

用于恶性肿瘤治疗的 ^{225}Ac 放射性药物的研究现状与展望

柳佳娣^{1,2,3,4,5}, 徐度玲^{1,2,3,4,5}, 李鸿岩^{1,2,3,4,5,*}, 张 红^{1,2,3,4,5,*}

1. 中国科学院 近代物理研究所 医学物理研究室, 甘肃 兰州 730000;
2. 甘肃省同位素实验室, 甘肃 兰州 730300; 3. 中国科学院大学 核科学与技术学院, 北京 100039;
4. 先进能源科学与技术广东省实验室, 广东 惠州 516006;
5. 中国科学院 重离子辐射生物学与医学重点实验室, 甘肃 兰州 730000

摘要: ^{225}Ac 具有半衰期较长(10 d)、射程短($<100\ \mu\text{m}$)和高能量沉积($80\sim100\ \text{keV}/\mu\text{m}$)等优点, 是重要的医用 α 核素之一。 ^{225}Ac 衰变产生的高传能线密度 α 粒子可以导致肿瘤细胞的 DNA 双链断裂, 具有重要的临床应用价值。本文综述了 ^{225}Ac 的衰变特性、生产来源以及 ^{225}Ac 与靶向配体偶联的螯合剂, 总结了 ^{225}Ac -前列腺特异性膜抗原(PSMA)-617、 ^{225}Ac -PMSA-I&T、 ^{225}Ac -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(DOTA)-SP 和 ^{225}Ac -1,4,7,10-四氮杂环十二烷- N,N',N'',N''' -四乙酸- d -苯丙氨酸-1-酪氨酸-3-奥曲肽(DOTATE)等药物在前列腺癌、脑胶质瘤、乳腺癌和肺癌治疗中的研究及临床应用进展, 展望了 ^{225}Ac 治疗药物研发面临的困难与挑战, 以期 ^{225}Ac 放射性药物在恶性肿瘤治疗中的研究与应用提供参考。

关键词: ^{225}Ac ; α 核素; 治疗; 癌症

中图分类号: R817.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2024)01-0046-08

doi: 10.7538/hhx.2024.46.01.0046

Progress of ^{225}Ac -Labelled Radiopharmaceuticals for Cancer Treatment

LIU Jia-di^{1,2,3,4,5}, XU Du-ling^{1,2,3,4,5}, LI Hong-yan^{1,2,3,4,5,*}, ZHANG Hong^{1,2,3,4,5,*}

1. Department of Medicine, Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;
2. Gansu Provincial Isotope Laboratory, Lanzhou 730300, China;
3. School of Nuclear Science and Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China;
4. Advanced Energy Science and Technology Guangdong Laboratory, Huizhou 516006, China;
5. Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China

Abstract: ^{225}Ac with the advantages of longer half-life(10 d), shorter range($<100\ \mu\text{m}$) and high energy deposition($80\sim100\ \text{keV}/\mu\text{m}$) compared with other medical isotopes, is one of the most important alpha-emitting nuclides. The α particles emitted by ^{225}Ac can cause DNA double-strand breaks in tumor cells, which is more favourable in clinical application. This

收稿日期: 2022-09-01; 修订日期: 2023-02-10

基金项目: 甘肃省杰出青年基金项目(23JRRA1349); 甘肃省重大科技项目(232DFA014); 中央引导地方科技发展资金(甘肃)(YDZX20216200001201); 中科院西部青年学者项目(E223221YXB); 国家自然科学基金项目(11875061); 甘肃省陇原青年创新创业人才项目(E139222SR0); 广东省自然科学基金项目(2021A1515010027)

* 通信联系人: 李鸿岩, 张 红

review delineates the decay characteristics and production methodologies of ²²⁵Ac, alongside detailing the conjugation of ²²⁵Ac with target-specific ligands through various chelation strategies. It encapsulates the advancements in research and clinical applications of ²²⁵Ac-labeled compounds, including ²²⁵Ac-prostate-specific membrane antigen(PSMA)-617, ²²⁵Ac-PSMA-I&T, ²²⁵Ac-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid(DOTA)-SP, and ²²⁵Ac-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-*N*, *N'*, *N''*, *N'''*-tetraacetic acid *d*-phenylalanine1-tyrosine3-octreotide(DOTATE), in the therapeutic regimes for prostate cancer, gliomas, breast carcinoma, and pulmonary malignancies. The difficulties and challenges of ²²⁵Ac-labelled radiopharmaceutical are also forecasted, in order to provide reference for the research and application of ²²⁵Ac-labelled radiopharmaceuticals in the treatment of malignant tumors.

Key words: ²²⁵Ac; alpha-emitting nuclide; therapy; cancer

癌症,又称恶性肿瘤,是引起人类死亡的最主要病因之一,世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)报告称:2020 年全球新发癌症病例1 929 万例。我国癌症的发病率很高,2020 年患者人数为 457 万例,占全球患者总数的 23.7%^[1]。因此,早发现、早治疗仍然是癌症研究面临的巨大挑战。利用放射性同位素的内照射作用,在不损伤正常组织的情况下,实现肿瘤的靶向诊断和治疗,具有重要的临床价值^[2]。将放射性同位素与肿瘤特异性的单克隆抗体偶联,通过放射性同位素的内照射作用定向杀死肿瘤细胞的治疗方法称为放射免疫治疗(radio immunotherapy, RIT)^[3]。随着核技术的发展,近几年,能够发射 α 粒子的放射性同位素被成功应用于放射免疫治疗,包括 ²¹¹At、²¹³Bi、²²³Ra、²²⁴Ra、²²⁷Th 和 ²²⁵Ac 在内的多种 α 核素在肿瘤治疗研究中均取得了一定成果。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 Xofigo(²²³RaCl₂)上市销售,证实了 α 核素用于肿瘤治疗的前景与可靠性^[4]。²²⁵Ac 的半衰期相对于其他医用核素较长(半衰期 10 d),能够释放出 4 个 α 粒子,具有射程短(<100 μm)和高能量沉积(80~100 keV/μm)的优点^[5]。²²⁵Ac 衰变产生的高传能线密度 α 粒子可以导致肿瘤细胞的 DNA 双链断裂。本文从 ²²⁵Ac 的产生、与靶向配体偶联的螯合剂以及 ²²⁵Ac 在肿瘤治疗中的应用进行阐述,以期对恶性肿瘤的 ²²⁵Ac 放射性药物的研究与应用提供参考。

1 ²²⁵Ac 衰变特性与产生

1.1 ²²⁵Ac 的衰变特性

²²⁵Ac 依次衰变为 3 个寿命相对较短的子体

放射性核素 ²²¹Fr($T_{1/2} = 4.8 \text{ min}$)、²¹⁷At($T_{1/2} = 32.3 \text{ ms}$)和 ²¹³Bi($T_{1/2} = 45.6 \text{ min}$),此过程中每个子体核素发射的 α 粒子累加能量为 28 MeV,最后, ²¹³Bi 通过 β 衰变为稳定的 ²⁰⁹Bi(图 1^[6])。相对较长的半衰期和衰变链中产生的多个 α 粒子使 ²²⁵Ac 成为一种具有持续细胞毒性的放射性核素^[7]。

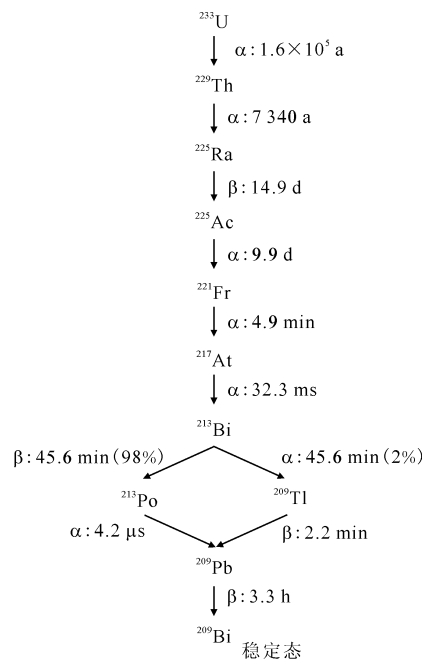


图 1 ²²⁵Ac 的衰变过程^[6]

Fig. 1 Decay process of ²²⁵Ac^[6]

1.2 ²²⁵Ac 的产生

目前用于临床研究的 ²²⁵Ac 主要由美国橡树岭国家实验室(Oak Ridge National Laboratory, ORNL)、欧盟委员会联合研究中心(European Commission Joint Research center, JRC)及俄罗斯物理和动力工程研究院(Institute of Physics

and Power Engineering, IPPE)提供,每年产量约为 63 GBq(1.7 Ci, 1 Ci = 3.7×10^{10} Bq)^[8]。²²⁵Ac 的来源之一是基于核反应堆通过²³³U 衰变产生的²²⁹Th 进行放射化学提取,然而²²⁹Th 的年产量仅为不到 200 mCi(ORNL 实验室约 150 mCi,德国卡尔斯鲁厄的超铀元素研究所(Institute for Transuranium Elements, ITU)约 46 mCi)^[9]。因此,²²⁹Th 的产量不足限制了²²⁵Ac 的临床应用。

由于反应堆生产²²⁵Ac 工艺复杂、生产成本低、产量少,研究人员探索利用加速器生产²²⁵Ac 的工艺步骤。2005 年 Apostolidis 等^[9]首次在低能质子回旋加速器实现了利用²²⁶Ra(p, 2n)生产²²⁵Ac 的实验研究,结果表明,当质子能量为 16.8 MeV 时,²²⁵Ac 的产额最大。Nagatsu 等^[10]基于回旋加速器(质子能量为 15.6 MeV)利用电镀²²⁶Ra 生产高纯度²²⁵Ac,并建立了²²⁵Ac 的化学分离和纯化方法。中国原子能科学研究院设计了用于中能质子加速器和低功率靶生产同位素的装置,经 100 MeV 回旋加速器照射²³²Th 后,经过化学分离获得了高纯度的²²⁵Ac,产额为 2.39×10^5 Bq/(μ A · h)^[11]。此外,利用高能质子束照射天然钍靶也是大规模生产²²⁵Ac 的重要方法之一^[12]。Zhuikov 等^[13]建立了利用高能质子束(90、135 MeV)辐照²³²Th 产生²²⁵Ac 的方法,结果表明,90 MeV 和 135 MeV 质子束产生²²⁵Ac 的贡献率分别为 45.8% 和 86.5%。²³⁰Th、²²⁸Th、²²⁸Ac 和²²⁸Ra 也是产生²²⁵Ac 的潜在靶

材料,但由于来源有限,无法用于实际生产。因此,在未来一段时间,利用加速器照射钍靶是解决²²⁵Ac 量产问题的主要途径之一。

2 ²²⁵Ac 与配体偶联的螯合剂

由于²²⁵Ac 必须与靶向配体结合才能发挥靶向治疗作用,因此选择合适的螯合剂偶联²²⁵Ac 和配体、保证²²⁵Ac 在体内的稳定性是研发²²⁵Ac 放射性药物的前提条件之一。双功能螯合剂已经成功应用于多种金属放射性同位素的相关研究,具有重要的实用价值。用于放射性药物的常见配合物分为两类:无环和大环配合物。无环配合物在特定金属上表现出很高的热力学稳定性,而且在体外表现出良好的动力学惰性^[14-15]。与大环类似物相比,无环配合物具有更快的金属结合动力学特征。由于²²⁵Ac 具有相对较长的半衰期,其在无环螯合剂上的动力学惰性得到了增强,很难通过无环螯合剂将其稳定地附着在靶向配体上。因此,²²⁵Ac 的螯合剂主要集中在大环类化合物^[16]。²²⁵Ac 的常用双功能螯合剂包括 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(DOTA)、环乙基-二乙烯三胺五乙酸(CHX-A''-DTPA)、1,4,7,10,13-五氮杂环十五烷-N,N',N'',N''',N''''-五乙酸(PEPA)、1,4,7,10,13,16-六氮杂环十八烷六乙酸(HEHA)和乙二胺四乙酸(EDTA)(图 2)。已有研究发现,EDTA、DTPA 和 CHX-A''-DTPA 与

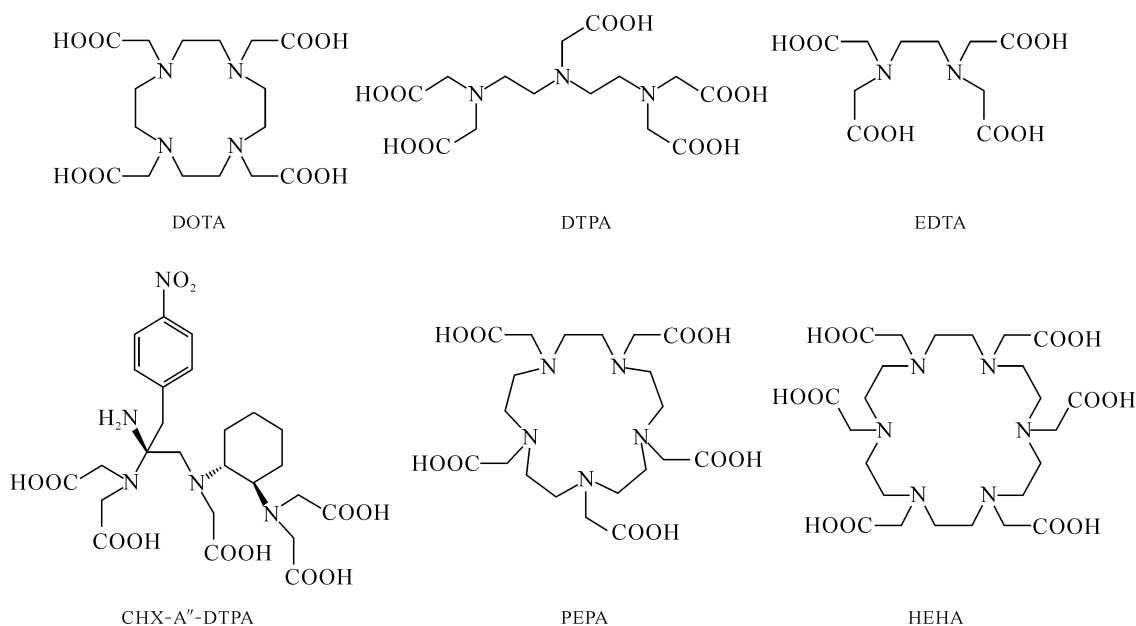


图 2 ²²⁵Ac 常用螯合剂的结构示意图^[15]

Fig. 2 Structure diagram of commonly used chelating agents^[15]

²²⁵Ac配位时表现出不稳定性^[17]。DOTA属于十二元四氮杂大环配体,对金属同位素有很高的亲和力,与²²⁵Ac配位表现出较好的稳定性^[18]。²²⁵Ac-DOTA-VLA-4、DOTA-HuM195(抗CD33)等DOTA配位的²²⁵Ac放射性药物都显示出良好的治疗潜力^[19-20]。因此,DOTA作为²²⁵Ac的螯合剂在²²⁵Ac的应用方面将继续发挥重要作用。

3 ²²⁵Ac在恶性肿瘤治疗中的应用

²²⁵Ac放射性药物已经在前列腺癌、胶质母细胞瘤、乳腺癌和神经内分泌肿瘤等多种恶性肿瘤类型中开展了多项临床试验。利用²²⁵Ac标记靶向多肽已经用于脑胶质瘤和神经内分泌肿瘤等肿瘤类型的治疗;利用²²⁵Ac标记小分子化合物,具有血液毒性小的特点,例如:²²⁵Ac-PSMA-617治疗转移性前列腺癌正处于Ⅱ期临床试验,治疗效果显著,改善了病人的生活质量。多种²²⁵Ac放射性药物的临床试验将有助于更好地了解²²⁵Ac放射性药物的药代动力学和剂量学特征,对今后的临床应用具有指导意义。

3.1 前列腺癌

前列腺癌是老年泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤疾病,临床常用的治疗方法包括手术治疗、内分泌治疗和放射性治疗。前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)在转移性前列腺癌中高表达,已被证实是前列腺治疗的有效靶点。PSMA-617是与PSMA特异性结合的靶向配体^[21-22],与前列腺癌的结合能力强,且肾脏摄取较低^[23]。²²⁵Ac-PSMA-617对晚期转移去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者显示出良好的治疗效果^[24-27]。Kratohwil等^[27]研究表明,经²²⁵Ac-PSMA-617治疗后,mCRPC患者的前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)水平下降,有效改善了患者的生活质量,且未观察到明显的血液毒性。Sathekge等^[24]追踪了经²²⁵Ac-PSMA-617治疗后的17例晚期前列腺癌患者,结果表明,在治疗2~3个周期后有14例患者的PSA值下降≥90%,在其中7例患者的血清中未被检测到PSA;有15例患者经⁶⁸Ga-PSMA-11给药后,正电子发射型计算机断层显像/计算机X射线断层扫描(PET/CT)显示病灶对示踪剂的摄取下降>50%,其中11例患者的病灶完全消退,未见严重的副作用,表明治疗效果显著。Sathekge

等^[28]报道了²²⁵Ac-PSMA-617治疗73例mCRPC患者的临床数据,结果显示,mCRPC患者的整体生存期(overall survival, OS)为18个月(95%置信区间(CI):16.2~19.9个月),无进展生存期(progression-free survival, PFS)为15.2个月(95%CI:13.1~17.4个月);82%的患者PSA下降,70%的患者PSA下降≥50%,29%的患者经⁶⁸Ga-PSMA-11给药后,PET/CT显示病灶在治疗后消失。然而,利用²²⁵Ac-PSMA-617治疗时,患者会产生口干症^[29]。Khreish等^[30]将²²⁵Ac-PSMA-617与¹⁷⁷Lu-PSMA-617联合应用于mCRPC治疗,结果表明,联合治疗可以降低口干症的发生。PSMA-I&T是PSMA的另一种安全性很高的小分子配体,Zacherl等^[31]首次使用²²⁵Ac-PSMA-I&T治疗14例前列腺癌患者,结果表明,²²⁵Ac-PSMA-I&T对晚期mCRPC患者的治疗效果良好,该临床试验为没有更好的治疗方案的晚期mCRPC患者提供了一种可靠选择。Pelletier等^[32]报道了2例²²⁵Ac-PSMA-617治疗后引起的慢性肾病的病例,表明²²⁵Ac-PSMA-617对患者的肾脏会有一定潜在毒性,其原因是由于²²⁵Ac在肾小管的积累引起。因此,在利用²²⁵Ac-PSMA-617治疗mCRPC的同时,降低肾脏毒性仍是²²⁵Ac-PSMA-617临床应用的难点之一。

3.2 胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是最常见、恶性级别最高的原发性脑肿瘤。尽管已有抗血管生成靶向治疗的研究报道,但胶质母细胞瘤的治疗仍未取得重大进展。²²⁵Ac的应用为胶质母细胞瘤的治疗带来了新希望。与许多实体瘤一样,胶质母细胞瘤的侵袭性和异常的新生血管关系密切,近年来针对血管生成已经成为单抗药物的重要靶点。E4G10是一种针对血管内皮钙粘蛋白的单抗,在新形成血管中的血管细胞-细胞连接处特异表达^[33]。Behling等^[34]探讨了²²⁵Ac-E4G10治疗小鼠移植人胶质母细胞瘤的效果,结果发现,²²⁵Ac-E4G10能够显著提高小鼠存活率,并抑制肿瘤生长。虽然在治疗10 d后,²²⁵Ac-E4G10在肝脏累积超过20%ID/g,但没有出现肝毒性。P物质(substance P, SP)是人胶质母细胞瘤的重要靶向配体。Majkowska-Pilip等^[35]通过优化²²⁵Ac标记DOTA-SP的条件,得到了高比活度和高放射化学纯度的²²⁵Ac标记药物,²²⁵Ac-DOTA-SP在无血清脑脊液中经体外培养30 d后

仍表现出很高的稳定性。此外, Majkowska-Pilip 等^[35]还研究了 ^{225}Ac -DOTA-SP 对人胶质母细胞瘤细胞以及胶质母细胞瘤干细胞的作用, 结果发现, ^{225}Ac -DOTA-SP 能够诱导细胞发生晚期凋亡和 G2/M 期阻滞, 增加药物剂量和持续时间会进一步加剧 S 期阻滞, 证实了 ^{225}Ac -DOTA-SP 通过抑制胶质母细胞瘤细胞活力和周期, 发挥治疗胶质母细胞瘤的潜力。Rosiak 等^[36]对比了 ^{225}Ac -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (DOTAGA)-SP 与氧含量对胶质母细胞瘤细胞的影响, 将 43 例胶质母细胞瘤患者的术后标本消化为单个细胞后, 在正常氧含量和低氧 ($\varphi = 0.7\% \sim 0.8\% \text{O}_2$) 条件下, 利用 ^{225}Ac -DOTAGA-SP 处理细胞, 结果发现, ^{225}Ac -DOTAGA-SP 对低氧与正常氧含量条件下肿瘤细胞的 DNA 具有显著的损伤作用, 说明 ^{225}Ac -DOTAGA-SP 对缺氧肿瘤细胞的治疗效果显著。 ^{225}Ac -DOTA-SP 已经进入 II 期临床试验, 结果表明, ^{225}Ac -DOTA-SP 比手术切除、放疗和化疗的治疗效果更显著。Sattiraju 等^[37]针对胶质母细胞瘤限制性受体之一的白介素 13 受体 $\alpha 2$ (interleukin 13 receptor alpha 2, IL13RA2), 设计出了 IL13RA2 的靶向多肽 Pep-1L, 并将其应用于 ^{225}Ac 靶向治疗小鼠原位胶质母细胞瘤, 结果发现, ^{225}Ac -DOTA-Pep-1L 能够提高小鼠存活率、抑制肿瘤生长。随着分子生物学医学的不断发展, 将会有更多的胶质母细胞瘤新靶点被发现, 对加速 ^{225}Ac 放射性药物的研究具有促进作用。

3.3 乳腺癌

乳腺癌是全世界女性最常见的癌症类型, 在新确诊癌症患者中的发病率排第二^[38]。人表皮生长因子受体 2 型 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 在乳腺癌、肺癌和前列腺癌中过表达, 使肿瘤更具侵袭性, 且预后差^[39]。Puttemans 等^[39]将抗 HER2 单抗 Rs15d 分别与 ^{225}Ac 和 ^{131}I 进行偶联, 结果发现, 单独使用 ^{131}I -2Rs15d 和 ^{225}Ac -2Rs15d 以及联合应用曲妥珠单抗 (Herceptin) 可以显著提高小鼠生存期。Pruszyński 等^[40]利用 ^{225}Ac 标记纳米抗体 (nanobodies, Nbs), 经细胞实验发现, ^{225}Ac -Nb 通过 HER2 介导产生细胞毒性; 生物分布显示, ^{225}Ac -Nb 在高表达 HER2 的肿瘤中积聚较快, 且相比低表达 HER2 的肿瘤中积聚的更多。Song 等^[41]研究发现 ^{225}Ac 标记抗 HER2/nue 单抗可显著延长

HER2/nue 阳性转移性乳腺癌患者的生存期。Ballangrud 等^[42]研究表明, ^{225}Ac 标记曲妥珠单抗可能是治疗转移性乳腺癌的有效药物。此外, ^{225}Ac 标记曲妥珠单抗治疗转移性小鼠乳腺癌的小鼠存活率优于单独使用曲妥珠单抗治疗。Solomon 等^[43]报道了利用 ^{225}Ac 标记抗胰岛素生长因子受体 (insulin growth factor 1 receptor, IGF-1R) 的西妥木单抗 (cixutumumab), 评估了 ^{225}Ac -cixutumumab 对人乳腺癌 SUM149PT 细胞荷瘤小鼠的治疗效果, 结果显示, 低比活度的 ^{225}Ac -cixutumumab ($0.15 \text{ kBq}/\mu\text{g}; 2.5 \text{ mg}/\text{kg}$) 可以延长 SUM149PT 细胞荷瘤小鼠的生存期。纳米技术已经应用于靶向药物输送以及准确诊断和治疗肿瘤的研究, 显示出很高的临床应用价值^[44]。Cedrowska 等^[45]采用共沉淀法制备了 $^{225}\text{Ac}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子, 并通过 3-膦酸基丙酸 (CEPA) 与曲妥珠单抗偶联, 合成 $^{225}\text{Ac}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$ -CEPA-曲妥珠单抗偶联药物, 结果显示, 药物在体外对高表达 HER2 的卵巢癌 SKOV-3 细胞具有较强的细胞毒作用。由于放射性标记的纳米结构在肝脏、脾脏和肺部中蓄积较高, 在血液中会被快速清除, 因此, 静脉注射 $^{225}\text{Ac}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$ -CEPA-曲妥珠单抗治疗卵巢癌或乳腺癌治疗效果并不显著, 虽然该治疗方法可能适合于微转移的癌症类型, 但对 ^{225}Ac 应用于乳腺癌治疗的相关研究具有一定促进作用。

3.4 肺癌

肺癌是全球死亡人数最多的癌症类型之一, 我国尽管已经有多种化疗药物应用于临床, 但经手术、化疗等综合治疗后, 肺癌的 5 年生存率仅为 48.0% ^[46], 因此, 迫切需要寻找新的治疗手段和治疗靶点。Kennel 等^[47]研究表明, 螯合剂 HEHA 与单抗 201B 偶联, 可以在小鼠体内高效蓄积, 将 ^{225}Ac 与 HEHA-201B 结合物偶联, 将放射性药物注射到荷人肺癌 EMT-6 细胞移植瘤的小鼠体内, 注射 1 h 和 4 h 后的生物分布数据显示, ^{225}Ac 能够有效地被输送到肺癌组织。肺神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NETs) 主要是源于神经内分泌细胞, 生长抑素受体 2 (somatostatin type receptor 2, SSTR2) 在 NETs 中广泛表达^[48]。Tafreshi 等^[49]研究证实, SSTR2 在人肺癌 H69 和 H727 细胞中表达水平较高, 在同时接种 H69 和 H727 细胞的小鼠中单独使用 ^{225}Ac -DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (TATE) 治

疗后,肿瘤体积显著缩小,肿瘤生长被抑制,由于SSTR2在H69细胞中的表达比H727细胞中更高, ^{225}Ac -DOTA-TATE对H69细胞移植瘤的抑制作用更加显著。因此, ^{225}Ac -DOTA-TATE作为肺神经内分泌肿瘤的新疗法显示出潜在的临床应用价值。

4 展 望

^{225}Ac 放射性药物具有治疗效果良好、毒性低、安全性更高等特点, ^{225}Ac -PSMA-617、 ^{225}Ac -DOTA-SP等 ^{225}Ac 放射性药物已经在前列腺癌、脑胶质瘤等恶性肿瘤上开展了临床试验,证实了 ^{225}Ac 放射性药物的巨大潜力,但 ^{225}Ac 放射性药物的研究仍存在挑战。主要表现在以下几方面。(1) ^{225}Ac 产量低和生产成本高限制了研究人员探索 ^{225}Ac 的临床应用。 ^{225}Ac 供应不足难以满足全球的临床研究,只有少数发达国家拥有生产和提供 ^{225}Ac 的能力,具有被“卡脖子”的风险。因此, ^{225}Ac 放射性药物的研发进度缓慢,且被少数国外机构高度垄断。(2) 分离纯化工艺仍需要改进,在生产过程中,需要先进的化学提纯工艺将 ^{225}Ac 从众多同位素中分离出来。(3) 具有持续配位作用的螯合剂仍需改进,螯合剂除了需要稳定母体核素外,还需要稳定 α 衰变过程中产生的多个子体核素,因此,发掘对 ^{225}Ac 以及子体核素具有持续配位作用的螯合剂具有一定挑战。(4) 特异性高的靶向配体是发挥 ^{225}Ac 治疗作用的前提,不断探索新高特异性的靶向配体仍然是 ^{225}Ac 临床应用的关键之一。总体而言, ^{225}Ac 产量不足是限制 ^{225}Ac 放射性药物临床应用的最主要难题。目前,提高 ^{225}Ac 产量最有前景的方法之一是用高能($>70\text{ MeV}$)质子束辐照金属钍靶和利用回旋加速器以 $<20\text{ MeV}$ 的束流能量轰击 ^{226}Ra 产生。虽然, ^{225}Ac 作为治疗药物应用于临床治疗仍存在诸多挑战,但中国科学院近代物理研究所基于20世纪80年代开始积淀的同位素生产技术,积极利用加速器探索 α 核素生产与分离的技术创新。2020年以来,中国科学院近代物理研究所利用兰州重离子研究装置(HIRFL)提供的 100 MeV 质子束辐照钍靶,探索了制备 ^{225}Ac 的工艺流程,为基于加速器量产 ^{225}Ac 奠定了技术基础。由中国科学院近代物理研究所牵头建设的加速器驱动嬗变研究装置(CiADS)和甘肃省同位素实验室,将在近几年实现利用强流质子束辐照钍靶生产 ^{225}Ac 。

随着核技术和生物医学技术的不断进步,相信在不久的将来,国产化的 ^{225}Ac 治疗药物将发挥重要作用,成为克服癌症的良药。

参考文献:

- [1] 本刊讯. WHO最新癌症报告:乳腺癌取代肺癌成全球第一大癌:中国成为癌症新增人数最多的国家[J]. 人人健康, 2021(3): 11.
- [2] Ramogida C F, Orvig C. Tumour targeting with radiometals for diagnosis and therapy[J]. Chem Commun, 2013, 49(42): 4720-4739.
- [3] Rondon A, Rouanet J, Degoul F. Radioimmunotherapy in oncology: overview of the last decade clinical trials[J]. Cancers, 2021, 13(21): 5570.
- [4] Anon. FDA approves radiopharmaceutical for metastatic prostate cancer[J]. Cancer Discov, 2013, 3(7): OF1.
- [5] McDevitt M R, Sgouros G, Finn R D, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides[J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25(9): 1341-1351.
- [6] Engle J W. The production of Ac-225[J]. Curr Radiopharm, 2018, 11(3): 173-179.
- [7] Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, et al. An overview of targeted alpha therapy with ^{225}Ac and ^{213}Bi Bismuth[J]. Curr Radiopharm, 2018, 11(3): 200-208.
- [8] Pozzi O, Guatelli S, Allen B, et al. Technical meeting on "alpha emitting radionuclides and radiopharmaceuticals for therapy"[R]. Vienna: IAEA Headquarters, 2013.
- [9] Apostolidis C, Molinet R, Rasmussen G, et al. Production of Ac-225 from Th-229 for targeted alpha therapy[J]. Anal Chem, 2005, 77(19): 6288-6291.
- [10] Nagatsu K, Suzuki H, Fukada M, et al. Cyclotron production of ^{225}Ac from an electroplated ^{226}Ra target[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 49(1): 279-289.
- [11] 王雷,吕银龙,王峰,等. 100 MeV 回旋加速器生产医用 ^{225}Ac 核素的实验研究[J]. 原子能科学技术, 2021, 55(增刊1): 171-176.
- [12] Griswold J R, Medvedev D G, Engle J W, et al. Large scale accelerator production of ^{225}Ac : effective cross sections for 78-192 MeV protons incident on ^{232}Th targets[J]. Appl Radiat Isot, 2016, 118: 366-374.
- [13] Zhuikov B L, Kalmykov S N, Ermolaev S V, et al. Production of ^{225}Ac and ^{223}Ra by irradiation of Th

- with accelerated protons[J]. *Radiochemistry*, 2011, 53(1): 73-80.
- [14] Price E W, Cawthray J F, Bailey G A, et al. H4octapa: an acyclic chelator for ^{111}In radiopharmaceuticals[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(20): 8670-8683.
- [15] Boros E, Ferreira C L, Cawthray J F, et al. Acyclic chelate with ideal properties for ^{68}Ga PET imaging agent elaboration[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(44): 15726-15733.
- [16] Kostelnik T I, Orvig C. Radioactive main group and rare earth metals for imaging and therapy[J]. *Chem Rev*, 2019, 119(2): 902-956.
- [17] Deal K A, Davis I A, Mirzadeh S, et al. Improved *in vivo* stability of actinium-225 macrocyclic complexes[J]. *J Med Chem*, 1999, 42(15): 2988-2992.
- [18] Khabibullin A R, Karolak A, Budzevich M M, et al. Structure and properties of DOTA-chelated radiopharmaceuticals within the ^{225}Ac decay pathway[J]. *MedChemComm*, 2018, 9(7): 1155-1163.
- [19] Cortez A, Josefsson A, McCarty G, et al. Evaluation of [^{225}Ac] Ac-DOTA-anti-VLA-4 for targeted alpha therapy of metastatic melanoma[J]. *Nucl Med Biol*, 2020, 88-89: 62-72.
- [20] McDevitt M R, Ma D, Lai L T, et al. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators[J]. *Science*, 2001, 294(5546): 1537-1540.
- [21] Usmani S, Rasheed R, Al Kandari F, et al. ^{225}Ac prostate-specific membrane antigen posttherapy α imaging: comparing 2 and 3 photopeaks[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(5): 401-403.
- [22] Agrawal S. The role of ^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: is it the new beginning[J]. *Indian J Urol*, 2020, 36(1): 69-70.
- [23] Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Pre-clinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(6): 914-920.
- [24] Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(1): 129-138.
- [25] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(5): 795-802.
- [26] Czernin J, Current K, Mona C E, et al. Immune-checkpoint blockade enhances ^{225}Ac -PSMA617 efficacy in a mouse model of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 228-231.
- [27] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F L, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(12): 1941-1944.
- [28] Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving ^{225}Ac -PSMA-617 radioligand therapy[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(1): 62-69.
- [29] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(10): 1624-1631.
- [30] Khreish F, Ebert N, Ries M, et al. ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(3): 721-728.
- [31] Zacherl M J, Gildehaus F J, Mittlmeier L, et al. First clinical results for PSMA-targeted α -therapy using ^{225}Ac -PSMA-I&T in advanced-mCRPC patients[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(5): 669-674.
- [32] Pelletier K, Côté G, Fallah-Rad N, et al. CKD after ^{225}Ac -PSMA617 therapy in patients with metastatic prostate cancer[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 6(3): 853-856.
- [33] Bailly C, Vidal A, Bonnemaire C, et al. Potential for nuclear medicine therapy for glioblastoma treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 772.
- [34] Behling K, Maguire W F, Puebla J C L, et al. Vascular targeted radioimmunotherapy for the treatment of glioblastoma[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(10): 1576-1582.
- [35] Majkowska-Pilip A, Rius M, Bruchertseifer F, et al. *In vitro* evaluation of ^{225}Ac -DOTA-substance P for targeted alpha therapy of glioblastoma multiforme[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2018, 92(1): 1344-1356.
- [36] Rosiak E, Koziara H, Matyskiel K R, et al. Blocking DNA repair mechanism: the way to improve alpha tar-

- geted therapy of glioblastoma multiforme? [C]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42: S161-S162.
- [37] Sattiraju A, Sai K K S, Xuan A, et al. IL13RA2 targeted alpha particle therapy against glioblastomas[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42997-43007.
- [38] Kolak A, Kamińska M, Sygit K, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2017, 24(4): 549-553.
- [39] Puttemans J, Dekempeneer Y, Eersels J L, et al. Preclinical targeted α - and β -radionuclide therapy in HER2-positive brain metastasis using camelid single-domain antibodies[J]. *Cancers*, 2020, 12(4): 1017.
- [40] Pruszyński M, D'Huyvetter M, Bruchertseifer F, et al. Evaluation of an anti-HER2 nanobody labeled with ²²⁵Ac for targeted α -particle therapy of cancer[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(4): 1457-1466.
- [41] Song H, Hobbs R F, Vajravelu R, et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter ²²⁵Ac: comparing efficacy with ²¹³Bi and ⁹⁰Y[J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (23): 8941-8948.
- [42] Ballangrud A M, Yang W H, Palm S, et al. Alpha-particle emitting atomic generator (actinium-225)-labeled trastuzumab (herceptin) targeting of breast cancer spheroids: efficacy versus HER2/neu expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 (13): 4489-4497.
- [43] Solomon V R, Alizadeh E, Bernhard W, et al. ¹¹¹In- and ²²⁵Ac-labeled cixutumumab for imaging and α -particle radiotherapy of IGF-1R positive triple-negative breast cancer[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2019, 16(12): 4807-4816.
- [44] Murthy S K. Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges[J]. *Int J Nanomedicine*, 2007, 2(2): 129-141.
- [45] Cędrowska E, Pruszyński M, Gawęda W, et al. Trastuzumab conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles labeled with ²²⁵Ac as a perspective tool for combined α -radioimmunotherapy and magnetic hyperthermia of HER2-positive breast cancer[J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1025.
- [46] 孙仕丽. 肺癌病人5年生存率及生存因素分析[J]. *健康必读*, 2018(26): 2-3.
- [47] Kennel S J, Chappell L L, Dadachova K, et al. Evaluation of ²²⁵Ac for vascular targeted radioimmunotherapy of lung tumors[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2000, 15(3): 235-244.
- [48] Russo G L, Pusceddu S, Prinzi N, et al. Peptide receptor radionuclide therapy: focus on bronchial neuroendocrine tumors[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 12991-13003.
- [49] Tafreshi N K, Pandya D N, Tichacek C J, et al. Preclinical evaluation of [²²⁵Ac] Ac-DOTA-TATE for treatment of lung neuroendocrine neoplasms[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(11): 3408-3421.