

·综述·

^{225}Ac 在肿瘤靶向治疗中的应用及进展

王立琴^{1,2}, 柳江燕^{1,2}

(1. 兰州大学第二医院核医学科, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030)

摘要: 镭-225(^{225}Ac)具有高传能线密度、适宜的半衰期、短粒子射程和良好的配位能力等特性,是很有医用前景的 α 核素之一,在肿瘤的靶向放射性核素治疗中具有重要的研究价值。本文简要介绍了 ^{225}Ac 的物理和化学特性以及常用螯合剂(前列腺特异性膜抗原、奥曲肽、纳米载体等),围绕着以多肽或小分子为靶向分子、以单克隆抗体或蛋白为靶向分子和基于纳米载体的TAT药物,综述了 ^{225}Ac 标记的靶向药物在肿瘤中的应用和纳米材料对 ^{225}Ac 衰变子体的保留作用,分析其应用于治疗的价值,总结了 ^{225}Ac 标记方法和适宜螯合剂的选择、靶向性的提高、毒副作用,展望了 ^{225}Ac 国产化以满足未来的临床需求,以期为后续的 ^{225}Ac 标记药物研发提供参考。

关键词: 镭-225; α 核素; 肿瘤; 靶向 α 治疗; 多肽; 抗体; 纳米载体

中图分类号: R459.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2024)04-0503-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20240617.007

Application and Research Progress of ^{225}Ac in Tumor Targeted Treatment

WANG Liqin^{1,2}, LIU Jiangyan^{1,2}

(1. Department of Nuclear Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China;

2. The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Correspondence to: LIU Jiangyan; E-mail: Ery_liujy@lzu.edu.cn

Abstract: Actinium-225 (^{225}Ac) has high linear energy transfer, suitable half-life, short particle range, and good coordination ability, making it one of the promising alpha emitters in targeted radioisotope therapy for tumors, and it has significant research value. This article briefly introduces the physical and chemical properties of ^{225}Ac , as well as common chelating agents (prostate-specific membrane antigen, octreotide, nano-carriers, etc.). It reviews the applications of targeted drugs labeled with ^{225}Ac in tumors, based on peptides or small molecules as targeting agents, monoclonal antibodies or proteins as targeting molecules, and nano-carriers. It also analyzes the value of its application in therapy, summarizes the methods of labeling with ^{225}Ac and the selection of suitable chelating agents, improvements in targeting specificity, and toxicity side effects. Furthermore, it looks forward to the localization of ^{225}Ac production to meet future clinical needs, in order to provide reference for the subsequent development of ^{225}Ac -labeled drugs.

Key words: Actinium-225; α -emitting radionuclide; tumor; targeted α -therapy; polypeptide; antibody; nanocarrier

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2024, 45(4): 503-510]

癌症仍然是全球人类死亡的主要原因之一。癌症死亡率的持续上升促使人们不断寻找更有效的癌症治疗方案,包括传统治疗方法的改进和新方

法的开发。放射治疗(radiotherapy, RT)、化疗和外科手术仍然是主要的癌症治疗方法^[1]。在目前的临床实践中,一半的肿瘤患者接受单独或联合的放

收稿日期: 2024-04-02

录用日期: 2024-05-29

基金项目: 甘肃省科技计划项目(23JRRA569); 兰州大学第二医院“萃英研究生指导教师”培育计划(CYDSPY202001)

作者简介: 王立琴, 第一作者, 研究方向: 核素诊断及治疗, E-mail: 2282708201@qq.com; 柳江燕, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 核素诊断及治疗, E-mail: Ery_liujy@lzu.edu.cn

射治疗^[2]。RT通过引入电离辐射来杀死癌细胞并防止肿瘤的进展和复发^[3]。总体而言,RT分为两类:外束放射治疗(external beam radiotherapy, EBRT)和内照射治疗(internal radiation therapy, IRT)。EBRT使用高能X射线、电子或质子束等从体外直接照射到肿瘤上,以诱导癌细胞死亡^[4]。IRT则是将放射源置于体内杀死癌细胞的治疗方法。具体来说,IRT利用放射性同位素释放出的电离原子和自由基来切割DNA链,从而诱导癌细胞凋亡。IRT可以通过微创方式将治疗性放射性同位素引入肿瘤,如直接输注(也称为近距离治疗),或通过合适的肿瘤归巢载体(如抗体、脂质体乳剂或带有肿瘤靶向配体的纳米颗粒)进行全身给药^[5-8]。

常用于内照射治疗的核素包括 α 、 β 和俄歇电子发射核素。目前 β 核素应用最广泛,但继2010年FDA批准 α 药物 $^{223}\text{Ra}-\text{RaCl}_2$ 用于骨转移患者姑息性治疗后, α 核素药物的临床应用开始快速发展。与 β 粒子相比, α 粒子具有较高的传能线密度(linear energy transfer, LET)和较短的组织穿透距离,能够在病变局部以较少的粒子释放较高的能量,产生显著的生物效应,并且可以减少对周围正常组织的损伤。研究发现, α 粒子引起的DNA断裂不可修复,其细胞毒作用几乎不受剂量率、细胞周期和氧浓度的影响,可在乏氧条件下杀伤癌细胞^[9]。锕-225(Actinium-225, ^{225}Ac)是最有应用前景的 α 核素之一^[10],它通过释放高能 α 粒子,精准地破坏肿瘤细胞,同时减少对周围正常组织的损伤。

1 ^{225}Ac 的基本性质

^{225}Ac 的半衰期为9.9天,能量5.94 MeV,粒子射程50~80 μm ,衰变过程中释放4个高LET(80、75、64、61 keV/ μm) α 粒子(图1),在软组织中的最大射程为85 μm ,因此进入肿瘤细胞的 ^{225}Ac 将大部分能量聚集在细胞内或其周围细胞区域,从而实现精准杀灭肿瘤细胞而避免对邻近正常组织的影响^[11]。由于游离 ^{225}Ac 不能主动靶向于特定部位,因此需要选用合适的螯合剂将其与适宜的载体稳定连接,

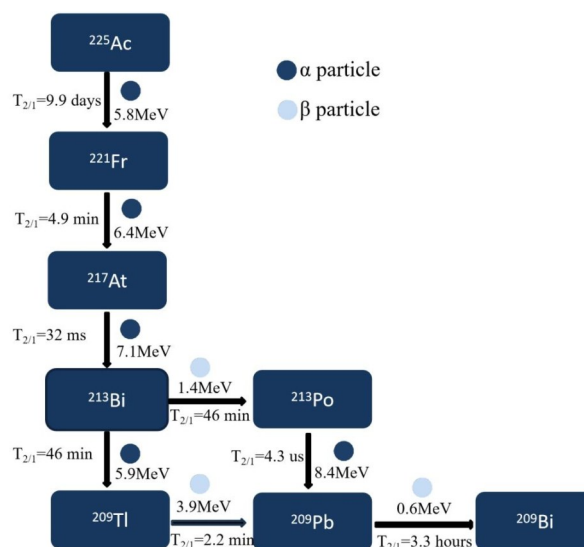


图1 ^{225}Ac 衰变链

Fig. 1 Decay chain of ^{225}Ac

并将 ^{225}Ac 标记物准确地运输至靶部位。然而,由于核素衰变产生 α 粒子的反冲能量通常 >100 keV,可能导致子体核素从原始运输载体中脱离并在体内重新分布,引起非靶健康组织的辐射毒性^[12-13]。因此,人们一直在研究如何降低 ^{225}Ac 及其子体核素的毒性,例如肾脏保护、欲靶向策略或使用纳米材料捕获 ^{225}Ac 及其子体^[14]。 ^{225}Ac 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),其中DOTA属于十二元四氮杂大环配体,对金属同位素具有很高的亲和力,与 ^{225}Ac 配位后表现出较好的稳定性,应用最为广泛^[15]。 ^{225}Ac 粒子半径较大,具有良好的配位能力,可以与多种双功能螯合剂形成稳定的配位络合物^[16],但是大多数都需要高于60 $^{\circ}\text{C}$ 的温度或微波辅助,而热敏感的生物大分子如抗体等则需要更温和的标记条件。因此,需要开发新型螯合剂,具有温和的标记条件、高的络合稳定性以及多种放射性核素的标记普适性^[17-18]。

2 α 核素靶向治疗的研究现状

α 核素靶向治疗(targeted alpha therapy, TAT)

是将发射 α 粒子的放射性药物选择性递送到肿瘤部位,以控制肿瘤并同时最大程度地降低毒性的治疗方法。在TAT中,实现药物到达肿瘤的靶向有两种策略。第一种策略是利用 α 核素自然地在肿瘤组织中积聚的内在性质,从而实现肿瘤靶向;第二种策略是将 α 核素与靶向载体(如多肽、单克隆抗体或小分子)偶联,这样偶联的放射性药物能够靶向到多种类型的肿瘤^[19]。TAT在肿瘤治疗领域已有许多应用,包括前列腺癌、神经内分泌肿瘤、血液肿瘤等。

2.1 以多肽或小分子为靶向分子的TAT药物

前列腺癌(prostatic cancer, PCa)是男性泌尿系最常见的恶性肿瘤,几乎所有晚期PCa患者在接受内分泌治疗后,最终都会进展为去势抵抗性前列腺癌。转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)是造成PCa患者死亡的主要原因。尽管现有治疗手段有所增加,但mCRPC患者的5年生存率仍然很低,亟需新型治疗方法。前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)是一种跨膜糖蛋白,相比于正常前列腺组织和身体的其他部位,PSMA在PCa中呈现出特异性高表达,并且其表达水平与PCa的侵袭性高度相关^[20],因此,PSMA是前列腺癌细胞的一个特征性分子,也是研究较为火热的靶点分子。PSMA靶向 β 药物¹⁷⁷Lu-PSMA-617治疗mCRPC的效果很好,但仍然有多达40%的患者对 β 粒子治疗无反应^[21]。相较于 β 辐射,TAT更具有理论放射生物学优势^[11, 22-23]。研究表明,²²⁵Ac-PSMA-617在mCRPC中治疗有效^[24-25],并且有可能克服 β 治疗的耐药性^[26]。Van der Doelen等^[27]的研究结果显示,²²⁵Ac-PSMA-617治疗mCRPC可以显著延长患者的总生存期(overall survival, OS),同时发现PSMA表达水平和DNA损伤修复是治疗应答的潜在预测生物标志物。Yadav等^[28]研究表明,在难治性和初治mCRPC患者中应用²²⁵Ac-PSMA-617,治疗响应良好,并且改善了患者的OS和疾病控制率,相关毒性也较低,为难治性或复发性患者开辟了新的治疗方向。Alan-Selcuk及其同事^[29]回顾性分析了23名²²⁵Ac-PSMA治疗患者的结果,发现即

使对所有其他治疗方案均已无响应的mCRPC病例中²²⁵Ac-PSMA治疗也具有潜力。虽然PSMA TAT在晚期PCa中有极佳的应用前景,但由于PSMA在唾液腺等正常组织中也有少量表达,所以通常治疗后患者会出现口干等症状^[30],这是需要解决的问题之一。

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤,其肿瘤细胞表面存在过表达的生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR),其中以SSTR2表达最广泛。生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSAs)对SSTR2有较强的亲和力。在NEN的治疗中,基于1,4,7,10-四氮杂环十二烷-11,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-D-苯丙氨酸1-酪氨酸3-苏氨酸8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)的肽受体放射性核素疗法(Peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)^[31],是最常见的1种姑息性治疗方法。奥曲肽衍生物需要通过DOTA与核素进行配位,作用靶点是SSTR^[32]。Tafreshi等^[33]在小动物的肺神经内分泌肿瘤模型中评估了²²⁵Ac-DOTATATE的疗效,并发现其能够显著延缓肿瘤生长并延长小鼠的生存时间。Demirci等^[34]发现²²⁵Ac-DOTATATE对于晚期和¹⁷⁷Lu-DOTATATE难治性NEN的治疗是安全有效的,然而这个发现还需要更多的前瞻性研究来确定治疗对OS的影响和潜在的副作用。Yadav等^[35]评估了²²⁵Ac-DOTATATE靶向治疗晚期副神经节瘤(paraganglioma, PGLs)的疗效和安全性,发现该治疗方法对患者具有明显益处,证明基于DOTATATE的 α 疗法在治疗晚期PGLs是安全有效的,并且即使对于先前¹⁷⁷Lu-PRRT难治的患者也有明显益处。一项前瞻性研究^[36]报道了²²⁵Ac-DOTATATE在SSTR表达阳性的转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NET)患者中的疗效、安全性的早期结果。此项研究招募了32例接受¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗的稳定(14例,44%)或进展性(18例,56%)的转移性GEP-NET患者,在所有患者中使用²²⁵Ac-DOTATATE(100 KBq/

kg)进行治疗。对24/32例患者的形态反应进行了评估,其中15例部分缓解,9例病情稳定。在中位8个月(范围2~13个月)的随访中,没有记录到疾病进展或死亡且治疗后血浆嗜铬颗粒蛋白(chromogranin A, CgA)水平显著下降,证明 ^{225}Ac -DOT-ATATE是一种有前途的治疗药物,它为 ^{177}Lu -DOT-ATATE难治性或已达到 ^{177}Lu -DOTATATE治疗最大处方周期的患者增加了新的选择。

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是最常见的恶性原发性脑肿瘤,目前的标准治疗包括最大限度的手术切除辅以同步放、化疗,但预后较差^[37]。胶质母细胞瘤表达高水平的G蛋白偶联受体神经激肽1受体(NK-1),修饰后的P物质(substance P, SP)可作为其配体用于靶向肿瘤细胞^[38]。研究人员基于此进行的NK-1靶向 β 配体放射性治疗的有效结果激励了 α 疗法的尝试。Królicki等^[39]进行了剂量递增研究,纳入21名接受标准治疗后经组织学证实复发或转化成4级胶母患者,所有患者均接受剂量递增方案治疗,每个周期10, 20, 30 MBq,间隔2个月,总共1~6剂。结果发现所有患者治疗有效安全且耐受性良好。在所有组中均没有与治疗相关的其他3/4级毒性。但患者样本量小,随访时间短,有待进一步扩大样本量进行研究。

2.2 以单克隆抗体或蛋白为靶向分子的TAT药物

除了以多肽或小分子为靶向分子的TAT药物,以单克隆抗体为靶向分子的TAT药物也在研究中。在黑色素瘤细胞中,极晚期抗原4(very late antigen-4, VLA-4)的过度表达与血管生成、肿瘤生长和转移有关,因此VLA-4成为TAT的潜在靶标。一项评估VLA-4靶向治疗的研究发现,经 ^{225}Ac -DOTA-anti-VLA4处理的B16F10(黑色素瘤)细胞存活率低于对照组。生物分布结果显示药物在VLA-4阳性的肿瘤和富含VLA-4的器官中有积累。在播散性黑色素瘤小鼠模型中,经过VLA4靶向治疗后的小鼠肿瘤生长缓慢,存活率明显增加^[40]。 ^{225}Ac -lintuzumab(林妥珠单抗)与化疗药物阿糖胞苷(cytarabine)联合使用的I/II临床试验表明其能导致肿瘤的缓解^[41]。 ^{225}Ac -lintuzumab联合使用venetoclax(Bcl-2抑制剂)通过诱导双链DNA

断裂和MCL-1蛋白水平的消耗增强了杀伤肿瘤细胞的协同作用。此外,这种组合在venetoclax耐药的体内AML模型中导致了显著的肿瘤抑制和延长的生存获益^[42]。基于单克隆抗体的TAT药物在多种肿瘤治疗中显示出一定的效果,但也存在缺点,如分子量大、到达靶点速度慢、清除时间长、易在正常组织累积和渗透性差等。尽管如此,对于血液和骨髓恶性肿瘤的治疗,单克隆抗体TAT药物仍然具有独特优势,因为它们对放射性特别敏感,而这种药物能够更容易接近这些细胞。

2.3 基于纳米载体的TAT药物

在IRT中,治疗性核素的放射性子核由于衰变时的反冲能从原药物中脱离而蓄积于正常组织或器官中,从而引起的非靶组织毒性是限制放射性核素应用于靶向放射治疗的因素之一。研究发现,使用纳米载体来运送放射性核素并结合反冲子核可能是解决此问题的有效方法^[43]。纳米技术的进步为癌症治疗带来了新的希望,基于纳米颗粒的药物能够通过增强渗透性和保留或缀合靶向配体来实现在靶位点的有效积累和长期保留,从而改善治疗效果^[44-46]。纳米材料作为肿瘤归巢载体,已在IRT中全身递送治疗性放射性同位素或联合放化疗药物方面取得了一定的成功。

在过去的几十年中,已经开发了不同的纳米材料,包括无机颗粒、脂质体、碳纳米管、有机聚合物,以改善放射性标记复合物的生物分布和抗肿瘤性能^[47-48]。此外,对于具有长衰变链的医用核素,通过纳米载体的精心设计,可以再次捕获并固定其放射性子核。现有研究表明, ^{225}Ac 标记的纳米药物,如 ^{225}Ac 标记的 CaCO_3 、 GdPO_4 (涂有Au)和 Au@TADOTAGA 在治疗各种癌症方面具有巨大的潜力。一项研究^[49]使用Geant4蒙特卡洛模拟设计了一种理想的囊泡结构,其核心含有 InPO_4 纳米颗粒并将 ^{225}Ac 掺入聚合物囊泡中,结果显示 ^{213}Bi 和 ^{221}Fr 的反冲范围减小,平均减少8%和18%,从而允许 ^{225}Ac 安全的用于治疗。另一项研究^[50]报告了使用靶向肺血管内皮的mAb 201b片段修饰的金包被 LnPO_4 纳米粒子,在静脉注射后迅速在小鼠肺中聚集,证明了其特异性靶向。在注射后1 h,肺组织

中²¹³Bi的保留率超过70%,在24 h后约为90%。与注射冷抗体组或对照组相比,用靶向肺的²²⁵Ac NP治疗的小鼠可以减少EMT-6(小鼠乳腺癌细胞)肺结节。故此得出结论,LnPO₄ NP成功保留了大部分子体产物,而不减弱α辐射的杀伤肿瘤作用。核-壳型纳米颗粒是用于控释和靶向药物输送的有前途的纳米载体系统^[51]。制备掺杂了²²⁵Ac的核壳结构Gd_{0.8}Eu_{0.2}VO₄纳米颗粒评估²²⁵Ac及其衰变子体²²¹Fr和²¹³Bi在体外的滞留情况,结果发现²²⁵Ac的放射化学产率由(58.3±14.1)%提高到(94.8±1.5)%;核心纳米颗粒中²²¹Fr的泄漏达到最大值(67.6±3.3)%,而核-壳纳米颗粒的泄漏为(45.5±3.6)%,说明核-壳结构可以提高衰变产物的保留能力^[52]。先前对TiO₂纳米颗粒特性的研究发现,其对3+金属阳离子^[53]和重碱金属阳离子^[54]具有高吸附亲和力,并且通过羟基对其表面可以进行简单的功能化和改性。Cędrowska等^[55]使用P物质修饰的TiO₂纳米颗粒[TiO₂-PEG-SP(5-11)]进行了²²⁵Ac及其子体的保留探究。结果显示²²⁵Ac-TiO₂-PEG-SP(5-11)在磷酸盐缓冲液、生理盐水和脑脊液中可以稳定保留长达10 d,然后在脑脊液中发现放射性子体²²¹Fr的浸出量为30%,且合成的²²⁵Ac-TiO₂-PEG-SP(5-11)在体外对T98G胶质瘤细胞中表现出较高的细胞毒作用,在动物体内的抗肿瘤效应还需进一步研究。以上纳米载体在TAT中的应用证明其对放射性核素及其子体具有较好的保留作用,从而避免了在健康器官和组织中的不必要的积累和损伤。

3 总结与展望

²²⁵Ac是一种有应用前景的α核素,具有良好的核性质、适宜的半衰期和优异的化学性质,可标记单抗类、PSMA和奥曲肽等多种药物分子以进行靶向放射性治疗,且在肿瘤治疗中也取得了良好的

结果。然而,目前²²⁵Ac标记放射性药物研究仍然存在着一些挑战性的问题:①²²⁵Ac核素的来源。需要加快²²⁵Ac国产化,解决更多医用同位素“卡脖子”问题。②标记方法和合适螯合剂的选择:需要进一步完善标记方法提高标记率,并且开发新型螯合剂,使其能够应用于热敏感的多肽、抗体等生物大分子;③靶向性的提高:治疗性核素只有快速蓄积于病灶部位,才能最大程度的杀死肿瘤细胞,所以在全身性给药的TAT治疗中,必须尽可能的提高靶/非靶比,因此针对肿瘤的靶向分子的研究还待完善。

新兴的纳米载体提高了向肿瘤输送治疗性放射性同位素的效率,与游离放射性同位素或放射性标记的小分子相比,纳米粒子可以在一个粒子内装载更大剂量的辐射能量和多个放射性同位素,并且还在治疗性核素及其反冲子体的保留方面起着重要作用。然而,网状内皮系统对纳米颗粒的快速清除会大大降低其肿瘤靶向效率,并可能对正常组织造成不良毒性。为了进一步提高肿瘤特异性IRT和降低对周围正常组织的全身放射性毒性,必须开发具有良好生物相容性、可生物降解性以及优异肿瘤靶向性、滞留性的可适当进行表面修饰的纳米颗粒^[56-57]。凝胶具有柔性好、合成方法多、免疫原性小、刺激响应性好、生物相容性好等理想特点,在临床影像学领域具有广阔的应用前景^[58]。最近,研究人员发现纳米凝胶是一种特殊的NP_s,它结合了NP_s的性质和水凝胶特性。NGS与其他纳米颗粒相比具有独特的优势,因为NGS的内表面较大,可以负载多种活性药物,并且可以响应pH、温度、酶而解离^[59],所以具有作为药物载体的潜力。目前,将纳米凝胶作为磁共振造影剂的研究较多,而将其应用于核医学成像和治疗的研究较少,这一领域为研究人员提供了很大的探索空间。

参考文献

- [1] Advancing cancer therapy [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2 (3) : 245–246.
- [2] Sun B, Hagan CT4th, Caster J, et al. Nanotechnology in radiation oncology [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, 33 (6) : 1071–1093.
- [3] Haume K, Rosa S, Grellet S, et al. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review [J]. *Cancer Nanotechnol*, 2016, 7 (1) : 1–20.
- [4] Paunesku T, Gutiontov S, Brown k, et al. Radiosensitization and nanoparticles [J]. *Cancer Treat Res*, 2015: 151–171.
- [5] Phillips WT, Bao A, Brenner AJ, et al. Image-guided interventional therapy for cancer with radiotherapeutic nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 76: 39–59.
- [6] Salvanou E A, Kolokithas–Ntoukas A, Liolios C, et al. Preliminary evaluation of iron oxide nanoparticles radiolabeled with ^{68}Ga and ^{177}Lu as potential theranostic agents [J]. *Nanomaterials*, 2022, 12(14): 2490.
- [7] Bergs JW, Wacker MG, Hehlgans S, et al. The role of recent nanotechnology in enhancing the efficacy of radiation therapy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856(1): 130–143.
- [8] Barker HE, Paget JTE, Khan AA, et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(7): 409–425.
- [9] 宋鑫, 许波华, 陶巧玉, 等. ^{225}Ac 在肿瘤靶向治疗中的应用研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(16): 1644–1651.
Song X, Xu BH, Tao QY, et al. Research progress on the application of ^{225}Ac in tumor targeted therapy [J]. *Chin J New Drugs*, 2023, 32(16): 1644–1651.
- [10] Nelson BJB, Andersson JD, Wuest F. Targeted alpha therapy: progress in radionuclide production, radiochemistry, and applications [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1): 49.
- [11] Medevitt MR, Sgouros G, Sofou S. Targeted and nontargeted α -particle therapies [J]. *Ann Rev Biomed Engin*, 2018, 20 (1): 73–93.
- [12] 赵紫宇, 温凯, 马承伟, 等. α 核素 ^{225}Ac 的制备及医学应用现状 [J]. *同位素*, 2022, 35(3): 179–188.
Zhao ZY, Wen K, Ma CW, et al. Preparation and medical application status of α nuclide ^{225}Ac [J]. *Isotopes*, 2022, 35 (3): 179–188.
- [13] 李明起, 潘俊男, 段玉春, 等. α 放射核素靶向治疗研究进展 [J]. *同位素*, 2014, 27(4): 243–250.
Li MQ, Pan JN, Duan YC, et al. Research progress on targeted therapy of alpha radionuclides [J]. *Isotopes*, 2014, 27 (4): 243–250.
- [14] Li X, Lan X, Cai W. Pretargeted radioimmunotherapy of ovarian cancer with ^{225}Ac and an internalizing antibody [J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(9): 1446–1448.
- [15] 柳佳娣, 徐度玲, 李鸿岩, 等. 用于恶性肿瘤治疗的 ^{225}Ac 放射性药物的研究现状与展望 [J]. *核化学与放射化学*, 2024, 46(1): 46–53.
Liu JD, Xu DL, Li HY, et al. Research status and prospect of ^{225}Ac radioactive drugs for the treatment of malignant tumors [J]. *J Nucl Radiochem Chemist*, 2024, 46(1): 46–53.
- [16] Thiele NA, Wilson JJ. Actinium-225 for targeted α therapy: coordination chemistry and current chelation approaches [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(8): 336–348.
- [17] Benešová M, Schäfer M, Bauder–Wüst U, et al. Preclinical 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.
- [18] Benešová M, Bauder–Wüst U, Schäfer M, et al. Linker modification strategies to control the prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeting and pharmacokinetic properties of dota-conjugated psma inhibitors [J]. *J Med Chemist*, 2016, 59(5): 1761–1775.
- [19] 崔海平, 沈浪涛. α 放射性金属药物的研究现状与展望 [J]. *核化学与放射化学*, 2020, 42(6): 524–538.
Cui HP, Shen LT. The research status and prospects of α -radiopharmaceuticals [J]. *J Nucl Chemist Radiol Chemist*, 2020, 42(6): 524–538.
- [20] Debnath S, Zhou N, McLaughlin M, et al. PSMA-targeting imaging and theranostic agents—current status and future perspective [J]. *Internat J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1158.
- [21] 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.
- [22] Sgouros G. Dosimetry, radiobiology and synthetic lethality: radiopharmaceutical therapy (RPT) with alpha-particle-emitters [J]. *Semi Nucl Med*, 2020, 50(2): 124–132.
- [23] Tafreshi NK, Doligalski ML, Tichacek CJ, et al. Development of targeted alpha particle therapy for solid tumors [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4314.

- [24] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(5): 795-802.
- [25] Rathke H, Bruchertseifer F, Kratochwil C, et al. First patient exceeding 5-year complete remission after ²²⁵Ac-PSMA-TAT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2021, 48(1): 311-312.
- [26] Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. ²²⁵Ac-PSMA-617 for therapy of prostate cancer[J]. *Semi Nucl Med*, 2020, 50(2): 133-140.
- [27] Van der Doelen MJ, Mehra N, Van Oort IM, et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation therapy [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(10): 729.e7-729.e16.
- [28] Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients [J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9364-9377.
- [29] Alan-Selcuk N, Beydagi G, Demirci E, et al. Clinical experience with [²²⁵Ac]Ac-PSMA treatment in patients with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA - refractory metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(10): 1574-1580.
- [30] Rathke H, Kratochwil C, Hohenberger R, et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing ²²⁵Ac-PSMA-617 RLT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2019, 46(1): 139-147.
- [31] Lo Russo G, Pusceddu S, Prinzi N, et al. Peptide receptor radionuclide therapy: focus on bronchial neuroendocrine tumors [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(10): 12991-13003.
- [32] 黄德龙, 吴俊豪, 何雨航, 等. 基于DOTATATE的 α/β 放射性核素治疗神经内分泌肿瘤的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(10): 627-630.
- Huang DL, Wu JH, He YH, et al. Research progress on neuroendocrine tumors treated with α/β radioactive isotopes based on DOTATATE[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imag*, 2023, 43(10): 627-630.
- [33] Tafreshi NK, Pandya DN, Tichacek CJ, et al. Preclinical evaluation of [²²⁵Ac]Ac-DOTATATE for treatment of lung neuroendocrine neoplasms [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2021, 48(11): 3408-3421.
- [34] Demirci E, Alan Selcuk N, Beydağı G, et al. Initial findings on the use of [²²⁵Ac]Ac-DOTATATE therapy as a theranostic application in patients with neuroendocrine tumors [J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2023, 32(3): 226-232.
- [35] Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy in metastatic paragangliomas: a pilot study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2022, 49(5): 1595-1606.
- [36] Ballal S, Yadav MP, Bal C, et al. Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2020, 47(4): 934-946.
- [37] 杨博成, 蒋理, 谢延风. 复发胶质母细胞瘤治疗进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(7): 857-861.
- Yang BC, Jiang L, Xie YF. Progress in the treatment of recurrent glioblastoma [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2022, 47(7): 857-861.
- [38] 马佼, 欧蕾, 饶梓娟, 等. ²²⁵Ac用于核素靶向治疗的临床应用及研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(1): 52-54.
- Ma J, Ou L, Rao ZJ, et al. Clinical applications and research progress of ²²⁵Ac for targeted radionuclide therapy [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imag*, 2023, 43(1): 52-54.
- [39] Króllicki L, Bruchertseifer F, Kunikowska J, et al. Dose escalation study of targeted alpha therapy with [²²⁵Ac]Ac-DOTA-substance P in recurrence glioblastoma - safety and efficacy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2021, 48(11): 3595-3605.
- [40] Cortez A, Josefsson A, Mccarty G, et al. Evaluation of [²²⁵Ac]Ac-DOTA-anti-VLA-4 for targeted alpha therapy of metastatic melanoma [J]. *Nucl Med Biol*, 2020, 88: 62-72.
- [41] Jurcic JG, Levy M, Park J, et al. Trial in progress: a phase I/II Study of Lintuzumab-Ac225 in older patients with untreated acute myeloid leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17:S277.
- [42] Garg R, Allen KJH, Dawicki W, et al. ²²⁵Ac-labeled CD33-targeting antibody reverses resistance to Bel-2 inhibitor venetoclax in acute myeloid leukemia models [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3): 1128-1140.
- [43] Song G, Cheng L, Chao Y, et al. Emerging nanotechnology and advanced materials for cancer radiation therapy [J]. *Adv Mater*, 2017, 29(32): 1700996.
- [44] Izi M, Maksoudian C, Manshian BB, et al. The use of alternative strategies for enhanced nanoparticle delivery to solid tumors [J]. *Chem Rev*, 2021, 121(3): 1746-1803.

- [45] Zhang X, Tang J, Li C, et al. A targeting black phosphorus nanoparticle based immune cells nano-regulator for photodynamic/photothermal and photo-immunotherapy[J]. *Bioac Mater*, 2021, 6(2): 472–489.
- [46] Kalyane D, Raval N, Maheshwari R, et al. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98: 1252–1276.
- [47] Pellico J, Gawne PJ, de Rosales RTM. Radiolabelling of nanomaterials for medical imaging and therapy[J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(5): 3355–3423.
- [48] Liang R, Liao Z, Li F, et al. In vitro anticancer ability of nano fluorescent ^{111}In -MIL-68/PEG-FA on hela cells[J]. *Chemistry*, 2022, 28(19): e202104589.
- [49] De Kruijff RM, Drost K, Thijssen L, et al. Improved ^{225}Ac daughter retention in InPO_4 containing polymersomes[J]. *Appl Radiat Isot*, 2017, 128: 183–189.
- [50] McLaughlin MF, Robertson D, Pevsner PH, et al. LnPO_4 nanoparticles doped with Ac-225 and sequestered daughters for targeted alpha therapy[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2014, 29(1): 34–41.
- [51] Kumar R, Mondal K, Panda PK, et al. Core-shell nanostructures: perspectives towards drug delivery applications[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(39): 8992–9027.
- [52] Toro-González M, Copping R, Mirzadeh S, et al. Multifunctional GdVO_4 : Eu core-shell nanoparticles containing ^{225}Ac for targeted alpha therapy and molecular imaging[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(47): 7985–7997.
- [53] Metwally SS, Rizk HE. Preparation and characterization of nano-sized iron-titanium mixed oxide for removal of some lanthanides from aqueous solution[J]. *Separat Sci Technol*, 2014, 49(15): 2426–2436.
- [54] Filipowicz B, Pruszyński M, Krajewski S, et al. Adsorption of ^{137}Cs on titanate nanostructures[J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2014, 301(3): 889–895.
- [55] Cędrowska E, Pruszyński M, Majkowska-Pilip A, et al. Functionalized TiO_2 nanoparticles labelled with ^{225}Ac for targeted alpha radionuclide therapy[J]. *J Nanopart Res*, 2018, 20(3): 83.
- [56] Song G, Hao J, Liang C, et al. Degradable molybdenum oxide nanosheets with rapid clearance and efficient tumor homing capabilities as a therapeutic nanoplatform[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 55(6): 2122–2126.
- [57] Vukadinović A, Milanović Z, Ognjanović M, et al. ^{90}Y -CA/SPIOs for dual magnetic hyperthermia-radionuclide nanobrachytherapy of solid tumours[J]. *Nanotechnology*, 2022, 33(40): 405102.
- [58] Xu Y, Rothe R, Voigt D, et al. A self-assembled dynamic extracellular matrix-like hydrogel system with multi-scale structures for cell bioengineering applications[J]. *Acta Biomater*, 2023, 162: 211–225.
- [59] 蔡紫焯, 张斌, 姜丽阳, 等. 智能响应型水凝胶药物控释体系及其应用[J]. *化学进展*, 2019, 31(12): 1653. Cai ZX, Zhang B, Jiang LY, et al. Intelligent response-type hydrogel drug delivery system and its application[J]. *Prog Chem*, 2019, 31(12): 1653.

(编辑 余菁)