

放射性核素诊疗现状与未来展望

罗亚平, 李 方

中国医学科学院北京协和医院核医学科, 北京 100730

通信作者: 李 方, E-mail: lifang@pumch.cn

【摘要】放射性核素诊疗(即核医学技术)是利用放射性核素进行疾病诊断和治疗的技术,其已历经百余年发展历程。得益于设备和放射性药物的进步、临床需求的增加、国家政策支持以及全球化合作的开启,核医学技术得以快速发展。时至今日,核医学技术已成为一种广泛应用于影像诊断及治疗的技术,在临床中发挥重要且独特的价值。未来,核医学仍将在影像诊断、放射性核素治疗、人工智能领域继续蓬勃发展,并将取得更大的进步。

【关键词】放射性核素; 诊疗; 核医学

【中图分类号】 R445.5; R-1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2023)04-0669-04

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0236

Current Status and Future Prospects of Theranostics with Radiopharmaceuticals

LUO Yaping, LI Fang

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Fang, E-mail: lifang@pumch.cn

【Abstract】 Nuclear medicine is a novel technique of theranostics that uses radiopharmaceuticals. Nuclear medicine dated back to a century ago. Owing to the development of nuclear medicine devices and radiopharmaceuticals, increasing clinical demand, government support, and global cooperations, nuclear medicine has witnessed a rapid development. Nowadays, nuclear medicine has played an important and unique role in diagnosis and therapy. There are opportunities and challenges in future development of nuclear medicine, and more progress will be made in nuclear medicine imaging, radionuclide therapy, and artificial intelligence.

【Key words】 radiopharmaceuticals; theranostics; nuclear medicine

Med J PUMCH, 2023, 14(4):669-672

1 历史沿革

放射性核素诊疗(即核医学技术)是将放射性核素运用于疾病诊断和治疗的一门技术,其已历经百余年发展历程。1896年,法国学者亨利·贝克勒尔

发现放射性现象,揭开了核医学基础研究的序幕。1924年,G. Hevesy、J. A. Christiansen和S. Lomholt发现了核素示踪技术并进行了第1例核素示踪的动物实验;1925年,H. Blumgart和O. Yens利用核素示踪技术测量了人体血液循环时间;1931年,美国科学家E. O. Lawrance发明了回旋加速器,并于1932年观测

到了第1个正电子^[1]……这些科学进步为核医学影像技术的发展奠定了基础^[2-3]。在放射性核素治疗的发展历程中，¹³¹I治疗甲状腺疾病可谓核素治疗的典范。1941年，S. Hertz在麻省总医院第一次用¹³¹I成功治疗了甲状腺功能亢进症患者；1951年，¹³¹I经美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市，这是第1个用于临床核素治疗的药物^[4]。1964年，第1台单晶闪烁探测器的放射性核素扫描仪问世，使得核医学影像成像质量大幅提升^[5]。1973年，美国物理学家G. Brownell和T. Budinger发明了PET扫描仪并开始应用于医学影像^[6]，该技术通过探测正电子和负电子湮灭产生的 γ 射线，提供了更高的分辨率和功能信息。

2 放射性核素诊疗现状

核医学技术在近50年，特别是近20年来，得到了更快速的发展和更广泛的应用。这主要得益于：（1）设备的快速迭代。随着科技的不断发展，核医学影像设备的性能和精度得到了大幅提升，特别是正电子成像设备、单光子成像设备、多模态融合成像技术、计算机技术等领域的发展，使得核医学影像技术得以更加精准地识别、定位和追踪疾病。（2）新型放射性药物的研制。新型放射性药物的研制和应用推动了核医学技术的发展，这些新型药物对特定疾病具有更好的特异性和靶向性，可更加有效地定位和治疗疾病，例如¹⁷⁷Lu-DOTATATE已在美国获批治疗晚期转移性神经内分泌肿瘤^[7]，¹⁷⁷Lu-PSMA也作为治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的药物批准上市^[8]。（3）临床需求的不断扩大。随着人口老龄化和慢病负担的加重，对于早期、准确、无创诊断方法的需求也日益增强。而核医学技术恰恰可以很好地满足这一需求，例如，PET/CT技术已成为肿瘤诊断、评估中最常用的影像学方法之一。（4）国家政策的大力支持。政策对于核医学技术的支持及鼓励，是核医学技术发展的重要原动力。例如，美国政府大力扶持核医学技术的发展，加大对相关机构的投入，鼓励科研人员开展相关研究和探索。在国内，《医用同位素中长期发展规划（2021—2035）》的发布，对提高医用同位素相关产业能力水平、保障健康中国战略实施具有重要意义。（5）全球化的紧密合作。全球范围内的合作和交流也使得核医学技术得到迅速发展，各国科研机构和企业之间进行技术交流和实践合

作，加速了核医学技术的推广和应用。总之，多种因素的共同作用促进了核医学技术的快速发展，使得其在现代医学领域中得到了广泛应用和认可。

时至今日，核医学技术已广泛应用于各类临床疾病的诊断与治疗。核医学影像技术也从单光子发射计算机断层显像（single photo emission computed tomography, SPECT）、PET发展到与CT、MR等成像技术融合而成的混合成像技术，提高了影像诊断的准确性和可靠性。核医学影像技术既可对肿瘤进行诊断、分期、疗效监测，对神经系统、心血管疾病进行评估，同时还可对脏器的某方面功能进行特征性示踪，达到诊断和评估疾病的目的。在放射性核素治疗方面，可通过引入由放射性同位素标记的特定化合物，将放射性能量直接定位于病灶，从而实现疾病的核素靶向治疗，如甲状腺癌^[9]、神经内分泌肿瘤^[10]、前列腺癌^[11]、淋巴瘤^[12]、肝癌^[13]等。除临床诊疗外，放射性核素在药物研究、疾病理解和新技术开发方面也发挥重要作用，通过放射性示踪剂可观察药物在人体内的分布和代谢过程，评估药物药代动力学、疗效等，并进行新药、新疗法的探索 and 开发。随着人工智能技术的快速发展，核医学影像诊断也开始向自动化和智能化方向发展。例如，利用深度学习技术，可自动识别和分析影像中的病变，提高影像诊断的准确性和效率。

3 放射性核素诊疗未来研究方向及挑战

3.1 核医学影像技术领域

核医学影像技术方面，新型放射性药物的研发是核医学诊断的重要研究和发展方向。以PET技术为例，自20世纪70年代在临床问世以来，PET技术从临床推广到被广泛认可离不开¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖（¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG）的应用。现如今，¹⁸F-FDG PET/CT已成为诸多肿瘤诊断、分期、疗效评价和监测的标准化方法，在临床中发挥重要作用。与此同时，临床也逐渐认识到¹⁸F-FDG在某些疾病诊断和评估方面存在缺陷，例如神经内分泌肿瘤、前列腺癌、肝癌、肾癌等。¹⁸F-FDG的这些不足催生了特定疾病显像剂的研究和发展，其中⁶⁸Ga标记的多肽类显像剂起到了非常重要的作用。关于⁶⁸Ga的研究可追溯至20世纪50年代末期，其在早期研究阶段发展非常缓慢，主要受⁶⁸Ga制备、示踪剂标记复杂等技术因素限制。随着蛋白质组学、基因组学的发展、蛋白/多肽类示踪剂标记技术和配位化学的进步，自

2000年起,⁶⁸Ga的相关研究逐渐增多,并在2010年左右呈现爆发式增长。⁶⁸Ga标记显像剂中最著名、最成功的范例是⁶⁸Ga标记的生长抑素受体显像剂,其对神经内分泌肿瘤的诊断灵敏度和特异度均为90%以上,且改变了50%~60%的神经内分泌肿瘤患者的诊治策略^[14-15]。此外,核医学分子影像可通过放射性核素标记的示踪剂,观察患者体内特定器官或组织的代谢活动、血液灌注情况、细胞受体或蛋白质表达等信息,从而为临床提供更准确的诊断依据;其还可通过跟踪药物在人体内的分布和代谢情况,评估药物的吸收、分布、代谢和排泄过程,以评价药物治疗效果,为新药研发提供更多证据。

3.2 核素治疗领域

在治疗方面,核素靶向治疗利用特定的生物分子结合至肿瘤细胞表面的相关受体或蛋白,从而使放射性核素更加精准地靶向和杀灭肿瘤细胞。例如,¹⁷⁷Lu-DOTATATE显著延长了晚期胃肠胰神经内分泌肿瘤患者的无病进展生存期^[7],¹⁷⁷Lu-PSMA延长了晚期去势抵抗性前列腺癌患者的总生存期^[16],成为近年来核素靶向治疗领域的重要进展。未来,还将有一大批疾病特异性的新型放射性药物涌现,用于影像诊断和核素靶向治疗。放射性核素诊疗一体化已逐步成为肿瘤诊治的新模式,其发展是一个逐步演进的过程,涉及多方面技术和方法的整合,包括放射性核素药物的研发、成像技术的发展、治疗技术的革新等,其中放射性核素治疗技术包括放射性粒子植入、靶向多肽的放射性药物治疗、放射性核素药物的介入治疗,以及近年来国内开始重视发展的硼中子俘获治疗技术等^[17]。当然,放射性核素诊疗一体化也存在诸多挑战,包括治疗效果的一致性、放射性同位素的安全性以及如何实施个性化治疗方案等。核素治疗的效果受多种因素影响,如患者肿瘤类型、肿瘤大小、放射性药物的剂量和质量等,如何提高治疗效果的一致性仍需进一步研究和探索。此外,放射性核素诊疗一体化离不开诊疗工作流程的整合,其诊断和治疗过程需无缝衔接,这要求医学影像科与核医学科、肿瘤科、介入科、放射治疗科等多学科之间紧密协作,建立起完整的肿瘤多学科诊治团队和诊疗工作流程,通过临床研究制定技术规范和指南,确保放射性核素诊疗一体化技术的操作规范和质量控制,并明确放射性核素诊疗一体化技术在不同瘤种中的治疗效果和安全性,为其临床应用提供依据。放射性核素诊疗一体化技术将作为肿瘤多模态治疗的一环,成为未来肿瘤诊疗的新模式。多模态治疗是指将多种治疗方式结合起

来,以达到更好治疗效果,例如将核素靶向治疗与放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等结合起来,通过不同途径、不同机制联合发挥作用,以增强治疗效果。核素靶向治疗与其他治疗模式间的协同作用机制将成为未来研究热点^[18]。个体化治疗是指根据患者的基因、疾病类型及生理状态,采用针对性的治疗方法。在核素靶向治疗领域,如何通过基因检测等手段识别肿瘤的分子特征而选择最佳的治疗方案,是未来核素治疗领域的重要研究方向。此外,虽然核素治疗被认为是一种相对安全的治疗方法,但同时也存在放射性污染和辐射损伤等风险,如何有效控制和减少放射性同位素对人群的安全风险也是当前核素治疗的重要问题。

3.3 人工智能领域

除核医学领域本身的技术外,人工智能技术也是核医学领域重要的研究和发展方向。人工智能技术在医学影像领域的应用可帮助医生更快、更准确地诊断和治疗患者。虽然人工智能并不能完全取代影像医生,但可成为影像医生的有力辅助工具,提高其工作效率和准确性。例如,人工智能技术可自动分析大量医学图像数据,从中提取有用的信息;可利用深度学习算法自动检测出肿瘤细胞的位置和大小,为医生提供更精准的诊断建议,缩短诊断时间;可根据医学图像特点生成自动化报告,方便医生进行快速阅读和理解;还可在个性化治疗方面提供帮助,如根据患者的基因和生物标志物等信息,预测患者对某种药物的反应,从而指导医生制定最佳的治疗方案。人工智能技术在医学影像领域的应用,无疑将为医生提供有力的支持和帮助,提高临床诊疗效率和准确性。但人工智能技术处理复杂疾病的能力仍有待进一步提高,且由于设备问题、图像质量不佳、多病灶重叠等原因,可能出现误诊或漏诊的情况,因此在关键的诊断和治疗环节仍需要医生进行二次核实和确认,并根据临床经验和专业知识进行判断和决策^[19-20]。未来仍需进行大量的模拟训练和数据积累,人工智能才能更好地识别并正确分析复杂的人体结构和病理情况,协助核医学医生开展更复杂的工作。

4 小结与展望

核医学历经百余年的发展,在临床诊疗中发挥着越来越重要的作用。未来放射性核素的诊疗还将面临新的挑战 and 机遇,一方面,为进一步提高核素诊疗的效果和安全性,需加强标准化管理和严格的

质控措施,同时不断探索开发新的放射性同位素和分子靶向药物,加强与基础医学研究的紧密合作,以推动放射性核素诊疗技术的不断创新和升级;另一方面,在百花齐放的研究背后,需联合医学专业学会、患者团体、药物监督管理部门等,使真正有价值、有意义的新技术迅速在临床推广应用,以造福更多患者。

作者贡献: 罗亚平负责文献查阅、论文撰写及修订;李方负责选题设计及论文指导。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Carlsson S. A glance at the history of nuclear medicine [J]. *Acta Oncol*, 1995, 34: 1095-1102.
- [2] Middlebrooks JT. A Half-Century of Nuclear Medicine [J]. *J Nucl Med Technol*, 2020, 48: 40S-42S.
- [3] Hutton BF. The origins of SPECT and SPECT/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41: S3-S16.
- [4] Verburg FA, Heinzel A, Hänscheid H, et al. Nothing new under the nuclear sun: towards 80 years of theranostics in nuclear medicine [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41: 199-201.
- [5] Zimmerman RE. Gamma cameras--state of the art [J]. *Med Instrum*, 1979, 13: 161-164.
- [6] Wagner HN Jr. A brief history of positron emission tomography (PET) [J]. *Semin Nucl Med*, 1998, 28: 213-220.
- [7] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 125-135.
- [8] Fallah J, Agrawal S, Gittleman H, et al. FDA Approval Summary: Lutetium Lu (177) Vipivotide Tetraxetan for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29: 1651-1657.
- [9] Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium [J]. *Thyroid*, 2019, 29: 7-26.
- [10] Singh S, Hope TA, Bergsland EB, et al. Consensus Report of the 2021 National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023. doi: 10.1093/jnci/djad096.
- [11] Ferretti S, Mercinelli C, Marandino L, et al. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Insights on Current Therapy and Promising Experimental Drugs [J]. *Res Rep Urol*, 2023, 15: 243-259.
- [12] Otte A, van de Wiele C, Dierckx RA. Radiolabeled immunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma treatment: the next step [J]. *Nucl Med Commun*, 2009, 30: 5-15.
- [13] Voutsinas N, Lekperic S, Barazani S, et al. Treatment of Primary Liver Tumors and Liver Metastases, Part 1: Nuclear Medicine Techniques [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59: 1649-1654.
- [14] Velikyan I. Prospective of (68) Ga-radiopharmaceutical development [J]. *Theranostics*, 2013, 4: 47-80.
- [15] Velikyan I. Continued rapid growth in (68) Ga applications: update 2013 to June 2014 [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2015, 58: 99-121.
- [16] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385: 1091-1103.
- [17] Cheng X, Li F, Liang L. Boron Neutron Capture Therapy: Clinical Application and Research Progress [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29: 7868-7886.
- [18] Yordanova A, Ahmadzadehfar H. Combination Therapies with PRRT [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14: 1005.
- [19] Nensa F, Demircioglu A, Rischpler C. Artificial Intelligence in Nuclear Medicine [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60: 29S-37S.
- [20] Seifert R, Weber M, Kocakavuk E, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Nuclear Medicine: Future Perspectives [J]. *Semin Nucl Med*, 2021, 51: 170-177.

(收稿: 2023-05-14 录用: 2023-07-18 在线: 2023-07-20)

(本文编辑: 李 娜)