

DEVELOPMENT OF THE INTERVENTIONAL CANCER RADIOTHERAPY

● 腫瘤內介入法 放射治療的進展

⁵³Sm — ⁹⁰Y — ⁸⁹Sr



前 言

恶性肿瘤是目前人类死亡的主要原因之一。据最新资料统计,美国每年有 1000000 的新癌症患者,同时,每年约 500000 死于癌症,而每年的乳腺癌、前列腺癌、肺癌患者约占新患癌症和死于癌症的 40% (约 600000 人),经病理解剖结果表明,上述三种癌症的最终骨转移竟高达 80%。另据统计,原发肝癌和转移性肝癌患者约占所有肿瘤死亡率的 25%,有意思的是每年肝癌的发病率与每年肝癌的死亡率惊人的一致。

然而,目前肿瘤的临床放射诊断日趋完善,无论是仪器诊断(X-CT、NMR、U.S 等),还是核仪器(SPECT、PECT 等)诊断的精密度和准确性都比较高。但诊断只是手段,治疗才是最终目的,尽管目前现有的肿瘤治疗手段比较多,例如,外科手术、化疗(包括中草药)、电化学治疗、激素和基因疗法、麻醉止痛疗法、免疫疗法和外束强源照射放疗等,并对一些脏器肿瘤的治疗取得了一定的疗效,但因其较大的毒副作用和治疗局限至今尚不理想。化疗的化学毒性往往是致命的,外束放疗又受病灶部位限制,往往肿瘤灶尚未达到杀伤的剂量,非肿瘤组织早已超过其耐受剂量。因此,肿瘤的治疗是目前医学界,核医学界极为关心的焦点。

国外肿瘤的内介入法放射治疗研究已成为目前临床核医学关注的热门课题。近几年来,我们同位素所在内介入法放射治疗剂的研究方面也已取得了一定的进展,开展了骨及骨转移癌、白血病、肝癌、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤和脑肿瘤等方面治疗剂研究,例如: ^{90}Y -GTMS、 ^{90}Y -EDTMP、 ^{153}Sm -EDTMP、 ^{186}Re -HEDP、 ^{131}I -MIBG、 $^{90}\text{Y}(\text{OH})_3$ 等的研究,部分产品已完成临床前的研究工作,从临床的初步试用结果表明,临床的治疗效果是满意的,受到了用户及患者的极大欢迎。

为了推广和促进我国肿瘤内介入法放射治疗的研究和应用,现在整理编译了部分内介入法治疗剂,如: ^{153}Sm -EDTMP、 ^{90}Y -EDTMP、 ^{90}Y -GTMS、 ^{32}P 、 ^{131}I -MIBG、 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和 ^{131}I -BDP₃ 等的临床应用实例和剂量计算问题。可供临床医学、核医学工作者及有关人员在实际工作中作为参考。

由于专业水平有限,错误难免,不当之处恳请批评指正。

同位素所所长,研究员:

一九九二年十一月

目 次

肿瘤内介入法放射治疗的进展.....	金小海 (1)
^{153}Sm -EDTMP: 很有希望的骨癌疼痛治疗剂	理查德A. 霍尔姆斯 (35)
^{153}Sm -EDTMP 治疗扩散性骨转移瘤 ...J. Harvey Turner, Andrew A. Martindale, Peter Sorby et al	(41)
顽固性骨疼痛治疗: 一个临床医生的展望	John A. Campa III and Richard Payne (58)
顽固性骨疼的放射性核素治疗剂: ^{89}Sr ...Ralph G. Robinson, David F. Preston, Jay A. Spicer et al	(67)
骨转移癌疼痛治疗用 ^{32}P 放射药物	夏伯斯坦, 亚格查, 卡白列夫斯基 (73)
用于治疗疼痛性骨转移癌的放射性药物—— $^{186}\text{Re}(\text{Sn})\text{HEDP}$	R. Maxon, Stephen R. Thomas, Vicki S. Hertzberg et al (87)
缓解转移性骨损伤放射性药物的生物物理基础	Fazle Hosain and Richard P. Spencer (96)

肿瘤内介入法放射治疗的进展

Development of the Interventional Cancer Radiotherapy

金 小 海

(中国原子能科学研究院, 同位素研究所, 北京 P.O.B. 275(58), 102413)

概况

早在1889—1902年间, 居里夫妇、卢瑟福、道顿等著名科学家相继发现并制备了如Th、Ra、Rn等一些天然放射性同位素。人们最早想到的是用Ra的放射线作简单的疾病治疗, 然而, 放射性同位素的临床使用是在1950年以后开始的。1946年8月起用了美国橡树岭国立实验室世界第一座核反应堆后, 通过铀中子俘获后的链式反应, 大量的人工放射性同位素的制备得以实现。

1946年堆运行的第一年, 美国放射性同位素应用就达100家, 数百个货包。9年以后, (1955年), 用户增加到2700家, 其中1100家是医院用户, 货包达到71900个。1947年总放射性活度只有2405GBq(65Ci), 而1955年, 总活度达 2.9×10^6 GBq(78800Ci) (表1)。据1951—1954年统计, 由于反应堆制备的同位素用于医学治疗所发表的文章达289篇, 用于诊断的有169篇^[1] (表2)。

表1 1954年仅在美国ORNL, 9年里生产的活度(GBq)和包装数*

核 素	货 包 数	活度(GBq)
^{60}Co	1000	9.8×10^6
^{137}Cs	600	1.1×10^5
^{131}I	27000	1.1×10^5
^{192}Ir	200	1.0×10^5
^{198}Au	2600	6.7×10^4
^{210}Po	120	4.4×10^4
^{32}P	16100	3.3×10^4
^3H	300	2.6×10^4
$^{88}(\text{89})\text{Sr}$	900	1.3×10^4
^{14}C	2100	1.5×10^3
^{24}Na	18800	1.3×10^3
其它		3.0×10^4
	1900	2.9×10^6

*: USAEC的主要反应堆已从事材料辐照、简单化合物、放射药物和其它放射性同位素的制备, 同时还鼓励私人企业代销业务, 私人代销货包和总活度已远比国立实验室销售2倍还多。

表 2 美国 1951—1954 使用反应堆生产同位素应用发表的文章

编号	学科项目	文章数	编号	学科项目	文章数
1	诊断医学	169	17	生物化学	295
2	治疗医学	289	18	标记生物合成	245
3	临床研究	407	19	标记的化学合成	146
4	人体生理学研究	169	20	普通化学	159
5	一般医学研究	196	21	反应机理和动力学	376
6	免疫学	96	22	放射化学	108
7	动物代谢生理学	530	23	辐射探测	154
8	非代谢动物生理学	96	24	辐射物理	388
9	动物致伤剂	55	25	同位素核性质	466
10	一般动物生理学	408	26	普通物理学	52
11	畜牧业	100	27	一般课题	191
12	细菌学	225	28	同位素技术	308
13	植物灭菌剂吸收	78	29	工业应用	231
14	植物生理学	126	30	昆虫学	45
15	光合作用	58	总计		7185
16	活体组织的辐射效应	289			

表 3 法国 1949—1954 年同位素应用研究工作

编 号	研究领域	用 户	发货件数
1	治疗和医学研究	27	1281
2	物理化学研究	17	711
3	动物生物学	17	142
4	植物生态学	5	17
5	工业应用	51	255
6	C, E, A 应用	—	829
7	其它	21	80
总计		138	3315

1947 年主要是美国国内使用, 至 1955 年供应国外使用的达 46 个国家, 用户 660 家, 货包达 4000 个。

使用最多、用量最大的是人工放射性核素 ^{131}I , 它最初是美国核化学家 G. 西博格教授于 1939 年用劳伦斯实验室的加速器, 首先制备出来的。而它的临床大量使用还是 1946 年 8 月第一个 ^{131}I 货包, 并送到霍普斯金医院作临床使用, 其次是 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{60}Co 、 ^{198}Au 等。当时主要的应用领域是生物学、医学及临床治疗。临床诊断的应用还是到 1957 年, 美国布鲁海文国立实验室研制 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器以后, 临床的核素显象诊断技术进入一个新阶段, 尤其是计算机技术的应用, 到现在 SPECT、PECT 成象技术已达到十分完美的程度。

最早用于介入法内辐射治疗是 ^{131}I , 用于甲状腺机能亢进, 甲状腺肿瘤的治疗; ^{89}Y 先压制成小片, 经中子活化, 临床医生将其埋入肿瘤组织内, 达到杀伤癌细胞, 或将 ^{90}Y 制成石蜡、陶瓷小球, 作肿瘤局部注射, 最后钙化在组织中, 或将 ^{90}Y 交换在一种

阳离子交换树脂上、或将³²P交换在一种阴离子交换树脂上作局部注射。树脂小球在体内易于脱落下³²P、⁹⁰Y，造成非靶组织大量积累，目前已很少使用。70年代中首都医院曾使用过同位素所研制的³²P树脂。

表 4 临床上已经采用的放射性治疗(1965年统计)

核 素	适 应 症
¹³¹ I	甲状腺机能亢进，甲状腺肿瘤，甲状腺转移癌，脊髓空洞症， ¹³¹ I标记治疗肾上腺癌等。
¹⁹⁸ Au 胶体	肺癌，乳腺癌，晚期胸腔灌注，子宫癌，卵巢癌，晚期腹腔灌注，淋巴细胞，粒细胞，慢性白血病，前列腺癌，膀胱癌等。
³² P	慢性白血病，原发性血小板增多症，真性红细胞增多病，多发性骨髓瘤，淋巴瘤瘤，肺癌，胸癌，晚期胸腔和腹腔灌注，子宫和卵巢癌，前列腺膀胱癌等。
⁹⁰ Y	前列腺癌，脑肿瘤，肺癌，乳腺癌，卵巢癌，多发性骨髓瘤，皮肤癌，血管瘤，风湿关节炎。

从表 4 看出,内介入法放射治疗临床应用是比较早的,但是核医学的重点一直是围绕着^{99m}Tc及其药盒并配备最新的成象技术,例如γ相机(CT)、ECT、PECT,还有NMR,US 技术等临床诊断,尤其是 NMR 技术已达到十分完美程度,既可以作动态观察,且图象清晰度远超过 ECT,应该说目前临床诊断手段多,诊断精度越来越高,然而,诊断毕竟是手段,重要的是治疗,这才是诊断的最终目的。

当今医学界、核医学界把注意力越来越集中到肿瘤的治疗上,对内介入法放射性治疗在冷淡了近20—30年之后,又重新重视肿瘤的内介入法治疗,目前的治疗手段:放射治疗、化学治疗、外科手术、激素和基因治疗、细胞免疫治疗、单克隆抗体治疗,麻醉止痛等。

放射性核素治疗的几条选择原则:

- 1)选择α、β⁻型发射核素或兼有适合γ显象的核素,或俄歇电子发射体;
- 2)*T*_{1/2}在1—5天之间;
- 3)粒子能量要求在相对短时间内完全沉积在组织中;
- 4)标记物在体内稳定性好,尽可能在靶组织中浓集;
- 5)非靶组织尽可能少。

表5 目前常用的一些放射性核素

核 素	俄 歇 电 子 发 射 体			
	蜕变类型	<i>T</i> _{1/2}	能 量	制备方法
¹²⁵ I	EC(100%)	59d	27-34keV	¹²⁴ Xe(n, r) ¹²⁵ Xe(EC)
¹²³ I	EC(100%)	13.2h	159keV	¹²³ Tc(p, n)
¹⁹⁷ Hg	EC(100%)	64.4h	80keV	¹⁷⁷ Au(p, n)
⁶⁷ Ga	EC(100%)	78h	185keV	⁶⁷ Zn(p, n)
^{193m} Pt	IT(100%)	4.4d	136keV	¹⁹³ Ir(d, 2n)

α 粒 子 发 射 体				
²¹⁰ At	α	8.3h	2.8MeV	²⁰⁹ Bi(α, 3n)
²¹⁰ Bi	α	5.03d	6.7MeV	²⁰⁹ Bi(n, γ)
²²³ Fr	α	22min	7.0MeV	(ACK)

β 发 射 体

^{32}P	$\beta^-(100\%)$	14.3d	1.7MeV	$^{31}\text{P}(\text{n}, \gamma)$
^{131}I	β^-, γ	8.02d	$\beta^-: 606, 334\text{keV}$	$^{130}\text{Te}(\text{n}, \gamma)$
			$\gamma: 364, 637\text{keV}$	
^{188}Au	β^-, γ	2.7d	$\beta^-: 961, 285\text{keV}$	$^{187}\text{Au}(\text{n}, \gamma)$
			$\gamma: 412\text{keV}$	
^{90}Y	$\beta^-(100\%)$	64h	$\beta^-: 2.27\text{MeV}$	$^{89}\text{Y}(\text{n}, \gamma)$
^{89}Sr	β^-, γ	50.5d	$\beta^-: 1.40\text{MeV}$	$^{88}\text{Sr}(\text{n}, \gamma)$
^{109}Cd	$\text{EC}(100\%)$	453d	$\gamma: 88\text{keV}$	$^{109}\text{Ag}(\text{d}, 2\text{n})$
^{166}Ho	β^-, γ	27h	$\beta^-: 1.77\text{MeV}$	$^{165}\text{Ho}(\text{n}, \gamma)$
			$\gamma: 81\text{keV}$	
^{186}Re	β^-, γ	90.6h	$\beta^-: 1.076, 0.936\text{MeV}$	$^{185}\text{Re}(\text{n}, \gamma)$
			$\gamma: 137\text{keV}(9\%)$	
^{188}Re	β^-, γ	16.9h	$\beta^-: 1.50\text{MeV}$	$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$
			$\gamma: 155\text{keV}$	
^{153}Sm	β^-, γ	46.27h	$\beta^-: 0.805, 0.702,$	$^{152}\text{Sm}(\text{n}, \gamma)$
			0.632MeV	
			$\gamma: 103\text{keV}(28\%)$	

肿瘤内介入法治疗近况

近几年来,世界上发达的工业化国家对肿瘤治疗剂的研究和开发是十分重视的,几乎每年都有一次大型的国际研讨会,与会论文大多涉及到放射治疗专题,1992年还发行了放射治疗专集(Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXII, No.1 1992),主要集中于肝癌,骨转移癌,脑瘤,肾上腺和甲状腺癌转移性嗜铬细胞瘤,神经母细胞瘤,前列腺癌,乳腺癌以及风湿性关节炎放射性滑膜切除等,我国在3年前也开始着手肿瘤治疗剂的研究和开发,某些产品临床前的工作已基本完成,并根据用户要求进行小量试用,治疗效果还是比较满意的。

表6 国外、国内研制的部分治疗剂比较

国 外	国 内
^{90}Y -GTMS, ^{90}Y -(^{153}Sm)-GTMS	^{90}Y -GTMS, ^{32}P -GTMS
^{90}Y -EDTMP, ^{153}Sm -EDTMP	^{90}Y -EDTMP, ^{153}Sm -EDTMP
^{186}Re -HEDP, $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$	^{186}Re -HEDP, ^{131}I -MIBG
$^{90}\text{Y}(\text{OH})_3$, $^{90}\text{Y}_2(\text{SiO}_3)_3$	^{125}I -碘油, ^{131}I -碘油
$^{165}\text{Dy}(\text{OH})_3$, $^{166}\text{Ho}(\text{OH})_3$	$^{90}\text{Y}(\text{OH})_3$, $^{90}\text{Y}_2(\text{SiO}_3)_3$, $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$, ^{188}Au
^{131}I -碘油, ^{125}I -碘油	
^{131}I -α氨基3-碘-4-羟基叉麟酸	
^{131}I -MIBG	

以下就几种常用的治疗剂分别介绍

1. 骨及骨转移癌的治疗剂

据 Robinson 1986年澳洲统计^[4], 胸癌(主要女性)约50%患者最终发展成骨转移癌, 前列腺癌(男性)约80%患者最终发展成骨转移癌。另外, 还有骨原发癌, 肺

癌等其它脏器的骨转移癌,又据美国Maxon最新统计⁵,美国每年新得癌症约100000人,其中每年死亡约500000人,胸、前列腺、肺癌约占新得癌症和每年死亡的40%以上,而晚期患转移成骨癌的约占所有癌症的25%,几乎有50%的癌症死亡率是骨转移癌患者。

以往骨转移癌治疗通常是用麻醉剂(约12小时服一次),激素,外科手术和化学疗法等,这些办法有时候往往效果并不太好。外束强源照射,对肢体或局部肿块可以有效控制,止痛、缓解,但对于多灶的骨转移癌灶却无能为力,并且患者同时还伴有激烈的恶心,呕吐、腹泻、发烧和脱发等放射病征兆。

内介入放射治疗(剂量控制好)一般无上述任何征兆,并同时可以高度地浓集于病灶区。治疗效果远比以上方法好得多。

(1) $^{153}\text{Sm-EDTMP}$

^{153}Sm 有良好的物理性质, $T_{1/2}$: 46.27小时, β^- : 0.64, 0.71和0.81MeV, 水中的平均射程0.83mm, 有一103keV γ 射线(28%), 适合于 γ 相机、ECT的显象, 不仅可以得到清晰的骨显象, 还可以供临床上对骨、骨髓的吸收剂量的估算, 便于临床医生选择最佳治疗剂量。

患者在给药后, 一般在14天之内, 约78%的患者得到止痛和缓解^[6], 甚至少数患者病灶有修复, 通常的缓解期在4—35周, 有的可以达到一年以上, 若疼痛再发作, 还可再服第二次, 第三次……。 (见表7), 由表可见, 缓解、止痛与服用剂量并无明显的正比关系, 骨髓吸收剂量控制小于270cGy时, 骨髓毒性是可逆的。剂量要依据核医学委员会(Committee of the Society of Nuclear Medicine)推荐的医学内辐射剂量(MIRD, Medical Internal Radiation Dose)报道的公式, 根据示踪量 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 药物动力数据, 分步计算组织的累积活度, 同时计算单位累积活度的吸收剂量, 即所谓“S因子”。根据Peter Sorby等人的计算公式如下:

组织的累积活度:

$$\begin{aligned} \bar{A} = \frac{A(0.25)}{2} &= \int_0^{0.25} e^{-\lambda t} dt + \frac{A(0.25) + A(0.5)}{2} \int_{0.25}^{0.5} e^{-\lambda t} dt + \\ &\frac{A(0.5) + A(1.0)}{2} \int_{0.5}^{1.0} e^{-\lambda t} dt + \frac{A(1.0) + A(2.0)}{2} \int_{1.0}^{2.0} e^{-\lambda t} dt + \\ &\frac{A(2.0) + A(5.0)}{2} \int_{2.0}^{5.0} e^{-\lambda t} dt + \frac{A(2.0) + A(24)}{2} \int_{5.0}^{24} e^{-\lambda t} dt + \\ &\frac{A(24) + A(t+)}{2} \int_{24}^{\infty} e^{-\lambda t} dt \end{aligned} \quad (1)$$

这里, 常数 $A(0.25)$, $A(0.5)$, $A(1)$, $A(2)$, $A(5)$ 和 $A(24)$ 系在 0.25, 0.5, 1, 2, 5 和 24 小时时组织中入射剂量百分数, 当 $A(t+)$ 假定是一个常数时, $\lambda = 0.0148/\text{h}$ 。

(1)式可成为如下(2)式:

$$\begin{aligned} \bar{A} = \frac{1}{\lambda} & \left[\frac{A(0.25)}{2} (1 - e^{-0.25\lambda}) + \frac{A(0.5) + A(0.25)}{2} (e^{-0.25\lambda} - e^{-0.5\lambda}) + \right. \\ & \frac{A(1) + A(0.5)}{2} (e^{-0.5\lambda} - e^{-\lambda}) + \frac{A(2) + A(1)}{2} (e^{-\lambda} - e^{-2\lambda}) + \\ & \frac{A(5) + A(2)}{2} (e^{-2\lambda} - e^{-5\lambda}) + \frac{A(24) + A(5)}{2} (e^{-5\lambda} - e^{-24\lambda}) + \\ & \left. \frac{A(24) + A(t+)}{2} e^{-24\lambda} \right] \quad (2) \end{aligned}$$

这里除骨组织外，所有的源组织的累积活度可以写成如下式（3）：

$$\begin{aligned} \bar{A} = 67.385 & \left[\frac{A(0.25)}{2} \times 3.7038 \times 10^{-3} + \frac{A(0.5) + A(0.25)}{2} \times 3.69 \times 10^{-3} \right. \\ & + \frac{A(1) + A(0.5)}{2} \times 7.34 \times 10^{-3} + \frac{A(1) + A(2)}{2} \times 1.45 \times 10^{-2} \\ & + \frac{A(5) + A(2)}{2} \times 4.428 \times 10^{-2} + \frac{A(24) + A(5)}{2} \times 2.28 \\ & \left. + \frac{A(24) + A(t+)}{2} \times 0.7003 \right] \quad (3) \end{aligned}$$

对于 ^{153}Sm 在骨中浓集超过5小时，可以认为是一个常数，所以在骨中的累积活度：

$$\begin{aligned} \bar{A} = 67.385 & \left[\frac{A(0.25)}{2} \times 3.708 \times 10^{-3} + \frac{A(0.5) + A(0.25)}{2} \times 3.69 \times 10^{-3} \right. \\ & + \frac{A(1) + A(0.5)}{2} \times 7.34 \times 10^{-3} + \frac{A(2) + A(1)}{2} \times 1.45 \times 10^{-2} \\ & \left. + \frac{A(5) + A(2)}{2} \times 4.228 \times 10^{-2} + A(5) \times 0.928477 \right] \quad (4) \end{aligned}$$

^{153}Sm 的“S”因子计算公式：

$$S(j, k) = \sum_i \Delta i \Phi_{ijk} \quad (5)$$

Δi 项系*i*型辐射，每单位累积活度发射的平均能量， Φ_{ijk} 项系特定的吸收分数，主要与*i*型辐射有关。

关于 ^{153}Sm 在各组织中的累积活度计算及吸收剂量参见如下表8—11。 ^{153}Sm -EDTMP 药物动力学研究参见表12—15。病人的毒性研究见表16—17，骨缺损及剂量计算参见表18—19。标准成人的累积活度计算见表20。

表7 ^{153}Sm -EDTMP骨转移癌的治疗结果

编 号	原发灶	注 射 活 度 (MBq) (mCi)	骨 髓 剂 量 (cGy)	骨 骼 剂 量 (cGy) (rad)		响 应	持续时间 (周)
				骨密质	骨小梁		
1	胸	1). 592(16)	103	264	304	+++	35
		2). 1352(37)	243	622	719	+++	12
2	胸	1). 625(17)	80	204	236	+++	16
		2). 582(16)	76	194	225	+++	12
3	前列腺	1). 641(17)	90	231	267	+++	17
		2). 1138(31)	191	491	567	+++	6
		3). 1434(39)	241	618	714	-	-
4	胸	1). 1080(29)	134	344	378	+++	6
		2). 1060(27)	143	367	424	+++	8
5	胸	967(26)	114	292	338	-	-
6	前列腺	1345(36)	157	403	465	+	-
7	胸	1). 1200(32)	157	403	466	++	12
		2). 1360(37)	206	528	610	++	8
		3). 1650(45)	250	640	740	+	4
8	前列腺	1). 1260(34)	203	519	600	+++	8
		2). 1475(40)	237	607	702	+	4
9	胸	1598(43)	203	520	602	+++	10
10	前列腺	1423(38)	202	518	598	+++	10
11	Hemaon	1753(47)	241	617	713	+++	10
12	前列腺	1560(42)	239	613	709	+++	8
13	前列腺	1790(48)	245	628	726	+++	9
14	前列腺	1250(34)	245	628	726	+++	10
15	鼻炎癌	2422(65)	270	691	798	++	6
16	胸	1765(48)	274	702	812	-	-
17	前胸腺	1463(40)	288	737	851	+++	7
18	甲状腺	1745(46)	298	763	882	-	-
19	胸	1516(41)	285	730	844	+++	8

表 8 每单位累积剂量的吸收剂量(cGy/ μ Ci-h)

靶组织	源组织								
	膀胱	胃	小肠	上大肠	下大肠	肾	肝	肌肉	全身
膀胱	1.49E-3	2.88 E-8	1.16E-6	9.27E-7	3.15E-8	7.88 E-8	4.71 E-8	1.01E-6	1.05 E-6
骨	4.36E-7	5.23 E-7	7.77E-7	7.03E-7	1.25E-6	9.58 E-7	7.33 E-7	4.64E-7	1.63 E-6
胃	8.42E-8	1.20 E-3	1.91E-6	2.24E-6	8.50E-7	1.69 E-6	8.01 E-7	7.46E-7	9.68 E-7
小肠	1.34E-6	1.23 E-6	7.31E-4	1.17E-5	6.28E-6	1.32 E-6	7.00 E-7	8.31E-7	1.18 E-9
上大肠	8.76E-7	1.97 E-6	1.78E-5	1.33E-3	2.61E-6	1.29 E-7	1.28 E-6	8.76E-7	1.17 E-6
下大肠	4.27E-6	4.94 E-7	4.96E-6	1.83E-6	2.17E-3	2.39 E-7	6.87 E-8	9.10E-7	1.12 E-6
肾	7.89E-8	1.64 E-6	1.54E-6	1.31E-6	3.12E-7	2.07 E-3	2.09 E-6	7.96E-7	7.48 E-6
肌肉	4.56E-8	9.03 E-7	8.42E-7	1.24E-6	7.39E-8	2.05 E-6	3.35 E-4	5.88E-7	1.03 E-6
红骨髓	1.01E-6	7.93 E-7	8.31E-7	8.03E-7	9.10E-7	7.96 E-7	5.88 E-7	2.31E-5	8.03 E-8
卵巢	3.76E-6	2.23 E-7	6.59E-6	6.80E-6	1.23E-5	4.03 E-7	1.60 E-7	1.15E-6	1.06 E-6
脾	2.59E-7	5.94 E-6	6.27E-7	6.19E-7	3.29E-7	5.71 E-6	3.49 E-7	8.67E-7	1.02 E-7
睾丸	2.54E-6	2.00 E-8	8.89E-8	7.86E-8	8.08E-7	1.97 E-8	1.35 E-8	6.14E-7	7.29 E-7
全身	1.16E-6	1.12 E-6	1.23E-6	1.21E-6	1.22E-6	1.05 E-6	1.09 E-6	8.03E-7	9.29 E-7

表 9 ^{153}Sm 只定位在骨表层时, 每单位累积活度(cGy/ μ Ci-h)的吸收剂量

靶组织	源组织	
	骨小梁	骨密质
膀胱	1.95 E-7	1.95 E-7
骨小梁	5.82 E-4	4.50 E-4
骨密质	4.50 E-6	5.03 E-4
胃	2.22 E-7	2.22 E-7
上大肠	2.88 E-7	2.82 E-7
下大肠	4.87 E-7	4.87 E-7
肾	3.51 E-7	3.51 E-7
肝	2.89 E-7	2.89 E-7
肌肉	4.47 E-7	4.47 E-6
骨髓	1.94 E-4	4.07 E-6
卵巢	3.92 E-7	3.92 E-7
睾丸	2.48 E-7	2.48 E-7
脾	2.79 E-7	2.79 E-7
全身	1.03 E-7	1.03 E-6

表 10 ^{153}Sm 均匀分布在骨中时每单位累积活度($\text{cGy}/\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$)的吸收剂量

靶 组 织	源 组 织	
	骨 小 梁	骨 密 质
膀 胱	1.95 E-7	1.95 E-7
骨 小 梁	1.19 E-4	4.50 E-6
骨 密 质	4.50 E-6	7.96 E-6
胃	2.22 E-7	2.22 E-7
上 大 肠	2.88 E-7	2.88 E-7
下 大 肠	4.87 E-7	4.87 E-7
肾	3.51 E-7	3.51 E-7
肝	2.89 E-7	2.89 E-7
肌 肉	4.47 E-7	4.47 E-7
骨 髓	1.27 E-7	5.85 E-6
卵 巢	.92 E-7	3.92 E-7
脾	2.79 E-7	2.79 E-7
辜 丸	2.48 E-7	2.48 E-7
全 身	1.03 E-6	1.03 E-6

表 11 注射每 37 MBq ^{153}Sm -EDTMP(定位在骨表层)的吸收剂量 $\text{cGy}(\text{rad})$

靶 组 织	每 注 射 单 位 活 度 的 吸 收 剂 量	
	cGy/mCi	mGy/MBq
膀 胱	4.55	1.230
骨 小 梁	11.28(1.64)	3.05(0.44)
骨 密 质	10.51(2.38)	2.84(0.64)
胃	0.064	0.017
小 肠	0.078	0.021
上 大 肠	0.138	0.037
下 大 肠	0.153	0.041
肾	0.400	0.108
肝	0.104	0.028
肌 肉	0.023	0.006
红 骨 髓	3.82(2.75)	1.03(0.74)
卵 巢	0.029	0.008
脾	0.013	0.003
辜 丸	0.017	0.004
全 身	0.044	0.010

表 12 ^{153}Sm -EDTMP小鼠注射后随时间不同的分布

组 织	时 间							
	15 min	30 min	1 h.	2 h.	5 h.	24 h.	48 h.	72 h.
血	5.852	2.304	0.532	0.032	0.008	0.007	0.006	0.006
心	0.147	0.069	0.017	0.010	0.006	0.006	0.008	0.007
肺	0.342	0.160	0.051	0.021	0.016	0.007	0.012	0.015
肝	0.959	0.528	0.222	0.252	0.370	0.349	0.458	0.492
脾	0.055	0.025	0.011	0.006	0.009	0.007	0.009	0.047
胃	0.390	0.999	0.166	0.241	0.054	0.042	0.069	0.053
大 肠	0.817	0.259	0.089	0.095	0.270	0.055	0.081	0.058
小 肠	0.795	0.507	0.242	0.752	0.330	0.045	0.060	0.055
肾	1.745	0.805	0.466	0.254	0.364	0.250	0.286	0.216
肌 肉	8.851	4.574	1.662	0.223	0.064	0.125	0.120	0.097
股 骨	1.902	2.118	2.302	2.302	2.341	2.082	2.381	2.276
尸 体	61.765	49.604	46.558	44.221	46.460	39.965	43.982	41.708
尿	28.375	42.150	46.868	49.108	46.075	54.680	49.790	52.541
骨 骼	47.557	52.955	57.549	57.710	58.575	52.041	60.231	59.911

表 13 ^{153}Sm -二磷酸盐在小鼠注射2小时后的分布

络 合 构		$^{153}\text{Sm}^{+3}$	^{153}Sm -MDP	^{153}Sm -HEDP
组 织				
血		1.38(0.382)	0.226(0.186)	13.12(2.61)
心		0.116(0.029)	0.073(0.018)	0.265(0.058)
肺		8.84(3.5)	2.594(1.109)	0.799(0.483)
肝		71.62(5.39)	84.52(3.82)	3.507(0.860)
脾		2.570(1.166)	8.803(2.799)	0.103(0.018)
胃		0.196(0.096)	0.178(0.044)	1.425(0.322)
大 肠		0.241(0.043)	0.076(0.076)	0.647(0.092)
小 肠		0.590(0.154)	0.151(0.070)	1.12(0.24)
尿		2.286(0.472)	0.197(0.145)	41.27(4.61)
肾		0.808(0.198)	0.440(0.193)	0.994(0.433)
肌 肉		1.389(0.482)	1.878(0.972)	10.54(2.12)
股 骨		0.420(0.077)	0.066(0.017)	0.819(0.054)
尸 体		12.20(1.88)	2.845(0.614)	47.00(4.00)
骨 骼		10.50(1.93)	1.645(0.430)	20.50(1.35)

表14 [^{153}Sm]-多配体螯合物小鼠注射2小时的分布

络合物	$^{153}\text{Sm}^{3+}$	^{153}Sm -EDTMP	^{153}Sm -DTPMP	^{153}Sm -HEEDP
组织				
血	0.116(0.029)	0.002(0.002)	0.014(0.011)	0.003(0.001)
心	0.127(0.031)	0.013(0.011)	0.015(0.010)	0.011(0.015)
肺	7.21(2.56)	0.015(0.005)	0.015(0.015)	0.019(0.017)
肝	9.18(2.06)	0.027(0.005)	0.035(0.022)	0.055(0.009)
脾	3.67(1.35)	0.009(0.005)	0.018(0.016)	0.002(0.002)
胃	0.049(0.008)	0.041(0.029)	0.032(0.045)	0.011(0.004)
大肠	0.026(0.007)	0.009(0.003)	0.023(0.026)	0.004(0.002)
小肠	0.059(0.017)	0.070(0.037)	0.036(0.035)	0.020(0.002)
肾	0.502(0.097)	0.147(0.022)	0.271(0.026)	0.245(0.045)
肌肉	0.018(0.006)	0.003(0.001)	0.012(0.009)	0.003(0.001)
股骨	0.626(0.180)	3.27(0.259)	1.93(0.776)	3.950(0.561)
骨/血	5.6(1.7)	1833.0(1274.0)	224.0(153.0)	1308.01(159.9)
骨/肌肉	38.5(15.7)	1459.0(505.0)	221.0(126.0)	1314.0(188.0)

表15 ^{153}Sm -EDTMP和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP兔子注射3小时分布

络合物	^{153}Sm -EDTMP	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP
组织		
血	0.122(0.100)	0.873(0.128)
肝	0.955(0.425)	0.661(0.093)
肾	0.712(0.197)	0.866(0.222)
尿	34.30(4.37)	38.60(9.590)
肌肉	0.357(0.125)	0.873(0.140)
股骨	3.300(0.250)	2.530(0.330)
骨髓	0.148(0.037)	0.174(n=2)
骨骼	66.30(4.980)	50.80(7.420)
骨/血	867(759)	52.90(7.50)
骨/肌肉	1194(433)	345(71)
骨/骨髓	134(36)	92(n=2)

表16 ^{153}Sm -EDTMP鼠的组织分布研究*

时间(h)	0.25	0.5	1.0	3.0
股骨	1.00(0.09)	1.42(0.06)	1.47(0.05)	1.71(0.20)
血液	7.66(0.15)	4.12(0.26)	0.71(0.24)	0.07(0.02)
肾	14.85(6.77)	6.58(6.87)	0.47(0.10)	0.62(0.37)
肝	0.98(0.10)	0.58(0.08)	0.31(0.03)	0.28(0.03)
脾	0.09(0.00)	0.04(0.00)	0.02(0.00)	0.01(0.00)
心	0.15(0.64)	0.08(0.01)	0.02(0.00)	0.01(0.00)
肺	0.44(0.12)	0.23(0.04)	0.06(0.04)	0.02(0.00)
肌肉	10.22(0.90)	7.14(3.14)	1.55(0.79)	0.42(0.07)
全身	1.37(0.13)	0.63(0.02)	0.39(0.15)	2.07(1.52)
尿	10.05(6.53)	20.97(8.82)	41.18(7.60)	42.57(5.60)

时间(h)	24	72	96	120
股骨	1.54(0.12)	1.62(0.10)	1.45(0.20)	1.25(0.07)
血液	0.01(0.01)	0.00(0.00)	0.01(0.00)	0.01(0.01)
肾	0.39(0.13)	0.20(0.02)	0.21(0.11)	0.13(0.01)
肝	0.61(0.17)	0.53(0.03)	0.62(0.64)	0.58(0.09)
脾	0.02(0.01)	0.01(0.00)	0.01(0.00)	0.01(0.00)
心	0.01(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
肺	0.03(0.02)	0.01(0.00)	0.01(0.00)	0.02(0.00)
肌肉	0.48(0.27)	0.11(0.06)	0.19(0.04)	0.13(0.02)
全身	1.43(1.12)	0.10(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
尿	48.01(1.87)			

*四只鼠平均值, 入射剂量的%数

表17 ^{153}Sm -EDTMP病人注射后骨髓毒时研究

骨髓剂量 (cGy)	病人数 (N=19)	粒细胞 nadir (2周)(最低值) $\times 10^9/l$		血小板 nadir (6周)(最低值) $\times 10^9/l$	
		平均值	范围	平均值	范围
100	4	3.4	2.4-5.0	308	207-447
150	3	2.6	2.0-3.1	156	85-235
200	3	2.3	2.0-2.6	152	129-176
250	4	2.9	1.7-4.1	154	115-243
275	5	3.7	2.1-8.3	124	25-220

表 18 小兔股骨钻孔后缺损骨对正常骨之比

动 物 No	L/N之比		
	$^{99m}\text{Tc-MDP}$	$^{153}\text{Sm-EDTMP}$	$^{153}\text{Sm-EDTMP}/^{99m}\text{Tc-MDP}$
1	3.73	3.33	0.89
2	4.12	4.72	1.15
3	5.09	4.64	0.91
平均	4.31	4.23	0.98

剂量计算：(动物和人体给药后，累积活度计数)

表 19 注射每37MBq $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在脏器中的累积活度 (A) ($\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$)

组 织	$A(\mu\text{Ci}\cdot\text{h}/37\text{MBq})$
膀胱	3056.4
骨	38448.70
胃	44.97
小肠	79.69
上部大肠	91.20
下部大肠	56.70
肾	186.60
肝	276.60
肌血	124.90
肉	32.03

对上述推导公式作一实际病例计算：

人高度：1.61m，体重量：58.5kg，注射量：944.96MBq(25.54mCi)

表 20 病人给药后的测试参数

给药后取样时间 (h)	作衰变校正后的活度 $A_n(\text{MBq})$	血中活度 $B_n(\text{MBq})$	尿中累积活度 $U_n(\text{MBq})$	骨中活度 $A_{sk}(\text{MBq})$
0.63	925.0	81.0	17.8	848.4
1.00	930.6	51.8	54.0	824.7
1.60	922.4	29.6	84.4	808.5
2.17	915.0	18.5	92.9	803.6
3.00	903.5	14.8	97.7	791.1
4.00	891.7	7.4	100.6	781.4
5.10	873.2	3.7	103.6	765.9
6.10	862.5		104.3	758.1

澳大利亚N.S.W澳大利亚核科学及工艺组织 Petrsorby等人在 1989 年核医学杂志发表了 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 最新的吸收剂量计算(Eur, J, Nucl, Med, v.5, 784-785 (1989)。该计算更简单，更接近于实际人的剂量学模型，所以计算更趋于 $^{153}\text{Sm-}$

EDTMP实际人的吸收剂量。

这里首先引用国际防护委员会 (ICRP, 1989) 对于趋骨性的、 $T_{1/2}$ 小于15天的核素, 假定静脉给药后沉积在骨表层, 而是在10 μ m厚的 endosteal and periosteal cell (ICRP, 1977)。这也十分接近红骨髓, 同时 ^{153}Sm -EDTMP 在病人 给药后 6 小时完成骨吸收和尿的排泄, 沉积在骨中的 ^{153}Sm -EDTMP 除衰变外在 5 天内无任何减少, 非骨组织吸收极少。那么按 Logan et al, 1987 规定 70kg 的标准人 ^{153}Sm -EDTMP 沉积在骨表层的单位累积活度的辐射吸收剂量, 即“S”因子, 因此根据 Synder et al, 1975 靶组织 D_k 的吸收剂量:

$$D_k = \sum_h \bar{A}_h S(k \leftarrow h) \quad (6)$$

$\bar{A}_h$ = 源组织 h 时的累积活度

$S(k \leftarrow h)$ = “S” 因子

当血液作为组织时, 其累积活度小于对红骨髓和骨骼的累积活度的 0.1%, 同样膀胱尿作为源组织时累积活度远小于骨髓和骨骼的累积活度的 0.01%, 所以骨的累积活度为:

$$A_{sk} = A_b - B_h - U_h \quad (7)$$

A_h = 取样时对时间作衰变校正后的入射活度;

B_h = 每次取样时总的血液活度;

U_h 每次取样时衰变校正后尿的累积活度。

$\bar{A}_1$ 由骨骼吸收时 6 小时取样时间作图, 求得的积分面积, (ICRP, 1979, 规定在 6 小时 ^{153}Sm -EDTMP 除衰变外骨中活度是一个常数)

$\bar{A}_2$ 由下式给出:

$$\bar{A}_2 = \frac{A_{s,k}}{\lambda} \quad (8)$$

$A_{s,k}$ = 最后取样时骨中活度;

λ : 系 ^{153}Sm 衰变常数;

$$\lambda = \frac{0.693147}{46.27} \text{h}^{-1}$$

$$\text{所以骨骼中总的累积活度 } \bar{A}_{sk} = \bar{A}_1 + \bar{A}_2 \quad (9)$$

红骨髓吸收剂量 D_{RM} 以注射示踪剂量的 ^{153}Sm -EDTMP 给出:

$$D_{RM} = 0.5 A_{s,k} \times S_{(RM \leftarrow COR)} + 0.5 A_{sk} \times S_{(RM \leftarrow TRAB)} \quad (10)$$

$S_{(RM \leftarrow COR)}$ 和 $S_{(RM \leftarrow TRAB)}$ 系“S”因子, 假定以红骨髓为靶组织, 骨密度和骨小梁为源组织, 且其表面分配活度比假定是 1:1 (ICRP, 1979)。

对于实际活度时, 由医生规定:

$$A_{Th} = \frac{D_{NOM} \times A_{TR}}{D_{RM}} \quad (11)$$