

# 医用放射性同位素及其标记化合物

刘中林

(核物理与化学研究所 成都 610003)

**摘要** 近年来,医用放射性同位素的种类及数量有了较大的发展,新型的标记化合物为人体脏器组织的诊断和功能动态的研究,提供了安全、快速、准确的方法.放射性治疗肿瘤药物,能将射线集中照射病变组织,这种治疗是非创伤性的.十多年来,我室从事医用放射性同位素及其标记化合物的研究与生产有了一定的发展.建立了研究与生产医用放射性同位素及其标记化合物的体系,产品广泛用于临床诊断、治疗及基础研究各个领域.

**关键词** 放射性同位素, 标记化合物, 胶体, 显像.

## 1 引言

近二十年来,医用放射性的品种、数量都有较快的增长,而新核医学设备(SPECT, PET)相继被广泛利用,对放射性同位素及其标记化合物的研究、配体的应用以及对快速标记和分离方法、“药盒化”都提出了新的要求.其次,基于用放射性同位素药物治疗各种肿瘤是非创伤性的.所以用放射性同位素药物进行内照射治疗肿瘤,已被人们所关注.

## 2 新研制的放射性治疗药物

近年内,我室完成 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP(乙二胺四甲撑磷酸)制备,并在动物体内的行为作了深入研究.结果表明: $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP在动物体内骨摄取量最高,软组织残留量很少.同时,能选择性地浓集于骨肿瘤组织,在骨损伤部位的浓集为正常骨的5.23倍. $^{153}\text{Sm}$ 是 $\beta$ 发射型核素,能定位释放出 $\beta$ 粒子,由于在组织内射程短,对正常细胞不会接受显著的辐射剂量,而病变组织内的癌细胞却能被辐射致死<sup>[1]</sup>.

$^{186}\text{Re}$ -EDTMP是一种很适应我国国情的放射性治疗骨肿瘤的药物,因为 $^{186}\text{Re}$ 的半衰期是3.7天,对于交通不便的边远地区应用适宜.

对 $^{186}\text{Re}$ -EDTMP的制备工艺及体外稳定性进行了深入研究,结果表明: $pH=9$ ,还原剂 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \geq 375 \mu\text{g} \cdot \text{EDTMP} \geq 1\text{mg}$ ,氮

气保护下,在沸水浴中反应 $\geq 10$ 分钟, $^{186}\text{Re}$ -EDTMP的标记产额 $\geq 98\%$ ,该络合物在室温 $15^\circ\text{C}$ 存放120小时,其络合物的产额仍不低 $95\%$ . $^{186}\text{Re}$ -EDTMP不仅是优良的骨肿瘤治疗剂,同时也是一种理想的骨显像剂,因为不仅发射 $\beta$ 射线( $1.07\text{MeV}$ ),而且还发射适于骨显像的 $\gamma$ 光子( $0.14\text{MeV}$ ).

$^{186}\text{Re}$ -HEDP(羟基乙撑二磷酸)是我室新开发的骨肿瘤治疗药物,系采用天然丰度的金属铼作靶料,亚锡还原和加入保护剂方法,对 $^{186}\text{Re}$ -HEDP的形成条件进行了系统的研究.实验结果表明: $pH=4$ ,  $\text{HEDP} \geq 3 \times 10^{-2} \text{mol/l}$ ,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \geq 10^{-2} \text{mol/l}$ ,  $^{186}\text{ReO}_7 > 74\text{MBq}$ 时,络合物产额 $> 95\%$ .

放射性胶体作为治疗肿瘤药物,多年研究的核素有 $^{32}\text{P}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{165}\text{Dy}$ 、 $^{169}\text{Er}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 等,近几年研制了一种新的治疗小关节疾病的放射性药物 $^{169}\text{Er}$ -FHMA(氢氧化铁聚合物). $^{169}\text{Er}$ 纯 $\beta$ 发射体,最大能量 $0.34\text{MeV}$ ,穿透能力有限,组织内最大射程 $1\text{mm}$ ,软组织内最大射程只有 $0.7\text{mm}$ ,适于治疗指间,掌间的疾病.经初步临床应用,治疗关节风湿病疗效较好.

$^{103,109}\text{Pd}$ 胶体是用于体腔或器官腔内治疗肿瘤的放射性药物,该药物是在一定酸度条件下,以抗坏血酸作还原剂,葡萄糖、明胶作保护剂,获得氧化态为零价的钯原子胶体(游离钯离子 $< 0.5\%$ ),经电子显微镜测得的胶体粒度在 $100 \sim 400\text{nm}$ .动物实验表明:

<sup>103,109</sup>Pd 胶体高度浓集于体腔肿瘤部位. 注入 <sup>103,109</sup>Pd 胶体后12小时, 全身漏出率 < 0.3%, 进入体内的放射性主要经肾与大肠排出(图1). 血清清除快, 关节显像清晰, 对鼠注入相当于人体用量的100倍, 未观察到毒副作用. 经小鼠肿瘤模型实验, 取得平均抑瘤率为48.5%的较好疗效. <sup>103,109</sup>Pd 胶体对局部肿瘤进行照射癌细胞的生长遭到破坏和抑制, 病理所见为逐渐萎缩和纤维化<sup>[2]</sup>.

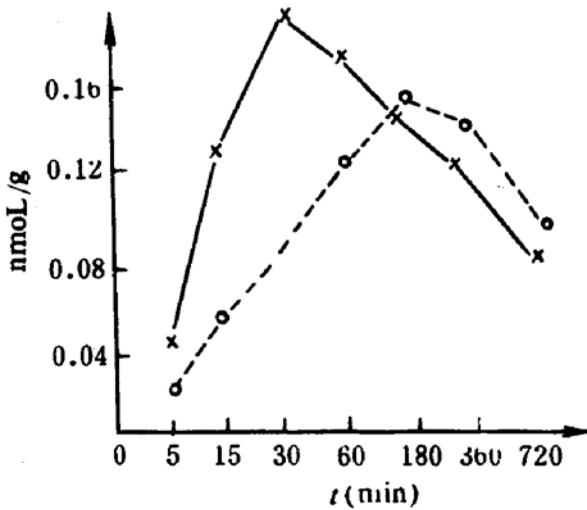


图1 家兔粪尿排泄<sup>103,109</sup>Pd

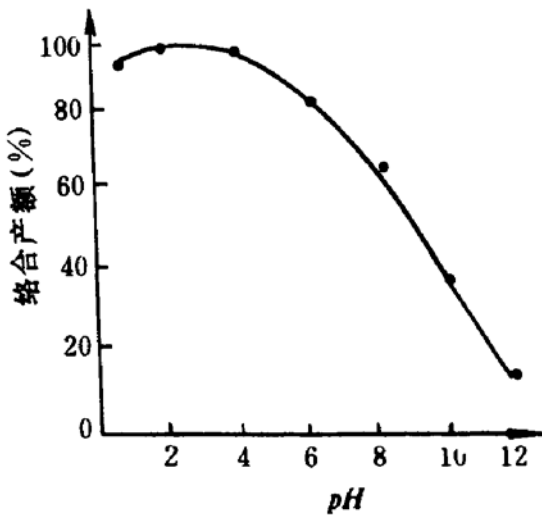


图2 pH对<sup>186</sup>Re-BLM络合的影响

最近, 选择了  $\beta, \gamma$  发射体 <sup>186</sup>Re, 以具有抗肿瘤活性的 BLM 为载体合成了新型化学疗法与放射疗法集于一体的肿瘤治疗药物.

在标记过程中, 系统研究了反应条件对

<sup>186</sup>Re-BLM 形成的影响. 结果表明: pH 值对络合物产额的影响最大(图2). 以葡萄糖酸钠作保护剂可以有效的避免反应过程中铼被重新氧化. 建立了在 pH=3~5 之间产额达98%以上的制备条件<sup>[3]</sup>.

### 3 新研制的放射性显像药物

长期以来, 经筛选, 研制出一种肾脏浓集快, 排泄快, 质量优良的肾功能显像剂 <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (巯基乙酰基三甘氨酸), 在完成制备和生物评价之后, 合成了 Bz-MAG<sub>3</sub> (苯甲酰硫代乙酰基三甘氨酸) 配体, 并研究了用其制备药盒的条件, 可批量生产. 因为 <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> 是一种非常理想的肾诊断显像药物, 可望取代 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 和 <sup>131</sup>I-OIH<sup>[4]</sup> (图3).

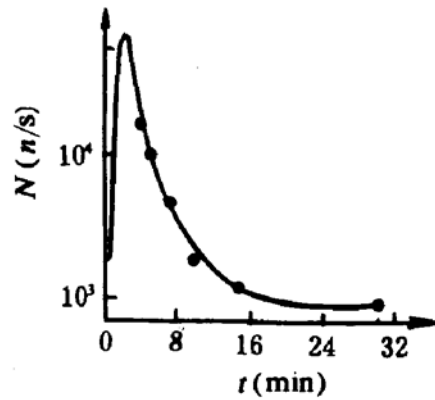
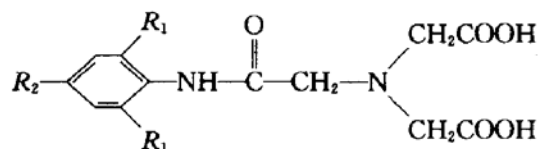


图3 <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>肾(右)时间放射性曲线

我室在国内首次研制出采用亚铜催化法 <sup>131</sup>I 标记 MIBG (间碘苄胍). <sup>131</sup>I-MIBG 不仅用于腺髓质显像, 而且对肾上腺起源的肿瘤(如嗜铬细胞瘤、神经细胞瘤以及类癌瘤等)具有诊断和治疗的作用.

在肝胆显像剂方面, 主要开展了 <sup>99m</sup>Tc-吡哆醛氨基酸的合成、结构与生物分布关系的研究<sup>[5]</sup>. 主要的 <sup>99m</sup>Tc-螯合物只有两种: 亚胺二乙酸衍生物类 (IDA) 和吡哆醛氨基酸衍生物类 (PD).

随着取代基 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 的不同, 可以得到分子量不同的亲脂性化合物.

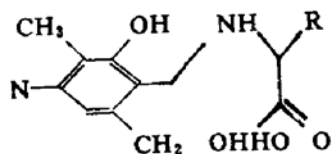


当  $R_1=CH_3, R_2=H$  时, 简称 HIDA.

当  $R_1=CH_2CH_3, R_2=H$  时, 简称二乙基 IDA.

当  $R_1=CH_3CHCH_3, R_2=H$  时, 简称 PIPIDA.

从而可以选择亲脂性高、专一性好、肝胆摄取量高的  $^{99m}Tc$ -螯合物. 肝胆显像剂吡哆醛按氨基酸类的基本结构:



随着  $R$  链的变化, PA 衍生物的结构和性质也发生改变, 改变  $R$  基因可以提高肝胆摄取量.

目前, 临床上用的最好的脑显像剂  $^{99m}Tc$ -HMPAD(六甲基丙胺胍) 是多年来有关专家、学者从上百种配体中筛选出来的. 经临床证明: 该药物具有许多优点, 但也存在严重的不足. 而新研制的脑显像剂  $^{99m}Tc$ -ECD(二撑双半胱氨酸二乙酯) 远优于  $^{99m}Tc$ -HMPAO. 通过对配体(ECD)性质的研究, 测定络合物结

构、对络合物稳定性的实验以及通过高压液相色谱的分离, 获得的  $^{99m}Tc$ -ECD 被证明是十分纯净的. 现已建立了操作简便、安全快速及络合产额达 95% 以上的制备工艺. 动物实验表明:  $^{99m}Tc$ -ECD 在小鼠脑内五分钟浓集达 2.53% (剂量/克) 而后血清除很快. 药代动力学结果表明: 络合物在大白兔体内符合二室模型. 对小鼠异常毒性实验表明: 注入相当人体 (50kg) 2900 倍的剂量, 经饲养观察和解剖分析, 未发现任何毒性反应<sup>[6]</sup>.

在十多年的实践中, 对肾、脑、肝胆显像药物和骨、肺肿瘤治疗药物以及新的治疗放射性核素开发和应用研究等方面都开展了一定的工作. 今后仍将结合实际致力于医用放射性同位素及其标记化合物的开发, 与医院、科研单位共同开拓、创新, 使放射性同位素在生命科学领域里发挥更大的作用.

## 参 考 文 献

- 1 罗顺忠等. 核化学与放射化学, 1944, 16(2):96
- 2 刘中林等. 同位素, 1955, 8(3):12
- 3 蒲满飞等. 核技术, 1995, 18(7):230
- 4 罗顺忠等. 同位素, 1989, 2(3):137
- 5 张华明等. 核技术, 1995, 18(8):227

## Medical Radioisotopes and Labeling Compounds

Liu Zhonglin

(Institute of Nuclear Physics and Chemistry, Chengdu 610003)

**Abstract** The types and quantities of radioisotopes used in medicine have been developed greatly in these years. The new labeling compounds supplied a safe, fast and accurate method for human tissue diagnostic and function dynamic studies. The tumor therapeutic radiopharmaceutical can concentrate its ray to irradiate the diseased tissue, and the probability of leukemia and else disease caused by irradiating is much lower. This method is nontraumatic so that the tumor therapy by radiopharmaceutical is more being attended.

In more than ten years, the study and produce of medical radioisotopes and labeling compounds have been developed fast in our institute. A system to study and produce medical radioisotopes and labeling compounds has been set up. Our products have been widely used in clinic and basic research.

**Key Words** radioisotope, labeling compound, colloid, imaging.