

我国放射性药物创新体系发展战略研究

彭述明¹, 杨宇川^{1*}, 杨夏¹, 钱达志¹, 郑刚阳², 赵宪庚³

(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. 中国工程院物理研究院研究生院, 北京 100088; 3. 中国工程物理研究院, 北京 100088)

摘要: 核医学在多种疾病的诊疗及预后判断方面发挥着不可替代的作用; 放射性药物(放药)是核医学发展的基石, 相应体系化发展有助于加快放药创新与应用, 保障人民身体健康。本文深入调研了数十年来放药研究方向的研究文献, 实地走访了国内 10 余家核医疗相关高校、研究院所、医院及企业, 以邀请专家开展咨询交流与行业研讨等方式, 相对全面地掌握了放药研制和应用领域的发展态势与格局。在分析国外放药发展现状、技术水平及趋势的基础上, 总结了我国放药发展的基本情况并辨识了面临的迫切问题; 从技术研发体系、技术监管体系两方面阐述了重点建设内容, 提出了放药靶点研究及靶向结构开发, 新型放射性标记, 放药自动化、智能化、规模化可控制备, 放药辐射剂量检测及评价、放药联合诊疗等关键技术突破点。研究建议, 以临床为导向鼓励多学科交叉融合的创新发展, 加快放药技术创新体系建设, 加强放药研发专业化人才队伍建设, 以此促进核医学水平的整体提升。

关键词: 核医学; 放射性药物; 放药审评; 靶向药物; 核素诊疗

中图分类号: TL99 **文献标识码:** A

Development Strategy for Innovation System of Radiopharmaceuticals in China

Peng Shuming¹, Yang Yuchuan^{1*}, Yang Xia¹, Qian Dazhi¹, Zheng Gangyang², Zhao Xiangeng³

(1. Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, Sichuan, China; 2. Graduate School of China Academy of Engineering Physics, Beijing 100088, China; 3. China Academy of Engineering Physics, Beijing 100088, China)

Abstract: Nuclear medicine plays an irreplaceable role in the diagnosis, therapy, and prognosis of various diseases. Radiopharmaceuticals are the cornerstone of nuclear medicine; their systematic development could accelerate the innovation and clinical application of radiopharmaceuticals to ensure people's health. In this study, we conducted in-depth research on the literature on the research direction of radiopharmaceuticals, visited over 10 domestic universities, institutes, hospitals, and enterprises related to nuclear medicine, and invited experts to conduct consultation, exchange, and industry discussion, to grasp the development trend and pattern of the research and application of radiopharmaceuticals in a relatively comprehensive way. Based on the analysis of the current status, technical level, and trend of radiopharmaceuticals in China and abroad, the development status of radiopharmaceuticals in China is summarized and the urgent problems faced are identified. This study introduces the contents that need to be focused on from two aspects: the technology research and development (R&D) system and the technology supervision system, and proposes key technological breakthroughs including the study on radiopharmaceutical targets and development of targeted structures; new radio-labelling; automatic, intelligent,

收稿日期: 2022-09-09; 修回日期: 2022-10-19

通讯作者: *杨宇川, 中国工程物理研究院核物理与化学研究所研究员, 研究方向为医用同位素及放药研制; E-mail: 5719904@qq.com

资助项目: 中国工程院咨询项目“国家核医疗健康产业发展战略研究”(2021-HZ-03); 国家国防科技工业局核能开发项目(20201192-1)

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

and large-scale controllable preparation of radiopharmaceuticals; detection and evaluation of radiation dose of radiopharmaceuticals; and combined diagnosis and therapy of radiopharmaceuticals. The study suggests to (1) encourage the innovative development of interdisciplinary integration with a clinical orientation; (2) accelerate the construction of a technological innovation system for radiopharmaceuticals; and (3) strengthen the construction of a professional team for the R&D of radioactive drugs, so as to promote the overall improvement of nuclear medicine.

Keywords: nuclear medicine; radiopharmaceuticals; radiopharmaceutical evaluation; targeted medicine; radionuclide diagnosis and therapy

一、前言

党的二十大报告指出，人民健康是民族昌盛和国家强盛的重要标志，要把保障人民健康放在优先发展的战略位置。核医疗健康产业是立足于核工业、助力大健康的战略性新兴产业，是促进我国医疗卫生事业高质量发展的基础产业之一。利用放射性核素诊断、治疗和研究疾病的核医学，更是核医疗产业的重要内容、医学现代化的重要标志，在心血管疾病、神经退行性疾病、尤其是恶性肿瘤等多种疾病的诊断、治疗、预后判断等方面发挥着不可替代的作用 [1]。根据国家癌症中心的统计数据，我国 2016 年新增癌症病例 406.4 万例，新增癌症死亡人数约为 241.35 万人 [2]，发病和死亡人数逐年上升；恶性肿瘤给社会 and 患者带来的负担日益严重。癌症早发现早治疗可明显降低治疗费用，精准治疗对患者受益最大。然而，截至 2019 年年底，我国共有正电子显像设备 427 台、单光子显像设备 903 台、核医学相关科室 1148 个，人均拥有量远低于国际先进水平。以核医学临床诊断用药比例最高的 ^{99m}Tc 药物为例，2019 年我国有 251 万人次开展显像诊断，而美国约有 1500 万人次开展显像诊断。国际上已规模化应用的多个靶向治疗新药目前在我国未进入审评程序，仅在少数获得 IV 类证的单位开展临床应用 [3]。核医学在恶性肿瘤领域诊断与治疗的优势在我国有待充分发挥。

放射性药物（简称“放药”）指含有医用同位素制剂、用于疾病诊断或治疗的一类特殊药品，按用途分为诊断类和治疗类（见表 1），构成了核医学发展的基石。基于诊断类放药的核医学精准分子诊断，利用示踪技术，在分子层面阐明病变组织的功能变化、基因异常表达、生化代谢变化等，具有灵敏度及分辨率高、快速、准确等优点，是目前几乎所有医学诊断技术中唯一能够实现活体代谢过程功能显像的技术，可实现疾病的早期诊断，可据此制定更有效的预防或治疗方案。诊断类放药根据其核素

性质，分为两类：可用于单光子显像（SPECT）的放药，主要以 ^{99m}Tc 标记药物为主；用于正电子显像（PET）的放药，主要以 ^{18}F 、 ^{68}Ga 标记药物为主。治疗类放药通过核素对病变组织进行选择性和靶向性的治疗，在肝癌、前列腺癌、神经内分泌肿瘤等恶性肿瘤治疗方面具有良好效果，为恶性肿瘤的精准诊治提供了革命性的手段 [4]。此外，根据放射性药品不同的靶向原理，还可以分为内介入法应用放药、生物靶向放药和器官靶向放药及其他放药（见表 1）。2020 年，全球放射性药品市场规模为 59 亿美元，其中放射性诊断药物的占比为 90%；我国相应市场规模约为 44.56 亿元，在全球放药市场中占比约为 8%。目前，我国放药依赖进口的局面并未打破，患者用药成本高昂，如 ^{177}Lu 标记多肽靶向特效药单个疗程费用超过 100 万元。同时，放药的半衰期较短，需要在较短时间内配送到临床才能保证有效性。依赖进口放药存在较多的不确定性因素，患者稳定用药风险高，在威胁患者健康、增加了医疗资源消耗的同时，为社会带来了沉重负担。然而，放药体系化发展涉及核技术、医药学科技术的交叉融合，技术复杂且极具挑战性。

为提升我国放药原始创新能力，尽快建立和健全放药研发体系，加快自主创新放药面世与应用，在中国工程院“国家核医疗健康产业发展战略研究”咨询项目的支持下，本文围绕放药自主供应体系化发展课题，开展国内外放药研发、转化应用、体系化发展模式的梳理和分析，进而凝练适应国情的放药研发体系发展目标与重点方向，提出放药体系化发展建议，以期放药研发与应用研究、卫生事业管理研究提供参考。

二、国外放射性药物的发展现状及趋势

（一）放药品种多样，创新药物不断面世

国外已获批或在研的放药核素种类较多，药物适应症范围广，近年来仍不断有原研创新放药

表1 放药分类及获批情况对比

分类依据		分类情况	中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准的在售放药品种	美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的在售放药品种
应用范围 (核素性质)	诊断类	PET显像及其他诊断 (^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{14}C 、 ^{82}Rb 等)	3种 (2种核素)	20种 (7种核素)
		SPECT显像 (^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 、 ^{51}Cr 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{133}Xe 等)	14种 (2种核素, 曾获批16种, 其中2种已注销)	28种 (7种核素, 曾获批31种, 3种已停产)
	治疗类	β 射线 (^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 等)、 α 射线 (^{225}Ac 、 ^{223}Ra 等)、 γ 射线 (^{125}I 等)	含进口获批2种, 共12种, (7种 12种 (6种核素, 曾获批15种, 核素, 曾获批14种, 其中2种已 3种已停产) 注销)	
靶向原理 (载体性质)	器官靶向及其他	利用放射性同位素或同位素标记的分子载体在组织器官中的选择性浓集或参与机体正常代谢, 如甲状腺靶向 Na^{131}I 、骨靶向 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 和 $^{223}\text{RaCl}$ 等	17种诊断方法、8种治疗方法	33种诊断方法、5种治疗方法
	介入法应用	利用穿刺、插管、植入或局部注射到肿瘤组织内等手段, 将放射性同位素制剂聚集到病变部位直接进行照射, 如 ^{90}Y -微球、 ^{32}P -微球及 ^{125}I 密封籽源等	2种治疗方法 (1种进口)	2种治疗方法
	生物靶向	针对病变组织具有的特征结合位点, 通过同位素标记的特异性靶向生物分子与对应受体结合, 实现靶向特异性, 如 $^{68}\text{Ga-FAPI}$ 、 $^{177}\text{Lu-Dotatate}$ 多肽、 $^{90}\text{Y-Ibritumomab}$ 单抗等	2种 (碘 [^{131}I] 美妥昔单抗注射液及其皮试制剂)	15种诊断方法、5种治疗方法

获批上市。截至2022年3月底, 经美国FDA批准上市的放药有60种 (涵盖18种放射性同位素) [5]。在 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{123}I 、 ^{67}Ga 和 ^{201}Tl 等核素标记的单光子放射性诊断药物中, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记药物是临床SPECT诊断用的主要药物。该类药物可适用于骨、胆道系统、肾、脾、肺、胃、心肌等多种组织器官的显像, 如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐 ($^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -焦磷酸盐 ($^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$) 用于骨显像, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚锡依沙美肟 ($^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -双半胱乙酯 ($^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$) 用于脑灌注显像, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧异腓 ($^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -替曲膦 ($^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$) 用于心肌灌注显像, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -聚合白蛋白 ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$) 用于肺灌注显像, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -硫胶体 ($^{99\text{m}}\text{Tc-sulfur colloid}$) 用于肝显像, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -巯替肽 ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -喷替酸盐 ($^{99\text{m}}\text{Tc-pentetate}$) 用于肾显像, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -红细胞

($^{99\text{m}}\text{Tc-RBC}$) 用于心血池显像, $^{99\text{m}}\text{Tc-tilmanocept}$ 用于前哨淋巴结显像等 [6]。此外, 还包括脑显像剂 ^{123}I -盐酸非他胺 ($^{123}\text{I-IMP}$)、 ^{123}I -苯甲酰胺 ($^{123}\text{I-IBZM}$), 心肌显像剂 ^{123}I - β -甲基-*p*-碘苯基十五烷酸 ($^{123}\text{I-BMIPP}$)、 ^{123}I -碘苯基十五酸 ($^{123}\text{I-IPPA}$), 软组织脏器的肿瘤显像剂 ^{67}Ga -枸橼酸 ($^{67}\text{Ga-gallium citrate}$), 神经内分泌瘤 (NETs) 显像剂 ^{111}In -奥曲肽注射液 ($^{111}\text{In-DTPA-pentetreotide}$) 及最早的心肌灌注显像剂 ^{201}Tl -氯化铊 ($^{201}\text{Tl-thallous chloride}$) 等单光子药物均已在临床诊断中广泛应用。

近几年, 国外基于 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{68}Ga 和 ^{64}Cu 等核素标记的正电子放射性诊断药物在临床实践中获得广泛应用并不断更新。除用于肿瘤诊断、冠状动脉疾病与心室功能评估及其他糖代谢异常等的经典PET诊断剂 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 ($^{18}\text{F-FDG}$) 外,

还获批上市了包括氟¹⁸F]贝他吡 (¹⁸F-florbetapir)、¹⁸F-他莫 (¹⁸F-flutemetamol) 及 ¹⁸F-比他班 (¹⁸F-florbetaben) 等多个用于阿尔茨海默病的诊断药物。2020 年, 美国 FDA 还批准了 ⁶⁴Cu-Dotatate 注射液上市, 丰富了 NETs 显像剂可用的核素品种。随着 ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器及相关靶向药研发技术的日趋成熟与普及, ⁶⁸Ga 标记药物也相继上市。2016 年, FDA 批准了用于生长抑素受体 (SSTR) 阳性神经内分泌瘤的显像剂 ⁶⁸Ga-DOTA-TATE (商品名为 Netspot), 不久后同样适应症的显像药物 ⁶⁸Ga-DOTA-TOC 先后在欧盟 (2016 年) 及美国 (2019 年) 获批上市 [7]; 2021 年 12 月、2022 年 3 月又分别批准了两家公司的 ⁶⁸Ga-PSMA-11 用于前列腺特异性膜抗原阳性的前列腺癌诊断 [5]。

基于治疗核素 ¹³¹I、³²P、¹⁹⁸Au、⁹⁰Y、⁸⁹Sr、^{186/188}Re、¹⁵³Sm、¹⁷⁷Lu、²²³Ra、²²⁵Ac 等研发的放射性治疗药物中, 碘 [¹³¹I] 化钠口服溶液是用于甲状腺癌等疾病治疗的经典药物。⁹⁰Y-微球及 ⁹⁰Y 标记的 Ibritumomab 单抗 (Zevalin) 都是较早获批上市的; Zevalin 是第一个获批的靶向单抗治疗药物 (2002 年), 主要用于非霍奇金淋巴瘤的治疗 [8,9]。 α 核素治疗药物的代表之一是 2013 年 FDA 获批的氯化镭 [²²³Ra] 注射液 (²²³Ra-氯化镭), 用于治疗有骨转移的晚期去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者。2017 年和 2018 年欧洲药品管理局 (EMA)、FDA 先后批准了 Lutathera (¹⁷⁷Lu-Dotatate) 用于治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NETs), 成为首个获批用于治疗 GEP-NETs 的靶向放药 [10]。¹⁷⁷Lu 作为国际原子能机构 (IAEA) 推荐的治疗核素, 在 2022 年 3 月又获批上市了针对转移性 mCRPC 的治疗放药 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, 具有良好的临床治疗疗效及耐受性 [11,12]。

国外正在开展临床或临床前研究的放药种类与国内相比, 更加丰富 [13]。仅美国国立卫生研究院 (NIH) 分子数据库中就有 200 多种单光子核素标记及近 500 种正电子核素标记的显像药物, 覆盖了 ⁶⁴Cu、¹²⁴I、⁷⁶Br 和 ⁸⁹Zr 等较长半衰期核素在内的几十种显像核素 [14]。相关放药不仅具有临床诊断应用前景, 还能用于研究单抗等代谢时间较长的靶向药物的体内生物过程 [15]。针对不同适应症的临床或临床前在研放射性治疗药物也很多, 如 ⁹⁰Y-Clivatuzumab 用于治疗胰腺癌已进入临床实验; ¹⁷⁷Lu-EDTMP 作为可媲美 ⁸⁹SrCl₂ 或 ¹⁵³Sm-EDTMP 的

药物, 在价格和疗效方面均具有优势, 并且等剂量的 ¹⁷⁷Lu 骨髓抑制毒性较 ⁸⁹Sr 和 ¹⁵³Sm 低, 因此, 将有较好的社会和经济效益 [16]。¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y-pentixather CXCR4 靶向放射疗法有助于治疗多发性骨髓瘤, 也是晚期多发性骨髓瘤很有前景的治疗方法。基于 α 治疗核素也有多个在研放药, 如 ²²⁵Ac-Dotatate、²²⁵Ac-Lintuzumab 单抗、²¹²Pb/²¹²Bi-TCMC-曲妥珠单抗、²¹²Pb/²¹²Bi-DOTAMTATE 等 [17~19]。

(二) 科学前沿技术在放药研发中的广泛应用

国外在放射性靶向治疗新药方面充分借鉴了普药研发及其他科学前沿技术, 如抗体偶联药物 (ADC) 技术、预靶向技术 (PRIT)、高通量分子库筛选技术等, 推动了多种靶向药物在恶性肿瘤诊疗领域的放射性新药研发进程。核素抗体偶联药物 (RAC) 与 ADC 的结构非常类似, 由靶向抗体、连接器、发挥效应作用的核素 (ADC 中为毒素分子) 等主要结构组成。在开发 RAC 时, 用于核素标记的配体修饰到靶向活性抗体上的比例, 即药物抗体偶联比 (DAR) 同样是影响靶向放药的靶向活性、体内代谢、疗效等决定药物研发成功率的关键因素。国外利用 ADC 研发采用的 Thiomab 技术、ThioBridge 技术、引入非天然氨基酸方法、酶催化法等定点偶联技术 [20~28], 可得到 DAR 可控、均一性高、药物活性及药代动力学均明显提高的靶向放药。

在 1960 年提出的双特异性抗体 (简称“双抗”) 成为当前免疫靶向药物研发的一个重要方向 [29,30]。双抗拥有可发挥靶向结合、介导结合作用的两个不同的抗原结合位点, 能实现诱导免疫细胞靶向肿瘤, 体内结合信号传导配体或结合其他因子产生反应等 [31]。双抗技术在放药领域被扩展应用形成了预靶向策略技术 (PRIT), 将抗体的靶向性能与小分子药物优良的药代动力学特性结合起来, 避免了传统放射免疫治疗 (RIT) 中核素直接标记抗体导致的血液高毒性, 降低了健康组织高剂量照射的风险, 实现低毒高效的目的。经过多年发展, PRIT 还形成了亲和素-生物素 (avidin-biotin) 结合策略, 体内正交反应与脱氧核糖核酸 (DNA) 类似物策略等 [32~34]。其中, 双特异性抗体策略与体内正交反应策略已有多个临床在研药物, 如以 ¹¹¹In/¹⁷⁷Lu-IMP288 为效应结合子的抗人癌胚抗原

相关的细胞黏附分子5 (anti-CEACAM5) 及抗半抗原 (anti-hapten) 双抗 [35]。

此外, 国外越来越多地研究利用核医学影像技术与放射剂量学, 结合放射医学、肿瘤学、蛋白与基因组学、分子生物学生命科学、药学等多学科前沿技术为放药研发中的辐射生物效应研究方向提供了更科学全面的解析手段, 相关研究成果又能在放药作用机理、疗效评价、安全性及毒理评估分析、临床方案设计等放药研发与应用的关键参数研究中发挥重要作用, 进一步加快了放药的临床转化进程, 提高研发成功率。基于基因组学及大数据分析等技术, 能够从分子水平上了解人体生长、发育、正常生理活动的本质和基础, 通过对健康人和病人组学大数据的比较, 找到各种疾病在分子水平的病因, 在寻找适用于放药研发的新靶点、新药物分子等方面起到重要作用。

(三) 放药研发形成体系化发展模式, 平台链条完善

放药创制是一个专业性强、涉及学科范围广、基于数据密集型科学的研究过程, 参与主体包括研究机构 (或高校)、医药公司、医院等, 需要依赖反应堆、加速器等大型尖端装置, 投入大量的人力、物力、资本、时间等要素。国外拥有反应堆和加速器的研究机构与药企、医院在行业上下游进行了“产学研用”的深度融合, 建立了成熟高效的放药研发体系及应用推广模式。具备反应堆或加速器核素自主化的国家, 围绕核素资源建设了一批具备核医药创制、核医学临床、疗养康复等综合功能的中心平台。在放药创制过程中, 反应堆起到了核心枢纽作用。以美国密苏里大学研究反应堆 (MURR) 为例, 其核心任务之一是放射性同位素及药物创制, 可以生产多种诊疗放射性同位素, 并且还持续进行 ^{166}Ho 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{198}Au 等核素研发, 保障了药物研发的核素资源。在放药创制中, MURR 拥有专注于开发癌症及其他慢性疾病靶向诊疗放药的研究小组。在放药创制后端, MURR 与其他国家实验室及医药公司合作, 已经成功开发了3种经FDA批准的放药。同时, MURR 还建立了符合药品生产质量管理规范 (GMP) 的放射性同位素、药物生产基地及质量体系, 在保障医用同位素稳定供应、防止供应链断裂等方面发挥了巨大作用。

国外在放药创制全产业链中, 除了具有体系化的流程与产业转化路径外, 各阶段的参与主体也具有较大优势。一是依托众多具备放射性操作能力的机构, 国外的放药基础研究一直走在科学与技术前沿, 层出不穷的研究成果为药物发现、临床前研究等阶段提供了坚实的基础。二是在临床研究与产业化方面, 国外具有众多专业或综合性的公司或机构可提供专业化的、强有力的支持, 如占全球治疗放药市场份额42%的诺华 (Novartis) 集团 (瑞士) 以及紧随其后的拜耳 (Bayer) 集团 (德国); 从事放药经营的企业 Curium Pharma 以及主要从事放药开发、制造和商业化的 Jubilant DraxImage Inc. 等; 在医疗设备方面, 有横跨核医学医疗设备、药物两大领域的通用电气公司医疗集团 (GE Healthcare)、以核医学成像为核心业务的亿比亚公司 (IBA Molecular) 等; 在流通领域, 有目前运营着全美最大的放药生产、销售网络的卡地纳健康 (Cardinal Health) 集团等。三是在应用端, 国外具有较高的核医学医疗水平及放药临床应用普及率, 进一步推动放药创制形成了良性循环。总体而言, 国外放药体系化发展模式为放药创制提供了良好的产业化路径、形成了结构合理且创新能力强的研究团队, 取得的成果显著推动了医疗水平的改善以及科技、经济水平的提高。

三、我国放射性药物的发展现状与趋势

2021年, 国家原子能机构联合多个部门正式发布了核技术在医药领域的纲领性文件《医用同位素中长期发展规划 (2021—2035年)》。这表明, 我国医用核素高度依赖进口的问题已受到国家重视, 我国核素自主化研制进入了良性发展阶段, ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{89}Sr 等多种核素已实现自主供给 [36]。自此, 我国放药研发逐步进入发展机遇期, 但研发与应用进程较为缓慢, 与国际先进差距明显。截至2022年3月底, NMPA 已批准的放药有30种, 其中有6种药物已进行了药品批准文号注销 (退出市场), 即目前仅有24种已上市的放药, 包括14种诊断药物和10种治疗药物 (含进口药物2种) [37]; 近10余年, 没有原研创新药获批上市。本文通过文献调研及实地走访多家国内核医疗行业相关企业、高校、研究院所及医院, 邀请行业专家开展咨询研讨交流

会等方式,进一步分析了我国放药发展现状,并通过对比国内外差距梳理了我国放药未来发展的趋势。

(一) 放药研发进入快速发展期, 临床用放药品种少, 缺乏原创新药

在诊断方面,国内应用最广泛的放药是 ^{18}F -FDG、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP等;一部分诊断类放药虽然未获批,但依托放射性药品使用许可证(四类)已在医疗机构内部使用,如 ^{11}C -脑多巴胺转运体(^{11}C -CFT)、 ^{18}F -雌激素类似物(^{18}F -FES)、 ^{68}Ga -成纤维细胞活化蛋白特异性酶抑制剂(^{68}Ga -FAPI)、 ^{68}Ga -PSMA-11、 ^{68}Ga -DOTA-TOC和 ^{68}Ga -DOTA-TATE等[38];还有部分药物已进入临床研究,如肝脏显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA(注射用亚锡半乳糖酰人血清白蛋白二亚乙基三胺五乙酸盐)[39],前哨淋巴结显像 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -rituxumab[40],肿瘤显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RGD[41]和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA[42],血池、淋巴及肿瘤显像剂 ^{68}Ga -DOTA-Evans blue[43]等。在治疗方面,我国临床批准的治疗用放药较少,临床可用的有碘[^{131}I]化钠口服溶液、 ^{89}Sr -氯化锶、 ^{125}I 粒子、 ^{90}Y -树脂微球、 ^{223}Ra -氯化镭等。碘[^{131}I]肿瘤细胞核嵌单克隆抗体注射液(^{131}I -chTNT)可用于放化疗不能控制或复发的中晚期肺癌患者,但该药物已经注销药品批准文号并退市。 ^{131}I 标记的单抗美妥昔 $\text{HAb}^{18}\text{F}(\text{ab}')_2$ 用于不能手术切除或者术后复发的原发性肝癌。

我国着力布局放药研发与进口,放药发展进入快速上升期。近年来,我国不断有进口放药获批,如 ^{223}Ra -氯化镭、 ^{90}Y -树脂微球。医药企业、高校、科研院所等加强联动,积极开展放药研发与转化应用,如 ^{68}Ga -PSMA-11、 ^{177}Lu -Dotatate、 ^{177}Lu -PSMA-617、 ^{68}Ga -PD-L1抗体、 ^{188}Re -HEDP等多个放药启动临床申请或临床研究[44]。整体而言,我国临床应用的放药多为仿制药,临床在研放药以诊断药物为主,治疗放药品种数量少,适应症单一且具有自主知识产权的放药甚少。虽然我国放药目前仍处于仿制、创制的结合阶段,但临床前研究的百花齐放也为放药的体系化发展打下了坚实基础。

(二) 放药研发已有较好技术支撑基础, 但前沿技术应用较少, 基础研究水平不高

随着分子生物学、免疫学等学科的发展,国内

在普药研发领域发展迅速,尤其是在靶向治疗领域掌握了相应的生物技术。2020年以来,我国已经先后上市了恩美曲妥珠单抗(商品名为“赫赛莱”)、Seagen/武田的维布妥昔单抗(商品名为“安适利”)、注射用维迪西妥单抗(商品名为“爱地希”)等抗体偶联药物。不同于国外将多个新技术、新策略大量应用于放射性靶向新药研发,我国在将前沿技术应用于放药时较为谨慎,放药研发依然侧重仿制药,自主研发的放药多用于基础研究,原始创新的治疗放药研发偏少。

将预靶向策略等新设计应用到放药中,涉及复杂的研究体系及更多的关键影响因素,需要全面认识其作用机制与科学规律,我国在此领域虽然起步晚,但已显现了部分基础研究成果。例如,利用体内正交反应策略,结合硼氨酸与靶向蛋白载体实现体内可控释放的双靶向系统,并用核医学影像技术揭示了细胞焦亡的免疫过程[45]。考虑到预靶向策略可以有效解决放药辐射损伤等主要副作用这一瓶颈问题,该类技术方法在放药研发中具有较大的应用转化前景。

我国放药研发工作还未充分利用大数据等新技术来支撑适宜靶点的探索及庞大数据库的分析等工作,对放药用于临床中涉及的剂量推算、辐射生物效应等方面的科学认识不全面,多数数据来源于外照射的放射治疗,缺乏体系化的科学指导。这在一定程度上制约了放药新药的多元化开发及临床前/临床研究,放药研发水平难以满足国内日益增长的临床治疗需求。

(三) 放药研发体系已具备全链条各环节要素, 但尚未形成体系化发展模式

我国在放药研发领域起步较早,但由于研发不连贯,目前放药研发技术整体处于落后局面。从放药体系化发展的全链条来看,我国已经初步具备各环节要素,在部分具备核素自主化资源的地区也逐步形成了相似的全链条模式平台,但仍未形成良好的体系化发展模式,具有小、弱、散的特点,放药研发体系化发展模式仍需进一步完善。

在放药创制的前端,近年来随着关注度的提升,北京师范大学、苏州大学、厦门大学、四川大学、北京大学、中国科学院上海药物研究所等在放药研发领域投入更多资源,但受限于核素来源及研

究硬件条件限制，创新药物研究更多围绕 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 等加速器或发生器可获取核素的诊断药物[46]。例如，北京大学主研的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂多肽获批1类化学药品临床试验批件，至今已完成III期临床试验[41]；北京师范大学自主研发的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记葡萄糖类衍生物（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CNDG）能有效诊断肺癌、胰腺癌等多种肿瘤，已经进入1类新药申报阶段[47]。相关进展表明，我国诊断类放药的自主化研制具备一定的原创竞争力，但大多数研究尤其是治疗类放药仍止步于基础研究，并未推向应用。然而，临床上对放射性治疗药物的需求越发明显，由于核素来源受限，专注开展此类放药基础研究的团队也较少，科研原创水平不高。中国工程物理研究院依托中国绵阳研究堆的核素生产能力，开展了治疗类放药的仿制工作和原创研究，除已推向市场并临床应用的碘[^{131}I]化钠口服溶液外，其他药物还尚未进行临床应用。在放药创制的后端，国内外药企纷纷部署放药创制，如国外药企Novartis集团以及Bayer集团，国内药企原子高科股份有限公司、烟台东诚药业集团股份有限公司、江苏华益科技有限公司、天津赛德生物制药有限公司、北京先通国际医药科技股份有限公司等。但我国相关企业多注重产品开发的时效性与经济性，优先选择对国外已有药物进行仿制或采取合同加工外包（CMO）模式为国外药企进行代工生产。在临床应用端，我国虽然已经建立有兼顾教学、诊断、治疗和科研的核医学科室，但相关医院的设备、技术、管理水平参差不齐，限制了放药创制体系的良性发展。

近几年来，在国家政策支撑及战略规划引导下，我国核医学行业是相关机构、企业在“产学研用”融合发展上进行了有益的尝试和探索。例如，中国工程物理研究院获批成立了国家原子能机构核技术（放射性同位素及药物）研发中心，并与相关企业合作开展了治疗用放药的联合项目，逐步形成了集“产学研用”一体的放药综合研发平台；烟台东诚药业集团股份有限公司与中国科学院近代物理研究所进行战略合作，在医用回旋加速器、新型核素、相关核药的研发等领域开展合作；南京市第一医院基于长期的核医学临床诊疗经验和开创性的治疗工作，设立了区域性核医学中心，逐步发展药物制备与研发能力。西南医科大学附属医院联合中国工程物理研究院、四川大学原子核科学技术研

究所等，开展了 ^{177}Lu -Dotatate、 ^{177}Lu -PSMA、 ^{225}Ac -PSMA等临床治疗研究，是我国首个开展 α 核素临床治疗的机构。总体上，我国放药合作平台、机制及研发模式还处于萌芽阶段，缺乏标志性产品的面世，专业研发团队组成较为单一，已有平台未发挥作用优势，力量仍较为薄弱。

整体来看，我国放药发展仍存在自主化核素品种少、新兴核素缺乏研发经验、生物靶向药物开发技术未在放药领域得到发挥、放药规模化生产制备缺乏规范性等瓶颈问题，我国在获批放药的核素类型及适用范围上均与国外市场存在显著差距。但从国内已经启动临床研究或在研的创新放药来看，我国核医疗正在从放射性仿制药、单一用药研发的角度转型为以临床需求为导向的放射性创新药开发。自主创新才能真正实现我国放药的体系化发展，未来需要从更多新兴核素的开发与应用、放药靶点与靶向载体的设计创新、放药可控、智能制备技术突破、放药临床应用及评价技术完善等方面全面加速提升。

四、我国放射性药物发展面临的挑战

（一）放药基础研究薄弱，原始创新能力不足

放药研发涉及多学科合作、多单位协同，是高门槛、高投入、高风险的技术领域。长期以来，我国对放药研发基础研究的投入有限，缺乏稳定支持，基础研究薄弱，制约了创新药的发展。同时，药物设计仍停留于经验与以往的开发基础，而生物创新药领域已大量采用的定点偶联技术、高通量筛选、基因大数据等新兴科学技术还未在该领域得到普遍应用。放药研发大多仍处于“跟随”阶段，缺乏针对新靶点、新作用机制的突破性首创新药。

（二）发展模式单一，难以满足临床实际需求

放药研发与转化平台不完善，缺乏“产学研用”一体化创新体系。学科协作薄弱，药企、科研院所和临床核医学结合程度不高，核医学与专业临床需求缺乏深入衔接；目标导向及临床应用反馈不及时，难以形成具有科学指导意义的体系化知识积累，尤其是在靶向治疗药物领域，对辐射及生物效应机制等认识不足。临床专业需求难以转化为放药研发需求，导致研发水平提升不足，科研成果转化较慢。

(三) 专业化人才队伍建设不足限制了放药研发与管理水平提升

放药研发涉及放射化学、分子生物学、肿瘤学、药学、核医学、各种临床医学等多个学科, 临床转化还需要核医学物理师和化学师等行业人才。优秀复合型人才缺乏制约了放药研发进程。一方面, 科研院校专业课程的设计与放药研发生产过程相脱节, 课堂教学多以书本为主, 知识更新较慢; 另一方面, 医院和企业参与人才培养的积极性不高, 缺乏足够的创新人才培养基地。同时, 医院核医学科医师队伍薄弱, 导致放药临床需求牵引力不强, 制约了放药研制的高质量发展。

五、我国放射性药物体系化发展目标、重点方向与关键技术

(一) 发展目标

面向 2025 年: 实现部分关键医用同位素的自主化制备, 启动多品种的仿制及原创放药研发项目, 已开发的放药实现临床应用自主化, 初步形成具有示范作用的放药研发与转化的技术创新中心或核医疗综合体。

面向 2035 年: 全面实现放药所需主要医用同位素的自主化制备, 实现已有多品种放药的临床应用自主化, 构建示范性放药研发与转化技术创新中心或核医疗综合体。

面向 2050 年: 实现原研创新放药成果应用及自主化, 放药创制达到国外同等水平; 放药研发与转化的技术创新中心或核医疗综合体等平台运行成熟, 显著支撑我国放药发展, 形成完善的放药相关监管机制。

(二) 重点方向

1. 放药技术研发体系

放药技术研发体系建设在瞄准临床、高发病率、高致死率及无药可用疾病的潜在需求, 构建多种治疗核素为基石、生物药前沿技术为支撑的多元化新药研发技术创新体系。在分子影像、诊疗一体化、放射性核素靶向治疗等方面开展从基础研究到应用、研发到转化的一系列全链条研发。重视分子影像放射性探针和精准靶向治疗药物在肿瘤、心血管、神经系统疾病的诊断、疗效评价及指导治疗方

面的研究。

针对国外已上市或临床结果优异的药物, 开展仿制药研制转化, 如 $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 等既有核素来源保障又已开发出能在分化型甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、神经内分泌肿瘤、前列腺癌等疾病的诊疗一体化临床应用中发挥良好作用的药物, 积极推动仿制药在国内上市; 加快更多经典药物如治疗转移性骨肿瘤的 ^{89}Sr -氯化锶、 ^{223}Ra -氯化镭、 ^{90}Y -玻璃微球等的自主化供给。针对临床亟需的药物, 开展放射性靶向创新药物研发, 引入并优化放射化学、分子生物学、药学、免疫学、肿瘤学、核医学、临床医学等交叉领域的新思路与新技术, 重点在放药适宜靶点发现与前药设计、新标记方法开发、新诊疗策略设计与应用、构效关系与协同效应科学规律研究及新机制阐述等方向, 在定点标记技术、规模化与自动化制备技术、药品质控技术等方面突破放药创新发展必须解决的关键技术瓶颈问题, 提高放药整体创新水平。

积极构建形成多方合作的综合研发与转化平台, 为临床用药多元化发展打下基础。同时为了防止源头“卡脖子”情况的发生, 保障放药医用核素的资源供给, 提前布局规划反应堆与加速器建设, 形成资源协调机制也是建设完善的放药研发体系不可或缺的一环, 助力加快放射性新药转化应用的进程。

2. 放药技术监管体系

放药技术监管体系主要包括放药评审和放药相关制度管理。尤其是针对临床应用、生产规范等制度的优化完善, 需充分考虑放药特殊性, 推进和加快放药研发到转化应用的进程, 从科学规律、科学原理、科学技术可行性上进一步优化与完善放药研发和评价技术导则及技术评审制度、临床试验与应用规范、放药生产质量与运输规范等制度体系。通过政策优化, 加快实现我国多个放药的评审上市, 满足临床应用需求, 服务国家“健康中国”发展战略。进一步加强放药的推广应用, 形成示范效应, 带动形成一批国际领先的诊断与治疗放射性创新药物, 形成放药研发体系可持续发展的良性循环, 满足人民健康日益增长的需要。

(三) 关键技术

1. 放药靶点研究及靶向结构开发技术

放药对靶向效率、识别特异性、靶向结合稳定

性的要求更高，并且靶向载体的自身药代性质对放药诊疗效果影响显著。针对放药应用的需求特点，借鉴已有靶点及前沿生物技术，瞄准高危高发临床适应症，开拓放药诊疗适用的靶点。同时，开发适用于放射性靶向药物机理研究的技术方法，完成放药靶向机理研究，有效指导靶向放药的结构设计，支撑放药创制的自主化发展。

2. 放射性标记创新技术

靶向放药在核素选择上呈现多元化，新兴核素 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{225}Ac 、 ^{211}At 等均显现广泛的应用前景。围绕新兴核素，设计和开发更稳定的标记配体，建立更高效、安全可控的靶向放药标记技术对新药的研发至关重要。借鉴二硫键还原、氨基酸插入或蛋白构象选择等定点标记技术，开发放射性标记药物，有选择性地将核素定位修饰到远离靶向活性中心的位点，降低对靶向结构的生物活性影响。因此，有必要研究标记技术对靶向放药的各项参数的影响，开发适用于放药特点的创新标记分子与技术。

3. 放药自动化、智能化、规模化可控制备技术

现有放药制备技术多为人工或半自动操作模式，自动化水平低，少数加速器药物或 $^{177}\text{Lu}/^{68}\text{Ga}$ 靶向多肽药物利用模块化组件实现自动一体化合成，存在规模较小、缺乏数字化跟踪溯源等问题，难以满足大规模临床应用需求。有必要针对上述问题，开发对应的技术系统与生产装置。放药相关制备技术的突破有利于加速放药的临床应用，推进我国核医疗的现代化发展。

4. 放药辐射剂量检测及评价技术

放药的药效及安全性评价与其辐射剂量直接相关，缺乏准确的内照射辐射剂量检测技术是阻碍辐射剂量研究的瓶颈之一。现有的放药临床辐射剂量评价主要是通过核医学影像获取放药分布，或利用合适的动物模型开展治疗放药的生物分布研究。针对新兴核素（ ^{225}Ac 、 ^{212}Pb 、 ^{177}Lu 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 等）开发的放药，因缺乏有效的、准确的剂量评价模型，导致难以科学指导药品审评中的药效及安全性评价。有必要系统地开展放射创新药的体内剂量学研究，构建更精准的辐射检测技术与剂量估算模型。

5. 放药联合诊疗技术

放疗与免疫治疗、化疗、光动力治疗及物理疗法等手段联合，会产生良好的协同治疗效果，但放

药与以上治疗手段联合使用的协同机制还不明确，限制了相关联合诊疗技术的临床应用和推广。结合多学科技术与方法，重点开发免疫疗法-放药联用、辅助药物-放药联用、光声光动力药物-放药联用、物理疗法（如超声微泡等）-放药联用的策略及创新诊疗技术与方法，进一步提高放药临床诊疗效果。

六、对策建议

（一）以临床为导向，鼓励多学科交叉融合的创新发展

建议设立放药创制专项，加强多学科交叉融合下的协同创新和临床转化研究。鼓励研发机构提前布局，瞄准高发病率、高致死率及无药可用疾病的潜在临床需求，探索适于放药的优异靶点、构建以多种治疗核素为基石、生物药前沿技术为支撑的多品种、系列化新药研发技术创新体系。针对在临床中有显著应用潜力的核素（如 ^{225}Ac 、 ^{212}Pb 、 ^{177}Lu 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho ），可基于成熟靶点或药物进行优化，利用核素性质差异扩展相关药物的适用范围，提高临床诊疗效果。此外，建议借鉴普药靶向药物的前沿技术及研究经验，如靶点筛选技术、靶向结构分子库构建技术、药效评价技术等，结合放药特点开展针对肺癌、胰腺癌等难治恶性疾病的靶向诊疗放药开发。从发病机制、病灶发展过程、靶点识别特征等方面，开展以小分子、多肽、单抗等多类型靶向载体结构为基础的创新放药研发。鼓励临床积极采用核医疗手段，尤其是在无药可用且放药能发挥重大作用的心脑血管诊断及肿瘤诊疗领域，针对具有潜力的放药，可适时组建基础研究与临床医生的协同团队，共同推动临床研究的开展及放药的转化应用。

（二）加快放药技术创新体系建设

鼓励以现有原子能机构创新中心等平台为依托，建设以科研院所和高校为主的源头创新，以企业为主的技术创新，“政产学研用”深度融合的网格化创新体系。可进一步选择基础条件较好、研究方向明确、资金投入稳定和研发队伍实力较强的企业，建设创新型放药孵化基地，加快放药创新产出进程。建议支持原始创新和基础理论研

究,重点发展放药相关原创靶点探索、放药在分子及细胞水平的辐射效应机制研究、放药微剂量检测、多组学分析等新技术开发、诊疗一体化及放药联用等创新策略开发等方面,形成科学认识与技术研究的丰富储备基础,更好的支撑放药创新体系建设。

(三) 加强放药研发专业化人才队伍建设

建议适当扩充国内放药研究机构和高校的研究生招生规模,在有条件的高校和科研院所设定专项计划,培养放药方向的研究人才。加强放药研发后备人才培养力度,试点推行医工结合的创新人才培养机制,形成具有原创意识和能力的专业化人才队伍。建立校企协作的技术人才培养基地,以产业发展需求带动人才培养建设。设立国际交流与合作资助计划,支持鼓励放药方向学生的国际化培养。改进和完善放药领域相关人才发展的环境,注重国内培养和国外引进放药领域的领军人物。建议实施以核医学医生为重点的医师队伍建设培养工程,并在若干三甲医院构建放药在重大疾病诊疗中发挥显著作用的多学科诊疗模式(MDT团队)机制,加强专业、复合型医师人才队伍建设。健全符合放药研发生产成本和技术含量的薪酬体系,切实增加放药从业人员的岗位吸引力。

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: September 9, 2022; **Revised date:** October 19, 2022

Corresponding author: Yang Yuchuan is a research fellow from the Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics. His major research field is medical isotope and radioactive pharmaceutical development. E-mail: 5719904@qq.com

Funding project: Chinese Academy of Engineering project "Strategic Research on the Development of Nuclear Medical and Health Industry of China" (2021-HZ-03); Nuclear Development Project of the State Administration of Science, Technology and Industry for National Defence (20201192-1)

参考文献

- [1] 朱华,杨志.肿瘤新型放射性药物的研发与应用[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41(10):577-579.
Zhu H, Yang Z. Development and application of novel radiopharmaceuticals for tumor [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021, 41(10): 577-579.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality

- in China, 2016 [J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 1(2): 1-9.
- [3] 高洁,郑小北,王红亮,等.放射性治疗药物的发展现状与展望[J].同位素,2022,35(3):151-163.
Gao J, Zheng X B, Wang H L, et al. Development status and prospect of therapeutic radiopharmaceuticals [J]. Journal of Isotopes, 2022, 35(3): 151-163.
- [4] Hofman M S, Violet J, Hicks R J, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): A single-centre, single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncology, 2018, 19(6): 825-833.
- [5] Food and Drug Administration. FDA-approved drugs [EB/OL]. (2022-03-31)[2022-08-20]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- [6] 田佳乐,贾红梅.^{99m}Tc-放射性药物的现状和展望[J].同位素,2018,31(3):143-156.
Tian J L, Jia H M, Current status and prospects of ^{99m}Tc-radiopharmaceuticals [J]. Journal of Isotopes, 2018, 31(3): 143-156.
- [7] Hennrich U, Benesova M. [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC: The first FDA-approved ⁶⁸Ga-radiopharmaceutical for PET imaging [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(3): 38-50.
- [8] Zinzani P L, Tani M, Fanti S, et al. A phase 2 trial of fludarabine and mitoxantrone chemotherapy followed by Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for patients with previously untreated, indolent, nonfollicular, non-Hodgkin lymphoma [J]. Cancer, 2008, 112(4): 856-862.
- [9] Ciochetto C, Botto B, Passera R, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) followed by BEAM (Z-BEAM) conditioning regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed or refractory high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL): A single institution Italian experience [J]. Ann Hematol, 2018, 97(9): 1619-1626.
- [10] Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The first FDA-and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2019, 12(3): 114-122.
- [11] Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a prospective phase 2 pilot trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer including imaging predictors of treatment response and patterns of progression [J]. Clinical Genitourinary Cancer, 2019, 17(1): 15-22.
- [12] Calais J, Czernin J, Thin P, et al. Safety of PSMA-targeted molecular radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617: Results from the prospective multicenter phase 2 trial RESIST-PC (NCT03042312) [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2021, 62(10): 1447-1456.
- [13] National Institutes of Health. Clinicaltrials database [EB/OL]. (2022-03-31)[2022-08-20]. <https://clinicaltrials.gov>.
- [14] National Institutes of Health. NIH database [EB/OL]. (2022-03-31)[2022-08-20]. <https://www.nih.gov>.
- [15] Ulaner G, Sobol N, O'Donoghue J, et al. Synthesis, preclinical analysis, and first-in-human phase I imaging of ⁸⁹Zr-DFO-daratumumab for CD38 targeted imaging of myeloma [J]. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2019, 19(10): 1-10.
- [16] Ranjbar H, Bahrami-Samani A, Beiki D, et al. Evaluation of ¹⁵³Sm/¹⁷⁷Lu-EDTMP mixture in wild-type rodents as a novel combined palliative treatment of bone pain agent [J]. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2014, 303: 71-79.
- [17] Atallah E L, Orozco J J, Craig M, et al. A phase 2 study of Actinium-225 (²²⁵Ac)-Lintuzumab in older patients with untreated

- Acute Myeloid Leukemia (AML)-Interim analysis of 1.5 $\mu\text{Ci}/\text{Kg}/\text{dose}$ [J]. *Blood*, 2018, 132(1): 1457–1467.
- [18] Stallons T A R, Saidi A, Tworowska I, et al. Preclinical investigation of ^{212}Pb -DOTAMTATE for peptide receptor radionuclide therapy in a neuroendocrine tumor model [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2019, 18(5): 1012–1021.
- [19] Meredith R, Torgue J, Shen S, et al. Dose escalation and dosimetry of first-in-human alpha radioimmunotherapy with ^{212}Pb -TCMC-trastuzumab [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 55(10): 1636–1642.
- [20] Schneider H, Deweid L, Avrutina O, et al. Recent progress in transglutaminase-mediated assembly of antibody-drug conjugates [J]. *Analytical Biochemistry*, 2020, 595: 113615–113625.
- [21] Morais M, Ma M T. Site-specific chelator-antibody conjugation for PET and SPECT imaging with radiometals [J]. *Drug Discovery Today Technologies*, 2018, 30: 91–104.
- [22] Sadiki A, Kercher E M, Lu H, et al. Site-specific bioconjugation and convergent click chemistry enhances antibody-chromophore conjugate binding efficiency [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2020, 96(3): 596–603.
- [23] Roberts J T, Patel K R, Barb A W. Site-specific N-glycan analysis of antibody-binding Fc γ receptors from primary human monocytes [J]. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2020, 19(2): 362–374.
- [24] Li T, Li C, Quan D N, et al. Site-specific immobilization of endoglycosidases for streamlined chemoenzymatic glycan remodeling of antibodies [J]. *Carbohydrate Research*, 2018, 458–459: 77–84.
- [25] Hwang D, Rader C. Site-specific antibody-drug conjugates in triple variable domain fab format [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 764–776.
- [26] Yamada K, Ito Y. Recent chemical approaches for site-specific conjugation of native antibodies: Technologies toward next-generation antibody-drug conjugates [J]. *Chembiochem*, 2019, 20(21): 2729–2737.
- [27] Agarwal P, Bertozzi C R. Site-specific antibody-drug conjugates: The nexus of biorthogonal chemistry, protein engineering, and drug development [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2015, 26(2): 176–192.
- [28] Zhou Q, Stefano J E, Manning C, et al. Site-specific antibody-drug conjugation through glycoengineering [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2014, 25(3): 510–520.
- [29] Nisonoff A, Wissler F C, Lipman L N. Properties of the major component of a peptic digest of rabbit antibody [J]. *Science*, 1960, 132(3441): 1770–1771.
- [30] 张迪, 陈虞梅, 赵海涛, 等. 免疫PET显像在肿瘤诊疗中的研究进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(2): 113–117.
- Zhang D, Chen Y M, Zhao H T, et al. Recent advancement of clinical immunoPET imaging in tumor diagnosis and therapy [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 42(2): 113–117.
- [31] Labrijn A F, Janmaat M L, Reichert J M, et al. Bispecific antibodies: A mechanistic review of the pipeline [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(8): 585–608.
- [32] Frost S H, Frayo S L, Miller B W, et al. Comparative efficacy of ^{177}Lu and ^{90}Y for anti-CD20 pretargeted radioimmunotherapy in murine lymphoma xenograft models [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): 1–16.
- [33] Meyer J P, Tully K M, Jackson J, et al. Bioorthogonal masking of circulating antibody-TCO groups using tetrazine-functionalized dextran polymers [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2018, 29(2): 538–545.
- [34] Poty S, Carter L M, Mandleywala K, et al. Leveraging bioorthogonal click chemistry to improve ^{225}Ac -radioimmunotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(2): 868–880.
- [35] Schoffelen R, Woliner-van der Weg W, Visser E P, et al. Predictive patient-specific dosimetry and individualized dosing of pretargeted radioimmunotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014, 41(8): 1593–602.
- [36] 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.
- [37] 国家药品监督管理局. 数据查询 [EB/OL]. (2022-10-10)[2022-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/>. National Medical Products Administration. Data query [EB/OL]. (2022-10-10)[2022-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/>.
- [38] 汪静. FAPI有望开创核素靶向诊疗的新时代 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(12): 705–708.
- Wang J. FAPI will lead to a new era for radionuclide theranostics [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021, 41(12): 705–708.
- [39] Mao Y, Du S, Ba J, et al. Using dynamic $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA SPECT/CT fusion images for hepatectomy planning and postoperative liver failure prediction [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2015, 22(4): 1301–1307.
- [40] Li N, Wang X, Lin B, et al. Clinical evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -rituximab for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 57(8): 1214–1220.
- [41] Shao G, Gu W, Guo M, et al. Clinical study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3P-RGD₂ peptide imaging in osteolytic bone metastasis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 75587–75596.
- [42] 施婧琦, 武新宇, 李博, 等. 定量 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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. The value of quantitative $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA SPECT/CT for prostate cancer diagnosis [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 42(3): 149–153.
- [43] Zhang J, Lang L, Zhu Z, et al. Clinical translation of an Albumin-binding PET radiotracer ^{68}Ga -NEB [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2015, 56(10): 1609–1614.
- [44] 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: 2514–2530.
- [45] Wang Q, Wang Y, Ding J, et al. A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis [J]. *Nature*, 2020, 579 (7799): 421–426.
- [46] 王正, 徐建锋, 蔡玉婷, 等. 中国放射性药物的现状及发展趋势 [J]. *中国食品药品监管*, 2018 (7): 44–49.
- Wang Z, Xu J F, Cai Y T, et al. Current situation and development trend of radiopharmaceuticals in China [J]. *China Food Drug Administration*, 2018 (7): 44–49.
- [47] Zhang X, Ruan Q, Jiang Y, et al. Evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CN5DG as a broad-spectrum SPECT probe for tumor imaging [J]. *Translational Oncology*, 2021, 14(1): 100966–100972.