

放射性药物研究概况

贺宝强¹, 白晗², 王利娜¹, 和佳¹, 李鑫², 刘慧², 巩江^{3*}, 倪士峰^{2*}

(1. 西北大学化工学院, 陕西西安 710069; 2. 西北大学生命科学学院, 陕西西安 710069; 3. 西藏民族学院医学院, 陕西咸阳 712082)

摘要 在广泛文献检索基础上, 对放射性药物的定义、历史、种类、成分、药理、临床应用及使用注意事项等进行概述, 为全民养生保健提供科学资料。

关键词 放射性药物; 成分; 药理; 临床应用; 注意事项

中图分类号 S13 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2013)23-09539-02

Overview of Research on Radioactive Drugs

HE Bao-qiang et al (School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an, Shaanxi 710069)

Abstract Based on the extensive literature retrieval, the definition, history, classification, composition, pharmacology, clinical applications and health taboo of radioactive drugs were elaborated, so as to provide scientific data for universal health care.

Key words Radioactive drugs; Composition; Pharmacology; Clinical applications; Health taboo

1 放射性药物的简介

放射性药物指含有放射性核素供医学诊断和治疗用的一类特殊药物, 是用于机体内进行医学诊断或治疗的含放射性核素标记的化合物或生物制剂。放射性药品含有放射性核素, 能放射出 α 射线、 β 射线和 γ 射线。

1.1 放射性药物的定义

1.1.1 放射性药品。放射性药品指含一种或几种放射性核素、用于医学诊断或治疗并经卫生部批准, 具有批准文号、质量标准和使用说明书的一类特殊药品。它可以进入市场销售^[1]。

1.1.2 放射性药物。放射性药物指含一种或几种放射性核素、用于医学诊断或治疗并经省、自治区、直辖市卫生行政部门批准的医院制剂。它不可以进入市场, 不能销售^[1]。

1.2 放射性药物的历史 1900年放射性核素被应用于医学。1913年示踪原子法的创建开拓了放射性核素的应用领域。1936年人工制备放射性核素, 并应用于医学。1957年研制的^{99m}Tc-^{99m}Tc发生器被应用于临床。1974年PET的发明促进了短寿命发射正电子的放射性药物的应用。SPECT的应用促进了^{99m}Tc、¹²³I、¹¹¹In放射性药物的进一步发展^[2]。我国在20世纪70年代开始使用放射性核素^[3]。1974年卫生部药政管理局将放射性药品纳入药政管理轨道, 并将放射性药品列为部管药品, 1985年制订了国家放射性药品标准。

1.3 放射性药物的种类 按功能, 分诊断放射性药物和治疗放射性药物; 按发展现状, 分单光子类型和正电子类

型^[4-5]; 按核素, 分³²P、⁵¹Cr、⁶⁷Ga、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、¹³²I、¹³¹Cs、¹³³Xe、¹⁶⁹Yb、¹⁹⁸Au、²⁰³Hg、^{99m}At、^{133m}In。按医疗用途分类, 分为以下几类: ①用于甲状腺疾病的诊断和治疗^[6]; ②用于肺功能检查^[7]; ③用于心脏和大血管血池显像^[8]; ④用于肺肿瘤鉴别诊断^[7]; ⑤用于脑显像^[9]; ⑥用于肾上腺显像^[10]; ⑦用于心肌显像^[11]; ⑧用于肝显像^[12]; ⑨用于治疗皮肤病^[13]; ⑩用于胎盘定位^[14]; ⑪用于红细胞寿命测定^[15]; ⑫用于胃显像^[16]; ⑬用于肾功能检查^[17]; ⑭用于治疗真性红细胞增多症^[18]。

1.4 放射性药物临床应用情况

1.4.1 用于甲状腺疾病的诊断和治疗。SPECT/CT显像将解剖结构和功能信息融合, 为甲状腺癌及其转移灶的精确定位、定性提供可靠依据^[6]。

1.4.2 用于肺肿瘤鉴别诊断。PET是正电子发射计算机断层显像的英文(Positron Emission Tomography)的缩写, 是一种进行功能代谢显像的分子影像学设备。PET检查采用正电子核素作为示踪剂, 通过病灶部位对示踪剂的摄取了解病灶功能代谢状态, 从而对疾病作出正确诊断。PET示踪剂的关键因素是设计和开发各种脑受体显像剂、受体结合肿瘤显像剂和心肌代谢显像剂^[19]。PET显像用来研究体内组织和肿瘤的动力学行为, 为研究人体内分子作用提供高灵敏和特异手段^[8]。PET/CT对肺部孤立性结节的良恶性诊断, 是因为PET的阴性预测值较高, 可达到92%~96%^[7]。

1.4.3 用于脑显像。^{99m}TcN-CPDTC有较高的初始脑摄取和脑/血比值, 初始脑摄取和脑/血比值均要优于^{99m}Tc-HMPAO和^{99m}Tc-ECD^[9]。

1.4.4 用于肾上腺显像。PET/CT图像上肾上腺转移瘤表现与原发肿瘤一样对¹⁸F-FDG放射性核素高摄取。这是因为肾上腺转移瘤与原位肿瘤的放射性药生物活性相似, 与原发肿瘤并存^[10]。

1.4.5 用于心脏和大血管血池显像。用示踪剂^{[13}N]NH₃、^{[15}O]H₂O和⁸²Rb定量测定心肌局部血流量, 可用来评价各种心血管药物改变心肌微循环的效果^[8]。

基金项目 西部资源生物与现代生物技术教育部重点实验室基金(编号: KH09030); 西藏自治区科技厅重大科技专项基金(编号: 20091012); 陕西省教育厅科学研究项目计划(编号: 2010JK862)。

作者简介 贺宝强(1993-), 男, 陕西神木人, 本科生, 专业: 化学工程与工艺。*通讯作者, 巩江, 高级实验师, 硕士, 从事民族药化学与资源学方面的研究, E-mail: flysnow002001@163.com; 倪士峰, 副研究员, 博士, 硕士生导师, 从事中药化学与资源学方面的研究, E-mail: nsfstone@126.com。

收稿日期 2013-07-10

1.4.6 用于心肌显像。 ^{99m}Tc -MIBI 通过静脉注射后被被动扩散机制进入心肌细胞,通过主动转运机制浓聚于线粒体中,可反映冠状动脉血流和心肌活力^[11]。 ^{99m}Tc -N-NOET 心肌灌注显像诊断冠心病的敏感性为 81%,特异性 8%,阳性预测值为 91%,阴性预测值为 74%,预测准确性为 83%^[20]。

1.4.7 用于肝显像。 ^{18}F -FDGPET 在 HCC 的诊断中主要利用 ^{18}F -FDG 被肿瘤细胞摄取,在磷酸己糖激酶的作用下形成 ^{18}F -FDG-6 磷酸,经 PET 显像就显示出 FDG 摄取增强^[12]。

1.4.8 抗神经精神病药物治疗。PET-CT 神经系统显像剂主要分为 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 和 ^{15}O 标记的放射性药物四类^[21]。 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖是一广谱的 PET 显像剂^[22]。抗神经精神病药物大多数是神经受体的激动剂或抑制剂,将正电子核素标记神经受体的配体引入体内,用 PET 测定^[8]。PET/CT 神经系统检查的正电子放射性药物主要反映脑血流和脑能量代谢^[23]。

1.4.9 基因药物治疗。正电子药物在肿瘤基因表达检测或调控的研究方面,主要报告基因表达和体内组织杂交^[24]。PET 显像为解决基因表达的临床监测问题提供了可能性^[8]。放射性核素标记的核苷类似药物可用于监测基因治疗的疗效^[25]。

1.4.10 皮肤病治疗。I、II级放射性皮肤损伤防护采用具有清热解毒、消炎止痛作用的药物制剂;III、IV级放射性皮肤损伤防治采用具有活血化瘀、促进局部新陈代谢作用的药物制剂^[13]。

1.4.11 妊娠治疗。放射治疗涉及妊娠女性的骨盆会对胎儿造成严重后果。在进行射线照射之前,应对育龄女性患者进行评估,确定谁怀孕或可能怀孕^[14]。孕妇在怀孕期间使用放射性药物可能会导致胎儿畸形发育^[26]。

2 放射性药物的成分

2.1 $^{99m}\text{Tc}/^{118}\text{Re}$ 放射性药物的成分 ^{99m}Tc 释放出低能射线,拥有较短的半衰期^[27]。 ^{118}Re 有非常优良的核性质,放射出最大能量为 2.1 MeV 的 β 射线,组织平均射程约为 2.2 mm;同时,伴随适于显像的 155 keV 的 γ 射线,半衰期为 16.9 h^[28]。

2.2 PET 放射性药物的成分 PET 显像是用正电子的放射性核素如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 等,通过有机合成或无机反应制备各种显像剂。显像剂在衰变过程中发射带正电荷的电子,正电子与周围物质中的电子相互作用^[8]。

3 放射性药物的药理

3.1 $^{99m}\text{Tc}/^{118}\text{Re}$ 放射性药物的药理 ^{99m}Tc 释放低能 γ 射线,拥有较短的半衰期和很好的显像分辨率,辐射损伤小且廉价^[27]。 ^{99}Mo 是 β 衰变核素,半衰期 66.02 h,产生的子体放射性核素 ^{99m}Tc , ^{99m}Tc 发射 γ 射线回到基态^[29]。 ^{118}Re 可放射能量为 2.11 MeV 的 β 射线,组织平均射程约 2.2 mm,同时伴随适于显像的 155 keV 的 γ 射线,半衰期为 16.9 h,可防止高能量的 β 射线对骨髓等正常组织可能引起的损伤^[28]。

3.2 PET 放射性药物的药理 采用探测线路测 (PET 技术) 光子,测量空间分辨率好、灵敏度高,不受组织厚度的影响,

使得 PET 有高的空间分辨率^[30]。PET 成像采用成对的互成 180° 排列并加符合线路组成的环形结构探头,所有探头组成 360 度的多层圆环,在体外探测示踪剂所产生的淹没辐射的光子^[8]。

4 养生保健价值

4.1 内分泌系统 PET/CT 技术融合了对解剖和功能的诊断,可精确诊断肾上腺的疾病^[31]。 ^{99m}Tc 核素应用于 SPECT 显像可鉴别甲状腺结节^[32]。 ^{99m}Tc 常作为甲状腺显像的显像剂,是因为对甲状腺辐射剂量较小^[33]。

4.2 呼吸系统 ^{18}F -FDJPET/CT 结合胸部屏气螺旋 CT 对肺结节的诊断具有很高的灵敏度、特异度和准确率,可提高对肺结节的诊断和鉴别诊断能力^[34]。

4.3 消化系统 PET/CT 检查结合 PET 的功能检查和 CT 的解剖学检查的优势,将代谢图像与精确的解剖位置配准^[35]。

4.4 泌尿系统 PET 和 PET/CT 应用于前列腺癌的诊断,目前的研究主要都是针对胆碱-PET 的研究, ^{11}C -胆碱和 F-FCH 已经用于前列腺癌的分期, ^{18}F -氟化物用来检测前列腺癌骨转移灶的研究也有了不错的结果^[36]。

4.5 神经系统 PET 可用于检查非中枢神经系统药物潜在的中枢神经系统副作用。例如,氟喹诺酮类是一类新型抗生素,对主要的细菌酶和脱氧核苷酸促旋酶均有抑制作用,且对中枢神经系统有副作用^[8]。

5 放射性药物的使用注意事项

核管理委员会 (NRC) 修改规定,允许 NRC 授权为“体内”诊断使用分发包含一个微居里的放射性碳 14 尿素对任何人的药物^[37]。从事临床核医学的工作人员应有高度的工作责任心,应熟悉和掌握有关放射性核素的基本知识并严格遵守放射性药品的登记、保管、使用制度。操作人员要严格遵守无菌操作技术进行放射性药物的制备。标记用的器械、工具不得随意放置,以防污染。对于各种资料、图片,应建立完整的保管登记制度。实验室内严禁吸烟、饮水和进食,禁止闲杂人员随便进入。放射性药品开瓶、稀释、分装时工作人员要穿隔离衣、戴口罩、帽子、胶皮手套、防护眼镜等用品,并且应在铅、砖、铅玻璃防护屏后进行。开瓶应在通风橱内进行,开瓶前应按说明书核对放射性药物的标签,然后将放射源置于通风橱内,开瓶要仔细,勿用力过猛,以防打碎玻璃容器,造成污染。稀释与分装放射性药物前,应仔细核对说明书的项目,稀释口服液可用蒸馏水,静脉注射剂用无菌生理盐水。分装放射性药品时,应在铺有吸水纸的搪瓷盘内进行,不要直接在工作台上操作,应适当地区分放射性药品和相应的放射性药物,未经药典收载和严格的放射药物检验,则不可当作放射性药物使用^[38]。

6 小结与展望

鉴于放射性药物对人类疾病的帮助和对人类生活的影响,我们应合理地应用并完善放射性药物的使用方法,进一步研究放射性药物的其他功能。

- solanacearum Isolate From Physic Nut (*Jatropha curcas*) To Several Kinds of Plants [D]. Malang: University Brawijaya, 2008.
- [6] OEPP/EPP. PM 7/21 (1), a diagnostic protocol for *Ralstonia solanacearum* [J]. Bulletin OEPP/EPP Bulletin, 2004, 34: 173 - 178.
- [7] YULIANTI T, HIDAYAH N, SUHARA C, et al. Penyakit Layu Bakteri Tanaman Jarak Pagar [J]. InfoTek Jarak Pagar, 2006, 1(7): 27.
- [8] 胡会然, 孙英成, 陈放, 等. 麻疯树枯萎病病原菌分离鉴定及室内药剂筛选 [J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2009, 46(6): 1823 - 1827.
- [9] 吴跃开, 欧国腾, 朱秀娥, 等. 麻疯树根腐病的病原鉴定 [J]. 安徽农业科学, 2011, 39(28): 17305 - 17307.
- [10] PEREIRA O L, DUTRA D C, DIAS L A S. Lasiodiplodia theobromae is the causal agent of a damaging root and collar rot disease on the biofuel plant *Jatropha curcas* in Brazil [J]. Australasian Plant Disease Notes, 2009, 4: 120 - 123.
- [11] STEVENSON W R, LORIA R, FRANC G D, et al. Compendium of Potato Diseases [M]. 2nd Ed. St. Paul, MN: APS Press, 2001.
- [12] SHEW H D, LUCAS G B. Compendium of Tobacco Diseases [M]. St. Paul, MN: APS Press, 1991.
- [13] FRENCH E B, GUTARRA L, ALEY P, et al. Culture media for *Ralstonia solanacearum* isolation, identification, and maintenance [J]. Fitopatologia, 1995, 30(3): 126 - 130.
- [14] BUDDENHAGEN I W, SEQUEIRA L, KELMAN A. Designation of races of *Pseudomonas solanacearum* [J]. Phytopathology, 1962, 52: 726.
- [15] HE L Y, SEQUIERA L, KELMAN A. Characteristics of strains of *Pseudomonas solanacearum* from China [J]. Plant Disease, 1983, 67: 1357 - 1361.
- [16] JI P, MOMOL T M, OLSON S M, et al. New tactics for bacterial wilt management on tomatoes in the Southern US [J]. Acta Horticulturae, 2005, 695: 153 - 160.
- [17] AGRIOS G N. Plant Pathology [M]. 4th Edition. San Diego, CA: Academic Press, 1997.
- [18] HIDAYAH N, YULIANTI T. Development of Bacterial Wilt of Physic Nuts (*Jatropha curcas* L.) in Muktiharjo Experimental Station [C] // Prosiding Lokakarya Nasional-III Inovasi Teknologi Jarak Pagar Untuk Mendukung Program Desa Mandiri Energi. Balai Penelitian Tanaman Tembakau dan Serat, 2007: 308 - 312.
- [19] HIDAYAH N, YULIANTI T. The Role of Wound Protector Due To Pruning Practice On Bacterial Wilt Development [C] // Prosiding Lokakarya Nasional-V Inovasi Teknologi dan Cluster Pioneer Menuju DME Berbasis Jarak Pagar. Balai Penelitian Tanaman Tembakau dan Serat, 2010: 222 - 225.
- [20] HAYWARD A C. Biology and epidemiology of bacterial wilt caused by *Pseudomonas solanacearum* [J]. Annu Rev Phytopathol, 1991, 29: 65 - 87.
- [21] 李鹏, 吴毅毅, 毛自朝, 等. 青枯劳尔氏菌在不同植物根际土中动态变化 [J]. 江苏农业科学, 2012(40): 110 - 112.
- [22] 李鹏, 吴毅毅, 毛自朝, 等. 青枯劳尔氏菌潜在新寄主鉴定与青枯病防治策略的思考 [J]. 中国农学通报, 2013, 29(6): 199 - 202.

(上接第 9540 页)

参考文献

- [1] 夏振民. 放射性药物的质量控制和管理 [J]. 中华核医学杂志, 1997 (1): 10 - 12.
- [2] 马崇智. 体内放射性药物的发展 [J]. 同位素, 1992, 5(3): 167 - 192.
- [3] 罗顺中, 蒋树斌, 魏洪源. 国内放射性药物研究状况 [J]. 高科技与产业化, 2006(4): 52 - 53.
- [4] 张雪娇, 万钧力. 单光子探测器的发展与应用 [J]. 激光杂志, 2007, 28(5): 13 - 15.
- [5] 晁月盛, 张艳辉. 正电子湮没技术原理及应用 [J]. 材料与冶金学报, 2007, 6(3): 235 - 240.
- [6] 龙亚红, 丁勇, 方毅. SPECT/CT 同机融合显像对分化型甲状腺癌转移灶诊治的增益价值 [J]. 中国医学影像学杂志, 2012(10): 782 - 785.
- [7] 宋伟安, 周乃康. PET 显像技术在肺癌治疗中的应用 [J]. 海军总医院学报, 2011, 24(3): 177 - 179.
- [8] 唐刚华. 正电子断层显像与新药的研究 [J]. 药科学报, 2001, 36(6): 470 - 474.
- [9] 张俊波, 王学斌. 一种新型脑灌注显像剂 ^{99m}Tc -CPDTC 的制备及生物分布 [J]. 高等学校化学学报, 2001, 22(7): 1905 - 1907.
- [10] 陈玲军, 王康, 银小辉, 等. 肾上腺转移瘤的 PET/CT 诊断及鉴别诊断 [J]. 现代医用影像学, 2012(1): 20 - 23.
- [11] 段华新, 梁昌华, 邓豪余, 等. ^{99m}Tc -MIBI 心肌灌注断层显像监测蒽环类药物的心脏毒性 [J]. 湖南医科大学学报, 2003, 28(2): 167 - 170.
- [12] 周益龙, 邵冰峰, 施冬辉, 等. 肝细胞肝癌 PET-CT 显像与肿瘤病理分级的相关性研究 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2012, 32(5): 391 - 393.
- [13] 李晓梅, 谢燕萍, 谌永毅. 放射性皮肤损伤的防护现状 [J]. 肿瘤药学, 2012, 2(5): 332 - 336.
- [14] 姚家祥. 妊娠与医疗照射 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003 (12): 31 - 48.
- [15] 张圣明, 李建华, 鲁琦喆, 等. 慢性再生障碍性贫血患者红细胞寿命测定冷冻蚀刻电子显微镜观察 [J]. 中华物理医学杂志, 1996(1): 190 - 190.
- [16] 吕寅臣, 李慧娥, 孙兰芝, 等. ^{99m}Tc 胃显像的研究 [J]. 临床医学影像杂志, 1992(3): 144 - 145.
- [17] 赵金坤, 白仁驹, 孙浩然. MRI 在肾功能检查中的应用 [J]. 国外医学 (临床放射学分册), 2006(1): 59 - 63.
- [18] 晏季贤, 陈扣珍. ^{32}P 内照射治疗真性红细胞增多症 [J]. 蚌埠医学院学报, 2001(1): 58 - 58.
- [19] ZENG H H, ZHANG H B. Domestic Advances in Brain, Heart, and Tumor Radioactive Diagnosis Drugs [J]. Progress in Chemistry, 2011, 23(7): 1485 - 1492.
- [20] 田月琴, 张万春, 袁克非, 等. 钨-氮-氮欧乙替心肌灌注显像对冠心病的诊断评价 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 248 - 250.
- [21] 李英华, 关锋, 代玉银, 等. 正电子放射性药物在神经系统疾病诊断中的应用进展 [J]. 吉林大学学报, 2010, 36(4): 817 - 820.
- [22] 李彪, 朱承谦. 正电子放射性药物的临床应用与进展 [J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(2): 93 - 95.
- [23] 周克杨, 勤向燕. 正电子放射性药物的现状与进展 [J]. 西南军医, 2005, 7(2): 47 - 48.
- [24] 李国雄, 杨秀蓉. 正电子药物 PET 显像原理及其在肿瘤诊断中的应用 [J]. 华南国防医学杂志, 2010, 24(3): 237 - 240.
- [25] 张宝石, 周乃康, 张锦明, 等. PET 示踪剂的临床应用及研究进展 [J]. 中国医药导刊, 2011, 13(2): 234 - 237.
- [26] MICHAEL B, ANDREAS O. The legal standards for the radioactive or non radioactive drugs research and approval in the European Community and in Germany after the thalidomide catastrophe [J]. Hellenic Journal of Nuclear Medicine, 2010, 13(1): 45 - 51.
- [27] 冯翠兰, 王谋华, 成康民, 等. ^{99m}Tc 放射性药物中的配位化学 [J]. 化学进展, 2006, 18(12): 1616 - 1625.
- [28] 张秀利, 张春富, 李俊玲, 等. ^{188}Re 标记多肽的研究进展 [J]. 核技术, 2002, 25(7): 587 - 592.
- [29] 刘东华. 单光子发射型计算机断层成像 [J]. 大学物理, 2005, 24(11): 45 - 47.
- [30] 张锦明, 田嘉禾, 刘伯里. 影响 PET 放射性药物 ^{11}C 甲基化因素 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2006, 30(5): 271 - 274.
- [31] 潘锋, 胡卫列, 尹吉林. PET/CT 在肾上腺疾病诊断中的应用 [J]. 广东医学, 2007(8): 1356 - 1358.
- [32] 杨中, 凌华毓, 陈霞. 彩色多普勒超声与 ^{99m}Tc 核素 SPECT 显像鉴别良恶性甲状腺结节的价值分析 [J]. 医学影像学杂志, 2012, 22(10): 1652 - 1655.
- [33] 谭晓丹, 彭盛梅, 韦智晓, 等. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 甲状腺显像在诊断儿童异位甲状腺中的临床价值 [J]. 广东医科大学学报, 2012(3): 397 - 398.
- [34] 刘瑛, 吴宁, 郑容, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 结合胸部屏气螺旋 CT 对肺结节的诊断价值 [J]. 中国医学影像学杂志, 2010(1): 18 - 21.
- [35] 刘理慧, 朱仁娟, 黄倩, 等. 胃肠道准备对 PET/CT 图像质量的影响 [J]. 医学影像学杂志, 2006, 16(12): 1291 - 1293.
- [36] 张涛, 耿和. PET 和 PET/CT 检查在前列腺癌中的应用 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2009, 14(6): 477 - 479.
- [37] ANONYMOUS. Exempt distribution of a radioactive drug containing one microcurie of carbon - 14 urea—NRC. Final rule [J]. Federal Register, 1997, 62(231): 34 - 40.
- [38] 钟健国, 夏振民, 王思理. 美国 PET 放射性药物的生产和质量控制管理 [J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 1999, 22(5): 198 - 202.