放射性药物作为治疗剂在医学护理与治疗中的应用

一项新的IAEA研究计划正在帮助有兴趣将改进的放射性药物用于医学治疗的国家

Hernan Vera-Ruiz

辐射在医学研究、护理和治疗方面的各种应用，正在帮助全世界数以百万计的患者。

最广为人知的也许要算辐射在核医学领域内的诊断应用。这个领域在过去20年，已有很大发展。这类应用通常是以放射性核素作为示踪剂，帮助诊断或研究医学情况。例如，碘－131在脑肿瘤定位以及肝与甲状腺活性测定方面是有效的，锝－99m常用于显像研究中。

另外一些应用针对的是严重疾病特别是癌症的治疗。用钴－60治疗癌症便是这类应用中人们熟知的一例。碘－131、磷－32和锶－89等放射性核素，则通常用于肿瘤学、内分泌学与风湿病学等领域。不过由于种种原因，最近30－40年中把更多放射性核素引入医疗设备的速度一直缓慢。

然而，近几年医学界已看到辐射治疗应用的复兴，特别是锶－90在治疗转移性骨痛病方面的应用。这种复兴之所以到来，主要原因有三。一是过去10年放射性药物工业有了很大发展。二是核性质与化学性质更为满意的医用核素来源增加。三是有关放射性药物治疗效果的临床研究取得了很大进展。

用作治疗剂（通常称为RPT）的放射性药物，一般被设计成能给靶器官与组织中被选定的恶性病灶以高辐射剂量，而给周围健康细胞以最低辐射剂量。最近几年，有几种具有特异性质的RPT包括可用来标记单克隆抗体的化合物，已用于动物和人体临床试验并产生了令人鼓舞的结果。

肿瘤学放射性药物研究的最新趋势，是开发那些可被称为亲肿瘤药物和肿瘤特异性药物的RPT。放射性药物治疗不同于外辐射治疗。在后一场合，来自外部一个密封放射源的射线被聚焦在需要辐照的部位。在前一场合，药物则通过口服或静脉注射的方法进入患者体内，并被选择性吸收或定位于需要辐照的部位。必须设计适当的药剂，使其能利用肿瘤的代谢与生物特性，从而保证实现RPT的导向和保证合适的定位治疗。

在医学文献所报道的RPT中，有前景的是含铼－186与钐－153的药物。这两种核素在许多国家可供利用的研究堆上均可生产。

鉴于各国对RPT医学应用的兴趣日益增长，以及为了促进该领域内的进一步研究，IAEA在1993年初开创了一项协调研究计划。这项计划是对IAEA目前正在开展的各项的活动的补充。这些活动主要是通过IAEA的技术合作计划进行的，旨在帮助各国开发本国生产医用与工业用放射性核素的能力和人才。

这项研究计划的目的是，主要从发展

Vera-Ruiz先生是IAEA物理与化学科学处高级职员。

中国家运行的反应堆的特性出发优化研究堆生产治疗用放射性药物方法。该计划还打算进一步制订放射性标记和质量控制规程。非洲、亚太地区以及拉丁美洲的一些国家，参与了这项工作。另外，IAEA 正在实施一项有关利用放射性核素治疗骨恶性转移肿瘤患者的协调研究计划。

本文简要介绍 RPT 生产与制备中的某些最新进展，特别是那些正在接受评价的缓解骨癌疼痛的药物。

适宜放射性核素的选择

就治疗目的而言，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本身的物理性质，主要是所发射辐射的类型与能量和核素半衰期，以及受治疗靶区的准确位置。

设计 RPT 所依据的基本原理或战略是，要在最短时间内把最多的能量沉积在恶性靶细胞上，同时使健康细胞不受不需要的辐射的伤害。能量沉积通常以所谓传能线密度(LET)来量度，α、β 或 γ 辐射的 LET 各不相同。

γ 辐射由于穿透较深，达几个厘米，而且在径迹上沉积的能量不多，因而表现出低值 LET。因此，单纯发射 γ 的放射性核素一般不用作治疗目的。相反，发射粒子的放射性核素在定位点附近沉积能量较多，因而更适用于治疗应用。

事实上，在治疗核医学中应用的只是那些发射 β 粒子的放射性核素，以及俘获电子与发射所谓俄歇电子的核素。这有多方面的原因。首先，β 粒子在组织中的穿透范围达几毫米至几厘米，接近于辐照小肿瘤或中等肿瘤所需的深度。其次，某些最有希望的发射 β 的放射性核素，具合适的半衰期即从几小时到几天。最后，很多这类放射性核素均不难在核研究堆中生产，因而易于获得。(见表。)

发射 β 粒子的放射性核素已得到广泛应用。这类核素包括可以说是“第一代”治疗用放射性核素的磷－32、锶－89和碘－131。这些核素在医学中的应用可上溯到本世纪 30 年代后期。例如，估计全世界已有 100 多万甲亢疾病患者，接受过用碘－131 进行的安全而有效的治疗。近来，正采用一种名为碘－131 MIBG 的标记化合物治疗各种肿瘤。

“第二代”发射 β 的 RPT 为含钐－153、铼－186、铜－67 和钬－166 的药物。

在 α 粒子发射体中，已作为潜在治疗剂考虑并研究的只有两种放射性核素：砹－211与铋－212。主要由于发射 α 的 RPT 具有极高的放射性毒性与短的半衰期，目前仍有必要进行大量的实验室研究，才能将它们开发成医学治疗用的药物。

用于医学治疗的放射性核素

β 发射体：

放射性核素	半衰期	最大能量(MeV)
磷－32	14.3 天	1.71
锶－89	50.5 天	1.46
钇－90	2.7 天	2.27
碘－131	8.0 天	0.606
镝－165	2.3 小时	1.34
钐－153	1.95 天	0.80
钬－166	1.1 天	1.6
铼－186	89.3 小时	1.07
铼－188	17.0 小时	2.11
铜－67	2.4 天	0.57

俄歇电子发射体：

放射性核素	半衰期
碘－123	13.3 小时
碘－125	59.7 天
汞－197	2.7 天
镓－67	3.2 天
铂－193m	4.3 天
钌－97	2.9 天

α 发射体：

放射性核素	半衰期	平均能量(MeV)
铋－212	60.5 分	7.8
砹－211	7.2 小时	6.7
镭－225	20.1 小时	7.0

放射性核素生产

各种用途的放射性核素，均可用核研究堆与粒子加速器（如回旋加速器）生产。

放射性核素	半衰期	最大能量(MeV)
铼－186	89.3 小时	1.07
钐－153	46.8 小时	0.80
钬－166	26.4 小时	1.60
镥－177	6.7 天	0.50
镝－165	2.3 小时	1.34
钇－90	64.8 小时	2.27
锶－89	50.5 天	1.46

用研究堆为潜在骨癌治疗生产的放射性核素

目前全世界共有 300 多座核研究堆在运行，其中 80 座建在发展中国家。为生产放射性核素而设计的回旋加速器的数量，在发达国家和发展中国家都在增长。据估计在今后几年，将有约 150 台全部或部分为生产放射性核素而建的回旋加速器投入运行。

核研究堆。作为低能中子丰富来源的核反应堆，被用来通过适当靶材料的中子活化来生产放射性核素。

用中子活化方法生产的放射性核素，一般具有低到中等的比放射性活度。这取决于核反应堆的中子通量。这一事实严重限制了某些放射性核素（例如用标记单克隆抗体进行的放射免疫治疗这个前景很好的领域所需要的那些放射性核素）的生产。利用同位素富集的靶材料尽管成本较高却可部分地解决这个问题。采用高中子通量研究堆虽然也可增加放射性核素的比放射性活度，但世界上这种研究堆不多。

然而，许多重要的医学应用并不需要高比活度。例如，以亲骨放射性药物为基础的骨治疗剂就是如此。在发展中国家已建成的核研究堆中生产这些放射性核素，不会遇到大的困难。（见表。）

回旋加速器。在放射性核素生产中用得最多的带电粒子加速器是回旋加速器。这种加速器能把轻粒子加速到高能。这些高能粒子打到适当靶上能诱发将产生极高比活度放射性核素的核反应。用回旋加速器可生产出种类比用反应堆生产更多的放射性核素。另外，回旋加速器特别适用于生产标记单克隆抗体所需的放射性核素。例如，用高能质子束轰击锌靶可生产铜－67。然而，目前回旋加速器不如研究堆用的广泛，特别是在发展中国家。

癌症治疗用放射性药物

在过去若干年中，人们对采用放射性药物缓解由于乳腺癌、前列腺癌转移而产生的剧烈骨疼痛已表现出相当大的兴趣。这些药物已在临床实践中得到证实。目前很多政府实验室和商业实验室，在积极开发可用来治疗转移性骨疼痛病患者的 RPT，并对其积极开展临床评价活动。

转移性骨癌在几乎所有国家中都有发生，使开发新的缓解剂成为一大需要。据估计，前列腺癌、乳腺癌和肺癌患者约有一半最终会患转移性骨癌。

这种疾病会使患者剧烈疼痛与痛苦。在痛得无法忍受时，常以止痛剂或甚至麻醉剂（如吗啡）来缓解。对于垂危病人来说，亲骨 RPT 可能是麻醉剂的理想替代品。

最适用于骨治疗的放射性核素，是那些通过发射中能 β 粒子而衰变的核素。业已证明，能量介于 1－2 MeV 的 β 粒子是有效的，因为这些粒子能穿透所要求的几毫米恶性组织，而不过多地损害骨髓。这一点在设计用于骨癌治疗的新 RPT 中，具有头等重要性。

在骨癌治疗方面，除磷－32 与锶－89 外，还有一些放射性核素正在引起重视。这样的核素有钐－153、铼－186，以及较小程度上的钬－166 与镝－165。

铼－186、钐－153 与其他亲骨放射性核素，可在中等或高中子通量的研究堆中通过中子辐照适当的靶来生产。在发展中国家，这些核素的来源有限。但在印度尼西亚、秘鲁、中国和印度等国有一些正在运行的高中子通量研究堆。

在过去几年中，研究了铼与钐的许多亲骨化合物的骨疼痛缓解效果。目前，在美国、欧洲、中国、日本和澳大利亚，正就一些这类化合物的缓解能力进行临床试验。研究表明，铼与钐的这类化合物在注射剂量

为每公斤人体重量 0.2—10 毫居里范围内，能有效缓解弥散性骨转移的疼痛。

据观察，这一数量的放射性给出的辐射剂量足以缓解疼痛，而对骨髓机能抑制最低或轻微。骨髓中毒性研究表明，这样的剂量仅使血小板、粒细胞和淋巴细胞的计数有暂时性的减少。

大部分已报道的研究表明，在 4—35 周期间，疼痛得到显著缓解者占 60—80%。据观察，达到完全缓解的病例占 20%。除 2—3 周期间骨髓有暂时性机能抑制外，未见有关别的明显毒副作用的报道。尚须进行深入的研究，以观察在不同肿瘤状况下能否得到这样的结果，进而得以制定适当的临床方案。

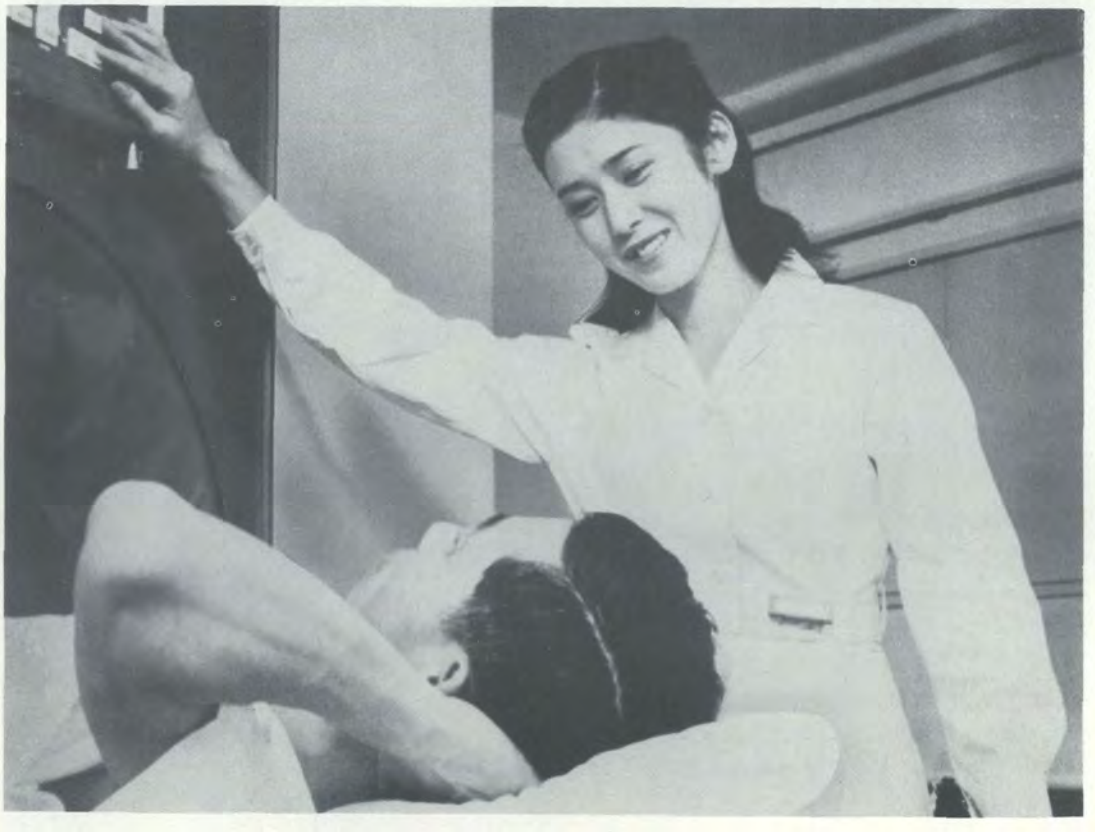
对患有原发性和转移性骨癌的狗所作的一些研究表明，在约 20%的病例中，这种治疗也有治疗效果，病情可完全缓解。从对人所做的一项随访研究看来，可以做类似的结论。如果这些结果得到证实，治疗核医学必将得到发展，从而有效地补充其他的治疗方式。

发展中国家的可能性

发展中国家许多运行中的核研究堆，都适于生产治疗性放射性药物。而且，发展中国家目前业已基本掌握了放射性核素与放射性药物专门生产知识，并且建立了基础实验室设施。由此看来，发展中国家已具备很好条件，可以尝试自己生产放射性核素锑和钐，及治疗核医学所需的这些核素标记化合物，特别是用于缓解转移性骨癌所造成的疼痛的化合物。

潜在的不利因素是，不易以适当价格获得富集的靶材料，而且还必须进行研究以论证利用较便宜和丰富的天然靶材料的可行性。在某些国家中，研究堆的低功率水平也是不利因素，尽管不是难以克服的不利因素。

面对这样一些机会与有利可图的潜在医学应用，IAEA 已拟订出一些有关生产和应用治疗用放射药物的新的协调研究计划。有兴趣的国家通过这一合作渠道，将加强其在核医学方面的能力，以便有效地开展保健护理与治疗。□



一些放射性药物经常用于诊断显象研究。另一些药物正被从癌症医学治疗利用角度加以研究
（来源：Tech-Ops）