

DOI: 10.3724/cbls.2026030

CSTR: 32203.14.cbls.2026030

文章编号: 1004-0374(2026)02-0326-14



江洪波, 博士, 研究馆员, 硕士生导师, 现任中国科学院上海营养与健康研究所产业与技术情报部主任。2014年入选国家知识产权局“全国专利信息领军人才”, 2016年入选“中国科学院特聘研究员”计划特聘骨干人才。主要研究方向为产业与技术情报、竞争情报、科技查新。先后承担科技部、商务部、工信、生态环境部、国家开发银行、上海市科委、上海市经信委、上海市商务委、上海市知识产权局等委托的决策咨询课题研究工作, 以及多家企业委托的产业研究和知识产权战略课题。

核药创新进展与诊疗一体化展望

李丹丹^{1#}, 陈洪梅^{2#}, 庄子艾¹, 张博文¹, 江洪波^{1*}

(1 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031; 2 苏州市科技服务中心, 苏州 215011)

摘要: 在政策与技术的驱动下, 放射性药物(核药)在全球及中国市场实现了深刻的创新跨越与技术范式演进, 产品应用也从传统成熟肿瘤领域逐步向多类实体瘤及非肿瘤适应证多元化拓展。本文旨在系统梳理2025年全球及中国放射性药物(核药)领域在诊疗一体化深化背景下的关键进展与演进趋势。关键进展主要体现在三个方面: 核素供应上, 镥-177(¹⁷⁷Lu)实现国产化量产突破, 而镭-225(²²⁵Ac)作为下一代靶向 α 治疗核心核素虽仍受限于全球供应链瓶颈, 已成为跨国药企战略布局焦点; 临床转化上, 放射性核素偶联药物(RDC)不仅巩固了在传统瘤种中的疗效优势, 还针对神经内分泌分化前列腺癌(NEPC)等难治亚型开发出双靶点策略, 并在心血管及神经退行性疾病等非肿瘤领域展现出探索潜力。产业生态上, 我国初步构建了覆盖同位素生产、药物研发及全球交易合作的全链条布局, 市场增速显著, 但专业人才短缺等挑战亟待解决。据此, 本文基于“突破瓶颈、强化优势、补齐短板”的发展内核, 提出建议未来应着力构建稳定核素供应体系、拓展RDC多病种临床应用场景、加强交叉学科人才培养, 并通过政策引导与资源整合, 加速迈向基于多组学整合的个体化精准分层治疗新阶段。

关键词: 诊疗一体化; 放射性核素偶联药物; 靶向 α 疗法; 镥-177; 镭-225

中图分类号: R91 文献标识码: A

Innovative advances in radiopharmaceuticals and outlook for theranostics

LI Dan-Dan^{1#}, CHEN Hong-Mei^{2#}, ZHUANG Zi-Yi¹, ZHANG Bo-Wen¹, JIANG Hong-Bo^{1*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 Suzhou Science and Technology Service Center, Suzhou 215011, China)

Abstract: Driven by dual impetuses of supportive policies and cutting-edge technological breakthroughs, the global and Chinese radiopharmaceutical (nuclear medicine) sectors have undergone profound innovative leaps and transformative paradigm shifts in recent years. Moving beyond their traditional foothold in well-established oncology indications, radiopharmaceutical products are now expanding their utility into a diverse spectrum of solid tumors and a broad range of non-oncological therapeutic areas. This paper is dedicated to systematically sorting out and analyzing

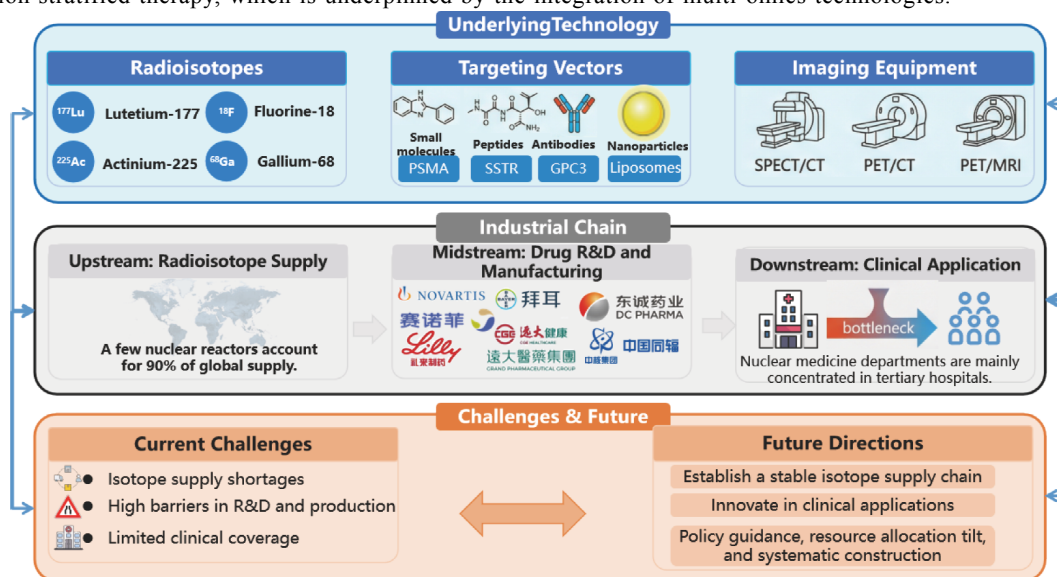
收稿日期: 2025-01-06; 修回日期: 2026-02-04

基金项目: 上海市2025年度高水平机构建设运行计划“软科学研究”项目“长三角生物医药创新链、产业链深度融合现状与对策研究”(E3291106)

#共同第一作者

*通信作者: E-mail: hbjiang@sinh.ac.cn

the pivotal advances and evolutionary trends shaping the global and Chinese radiopharmaceutical landscapes in 2025, against the backdrop of the deepening integration of diagnostic and therapeutic functionalities. These critical developments are manifested in three core dimensions. First, in terms of radionuclide supply, China has achieved a landmark breakthrough in the domestic mass production of lutetium-177 (^{177}Lu), a workhorse radionuclide for targeted therapies. In contrast, actinium-225 (^{225}Ac)—the core radionuclide underpinning next-generation targeted alpha-particle therapy—continues to face severe constraints stemming from global supply chain bottlenecks, yet it has already become a strategic focal point for multinational pharmaceutical corporations vying for competitive edges in the field. Second, regarding clinical translation, radiopharmaceutical conjugates (RDCs) have not only solidified their proven efficacy advantages in conventional tumor types but also pioneered innovative dual-targeting strategies tailored for refractory subtypes such as neuroendocrine differentiated prostate cancer (NEPC). Moreover, RDCs are demonstrating burgeoning exploratory potential in non-oncological domains, including cardiovascular disorders and neurodegenerative diseases. Third, on the industrial ecosystem front, China has initially constructed a comprehensive full-chain layout encompassing isotope production, drug research and development, and global trade cooperation, with its domestic market witnessing exceptionally robust growth rates. Nevertheless, the industry is confronted with pressing challenges, most notably the acute shortage of highly skilled professional talents, which demands urgent resolution. Grounded in the core development philosophy of “breaking bottlenecks, consolidating strengths, and addressing shortcomings”, this paper puts forward targeted recommendations for future development: efforts should be concentrated on establishing a stable and resilient radionuclide supply system, expanding the clinical application scenarios of RDCs across multiple disease categories, intensifying the cultivation of interdisciplinary talents, and leveraging policy guidance and resource integration to accelerate the transition toward a new era of individualized precision stratified therapy, which is underpinned by the integration of multi-omics technologies.



Key words: theranostics; radioligand drug conjugates; targeted alpha therapy; lutetium-177; actinium-225

核药,又称放射性药物,是指含有放射性同位素并可用于临床诊断或治疗的特殊药品,通过将放射性核素精准递送至病灶区域,实现对疾病的诊断与治疗一体化^[1]。其核心作用机制在于利用放射性核素衰变时释放的射线(如 α 、 β 粒子或 γ 射线)与生物组织的相互作用。在诊断方面,引入体内的放射性药物作为示踪剂,通过其发射的 γ 射线或正电子,在正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)设备上形成功能或代谢图像,从而在分子水平上揭示病变组织的早期功能改变,实现疾病的早期、精准诊断。在治疗方面,核药通过靶向

载体(如小分子、肽、抗体)将具有细胞杀伤能力的放射性核素精确递送至病灶部位,利用射线的电离辐射效应破坏肿瘤细胞的DNA,从而高效、精准地杀灭癌细胞,同时最大程度地减少对周围健康组织的损伤。近年来,随着靶向载体技术、放射性核素生产及成像设备的协同进步,核药已从传统的影像诊断工具,发展为涵盖肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病等多领域的精准诊疗平台。尤其是自美国食品药品监督管理局(FDA)先后批准 ^{177}Lu -DOTA-TATE(Lutathera®)与 ^{177}Lu -PSMA-617(Pluvicto®)及其配套诊断药物 ^{68}Ga -DOTA-TATE与 ^{68}Ga -PSMA-11以

来,“诊疗一体化”(radiotheranostics)模式正式引领核药进入靶向治疗新时代。这种基于分子靶点的“生物导弹”式疗法,是精准医疗理念在临床实践中的完美体现,尤其在传统治疗手段(如手术、放化疗)效果有限的晚期、转移性或难治性肿瘤中,展现出巨大的临床价值和不可替代性。

1 全球核药开发总体态势

核药的发展史可追溯至19世纪末放射性现象的发现。1896年,亨利·贝可勒尔意外发现铀盐的放射性;随后,居里夫妇分离出钋和镭,并将该现象命名为“放射性”。1936年,John H. Lawrence首次使用磷-32治疗白血病,开创了核素医疗应用的先河。20世纪中叶,碘-131成功用于甲状腺疾病的诊断与治疗,标志着核药进入临床实用阶段。随着1971年镓-67标记药物的批准,单光子发射计算机断层成像得以普及,而氟-18标记的氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)在2000年获FDA批准拓展适应证后,正电子发射断层成像在肿瘤、神经及心血管疾病的诊断中发挥了革命性作用。

1.1 三大技术的同步演进驱动核药创新

核药体系的构建依托三大技术支柱:放射性核素、靶向载体及成像设备。放射性核素根据衰变模式可分为 α 发射体、 β 发射体、正电子发射体、 γ 发射体及俄歇电子发射体,其物理特性(如半衰期、射线能量、组织穿透距离)直接影响其诊疗用途(表1)。例如, β 发射体镭-177因其适中的组织穿透深度和较长的半衰期,成为当前靶向放射核素治疗的主流选择; α 发射体如镭-225、镭-223则因更高的线性能量转移

和极短的射程,对肿瘤细胞DNA造成不可逆损伤,且对周围正常组织损伤小,成为治疗转移性癌症的新希望。靶向载体包括小分子、肽类、抗体及蛋白质等,其核心作用是将放射性核素精准递送至过表达特定靶标的病变细胞。近年来,基于前列腺特异性膜抗原(PSMA)、生长抑素受体(SSTR)、成纤维细胞活化蛋白(FAP)等靶点的载体设计取得重大突破,不仅提高了肿瘤摄取率与滞留时间,也显著改善了药物的药代动力学特性与生物安全性。成像设备从早期的闪烁计数器、伽玛相机,到SPECT/CT、PET/CT及PET/MRI等多模态融合成像系统,空间分辨率与功能信息获取能力大幅提升,实现了“解剖-功能-分子”三位一体的精准可视化,为诊疗一体化方案的制定与疗效评估提供了坚实的技术支撑。

当前,核药开发正从“成熟靶点依赖”迈向“泛肿瘤靶向探索”的新阶段。早期RDC主要聚焦于PSMA和SSTR等高度特异但适应证有限的靶点。然而,随着对肿瘤微环境和异质性认识的深化,成纤维细胞活化蛋白(FAP)、胃泌素释放肽受体(GRPR)、c-MET、B7H3及DLL3等新兴靶点迅速进入临床视野。例如,FAP在多种实体瘤基质中高表达,基于 ^{68}Ga 或 ^{18}F 标记的FAPI系列探针在胃癌、胰腺癌、肝癌等FDG-PET显像阴性或模糊病灶中展现出更高的灵敏度与对比度,显著优于传统 ^{18}F -FDG。而GRPR在前列腺癌中表达率为77%~100%,在乳腺癌中为62%~71.9%^[2],使其成为极具潜力的泛肿瘤靶点。与此同时,为克服单一靶点覆盖不足的问题,多模态靶向策略应运而生——包括双特异性配体、双靶向小分子,以及利用不同尺寸载体(如抗体、肽、小分子)实

表 1 当前核药用开发的主要核素

Table 1 Major radionuclides in current radiopharmaceutical development

类别	核素	半衰期	优势	劣势
诊断类	氟-18 (^{18}F)	109.8 min	图像分辨率高;标记化学成熟	半衰期较短,依赖回旋加速器就近生产
	镓-68 (^{68}Ga)	68.3 min	现场即时供应,配位化学简单	半衰期短;成像分辨率相对较低
	铜-64 (^{64}Cu)	12.7 h	半衰期适中,亲和力强	生产成本高,供应受限
	锆-89 (^{89}Zr)	78.4 h	半衰期长,与抗体的药代动力学完美匹配	标记稳定性挑战
治疗类 (β)	镭-177 (^{177}Lu)	6.7 d	化学性质稳定,理想的治疗物理特性	穿透深度限制;生产依赖与潜在瓶颈
	铽-161 (^{161}Tb)	6.9 d	射线种类更多,可兼顾不同大小的病灶;对微小转移灶的控制力更强	生产难度大,供应是主要瓶颈
	钇-90 (^{90}Y)	64.1 h	局部杀伤力强,衰变产物安全	缺乏诊疗一体化能力,无法直接用于治疗显像
治疗类 (α)	镭-225 (^{225}Ac)	9.9 d	线性能量转移高,杀伤力极强	子体核素可能脱靶;生产与纯化复杂
	砷-211 (^{211}At)	7.2 h	射程极短,精准杀伤;衰变产物稳定	生产难度大、成本高;化学不稳定性
	铅-212 (^{212}Pb)	10.6 h	能量沉积效率高,可作为体内 α 核素发生器	子体核素存在扩散风险

现从细胞膜到细胞器的多层次递送。这些策略不仅提升了肿瘤摄取效率,也增强了对致密基质和免疫抑制微环境的穿透能力。此外,核素选择亦呈现多元化趋势: β 发射体 ^{177}Lu 已成功实现商业化,而 α 发射体 ^{225}Ac 因具备极高线性能量转移(LET)和极短射程(组织中50~100 μm),可实现对单个癌细胞的精准杀伤,被视为下一代靶向 α 疗法(TAT)的战略高地。尽管 ^{225}Ac 供应受限且毒理数据尚不充分,但其在耐药性前列腺癌、白血病等难治性疾病中的初步疗效已引发全球药企密集布局。

1.2 三大产业环节的同步完善驱动产业生态完善

核药产业链涵盖上游核素供应、中游药物研发与下游临床应用,各环节协同塑造产业生态。上游同位素生产是产业关键基础,然而全球医用核反应堆的集中度极高,比利时、荷兰、加拿大和美国少数反应堆的供应量占全球供应量的90%,而且大批反应堆将于2030年前关停,可能对全球医用核素的稳定供应构成显著风险^[3]。 ^{225}Ac 年产量不足10居里,远低于千居里级临床需求,导致BMS的RYZ101 III期临床研究一度暂停。中国通过“和福一号”技术实现 ^{177}Lu 年产能超万居里,但 ^{225}Ac 等高阶核素仍待突破。在中游研发领域,企业格局呈现“跨国引领、本土追赶”态势。诺华凭借Pluvicto与Lutathera占据制高点;礼来、阿斯利康通过收购Point Biopharma、Fusion切入 α 核素赛道。中国机构在研发管线数量上跻身全球前十,先通医药、辐联科技等企业聚焦PSMA、FAP靶点,但上市产品多处于临床早期。下游临床应用受到基础设施的制约,中国核医学科室主要集中于三甲医院,县区级覆盖不足,加之专业人才短缺,多重瓶颈限制了治疗的可及性。

各环节的完善驱动了核药产业生态的完善。根据Fortune Business Insights统计,2025年全球核医学市场规模将达到117.7亿美元,预计到2032年达420.3亿美元,年复合增长率为19.9%。其中,北美地区在2024年占据全球核医学市场52.01%的份额,美国作为该区域的核心市场,预计到2032年市场规模有望达到218.5亿美元^[4]。从药物类型上看,目前诊断用核药占据主要市场,未来随着诊疗一体化的推进,治疗用核药预计将实现更高增速。据GE Healthcare预计,到2030年治疗用核药在全球核药占比中有望达到65%。在政策支持下,我国核药行业市场规模有望持续高增长,2025—2030年预计年增速22.7%,

2030年市场规模有望达260亿元^[5]。

近年来,RDC通过更换诊断性核素(如 ^{68}Ga)或治疗性核素(如 ^{177}Lu)实现“诊疗一体化”,成为精准医疗的关键突破。产品端商业化成果显著,诺华2024年核药销售额达21.16亿美元,其中治疗前列腺癌的RDC药物Pluvicto年销售额13.92亿美元,成为全球首个核药十亿美元分子。临床研究活动也极其活跃,全球放射性治疗药物的临床试验数量从2018年的寥寥数项激增至2025年8月的80多项,实现了十倍增长^[6]。产业生态高度活跃,以诺华、礼来、阿斯利康、赛诺菲为代表的跨国制药巨头正通过收购积极争夺高潜力管线,进一步推升了行业热度。

1.3 三大挑战的应对驱动核药的未來应用拓展

尽管核药发展势头迅猛,但仍面临多重挑战。

一是靶向效率与脱靶毒性之间的平衡问题,仍是当前核药研发过程中的核心难题。当前许多放射性配体在正常组织(如肾脏、唾液腺、骨髓)中仍有较高摄取,可能导致肾功能损伤、口干症、血液学毒性等不良反应。优化载体结构,如引入白蛋白结合域以延长其在体内的循环时间、设计二聚体或多价配体以增强其与靶点的结合力,以及开发新型螯合剂以提高核素标记的稳定性等方式,是提升核药治疗指数的重要途径。

二是放射性核素的可及性与生产成本制约了广泛应用。治疗性 α 核素(如镭-225、铋-211)及部分正电子核素(如锆-89、铜-64)的生产主要依赖反应堆或加速器,产能有限、成本高昂。建立稳定的核素供应链、发展高效经济的规模化生产工艺,是推动核药普惠的关键。

三是疾病的异质性及耐药机制亟待深入探究。肿瘤靶点表达的空间与时间异质性可能导致假阴性诊断或治疗抵抗。部分前列腺癌患者PSMA表达低下,导致 ^{177}Lu Lu-PSMA-617疗效不佳。联合多靶点成像、开发针对低表达或异质性肿瘤的新型配体,以及探索核药与免疫治疗、靶向药物的协同作用,是克服耐药的重要策略。

从长远看,核药的未來发展将聚焦以下几个方向:一是新靶点与新载体的持续挖掘。例如,Nectin-4、Claudin18.2、GPC3等肿瘤特异性抗原,以及神经系统中的 α -突触核蛋白、SV2A、VMAT2等靶点,正成为研究热点。二是诊疗一体化的深度整合。开发“一步法”诊疗药物,使用同一载体兼容不同核素,可

实现诊断与治疗的无缝衔接,避免因更换配体导致的药代动力学差异。三是个体化剂量学与疗效预测模型的建立。通过基于PET/CT的体内剂量测定,结合人工智能算法,实现患者特异性给药方案优化,最大化疗效并最小化毒副作用。四是适应证的进一步拓宽。核药在自身免疫性疾病、感染性疾病、纤维化疾病等非肿瘤适应证中的应用潜力正被逐步发掘。

2 核药靶向精度与协同效能的系统性提升

2025年,放射性药物领域在分子设计、同位素供应及递送系统三大维度实现系统性技术跃迁,不仅夯实了诊疗一体化的科学基础,更重构了全球核药研发的技术逻辑与产业路径。

2.1 分子构型从模块化设计到协同机制的系统性验证

放射配体药物或更广义的放射性诊断治疗药物的分子设计范式已臻成熟。其分子架构呈现出清晰的模块化特征,由靶向配体、连接臂、螯合剂及放射性核素四大功能单元构成,这种设计允许对各组件进行独立且精准的优化,以实现特定的药代动力学与药效学目标。目前,小分子配体(如PSMA-617)因其更佳的肿瘤组织穿透性和更快的血液清除速率,在核素选择策略上,已形成与治疗目标精密匹配的共识:发射 β 粒子的镥-177(^{177}Lu)凭借其适中的组织射程与良好的安全性,成为实体瘤靶向治疗的主流选择;而发射 α 粒子的 ^{225}Ac 、 ^{211}At 等则因其极高的线性能量转移和极短的射程,能够对靶细胞DNA造成不可逆的簇状断裂,在应对微转移灶和异质性肿瘤方面展现出独特潜力^[7]。

在上述成熟工具箱的基础上,RDC的内在协同机制在应对肿瘤异质性与治疗抵抗等核心挑战中展现出独特优势,并获得了初步验证。一方面,双靶点/多功能RDC的设计有效扩展了治疗覆盖范围。目前主流靶点组合包括PSMA和胃泌素释放肽受体,白蛋白与叶酸受体、SSTR2、PSMA、FAP等,整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 联用FAP、SSTR2、PSMA、葡萄糖转运蛋白家族,以及FAP与PSMA、SSTR2、生物素受体等组合^[8]。针对神经内分泌分化前列腺癌(NEPC)等因PSMA表达下调而逃逸治疗的难题,研究设计了可同时靶向PSMA与生长抑素受体2(somatostatin receptor 2, SSTR2)的双特异性示踪剂(如 ^{68}Ga][Ga]/ ^{177}Lu][Lu-2),临床前研究证实其可在同一分子上实现对

PSMA阳性和SSTR2阳性肿瘤的同时成像与治疗,为克服肿瘤内异质性提供了新策略^[9]。另一方面,RDC与抗体偶联药物(ADC)等靶向疗法的联合应用正成为克服耐药性的前沿方向。其协同机制超越了简单的疗效叠加,形成了双向增效的良性循环:RDC释放的电离辐射可诱导肿瘤血管正常化或破坏致密的肿瘤基质,从而改善ADC在瘤内的渗透与分布;反过来,ADC所携带的细胞毒性载荷能特异性地杀伤肿瘤细胞并改变其细胞周期分布,可能使存活的肿瘤细胞对后续的辐射更为敏感。这种“放疗增敏”与“药物递送增强”的协同模式,已催生出共享同一靶向抗体(如组织因子TF抗体)的“ADC+RDC诊疗一体化”组合策略,并进入早期临床探索阶段^[10]。

2.2 关键医用同位素实现规模化国产化自主供给

核药作为一种具有物理半衰期的特殊药品,其“时效性”和“空间性”对供应链和生产工艺提出了极高的挑战。放射性核素的供应稳定性、药物合成模块的自动化与智能化水平,以及全球化的冷链物流网络,共同构成了核药产业成功的关键。在《医用同位素中长期发展规划(2021–2035年)》的战略指引下,我国在部分关键医用同位素的规模化生产领域取得了里程碑式的突破,并初步构建了从反应堆辐照、化学分离到终端药盒制备的完整产业链。

具体而言,中核集团依托秦山核电基地商用重水堆,自主研发并成功应用“和福一号”同位素辐照生产技术,于2025年实现了镥-177的年辐照产能突破万居里大关。这一产能足以满足国内前列腺癌及神经内分泌肿瘤靶向治疗的当前及中长期需求,使得镥-177从“战略资源”转变为“可稳定获取的工业原料”,大幅降低了相关药物研发与生产成本^[11]。同期,经重水堆辐照后的钇-90玻璃微球成功出堆并顺利通过相关检测,标志着我国掌握商用堆批量化生产这一肝癌精准介入治疗核心核素的能力,打破国外垄断^[12]。铈-89成功通过商用堆辐照出堆,结束了我国近20年对该骨转移癌治疗核素的进口依赖,显著提升了患者用药可及性和经济性^[13]。在稳定同位素领域,中国同辐股份有限公司于2025年10月在安徽桐城发布高丰度 ^{13}C 气体及尿素产品,并启动稳定同位素基地二期项目,建成后预计年产2 000 kg ^{13}C 气体及4 000 kg ^{13}C 尿素原料药,实现了幽门螺杆菌呼气诊断试剂从关键原料到终

端产品的全链条自主可控^[14]。此外,中核集团协同核理化院、核动力院及中核高通,攻克了“钼-98→钼-99→钨-99m”全环节技术,实现了高丰度钼-98堆辐照制备、国产钼钨发生器设备及标准化洗脱工艺的全面自主化,使我国具备钨-99m的批量化供应能力,彻底摆脱了对国外诊断用核心核素的依赖^[15]。

2.3 新型递送系统提升靶向效率与药代可控性

传统小分子放射配体常受限于肿瘤摄取不足、滞留时间短暂以及脱靶毒性等问题。2025年的研究突破正将递送系统的设计理念,从简单的“组织靶向”提升至“细胞器精确定向”与“药代动力学编程”的新高度。

化学策略方面,传统放射性配体常受限于肿瘤摄取不足与滞留时间短,难以实现高效治疗。针对这一瓶颈,北京大学团队开发了共价靶向放射性配体(covalent targeted radioligands, CTRs),通过引入硫(VI)氟交换(SuFEx)化学连接体,使其能够与肿瘤特异性蛋白(如成纤维细胞活化蛋白FAP)形成稳定共价键,从而显著增强肿瘤部位的药物富集与滞留,并有效降低在健康组织中的非特异性分布。该策略不仅在荷瘤小鼠模型中展现出优于传统FAPI-04的PET成像对比度和治疗潜力,还在初步临床观察中验证了其作为新一代高灵敏度FAPI探针的可行性,为泛癌种靶向核素治疗提供了全新平台^[16]。

与此同时,递送系统的生物学目标正从细胞膜向亚细胞器深入。例如,通过三苯基膦(TPP)等线粒体靶向分子修饰放射性核素(如²²³Ra),可实现在肿瘤细胞线粒体内的精准定位。这种细胞器水平的靶向策略,不仅可利用 α 粒子高LET的特性最大化线粒体损伤、高效诱导线粒体途径的细胞凋亡,更重要的突破在于,它能有效触发免疫原性细胞死亡(ICD),释放损伤相关分子模式(DAMPs),从而将局部放疗的物理杀伤效应转化为系统性的抗肿瘤免疫应答,实现了“局部物理杀伤”与“全身免疫调控”的协同增效^[17]。

纳米材料因其可调控的尺寸效应和易于功能化的表面特性,为改善核药体内行为提供了理想平台。研究者利用自组装纳米粒^[18]、金属有机框架^[10]以及热敏水凝胶^[19]等作为载体,不仅能通过增强的渗透与滞留(EPR)效应实现被动靶向,更能通过装载靶向分子(如叶酸受体 α 单域抗体^[20]或肿瘤细胞膜^[21])实现主动靶向。这些纳米系统有效延长了放

射性核素(如¹⁷⁷Lu、²²³Ra)的血液循环时间,并通过控制释放机制减少非特异性分布,使辐射剂量更集中于肿瘤区域^[22,23]。

靶向核药的发展高度依赖于高亲和力、高特异性配体的发现。然而,许多具有重要治疗价值的细胞表面靶点因其结构平坦、缺乏传统小分子的易于结合的“凹槽”,被视为“难成药”靶点,严重制约了相关放射配体的开发。针对PD-L1靶向配体亲和力不足的瓶颈,厦门大学等团队通过“二硫键导向多环肽(DDMP)”平台,结合噬菌体展示从头筛选与酵母展示定向进化,成功从海量序列中发现了PD-L1具有皮摩尔级超高亲和力的多环肽dmp10。临床前及初步人体试验证实,⁶⁸Ga标记的dmp10可实现高对比度PET成像,¹⁷⁷Lu标记的dmp10具备显著肿瘤清除效果,验证了高通量筛选技术的实用价值^[24]。筛选平台技术的创新是推动该领域发展的另一核心动力。王锐院士团队开发了基于mRNA展示的共价环肽筛选平台,通过在翻译过程中嵌入磺酰氟弹头(如氟硫酸酯-L-酪氨酸),能够直接从容量高达 10^{13} 的环肽库中筛选出能与靶点发生临近触发、不可逆共价结合的配体,为获得超高亲和力、长滞留的靶向配体开辟了新路径^[25]。工业界如PeptiDream公司也利用其专有的PDPS技术平台,高效发现和优化针对Claudin 18.2等靶点的大环肽配体,并快速推进至临床开发阶段^[26]。

同时,新型递送系统的进步正推动核药向诊疗一体化和协同治疗的多功能化方向发展。基于肽或小分子配体的放射配体,如靶向生长抑素受体或前列腺特异性膜抗原(PSMA)的化合物,其临床成功印证了精准靶向是实现高效诊疗的基础^[1,27]。此外,将放射性核素与化疗药物^[11]或免疫调节剂^[14]共同装载于单一纳米平台,实现了化疗-放疗或放疗-免疫的协同增效,展现了核药递送系统从单纯“单一功能投送”向复杂“多模态协同治疗”的范式转变。

3 临床转化从单点验证走向多适应证拓展

2025年,放射性药物的临床转化进程实现了从单病种优势验证向多瘤种系统性拓展、从经验性治疗向个体化精准决策的关键性跨越。其核心特征在于,以泌尿系统(前列腺)为核心,消化系统肿瘤作为重要拓展方向,临床优势地位得到巩固与深化;同时,在诊疗一体化理念指引下,基于影像剂量测定和AI决策支

持的个性化剂量优化平台已初步构建;此外,核药的研发正探索包括阿尔茨海默病等神经退行性疾病在内的非肿瘤适应证,显示出新的治疗潜力。

3.1 从前列腺癌到胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NETs)的多瘤种拓展

基于精准靶向递送的治疗理念,放射性核素疗法在泌尿系统恶性肿瘤(尤其是前列腺癌)中已确立明确的临床优势;在消化系统肿瘤中的研究正处于早期探索阶段。其价值主要体现在诊断、治疗分层(患者筛选)以及疗效评估等关键环节。

在转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)领域,靶向前列腺特异性膜抗原的诊疗一体化范式已成为标准治疗的重要组成部分。诊断层面,以 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ 标记的PSMA PET/CT显像剂实现了对疾病病灶的高灵敏度与高特异性定位,相较传统影像学结合多部位穿刺活检,显著降低了患者的侵入性诊断负担及伴随风险。治疗层面, ^{177}Lu -PSMA-617(Pluvicto[®])的关键性III期VISION研究数据已被广泛验证,其在经新型内分泌治疗及紫杉烷化疗后的PSMA阳性mCRPC患者中,联合Pluvicto(^{177}Lu -PSMA-617)可显著延长影像学无进展生存期(8.7个月vs.3.4个月)和总生存期(15.3个月vs.11.3个月)^[28]。2025年,TheraP试验的循环肿瘤DNA(ctDNA)分析揭示,治疗前ctDNA分数较低的患者对Pluvicto(^{177}Lu -PSMA-617)的生化反应率(100% vs. 58%)和PFS(中位14.7个月 vs. 6.0个月)均显著更优,且该获益独立于PSMA-PET成像参数,同时发现PTEN与ATM等基因变异可能对不同疗法(卡巴他赛或 ^{177}Lu]- ^{177}Lu -PSMA-617)的疗效具有预测价值,这为利用液体活检指导个性化治疗决策提供了重要依据^[29]。

与此同时,RDC在消化系统肿瘤中也确立了关键的治疗地位,尤其体现在GEP-NETs的治疗上。2025年3月,远大医药用于治疗GEP-NETs的全球创新RDC药物ITM-11,其国际多中心III期临床试验(COMPOSE 研究)在中国完成首例患者入组给药。此外,该药物海外III期COMPETE研究已于2025年1月达到主要临床终点,为其在中国的桥接研究提供了积极的数据支持。ITM-11是一款基于放射性核素偶联技术靶向治疗GEP-NETs的RDC产品,该产品是将无载体 ^{177}Lu 与生长抑素类似物偶联,通过与GEP-NETs表面高水平表达的生长抑素受体(SSTR)结合杀伤肿瘤细胞。ITM-11已经获得美国FDA和欧洲药

品管理局(EMA)的孤儿药资格。2025年10月,赛诺菲研发的放射性配体药物AlphaMedix(^{212}Pb -dotamtrate)在II期临床试验中成功达成所有主要疗效终点,GEP-NETs患者显示出显著的临床效益。AlphaMedix是一种靶向生长激素抑制素受体(SSTR)的 α 粒子激发多肽偶联核素药物,采用铅-212作为放射性核素,凭借其发射的高能量 α 粒子,具有更高的传能线密度(LET),在杀灭肿瘤细胞上更具优势。 α 粒子能够直接破坏癌细胞的DNA双链,使肿瘤细胞永久性灭活,且其短射程有助于减少对健康组织的影响,表现出更优的安全特性。

3.2 从影像引导到个性化剂量决策的诊疗一体化优化

核药临床应用的终极目标是实现“所见即所治”的精准个性化医疗。这一目标正随着技术进步和监管框架的完善,逐步从理念走向实践。

在这一过程中,监管科学的明确指引起到了核心推动作用。美国FDA于2024年3月发布的《肿瘤治疗放射性药物剂量优化》指南^[30]中明确提出,放射性药物的剂量学评估不应照搬外照射放疗的器官剂量限值。指南强调,应依据放射性药物在体内的特异性分布,为每位患者建立吸收剂量与毒性、疗效之间的定量关系,并建议在早期临床试验阶段即开展系统性的剂量测定与优化工作。这一立场标志着该领域正在摆脱传统的固定活度给药或基于体表面积的给药方式,转向以个体生物分布和剂量学为基础的精准策略。

个性化剂量计算的复杂性与时效性,是这一模式落地的主要技术挑战。近年来,人工智能与深度学习技术的深度融合为破解此难题提供了高效方案。研究表明,基于深度学习的模型可以快速、准确地从患者PET/CT图像中估算出体素级的剂量值,其预测能力接近于计算量巨大的蒙特卡罗金标准方法,从而使得基于治疗前的诊断性影像(如 ^{68}Ga -PSMA PET)来预测治疗性核素(如 ^{177}Lu -PSMA)的吸收剂量成为现实^[31]。这不仅极大地缩短了计算时间,也为在常规临床实践中实施个性化治疗计划铺平了道路。

更深层次的整合体现在全流程诊疗一体化平台的建设上。产业界与顶级临床中心的合作正致力于构建集成的“治疗指挥中心”。例如,西门子医疗与麻省总医院于2025年6月宣布开展研究合作,计划共

建一个集成多模态影像数据、基因组学、实验室检查及真实世界证据的数据中枢与分析平台。该平台旨在实现对患者治疗响应的实时动态监测、剂量累积的精准评估以及治疗方案的动态调整,从而将个体化治疗决策从离散的、经验驱动的点状干预,升级为连续的、数据驱动的闭环优化系统^[32]。

3.3 非肿瘤适应证边界的探索与延伸

核药的应用范畴正在超越肿瘤学,向神经退行性疾病、心血管疾病等重大慢病领域积极探索性地延伸。这一发展的基础在于许多疾病的病理过程涉及特定靶点(如异常蛋白聚集体和活化的炎症细胞)的过度表达或聚集,而这些正是放射性配体能够识别并可能干预的对象。

在神经退行性疾病领域,新型tau蛋白PET示踪剂如¹⁸F-Florzolotau(APN-1607)在临床试验中展现出对阿尔茨海默病(AD)早期tau病理的高灵敏度和特异性,为疾病修饰治疗的监测提供了关键生物标志物^[33]。同时,Tau PET示踪剂PBB3的研究揭示了其与TMEM106B淀粉样蛋白纤维的结合机制,为神经退行性疾病的病理机制提供了新见解^[34]。在治疗层面,犹他大学等团队开发出了一种靶向 α 粒子疗法,用于清除AD相关的 β -淀粉样蛋白斑块。研究首次证明,利用 α 粒子的高能局部辐射可物理破坏淀粉样聚集体,为阿尔茨海默病提供了一种非传统、潜在根治性的放射治疗新策略^[35]。

在心血管疾病领域,核药的应用同样展现出双向价值。诊断方面,新型心肌灌注PET示踪剂(如¹⁸F-Flurpiridaz)的获批,提升了冠心病诊断的准确性。治疗方面,南京医科大学研究团队发现⁶⁸Ga-FAPI-04能有效靶向心肌梗死区活化的成纤维细胞,而¹⁷⁷Lu-FAPI-04治疗有助于减轻心肌纤维化,改善大鼠心脏功能,为心肌梗死的靶向治疗提供了新思路^[36]。此外,尽管直接的核药临床转化尚在早期,但纳米医学等前沿策略已为自身免疫病的靶向治疗提供了明确的技术路径,其通过纳米载体实现靶向递送和免疫调节,与核药诊疗一体化的逻辑高度契合,展现了广阔的探索空间^[37]。

4 国内外核药创新链与产业链布局面临结构性调整

2025年,全球放射性药物产业生态正在经历显著的结构调整。我国在政策支持和本土创新能力提

升的推动下,逐步从过去主要参与和跟随的角色,转向在全球核药研发与生产体系中发挥更实质性的作用。与此同时,全球范围内的资产交易与合作研发空前活跃,核药产业全球化合作进入以开放创新、优势互补为核心的发展阶段。

4.1 政策体系的系统构建与协同演进

近年来,我国放射性药物产业的快速发展得益于国家层面系统性政策体系的加速构建。政策支持已从早期的零散鼓励,逐步演进为覆盖战略引导、制度适配与区域落地的全链条支撑格局,体现出三大核心发展趋势:

一是战略导向以协同演进构建顶层框架。由国家原子能机构等十二部门联合印发的《核技术应用产业高质量发展三年行动方案(2024—2026年)》提出加快放射性诊疗药物研发、加强创新药投入,并鼓励建设核医学临床转化集群,为产业发展提供了清晰指引^[38]。与之衔接的行业层面,首个由行业协会发起的《核技术应用产业链强链行动计划》于2025年11月正式发布,旨在通过协同分工模式破解产业链短板^[39]。

二是监管体系以规范演进构筑科学体系。2024年12月,国务院对《放射性药品管理办法》部分条款进行了修改与删除。国家药监局药品审评中心(CDE)则于2025年1月发布了针对性的《放射性治疗药物申报上市临床风险管理计划技术指导原则》,要求企业建立全生命周期风险管控体系,提升了药物上市审查的科学性与系统性。为进一步加强医疗质量管理,规范临床诊疗行为,国家卫生健康委于2025年9月发布了《核医学专业医疗质量控制指标(2025年版)》。

三是区域布局呈现差异化协同。例如,四川省人民政府于2024年7月发布的《四川省人民政府关于促进核医疗产业高质量发展的意见》提出构建“一链四极”的全产业链格局,并特别强调将核医学学科建设纳入医院评审指标^[40];浙江省和上海市浦东新区也分别发布了推动医用同位素产业发展的专项政策,前者重点打造以秦山核电为依托的产业基地^[41],后者专门制定《促进医用同位素产业高质量发展的若干举措》,致力于构建供应链、运输链、创新链、服务链、政策链与安全链“六链协同”的产业生态^[42]。

4.2 创新主体的能级跃升与范式转变

在政策支持下,中国的放射性药物研发主体经

历了从早期仿制向自主创新的重要转型,在全球研发格局中的地位日益提升。

这一转型首先体现在核心技术与产品的原创性突破上。国内企业与科研机构成功开发出具有全球竞争力的新型药物。例如,瑞迪奥自主研发的新型特异性SPECT/CT肿瘤显像剂 ^{99m}Tc -3PRGD2是我国核医学领域第一个自主研发的1类创新药,也是国际上第一个用于SPECT显像诊断的广谱肿瘤显像剂,改变了核医学SPECT/CT影像技术不能用于肿瘤诊断、分期和疗效评价的技术现状。远大医药开发的全球创新GPC-3靶向诊断型RDC药物GPN02006,在临床研究中实现了给药后30 min即可高质量显像,为肝细胞癌的早期精准诊断提供了新方案。

这种创新活力的迸发直接反映在全球研发管线的格局变化上。数据显示,在全球放射性核素偶联药物研发管线数量排名前十的机构中,中国机构已占据半数席位,涵盖顶尖医学院校、专业药企及研究型医院,管线总体规模位居全球前列。尽管如此,我国企业的研发管线主要集中在临床前至临床II期阶段。相比之下,以诺华、拜耳、Telix为代表的跨国企业,凭借其先发优势、成熟的全球化开发体系与商业

化能力,在“批准上市”及“申请上市”等产业化最终环节仍占据主导地位。这一分布态势清晰地表明,中国在实现从“研发并跑”到“产业化领跑”的跨越中,仍面临将早期创新成果高效转化为全球市场产品的系统性挑战,包括国际多中心临床试验能力、全球监管申报策略以及商业化网络构建等(图1)。

4.3 全球化合作网络的重构

2025年,全球放射性药物领域的商务开发与合作活动活跃度、复杂性攀升,多层次、网络化的全球合作新生态逐步成型。至2025年12月初,全球治疗性和诊断性核药交易数量为35项,其中RDC领域的医药交易共有24项(表2)。从本年度公开的重大交易来看,其主要呈现出以下特点:其一,合作模式以“协同开发”为主导。超过七成的交易为合作开发协议,这反映了核药产业链长、技术壁垒高的特性。从放射性核素的稳定供应、新型靶向配体的发现与优化、临床开发策略,到区域化生产与商业化布局,任何单一企业都难以完全覆盖。其二,交易主体国际化特征显著,我国企业深度参与。中国本土企业如苏州瑞核、成都云克、碣尔法纽克莱等频繁出现在交易名单中,或作为技术授权方,或作为合作开发伙

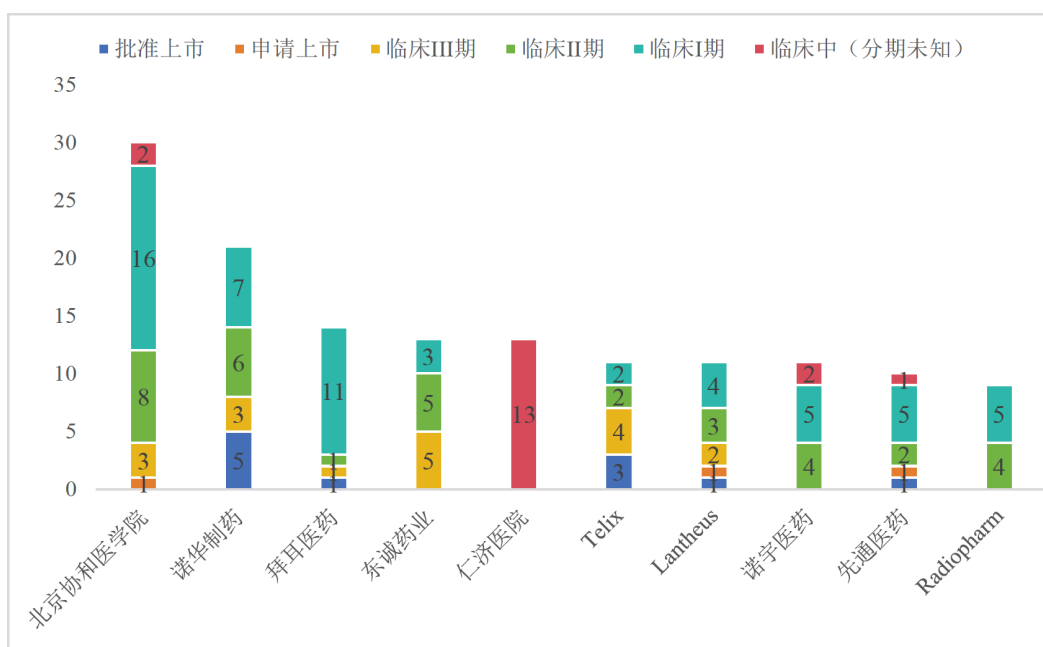


图1 全球RDC TOP10 研发机构

数据来源:Insight数据库,数据统计范围为新药积极管线,以母公司/机构进行统计,时间截止于2025年12月9日;临床I/II期并入临床II期,临床II/III期并入临床III期统计。

Figure 1 Top 10 global RDC R&D institutions

Data Source: Insight Database. Data covers active new drug pipelines, aggregated by parent company/institution, as of December 9, 2025. Phase I/II trials are consolidated into Phase II, and Phase II/III trials into Phase III for statistics.

表2 2025年全球RDC领域医药交易事件
Table 2 Global pharmaceutical transaction events in the RDC field in 2025

转让方	受让方	交易类型	交易时间	交易金额
Orano Med	罗氏制药	合作	2025-12-04	-
SK Biopharmaceuticals	Eckert Ziegler Radiopharma	合作	2025-12-03	-
苏州瑞核医药科技有限公司	成都星睿菁炬生物科技有限公司	授权/许可	2025-11-07	-
APITBIO	RayMed	合作	2025-10-23	-
NAYA Biosciences	破尔法纽克莱(宁波)医疗科技有限公司	合作	2025-10-13	-
范恩柯尔生物科技(中山)有限公司	中广核同位素科技(绵阳)有限公司	合作	2025-09-23	-
Primo Biotechnology	安邦生技	合作	2025-08-11	-
Alpha Fusion, Veneno Technologies	田边三菱制药株式会社	合作	2025-07-10	-
Cyclotek	Radiopharm Theranostics	合作	2025-06-24	-
Ghent University	Telix Pharmaceuticals	合作	2025-06-20	-
Clarity Pharmaceuticals	SpectronRx	合作	2025-06-17	-
Debiopharm	Alkyon Therapeutics	合作	2025-06-12	-
Philochem	RayzeBio	授权/许可	2025-06-10	首付款:3.5亿美元, 里程碑付款:10亿美元
Isotope Technologies Munich	Radiopharm Theranostics	授权/许可	2025-05-19	-
Curasight	Premier Research	合作	2025-05-07	-
Eckert Ziegler Radiopharma	PentixaPharm	合作	2025-04-24	-
3B Pharmaceuticals	TetraKit Technologies	合作	2025-04-10	-
Telix Pharmaceuticals	康德乐公司	授权/许可	2025-04-08	-
Cytosite Bio	Lantheus Holdings	合作	2025-03-26	-
Eckert Ziegler Radiopharma	Actinium Pharmaceuticals	合作	2025-03-24	-
成都云克药业有限责任公司	苏州近岸蛋白质科技股份有限公司	合作	2025-02-28	-
Evergreen Theragnostics	Lantheus Holdings	转让/收购	2025-01-28	首付款:2.50亿美元, 里程碑付款:7.525亿美元
Altamira Therapeutics	未披露企业	合作	2025-01-22	-
ImaginAb	Telix Pharmaceuticals	转让/收购	2025-01-12	首付款:4500万美元, 里程碑付款:1.85亿美元

数据来源:Insight数据库, 2025年的数据统计时间截止于2025年12月9日。

Data Source: Insight Database. The statistical cut-off date for 2025 data as of December 9, 2025.

伴,这说明中国创新正获得国际认可,并开始通过授权出海等方式参与全球价值分配。其三,战略并购频发,凸显RDC赛道价值。数笔涉及金额超过十亿美元的重大并购案(如Lantheus收购Evergreen Theragnostics)表明,大型药企正通过并购核心技术与管线企业,快速构建核药领域综合竞争力。

5 展望

放射性药物领域虽取得显著进展,但在实现从创新突破到广泛普惠、从经验治疗到精准决策的转化过程中,仍面临系统性瓶颈。

5.1 核医学的临床转化与普及深度展望

核医学的临床转化与普及深度依赖于由高端影像设备、放射性药物及专业人才构成的复合型基础设施体系。当前,该体系在全球范围内,尤其是在中

国这样的快速发展国家,存在显著的区域结构性失衡,构成了制约技术普惠与公平可及的首要障碍。

首先,高端核医学设备分布极不均衡。我国正电子发射断层扫描等核心设备高度集中于东部沿海经济发达城市,而中西部及基层医疗机构配置严重不足^[43]。这种分布格局直接导致了医疗服务可及性的“地理鸿沟”^[44]:一方面,核心城市的设备超负荷运转,患者预约等待时间长;另一方面,偏远地区患者不得不承受长途跋涉的额外负担与经济压力,基层医疗机构的诊断能力存在明显空白。设备数量的差异仅是表象,更深层的问题在于放射性药物供应与物流网络的配套缺失。短半衰期核素的生产与配送严重依赖区域性回旋加速器或钨-99m发生器网络,其在基层的覆盖不足,使得即使配备了SPECT设备的基层医院也无法稳定开展常规核素

显像^[38]。

其次,跨学科专业人才的系统性短缺。核医学是集核物理、放射化学、药学和临床医学于一体的高度交叉学科,对从业人员复合能力要求极高。当前,不仅在中国,全球范围内都面临核医学医师、放射药剂师、医学物理师及核医学技师的短缺^[45]。目前,我国注册核医学医师仅约8 000人,基层医院人才缺口高达70%;放射药剂师尤为稀缺^[46]。这种人才断层制约了新技术(如诊疗一体化、个体化剂量学)在临床端的规范实施与创新发^[47]展。

因此,推动核医学普及并非简单的设备投放,而是一项需政策引导、资源倾斜与体系化建设并举的系统工程。这包括:制定区域均衡化的设备配置规划;建立区域化放射性药物生产与配送中心(“核药房”网络);完善覆盖院校教育、毕业后教育与继续教育的多层次人才培养体系;并通过远程诊疗、人工智能辅助诊断等技术,部分弥合区域间的技术能力差距。

5.2 α 核素供给与新型偶联化学展望

以 α 粒子为载体的靶向放射治疗,因其极高的线性能量转移和短射程特性,在微转移灶清除、肿瘤异质性克服及耐药性治疗中展现出独特优势,已成为核医学领域的重要研究方向。然而,其临床转化与规模化应用仍受到两大核心技术瓶颈的严重制约:一是同位素供给链的脆弱性,二是靶向偶联化学在体内的连接稳定性。

²²⁵Ac是目前临床研究最广泛的 α 核素,但全球年产量仅67 GBq,远低于1 850 GBq的预估需求。供应网络以欧美为中心,美国、欧洲和加拿大为主要生产基地,而亚洲和南美尚无规模化产能^[48]。更关键的是, α 核素(如²²⁷Th)具有独特的化学性质,传统的螯合剂合成步骤繁琐、总产率偏低,亟需开发合成更简便、标记效率更高且在体内具有优异稳定性的新型双功能螯合剂,以实现放射性核素与靶向配体的稳健连接^[49]。构建自主可控、经济高效的 α 核素供应链,是推动 α 靶向放射治疗发展的核心前提。值得关注的是,国内科研机构已在加速器驱动生产²²⁵Ac等路线上取得关键技术突破,为本土化规模生产奠定了基础。清华大学与磐美迪合作开发了“加速器驱动”制备²²⁵Ac的核心技术,通过优化核反应路径、创新分离纯化工艺及实现自动化生产,使²²⁵Ac纯度达到药用标准(99.95%),并有望实现居里级年产能,为打破国际垄断提供了关键原料支撑^[50]。

在靶向偶联化学领域,在应用端,放射性核素与靶向载体(如抗体、小分子肽)的稳健连接是确保疗效与安全性的化学基础。传统用于 β 核素(如¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y)的螯合剂(如DOTA、DOTAGA)在与某些 α 核素(如²²⁷Th)配位时,可能面临动力学惰性不足、体内脱金属(dechelation)导致核素异常分布(如骨蓄积)的风险。因此,开发具有更高热力学稳定性与动力学惰性的新型双功能螯合剂是当前的研究焦点。理想的新型螯合剂需满足多重苛刻标准:合成路径简洁高效、标记条件温和和快速、标记产率高、体内外稳定性卓越,且不影响靶向载体的生物学活性。国际上已有研究报道了针对²²⁷Th设计的新型大环配体,其在温和条件下即可实现高效、稳定的标记,代表了该方向的重要进展^[42]。未来的突破有赖于放射化学、配位化学与计算化学的深度融合,通过理性设计构建新一代“高稳健性”偶联化学工具箱。

5.3 多组学融合驱动的诊疗一体化发展

放射性药物的发展趋势正从“一种药物治疗所有靶点阳性患者”的粗放模式,迈向基于分子特征的“精准分层与个体化治疗”模式。实现这一范式的关键引擎在于对多组学数据的深度融合与智能化解析。

单一维度的生物标志物(如PET SUVmax值、靶点免疫组化评分)难以充分反映肿瘤的复杂异质性及其对放射治疗反应的动态调控网络。整合基因组学(如体细胞突变、拷贝数变异)、转录组学、蛋白质组学、代谢组学以及影像组学(从医学影像中提取的定量特征)的多组学策略,能够构建多维立体的疾病分子图谱,从这些高维、异构、有时不完整的数据中,识别出具有独特生物学行为、预后特征和治疗敏感性的患者亚型。例如,在局部晚期直肠癌中,有研究将MRI放射组学特征与肠道微生物组、循环肿瘤DNA基因组学追踪相结合,以创建复合生物标志物模型,其预测病理完全缓解的能力有望超越单一的放射组学模型^[51]。在肺腺癌中,研究通过相似网络融合(SNF)算法整合了辐射相关基因、免疫相关基因、甲基化和体细胞突变数据,成功将患者划分为具有显著不同预后和免疫微环境特征的亚型,其中CS2亚型患者表现出更高的免疫细胞浸润和对PD-1免疫疗法更好的应答潜力^[52]。为了克服临床实践中多组学数据常不完整的挑战,诸如整合任意组学(integrate any omics, IntegrAO)等新型计算框架应

运而生,利用图神经网络整合部分重叠的患者图谱,即使在数据缺失的情况下也能实现稳健的患者分层与新样本分类,这为将多组学分层策略推向实际临床决策提供了关键工具^[53]。

此外,多组学分析揭示的特定分子通路活化和肿瘤微环境状态,为选择最合适的核药靶点提供了直接依据。例如,在胶质母细胞瘤中,利用体内 Perturb-seq 技术结合放疗,能够在单细胞分辨率下筛选调节放疗响应的关键致癌驱动因子和修饰因子,此类发现可为开发针对放疗抵抗亚群的靶向核药提供候选靶点^[54]。在核药设计层面,针对特定亚型肿瘤的生物特征(如高表达特定受体或具有独特的代谢状态),可以设计更精准的靶向配体。刘志博团队开发的靶向共价放射性配体技术,通过使药物与肿瘤微环境中的特定蛋白(如成纤维细胞活化蛋白FAP)形成不可逆的共价结合,显著增强了核素在肿瘤部位的摄取和滞留,该策略在临床前模型及初步临床研究中显示出卓越的成像对比度和治疗效果^[13]。此外,对肿瘤内在放射敏感性和免疫表型的多组学洞察能指导核素类型(如选择杀伤范围更集中的 α 核素镭-225以应对微小残留病灶)的选择,并设计出与免疫调节剂协同的联合治疗方案。

最终,这一路径将推动临床实践从经验决策向数据驱动决策的深刻转变。未来的核药治疗,将是在多组学分子分型引导下,为患者匹配最适靶向配体、最优核素种类、最佳给药剂量与周期,并与免疫、靶向等疗法在时空上进行精密协同的个体化治疗方案^[44],从而推动核药治疗真正应用于“精准分层”时代。

参考文献

- [1] Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 1.
- [2] 王荣玺, 朱朝晖, 陈小元. 靶向胃泌素释放肽受体的核医学精准诊疗. *协和医学杂志*, 2025, 16: 812-16. Wang R, Zhu Z, Chen X. Precision theranostics in nuclear medicine targeting gastrin-releasing peptide receptor. *Med J Peking Union Med College Hospital*, 2025, 16: 812-16.
- [3] 摩熵咨询. 中国放射性药物产业白皮书[R/OL]. (2024-04-01) [2025-12-25]. https://www.pharmexcloud.com/zixun/sd_41937.
- [4] FORTUNE BUSINESS INSIGHTS. Nuclear medicine radiopharmaceuticals market size, share & industry analysis, by product (diagnostic radiopharmaceuticals, therapeutic radiopharmaceuticals), by application (oncology, cardiology, neurology, others), by region—global forecast to 2032[R/OL]. (2025-11-24) [2025-12-10]. <https://www.fortunebusinessinsights.com/zh/industry-reports/nuclear-medicine-radiopharmaceuticals-market-101812>.
- [5] 中邮证券. RDC引领核药行业快速崛起, 开启诊疗一体化时代[R]. 北京: 中邮证券, 2025.
- [6] Novotech. 放射性治疗药物——临床研究格局与CRO推动因素(2025)[EB/OL]. (2025-10-30) [2025-12-10]. <https://secure.businesswire.com/news/home/20251030476376/zh-CN>.
- [7] Xiong Y, Jian H, Han X, et al. A decade of incremental advances in radiopharmaceuticals: a promising future ahead. *J Transl Med*, 2024, 22: 1105.
- [8] Li Z, Ruan Q, Jiang Y, et al. Current status and perspectives of novel radiopharmaceuticals with heterologous dual-targeted functions: 2013–2023. *J Med Chem*, 2024, 67: 21644–70.
- [9] Jin W, Yan L, Li L, et al. PSMA and SSTR2 dual-targeting theranostic agents for neuroendocrine-differentiated prostate cancer (NEPC). *J Med Chem*, 2025, 68: 1984–93.
- [10] 纳安生物亮相世界ADC大会, 发布“ADC+RDC诊疗一体化”创新策略[EB/OL]. (2025-11-07) [2025-12-09]. <https://news.pedaily.cn/20251107/117608.shtml>.
- [11] 中国核工业集团有限公司. 我国商用堆产钨-177同位素正式供应市场[EB/OL]. (2025-06-12) [2025-12-10]. <https://www.cnncc.com.cn/cnncc/xwzx65/zhyw0/bf0539d34144421aa2fcec7b2355b642/index.html>.
- [12] 中国核工业集团有限公司. “钷”举成功! 我国成功实现商用堆生产钷-90[EB/OL]. (2025-06-12) [2025-12-10]. <https://www.cnncc.com.cn/cnncc/xwzx65/zhyw0/8c07c6d37dd7497f9702a21359998508/index.html>.
- [13] 新华网. 我国首批商用重水堆产铯-89成功出堆[EB/OL]. (2025-09-28) [2025-12-10]. <http://my-h5news.app.xinhuanet.com/xhh-pc/article?id=24704a45fc25bdb483-d47a04abcf5c11>.
- [14] 中国科技网. 我国医用稳定同位素碳领域实现全面自主可控[EB/OL]. (2025-11-01) [2025-12-10]. https://www.stdaily.com/web/gdxw/2025-11/01/content_425211.html.
- [15] 核医之窗. 完全自主化! 中国攻克铈-99m全链条生产[EB/OL]. (2024-09-19) [2025-12-10]. <https://www.dxy.cn/bbs/newweb/pc/post/52416765>.
- [16] Cui XY, Li Z, Kong Z, et al. Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy. *Nature*, 2024, 630: 206–13.

- [17] Li X, Wang C, Wu Y, et al. Self-powered α radionuclide nanomedicine: mitochondria-targeted multimodal energy recycling for amplified radioimmunotherapy. *Adv Mater*, 2025, 37: 2504612.
- [18] Xiong H, Wang R, Zhang H, et al. Preclinical and first-in-human study of a compact radionuclide labeled self-assembly nanomedicine for chemo-radio-theranostics of cancer. *ACS Nano*, 2025, 19: 3953–65.
- [19] Liu P, Zhou M, Luo Z, et al. A ^{177}Lu -nucleotide coordination polymer-incorporated thermosensitive hydrogel with anti-inflammatory and chondroprotective capabilities for osteoarthritis treatment. *Biomaterials*, 2025, 317: 123098.
- [20] Dewulf J, Massa S, Navarro L, et al. Development and evaluation of a single domain antibody targeting folate receptor alpha for radioligand therapy. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22: 763.
- [21] Yang MD, Zhu CY, Yang G, et al. Camouflaged membrane-bridged radionuclide/Mn single-atom enzymes target lipid metabolism disruption to evoke antitumor immunity. *Mil Med Res*, 2025, 12: 59.
- [22] Zhen Z, Feng L, Liu H, et al. Radionuclide-labeled nanomaterials for tumor therapy: Recent progress and perspectives. *Mater Today Bio*, 2025: 102156.
- [23] Postovalova AS, Rusakova VA, Akhmetova DR, et al. Development of ^{223}Ra -labeled polymeric nanocarriers with variable administration routes for alpha-therapy of colorectal cancer. *Drug Deliv Transl Res*, 2026, 16: 162–79.
- [24] Cheng X, Jiang S, Peng X, et al. Multicyclic peptides targeting PD-L1 for radiotheranostics: From discovery to clinical proof-of-concept. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 35638–54.
- [25] Wang R, Ran S, Guo J, et al. mRNA display-enabled discovery of proximity-triggered covalent peptide–drug conjugates. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15: 5474–85.
- [26] 中国核技术网. PeptiDream 宣布第二个针对Claudin 18.2的内部肽放射性药物治疗计划 用于胃癌的潜在诊断和治疗[EB/OL]. (2025-01-11)[2026-01-27]. <https://www.ccnta.cn/article/18932.html>.
- [27] Hunt WW, Long M, Kamil U, et al. A scalable protocol for the radiosynthesis of clinical grade lutetium-177-labeled theranostic agents. *Nat Protocols*, 2026, 21: 60–78.
- [28] Sartor O, De Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2021, 385: 1091–103.
- [29] Kwan EM, Ng SWS, Tolmeijer SH, et al. Lutetium-177-PSMA-617 or cabazitaxel in metastatic prostate cancer: circulating tumor DNA analysis of the randomized phase 2 TheraP trial. *Nat Med*, 2025, 31: 2722–36.
- [30] U.S. Food and Drug Administration. Oncology therapeutic Radiopharmaceuticals: Dosage optimization during clinical development guidance for industry[EB/OL]. (2024-03-29)[2025-12-10]. <https://www.fda.gov/media/188270/download>.
- [31] Yazdani E, Sadeghi M, Karamzade-Ziarati N, et al. Machine learning-based dose prediction in ^{177}Lu Lu-PSMA-617 therapy by integrating biomarkers and radiomic features from ^{68}Ga Ga-PSMA-11 PET/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2025, 123: 891–908.
- [32] 西门子医疗. 西门子医疗宣布与麻省总医院开展诊疗一体化研究合作[EB/OL]. (2025-06-23)[2025-12-08]. <http://www-test.siemens-healthineers.cn/press-room/press-releases/siemens-healthineers-announces-theranostics-research-collaboration-with-leading-us-hospital>.
- [33] Wang J, Wang ZY, Chen SF, et al. Role of florzolotau PET in diagnostic and therapeutic decision-making for cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 2025, 21: e70563.
- [34] Zhao Q, Fan Y, Zhao W, et al. A Tau PET tracer PBB3 binds to TMEM106B amyloid fibril in brain. *Cell Discov*, 2024, 10: 50.
- [35] Bender AA, Kirkeby EK, Cross DJ, et al. Development of a ^{213}Bi -labeled pyridyl benzofuran for targeted α -therapy of amyloid- β aggregates. *J Nuclear Med*, 2024, 65: 1467–72.
- [36] Zhao Y, Su X, Xiang B, et al. Application of ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled FAP inhibitor in evaluation and treatment of cardiac fibrosis after myocardial infarction. *MedComm*, 2025, 6: e70198.
- [37] Thatté AS, Billingsley MM, Weissman D, et al. Emerging strategies for nanomedicine in autoimmunity. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 207: 115194.
- [38] 国家原子能机构. 核技术应用产业高质量发展三年行动方案(2024—2026年)[EB/OL]. (2024-12-23)[2025-12-09]. https://nnsa.mee.gov.cn/ztlz/haqshmhsh/haqrdmmyt/202412/202412/t20241223_1099110.html.
- [39] 央广网. 我国核药研发进入快车道[EB/OL]. (2025-12-01)[2025-12-09]. https://gx.cnr.cn/cnrgx/yaowen/20251201/t20251201_527446507.shtml.
- [40] 四川省人民政府. 四川省人民政府关于促进核医疗产业高质量发展的意见: 川府发[2024]13号[EB/OL]. (2024-07-23)[2025-12-09]. <https://www.sc.gov.cn/10462/zfwjts/2024/7/25/01472cc977b94a2293-c6e58018ac6d04.shtml>.
- [41] 原诗萌, 王菲, 邵帅. 秦山核电: 探路医用同位素生产. *国资报告*, 2025, (02): 54–59.
- [42] 上海市浦东新区人民政府. 浦东发布新型同位素药物产业园区[EB/OL]. (2025-08-29)[2025-12-09]. <https://www.shanghai.gov.cn/nw15343/20250829/>

- 7e81e09994fb4339bf4b71a4989da367.html.
- [43] 中华医学会核医学分会. 2024中国核医学现状报告[R]. 2024.
- [44] 江西省核医学高质量发展联盟成立[EB/OL]. 央广网, 2025. https://jx.cnr.cn/fz/20250428/t20250428_527151327.shtml.
- [45] Scott AM, Zeglis BM, Lapi SE, et al. Trends in nuclear medicine and the radiopharmaceutical sciences in oncology: workforce challenges and training in the age of theranostics. *Lancet Oncol*, 2024, 25: e250–9.
- [46] 中研普华产业研究院. 2025年核医学行业现状与发展趋势分析[EB/OL]. (2025-06-16)[2025-12-10]. <https://m.chinairm.com/hyzz/20250612/153916316.shtml>.
- [47] 张帅, 任怡, 石婷洁, 等. 内蒙古自治区放射诊疗资源现状调查. *中华放射医学与防护杂志*, 2025, 45: 334–40. Zhang S, Ren Y, Shi TJ, et al. A survey of radiodiagnosis and radiotherapy resources in Inner Mongolia Autonomous Region. *Chin J Radiol Med Protec*, 2025, 45: 334–40.
- [48] Tosato M, Favaretto C, Kleynhans J, et al. Alpha Atlas: Mapping global production of α -emitting radionuclides for targeted alpha therapy. *Nuclear Med Biol*, 2025, 142: 108990.
- [49] Woods JJ, Rigby A, Wacker JN, et al. Synthesis and evaluation of a bifunctional chelator for thorium-227 targeted radiotherapy. *J Med Chem*, 2025, 68: 1682–92.
- [50] 创新赋能 为癌症患者点亮生命之光[EB/OL]. (2025-08-29)[2025-12-09]. <http://www.xinhuanet.com/health/20250829/37cc6c21757d4baca72ddd10e8dd7578/c.html>.
- [51] Boldrini L, Chiloiro G, Di Franco S, et al. MOREOVER: multiomics MR-guided radiotherapy optimization in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol*, 2024, 19: 94.
- [52] Zhang J, Li Y, Dai W, et al. Molecular classification reveals the sensitivity of lung adenocarcinoma to radiotherapy and immunotherapy: multi-omics clustering based on similarity network fusion. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73: 71.
- [53] Ma S, Zeng AGX, Haibe-Kains B, et al. Moving towards genome-wide data integration for patient stratification with Integrate Any Omics. *Nat Mach Intell*, 2025, 7: 29–42.
- [54] Liu SJ, Zou C, Pak J, et al. *In vivo* perturb-seq of cancer and microenvironment cells dissects oncologic drivers and radiotherapy responses in glioblastoma. *Genome Biol*, 2024, 25: 256.