·新药注册与审评技术·

放射性核素偶联药物的核素选择、偶联策略与质控差异的药学考量

戴逸飞,谢雨佳,姜　涛,涂志军,王明宏,任　峰*
(国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心,上海 201210)

[摘要]　放射性核素偶联药物(radionuclide drug conjugates,RDC)凭借精准靶向与放射性杀伤能力,在核医学领域中展现出巨大潜力。本文全面综述了 RDC 中放射性核素的选择依据、放射性核素与靶向配体的多种偶联策略,并深入探讨了不同核素的质控差异,旨在为 RDC 的药学研究和审评提供参考,助力其在更多疾病中实现精准诊疗一体化。

[关键词]　放射性核素偶联药物;偶联策略;质量控制;药学研究
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)11-1138-07

Radionuclide selection, conjugation strategies, and CMC considerations for quality control differences in radionuclide drug conjugates

DAI Yi-fei, XIE Yu-jia, JIANG Tao, TU Zhi-jun, WANG Ming-hong, REN Feng*
(*Yangtze River Delta Branch Center for Drug Evaluation and Inspection of the National Medical Products Administration, Shanghai* 201210, *China*)

[**Abstract**]　Radionuclide drug conjugates (RDCs) have shown great potential in the field of nuclear medicine due to their precise targeting and radioactive killing capability. This article comprehensively reviews the selection criteria of radionuclides in RDCs and various conjugation strategies between radionuclides and targeting ligands, and provides an in-depth discussion on the differences in quality control for different radionuclides, aiming to provide a reference for the pharmaceutical research and evaluation of RDCs, and help realize their integrated precision diagnosis and treatment in more diseases.

[**Key words**]　radionuclide drug conjugates; conjugation strategy; quality control; pharmaceutical research

20 世纪 40 年代初,碘-131(^{131}I)首次被用于治疗甲状腺疾病,由此拉开了核医学的序幕[1]。研究者通过将放射性核素与介导靶向定位作用的配体(如单抗、多肽和小分子)偶联,从而将放射性核素传递至靶细胞,用于诊断成像或治疗疾病(如肿瘤),这种放射性核素与靶向配体的偶联物被称为放射性核素偶联药物(radionuclide drug conjugates, RDC)[2]。在过去 10 年,随着点击化学和分子生物学的发展,“诊疗一体化”概念受到越来越多的关注,这也使得 RDC 成为精准医学的重要治疗策略之一,实现了从诊断到治疗的闭环[3]。目前最火爆的 RDC 是用于治疗神经内分泌瘤的^{177}Lu-DOTATATE(商品名:Lutathera)和用于治疗前列腺癌的^{177}Lu-PSMA-617(商品名:Pluvicto),均采用了同一靶向配体连接不同放射性核素的策略,可通过配套诊断药物实现诊疗一体化[4-5]。

不同于传统的外照射放疗,治疗用 RDC 能利用靶向配体的天然靶向特性,使携带的放射性核素选择性地在病灶区域释放,实现对肿瘤细胞杀伤的同时,最大限度地避免对周围健康组织的损伤[2]。目前 RDC 的研发存在诸多挑战,例如:如何找到选择

[基金项目]　长三角区域药品领域创新与高质量发展监管科学研究资助项目(24692122700)
[作者简介]　戴逸飞,男,博士,审评员,主要从事生物制品药学研究。联系电话:(021)22082295,E-mail:daiyf@ydcdei.org.cn。
[通讯作者]　*任峰,男,博士,审评员,主要从事化学药药学研究。联系电话:(021)22082293,E-mail:renf@ydcdei.org.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.11.003

性更高的靶点、如何发现性能更好的靶向配体、如何找到将核素更稳定地与靶向配体偶联的技术、如何更有效地调节核素偶联药物的体内药动学行为等，其中放射性核素的选择及放射性核素与靶向配体偶联策略是影响 RDC 产品质量和疗效的重要环节。本文主要就放射性核素的选择、放射性核素与靶向配体偶联策略及不同类别放射性核素的质控差异进行阐述，以期为 RDC 产品的药学研究提供思路。

1 放射性核素的选择

放射性核素是 RDC 的重要组成成分，其种类与特性决定了 RDC 用于诊断或治疗的有效性与安全性。根据衰变时放射粒子的差异，常将医用放射性核素分为 α 核素、β 核素和 γ 核素。不同类型放射性核素的半衰期、放射类型、射程和能量等物理化学特性各异。

1.1 α 核素及应用 α 核素释放的粒子（以下简称“α 粒子”）具有 2 个显著特点：① 具有非常高的线能量转移（linear energy transfer，LET），约 80 ~ 100 keV·μm^{-1}；② 极短的射程。在软组织中通常为 50 ~ 100 μm，约等于数个细胞直径，这决定了其可在较短距离内（1 ~ 2 个细胞直径）沉积大量能量，直接破坏肿瘤细胞 DNA 并杀死肿瘤细胞。因此，理论上 α 粒子治疗适合精确杀伤低负荷、分布局限的病灶，如血液肿瘤和某些实体瘤中的微小残留病灶或小体积的转移灶/微转移灶[2]。

常用的 α 核素有镭-223（^{223}Ra，商品名：Xofigo）、锕-225（^{225}Ac）、砹-211（^{211}At）、铋-213（^{213}Bi）等。^{223}Ra 是一种碱土金属，具有与钙相似的化学特性，会优先沉积于骨骼的矿化区域（尤其是成骨活性部位）。根据这一分布特性，^{223}Ra 已被批准用于治疗去势抵抗性前列腺癌伴症状性骨转移的患者[2]。^{225}Ac 在衰变过程中会连续释放 4 个 α 粒子，具有强大的杀伤力，但是^{225}Ac 在衰变过程中会经历一系列子体核素衰变链，包括钫-221（^{221}Fr）和^{213}Bi 等，放射性子体核素从^{225}Ac 靶向配体-螯合剂复合物上释放，则会游离于体内并重新分布到非靶组织（如肾脏和骨髓）造成非靶向毒性[6]。因此，研究人员尝试使用特殊螯合剂或纳米载体将这些衰变产物锚定在靶向部位，以提高^{225}Ac 的安全性[6]。^{211}At 的半衰期仅为 7 h，适合局部给药，以最大限度减少全身暴露并集中剂量于病灶区域，通过腔内注射、瘤内注射或术后瘤床注射等方式杀灭残余肿瘤细胞。目前，^{211}At 用于治疗胶质瘤、卵巢癌的临床试验正在开展[7-8]。

1.2 β 核素及应用 目前，β 核素是肿瘤治疗应用最多的核素类型。其特点是射程相对较长（在软组织中最大射程范围从 1 ~ 2 mm 到 > 10 mm 不等），在组织中形成“交叉火力效应”，即部分未摄取 RDC 的肿瘤细胞也会被周围摄取 RDC 的肿瘤细胞发射的 β 电离辐射杀灭，有效弥补肿瘤靶标表达不均的影响[2]。因此，β 核素适用于治疗体积大、细胞分布密集的实体瘤或弥漫性/浸润性病灶。

典型的 β 核素有^{131}I、钇-90（^{90}Y）和镥-177（^{177}Lu）。其中，^{90}Y 只释放高能 β 粒子，无伴随 γ 射线，无法直接进行 γ 显像，因此治疗前为了确定生物分布和计算剂量通常用替代核素标记相同载体进行显像，如^{90}Y 标记的抗体或多肽，一般用铟-111（^{111}In）标记相同分子进行单光子发射计算机断层扫描（single photon emission computed tomography，SPECT）显像[2]。^{131}I 可同时释放中等能量的 β 粒子和 364 keV 的 γ 射线，可同时进行治疗和成像。另外，^{131}I 可通过化学键偶联标记抗体或小分子等进行靶向治疗，例如：^{131}I-tositumomab（商品名：Bexxar）获批用于治疗 CD20 阳性滤泡性非霍奇金淋巴瘤，^{131}I-MIBG（商品名：Azedra）获批用于治疗不可手术切除、局部晚期或转移性嗜铬细胞瘤或副神经节瘤[1]。^{177}Lu 作为近年来的“明星核素”，其半衰期约 6.7 d，可发射能量适中的 β 粒子并伴随 γ 射线，因此可实现诊疗一体化[2]，已经获批上市的^{177}Lu-DOTATATE 对生长抑素受体阳性胃肠胰神经内分泌肿瘤有显著疗效[9]，而^{177}Lu-PSMA-617 的上市则显著延长了前列腺特异性膜抗原（prostate specific membrane antigen，PSMA）阳性转移性去势抵抗性前列腺癌患者的生存期[10]。

1.3 γ 核素及应用 γ 核素释放的高能量光子可穿透人体并被体外检测器捕获，因此 γ 核素被广泛用于医学影像诊断，如临床常用的 SPECT 成像和正电子发射断层成像术（positron emission tomography，PET）。γ 核素的高穿透性和低 LET 特性也决定了研究者期望的有效且安全地递送足够剂量的药物杀伤肿瘤细胞变得极为困难，所以 γ 核素通常不作为治疗性核素使用[2]。

SPECT 常用核素有锝-99m（^{99m}Tc）和碘-123（^{123}I），其中^{99m}Tc 的半衰期为 6 h，γ 光子能量为 140 keV；^{123}I 的半衰期为 13 h，γ 光子能量为 159 keV。短半衰期和发射高能量光子使得^{99m}Tc 和^{123}I 广泛应用于

检查人体心脏供血、大脑功能和肿瘤显像[6]。PET常用核素有氟-18(^{18}F)和镓-68(^{68}Ga),半衰期分别为110和68 min,衰变时发射正电子(β^+),在组织中与电子湮灭,产生2个方向相反且能量均为511 keV的γ光子。PET成像也就是通过监测511 keV光子,标记特定的生物分子(如^{18}F-FDG可追踪葡萄糖代谢、^{68}Ga-DOTATATE/DOTANOC/DOTATOC可追踪生长抑素受体表达、^{68}Ga-PSMA-11可追踪PSMA表达),达到无创、灵敏检测肿瘤病灶的目的,在肿瘤诊断、分期识别、疗效评估和复发监测中发挥重要的作用[11-12]。

2 偶联策略

RDC成功的关键在于将放射性核素高效且稳定地连接到靶向配体上。理想的偶联策略是使放射性核素在体内与靶向配体保持稳定结合,防止放射性核素在未到达作用部位前发生游离,并能最大限度地保持靶向配体分子本身所具有的靶向特异性、亲和力及良好的药动学特性。本文根据放射性核素及靶向配体结合部分的理化性质将主要的偶联策略划分为如下几种类型:① 螯合剂偶联;② 共价键标记;③ 纳米载体递送系统与预靶向。

2.1 螯合剂偶联 螯合剂偶联是金属放射性核素偶联的主要形式。金属放射性核素常以阳离子形式存在(如$^{90}Y^{3+}$、$^{177}Lu^{3+}$、$^{68}Ga^{3+}$等),难以直接连接到有机分子上,需要借助双功能螯合剂(bifunctional chelating agent,BFCA)的帮助。BFCA一端是能与金属离子牢固配位的多齿配体基团,另一端是能与载体分子反应的官能团,从而将放射金属离子与靶向配体"络合"在一起,并固定在靶向配体上[13-15]。

选用的螯合剂类型取决于金属离子的半径、电荷以及配位化学特性,其中热力学稳定性与动力学惰性被用于描述配合物形成与解离过程中的2个不同维度。热力学稳定性指配合物在给定环境中达到平衡时所具有的"能量优势"。具体而言,其是配合物与其组成离子(金属离子与配体)之间自由能差异的度量。自由能变化越负,配合物越稳定,意味着其形成反应更倾向于向产物方向进行。动力学惰性则描述配合物一旦形成后,其解离或配体交换反应发生的速率。即使一个配合物在热力学上极为稳定,如果其金属-配体键易于断裂,反应活化能低,则其动力学惰性差,可能在生理环境中因金属解离或配体交换而失去功能。反之,动力学惰性高的配合物,其金属离子难以从配体中脱离,反应活化能高,解离速率极慢,确保放射性核素在体内的长期稳定性。以镧系和锕系正三价金属(如Lu^{3+}、Y^{3+}、In^{3+}、Ac^{3+}等)为例,常用螯合剂为DTPA及其衍生物、DOTA等多齿配体[6]。其中,DTPA为开链多齿配体,分子中含有多个羧酸基团,在生理pH下呈多阴离子状态。DTPA配位动力学迅速,但形成的配合物热力学稳定性不如大环配体(如DOTA)。DOTA为大环多胺多羧酸配体,因其大环效应和预组织性,与三价镧系/锕系离子形成配合物具有很高的热力学稳定性与动力学惰性,在复杂的生理环境中极难发生金属离子解离,因此该螯合剂临床应用最为广泛[16]。^{90}Y-ibritumomab(商品名:Zevalin)中使用DTPA衍生物tiuxetan作为螯合剂,而^{177}Lu-DOTATATE中的DOTA能够为$^{177}Lu^{3+}$提供强大配位,确保放射性核素在体内结合紧密[17]。过渡金属(如Cu^{2+})常使用环状三胺类配体,如NOTA等。对于Zr^{4+}这样体积较大的离子,DTPA和DOTA螯合效率低,通常采用DFO等六齿配体螯合^{89}Zr进行免疫PET显像[18-19]。但^{89}Zr-DFO配合物存在动力学惰性不足的问题,在体内循环过程中,$^{89}Zr^{4+}$可能逐渐从DFO配体中解离或发生配体交换,导致游离的$^{89}Zr^{4+}$沉积在骨骼,造成非靶向骨摄取和本底干扰。针对这个问题,研究者开发了改良的DFO衍生物,在DFO骨架上再链接其他螯合基团(如引入羟肟酸基团)形成的八齿配体(DFO-cyclo或DFO*),这些八齿配体能充分满足Zr^{4+}(配位数为8)的配位需求,显著提高^{89}Zr配合物的动力学惰性和体内稳定性,有效减少骨摄取[20]。

总的来说,螯合剂偶联主要是根据平衡配位动力学(快速络合金属离子)和热力学稳定性(避免解离),通过合适类型的化学键将其偶联到配体上。以双功能DOTA衍生物为例,一般通过其活性官能团(如异硫氰酸酯基团、琥珀酰亚胺酯基团或马来酰亚胺基团)与配体上的伯胺基(如赖氨酸)或者巯基反应,通过形成共价键将DOTA锚定在抗体或肽上[21]。该方法不会明显影响配体的生物活性,并且普适性好(一类螯合剂可与一系列同族的金属离子配位)、配制方便。然而,这种方式也存在一定缺陷,有些螯合物容易造成整个偶联物的亲水性、负电性提高,进而影响其生物分布和药动学过程。另外,在高辐照条件下,螯合剂本身也会产生放射分解,因此在制备过程中还要加入抗氧剂进行保护。

对于大半径放射性金属(如锕系金属$^{225}Ac^{3+}$、

$^{227}Th^{4+}$等),传统螯合剂 DOTA 的配位空间不足,而新型的大环螯合剂如 macropa 具有明显优势[22]。macropa 具有大环冠醚结构及柔性吡啶羧酸侧臂,因而具有可调节的大的可变配位空间,使其适用于较大金属离子(如 Ac^{3+}、Th^{4+})的配位,对大半径金属离子具有较强的亲和力和特异性[22]。有研究报道,macropa 可温和高效地结合$^{225}Ac^{3+}$等大半径离子,且具有高体内稳定性。此外,也有研究报道 macropa 可以被衍化成含异硫氰酸酯基团(macropa-NCS)或点击化学基团(macropa-click)的双功能螯合剂,用于^{225}Ac标记抗体或小分子,在动物模型中减少了^{225}Ac子体的脱落与分散[22]。

最新开发的 macrodipa 系列螯合剂,其结构核心是一个氮杂大环,可以与结构上带有的柔性臂形成动态空腔,通过收缩/扩张适配离子尺寸,其配位空间高度灵活,可以很好地兼容尺寸差别较大的金属离子(如用于诊断的尺寸较小的$^{44}Sc^{3+}$和用于治疗的尺寸较大的$^{225}Ac^{3+}$),具有卓越的尺寸兼容性和广域螯合能力[23-24]。这些成果均表明螯合剂技术仍在不断发展,可以很好地满足新型放射核素的需求。总之,通过筛选 BFCA 并优化配体连接位点,螯合剂偶联策略可以使 RDC 制剂具备良好的体内稳定性与靶向特性,是目前放射性药物开发最主要也是最重要的发展方向。各螯合剂结构示意图见图 1。

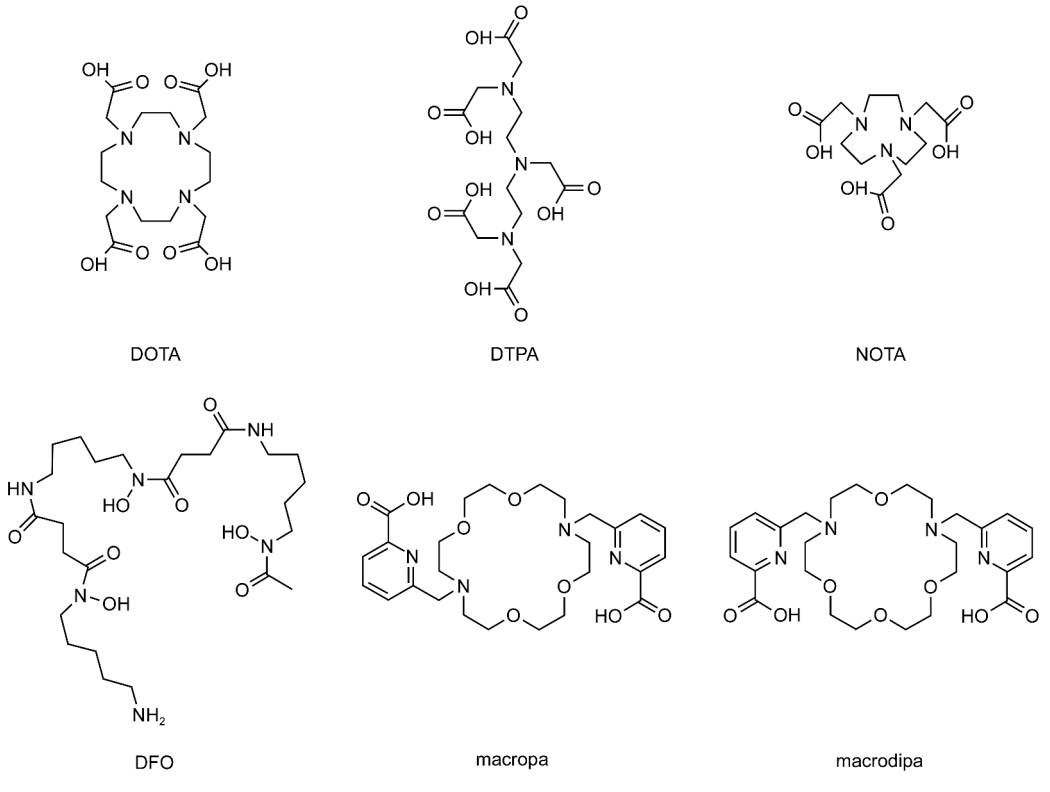


图 1 螯合剂结构示意图

2.2 共价键标记 对于放射性卤素(如^{131}I、^{125}I、^{123}I、^{211}At)和某些非金属核素(如^{18}F),通常采用共价键标记法,即以共价的方式将放射性核素连接到相应的靶分子结合位点,一般不具有复杂的配位化学。

碘标记是共价键标记最成熟的方法。酪氨酸的苯酚环和组氨酸的咪唑环具有芳香性,能够发生亲电取代反应,氧化产生的活性碘可以取代芳环上的氢原子,形成稳定的碘代芳香环[25]。Iodogen 法利用固相氧化剂 Iodogen 在温和条件下将 I^- 氧化成活性碘物种,后者随即与溶液中的蛋白质(靠近管壁的酪氨酸/组氨酸残基)发生亲电取代反应,实现标记[25]。例如:^{131}I 标记抗体 Bexxar 就是通过氧化剂介导(如 Iodogen 或氯胺-T)的直接碘化实现[26]。小分子药物间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine,MIBG)因自身含有碘元素,可通过交换反应将冷碘替换为^{131}I,从而制成治疗剂[26]。与碘同族的^{211}At同样能够借助芳香亲电取代或使用含硼/硅前体的间接

标记方法(如硼砹交换、硅烷基砹前体法)实现与抗体片段或小分子的共价键连接,进而在 α 疗法中发挥重要作用[27]。

共价标记展现出很多优势,通常不会改变配体的相对分子质量,也不会带来新的配位结构,标记后与原来的结构相似,可以保持原有的生物活性和药动学特征。例如:抗体以^{131}I 进行标记后,在体内的反应与没有标记的抗体反应相似,只是代谢时会将碘从酪氨酸中脱落下来并聚在甲状腺[28],需要采取措施提前阻断甲状腺对碘的摄取。另外,共价标记的反应很多都可以在温和条件下快速完成,有利于生产半衰期短的核素制剂。

但共价标记也有其缺点,如放射性卤素标记物有脱卤化作用,会使游离的放射性核素释放出来。因此,需注意优化共价标记位点(如优先选择酪氨酸而不是组氨酸位点)或设计代谢更稳定的标记前体或连接子[28]。此外,有些小分子引入放射原子后可能由于其构象或性质改变而受到影响。^{211}At 的砹碳键较弱,在体内会有部分解离,所以研究利用砹代苯硼酸前体(硼砹交换)得到砹标记稳定的前体[27]。

综上所述,理论上共价键标记可以应用于不同大小的靶向分子,除了小分子药物和多肽外,还有抗体片段和全长抗体。然而对于全长抗体等大分子配体,共价键直接碘标记会因脱碘导致游离的放射性碘的释放和甲状腺及胃等非靶向组织的积累,限制了其治疗应用且容易带来更大的毒性[29]。因此,该策略应用在小分子或短肽 RDC 上相对更加成熟、广泛。

2.3 纳米载体递送系统与预靶向策略 相较于常规螯合或共价偶联策略,纳米载体(如纳米抗体、脂质体、聚合物胶束)在放射性核素的偶联与递送方面存在巨大潜力,兼具高组织穿透性和低肾脏清除率的优势,可以为核素难以稳定结合或特殊放射性核素使用需要等提供新的解决方案。

将 α 或 β 放射性核素包裹在脂质纳米粒与高分子纳米载体中,可借助增强的通透性和滞留效应被动靶向富集于肿瘤组织,进一步在载体表面修饰靶向配体,还能实现主动靶向。利用叶酸受体靶向的脂质体包封^{177}Lu,成功实现卵巢癌模型靶向治疗,提升疗效并降低不良反应[30]。放射性胶体和微球作为纳米/微米载体的特殊形式,在临床应用中已崭露头角,如^{90}Y 树脂微球和玻璃微球被广泛应用于肝肿瘤的经肝动脉射频栓塞(transarterial radioembolization,TARE)治疗,直径约 20 ~ 30 μm 的微球能精准将^{90}Y 送达并滞留在肿瘤血管内,实现高剂量内照射,相关产品 SIR-Spheres 已获临床批准并投入使用[31]。^{166}Ho-PLLA 微球同样用于 TARE 治疗,且具备磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)可视性优势[32]。此外,生物大分子载体也得到充分利用,如通过放射性碘或^{188}Re 标记白蛋白纳米颗粒用于肿瘤或关节滑膜局部治疗;将^{131}I 掺杂入金纳米粒,借助金与肿瘤亲和肽的结合实现靶向递送[33]。

子体逸出是^{225}Ac 这类 α 链式衰变核素面临的难点。有研究者将衰变核素封装于纳米胶囊、沸石、纳米胶束等多孔载体中,通过物理限制控制来自衰变的子核素,即便^{225}Ac 在 α 衰变的瞬间产生巨大的冲能释放,子体依旧无法从载体中游离出来进入正常组织,有效降低了辐射损伤非靶标组织的可能性[34]。

预靶向(pretargeting)即将靶向配体和放射性核素分批注入体内进行连接,是一种新型偶联技术。先在体内给予无放射性的生物大分子(抗体/生物大分子寡聚物),使其在肿瘤部位优先结合,待体内未结合的生物大分子清除后,再给予放射性核素负载的小分子探针,使其通过亲和反应或高亲和力的点击反应与体内的生物大分子偶联,将放射性核素靶向定位于肿瘤部位[35]。该方法中小分子放射性核素从体内快速清除,可以减少对非靶组织的辐射暴露,因而肿瘤与周围正常组织的放射性对比更明显。

3 不同类型放射性核素的质控差异

不同衰变类型和物理特性的放射性核素在 RDC 中应用时对质量控制提出了不同要求,主要体现在检测方法选择、稳定性挑战和辐射安全处理等方面。以下针对 α、β、γ 这 3 类放射性核素的质控差异进行阐述。

3.1 α 核素的质控要求 α 核素在衰变过程中会产生一系列子体核素,如^{225}Ac 在衰变为^{209}Bi 稳态核素过程中会产生 2 ~ 4 个 α 粒子,若不将其固定则会游离出来并损伤非靶器官,增加不必要的辐射风险。因此在质控过程中,需监测放射性核素纯度随时间变化情况,通过检测溶液中游离的子体核素情况验证螯合剂的性能。此外,α 粒子穿透能力较弱,无法使用传统的薄层色谱(thin layer chromatography,TLC)扫描仪检测,一般使用其伴随射线(如^{225}Ac 衰变链过程中^{213}Bi 释放的 γ 射线)或者使用衰变子体的信号进行放射化学纯度(radiochemical purity,RCP)检

测[36]。对于高活度 α 核素制剂,由于粒源能量沉积更集中,辐射化学降解效应更显著,RCP 衰变迅速,质控中需要在原液生产中加入更高浓度的抗氧剂才能有效保证其稳定性。同时,α 核素的纯度也要加以关注,以保证制品中不含过量的长寿命 γ 放射性成分,从而降低额外的人员辐射剂量。对于操作防护,α 粒子虽然射程短,但其衰变伴随 γ 射线或 X 射线产生,需要注意对于防护器具污染程度的检测。因此对 α 核素偶联药物的质控应同时从药物稳定性、放射化学纯度、核素纯度、抗氧化防护、人员防护等多方面进行综合考虑,最大限度保证药物的质量和安全性。

3.2 β 核素的质控要求 部分 β 核素在衰变的同时会发出 γ 射线(如 ^{131}I 的 364 keV γ 射线和 ^{177}Lu 的 208 keV γ 射线),而纯 β 核素(如 ^{90}Y)无高能 γ 射线,这些因素决定了 β 核素的质控方法会有所不同。例如:^{131}I、^{177}Lu 等有 γ 射线的 β 核素进行 RCP 测定时通常采用 TLC-γ 扫描或 HPLC-γ 扫描,而 ^{90}Y 等纯 β 发射体一般采用 Cerenkov 辐射、液体闪烁计数和切条并计算总活度差等方法,其中最准确的方法是 HPLC 联合液闪检测器[37]。质控中还应注意 β 核素偶联药物的稳定性(尤其是 ^{131}I 等半衰期较长的 β 核素),通过加入抗氧剂、低温避光处理等方法,确保在有效期末 RCP 可达标[37]。此外,因 ^{90}Y 等高能 β 粒子与高原子序数(Z)材料反应会产生 X 射线,应采用低原子序数屏蔽材料并校正背景信号,操作人员应注意佩戴防护用品[38]。β 核素还有可能混有 ^{177m}Lu 或 ^{90}Sr 等放射性杂质[38],需要对放射核素纯度进行严格质控,确保其符合要求。

3.3 γ 核素的质控要求 γ 核素的质控特征为穿透性强且检测方式简单。^{99m}Tc、^{123}I、^{67}Ga、^{111}In 等核素用 SPECT 显像,^{131}I、^{153}Sm 等核素兼具治疗功能。因 γ 射线的穿透性很强,在制备核素和质量控制时对环境和人员自身的辐射较高,因此防护措施应做到位[39]。γ 核素在质控方面的 RCP 检测相对简单,大部分检测设备(剂量仪、γ 计数器、TLC 扫描仪等)都是针对 γ 检测设计,灵敏度很高,能够对各组分放射性进行记录。由于 γ 核素质控分析误差相对较小,同时检测方法相对简单,很多中心尝试开发诊疗一体化 RDC 治疗药物,即用 γ 核素验证标记进行诊断,再用 α 或 β 核素进行治疗,这也反映了 γ 标记物质控简便的优点。在稳定性及储存方面,γ 显像剂因半衰期短(^{99m}Tc 为 6 h,^{123}I 为 13 h),对稳定性要求不高,只须确保 RCP 在有效期的数小时内不出现急剧下降即可。含有 ^{99m}Tc 的药盒稳定性较好,室温下放置可在数小时甚至十几小时内保持稳定,临床中可用于多个患者[40]。然而,^{111}In 标记抗体等 γ 制剂具有较长的半衰期(2.8 d),需要和 β 核素一样抗氧化并对稳定性进行跟踪。辐射安全和操作方面,实验室内需要有合适的铅防护措施,尽量降低质控操作人员受照剂量,计量和取样时应尽可能使用镊子、自动取样器等远端工具,避免用手接触样品[39]。工作人员佩戴个人剂量计,并定期监测工作场所辐射水平。此外,由于 γ 核素对于精密仪器存在一定的本底干扰,故实验室的布局要科学,将高活度操作区与精密检测区分开,在质控中执行放射性物品管理制度,防止 γ 射线污染扩散,如每次操作后进行工作台面及废物的放射性监测,并及时处理被污染的包装物和容器等。

将不同放射性核素的质控情况进行对比发现,对于 α 核素,要求重点做好螯合与子体控制,对稳定性要求较高;对于 β 核素,要求做好纯 β 检测与次级射线检测;对于 γ 核素,要求做好简化检测与辐射防护。因此,质控人员需要明确所用核素的衰变特点,因地制宜地做好质控方案设计工作,确保不同类型 RDC 药品无论在质量还是安全性方面都可以满足临床应用标准。

4 结语

RDC 具有靶向精准和放射性杀伤的独特优势,在核医学领域有广泛的应用前景。从最初的放射性碘治疗甲状腺疾病到目前多种诊断与治疗性 RDC 产品的获批上市,发展历程令人瞩目,然而核素的选择、偶联策略的优化及核素的质控等依然是其研发过程中的关键。本文从不同放射性核素特点、偶联策略多样化及不同核素质控差异等方面进行综述,以期为 RDC 的药学研究开发奠定基础。随着技术的发展和临床的需求增加,RDC 有望在更多疾病中实现精准诊疗一体化,从而为患者提供更安全、更高效的治疗新选择。

[参 考 文 献]

[1] HERTZ B, WATABE T, BAUM RP. Celebrating 80 years anniversary of radioiodine for use in thyroid cancer and perspectives for theranostics[J]. *Ann Nucl Med*, 2022, 36(12): 1007-1009.

[2] LEPAREUR N, RAMÉE B, MOUGIN-DEGRAEF M, *et al*. Clinical advances and perspectives in targeted radionuclide therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1733.

[3] SHAH HJ, RUPPELL E, BOKHARI R, *et al*. Current and up-

coming radionuclide therapies in the direction of precision oncology: a narrative review[J]. *Eur J Radiol Open*, 2023, 10: 100477.
[4] HENNRICH U, KOPKA K. Lutathera®: the first FDA- and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(3): 114.
[5] KEAM SJ. Lutetium Lu_{177} vipivotide tetraxetan: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2022, 26(4): 467-475.
[6] 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(10): 3062.
[7] WANG XD, MA WZ, LIU WH, *et al*. Construction and preclinical evaluation of ^{211}At labeled anti-mesothelin antibodies as potential targeted alpha therapy drugs[J]. *J Radiat Res*, 2020, 61(5): 684-690.
[8] RONCALI L, MARIONNEAU-LAMBOT S, ROY C, *et al*. Brain intratumoural astatine-211 radiotherapy targeting syndecan-1 leads to durable glioblastoma remission and immune memory in female mice[J]. *EBioMedicine*, 2024, 105: 105202.
[9] STROSBERG J, EL-HADDAD G, WOLIN E, *et al*. Phase 3 trial of ^{177}Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135.
[10] 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(12): 1091-1103.
[11] JACOBSON O, KIESEWETTER DO, CHEN XY. Fluorine-18 radiochemistry, labeling strategies and synthetic routes[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(1): 1-18.
[12] VELIKYAN I. 68Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship[J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 12913-12943.
[13] HERRMANN K, SCHWAIGER M, LEWIS JS, *et al*. Radiotheranostics: a roadmap for future development[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): e146-e156.
[14] MARCU L, BEZAK E, ALLEN BJ. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: *in vitro*, *in vivo* and clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123: 7-20.
[15] ALLEN BJ, HUANG CY, CLARKE RA. Targeted alpha anticancer therapies: update and future prospects[J]. *Biologics*, 2014, 8: 255-267.
[16] BARANYAI Z, TIRCSÓ G, RÖSCH F. The use of the macrocyclic Chelator DOTA in radiochemical separations[J]. *Eur J Inorg Chem*, 2020, 2020(1): 36-56.
[17] OSTUNI E, TAYLOR MRG. Commercial and business aspects of alpha radioligand therapeutics[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 9: 1070497.
[18] TANG Y, HU YJ, LIU WH, *et al*. A radiopharmaceutical [^{89}Zr]Zr-DFO-nimotuzumab for immunoPET with epidermal growth factor receptor expression *in vivo*[J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 70: 23-31.
[19] PANDYA DN, BHATT N, YUAN H, *et al*. Zirconium tetraazamacrocycle complexes display extraordinary stability and provide a new strategy for zirconium-89-based radiopharmaceutical development[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(3): 2309-2314.
[20] RAAVÉ R, SANDKER G, ADUMEAU P, *et al*. Direct comparison of the *in vitro* and *in vivo* stability of DFO, DFO* and DFOcyclo* for ^{89}Zr-immunoPET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(9): 1966-1977.
[21] HEPPELER A, FROIDEVAUX S, EBERLE AN, *et al*. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides[J]. *Curr Med Chem*, 2000, 7(9): 971-994.
[22] HU AH, WILSON JJ. Advancing chelation strategies for large metal ions for nuclear medicine applications[J]. *Acc Chem Res*, 2022, 55(6): 904-915.
[23] HU AH, ALUICIO-SARDUY E, BROWN V, *et al*. Py-macrodipa: a Janus Chelator capable of binding medicinally relevant rare-earth radiometals of disparate sizes[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(27): 10429-10440.
[24] HU AH, SIMMS ME, KERTESZ V, *et al*. Chelating rare-earth metals (Ln^{3+}) and $^{225}Ac^{3+}$ with the dual-size-selective macrocyclic ligand Py_2-macrodipa[J]. *Inorg Chem*, 2022, 61(32): 12847-12855.
[25] SURYA PRAKASH GK, MATHEW T, HOOLE D, *et al*. N-halosuccinimide/BF_3-H_2O, efficient electrophilic halogenating systems for aromatics[J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(48): 15770-15776.
[26] PETROV SA, YUSUBOV MS, BELOGLAZKINA EK, *et al*. Synthesis of radioiodinated compounds. classical approaches and achievements of recent years[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13789.
[27] GAO J, LI M, YIN JJ, *et al*. The different strategies for the radiolabeling of [^{211}At]-astatinated radiopharmaceuticals[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(6): 738.
[28] BACHER K, BRANS B, MONSIEURS M, *et al*. Thyroid uptake and radiation dose after ^{131}I-lipiodol treatment: is thyroid blocking by potassium iodide necessary?[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2002, 29(10): 1311-1316.
[29] ZHANG L, LI Z, ZHANG M, *et al*. Advances in the molecular mechanism and targeted therapy of radioactive-iodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(9): 258.
[30] DIN FU, AMAN W, ULLAH I, *et al*. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 7291-7309.
[31] SCHÖNHERR J, SEIFERT P, GÜHNE F, *et al*. Transarterial radioembolization (TARE) in patients with hepatocellular carcinoma: a comparison of palliative with bridging-to-transplant concepts[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(1): 235.
[32] COLLETTE B, MANNIE-CORBISIER M, BUCALAU AM, *et al*. Impact of scatter correction on personalized dosimetry in selective internal radiotherapy using ^{166}Ho-PLLA: a single-center study including Monte-Carlo simulation, phantom and patient imaging[J]. *EJNMMI Phys*, 2024, 11(1): 33.
[33] SALIH S, ALKATHEERI A, ALOMAIM W, *et al*. Radiopharmaceutical treatments for cancer therapy, radionuclides characteristics, applications, and challenges[J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5231.
[34] MDANDA S, NGEMA LM, MDLOPHANE A, *et al*. Recent innovations and nano-delivery of actinium-225: a narrative review[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1719.
[35] HOOIJMAN EL, RADCHENKO V, LING SW, *et al*. Implementing Ac-225 labelled radiopharmaceuticals: practical considerations and (pre-) clinical perspectives[J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2024, 9(1): 9.
[36] HOOIJMAN EL, CHALASHKAN Y, LING SW, *et al*. Development of [^{225}Ac]Ac-PSMA-I&T for targeted alpha therapy according to GMP guidelines for treatment of mCRPC[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 715.
[37] LARENKOV A, MITROFANOV I, PAVLENKO E, *et al*. Radiolysis-associated decrease in radiochemical purity of ^{177}Lu-radiopharmaceuticals and comparison of the effectiveness of selected quenchers against this process[J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1884.
[38] ZHOU Z, REN H, ZHOU L, *et al*. Recent development on determination of low-level ^{90}Sr in environmental and biological samples: a review[J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 90.
[39] FUNEH CN, BRIDOUX J, ERTVELDT T, *et al*. Optimizing the safety and efficacy of bio-radiopharmaceuticals for cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1378.
[40] KARAGEORGOU MA, BOUZIOTIS P, STILIARIS E, *et al*. Radiolabeled iron oxide nanoparticles as dual modality contrast agents in SPECT/MRI and PET/MRI[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2023, 13(3): 503.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025-08-26