

文章编号: 1001-098X(2001)04-0165-04

核医学诊断操作中的亚细胞水平吸收剂量及其生物效应

谷晓云

(复旦大学附属中山医院核医学科,上海 200032)

摘要: 许多诊断用的放射性核素,在诊断过程中同时伴有俄歇电子发出,这些单能电子引起了亚细胞水平的剂量分布不均,并且当这些俄歇电子参入 DNA时引起严重放射生物学毒性,其相对生物效应大于 1。为此,根据放射性药物在亚细胞分布提出了恰当的剂量计算模型(细胞型或传统型 MIRD),讨论了设计新的放射性诊断药物时核素的选择及其原则。

关键词: 亚细胞吸收剂量; 放射性药物; 俄歇电子

中图分类号: R817.4 **文献标识码:** A

靶组织平均吸收剂量在评价诊断过程中的危险性和预测治疗结果发挥了非常重要作用。医用内照射剂量(MIRD)方法是简便而重要的计算平均吸收剂量的方法,虽然 MIRD适用于任何一种源-靶剂量分布模式,但是它只是一种简单人体模型,假设所有器官都是均一性材料,内部器官的各方向射线折射也是均一的,并且足够大,边缘效应可以忽略不计,放射性在靶组织中是均一性分布。但是,在进行辐射效应分析时,组织器官平均吸收剂量并不能和生物效应完全统一起来,越来越多的生物学研究证明,细胞水平吸收剂量在靶器官的分布明显不均。

1 影响细胞剂量分布的因素

据生物示踪技术显示,亚细胞摄取放射性核素具有选择性。对于长射程(如光子)核素,这种不均一性摄取无明显剂量效应差别;然而,那些不仅发出光子而且发出短射程俄歇电子的核素($^{99}\text{Tc}^m$ 、 ^{125}I 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 等)来讲,在细胞水平剂量分布明显不均。如 ^{111}In -oxine在大鼠体内高度不均,大部分分布在肾脏,且肾皮质聚集了大部分放射性,只有很少一部分分布在肾髓质。这些核素同时发出的俄歇电子和内转换电子,特别是内转换电子具有极低能量,这些能量在过去的剂量计算中都忽略了,因为它们们在组织中的沉积能量相对整个能量较小,如 $^{99}\text{Tc}^m$ 整个能量是 142.6keV,而俄歇电子只占 0.63%^[1]。然而正是这些低能量和短射程电子造成了细胞内剂量

分布不均。尽管当靶体积较大时按传统计算方法这些剂量并不重要,但当计算靶体积较小时,如细胞各种成分时,则这些局部沉积能量变得非常重要。 $^{99}\text{Tc}^m$ 、 ^{125}I 、 ^{111}In 、 ^{201}Tl 每次衰变时,产生俄歇电子数分别为 4个、22个、8个和 20个。 ^{125}I 发射的俄歇电子每次衰变的吸收剂量为 0.74~10Gy^[2,3]。

通过小鼠体内试验证明,低 LET(传能线密度)射线(如 β 、 γ 、X射线)平均吸收剂量效应曲线很相似,而低能俄歇电子的剂量效应曲线明显不同^[4]。大量体内外试验证明,俄歇电子主要影响亚细胞水平放射性分布,位于细胞质中时俄歇电子相对生物效应(RBE)相对较低,而结合于细胞核中 DNA时,相当于高 LET的 α 粒子,RBE大于 1^[2,3]。因此,需要精确剂量计算来评价放射生物效应。

影响细胞吸收剂量的因素有:辐射种类、粒子能量、放射性核素的生物学分布、细胞标记率和细胞群大小。

2 源和靶

细胞核的吸收剂量与放射源的亚细胞水平分布、细胞半径密切相关,细胞剂量贡献分为细胞核自身源的剂量(self-dose)、细胞质中源的剂量和细胞外源的剂量(cross-dose)。

传统的 MIRD方法源和靶都是同一组织器官,如果它们不一致,则因源发出的射程太短,以致于不能达到靶组织,因此 cross-dose是零,整个能量沉积在组织中,self-dose等于整个能量衰减。

对于细胞水平剂量计算方法,辐射敏感部位是 DNA,细胞核是靶组织,self-dose来源于细胞核,而 cross-dose来源于周围邻近细胞。

收稿日期: 2000-12-25

作者简介: 谷晓云(1972-),女,江苏连云港人,复旦大学医学院附属中山医院核医学科硕士研究生,主要从事肿瘤核医学治疗研究。

审校者: 复旦大学医学院附属中山医院核医学科 陈绍亮

3 亚细胞水平剂量分布

假设细胞核、细胞质、细胞膜或整个细胞靶组织为同心圆或椭圆体,细胞直径 $3 \sim 12 \mu\text{m}$,细胞核直径 $2 \sim 1 \mu\text{m}$,而对于 cross-dose 剂量分布模型,假设靶细胞为六角形或立方体实体结构,得出结论:(1) self-dose 和 cross-dose 主要受细胞大小影响;(2) 药物体内径迹主要影响 self-dose,细胞间距离主要影响 cross-dose;(3) 当放射性分布于细胞质或细胞膜,MIRD方法很好地估计了细胞核的平均吸收剂量,当放射性主要结合于细胞核时,则低估了细胞核靶剂量。表1列出了几种放射性核素的 S_{self} 和 S_{cross} 值 ($\text{MGy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)、放射性分布于细胞核时细胞水平 (cell-level) 和 MIRD方法 (conv) 的吸收剂量之比值 $D_{\text{cell}}/D_{\text{conv}}$,其中细胞核直径和细胞直径分别为 $4 \mu\text{m}$ 和 $12 \mu\text{m}$ [5]。

4 几种发射俄歇电子核素的亚细胞水平放射生物效应

由于俄歇电子的射程很短,故发射俄歇电子的核素分布在细胞的不同亚细胞结构,其产生的细胞毒性作用差别很大。

表1 $^{99}\text{Tc}^m$ ^{125}I ^{111}In ^{201}Tl ^{67}Ga 的 S_{self} 和 S_{cross} 值 ($\text{MGy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) 及 $D_{\text{cell}}/D_{\text{conv}}$

核素	S_{cross}	细胞核		细胞质		细胞膜	
		S_{self}	$D_{\text{cell}}/D_{\text{conv}}$	S_{self}	$D_{\text{cell}}/D_{\text{conv}}$	S_{self}	$D_{\text{cell}}/D_{\text{conv}}$
$^{99}\text{Tc}^m$	0.214	1.58	6.77	0.0125	0.85	0.00383	0.82
^{125}I	0.320	3.01	7.40	0.0651	0.86	0.0139	0.74
^{111}In	0.449	2.85	5.79	0.0597	0.89	0.00740	0.80
^{201}Tl	0.424	8.24	11.66	0.121	0.73	0.284	0.61
^{67}Ga	0.426	3.61	7.28	0.0485	0.86	0.0150	0.80

表中, S_{cross} 为细胞外源剂量, S_{self} 为细胞核剂量, D_{cell} 为细胞水平剂量, D_{conv} 为MIRD法剂量。

4.2 ^{111}In

Spinelli F等 [7] 研究了 $^{111}\text{In-oxine}$ 和 $^{111}\text{In-枸橼酸盐}$ 生物效应:用MIRD方法来计算细胞的平均吸收剂量,对于精原细胞37%存活的平均致死剂量 (D_{37}), $^{111}\text{In-oxine}$ 和 $^{111}\text{In-枸橼酸盐}$ 分别是 0.16Gy 和 0.34Gy ,而X射线的相应 D_{37} 是 0.67Gy 。根据放射性药物的组成和受试细胞的亚细胞放射性分布,作者发现有92%的 $^{111}\text{In-oxine}$ 分布于细胞核,并且有4%与DNA结合;30%的 $^{111}\text{In-枸橼酸盐}$ 存在于细胞核,9%结合于DNA。这种不均匀分布可以解释

4.1 ^{125}I

放射生物学研究显示, ^{125}I 发出的俄歇电子位于细胞核外时,毒性作用类似于低LET射线,细胞存活曲线有一个初始的肩段,生物效应接近于X射线,RBE大约为1;相反,当俄歇电子直接与细胞核DNA结合时,会产生极高的细胞毒性,生存曲线相似于高LET射线,其特征是无肩段,与X射线相比 $\text{RBE} = 4.8$ 。Narra VR等 [4] 发现,RBE与参入DNA的 ^{125}I 量呈线性关系: $\text{RBE} = 1.0 + 7.4\text{fd}$,其中 $\text{fd} = \text{参入DNA的}^{125}\text{I}$ 放射性器官总放射性;采用 ^{131}I 做以上同样实验,结果表明不同的亚细胞分布对 ^{131}I 的细胞毒性作用无影响。精子畸变是射线作用最敏感的指标。用鼠睾丸模型对 $^{125}\text{I-UdR}$ (^{125}I 脱氧尿苷) 和 $^{125}\text{I-HIPDM}$ 进行比较,它们的RBE分别为 7.9 ± 2.4 和 1.0 ,因为 $^{125}\text{I-HIPDM}$ 分布于细胞质,故其RBE较低。如果用 $^{125}\text{I-UdR}$ 参入DNA,要将CHO细胞存活率降至37%,每个细胞仅需少于45次衰变,如果 ^{125}I 附着于细胞膜上,则需要 10^5 次衰变,这一结果进一步证明俄歇电子细胞毒性对其亚细胞分布的依赖性 [6]。俄歇电子和DNA结合的极强毒性可用于肿瘤治疗,这方面已有许多作者进行了研究。

这两种药物的不同生物毒性

4.3 $^{99}\text{Tc}^m$

有人 [8,9] 研究了3种 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的放射性示踪剂,它们是 $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{99}\text{Tc}^m$ 磷酸盐以及 $^{99}\text{Tc}^m\text{-HDP}$ 。根据精原细胞存活,这3种示踪剂的 D_{37} 和X射线相比无明显不同,RBE接近于1,在小鼠实验中, $^{99}\text{Tc}^m$ 放射毒性和低LET射线相似。通过分析,作者发现13%的 $^{99}\text{Tc}^m\text{-HDP}$ 、6%的 $^{99}\text{Tc}^m$ 磷酸盐和4%的 $^{99}\text{Tc}^m$ 和DNA结合,俄歇电子虽然只有5.3%,但正是这部分与DNA结合所产生的俄歇电子导致 $^{99}\text{Tc}^m$

的细胞毒性。作者同时也发现, $^{99}\text{Tc}^m$ 与细胞核中DNA结合时,RBE最高值是1.5,放射性分布于核外时RBE只有0.95,这些都假设放射性分布是均一状态下的。当用 $^{99}\text{Tc}^m$ -HMPAO($^{99}\text{Tc}^m$ 六甲基丙二胺盐,320MBq/60mL)标记血液中白细胞诊断炎症感染时,de Labriolle-Vayler C等^[10]发现每个细胞出现染色体畸变(双着丝粒染色体和环行染色体)的概率是 0.98 ± 0.09 ,淋巴细胞平均剂量 $3.25 \pm 0.8\text{MBq}/10^6$,平均淋巴细胞吸收剂量接近于8Gy,这些平均值并未考虑到标记不均一性。通过平皿接种培养研究淋巴细胞活性,标记的淋巴细胞明显比未标记的低,然而一些淋巴细胞仍可形成克隆,根据放射生物定义仍未死亡。

5 几种靶组织的吸收剂量水平

5.1 肺

通过计算机模拟来评价 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的微球(MS)或大颗粒聚合白蛋白(MAA)在大鼠肺中不均匀分布,肺灌注显像似乎是均一性分布。在细胞水平,假设所有肺上皮细胞体积是 $4 \times 10^6(\text{cm}^3)$,则被阻塞的上皮细胞只是1/2000,假设这些颗粒在肺内随机分布,且任何两个颗粒之间平均距离大于1.5mm,则II型肺泡上皮细胞吸收剂量是0.8~7Gy(平均2Gy),内皮细胞吸收剂量是2~21Gy(平均6Gy)。用径迹显微放射自显影(TMAR)探查 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记MS在大鼠体内的分布情况:在肺上皮细胞MS分布明显不均匀,每个微球平均能量94Bq,外推到人,靠近MS内皮细胞和上皮细胞的平均吸收剂量2~6Gy^[11]。

5.2 白细胞

一些作者认为,用 ^{111}In 和 $^{99}\text{Tc}^m$ -HMPAO标记淋巴细胞具有不同放射毒性效应。Puncher MRB等^[12]用 $^{99}\text{Tc}^m$ -HMPAO标记白细胞,通过冰冻切片自显影和薄膜技术发现,在所有白细胞类型中,细胞核和细胞质相等摄取,但嗜酸性粒细胞近10倍于其他白细胞类型。

通过自显影方法研究 ^{111}In -oxine标记白细胞发现,细胞具有选择性摄取,细胞核中颗粒密度是细胞质的2.2倍。近25%到50%的细胞很少或无放射性,标记密度与细胞类型无关^[11]。假设 $^{99}\text{Tc}^m$ -HMPAO在细胞核和细胞质中平均分布, ^{111}In -oxine在细胞核中的分布是细胞质中的22倍,则S值分别为 $0.164\text{cGy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 和 $0.31\text{cGy} \cdot \text{Bq}^{-1}$ 。

s^{-1} ^[13]。

5.3 肝

用放射性标记的白蛋白来研究小鼠肝细胞的放射性分布,通过 ^3H 自显影研究细胞水平剂量分布显示,枯否氏细胞浓聚是肝细胞的200~1000倍,而以前剂量学认为人肝细胞只有8~30倍。 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记硫酸胶体用TMAR技术显示,只有0.2%大鼠枯否氏细胞摄取,标记枯否氏细胞的体积是肝细胞的 10^5 ,但这小部分细胞吸收的剂量占 $^{99}\text{Tc}^m$ 的15%,表示这部分剂量是肝细胞的15000倍^[14]。如果这个结果外推到人,标记枯否氏细胞的平均吸收剂量是注射剂量的0.5~0.6Gy/MBq。结果显示,两种细胞对放射药物摄取很不一致,导致吸收剂量不均匀分布。

6 讨论

许多诊断用放射性药物的不均一摄取已在细胞和亚细胞水平得到证实。试验证明,俄歇电子的放射生物效应主要取决于它在亚细胞水平的分布,当俄歇电子分布于细胞质或(和)细胞膜时,生物效应主要由低LET引起,而当俄歇电子参入细胞核,特别是和DNA结合时,则具有很高的细胞毒性,RBE值超过1。

自从放射性药物用于显像以来,尽管对于一些细胞具有很高剂量,但无放射性药物导致畸变的报道,一些人也许会争论有无远期流行病学影响,但在这方面是不可能也不值得去做^[15]。

研究¹²⁵I发出俄歇电子引起的损伤也许很有意义,但目前这种放射性药物并未常规用于临床,标记白细胞证明具有明显损伤,但放射剂量和观察效应之间关系仍很复杂,最终放射损伤引起的结果仍然为未知数。

选择何种剂量模式(细胞型还是传统型),应根据放射性药物在细胞内的分布,如果细胞-细胞分布是不均一性或者放射性药物主要位于细胞核,就应该采用特殊的细胞剂量模型,另一方面,在均一性摄取或放射性位于细胞质或细胞膜,传统MIRD模型也可以得到精确结果。

选择何种核素,需结合临床,考虑众多因素,但其中必须明确的是相应细胞的平均吸收剂量。 $^{99}\text{Tc}^m$ 是根据传统MIRD模型选择的临床应用的重要核素之一。很幸运,当考虑到细胞水平平均吸收剂量时,这仍很正确,实际上,它的RBE值仅达1.5,放

放射性药物结合在 DNA,并且是均一性的细胞 细胞型放射性剂量分布。

不管何种核素,细胞和亚细胞的放射性药物分布和药物动力学在进入临床之前必须进行动物试验,甚至在潜在危险性仍未确定情况下,药物放射剂量和剂量分布仍应预测到,必须牢记:理想的放射生物效应是放射性药物分布在细胞核外并且平均分布到整个靶组织的细胞中。

参考文献:

- [1] Howell RW. Radiation spectra for Auger-electron emitting radionuclides report No. 2 of AAPM nuclear medicine task group No. 6 [J]. Med Phys, 1992, 19: 1372-1382.
- [2] Stepanek J, Larsson B, Weinreich R. Auger electron spectra of radionuclides for therapy and diagnostics [J]. Acta Oncol, 1996, 35: 863-868.
- [3] Sastry KSR. Biological effects of Auger emitter iodine-125 [J]. Med Phys, 1992, 19: 1361-1370.
- [4] Narra V R, Howell RW, Harapanhalli RS, et al. Radiotoxicity of some iodine-123, iodine-125 and iodine-131-labeled compounds in mouse tests: implications for radiopharmaceutical design [J]. J Nucl Med, 1992, 33: 2196-2201.
- [5] Faraggi M, Gardin I, Mmoretti JL, et al. Comparison of cellular and conventional dosimetry in assessing self-dose and cross-dose delivered to the cell nucleus by electron emissions of Tc-99m, I-123, In-111, Ga-67 and Tl-201 [J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25: 205-214.
- [6] Hartman T, Lundqvist H, Westlin JE, et al. Radiation doses to the cell nucleus in single cells and cells in micrometastases in targeted therapy with ¹³¹I labeled ligands or antibodies [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(4): 1025-1036.
- [7] Spinelli F, Sare R, Milella M, et al. Technetium-99m

- hexamethylpropylene amine oxime leucocyte scintigraphy in the differential diagnosis of cerebral abscesses [J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(1): 46-49.
- [8] Garcferndez R, Lwasaki I, Acosta F, et al. Scintigraphy with erythrocytes labelled in vitro with ⁹⁹Tc^m compared with ¹¹¹In-octreotide in the detection of carotid glomus [J]. Rev Invest Clin, 2000, 52(1): 25-30.
- [9] Narra V R, Sastry KRS, Goddu SM, et al. Relative biological effectiveness of Tc-99m radio-pharmaceuticals [J]. Med Phys, 1994, 21: 1921-1926.
- [10] de Labriolle-Vayler C, Colas-Linhart N, Sala-Trepat M, et al. Biological consequence of the heterogeneous irradiation of lymphocytes during technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime white blood cells labeling [J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25: 1423-1428.
- [11] Marjorie S, Nicole C, Colas-Linhart, et al. Heterogeneous distribution of technetium-99m-labeled microspheres in rat lungs: microautoradiographic evidence and dosimetric consequences [J]. J Nucl Med, 1997, 38: 650-654.
- [12] Puncher MRB, Blower PJ. Frozen section microautoradiography in the study of radionuclide targeting: application to indium-111-oxime-labeled leucocytes [J]. J Nucl Med, 1995, 36: 499-505.
- [13] Gardin I, Faraggi M, Huc E, et al. Modelling of the relationship between cell dimensions and mean dose delivered to the cell nucleus: application to five radionuclides used in nuclear medicine [J]. Phys Med Biol, 1995, 40: 1001-1014.
- [14] Gardin I, Colas-Linhart N, Petiet A, et al. dosimetry at the cellular level of kupffer cells after technetium-99m-sulphur colloid injection [J]. J Nucl Med, 1992, 33: 380-384.
- [15] Ernst M, Freed M E, Zametkin A J. Health hazards of radiation exposure in the context of brain imaging research: special consideration for children [J]. J Nucl Med, 1998, 39: 689-698.

Cellular dosimetry and biological consequences caused by diagnostic nuclear medicine

GU Xiao-yun

(Department of Nuclear Medicine of Zhongshan Hospital, Fudan University Medical College, Shanghai 200032, China)

Abstract Most radionuclides used for diagnostic imaging emit Auger electrons (technetium-99m, iodine-125, indium-111 and thallium-201), these emit numerous mono-energetic electrons responsible for dose heterogeneity at the cellular level. Radiobiological experiments show that the biological effects of Auger emitters incorporated into DNA can be severe with relative biological effectiveness greater than 1. This report proposes the most appropriate model for dosimetric computations (cellular or conventional) according to the subcellular distribution of radiotracers and discusses the radionuclide of choice and the general strategy used to design new diagnostic radiopharmaceuticals.

Key words cellular dosimetry; radiopharmaceutical; auger electron