

用于放射免疫治疗的放射性核素

牛芳

(中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

摘要 本文简要综述用于放射免疫治疗的放射性核素的开发现状,重点介绍了 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{90}Y 、 ^{194}Ir 和 ^{188}Re 的生产与应用.

关键词 放射免疫治疗, ^{211}At , ^{212}Bi , ^{90}Y , ^{194}Ir , ^{188}Re .

α 、 β 放射性核素标记的单克隆抗体有可能成为临床上治疗恶性肿瘤的有效手段.这种放射免疫药物进入人体内,由于能够定向地选择性地浓集到肿瘤部位,从而达到有效地杀死癌细胞的目的.在放射性衰变中放射出来的 α 粒子,通常能量在5~8MeV,射程很短,直接产生密集的电离,有很高的线性能量传递,放射生物效应特别强烈.因此, α 辐射用于体内治疗是理想的.虽然 β 辐射的细胞毒性仅是 α 辐射的几分之一,但一些发射高能 β 粒子的核素也越来越受到重视,而且它们几乎都用反应堆生产,价格比较低,易装备发生器使用.

下面简要列出了一些用于放射免疫治疗的核素,它们大多是用双功能螯合剂,如CA-DT-PA,SCN-B₂-DTPA偶联到特异性单抗上的.

1 ^{211}At

^{211}At 是一个辐射特征好的 α 核素.它的半衰期7.21h.经过双路衰变,分别放出5.87MeV(42%)和7.45MeV(58%)的 α 粒子.平均 α 粒子能量6.8MeV,在水中的射程60 μm ,线性能量传递值~113keV/ μm . ^{211}At 只能用加速器生产,核反应 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 和干法高温蒸馏分离是优先选用的.用来制备放射药物的 ^{211}At 不应含有 ^{210}At ,因为它的子体 ^{210}Po ($T_{1/2}=138\text{d}$, $E_{\alpha}=5.3\text{MeV}$)对生物毒性极强.在BNL,用27.7MeV的 α 粒子照射Bi靶,产品的 $^{210}\text{Po}/^{211}\text{At}$ 活性比大约是 4.5×10^{-6} .

直接把重卤素标记到单抗上是通过 ^{211}At 和蛋白质的酪氨酸的残基反应来完成的.为了增加这个键的稳定性,有的工作先将 ^{211}At 标记到苯环化合物上,然后再同蛋白质分子中的氨基酸残基偶联.用 ^{211}At 曾标记伴刀豆球蛋白A、anti-CEA抗体等.

2 ^{212}Bi ($^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ 发生器)

^{212}Bi 是一个短寿命 α 核素,半衰期1.019h,经过一个双路衰变,直接放出6.05、6.09MeV的 α 粒子,它的子体 ^{212}Pb 也放出8.87MeV的 α 粒子,平均 α 粒子能量7.83MeV. ^{212}Bi 和它的母体 ^{212}Pb ($T_{1/2}=10.64\text{h}$, β , 100%)都是 ^{228}Th ($T_{1/2}=1.91\text{y}$, α , 100%)衰变的成员. ^{228}Th 在反应堆中生产. ANL以下方法从 ^{228}Th 里提取 ^{212}Bi ^[2]:首先在阴离子交换柱上将 $^{224}\text{Ra}/^{228}\text{Th}$ 分离,而后把 ^{224}Ra ($T_{1/2}=3.64\text{y}$, α , 100%)装在阳离子交换柱上进行 ^{212}Pb 和 ^{212}Bi 分离.在Ra溶液里Th的漏穿 $<10^{-6}$.发生器最多含有25mCi ^{224}Ra .当用0.2MHI淋洗柱子时, ^{212}Bi 的产额50%,Pb和Ra漏穿微乎其微.加利福尼亚大学建立了一套液闪-多道-微机系统可用于各种子体活性存在下定量测量 ^{212}Pb 和 ^{212}Bi ^[3].

^{212}Bi 标记的单抗连接物在治疗腔内恶性肿瘤,如肠胃癌、卵巢癌方面有价值.已报导 ^{212}Bi 标记的anti-Thy1.2抗体对根治Thy1.2⁺EL-4鼠的淋巴癌细胞特别有效^[4].另外, ^{212}Bi 标记的B72.3单抗对裸鼠结肠直肠癌细胞上的一种高

分子量抗原 TAG-72 有特异性^[5].

3 ^{90}Y ($^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 发生器)

^{90}Y 是一个高能 β 核素. 它的半衰期 64. 2h, β 粒子最大能量 2. 27MeV. 由于它有良好的物理、化学性质, 使得用于体内治疗的前景很好. ^{90}Y 是从裂变产物 ^{90}Sr ($T_{1/2}=28\text{y}$, β , 100%) 里提取的. ORNL 已发展了一分离流程, 用 1. 0M HDEHP/十二烷从 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 母体的稀酸溶液里萃取多居里的 ^{90}Y . $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 活性比达到 10^{-6} ^[6]. 从 ^{90}Y 产品中近乎全部除去 ^{90}Sr . 这是临床上安全使用 ^{90}Y 的一个主要条件, 因为 ^{90}Sr 寿命很长, 在骨骼中积累会导致骨髓机能减退.

^{90}Y 被 DTPA 很好地螯合, 它的螯合常数 $\log k_1=22. 8$. 用 ^{90}Y 曾标记过 NP-4, 一种 anti-CEA 抗体^[7]. ^{90}Y 的另一个重要应用是将其标记到树脂微粒上, 用于肝癌治疗.

4 ^{194}Ir ($^{194}\text{Os}/^{194}\text{Ir}$ 发生器)

^{194}Ir 也是一个高能 β 核素, $T_{1/2}=19. 4\text{d}$, β 粒子最大能量 2. 236MeV(89%). 它的母体是反应堆中生产的 ^{194}Os ($T_{1/2}=6\text{y}$, β , 100%). 在 ORNL, 用高通堆中子照射 ^{192}Os 富集靶, 而后转变为 $^{194}\text{OsO}_4$, 再转变为 K_2OsCl_6 上柱, 制成发生器. 监测 10 个月, ^{194}Ir 的淋洗产额达到 74. 3%, ^{194}Os 的漏穿 $\leq 3. 7 \times 10^{-4}\%$ ^[8].

5 ^{188}Re ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 发生器)

^{188}Re 是一个双谱 β 核素, $T_{1/2}=16. 98\text{h}$, $E_\beta=2. 116\text{MeV}$ (70%), 1. 961(25%). 它是反应堆中生产的 ^{188}W ($T_{1/2}=69. 4\text{d}$, β , 100%) 的子体. 在 ORNL, 用高通堆中子照射 ^{186}W 富集靶以生产

^{188}W , 获得的比放是 3. 5mCi/mg ^{186}W . ^{188}W 作为钨酸钠或钨酸钾装到一根 Al_2O_3 柱子上, 用生理食盐水淋洗. 在几周之内每日产额重复 $> 85\%$, ^{188}W 漏穿 $< 10^{-6}$ ^[9].

6 其它核素

^{109}Pd β 辐射体 (100%), $T_{1/2}=13. 5\text{h}$, $E_\beta=1. 028$ (~ 100), 裂变产物.

^{47}Sc β 辐射体 (100%), $T_{1/2}=3. 41\text{d}$, $E_\beta=0. 600$ (30)、0. 441(70), $E_\gamma=0. 160$ ($7. 3 \times 10^{-1}$), 反应堆生产. 用于诊断和治疗.

^{67}Cu β 辐射体 (100%), $T_{1/2}=61. 7\text{h}$, $E_\beta=0. 577$ (20)、0. 484(28)、0. 395(51), $E_\gamma=0. 093$ ($1. 6 \times 10^{-1}$)、0. 185($4. 0 \times 10^{-1}$), 加速器生产, 用于诊断和治疗.

放射免疫治疗尚处于初期的研究实验阶段, 寻找合适的放射性核素和特异性抗体, 弄清放射免疫药物的药理学、毒理学和影响治疗功效的各种因素, 达到临床应用, 尚需不断地探索与研究.

参 考 文 献

- 1 Lambrecht R M, et al. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1985, 36 (6): 443
- 2 Atcher R W, et al. Appl. Radiat. Isot., 1988, 39(4): 283
- 3 Avila M J, et al. Appl. Radiat. Isot., 1992, 43(6): 753
- 4 Macklis R M, et al. Science, 1988, 240: 1024
- 5 Simonson R B, et al. Cancer Research, 1990, 50: 985s
- 6 Wike J S, et al. Appl. Radiat. Isot., 1990, 41(9): 861
- 7 Cecilia Motta-Hennessy, et al. Appl. Radiat. Isot., 1991, 42 (5): 421
- 8 Mirzaden S, et al. Appl. Radiat. Isot., 1992, 43(5): 689
- 9 Callaban A P, et al. Nuc. Compact, 1989, 20(1): 3

α, β -radionuclides for Radioimmunotherapy

Niu Fang

(Institute of Modern Physics, Academia. Sinica, Lanzhou 730000)

Abstract The present status on exploiting radionuclides for radioimmunotherapy was briefly described in this paper. Production and application of ^{211}At , ^{212}Bi , ^{90}Y , ^{194}Ir , ^{188}Re are emphasized.

Key Words radioimmunotherapy, ^{211}At , ^{212}Bi , ^{90}Y , ^{194}Ir , ^{188}Re .