

硼中子俘获治疗中硼药的进化之路

李 娟 王志杰

(中国科学院高能物理研究所 100049)

在癌症治疗领域,精准打击癌细胞、最大限度保护正常组织,是全球科学家不懈追求的目标。硼中子俘获治疗(BNCT)作为一种极具潜力的新型靶向放疗技术,凭借“靶向杀伤、副作用小”的核心优势,为难治性实体瘤治疗开辟了新路径^[1-3]。而BNCT的实现,离不开三大核心支撑:核反应的底层物理逻辑、中子源的“引爆工具”,以及最关键的“硼递送系统”——硼携带剂(简称“硼药”)^[4]。

先明确BNCT的物理原理与硼药的核心需求:BNCT的治疗原理(图1)是利用硼-10原子核与0.025eV 麦克斯韦谱热中子发生特异性核反应,释放出具有强杀伤力的 α 粒子和反冲 ${}^7\text{Li}$ 核(核反应式: ${}^{10}\text{B}(n,\alpha){}^7\text{Li}$)。这两种粒子均属于高传能线密度(LET)粒子,能量沉积密度远高于传统放疗的X射线和 γ 射线,能造成癌细胞DNA双链断裂等不可逆损伤;同时其实际射程仅为4~5 μm ,仅相当于1~2个肿瘤细胞直径,能精准杀死被硼-10标记的癌细胞,而对周围正常细胞几乎无损伤。这一特性决定了BNCT的关键的是“硼-10的精准递送”,也直接明确了硼药的核心需求包括一是靶向性,必须能精

准识别并聚集于癌细胞,避免在正常组织中蓄积;二是高浓度,癌细胞内的硼-10浓度需达到20~35 $\mu\text{g/g}$ 肿瘤组织的治疗阈值^[5],才能有效触发核反应、杀死癌细胞;三是长蓄留,硼药需在癌细胞内稳定停留,确保中子照射期间,硼-10浓度始终维持在治疗水平,为高效杀癌提供保障^[6]。

而选择硼-10作为BNCT的“定位信标”,核心原因在于其独特的核物理特性:硼-10对热中子具有极高的俘获截面(约3840 barns)^[7],barns是核物理中描述粒子间相互作用概率的单位,1 barn= 10^{-28}m^2 ,远高于人体组织中常见元素(如氢、氧、碳等),能高效捕捉中子并发生核反应。同时,硼-10在自然界中储量丰富、易通过化学方法修饰,可灵活结合不同载体,实现精准递送,这也是硼药成为BNCT核心的关键原因。

从物理剂量学角度来看,BNCT的总剂量由三部分构成:一是硼俘获反应产生的靶向剂量,这是唯一具有肿瘤特异性的杀伤剂量;二是中子与人体组织原子核散射吸收产生的本底剂量;三是中子源及核反应伴随产生的 γ 射线本底剂量。肿瘤内 ${}^{10}\text{B}$

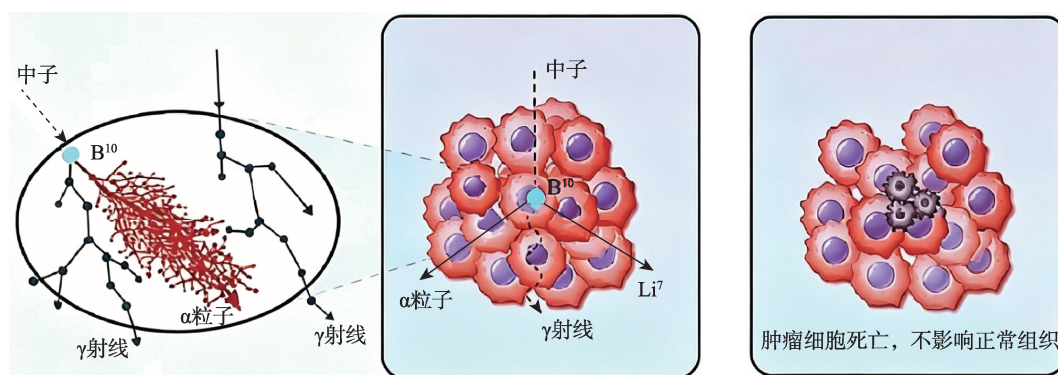


图1 BNCT的生效机制图

的浓度与分布均匀性,直接决定了靶向剂量与本底剂量的比值(即治疗增益比),这从物理本质上解释了“为什么硼药是 BNCT 的核心”。

对于硼药的需求背后也有着严格的物理依据:20~35 $\mu\text{g/g}$ 的治疗阈值,对应每克肿瘤组织内需发生约 10^8 - 10^9 次 $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 核反应,才能沉积足够的辐射剂量杀死癌细胞;而“长蓄留”要求则与临床常规 30-60 分钟的中子照射时长相匹配,物理上要求照射期间肿瘤内硼浓度波动小于 10%,才能保证剂量计算的准确性和治疗效果的一致性。

为实现硼药“精准递送、高浓蓄留”的目标,科学家们历经近百年研究,推动硼药完成了三代迭代,每一代都朝着“更精准、更高效、更安全”的方向迈进,而这背后,是化学合成技术与生物医学需求的深度融合。我们可以从物理需求适配、化学结构和靶向机制三个角度,深入了解这三代硼药的演进历程。

一、第一代:探索阶段的基础硼递送载体

第一代硼药诞生于 20 世纪中期,是 BNCT 发展的“探索阶段”^[8]。这一时期的硼药,主要是一些简单的无机硼化合物,比如硼酸钠、硼酸衍生物、硼氢化物等。从化学结构来看,这些硼药结构简单,容易合成,成本低廉——比如硼酸钠($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$),就是我们日常生活中常见的“硼砂”,容易获取,也容易通过化学方法修饰,引入硼-10。但它的缺点也非常明显,完全无法满足 BNCT 的物理和临床需求:

第一,没有靶向性。这些无机硼化合物无法区分癌细胞和正常细胞,注射后会在全身均匀分布,就像一群没有导航的“散兵游勇”,在体内到处乱窜。这就导致,癌细胞内的硼-10 浓度无法达到治疗要求(20~35 $\mu\text{g/g}$ 肿瘤组织),而正常组织内的硼-10 浓度却过高,容易引发副作用。

第二,毒性较高。无机硼化合物的生物相容性较差,容易在血液、肝脏、肾脏等器官内堆积,造成

系统毒性,比如损伤肾脏功能、引发恶心呕吐等不良反应。

第三,代谢速度快。这些硼药在体内的代谢速度极快,通常注射后几小时就会被肾脏排出体外,无法在癌细胞内长时间停留,难以在中子照射期间保持稳定的浓度。

这一时期的 BNCT 临床试验,大多因为硼药的这些缺陷而失败——要么杀癌效果不佳,要么副作用过大,导致 BNCT 进入了长达数十年的“沉寂期”。打个比方,第一代硼药就像没有定位信标的战场,中子这个“触发开关”无法找到目标, α 粒子和 ^7Li 核这些“杀伤子弹”只能随机发射,既无法完成“狙击任务”,还会造成大量“误伤”。

二、第二代:精准靶向的临床核心硼药

到了 20 世纪 80 年代,随着靶向药物技术的发展,科学家们聚焦硼药的“靶向、高浓、长蓄留”要求,利用癌细胞的生理特性,设计出具有精准靶向能力的第二代硼药,这也是目前 BNCT 临床应用的绝对主力^[9]。

1. BPA:伪装成“氨基酸”的特工

4-二羟基硼酰基苯丙氨酸(boronophenylalanine,简称 BPA)是目前临床应用最广泛、最成熟的硼药,其化学结构设计堪称“精准适配”,将硼原子通过稳定化学键连接在苯丙氨酸(人体必需氨基酸)分子上,完美模拟了天然氨基酸的结构。

BPA 通过 L-氨基酸转运蛋白 1(LAT1)介导的主动靶向机制进入癌细胞(如图 2):癌细胞为满足疯狂生长的代谢需求,其表面会过度表达 LAT1,而正常细胞表面 LAT1 表达量极低。因此 BPA 能被癌细胞“精准识别”并主动摄取,实现“癌细胞高浓度、正常细胞低浓度”的分布特征。需要明确的是,3~5 倍的肿瘤/正常组织的硼浓度比(T/N)是 BNCT 的最低有效治疗阈值,在 LAT1 高表达的肿瘤(如黑色素瘤、

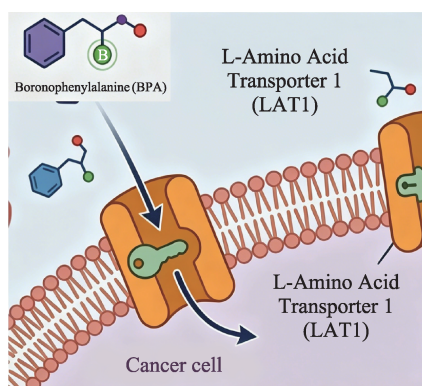


图2 BPA通过LAT1氨基酸转运体主动进入肿瘤细胞的机制示意图

头颈部鳞状细胞癌)中,BPA的T/N比可达10倍以上。在浓度方面,BPA注射后2~4小时,癌细胞内的硼浓度就能稳定达到20~35 $\mu\text{g/g}$ 的治疗阈值;在长蓄留方面,BPA在癌细胞内可稳定停留6~8小时,完全匹配临床中子照射的时间需求。

除此之外,BPA的化学稳定性极佳,生物相容性好、毒性极低,临床应用中不会引发严重不良反应,大大提升了BNCT的治疗安全性。

2. BSH: 擅长“渗透”的辅助硼药

巯基十一碳氢十二硼烷(sulfhydrylborane,简称

BSH)^[10]是另一种常用的第二代硼药,其化学结构为一个含12个硼原子的十二硼烷簇连接一个巯基(-SH)。

与BPA的主动靶向不同,BSH的靶向机制属于被动靶向(图3)。对于体积较大、浸润性较强的肿瘤,BSH能更好地渗透到肿瘤组织的间隙深处,改善硼在肿瘤内的分布均匀性。BSH的优势是毒性极低、生物相容性好、体内停留时间较长;缺点是靶向性不如BPA,T/N比相对较低,因此通常与BPA联合使用,以达到最佳治疗效果。

第二代硼药的出现,彻底解决了第一代硼药“无靶向性”的问题,让BNCT从“理论设想”走向“临床可行”。2020年,日本厚生劳动省批准BNCT用于不可切除的局部晚期/复发性头颈部鳞状细胞癌(脑胶质瘤、黑色素瘤为临床研究与超适应症应用);2025年,中国科学院高能物理研究所牵头完成国产加速器BNCT设备联合自主硼药的首例临床应用,为国内难治性肿瘤患者带来了新的治疗希望。

但第二代硼药仍存在不足^[11],限制了BNCT的进一步应用,一是靶向精度仍有提升空间,少量硼药会在正常组织蓄积,可能引发轻微副作用;二是在LAT1低表达的恶性肿瘤中,硼蓄积效果不理想;

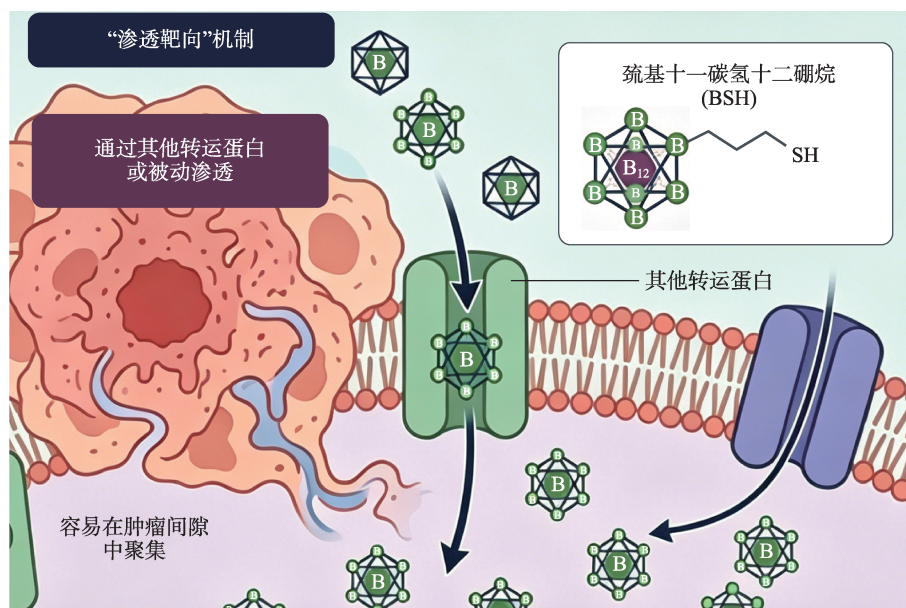


图3 BSH通过“渗透靶向”进入肿瘤细胞机制示意图

三是生理屏障的穿透性有限,对特定部位的肿瘤存在局限性。

三、第三代:迈向更高标准的新型硼递送系统

为了克服第二代硼药的不足,科学家们结合纳米技术、仿生技术等前沿领域,全力研发第三代硼药^[12]——核心目标是“实现更精准的靶向、更高的蓄积浓度、更低的毒性、更强的穿透能力”。第三代硼药的研发方向集中在纳米载体和仿生递送系统,目前虽处于临床试验阶段,但已展现出巨大的应用潜力,有望未来取代第二代硼药,成为BNCT的用药。其中,含硼纳米药物和含硼脂质体是两大核心方向。

1. 含硼纳米药物:双重靶向,精准聚焦

含硼纳米药物的核心是“纳米载体+硼-10”的组合——将硼-10通过化学键连接在纳米颗粒表面,或者包裹在纳米颗粒内部,形成“纳米硼药”。其靶向机制是“双重靶向”,兼顾被动靶向和主动靶

向(图4)。第一,被动靶向(EPR效应)^[13]:肿瘤组织的血管壁存在“漏洞”(直径约200-800 nm),而正常组织的血管壁非常致密(直径小于10纳米)。含硼纳米药物的粒径在10-100纳米之间,能穿透肿瘤组织的血管壁,聚集在肿瘤组织内,而无法穿透正常组织的血管壁,实现被动靶向。第二,主动靶向:在纳米颗粒表面修饰癌细胞特异性的靶向分子,比如抗体、多肽、适配体等——这些靶向分子能精准识别癌细胞表面的特殊抗原(比如肿瘤相关抗原HER2、EGFR等),像“导航头”一样,引导纳米硼药精准结合到癌细胞表面,然后进入癌细胞内部,进一步提高硼-10在癌细胞内的浓度。

含硼纳米药物的优势非常明显:一是硼-10的负载量高,一个纳米颗粒可以负载上百个硼-10原子,能让癌细胞内的硼浓度达到第二代硼药的2-3倍;二是稳定性好,纳米颗粒能保护硼-10,避免其被人体代谢分解,延长其在体内的停留时间,确保中子照射期间硼浓度稳定;三是穿透能力强,纳米颗粒能穿透肿瘤组织的致密基质,甚至能穿透血脑屏障,适合用于治疗脑胶质瘤等难治性肿瘤。

目前,我国中国科学院高能物理研究所,已经

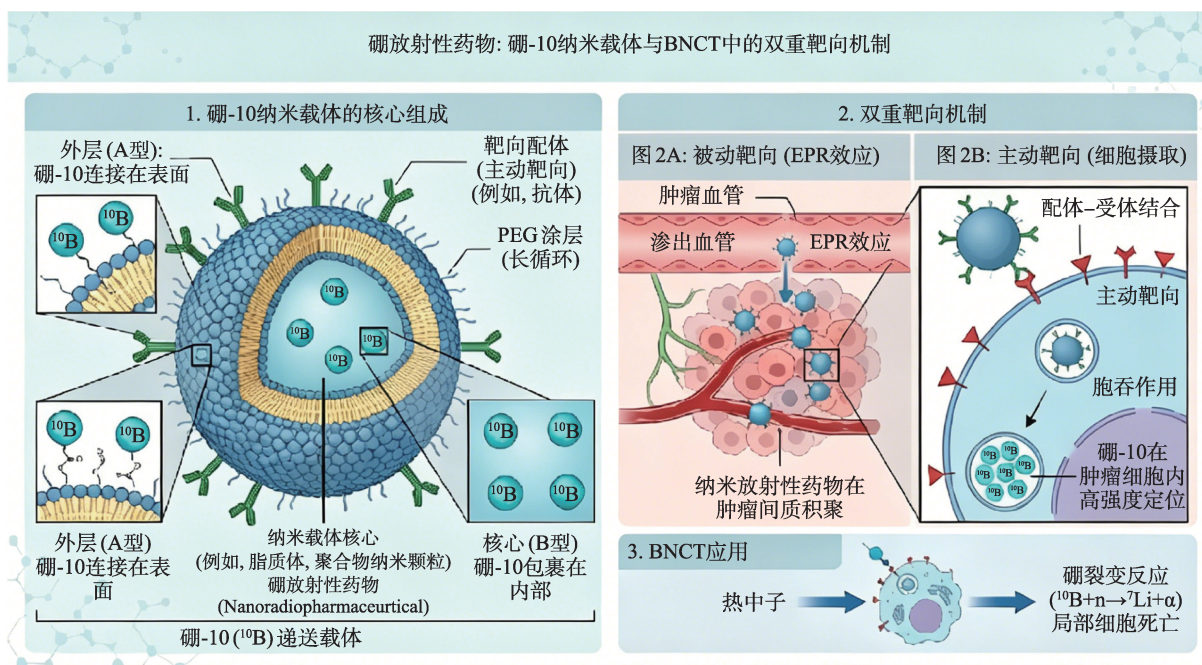


图4 纳米硼药兼顾被动靶向和主动靶向机制示意图

研发出多种含硼纳米药物,比如含硼量子点^[14]、金属骨架纳米共晶^[15]、含硼介孔二氧化硅纳米颗粒^[16]等,在小动物实验中展现出了优异的杀癌效果,能将癌细胞内的硼浓度提升至正常细胞的10倍以上,肿瘤抑制率达到90%以上,且无明显全身毒性。这些纳米载体硼-10负载量极高,并且能有效保护硼-10,避免其被人体代谢分解,大幅延长其在体内的停留时间,确保中子照射期间硼浓度稳定;穿透能力极强,能穿透肿瘤组织的致密基质,甚至能穿透血脑屏障,为脑胶质瘤等难治性中枢神经系统肿瘤的治疗提供了全新方案。

2. 仿生的隐身包裹,精准递送

在现代药物递送系统中,利用生物膜进行“伪装”是实现药物长循环和精准靶向的前沿技术(图5)。这种技术将药物从“外来异物”变成了身体里的“合法公民”,大大提升了核药或化疗药的疗效并降低了毒副作用^[14]。

其中含硼脂质体是另一种重要的第三代硼药,它的核心是“脂质体囊泡+硼-10”——脂质体是由磷脂双分子层构成的囊泡,结构与人体细胞膜相似,生物相容性极好,能避免被人体的免疫系统识别和清除(即“隐身”效果)。它是最成熟的工业化方

案。通过在脂质体表面修饰PEG(聚乙二醇)形成“水化膜”,能避免被免疫系统识别清除,实现长循环滞留,主要通过EPR效应实现被动靶向^[17],其优势在于:一是生物相容性极佳,不会在器官内堆积,毒性极低;二是能保护硼-10,避免其在血液中被代谢分解,延长其在体内的循环时间;三是能实现“定点释放”,进一步提高靶向性,减少对正常细胞的损伤。此外,含硼脂质体还可以与化疗药物、免疫药物联合使用,实现“协同治疗”——在释放硼-10的同时,释放化疗药物或免疫激活剂,既通过BNCT杀死癌细胞,又通过化疗或免疫治疗清除微小残留病灶,进一步提高治疗效果。

更进一步的生物膜伪装技术(如红细胞膜、血小板膜伪装)^[18],则能让含硼纳米颗粒完全模拟人体自身细胞的特性,大幅延长循环时间,同时凭借生物膜上的特异性蛋白,实现对肿瘤组织的主动追踪和精准粘附,进一步提升硼-10的蓄积效果。将红细胞或白细胞的天然细胞膜直接“剥下来”,包裹在核药表面。它保留了膜上复杂的蛋白质(如CD47)。当免疫细胞(巨噬细胞)靠近时,CD47会与巨噬细胞的受体结合,发送“我是自家人”的信号。循环时间显著长于普通脂质体,几乎完全模拟了血液中长寿细胞的生存状态。还有血小板天生就是“修补工”。

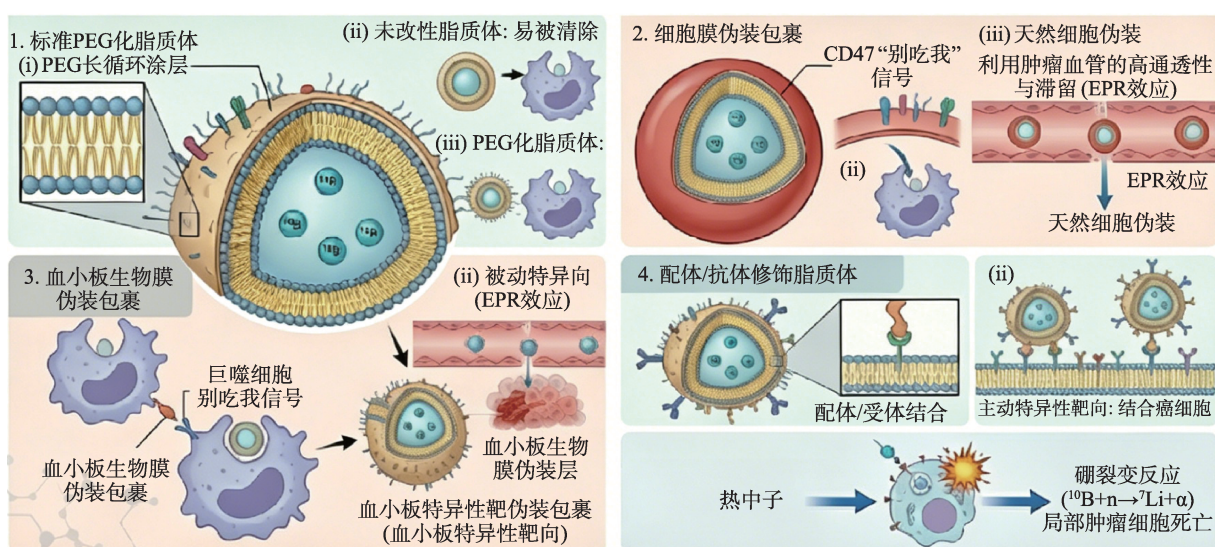


图5 仿生的“隐身包裹”的递送机制示意图

当肿瘤组织伴有炎症或血管受损时,血小板膜包裹的药物会利用表面的糖蛋白受体,主动粘附在病变部位。它不仅能“隐身”,还具备“主动追踪”的功能。这些纳米颗粒能主动识别肿瘤部位,实现“主动追踪”式递送。

除此之外,第三代硼药的核心突破之一,是与核物理成像技术的深度融合,实现“诊疗一体化”。通过在含硼纳米药物中整合成像核素(如¹⁸F)、造影剂或荧光基团,可利用核物理方法实时、无创地监测肿瘤内硼的浓度分布和代谢动力学,为中子照射的最佳时机和精准剂量提供依据。这一创新从根本上解决了传统硼药无法实时定量监测的难题,是

提升 BNCT 治疗精度的关键物理技术方向。

四、三代硼药进化:从探索到引领,铸就精准杀癌新路径

从第一代到第三代,硼药的进化,本质上是“核物理需求”、“化学合成技术”与“生物医学需求”的深度融合——从“无靶向”到“双重靶向”,从“低负载量”到“高负载量”,从“高毒性”到“极低毒性”,每一步进步,都让 BNCT 的精准度和安全性提升一个台阶,也让这项技术更安全、更高效,为更多难治性肿瘤患者带来希望(见表 1)。

表 1 三代硼药对比:从“粗放”到“精准”的进化

硼药	核心类型	靶向机制	硼负载量	毒性	穿透性	应用阶段
第一代	无机硼化合物(硼酸钠、硼酸)	无靶向,全身分布	低(单个分子含 1-2 个硼原子)	较高	差,无法穿透肿瘤基质	淘汰,仅用于基础研究
第二代	有机硼化合物(BPA、BSH)	被动靶向(利用癌细胞代谢特性)	中(单个分子含 1-12 个硼原子)	低	中,可穿透浅层肿瘤基质	临床主力,广泛应用
第三代	含硼纳米药物、含硼脂质体	双重靶向(EPR 效应+主动靶向)	高(单个纳米颗粒含上百个硼原子)	极低	强,可穿透深层肿瘤基质、血脑屏障	临床试验阶段,未来主力

从全球研发格局来看,美国、日本、欧洲等国家和地区均在加速第三代硼药的临床转化,重点聚焦高靶向性纳米硼药和诊疗一体化技术。目前第三代硼药仍面临临床转化的瓶颈,包括纳米载体的体内长期安全性评价,大规模工业化生产工艺稳定性,以及个体化剂量计算模型的完善。目前,凭借中国科学院高能物理研究所在新型硼药研发领域的突破性成果,我国 BNCT 技术已实现从“跟跑”到“领跑”的跨越,不仅完善了硼药的递送系统,更将 BNCT 的治疗范围从传统的头颈部肿瘤、黑色素瘤,延伸至恶性脑胶质瘤、原发性肝癌、晚期乳腺癌、胰腺癌等难治性实体瘤领域。未来,随着第三代硼药的临床转化,BNCT 技术将迎来更广阔的应用前景,用科技力量守护人类健康。

参考文献

[1] X. Cheng, F.F. Li, L.Z. Liang. Boron neutron capture therapy: Clinical

cal application and research progress[J]. Current Oncology, 2022, 29: 7868-7886.
[2] 周永茂. 迈入新世纪的硼中子俘获疗法(BNCT)[J]. 中国工程科学, 2012, 14: 10.
[3] 傅世年, 梁天骄, 陈和生. BNCT 中子源的研发现状与展望[J]. 科学通报, 2022, 67: 1471-1478.
[4] K. Hu, Z. Yang, L. Zhang, et al. Boron agents for neutron capture therapy[J]. Coordination Chemistry Reviews, 2020, 405: 213139.
[5] R.F. Barth, P. Mi, W. Yang. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer[J]. Cancer Communications, 2018, 38: 35.
[6] 陈和生, 邢更妹. 硼中子俘获治疗的发展机遇与挑战: 含硼药物的研发[J]. 科学通报, 2022, 67: 1469-1470.
[7] H. Koivunoro, E. Hippeläinen, I. Auterinen, et al. Biokinetic analysis of tissue boron (¹⁰B) concentrations of glioma patients treated with BNCT in Finland[J]. Applied Radiation and Isotopes, 2015, 106: 189-194.
[8] H. Hatanaka, in: A. B. M. F. Karim, E. R. Laws (Eds.) Glioma, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1991, pp. 233-249.
[9] J. Li, Z. Tu, Z. Liu. Development history of boron delivery agents

- [J]. *Scientia Sinica Chimica* 2020, 50: 1296-1319.
- [10] K. Hideghéty, W. Sauerwein, A. Wittig, et al. Tissue uptake of BSH in patients with glioblastoma in the EORTC 11961 phase I BNCT trial[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2003, 62: 145-156.
- [11] R.F. Barth, N. Gupta, S. Kawabata. Evaluation of sodium borocaptate (BSH) and boronophenylalanine (BPA) as boron delivery agents for neutron capture therapy (NCT) of cancer: an update and a guide for the future clinical evaluation of new boron delivery agents for NCT[J]. *Cancer Communications*, 2024, 44: 893-909.
- [12] F. Li, Z. Luo. Boron delivery agents for boron neutron capture therapy[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2022, 67: 1517-1531.
- [13] J. Fang, H. Nakamura, H. Maeda. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2011, 63: 136-151.
- [14] J. Li, J. Kong, S. Ma, et al. Exosome-coated ^{10}B carbon dots for precise boron neutron capture therapy in a mouse model of glioma in situ[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31: 2100969.
- [15] Z. Wang, Z. Chen, Z. Zhang, et al. Multifunctional high boron content MOFs nano-co-crystals for precise boron neutron capture therapy for brain glioma in situ[J]. *Nano Today*, 2022, 45: 101558.
- [16] H. Tang, Z. Wang, H. Hao, et al. Boron-Containing Mesoporous Silica Nanoparticles with Effective Delivery and Targeting of Liver Cancer Cells for Boron Neutron Capture Therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2024, 16: 22934-22945.
- [17] J. Li, Q. Sun, C. Lu, et al. Boron encapsulated in a liposome can be used for combinational neutron capture therapy[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 2143.
- [18] H. Xu, J. Liu, R. Li, et al. Novel promising boron agents for boron neutron capture therapy: Current status and outlook on the future [J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2024, 511: 215795.

科苑快讯

科学家终于揭开水的最大谜团

瑞士斯德哥尔摩大学(Stockholm University)的研究人员利用先进的X射线技术揭示了水的一个长期被怀疑的特征:在水处于深度过冷状态时,出现一个临界点,大约在 -63°C 和1000个大气压之间。这种隐藏状态有助于解释,为什么水在正常条件下表现如此不寻常。研究结果发表在《科学》(*Science*)期刊上。

水无处不在,对生命至关重要,但它的行为与大多数其他液体非常不同。其密度、比热、粘度和可压缩性等特性,对温度和压力的反应方式与科学家在其他物质中看到的相反。

大多数物质冷却后,密度增大。而冰会漂浮于水面,其密度比液态水要小,水是在 4°C 时达到最大密度。冷却到 4°C 以下时,水又开始膨胀。如果结晶缓慢的话,纯水可能会在 0°C 以下不结冰,并不断膨胀,甚至随着温度的下降而加速。其他性能,包括压缩性和热容量,随着水的冷却也变得越来越不寻常。

为了调查这些谜团,科学家们在设施中使用了超快X射线脉冲,使他们能够在水冻结之前观察



水,这就可能确定临界点并确认它在形成水的不寻常行为中的作用。

水是不寻常的,因为它可以在低温和高压下,以两种不同的液体形式存在。这些形式的不同之处在于其分子如何排列和结合。随着温度的升高和压力的下降,这两种液态之间的区别消失了,在临界点合并成一个单相。

这个区域非常不稳定,在很大的温度和压力范围内产生波动,甚至达到日常条件。在这种条件下,水在两种液体结构之间移动,几乎就好像它不能停留在其中一种结构上一样。正是这些波动赋予了水不同寻常的性质。超过临界点,水进入超临界状态,这是水在正常环境下的状态。

(高凌云编译自2026年4月29日SciTechDaily网站)