

很小的，故精确的剂量测定是极不可能的。

发展前景

为了将¹⁵³Sm-EDTMP应用于临床，研究证明，它的止痛功效必须排除“配体止痛作用”。利用¹⁵³Sm-EDTMP和非治疗性放射性核素标记的EDTMP络合物（例如^{99m}Tc-EDTMP或¹¹³In-EDTMP）作为对照进行双盲交叉研究，即可排除“配体止痛作用”。逐步提高剂量的研究已证明，它具有广泛的

安全范围，28~37MBq/kg(0.75~1.0mCi/kg)是其最适剂量范围。对肿瘤犬的研究结果证明，给予¹⁵³Sm-EDTMP后肺癌转移数减少。这提示给予成骨肉瘤儿童¹⁵³Sm-EDTMP可能是有益的。然而，这些研究都有待于临床发展和对这种治疗性放射性药物的认可。¹⁵³Sm-EDTMP作为现有治疗方法的一种替代方法，可能具有很大的临床潜力。

[Semin Nucl Med 1992; 22(1): 41~45(英文)刘静波节译 管昌田校]

放射性核素治疗顽固性骨疼痛：着重⁸⁹Sr

Robinson RG et al

摘要：³²P作为全身放射性核素疗法用于治疗骨痛已有40多年的历史，然而通常导致严重的血相降低，限制了它的应用。亲骨性放射性药物⁸⁹Sr、¹⁵³Sm-乙二胺四甲基磷酸、¹⁸⁶Re-羟乙基磷酸盐被作为临床严重骨疼痛病人的姑息疗法，临床效果比外照射疗法好，而全身和血液学副作用较小。对具有疼痛性前列腺癌骨转移病人，在停止最初的激素治疗后，需要采用全身放射性核素治疗。此疗法对许多进展期乳腺癌骨转移的治疗亦将起作用。放射性核素对其它恶性肿瘤骨转移的治疗作用仍在继续研究之中。

乳腺癌和前列腺癌病人中的50%最终将发生骨转移。一旦癌症转移到骨中，控制骨疼痛及改善病人余生的生存质量则是内科医生所面临的主要治疗问题。外照射用于治疗病人的骨疼痛，特别是在防止即将发生的病理性骨折、治疗严重的局限性骨转移疼痛以及治疗或防止骨髓压迫方面具有一定作用。但由于乳腺癌和前列腺癌病人的骨转移常常是多发性的和广泛的，因此用放射性药物给予全身放射治疗可提供更广泛，持续时间更长的缓解。

Pecher发现，³²P和⁸⁹Sr均浓集于正常骨中，因此，他将⁸⁹Sr作为全身治疗应用于1例前列腺癌骨转移病人。该病人在5个月内分三次共接受了296MBq，治疗效果非常好，因此早在四十年代便首次阐述了⁸⁹Sr选择性地定位在成骨肿瘤部位，并可能对治疗有益。1958年，Maxfield等报道了将³²P和

铈素联合应用于一大批乳腺癌和前列腺骨转移病人的治疗。很大百分比的转移性骨肿瘤病人用³²P离子治疗，成功地减轻了疼痛。但由于³²P直接参与骨髓细胞的生成以及从相邻骨组织中接受到放射性照射，故大多数病人出现明显的血液学抑制现象。

⁸⁹Sr是第一个用于转移性骨癌体内治疗的放射性核素。继Pecher的最初研究之后，直到七十年代，将其用于转移性骨肿瘤的治疗。Firusian等在欧洲提倡应用⁸⁹Sr，并于1976年在Urology杂志上发表了用⁸⁹Sr治疗前列腺癌病人的报道。

目前，已用⁸⁹Sr治疗了至少500个转移性骨癌病人，早期报道认为有77%前列腺病人疼痛减轻和生存质量有所改善、乳腺癌病人有效率略高。目前所观察到的有效率与最初观察到的保持一致，用1.48MBq/kg(40μCi/kg)治疗前列腺病人，总有效率达79%，

乳腺癌达83%。还发现随 ^{90}Sr 剂量的增加,有效率和有效程度都有所增加,但其研究者还没有证明 ^{90}Sr 的剂量-效应关系。很明显, ^{90}Sr 的阈剂量大约为 1.11MBq/kg ($30\mu\text{Ci/kg}$)。 1.48MBq/kg ($40\mu\text{Ci/kg}$)是 ^{90}Sr 最小有效剂量, $1.48\sim 2.32\text{MBq/kg}$ ($40\sim 60\mu\text{Ci/kg}$)可能是最理想的剂量范围。

目前所用的 ^{90}Sr 都是由反应堆生产的,不含 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 污染。由于其物理半衰期长,使它有适宜的保存待用期,但较长的物理半衰期在理论上是不利的。但Blake证明, ^{90}Sr 一旦渗入到成骨性转移性骨肿瘤部位,与其定位于相邻正常骨组织一样, ^{90}Sr 不再移出。 ^{90}Sr 沉积在骨转移部位至少100天,因此,在这段时间内可获得不是全部也是大部分的有效辐射效应。

目前,体内放射性核素治疗转移性骨肿瘤均为姑息治疗。至少目前,人们所见到的所有病人均为第四期疾病、最终被认为不可医愈者。尽管这样,体内亲骨性放射性核素治疗给那些转移性骨肿瘤病人提高生存质量长达几个星期、几个月或几年的机会。对一个癌症病人治疗方案,一定要将病人作为一个整体考虑,他们可能有多个器官系统被肿瘤累及,由于年龄关系,还可能有并发症。因此,制定病人的治疗方案对医生的另一个任务是了解病人已存在或正在发生的各种情况。

治疗的主要指针是骨疼痛。但医生的观点将发展为更积极地治疗那些已确知为转移性骨肿瘤但无显著疼痛的病人。然而,在那时,医生将可能遇到某些苦恼:确定其疼痛实际是否由转移性骨癌引起,而不是关节炎、神经根受压或其它肌肉骨骼问题引起。 ^{90}Sr 只用于骨疾病所致症状的治疗,在应用 ^{90}Sr 治疗近500例转移性骨癌病人的过程中,我们提出的治疗指南如下:

1. 给 ^{90}Sr 之前

a. 确定用 ^{90}Sr 治疗的病人。

b. 确定病人的主治医生。

c. 给予 ^{90}Sr 前,确定病人已签字。

d. 在开始 ^{90}Sr 治疗时,血小板计数应高于60 000,白细胞计数应高于3 400。注意:在特殊环境下,病人的血小板、白细胞低于以上值也可用 ^{90}Sr 治疗。我们治疗了一个血小板计数为40 000的病人而未出严重问题,但血小板计数为60 000则最好。应该注意化疗和放疗的次数,因为这将帮助确定哪种治疗方式主要引起血小板和白细胞下降。依为一般原则,低血红蛋白本身不是治疗的禁忌症。

2. 病人的随访

a. 定期检测全血和血小板计数。如果白细胞和血小板数低于3 000/60 000,至少每两周应检查一次或更频繁些。这些检查可以在病人住处就近进行,然后寄一份复印报告给核医学医生。但无论如何,要保证病人的个人医生有原始报告,复印件作为核医学医生的记录。通常,治疗的血液学变化是血小板数减少20%~30%,在5~6周时最低,12周左右则部分或完全恢复。

b. 一定要让病人及时注意新出现的一般体征和症状,以及任何可能的脊髓压迫体征(大便或膀胱控制失调,或双下肢无力)

c. 给有关医生写一封信。

3. 病人的资料

a. 使病人了解 ^{90}Sr 不引起恶心、呕吐或脱发。诸如恶心、呕吐或发烧等体征或症状可找主治医生治疗。

b. 大多数病人不适当地服用止痛药,常是医生不正确的处方所致。止痛药是为了减轻疼痛,需按常规服用。另外,定时服用止痛药的计划,允许病人定时吃饭和使用轻泻剂以助于控制便秘。每天睡前服31克(1盎司)镁乳可使睡眠更好。

c. 使病人了解 ^{90}Sr 治疗后2到3天疼痛可能加重。这个“瞬间”反应与放射肿瘤学所观察到的相似,通常是病人将有良好反

应的信号。在没有其它症状条件下，病人应暂时增加止痛药。

4. 贫血的处理

a. 主张保持病人的血红蛋白在10g或更高的范围。如病人因贫血太虚弱，就不能达到对病人治疗的作用。如果计划用⁸⁹Sr治疗一个血红蛋白6~9g的病人，应先定期给病人输血治疗与贫血相关的症状。贫血是由于骨髓被肿瘤取代以及慢性疾病所致。我们之所以把输血视为对病人的治疗，是因为他们除了存在于骨中的转移以外，几乎没有其他的转移性疾病，特别是前列腺癌。

b. 一旦病人产生与贫血有关的症状，如严重的头痛（即将发生的卒中？）或逐渐加重的心绞痛（即将发生的心肌梗塞？），应该给予输血治疗，防止灾难性的医疗事故发生。

5. 止痛药

a. 扑热息痛加可待因（对乙酰氨基酚与可待因：McNeil, Spring House, PA), no 3 或 4 较好。合成的可待因类药物，包括羟二氢可待因酮和Percoset(盐酸羟可待酮；Dupont, wilmington, DE)对某些病人是

有用的。另一个止痛药缓释硫酸吗啡(MS)通常叫 Msconti (Purdue Frederick, Norwalk, CT)，每12h服用15mg。

b. 非类固醇抗炎药对某些转移性骨瘤所致疼痛的病人是有效的，如果有疗效，就不用建议停药。这些药物无副作用。

c. 如病人正服用阿斯匹林或任何阿斯匹林类化合物，我们建议改换成 Tylenol 或其它相应的不含阿斯匹林的止痛药。因为阿斯匹林抗凝血性可造成附加危险，引起病人血小板减少。

d. 适量的泼尼松或地塞米松可改善病人的情绪和胃口。由于它们对肿瘤水肿可能有作用，故亦有利于疼痛缓解。如病人食欲不振，体重减轻和精神障碍可用这类药物治疗。

对于处在乳腺癌和前列腺癌骨转移进展期的病人来说，亲骨性放射性药物比其它治疗方法有服用简单、花费少、效果好等优点。亲骨性放射性药物在其它骨转移癌中的疗效正在研究中。

[Semin Nucl Med 1992; 22(1): 28~32 (英文)
刘静波节译 管昌田校]

直接法铈标记蛋白

Rhodes BA

摘要: 综述了铈直接标记蛋白的反应过程、标记机理、巯基在直接铈标记蛋白中的作用。评估了铈-硫键的稳定性及亚锡在铈标记蛋白中的作用特点，比较了不同直接铈标记法的优缺点。

用铈直接标记蛋白制备放射性药物，至少要考虑两系列的变量：第一是优化金属离子铈标记到蛋白质巯基团上的反应参数；第二是减少副反应，因为这类副反应可致不良反应并降低放化纯度。直接标记的一个主要优点是能一步完成，便于制成市场化的放射性药物药盒。该法的另一优点是还原铈与巯基团的结合很牢，不易受转络合破坏，即一旦铈通过一S⁻基团连接到蛋白上，就不

易转标到其他分子上。

铈直接标记蛋白包括以下反应步骤，它们在同一反应体系（瓶）中可同时发生或者依次完成，即①在蛋白质生物活性不变的前提下，蛋白上的二硫基团被还原；②保护由二硫基团还原而产生的反应性巯基团；③还原^{99m}TcO₄⁻至氧化还原状态，使之与巯基团呈高反应性；④用适当的复合物与^{99m}Tc结合为反应性中间产物，使^{99m}Tc保持这种