放射性核素偶联药物的药代动力学及其生物分析方法的研究进展

黄鑫彤[1,2], 庞义俊[1], 钟大放[1*], 刁星星[1,2*]

(1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 2. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 放射性核素偶联药物 (radionuclide drug conjugates, RDC) 作为一类新型的偶联型靶向药物, 兼具诊断与治疗功能, 发展潜力巨大。因结构的差异, RDC与小分子药物在体内的吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism)、排泄 (excretion) 以及毒性 (toxicity) 过程 (ADMET) 差异明显, 需要建立特有的生物分析方法。本文从RDC的理化性质出发, 系统地分析其ADMET特性, 并由此探讨药代动力学 (pharmacokinetic, PK) 模型在RDC研究中的应用, 概述相关生物分析方法, 以推动RDC药物新发展。

关键词: 放射性核素偶联药物; 药代动力学; 生物分析方法; 靶向治疗; 诊疗一体化

中图分类号: R917 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)08-2940-09

Advances in pharmacokinetics and bioanalytical methods for radionuclide drug conjugates

HUANG Xin-tong[1,2], PANG Yi-jun[1], ZHONG Da-fang[1*], DIAO Xing-xing[1,2*]

(*1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*)

Abstract: In recent years, conjugated drugs have become a hotspot in drug research and development due to their precise target binding. Radionuclide drug conjugates (RDC) are an emerging class of targeted conjugated drugs that combine diagnostic and therapeutic functions, representing a new drug type with immense development potential. Due to structural differences, RDC drugs exhibit distinct *in vivo* processes — absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) — as well as unique bioanalytical methods compared to small molecule drugs. Starting from the analysis of the physicochemical properties of RDC, this article analyzed the pharmacokinetic characteristics and its application in the PK model selection of RDC and summarized the bioanalysis methods of such drugs, aiming to promote further development of RDC.

Key words: radionuclide drug conjugate; pharmacokinetics; bioanalytical method; targeted therapy; theranostics

放射性核素偶联药物 (radionuclide drug conjugates, RDC) 指含有放射性核素、可以精准靶向病变组织的一类特殊药物, 用于体内疾病医学诊断或治疗。

RDC的作用机制具有独特性。在诊断方面, 放射性核素能自发地通过衰变放出射线 (如α, β射线等) 并形成稳定核素[1], 而放射线能够被单光子发射型计算机断层成像 (single-photon emission computed tomography, SPECT) 或正电子发射型计算机断层成像 (positron emission tomography, PET) 吸收, 可以实时拍摄检测活体内生理病理过程, 有利于临床诊断[2]。在治疗方面, 放射线可以通过损伤肿瘤细胞DNA来杀伤病变细胞, 对癌症等疾病具有治疗作用。近年来, 作为一种新型作用机制的靶向药物, RDC在医药领域受到极大的关注。

目前, 获批上市的RDC靶点主要集中在前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA)

收稿日期: 2026-03-31; 修回日期: 2026-06-01.
*通讯作者 E-mail: xxdiao@simm.ac.cn; dfzhong@simm.ac.cn
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2026-0361

和生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR), 主要有以下RDC药物: ^{177}Lu标记的Lutetium Lu-177 Vipivotide Tetraxetan (Pluvicto, NMPA、FDA、EMA批准上市), 以PSMA为靶点, 用于治疗去势抵抗性前列腺癌患者; ^{68}Ga标记的Gallium Ga-68 Gozetotide (Locametz, NMPA、FDA、EMA批准上市) 和^{18}F标记的Piflufolastat F-18 (Pylarify, FDA、EMA批准上市), 以PSMA为靶点, 用于诊断去势抵抗性前列腺癌患者; ^{177}Lu标记的Lutetium Lu-177 Dotatate (Lutathera, FDA、EMA批准上市), 以SSTR为靶点, 用于治疗胃肠胰腺神经内分泌肿瘤患者; ^{64}Cu标记的Copper Cu-64 Dotatate (Detectnet, FDA批准上市) 和^{68}Ga标记的Gallium Dotatate Ga-68 (Netspot, FDA批准上市), 以SSTR为靶点, 用于诊断神经内分泌肿瘤患者 (表1)。

目前, RDC可以高度靶向病灶部位受体, 具有强大的成像和治疗效果, 已成为核药赛道的新星。在放射性药物的监管和政策方面, 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA)、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 和美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 均致力于确保药物的安全性、有效性与质量。FDA发布的《治疗用放射性药物的迟发放射性毒性非临床评价指导原则》、EMA发布的《放射性药物非临床评价指导原则的概念文件草案》[3,4]、NMPA在2021年2月发布的《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则》[5]以及国家药监局药审中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 在2024年1月发布的《治疗用放射性核素偶联药物非临床研究技术指导原则》[6], 均强调需要在首次人体临床试验前完成药效学和药代动力学研究, 以评估药物的作用机制、吸收、分布、代谢和排泄特性; 均要求对药物的组织分布进行详细研究, 以支持临床试验中人体组织分布、器官辐射剂量估算和安全性评估。

RDC和小分子药物在结构和药理性质上差异较大, RDC在ADMET研究方面具有其特殊性与重要性。传统药物的ADMET研究有助于通过优化口服生物利用度以确保与靶标的有效结合, 通过研究药物的代谢速率和排泄途径来调节药物在体内的作用时间, 同时避免药物–药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 带来的不良后果。而RDC的ADMET研究有助于确保药物体内精准定位及对组织产生有效的辐射剂量, 以确定最佳给药方案与安全性评估。与此同时, RDC药物也高度依赖分子影像技术进行无创、实时的活体体内组织分布监测。由于RDC结构的复杂性和体内过程的独特性, 本文试图从RDC的ADMET的特性与PK模型角度进行综合梳理, 概述RDC的生物分析方法, 为RDC药物的研发提供参考。

1 RDC药物结构特点

RDC在结构上主要由选择性地靶向疾病相关位点的配体 (抗体、多肽、或小分子)、连接臂、螯合物和放射性同位素构成[7](图1)。

1.1 靶向配体

负责识别并结合到特定的肿瘤细胞表面受体或抗原上, 确保药物能够精准定位到肿瘤部位。放射性标记的抗体可以特定识别细胞表面受体并与之结合相互作用, 靶向的受体应在靶细胞的表面高度表达而在正

Table 1 Major RDC drugs approved for marketing. PSMA: Prostate specific membrane antigen; SSTR: Somatostatin receptor

Trade name	Generic name	Molecular weight/Da	Target	Indication
Pluvicto	Lutetium Lu-177 Vipivotide Tetraxetan	1 216.1	PSMA	Treatment of castration-resistant prostate cancer
Locametz	Gallium Ga-68 Gozetotide	1 011.9	PSMA	Prostate cancer (PET Imaging)
Pylarify	Piflufolastat F-18	441.4	PSMA	Diagnosis of prostate cancer
Lutathera	Lutetium Lu-177 Dotatate	1 609.5	SSTR	Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
Detectnet	Copper Cu-64 Dotatate	1 497.5	SSTR	Neuroendocrine tumors (PET imaging)
Netspot	Gallium Dotatate Ga-68	1 486.5	SSTR	Neuroendocrine tumors (PET imaging)

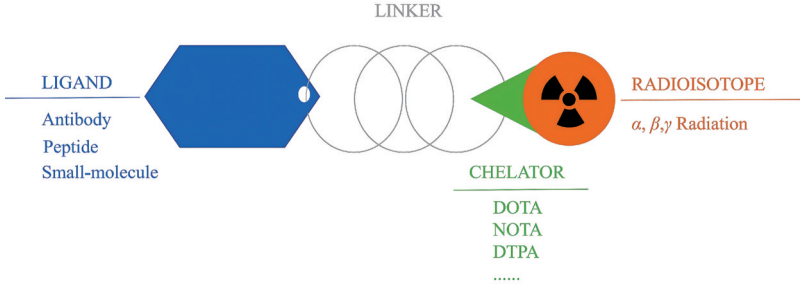


Figure 1 The structure of radionuclide drug conjugates

常组织细胞表面不表达或表达较少, 以达到对病灶部位的高效成像效果、并提高疗效和降低不良反应。根据配体类型, RDC可分为抗体偶联核素药物 (antibody radionuclide conjugates, ARC)、多肽偶联核素药物 (peptide radionuclide conjugates, PRC) 和小分子偶联核素药物 (small-molecule radionuclide, SMRC) 等, 其中PRC是目前的热门研发方向。ARC对靶标受体具有较好的亲和力和特异性, 但由于抗体相对分子质量较高, 较难穿透肿瘤细胞, 在实体瘤内扩散效果不好。PRC相较于ARC, 组织穿透能力更强, 药物代谢性质优异, 且相较于小分子, 靶标亲和力和选择性更优, 病灶内滞留时间更长[8,9]。双环肽是PRC研发中的新技术, 与线性肽和单环肽相比, 紧凑和刚性的空间结构使得双环肽的代谢稳定性和靶标亲和力显著提高[10,11], 可兼顾治疗及诊断等优势。目前, SMRC的研发管线较少, 可能是由于其适应症范围较窄, 然而, 随着技术的进步, 未来SMRC会得到进一步的发展。

1.2 连接臂和螯合剂

连接臂作为连接靶向配体和放射性核素的桥梁, 在血浆中需稳定存在同时保持药物的稳定性和生物活性。螯合剂与放射性核素结合, 形成稳定的结构, 防止放射性核素在体内游离并对正常组织造成伤害。由于多肽偶联放射性核素不需要断裂后起效, 一般选择不可断裂型连接子, 以增强稳定性防止脱靶。常见的螯合剂包括DOTA (1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、NOTA (1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸)、DTPA (二乙烯三胺五乙酸)、TETA (1,4,8,11-四氮杂环十四烷四乙酸) 及其衍生物等[12](表2)。^{131}I、^{123}I等非金属元素的核素可通过共价键结合到单克隆抗体的酪氨酸残基或小分子上, 金属核素则需要借助螯合剂, 与靶向配体连成一个整体[13]。通过对靶向配体、连接臂和螯合剂的优化, 设计合理的RDC整体结构, 可以增强药物的稳定性, 确保放射性核素能够安全、有效地到达肿瘤部位并发挥治疗效果, 还可以优化RDC的体内半衰期, 改善药物的药代动力学特性[14]。

1.3 放射性核素

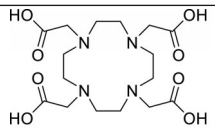
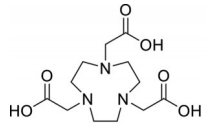
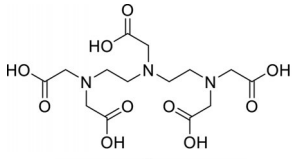
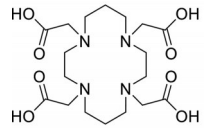
放射性核素是指不稳定的原子核, 能自发地放出射线 (如α, β射线等), 通过衰变形成稳定的核素。最佳放射性核素须具备以下条件: ① 放射能量低于40 keV; ② 理想半衰期30 min～10 d等。在诊断RDC中, 分子被标记为寿命较短、发射γ或正电子的放射性核素, 使用最多的放射性核素是^{68}Ga、^{111}In、^{90}Y和^{18}F。在治疗RDC中, 用寿命更长、发射α或β的放射性核素进行标记, 通过释放放射性射线来破坏肿瘤细胞的DNA、线粒体、细胞膜等, 从而抑制其生长和分裂。治疗RDC使用最多的核素是^{177}Lu和^{64}Cu, 不同核素适用的螯合剂种类也不同 (表2), 目前上市RDC以β核素为主, 但α核素也拥有广阔的应用前景[15,16]。诊断成像RDC及其治疗类似物的组合通常被称为“诊疗一体化”药物, 是现代医学迈向精准医疗的一大步[17]。

2 RDC的药代动力学特征

2.1 吸收

相对于传统的小分子药物, RDC的相对分子质量较大, 约1～150 kDa, 主要是配体的类型导致相对分子质量的差异, 渗透性较差, 以及在胃肠道的不稳定性, 如果口服给药, 可能导致很低的生物利用度。目前上市和在临床阶段的RDC多采用静脉注射给药 (iv), 不涉及吸收过程, 也可以通过局部给药, 如^{90}Y微球的动脉

Table 2 Common chelators and applicable radioisotopes

Chelator	Structure	Applicable radioisotope
1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-*N*,*N*′,*N*″,*N*‴-tetraacetic acid		^{111}In, ^{90}Y, ^{68}Ga, ^{177}Lu
1,4,7-Triazacyclononane-*N*,*N*′,*N*″-triacetic acid		^{68}Ga, ^{64}Cu
Diethylenetriaminepentaacetic acid		^{111}In, ^{90}Y, ^{177}Lu, ^{64}Cu, ^{68}Ga
1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane-*N*,*N*′,*N*″,*N*‴-tetraacetic acid		^{64}Cu

内注射 (ia) 可以将高辐射剂量输送到肿瘤组织, 同时保护肝实质, 降低不良反应[18]; ^{131}I-omburtamab 通过脑室内注射 (icv) 绕过血脑屏障, omburtamab 携带 ^{131}I 特异性结合到肿瘤细胞表面的 B7-H3 上, 在脑中发挥药效, ^{131}I 释放的 β 粒子可以杀伤附近的肿瘤细胞, 实现对软脑膜病灶的局部放疗[19]。局部给药的特点: ① 药物浓度高, 能使肿瘤区域维持在较高的药物浓度, 从而可以高效地对疾病部位进行成像或治疗; ② 效果好及不良反应小, 由于药物经局部给药, 在肿瘤部位聚集, 流经全身其他器官的药物减少, 降低了对膀胱、心、脑等的不良反应[20]。

静脉注射并不总是最佳的给药途径, RDC 药物也可以通过腹腔注射 (ip) 和皮下注射 (sc), 是 iv 的可行替代方案, 能在健康小鼠中产生近乎等效的生物分布。Klose 等[21]选用健康小鼠和荷瘤 C57BL/6 或 NOD-SCID γ 小鼠, 使用 ^{68}Ga-DOTATOC、^{68}Ga-PSMA11 和 ^{68}Ga-FAPI46, 都分别以 iv、sc、ip 或口服给药 (*po*) 的方式进行分组实验, 在健康小鼠中, ^{68}Ga-DOTATOC 经 ip 和 sc 给药 1 h 后和 iv 给药的组织分布相似。sc 和 ip 更方便有效, 但 ip 导致腹部器官损伤的可能性较高, 且 ip 的方式受到限制, 主要局限于临床前动物实验, sc 具有类似的疗效、药代动力学特性和安全性, 以及较好的患者顺应性, 由此可以初步认为 sc 在临床的应用是可行的。

2.2 分布

RDC 可以通过 PET 或 SPECT 成像进行活体药代动力学研究, 通过 PET 或 SPECT 扫描仪对放射性标记化合物富集的体内器官进行成像, 以相对较高的空间分辨率提供药物在整个身体的组织分布信息[22], 传统的组织分离取样技术, 不能提供全身组织器官的浓度信息, 且定量全身放射性自显影技术 (quantitative whole-body autoradiography, QWBA) 技术不能在活体状态下实时监测药物的分布, 限制了其临床应用。RDC 药物可以在活体状态下实时、定量成像, 有利于研究药物在全身靶组织或非靶组织的分布, 进一步探索 RDC 的诊疗作用和避免不良反应。

RDC 的体内稳定性是到达靶组织发挥诊疗作用的前提, 在血液等体内环境, 比如在 pH、蛋白酶等影响下, 要避免放射性核素在体内脱落, 以及连接臂被水解导致的放射性核素非特异性分布[23]。

RDC 发挥对疾病的诊断或治疗作用, 首先是通过特异性结合肿瘤组织细胞表面过表达的受体, 这导致 RDC 在靶点病变部位出现显著富集, 是其作为显像或治疗药物的前提, 通过释放放射性射线破坏细胞的 DNA 结构, 达到杀死肿瘤的目的。例如 Ray Banerjee 等[24]研究 ^{68}Ga-PSMA-11 与人前列腺癌细胞系 (LNCaP) 膜表面受体结合与内化情况, 结果表明在 37 ℃孵育时的内化率比 4 ℃孵育下明显要高, 且与 PSMA 的竞争性阻断剂共孵育时, ^{68}Ga-PSMA-11 的细胞结合和内化作用被阻断, 表明其可以与 PSMA 特异性结合。在活体层面, 通过 PET 成像, 大环 NOTA 螯合剂 ^{68}Ga-2 在荷瘤小鼠体内注射后表现出最高的 PSMA 肿瘤积累, 并在大多数正常组织 (肾脏和唾液腺等) 中被迅速清除, ^{68}Ga-2 是一种临床可行的 PSMA 病变显像剂。

部分 RDC 和抗体类药物在组织分布特点上具有相似性, 其与组织的结合与目标抗原的分布紧密相关。例如, 实体瘤细胞或正常组织细胞上存在目标抗原, 并且流入循环系统, RDC 会与这些靶细胞结合, 从而影响其自身分布[25,26], 在 RDC 药物的研发中, 要减少药物的非特异性分布, 降低成像干扰背景, 并减少不良反应。RDC 药物的非特异性组织分布, 也可通过 SPECT 或 PET 技术获得, 如 Liu 等[27]通过 PET 成像研究抗 EphB4 抗体 (hAb47 和 hAb131) 通过赖氨酸、半胱氨酸或低聚糖与 ^{64}Cu 螯合剂 DOTA 偶联, 在结直肠癌和乳腺癌中与 EphB4 受体的结合情况。虽然根据 EphB4 结合实验, DOTA-Sug-hAb47 显示出最高的受体结合活性, 但相应的 PET 探针在体内很快被捕获在肝脏中。据报告, ^{68}Ga-DOTA-Olmutinib 在 EGFR 阳性肿瘤组织中摄取较低, 在肝脏、血液、心脏的蓄积高[28]。因此, SPECT 或 PET 是检测 RDC 分布的有效技术, 有利于优化 RDC 药物的结构, 提高诊疗效果、降低不良反应。

不同的螯合剂和连接臂由于整体理化性质不同, 包括金属螯合物的代谢稳定性、电荷和亲脂性等, 会影响 RDC 的组织分布[29]。据报告, ^{68}Ga-PSMA-617 连接基中的 2-萘基丙氨酸替换为 3,3-二苯基丙氨酸 (^{68}Ga-HTK01167) 导致肾脏结合降低了 85%, 肿瘤结合降低了 53%, 将 2-萘基丙氨酸替换为 2-茚满基甘氨酸 (^{68}Ga-HTK01166), ^{68}Ga-HTK01166 表现出与 ^{68}Ga-PSMA-617 相当的肿瘤摄取和几乎高 5 倍的肾脏摄取, 表明连接臂的选择对于设计新型 RDC 至关重要[30]。

2.3 代谢

与传统的小分子药物或大分子生物药相比, RDC 的“代谢”概念更复杂和独特。它包含了两个层面的过程: 生物代谢和物理衰变, 其代谢途径直接影响到药物的有效性、安全性和成像质量。

2.3.1 生物代谢 RDC 药物一般不被 CYP 酶代谢, 也不是 BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT2 等转运体的底物。如 ^{177}Lu-DOTATATE 在 SD 大鼠、比格犬和人的肝细胞和人的肾匀浆中不会被代谢[31]。放射性核素 ^{67}Ga 标记的 PSMA-11 在人血清中的长期稳定性研究表明, 在

37 ℃的人血清中孵育 48 h 后, 未发现非络合的 ^{67}Ga。^{67}Ga-PSMA-11 在 PBS 中孵育, 1 周后也能保持稳定[32]。对血浆样本进行高效液相色谱 (HPLC)-放射性检测器分析表明, ^{18}F-Piflufolastat 的血浆放射性活性均以未代谢的放射性配体形式存在, 未检测到代谢物[33]。

RDC 药物生物代谢的方式: 肽类靶向部分被蛋白酶降解, 如 ^{68}Ga-PSMA-11 主要经过分解代谢, 通常在配体结合受体内化后, 配体与受体解离, 并经历蛋白水解降解为氨基酸[32]。RDC 还会发生去卤化, 如放射性碘从酪氨酸残基上脱落下来[34,35]; 以及转螯合或脱金属[36], 如果螯合剂对特定金属核素的动力学和热力学稳定性不足, 核素可能会从螯合剂中脱离出来, 如 ^{212}Pb, 需要使用 DOTAM 而非稳定性较差的 DOTA, 因为前者在 DOTA 结构上将羧酸酯替换为酰胺, 提高了 Pb 核素与螯合剂结合后动力学和热力学稳定性, 能形成更稳定的复合物, 防止 Pb 核素脱落[37]。

2.3.2 物理衰变 这是 RDC 独有的“代谢”途径, 也是其发挥诊疗效果的方式。放射性核素是不稳定的, 会自发地衰变成另一种核素, 并在此过程中释放出射线 (如 γ 射线用于成像, α 或 β 粒子用于治疗)。衰变后, 该药物分子的放射性减少, 失去了成像或治疗功能, 衰变释放的能量就是其实现诊疗功能的“有效载荷”[38,39]。因此, 在药代动力学方面, 靶向配体、连接子和螯合剂的体内药代动力学特性要与所选用放射性核素的半衰期相互匹配。对于短半衰期核素 (如 ^{68}Ga, 半衰期约 68 min), 其能够用于诊断, 适配的靶向配体、连接子和螯合剂需在体内快速清除, 便于 RDC 在发挥完其诊断功能后能够及时从体内排出。对于长半衰期核素 (如 ^{177}Lu, 半衰期约 6.7 d), 适配的靶向配体、连接子和螯合剂则需具有更持久的体内滞留时间, 使得 RDC 能够在病灶处停留足够的时间来杀伤靶细胞[40-43]。在生产和运输方面, 放射性核素具有不同的半衰期, 且普遍较短, 从 RDC 生产到临床使用, 要确保药效的稳定性。

2.4 排泄和毒性

目前在 RDC 研发管线中, PRC 药物凭借其结构设计灵活、合成成本相对可控以及优异的生物分布特性, 已超越 ARC 和 SMRC, 成为研究进展最快、布局最密集的核心类型。已知大部分肽类物质在肾脏中清除迅速, 相对分子质量较小的肽类 (小于 25 kDa) 能够轻易通过肾脏的肾小球滤过孔 (孔径约 8 nm), 且无法被肾小管重吸收[44]。PRC 由于相对分子质量低于肾小球的过滤阈值 (60 kDa), 且缺少肝细胞膜上转运蛋白识别的底物基团[45], PRC 主要经过肾脏排泄, 如 ^{177}Lu-PSMA-617 (相对分子质量: 1 216.1 Da) 在 24 h 内分布到的正常器官 (肾脏、骨髓和肝脏) 中, 肾脏的摄取量最高, 而其他正常器官的放射性积累量非常低且清除迅速[46]; ^{177}Lu-DOTATATE (相对分子质量: 1 609.5 Da) 在 24 h 内的尿排泄量占给药量的 65%, ^{177}Lu-PSMA-617 和 ^{177}Lu-DOTATATE 主要经肾脏从尿排泄[31]。治疗后应保证充足饮水以促进 RDC 经尿液排泄。

RDC 毒性作用往往与配体毒性和辐射毒性相关, 与小分子药物相比, 脱靶效应较为少见, 辐射毒性通常是 RDC 毒性的来源。尽管 PSMA 在健康组织 (如唾液腺和肾脏等) 中的表达明显低于肿瘤组织, 但它也会介导 RDC 在这些组织中的吸收, 从而可能导致毒性。大多数观察到的毒性都是低度的, 口干是最常见的不良反应[47], 但对患者来说仍然是不适的。^{177}Lu-PSMA-617 治疗最严重的不良反应是血液学毒性, 观察到的血液学毒性在广泛骨转移患者中最为明显, 因为这些 RDC 在转移部位的分布可能导致辐射诱导损伤邻近骨髓[48]。当连接子或螯合剂在体内不稳定, 导致核素脱落后, 核素产生的辐射会影响非靶器官, 核素本身也可以结合特定的器官, 例如碘与甲状腺结合等, 这些亲和特征使得这些器官容易被核素影响, 导致不良反应。

2.5 RDC 药代模型

目前, RDC 常用的 PK 模型有: Patlak 分析、房室模型、基于生理学的药代动力学 (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 模型和群体药代动力学 (population pharmacokinetics, PopPK) 模型等, 对于不同的 RDC 药物, 根据已知的信息量和作用机制, 需选择不同的模型进行分析。如当药物与靶点的结合基本是单向的 (即结合后很少解离, 且内化后很少再排出), 适用于 Patlak 分析, 会得到流入速率常数, 这是一个反映药物从血液进入并滞留于靶组织净速率的参数[49,50]。当 Patlak 分析不适用或需要得到更全面的动力学过程时, 可以采用房室模型 (图 2), 房室模型可以揭示更全面细致的生物学过程[50], 受体结合与解离分别由速率常数 k_1 和 k_2 表示, 而细胞内化与外化过程则分别由 k_3 和 k_4 描述。为了改进放射性核素治疗的个体化, PBPK 模型可以反映解剖和生理参数对个体间药代动力学差异的影响, 例如 Hardiansyah 等[51]使用基于 PSMA 靶向放射性配体治疗的 PBPK 模型, 结果表明决定肾脏吸收剂量的重要参数是肾脏血流量和肾脏受体密度, 肿瘤受体密度被确定是决定肿瘤吸收剂量的重要参数, 通过精准检测这些参数, 可以减少个体差异带来的吸收剂量差异。PopPK 模型利用临床群体数据, 通过非线性混合效应模型 (NLMEM) 来同时分析所有个体的数据, 旨在量化并解释个体间变异和个体内变异[52], 能高效地估计肾功能、肿瘤负荷等变量对个体化用药的影响。

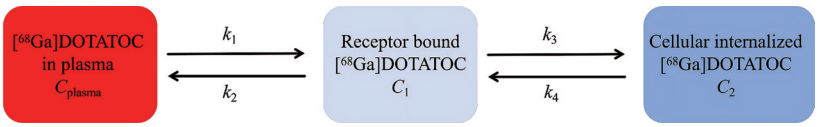


Figure 2 Two-tissue compartment model with blood/plasma compartment and 2 sequential tissue compartments (C_1: Specifically bound tracer; C_2: Cellular internalized tracer. k_1 is associated with receptor binding, k_2 with receptor dissociation, k_3 with cellular internalization, and k_4 with externalization of the ligand)

3 RDC生物分析方法

RDC药物进入体内的存在形式主要由RDC整体、配体、连接子和核素构成。其中RDC整体、配体和连接子可以用液相色谱–串联质谱 (LC-MS/MS) 进行检测。而核素以单原子形式存在, 一般携带2个以上的电荷, 其质荷比较小, 且LC-MS/MS通常检测的是经色谱分离的化合物分子母离子和子离子的特征碎片, 要求化合物有可碎裂的共价键, 而核素是单原子金属离子, 没有共价键结构, 无法产生特征碎片离子对, 且在色谱柱上无保留, LC-MS/MS无法进行准确测定, 可以使用电感耦合等离子质谱 (ICP-MS) 来对其进行快速定量分析[53,54]。

ICP-MS的原理是首先将溶液样品转化为气溶胶, 随后被载气带入高温的等离子体中, 化合物的状态会发生变化, 含有化合物的液体被干燥、蒸发、原子化, 失去最外层的电子, 成为带一个正电荷的离子, 使得质荷比处于质谱检测的合适范围内[55,56], 最终到达检测器后进行信号放大和输出。在ICP-MS中, 检测对象是元素, 不依赖其化学结构, 不区分原形药物和代谢产物, 因此ICP-MS需要与LC-MS/MS联合应用于RDC的生物分析中。

Wallimann等[57]对细胞和组织样本中的^{177}Lu-PSMA-617和^{161}Tb-PSMA-617进行定量, 比较ICP-MS和γ计数方法, 结果表明ICP-MS和γ计数法测得的细胞摄取和内化数据几乎完全相同, 结合亲和力K_d值也非常接近, 两种技术测得的肿瘤摄取量没有显著差异, ICP-MS能够进行可靠的定量, 以作为检测放射性的γ计数方法的有效替代方法。ICP-MS的优势在于可以同时测定多个元素, 线性范围宽, 可以实现常量, 痕量及超痕量元素同时检测, 同时对样本的需求量小。

4 总结与展望

RDC药物独特的结构, 在诊疗领域前景广泛。RDC可以采用同一配体, 分别偶联诊断与治疗核素, 实现先诊断、后治疗的精准放射性靶向治疗模式。例如^{68}Ga与^{177}Lu配对组合, 分别实现对神经内分泌肿瘤的诊断与治疗。正在研究的配对体系 (如^{64}Cu/^{67}Cu、^{44}Sc/^{47}Sc) 在新一代RDC开发中具有潜力。核素的可视化可以揭示RDC的ADME过程, 偶联配体的特异性结合可以减少药物的毒性。然而RDC在结构和作用机制上与传统小分子不同, 在临床前研究方面, RDC研究不局限于CYP代谢酶、外排和摄取转运体, 同时, 对于已有临床使用经验的放射性核素, 可采用非放射性核素的偶联药物进行临床前研究, 如放射性核素衰变后的产物或稳定同位素标记的RDC等。在体内组织分布方面, 通过SPECT或PET技术, 实现RDC药物在活体内的实时追踪, 可以评估患者的身体结构、功能或代谢的情况, 此技术也适用于临床研究, 在PBPK建模方面具有独特的优势。然而, RDC面临放射性核素半衰期短、放射性废物处理、实验开展的门槛较高等挑战, 未来的研究需要综合考虑各方面因素带来的影响。

在我国, 核医学研究处于快速发展的阶段, 尤其是RDC新药, 例如^{99m}Tc-3PRGD2, 由瑞迪奥医药有限公司研发, 靶向整合素$\alpha v\beta 3$受体, 用于诊断肺癌、乳腺癌等实体瘤, 是我国首个核医学放射诊断1类新药, 也是全球首个用于SPECT显像的广谱肿瘤显像剂; ^{177}Lu-TRODAT-1, 由江苏省原子医学研究所研发, 能特异性结合大脑多巴胺转运体, 其信号强度可间接反映多巴胺神经元的数量和功能, 用于诊断评估与多巴胺系统相关的神经退行性疾病的状态。不仅人民群众对个性化、多层次的精准核医学服务需求呈现爆发式增长, 国家也相继推出多个政策推动核药市场的进步。未来随着分析检测技术的进步, 以及更多靶点和放射性核素的开发, RDC的应用范围会进一步扩大。发现高价值新靶点是RDC药物开发的重要任务, 在病变部位分布高的靶标蛋白可以使RDC显著聚集, 显影更清晰, 除了广为熟知的SSTR和PSMA, 近年来一系列新的靶点也被发掘出来, 如FAP、CXCR4、PDL1等。目前对核素的研究也更深入, 例如^{225}Ac、^{223}Ra和^{211}At等核素, 可以产生α射线, 相较于β射线, α射线的穿透性更弱, 通常只能穿透大约50～100 μm, 但能量更高, 杀伤力更强, 这一特性使得它能破坏DNA双螺旋链, 消灭局部细胞, 可以对病变组织实现更好的治疗效果以及减少对周围正常组织的不良反应, 适用于微小病灶、散在性肿瘤、微转移灶等肿瘤类型, 但与β核素相比, α核药的研发链条更复杂、专业化, 面临核素供应不足、偶联反应特异度高等挑战。α核药还需进一步的研究探索, 积累更多

的临床数据, 在RDC药物领域具有广阔的应用前景。

本文通过对RDC在ADMET等方面的研究、PK模型的应用以及生物分析方法进行总结, 有利于更好地优化设计RDC, 促进其药代动力学特性临床转化, 推动RDC的研发进程。

作者贡献: 黄鑫彤负责文献检索和起草文章; 庞义俊负责提供资料和修改文章; 钟大放和刁星星负责文章选题和审定文章。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

[1] Zhang J, Kang F, Wang X, et al. Recent advances in radiotracers targeting novel cancer-specific biomarkers in China: A brief overview [J]. J Nucl Med, 2024, 65: 38S-45S.

[2] Gawne PJ, Man F, Blower PJ, et al. Direct cell radiolabeling for *in vivo* cell tracking with PET and SPECT imaging [J]. Chem Rev, 2022, 122: 10266-10318.

[3] Li JG, Qin XJ, Hu B, et al. Research status and prospect of radiopharmaceuticals [J]. Chin J Pharmacovigil (中国药物警戒), 2019, 16: 27-31.

[4] Guang HM, Wang QL. Introduction to EMA non-clinical evaluation of radiopharmaceuticals for medical diagnosis [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2018, 27: 2111-2115.

[5] Nonclinical Study Technical Guidance for Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs [EB/OL]. Beijing: National Medical Products Administration, 2021 [2025-10-26]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1d9936fbd89d5e57b06bb748d36faa57.

[6] Nonclinical Study Technical Guidance for Radiotherapeutic Drugs [EB/OL]. Beijing: Center for Drug Evaluation of NMPA, 2024 [2025-10-26]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2f4e2951d43d57ed4d0313f820e26be5

[7] Dong GS, Chen X, Li KX, et al. Research progress and clinical application of radionuclide drug conjugates [J]. Prog Pharm Sci (药学进展), 2023, 47: 324-336.

[8] Zhang S, Ma X, Wu J, et al. Enhanced radiotheranostic targeting of integrin $\alpha5\beta1$ with PEGylation-enabled peptide multidisplay platform (PEGibody): A strategy for prolonged tumor retention with fast blood clearance [J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15: 692-706.

[9] Gao X, Miao Y, Zhang SQ, et al. Research progress in bicyclic peptide-based radiopharmaceuticals [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2025, 60: 864-874.

[10] MacRaild CA, Seow J, Das SC, et al. Disordered epitopes as peptide vaccines [J]. Pept Sci (Hoboken), 2018, 110: e24067.

[11] Ahangarzadeh S, Kanafi MM, Hosseinzadeh S, et al. Bicyclic peptides: Types, synthesis and applications [J]. Drug Discov Today, 2019, 24: 1311-1319.

[12] Roesch F, Martin M. Radiometal-theranostics: The first 20 years [J]. J Radioanal Nucl Chem, 2023, 332: 1557-1576.

[13] Tao QY, Xu BH, Li MQ, et al. Research progress of radionuclide drug conjugates [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2022, 31: 2377-2384.

[14] Wei LY, Xu JF, Yu J, et al. Research and application progress of labeling chemistry of radioactive metal nuclides with chelating agents [J]. Nuclear Tech (核技术), 2025, 48: 49-64.

[15] Peltek OO, Muslimov AR, Zyuzin MV, et al. Current outlook on radionuclide delivery systems: From design consideration to translation into clinics [J]. J Nanobiotechnol, 2019, 17: 90.

[16] Liu D, Li XQ, Liu SP, et al. Radionuclide drug conjugates: China's 15-year research and development process and latest policy support [J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp (协和医学杂志), 2025, 16: 847-854.

[17] Zhu XH, Liu JJ, Fan Y, et al. Advances in theranostics researches of tumor nuclear medicine [J]. Chin J Med Imaging Technol (中国医学影像技术), 2025, 41: 1384-1391.

[18] Knešaurek K. An estimate of ^{90}Y dosimetry for bremsstrahlung SPECT/CT imaging in liver therapy with ^{90}Y microspheres [J]. Eur J Radiol, 2021, 139: 109698.

[19] Yerrabelli RS, He P, Fung EK, et al. IntraOmmaya compartmental radioimmunotherapy using ^{131}I-omburtamab-pharmacokinetic modeling to optimize therapeutic index [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48: 1166-1177.

[20] Jagdale P, Verma A, Shah DK. Pulmonary pharmacokinetics of antibody and antibody fragments following systemic and local administration in mice [J]. Pharmaceutics, 2024, 16: 1259.

[21] Klose JM, Wosniack J, Iking J, et al. Administration routes for SSTR-/PSMA- and FAP-directed theranostic radioligands in mice [J]. J Nucl Med, 2022, 63: 1357-1363.

[22] Alqahtani FF. SPECT/CT and PET/CT, related radiopharmaceuticals, and areas of application and comparison [J]. Saudi Pharm J, 2023, 31: 312-328.

[23] Holik HA, Ibrahim FM, Elaine AA, et al. The chemical scaffold of theranostic radiopharmaceuticals: Radionuclide, bifunctional chelator, and pharmacokinetics modifying linker [J]. Molecules, 2022, 27: 3062.

[24] Ray Banerjee S, Chen Z, Pullambhatla M, et al. Preclinical comparative study of ^{68}Ga-labeled DOTA, NOTA, and HBED-CC chelated radiotracers for targeting PSMA [J]. Bioconjug Chem, 2016, 27: 1447-1455.

[25] Ruigrok EAM, van Vliet N, Dalm SU, et al. Extensive preclinical evaluation of lutetium-177-labeled PSMA-specific tracers for prostate cancer radionuclide therapy [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48: 1339-1350.

[26] Pastuskovas CV, Mallet W, Clark S, et al. Effect of immune complex formation on the distribution of a novel antibody to the ovarian tumor antigen CA125 [J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38: 2309-2319.

[27] Liu S, Li D, Park R, et al. PET imaging of colorectal and breast

cancer by targeting EphB4 receptor with ^{64}Cu-labeled hAb47 and hAb131 antibodies [J]. J Nucl Med, 2013, 54: 1094-1100.

[28] Cheng H, Bai L, Zhang X, et al. ^{68}Ga labeled olmutinib: Design, synthesis, and evaluation of a novel PET EGFR probe [J]. Bioorg Chem, 2024, 153: 107987.

[29] Miranda ACC, Dos Santos SN, Fuscaldi LL, et al. Radioimmunotheranostic pair based on the anti-HER2 monoclonal antibody: Influence of chelating agents and radionuclides on biological properties [J]. Pharmaceutics, 2021, 13: 971.

[30] Kuo HT, Pan J, Zhang Z, et al. Effects of linker modification on tumor-to-kidney contrast of ^{68}Ga-labeled PSMA-targeted imaging probes [J]. Mol Pharm, 2018, 15: 3502-3511.

[31] Application Number: 208700Orig1s000-Multi-Discipline Review [EB/OL]. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 2018 [2025-10-26]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208700Orig1s000MultidisciplineR.pdf.

[32] Application Number: 212642Orig1s000-Multi-Discipline Review [EB/OL]. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 2020 [2025-10-26]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212642Orig1s000MutlidisciplineR.pdf

[33] Application Number: 214793Orig1s000-Multi-Discipline Review [EB/OL]. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 2021 [2025-10-26]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214793Orig1s000MultidisciplineR.pdf

[34] Lu X, Zhu Y, Deng X, et al. Development of a supermolecular radionuclide-drug conjugate system for integrated radiotheranostics for non-small cell lung cancer [J]. J Med Chem, 2024, 67: 11152-11167.

[35] Li M. ^{131}I Labeled Tyr-GX1 Peptide Homing to Tumor Vessels for Molecular Imaging and Radiotherapeutic Study *in Vitro* (^{131}I 标记酪氨酸 (Tyr) 修饰的肿瘤血管靶向肽 GX1 用于分子影像及体外放射治疗研究) [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2013.

[36] Ray Banerjee S, Pullambhatla M, Foss CA, et al. Effect of chelators on the pharmacokinetics of ^{99m}Tc-labeled imaging agents for the prostate-specific membrane antigen (PSMA) [J]. J Med Chem, 2013, 56: 6108-6121.

[37] Saidi A, Stallons TA, Wong AG, et al. Side-by-side comparison of the *in vivo* performance of [^{212}Pb]Pb-DOTAMTATE and other SSTR2-targeting compounds [J]. J Nucl Med, 2025, 66: 391-397.

[38] Zhao DP, Chen XH, Su W, et al. Application of radiopharmaceuticals in clinical diagnosis and trartment [J]. Chin J Cancer Prev Treat (中华肿瘤防治杂志), 2022, 29: 1354-1360.

[39] Stokke C, Kvassheim M, Blakkisrud J. Radionuclides for targeted therapy: Physical properties [J]. Molecules, 2022, 27: 5429.

[40] Müller C, Farkas R, Borgna F, et al. Synthesis, radiolabeling, and characterization of plasma protein-binding ligands: Potential tools for modulation of the pharmacokinetic properties of (radio) pharmaceuticals [J]. Bioconjug Chem, 2017, 28: 2372-2383.

[41] Deberle LM, Benešová M, Umbricht CA, et al. Development of a new class of PSMA radioligands comprising ibuprofen as an albumin-binding entity [J]. Theranostics, 2020, 10: 1678-1693.

[42] 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: 1421-1429.

[43] Meng L, Fang J, Zhao L, et al. Rational design and pharmacomodulation of protein-binding theranostic radioligands for targeting the fibroblast activation protein [J]. J Med Chem, 2022, 65: 8245-8257.

[44] Li P, Wang GJ, Robertson TA, et al. Liver transporters in hepatic drug disposition: An update [J]. Curr Drug Metab, 2009, 10: 482-498.

[45] Rizvi SFA, Zhang H, Fang Q. Engineering peptide drug therapeutics through chemical conjugation and implication in clinics [J]. Med Res Rev, 2024, 44: 2420-2471.

[46] Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, et al. Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: Stability, bio-distribution and dosimetry [J]. Mol Imaging Radionucl Ther, 2017, 26: 62-68.

[47] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 385: 1091-1103.

[48] Patell K, Kurian M, Garcia JA, et al. Lutetium-177 PSMA for the treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer: A systematic review [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2023, 23: 731-744.

[49] Zhou JP, Xieraili W, Du F, et al. Clinical application progress of ^{18}F-FDG PET/CT dynamic imaging in lung cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging (中华核医学与分子影像杂志), 2025, 45: 48-52.

[50] Sunderland JJ, Ponto LB, Capala J. Radiopharmaceutical delivery for theranostics: Pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Semin Radiat Oncol, 2021, 31: 12-19.

[51] Hardiansyah D, Kletting P, Begum NJ, et al. Important pharmacokinetic parameters for individualization of ^{177}Lu-PSMA therapy: A global sensitivity analysis for a physiologically-based pharmacokinetic model [J]. Med Phys, 2021, 48: 556-568.

[52] Hardiansyah D, Patrianesha BB, Shi K, et al. An overview of physiologically based pharmacokinetic and population pharmacokinetic models: Applications to radiopharmaceutical therapies for analysis and personalization [J]. PET Clin, 2026, 21: 89-100.

[53] Pröfrock D, Prange A. Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) for quantitative analysis in environmental and life sciences: A review of challenges, solutions, and trends [J]. Appl Spectrosc, 2012, 66: 843-868.

[54] Huang J, Hu X, Zhang J, et al. The application of inductively

coupled plasma mass spectrometry in pharmaceutical and biomedical analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40: 227-234.

[55] Mittal M, Kumar K, Anghore D, et al. ICP-MS: Analytical method for identification and detection of elemental impurities [J]. Curr Drug Discov Technol, 2017, 14: 106-120.

[56] Klika KD, Han J, Busse MS, et al. Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS): An emerging tool in radiopharmaceutical science [J]. J Am Chem Soc, 2024, 146: 30717-30727.

[57] Wallimann RH, Schindler P, Hensinger H, et al. Inductively coupled plasma mass spectrometry-a valid method for the characterization of metal conjugates in view of the development of radiopharmaceuticals [J]. Mol Pharm, 2023, 20: 2150-2158.