

反应堆产医用同位素及药物的创新发展研究

彭述明^{1*}, 杨宇川¹, 杨夏¹, 贾尧丹¹, 黄曾¹, 郑刚阳^{2,3}, 赵宪庚⁴

(1. 中国工程物理研究院核物理与化学研究所, 四川绵阳 621900; 2. 清华大学医学院, 北京 100084; 3. 中国工程
科技创新战略研究院, 北京 100088; 4. 中国工程物理研究院, 北京 100088)

摘要: 医用同位素及药物是核医疗健康产业的重要组成部分和主要物质基础, 系统梳理反应堆产同位素及药物发展现状对于加快我国同位素及药物发展、推动自立自强全链条体系建设具有现实意义。本文采用文献调研、问卷调查、实地调研、行业研讨等方法, 分析了国内外反应堆产医用同位素及药物的供需情况、发展现状与趋势。研究发现, 目前我国仅实现了¹³¹I、¹⁷⁷Lu、⁸⁹Sr等反应堆产医用同位素的自主供给, 但供给量尚未完全满足国内需求, 多数临床常用的同位素依然依赖进口; 反应堆产同位素相关的放射性药物存在品种种类少、研发创新不足、生产规模小等瓶颈, 难以满足临床实际需要。研究建议, 研判供需现状与趋势, 实现反应堆产医用同位素供给与品种的多元化; 以临床需求为牵引, 带动反应堆产医用同位素的规模化制备, 支持放射性药物的研发与应用创新, 加快建设反应堆产医用同位素及其放射性药物的自立自强发展体系; 丰富发展模式并形成创新观念, 为我国核医疗持续发展提供坚实保障。

关键词: 反应堆; 医用放射性同位素; 放射性药物; 供需现状; 自主化

中图分类号: TL99 文献标识码: A

Innovative Development of Reactor-Produced Radionuclides and Radiopharmaceuticals

Peng Shuming^{1*}, Yang Yuchuan¹, Yang Xia¹, Jia Yaodan¹, Huang Zeng¹,
Zheng Gangyang^{2,3}, Zhao Xiangeng⁴

(1. Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, Sichuan, China;
2. School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 3. Chinese Academy of Engineering Innovation
Strategy, Beijing 100088, China; 4. Chinese Academy of Engineering Physics, Beijing 100088, China)

Abstract: Radionuclides and radiopharmaceuticals produced by reactors are important components and main material foundations of the nuclear healthcare industry. Therefore, summarizing the current status of reactor-produced radionuclides and radiopharmaceuticals is practically significant for accelerating the development of these products in China and promoting the construction of a self-reliant full-chain system. Through literature review, questionnaire survey, field research, and industry discussions, this study analyzes the supply and demand situation, current status, and trends of reactor-produced radionuclides and radiopharmaceuticals in China and abroad. Currently, China has achieved independent supply of a small number of reactor-produced radionuclides such as ¹³¹I, ¹⁷⁷Lu, and ⁸⁹Sr; however, the production capacity of these radionuclides cannot meet domestic demand, and most commonly used radionuclides in clinical practice still rely on imports. Meanwhile, the current reactor-produced radiopharmaceuticals face bottlenecks such as a limited variety of drugs, insufficient research and development innovation, and limited production capacity, making it

收稿日期: 2024-01-30; 修回日期: 2024-03-19

通讯作者: *彭述明, 中国工程物理研究院核物理与化学研究所研究员, 研究方向为同位素及放药研发与应用; E-mail: pengshuming@caep.cn

资助项目: 中国工程院咨询项目“我国核医疗健康产业链自立自强研究”(2022-HYZD-06)

本刊网址: www.engineering.org.cn/ch/journal/sscae

difficult to meet actual clinical needs. Therefore, the supply and diversification of reactor-produced radionuclides should be ensured considering the current status and trends of their supply and demand. It is necessary to promote the large-scale preparation of reactor-produced radionuclides based on clinical needs, support the development and application of more innovative radiopharmaceuticals, and further accelerate the formation of a self-reliant development system for the reactor-produced radionuclides and radiopharmaceuticals in China. Additionally, it is urgent to enrich development models and form innovative concepts, providing reliable support for the sustainable development of nuclear medicine in China.

Keywords: reactor; medical radionuclides; radiopharmaceuticals; supply and demand situation; independence

一、前言

医用同位素主要通过反应堆、加速器等制备方法获得。反应堆制备的放射性同位素产量大、品种数量多、规模化生产成本较低,是目前放射性同位素生产最主要的方式之一。从反应堆产同位素的全球供需情况来看,虽然同位素生产体系较为完整,但大部分反应堆建于 20 世纪 50—60 年代,多个生产堆将陆续退役,产能缺口对放射性医用同位素的稳定供给产生极大影响;核医疗产业创新药物获批品种不断增加,对医用同位素的需求不断增强,未来供应缺口将持续增大。虽然国外主要供应商正在扩大生产线产能,力求通过新建反应堆、增强配套能力来保障未来主要反应堆退役后重要医用同位素的稳定供应,但其规划并不能保障我国同位素供给的稳定性。因此,我国也在积极推进同位素生产专用堆的建设,鼓励同位素产业联盟形成协同机制以保障医用同位素的应用需求。2021 年,我国发布《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》,标志着我国放射性医用同位素生产与研发进入起步和提升并存的发展阶段。当前,我国医用同位素的供给能力及品种类型依然不足,难以支持放射性药物(放药)的可持续创新发展,对医用同位素自立自强供给体系建设的需求极为迫切。

反应堆产医用同位素按用途不同可以分为诊断用同位素和治疗用同位素。当前,临床上应用最广泛的反应堆产医用同位素为 ^{99m}Tc 和 ^{131}I ,其中用于单光子显像(SPECT)的 ^{99m}Tc 约占临床诊断用药的 80%, ^{131}I 约占临床治疗用药的 90%^[1]。 ^{99}Mo (^{99m}Tc 同位素的生产原料)和 ^{131}I 是目前世界上产量和用量最大的两种放射性同位素; ^{177}Lu 、 ^{90}Y 等是目前临床应用最受关注的治疗核素,尤其是 ^{177}Lu 可以结合各种靶向分子实现对多种全身转移的恶性肿瘤疾病的治疗,并成为医学界公认的、具有革命性前景的方案。此外,由反应堆制备的诊断或治疗用的放

射性同位素还有 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{89}Sr 、 ^{153}Sm 、 ^{125}I 、 ^{103}Pd 、 ^{192}Ir 等^[2]。

反应堆产同位素标记的放药按用途不同可以分为诊断用放药和治疗用放药。其中,诊断用放药主要为 ^{99m}Tc 标记药物,根据标记化合物的不同,可用于骨、胆道系统、肾、脾、肺、胃、心肌等多组织的显像^[3]。相比而言,反应堆产同位素在治疗用放药方面的品种选择更多,如根据药物标记的同位素类型不同,可以发挥治疗作用的射线类型有 β 射线(如 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{188}Re 、 ^{166}Ho 等)、 α 射线(如 ^{223}Ra)、含有俄歇电子及 γ 射线等复杂射线(如 ^{161}Tb 、 ^{125}I 等)。近年来,利用生物靶向(分子或细胞靶向)开发放射性诊疗药物一直是放药发展的重点方向,尤其是围绕肽受体介导治疗、配体介导治疗、放射免疫治疗(RIT)等实现的 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 标记药物的临床应用,已在肿瘤靶向治疗方面取得显著进展^[4-6]。目前,我国反应堆产同位素相关的放药依然存在同位素原料依赖进口、产量不足、研发品种单一、创新能力不强、科学认识不系统、专业人才缺乏、产业链衔接不畅、临床使用的放药大部分为国外仿制药物等系统性问题;原创靶向创新药物研发处于“跟跑”地位,生物医药领域众多新兴技术还未在此领域发挥作用。在体系化创新发展方面,我国反应堆产医用同位素制备创新技术水平有待提升,放药创新研发依然滞后,临床转化与应用推广也远不及常规药品,需要全面提升放药研发创新水平,推动实现我国反应堆产医用同位素及放药的自立自强发展。

本文聚焦我国反应堆能力和反应堆产同位素供需的现状,分析我国反应堆产同位素及放药的发展现状及创新发展趋势,进一步从自立自强体系化发展面临的瓶颈问题中凝练与反应堆产同位素及放药相关的关键技术与重点方向,如反应堆技术创新、反应堆产同位素及发生器制备技术、新兴同位素应用、标记与连接子开发技术、潜力靶点与创新策略

探索等。同时，提出符合我国国情的反应堆产同位素及放药创新发展的思考，以期可以为我国核医疗产业自立自强体系建设提供参考。

二、我国反应堆产同位素的供需现状与发展趋势

目前，我国除秦山三期核电站的2座重水商业核电反应堆以外，在役且可用于医用同位素生产的研究堆主要包括中国原子能科学研究院的中国先进研究堆（CARR）及49-2游泳池堆、中国核动力研究设计院的高通量工程试验堆（HFETR）及岷江试验堆（MJTR）和中国工程物理研究院的中国绵阳研究堆（CMRR）。目前，我国生产医用同位素的主要反应堆情况如表1所示。①中国原子能科学研究院于1958年首次投运了重水反应堆，并成功研制出了33种反应堆产放射性同位素，这是我国同位素技术应用的开端。2012年，CARR成功实现满功率运行，利用该堆辐照氮化铝（2466.4 g，365 d），生成了百居里级的 ^{14}C （99.43 Ci）。目前，中国原子能科学研究院正积极开展使用低浓铀制备千居里级医用裂变 ^{99}Mo 和使用间歇循环回路法制备百居里级 ^{125}I 的工艺研究。②自20世纪80年代起，中国核动力研究设计院利用其拥有的HFETR（125 MW）和MJTR（5 MW）生产了 ^{131}I 、 ^{125}I 、

^{32}P 、 ^{89}Sr 等放射性同位素，但目前利用HFETR仅实现了小批量 ^{89}Sr 的市场供给。③中国工程物理研究院核物理与化学研究所依托CMRR已实现了 ^{131}I 和 ^{177}Lu 的自主化生产与稳定供给，建成了国内唯一的裂变 ^{99}Mo 生产线。

在反应堆产医用同位素产能方面，我国目前除少量 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{89}Sr 可以自主生产外，其他反应堆产医用同位素主要依赖进口，难以满足国内放药研发和应用的需求。同时，进口医用同位素价格不断上涨，增加了医疗负担，制约着放药的临床应用。为了获取相关机构的供需现状与未来需求数据，2023年，本文课题组完成了《医用放射性同位素使用情况调查》的线上问卷调研，在全国范围内共收集问卷214份。在被调研单位中，三级甲等医院的比例超过了80%。经数据补录及准确性复查整理后获得有效问卷197份，调研范围覆盖医院、高校、科研院所等多家已开展核医疗相关研究与应用的机构。考虑到国内同位素需求单位并不局限于上述范围，因此课题组同时纳入了同位素供给（含进口）相关企业与机构的报表、销售数据等，开展了我国反应堆产医用同位素的供需关系综合分析。我国主要反应堆产医用同位素的需求与供给情况如表2所示。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是我国应用覆盖最广的诊断用医用同位素，也是未来需求量和年增长率（>15%）较高的医

表1 我国生产同位素的主要反应堆

反应堆	热功率/MW	反应堆类型	最大热中子注量率/($\text{n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$)	可生产的主要医用同位素	投用时间/年
CARR	60	池内罐式	8×10^{14}	^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{89}Sr 、 ^{14}C 等	2010
HFETR	125	罐式	6.2×10^{14}	^{89}Sr 、 ^{14}C 、 ^{252}Cf 、 ^{99}Mo 等	1980
MJTR	5	池式	1.43×10^{14}	^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 等	1992
CMRR	20	池式	2.1×10^{14}	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{161}Tb 、 ^{90}Y 等	2012
秦山三期	700	重水堆	—	^{60}Co 、 ^{14}C 等	2003

表2 我国主要反应堆产医用同位素的需求与供给情况

核素种类	年需求量/Ci	年进口量/Ci	自主生产量/Ci	自主化生产单位
$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	20 000	20 000	0	—
^{131}I	12 000	10 000	2000~3000	中国工程物理研究院核物理与化学研究所
^{125}I	4000	4000	0	—
^{177}Lu	1000~2000	200~400	70~100	中国工程物理研究院核物理与化学研究所
^{90}Y	3000	100~200	0	—
^{89}Sr	200	180	30~50	中国核动力研究设计院

用同位素。以同位素 ^{99}Mo 为原料制备的 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 最主要的来源方式^[7]。全球的 ^{99}Mo 主要来自加拿大,供货量约占全球总量的80%^[8]。近年来,已经多次出现由于 ^{99}Mo 短缺导致国内 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 断供的情况,且我国 ^{99}Mo 原料供给完全依赖进口。近年来,中国工程物理研究院核物理与化学研究所依托CMRR已具备年产10 000支 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器(规格为18.5 GBq/支)的供给能力,该发生器及高锝 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 酸钠注射液产品已提交注册申请。然而,按统计需求量15 000 Ci和年增长率15%来估算,2030年 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的年需求量预计将达34 700 Ci,仍需进一步提高 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的市场供给能力。

^{131}I 是我国治疗用医用同位素中临床用量最大且覆盖最广的同位素,主要用于治疗甲状腺功能亢进症、分化型甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤等疾病。2016年前,加拿大国家通用研究堆(NRUR)是 ^{131}I 的全球最大生产商;在NRUR关闭后, ^{131}I 主要由澳大利亚、韩国、南非、伊朗、巴西等国家生产。课题调研与供给销售数据表明,近年来,我国 ^{131}I 的年需求量超过12 000 Ci,且以15.5%的年均增长率增长。最新的甲状腺癌临床指南建议,治疗后尽量保留有功能的甲状腺,而 ^{131}I 具有清甲的功能,因此其后续市场增长率可能会有所降低。目前,中国工程物理研究院核物理与化学研究所利用自主研发开发的二氧化碲(TeO_2)干法蒸馏技术实现了从原料到医用碘 ^{131}I 化钠口服液成品的全部国产化,率先实现了我国 ^{131}I 的自主化稳定供给,年产能达5000 Ci。目前,国产 ^{131}I 产品已经覆盖全国24个省份、200多家医院,但市场占有率不到20%, ^{131}I 产品的对外进口依赖度仍较高。

^{177}Lu 作为治疗类同位素,近年来我国已实现自主化生产,相关放药发展前景广阔,但临床应用的 ^{177}Lu 同位素仍主要依赖进口^[9]。统计表明,2023年,我国 ^{177}Lu 的年需求量超过1000 Ci,实际年供给量约为400 Ci,需求量年增长率为19%,处于供不应求状态。目前,中国工程物理研究院核物理与化学研究所具备年产1000 Ci的 ^{177}Lu 同位素生产能力,但考虑到 ^{177}Lu -DOTATATE、 ^{177}Lu -PSMA-617两个靶向治疗药物已经在国内启动正式临床研究,再加上 ^{177}Lu 靶向药物的临床及临床前研究项目较多,对 ^{177}Lu 的需求量将会更大,未来 ^{177}Lu 同位素的供给缺口会进一步扩大。

^{89}Sr 是我国可以实现小规模市场供给的另一种治疗类同位素,其放药产品氯化锶 ^{89}Sr 注射液主要用于前列腺癌、乳腺癌等晚期恶性肿瘤继发骨转移所致骨痛的缓解。目前,中国核动力研究设计院的HFETR已具备年产50 Ci的生产能力,并于2020年交付了首批产品,在一定程度上缓解了对 ^{89}Sr 的进口需求,但仍然不能完全满足国内临床应用需求。

总体而言,我国现有反应堆所产的医用同位素品种和产能尚未完全满足国内放药研发与应用的需求,部分具备供给能力的反应堆由于种种原因也未能稳定开展医用同位素的生产。到2030年,我国多种反应堆产医用同位素的需求量将普遍呈现增长趋势,供需缺口将进一步扩大,制约我国反应堆产同位素相关的放药研发和应用进程。因此,保障放射性同位素的稳定供给,将在未来很长时间内成为我国核医疗事业发展的重点。为进一步保障我国反应堆产医用同位素的自主供应能力,亟需推进已有反应堆的升级完善和新堆的加快建设。目前,江西核电有限公司拟在九江市建设一座20 MW热功率泳池式研究堆,并配套建设燃料/材料检验热室、放射性同位素分离纯化工艺线、核药生产线以及其他辅助设施。清华大学拟在威海市新建一座80 MW热功率宽能谱超高通量试验堆。中国核工业集团有限公司、国家电力投资集团公司等也在论证新建同位素专用生产堆,拟新增2条 ^{99}Mo 生产线、2条 ^{131}I 生产线、1条 ^{177}Lu 生产线、1条备用生产线。此外,依托“医用同位素自主可控供给”工业强基重点产品工艺示范应用机制和市场资本,我国积极推动建设小型医用同位素生产专用堆,畅通要素配置,实现 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{131}I 等医用同位素的稳定供给。

三、我国反应堆产同位素相关放射性药物的发展现状与趋势

目前,我国已获批的反应堆产同位素相关的诊断类放药,主要以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记药物为核心品种。近年来,国际上标记药物研发的数量有所降低,诊断类创新放药更多集中在 ^{68}Ga 、 ^{18}F 等加速器产同位素的使用方面;多种反应堆产放射性医用同位素更多应用在临床治疗中,放射性治疗药物市场以每年1.5倍以上的速度增长^[10]。放射性靶性治疗药物的发展越来越快,品种更趋于多元化,在靶性载体方面(小

分子、多肽、核酸、抗体等)和同位素类型方面(^{177}Lu 、 ^{90}Y 、 ^{166}Ho 、 ^{212}Pb 等)均呈现多组合方式。截至2023年9月底,我国获批上市的放药有35种(其中4种已注销,2种为进口引进)。其中,反应堆产同位素相关的放药占28种,主要为 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 诊断用放药、 ^{131}I 治疗用药,同时也涉及 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{223}Ra 、 ^{153}Sm 等同位素。相比之下,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了66种放药,其中反应堆产同位素相关的放药有40种^[11];大多数新兴放药尤其是治疗用放药在我国不仅没有正式获批上市且无法自主供给^[2]。在众多放药中,我国已实现了碘化钠 ^{131}I 、氯化锶 ^{89}Sr 等治疗用放药的反应堆产医用同位素国产化供给;近年来,用于肝癌治疗的 ^{90}Y -树脂微球、用于肿瘤骨转移诊疗的氯化镭 ^{223}Ra 注射液等已作为进口引进药物获批上市,但尚未真正实现自主化供给。此外,FDA批准上市的 ^{177}Lu -DOTATATE(2018年)、 ^{177}Lu -PSMA-617(2022年)作为新兴核素的应用代表,分别在神经内分泌瘤、前列腺癌临床治疗中取得了显著成效^[12],带动了国内外多个 ^{177}Lu 标记药物的研发与临床研究^[13],但目前 ^{177}Lu 靶向药物仍未在我国获批上市。

近年来,我国不断推动和重视核医学领域的发展。2023年,国家药品监督管理局批准了氟 ^{18}F 贝他苯注射液上市。虽然该注射液是基于加速器产诊断同位素 ^{18}F 的放药,但作为近年来被批准的唯一放药,对放药行业发展起到了重要的推动作用。我国围绕反应堆产医用同位素开展的多个放药研究逐步从实验室阶段走向临床研究与应用阶段。在诊断用放药方面,北京大学研制的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂、北京师范大学研制的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CN5DG等用于SPECT显像的I类创新放药均完成了临床研究,正在申报药品批号; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA已进入临床研究阶段。在治疗用放药方面, ^{177}Lu -DOTATATE在获得新药临床研究审批正式临床批件后,已完成百余例III期临床研究;西南医科大学自主研发的 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -TBM诊疗一体化药物也成功开展了多例院内临床研究,并与企业达成合作转化意向; ^{90}Y -微球、 ^{177}Lu -PSMA、 ^{177}Lu -FAPI、 ^{177}Lu -微球等均逐步进入了临床研究^[14]。

从放药的研发与供给体系来看,我国目前还未真正具备成熟的放药规模化生产条件,但已启动和开展了具有核医疗特色、覆盖核医疗全产业链的平

台建设。位于四川省绵阳市的中国(绵阳)科技城核医疗健康产业园围绕CMRR建设了集医用同位素及放药研发生产与配送、核医疗设备制造、核医学诊疗为一体的核技术应用基地,吸引了中广核同位素科技(绵阳)有限公司、北京先通国际医药科技股份有限公司等企业入驻;不仅实现了 ^{131}I 、 ^{177}Lu 等反应堆产同位素及其放药的规模化生产供给,未来还将利用在建加速器实现 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 等更多品种医用同位素的自主化生产,通过“堆器耦合”助力我国医用同位素实现自主供给。海盐核技术应用(同位素)产业园依托秦山核电有限公司的重水堆,具备了规模化生产 ^{60}Co 、 ^{14}C 的能力,引入了江苏恒瑞医药股份有限公司、诺华集团等相关企业,着力打造集同位素研究与制备、放药研发与生产、核医学基础研究与临床转化等为一体的全国医用同位素产业示范基地。此外,四川省夹江县核技术应用产业园、山东省烟台市蓝色药谷·生命岛的医用同位素与放药产业园等均瞄准形成医用同位素与放药产业集群、搭建核医疗自主可控与创新发展产业平台,力争形成示范效应,以技术创新、全链条协同的方式推动我国核医疗产业的可持续、高质量发展。

四、我国反应堆产医用同位素及放射性药物发展的关键技术与创新方向

(一) 反应堆产同位素研制的关键技术及创新发展方向

利用反应堆制备放射性医用同位素时,因放射性同位素的种类不同,具体工艺流程会略有差异,但制备过程涉及的关键技术流程包括靶件制备、靶件辐照、靶件处理、质量检测等。在靶件制备方面,凡含有所需靶核素的无机物或有机物均可做成靶材,但为了取得尽可能高的比活度和核纯度,应尽量选用靶元素含量高、化学纯度高、杂质少的反应物做靶材,特别是不应含有中子俘获截面大的杂质。同时,应尽可能采用天然丰度较高或富集度高的靶材元素作为靶材,靶件需要根据反应堆能提供的辐照孔道参数(孔道尺寸、中子类型、中子通量分布)、靶件发热量、靶件辐照管道的冷却方式、靶件出入堆的抓取工具等条件进行靶材结构设计,以保证辐照时靶件和反应堆的安全。此外,在制备

辐照靶件时, 还要兼顾考虑靶材装载量、内外包装形式等因素。因此, 获得高丰度的稳定同位素靶件并根据辐照需求开发对应靶件的制备技术是反应堆产同位素制备成功的关键起点; 选择合适的辐照条件并保证辐照过程的安全, 对反应堆制备放射性同位素至关重要; 辐照后的靶件一般都要经过化学处理, 对目标同位素进行分离纯化, 以制成满足实际应用需要的放射性同位素制品。反应堆产同位素研制的关键技术及创新发展方向具体如下。

1. 反应堆技术创新

中国核动力研究设计院大力开展新型医用放射性同位素生产堆的技术研发, 以 $[^{235}\text{U}]$ 硝酸铀酰溶液或 $[^{235}\text{U}]$ 硫酸铀酰溶液等作为燃料的均匀水溶液型反应堆, 具有堆芯设计弹性大、堆芯固有安全性高、中子利用率高、放射性废物少、可有效获取多种医用放射性同位素、反应堆建设和运行成本低等优势, 相关建设申请于 2021 年获得主管部门首阶段审批。新型堆为 ^{131}I 的制备技术提供了新的选择, 对停堆后的燃料溶液和反应生成的气体中分离纯化, 可获得 ^{99}Mo 、 ^{89}Sr 、 ^{131}I 等同位素产品。目前, 美国、俄罗斯、墨西哥、中国等国家都在积极探索用溶液堆生产医用同位素的技术, 但尚未实现生产应用。

2. 反应堆产同位素制备技术

反应堆产同位素制备技术的发展重点为辐照靶件原料选择及制备技术、辐照后分离纯化技术等。以 ^{99}Mo 为例, 发展高浓铀替代技术生产裂变 ^{99}Mo 是今后的发展趋势, 主要包括用低浓缩铀 (LEU) 生产 ^{99}Mo 和加速器制造 ^{99}Mo 。2010 年, 美国就已经开展了高浓铀靶生产裂变 ^{99}Mo 的替代技术研究; 2013 年, 洛斯阿拉莫斯国家实验室宣布首次从辐照后的低浓铀燃料中提取 ^{99}Mo 。近年来, LEU 技术逐步成熟, 澳大利亚开放池轻水反应堆、南非基础原子反应堆装置等反应堆已完成 LEU 的成功转化。我国已有相关机构开展了 ^{99}Mo 的制备与生产线建设。中国工程物理研究院核物理与化学研究所突破了 ^{99}Mo 制备关键技术; 中国原子能科学研究院也在积极探索使用低浓铀制备千居里级医用裂变 ^{99}Mo , 以满足国内主要医用同位素的需求, 缓解因国际市场供应短缺对国内医学临床研究的制约困境。反应堆辐照生产 ^{177}Lu 有两种方法: 利用 ^{176}Lu 为靶材原料的有载体 ^{177}Lu 、利用 ^{176}Yb 靶材为原料的无载体 ^{177}Lu 。相较于有载体 ^{177}Lu , 无载体 ^{177}Lu 的制备技

术更加复杂, 但其产品具有适用于靶向放药制备的高比活度, 已成为 ^{177}Lu 制备的主流方向。目前, 俄罗斯制备的无载体 ^{177}Lu 的比活度为 $1.99 \times 10^6 \text{ GBq/g}$, 单次制备产量高达 $5.48 \times 10^3 \text{ GBq}$; 中国工程物理研究院核物理与化学研究所依托 CMRR 堆自主制备的无载体 ^{177}Lu , 单次制备能力达到 $2.22 \times 10^3 \text{ GBq}$, 产品比活度较高 ($\geq 2.96 \times 10^6 \text{ GBq/g}$), 且通过自主研发实现了 ^{177}Lu 制备工艺中关键分离树脂材料的国产化^[15,16]。在此技术基础上, 中国工程物理研究院核物理与化学研究所 $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ 作为辐照靶料, 自主研发了多级镧系树脂分离工艺, 实现了能够满足放药研发及临床使用要求的单次居里级 ^{161}Tb 的生产。

3. 发生器制备技术

发生器制备技术是实现反应堆产医用同位素自主化供给的重要支撑。尤其是针对半衰期较短的治疗类同位素, 利用具有较长半衰期的母体同位素制备对应发生器, 再在使用前通过淋洗获得目标同位素, 更有利于产品的应用推广。 ^{166}Ho 的半衰期 (26.8 h) 相对较短, 在应用时受运输距离的限制较大, 但其母体同位素 ^{166}Dy 具有较长的半衰期 (81.3 h)。因此, 制备 ^{166}Dy - ^{166}Ho 发生器是提供无载体 ^{166}Ho 的最佳办法, 其成功研发将显著促进 ^{166}Ho 标记多肽、抗体和小分子药物的快速发展^[17]。此外, 作为 ^{90}Y (半衰期为 64.2 h) 母体同位素的 ^{90}Sr , 其半衰期长达 28.5 a, 制备的 ^{90}Sr - ^{90}Y 发生器不仅可以不依赖反应堆运行实现长期生产 ^{90}Y 同位素^[18], 还可以制备为封闭性放射源形式的 ^{90}Sr - ^{90}Y 敷贴, 利用衰变生成的 ^{90}Y 同位素不间断地产生 β 射线治疗血管瘤及部分皮肤病。目前, 我国 ^{90}Y 、 ^{166}Ho 等可由发生器生产的治疗同位素正在自主研制中, 其关键技术是在发生器淋洗过程中高效地将衰变子体分离纯化并收集, 获得比活度、纯度满足应用需求的同位素, 相关技术体系的建立亟需在关键分离材料自主化及淋洗工艺等过程的工程化与智能化方面取得突破性进展。

(二) 反应堆产同位素相关放射性药物研发关键技术与创新方向

基于反应堆产同位素开发的放药在创新研发、转化应用等方面具有共同点。从治疗药物 ^{177}Lu -DOTATATE 的研发历程来看, 前期大量的探索和临床研究积累至关重要。该药物的前体奥曲肽

(Octreotide) 在 1988 年即被美国 FDA 批准作为神经内分泌瘤的化学治疗药物进入临床研究；而后 Octreotide 标记上的多种放射性核素用于神经内分泌瘤显像和治疗研究，包括 ^{111}In -DTPA-octreotide、 ^{68}Ga -DOTATATE、 ^{90}Y -DOTATATE 等。自 1997 年第一位患者接受 ^{177}Lu -DOTATATE 治疗以来，鉴于欧洲在监管和资金方面的灵活性，且德国 ITM 公司具备 ^{177}Lu 同位素的稳定供给能力，早期临床研究主要在荷兰、德国等国家开展。虽然多数为小规模 I/II 期临床研究，但具有正向结果的临床数据为后来法国 Advanced Accelerator Applications (AAA) 公司资助 ^{177}Lu -DOTATATE 的注册试验并开展 III 期多中心临床研究发挥了不可替代的推动作用。随着不断被证实的临床治疗效果逐渐显现， ^{177}Lu -DOTATATE 在欧洲、美国等国家和地区被授予“孤儿药”地位，并于 2017 年 10 月在欧洲获批上市。同时，AAA 公司在 2017 年年底被诺华集团收购，进一步推动该药物在 2018 年 1 月被 FDA 获批上市，成为全球第一款获批的 ^{177}Lu 药物。另一款用于前列腺癌的治疗药物 ^{177}Lu -PSMA-617，其前体为德国癌症研究中心与海德堡大学共同开发，优先在欧洲开展了大量临床研究后通过授权给法国 Endocyte 公司进行商业转换，最终也由诺华集团收购并完成 III 期临床研究，并于 2022 年 3 月获得 FDA 批准上市。总体来看，技术创新和早期临床验证结果是放药实现应用转化的关键，也是企业考量其商业价值的重要参考。反应堆产同位素相关放药研发的关键技术与创新方向具体如下。

1. 新兴医用同位素应用

反应堆产医用同位素具有产量高、品种多等特点，目前获批的放药还未充分发挥多品种反应堆产医用同位素的潜力。例如， ^{161}Tb 与 ^{177}Lu 同属于镧系核素，作为治疗同位素具有相似的性质； ^{161}Tb 除可发射 β 射线外，还可以发射大量低能转换电子和俄歇电子，射线范围覆盖单个细胞（微米级）到细胞团簇（毫米级），尤其是在小体积病灶中具有更高效的射线能量，相关靶性药物已在欧洲开展多例临床研究^[19,20]。结果表明，在具有相似体内药代动力学特征的情况下， ^{161}Tb 的疗效优于 ^{177}Lu ，有望作为 ^{177}Lu 替代同位素开发更多创新放药。利用核燃料提取 ^{228}Th 可制备 ^{228}Th - ^{212}Pb 发生器，其同位素产品 ^{212}Pb 可进一步通过 β 衰变得得到可用于治疗的 α 同

位素 ^{212}Bi ^[21]。 ^{212}Bi 半衰期非常短（1 h），限制了其作为靶向治疗药物的应用，越来越多的研究利用母体同位素 ^{212}Pb 作为间接的 α 射线源直接标记靶向药物，实现体内 ^{212}Bi 的产生（体内 ^{212}Pb - ^{212}Bi 发生器）^[22]。此类放药无论是半衰期（ ^{212}Pb 半衰期为 10.6 h）还是射线类型（既有 β 射线也有 α 射线）均与应用需求较为匹配，有望形成更有应用前景的靶向治疗药物^[23]。目前， ^{212}Pb 相关放药的潜力适应症包括卵巢癌（Her2 靶向 $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ -曲妥珠/AE1）、前列腺癌（ $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ -PSMA，已获批专利）、三阴乳腺癌（硫酸软骨素蛋白聚糖 4(CSPG4) 靶向 ^{212}Pb -225.28 抗体）、胰腺癌（ ^{212}Pb -anti-B7H3 抗体）、神经内分泌瘤（ ^{212}Pb -DOTAMTATE 和 ^{212}Pb -DOTATATE 多肽）、骨肉瘤 / 骨转移（ $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ -EDTMP/ $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ -DOTMP）等^[24-26]。

2. 新标记技术及连接子（偶联剂）开发

新标记技术开发主要包括新标记配体设计优化、定点修饰、智能连接子设计等。针对新兴核素或对已有配体结构进行优化设计，主要是为了开发更稳定的放射性同位素标记配体。例如， ^{212}Pb 同位素并不适用于 DOTA 分子等可用于 $^{177}\text{Lu}/^{161}\text{Tb}$ 同位素标记的配体，虽然目前开发的碳代亚甲基二异脲配体可用于 ^{212}Pb 标记，但在实际标记中仍然存在约 30% 的脱标风险，严重影响了新兴同位素药物的开发与应用转化，因此，针对 ^{212}Pb 的研究还包括基于环烯等的铅特异性螯合剂^[27]。此外，在标记位点定点选择方面，除了常见的二硫键还原定点技术外，通过利用点击化学反应、基因表达插入氨基酸、人工智能软件计算预测蛋白结构等，都可以更精准地选择设计定点标记位点^[28]。定点标记技术不仅可以降低对靶向结构的生物活性影响，还有望实现更多其他功能化修饰；而借鉴体偶联药物的智能连接子开发，如设计高亲水性的连接子，也可以用于放药定点标记，通过降低药物聚集率，有效保护其生物活性。

3. 潜力靶点开发与创新策略应用

目前，我国放药研究热点是已经获批的 ^{177}Lu 靶向药物的两个靶点 PSMA 和 SSTR，以及有相关诊断放药在临床实现大规模应用的靶点 FAP。此外，已知的经典靶点如肿瘤标志物 CA9、用于阿尔茨海默病诊断的 Tau 蛋白、免疫检查点 PD-L1 等也有多种在研发药^[4,29,30]。在研的多数靶点优先瞄准诊断药

物,可从两方面考虑来发现更多适用于反应堆产治疗放药的靶点。①参考ADC中靶向优异的药物前体,如Her2靶向(曲妥珠单抗,商品名为优赫得)、EGFR靶向(西妥昔单抗,商品名为Akalux[®])等经典靶点,Trop2靶向(戈沙妥珠单抗,商品名为拓达维)、FR α 靶向(索米妥昔单抗,商品名为Elahere[™])等更新的靶点^[31,32],将其中小分子替换为适宜的放射性治疗同位素^[33-35]。目前,围绕¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y、¹³¹I等在研的RIT临床试验已经涵盖针对非实体瘤的CD37、CD45、CD66、CD19等靶点和针对实体瘤的Her2、B7H3、CD147、CXCR4等靶点^[36,37]。②根据放药作用的机理特征,瞄准辐射敏感细胞器(如线粒体)等靶点,可从基因水平靶向某些特定核酸序列,或从免疫应答中靶向某些特定中间产物,再结合射线距离匹配的同位素,在亚细胞层面、分子水平上形成具有潜力的靶向递送系统^[38,39],助力靶向放药实现精准靶向。此外,为提高放药靶向效率、更显著地降低放药的辐射毒性副作用,预靶向、双靶向策略等前沿技术也被用于放药研发中,但目前暂未有相关放药获批^[40-42]。未来,与放药研发相关的交叉前沿技术应用还将重点关注免疫分析、基因调控与蛋白组学、大数据与人工智能等方向。

五、我国反应堆产同位素及药物创新发展思考

(一) 确保同位素及药物的供给和需求匹配

目前,我国反应堆产同位素及药物存在显著的供给与需求不匹配问题。一方面,供给端的自主化程度不高,多数常规同位素主要依赖进口且存在一定的断供风险,而少数能生产的同位素产量又难以满足国内日益增长的应用需求,可供的同位素品种尚未满足放药研发与应用的需求。另一方面,需求端与供给端尚未形成有效的沟通反馈机制,导致自主化与临床需求契合度低,对新兴同位素及创新药物应用转化关注度较低,对长期发展趋势的预判存在局限性。例如,^{99m}Tc临床研究已多次出现断供情况,亟需优先实现自主稳定供给;对于¹⁷⁷Lu,已经具备《放射性药品使用许可证(第IV类)》的医院在统计需求时有响应,但地方性医院较少考虑未来获批药物或研发水平提升后的应用需求,可能导

致供给方对需求量存在判断失误;对于²¹²Pb、¹⁶¹Tb等新兴同位素,更难评价与其相关药物的供需关系。

建议研判反应堆医用同位素及药物的供给增长率,获取需求侧的真实需求。通过加强反应堆资源间的协调、形成联盟制互相协作、提升现有反应堆能力、加快生产专用堆核准建设等措施,优先解决医用同位素的供给保障问题。同时,根据国内的发展现状及同位素特性,结合需求带动思路,分类型、分阶段地开展多品种反应堆产(或提取制备)同位素及放药的自立自强体系建设。针对具备供给条件但存在断供风险的同位素(如进口依赖度较高的^{99m}Tc等),亟需优先实现自主供给,保障临床研究与应用的稳定供给;针对能自主生产但无法满足应用需求量的同位素(如¹⁷⁷Lu等),亟需尽快提高规模化产能,保障研发与临床应用的顺利开展;针对国外已临床证实性质优异但国内获取途径不易的同位素(如²¹²Pb、¹⁶¹Tb等),亟需加快自主化研制,支撑多品种放药开发;针对可供给基础研究但临床牵引不足的同位素,应考虑从药物、适应症创新方面推动研发与应用。

(二) 提升科技创新的自立自强能力

反应堆产医用同位素研制的全流程中存在不少瓶颈问题,涉及同位素制备所需的高丰度稳态同位素原料依赖进口、国产化制备技术严重不足、制靶模型简易、缺乏系统性科学研究等方面,阻碍了自主化、规模化反应堆产医用同位素供给体系的建设。在同位素分离用关键树脂方面,我国相关研制技术基础薄弱,耐辐射、耐酸碱材料的国产化不足。在放药制备方面,存在新靶点发现困难、新兴同位素应用受限、创新标记技术发展缓慢、自动化/智能化/数字化等前沿技术未得到应用、临床前评价体系针对性不强等问题;放射性“三废”处理存在短板、不可循环,难以满足临床多种适应症对反应堆产同位素及放药品种多元化、生产规模化、供给稳定化的需求。

自主创新能力的提升需要重视科技创新,重点实现源头核心能力、系统科学认识、相关前沿技术的提升。建议从全链条布局出发,重视同位素制备原料、工艺中关键材料等的供给能力提升,发布相关产品标准与工艺标准,形成行业共识;同时,根据实际需求,加快推进研发配套与规模化生

产能力提升。此外，还需准确识别核医学在生命科学等领域中的贡献度，加强相关基础研究，完善研究条件及政策支持，提高科技创新能力，鼓励放药创新研究从“跟跑”到“并跑”、再到“领跑”发展，最终达到国际领先水平。

(三) 丰富发展模式并形成创新观念

目前，我国反应堆产医用同位素及放药的发展主要依托具备生产能力的机构来推动，但相关机构在人才、项目管理、运营维护等方面形成了较固化的传统模式，缺乏对产业链的整体布局。此外，现有的创新平台未完全发挥作用，缺乏国家的顶层统筹。反应堆产医用同位素及放药在“政产学研用”各环节存在专业人才不足、团队组建困难等问题，专业化的技术人员及监管人才匮乏。现有人才培养体制难以系统性地输出核产业发展核心人才，管理模式亟待创新。

创新观念的形成需要通过多种创新发展模式来承载，从机制模式创新中逐步形成体系化的创新观念。建议充分发挥国家医用同位素产业联盟和各类现有产业平台的作用，通过体制优化形成高效、协调、可持续发展的创新模式，提升生产能力，建立稳定自主的医用同位素供应保障体系，推动医用同位素领域的高质量发展。形成全链条协同攻关机制，创新放药研发的模式与平台，鼓励反应堆建设的财政贴息及多部门政策倾斜，加快实现与国际放药研发及发展模式的接轨。优化学科布局，加强人才培养力度，推动高校、企业、医院等机构联合开展人才培养及团队建设。联合多种创新发展模式，推动自主技术与产品的落地应用，形成体系化的创新发展观念与良性的行业发展循环，有力支撑反应堆产医用同位素及药物的自立自强发展。

利益冲突声明

本文作者在此声明彼此之间不存在任何利益冲突或财务冲突。

Received date: January 30, 2024; **Revised date:** March 19, 2024

Corresponding author: Peng Shuming is a research fellow from the Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics. His major research fields include research and application of isotopes and radiopharmaceuticals. E-mail: pengshuming@caep.cn

Funding project: Chinese Academy of Engineering project “Research on the Self-Reliance and Self-Improvement of Nuclear Medical and Health Industry Chain in China” (2022-HYZD-06)

参考文献

- [1] 彭述明, 杨宇川, 杨夏, 等. 我国放射性药物创新体系发展战略研究 [J]. 中国工程科学, 2022, 24(6): 116–126.
Peng S M, Yang Y C, Yang X, et al. Development strategy for innovation system of radiopharmaceuticals in China [J]. Strategic Study of CAE, 2022, 24(6): 116–126.
- [2] 彭述明, 杨宇川, 谢翔, 等. 我国堆照医用同位素生产及应用现状与展望 [J]. 科学通报, 2020, 65(32): 3526–3537.
Peng S M, Yang Y C, Xie X, et al. Current status and prospects of reactor produced medical radioisotopes in China [J]. Chinese Science Bulletin, 2020, 65(32): 3526–3537.
- [3] Akbar M U, Ahmad M R, Shaheen A, et al. A review on evaluation of technetium-99 m labeled radiopharmaceuticals [J]. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2016, 310(2): 477–493.
- [4] Eryilmaz K, Kilbas B. Fully-automated synthesis of ^{177}Lu labelled FAPI derivatives on the module modular lab-Eazy [J]. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 2021, 6(1): 16.
- [5] Hofman M S, Violet J, Hicks R J, et al. [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): A single-centre, single-arm, phase 2 study [J]. The Lancet Oncology, 2018, 19(6): 825–833.
- [6] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 376(2): 125–135.
- [7] Stewart M W A, Vance E R, Moricca S A, et al. Immobilisation of higher activity wastes from nuclear reactor production of ^{99}Mo [J]. Science and Technology of Nuclear Installations, 2013, 2013: 926026.
- [8] Mang'era K, Ogbomo K, Zriba R, et al. Processing and evaluation of linear accelerator-produced $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ in Canada [J]. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2015, 305(1): 79–85.
- [9] Qiu L, Wang Y W, Liu H X, et al. Safety and efficacy of ^{68}Ga - or ^{177}Lu -labeled DOTA-IBA as a novel theranostic radiopharmaceutical for bone metastases: A phase 0/I study [J]. Clinical Nuclear Medicine, 2023, 48(6): 489–496.
- [10] Bodei L S, Herrmann K, Schöder H, et al. Radiotheranostics in oncology: Current challenges and emerging opportunities [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2022, 19(8): 534–550.
- [11] FDA-approved drugs [EB/OL]. (2023-12-30)[2024-01-20]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- [12] Sever O N, Elboga U, Sahin E, et al. ^{177}Lu -PSMA-617 RLT in mCRPC: A single center experience, the earlier could be the better [J]. Revista Espanola De Medicina Nuclear e Imagen Molecular, 2023, 42(2): 71–76.
- [13] Zang J, Fan X R, Wang H, et al. First-in-human study of ^{177}Lu -EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2019, 46(1): 148–158.
- [14] 施婧琦, 武新宇, 李博, 等. 定量 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-PSMA SPECT/CT 诊断前列腺癌的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(3): 149–153.
Shi J Q, Wu X Y, Li B, et al. Clinical value of quantitative $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-PSMA SPECT/CT in the diagnosis of prostate cancer [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2022, 42(3): 149–153.
- [15] Dash A, Pillai M R A, Jr Knapp F F. Production of (^{177}Lu)Lu for targeted radionuclide therapy: Available options [J]. Nuclear

- Medicine and Molecular Imaging, 2015, 49(2): 85–107.
- [16] 卓连刚, 杨宇川, 岳海东, 等. DGA 树脂辅助的循环淋洗技术制备无载体镥¹⁷⁷Lu [J]. 同位素, 2022, 35(3): 217–223.
Zhuo L G, Yang Y C, Yue H D, et al. Preparation of No-carrier-added ¹⁷⁷Lu by DGA resin assisted cyclic elution [J]. Journal of Isotopes, 2022, 35(3): 217–223.
- [17] Golabi-Dezfoli A, Yousefnia H, Hosntalab M, et al. Optimized production, quality control and biodistribution assessment of ¹⁶⁶Ho-DOTATOC: A novel radiolabelled somatostatin analog [J]. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2017, 312(2): 329–335.
- [18] Pareek P, Singh S K, B Mehta D, et al. Application of hollow fibre membrane contactor for ultra purification of ⁹⁰Sr nitrate solution at bulk scale for ⁹⁰Sr–⁹⁰Y generator for societal use [J]. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2022, 331(11): 4625–4634.
- [19] Baum R P, Singh A, Kulkarni H R, et al. First-in-humans application of ¹⁶¹Tb: A feasibility study using ¹⁶¹Tb-DOTATOC [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2021, 62(10): 1391–1397.
- [20] Alcocer-Ávila M E, Ferreira A, Quinto M A, et al. Radiation doses from ¹⁶¹Tb and ¹⁷⁷Lu in single tumour cells and micrometastases [J]. EJNMMI Physics, 2020, 7(1): 33.
- [21] Su F M, Beaumier P, Axworthy D, et al. Pretargeted radioimmunotherapy in tumored mice using an *in vivo* ²¹²Pb/²¹²Bi generator [J]. Nuclear Medicine and Biology, 2005, 32(7): 741–747.
- [22] Li R G, Stenberg V Y, Larsen R H. An experimental generator for production of high-purity ²¹²Pb for use in radiopharmaceuticals [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2023, 64(1): 173–176.
- [23] Kokov K V, Egorova B V, German M N, et al. ²¹²Pb: Production approaches and targeted therapy applications [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(1): 189.
- [24] Quelsen I, Monteil J, Sage M, et al. ²¹²Pb α -radioimmunotherapy targeting CD38 in multiple myeloma: A preclinical study [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2020, 61(7): 1058–1065.
- [25] Stallons T A R, Saidi A, Tworowska I, et al. Preclinical investigation of ²¹²Pb-DOTAMTATE for peptide receptor radionuclide therapy in a neuroendocrine tumor model [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2019, 18(5): 1012–1021.
- [26] Delpassand E S, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted α -emitter therapy with ²¹²Pb-DOTAMTATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors: First-in-humans dose-escalation clinical trial [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2022, 63(9): 1326–1333.
- [27] Meredith R, Torgue J, Shen S, et al. Dose escalation and dosimetry of first-in-human α radioimmunotherapy with ²¹²Pb-TCMC-trastuzumab [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2014, 55(10): 1636–1642.
- [28] Koehler C, Sauter P F, Klasen B, et al. Genetic code expansion for site-specific labeling of antibodies with radioisotopes [J]. ACS Chemical Biology, 2023, 18(3): 443–448.
- [29] Li Y S, Li F F, Jiang F, et al. A mini-review for cancer immunotherapy: Molecular understanding of PD-1/PD-L1 pathway & translational blockade of immune checkpoints [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(7): 1151.
- [30] Ren J Y, Xu M X, Chen J Y, et al. PET imaging facilitates antibody screening for synergistic radioimmunotherapy with a ¹⁷⁷Lu-labeled α PD-L1 antibody [J]. Theranostics, 2021, 11(1): 304–315.
- [31] Xu K, Wang T L, Pan S B, et al. The efficacy and toxicity of mirvetuximab soravtansine, a novel antibody-drug conjugate, in the treatment of advanced or recurrent ovarian cancer: A meta-analysis [J]. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2023, 16(11): 1141–1152.
- [32] Desai A, Abdayem P, Adjei A A, et al. Antibody-drug conjugates: A promising novel therapeutic approach in lung cancer [J]. Lung Cancer, 2022, 163: 96–106.
- [33] Wen Y, Ouyang D J, Zou Q Y, et al. A literature review of the promising future of *TROP2*: A potential drug therapy target [J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10(24): 1403.
- [34] Liu X L, Deng J W, Yuan Y, et al. Advances in Trop2-targeted therapy: Novel agents and opportunities beyond breast cancer [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2022, 239: 108296.
- [35] Shen M, Liu S Q, Stoyanova T. The role of Trop2 in prostate cancer: An oncogene, biomarker, and therapeutic target [J]. American Journal of Clinical and Experimental Urology, 2021, 9(1): 73–87.
- [36] Tseng H C, Xiong W, Badeti S, et al. Efficacy of anti-CD147 chimeric antigen receptors targeting hepatocellular carcinoma [J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 4810.
- [37] Blakkisrud J, Løndalen A, Martinsen A C T, et al. Tumor-absorbed dose for non-hodgkin lymphoma patients treated with the anti-CD37 antibody radionuclide conjugate ¹⁷⁷Lu-lilotomab sa-tetraxetan [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2017, 58(1): 48–54.
- [38] Tano H, Oroujeni M, Vorobyeva A, et al. Comparative evaluation of novel ¹⁷⁷Lu-labeled PNA probes for antibody-mediated PNA-based pretargeting [J]. Cancers, 2021, 13(3): 500.
- [39] Myrhammar A, Vorobyeva A, Westerlund K, et al. Evaluation of an antibody-PNA conjugate as a clearing agent for antibody-based PNA-mediated radionuclide pretargeting [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 20777.
- [40] Nejadghaderi S A, Balibegloo M, Noori M, et al. Clinical efficacy and safety of bispecific antibodies for the treatment of solid tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2023, 23(3): 307–318.
- [41] Jallinoja V I J, Abbriano C H, Bhatt K, et al. Pretargeting with cucurbituril-adamantane host-guest pair in xenograft models [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2023, 64(8): 1203–1209.
- [42] Bauer D, Carter L M, Atmane M I, et al. ²¹²Pb-pretargeted theranostics for pancreatic cancer [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2024, 65(1): 109–116.