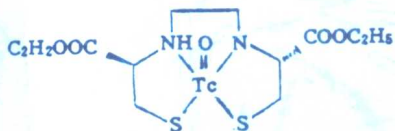
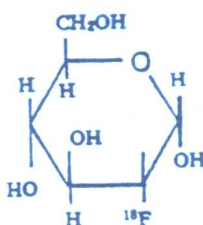
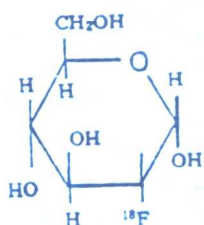


放射性药物学

FANG SHE XING YAO WU XUE

主编 王吉欣 卢玉楷



ISBN 7-5022-1321-X



9 787502 213213 >

原子能出版社

放射性药物学

主编	王吉欣	卢玉楷	
编者	马崇智	朱 玫	张艳华
	黄俊星	黄天贵	赵孟莲

原子能出版社

北京

序

核能利用有两大类:一为利用核裂变、聚变释放的能量,如大规模的军用核武器、民用核电系统,国内外尽人皆知;但还有一类为一般人,甚至有的领导阶层,所不够注意的,即利用核衰变放出的射线,如放射性同位素和辐射的应用。放射性同位素(包括发生器,俗称“母牛”)的生产,主要利用反应堆和加速器。据 1998 年资料,世界上从事放射性药物生产的加速器有 50 台,专为 PET(正电子发射断层显像)配套使用的有 125 台。

放射性的示踪药物在人体中的活动,可以用核仪器、仪表在体外探测出,显示出组织器官的各种生物功能或病变,从而达到诊断的目的。

被怀疑患有某种疾病的患者常有经外科手术后才发现手术无济于事。若用放射性示踪药物,医生即可以诊断病灶多为良性,因而可以避免并无必要的外科手术。若癌症已诊断为严重扩散了,则外科手术怕也无益了,那就只好用化学治疗了。医学中最为浪费的是不确定。一个病人只要有一线希望,能用外科手术抢救,也还是要动手术的。所以现代医学诊断的主要目的是尽量接近十拿十稳。这也许就是为什么本书用了大部分篇幅来讲诊断药物。

美国医学会于 1971 年正式承认核医学为医学的一个专科。我国卫生部药典委员会则在 1977 年首次将放射性药物列入我国药典。

谈到此我倒想谈一下 21 世纪核医学的趋向。生物信息学是分子生物学、计算机学以及其他有关学科的交叉学科,其发展始于 70 年代。而“信息核医学”则始于 1990 年 Loyola University 的核信息系统 LUNIS,是核医学与计算机网络交互作用的交叉学科。这两种信息学都是年轻的、充满希望的新学科。疾病可以视为起因于生物分子的信息不畅通或不协调。例如癌症是因为正常细胞间或细胞中的信息交通不协调,癌细胞并未接到“不得快速分裂”的指令而起。再如类风湿关节炎,因免疫而产生的白细胞,本应攻击入侵的病原物的,但因得到的信息不适当,反而攻击自身关节滑膜,因而关节疼痛。目前,得到 FDA 首肯的 Arava 即是阻止免疫白细胞不正常的繁衍。但是你若干涉免疫系统,结果可能引发感染,甚至恶性肿瘤。所以 FDA 现在又鼓励血液过滤法,以去除血中的某些蛋白质以免其发出错误的信号。21 世纪将开发的新型放射性药物,它们可以完善免疫系统,了解细胞间或细胞中的信息对不对头,发出正确的信号而不是错误的信号;它们不是去杀死癌细胞,而是将之转变,制止其繁衍扩散,而转为正常的分裂。这类新放射性药物对 20 世纪久治不愈的骨刺、类风湿关节炎及癌病等等将是杀手、克星,是大有可为的、更特异的、更及时的治疗剂。

1994 年诺贝尔医学奖获奖项目《G 蛋白在白细胞传导信号方面的作用》,1998 年诺贝尔医学奖获奖项目《氧化氮传导及控制信息》。我估计,以放射性标记的信息药物在 2030 年前将有所突破,我国放射性药物专家将有所贡献。届时可以验证吾言之谬或不谬也。

肖伦
国庆 49 周年

前 言

放射性药物在我国的应用已近半个世纪,在基础医学、临床诊断与治疗中发挥了重要的作用。近年来,作为核医学发展重要基础之一的放射性药物,其研究甚为活跃,新药物不断出现,极大地拓展、丰富了临床应用。目前,放射性药物学是一个充满生机的领域。

放射性药物学是研究放射性药物的设计、制备、应用及其理论的一门应用性很强的综合性边缘学科。它融合了放射化学、核物理、医学和药学等学科而具有很强的综合性,同时它又紧密联系临床实践,具有显著的实用性。因此,在本书中,我们既简要地介绍了与之有关的理论基础,更重视理论联系实际,用大部分篇幅阐述用于各脏器或组织的放射性药物之制备、性质和质量控制等。本学科发展甚快,编写时还尽量反映近年来本学科国内外发展的一些新成果。

全书共十六章,第一至第五章介绍基本知识,包括核物理基础,医用放射性核素的来源,放射性药物的特性、制备方法与质量控制;第六至第十六章较全面地介绍了临床应用的各種放射性药物。

在本书编写过程中,就教于我国核医学界前辈和专家者甚多。北京协和医院周前教授,中国医学科学院阜外医院刘秀杰教授,上海医科大学林祥通教授、赵惠扬教授,上海第二医科大学朱承谟教授,上海第六人民医院马寄晓教授以及中国原子能科学研究院姚历农研究员,分别审校了书稿的有关章节,中国科学院院士、著名核医学家王世真教授审阅了全部书稿。他们对书稿提出了许多宝贵意见,并对全书结构、内容取舍作了具体指导。在此,谨向他们表示衷心感谢。

鉴于作者学识水平,更兼学科发展甚快,不足乃至错误之处在所难免,诚望读者批评指正。

王吉欣 卢玉楷
1998年仲春

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 放射性药物的定义、分类与发展简史	(1)
一、定义与分类	(1)
二、发展简史	(1)
第二节 放射性药物的一般要求与特点	(3)
一、放射性药物的一般要求	(3)
二、放射性药物的特点	(5)
第三节 放射性药物生产的质量保证与核药房	(6)
一、放射性药品生产的质量保证	(6)
二、核药房	(7)
第四节 放射性药物应用的基本考虑	(7)
一、正确选择放射性药物	(7)
二、施用放射性药物的防护最优化	(8)
三、对内照射剂量应有足够的重视	(8)
参考文献	(8)
第二章 核物理基础	(10)
第一节 放射性核素及其衰变	(10)
一、放射性核素	(10)
二、衰变规律和放射性活度及其单位	(11)
三、半衰期,生物半排期,有效半衰期和平均寿命	(12)
四、放射性衰变平衡	(13)
五、放射性核素的活度与其质量的关系	(15)
第二节 放射性药物的活度测量与放射性核素的鉴定	(16)
一、放射性药物活度的测量	(16)
二、放射性核素的鉴定	(20)
第三节 辐射剂量学基础	(23)
一、电离辐射与生物物质的相互作用	(23)
二、若干重要的剂量学量	(25)
三、内照射吸收剂量的计算	(32)
参考文献	(34)
第三章 医用放射性核素的制取	(35)
第一节 天然放射性核素的提取	(35)
第二节 人工放射性核素的制备	(35)
一、加速器生产放射性核素	(35)
二、反应堆生产放射性核素	(37)
三、加速器、反应堆生产放射性核素的产额计算	(41)

四、从裂变产物中提取放射性核素·····	(41)
第三节 医用放射性核素发生器·····	(41)
一、放射性核素发生器的类型·····	(42)
二、临床诊断用部分放射性核素发生器·····	(43)
三、放射性核素发生器“挤奶”时间的选择·····	(44)
四、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 色谱发生器的制备·····	(44)
五、放射性核素发生器的质量控制·····	(45)
参考文献·····	(45)
第四章 放射性药物的制备方法·····	(46)
第一节 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记方法·····	(46)
一、钼的主要化学性质·····	(46)
二、标记原理和方法·····	(46)
第二节 放射性碘标记方法·····	(49)
一、反应原理·····	(49)
二、常用标记方法·····	(50)
第三节 放射性铟标记方法·····	(52)
一、标记原理·····	(52)
二、常用标记方法·····	(53)
第四节 其他放射性金属核素标记方法·····	(54)
一、反应原理·····	(54)
二、标记方法·····	(54)
第五节 正电子核素标记化合物的制备方法·····	(54)
一、 ^{11}C 的氧化物·····	(56)
二、 ^{13}N -氮气和 ^{13}N -氢氧化铵·····	(56)
三、 ^{15}O 标记的三种气体和水·····	(56)
参考文献·····	(56)
第五章 放射性药物的质量控制与检验·····	(58)
第一节 放射性药物的质量控制·····	(58)
一、放射性药物中杂质的来源·····	(58)
二、放射性药物生产的全面质量管理·····	(59)
第二节 放射性药物的检定·····	(60)
一、物理检定·····	(60)
二、化学检定·····	(62)
三、生物学检定·····	(66)
第三节 加速器放射性药物质量控制的特点·····	(69)
一、引言·····	(69)
二、加速器药物质量控制的特点与内容·····	(70)
参考文献·····	(78)
第六章 神经系统诊断用放射性药物·····	(80)

第一节 血脑屏障制剂	(80)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - 高锝酸钠	(80)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - DTPA 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - GH	(81)
第二节 脑灌注显像剂	(81)
一、 ^{123}I - IMP	(82)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - HMPAO	(84)
三、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - ECD	(89)
四、其他制剂	(92)
第三节 脑代谢显像剂	(92)
一、 ^{18}F - FDG	(92)
二、 ^{15}O - 氧气	(95)
三、其他制剂	(95)
第四节 脑神经受体显像剂	(95)
一、 ^{123}I - IBZM	(96)
二、 ^{123}I - iomazenil	(97)
三、 ^{123}I - β - CIT 及其氟烷基类似物	(98)
四、其他 ^{123}I 标记的脑受体显像剂	(99)
五、正电子核素脑受体显像剂	(100)
第五节 脑脊液显像剂	(101)
一、 ^{111}In - DTPA	(101)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - DTPA	(103)
参考文献	(103)
第七章 心血管系统诊断用放射性药物	(110)
第一节 核素心血管显像剂	(110)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - 红细胞	(110)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - 高锝酸钠	(111)
三、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - DTPA	(112)
四、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - MIBI	(112)
五、其他核素制剂	(112)
第二节 心肌灌注显像剂	(113)
一、 ^{201}Tl - 氯化亚铊	(113)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - MIBI	(119)
三、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - TEBO	(123)
四、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - TF	(126)
五、正电子核素制剂	(127)
第三节 亲心肌梗塞显像剂	(130)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - PYP	(131)
二、 ^{111}In - AMA	(134)
三、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - AMA	(136)

第四节 心肌代谢显像剂	(137)
一、 ^{18}F -FDG	(137)
二、 ^{11}C -乙酸盐	(138)
三、放射性标记的脂肪酸及其衍生物	(139)
四、 ^{13}N 或 ^{11}C 标记的氨基酸	(142)
五、其他制剂	(142)
第五节 心肌受体显像剂	(142)
一、 ^{131}I -MIBG	(142)
二、 ^{11}C -苯并咪唑衍生物	(143)
三、其他制剂	(143)
第六节 血管栓塞显像剂	(143)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA	(144)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -红细胞	(145)
三、放射性标记的血小板	(145)
四、放射性标记的单克隆抗体	(146)
参考文献	(148)
第八章 呼吸系统诊断用放射性药物	(156)
第一节 肺灌注显像剂	(156)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA	(156)
二、其他制剂	(160)
第二节 肺通气显像剂	(160)
一、放射性稀有气体	(160)
二、放射性气溶胶	(167)
三、正电子核素气体	(172)
第三节 其他肺显像剂	(173)
一、放射性标记的白细胞和胺类	(173)
二、 ^{67}Ga -柠檬酸镓	(173)
三、 ^{201}Tl -氯化亚铊	(174)
参考文献	(174)
第九章 消化系统诊断用放射性药物	(178)
第一节 肝脏显像剂	(178)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -胶体	(178)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -NGA	(187)
三、其他制剂	(188)
第二节 肝血流和血池显像剂	(188)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 制剂	(188)
二、 ^{133}Xe	(189)
第三节 肝胆显像剂	(189)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚氨基二乙酸类络合物	(190)

二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -吡哆醛-氨基酸络合物	(198)
第四节 其他消化系统显像剂	(200)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -胶体	(200)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -高锝酸钠	(201)
三、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -红细胞	(202)
四、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Dx	(203)
五、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-HSA	(203)
六、 ^{75}Se -SeHCAAT	(203)
参考文献	(204)
第十章 内分泌腺诊断用放射性药物	(209)
第一节 甲状腺显像剂	(209)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -高锝酸钠	(209)
二、 ^{131}I -碘化钠	(214)
三、 ^{123}I -碘化钠	(220)
四、其他制剂	(222)
第二节 甲状旁腺显像剂	(223)
一、 ^{201}Tl -氯化亚铊	(223)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI	(224)
三、其他制剂	(225)
第三节 肾上腺皮质显像剂	(225)
一、 ^{131}I -6 β -INC	(225)
二、其他制剂	(228)
第四节 肾上腺髓质显像剂	(228)
一、 ^{131}I -MIBG	(228)
二、 ^{123}I -MIBG	(233)
参考文献	(233)
第十一章 血细胞标记和脾诊断用放射性药物	(237)
第一节 标记血细胞用的放射性制剂	(237)
一、 ^{111}In -8-羟基喹啉	(237)
二、 ^{111}In -草酚酮	(239)
三、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO	(240)
四、其他制剂	(240)
第二节 放射性标记的红细胞	(240)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -红细胞	(240)
二、 ^{51}Cr -红细胞	(243)
第三节 放射性标记的白细胞及其抗体	(244)
一、 ^{111}In -白细胞	(244)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -白细胞	(246)
三、放射性标记的淋巴细胞	(249)

四、放射性标记的抗粒细胞抗体	(249)
第四节 放射性标记的血小板及其抗体	(249)
一、 ^{111}In - 血小板	(250)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - 血小板	(251)
三、放射性标记的抗血小板抗体	(252)
第五节 脾显像剂	(252)
一、放射性胶体	(252)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - 热变性红细胞	(253)
参考文献	(253)
第十二章 骨和骨髓诊断用放射性药物	(258)
第一节 骨显像剂	(258)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - MDP	(258)
二、其他 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 制剂	(264)
第二节 骨髓显像剂	(266)
一、放射性铁及似铁制剂	(266)
二、放射性胶体	(267)
三、放射性标记的抗粒细胞抗体	(270)
参考文献	(271)
第十三章 泌尿系统诊断用放射性药物	(275)
第一节 肾小球滤过型显像剂	(276)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - DTPA	(276)
二、 ^{125}I - 碘酞酸钠	(281)
第二节 肾小管分泌型显像剂	(282)
一、 ^{131}I , ^{123}I - OIH	(283)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - MAG_3	(286)
三、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - EC	(290)
第三节 肾实质显像剂	(292)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - DMSA	(292)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - GH 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - G	(295)
第四节 膀胱及其他泌尿系(统)显像剂	(298)
一、常用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 制剂	(298)
二、其他泌尿系(统)显像剂	(298)
参考文献	(299)
第十四章 肿瘤和炎症显像诊断用放射性药物	(304)
第一节 肿瘤显像用一般制剂	(304)
一、 ^{67}Ga - 柠檬酸镓	(304)
二、 ^{201}Tl - 氯化亚铊	(308)
三、放射性标记的博莱霉素	(308)

四、一些 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 制剂	(310)
五、 ^{123}I - BZA	(313)
第二节 放射免疫显像剂	(314)
一、 ^{111}In - B72.3	(314)
二、放射性标记的抗 CEA McAb	(315)
三、放射性标记的其他 McAb	(316)
第三节 肿瘤代谢及其他正电子核素显像剂	(317)
一、 ^{18}F - FDG	(317)
二、 ^{11}C - MET	(319)
三、 ^{123}I - IMT	(319)
四、其他正电子核素制剂	(319)
第四节 肿瘤受体及乏氧显像剂	(320)
一、 ^{111}In - DOCT	(320)
二、 ^{123}I - TOCT	(321)
三、肿瘤乏氧显像剂	(322)
第五节 炎症显像剂	(323)
一、 ^{67}Ga - 柠檬酸镓	(323)
二、 ^{111}In - 白细胞	(324)
三、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - 白细胞	(325)
四、放射性标记的 HIG	(326)
五、放射性标记的 McAb 及其片段	(327)
参考文献	(327)
第十五章 淋巴及其他器官诊断用放射性药物	(336)
第一节 淋巴显像剂	(336)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - ASC	(336)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - Dx	(338)
三、其他制剂	(339)
第二节 眼、耳鼻喉科用显像剂	(340)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - MDP	(340)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - 高锝酸钠	(340)
三、听力障碍病因检查用显像剂	(341)
第三节 生殖系统显像剂	(341)
一、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - 高锝酸钠	(341)
二、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - MAA	(342)
第四节 血液学用部分放射性药物	(342)
一、 ^{51}Cr - 红细胞	(342)
二、 ^{59}Fe - 柠檬酸铁	(342)
三、 ^{57}Fe - 氰钴胺	(342)
参考文献	(344)

第十六章 治疗用放射性药物	(346)
第一节 甲状腺疾病治疗用放射性药物—— ^{131}I -碘化钠	(346)
一、制备与性质	(346)
二、应用	(346)
第二节 减轻骨疼痛用放射性药物	(349)
一、 ^{89}Sr -氯化锶	(349)
二、 ^{186}Re -HEDP	(351)
三、 ^{153}Sm -EDTMP	(352)
第三节 血液病治疗用放射性药物——无载体 ^{32}P -磷酸钠	(354)
第四节 放射性标记的生物共轭络合物	(355)
一、治疗用放射免疫制剂	(355)
二、放射性标记的受体靶用特异性配体	(357)
第五节 其他治疗用放射性药物	(358)
一、放射性胶体	(358)
二、有载体 ^{32}P -磷酸钠溶液	(360)
三、 ^{131}I -或 ^{125}I -碘化油	(361)
参考文献	(362)
附录一 放射性衰变计算通表	(366)
附录二 成人摄取较多的和紧要的器官辐射吸收剂量	(367)
附录三 某些缩略语中文名称对照表	(373)

第一章 绪论

第一节 放射性药物的定义、分类与发展简史

一、定义与分类

放射性药物系指含有放射性核素供诊断或治疗用的一类特殊药物。本书论述的放射性药物均为直接施于人体的药物(大多数进入体内,少数为外敷),有别于体外放射性诊断试剂(如放射免疫分析试剂)。

放射性药物可按不同方法分类:按其放射性核素物理半衰期一般可分为长半衰期药物和短半衰期药物;按核素辐射类型可分成发射单光子、正电子、 β 粒子等放射性药物;按核素来源可分为加速器(生产的)药物、核反应堆(生产的)药物等;按药物性状或剂型,可分为注射液、注射用悬浮液、口服液、胶囊、气体、拟气体、气溶胶等。但最常见的是按用途进行分类。按照国务院发布的《放射性药品管理办法》,放射性药品可分为体内用和体外用两类,其中体内用药又可细分成神经、心血管、呼吸等各系统诊断或治疗用药物,本书即是按此分类的。

二、发展简史^[1~14]

放射性核素在医学中的应用始于本世纪初,Blumgart 将天然放射性 ^{226}Ra 盐溶液静脉注入人体后,利用云室测量血液从注入臂到另一臂的流速。1932年首次用加速器人工制备放射性核素。1946年美国国立橡树岭实验室开始用反应堆生产放射性核素,批量供应 ^{131}I , ^{198}Au , ^{32}P , ^{51}Cr , ^{203}Hg , ^{55}Fe , ^{85}Sr , ^{133}Xe , ^{60}Co 等,并且制成多种较为复杂的放射性药物,如 ^{131}I -人血清白蛋白、 ^{131}I -玫瑰红、 ^{203}Hg -汞新醇(3-氯汞基-2-甲氧基丙脒)、 ^{51}Cr -红细胞和 ^{60}Co -维生素 B_{12} 等,配合扫描仪开展了脏器显像。50~60年代,价廉而易得的 ^{131}I 不但满意地用于甲状腺的诊断和治疗,而且研制成各种不同医学用途的标记化合物。

1957年, ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器问世,对放射性药物和核医学的发展起了很大的推动作用。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 核性质优良,能与多种配体形成较稳定的络合物,几乎可用于人体各重要脏器的形态和功能显像,其使用量占总放射性药物用量的80%以上,而 γ 相机的计算机化,使核医学显像技术有了更大发展。1975年研制成第一台可供脏器显像的正电子发射计算机断层仪(PET),主要用于医学研究。70年代末,加速器制备的 ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl 及其他短寿命核素放射性药物已能常规生产,同时出现单光子发射计算机断层仪(SPECT),提高了诊断灵敏度。

80年代,单克隆技术的应用,特别是抗肿瘤抗原的单克隆抗体(McAb)在世界范围的广泛研究,使放射性药物研究深入到肿瘤细胞抗原的水平。 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F 等短寿命正电子(发射)核素标记药物的相继利用,成功地进行了PET对脑和心肌血流灌注、氧耗量、神经受体显像及葡萄糖、蛋白质、脂肪等代谢显像,无创伤性活体研究人脑功能和心肌存活情况,出现了分子核医学的新领域,获得了许多理论性和实用性的基础研究成果。80年代后期,研制成功 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的脑血流显像剂($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -ECD)和心肌灌注显像剂($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI)。SPECT显像技术的应用,不仅提高了对疾病的诊断水平,而且进行了过去仅PET能完成的脑功能和受体的一些研究,具有很大的科学价值和实用价值。

90年代初期,PET技术在发达国家已由研究阶段进入临床,在脑、心血管疾病和肿瘤方面,临床应用正电子核素标记药物(又称PET药物)的次數明显增加。因加速器生产的核素和PET装置本身价格昂贵,限制了PET药物在临床上的广泛应用。由于SPECT技术只能使用单光子药物,使分子核医学受到限制,所以有待大力发展PET技术(包括获得PET药物)。由于McAb本身存在的缺点,使放射性标记McAb的工作大部分尚停留于研究阶段,但1997年报道,以美国为例,已有三种放射性鼠McAb被正式批准用于临床肿瘤显像,一种人McAb首次进入临床试验。放射免疫显像将继续作为重要而独特的诊断工具,或成为常规显像方式如CT、超声的必要补充。国外利用DNA重组和基因转染技术,可生产出“设计抗体”,包括嵌合的人类抗体、单链的抗原结合蛋白、重链可变区蛋白和高可变区多肽分子。分子生物学和基因工程技术在核医学领域中的应用,使核医学的发展方向——分子核医学——更为明确。分子核医学从生理生化角度认识疾病,研究病变组织的代谢活性和病变细胞是否存在可识别的特定标志。生长激素抑制素是一种多肽,其合成类似物奥曲肽(Octreotide)于80年代后期,用 ^{111}In 或 ^{123}I 标记后,生长激素抑制素受体仍有特异性、持久性的亲和力,标记物由血液迅速清除,靶/本底放射性比值高,显像质量优良,可显示很小的肿瘤病灶,不但有诊断价值,而且可用于治疗,又因能抑制细胞分裂,对神经内分泌肿瘤和某些癌症具有放疗、化疗双重作用。这种受体显像剂的应用是分子核医学的一个重要方面,是近年来核医学界最大突破之一。如神经系统用的 ^{123}I 或 ^{11}C 标记的受体显像剂,与相应的神经介质是竞争性地与受体结合,可从体外显像定量测定体内神经介质的分泌量和受体密度的变化。这方面的研究进展很显著,正在逐步阐明神经生化和人类思维及行为之间的联系。

各国药典都刊载了常用的放射性药品。例如中华人民共和国药典1995年版刊载了7种放射性核素标记的17个药品。英国药典1993年第15版刊载了15种放射性核素的32个药品。美国药典1995年第23版刊载了15种核素的共41个放射性药品和 ^{11}C —一氧化碳、 ^{15}O —水两个简单的标记化合物。各国实际供应的放射性药物品种(包括试生产的)比药典刊载的更多。

我国自50年代开始临床应用 ^{131}I 、 ^{32}P 和 ^{198}Au 等放射性药物,主要由苏联进口。1958年我国第一座反应堆在中国科学院原子能研究所(现中国原子能科学研究院)投入运行,为研制和生产放射性药物创造了基本条件。1961年成立中国药品生物制品检定所,对我国放射性药物的发展起到了推动和质量监督作用。1965年卫生部批准 ^{131}I —碘化钠、 ^{32}P —磷酸钠两种溶液生产,开始了我国放射性药物的发展时期,尔后国内生产的放射性药物品种和数量逐年增加。 ^{131}I 产量基本满足临床诊治甲状腺疾病的需要,同时也促进各单位利用 ^{131}I 研制其他药物。60年代后期,供应品种有 ^{131}I 标记的邻碘马尿酸钠(OIH)、玫瑰红、磺溴酚钠、人血清白蛋白等注射液;其他如 ^{198}Au —胶体金、 ^{203}Hg —汞新醇、 ^{51}Cr —铬酸钠、 ^{131}I —碘化钠和无载体 ^{32}P —磷酸钠等注射液也向全国供应。70年代初期,研制成功 ^{99}Mo — $^{99}\text{Tc}^m$ 和 ^{113}Sn — $^{113}\text{In}^m$ 发生器及其配套药盒,用于肝、肺、肾、脑、甲状腺等的扫描,并在全国迅速推广使用。1974年放射性药物开始作为卫生部管理药品纳入轨道。1975年15种放射性药品被收入卫生部部颁标准,其中12种首次载入我国1977年版药典。为配合放射性核素发生器使用,原二机部和卫生部组织30多个单位参加配套药盒的协作研制,并以上海红旗制药厂为定点生产单位。1979年卫生部批准 ^{133}Xe —氙、 ^{67}Ga —柠檬酸镓,及协作研制的 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的焦磷酸盐、亚甲基二膦酸盐、植酸盐、葡萄糖酸盐,以及 $^{113}\text{In}^m$ —胶体磷酸铟、 $^{113}\text{In}^m$ —二乙三胺五乙酸等10种注射液

生产。至 1985 年,经卫生部批准的放射性药品共有 35 种。按照 1985 年卫生部颁布的《新药审批办法》和 1989 年国务院颁布的《放射性药品管理办法》,截至 1997 年,卫生部药品审评委员会先后审评了甲氧异丁异腈(MIBI)、双半胱乙酯(ECD)、六甲丙二胺肟(HMPAO)等 10 种 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记药物和 ^{201}Tl -氯化亚铊等 20 多种新药,有些品种已批准生产。1990 年全国放射性药物生产、经营单位,经验收获得许可证的共有 7 个。全国已有 650 多所医院建立了核医学科,每年作体内检查 100 万人次以上。自 80 年代中期以来,步入现代核医学阶段,全国 200 多台 SPECT 已陆续投入使用, PET 也开始试制。目前, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记药物已广泛应用, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -ECD, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -EC 等药物质量与国际水平相近。加速器生产的 ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{111}In 等核素药物亦能批量生产供应。国内已制备多种 McAb 并进行临床试验,其中抗 CEA 单抗(C_{50})产品可供临床应用需要。1996 年报道抗人单抗已进入临床研究。PET 药物的制备(如淄博万杰医院)已起步, ^{18}F -FDG 已进入临床应用,还有几家 PET 中心正在积极建设之中。 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等核素标记的药物也将配合 PET 的应用逐步发展起来。

第二节 放射性药物的一般要求与特点

与普通药物一样,对于放射性药物应保证其有效性和安全性,此外,放射性药物尚有自身的特点和要求。

一、放射性药物的一般要求^[3,4,15~17]

无论是诊断用还是治疗用放射性药物,均要求具有下述较理想的性质。

(一)适宜的核性质

并非所有放射性核素都适合制备放射性药物,只有核性质适宜的核素才可以用于制备放射性药物,而且对诊断与治疗用核素的要求也有所不同。

1. 辐射类型、能量适宜

诊断用放射性核素,其发出的射线应是在体内引起电离辐射损伤小、穿透力较强、能在体外探测到的 γ 射线,能量在 100~300 keV,适于 γ 相机或 SPECT 显像。正电子核素发射的正电子湮没时放出两个方向相反、能量为 511 keV 的光子,适于 PET 显像,也是一类理想核素。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发射 140 keV 的 γ 射线,非常适合显像。低价铊化学性质活泼,故用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 可制成多种诊断用放射性药物(如脏器显像剂),故 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 是比较理想和最常用的放射性核素。

就治疗目的来说,为某特殊应用选择适宜放射性核素时须考虑许多因素。这些因素包括放射性核素的物理性质,主要是所发射的辐射的类型、能量与物理半衰期,以及核素在治疗靶区的定位。设计治疗药物所依据的基本原则是,要在最短时间内把最多的能量沉积在恶性靶细胞上,同时使正常细胞免受或少受不必要的辐射损伤。由于 γ 辐射穿透较深(达几个厘米),而且在径迹上沉积的能量不多,因此单纯发射 γ 的放射性核素一般不用作治疗目的。发射 β^- 粒子的放射性核素,在定位点附近沉积能量较多,因而更适于治疗应用。

事实上,在治疗核医学中应用的主要是那些发射 β^- 粒子的放射性核素,其次是电子俘获与发射俄歇电子的核素(见第十六章)。它们在局部病变组织中能产生较大的电离辐射生物效应,发射的辐射具有一定的射程保证其作用范围,对病变组织进行集中照射时,又不会对稍远的正常组织造成明显损伤。如果制备放射性药物用的核素除发射 β^- 射线外,还有可供显像的

γ 射线,则对观察其在组织内的分布是很有利的。 ^{32}P 是较理想的治疗用核素,发射的纯 β^- 射线最大能量为1.71 MeV。用于治疗骨疼的 β^- 射线能量在0.5~1.0 MeV之间为好,且要求其骨髓毒性小(^{32}P 对骨髓毒性较大)。低能 β^- 射线的辐射作用范围小,故很少应用。 α 粒子的电离生物效应强,用于治疗是有利的。缺点是射程短、辐射作用范围很小,而且难于控制其可能造成的局部过度损伤。俄歇电子也有利于治疗。目前对 α 粒子和俄歇电子的治疗用途仍在探索研究中。

2. 半衰期合适

就诊断来说,临床检查通常在数小时内完成,核素的半衰期以数小时为宜。短寿命核素的优点是:一次可给药较高活度的药物,使显像质量和测量准确度提高;短期内可重复给药检查;放射性污染和废物的处理容易。寿命极短的核素,只有生产和应用条件具备时才能采用。一般尽量不用长寿命核素,以避免受检者接受大的辐射剂量和减少污染与废物处理带来的困难。

治疗用的药物,其放射性核素的半衰期不能太短也不宜太长。例如,第一代治疗用发射 β^- 射线的核素 ^{32}P 、 ^{89}Sr 和 ^{131}I 等,半衰期为数天至数十天;第二代的 ^{153}Sm 、 ^{186}Re 、 ^{67}Cu 及 ^{166}Ho 等,半衰期一般为一天至数天。

3. 放射性核素纯度高

用于制备药物的放射性核素,其核素纯度要高,应尽可能不含放射性核素杂质,至少其含量应不影响正常使用,以免影响诊断质量或治疗效果,并使受检者免受不必要的辐射剂量。

(二) 良好的化学性质

1. 放射性元素具有优良的化学性质

放射性药物大多数是放射性核素标记的化合物。因此,放射性核素应具有优良的化学性质,可以标记多种化合物和生物活性物质。

2. 放射化学纯度高

放射化学杂质如果进入体内,可能聚集于某些非靶器官和组织,降低靶/非靶放射性活度比值,影响诊断质量或治疗效果,还可能增加辐射剂量。因此,放射化学杂质含量越低越好。实际上放化杂质的存在是很难避免的,它们可能来自原料、制备过程中引入及贮存时分解等。

3. 化学纯度高

单位活度放射性核素的质量很小,与之相比,化学杂质含量可能高出很多倍。和普通药物一样,化学杂质含量不应超过规定的限值。化学杂质有可能被标记,如杂质含量过高,可能使放化纯度降低,干扰诊断或降低治疗效果,甚至产生不良的副作用。如 $\text{Na } ^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ 洗脱液(裂变柱洗脱)中的铝离子含量不应高于 $10\mu\text{g}/\text{ml}$,否则,可能影响 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的标记率。

4. 化学稳定性好

自辐射分解以及其他因素可能会影响放射性药物的稳定性。对放射性药物的合理要求是在有效期内,不但体外稳定性好,而且使用时在体内也是稳定的。如 ^{131}I 标记的药物,在体内不应迅速、大量脱碘。

(三) 优良的生物学性质

1. 吸收、分布快

诊断药物(除血池显像剂外)进入体内后,从血液迅速清除、分布快或代谢较快,进入靶器官或病变组织较快(即快速定位),有利于尽早开始检查。对于治疗药物,要求在分布或代谢后,较迅速进入特定病变组织,如 ^{131}I 被迅速吸收、集中浓集于甲状腺病变组织。

2. 定位性能好

对诊断用放射性药物,要求其显像或显示准确、清晰,能真实地反映所检查脏器或病变组织的生理或病理状态。换言之,显示脏器或病变形态的显像剂能特异地高度浓集于特定的靶器官或病变组织,而其他组织分布较少,即靶或病变组织/非靶器官的放射性活度比值高,且从靶器官或病变组织清除较慢(定位时间较长),保证显像时间充足、影像比较清晰、可靠;同时使非靶器官的辐照剂量较小。但如用于检查脏器功能,则除定位快和靶/非靶器官的放射性活度比值高以外,还要求放射性药物从靶器官清除较快,有利于高质量放射性活度-时间曲线的获得,提高脏器功能测定的灵敏度和准确性。

对于治疗,则希望放射性药物在病变部位积聚量大,且滞留时间长,而不被病变周围组织吸收或吸收量甚小,以利于病灶局部有较高的辐射吸收剂量抑制或破坏病变组织,同时避免或减少正常组织的辐射损伤。如果放射性药物静脉注射后,病变组织摄取受阻或缓慢,可将其直接引入病变部位,如采用敷贴,腔内、组织间插植或动脉灌注等。

3. 排泄较快

要求在完成显像诊断后,放射性药物在体内滞留时间短,能通过尿、粪迅速排出体外。治疗用放射性药物在体内除定位于病变组织的外,其余均应尽快排出体外。

二、放射性药物的特点^[4,16]

放射性药物是一类特殊药物,它是利用其放射性核素放出的射线进行诊断和治疗的,因此具有与普通药物不同的特点。

(一)具有放射性

放射性药物可以是放射性核素本身,如 ^{133}Xe -氙气、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -锝拟气体等;也可以是放射性核素吸附或非化学键结合于其他物质,如胶体、血细胞、胶囊吸附剂、聚合白蛋白颗粒等上,多数是处于液体状态的放射性核素标记化合物,其分子中的一种或多种元素的放射性核素,像普通原子一样以离子键(如 $^{131}\text{I}^-$, $^{125}\text{I}^-$, $^{123}\text{I}^-$ 碘化钠中)、共价键(如 ^{32}P -磷酸钠中)或配位键(如多种 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记化合物中)与其他原子或配体结合。因此,放射性药物都具有放射性。放射性核素发射的 γ 射线具有很强的穿透能力,放射性药物引入人体后,体内的放射性分布可以在体外加以测量。同时放射性测量方法的灵敏度一般要比其他方法高几个数量级(半衰期很长的核素除外),引入质量很小的放射性药物,便可进行扫描(显像)。利用放射性测量技术,还可以随时动态跟踪放射性药物的去向及其在各处的分布和含量,故能有效而简便地研究药物的代谢途径。

射线作用于人体会产生明显的生物效应,破坏病变细胞,因此将放射性药物引入到病变部位,不仅能通过显像诊断疾病,而且可达到治疗疾病的目的。

由于放射性药物具有放射性,在制备和使用过程中,应按放射防护有关规定进行操作。注