



中华医学会核医学分会

技术与继续教育学组

中华医学会核医学分会第十一届委员会
技术与继续教育学组
系列专家讲座

α 核素在恶性肿瘤靶向治疗中的应用

Application of alpha nuclide in targeted therapy of malignant tumor

余飞

同济大学附属第十人民医院

yufei021@sina.com



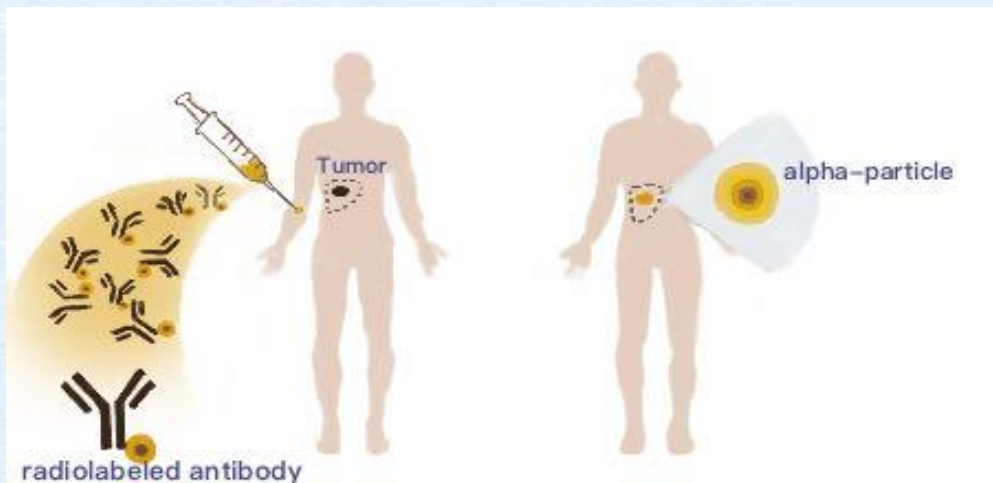
- 医学博士、主任医师
- 博士生导师、博士后指导教师
- 《中华核医学与分子影像杂志》编辑部（上海分部）
副主任
- 中华医学会核医学分会信息传媒委员会副主任
- 中国核学会核医学分会继续教育委员会副主委
- 亚洲核医学院常务秘书
- 中德核医学专委会常委
- 上海市科委评审专家

α 核素靶向治疗

α 核素靶向治疗（Targeted Alpha-particle Therapy, TAT）是利用放射性 α 核素标记特异性载体，靶向治疗肿瘤的一种手段。由于其具有高传能线密度值（Linear Energy Transfer, LET）、短透射距离等特点，可提高对微小病灶、弥漫性微转移病灶的杀伤效应，减少骨髓毒性反应，也可克服乏氧肿瘤放疗耐受的问题。

α 核素肿瘤靶向治疗药物的主要组成部分

- α 核素
- 载体



α 核素的理化性质

- α 核素的本质：带两个电荷的氦原子核
- α 核素衰变的特点：
 - 高能：产生射线的LET值为50-230keV/ μ m，其相对生物学效应是 β 核素的3-7倍，表现为DNA双链在有丝分裂或重排期发生不可修复性断裂
 - 射程短：一般辐射范围在28-100 μ m，相当于2-10个真核细胞的直径（10-50 μ m）

α 核素的放射生物学效应

- 特异性杀伤靶向的肿瘤细胞
- 诱导非靶向细胞的直接或间接死亡
 - 交叉火力效应 (cross-fire effect)
 - 辐射诱导旁观者效应 (radiation induced bystander effect)
 - 远隔效应 (abscopal effect)

常用于靶向治疗药物的 α 核素

- 镭-223 (Radium-223, ^{223}Ra)
- 砷-211 (Astatine-211, ^{211}At)
- 锕-225 (Actinium-225, ^{225}Ac)
- 铋-213 (Bismuth-213, ^{213}Bi)

几种 α 核素的衰变特性

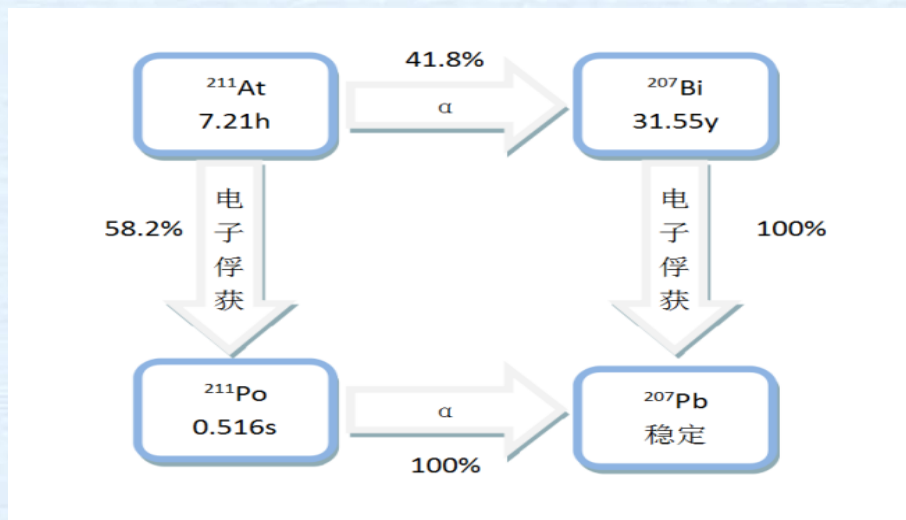
核素	半衰期	能量/MeV	发射粒子	来源
^{223}Ra	11.4d	5.7	α , γ , 俄歇电子, β^-	^{227}Ac - ^{223}Ra 发生器
^{211}At	7.2h	5.9	α , γ , 低能电子	回旋加速器
^{225}Ac	9.9d	5.8	α , γ , 俄歇电子, β^-	^{233}U 衰变 / 回旋加速器
^{213}Bi	45.6min	5.8	α , γ , 俄歇电子, β^-	^{225}Ac - ^{213}Bi 发生器

镭-223 (^{223}Ra)

- ^{223}Ra 可模拟钙离子，通过与骨骼中的羟基磷灰石形成复合物，选择性地靶向骨骼（尤其是骨转换活跃的部位）
- 2013年美国FDA批准了氯化镭 ($^{223}\text{RaCl}_2$, Xofigo)用于治疗伴有骨转移但无内脏转移的去势抵抗性前列腺癌 (Castration Resistant Prostate Cancer, CRPC)，这是第一个被批准应用于临床的 α 核素
- $^{223}\text{RaCl}_2$ 在治疗高风险骨肉瘤中也具有安全性和有效性

砷-211 (^{211}At)

At属于卤族元素，性质与碘相似，且具有某些金属特性。可通过如下两条途径衰变成稳定性核素 ^{207}Pb



砷-211 (^{211}At)

- 通过与螯合剂如各种金属有机衍生物（特别是锡）或碳硼烷前体等形成相应化学键，可以结合靶向恶性肿瘤细胞群的分子载体，制备 α 核素靶向治疗药物
- 迄今为止，人类已经研究了 ^{211}At 与抗体、胸腺嘧啶类似物、生物素类似物、胶体、黑色素前体及和双膦酸盐等载体的结合。如 ^{211}At -曲妥珠单抗用于HER2+表皮样癌的治疗、 ^{211}At -MX35-F(ab')₂用于卵巢癌的治疗、 ^{211}At -MABG用于嗜铬细胞瘤的治疗等

锶-225 (^{225}Ac)

- Ac是衰变级联中的母体 α 核素，它产生三种净 α 子核素： ^{221}Fr （半衰期4.8分钟）、 ^{217}At （半衰期32.3毫秒）和 ^{213}Bi （半衰期45.6分钟），最后达到稳定的 ^{209}Bi
- 鉴于 ^{225}Ac 的长半衰期、高 α 粒子发射能量和稳定 ^{209}Bi 衰变链，这种放射性核素被认为是用于癌症治疗的非常有效的选择。近年来的应用研究主要有 ^{225}Ac -PSMA-617用于前列腺癌的治疗、 ^{225}Ac -hum195用于急性髓细胞性白血病的治疗、 ^{225}Ac -DOTA-PEG7-5B1用于胰腺导管腺癌的治疗等

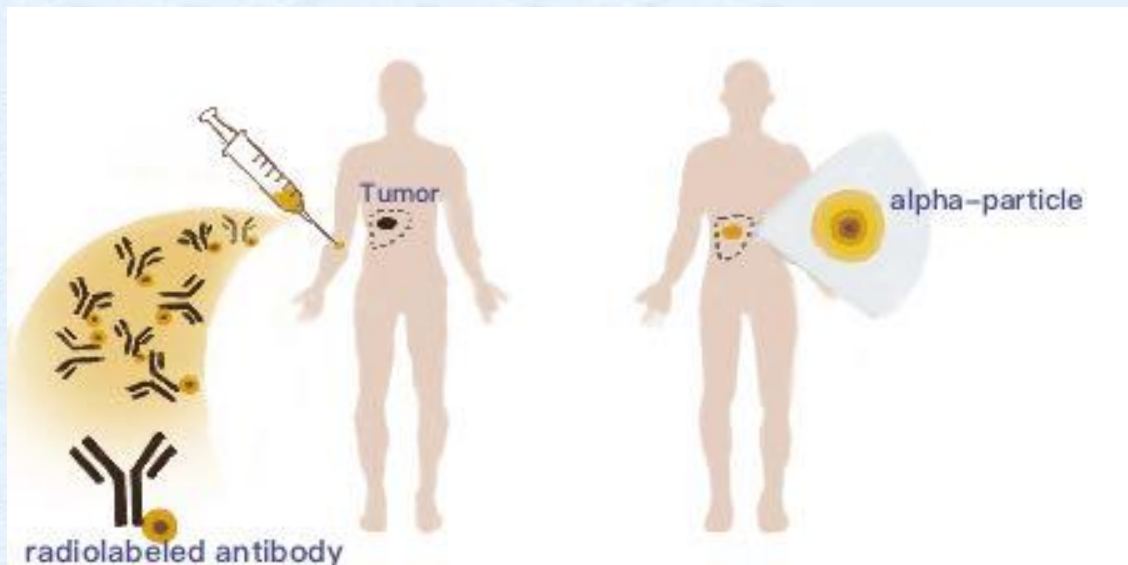
铋-213 (^{213}Bi)

- ^{213}Bi 由于其较短的半衰期（45.6min），可将 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ 发生器作为体内发生器使用
- 已有研究将其应用于临床急性髓系白血病（ ^{213}Bi -HuM195mAb）及胶质母细胞瘤（ ^{213}Bi -DTPA-物质P）等患者的治疗，展现出其作为 α 核素靶向治疗的相关优势

α 核素肿瘤靶向治疗药物的主要组成部分

➤ α 核素

➤ 载体



靶向治疗的载体

- 放射性核素和靶向载体应在给药途径、疾病阶段、可靶向性和作用部位等方面相互匹配，因此，选择最佳的肿瘤相关抗原和靶向分子载体是核素靶向治疗的关键步骤
- 理想的抗原应该在肿瘤细胞上高度表达，而在正常细胞上的表达水平很低。这些靶向分子如单克隆抗体、多肽、小分子化合物和纳米颗粒等，能够特异性地将 α 核素运送至靶点，精准杀伤肿瘤细胞

单克隆抗体 (monoclonal antibodies, mAbs)

- 这是由成熟B细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的抗体。也可与具有高亲和力的潜在抗原表位结合，如肿瘤相关生物标志物等
- 当放射性药物中的mAbs靶向肿瘤细胞时，形成的免疫复合物迅速内化，将携带的 α 核素在细胞内释放，同时其衰变产生的子核素也被隔离在细胞内。这保证作用过程在肿瘤细胞内进行，减少对细胞外基质及正常组织的损伤
- 由于其相对分子质量较大，以mAbs为载体的TAT药物的药代动力学效果常不理想

小分子化合物/肽类

- 小分子化合物/肽类也可用作 α 核素靶向治疗药物的特异性探针及载体，如抗PSMA小分子抗体、P物质、MABG等
- 其在体内循环较快，可减轻骨髓毒性；更容易进入肿瘤或正常组织中mAbs扩散受限的区域
- 然而，由于其在肿瘤组织中滞留时间短，可能会影响TAT的作用效果

纳米颗粒

- 高稳定性
- 对同源抗原具有高亲和力和特异性
- 分子量小，易于通过血脑屏障，有利于识别和结合隐匿微小的放射性核素
- 低免疫原性，在血液和肾脏中可快速清除，与其他组织的非特异性结合较少

TAT面临的挑战

- 开发过程中 α 核素的来源、标记方法的完善及靶向性的提高
- 许多研究仍处于临床前研究阶段，它们在临床上的影响尚待证实
- 放射性核素治疗可能影响肿瘤亚群，迫切需要进一步研究肿瘤和药物代谢动力学，以便提供疗效更好的治疗策略
- 对于已应用于临床的放射性药物，其剂量依赖性以及在正常组织中积聚产生的毒性有待探究

参考文献

- [1] Poty S, Francesconi L C, Mcdevitt M R, et al. alpha-Emitters for Radiotherapy: From Basic Radiochemistry to Clinical Studies-Part 1[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 878-884.DOI:10.2967/jnumed.116.186338
- [2] Pouget J P, Navarro-Teulon I, Bardies M, et al. Clinical radioimmunotherapy--the role of radiobiology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(12): 720-34.DOI:10.1038/nrclinonc.2011.160
- [3] Chittenden S J, Hindorf C, Parker C C, et al. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ^{223}Ra -Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases[J]. J Nucl Med, 2015, 56(9): 1304-9.DOI:10.2967/jnumed.115.157123
- [4] Ferrier M G, Radchenko V. An Appendix of Radionuclides Used in Targeted Alpha Therapy[J]. J Med Imaging Radiat Sci, 2019.DOI:10.1016/j.jmir.2019.06.051
- [5] Ferrier M G, Radchenko V. An Appendix of Radionuclides Used in Targeted Alpha Therapy[J]. J Med Imaging Radiat Sci, 2019.DOI:10.1016/j.jmir.2019.06.051
- [6] Holzwarth U, Ojea Jimenez I, Calzolari L. A random walk approach to estimate the confinement of alpha-particle emitters in nanoparticles for targeted radionuclide therapy[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2018, 3(1): 9.DOI:10.1186/s41181-018-0042-3

中华医学会核医学分会第十一届委员会 技术与继续教育学组成员名单



中华医学会核医学分会
技术与继续教育学组

组 长	姚稚明、缪蔚冰
副组长	王茜、范岩、刘纯
传媒管理	林端瑜、余飞
秘 书	李旭、郑山
委 员	陈亮、杨治平、肖茜、李梦春、郑堃、李从心、王闯、程兵、黄斌豪、邓群力、袁梦晖、边艳珠、李忠原、黄占文、张卫方、李凤岐、褚玉、潘建英、程祝忠、梅丽努尔·阿布都热西提、肖欢、耿建华、武兆忠、杨吉琴、农天雷、徐微娜、苏莉、江勇、董萍、黄谋清、马宏星、向阳