

核素显像剂与临床应用



铁道部北京铁路总医院

前 言

我国开展核医学工作已有廿余年历史，并取得了显著的成果。自一九七二年试制成功 ^{99m}Tc — ^{99m}Tc 发生器及 ^{113}Sn — ^{113m}In 发生器之后，随着新核素显像剂的不断出现以及核子仪器的逐渐完善，核医学工作者不仅将其显像剂配套成药箱，且广泛用于临床及医学研究，积累了较为丰富的资料。

我院为总结经验，将国内外有关核素显像剂及临床应用情况介绍给广大核医学工作者，并向我国核医学会成立大会献礼而编写了此书。

在编写过程中，曾邀请卫生部药品生物制品检定所韩秀菊同志及其他有关部门参与此项工作，在此表示谢意。但由于我们工作经验及业务水平所限，时间仓促，虽尽最大努力，错误及不妥之处一定不少，诚恳希望同志们提出宝贵意见。

铁道部北京铁路总医院
同位素编写组

1980年1月3日

目 录

一、核医学及其进展	1
二、发生器	11
(一) 概况	11
(二) 种类	13
(三) 医用发生器条件	14
(四) 发生器的基本原理	14
(五) 发生器的制备	20
1. ^{99m}Tc 发生器	20
2. ^{113m}In 发生器	23
3. ^{132}I 发生器	27
三、核素显像剂药箱	33
(一) ^{99m}Tc 显像剂药箱	35
1. ^{99m}Tc 的理化基础	35
2. ^{99m}Tc 显像剂的制备	37
3. ^{99m}Tc 显像剂药箱	42
(二) ^{113m}In 显像剂药箱	64
1. ^{113m}In 的理化基础	64
2. ^{113m}In 显像剂的制备	67
3. ^{113m}In 显像剂药箱	69
(三) ^{99m}Tc 、 ^{113m}In 放射性药品的检定	77
四 临床应用	89
(一) 脑显像	89

(二) 甲状腺显像	106
(三) 心血池显像	115
(四) 肺显像	121
(五) 肝显像	127
(六) 胆道系显像	140
(七) 脾显像	143
(八) 肾显像	146
(九) 骨显像	152
(十) 淋巴结显像	158
五、医用放射性核素外照射防护	162
附 录	172

一、核医学及其进展

核医学是原子能利用的一个重要组成部份，也是现代医学的重要内容。

核医学是研究核素及核射线（包括加速器）的医学应用及其理论基础的科学。它的主要内容包括核素及核射线在临床诊断、治疗及医学研究中的应用。它不仅为临床医学、基础医学和预防医学的研究开辟了新途径，而且对于认识生命现象的本质，弄清疾病的病因和药物的作用原理，创立我国的新医学、新药学都有重要的作用。核医学目前正在迅速发展，它在医学上占有重要地位，是医学现代化的主要标志之一。

（一）核医学在现代医学中具有重要地位

核医学极为广泛地应用于医学各部门，其之所以有用，因为它具备下列优点：

1. 核素是一种最佳的分析工具

核素在生物医学分析领域中占有极重要的地位。鉴于其本身之物理特性，即便体内存在极微量，亦可被探测出来，因而测量灵敏度极高；此外，核素分析方法，尚能解决其它分析方法所不易解决的问题。

1). 用于分析不易分离的成分

水是构成机体的主要成分，然而，人体处于不同状态下，如烧伤等严重失水病人，为了解全身水量，及时纠正水

盐代谢失调，可用“核素稀释法”将含有 ^2H （重氢）的水注入人体，经2小时待其均匀分布于体内后，取出少量血液，测定其中 ^2H 含量。根据“重水”注入后稀释的倍数，便能准确推算出全身的总水量。

2). 用于测定存在体内极微量的成分

血液中经常存在着极其微量的激素、维生素、药物等成分。如此微量之成分，既往或不能检出，或标本用量过多，或测定步骤复杂。但自六十年代起，由于超微量竞争放射分析技术之出现，对于包括一切具有生物活性的物质，均可精确的检出。迄今，应用此种方法，可测定的物质已达三百种以上。竞争放射分析法灵敏度高，特异性强，用标本及试剂量少，比较快速，便于自动化，工作效率高，应用范围广，能得到定量结果，受检者不接受放射性照射，而且简单易行，适合于普查之用。在妊娠早期检查，输血员肝炎病毒检查，肝癌普查等方面，国内外都曾利用这种技术做了大量工作。

3). 在非破坏性条件下测定体内成分

一般化学分析，属于破坏性分析。如血、尿或其他标本，经加酸碱等试剂、或加热后，因标本起化学变化，致使样品不能回收，而核素分析法却是一种非破坏性的分析法。

人体内都含有天然放射性同位素 ^{40}K （占K总量的0.00118%），因而，只要人体进入全身计数器内，即可测出其体内 ^{40}K 含量，从而算出全身含钾总量。

头发、指甲等样品，经过中子照射，可将样品中的As、Hg等元素从稳定形式（ ^{75}As 、 ^{202}Hg ）活化成为放射性核素（ ^{76}As 、 ^{203}Hg ），从而通过测定 ^{76}As 或 ^{203}Hg 的放射性，即可

高度灵敏地测出人体所接受砷或汞的含量，有利于监督劳动保护条件的改善和规章操作，对接触职业性毒物人员，可做到早期发现，及时治疗。

活化分析优点很多：①灵敏度高；②可进行非破坏性分析，因而在法医学及考古学上具有特殊使用价值；③不受试剂干扰；④比较快速；⑤可进行多元素分析；⑥便于自动化。

2. 核素作为示踪原子，能定量地观察到体内功能的细微变化，从分子水平动态地认识生命的本质。

许多学者认为，核素示踪法的应用，是在现代医学史上自显微镜发明以来最突出的成就，它在医学科学中引起了划时代的变化。显微镜的发明，使人们有可能观察到细胞和微生物，开始建立了近代实验医学；而核素的发明，却使我们有助于揭开生物体和细胞内的精细、复杂的理化过程，阐明生命活动的物质基础，推动医学科学和生物学的发展。

1). 区分内源物质和外源物质

口服一定量的放射性铁后，测定粪便中放射性总量，就可得知胃肠道吸收铁的情况。粪便中内源性铁，由于不含有放射性，故不会干扰这种测定的准确性。有时在同一人身上，应用双标记技术，比较两种铁制剂吸收情况。如此，受检者即是试验对象，又是可靠的对照组，从而防止了个体差异因素，获得有意义的统计学结果。

2). 显示物质在体内、细胞内或亚细胞结构中的分布或转移情况

某些核素或标记化合物，可选择性地集聚到人体的某种组织或器官内，因而若将放射性标记化合物投入人体后，借助体外测定或显像，即可了解组织器官的形态与功能。脏器

扫描或 γ -闪烁照相，均为探测放射性核素在脏器内分布的体外显影技术。如放射性胶体 ^{198}Au 被肝脏枯否氏细胞所摄取，它经静脉注入体内后，用扫描机或 γ -闪烁照相机，可显示出放射性在肝脏内分布的情况，从而有助于判断肝脏的大小、形态和位置，肝脏是否正常，有无肿块，胆道有否梗阻等。

近年来，由于电子计算机的应用，核医学正向着定量核医学和动态核医学的新阶段迈进。可根据医生的丰富实践，从扫描图得到的大量信息（影象）中，提出一系列参数，编制诊断程序，如此电子计算机就能按预定程序提供定量地、准确可靠的资料及结果，有助于提高判断能力。

γ -照相机能够对某器官进行连续动态摄影，趋向于快动作方向发展，不久将来，医生即能如同观看电影一样，直观地对病变的性质、程度作出及时准确的判断。

放射性核素自显影，是追踪标记药物或代谢物在体内或组织器官内去向的一种极其有价值的方法。如从小动物整体切片的放射性自显影中，即可观察某放射性物质在不同脏器的分布及其进出各种脏器的速度。

电子显微镜放射自显影和多标记放射性自显影在亚细胞水平的示踪研究中尤其重要。

3). 确定代谢演变过程

当喂给大白鼠含有放射性糖以后，实验动物体内的脂肪含有很多的放射性。证明糖在体内能够演变成脂肪的代谢规律。

稳定同位素，尤其C、N、O、S等重要元素的稳定同位素，因其无毒性，不会引起辐射损伤，现正日益受到重视，国外采用稳定同位素诊断方法已不下二十余种。

4). 研究代谢途径

迄今为止，核素在生物医学的基础理论方面，特别是在生命活动过程中精细代谢变化的研究贡献极大。例如，体内胆固醇的研究，已被公认，胆固醇存在于动物细胞中，过多则沉积于血管壁而引起动脉粥样硬化，反之，又将影响皮质激素、性腺激素等内分泌生成，甚至威胁生命。然而，胆固醇是以简单的乙酸分子为原料，经过至少 36 步中间产物制成，且还阐明胆固醇变成各种固醇类激素的详细步骤，弄清了数以百计的体内固醇类衍生物之间相互关系的全部图案。

3. 核素和加速器是一有效的射线源

1). 核射线的生物效应

核射线皆有杀伤细胞的性能。因而应用放射性¹³¹碘可治疗甲状腺功能亢进，且疗效肯定，复发率低，并发症少，治疗简单易行，颇受欢迎。

外照射放射治疗是目前治疗癌症的重要手段。⁶⁰钴治疗机对于治疗肺癌、食道癌、子宫颈癌等体内深部肿瘤相当有效。

近年来，负π介子因其聚集性能好，局部辐射量大，故在肿瘤放射治疗上远比 X 线、⁶⁰钴γ线等优越，很有发展前途。

高能核射线，如⁶⁰Co或加速器对于不宜耐热之药品、器材进行辐射消毒（又称冷消毒）极为方便。核射线亦应用于毒菌的灭活或减毒，制备疫苗等。

核射线还会引起遗传变异，将此应用于抗菌素产生菌的辐射育种，以提高产量。

2). 核射线的物理效应

^{238}Pu 作为人工心脏的动力; ^{170}Tm 等核素作为携带式无电源 X 线机的射线源, 也正在研究之中。

(二)核医学是现代医学的主要标志之一

1. 国外核医学进展

许多科学技术上先进的国家, 对核医学的发展都很重视。

近年来, 核医学诊断法约占临床的 $\frac{1}{4}$ 以上。

据1971年统计, 美国约有 5,000 个医院及 2,500 个私人诊所使用核素, 约有 100 余种核素用于医学科学研究, 30 多种核素应用于临床。法律规定, 凡是床位达到 250 张以上的医院, 未有核专业医生、设备的部门, 一律不准开业。

一些大规模的原子能中心都设有核医学研究部门。医学中心或重点医学院校都设置核医学研究所或研究室。许多国家均设有核医学学会, 并共同组成世界核医学联盟。

核医学杂志已定期出版, 国际上已定期召开各种类型的学术交流会议。核医学中心及医学院校大都设有核医学专业和医学课程, 所开课程数日在所有医学中占第二位。日前, 核医学不但已经成长为生命力旺盛的独立学科, 而且, 由其中还产生许多新的分支学科, 如肝脏核医学, 神经核医学, 心血管核医学, 内分泌核医学, 眼科核医学, 老年核医学, 儿童核医学等。

在临床核医学领域中, 认为价值较大的有下列几个方面:

1) 骨、关节显像; 2) 心脏血管核医学; 3) 肺通气灌注显像; 4) 肝胆显像; 5) ^{76}Se -蛋氨酸胰腺显像; 6) 甲状腺功能

测定及甲状腺疾病的治疗；7)肾小球、肾小管功能测定，尿路梗阻及尿逆流的诊断，移植肾功能状态的随防监护；8) ^{67}Ga 对某些肿瘤、炎症的诊断；9)放射性核素泪囊造影术；10)脑池造影检查脑脊液循环的病理生理学改变；11)放射性核素脑血管造影检查脑血流；12)放射免疫分析法在内分泌学及毒理学中的应用

2. 国内核医学进展

我国核医学工作始于1956年，虽只有廿几年，但发展极为迅速。目前，核医学工作已普及到全国各省、市、自治区，应用放射性核素的医院和医学科研单位逐年增多。据1978年底放射源订货会议时统计，约有610余户医院建立了核素室，从事临床核医学专业人员约2,500余名。

在临床应用方面，可以认为我国临床核医学已具备初步基础和规模。各种类型扫描机，功能测定仪及核电子学测量仪器已成批生产。闪烁照相机，电子感应加速器及直线加速器已先后试制成功，并应用于临床。医用放射性核素、放射源、标记化合物及放射性药物已基本自给，使用量平均每年增加20~30%， ^{99}Mo — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 及 ^{113}Sn — $^{113\text{m}}\text{In}$ 等发生器已广泛应用。至今我国已能开展的器官显像及功能测定等临床检查项目和技术水平，在某些方面已与国外接近。国际上六十年代开始出现，迄今仍在迅速发展的体外竞争性放射分析法，在我国已能测定廿余种生物活性物质及药物。临床核医学应用已取得了多方面的成果，例如，甲状腺、肝、脑、肾、心脏及大血管、肺、胎盘和骨骼器官的显像已成为临床上常规检查方法之一。肿瘤显像剂的研制，如 ^{67}Ga 、 ^{111}In 、 ^{67}Co 博莱霉素、 ^{109}Yb 及 ^{131}Cs 等亦取得了一定的成果。甲状腺、肾、肝、

胃肠道等器官的功能测定；心血管、肝、肾、脑等器官的血流测定，在临床上已广泛应用。在放射免疫分析中，甲胎蛋白火箭电泳已成为早期诊断原发性肝细胞癌的重要检测方法之一。乙型肝炎表面抗原的测定，有助于防止输血时乙型肝炎的传播；绒毛膜促性腺激素的测定，已用于妊娠的早期诊断及计划生育的研究等。

在基础医学方面，国内不少单位已建立了液体闪烁测量及放射自显影技术，并用体外竞争性放射分析法和示踪法对针麻原理、中医基础理论、药理学、计划生育、肿瘤、冠心病、内分泌疾病、地方病等重要课题进行了不少研究，取得了一些成果。此外，活化分析也已开始在医学上应用。目前，核医学已成为医学研究的重要研究手段。

(三) 核医学发展的动向

1. 放射性核素体外显像

近年来，国外由发生器及回旋加速器生产的短半衰期核素，因其半衰期短，可投予大剂量，获得高质量显像图像，并对病人辐射剂量小，现正逐渐取代由反应堆生产的放射性核素。

目前，临床应用最广，并认为最理想的体外显像剂为放射性核素 ^{99m}Tc ，其不仅适用于扫描及 γ 照相，且它的化合物及络合物，几乎可用于所有器官的显像。

随着短半衰期核素的推广应用，进一步发展了“快速标记合成法”，“一步药盒法”等新技术，进而保证了药品的质量和使用安全，促进核医学检查法标准化。加速器生产的放射性核素如 ^{123}I 、 ^{67}Ga 、 ^{111}In 、 ^{201}Tl 等临床价值较大，很有发

展前途。

最近，由于电子学、核物理学，电子计算机及其他新技术的迅速发展，为更好获得短半衰期核素的体外显像，研制成功适用于从不同角度观察骨骼、肝、肺等大器官的全身扫描机；适用于快速连续动态观察，定量分析器官和组织显像的配有电子计算机的 γ 照相机；适用于提高低能量分辨率的半导体探测器。

2. 体外竞争性放射分析

国外已用此类超微量分析法测定300种以上生物活性物质及药物，并制成60多种试剂盒，改进并扩大了临床检验的质量和品种。此种方法对内分泌学、药理学，肿瘤学及心血管疾病等医学研究及临床诊断有重要的作用。

3. 活化分析

是一种灵敏度极高，特异性很强的微量元素测定方法。活化分析包括中子活化分析；带电粒子活化分析；光子活化分析等。近几年来，带电粒子活化分析，尤其是质子激发X线放射分析的发展特别迅速，从而对环境污染监测，食品检查，职业病、肿瘤学、冠心病、地方病和法医学等方面的研究提供了有价值的资料，如此同时，活化分析的应用亦促进了稳定性核素的临床应用。

4. 稳定性核素的应用

近几年来，由于高能核磁共振仪，气层—质谱联合仪器及活化分析技术的发展，加之稳定性核素已可大规模生产，故近年来稳定性核素的应用得到很大的发展，并受到各方面的重视。

稳定性核素因其无毒性（除氘以外），不产生任何辐射

损伤，稳定性佳，不伴有自身衰变及分解；且可与放射性核素配合，用于双标记实验，以及可以直接测出标记原子在被标记分子中的位置，所以其在临床医学，实验医学和预防医学中的应用，具有广阔的前途。

5. 示踪技术的发展

近几年来，示踪技术在原有的基础上又有许多新发展，如双标记和多标记技术，稳定性核素示踪技术，活化分析、电子显微镜放射自显影技术，同位素技术与其他新技术相结合等。由于这些技术的发展，使生物由静态进入动态，从细胞水平进入分子水平，且阐明了一系列重大问题，如遗传密码，细胞膜受体，RNA逆转录等，使人类对生命基本现象的认识开辟了新的途径。示踪技术的发展，在医学上对针麻原理、中医基础理论、中药药理、计划生育、肿瘤、冠心病、地方病等进行系统深入的探讨研究有重要的价值。

核医学是一门目前正在迅速发展的边缘性新学科，它是现代医学诊断、治疗和研究工作中很重要的组成部分，它的普及应用和提高，对医学事业的发展和医学科学现代化，起着一定的作用，必将为我国在本世纪内建设成为四个现代化的社会主义强国作出应有的贡献。

二、发 生 器

(一) 概 况

发生器（俗称“母牛”）是一种从较长半衰期核素“母体”中，分离出由它蜕变产生的较短半衰期核素“子体”的装置。“母体”不断地蜕变产生“子体”，其放射性可在一定时间内生长到最大值。

“母体”与“子体”分离方法有多种，目前多用吸附层析柱方法。即将“母体”核素吸附在一定的层析柱上，用适宜的洗脱剂将“子体”从层析柱上洗脱下来的方法。一般将这种操作叫做“挤奶”，所得到的洗脱液称“奶液”，这种装置称为“母牛”（图1）。

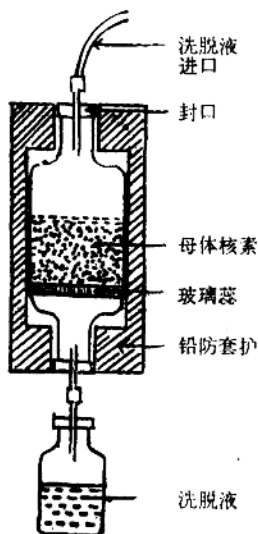


图1 发生器装置示意图

发生器的研究始于1920年，最初由 G.Failla 从 ^{226}Ra 中分离出了 ^{222}Rn 第一个天然医用发生器。直至原子核反应堆建成之后，美国布鲁克海文国立实验室(BNL)于1951年由 W.E. WINSCHER, L.G.STANG 等人研制成功了第一个人工制造的 $^{132}\text{Te}-^{132}\text{I}$ 发生器，并应用于临床，取得了一定的效果。此后，

$^{90}\text{Sr}-^{90}\text{Y}$ (1957年)、 $^{87}\text{Y}-^{87\text{m}}\text{Sr}$ (1967年)、 $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$ (1960年)、 $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$ (1962年)、 $^{113}\text{Sn}-^{113\text{m}}\text{In}$ (1966年)等发生器相继研制成功, 提供临床使用。

Marshall和Brucer. 曾对元素周期表中每个元素进行了研究, 并提出可能用于制备医用发生器的核素约有118种。但经过多年临床实践, 认为在核医学中可能有诊断价值的发生器有22种(附录1)。最常用的有四种, 其中以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{113\text{m}}\text{In}$ 发生器应用最广泛, 在核医学中是比较理想的发生器。

最近几年, 在制备发生器方面也进行了不少改进。如美国, 从铀的裂变产物中分离提取的无载体 ^{99}Mo 蜕变而产生 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 代替 $^{99}\text{Mo}(n, \gamma)-^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器, 不仅增加了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的产量, 而且提高了比放射性, 缩小了体积。澳大利亚, 法国等在全国集中开设了几个“牛奶站”, 定期地将堆照的 $^{99}\text{MoO}_3$ 应用升华法或萃取法提取 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, 然后又将用生理盐水洗脱所得到的高 $^{99\text{m}}$ 锝酸钠溶液及其药箱直接运送到用户使用。 $^{113\text{m}}\text{In}$ 发生器装柱量经用高通量反应堆长时间照射富集 ^{112}Sn 靶后, 可由十几个mci量增加到250mci以上。由于发生器的不断改进, 使得短半衰期放射性药物得到了迅速的发展。

我国自1972年推广应用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{113\text{m}}\text{In}$ 发生器以后, 又从铀的裂变产物中提取了无载体 ^{99}Mo , 制备了高比度, 小体积的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器。1977年又试制了 ^{132}I 发生器, 供临床使用。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{113\text{m}}\text{In}$ 发生器在国内已有300多家医院使用, 用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{113\text{m}}\text{In}$ 制备的放射性药物已有数十种, 在诊断常见病, 多发病等方面取得了较大的成绩, 如甲状腺功能测定, 脑、甲状腺、心血池、肺、肝、肾、骨等器官显像已列为临床常规检查方法。

近年来，在核医学领域里广泛应用发生器制备的核素基本上是属于短半衰期核素 ($T_{1/2} < 10$ 小时)，但为了在使用上方便，减少患者的辐射损伤，目前，有的国家正在研制超短寿命核素发生器（半衰期在一分钟左右），其不仅有利于脏器重复显像，并亦适用于脑，血池等器官功能的动态研究。有关这些发生器的参数见附录 2。

我国随着核素生产技术的提高，以及高灵敏度核子探测仪的不断出现，对超短寿命发生器也应该开展这方面的研制工作。

（二）种 类

根据“母体”与“子体”核素分离技术不同，目前发生器主要有三种类型。

1. 层析发生器 系根据“母体”与“子体”核素在某种吸附剂上（或离子交换树脂上）分配系数有明显差异的原理制成。在一个玻璃（或塑料）柱中装入一定量的吸附剂，将“母体”核素吸附在分离柱上，使用时用适当的洗脱剂，将“子体”核素洗脱出来，即可应用。这种发生器装置简单、安全、操作方便、迅速，随时需要，随时洗脱，一般医院均可使用。

2. 溶剂萃取发生器 系根据“母体”与“子体”核素在两液相体系中的分配比有明显差异的原理制成。使用时用合适的萃取剂将“子体”核素从“母体”核素中溶解，分离提取出来，除去萃取剂后，即可使用。这种发生器的主要优点是：可以利用低通量反应堆辐照过的低比度“母体”核素，生产大量高纯度，高放射性浓度的“子体”核素，价格