

放射性药物简介

杨文江 刘宇

(中国科学院高能物理研究所,北京市射线成像技术与装备工程技术研究中心 100049)

放射性药物作为现代核医学的基础,在心血管疾病、中枢神经系统疾病、肿瘤等多种疾病的诊断、治疗方面发挥着不可替代的作用。本文将简单地介绍放射性药物发展的历史,及其在临床中的应用。

1896年安东尼·亨利·贝克勒尔(Antoine Henri Becquerel)发现了铀发出的未知的“射线”,1897年居里夫人(Marie Curie)将其称为“放射性”。两人也因发现天然放射性而获得1903年的诺贝尔物理学奖。此后核技术也随着科技的发展,在不同领域中得到广泛的应用。

医学是核技术应用的重要领域之一。除了我们熟知的X射线造影、CT、放疗之外,核医学也是现代医学的重要组成部分。核医学是放射性核素在医学中的应用。核医学利用了放射性核素的特点,和它的稳定同位素相比,具有相同的化学性质、不同的物理性质。放射性核素会自发地产生放射性衰变,并同时发射出粒子或者射线。利用其发射的不同射线性质,实现疾病的诊断和治疗。这些含有放射性核素的物质被称为“放射性药物”,是核医学的基础,也是核医学区别于其他核技术应用的最基本的特征。

1911年,一位在英国曼彻斯特大学卢瑟福实验室工作的博士后,怀疑公寓的女房东总是把剩肉当作新鲜的给他吃。在女房东多次否认之后,这位年轻的博士在一天晚上,向剩饭中加入了一小撮他正在研究的物质铅-210(^{210}Pb)。几天后,他拿出了实验室测量放射性的仪器测量刚端上来的“新鲜”的饭菜,发现食物中仍存在放射性物质,证实了女房东提供了剩饭。这位年轻的博士,就是乔治·德·赫维西(George de Hevesy)。1924年,赫维西进行了首次

活体动物体内放射性示踪研究,使用铋-210(^{210}Bi)来跟踪含铋抗梅毒药物在兔子体内的代谢循环,并首次描述了放射性示踪的原理,这是利用放射性核素研究稳定原子和分子行为的基础。赫维西也因这一发现获得了1943年的诺贝尔奖,被称为“核医学之父”。放射性药物正是利用这一示踪原理,在加入化学量极低的放射性核素,不改变物质本身的生物效应的情况下,通过发出的射线,实现诊断或者治疗。

1934年,居里夫人的女儿伊雷娜·约里奥-居里(Irène Joliot-Curie)和女婿让·弗雷德里克·约里奥-居里(Frédéric Joliot-Curie)用钋的 α 射线轰击铝箔。发现轰击结束并移走 α 射线源后,铝箔上仍有残余的放射性,且强度也随时间按指数规律下降。这种放射性是由 α 粒子打在铝-27(^{27}Al)上发出一个中子而形成磷-30(^{30}P),磷-30衰变发射正电子而形成的。实际上,他们已经发现了一种新的放射性核素磷-30。利用相同的方法,通过轰击硼得到了半衰期只有10分钟的氮-13(^{13}N)。约里奥-居里夫妇因人工放射性方面的贡献,获得了1935年的诺贝尔化学奖,这项工作为现代的核医学和放射性药物化学奠定了基础。

同样在20世纪30年代,欧内斯特·劳伦斯(Ernest Orlando Lawrence)在加州大学伯克利分校研发了第一台回旋加速器。虽然加速器是为了物理实验而开发的,实际上劳伦斯也在用回旋加速器产生人造放射性,巧合的是,由于实验室中加速器的开关同时也控制着测量放射性的盖格计数器,导致他没有注意到实验结束后残余的辐射。1938年,伯克利的约翰·利文古德(John Livingood)和格伦·

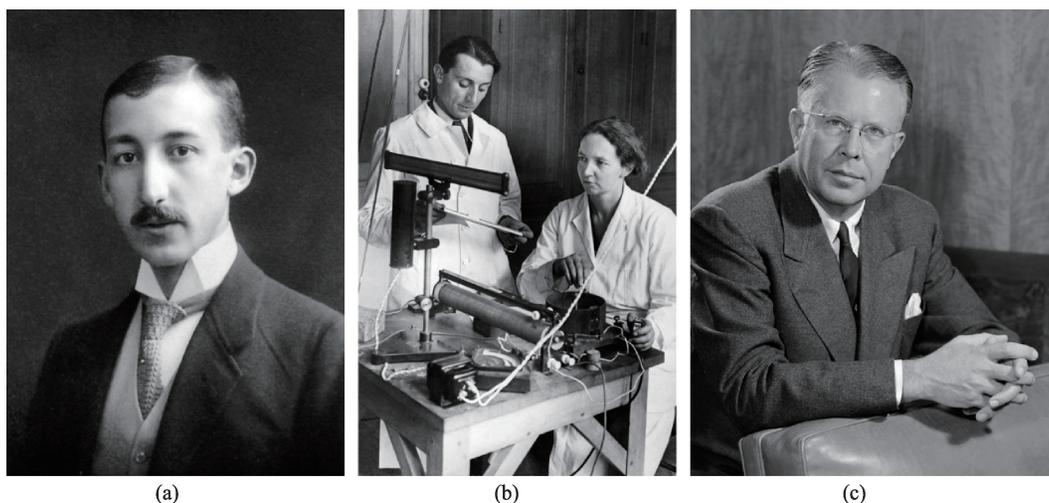


图1 乔治·德·赫维西(a), 弗雷德里克·伊雷娜·约里奥-居里夫妇(b), 欧内斯特·劳伦斯(c)
他们的贡献为放射性药物的发展奠定了基础

西博格(Glenn Seaborg)利用回旋加速器轰击铀发现了碘-131。埃米利奥·塞格雷(Emilio Segrè)和格伦·西博格(Glenn Seaborg)利用加速器轰击钼发现了铈-99 m(^{99m}Tc)。这些研究为加速器生产放射性核素,并应用于核医学影像奠定了基础。欧内斯特·劳伦斯也在1939年获得了诺贝尔物理学奖,以表彰他发明了回旋加速器,以及应用加速器取得的成果,特别是在人工放射性元素方面的贡献。

第二次世界大战之后,更多的核化学及放射化学的成果被应用于和平领域。一些曼哈顿计划中原本用于生产武器级铀和钚的核反应堆被用来制造医用的放射性核素,如橡树岭国家实验室1946年开始生产碘-131,用于甲状腺癌的治疗。随着核医学正电子发射计算机断层成像(Positron Emission Computed Tomography, PET)、单光子发射计算机断层成像(Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT)技术,以及成像设备的发展,到了20世纪70年代,核医学正式成为医学专业学科。放射性药物的发展也进入新的领域,出现了铈-99 m药物及氟-18脱氧葡萄糖2个里程碑式的成果。

布鲁克海文国家实验室的沃尔特·塔克(Walter Tucker)和玛格丽特·格林(Margaret Greene)在1960年研发了第一台钼铈发生器,它是从长半衰期母体核素钼-99中分离出短半衰期子体核素铈-99 m的

装置。铈-99 m具有优良的核素性质,合适的半衰期(6 h)和射线能量(140 keV),使得其具备应用于临床诊断的潜力。直到1970年威廉·埃克尔曼(William Eckelman)发现,使用氯化亚锡作为还原剂,可以实现铈-99 m对人红细胞的标记,还开发了一种快速标记红细胞的方法,并把这种方法称为“即时标记药盒”(instant kits)。此后铈-99 m化学及药物得到迅速的发展,出现了各种用于连接生物活性分子并实现铈-99 m标记的双功能连接剂,以及用于肾脏成像的 ^{99m}Tc -DTPA、用于骨骼成像的 ^{99m}Tc -MDP、用于心肌成像的 ^{99m}Tc -MIBI等药物。

1975年,当时在布鲁克海文国家实验室做博士后研究的井户达雄(Tatsuo Ido)利用回旋加速器生产的氟-18气体(^{18}F)和三-O-乙酰基-D-葡萄糖烯糖反应,经过2小时,第一次制备了氟-18-脱氧葡萄糖(^{18}F FDG)。 ^{18}F FDG是葡萄糖的类似物,与葡萄糖相比,在2位的羟基被氟取代。因此,在被细胞摄取并被己糖激酶磷酸化后,由于2位被氟取代,无法像普通的葡萄糖一样进一步进行代谢,从而滞留在细胞中,并逐渐积累。正是利用这一特点,可以实现对葡萄糖代谢高的区域,如肿瘤细胞、心肌、脑等组织进行PET成像。由于当时距离布鲁克海文国家实验室最近的PET成像设备在费城,且氟-18的半衰期只有110分钟,因此1976年,布鲁克海文国家

实验室制备的 ^{18}F FDG用一架四人小飞机运送到费城机场,再由医院救护车运送到宾夕法尼亚大学,进行了首次人体成像研究,并获得了大脑中摄取 ^{18}F FDG的图像。1986年库尔特·哈马赫(Kurt Hamacher)开发了一种更为可靠的 ^{18}F FDG制备方法,利用保护的葡萄糖衍生物与氟-18氟化物通过亲核取代的方法,成功地在50分钟内完成制备,并得到超过50%的产率。这种制备方法与之前的氟-18氟气的亲电反应相比,不需要添加稳定的氟-19,具有更高的比活度,且易于自动化。这种方法一直应用至今,并不断得到改善。现阶段医院和药物生产企业,利用自动合成装置,可以在30分钟内完成 ^{18}F FDG的制备,产率大于70%。

放射性药物按照其应用方向可以分为诊断性放射性药物和治疗性放射性药物。诊断性的放射性药物一般是利用发射正电子或者 γ 射线的核素标记的生物活性分子。利用放射性核素的示踪,显示药物在体内的功能和代谢过程,并结合核医学影像设备,对疾病生理及病理过程进行无损、快速、动态成像,实现对疾病的早期诊断、鉴别及指导治疗方

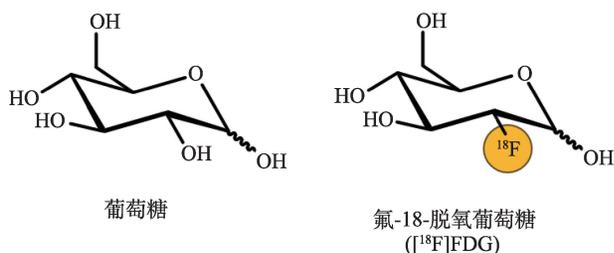


图2 葡萄糖和氟-18-脱氧葡萄糖(^{18}F FDG)的化学结构式。与葡萄糖相比, ^{18}F FDG在2位的羟基被氟取代

案等目的。诊断用放射性药物使用的化学量极低,至纳摩尔级,且一般单次使用,不会产生药理作用,具有很高的安全性;由于人体基本没有放射性,所以当放射性药物进入人体内,可明显地与天然的生物分子分开,可提供超高对比度。而其他影像手段,如CT等,体内的所有组织都会产生信号,是利用不同组织之间信号强度差异提供图像对比度;此外由于放射性药物中的每个分子理论上都可以被检测到,从而为成像提供超高的灵敏度。

诊断用放射性药物根据其发射的射线类型,又可以分为单光子放射性药物及正电子放射性药物。前者所用的放射性核素仅发射合适能量范围内的 γ 射线(100~300 keV),并通过SPECT成像设备进行显像。常用的核素包括锝-99 m、镅-111、碘-123等,其中锝-99 m是首选的核素, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的药物众多,约占目前全部放射性药物的近70%。正电子放射性药物所用核素最好只发射 β^+ 粒子,通过正电子在体内与电子湮灭,产生的方向相反(180度)的一对511 keV的光子,并通过PET成像设备进行显像。常见的核素包括氟-18、碳-11、氮-13、氧-15等,这些大多是组成生物体的元素。还包括一些金属核素铜-64、镓-68等。现阶段的正电子放射性药物中,氟-18是首选核素, ^{18}F 标记的药物在临床中的使用量超过全部正电子放射性药物用量的90%。

单光子放射性药物中, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的药物种类众多,覆盖了骨、肝脏、胆、肾脏、脾、肺、心肌、胃、脑等不同组织的成像应用。临床使用最多的是锝[$^{99\text{m}}\text{Tc}$]亚甲基二膦酸盐注射液($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP),该药物的结构

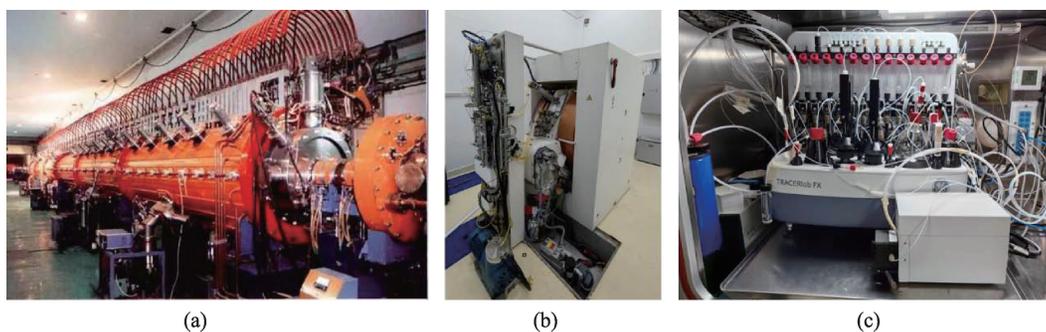


图3 用于放射性核素制备的直线加速器(a)及小型回旋加速器(b),用于放射性药物制备的自动合成装置(c)

中含有机的P-C-P键,可与骨骼无机盐成分羟基磷灰石进行交换、吸附,并于骨骼有机成分相结合,从而实现骨骼的成像。临床上 ^{99m}Tc -MDP广泛应用于转移性骨肿瘤的诊断、原发性骨肿瘤及其他骨相关疾病的诊断。另一种常用的药物锝 ^{99m}Tc 甲氧基异丁基异腈注射液(^{99m}Tc -MIBI)是脂溶性、带正电荷的小分子药物,其可以通过被动扩散的方式进入心肌细胞的线粒体,进而滞留在细胞内。其心肌细胞的摄取量与冠状动脉血流量成正比,因此可以实现心肌缺血部位、程度、范围的判断,以及心肌细胞活性的评估。在中枢神经系统方面,锝 ^{99m}Tc 双半胱氨酸(^{99m}Tc -ECD)的脑血流灌注成像,可用于癫痫等疾病的诊断;锝 ^{99m}Tc 半乳糖基人血清白蛋白(^{99m}Tc -GSA)是以肝脏实质细胞膜表面的去唾液酸糖蛋白受体为靶点的药物,其可以对肝脏的功能和储备功能进行定量评估,帮助肝癌、肝脏切除手术方案的优化;锝 ^{99m}Tc 喷替酸盐注射液(^{99m}Tc -DT-PA)可用于肾脏动态成像,通过连续的扫描得到肾脏的时间-放射性曲线(time-activity curve, TAC),可用于肾脏血流、功能、上尿路通畅性进行定性及定量分析;锝 ^{99m}Tc 聚合人血清白蛋白(^{99m}Tc -MAA)是直径为10~60 μm 的颗粒,通过静脉注射后,会嵌在肺部毛细血管中,局部的颗粒数量与血流成正比,因此可用于肺栓塞的诊断和治疗监测;锝 ^{99m}Tc 硫胶体(^{99m}Tc -sulfur colloid)颗粒直径在100~1000 nm,局部注射后,不能透过毛细血管进入血液,而是经毛细淋巴管吸收后流向各级淋巴结处,可以实现对前哨淋巴结进行成像,帮助术中活检,决策实行区域淋巴清扫;在肿瘤成像方面,锝 ^{99m}Tc 甲氧基异丁基异腈注射液(^{99m}Tc -MIBI)可反映肿瘤细胞线粒体功能,可用于乳腺癌、原发性肺癌等肿瘤的鉴别诊断。除了上述众多的锝药物外,其他常见的单光子药物包括:用于帕金森病鉴别的多巴胺转运体(DAT)为靶点的碘 ^{123}I 氟潘(^{123}I -FP-CIT);用于嗜铬细胞瘤及神经母细胞瘤的间碘 ^{123}I 苜蓿(^{123}I -MIBG);用于软组织肿瘤显像的枸橼酸镓 ^{67}Ga (^{67}Ga -Citrate);用于心肌灌注的氯化亚铊 ^{201}Tl

(^{201}Tl chloride)等。

正电子放射性药物近几年发展迅速,除 ^{18}F FDG外,广泛地用于各类肿瘤的诊断、分期、良恶性鉴别、疗效检测,以及存活心肌评估、癫痫病灶的定位、阿尔茨海默症(AD)的鉴别等。从2012年至今,美国FDA批准了15个新的放射性药物,正电子放射性药物有12个,占80%。其中针对阿尔茨海默症有四种,包括以 β -淀粉样蛋白(A β)为靶点的氟 ^{18}F 比他班(Florbetaben, ^{18}F -AV1)、氟 ^{18}F 洛贝平(Florbetapir, ^{18}F -AV45)、氟 ^{18}F 美他酚(Flutemetamol, ^{18}F -PIB),以及以tau蛋白为靶点的苯并咪唑啉啶衍生物氟 ^{18}F 妥西吡(Flortaucipir, ^{18}F -AV1451)。A β 斑块与tau蛋白是AD重要的病理特征,这些放射性药物的出现,为AD的诊断、鉴别、发病机制研究以及新药开发提供了重要的工具。此外还有三种生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)靶向的放射性药物,镓-68标记的 ^{68}Ga -DOTATATE、 ^{68}Ga -DOTATOC,以及铜-64标记的 ^{64}Cu -DOTATATE。这三种都是结构类似的多肽类药物,通过在多肽分子的末端引入可用于金属螯合的四氮杂环DOTA,使其可以与金属放射性核素 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 等形成稳定的配合物,实现放射性标记。这三种多肽类的药物对神经内分泌肿瘤诊断的灵敏度和特异性都在90%以上,明显优于传统的影像学检查。并且显像的结果改变了50%~60%的神经内分泌肿瘤患者的治疗策略,体现了重要的临床价值。近几年另一类针对前列腺特异性膜抗原(Prostate-specific membrane antigen, PSMA)为靶点的放射性药物成为新的热点和明星。2020年到2023年,三种小分子药物 ^{68}Ga -PSMA-11、 ^{18}F -DCFPyL (piflufolastat)、 ^{18}F -flotufolastat先后被批准上市,用于前列腺癌的定位、分期以及复发性前列腺癌的监测。

治疗性的放射性药物是利用发射 α 粒子、 β 粒子或俄歇电子的核素标记的药物。这些药物将放射性核素靶向运输到病变组织或者细胞,利用射线辐射引起生物学效应,达到治疗目的。与传统的化疗药物相比,放射性药物不受靶点上药物生化作用的

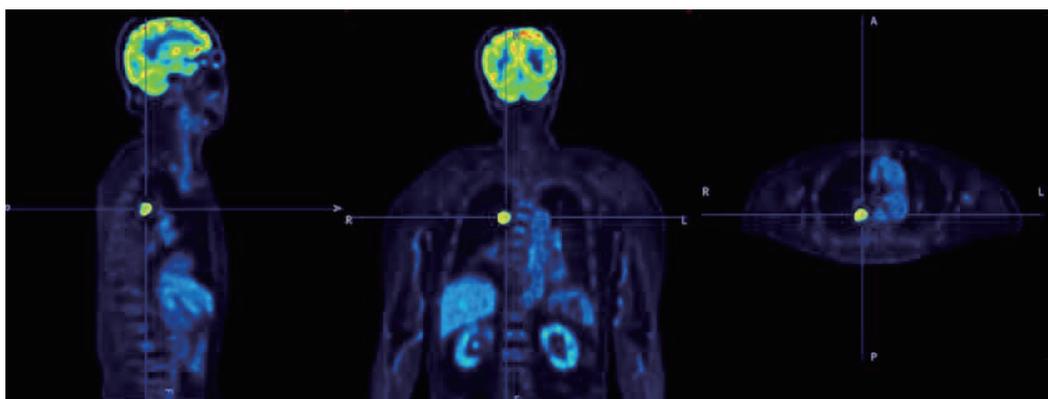


图4 肺癌病人氟-18-脱氧葡萄糖(^{18}F FDG)的PET断层成像结果。可以清晰地看到葡萄糖高代谢的肿瘤病灶

限制,更容易在目标区域达到有效治疗剂量。由于注射的化学剂量较低,放射性药物也不会像传统大剂量化疗药物一样,产生非特异性的脱靶效应。与传统外照射的放疗相比,具有分子靶向能力的放射性药物,可以选择性地将辐射的能量传递到目标区域,减少正常组织中剂量。当然放射性药物治疗也存在一些问题,如一些非特异性组织的摄取以及在一些代谢器官中的蓄积产生毒性,会限制对放射性药物的使用剂量。

治疗用的放射药物根据射线类型,可以分为 α 核素治疗药物、 β 核素治疗药物、俄歇电子(Auger electron)核素治疗药物。它们通过直接电离或间接形成自由基的方式诱导靶细胞DNA的损伤,达到杀死细胞的作用。 α 粒子核素发射带正电的 α 粒子($^4\text{He}^{2+}$),具有较高的传能线密度(linear energy transfer, LET)($\sim 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$),在生物组织中的穿透能力较低($50\sim 100 \mu\text{m}$),相当于几个细胞直径的范围。常见的 α 核素包括:钍-225(^{225}Ac)、铋-213(^{213}Bi)、镭-223(^{223}Ra)等; β 粒子核素发射带负电的高能电子(β^-),具有较低的LET($\sim 0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$),与 α 核素相比,其在组织中的穿透能力更强,可达到几个毫米,能量可以沉积到更多的细胞核内($10\sim 1000$)。常见的 β 核素包括:镥-177(^{177}Lu)、钇-90(^{90}Y)、碘-131(^{131}I)等;俄歇电子核素是通过电子俘获或内转换,发射低能俄歇电子,具有相对较高的LET($4\sim 26 \text{ keV}/\mu\text{m}$),能量沉积在极小的范围内($2\sim 500 \text{ nm}$),往往需要靠近细胞核DNA才能起到杀伤效果。常见的俄歇电子核素包

括:碘-125(^{125}I)等。

碘-131是目前应用最为广泛的 β 核素治疗药物,由于游离的碘可以被甲状腺特异性地吸收,碘 ^{131}I 化钠可以用于治疗甲状腺功能亢进症和分化型甲状腺癌,特别对远端转移、肿瘤局部明显浸润、病灶切除不全的甲状腺癌有显著的治疗效果。氯化锶(^{89}Sr)可直接用于恶性肿瘤的骨转移。由于锶与钙的性质类似,注射后会选择性地在骨中浓集,以磷酸锶的形式沉积在骨中,在骨转移灶的浓度明显高于正常骨。镥-177是近十年研究最热门的 β 治疗核素,其具有合适的半衰期(6.64天),只发射 β 射线。2018年,美国FDA批准了镥-177标记的生长抑素受体靶向的多肽, ^{177}Lu -DOTATATE,用于治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤。并且与诊断药物 ^{68}Ga -DOTATATE配合使用,可以在治疗前利用PET获取肿瘤的病生理相关信息、预估剂量,在治疗后用PET监测效果。这种利用 ^{68}Ga 药物和 ^{177}Lu 药物配合使用的方法,发展出了新型的诊疗一体化放射性药物。利用一对化学性质相同/近、核性质不同的放射性核素或兼具诊断和治疗射线的核素标记相同的靶向分子,对同一疾病进行诊断和治疗,实现“见所医、医所见”的精准诊疗。此后 ^{177}Lu -PSMA-617作为前列腺癌治疗药物获批,其也可与 ^{68}Ga -PSMA-11配对实现诊疗一体化。

首个被批准的 α 核素治疗药物是氯化镭 ^{223}Ra ,用于前列腺癌骨转移的治疗。由于 α 粒子比 β 粒子具有更大的质量,在生物体内每单位行进距离沉积

的能量可以是β粒子的1000倍,可以直接造成细胞内DNA链的断裂,不依赖于自由基的产生。因此α核素治疗药物产生的细胞毒性与肿瘤的乏氧状态无关。这种特性对于微小、散在、微转移的肿瘤治疗有明显优势。镭-225(²²⁵Ac)标记药物是目前α核

素治疗药物研究的热点,一些处于临床研究阶段的药物,如²²⁵Ac-PSMA在晚期前列腺癌的治疗方面,表现出比¹⁷⁷Lu-PSMA-617更好的治疗效果。但是由于全球α核素的短缺,对药物开发以及临床研究造成很大的困难。

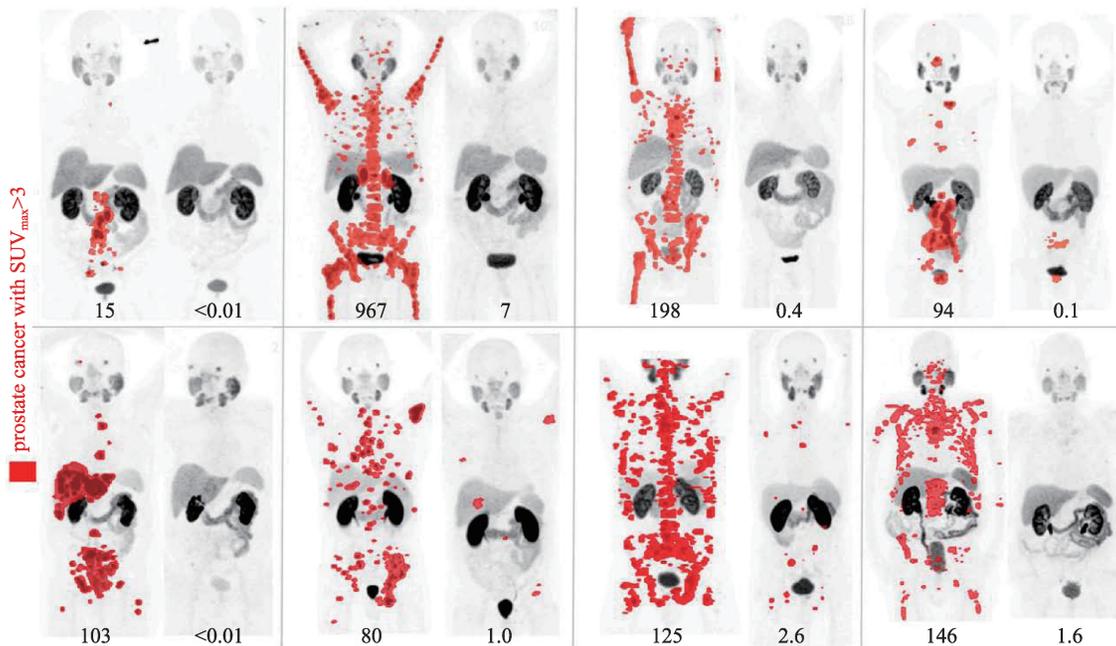


图5 2018年美国核医学及分子影像学会(SNMMI)年度图像。8名前列腺癌患者在使用¹⁷⁷Lu-PSMA-617治疗前后,利用⁶⁸Ga-PSMA-11获得的PET图像。标记红色的位置为病灶区域(SUV_{max}值>3)

我国的放射性药物发展起步于20世纪70年代,但是研发与应用的进程较为缓慢,与世界先进水平差距较大。目前我国的人均核医学应用水平仅有美国的五分之一。2020年版《中国药典》共收录放射性药品制剂24种,非放射性配套药盒6种,涉及11种核素。现行美国药典和欧洲药典中分别收录了69种、70种,分别涉及22种、19种核素。我国批准的正电子放射性药物仅有¹⁸F-FDG一种,而美国目前批准的正电子药物有18种。我国近十余年没有原始创新的放射性药物上市,医用放射性核素长期依赖进口。2021年国家原子能机构等八部委联合发文《医用同位素中长期发展规划(2021—2035年)》,提出了国家级的中长期规划。为促进我国放射性药物的发展,建立良好的放射性药物创新研发生态提供了保障。未来通过加大对放射性核

素、放射性药物化学等基础研究领域的投入,逐步发展自主可控的医用放射性核素、更多更好的创新放射性药物,改善人民群众健康医疗条件,推动“健康中国”战略实施。

