

文章编号: 1001-098X(2000)03-0107-04

## 用于骨痛治疗的放射性核素

李文新, 张晓东, 李晴暖

(中国科学院上海原子核研究所, 上海 201800)

**摘要:** 介绍了用于骨疼痛治疗的放射性核素 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 和 $^{117}\text{Sn}^m$ , 评述了这些核素的生产以及在骨疼痛治疗中的应用, 并对每个核素的优缺点进行了讨论。

**关键词:** 治疗核素; 骨痛缓解; 制备; 应用

中图分类号: R817.9

文献标识码: A

为了缓解骨癌或骨转移癌晚期病人的剧烈骨疼痛, 利用亲骨的放射性药物进行体内辐射治疗已为广大的核医学临床医生所接受。与化疗和外照射治疗相比, 放射性药物治疗的最大优点是疗效确切、镇痛有效时间长和毒副作用小。当前, 用于骨疼痛治疗的放射性药物的研制和临床研究已成为国内外核医学研究的热点之一。用于治疗放射性药物应使放射性核素最大程度被病变灶摄取, 达到最高的靶-非靶(T/N)比。大量研究工作正致力于发展这样的靶向治疗药物。遗憾的是, 迄今为止, 药物的T/N值远不能达到人们所期望的那样高。但是, 用于骨疼痛治疗的放射性药物却是极少数例外中的一个。已经知道,  $^{89}\text{Sr}$ 的氯化物和以有机磷(膦)化合物为载体的 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 等的放射性药物能大量沉积于骨, 尤其是骨转移灶。本文概要综述用于骨痛治疗的几个放射性核素以及它们生成的核反应、生成特点和制备方法, 并讨论其生产和应用中的有关问题。

### 1 $^{89}\text{Sr}$

$^{89}\text{Sr}$ 的氯化物用于骨癌疼痛的缓解已有相当长的历史, 英国和美国先后批准用于临床治疗。 $^{89}\text{Sr}$ 的主要优点是市场上获取方便, 疗效明显, 有效时间长。缺点是价格昂贵, 没有适合于显像的 $\gamma$ 射线。 $^{89}\text{Sr}$ 的常用生产方法是在反应堆中用热中子照射浓缩同位素 $^{89}\text{Sr}$ (天然丰度 82.58%)的碳酸盐, 通过

$^{89}\text{Sr}(n, \gamma)$ 反应, 获得有载体的 $^{89}\text{Sr}$ 。由于热中子的俘获截面只有 0.0058 b(巴), 产额很低, 因此,  $^{89}\text{Sr}$ 的价格甚至比加速器生产的放射性核素还要贵很多。而且, 即使在高温量堆中生产,  $^{89}\text{Sr}$ 的比活度也不会超过 11.1 MBq/mg (0.3 mCi/mg)。

俄罗斯国家科学中心(RIAR)科学家提出了生产无载体 $^{89}\text{Sr}$ 的新方法<sup>[1]</sup>。使用低廉的天然氧化钇( $^{89}\text{Y}$ 的天然丰度 100%)作靶, 在快中子堆中用 $^{89}\text{Y}(n, p)$ 反应制得 $^{89}\text{Sr}$ 。照射结束后将氧化钇溶于浓 $\text{HNO}_3$ , 利用硝酸钇结晶除去大量钇, 接着用萃取法分离锶和钇, 最后用离子交换层析法纯化, 得到无载体 $^{89}\text{Sr}$ 。在RIAR的快中子通量高于 $\times 10^{15}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ 的BOR-60堆中, 照射 81d, 中子总注入量为 $1.75 \times 10^{22}$ 个, 600g 钇靶可产生 352 GBq (9.5 Ci)的无载体 $^{89}\text{Sr}$ 。 $^{90}\text{Sr}$ 含量 < 0.0001%, 发射 $\gamma$ 射线的其他核素含量 < 0.01%, 核纯度比热中子俘获反应得到的更高。

$^{89}\text{Sr}$ 只发射相当弱的高能量 909keV 的 $\gamma$ 射线, 最近测得其相对发射强度为 0.0095% ± 0.00006%, 无法用于显像。但是, 利用 $^{89}\text{Sr}$ 的韧致辐射, 可在中能准直器的辅助下得到 $^{89}\text{Sr}$ 在体内的分布显像, 虽然显像质量不高。

### 2 $^{153}\text{Sm}$

$^{153}\text{Sm}$ 目前主要用来标记乙二胺四甲撑磷酸(EDTMP), 制成亲骨的放射性药物用于骨疼痛的治疗。已确定 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP有较好的疗效, 在美国已完成超过 1000例病人的临床试验, 有效率约 80%。以浓缩同位素 $^{152}\text{Sm}$ (天然丰度 26.7%)的氧化物为靶子, 在反应堆中通过 $^{152}\text{Sm}(n, \gamma)^{153}\text{Sm}$ 反应, 容易制得大量的 $^{153}\text{Sm}$ 。照射结束后, 靶子溶于 0.1 mol/L 的 HCl, 不需进一步纯化就能使用。由于 $^{152}\text{Sm}$ 的中子俘获截面高达 208b, 即使在中等通量

收稿日期: 1999-03-09

作者简介: ①李文新(1943-), 男, 江苏苏州人, 上海原子核研究所放射药物中心研究员, 博士生导师, 主要从事核化学与放射性药物研究;

②张晓东(1974-), 女, 甘肃环县人, 上海原子核研究所放射药物中心博士研究生, 主要从事放射性药物研究;

③李晴暖(1973-), 女, 浙江余姚人, 上海原子核研究所放射药物中心博士研究生, 主要从事放射性药物研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(29671033)

的反应堆中也能大量生产。在美国布鲁克海文国家实验室(BNL)的热中子通量为  $4.2 \times 10^{14} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s})$  和快中子 ( $> 1 \text{MeV}$ ) 通量为  $1.5 \times 10^{13} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s})$  的 HFBR 堆中,照射两天,可得到比活度为  $2.9 \text{GBq} / \text{mg}$  ( $78.4 \text{mCi} / \text{mg}$ ) 的  $^{153} \text{Sm}$  [21], 这样高比活度的  $^{153} \text{Sm}$  也能用于标记单克隆抗体进行放射免疫治疗(RIT)的研究。 $^{153} \text{Sm}$  的缺点是半衰期较短(46.7h), 要求反应堆频繁地重复生产,在实际应用上给用户带来一定的限制。同属稀土元素的放射性治疗核素还有和  $^{153} \text{Sm}$  一样的  $^{166} \text{Ho}$  ( $t_{1/2} = 26.8 \text{h}$ ,  $E_{\beta} = 1.8 \text{MeV}$ ,  $E_{\gamma} = 81 \text{keV}$ ) 以及  $^{177} \text{Lu}$  ( $t_{1/2} = 6.71 \text{d}$ ,  $E_{\beta} = 0.497 \text{MeV}$ ,  $E_{\gamma} = 208 \text{keV}$ )。它们可能是潜在的骨痛治疗的放射性核素。

### 3 $^{186} \text{Re}$

用浓缩同位素  $^{185} \text{Re}$  (天然丰度 37.4%) 作靶,在反应堆中用  $^{185} \text{Re}(n, \gamma)^{186} \text{Re}$  反应制取  $^{186} \text{Re}$ 。热中子俘获截面为 110b, 虽略低于制取  $^{153} \text{Sm}$  的反应截面,但仍能在中等通量的反应堆中生产。在美国橡树岭国家实验室(ORNL)的高温量同位素堆(HFIR)中照射 24d 可以得到  $480 \sim 560 \text{GBq} / \text{mg}$  ( $13 \sim 15 \text{Ci} / \text{mg}$ ) 的高比活度  $^{186} \text{Re}$  [31]。在密苏里大学(MURR)的中等通量反应堆上得到比活度为  $130 \text{GBq} / \text{mg}$  ( $3.5 \text{Ci} / \text{mg}$ ) [41]。照射过的  $^{185} \text{Re}$  金属粉末或金属箔在加热下和 30% 过氧化氢作用,最后溶于稀 NaOH 中形成  $^{186} \text{Re}$  的高铼酸盐溶液。

铼的化学性质类似于周期表中同族元素锇,可以用来标记多种化合物和生物大分子。研究最多的是  $^{186} \text{Re}$  标记的 1-羟基-1-甲基-1,1-二磷酸盐(HEDP),用于骨疼痛的缓解治疗取得了满意的临床效果,并已提交了新药申请。非常意外的是,在用  $^{186} \text{Re}$  标记小分子化合物 HEDP 时,高比活度不是一个优点,相反,适量载体的存在有利于提高骨摄取 [31]。但是,在开展 RIT 或受体介导靶向治疗时,高比活度的  $^{186} \text{Re}$  仍是必要的。为了进一步提高  $^{186} \text{Re}$  的比活度,曾尝试采用 Szilard-chalmeres 效应,虽然研究取得了预期结果,但在  $^{186} \text{Re}$  的大规模生产中,可能是由于靶材料的辐射损伤,没有成功。

$^{186} \text{Re}$  是少数能用加速器制备的  $\beta^-$  衰变放射性治疗核素。用质子轰击浓缩同位素  $^{186} \text{W}$  ( $^{186} \text{W}$  天然丰度 28.6%), 通过  $^{186} \text{W}(p, n)^{186} \text{Re}$  反应和  $^{186} \text{W}(d, 2n)^{186} \text{Re}$  反应可以制备无载体  $^{186} \text{Re}$ 。日本原子能研究所曾测量了该反应的激发函数,得到截面最大值为

128mb, 使用基于阴离子交换色层法的放射化学分离流程首次得到了无载体  $^{186} \text{Re}$  [5]。中国科学院上海原子核研究所也发表了类似的工作报告,测得的激发函数的最大截面值仅为 41mb, 在用 16MeV 质子轰击浓缩  $^{186} \text{W}$  靶后,使用氧化铝的吸附色层法从 W 和  $^{183} \text{Ta}$  中分离出  $^{186} \text{Re}$ , 随后用很小的阴离子交换柱将  $^{186} \text{Re}$  进一步纯化和浓缩,最后得到无载体  $^{186} \text{Re}$  的生理盐水溶液,  $^{186} \text{Re}$  的核纯度  $> 99.2\%$ , 并第一次报道了  $^{186} \text{Re}$  的厚靶产额为  $195 \text{kBq} (43 \mu \text{Ci}) / (\mu \text{A} \cdot \text{h})$ , 实验测得的厚靶产额支持上述低截面值的激发函数测定结果 [6]。  $^{186} \text{W}(p, n)^{186} \text{Re}$  反应截面比许多 (p, n) 反应的截面低,可能原因是该核反应产物大部分居于同质异能态  $^{186} \text{Re}^m (+8)$ , 其半寿命达  $2.0 \times 10^5$  年,所以实验中难以探测到。W 是高熔点金属,用 200 $\mu$ A 质子束轰击, W 靶也不会熔融,估计一次可生产 3.7~7.4TBq (100~200mCi) 的无载体  $^{186} \text{Re}$ 。已知  $^{186} \text{W}(d, 2n)^{184} \text{Re}$  反应截面约比  $^{186} \text{W}(p, n)^{186} \text{Re}$  大一个数量级,如果加速器能提供高流强的氘束,就可能以容易接受的价格提供足够核医学使用的无载体  $^{186} \text{Re}$ 。

### 4 $^{188} \text{Re}$ 和 $^{188} \text{W}$

$^{188} \text{Re}$  具有优良的核性质和化学性质,适于治疗应用。它以无载体形式从  $^{188} \text{W} - ^{188} \text{Re}$  发生器淋洗得到。因此,  $^{188} \text{Re}$  不仅可以标记有机小分子化合物,还能用于标记单抗、单抗片段或受体配体,更重要的是  $^{188} \text{Re}$  的母体  $^{188} \text{W}$  有 69d 的半衰期。以酸性氧化铝为吸附剂的  $^{188} \text{W} - ^{188} \text{Re}$  发生器研制已相当成熟,装载达  $37 \text{GBq} (1 \text{G})$  的大型发生器为世界各国广大核医学和核药物学工作者所青睐。  $^{188} \text{W} - ^{188} \text{Re}$  发生器如同  $^{99} \text{Mo} - ^{99} \text{Tc}^m$  发生器一样,将极大促进  $^{188} \text{Re}$  的放射性治疗药物的研制和应用。在德国和乌拉圭,  $^{188} \text{Re} - \text{HEDP}$  已进入 I 期和 II 期临床研究。  $^{188} \text{Re} - \text{HEDP}$  的主要优点是它不像  $^{153} \text{Sm}$  和  $^{186} \text{Re}$  药物需要反应堆频繁生产,还免除了运输和储藏等带来的问题,因此,  $^{188} \text{Re} - \text{HEDP}$  使用方便,价格较低,可能成为  $^{153} \text{Sm} - \text{EDTMP}$  和  $^{186} \text{Re} - \text{HEDP}$  的最强有力的竞争药物。其缺点是  $^{188} \text{Re}$  的  $\beta$  粒子能量高达 2.1MeV,会对骨髓产生压抑,但是由于  $^{188} \text{Re}$  半衰期较短,采用多次小剂量的所谓“滴定”的给药方式,可能会在一定程度上补偿对骨髓的压抑作用。

从发生器得到的  $^{188} \text{Re}$  的比体积活度(放射性浓度)主要取决于发生器中  $^{188} \text{W}$  的比活度。  $^{188} \text{W}$  由浓缩

同位素 $^{186}\text{W}$ 在反应堆中通过双中子俘获反应生成, $^{186}\text{W}(n,\gamma)^{187}\text{W}$ 和 $^{187}\text{W}(n,\gamma)^{188}\text{W}$ 的反应截面分别为37.9 b和46 b<sup>[3]</sup>,所以 $^{188}\text{W}$ 的比活度强烈依赖于热中子通量,并且必须在高通量反应堆内生产。美国ORNL是 $^{188}\text{W}$ 的主要生产点。在热中子通量为 $2.5 \times 10^{15}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ 的HFIR中照射21d和43.5d, $^{188}\text{W}$ 的比活度可分别达到265.3 MBq/mg(7.17 mCi/mg)和384.4 MBq/mg(10.39 mCi/mg)。市场上供应的 $^{188}\text{W}$ 比活度一般略大于185 MBq/mg(5 mCi/mg),应该指出, $^{188}\text{W}$ 的实际产额大约比理论估算产额低一个数量级。实验测定 $^{188}\text{W}(n,\gamma)^{189}\text{W}$ 反应截面为12.0 b,生成的 $^{188}\text{W}$ 在反应堆中被中子“燃烧”是导致 $^{188}\text{W}$ 产额偏低的一个原因<sup>[3]</sup>。俄罗斯的RIAR的SM-3研究堆最高热中子通量为 $5 \times 10^{15}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ ,生产的 $^{188}\text{W}$ 比活度 $> 185 \text{ MBq/mg}$ (5 mCi/mg)<sup>[1]</sup>。在这样的比活度条件下,从一个18.5 GBq(500 mCi)的 $^{188}\text{W}$ - $^{188}\text{Re}$ 发生器上淋洗 $^{188}\text{Re}$ ,得到的初始 $^{188}\text{Re}$ 溶液的比体积活度为1.11~1.48 GBq/mL(30~40 mCi/mL),并随 $^{188}\text{W}$ 的衰变而降低。不少研究工作致力于提高 $^{188}\text{Re}$ 的体积比活度,值得推荐的方法是将含 $^{188}\text{Re}$ 的生理盐水淋出液通过含银离子的阳离子交换柱,使氯离子形成不溶性氯化银而除去;淋出液再通过季铵阴离子柱,只有高铼酸根阴离子被吸附,最后用生理盐水洗脱 $^{188}\text{Re}$ ,这样, $^{188}\text{Re}$ 可容易地浓缩在不到1 mL的生理盐水中。

## 5 $^{117}\text{Sn}^m$

将 $^{117}\text{Sn}^m$ 用于骨疼痛治疗的研究才开始不久,与上面提及的其他放射性治疗核素不同, $^{117}\text{Sn}^m$ 通过发射内转换电子而衰变。低能内转换电子在杀伤

细胞方面与高线性能量传递(LET)的 $\beta^-$ 粒子,甚至 $\alpha$ 粒子一样有效,差别仅在于内转换电子在组织中只穿过非常有限的距离( $\mu\text{m}$ 量级),就把电子能量沉积在细胞核DNA内的极小体积中,因此常常担忧的高能 $\beta$ 粒子对骨髓或造血系统的压抑作用,对 $^{117}\text{Sn}^m$ 药物则完全不用考虑。此外, $^{117}\text{Sn}^m$ 发射适于显像的 $\gamma$ 射线,其标记的二乙三氨五乙酸(DTPA)盐有高的骨吸收,III期临床研究正在进行中。

反应堆中生产 $^{117}\text{Sn}^m$ 的途径有两个<sup>[3]</sup>:①以浓缩 $^{116}\text{Sn}$ (天然丰度14.53%)为靶,通过 $^{116}\text{Sn}(n,\gamma)^{117}\text{Sn}^m$ 反应生成,热中子俘获截面只有0.006 b;②以浓缩的 $^{117}\text{Sn}$ (天然丰度7.68%)为靶,通过非弹性散射 $^{117}\text{Sn}(n,n\gamma)^{117}\text{Sn}^m$ 反应生成。美国ORNL对两种方法进行了评估和比较,虽然生成的 $^{117}\text{Sn}^m$ 的比活度均不高,但 $^{117}\text{Sn}(n,n\gamma)^{117}\text{Sn}^m$ 反应更好些,估计截面为十到数十毫巴。在HFIR上照射24d,通常可得到296~370 MBq/mg(8~10 mCi/mg)比活度的 $^{117}\text{Sn}^m$ 。使用120 mg浓缩 $^{117}\text{Sn}$ 靶,最后可生成32.6 GBq(0.88 Ci)的 $^{117}\text{Sn}^m$ ,核纯度 $> 99\%$ ,主要杂质为 $^{113}\text{Sn}$ 、 $^{122}\text{Sb}$ 、 $^{125}\text{Sb}$ 和 $^{126}\text{Sb}$ 。由此可见, $^{117}\text{Sn}^m$ 的主要缺点与 $^{89}\text{Sr}$ 相似,即与低比活度相联系的高价格,而且只有在足够高通量的反应堆中才能生产。

用于骨疼痛缓解的含 $^{117}\text{Sn}^m$ 放射性药物是正四价 $^{117}\text{Sn}^m$ 标记的DTPA盐。制备方法如下:照射过的浓缩 $^{117}\text{Sn}$ 金属粉在氮气氛下溶于HCl,得到的亚锡酸溶液加到过量的pH=6的DTPA中,完全络合后,加入2倍摩尔的30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,沸水浴加热5 min,转化成 $^{117}\text{Sn}^m$ -DTPA,灭菌过滤后即可使用。迄今为止,进行的可评价的40例临床试验中,骨疼痛缓解的响应率达到75%,没有关于骨髓抑制的报道。

表1 用于骨痛治疗的放射性核素的核性质

核素种类	$t_{1/2}$ (d)	$E_{\beta}^{\text{max}}$ (MeV)	$\beta$ 平均能量 (MeV)	组织中平均射程 (mm)	$E_{\gamma}$ (keV)	$\gamma$ 发射强度 (%)	生成核反应
$^{89}\text{Sr}$	50.5	1.49	0.58	2.4	909	0.0096	$^{89}\text{Sr}(n,\gamma), ^{89}\text{Y}(n,p)$
$^{32}\text{P}$	14.3	1.71	0.70	2.7	-	-	$^{32}\text{P}(n,\gamma), ^{32}\text{S}(n,p)$
$^{153}\text{Sm}$	1.9	0.81	0.22	0.55	103	28.3	$^{152}\text{Sm}(n,\gamma)$
$^{186}\text{Re}$	3.8	1.07	0.36	1.06	137	9.12	$^{185}\text{Re}(n,\gamma)$
$^{188}\text{Re}$	0.7	2.12	0.76	3.8	155	15	$^{186}\text{W}(2n,\gamma), ^{188}\text{W}$ 衰变
$^{117}\text{Sn}^m$	13.9	0.13 <sup>*</sup> 0.15 <sup>*</sup>	- -	0.22 0.29	159	87	$^{117}\text{Sn}(n,n\gamma)$

\* 内转换电子

## 参考文献:

- [1] Karelin YA and Toporov YG. RIAR reactor produced radionuclides[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 299~304.
- [2] Mausner LF, Klosky KL, Joshi V, et al. Radionuclide development at BN L for nuclear medicine therapy[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 285~294.
- [3] (Russ) Rnapp Jr FF, Mirzadeh S, Beets AL, et al. Reactor-produced radioisotopes from ORNL for bone pain palliation[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 309~315.
- [4] Ehrhardt GJ, Ketring AR and Auers LM. Reactor-produced radionuclides at the university of missouri research reactor[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 295~297.
- [5] Shigeta N, Matsuoka H, Osa H, et al. Production method of no-carrier-added  $^{186}\text{Re}$ [J]. J Radioanal Nud Chem Articles, 1996, 205(1): 85~92.
- [6] Zhang XD, Li WX, Fang KM, et al. Excitation functions for  $^{181}\text{W}(p, xn)^{181-186}\text{Re}$  reactions and production of no-carrier-added  $^{186}\text{Re}$  via  $^{186}\text{W}(p, n)^{186}\text{Re}$  reaction[J]. Radiochimica Acta, 1999, 86: 11~16.

## Therapeutic radionuclides for bone pain palliation

LI Wen-xin, ZHANG Xiao-dong, LI Qing-nuan

(Shanghai Institute of Nuclear Research, Academia Sinica, Shanghai 201800, China)

**Abstract** The therapeutic radionuclides used for bone pain palliation,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$  and  $^{117}\text{Sn}^m$ , were introduced. The production of these nuclides and the application for bone pain palliation have been reviewed. Specific advantages and disadvantages for each of these radionuclides have been discussed.

**Key words** therapeutic radionuclides; bone pain palliation; production; application

文章编号: 1001-098X(2000)03-0110-03

## 核素治疗转移性骨癌骨痛的展望

李劲松

(上海第二医科大学附属新华医院核医学科, 上海 200092)

**摘要:** 就目前临床上常用的几种治疗骨痛用核素药物的特点进行比较, 并介绍一种被寄予厚望的、可由核素发生器生产的、 $^{188}\text{Re}$ 标记的药物  $^{188}\text{Re}$ -HEDP, 同时, 就建立全国可行的核素治疗骨转移癌骨痛疗效的评定标准, 提出了建议。

**关键词:** 核素治疗; 骨转移癌; 骨痛

中国分类号: R817.5

文献标识码: A

恶性肿瘤发生骨转移后, 绝大多数 (> 70%) 的患者会出现剧烈的持续性骨痛, 严重影响患者生命质量。如何有效地缓解骨痛, 切实提高患者生命质量, 一直是临床医师面临的一个难题。放疗、化疗和手术治疗对多发性骨转移癌的镇痛疗效很不理想,

而核素整体治疗的止痛效果则相当好, 已越来越多地为广大临床医师所接受。

### 1 骨痛的病理生理学

转移性骨癌出现骨痛可能与以下因素有关:

- (1) 肿瘤细胞介导的化学物质刺激或细胞浸润, 蔓延至神经支配丰富的骨膜;
- (2) 肿瘤的机械性压迫引起骨组织变薄所致;
- (3) 肿瘤从骨组织扩散至神经组织而致持续性骨痛;

收稿日期: 1999-03-09

作者简介: 李劲松 (1965-), 男, 山东曹县人, 上海第二医科大学附属新华医院核医学科主治医师, 医学学士, 主要从事肿瘤核素治疗研究

审校者: 上海第二医科大学附属新华医院核医学科 吴靖川