

## 从核素试剂研制近况看当前核医学的新进展

中国医学科学院临床医学研究所 王世真

与超声、CT、NMR等现代化诊断工具相比，核医学的特点是采用核素，进行示踪实验。这些试剂参与体内或细胞内的生化、生理过程，因而能够显示脏器或脏器局部的功能，探讨疾病的病因，判断疾病的进展程度，与非核医学方法互相补充，为防治疾病做出贡献。因此，核素试剂的创制是核医学发展的关键，这类试剂的研制状况直接反映核医学的水平。以下仅以应用于心、脑的一些较突出的试剂为例，来说明放射性试剂研制工作的近况及其对核医学的推动作用。

### 一、心脏核医学

将 $\gamma$ 线成象技术、计算机图象分析技术与放射性示踪、心肌代谢、血液动力学等结合起来，已形成了完整的心脏核医学，可对心肌血流灌注、血流通路、心肌代谢及其在疾病中的表现、心脏泵功能、室壁运动等进行全面的观察，成为现代心脏病研究及诊断不可缺少的一个重要手段。现仅就心肌显象方面简述核素试剂的创新。

核素试剂的研制包括两部分：(1)标记原子的选择；(2)标记物的设计与合成。最早用于心肌显象的核素有K-43、Cs-129、Cs-131、Rb-81、Rb-86、Tl-201等核素，因为这些一价的正离子都能集中于心脏。其中Tl-

201是目前心肌显象用的最有效的核素，近十年来至少有一、二万病人用它来诊断冠心病等心脏病。最近由于Tl-201与单光子发射计算机断层照相机(SPECT)的联合应用使诊断心肌梗塞的灵敏度由 $\gamma$ 照相机的77.7%提高到88.0%，特异性从50.0%增至87.5%。SPECT可利用一般放射性试剂对各种脏器进行横断面、矢状面、额面的各方面显象，并获得三维影象。此法的效果之所以好，主要由于(1)病变部位与正常组织的放射性不至重叠；(2)处理大量数据获得的结果更为可靠，不会出现假象；(3)可以选择最合适的一个断面。

作为放射性试剂，Tl-201有不少严重的缺点。即价格太高，射线能量过低(70~80keV X线)以及半衰期比较长(73小时)。为了避免上述缺点，人们开始寻找新的心肌显影剂。

一类无损性心肌灌注显象方法，是采用各种脂肪酸及其类似物，内含C-11、F-18、I-131、Br-77或Cl-34m等核素作为标记原子。心肌细胞能从血液中主动摄取脂肪酸，并快速将其代谢，产生能源。心肌所需能量中高达88%来源于脂肪酸的分解代谢。

C-11-脂肪酸(软脂酸)在元素组成上与天然存在的脂肪酸是相同的，因此其代谢也与一般脂肪酸完全相同。换言之，和O-15、N-

注0.5mg/公斤的灭吐宁，有些狗并未防止排便现象发生。对照狗在照前也注射灭吐宁和生理盐水。

从前的实验证明，300拉德照射的对照狗90天活存1/10，脱胺+5-甲氧色胺预防组活存3/10、治疗组活存4/10，上述防治措施的综合使用组活存5/10。照后治疗措施包括肌注维生素B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C、K<sub>1</sub>以及烟酰胺、钙剂、泛酸盐。抗菌素包括土霉素、庆大霉素以及链霉素与普鲁卡因青霉素伍用。还使用了

美索卡因。照后14~24天注射4次铁葡聚糖(Ферри-полиглюкин)。检查血相和血液生化指标。以照后45天或90天活存率做为评价效果的指标。

实验结果见表。可见综合治疗方案的效果不一样，夏季组疗效高，和对照比差别显著(CP=0.01)，而冬季组效果不如夏季好，可能和冬季气温低有关(冬季气温在零下6℃)。各组间外周血白细胞数未见有差别。  
(陈德政摘 葛忠良校)

$^{13}\text{I}$ 等正电子发射体一样,  $\text{C-11}$ 是很合适的一种标记原子。 $\text{C-11}$ 由于半衰期很短(只有20分钟), 又发射一对适于符合测量的 $0.511\text{MeV}$ 光子, 可用很大剂量, 使用安全, 灵敏度高, 血本底低, 常可获得清晰三维图象。另一方面看,  $\text{C-11}$ 标记物的体外探测需要比SPECT更为复杂得多的正电子发射计算机断层照相机(PECT), 其生产又需医院自备的小型回旋加速器及自动化快速合成技术(英国MRC加速器研究部采用操作全部由电子计算机控制的化学合成)。这类 $\text{C-11}$ 显象剂, 目前只能在现代化的核医学中心才有可能将其用于临床及研究工作, 很难推广到普通医院。

$\text{I-123-脂肪酸}$ (长度为 $16\sim 20\text{C}$ 的C链), 类似于 $\text{Tl-201}$ , 也会集聚于心肌。与 $\text{C-11}$ 相比,  $\text{I-123}$ 由于半衰期较长, 可运输到距离较远的医院。 $\text{I-123}$ 的 $\gamma$ 线能量为 $159\text{keV}$ , 正好用于许多医院都具备的 $\gamma$ 照相机, 而产生的辐射剂量又很低。

制备 $\text{I-123}$ 标记脂肪酸的方法, 最早是将放射性碘加到软脂肪酸的双键上。不久发现, 双键碘化或 $\alpha$ 位的碘化都严重影响脂肪酸被心肌利用的能力。后来发现,  $17-(\text{I-131})$ -碘代十七碳酸( $\text{I-123HA}$ )和 $1-(\text{C-11})$ 软脂肪酸很相似, 能被心肌所利用。这是因为 $\text{I}$ 原子和甲基的半径近似, 都约为 $2\text{\AA}$ ,  $\omega$ 位含 $\text{I-123}$ 的十七碳酸可以认为是硬脂酸的类似物; 溶于病人自己的血清注射时, 也没有任何副作用。

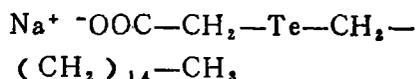
对有心肌梗塞的病人,  $\text{I-123HA}$ 心肌影象在旧的伤疤上也显示出放射性下降区。对冠心病的人, 甚至在休息状态也能看出缺血区; 这与血流减少, 脂肪酸供应下降有关。此外, 心肌缺血, 脂肪酸代谢也降低。在动态观察中, 正常、缺血及梗塞的心肌之间,  $\text{I-123HA}$ 的半减期有明显的差别; 部分也由于细胞膜有所改变。

$\text{I-123HA}$ 及其他卤素标记脂肪酸的主要缺点是, 脱碘或脱卤素过快, 以致血库及组织的血本底升高。为此, 只有用内标准校正本底, 才能提高心肌影象的质量。此外, 对非冠

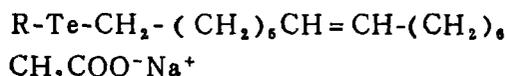
心病患者, 有时出现假阳性。

有人针对脂肪酸卤素不稳定的缺点, 寻找成象性质良好而又“稳定”的放射性核素。 $\text{Te-123m}$ 恰好符合这一要求, 其 $\gamma$ 线能量为 $159\text{KeV}$ (84%), 半衰期为119天。 $17$ -碲及 $3$ -碲化合物都已制成, 其生物分布正在进行中。其心肌摄取及稳定性似乎优于以往各种标记脂肪酸。

### 3-碲标记物



### 17-碲标记物

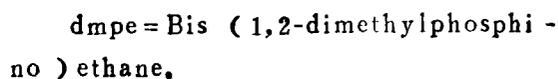


另一类代替 $\text{Tl-201}$ 的途径是寻找相应的 $\text{Tc-99m}$ 的衍生物。 $\text{Tc-99m}$ 普遍被认为是理想的诊断用核素, 不但能量合适, 显象好, 剂量低, 而且价廉, 容易获得。在核素的选择上, 不仅对于心显象剂, 而且对于其他组织器官的显象上, 研究 $\text{Tc-99m}$ 标记的试剂都有广阔的发展前景, 已成为一个值得重视的科研方向。

不久前发现,  $\text{NH}_4^+$ 的衍生物也有浓集于心肌的性质。事实上,  $\text{N-13}$ (半衰期10分钟)标记的铵盐早已用于心肌显象。似乎心肌存在着某种特异性不高的正离子受体。特别是对一价的正离子有高度亲和力。推而广之, 任何含有 $\text{Tc-99m}$ 的、带有+1电荷的复合物, 都有可能模仿 $\text{Tl-201}$ 的体内特性, 即为正常心肌所摄取。根据这一假想, 许多实验室试制上述 $\text{Tc-99m}$ 的衍生物。第一个有苗头的显象剂是Sodd于1981年制成的。它是 $\text{Tc-99m}-(\text{diars})_2\text{Cl}_2^+$ 。



由于该复合物不溶于水, Sodd后来又制成了 $\text{Tc-99m}-(\text{dmpe})_2\text{Cl}_2^+$ , 简称 $\text{Tc-99m-DMPE}$ 。



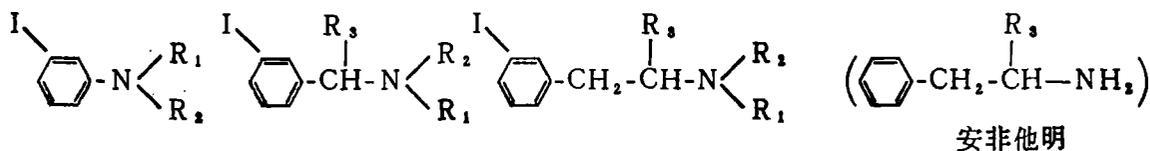
### 即双(1, 2-二甲基膦基)乙烷

在以上显象剂的制备中, 化合物的极性是很关键的。最亲脂性的化合物主要从肝胆排出; 反之, 主要从肾脏排出。心肌摄取的任何试剂, 都须与两种排泄途径相竞争。这说明, 正离子的分子结构还是很重要的, 只有一定结构者才能浓集于心肌。

动物实验初步说明, 在显示心肌梗塞部位, Tc-99mDMPE 比Tl-201更优: (1) 心肌浓度相等时, 本底计数较低; (2) 血廓 clearance 大; (3) 由于 $\gamma$ 能量更合适, 影象较佳。

此外, 据笔者所了解, 迄今还未公开报道的、最新的心肌显象方法还有两种: 一种是采用以放射性碘标记的抗肌红蛋白抗体。肌红蛋白是心肌细胞内的一个酶; 在心肌损伤时, 此酶直接与血液接触, 有可能与相应抗体结合, 而呈阳性显象。

另一种是利用心肌上普遍存在 $\beta$ 肾上腺能



寻找新的试剂, 以达到能穿过脑膜, 运输到脑中, 并在代谢过程中与神经胺贮存部位相结合的目的, 力求标记物在脑中的摄取量多且迅速, 贮留时间长及脑血比值大。

实验结果表明, 对于许多含有苯环的胺, 在环上引入一个卤素原子可改善化合物在脑中的积聚与贮留, 而且卤素增进集聚的顺序是对位>间位>邻位。

根据评选结果, N-异丙-P-(I-123)安非他明最为满意。它在大鼠脑中的放射性很高, 静注后5分钟达到1.57%/g, 脑血比为12.6; 而60分钟分别增加到2.14%/g及20.7。

受体与这种受体的标记激动剂或拮抗剂相结合的可能性, 观察在心肌发生病变时 $\beta$ 受体分布的改变。初步结果表明, 一种称为心得静(Pindolol)的受体结合剂能够反映心肌受体的数量及位置。

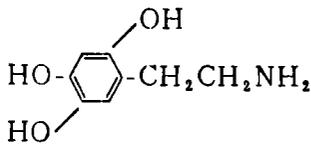
## 二、脑显象剂

脑功能活动的神经介质都是胺类化合物。鉴于胺在大脑功能的中心位置, 不难预测, 在精神分裂症、躁郁病等神经功能紊乱中, 可能出现神经胺代谢异常。有些人工合成的中枢神经刺激剂, 具有比天然存在的神经介质更强的中枢兴奋作用。例如, 药用的安非他明(苯异丙胺)的活性比肾上腺素大十倍以上。因此, 不少研究者以安非他明为样板, 试制数十种带苯环的胺, 然后用I-123标记, 以寻找适用的脑显象剂。已经制成有机胺衍生物, 包括下列几类: 研究的目的是确定结构与放射性分布的关系,

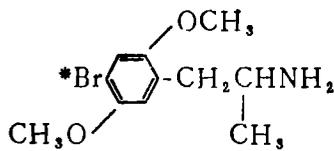
此化合物(借助于SPECT)已试用于临床。

另一批工作者发现, 多巴胺及麦司卡林(mescaline)的衍生物也能迅速集聚于脑。其中4-Br-DPIA是很强的致幻剂, 用Br-77标记后能大量被脑所摄取。很可能成为一种脑显象剂。标记原子用Br-77, 原因有二: (1) Br的替代大大增强化合物的活性, 使其比麦司卡林的药理作用大400倍。(2) 脑中最高集聚发生于给药3~6小时之后, Br-77较为适用, 因其半衰期长达56小时。当然, 半衰期为98分钟的Br-75( $\beta^+$ 发射体)对于PECT成象也很有价值。

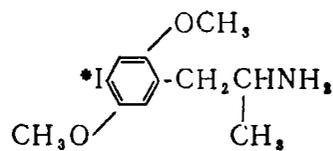




6-羟-多巴胺



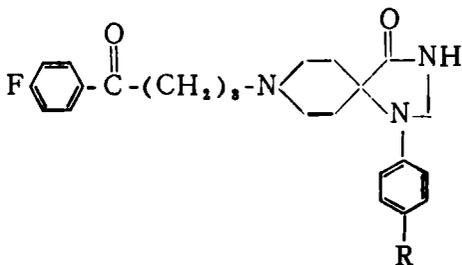
4-Br-DPIA



4-I-DPIA

除了Br以外,还可以用放射性碘来标记。4-I-DPIA的优点有二:(1)I-123或I-131的核性质都比Br-77(239KeV $\gamma$ 线占23.8%)更合适;4-I-DPIA是最早试用于临床的有机胺。(2)结构上4-I-DPIA与多巴胺、6-羟-多巴胺、安非他明、麦司卡林等精神兴奋剂有关,而所有这些胺类都是精神分裂症中代谢变异的物质基础。尤其有兴趣的是,用它时,视网膜的放射性比周围组织高十倍,说明视网膜是与幻觉形成的过程密切联系的。

Spiperone (I)是另一种用于临床的、极强的致类精神病症状剂。此药牢固结合于大、小鼠脑中多巴胺受体。结合分析表明:P-Br-Spiperone (II)从小牛垂体中特异结合位置上置换H-3-Spiperone的能力与Spiperone本身相等,说明Br的替代并不影响Spiperone的生理活性。因此,P(-Br-77)-Spiperone也可用于脑显象。



I. R = H      II. R = Br

前两年孔繁渊、Blau等提出了细胞内pH转移的理论作为脑显象的依据。许多组织细胞内的pH偏低。在血pH(约7.4)中呈中性及脂溶性的叔胺可自由扩散到脑细胞。在细胞内的pH(约7.0)环境中,叔胺接受H<sup>+</sup>而变成正离子,因而失去脂溶性,并滞留于细胞中。这样,I-123或Se-75标记的叔胺就可用作脑显象剂。下面就是用于显象的叔胺的一些例子:

R-Se-R

1. R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
2. R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]
3. R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)<sub>2</sub>-NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>为氮己环
4. R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O为吗啡

如果R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,产物即为带有正电荷的季胺,也就不被脑组织所摄取了。

在上述理论指导下,又先后研制出了一系列碘标记的脑灌注显象剂,尤以I-123标记的HIPDM为最好,已进行临床试验。

近年来最突出的成就,可能是用PECT及F-18-去氧葡萄糖(F-18-DG),N-13-氨等显象剂,来定量及定位地分析人脑中的生理、生化过程。例如,以F-18-DG注入人体后,放射性在脑内各部分的分布可反映大脑各部位利用葡萄糖的情况。当人闭上眼睛时,与视觉相关的大脑皮层区域的放射性立即降低,而皮层其他部位的放射性没有变化。倾听故事时,皮层听觉区域的放射性明显升高。甚至当听音乐而加以欣赏与分析时,其放射性分布也有别于无动于衷地倾听。这说明,这种同位素示踪方法能灵敏地显示葡萄糖代谢的生化过程,与大脑活动的生理过程,不但为描出一幅大脑功能的定位图谱作出贡献,而且有助于早期发现脑肿瘤、癫痫、瘫痪、偏头痛等病症的局部病灶。

总之,新放射性试剂的试制研究有着极为广阔的前景。特别值得注意的动向是:对于试剂的分子设计,更着重应用现代生物化学与分子药理学的知识,更多地从生理物质及其类似物中寻找及创制高度特异性的试剂(参阅《王世真:生命的化学,2(6):1,1982》一文)。这从表1的具体例子中便不难看出。

表 1

从生理物质及其类似物或特效药物制成医用放射性试剂的实例

标 记 物	标 记 核 素	放射性试剂的用途
单克隆抗体	I-123, I-131	早期显示肿瘤(甚至用内照射法治疗肿瘤)
抗肿瘤药物	Co-57, Tc-99m, In-111	同上
L- $\alpha$ -甲基酪氨酸(IMT)	I-123, I-131	胰腺显象, 黑色素瘤定位
谷氨酸	N-13	同上
苯丙氨酸	F-18	同上
受体配基	I-123, I-131, Tc-99m	研究疾病中组织或脏器的受体变化
间-碘苄基胍(MIBG)	I-131	肾上腺髓质量显象(以及治疗嗜铬细胞瘤转移灶)
纤维蛋白原或胞浆素	I-131, I-123	寻找血栓形成的位置
血小板	In-111	寻找血栓形成的位置, 测定血小板寿命
白细胞(与甲芳酚庚酮结合)	In-111	发现感染部位
红霉素	C-11	探讨肺局部功能
输铁球蛋白	Ga-68, In-111, In-113m	脑显象
血清清蛋白小球	Ga-68	肺显象
雌酚酮	F-18, I-125	前列腺显象

最后, 希望在今后国家规划中, 我国核医学, 特别是放射性试剂的试制研究, 能引起重视, 摆到适当的位置, 以使之能更好地为病人

服务, 为四化作出应有的贡献。

本文承王文斌同志审阅, 材料的收集又得到胡红宇及李文敏二同志的协助, 特此致谢。

## 放射性碘治疗甲状腺机能亢进症的现状及展望

四川医学院核医学教研室 管昌田综述 周前\* 谭天秩\*\*审

甲状腺机能亢进症(简称甲亢)是一种常见的内分泌疾病。目前认为甲亢系自体免疫性疾病的概念已基本一致<sup>(1)</sup>。近10多年来, 许多研究成果已大大丰富了甲状腺病理生理学的知识。免疫分析技术的发展、促甲状腺素释放激素(TRH)的应用、放射性核素显象的改善、针刺吸引细胞病理学检查以及较准确地确定放射性碘剂量, 相互配合, 加快了甲状腺疾病诊治的进程。但是, 在治疗的选择上仍然是两个方面。或者是采用抗甲状腺药物治疗, 以干扰甲状腺激素的生产, 期待免疫学问题自行缓解; 或者是采用手术或放射性碘治疗, 以去

除甲状腺激素产生的来源。这些方法中的每一种都有其拥护者和反对者, 说明彼此都有其优缺点<sup>(2)</sup>。放射性碘治疗甲亢自1942年由Hertz等开创以来, 迅速地在临床上获得广泛应用, 至今全世界治疗病例已达100万之多<sup>(3)</sup>。然而自60年代中期以来, 不少学者发现<sup>131</sup>I碘治疗后甲低按一定比率逐年增长, 其10年累积发生率有的竟高达70%以上, 加上某些改进治疗的措施效果不佳, 故一段时间以来, 对放射性碘治疗甲亢的临床研究陷入低潮<sup>(4~6)</sup>, 但近几年来, 又有回升的趋势。放射性碘治疗甲亢虽有严重缺点, 但多数学者认为它仍不失为安

\* 首都医院同位素室 \*\* 川医附院同位素室