

放射药物化学——放化研究的一个新领域

牛芳

(中国科学院近代物理研究所)

一、前言

放射性药物是指用于诊断或治疗的放射性核素制剂或其标记药物,包括体内使用的放射性药物和体外使用的放射免疫药盒。放射药物化学是在放射化学、医学、生物化学等多学科基础上发展起来的,它和医用同位素生产、核素显像设备一起成为核医学发展的三个支柱,促进了脑和心脏显像、肿瘤诊断和治疗的突破性进展。

核素显像设备的发展:在普通 γ 照相机的基础上,引进xCT三维成像技术而形成了单光子发射计算机断层(SPECT)设备。利用了正电子湮没符合测量制成了正电子发射断层(PET)设备。更进一步的发展是将 γ 照相机和核磁共振(NMR)谱仪联合使用。在发达国家的许多医学中心这些先进的设备已投入使用。

医用同位素的生产:用于显像的核素主要是低能 γ 放射性核素, γ 光子能量100—300 KeV为宜,而用于治疗的核素则主张使用 α 放射性核素和高能 β 放射性核素。用于基础医学研究(如新陈代谢研究、生理功能测定等)的核素主要是轻元素、卤素元素和惰性气体元素的同位素。反应堆仍然是医用同位素的主要来源,主要产品有 ^{99}Mo — $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{113}Sn — $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{131}I , ^{125}I , ^{133}Xe 等。小型医用加速器的发展,短寿命贫中子医用同位素的生产是当今核医学最活跃的领域,加速器生产的 ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I 和短寿命正电子核素 ^{18}F , ^{11}C 最有应用的价值。放射性同

位素发生器的研制也愈益受到重视。医用放射性核素的寿命倾向于尽量地短。

放射性药物化学和放射性标记方法的发展:已从简单到复杂。简单的方法是用枸橼酸, EDTA, DTPA络合。对于生命元素的同位素一般采用直接标记的方法(化学合成),而对于把放射性金属离子连接到抗体、蛋白质等生物大分子上则使用双官能螯合剂,如DTPA环二酸酐。标记了放射性的单克隆抗体在体内寻找和被滞留在肿瘤细胞的相关抗原位置上,也就将放射性核素定位在哪里,这种放射性免疫连结物(RIC)被称为“生物导弹”。放射药物的质量控制与放射分析化学密切相关,往往使用到气相色谱、液相色谱。

二、重要的医用放射性核素

1. 有机放射性核素

人体中重要的元素都是轻元素,元素越轻,越有发射正电子的同位素。正电子核素在探查体内新陈代谢、测定生理功能的研究中很有用处,重要的有 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{30}P 等。这些核素中, ^{11}C 和 ^{18}F 最有用,应用也多。 ^{11}C 和 ^{14}C 比较起来有许多优点,如用 ^{11}C 标记的化合物放射性比度高,用NaI(Tl) γ 闪烁计数器就可以测量等。在生理作用上F可以代替H,而用 ^{18}F 代替 ^3H , ^{18}F 有合适的半衰期,制成的标记化合物比度也高。放射性卤素核素,尤其是重卤素核素如 ^{123}I , ^{76}Br , ^{77}Br 等在基础医学研究中也扮演着重要的角色。放射性惰性气体也属于这一类。因此所

谓“有机放射性核素”是指用于基础医学研究的核素，见表1。

2. 无机放射性核素

这一大类核素，主要是金属元素的同位素。其中碱金属放射性核素，如³⁹K, ⁴³K, ⁸¹Rb, ¹³⁸Cs, ¹³⁷Cs, ²⁰¹Tl等，其盐类在心肌显像中获得应用，尤其²⁰¹Tl是一个非常理想的心肌显像剂，由于梗塞而坏死的心肌，没有铊的聚集而以阴影缺损的形式被诊断出来。另一些核素，如^{99m}Tc, ⁶⁷Ga, ¹¹¹In等是

良好的肿瘤显像剂。^{99m}Tc由于它的理想的核性质(半衰期6.02小时，γ射线能量141KeV)和化学性质(具有多种价态，可以制成多种标记物)，应用很广泛(用于脑、心肌、肿瘤显像和功能测定)，是首屈一指的医用核素。用于体内治疗的核素有α放射性核素²¹¹At, ²¹²Bi和高能β放射性核素⁹⁰Y以及¹³¹I。一些放射性金属离子可以制成放射免疫连结物用于肿瘤的定位诊断。这些核素见表2。

表1. 重要有机放射性核素

核素	T _{1/2}	辐射	能量, KeV	化学形式	应用
¹¹ C	20m	β ⁺ (99.8)	960	CO	肺部气体交换
¹³ N	10m	β ⁺ (100)	1199	葡萄糖	糖尿病人新陈代谢
¹⁵ O	2m	β ⁺ (100)	1738	氨基酸	心肌代谢
¹⁸ F	1.83h	β ⁺ (97)	635	O ₂	脑耗氧率测定
⁷⁵ Br	1.63	β ⁺ (75.5) EC(24.5)	1740 286	CO ₂	脑血流量测定
⁷¹ Br	56h	EC(99.3)	239, 521	脱氧葡萄糖	脑机能和代谢关系
¹²³ I	13.2h	EC(100)	159	NaBr	皮肤、肌肉血流量
^{81m} Kr (← ⁸¹ Rb)	13s	IT(100)	190	多巴胺	精神病机理
¹³³ Xe	5.29d	β ⁺ (100) γ	346 81	脂肪酸	心肌代谢
				(同 ⁷⁵ Br)	
				NaI	甲状腺功能测定
				马尿酸	肾功能测定
				二碘曙红	肺功能测定
				脂肪酸	心肌代谢
				气体	局部换气测量
				(同 ^{81m} Kr)	

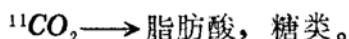
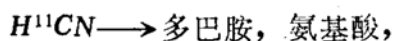
表2. 用于标记单克隆抗体的核素

核素	T _{1/2}	衰变	粒子能量, MeV	γ能量, KeV	应用
⁴⁷ Sc	3.42d	β(100)	0.600(40) 0.439(60)	159	治疗, 诊断 ⁴⁷ Sc-CEA-McAb
⁶⁷ Cu	61.7h	β(100)	0.577(20) 0.484(28) 0.395(51)	185(100) 93(36)	治疗, 诊断
⁶⁷ Ga	78h	EC(100)		93(100) 185(62) 300(50)	软组织肿瘤显像
⁶⁸ Ga (← ⁶⁸ Ge)	68.3m	β ⁺ (89.2)	1.895(88)		PET
⁹⁰ Y (← ⁹⁰ Sr)	64h	β(100)	2.288(99.9)		肝癌治疗
¹⁰⁹ Pd	13.4h	β(100)	1.03(100)	88(100)	治疗
^{99m} Tc (← ⁹⁹ Mo)	6.02h	IT(100)		311(13) 141(100)	脑、心肌、肿瘤显像
¹¹¹ In	2.83d	EC(100)		171(93) 245(100)	血栓、肝癌、肠癌诊断
¹²³ I	13.2h	EC(100)	0.607(86)	159(100)	诊断
¹³¹ I	8.04d	β	0.336(13)	365(100)	治疗, 诊断
¹⁵³ Gd	241.6d	EC(100)		97(31.7) 103(24)	白血病诊断 配合NMR
²¹² Bi (← ²¹² Pb)	60.6m	α(36)	6.09(10) 6.05(25)	727(18.5) 79(3.1) 1621(4.2)	腔内恶性肿瘤治疗 ²¹² Bi-RIC
²¹¹ At	7.21h	β(64) α(42) EC(58)	2.251(55.3) 5.867(42)	687	恶性肿瘤, 腹水肿治疗 ²¹¹ At-Te胶体 ²¹¹ At-CEA-McAb

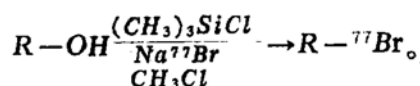
三、放射性标记化学

1. 碳、氮和重卤素元素的标记

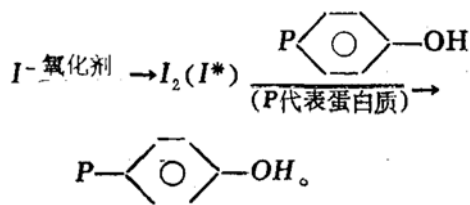
^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 的寿命太短, 必须在加速器所在地制备标记化合物并立即就地使用。一般, 第一步加工成初级前体, 第二步转化为中间产物, 最后一步将中间物转化为产品。如:



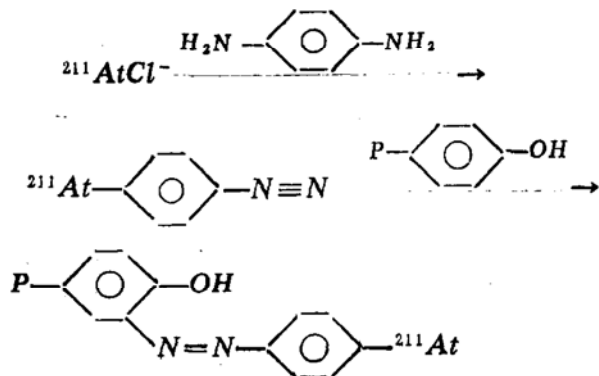
重卤素核素(^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{211}At)的标记也是采用化学合成的方法, 直接标记。简单的例子, 如从相应的醇里合成 ^{77}Br 标记的烷基溴化物是按照下列反应:



主要的卤化方法有: 脂肪族的亲质子反应, 芳香族的卤素交换, 重氮化反应, 直接亲电子的取代反应和金属化反应。直接把碘标记到单克隆抗体上是通过蛋白质的酪氨酸残基与碘的反应来完成的, 在反应中碘与酪氨酸形成共价键。



^{211}At 标记CEA(癌胚抗原)的抗体, 是先 将 ^{211}At 标记在苯环化合物上, 然后同蛋白质中氨基酸残基偶联, 这样可以得到在体内稳定的 ^{211}At 标记单抗连接物。



2. 放射性金属离子的标记

将放射性金属离子标记到单克隆抗体上一般采用双官能螯合剂, 第一步是偶联反应, 将抗体分子与螯合剂共价结合, 第二步是标记反应, 将抗体-螯合剂的复合物与放射性金属离子螯合。DTPA环二酸酐是最重要的双官能螯合剂, 占文献报道中使用的70%以上, 可用于标记三价金属离子, 如 ^{111}In , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{212}Bi , ^{90}Y , ^{153}Gd 等。TTHA环二酸酐性质与DTPA环二酸酐相似。大环的四胺四乙酸衍生物用来标记 $^{67}\text{Cu}^{2+}$ 很好。目前主要研究的双官能螯合剂还有EDTA及去铁草铵。还有一些含硫的螯合剂, 如硫醇、冠醚正在研究用于 ^{212}Bi 的母体 ^{212}Pb 的标记。

四、研究前沿

1. 正电子核素 ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O 及其标记药物的研制。 ^{18}F -脱氧葡萄糖是定量地研究脑和心脏代谢作用的最有效的示踪剂, 借助PET, 不仅可以研究生理方面的代谢作用, 而且还可以研究心理过程。整个过程是一个动态扫描, 用一般的医学手段是做不到的。正电子核素标记的药物和PET的使用代表着当代核医学的世界水平, 为全世界瞩目。

2. 具有“生物导弹”作用的放射免疫药物的研制。尤其是趋瘤导向治疗药物更是研究的重点, 如 ^{211}At , ^{212}Bi , ^{90}Y , ^{131}I , ^{32}P , ^{35}S 等核素标记的单抗连接物。自1975年细胞杂交技术问世以来, 体内放射性免疫药物有了长足的进展。

3. 新的医用核素、核素发生器的研制。 ^{90}Sr - ^{90}Y 和 ^{212}Pb - ^{212}Bi 发生器是用于治疗核医学上最有前途的两个发生器。其母体或前体容易从反应堆照射过程中获得, 而其子体又可用DTPA环二酸酐很好的连接, 因此易于推广。但制作发生器的难度大、为国内外放射化学工作者所关注。