

中国放射性药物的发展现状及趋势

杜进^{1,2,3}, 黄旭虎^{2,3,4}, 宋志浩^{2,3,4}, 马承伟^{2,3,4}, 李洪玉^{2,3,4}

(1. 中国同辐股份有限公司, 北京 100089; 2. 国家原子能机构核技术(放射性药物工程转化)研发中心, 北京 102413;
3. 中核集团放射性药物工程技术研究中心, 北京 102413; 4. 原子高科股份有限公司, 北京 102413)

摘要: 放射性药物是核医学发展的重要内容和精准医学的基石, 为疾病的早期诊断、及时治疗提供了新的手段和途径。2021年6月, 国家原子能机构、科技部、国家药品监督管理局等八部委发布《医用同位素中长期发展规划(2021—2035年)》(简称规划), 对中国放射性药物的产业发展起到积极的推动作用, 具有重要意义。本文主要综述规划发布以来我国医用同位素制备的研究进展以及在我国开展临床试验研究的新型放射性药物的最新进展, 总结了我国放射性药物的申请和审批现状, 并对放射性药物未来的发展方向提出了建议。

关键词: 医用同位素; 放射性药物; 发展现状; 趋势

中图分类号: TL99; R816

文献标志码: A

文章编号: 1000-6931(2024)S2-0231-10

doi: 10.7538/yzk.2024.youxian.0400

Current Status and Future Perspective of Radiopharmaceuticals in China

DU Jin^{1,2,3}, HUANG Xuhu^{2,3,4}, SONG Zhihao^{2,3,4}, MA Chengwei^{2,3,4}, LI Hongyu^{2,3,4}

(1. China Isotope & Radiation Corporation, Beijing 100089, China; 2. CAEA Center of Excellence on Nuclear Technology Applications for Engineering and Industrialization of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;
3. CNNC Engineering Research Center of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;
4. HTA Co., Ltd., Beijing 102413, China)

Abstract: The radiopharmaceutical is an essential component of nuclear medicine and serves as one of the cornerstones for molecular imaging and precision medicine, which provides new means and approaches for early diagnosis and treatment of diseases. The *Mid- and Long-term Development Plan (2021-2035) for Medical Isotopes (Plan for short)* was jointly issued by eight state departments including the China Atomic Energy Authority, the Ministry of Science and Technology and the National Medical Products Administration in June 2021, which plays a positive role in promoting the development of the radiopharmaceutical industry in China. In this paper, the latest development in the new technologies and the construction of mass production capacity of medical radioisotopes and the latest progress in the clinical translation of radiopharmaceuticals especially for those that have already been conducted clinical trial studies since the release of the *Plan* were summarized. The new progress has been made in the development of new technologies and the construction of mass production capacity by using reactors and accelerators to produce medical radioisotopes such as ⁹⁹Mo, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁴Cu, ¹⁰³Pd, ¹²³I, ⁸⁹Zr, ²²⁵Ac, etc. In recent years, with the support of national policies, the explosive progress

has been made in the research and development, clinical translation of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. The radiopharmaceuticals developed and under clinical translation in China are mainly concentrated in the following categories: 1) central nervous system radiotracers for β -amyloid plaques; 2) tumor imaging agents including novel PSMA, FAP, HER2, PD-L1 targeted radiotracers, dual target radiotracers targeting $\alpha_V\beta_3$ -GRPR, $\alpha_V\beta_3$ -FAP, $\alpha_V\beta_3$ -CD13 etc., boramino acids based radiotracers, and antibody such as Claudin18.2 based radiotracers; 3) theranostic radiopharmaceuticals including $Al^{18}F$ -PSMA-Q/ $[^{177}Lu]Lu$ -PSMA-Q for prostate cancer and $^{68}Ga/^{177}Lu$ -DOTA-IBA for tumor bone metastasis; 4) ^{211}At and ^{225}Ac -labelled radiopharmaceuticals for tumor targeted alpha therapy. Meanwhile, the current status of radiopharmaceuticals under clinical trial, registration and marketing authorization application in China was also briefly introduced. Multiple radiopharmaceuticals targeting SSTR2, PSMA, FAP are currently undergoing clinical trial studies. Finally, the future perspective and suggestions for the research and development of radiopharmaceuticals in China are discussed.

Key words: medical radioisotope; radiopharmaceuticals; current status; future perspective

放射性药物广泛应用于肿瘤、心血管及神经系统等疾病的诊治,是核医学发展的重要内容和精准医学的基石,也是我国健康中国建设的重要保障,为疾病的早期诊断、及时治疗提供了新的手段和途径。

中国放射性药物的研制始于20世纪50年代,经过半个多世纪的发展,取得了长足的进步,形成了研发、生产、销售与应用一体的全产业链体系,市场规模也不断壮大。截至目前,已有近40种放射性药品经国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,涉及 $^{99}Tc^m$ 、 ^{18}F 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{153}Sm 、 ^{90}Y 等10种放射性核素。但在中国生产与供应的放射性药品涉及的核素及药品种类仍较少,尚不能完全满足临床核医学的使用要求。根据最新发布的核医学普查数据^[1],目前骨闪烁扫描($^{99}Tc^m$]Tc-MDP)占SPECT诊断显像的60%,而97%的PET显像使用 $[^{18}F]F$ -FDG;排名前三的放射性核素治疗是甲状腺功能亢进症 ^{131}I ($Na^{131}I$)治疗、骨转移癌 ^{89}Sr ($^{89}SrCl_2$)治疗、分化型甲状腺癌 ^{131}I ($Na^{131}I$)治疗。

2021年6月,国家原子能机构、科技部、NMPA等八部委发布了《医用同位素中长期发展规划(2021—2035年)》(简称规划),规划部署了包括放射性药物在内医用同位素相关产业发展的重点任务,旨在推进新型放射性药物研发、加快实现医用同位素自主生产供应、推广放射性药物临床应用等,对推动中国放射性药物的产业发展具有重要意义,并已显现出巨大的影响力和积极的

推动作用。

本文主要综述规划发布以来中国医用同位素和放射性药物研发及转化的最新进展,并对放射性药物未来的发展方向提出建议。

1 医用同位素研制进展

随着规划的发布,我国医用放射性同位素自主研发进入了良性发展阶段,利用反应堆和加速器制备医用核素如 ^{99}Mo 、 ^{177}Lu 、 ^{64}Cu 、 ^{103}Pd 、 ^{123}I 、 ^{89}Zr 、 ^{225}Ac 等,在新技术开发及批量化生产能力建设方面均取得了新的进展。

1.1 反应堆产医用同位素

^{99}Mo 是 $^{99}Tc^m$ 的母体核素和 $^{99}Tc^m$ 发生器的原料,主要通过反应堆、加速器和中子发生器制备。邹正宇等^[2-3]以尽量减少燃料损失为前提,开发了一种核电站商用重水堆生产无载体 ^{99}Mo 的方法。陈德胜^[4]研究了利用质子诱发天然铀裂变,并用干法分离 ^{99}Mo 的方法。此外,研究人员还开发了加速器直接制备 $^{99}Tc^m$ 的方法^[5-6]。

^{177}Lu 现已成为目前最受瞩目的治疗用核素,其制备技术的发展也日益成熟。中国同辐股份有限公司(CIRC)控股子公司成都中核高通与德国ITM集团合作,实现了GMP级无载体 ^{177}Lu 的量产,预计2024年可实现国内市场供应。 ^{176}Yb 是反应堆制备无载体 ^{177}Lu 的重要原料,徐昆等^[7]通过自主研发关键技术,采用电磁法首次分离制备出丰度大于99%、纯度大于99.5%的 ^{176}Yb 同位素;核工业理化工程研究院在国际上首次采用先进工

艺成功生产出高丰度克量级 ^{176}Yb 同位素产品,且预计到2025年能够形成百克量级的年生产能力,有望实现该原料的自主可控。

中国工程物理研究院(CAEP)首次实现 $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ 辐照靶料中 ^{160}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{161}Dy 的同步分离以及居里级以上无载体 ^{161}Tb 核素的国产化制备,填补了国内在该领域的空白^[8-10]。中国核动力研究设计院(NPIC)通过反应堆辐照生产的首批国产化 ^{89}Sr 产品已正式交付用户,标志着我国已具备 ^{89}Sr 的供货能力。2022年,首批商用堆 ^{14}C 辐照生产靶件在秦山核电入堆,预计可在2024年开始向市场供应 ^{14}C 。

1.2 加速器产医用同位素

原子高科股份有限公司基于Cyclone-30加速器,开发了多个核素的批量化生产工艺。 ^{64}Cu 已实现批量制备及市场供应;马承伟等^[11-12]攻克了脉冲电镀法制备厚铯靶的工艺,建立了放射性核纯度大于99.9%、批产能大于37 GBq的 ^{103}Pd 生产工艺;温凯等^[13]设计开发了新型硬币靶,装配钷箔后,采用质子束流辐照2~4 h, ^{89}Zr 批产量可达5 GBq,并实现了自动化生产。

基于国产100 MeV回旋加速器,刘志博等^[14]在国内首次成功制备和分离了 ^{225}Ac ;吕银龙等^[15]设计了 ThO_2 粉末靶辐照装置,采用2 μA 质子束流进行 ^{225}Ac 的制备,实现了质子束流强度间接测量、靶件温度实时监测、压缩空气冷却靶件的功能,化学处理后得到 ^{225}Ac 的活度为 2.29×10^7 Bq。

张圈世等^[16]通过电子束辐照韧致辐射转换靶产生的X射线光子束,通过照射 ^{46}Ti 靶或富集 ^{46}Ti 靶,得到了无载体 ^{47}Sc ,并实现了规模化生产。

2 放射性药物研究进展

规划发布后,我国放射性药物呈现井喷式发展的态势,无论是新靶点和新技术的探索还是药物的注册研究,都具有新颖及多样化的特点,创新性及自主可控技术的开发成果显著。已有学者对我国放射性药物近年来的研究进展进行了系统的综述^[17-18],本文着重介绍规划发布后在我国开展临床试验研究的新型放射性药物的最新进展。

2.1 中枢神经系统(CNS)显像剂

$\text{A}\beta$ 斑块被认为是阿尔茨海默症(AD)早期诊断的重要靶点。王辉等^[19]合成了一种新型 $\text{A}\beta$ 示

踪剂 ^{18}F DRKXH1,结果显示,AD患者的皮质区域摄取较高,而健康对照受试者的摄取率较低,表明该示踪剂的灵敏度较高。崔孟超等^[20]设计开发的双胍类化合物 ^{18}F Florbetazine具有全新的分子结构,与同类显像剂相比具有更优异的药代动力学性质(包括非人灵长类动物体内较高的初始脑摄取和较快的脑清除速率)、更低的脑白质非特异和更高的亲和力,该药物已联合HTA进行转化,目前处于I期临床阶段。

2.2 PSMA靶向药物

前列腺特异膜抗原(PSMA)在大多数前列腺癌(PCa)细胞表面及其转移灶过度表达,已成为PCa的重要诊疗靶点。

张锦明等^[21]开发了6种新型PSMA示踪剂,其中, ^{68}Ga][Ga-PSMA-Q的肿瘤/肌肉比高于 ^{68}Ga][Ga-PSMA-617。随后,又对 Al^{18}F -PSMA-Q^[22]和 ^{177}Lu][Lu-PSMA-Q^[23]进行了研究,结果显示,二者分别在PCa成像和治疗方面表现出很大的潜力。

杨兴等^[24]开发了一系列草酰二氨基丙酸-尿素(ODAP-Urea)PSMA配体,以改善PSMA靶向药物的药代动力学特性,降低唾液腺摄取,并从中筛选出与PSMA具有高亲和力的亲水性示踪剂 ^{68}Ga][Ga-P137。初步人体研究显示, ^{68}Ga][Ga-P137与 ^{68}Ga][Ga-PSMA-617在正常组织的分布基本一致,但膀胱蓄积较低。

宋少莉等^[25]开发了通过肝胆和肠道排泄的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的PSMA示踪剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$][Tc-HYNIC-PSMA-XL-2,并通过初步临床研究证明了其安全性和有效性。

郭志德等^[26]开发了一种新的基于白蛋白结合基团伊文思蓝(EB)的衍生化PSMA化合物 ^{177}Lu][Lu-LNC1003,与 ^{177}Lu][Lu-PSMA-617相比,其具有更高的PSMA靶向能力,肿瘤摄取和治疗效果显著提高。

2.3 FAP靶向显像剂

成纤维细胞激活蛋白(FAP)为II型跨膜丝氨酸蛋白酶,高表达于许多上皮性肿瘤相关成纤维细胞和以间质组织活化为特征的病变组织中,而在正常组织、良性肿瘤间质中则无表达或表达较低,因此成为放射性药物研发的热门靶点。

德国海德堡大学基于FAP抑制剂(FAPI)

UAMC1110 的结构开发了一系列可用于放射性核素标记的 FAPI 类小分子,且均获得良好的肿瘤靶向效果。国内研究人员基于海德堡大学开发的 FAPI 分子,优化了显像剂的结构,并探索了包括白蛋白结合、多聚体等治疗药物的优化策略,获得了众多显像或治疗效果显著增强的药物分子。

张俊波等^[27]设计合成了 [⁹⁹Tc^m]Tc-DP-FAPI,并在 4 名健康志愿者和 3 名胃肠道肿瘤患者中进行了首次人体试验,揭示了其潜在的临床应用价值。

基于 FAPI-42,唐刚华等^[28]设计了 [¹⁸F]AIF-P-FAPI,在鼻咽癌患者的初步诊断应用中,[¹⁸F]AIF-P-FAPI 和 [¹⁸F]FDG PET/CT 对原发性肿瘤和淋巴结转移病灶的显像效果相当。

基于 FAPI-04,贾兵等^[29]开发了 ⁹⁹Tc^m-HFAPi,在乳腺癌患者中进行的初步临床研究表明,⁹⁹Tc^m-HFAPi 在淋巴结转移病灶的检测方面较 ¹⁸F-FDG 更具优势,有助于治疗策略的改善。

基于 FAPI-46,张现忠等^[30]设计了一种 ⁶⁸Ga 标记的 FAPI-46 二聚体 ⁶⁸Ga-DOTA-2P(FAPI)₂,3 名癌症患者的 PET/CT 扫描显示,在所有肿瘤病灶中,该二聚体的瘤内摄取均高于单体 ⁶⁸Ga-FAPI-46。

宋少莉等^[31]在 UAMC-1110 结构基础上引入与 FAPI-04 不同位点的取代基,并利用 DOTAGA 作为双功能螯合剂,设计并合成了 FAPI-FUSCC-I/II。对荷 HT-1080-FAP 瘤小鼠进行的体内生物分布和阻断研究表明,两者均表现出特异性肿瘤摄取。 [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-FUSCC-II 的临床 PET/CT 成像进一步证明了其良好的体内分布和动力学,肿瘤摄取和滞留均高于 [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04。

2.4 HER2 靶向显像剂

人表皮生长因子受体 2 型(HER2)在许多类型的癌症,如卵巢癌、乳腺癌、胃癌和结直肠癌等中过度表达,近年来已成为放射性诊断和治疗药物研究的重要靶点。

杨志等^[32]将 [¹⁸F]AIF-RESCA 用于对 HER2 纳米抗体 MIRC213 的标记,并首次将该标记物用于人体 HER2 阳性癌症成像,与标记的全抗 [¹⁸F]AIF-NOTA-HER2-BCH 相比, [¹⁸F]AIF-RESCA-MIRC213 可提供更好的图像对比度,具有更高的靶/非靶比,同时肾蓄积更低,具有良好的药代动力学和剂量学。

2.5 PD-L1 靶向显像剂

PD-L1 是程序性死亡受体 1(PD-1)的配体,其表达水平在抗 PD-1/PD-L1 治疗中发挥着重要的预测作用。

杨志等^[33]对 ⁶⁸Ga-NOTA-WL12 进行了首次人体研究,结果证明了其用于体内无创性检测肿瘤 PD-L1 表达水平的安全性和可行性。胡硕等^[34]报道了一种新型 ¹⁸F 标记的 D 肽拮抗剂 ¹⁸F-NOTA-NF12,并开展了临床前研究和首次人体试验,结果显示,其与 ¹⁸F-FDG 在 PD-L1 高表达患者中具有相似的图像;该课题组还开发了一种新型肽类 PET 示踪剂 [⁶⁸Ga]Ga-AUNP-12^[35],首次人体研究发现,其通过肾脏排泄,并可从血液和其他非特异性器官中快速清除,成像清晰。

2.6 肿瘤骨转移诊疗药物

恶性肿瘤晚期易发生骨转移,二膦酸对骨骼羟基磷灰石中的 Ca²⁺具有很强的亲和力,目前已经开发了多款基于二膦酸的缓解骨转移疼痛的放射性治疗药物。

陈跃等^[36]将 DOTA 与伊班膦酸(IBA)结合形成新的化合物 DOTA-IBA,开发了 ⁶⁸Ga 标记的亲骨放射性药物 ⁶⁸Ga-DOTA-IBA,人体成像显示,⁶⁸Ga-DOTA-IBA 较 ⁹⁹Tc^m-MDP 可检测到更多病灶,其检测效果与 Na¹⁸F^[37]相当。Chen 等^[38]用直接标记法制备了 ¹⁷⁷Lu-IBA,但因药物前体量大,容易引起过敏反应;随后,设计并合成了 ¹⁷⁷Lu-DOTA-IBA,结果显示,可显著减少前体用量,降低副作用^[39]。对 18 例患者进行的 ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-DOTA-IBA 的剂量学、安全性和有效性评价^[40]表明,⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-DOTA-IBA 有望成为新型骨转移癌靶向诊疗药物。

2.7 双靶点显像剂

整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在多种肿瘤的新生血管上皮中高表达,是肿瘤诊断和治疗的潜在靶点。Arg-Gly-Asp(RGD)三肽序列是 $\alpha_v\beta_3$ 的特异性配体。郭志德等^[41]设计合成了 FAP 和 $\alpha_v\beta_3$ 双靶点药物 [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-RGD。与 ⁶⁸Ga 标记的 FAPI 或 RGD 单特异示踪剂相比,双靶向的 [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-RGD 显示出显著改善的肿瘤摄取和滞留^[42];与 ¹⁸F-FDG 和 ⁶⁸Ga-FAPI-46 相比,⁶⁸Ga-FAPI-RGD 具有更佳的肿瘤摄取和肿瘤背景比^[43]。张伟等^[44]制备了 [¹⁸F]AIF-NOTA-FAPI-RGD,其性能与 [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-RGD 相当。

郭志德等^[45]设计合成了 $\alpha_V\beta_3$ 和胃泌素释放肽受体(GRPR)双靶点的RGD-RM26-03,首次人体研究结果显示,其具有较高的肿瘤背景比。

氨肽酶N(APN/CD13)在肿瘤血管生成过程中发挥着重要作用。天冬酰胺-甘氨酸-精氨酸(NGR)是特异性结合CD13的肽。兰晓莉等^[46]对 ^{68}Ga 标记的新型 $\alpha_V\beta_3$ 和CD13双靶向探针NOTA-RGD-NGR(HX01)进行了临床前评估,在10种不同的皮下和原位肿瘤模型中, ^{68}Ga]Ga-HX01的表现均优于 ^{18}F]FDG及 $\alpha_V\beta_3$ 或CD13的单靶探针。

2.8 靶向Claudin18.2显像剂

Claudin18.2重组蛋白(CLDN18.2)是Claudin蛋白质家族的一员,仅在胃黏膜细胞的紧密连接中表达,是胃癌的新兴靶点。朱华团队^[47]基于靶向CLDN18.2的靶向纳米抗体ACN376制备了 ^{68}Ga 标记的PET显像剂 ^{68}Ga -NC-BCH,完成临床前评价后,使用全身PET/CT扫描仪对一组晚期胃癌患者进行了转化研究,评估了放射性药物的生物分布、放射剂量测定以及肿瘤摄取与CLDN18.2表达之间的关系。结果表明, ^{68}Ga -NC-BCH在胃和肾中表现出高摄取,在胰腺中表现出少量摄取。与 ^{18}F -FDG相比, ^{68}Ga -NC-BCH在不同CLDN18.2表达水平的病灶中的摄取表现出显著差异。PET SUV与CLDN18.2表达之间存在明显的相关性,表明 ^{68}Ga -NC-BCH PET可用作优化针对CLDN18.2的肿瘤治疗的伴随诊断工具。

2.9 其他靶向显像剂

硼氨基酸是一类用三氟硼酸盐取代羧基的氨基酸衍生物,可用于硼中子俘获治疗(BNCT)或经 ^{18}F 标记用于PET显像。刘志博等^[48]报道了一种基于BNCT药物硼苯丙氨酸(BPA)的衍生物 ^{18}F]BBPA,在胶质瘤和转移性脑肿瘤患者中, ^{18}F]BBPA-PET显示出良好的肿瘤摄取和肿瘤/正常脑摄取比(18.7 ± 5.5 , $n=11$),高于普通的氨基酸PET示踪剂。

兰晓莉等开发了靶向黑色素瘤的PET显像剂 ^{18}F -5-FPN^[49]和 ^{18}F -PFPN^[50],并通过研究者发起的临床试验证明, ^{18}F -PFPN PET成像在识别原发性黑色素瘤及其远处扩散方面优于 ^{18}F -FDG PET。

张现忠等^[51]制备了用于免疫受体酪氨酸抑制基序结构域(TIGIT)受体检测的 ^{68}Ga -GP12,在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中, ^{68}Ga -GP12发现的原

发灶和转移灶与 ^{18}F -FDG相当。

2.10 肿瘤靶向 α 治疗药物

医用 α 核素具有高线性能量传递(LET)和较强的相对生物学效应,可使DNA双链断裂,对乏氧肿瘤细胞、化疗及包括 β 射线在内的内外放疗均不敏感或耐受的异质肿瘤细胞仍具有杀伤作用。因此,靶向 α 治疗(TAT)是一种非常有前途的癌症治疗方法,已引发了广泛关注。

国内对TAT药物的研究刚起步,刘宁团队^[52]、余飞团队^[53]、杨根团队^[54]开展了 ^{211}At 标记药物的研究;陈跃团队^[55]在国内首次在临床上用 ^{225}Ac -DOTATATE治疗嗜铬细胞瘤,并使用其自主研发的 ^{225}Ac -DOTA-IBA临床治疗难治性肿瘤骨转移^[56]。

3 中国放射性药物注册情况

近年来,国家出台了一系列政策法规,积极鼓励放射性药物创新,加快新药审批速度,缩短与发达国家的差距。2023年4月,NMPA发布了《关于改革完善放射性药品审评审批管理体系的意见》,明确鼓励放射性药品研发申报、改革完善审评审批等工作目标,引起了行业高度关注。为促进放射性药品的研发和科学监管,截至2024年2月,NMPA已陆续出台包括《放射性体内诊断药物临床评价技术指导原则》《放射性化学仿制药药学研究技术指导原则》等在内的放射性药物相关指导原则5项;另外,还发布了《氟 ^{18}F 脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究技术要求(试行)》等个药指南。

随着我国规划及NMPA鼓励政策的出台、核医学技术的发展、放射性药物研发的不断深入,国内外大型制药企业纷纷布局放射性药物,并加大了放射性药品在国内的注册申报力度。不同于以前注册申报以仿制药为主的局面,具有我国自主知识产权的新型放射性药物不断涌现,并已进入临床申请、临床试验或上市审批阶段,其中氟 ^{18}F 化钠注射液、氟 ^{18}F 洛贝平注射液、锝 $^{99\text{m}}\text{Tc}$]胍基烟酰胺聚乙二醇双环RGD肽注射液和锝 $^{99\text{m}}\text{Tc}$]半乳糖酰人血清白蛋白二亚乙基三胺五乙酸($^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-GSA)注射液现已完成Ⅲ期临床试验,处于上市审批阶段,这些药物有望近期得到批准上市,服务于临床。目前处于临床试验或审评阶段的诊断和治疗用放射性药物如表1、2所列。

表1 目前中国处于临床试验或审评阶段的诊断用放射性药物
Table 1 Diagnostic radiopharmaceuticals under commercial clinical development in China

药品名称	状态	适应症
氟 [¹⁸ F] 阿法肽注射液	Ⅲ期	肿瘤
¹⁸ F-APN-1607 注射液	Ⅲ期	阿尔兹海默病
氟 [¹⁸ F] 贝他嗪注射液	I期	阿尔兹海默病
氟 [¹⁸ F] 洛贝平注射液	审评中	阿尔兹海默病
XTR006 注射液	I期	阿尔兹海默病
氟 [¹⁸ F] 妥西吡注射液	Ⅲ期	阿尔兹海默病
氟 [¹⁸ F] 化钠注射液	审评中	恶性肿瘤骨转移
锝 [⁹⁹ Tc ^m] 奥昔膦酸盐注射液制备试剂盒	Ⅲ期	成年患者成骨改变
氟 [¹⁸ F] 思睿肽注射液	Ⅲ期	PSMA 阳性前列腺癌
氟 [¹⁸ F] 司他明注射液	Ⅲ期	PSMA 阳性前列腺癌
镓(⁶⁸ Ga)gozetotide 注射液制备用药盒	Ⅲ期	PSMA 阳性前列腺癌
HRS-9815 药盒	I期	PSMA 阳性前列腺癌
HRS-9815 注射液	I期	PSMA 阳性前列腺癌
⁶⁸ Ga-NYM032 注射液制备用药盒	I期	PSMA 阳性前列腺癌
锝 [⁹⁹ Tc ^m]SY101 注射液	I期	PSMA 阳性前列腺癌
氟 [¹⁸ F] 纤抑素注射液	I期	FAP 阳性实体肿瘤
[⁶⁴ Cu]Cu-XT117 注射液	I期	FAP 阳性实体肿瘤
锝 [⁹⁹ Tc ^m]-H7ND 注射液	I期	FAP 阳性实体肿瘤
6-[¹⁸ F] 氟-L-多巴注射液	Ⅲ期	帕金森综合征
[¹⁸ F]BF ₃ -BPA 注射液	I期	脑部肿瘤
XTR003 注射液	Ⅱ期	心肌活性的诊断与评估
锝 [⁹⁹ Tc ^m] 替曲膦注射液	Ⅲ期	心肌灌注显像
锆 [⁸⁹ Zr] 吉伦妥昔单抗注射液	I期	不确定性肾肿块患者中鉴别肾透明细胞癌(ccRCC)或非 ccRCC
⁶⁸ Ga-NYM005 注射液制备用药盒	I期	肾透明细胞癌
⁶⁸ Ga-HX01 注射液	I期	表达整合素 α _v β ₃ 和/或 CD13 受体的肿瘤
镓 [⁶⁸ Ga] 纳坦重组 PD-L1 单抗抗体注射液	I期	实体瘤 PD-L1 阳性病灶检测
注射用多特安肽药盒	Ⅲ期	生长抑素受体(SSTR)阳性神经内分泌肿瘤(NET)
镓 [⁶⁸ Ga] 多特安肽注射液	Ⅲ期	SSTR 阳性 NET
镓 [⁶⁸ Ga] 伊索曲肽注射液制备用药盒	Ⅲ期	SSTR 阳性 NET
镓 [⁶⁸ Ga] 伊索曲肽注射液	Ⅲ期	SSTR 阳性 NET
[⁶⁸ Ga]Ga-NeoB 注射液制备用药盒	I期	胃泌素释放肽受体阳性、雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性、转移性乳腺癌的诊断
锝 [⁹⁹ Tc ^m] 胍基烟酰胺聚乙二醇双环 RGD 肽注射液	Ⅲ期	肺部肿瘤良恶及淋巴结转移诊断; 肺癌良恶及分期诊断
锝 [⁹⁹ Tc ^m] 异脲葡萄糖注射液	I期	肺部等肿瘤
[⁹⁹ Tc ^m]Tc-GSA 注射液	Ⅲ期	肝脏功能
锝 [⁹⁹ Tc ^m] 硫化胶体注射液	Ⅲ期	乳腺癌前哨淋巴结示踪
锝 [⁹⁹ Tc ^m] 胍基烟酰胺双链 Ark 肽注射液	I期	HER2 阳性乳腺癌

4 我国放射性药物的发展趋势

近年来,随着国家政策的支持,尤其是规划发布后,我国的放射性药物技术水平不断进步,在中

枢神经系统,尤其是肿瘤等疾病的放射性诊疗药物研发方面均取得了一些重要进展,有些药物正处于临床转化和注册申报阶段,展现出广阔的应

表 2 目前中国处于临床试验或审评阶段的治疗用放射性药物
Table 2 Therapeutic radiopharmaceuticals under commercial clinical development in China

药品名称	状态	适应证
镥 [¹⁷⁷ Lu] 氧奥曲肽注射液	Ⅲ期	SSTR 阳性 NET
镥 [¹⁷⁷ Lu] 依多曲肽注射液	Ⅲ期	SSTR 阳性 NET
镥 [¹⁷⁷ Lu]JH020002 注射液	I 期	PSMA 阳性前列腺癌
HRS-4357 注射液	I 期	PSMA 阳性前列腺癌
镥 [¹⁷⁷ Lu]-XT033 注射液	I 期	PSMA 阳性前列腺癌
镥 [¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617 注射液	Ⅲ期	PSMA 阳性前列腺癌
镥 [¹⁷⁷ Lu]-LNC1003 注射液	I 期	PSMA 阳性前列腺癌
镥 [¹⁷⁷ Lu]-NYM032 注射液	I 期	PSMA 阳性前列腺癌
镥 [¹⁷⁷ Lu]-LNC1004 注射液	I 期	FAP 阳性晚期恶性实体瘤
镥 [¹⁷⁷ Lu]-LNC1008 注射液	I 期	整合素 $\alpha_v\beta_3$ 阳性晚期恶性实体瘤
镥 [¹⁷⁷ Lu]-NeoB 注射液	I 期	胃泌素释放肽受体阳性、雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性、转移性乳腺癌的治疗
NRT6008 注射液	I 期	胰腺癌
NRT6003 注射液	I 期	原发或转移性肝癌
钇 [⁹⁰ Y] 玻璃微球系统	Ⅲ期	不可手术的原发性肝癌
钇 [⁹⁰ Y] 树脂微球	Ⅱ期	不可手术的结直肠癌肝转移
碘 [¹³¹ I]-IPA 注射液	I 期	胶质母细胞瘤
碘 [¹³¹ I] 爱克妥昔单抗注射液	I 期	晚期恶性实体瘤
铼 [¹⁸⁸ Re] 依替膦酸盐注射液	Ⅱ期	癌症骨转移疼痛
注射用硼 [¹⁰ B] 法仑	I 期	复发性头颈部恶性肿瘤

用前景。但机遇与挑战并存,需要清醒地认识到,我国的放射性药物发展仍存在多方面的问题。目前,中国临床上使用的放射性药物仍以仿制药为主,放射性药物研发也处于仿制与仿创阶段,放射性药物研发管线开发存在“买”“跟”“仿”“改”等原创不足的现象,缺乏针对新靶点、新作用机制的突破性首创新型放射性药物,与发达国家相比仍存在较大差距。另外,我国现阶段放射性药物的开发及注册申报存在较严重的同质化竞争,多家公司开发放射性药物仍集中在以 A β /Tau 蛋白为靶点的阿尔兹海默病诊断、以 SSTR 为靶点的 NET 诊断和治疗、以 PSMA 为靶点的 PCa 诊断和治疗,以及目前尚无药物上市的以 FAP 为靶点的实体瘤诊断和治疗方面,这势必造成国家资源的重复投入及浪费。

根据我国的实际情况,有以下几个方面亟待加强。

1) 重要医用放射性核素研发与生产

放射性核素是放射性药物研发和生产的必要

条件,我国医用放射性核素短缺,绝大部分医用核素依赖进口,这严重制约了我国放射性药物的发展。因此,需要加强放射性同位素的新方法和新技术研究,如利用专用反应堆和/或加速器生产 ⁹⁹Mo; 利用加速器生产 ⁶⁷Cu、⁶⁸Ge/⁶⁸Ga、⁴⁴Sc、⁴⁷Sc, 特别是 ²¹¹At、²²⁵Ac 和 ²²³Ra 等 α 核素,并实现自主可控生产,扭转医用核素“卡脖子”的局面。监管审批部门也应加快政策落地,疏通关键卡点,以下游产业应用效果促进上游医用核素的研发及转化进程,打通医用核素产业链。

2) 新型放射性药物的研发及转化

诊疗一体化药物是核医学实现精准医疗必不可少的要素及手段,近年来,⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu、⁶⁴Cu/⁶⁷Cu、⁴⁴Sc/⁴⁷Sc 等核素对及其组合药物已成为研究热点,聚焦诊疗一体化药物开发是未来放射性药物的一个重要发展方向。

另外,应关注 α 核素治疗药物的独特优势及广阔发展前景,开发并推进新型 α 核素药物,如 ²²⁵Ac 和 ²¹¹At 标记药物的研发及临床应用。

近年来, ^{99m}Tc 标记的新型放射性药物的研发热度有所降低。但不可忽视的是, ^{99m}Tc 药物仍是目前占比最高的诊断用放射性药物。基于 SPECT 设备的研发进展以及我国核医学发展的特点,还应进一步开发并丰富 ^{99m}Tc 的药物品种。

应加强对新靶点(如 GRPR、NTSR-1、CXCR4、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_6$ 、HER2/neu、CAIX、GPC3 等)、新机制(如放射性杂交、肿瘤预定位、白蛋白结合剂、环肽、双靶点、多聚体等)、放射性药物化学(如新型螯合剂的开发等)等放射性药物基础研究,同时深化校企合作,与临床保持密切沟通,为研发更多的新型放射性药物创造条件。

5 结语

如上文所述,规划产生的深远影响将会进一步扩大核技术在医学领域的应用规模,也将为中国放射性同位素技术与应用的进一步发展提供强有力的支撑条件。未来应更加注重放射性药物的基础性和原创性研究,为放射性药物产业的良性发展奠定牢固基础。

参考文献:

- [1] ZHANG H, ZHENG J, HU N, et al. The status of nuclear medicine in China: The first official national survey[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(8): 2172-2178.
- [2] 邹正宇, 尚宪和, 樊申, 等. 一种重水堆生产无载体 ^{99m}Mo 的方法: 中国, CN114639499A[P]. 2022-06-17.
- [3] 邹正宇, 尚宪和, 孟智良, 等. 一种重水堆生产 ^{99m}Mo 的靶核、生产元件及生产组件: 中国, CN217847449U[P]. 2022-11-18.
- [4] 陈德胜. 基于加速器制备医用同位素 ^{211}At 、 ^{99m}Mo 和 ^{99m}Tc 的干法分离研究[D]. 兰州: 中国科学院大学(中国科学院近代物理研究所), 2022.
- [5] 陈岱远. 基于超导直线加速器的医用同位素 ^{99m}Tc 生产靶系统研制[D]. 兰州: 兰州大学, 2022.
- [6] 程念炜. 加速器生产医用同位素 ^{99m}Tc 的化学分离纯化研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2022.
- [7] 徐昆, 任秀艳, 毋丹, 等. 电磁法分离制备高丰度镱-176 同位素关键工艺参数研究[J]. *原子能科学技术*, 2023, 57(3): 666-672.
XU Kun, REN Xiuyan, WU Dan, et al. Study on key process parameter for separation and preparation of high abundance ytterbium-176 isotopes by electromagnetic method[J]. *Atomic Energy Science and Technology*, 2023, 57(3): 666-672(in Chinese).
- [8] 赵鹏, 杨宇川, 卓连刚, 等. 一种 ^{160}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{161}Dy 同步分离方法: 中国, CN114836623B[P]. 2023-06-09.
- [9] 卓连刚, 彭述明, 杨宇川, 等. 一种无载体 ^{177}Lu 和 ^{161}Tb 的 GMP 生产方法: 中国, CN114807636B[P]. 2023-10-20.
- [10] 卓连刚, 赵鹏, 彭述明, 等. 一种无载体 ^{161}Tb 的制备方法: 中国, CN115404342B[P]. 2023-06-27.
- [11] 王晓明, 段菲, 马承伟, 等. ^{103}Pd 核素分离纯化方法研究及质量控制[J]. *同位素*, 2023, 36(6): 612-619.
WANG Xiaoming, DUAN Fei, MA Chengwei, et al. Research on separation, purification and quality control of ^{103}Pd [J]. *Journal of Isotopes*, 2023, 36(6): 612-619(in Chinese).
- [12] 马承伟, 段菲, 褚浩森, 等. 加速器生产 ^{103}Pd 的厚铑靶制备工艺研究[J]. *同位素*, 2024, 37(1): 55-63.
MA Chengwei, DUAN Fei, CHU Haomiao, et al. Thick rhodium plating as the target for cyclotron production of palladium-103[J]. *Journal of Isotopes*, 2024, 37(1): 55-63(in Chinese).
- [13] 温凯, 段菲, 李光, 等. 基于 C30 加速器的 ^{89}Zr 制备工艺研究[J]. *原子能科学技术*, 2023, 55(10): 1893-1900.
WEN Kai, DUAN Fei, LI Guang, et al. Production process of ^{89}Zr based on C30 cyclotron[J]. *Atomic Energy Science and Technology*, 2023, 55(10): 1893-1900(in Chinese).
- [14] 陈俊艺, 吕银龙, 王峰, 等. 基于 100 MeV 质子回旋加速器与固相萃取方法制备与纯化靶向放射治疗核素铷-225[J]. *化学通报*, 2021, 84(11): 1210-1218.
CHEN Junyi, LYU Yinlong, WANG Feng, et al. Production and isolation of actinium-225 for targeted radiotherapy with a 100 MeV proton cyclotron and solid-phase extraction[J]. *Chemistry*, 2021, 84(11): 1210-1218(in Chinese).
- [15] 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): 171-176.
WANG Lei, LYU Yinlong, WANG Feng, et al. Experimental study on production of medical ^{225}Ac nuclide by 100 MeV cyclotron[J]. *Atomic Energy Science and Technology*, 2021, 55(Suppl.): 171-176(in Chinese).
- [16] 张圈世, 王武尚, 刘建辉, 等. 一种无载体靶向诊疗核素 ^{47}Sc 的制备方法、制备装置: 中国, CN115274173A[P]. 2022-11-01.
- [17] HU J, LI H, SUI Y, et al. Current status and future perspective of radiopharmaceuticals in China[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*,

- 2022, 49(8): 2514-2530.
- [18] CUI X Y, LIU Y, WANG C, et al. China's radiopharmaceuticals on expressway: 2014-2021[J]. *Radiochimica Acta*, 2022, 110(6-9): 765-784.
- [19] XU M, GUO J, GU J, et al. Preclinical and clinical study on [18F]DRKXH1: A novel β -amyloid PET tracer for Alzheimer's disease[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(2): 652-663.
- [20] 沈浪涛, 崔孟超, 邓雪松, 等. 与 $A\beta$ 蛋白和 Tau 蛋白具有高亲和力的双胍类化合物及其衍生物与应用: 中国, CN2020140924A1[P]. 2020-07-09.
- [21] WU Y, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Optimized ^{68}Ga -labeled urea-based PSMA-targeted PET tracers for prostate cancer[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(8): 1001.
- [22] WU Y, ZHANG X, ZHOU H, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and first-in-human study of Al^{18}F -PSMA-Q for prostate cancer imaging[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(8): 2774-2785.
- [23] WU Y, ZHANG X, DUAN X, et al. Optimized therapeutic ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted ligands with improved pharmacokinetic characteristics for prostate cancer[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(12): 1530.
- [24] DUAN X, CAO Z, ZHU H, et al. ^{68}Ga -labeled ODAP-Urea-based PSMA agents in prostate cancer: First-in-human imaging of an optimized agent[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(3): 1030-1040.
- [25] YANG H, GAO Z, XU X, et al. Dosimetry estimation and preliminary clinical application of [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HYNIC-PSMA-XL-2 in prostate cancer[J]. *Annals of Nuclear Medicine*, 2023, 37(1): 60-69.
- [26] WEN X, XU P, ZENG X, et al. Development of [^{177}Lu]Lu-LNC1003 for radioligand therapy of prostate cancer with a moderate level of PSMA expression[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2023, 50(9): 2846-2860.
- [27] RUAN Q, ZHOU C, WANG Q, et al. A simple kit formulation for preparation and exploratory human studies of a novel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled fibroblast activation protein inhibitor tracer for imaging of the fibroblast activation protein in cancers[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2023, 20(6): 2942-2950.
- [28] HU K, LI J, WANG L, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [^{18}F]AIF-labeled FAPI-tracer for PET imaging of cancer associated fibroblasts[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(2): 867-875.
- [29] MA M, YANG G, ZHAO M, et al. Synthesis and preliminary study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled HYNIC-FAPI for imaging of fibroblast activation proteins in tumors[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2024, 21(2): 735-744.
- [30] ZHAO L, NIU B, FANG J, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical PET imaging study of ^{68}Ga -labeled FAPI dimer[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(6): 862-868.
- [31] DU X, GU B, WANG X, et al. Preclinical evaluation and a pilot clinical positron emission tomography imaging study of [^{68}Ga]Ga-FAPI-FUSCC- II [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2024, 21(2): 904-915.
- [32] QIN X, GUO X, LIU T, et al. High *in-vivo* stability in preclinical and first-in-human experiments with [^{18}F]AIF-RESCA-MIRC213: A ^{18}F -labeled nanobody as PET radiotracer for diagnosis of HER2-positive cancers[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2023, 50(2): 302-313.
- [33] ZHOU X, JIANG J, YANG X, et al. First-in-humans evaluation of a PD-L1-binding peptide PET radiotracer in non-small cell lung cancer patients[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(4): 536-542.
- [34] ZHOU M, WANG X, CHEN B, et al. Preclinical and first-in-human evaluation of ^{18}F -labeled D-peptide antagonist for PD-L1 status imaging with PET[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(13): 4312-4324.
- [35] ZHOU M, XIANG S, ZHAO Y, et al. [^{68}Ga]Ga-AUNP-12 PET imaging to assess the PD-L1 status in preclinical and first-in-human study[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(2): 369-379.
- [36] WANG Y, WANG Q, CHEN Z, et al. Preparation, biological characterization and preliminary human imaging studies of ^{68}Ga -DOTA-IBA[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 1027792.
- [37] DENG J, YANG J, WANG Y, et al. Comparison of the relative diagnostic performance of ^{68}Ga -DOTA-IBA and ^{18}F -NaF for the detection of bone metastasis[J]. *Frontiers in Oncology*, 2024, 14: 1364311.
- [38] XU Q, ZHANG S, ZHAO Y, et al. Radiolabeling, quality control, biodistribution, and imaging studies of ^{177}Lu -ibandronate[J]. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*, 2019, 62(1): 43-51.
- [39] WANG Q, YANG J, WANG Y, et al. Lutetium-177-labeled DOTA-ibandronate: A novel radiopharmaceutical for targeted treatment of bone metastases[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2023, 20(3): 1788-1795.

- [40] QIU L, WANG Y, LIU H, et al. Safety and efficacy of ^{68}Ga - or ^{177}Lu -labeled DOTA-IBA as a novel theranostic radiopharmaceutical for bone metastases[J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2023, 48(6): 489-496.
- [41] ZANG J, WEN X, LIN R, et al. Synthesis, preclinical evaluation and radiation dosimetry of a dual targeting PET tracer [^{68}Ga]Ga-FAPI-RGD[J]. *Theranostics*, 2022, 12(16): 7180-7190.
- [42] WANG R, JAKOBSSON V, WANG J, et al. Dual targeting PET tracer [^{68}Ga]Ga-FAPI-RGD in patients with lung neoplasms: A pilot exploratory study[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9): 2979-2992.
- [43] ZHAO L, WEN X, XU W, et al. Clinical evaluation of ^{68}Ga -FAPI-RGD for imaging of fibroblast activation protein and integrin $\alpha_v\beta_3$ in various cancer types[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2023, 64(8): 1210-1217.
- [44] LIU N, WAN Q, WU X, et al. A comparison of [^{18}F]AlF- and ^{68}Ga -labeled dual targeting heterodimer FAPI-RGD in malignant tumor: Preclinical evaluation and pilot clinical PET/CT imaging[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(6): 1685-1697.
- [45] WEN X, WANG R, XU P, et al. Synthesis, preclinical, and initial clinical evaluation of integrin $\alpha_v\beta_3$ and gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) dual-targeting radiotracer [^{68}Ga]Ga-RGD-RM26-03[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(7): 2023-2035.
- [46] LV X, SONG X, LONG Y, et al. Preclinical evaluation of a dual-receptor targeted tracer [^{68}Ga]Ga-HX01 in 10 different subcutaneous and orthotopic tumor models[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2023, 51(1): 54-67.
- [47] QI C, GUO R, CHEN Y, et al. ^{68}Ga -NC-BCH whole-body PET imaging rapidly targets Claudin18.2 in lesions in gastrointestinal cancer patients[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2024, 65(6): 856.
- [48] LI Z, CHEN J, KONG Z, et al. A bis-boron boramino acid PET tracer for brain tumor diagnosis[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(6): 1703-1712.
- [49] WANG Y, LI M, ZHANG X, et al. ^{18}F -5-FPN: A specific probe for monitoring photothermal therapy response in malignant melanoma[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2023, 20(1): 572-581.
- [50] ZHANG X, LI M, GAI Y, et al. ^{18}F -PFPN PET: A new and attractive imaging modality for patients with malignant melanoma[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(10): 1537-1543.
- [51] WANG X, ZHOU M, CHEN B, et al. Preclinical and exploratory human studies of novel ^{68}Ga -labeled D-peptide antagonist for PET imaging of TIGIT expression in cancers[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(8): 2584-2594.
- [52] MA H, LI F, SHEN G, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ^{211}At -labeled fibroblast activation protein inhibitor for glioma treatment[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2022, 55: 116600.
- [53] ZHANG J, LI F, YIN Y, et al. Alpha radionuclide-chelated radioimmunotherapy promoters enable local radiotherapy/chemodynamic therapy to discourage cancer progression[J]. *Biomaterials Research*, 2022, 26(1): 44.
- [54] WANG X, MA W, LIU W, et al. Construction and preclinical evaluation of ^{211}At labeled anti-mesothelin antibodies as potential targeted alpha therapy drugs[J]. *Journal of Radiation Research*, 2020, 61(5): 684-690.
- [55] PENG D, LIU H, HUANG L, et al. ^{225}Ac -DOTATATE therapy in a case of metastatic pheochromocytoma[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(10): 3596-3597.
- [56] XU T, QU G, LIU G, et al. A new radiopharmaceutical ^{225}Ac -DOTA-IBA in the treatment of a case of bone metastases[J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2023, 48(7): 650-652.