与分子工程学院、北京分子科学国家研究中心、北京大学放射化学与辐射化学重点学科实验室,北京 100871;<sup>2</sup>北京大学前沿交叉学科研究院、北大-清华生命科学联合中心,北京 100871

通信作者:刘志博, Email: zbliu@pku.edu.cn

**【摘要】** 目的 构建简便可用的 $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$ 发生器,为研发靶向 $\alpha$ 治疗药物提供短半衰期 $\alpha$ 核素 $^{213}\text{Bi}$ 。方法 以 DIPEX 树脂作为发生器固定相,采用 Sep-Pak Alumina N Plus Light Cartridge 小柱作为柱体构建发生器,以盐酸作为淋洗液。使用 $\gamma$ 能谱对淋洗所得的 $^{213}\text{Bi}$ 进行纯度分析,验证使用活度计对 $^{225}\text{Ac}$ 与 $^{213}\text{Bi}$ 活度进行测量的方法。研究不同浓度盐酸溶液及不同保存状态下发生器的洗脱曲线,确定最佳使用方案。结果 使用商品化 $^{225}\text{Ac}$ 、100 mg DIPEX 树脂和 Sep-Pak Alumina N Plus Light Cartridge 小柱构建柱体积为 0.35 ml 的 $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$ 发生器,通过注射盐酸淋洗获得 $^{213}\text{Bi}$ ;获得 $^{213}\text{Bi}$ 的 $\gamma$ 能谱纯净,测定半衰期为(45.75±0.12) min,与理论值(45.6 min)一致。CRC<sup>®</sup>活度计刻度号#086和#018 可用于测量 $^{225}\text{Ac}$ 和 $^{213}\text{Bi}$ 活度,平均测量误差分别为-2.6%和+0.2%。 $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$ 发生器使用 2 mol/L 盐酸作为淋洗液,320  $\mu\text{l}$ 淋洗体积可获得 90%洗脱率;发生器应在淋洗溶液中保存,避免干燥。结论 构建的 $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$ 发生器可制备 $^{213}\text{Bi}$ 用于靶向 $\alpha$ 治疗。

**【关键词】** 放射性核素发生器;钶;铋

基金项目:国家重点研发计划(2021YFA1601400)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220210-00038

## Preparation and use of the $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$ generator

Chen Junyi<sup>1</sup>, Liu Yu<sup>2</sup>, Xu Mengxin<sup>1</sup>, Liu Zhibo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University; Beijing National Laboratory for Molecular Sciences; Radiochemistry and Radiation Chemistry Key Laboratory of Fundamental Science, Beijing 100871, China; <sup>2</sup>Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University; Peking University-Tsinghua University Center for Life Sciences, Beijing 100871, China

Corresponding author: Liu Zhibo, Email: zbliu@pku.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To develop radiopharmaceuticals for targeted alpha therapy (TAT), a simple and useful  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  generator was developed to provide a short half-life  $\alpha$ -emitter  $^{213}\text{Bi}$ . **Methods** DIPEX resin was used as the stationary phase of the generator, a Sep-Pak Alumina N Plus Light Cartridge column was utilized as the column to construct the generator, and hydrochloric acid was used as the eluent. The  $\gamma$  spectrometer was used to determine the purity of the eluted  $^{213}\text{Bi}$  and verify the method to measure the radioactivity of  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{213}\text{Bi}$  by using radioisotope calibrators. The elution curves of the generator at various settings were analyzed to find the best elute and storage conditions. **Results** Using commercial  $^{225}\text{Ac}$ , 100 mg DIPEX resin and a Sep-Pak Alumina N Plus Light Cartridge column, a  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  generator with a column volume of 0.35 ml was constructed, which could be eluted  $^{213}\text{Bi}$  with a syringe drenched with hydrochloric acid. The produced  $^{213}\text{Bi}$  was pure, and the measured half-life was (45.75±0.12) min, which was consistent with the theoretical value (45.6 min). CRC<sup>®</sup> calibrators with setting numbers of #086 and #018 could measure the activity of  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{213}\text{Bi}$  with the average errors of -2.6% and +0.2% respectively. The eluent for the  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  generator was 2 mol/L hydrochloric acid, of which 320  $\mu\text{l}$  was required only to get 90% elution yield. The generator was recommended to be stored directly in the eluent to avoid drying. **Conclusion** The  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  generator can be constructed to obtain  $^{213}\text{Bi}$  for TAT.

**【Key words】** Radionuclide generators; Actinium; Bismuth

**Fund program:** National Key Research and Development Program (2021YFA1601400)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220210-00038

靶向核素治疗(targeted radionuclide therapy, TRT)可以精准地向肿瘤病灶与转移灶递送较高的辐射剂量<sup>[1]</sup>。 $\alpha$ 粒子和 $\beta$ 粒子具有较短的射程和

较高的细胞毒性,可清除微小的、弥漫的以及术后残余的肿瘤,同时最大限度减少对健康组织的损害<sup>[2]</sup>。 $\alpha$ 发射体核素凭借更高的能量(4~9 MeV)、

更短的射程(40~100  $\mu\text{m}$ )、更高的传能线密度(约 80  $\text{keV}/\mu\text{m}$ ),可以给目标肿瘤组织更高的损伤效果,并降低对周围健康组织的损害<sup>[3]</sup>,因此靶向  $\alpha$  治疗(targeted alpha therapy, TAT)可以通过较低的给药剂量实现更好的疗效。

$^{213}\text{Bi}$  是最早用于 TAT 的放射性核素之一<sup>[4]</sup>,其衰变过程产生 1 个  $\alpha$  粒子和 2 个  $\beta$  粒子(图 1)。 $^{213}\text{Bi}$  半衰期较短(45.6 min),需要基于  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器进行制备,根据衰变链上的各子核半衰期预测,发生器每 2 h 可以恢复 80% 活度,6 h 的活度可达最大值,因此  $^{213}\text{Bi}$  可以在 1 d 内进行多轮次的药物合成与治疗。20 世纪末,国外发展了  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器技术并用于 TAT<sup>[5]</sup>,但近年来缺乏进一步的报道,而国内鲜有相关报道。本研究使用商品化的  $^{225}\text{Ac}$  与 DIPEX 树脂,构建了简单可用的  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器,并提供了使用方案以及  $^{225}\text{Ac}$  与  $^{213}\text{Bi}$  的测量方法。

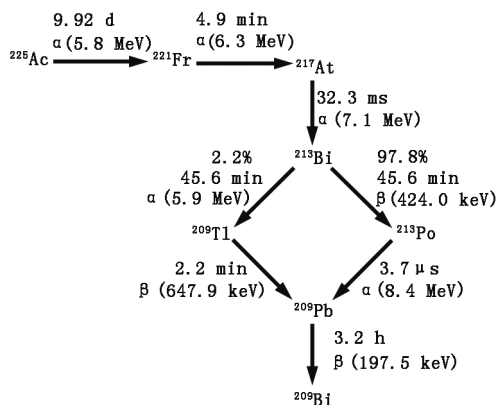


图 1  $^{225}\text{Ac}$  及其子核构成的衰变链

## 材料与方法

1. 试剂与设备。DIPEX 树脂(100~150  $\mu\text{m}$ )购于法国 TrisKem International 公司;  $^{225}\text{Ac}$   $[\text{Ac}(\text{NO}_3)_3]$  购于美国橡树岭国家实验室; Sep-Pak Alumina N Plus Light Cartridge 小柱(280 mg, 0.35 ml)购于沃特世科技(上海)有限公司; 浓盐酸购自中国医药集团有限公司; 去离子水由 Milli-Q Millipore(美国 Millipore 公司)制得。活度计 CRC<sup>®</sup>-55tR 购自美国 Capintec 公司; 高纯锗(HPGe)  $\gamma$  能谱仪购自澳大利亚 Mirion Technologies 公司。

2.  $\gamma$  能谱分析。由 HPGe  $\gamma$  能谱仪采集,使用前预冷 48 h 以上,测量死时间控制在 10% 以下。放射性核素的相关数据根据国际原子能机构核数据服务,由  $\gamma$  能谱采集结果进行核素的定性及活度定量分析。本研究所的  $\gamma$  能谱为原始的、未经采集时

间校正、衰变校正与效率校正的能谱结果。

3. 活度计活度测量。每天对活度计进行日检查,使用前进行“背景扣除”操作。本研究所的所有活度均为非校正活度。测量衰变平衡的  $^{225}\text{Ac}$  样品中的  $^{225}\text{Ac}$  活度(等于  $^{221}\text{Fr}$ 、 $^{213}\text{Bi}$  活度,平衡时间不小于 6 h)时,活度计刻度编号为 #086; 测量衰变平衡的  $^{213}\text{Bi}$  样品中的  $^{213}\text{Bi}$  活度(平衡时间不小于 10 s)时,活度计刻度编号为 #018。

4.  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器制备。取 100 mg DIPEX 树脂,使用 1 mol/L 盐酸溶液浸泡,室温下 100 r/min 振荡过夜。取 Sep-Pak Alumina N Plus Light Cartridge 小柱,柱体和筛板使用 2 mol/L 盐酸溶液浸泡,超声 15 min,弃去盐酸溶液并重复 1 遍,随后用去离子水洗净。将活化后的 DIPEX 树脂填入小柱内,并用筛板压实,组装完毕后用 1 ml 去离子水润洗平衡,吹干待用。将 18.5 MBq  $[\text{Ac}(\text{NO}_3)_3]$  溶解于 0.1 ml 盐酸溶液(0.1 mol/L)中,加入 0.9 ml 去离子水稀释,将所得的  $[\text{Ac}(\text{NO}_3)_3]$  盐酸溶液以 1~2 ml/h 的速度推入上述 DIPEX 小柱中,收集流出的溶液。将流出液放置 6 h 至衰变平衡,使用 HPGe  $\gamma$  能谱仪测量  $^{225}\text{Ac}$  及  $^{221}\text{Fr}$  含量(理论上几乎不能检出),  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器制作完成。

5.  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器的淋洗。在正式淋洗前,用 1~2 ml 淋洗溶液平衡并预淋洗 1 次,并在 2~12 h 后正式淋洗。发生器使用过程中保存于淋洗溶液中,淋洗速度为 1.2~2.4 ml/s。正式淋洗前,用活度计以 #086 刻度号测量小柱中  $^{225}\text{Ac}$  活度,用活度计以 #018 刻度号测量淋洗所得的  $^{213}\text{Bi}$  活度。如在发生器已完全恢复平衡且在 100% 淋洗效率下, #086 测得的淋洗前  $^{225}\text{Ac}$  活度与 #018 测得的淋洗液  $^{213}\text{Bi}$  活度示数应相等。

6. 统计学处理。统计分析由 GraphPad Prism 8 软件完成,符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,线性回归用于  $\gamma$  能谱仪与活度计活度测量分析及  $^{213}\text{Bi}$  样品半衰期分析。

## 结 果

使用  $^{225}\text{Ac}$ 、100 mg DIPEX 树脂和 Sep-Pak Alumina N Plus Light Cartridge 小柱构建出柱体积为 0.35 ml 的  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器,使用注射器推入淋洗液即可获得所需的  $^{213}\text{Bi}$  溶液(图 2A)。

上样的  $^{225}\text{Ac}$  样品溶液中包含了  $^{225}\text{Ac}$  及其子核  $^{221}\text{Fr}$ 、 $^{213}\text{Bi}$  和  $^{209}\text{Tl}$ (图 2B); 而由发生器中淋洗得到的溶液为高纯度的  $^{213}\text{Bi}$ , 其中仅含  $^{213}\text{Bi}$  及其子

核<sup>209</sup>Tl, 未见<sup>225</sup>Ac 及其子核<sup>221</sup>Fr(图 2C)。使用活度计(刻度号#018)测量所得<sup>213</sup>Bi 样品半衰期为(45.75±0.12) min(图 2D), 与理论值(45.6 min)一致。

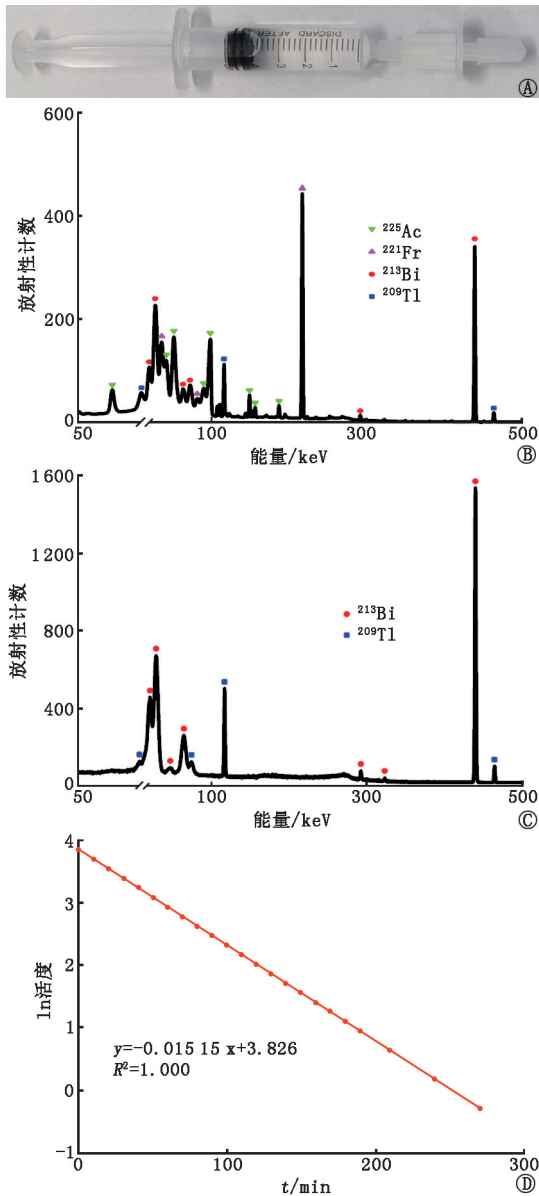


图2 <sup>225</sup>Ac-<sup>213</sup>Bi 发生器示意图、 $\gamma$ 能谱图及半衰期分析。A. 发生器实物; B. 发生器负载的<sup>225</sup>Ac 样品的 $\gamma$ 能谱图; C. 发生器淋洗的<sup>213</sup>Bi 样品的 $\gamma$ 能谱图; D. 淋洗的<sup>213</sup>Bi 样品半衰期分析的线性回归图

使用活度计刻度号#086 分装不同活度平衡后的<sup>225</sup>Ac 样品, 并用 HPGe  $\gamma$  能谱仪进行定量分析, 使用<sup>225</sup>Ac 样品中发射率较高、在 100~500 keV 附近的谱线[包括 99.7 keV(<sup>225</sup>Ac)、218 keV(<sup>221</sup>Fr)和 440 keV(<sup>213</sup>Bi)], 在衰变平衡时上述 3 种核素活度相等, 活度计#086 刻度下的示数与 HPGe  $\gamma$  能谱仪所得 3 种子核标定的<sup>225</sup>Ac 活度过原点斜率分别为 0.937、

1.191 和 0.984, 活度计测量误差分别为+6.7%、-16.0% 和+1.6%, 平均误差-2.6%(图 3A)。对<sup>213</sup>Bi 衰变平衡样品, 活度计刻度号选取#018, 选取<sup>213</sup>Bi 的 293 和 440 keV 作为 HPGe  $\gamma$  能谱的<sup>213</sup>Bi 活度分析谱线, 其过原点斜率分别为 0.984 和 1.012, 活度计测量误差分别为 1.6%和-1.2%, 平均误差+0.2%(图 3B)。

选取 1、2 和 3 mol/L 盐酸对发生器进行淋洗, 随着盐酸浓度的增加, 洗脱效率增加(图 3C)。使用 1.2 ml 1 mol/L 的盐酸洗脱率仅为 80%; 2 mol/L 盐酸 320  $\mu$ l 即可达到 90%洗脱率; 进一步将盐酸浓度提高至 3 mol/L, 90%洗脱率的盐酸淋洗体积为 240  $\mu$ l。

以 2 mol/L 盐酸作为淋洗液, 比较发生器保存在洗脱液中、吹干并间隔 12 h 内再次使用及间隔 12 h 以上再次使用 3 种情况, 结果示干燥保存时间越长, 越造成柱效的下降、淋洗峰后移与展宽(图 3D)。

## 讨 论

在传统 TRT 中, 一般通过延长核素药物的滞留时间来增加病灶的总辐射吸收剂量, 如伊文思蓝修饰的前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)<sup>[6]</sup>、对碘苯丁酸修饰的 D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)<sup>[7]</sup>等; 对应的, 放射性核素的选择也要考虑靶向配体的循环性能, 匹配物理半衰期合适的核素, 因此用于 TRT 的主要是长半衰期核素, 如<sup>177</sup>Lu(半衰期 6.7 d)、<sup>90</sup>Y(半衰期 64.0 h)、<sup>225</sup>Ac(半衰期 9.92 d)等。近年来, 成纤维激活蛋白(fibroblast activating protein, FAP)及其核药物靶向配体 FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)-04 等的发展受到很大关注, 尤其是其在多种肿瘤上的广谱表达, 使得其<sup>68</sup>Ga 标记化合物在显像上取得了突出成果<sup>[8]</sup>。但是, 由于 FAPI-04 及其衍生物的体内循环时间较短, 当前的 TRT, 包括<sup>225</sup>Ac-TAT, 在半衰期上难以构建完备的治疗策略<sup>[9]</sup>。因此, 针对此类核药物治疗靶点, 一方面研发具有更长循环时间的配体, 如 FAPI-46<sup>[10]</sup>、TEFAPI-06<sup>[11]</sup>、FAPI-C16<sup>[12]</sup>等; 另一方面, 也可尝试使用短半衰期核素与之匹配。此外, 相比于长半衰期 TAT 核素, 短半衰期核素的 TAT 可以降低核素治疗的潜在脱靶毒性与 TAT 中反冲核造成的毒性<sup>[13]</sup>; 同时, 短半衰期核素较快的衰变速率也降低了 TRT 患者对医院核病房的依赖及潜在的环境影响, 降低了核药物的使用门槛, 实现核药物的门诊诊断与治疗, 扩大核药物的使用范围。

<sup>213</sup>Bi 通过<sup>225</sup>Ac-<sup>213</sup>Bi 发生器制备, 其可在 2 h 再

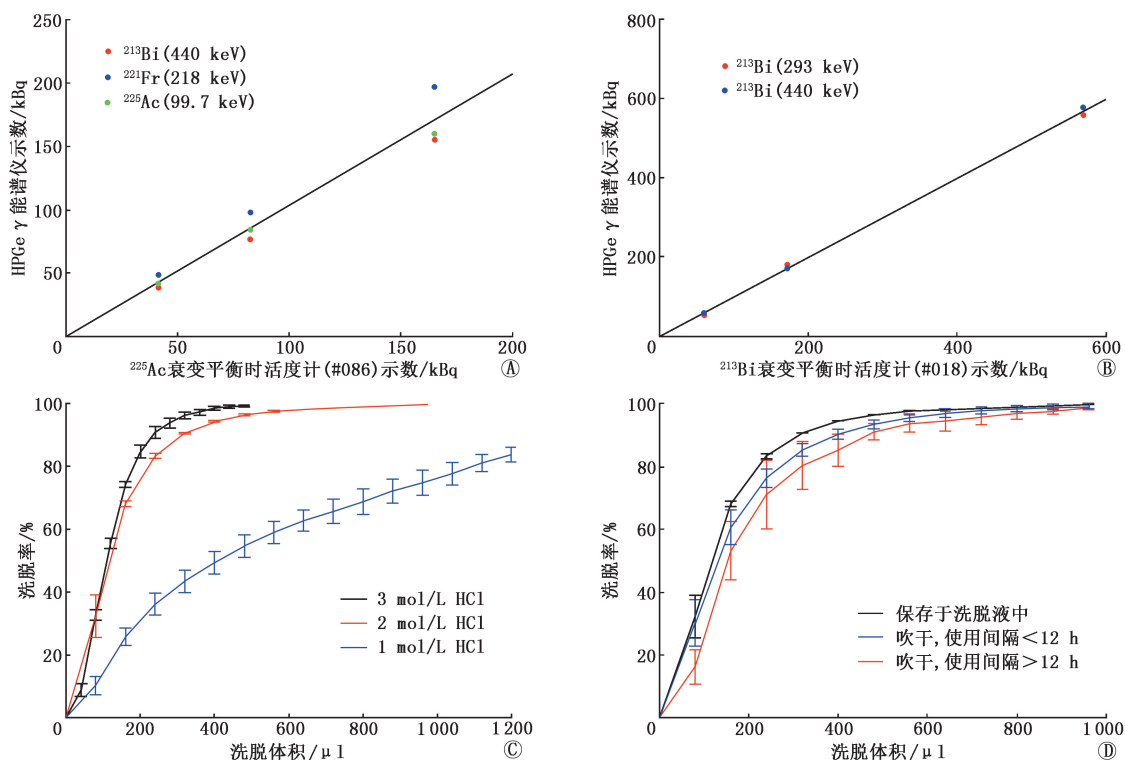


图3  $^{225}\text{Ac}$  与  $^{213}\text{Bi}$  的活度计刻度分析及  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器在不同条件下的淋洗效率。A.  $^{225}\text{Ac}$  衰变平衡时,高纯锗(HPGe) $\gamma$ 能谱仪测量活度与 CRC<sup>®</sup>活度计#086 刻度示数的线性回归图;B.  $^{213}\text{Bi}$  衰变平衡时,HPGe  $\gamma$ 能谱仪测量活度与 CRC<sup>®</sup>活度计#018 刻度示数的线性回归图;C.不同盐酸(HCl)浓度下发生器淋洗效率;D.不同保存条件下发生器淋洗效率

生 80%, 6 h 完全再生, 1 d 内可合成多轮次药物进行  $^{213}\text{Bi}$  核素治疗。而且  $^{213}\text{Bi}$  与  $^{68}\text{Ga}$  (半衰期 68 min) 半衰期相近, 目前许多  $^{68}\text{Ga}$  标记显像药物可以直接替换为  $^{213}\text{Bi}$  用于 TAT,  $^{213}\text{Bi}$  较短的半衰期使之无需考虑远期药物代谢与毒性及不良反应, 而且短期内的分布情况可通过正电子显像进行预测, 降低了 TAT 的应用门槛。此外,  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器需要  $^{225}\text{Ac}$ , 国际上  $^{225}\text{Ac}$  的产量始终受限, 包括我国在内已经开展了加速器制备  $^{225}\text{Ac}$  的研究以补充  $^{225}\text{Ac}$  产能<sup>[14]</sup>, 但其中的  $^{227}\text{Ac}$  (半衰期 21.8 年) 杂质限制了该途径制备的  $^{225}\text{Ac}$  应用于临床; 但是, 含有  $^{227}\text{Ac}$  的  $^{225}\text{Ac}$  同样可被用于  $^{225}\text{Ac}$ - $^{213}\text{Bi}$  发生器, 且获得的  $^{213}\text{Bi}$  的纯度不会受到  $^{227}\text{Ac}$  的影响, 因此  $^{213}\text{Bi}$  药物的研发也将是对现有 TAT 核素供应格局的适应。

本研究使用 DIPEX 作为发生器树脂, 其具有较好的耐辐解能力, 并对  $\text{Ac}^{3+}$  和  $\text{Bi}^{3+}$  具有差异性的滞留能力, 可以通过 0.1~10 mol/L 盐酸进行调节<sup>[15]</sup>。在 2 mol/L 盐酸中, DIPEX 树脂对  $\text{Bi}^{3+}$  的固相萃取峰洗脱参数  $k'_{\text{Bi}}$  约为  $10^{-2}$ , 而  $\text{Ac}^{3+}$  的洗脱参数  $k'_{\text{Ac}} > 10^3$ , 这保证了母核  $^{225}\text{Ac}$  在发生器上的滞留与  $^{213}\text{Bi}$  的洗脱。目前国内商品化并使用鲁尔接头(注射器接头)的萃取空柱最小体积为 1 ml, 较大的柱体积

将降低柱效、宽化洗脱峰。Sep-Pak 系列小柱在核医学中使用广泛、容易获得, 其中的 Light 柱柱体积为 0.35 ml, 为 100 mg DIPEX 树脂的体积, 因此使用 Sep-Pak Alumina N Plus Light Cartridge 小柱外壳制备发生器, 相比于专门定制小体积空柱, 降低了成本, 也便于相关研究者进行工艺移植与复现。此外, 该方法构建的发生器使用方便, 可使用普通注射器进行  $^{213}\text{Bi}$  的淋洗。

$^{225}\text{Ac}$  和  $^{213}\text{Bi}$  测量方法的建立是相关研究者准确进行药物合成、分配、给药的基础。尽管 HPGe  $\gamma$  能谱仪可以对核素进行精确的定性与定量分析, 但设备成本高、使用繁琐; 而活度计是核医学最常用的活度测量手段, 其基于刻度编号选择核素种类直接显示活度, 使用方便快捷。但是,  $^{225}\text{Ac}$  和  $^{213}\text{Bi}$  衰变过程中会产生一系列放射性子核, 而活度计常用于测量单一的放射性核素活度而不是混合样品, 因此使用活度计测量  $^{225}\text{Ac}$  和  $^{213}\text{Bi}$  的活度需要满足一定条件, 并表示特定的含义。文献报道,  $^{225}\text{Ac}$  样品的平衡活度可以使用 CRC<sup>®</sup>活度计#775 刻度号的示数 $\times 5$  表示, 而  $^{213}\text{Bi}$  则是#775 示数 $\times 10$ <sup>[16]</sup>。根据 CRC<sup>®</sup>活度计的刻度号函数<sup>[17]</sup>, #775 $\times 5$  等价于#086, 因此本研究比较了  $^{225}\text{Ac}$  样品活度计#086 示数和 HPGe  $\gamma$  能谱

仪分析的<sup>225</sup>Ac 活度, 确认了#086 刻度号可用于测量<sup>225</sup>Ac 衰变平衡样品中<sup>225</sup>Ac 的活度。对于<sup>213</sup>Bi, #755×10 无法直接进行等价变换, 但可理解为#755×10 是 2 倍的#775×5 (即#086×2); 但在实验中发现,<sup>213</sup>Bi 的实际活度是活度计#086 示数的 1.65 倍, 即#086×1.65, 等效于#018, 因此随后确认了#018 的示数与 HPGe  $\gamma$  能谱仪分析<sup>213</sup>Bi 平衡活度的一致性。

Ac<sup>3+</sup> 和 Bi<sup>3+</sup> 可以在盐酸体系中在 DIPEX 树脂上选择性吸附和脱附。当 [<sup>225</sup>Ac] Ac<sup>3+</sup> 在低盐酸浓度下吸附在 DIPEX 上后, 可以选择较高浓度的盐酸将 [<sup>213</sup>Bi] Bi<sup>3+</sup> 洗脱。本研究比较了 1~3 mol/L 盐酸的洗脱曲线, 结果显示, 1 mol/L 盐酸的洗脱能力显著不足, 而 3 mol/L 盐酸洗脱能力略好于 2 mol/L 盐酸, 但由于 2 和 3 mol/L 盐酸的洗脱体积均已经小于 350  $\mu$ l 的柱体积, 柱效很难有进一步的提高, 且高浓度的盐酸也会降低 [<sup>225</sup>Ac] Ac<sup>3+</sup> 的吸附, 因此最终选用 2 mol/L 盐酸作为洗脱体系。

另外, 本研究对<sup>225</sup>Ac-<sup>213</sup>Bi 发生器的保存条件进行了研究。由于干燥条件保存再使用过程中树脂将经历溶胀、再平衡过程, 因此干燥保存的发生器的洗脱峰会有一定程度的宽化。树脂的反复溶胀也将降低树脂的性能, 因此建议将发生器直接保存在淋洗液中, 既操作方便, 又有利于维持发生器的柱效。

本研究作为 TAT 核素<sup>213</sup>Bi 制备的基础研究, 利用 DIPEX 树脂和小体积萃取柱, 基于商业购得的<sup>225</sup>Ac 构建<sup>225</sup>Ac-<sup>213</sup>Bi 发生器, 其可用于制备快循环的 TRT 药物; 同时给出了使用 CRC<sup>®</sup> 活度计对<sup>225</sup>Ac 及<sup>213</sup>Bi 活度进行直读测量的便捷方法。但是, 目前国外购得的<sup>225</sup>Ac 活度较低、货期不固定, 因此本研究制得的发生器仅能够满足临床前研究需求。下一步需要基于国内<sup>225</sup>Ac 的大规模制备, 以期对满足临床需求的大活度<sup>225</sup>Ac-<sup>213</sup>Bi 发生器作进一步的探索与研究。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 陈俊艺: 实验设计、研究实施、数据采集与分析、论文撰写; 刘宇、徐梦欣: 研究实施、论文修改; 刘志博: 论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Langbein T, Weber WA, Eiber M. Future of theranostics: an outlook on precision oncology in nuclear medicine[J]. J Nucl Med, 2019, 60 (Suppl 2): 13S-19S. DOI:10.2967/jnumed.118.220566.
- [2] Milenic DE, Brady ED, Brechbiel MW. Antibody-targeted radiation cancer therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(6): 488-499. DOI:10.1038/nrd1413.
- [3] Langbein T, Chaussé G, Baum RP. Salivary gland toxicity of PSMA radioligand therapy: relevance and preventive strategies[J]. J Nucl Med, 2018, 59(8): 1172-1173. DOI:10.2967/jnumed.118.214379.
- [4] Nikula TK, McDevitt MR, Finn RD, et al. Alpha-emitting bismuth

cyclohexylbenzyl DTPA constructs of recombinant humanized anti-CD33 antibodies: pharmacokinetics, bioactivity, toxicity and chemistry[J]. J Nucl Med, 1999, 40(1): 166-176.

- [5] Vasiliev AN, Zobnin VA, Pavlov YS, et al. Radiation stability of sorbents in medical <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi generators[J]. Solvent Extr Ion Exch, 2020, 39(4): 353-372. DOI:10.1080/07366299.2020.1846892.
- [6] Wang Z, Tian R, Niu G, et al. Single low-dose injection of Evans blue modified PSMA-617 radioligand therapy eliminates prostate-specific membrane antigen positive tumors[J]. Bioconjug Chem, 2018, 29(9): 3213-3221. DOI:10.1021/acs.bioconchem.8b00556.
- [7] Rousseau E, Lau J, Zhang Z, et al. Effects of adding an albumin binder chain on [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTATATE [J]. Nucl Med Biol, 2018, 66: 10-17. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2018.08.001.
- [8] 向一立, 阮中宝, 张俊, 等. 放射性标记 FAPs 在肿瘤靶向诊疗中的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(11): 683-688. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200421-00162. Xiang YL, Ruan ZB, Zhang J, et al. Research progress of radiolabeled FAPs in the tumor targeted diagnosis and therapy[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(11): 683-688. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200421-00162.
- [9] Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: <sup>64</sup>Cu- and <sup>225</sup>Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 563-569. DOI:10.2967/jnumed.119.233122.
- [10] Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention[J]. J Nucl Med, 2019, 60(10): 1421-1429. DOI:10.2967/jnumed.118.224469.
- [11] Xu M, Zhang P, Ding J, et al. Albumin binder-conjugated fibroblast activation protein inhibitor radiopharmaceuticals for cancer therapy[J]. J Nucl Med, 2021, in press. DOI:10.2967/jnumed.121.262533.
- [12] Zhang P, Xu M, Ding J, et al. Fatty acid-conjugated radiopharmaceuticals for fibroblast activation protein-targeted radiotherapy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(6): 1985-1996. DOI:10.1007/s00259-021-05591-x.
- [13] Miederer M, McDevitt MR, Sgouros G, et al. Pharmacokinetics, dosimetry, and toxicity of the targetable atomic generator, <sup>225</sup>Ac-HuM195, in nonhuman primates[J]. J Nucl Med, 2004, 45(1): 129-137.
- [14] Chen J, Lyu Y, Wang F, et al. Production and isolation of actinium-225 for targeted radiotherapy with a 100 MeV proton cyclotron and solid-phase extraction[J]. Chem Bull, 2021, 84(11): 1210-1218. DOI:10.14159/j.cnki.0441-3776.2021.11.011.
- [15] Horwitz EP, Chiarizia R, Dietz ML. DIPEX: a new extraction chromatographic material for the separation and preconcentration of actinides from aqueous solution[J]. React Funct Polym, 1997, 33(1): 25-36. DOI:10.1016/S1381-5148(97)00013-8.
- [16] Ma D, McDevitt MR, Finn RD, et al. Breakthrough of <sup>225</sup>Ac and its radionuclide daughters from an <sup>225</sup>Ac/<sup>213</sup>Bi generator: development of new methods, quantitative characterization, and implications for clinical use[J]. Appl Radiat Isot, 2001, 55(5): 667-678. DOI:10.1016/S0969-8043(01)00062-8.
- [17] Wooten AL, Lewis BC, Szatkowski DJ, et al. Calibration setting numbers for dose calibrators for the PET isotopes <sup>52</sup>Mn, <sup>64</sup>Cu, <sup>76</sup>Br, <sup>86</sup>Y, <sup>89</sup>Zr, <sup>124</sup>I[J]. Appl Radiat Isot, 2016, 113: 89-95. DOI:10.1016/j.apradiso.2016.04.025.

(收稿日期: 2022-02-10)