

H

EYIXUE HE

F

ANGSHE ZHILIAO JISHU

# 核医学和放射治疗技术

■ 唐孝威 \ 主编

北京医科大学出版社

# 核医学和放射治疗技术

唐孝威 主编

北京医科大学出版社

# HEYIXUE HE FANGSHE ZHILIAO JISHU

## 图书在版编目 (CIP) 数据

核医学和放射治疗技术/唐孝威主编. - 北京: 北京  
医科大学出版社, 2001.6  
ISBN 7-81071-200-4

I. 核… II. 唐… III. ①原子医学②放射疗法  
IV. R81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 23926 号

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部院内)

责任编辑: 暴海燕

责任校对: 何力

责任印制: 张京生

北京东方圣雅印刷有限公司印刷 新华书店经销

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 11 字数: 278 千字

2001 年 7 月第 1 版 2001 年 7 月第 1 次印刷 印数: 1-2000 册

定价: 26.20 元

版权所有 不得翻印

## 作者名单 (按姓氏笔画排序)

- 卫增泉 (中国科学院近代物理研究所, 兰州 730000)  
万 钧 (河北医科大学第四医院, 石家庄 050011)  
方光银 (美国威斯康星大学医学物理系)  
王祥云 (北京大学技术物理系, 北京 100871)  
包尚联 (北京大学技术物理系, 北京 100871)  
刘伯里 (北京师范大学化学系, 北京 100875)  
刘秀杰 (阜外心血管病医院核医学科, 北京 100037)  
刘 力 (中国科技大学近代物理系, 合肥 230027)  
孙汉城 (中国原子能科学研究院, 北京 102413)  
屈婉莹 (北京医院核医学科, 北京 100730)  
李文新 (中国科学院上海原子核研究所, 上海 201800)  
李晴暖 (中国科学院上海原子核研究所, 上海 201800)  
陈盛祖 (中国医学科学院肿瘤医院核医学科, 北京 100021)  
陈 汉 (上海第二军医大学东方肝胆外科医院, 上海 200438)  
张晓东 (中国科学院上海原子核研究所, 上海 201800)  
赵书俊 (郑州大学生物物理与医学工程研究所, 郑州 450052)  
周 颖 (北京医院核医学科, 北京 100730)  
单保慈 (中国科学院高能物理研究所, 北京 100039)  
祝淑钗 (河北医科大学第四医院, 石家庄 050011)  
郝庆长 (中国科学院高能物理研究所, 北京 100039)  
姚稚明 (北京医院核医学科, 北京 100730)  
贾红梅 (北京师范大学化学系, 北京 100875)  
徐韬光 (中国科学院高能物理研究所, 北京 100039)  
唐孝威 (中国科学院高能物理研究所, 北京 100039)  
唐锦华 (中国科学院高能物理研究所, 北京 100039)  
钱国军 (上海第二军医大学东方肝胆外科医院, 上海 200438)  
翟福山 (河北医科大学第四医院, 石家庄 050011)

# 前 言

核技术应用于医学、为人民健康服务，是和平利用原子能的一个重要方面。核医学和放射治疗是核技术在医学中应用的两个领域。

癌症、心脑血管疾病和脑功能疾病是严重威胁人民健康的疾病，核技术不但在这几类疾病的病理、生理、病因研究和疾病诊断中发挥着巨大的作用，而且是肿瘤的临床治疗和研究的有効手段。

近年来，核医学和放射治疗技术有迅速的发展和广泛的应用，这些先进技术的发展和應用是医学科学现代化的重要标志之一。

本书的目的是适应我国医学科学现代化的需要，介绍核医学和放射治疗技术的新进展，以便从事科研和临床的有关人员了解和利用这些技术，直接为人民健康服务。

本书共有六章，即：核医学和放射治疗的基础知识、核医学、放射性药物、核医学仪器与方法、粒子束治疗技术、放射治疗仪器与方法。

在本书第一章中介绍核医学和放射治疗技术的基础知识，对有关知识作一些说明。

我国核医学领域的研究工作有许多进展，本书第二章介绍其中一部分进展。这一章有三节，其中“核医学是医学科学现代化的重要标志之一”一节详细谈到我国核医学，特别是核心脏病学、肿瘤核医学和神经核医学等方面的新进展。“核素在外科领域中应用的进展”一节叙述核素在外科相关领域中的应用。“PET在肿瘤学中的应用”一节着重讨论 $^{18}\text{F}$ FDG-PET显像诊断肿瘤的原理和应用。

核医学的一个重要方面是放射性药物。在本书第三章的四节中对这方面的进展进行介绍。其中“我国体内放射性药物的研究现状及展望”一节详细谈到我国体内放射性药物，包括PET放射性药物、SPECT放射性药物、体内治疗用放射性药物等方面的研究现状和展望。“乏氧组织显像剂在我国的研究现状”一节着重叙述我国研究乏氧组织显像剂的新进展。“治疗用放射性核素浅谈”和“放射性治疗药物简述”两节分别说明有关的知识及其应用。

核医学的另一个重要方面是核医学仪器与方法。本书第四章有两

节对此进行介绍。其中“高能正电子成像”一节介绍了正电子成像的几种方法，“核医学图像处理新技术的研究”一节详细叙述了核医学图像处理的一些新技术，如核医学断层图像的重建、心肌核素断层显像的定量分析方法、门控心肌灌注 SPECT 功能参数的定量计算方法、核医学图像融合技术、计算机心肌核素断层显像的定量分析系统等。

在放射治疗领域中，各种粒子束治疗技术有迅速的发展，如质子治疗、重离子治疗、中子俘获治疗、快中子治疗等。本书第五章的四节“癌症治疗的新手段—质子治疗技术”、“重离子束治癌技术研究”、“一种正在研究的放射治疗肿瘤的方法—中子俘获治疗”和“快中子治癌研究”分别对它们进行了介绍。

放射治疗技术的一个重要方面是放射治疗仪器与方法。本书第六章共有三节对此进行介绍，其中“ $\gamma$ 刀、X刀与‘中子刀’”一节介绍了 $\gamma$ 刀、X刀与‘中子刀’的原理和应用，“立体定向适形放射治疗”一节说明适形治疗的原理和应用，“断层适形治疗”一节讨论了一种新的适形治疗方法。

本书是在国家攀登计划(B)项目“核医学和放射治疗中先进技术的基础研究”的研究工作基础上，由在核医学和放射治疗领域中工作的有关单位的许多专家集体写作而成。在前面列出了参加写作的作者的姓名、工作单位和所写章节，同时在书中各章节后面分别注明了该节的作者。本书的出版得到科技部攀登计划(B)项目的支持，在此表示衷心感谢。

核医学和放射治疗是迅速发展的新的科学技术领域，本书作者的知识有限，书中有错误和不足之处，请读者指正。

主编  
2000年3月

# 目 录

<b>第一章 引言</b> .....	(1)
1.1 核医学和放射治疗的基础知识 (唐孝威) .....	(1)
<b>第二章 核医学</b> .....	(7)
2.1 核医学是医学科学现代化的重要标志之一 (姚稚明, 刘秀杰) .....	(7)
2.2 核素在外科领域中应用的进展 (钱国军, 陈汉) .....	(12)
2.3 PET 在肿瘤学中的应用 (陈盛祖) .....	(18)
<b>第三章 放射性药物</b> .....	(23)
3.1 我国体内放射性药物的研究现状及展望 (刘伯里, 贾红梅) .....	(23)
3.2 乏氧组织显像剂在我国的研究现状 (周颖, 屈婉莹) .....	(36)
3.3 治疗用放射性核素浅谈 (张晓东, 李文新) .....	(42)
3.4 放射性治疗药物简述 (李晴暖, 李文新) .....	(51)
<b>第四章 核医学仪器与方法</b> .....	(59)
4.1 高能正电子成像 (陈盛祖) .....	(59)
4.2 核医学图像处理新技术的研究 (赵书俊, 刘力, 单保慈) .....	(65)
<b>第五章 粒子束治疗技术</b> .....	(93)
5.1 癌症治疗的新手段——质子治疗技术 (郁庆长, 徐韬光) .....	(93)
5.2 重离子束治癌技术研究 (卫增泉) .....	(101)
5.3 一种正在研究的放射治疗肿瘤的方法——中子俘获治疗 (王祥云) .....	(106)
5.4 快中子束流治癌研究 (唐锦华) .....	(112)
<b>第六章 放射治疗仪器与方法</b> .....	(139)
6.1 $\gamma$ 刀、X刀与‘中子刀’ (孙汉城) .....	(139)
6.2 立体定向适形放射治疗 (万钧, 翟福山, 祝淑钗) .....	(144)
6.3 X射线适形断层调强放疗技术 (包尚联, 方光银) .....	(150)

# 第一章 引言

## 1.1 核医学和放射治疗的基础知识

人类为认识自然而进行的基础科学研究，引发出许多新技术，它们在实际生活中广泛应用，造福于人类。核技术在医学中的应用，就是一个很好的例子。

自从1896年贝克勒尔发现铀的放射性现象到现在，已经100多年了。这100多年来，人类对原子核进行了多方面的研究，这种研究在开始时是基础研究，是为了认识原子核的性质。研究的结果已经形成了一门学科——原子核物理学。同时这些基础研究工作引出了原子能的利用，对人类产生了很大的影响。

人类通过长期的科学研究，已经认识了原子核的许多基本规律，而且能够把原子核内部的能量释放出来，它们简称原子能。例如在核电站中，就是利用重原子核裂变时放出的能量来发电的。现在还正在研究如何利用轻原子核聚变时释放的能量来发电，核聚变能源将是人类未来的能源。这些是和平利用原子能的主要方面。

除了利用原子能作为能源外，和平利用原子能还有其它许多方面。在原子核科学的研究中发展了许多新技术，例如加速器技术、反应堆技术、探测器技术、核电子学技术、射线技术或放射技术、放射性核素技术、核分析技术等等，它们统称核技术。核技术的发展以及核技术的应用，是和平利用原子能的一个方面。

这些核技术已经广泛地应用到工业、农业、医学、环境科学和基础研究等领域中，有的还应用到日常生活方面，如集装箱检查、火灾报警等，它们产生了很大的社会效益和经济效益。

人类把核技术应用到医学领域，进行疾病的诊断和治疗，直接为人民的健康服务，这是和平利用原子能的重要方面。癌症、心脑血管疾病和脑功能疾病等，都是严重威胁人类的疾病。核技术在这些疾病的病理研究和临床诊断以及肿瘤的临床治疗中发挥着重要作用。应用核技术的医学领域，可以简称核医学；应用放射技术的医学领域，可以简称医疗辐射学。

为了说明与医学中应用有关的核技术，我们先介绍原子核和核技术方面的一些基础知识。

原子核是由中子和质子组成的。每一种原子核具有确定数目的中子和确定数目的质子。质子带正电，中子不带电。一种原子核可以用 ${}^A\text{X}$ 表示（称为核素），其中X是元素符号，A（称为质量数）是原子核中的质子数（用Z表示）和中子数（用N表示）之和（ $A = Z + N$ ）。

同一种元素的原子核中质子数Z是一样的，在元素周期表中具有确定的位置。质子数Z相同而中子数N不同的核素称为同位素，例如 ${}^{16}\text{O}$ 和 ${}^{15}\text{O}$ 。

核素有稳定的，称为稳定核素。还有不稳定的核素，称为放射性核素。例如氧原子核的核素：含有8个中子和8个质子的氧原子核，通常写作 ${}^{16}\text{O}$ （或氧-16），是稳定的核素（这里 $Z = 8, N = 8, A = 16$ ）。而另一种含有7个中子和8个质子的氧原子核，通常写作 ${}^{15}\text{O}$ （或



氧-15)，是不稳定的核素（这里  $Z=8$ ， $N=7$ ， $A=15$ ）。

不稳定的放射性核素会衰变，它们通过放出射线，衰变成为稳定的核素。放射的射线有  $\alpha$  射线（氦原子核）、 $\beta$  射线（电子或正电子）、 $\gamma$  射线（高能的光子）等。

例如氟的放射性核素  $^{18}\text{F}$ （或氟-18）是放射正电子的核素。上面提到的氧-15 也是放射正电子的核素。这些核素放射出来的正电子进到核素周围的物质中会和周围物质中的电子结合，产生湮灭辐射，形成一对反向飞出的  $\gamma$  射线。又如锝的放射性核素  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ （或锝-99m）是放射  $\gamma$  射线的核素。这些核素都是核医学中常用的不稳定核素。

不同的放射性核素发射射线的种类、半衰期、能量等各不相同。射线的能量单位是电子伏特（eV）。 $1\text{keV} = 10^3\text{eV}$ ， $1\text{MeV} = 10^6\text{eV}$ 。放射性核素是按指数规律自发衰变的。核素的放射性原子核的数目衰变到原来数目一半所需要的时间称为半衰期。每一种放射性核素都有它固有的半衰期。例如： $^{15}\text{O}$  核素是发射正电子的（正电子的能量是在零到最大能量之间连续分布的，最大能量是  $1.74\text{MeV}$ ），它的半衰期是 2 分钟； $^{18}\text{F}$  核素也是发射正电子的（正电子的能量是连续分布的，最大能量是  $0.63\text{MeV}$ ），它的半衰期是 110 分钟； $^{201}\text{Tl}$  核素发射  $\gamma$  射线（能量是  $80\text{keV}$ ），半衰期是 73 小时； $^{99\text{m}}\text{Tc}$  核素也是发射  $\gamma$  射线的（能量是  $140\text{keV}$ ），半衰期是 6 小时。前面提到的正负电子湮灭产生的  $\gamma$  射线，能量各是  $511\text{keV}$ 。

具有很短半衰期的不稳定核素，必须在制造出来之后马上应用，不然很快就衰变成稳定核素了。这就是为什么在医院里应用很短半衰期的放射性核素时，必须把产生这些放射性核素的小型加速器放在医院里的显像仪器附近的原因。但是半衰期较长的（如几个小时）核素就没有这种要求了，因为这些放射性核素在制造出来后有足够的<sup>时间</sup>运到医院里去应用。

通常核射线是指从原子核里放射出来的射线。用反应堆（利用原子核裂变能量的装置）或者加速器（用来加速带电粒子的装置）可以产生各种放射性核素。这些放射性核素是放出射线的源，简称放射源。

用加速器能够直接产生带电粒子束。加速器加速带电粒子，使它们的能量提高，把具有足够能量的带电粒子引出加速器，供医疗应用。电子束、质子束、重离子束都是这样产生的，当然产生它们的加速器的种类不一定相同。例如质子加速器可以产生足够能量的质子束，重离子加速器可以产生足够能量的重离子束。

中子是不带电的，除了一些很重的原子核自发裂变时会发出中子以外，中子常用反应堆或者加速器产生。通过反应堆里的核反应，或加速器带电粒子轰击靶子时的核反应，都可以产生中子束，供医疗应用。

粗略地说，可以把能量较高（MeV 量级）的中子叫快中子，把能量较低（eV 量级）的中子叫慢中子。它们在医疗上各有不同的用处。

放射性强度的单位是居里（Ci）。1 居里相当于每秒钟  $3.7 \times 10^{10}$  次核衰变的放射性强度。射线穿过物质时会与物质发生相互作用，例如少量射线可以使胶片感光。为了医疗诊断的目的，把微量的放射性核素注入到人体中是不会影响人体健康的。但是如果是强度很大的射线则会造成对人体的危害，引起疾病，所以人体要避免受到强烈的射线照射。在使用强度很大的放射源时，要采取屏蔽措施，对人体进行安全防护。

核技术在医学中的应用有许多方面，其中的两个重要方面是，射线（粒子束）的应用和放射性核素的应用。这两方面的应用都和射线的特性有关。射线（粒子束）遇到人体，一部分被人体吸收，一部分穿透人体。不同种类和不同能量的射线，穿透人体的能力是不同的。

利用射线被人体吸收的特性，可以把强度很大的射线作为杀伤肿瘤的“手术刀”。因为

射线被肿瘤组织吸收后能够杀伤肿瘤组织。

利用射线能穿透人体的特性，临床医学中可以把射线作为诊断人体疾病的工具。通常的X射线透视、CT就是在体外用射线照射人体，通过人体不同组织的不同穿透程度来诊断疾病的。在核医学中还用放射性核素作为人体内的“示踪剂”。因为放射性核素在衰变时放出射线，通过在体外测量这些射线，可以对放射性核素在人体内所处的位置进行很灵敏的“跟踪”。这种技术叫做放射性核素的示踪技术。

把放射性核素和其它物质结合在一起，称为放射性“标记”，各种物质都可以用合适的核素去标记。例如：用氧-15标记的水，用氟-18标记的脱氧葡萄糖，以及用铊-99m标记的各种药物等等。如果把用放射性核素标记的物质注入到人体内，它们就会参与人体内部的生理活动，并在人体内形成一定的分布。它们衰变时放出的射线可以穿出人体，在体外测量。它们就起了人体内示踪剂的作用。例如利用氟-18标记的脱氧葡萄糖（简称 $^{18}\text{F}$ FDG）进行葡萄糖代谢率的定量测量，可以进行人体内部代谢的生理研究，以及进行心脑血管病的诊断和肿瘤的早期诊断，现在已经应用于临床。又如用氟-18标记的脑受体显像剂可以有效地诊断痴呆症、精神分裂症等中枢神经系统疾病。

总的说来，射线既可以用来治疗疾病（主要是用来治疗肿瘤），又可以用来诊断疾病。治疗疾病时是直接利用射线作为“手术刀”；诊断疾病时是利用射线作为“透视光”，或者是利用放射性核素作为“示踪剂”。因为治疗疾病和诊断疾病的要求和做法是不同的，所以在医学上要根据不同的情况，选用不同种类、不同强度的射线或放射性核素。在治疗疾病时，通常在体外使用射线束，所用的射线强度要比较强，而且要求射线集中在肿瘤部位，对肿瘤的杀伤能力大。在用射线体外诊断疾病时，所用的射线强度不要求很强，只要求诊断人体不同组织时图像对比分明。在用注入人体内的放射性核素标记的物质诊断疾病时，所用的核素放出的射线强度通常非常弱，只要求核素起示踪作用而对人体影响很小，射线能穿透出入体，在外面被记录下来。

虽然上面提到的工作都是核技术在医学中的应用，但是在医院里，为方便起见，通常把上面两方面不同的应用分到不同的科室，如放射科、放疗科和核医学科。大致说来，在体外用射线诊断疾病，是由放射科进行的；在体外用射线治疗疾病主要由放疗科完成；而在体内用放射性核素诊断疾病是由核医学科进行的。

在设备方面，放疗科所用的放射治疗设备过去主要是放射源，例如放射 $\gamma$ 射线的 $^{60}\text{Co}$ （即钴-60）源。现在广泛使用电子直线加速器，它产生电子和 $\gamma$ 射线，来照射肿瘤。核医学科所用的核医学显像设备，目前主要是SPECT和PET。SPECT是单光子发射断层显像设备的简称，诊断时用放射 $\gamma$ 射线的核素标记的示踪剂（例如用铊-99m标记的显像剂），它们在人体内放射的 $\gamma$ 射线在体外用SPECT测量。因为测量的是单个 $\gamma$ 射线，所以称为单光子发射断层显像。

PET是正电子发射断层显像设备的简称，诊断时用放射正电子的核素标记的示踪剂（例如 $^{18}\text{F}$ FDG），放射出的正电子与人体内的电子结合，湮灭产生的 $\gamma$ 射线穿出人体，在体外用PET测量。因为测量的是正电子产生的 $\gamma$ 射线，所以称为正电子发射断层显像。

因为核医学诊断时所用的示踪剂放出射线的强度很弱，而且放射性核素是衰变的，在经过几个半衰期后，人体里面就没有放射性核素了，所以SPECT和PET的诊断对人体是安全的、无损伤的。在SPECT设备中，是用大块的碘化钠晶体组成的探测器记录射线。在PET设备中，是由成百上千个小的晶体（例如锗酸铋晶体）组成的环形探测器记录射线。这些设

备不但记录穿出人体的射线，而且通过这些射线对人体内射线源的分布扫描成像，所以它们都称为断层显像。

我国核技术在医学中应用方面取得了可喜的成绩。

在射线治疗方面，40年代我国就开始进行放射治疗了。现在医院里对肿瘤的治疗，在手术和化学治疗之外，放射治疗已经成为重要的治疗手段之一，而且常常和手术及化学治疗结合起来应用。在射线诊断方面，我国医院里CT应用很广。

在核医学方面，在1956年举办了生物学和医学的放射性同位素（核素）学习班和放射性同位素测量仪器训练班，在60年代初就开展了核医学的工作。目前我国医院中已有300余台SPECT设备，用国产的多种放射性显像剂进行临床诊断。例如用镓-99m标记的脑和心肌血流灌注断层显像已有广泛的应用。现在我国已有十几台PET设备，其中包括我国自行研制的和从国外引进的PET。

目前我国许多医疗和科研单位在进行临床医疗的同时，还正在开展核医学和放射治疗中先进技术的研究。举例说，这些方面的先进技术有粒子束治癌、PET应用、新型的放射性药物、新的医学图像处理等等。这些先进技术可以用来衡量一个国家现代医学的水平。同时，粒子束治癌加速器的研制、新型PET设备的研制、新型放射性药物的研制、新的医学图像处理软件的开发等，也已成为现代医学中的高新技术和高新产业。

癌症是严重威胁人类生命的疾病。全世界每年有数百万人死于癌症。放射治疗是治疗癌症的重要手段之一。粒子束治癌技术和现有的常规放射治疗技术有许多不同之处。常规放射治疗是用电子加速器产生的电子和 $\gamma$ 射线。粒子束治癌指用质子束治癌、或重离子束治癌、或快中子束治癌、或慢中子俘获治癌。其中所用的质子或重离子、中子等，都叫粒子束，所以统称为粒子束治癌。

质子治癌是用质子加速器产生的质子束照射肿瘤。重离子治癌是用重离子加速器产生的重离子束照射肿瘤。它们和电子、 $\gamma$ 射线相比有那些优点呢？这要从质子、重离子与电子、 $\gamma$ 射线在人体中不同的吸收特性来说明。已经知道， $\gamma$ 射线在人体内是连续地被吸收的。在进入人体后，开始时能量损失多，到后面逐渐减少。 $\gamma$ 射线照射肿瘤，不可避免地会穿过正常组织。当 $\gamma$ 射线穿过肿瘤前面的正常组织时，正常组织吸收的 $\gamma$ 射线比肿瘤处还多，这对人体是不利的。现在用转动 $\gamma$ 射线束的方法，使正常组织“分摊”这种不利的照射，而肿瘤处则仍受到集中的照射。即使采用这种方法，人体中的正常组织还是要受影响的。不但是在肿瘤前面的正常组织，而且还有在肿瘤后面的正常组织，都是受影响的。用电子束时情况也与此类似。

质子和重离子与 $\gamma$ 射线不同，它们都是重带电粒子。具有一定能量的质子（或重离子）在物质中有一定的“射程”，也就是说，它们穿透到物质中一定深度处就停止下来。质子（或重离子）和物质作用面损失能量，有一个特点是：它们在射程末端之前能量损失比较小，而在射程末端处的能量损失最大。利用质子（或重离子）能量损失集中于射程末端的特性，在用质子束（或重离子束）治疗肿瘤时，可以把它们的能量调节好，使它们正好在肿瘤的部位停下来，这时对肿瘤的杀伤能力最大，而在肿瘤前面质子（或重离子）穿过的正常组织，受到的损伤较小，至于肿瘤后面的正常组织，因为质子（或重离子）已经停在肿瘤部位，所以是不受影响的。质子束（或重离子束）的能量和束的形状都很容易调节，因此就容易对肿瘤进行“适形治疗”。也就是说，根据肿瘤的部位和形状，制定精密的照射计划，调节质子束（或重离子束）的能量和束的形状，使之照射到肿瘤部位，同时尽量避开正常组织，这样

可以取得很好的疗效。

此外，质子（或重离子）可以聚焦成很细的束。有些肿瘤，例如眼部肿瘤，要求用很细的质子束（或重离子束）照射小的肿瘤，而不伤及附近的健康组织。这对治疗肿瘤时保护重要器官和组织是很有用的。肿瘤的种类很多，不同射线的治疗有各自的适应证。临床医师会根据肿瘤的种类和分期，选择适用的射线来进行治疗。

快中子束治癌是用快中子束照射肿瘤，快中子的能量会被肿瘤吸收，因而达到治疗的目的。慢中子俘获治癌的原理是这样的：有一些核素（例如硼的一种同位素）吸收慢中子的能力特别大。它们吸收慢中子后，发生原子核反应，“就地”放出能量。可以利用这种能量来杀伤肿瘤。为此，要把含这种核素的药物注入人体，并且使它们集中到肿瘤部位。这些是“亲肿瘤”的药物，它们会在人体内浓集到肿瘤部位，而在正常组织中非常少。然后在体外用慢中子照射肿瘤部位。当慢中子穿透到人体内遇到这种核素时，被吸收而放出能量。因为这些核素是浓集在肿瘤处的，所以在肿瘤部位放出能量，而对肿瘤起杀伤作用。如果人体内肿瘤以外的正常组织中没有这种核素，就不会受到影响。这种技术既要求有含这些核素的药物，又要求有慢中子束。目前这种技术正在发展之中，尚未达到正式临床治疗的阶段。

核医学的诊断技术和其它的影像诊断技术，如超声诊断、X射线透视、CT和核磁共振成像（MRI）等，是互相补充的。在诊断解剖结构问题时，不必用核医学技术。核医学诊断的特长是诊断功能问题。核医学诊断的灵敏度高，而且放射性药物的种类繁多，诊断有特异性，因此在功能诊断方面有它的特长。核医学诊断技术包括三个部分，一是显像设备，二是诊断用的放射性药物，三是医学图像处理。发展这三方面技术都很重要。

在显像设备方面，PET是核医学的先进显像设备。在放射性药物方面，前面提到过的 $^{18}\text{F}$ FDG，即氟-18标记的脱氧葡萄糖，是PET设备中常用的诊断示踪剂。 $^{18}\text{F}$ FDG在人体内部参加能量代谢活动，是很好的能量代谢的显像剂。用PET设备和 $^{18}\text{F}$ FDG显像剂（简称PET- $^{18}\text{F}$ FDG方法），可以定量地测量人体内的局域部位的能量代谢。

心脑血管疾病、肿瘤和脑功能疾病，是威胁人民健康的三种重大疾病。PET- $^{18}\text{F}$ FDG方法对这三种疾病的诊断都很有用。在心血管疾病的诊断方面，用PET- $^{18}\text{F}$ FDG方法可以测量心肌的能量代谢状况，从而确定心肌是否真正存活。在肿瘤的诊断方面，恶性肿瘤细胞大量分裂，使得肿瘤部位消耗的能量显著地高于正常组织。用PET- $^{18}\text{F}$ FDG方法可以测量恶性肿瘤的异常的能量消耗，从而发现早期的肿瘤。在脑功能疾病的诊断方面，用PET- $^{18}\text{F}$ FDG方法可以测量脑内局域部位的葡萄糖代谢率，从而确定有关脑区的功能是否正常。

核医学的显像设备，除SPECT和PET外，最近发展一种符合型SPECT。因为PET的造价太高，符合型SPECT是一种简化的PET，造价比较低。符合型SPECT的原理是用两个SPECT探头，它们既可以作为SPECT用，又可把两个相对放置的SPECT探头进行“符合测量”，这时可以起正电子发射断层显像的作用。“符合测量”的意思是，SPECT的两个探头分别记录正电子湮灭产生的一对 $\gamma$ 光子中的一个，又要求这两个信号是同时输出的，才进行测量，因此就可以对正电子发射断层显像了。它比PET的性能略差一些，但既可以当作SPECT用，又可以当作PET用。在当作SPECT用时，是用放射 $\gamma$ 射线的核素标记的示踪剂。在当作PET用时，是用放射正电子的核素标记的示踪剂。

在放射性药物方面，近年来研制成多种新型的放射性药物，应用于临床诊断。此外，用短半衰期放射性核素标记PET显像药物的工作也很受注意。在人体内部的元素中，氢、氧、碳、氮等元素是主要成分。氧、碳、氮等除稳定核素外，都有放射正电子的核素，用这些放

射性核素标记的各种药物，在人体内参加各种生理活动。但是这些放射正电子的核素的半衰期都比较短。用它们对各种药物进行快速的标记，并且注入人体进行显像，是一种重要的技术。人体内有各种受体，用 PET 设备和受体显像药物可以进行人体内部受体的显像。因此发展受体显像的药物也很重要。

医学图像处理把从显像设备获得的原始数据重建成图像。要求提高图像的分辨率，减小图像的本底。现在医学图像处理已经从静态显像向动态显像发展，从二维图像向三维图像发展，从定性诊断向定量诊断发展。发展和推广有关的图像处理软件，对临床诊断有实用价值。例如把信号和噪声有效地鉴别开的统计分析技术，在立体条件下观察影像的三维可视化技术，把不同仪器得到的不同影像数据统一处理的图像融合技术，能显示人体动态过程的动态影像技术等等。

未来的核医学将在分子水平上了解和诊断人体的疾病，所以分子核医学将是核医学的一个重要方向。

(唐孝威)

## 第二章 核医学

### 2.1 核医学是医学科学现代化的重要标志之一

原子能的和平利用涉及理、工、农、医等许多领域。核技术与医学结合形成了核医学(Nuclear Medicine)，它在原子能和平利用中占据了重要地位，不仅提供了崭新的科学技术去揭示人体的奥秘，也为人类疾病的早期诊断、科学研究和治疗提供了先进的理论依据和技术。核医学已经成为医学现代化的重要组成部分。

人类对疾病的认识经历了一个漫长的时期，它可分为几个阶段：在原始社会，主要通过人们的观察和经验积累，对疾病有了一个极初步的了解；通过人体解剖，对正常人体和疾病有了科学认识；有了显微镜后，使这种认识真正提高到科学的水平，同时，也提高到细胞诊断水平；随着科学技术的进一步发展，包括核医学、分子生物学等技术的应用，人们对疾病的认识也提高到分子生物学水平和基因水平。核医学是应用核技术、生物学与医学的结合，对疾病的认识已经从解剖形态学的范畴进入到对疾病的病理生理、功能和代谢的领域。

我国核医学自 50 年代初创建，到 21 世纪的今天，已经取得了突飞猛进的发展。特别是改革开放以来，核医学已发展成为一门年轻的新兴科学，全国有 800 多家医院或科研单位开展了核医学工作，成立了全国性核医学专业委员会，出版了《中华核医学杂志》，与国际上有名的杂志开展了信息交流，参加了“世界核医学与核生物学联盟(WFNMB)”，与美国、英国、法国、日本、韩国等国家开展了学术交流与来往，参加了国际原子能机构(IAEA)的各种培训班、研讨会、专家组等活动，促进了国际间学术交流与相互了解。我国在 1998 年 8 月柏林召开的“世界核医学与核生物学联盟大会”上发表了 40 余篇论文，论文数位居世界第六，排于美国、英国、法国、德国、日本和意大利之后。在科学技术的发展中，尤其是核医学的发展中，中国核医学界做出了自己的积极贡献。

国家对核医学提供了人力、物力和财力上的有力支持，通过国家攻关课题、国家攀登计划项目、国家自然科学基金和部、省级科研课题的实施，极大地促进了我国核医学事业的发展。我国核医学的配套技术已日趋完善，能常规提供常用的医用放射性核素，如<sup>99m</sup>Tc、<sup>201</sup>Tl、<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>18</sup>F、<sup>89</sup>Sr、<sup>153</sup>Sm、<sup>186</sup>Re 等；我国科学家陆续研制成功了单光子核素显像剂，如<sup>99m</sup>Tc 等标记的心、脑、肝、肾、骨、内分泌、等脏器显像剂、肿瘤显像剂以及神经受体显像剂，填补了我国多项空白；在恶性肿瘤及骨转移癌的治疗方面，也成功地研制了多种放射性药物，解除了病人的痛苦，有的放射性药物与国际上的研究几乎是同步的；在核仪器方面，我国自行研制生产的伽玛相机及核医学测量与显像数据处理系统已在数十家医院临床应用，放射免疫分析仪器价廉物美。核医学设备是核医学研究与临床工作能否达到先进水平的基础之一，我国科学工作者在研制核医学设备上作出了不懈的努力，20 世纪 50 至 60 年代，在无法进口设备的情况下，我国科学工作者自行研制了盖革计数器、扫描仪。随着仪器发展的进步，中国自己研制生产的扫描仪和心功能仪(核听诊器)也相继问世。尤其值得一提的是，核医学的高级精密仪器，正电子发射型断层显像仪(PET)，目前世界上只有少数几个国家能够制造，

我国的科学家经过多年攻关，也已经研制出两台临床型 PET。临床试用数百例病人，取得了良好的效果。其中，国产 4 环 PET 仪的空间分辨率达到了 6.7 毫米，其图像质量也较好。我国目前也有能力制造更多环的 PET 扫描仪。因此，我国能自行生产、提供大部分核医学研究与临床所需要的放射性核素、显像剂、药物，以及部分核医学设备。在临床研究与应用上，我国核医学工作者在核医学诊断、治疗和放射免疫方面做出了积极努力，尤其是在诊断、治疗心血管系统、神经系统疾病和恶性肿瘤上取得了长足发展。

## 1. 核心脏病学

核心脏病学是核医学的重要组成部分。随着人民生活水平的提高，冠心病的发病率有增加趋势，发病年龄趋前，因此，早期诊断十分重要。常用的心电图检查，诊断冠心病的敏感性仅 60% 左右，冠状动脉造影虽然准确性高，但它属于有创方法，有一定的危险性。核素心肌灌注显像无创诊断冠心病具有敏感性和特异性高的特点，广泛用于诊断、疗效监测和预后估价上。我国在单光子核素标记的心肌灌注显像剂的发展方面，继使用<sup>201</sup>Tl 心肌灌注显像后，成功制备了由适合  $\gamma$  相机显像的核素 99m 锝标记的心肌灌注显像剂，<sup>99m</sup>Tc - MIBI (<sup>99m</sup>锝甲氧基异丁异腈)。<sup>99m</sup>Tc - MIBI 心肌灌注显像的图像质量好，对冠心病的阳性检出率在 85% ~ 95%，是冠心病诊断的先进技术，在我国已成为应用最广泛的心肌灌注显像剂。近来，更多的<sup>99m</sup>Tc 标记的心肌灌注显像剂也在国内合成，如具有一次注射就能进行早期和再分布两次显像的<sup>99m</sup>Tc - NOET，注射后早期就可以进行显像的<sup>99m</sup>Tc - Tetrofosmin 等，而且，部分新型显像剂已经用于临床，收到了很好的社会效益和经济效益。

在临床应用上，我国的核医学临床工作者对心肌灌注显像进行了广泛的研究和实践，使诊断冠心病的准确率达到 80% ~ 90%。在冠心病的监测中，心肌灌注显像对病人的预后有很好的预测价值。凡心肌灌注显像运动试验阴性，患者预后良好，而心肌灌注显像上有心肌缺血，或大面积心肌灌注异常，或伴随心功能不全表现者，发生心性猝死或心肌梗塞的可能性都成倍增高。对于经过再血管化治疗的病人，即进行了使狭窄冠状动脉再通手术治疗的病人（如冠状动脉搭桥术，冠状动脉球囊扩张术），心肌灌注显像能早期、无创地监测治疗效果，发现有无再狭窄。而且，还开展了急诊、围手术期心肌灌注显像，为危重病人早期诊断、及时治疗提供了良好的方法。除了以<sup>201</sup>Tl 显像诊断存活心肌外，我国核医学工作者还创造性地开展了硝酸盐类制剂介入的心肌灌注显像诊断存活心肌，取得了良好效果。

除了心肌灌注显像剂外，我们能生产用于 PET 葡萄糖代谢显像的氟 - 脱氧葡萄糖 (FDG)。FDG 心肌显像对鉴别心肌梗塞内有无存活心肌有重要价值，一直认为该方法为“金标准”。如果“梗塞”心肌内有存活心肌，积极的治疗，如进行冠状动脉搭桥术或冠状动脉球囊成形术等，使狭窄冠状动脉供血区域的心肌供血得到恢复，就能及时挽救存活心肌，不仅能延长病人的寿命，而且，能显著提高病人的生活质量。如果梗塞心肌内没有存活心肌，就没有必要进行再血管化治疗，内科药物治疗就可以了。因为，对这部分病人，只有瘢痕组织，即使血管再通，梗塞心肌功能也不会恢复。而再血管化治疗费用很高，病人要冒一定的风险。

FDG 生产中的关键之一是<sup>18</sup>氟。<sup>18</sup>氟的半衰期短，只有 110 分钟，而且是加速器生产，生产与及时提供商品化 FDG 都有一定的难度。因此，FDG 的生产和临床使用，是我国核药发展的新进展。FDG 只能用于 PET 显像或有符合线路的 SPECT 显像。目前，这些核医学显像设备在我国还比较少，只有少数几个大城市中的大医院有。因此，检测存活心肌的 FDG

显像开展尚较少。

近年来，心肌脂肪酸代谢心脏显像也在研究中。由于国内开始生产<sup>123</sup>碘，使得<sup>123</sup>碘标记的脂肪酸代谢显像剂 - BMIPP 和交感神经显像剂 - MIBG 的研究和临床应用成为可能。此外，<sup>99m</sup>Tc 标记的乏氧心肌显像剂也在研究中。这些新型显像剂将从不同的病理生理和代谢角度诊断心肌病变。

心脏功能测定一直是核医学诊断的强项之一。由于不受解剖形态学变化的影响，只以心腔血池放射性为基础，核素心室显像测定的心功能准确性高，重复性好。随着 SPECT 设备的更新换代，国内许多医院将门控心肌灌注断层显像作为常规检查。其最大的优点在于能同时观察心肌血流灌注、心室室壁运动和计算心室功能，最终提高诊断准确性，并且为临床医师提供更多的病情信息。

除诊断以外，核素显像还广泛用于冠心病和其它心脏疾患病人，是围手术期病人预后估价的重要手段。例如，心肌灌注显像上表现为可逆性放射性稀疏、缺损（心肌缺血）的病人，其不良心脏事件发生率显著高于固定性放射性稀疏、缺损的病人；广泛心肌灌注异常病人的预后也比心肌灌注正常或心肌灌注异常小的病人的预后差。门控心肌灌注断层显像或核素心室显像测定的心功能对预后的意义也很大，如左室射血分数 < 30% 的冠心病病人，其心源性死亡率是左室射血分数 > 50% 病人的 9 倍以上。心肌梗塞病人如果梗塞心肌内有<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖（FDG）摄取，即有冬眠心肌，表现为心肌灌注断层显像为放射性缺损，心肌 FDG 显像在原缺损心肌内有放射性（心肌灌注 - 代谢不匹配），由于这类病人容易发生不良心脏事件，而且，冬眠心肌是濒临死亡的存活心肌，因此，积极的再血管化治疗不仅挽救冬眠心肌，而且可显著减少病人心脏事件发生率。

除心肌显像外，以肺通气灌注显像诊断肺栓塞也在国内许多单位越来越多地得到开展。以往，临床科室对我国肺栓塞的发病率有所低估，随着肺通气、灌注显像的开展，大量肺栓塞病人得到早期诊断和治疗。而且，部分医院的核医学科为了配合临床需要，开展了急诊肺灌注显像，为急性肺栓塞病人早期确诊和积极抢救提供了有力的支持。为了早期诊断肺栓塞和血栓性疾病，近年来对血栓显像剂的研究也在进行中，如抗血小板单克隆抗体、多肽（P-280）等，为了获得高质量图像，这些显像剂都是以<sup>99m</sup>Tc 进行标记的。

近年来，功能显像和解剖成像图像融合、不同功能显像之间图像融合是影像学的研究热点之一。图像融合技术使得同一影像上能够提供更多的信息，如在解剖 - 功能融合图上，异常病灶的解剖部位和功能、代谢状况同时得到诊断，定性诊断和定位诊断并举。与此类似，不同的功能显像之间的融合，使得同一影像上同时显示病灶的不同病理生理和代谢状态。在图像融合中的第一步，也是最关键的一步是图像配准，也就是说，将不同类型的影像配准在同一个影像数据中。如果配准图像的空间位置不能达到绝对的准确，图像融合就会失败。我国科学工作者利用国产 PET 和其它设施，已成功地实现了心肌 FDG PET 图像和心肌灌注断层 SPECT 图像之间的配准。我们知道，PET 和 SPECT 进行的核医学显像都是功能、代谢显像，但是，两种显像之间所展示的功能、代谢变化是不同的，两种显像的融合就意味着对病灶的定性诊断更准确和全面。将心肌血流灌注显像（由 SPECT 采集）和心肌葡萄糖代谢显像（由 PET 采集）加以融合，就能诊断无血流灌注的梗塞心肌中是否有存活的心肌（葡萄糖代谢显像上显示该心肌有代谢），如果有存活心肌，则冠状动脉血管再通术就可以挽救存活心肌，使其恢复正常。



## 2. 肿瘤核医学

恶性肿瘤是人类面临的又一疾病威胁，其早期诊断一直是国际热门研究课题，核医学为恶性肿瘤的诊断、鉴别诊断提供了独特的技术。目前，有四种手段可供选择：(1) 核素标记的亲肿瘤显像剂，如 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -博来霉素等。(2) 核素标记的抗肿瘤单克隆抗体显像剂、受体显像剂等，能特异性地和肿瘤组织结合，体外应用 $\gamma$ 相机或断层显像仪，即可显示肿瘤的部位、大小与形态，这种显像的特异性高，敏感性强。(3) 肿瘤代谢显像剂，如糖代谢显像剂-FDG，对肿瘤良恶性的鉴别诊断、分级、分期以及治疗方案的选择、预后估测均有重要价值。另一种代谢显像剂为乏氧显像剂，以乏氧显像剂进行肿瘤显像，鉴别肿瘤良恶性是国际上比较热门的研究方向。国内目前正在研究的乏氧显像剂由 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91，临床应用有较好的前景，不仅用于诊断肿瘤，鉴别肿瘤良恶性，而且，可以诊断肿瘤的氧态，针对肿瘤氧态进行的治疗提供客观依据。(4) 其它针对肿瘤某些特性而设计的肿瘤显像剂，如部分甲状腺癌仍保持了摄碘功能，因此，以 $^{131}\text{I}$ 碘显像探查之；骨骼肿瘤或肿瘤骨转移导致病灶处骨骼血流异常，成骨活跃或破坏，进行骨显像就能发现这些病灶。上述这些肿瘤显像剂在我国都有研究和生产，大部分已经应用于临床，是临床早期诊断肿瘤转移灶的重要方法。

以核素显像的方法进行的肿瘤显像具有其它影像学所不具备的优势。首先，它根据肿瘤的病理生理、代谢和功能变化设计肿瘤显像剂，显像剂在肿瘤部位高度浓集，特异性高，不同显像剂从不同的角度反映了肿瘤的性质。核医学对检查肿瘤的多种方式反映了肿瘤病理生理的改变，对肿瘤治疗，单抗导向治疗和疗效判断都有重要价值。其次，除器官断层显像外，核素全身显像对于肿瘤骨转移灶的发现、肿瘤诊断的分期、分级，有十分重要的临床意义，因为核素骨显像的探测效率高且比X射线发现要早。

肿瘤核医学的另一个重要部分是放射性核素治疗。利用放射性核素的物理电离作用对肿瘤组织局部产生破坏效果，从而治疗恶性肿瘤。用于治疗的放射性核素通常发射 $\alpha$ 射线或 $\beta$ 射线。由于 $\alpha$ 、 $\beta$ 射线的射程短，电离作用强，达到肿瘤组织后，只对肿瘤产生破坏作用，对周围正常组织的损伤相对较小，是理想的肿瘤治疗射线。肿瘤的放射性核素治疗有五种类型：(1) 全身给药，利用放射性药物在肿瘤组织中特异性浓集而发挥效能。例如，甲状腺癌能浓集碘，口服 $^{131}\text{I}$ 碘后， $^{131}\text{I}$ 碘就能在癌组织及其转移灶中浓集从而破坏这些癌组织。嗜铬细胞瘤组织能特异性地摄取交感神经显像剂MIBG，静脉注射 $^{131}\text{I}$ 碘标记的MIBG就在恶性嗜铬细胞瘤及其转移灶中浓集从而起到治疗作用。其它如口服 $^{32}\text{P}$ 磷治疗淋巴瘤、多发性骨髓瘤等，也有较好的疗效。(2) 以介入手段将放射性核素直接引导至肿瘤组织中发挥治疗作用。最常用的是通过肿瘤组织供血动脉直接将放射性胶体或微球注射至肿瘤组织中去，这样，不仅肿瘤的微循环为胶体或微球所堵塞，而且，局部受到放射性胶体、微球的照射。这种方法主要用于失去手术机会的病人，放射性胶体、微球使肿瘤变小后，部分病人将重新获得手术的机会。而且，对肿瘤根治术的手术野内注射放射性胶体或微球，可起到预防肿瘤播散的作用。此外，对于因肿瘤导致的胸腔、腹腔积液，还可以将放射性胶体直接注射至胸、腹腔，对肿瘤组织直接进行照射。(3) 放射性核素治疗癌性骨痛。晚期癌症病人中，最常见、最令病人痛苦的症状之一是由骨骼肿瘤或骨骼转移癌所导致的癌性骨痛。在病人生命的最后时期，癌性骨痛使病人饱受折磨，生活质量差。在放射性核素治疗癌性骨痛的研究中，中国具有病例数量多、经验丰富的优势。我国继临床应用 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 治疗癌性骨痛后，又开发了 $^{188}\text{Re}$

治疗癌性骨痛。(4) 放射性核素导向治疗恶性肿瘤。在目前所有肿瘤治疗中,存在着抗肿瘤药物对全身正常组织的毒性作用。有的药物的毒性作用是如此之大,以致于病人无法完成治疗。因此,抗肿瘤治疗急需的是肿瘤导向性的。放射性核素导向治疗的原理是将放射性核素标记的肿瘤抗体引入机体后,抗体运载着放射性核素自动搜寻瘤细胞和肿瘤组织,并与之特异性地结合,使肿瘤组织浓集大量的放射性核素,后者不断发射 $\alpha$ 或 $\beta$ 射线使肿瘤组织发生电离损伤,最终杀死肿瘤细胞。目前,这种类型的治疗仍在研究中,主要问题是要求抗体的特异性高,靶器官/本底比值好。(5) 中子俘获疗法。

### 3. 神经核医学

神经核医学主要涉及放射性核素脑显像。放射性核素脑显像为功能性显像,根据显像剂的不同,可以进行脑的血流灌注、代谢、神经受体显像。由于血流灌注、代谢等病理生理变化常常在脑的结构发生变化之前出现,是疾病早期的异常表现,也可在治疗后脑结构性损伤恢复正常后继续存在,并对后遗症的监测起重要作用。它对于许多脑疾病的诊断,特别是对早期诊断、预后和疗效观察都有十分重要的意义。例如,在脑外伤的病人中,有不少人遗留有终生残疾。通过核素脑功能显像研究发现,脑外伤病人经过治疗后 X 线断层或核磁共振诊断已经恢复正常,但如果病人的脑血流显像或脑代谢显像仍异常,76%以上的病人将在数年内发生不同程度的后遗症。在有后遗症的病人中,96%病人的脑功能显像异常。如果病人的脑功能显像恢复正常,则96%病人在随访中无神经系统症状。随着老龄化社会的出现,许多脑部退行性病变的发病率也增多,如老年性痴呆、帕金森氏病等,还有神经精神病、癫痫等,核素显像均提供了独特的手段。神经核医学不仅对大脑疾病的诊断有重要的价值,而且对人类研究大脑的认知功能与活体脑化学的探测均有独特的价值。

在我国,脑血流灌注显像是开展最广泛的脑功能显像。在脑灌注显像剂方面,我国先后合成、标记并临床推广使用了 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO 和 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD。由于脑血流灌注显像剂在脑内的分布和脑血流灌注呈正比,因此,静脉注射后脑的放射性分布就代表了脑血流灌注的状况。临床上主要用于各种脑血管性疾病的诊断,如脑栓塞、脑血栓形成、脑缺血等,其次,还用于脑血流灌注有变化的疾病,如癫痫、许多神经精神疾病等。对脑栓塞和脑血栓形成,脑血流灌注显像所显示的病灶往往大于 X 线断层和磁共振,这是由于在梗塞、坏死病灶周围的脑组织处于缺血状态,而这是后两种检查方法有可能低估的。为了提高一过性脑缺血的检出率,还使用了乙酸唑胺负荷试验诱发脑缺血。中国核医学界结合传统中医理论与实践,还创造性地将脑功能显像应用于中医药学的研究中,有可能对祖国医药学中的经络学说机理的阐明,提供科学的手段。

随着 PET 和符合线路 SPECT 在中国的应用,脑葡萄糖 FDG 代谢显像逐渐得到应用。人脑的能量来源主要是葡萄糖,因此,许多累及脑代谢的疾病将出现脑 FDG 显像异常。最常见的如各种恶性脑肿瘤,肿瘤生长时代谢非常旺盛,FDG 显像上表现为异常放射性浓集。癫痫病人在发作期,病灶的血流和葡萄糖代谢均低下,表现为脑 FDG 显像和脑血流灌注显像上的放射性稀疏,但在发作期,上述两项指标均增高。PET 和 SPECT 能较好地对癫痫病灶作出定位,指导癫痫手术的定位诊断。

脑的神经受体显像一直是研究的重点之一。自 1996 年以 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的多巴胺受体显像剂问世以来,我国核药学工作者也成功合成了 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的多巴胺转运蛋白显像剂 $^{99m}\text{Tc}$ -TRO-DAT-1 和 $^{123}\text{I}$ 标记的多巴胺受体显像剂。多巴胺受体显像在临床上有着广泛的应用前景,

多巴胺受体主要分布于脑内的纹状体，在帕金森病中多巴胺受体含量明显下降。在实现多巴胺受体显像之前，对该病的诊断主要依赖于临床判断，缺少实验室证据。多巴胺受体显像为其诊断提供了可信依据。

综上所述，核医学是一门前景广阔的年轻学科，将病理生理、代谢和功能变化作为成像基础的理论，将会成为影像学发展的重要方向。通过我国核医学科学工作者的不懈努力，核技术还渗透到中医理论、人体生化以及疾病机理等重大研究领域，取得了明显效果。

### 参考文献

- 1 Phelps ME, Coleman RE. Nuclear Medicine in the New Millennium. J Nucl Med 2000; 41: 1
- 2 Ell PJ. Nuclear Medicine: an exciting past and a stimulating future. Eur J Nucl Med 2000; 27: S5
- 3 Verani MS, Willerson JT. Impact of Nuclear Cardiac Imaging on the present and future practice of Cardiology. Eur J Nucl Med 2000; 27: S21
- 4 Taylor L. Surgical oncology in the new millennium. Eur J Nucl Med 2000; 27: S31
- 5 Radau PE, Linke R, Slomka PJ, et al. Optimization of automated quantification of  $^{123}\text{I}$ -IBZM uptake in the striatum applied to parkinsonism. J Nucl Med 2000; 41: 220
- 6 Lshiwata K, Noguchi J, Wakatayashi S, et al.  $^{11}\text{C}$ -labeled KF18446: a potential central nervous system adenosine A<sub>2A</sub> Receptor Ligand. J Nucl Med 2000; 41: 345
- 7 Lahiri A. The role of cardiac imaging in optimizing therapy in heart failure. J Nucl Cardiol 2000; 7: 81
- 8 万己星, 方平, 刘振国, 等. 帕金森病动物模型的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1显像研究. 中华核医学杂志, 2000; 20: 5

(姚稚明 刘秀杰)

## 2.2 核素在外科领域中应用的进展

随着核医学的发展，核素在医学各领域包括在外科领域得到了广泛应用。如核医学利用核素实现脏器或病变显像，在甲状旁腺瘤、肾上腺皮质肿瘤等显像方面都得到了应用。在恶性肿瘤的诊断与治疗上，放免显像与放免治疗也都得到了应用。另外，放射性标记物（生物导弹）及放射性微球的应用也取得了很大进步。下面就核素在外科相关领域应用的进展作一简要介绍。

### 1. 核素在恶性肿瘤诊治方面的应用进展

核素在肿瘤诊治领域的应用主要包括放射免疫显像（Radioimmunoimage, RII）和放射免疫治疗（Radioimmunotherapy, RIT），肿瘤 RII 系指以抗肿瘤抗体或其片段为特异导向工具，以放射性核素标记后定位于肿瘤组织，再以显像设备于体外准确定位的一种诊断技术。由于恶性肿瘤可分泌合成一些物质，这些物质在正常细胞中含量极微或完全缺乏，我们称为肿瘤相关抗原，它具有肿瘤细胞特异性。将抗原注入动物体内可产生抗体，利用杂交瘤技术产生单克隆抗体，再将单克隆抗体与放射性同位素结合，而后将其注入人体即与相应肿瘤发生特异结合，这一过程为 RII。

影响标记抗体在肿瘤定位的因素很多，如肿瘤细胞表面抗原的异质性、肿瘤的血供丰富与否涉及单抗能否较多地到达细胞表面，如肿瘤已发生部分坏死，则单抗仅能与有活力的肿瘤组织表面结合，另外如血液中有抗原，则抗原与单克隆抗体形成免疫复合物，消耗抗体并

减少单克隆抗体与肿瘤抗原的结合。标记的单克隆抗体为一种球蛋白 (IgG), 分子量较大, 而且肿瘤组织与血管间有屏障作用, 因此 IgG 从循环血液内移向肿瘤区域速度较慢, 另外, 抗体中所含的 Fc 片段能与多种脏器及血中的吞噬细胞的 Fc 受体结合, 致使放射性本底增高。

为了避免以上不利因素, 常采用双核素减影和应用抗体片段而不用全抗体。所谓双核素减影指予病人静脉注射<sup>99m</sup>Tc 标记人血清白蛋白或<sup>99m</sup>Tc 标记红细胞, 以模拟人体血液放射性本底并显像, 将此影像从放射免疫影像中减去即可获较为清晰的肿瘤影像; 所谓应用抗体片段指用木瓜酶或胃蛋白酶水解 IgG 分子后产生 3 个片段, 即 1 个 Fc 和 2 个 Fab 片段 (F 为碎片, ab 代表抗体结合部位, c 为结晶)。Fc 段是重链 c 段 (羧基端) 的一个双体, 不能与抗原结合, 但可与多种脏器的 Fc 受体结合而产生非特异性分布; 2 个 Fab 段各具有单价结合抗原的能力。如用胃蛋白酶水解 IgG, 其作用点在重链双硫键的 c 端一侧, 水解后则形成 Fc 段与留下 2 个连在一起的 F(ab')<sub>2</sub> 段, 后者具有二价活性的结合点。用放射性核素抗体 Fab 或 F(ab')<sub>2</sub> 段, 由于去除了 Fc 段, 消除了非特异结合因素, 加之分子量减少, 不但从血液中清除加快, 而且易于通过微血管进入肿瘤细胞表面, 与肿瘤结合增多, 图象质量因而得以改善。

另外, 选择恰当的显像时间亦很重要, 动物实验显示, 全抗体需 6~7 天才使肿瘤组织与非肿瘤组织之间的核素差异达到较合适的水平。但由于核素本身有半衰期长短的问题, 而且体内尚有生物半衰期影响, 时间太久放射性计数降低, 成象时间必然延长, 因而多选用 48, 72, 96 小时显像。F(ab')<sub>2</sub> 段因在血循环中清除较快, 可在注射后 24 小时显像, Fab 由于分子量更小可在 6~12 小时显像。如需用标记全抗体的核素则应选用半衰期较长的核素如<sup>131</sup>I 等。

RIT 系放射免疫治疗, 由于肿瘤治疗中的化学治疗缺乏特异性, 使肿瘤组织和正常细胞均受到杀伤, 副作用大, 因此人们一直想研制一种定向治疗肿瘤的“生物导弹”, 能识别肿瘤细胞并特异性攻击它, 对正常细胞伤害很小。单克隆抗体作为载体与放射性核素结合后特异性杀伤肿瘤细胞即 RIT。核素作为“生物弹头”具有的优点在于核素具有的放射线有一定的杀伤半径, 不需要像化学药物那样进入肿瘤细胞内才能发挥作用。例如在肝癌治疗中, 就以放射性核素螯合肝癌特异抗原甲胎蛋白 (AFP) 单克隆抗体, 从而对肝癌起到定向杀伤作用。国内开展<sup>131</sup>I 螯合 AFP, 即可对病灶起诊断作用又有杀伤作用, 另外<sup>131</sup>I 抗人肝癌铁蛋白抗体及<sup>131</sup>I-抗人肝癌单克隆抗体已治疗多例不能切除的肝癌病人, 初步结果显示疗效良好。RIT 的问题是抗体的产生。目前临床使用的单抗多为鼠源型, 其对人体组织为异源蛋白, 反复给药可产生人抗鼠抗体 (HAMA)。临床上通常用增大剂量、应用免疫抑制剂减弱宿主对单抗的免疫应答等多种手段减少 HAMA 的产生。

在不能手术切除的恶性肿瘤治疗中, 经动脉插管化疗栓塞术 (transcatheter artery embolization, TAE) 被公认为具有相当好的疗效, 国内曾有人研究<sup>131</sup>碘油剂治疗肝癌, 利用碘油对肝癌的特殊亲和力, 在 TAE 治疗中将<sup>131</sup>碘标记的碘油超选择性 (药物完全进入肿瘤而不进入正常组织的供血动脉) 注入肝癌供血动脉中使其在肿瘤组织中均匀分布, 通过内照射起治疗作用。由于<sup>131</sup>碘仍有一定缺陷, 目前国内正研究以更合理、安全、有效的放射性核素取代<sup>131</sup>碘, 仍然以螯合法与碘油结合, 以碘油为载体定向进入肿瘤组织进行内照射治疗。

放射性微球经动脉插管血管内灌注治疗恶性肿瘤亦是恶性肿瘤内照射治疗方法之一, 具有局部正常组织放射损伤小, 没有全身放射反应, 操作简便等优点。早在 1951 年, Muller 等即报道静脉注射放射性<sup>198</sup>Au 的碳粒治疗肺癌, 而后不少人使用携带放射性核素的陶瓷微球、

塑料微球均取得良好效果，惟放射性核素易从微球载体上脱落，对人体特别是骨髓可造成损害。直至 80 年代出现以玻璃微球为载体的放射性微球才解决了核素从载体上脱落的问题。放射性微球应具备以下特性：①微球本身理化性能稳定，无生物降解作用；②注入人体内后核素不会从载体上游离释放，不被组织溶解、吸收；③粒度大小适度，微球灌注血管后能均匀分布于肿瘤组织，并长期滞留于小动脉或微动脉中而不进入体循环。对放射性核素的要求则为纯  $\beta$  射线的核素， $\beta$  射线能量足够高并有一定的组织辐射半径，半衰期适中，生产方便、来源丰富，目前常选用  $^{90}\text{Y}$  和  $^{32}\text{P}$  两种。

放射性核素微球的另一重要问题是确定适度的粒度范围。对微球的粒度范围的基本要求是能充满整个微血管床、保证该区域内的肿瘤组织得到根治性的治疗而没有或仅有极微量的微球漏入体循环。有人使用直径为  $60 \pm 5\mu\text{m}$  的微球行局部动脉灌注，发现其漏出率在各个器官中均小于 1%，可见直径为  $60 \pm 5\mu\text{m}$  的微球较为理想。目前，放射性微球经局部动脉灌注后，在肿瘤的根治剂量下未出现局部正常组织不可耐受的放射损害及引起全身的毒副作用，显示具有良好的应用前景，在肝癌、膀胱癌、头颈部癌肿的治疗上已取得令人鼓舞的成绩。

## 2. 核素在脏器及组织显像方面的应用进展

### 2.1 甲状旁腺显像

甲状旁腺位于甲状腺两叶的上下极处，有腺体 4 个。甲状旁腺瘤的病例中有 10% 出现甲状旁腺异位，异位最常见的部位是纵隔，少数位于甲状腺内或食管后。每个甲状旁腺平均重量约 30mg，范围在 10 ~ 70mg 之间。而甲状腺瘤重量多在 100mg 以上，有的甚至超过 20g。虽然甲状旁腺功能亢进主要依靠生化检验确诊，但有 80% ~ 95% 的原发性甲状旁腺机能亢进系孤立性甲状旁腺腺瘤所致，手术是唯一的治疗方法，故术前定位非常重要。80 年代初，Ferlin 等报道用  $^{201}\text{Tl}$  和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  双核素减影法，提高了甲状旁腺瘤的定位准确率，90 年代则用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记甲氧异腓 (MIBI) 替代  $^{201}\text{Tl}$  为甲状旁腺显像剂，克服了  $^{201}\text{Tl}$  价格昂贵，不易得到及本身物理性能不理想等缺点。进而又介绍了用一种标记化合物 ( $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{MIBI}$ ) 行双时相法显像，消除了减影技术的麻烦，大大简化了甲状旁腺显像方法。

$^{201}\text{Tl}$  被心肌细胞摄取，而  $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{MIBI}$  可替代  $^{201}\text{Tl}$  心肌显像，同时  $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{MIBI}$  也可用于多种软组织肿瘤显像，效果与  $^{201}\text{Tl}$  相似，因此  $^{201}\text{Tl}$  和  $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{MIBI}$  用于甲状旁腺瘤显像是可行的。由于甲状旁腺与甲状腺紧密相连，只有除去甲状腺部位  $^{201}\text{Tl}$  和  $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{MIBI}$  所致的放射性本底，甲状旁腺瘤才能得以清晰显示。故先以  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  甲状腺显像以模拟甲状腺本底而后将  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  图像以  $^{201}\text{Tl}$  像或  $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{MIBI}$  图像中减去。由于  $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{MIBI}$  在正常甲状腺组织与甲状旁腺功能亢进组织中的代谢速率不同，即正常组织中  $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{MIBI}$  清除快，功能亢进组织中清除慢，故可用双时相法显像，将初始影像与延迟影像进行比较观察，从而获得诊断依据。本检查法对甲状旁腺病变的定位诊断敏感性为 70% ~ 90% 之间。敏感情况取决于甲状旁腺增大程度。一般来说小于 300mg 的甲状旁腺常难以探及，甲状旁腺增生不如甲状旁腺瘤易于显示。

### 2.2 肾上腺皮质显像

肾上腺皮质合成甾体类激素的原料是胆固醇， $^{131}\text{I}$  碘代胆固醇与胆固醇具有相同的生化作用，故可用它作为肾上腺皮质显像剂。临床上拟诊为库兴氏综合征、原发性醛固酮增多症等肾上腺皮质疾病的病人可接受本检查。静脉注射  $^{131}\text{I}$  碘代胆固醇后一般需 7 ~ 9 天后显像，距

离时间越长，显像越清晰。

### 2.3 肾上腺髓质显像

肾上腺髓质显像是较近发展的一种新技术，多用其诊断多种神经内分泌肿瘤，对于嗜铬细胞瘤的诊断尤其具价值。其显像剂为<sup>131</sup>I标记的间位碘代苄胍（<sup>131</sup>I - mIBG），它是一种抗肾上腺素神经元阻断剂，有很强的亲肾上腺髓质的能力，故可用于嗜铬细胞瘤的显像定位诊断。此外，凡起源于交感神经节的肿瘤如类癌、神经母细胞瘤等均有明显的浓聚<sup>131</sup>I - mIBG的能力，因此可用来进行肿瘤的显像诊断。

### 2.4 肝受体显像

肝组织的膜表面具有与多种糖蛋白呈专一结合的受体，称肝结合蛋白（Hepatic binding protein, HBP）。能被HBP结合的糖蛋白的特异性在其暴露末端的半乳糖残基。1984年，Era等科学家合成了具有高亲和力、高特异性的标记化合物即<sup>99m</sup>Tc标记的半乳糖修饰白蛋白，或称<sup>99m</sup>Tc拟糖蛋白（<sup>99m</sup>Tc - NGA），它能特异性地与HBP结合，从而实现了肝受体显像。肝脏是能聚集<sup>99m</sup>Tc - NGA的唯一器官，静脉注射<sup>99m</sup>Tc - NGA 74MBq后12min，肝脏放射性即达峰值，此时肝脏浓聚<sup>99m</sup>Tc - NGA可达注入量的80% ~ 90%。由于<sup>99m</sup>Tc - NGA不被肝外其它网状内皮系统摄取，故肝脏显像清晰度较佳。<sup>99m</sup>Tc - NGA肝受体显像的特点在于不仅能显示形态，而且可以提供肝脏功能评价，静注<sup>99m</sup>Tc - NGA后，即以SPECT每30s -- 帧连续摄像30min，资料贮存于计算机内。计算机对肝脏放射性动力学模型进行分析，可以绘出肝脏放射性—时间曲线。正常肝脏显示曲线逐渐上升，至10 ~ 12min达高峰，而后趋于平坦或微降，肝功能受损者，曲线上升缓慢，放射性减低，至30min仍未达高峰，且曲线降低情况与肝功能受损程度相关。根据肝脏放射性—时间曲线可以计算HBP浓度和肝血流量。传统评价肝脏储备功能的Child分级法与<sup>99m</sup>Tc - NGA测得的HBP浓度呈显著的相关性。

### 2.5 脑血流灌注显像

脑血流灌注显像需要能通过血脑屏障，因此，80年代前脑血流灌注显像是空白。80年代中期科学家合成了两种能通过血脑屏障的而且用<sup>99m</sup>Tc标记的化合物，即六甲基丙烯胺胍（<sup>99m</sup>Tc - HMPAO）与双胱乙酯（<sup>99m</sup>Tc - ECD）。这两个合成化学品为非极性的脂溶性复合物，能透过血脑屏障，并较长时间滞留于脑组织；它在脑内的分布与脑局部血流成正比。静脉注入后脑组织摄取很快，1min即达注入量的3.5% ~ 6.0%，2min后洗脱摄取量的15%，以后即非常稳定，因而有足够时间行SPECT显像。本检查对脑缺血性病极为灵敏，尤其是脑梗塞病人。脑梗塞发生后，由于局部血管闭塞或不畅，在<sup>99m</sup>Tc - HMPAO或<sup>99m</sup>Tc - ECD影像上即可显示病变部位放射性明显减低，这种情况几乎在梗塞后立即发生，阳性率近100%。而在发病1 ~ 2天内，由于梗塞病变尚未完全形成，形态学改变尚不明显，故CT或MRI常不能显示或显示不清，待形成明显结构改变后，三种方法阳性率接近，但往往<sup>99m</sup>Tc - HMPAO或<sup>99m</sup>Tc - ECD影像所示范围较CT或MRI大。该检查对脑缺血性病的外科治疗帮助很大，不仅能明确病灶，还可了解治疗效果，即脑供血的改善情况。

脑血流灌注显像对癫痫的定位诊断也很有帮助。癫痫发作是由于脑内病灶局限性活性增加所致，发作时血流过度灌注而间期则血流减低，因此以<sup>99m</sup>Tc - HMPAO或<sup>99m</sup>Tc - ECD影像亦可以显示癫痫病灶的位置，是外科治疗癫痫的一种重要检查措施。

### 2.6 核素标记血细胞显像

#### (1) <sup>99m</sup>Tc标记红细胞

用于红细胞标记的放射性核素主要有<sup>51</sup>Cr与<sup>99m</sup>Tc。用于显像标记诊断以<sup>99m</sup>Tc较好。<sup>99m</sup>Tc

标记红细胞有体内法、半体内法与体外法三种，前两法标记率在 60% ~ 85% 之间，后法可达 96% 以上，而且经洗涤后可完全去除未标记的游离<sup>99m</sup>Tc。标记红细胞所用的<sup>99m</sup>Tc 为<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>形式，需同时用还原剂 SnCl<sub>2</sub>。Sn<sup>+2</sup>与还原后的<sup>99m</sup>Tc 均能自由穿透红细胞膜，而氧化后的 Sn<sup>+4</sup>与还原后的<sup>99m</sup>Tc 则不能穿透红细胞膜被封闭于膜内，还原<sup>99m</sup>Tc 与球蛋白结合，从而使红细胞被标记。<sup>99m</sup>Tc - RBC (Red Blood Cell) 显像对诊断肝血管瘤准确性较高，达 97.4%。此外还可用于头颈部及身体其它部位的血管瘤显像。也可用于大动脉瘤的显像。其原理是血管瘤由丰富的血窦构成，大动脉瘤更是由血管扩张而充满血液，由于<sup>99m</sup>Tc 在血池内大量积聚，流动缓慢，故该部位放射性增加。还可用于消化道出血的定位显像，<sup>99m</sup>Tc 标记的红细胞，静注后可长时间存留于血液中，便于多处观察，不论出血位于何处，只要达到一定的出血量 (5ml) 和出血速度 (0.05ml/min) 均可显示阳性结果。

### (2) <sup>111</sup>In 标记白细胞

<sup>111</sup>In 与 8-羟基喹啉 (8-oxine) 螯合形成脂溶性化合物 (<sup>111</sup>In-oxine)，可透过白细胞的细胞膜，<sup>111</sup>In 与 oxine 分离后与胞浆蛋白结合存留于细胞内。oxine 则弥散出细胞而被清除。<sup>111</sup>In - WBC 显像最有价值的临床应用是体内隐匿性炎性病灶和脓肿等的定位诊断。静脉注射后 4h，由于 WBC (White Blood Cell) 的趋炎性，多数病灶已有明显的放射性浓聚，有较小脓肿需 24h 才显像。对于腹腔内和盆腔内炎性病灶，阳性率可达 92%，对有炎性症状而无法定位的病例可行全身<sup>111</sup>In - WBC 显像。活动性肠炎如节段性肠炎、伪膜性肠炎等于静脉注射<sup>111</sup>In - WBC 后 4h 显像，而正常肠道则不会有<sup>111</sup>In - WBC 聚集。此外，肾、肺、心包、骨骼、心肌等炎症均可用此法显像。

### (3) <sup>111</sup>In 标记血小板

标记原理与<sup>111</sup>In 标记白细胞相同。主要用于深部静脉血栓、动脉粥样硬化斑块以及监测肾移植术后移植物有无排异反应等。

## 2.7 正电子发射断层扫描在外科的应用

正电子发射断层扫描 (PET) 是目前所有影像技术中最先进的一种。说它先进，到底先进在哪里呢？目前的各项检测手段尤其是影像学检查，都是定位诊断，即形成病灶后诊断，而 PET 是在疾病早期即细胞代谢状态发生改变时即可发现疾病的存在。所用的核素常为<sup>11</sup>C、<sup>15</sup>O、<sup>18</sup>F 等构成人体的基本元素，故可直接对人体进行生理生化等代谢研究。PET 在外科主要应用于评估严重冠心病心肌的存活性、肿瘤的诊断、癫痫病灶的术前定位等方面。

## 3. 核素在脏器非显像功能检查方面的应用进展

### 3.1 肝脏储备功能的测定

向体内输入能被肝脏选择性代谢的物质，测定这些物质在体内的代谢速率，可反映功能性肝细胞数或肝脏代谢能力。目前以核素标记物测定肝储备功能的试验有<sup>14</sup>C 氨基比林呼吸试验、<sup>14</sup>C 半乳糖呼吸试验、<sup>13</sup>C 美沙西丁呼气试验及受体结合性放射药物功能性肝扫描。

#### (1) 氨基比林呼吸试验

应用<sup>14</sup>C 氨基比林可容易地反映肝内药物代谢动力学。<sup>14</sup>C 氨基比林在肝内由肝细胞内的细胞器微粒体中的氧化酶系统去甲基，释放出甲醛，再进一步代谢，氧化为甲酸，生成<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 从呼吸排出。呼吸试验的方法为口服已知剂量的<sup>14</sup>C 氨基比林 (通常 1~2 $\mu$ ci)，然后收集 2~24 小时内的呼气样本，检测其放射性，与口服的总放射性相比，计算从呼气中排出的放射性百分比。经研究单次 2 小时呼气试验足以反映肝内氨基比林代谢状态。正常 2 小时内

呼气中排出的放射性为口服量的  $7.0\% \pm 1.3\%$ ，肝硬化和肝炎病人则明显降低，分别为  $2.6\% \pm 1.2\%$  和  $2.6\% \pm 1.4\%$ ；另有人对酒精中毒病人行呼吸试验，发现该试验在代偿期肝硬化和脂肪肝之间有明显差异，后者的结果往往正常或仅轻度异常。其它研究进一步证明了氨基比林呼吸试验的应用价值和结果的良好重复性。有科学家检查了 30 例因非选择性门腔分流而入院的肝硬化病人，发现呼吸试验结果与肝活检显示的肝病活动性有良好的相关性，在常规试验中，仅凝血酶原时间与  $^{14}\text{C}$  氨基比林呼吸试验结果之间呈高度相关。Henry 等认为氨基比林呼吸试验有助于预测肝硬化人近期生存率，而血清白蛋白有助于预测后期生存率，二者联合使用可更好地估计肝硬化预后。

#### (2) $^{14}\text{C}$ 半乳糖呼吸试验

口服 D 半乳糖 40g 和  $^{14}\text{C}$ -D 半乳糖  $2\mu\text{Ci}$  后测定呼气中  $^{14}\text{CO}_2$ 。

该试验结果不仅取决于肝清除半乳糖的速率，而且取决于随后磷酸化半乳糖代谢为  $\text{CO}_2$  的过程。在一组正常人、慢性活动性肝炎和肝硬化病人的研究中，发现  $^{14}\text{C}$  半乳糖呼吸试验与  $^{14}\text{C}$  氨基比林呼吸试验之间有良好的相关性。科学家们比较了呼吸试验与口服半乳糖后血浆浓度测定的结果，发现慢性活动性肝炎和硬化时呼气中  $^{14}\text{CO}_2$  排出减少，血浆半乳糖浓度升高，两者结果呈高度一致性。

#### (3) $^{13}\text{C}$ 美沙西丁呼气试验

肝细胞和微粒体的混合功能氧化酶系统能对美沙西丁进行零位脱甲基反应，产生甲醛，后者继续氧化为  $\text{CO}_2$ ，排出体外，如肠吸收功能正常，则口服  $^{13}\text{C}$  美沙西丁后  $^{13}\text{CO}_2$  呼出速率和总量即能反映肝脏的储备功能。本试验不比色素排泄试验敏感，但不受血清胆红素影响，可更正确反映肝实质细胞损害情况。

#### (4) 受体结合性放射药物功能性肝扫描

非唾液酰糖蛋白受体 (ASGP-R) 是一种位于肝细胞上的 ASGP 特异性受体，负责血清糖蛋白代谢。在肝细胞膜上，ASGP-R 识别并通过二级化学反应结合半乳糖末端糖蛋白。结合后，它们转运至溶酶体，在此 ASGP 被代谢，ASGP-R 再循环至细胞表面。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的二乙酰三胺五乙酸半乳糖酰血清白蛋白 (Tc-GSA) 是一种新合成的对 ASGP-R 具有特异性的配基类似品。将该种药物注入体内，用  $\gamma$  计数器检测该药物在肝内聚集速度数量，称为受体结合放射药物功能性肝扫描。其结果与临床上常用的肝功能指标如血清白蛋白、胆红素、凝血酶原时间、 $\text{ICG}_{15}$  呈平行性改变。

### 3.2 甲状腺功能测定

甲状腺功能测定主要利用  $^{131}\text{I}$  为示踪剂，目前临床常用  $^{131}\text{I}$  74 ~ 148kBq ( $2 \sim 4\mu\text{Ci}$ ) 口服，服后 2、4、24 小时以闪烁计数器在距离甲状腺 20cm 处测定甲状腺部位计数，再计算出甲状腺摄  $^{131}\text{I}$  率，以各测量时间的摄  $^{131}\text{I}$  率为纵坐标，时间为横坐标绘出甲状腺摄  $^{131}\text{I}$  曲线以此判断甲状腺功能状态。此试验缺点是试验前相当长时间要求未使用碘剂及不食用含碘丰富的食物，以免对试验造成影响。甲状腺抑制试验主要用于诊断不典型的甲亢，鉴别非甲亢性摄  $^{131}\text{I}$  率增高，协助内分泌性突眼的诊断，预测甲亢用抗甲状腺药物治疗过程中能否停药或已缓解的患者有无复发。

### 3.3 核听诊器检测心功能

核听诊器检测心功能主要以  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (首次通过法)，或  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -红细胞 (平衡法) 为示踪剂，根据检测到的数据绘制放射性—时间曲线的涨落形态，用计算机求出心室射血分数、心室舒



张、收缩期功能参数及推算心室容积、每搏容积等心功能参数。用于冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心脏病、先天性心脏病、高血压病等的辅助诊断；心肌损伤、心肌病、心力衰竭的检测与监测等。

### 参考文献

- 1 Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, et al. Detection and localization of parathyroid adenoma in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (double-phase study). J Nucl Med 1992; 33 (10): 1801
- 2 Datz FL. Indium-111-labeled leukocytes for the detection of infection: Current status. Semin Nucl Med 1994; 24 (2): 92
- 3 Krauti MJ, Nuntala P, Ruotsalainen V, et al. The Value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. J Nucl Med 1993; 34 (12): 2068

(钱国军 陈汉)

## 2.3 PET在肿瘤学中的应用

### 1. 概述

正电子发射断层 (Positron Emission Tomography PET) 是一种新的医学影像技术。近年来由于技术的突破及 $^{18}\text{F}$ FDG放射性药物的成功应用, 正电子发射断层在肿瘤学中的应用占了显著位置, 占全部正电子发射断层应用中的75%至80%。肿瘤影像学的迅速发展为肿瘤诊断提供了许多重要手段, B超、CT、MRI可以探测各部位肿物的存在, 显示其大小、形态、部位及其与周边组织的解剖关系, 但它们在决定肿物的良恶性上仍有困难。 $^{18}\text{F}$ FDG-PET显像利用肿瘤细胞葡萄糖代谢旺盛的特点, 从分子代谢水平上显示肿瘤原发灶及转移灶的影像性质, 具有灵敏度高、特异性好和精确等特点。另外, $^{18}\text{F}$ FDG-PET显像集中了目前断层显像和全身显像的优点, 可以获得冠状、矢状及横断三个方面的全身断层图像, 对诊断肿瘤转移灶和寻找原发灶特别有帮助。 $^{18}\text{F}$ FDG-PET显像在肿瘤方面的应用主要包括以下几个方面: ①鉴别肿瘤良、恶性; ②肿瘤手术前分期; ③肿瘤放疗、化疗及生物治疗疗效的动态观察及评价; ④肿瘤临床分期, 肿瘤病理分级及预后判断; ⑤评定肿瘤治疗后复发和放疗后纤维化; ⑥在活体人中做肿瘤化疗及其他治疗药物的药代动力学研究。除FDG外, PET肿瘤代谢显像剂还包括氨基酸类似物, 正电子核素标记的单克隆抗体及受体显像, 正电子血流灌注显像, 核酸类代谢显像和肿瘤组织的缺氧显像等。临床应用最成熟、最普遍、最有效的正电子断层显像仍为 $^{18}\text{F}$ FDG-PET显像。

### 2. 正电子发射断层的物理基础

#### (1) 正电子和正电子放射性核素

正电子是与电子相类似的一种带电粒子。正电子有两种方式产生: 一种是小型医用回旋加速器, 一种是用正电子发生器, 正电子只能瞬态存在, 探测正电子是十分困难的。正电子经常与组织中的电子相结合, 产生湮没辐射 (annihilation)。湮没辐射产生2个能量相等、方向相反的 $\gamma$ 光子。正电子成像实际上是高能 $\gamma$ 光子成像。

正电子放射性核素是放射性核素的一种类型。加速器生产的放射性核素一般是贫中子的放射性核素，衰变时将一个质子转化为中子，放出一个  $\beta^+$  粒子，称  $\beta^+$  衰变。临床上常用的正电子放射性核素见表 2.1。

表 2.1 常用正电子放射性核素性能

核素	半衰期	核反应类型	能量
$^{13}\text{O}$	2.05 分	$^{14}\text{N} (d, n)^{13}\text{O}/^{13}\text{N} (p, n)^{13}\text{O}$	1.74MeV
$^{13}\text{N}$	9.96 分	$^{16}\text{O} (p, \alpha)^{13}\text{N}$	1.20MeV
$^{11}\text{C}$	20.34 分	$^{14}\text{N} (p, \alpha)^{11}\text{C}$	0.97MeV
$^{18}\text{F}$	110 分	$^{18}\text{O} (p, n)^{18}\text{F}/^{20}\text{Ne} (d, \alpha)^{18}\text{F}$	0.635MeV

### 3. $^{18}\text{F}$ FDG - PET 肿瘤显像生物学特点

早在 30 年代，Warburg 就发现肿瘤细胞有旺盛的糖酵解，肿瘤组织摄取葡萄糖明显增强。为研究肿瘤的代谢显像，首选为  $^{18}\text{F}$  标记的脱氧葡萄糖 ( $^{18}\text{F}$  FDG)，它为天然葡萄糖的类似物，在反映肿瘤糖代谢功能方面与前者相同。天然葡萄糖进入血循环后，穿透毛细血管进入细胞，在 6-己糖激酶的作用下磷酸化成为葡萄糖 6-磷酸盐，后者在相关酶的作用下，第二步分解为果糖 6-磷酸盐，尔后变为丙酮酸，最后变为水和二氧化碳。

$^{18}\text{F}$  FDG 在肿瘤细胞中第一步在 6-己糖激酶的作用下也分解为脱氧葡萄糖 6-磷酸盐，但  $^{18}\text{F}$  FDG 与天然葡萄糖分子结构上有差异，它进入第二步不能被分解为果糖 6-磷酸盐，而陷入 (trapped) 在肿瘤细胞内，随着  $^{18}\text{F}$  FDG 在肿瘤细胞中的浓度逐步的增加，能维持相当长的时间，因其生物半衰期长于  $^{18}\text{F}$  的物理半衰期，有利于肿瘤的阳性显像。肿瘤细胞摄取葡萄糖的机理尚不完全清楚，但一些研究提示与下列因素有关。恶性肿瘤细胞生长活跃，细胞异常增殖，对能量需求量大，葡萄糖利用率高。葡萄糖进入肿瘤组织是通过肿瘤细胞膜上的葡萄糖运载分子 (Glucose transporter molecules) 来完成的。已知有 GluT1 ~ GluT5 等运载分子，由它们将葡萄糖转运至肿瘤细胞内，其中 GluT1 ~ GluT3 较为重要。GluT4 的活性与血中胰岛素的活性水平有关。此外，肿瘤细胞葡萄糖代谢旺盛还与基因表达和缺氧环境等因素有关。 $^{18}\text{F}$  FDG 在肿瘤细胞中摄取增高与肿瘤的生物学特性密切相关，如肿瘤的病理分期，细胞的增生活力，细胞倍增时间等。但也应该注意，糖酵解增强仅是肿瘤细胞恶化的一种生化反应，不是它的特有指标。一些非肿瘤组织也能摄取葡萄糖，如炎症组织、坏死肿瘤组织区域内的肉芽组织等。因此，在  $^{18}\text{F}$  FDG 摄取增高的情况下，还要结合临床和其它影像技术，排除干扰因素，以提高  $^{18}\text{F}$  FDG - PET 诊断的准确性。

### 4. $^{18}\text{F}$ FDG - PET 的临床应用

(1)  $^{18}\text{F}$  FDG - PET 显像方法  $^{18}\text{F}$  FDG - PET 受检者在检查之前至少禁食 6 小时，使血糖处在一个稳定水平。如血糖水平较高，则会影响肿瘤吸收和利用  $^{18}\text{F}$  FDG，同时还会增加本底，影响图像的对比度。此外，注射  $^{18}\text{F}$  FDG 前 30 分钟至 60 分钟嘱咐病人保持安静，放松肌肉，因肌肉张力大或活动多可增加  $^{18}\text{F}$  FDG 在骨骼肌中的分布。

在进行  $^{18}\text{F}$  FDG 病人断层扫描之前，一般要做透射扫描。透射扫描的目的是为了重建  $^{18}\text{F}$  FDG - PET 图像时进行衰减校正。透射扫描有许多方法，透射源也有许多种类，既有正电子放射源 (如  $^{68}\text{Ga}$ )，也有单光子放射源 ( $^{137}\text{Cs}$ )。进行透射扫描时病人躺在探头内采集透射数据。

旧式 PET，透射扫描与发射扫描是分开进行，现代 PET 可同时进行透射扫描和发射扫描的数据采集，减少了移动病人带来的不便，同时也缩短了总采集时间。

病人的注射量为 185 ~ 370MBq (5 ~ 10mCi)<sup>18</sup>FDG。注射方式为静脉弹丸注射。静态或全身显像一般在注射后 50 分钟进行。采集矩阵 256 × 256。纵向视野大小取决于移动床位的数目，一个床位的纵向视野约 156mm。不同的机型有不同的纵向视野。数据采集后，可用滤波反投影 (FBP) 或迭代法重建各个方位的断层图像。

<sup>18</sup>FDG - PET 显像还可进行全定量和半定量分析。全定量分析涉及数学模型，比较复杂，不易普遍采用。半定量方法计算一些相对比值，对于鉴别诊断和观察疗效很有帮助。

常用半定量方法有：①标准摄取值 (standard uptake value, SUV)，②肿瘤摄取率 (tumor uptake rate TUR)。

(2) 鉴别肿瘤良、恶性 由于良性肿瘤和恶性肿瘤的葡萄糖摄取有明显差异，<sup>18</sup>FDG - PET 显像首先用来鉴别肿瘤的良好恶性。原则上讲，鉴别诊断适用于各个部位和各种类型的肿瘤，但应用最多、最有效的还是肺部孤立实性结节 (solitary Pulmonary nodule, SPN)。有人指出，肺部结节术前未明确其性质者，术后病理证实，20% ~ 40% 属肺部良性病变。如术前能明确诊断，则可减少或避免不必要的手术。表 2.2 为各作者报道的肺部结节 <sup>18</sup>FDG - PET 显像的结果。

表 2.2 <sup>18</sup>FDG - PET 肺显像与病理对照

作者	例数	灵敏度%	特异性%
李家敏	21	45	90
Dewan	30	95	80
Gupta	61	93	85
Bury	50	100	88

以上结果提示，CT、超声诊断怀疑肺部有占位病变或单发实性结节，应进行 <sup>18</sup>FDG - PET 显像，如 <sup>18</sup>FDG 浓聚应高度怀疑为肺部恶性肿瘤，如 <sup>18</sup>FDG - PET 显像为阴性，可先观察，进行 <sup>18</sup>FDG - PET 跟踪检查。

胰腺癌 CT、超声检查仅以胰头显像大小判断是否胰腺癌。<sup>18</sup>FDG - PET 显像可观察葡萄糖摄取，对鉴别胰腺癌和胰腺炎有一定帮助，但对胰岛素增高的一些病人也会误诊，应结合临床及其他检查加以鉴别。

乳腺肿瘤是妇女中最常见的肿瘤。对一些乳房厚密的病人，乳腺 X 线照相或活检常有失败。<sup>18</sup>FDG - PET 显像可以帮助鉴别乳腺肿物的良、恶性。对医生无法触及，乳腺照相又不能确定的肿物，<sup>18</sup>FDG - PET 显像可明确其部位。

在颅内肿瘤中，<sup>18</sup>FDG - PET 显像有着特殊的价值。它不仅可鉴别肿瘤的良好恶性，还可确定肿瘤恶性化的程度。根据 <sup>18</sup>FDG - PET 脑肿瘤显像可以半定量分析肿瘤摄取 <sup>18</sup>FDG 的程度，对比组织是脑正常组织中的白质。根据半定量分析，将肿瘤细胞分成高代谢和低代谢两类。<sup>18</sup>FDG 低代谢的肿瘤一般为星形细胞瘤，<sup>18</sup>FDG 高代谢的肿瘤一般为多形性恶性胶质瘤。

<sup>18</sup>FDG - PET 显像对鉴别诊断头、颈部肿瘤，冷结节的甲状腺肿物，消化道肿物及一些转移癌均有一定价值。

(3) 肿瘤术前分期 正确的疗前分期对于制定最佳的治疗方案至关重要。<sup>18</sup>FDG - PET 显像灵敏度高，特异性强，且为全身断层显像。一次全身扫描就可以确定原发灶，转移灶及肿

瘤侵及范围。有人还用 PET 显像寻找已知转移灶，原发部位待查的肿瘤。肺部肿物的纵隔淋巴结及远端淋巴结转移是最常见的。淋巴结转移程度对肺癌分期尤为重要。CT 检查一般以淋巴结横径大小作为判断淋巴结良、恶性标准。术后病理检查证实，约有 30% 的淋巴结不遵从这一规律，小的淋巴结有恶性的，大的淋巴结也有良性的。<sup>18</sup>F DG - PET 显像对确定淋巴结的性质特别有用。大于 2cm 的淋巴结用普通的符合线路 SPECT - PET 显像也可确定其性质。上海肺科医院已于近期开展了这方面的工作。小于 1cm 的淋巴结要用高分辨的多环形的 PET 进行诊断。有人报道 68 例小细胞肺癌的分期，结果发现 14 例，CT 分期有误，PET 显像与手术病理完全一致。表 2.3 是国外一些作者用 PET 进行非小细胞肺癌术前分期与病理对照的结果。

表 2.3 非小细胞肺癌术前分期与病理对照

作者	例数	灵敏度%	特异性%
Berlangiayi	26	93	83
Lewis	34	99	97
Valk	62	85	95

乳腺癌病人中有 32% 有多发病灶，而大约有 60% 的病人在诊断时已有腋窝淋巴结转移。术前正确分期对指导手术和给予最佳综合治疗都很重要。<sup>18</sup>F DG - PET 显像对乳腺癌分期灵敏度在 85% 以上，特异性 95% 以上。

除肺癌和乳腺癌外，<sup>18</sup>F DG - PET 显像对其他肿瘤，如头颈部肿瘤，甲状腺癌，肝癌，结肠癌，食道癌的分期和判断转移灶也很有价值。

(4) 评定肿瘤治疗后的复发及疗效观察 肿瘤治疗后是否有残存肿块或复发，用 CT、B 超判断比较困难，尤其是一些肿瘤经治疗后发生纤维化，坏死或瘢痕。<sup>18</sup>F DG - PET 利用葡萄糖代谢旺盛与否可以准确地将活动期的肿瘤细胞与上述组织区分开来。活动的肿瘤组织摄取葡萄糖，纤维化、瘢痕组织不摄取 FDG。结肠癌、直肠癌术后 5 年生存率可达 50%，但仍有相当一部份术后 2 年左右复发，用常规检查方法及时发现相当困难。国外作者用 <sup>18</sup>F DG - PET 检查结肠癌、直肠癌术后复发与病理对照，其灵敏度可达 90% 以上，特异性 85% 以上。

头颈部肿瘤可用 <sup>18</sup>F DG - PET 作为随访和判断是否有复发的检查手段。可用半定量指标 SUV 作为评定指标。Lapela 总结一组 15 例病人与病理对照，灵敏度为 88%，特异性为 86%。此外，肿瘤的放射治疗或化疗的方案是否有效也可用 PET 进行动态观察。如对乳腺癌患者原发灶大于 3cm 肿物进行化疗加激素治疗，用 PET 做疗效观察，治疗后全部或部分缓解的病人，<sup>18</sup>F DG - PET 显像，<sup>18</sup>F DG 摄取均迅速下降，且肿瘤明显缩小；而治疗无效者，<sup>18</sup>F DG 摄取疗前及疗后无明显变化。

(5) 疗后随访及预后评估 许多肿瘤，如结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、胰腺癌等都有肿瘤标志物，常用它们作为疗后观察和随访的一种检查手段，但其特异性较差，且不能定位诊断。此种情况下，可做 <sup>18</sup>F DG - PET 显像。当发现肿瘤标志物持续升高的用 PET 显像可帮助寻找复发和转移灶的部位。还可用 <sup>18</sup>F DG 摄取的程度和速度预测治疗方案的效果，如 <sup>18</sup>F DG 摄取高，速度快，预示肿瘤恶性程度高，发展速度快，预后差。

(6) 肿瘤分级 肿瘤恶性程度高低与预后有很大关系。恶性程度高的肿瘤，细胞增殖快，葡萄糖吸收和利用增多，因此，用 FDG 的摄取值 SUV 可作为判别肿瘤恶性程度的一个标志。当然，不是所有肿瘤分级均与 SUV 值成正相关。研究证明，下列肿瘤的恶性程度与

SUV 值明显相关。非何杰金氏淋巴瘤，未经治疗的<sup>18</sup>F FDG 摄取值 SUV 可高达 31，平均值为 8.5。骨横纹肌肿瘤 SUV 值大于 1.6 为恶性，小于 1.6 为良性。不同的恶性肿瘤有不同的 SUV 值，有的高，有的低。SUV 值可作为肿瘤分级的参考，但不能作为金标准。

#### 参考文献

- 1 Rigo P. Oncological application of PET with <sup>18</sup>F FDG. Eur J Nucl Med 1996; 23: 1641 - 1674
- 2 李家敏等. <sup>18</sup>F FDG - PET 显像鉴别肺单发肿块性质及肺癌分期的价值. 中华核医学杂志, 1997; 17: 77 - 79

(陈盛祖)

# 第三章 放射性药物

## 3.1 我国体内放射性药物的研究现状及展望

放射性药物主要是指分子或生物大分子中含有放射性核素的药物。根据放射性核素不同的核性质和化学行为，体内放射性药物分为诊断用放射性药物和治疗用放射性药物。随着放射性核素显像技术的不断提高和医用放射性核素的不断开发，放射性药物不仅可以作为有效的诊断和治疗手段，而且可以利用高比度、无载体的放射性药物（包括重要的生命物质如糖、蛋白质、脂肪、核酸等），在分子水平上直接研究它们在正常人体（活体）内的功能和代谢过程，为生命科学研究，提供锐利的分子探针。目前，反义显像、基因表达显像也成为分子核医学的扩展领域，反义放射性药物的研制将为肿瘤的诊断和治疗提供新的思路。因此，放射性药物的研究已成为当前应用放射化学和核医学领域最为活跃的一个分支。

### 1 诊断用放射性药物的现状和发展趋势

#### 1.1 正电子发射断层（PET）放射性药物

PET是当前放射性药物显像技术中分辨率和灵敏度最高的显像装置（2mm~4mm），它与生产正电子放射性核素 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 的小型回旋加速器和自动化的放射化学合成仪三者相结合构成PET显像中心。PET显像所用的正电子核素有 $^{18}\text{F}$ （氢类似物）、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 等，其中 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 是组成人体生命的基本元素，这些标记化合物的代谢过程能真正反映机体生理、生化功能的变化，是生命科学研究领域的分子探针。例如， $^{18}\text{F}$ 标记的代谢药物 $^{18}\text{F}$ -FDG，研究脑多巴代谢和神经传递的5- $^{18}\text{F}$ -氟代多巴和研究氨基酸代谢的 $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸等。这些显像药物不但可以有效地诊断癫痫、中风、肿瘤、老年痴呆及精神分裂等疾病，还可观察到脑中的由视觉、音响、情绪刺激等引起的神经活动，也可用来研究脑的学习、记忆等功能，这是将人的思维、行为与脑的化学反应相联系的一个重大突破。目前全世界已建立了300多台PET装置，主要集中在美国、日本和西欧等国。我国现有11台PET装置（2台国产，9台进口），并开始生产正电子放射性药物。

当前，虽然CT和磁共振成像（MRI）等技术对人脑的解剖学形态和构造显像取得了理想的进展，而且正在向着可以探测动态和功能的方向发展，但是人脑的功能异常复杂，如以受体而言在脑中就有上百种受体，各种神经递质就是作用于这些特异受体，才启动各种各样的生理和生化反应。如脑内毒蕈碱样乙酰胆碱受体（mAChR）参与学习、记忆等重要功能。研究表明，许多神经性和精神性疾病均会出现脑受体的变化，如帕金森病（Parkinson's disease, PD）与多巴胺受体和多巴胺转运蛋白的减少有关，老年性痴呆症（Alzheimer's disease, AD）与毒蕈碱样乙酰胆碱受体的数量变化有关，老年性痴呆症、精神分裂症、抑郁症等与5-羟色胺受体有关。而脑内受体数量极微，每克组织为 $10^{-9} \sim 10^{-13} \text{ mol}$ ，受体的分布、数量和密度出现变化均不能被目前的CT和MRI显示，核素脑受体显像则可提供这方面变化的信息，从而在分子水平上展现脑内的生理、病理状态，这是其他显像方法所无法比拟的。例

如,对于某些临床症状明显的 PD 病人,脑内已经存在生化、病理方面的改变,但 CT、MRI 检查结果为阴性或无特异性改变。若应用受体显像剂对中枢神经系统多巴胺受体显像或多巴胺转运蛋白显像,则可显示其病变部位。即使对于症状很轻微的 PD 病人, $^{11}\text{C}$ -WIN35,428 的显像结果表明,该化合物与病人脑内基底节的多巴胺转运蛋白的结合量显著减少。相对于正常人,这种结合在尾核 (caudate nucleus) 减少 39%,在壳核前部 (anterior putamen) 减少 59%,在壳核后部 (posterior putamen) 减少 78%,在中脑 (midbrain) 减少 84%。这就为测定 PD 病人脑在解剖结构发生改变之前出现的生理、生化及功能变化提供了客观依据,从而达到早期诊断与治疗的目的。因此,受体显像是神经核医学的重点研究领域之一。从分子水平探讨受体功能及其生物学作用,并用于诊断、治疗与受体有关的疾病,也是医学科学领域研究的前沿。

70 年代以来,随着 PET 探测技术的不断发展和应用,一系列由  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$  等正电子核素标记的受体放射性药物得到迅速发展,已用于多巴胺受体、乙酰胆碱受体、5-羟色胺受体、阿片受体、肾上腺素受体等的定量测定。例如, $^{11}\text{C}$ -raclopride 可早期诊断帕金森病,监测移植黑质治疗该病的效果等。 $^{11}\text{C}$  或  $^{18}\text{F}$  标记的 5-羟色胺受体显像剂可用于诊断抑郁症等。可见,应用受体显像可以研究脑功能的变化,为一些疾病的早期诊断提供客观依据。其中, $^{18}\text{F}$  标记的脑受体放射性药物有多巴胺  $\text{D}_2$  受体显像剂如  $^{18}\text{F}$ -fluoro-N-methyl-spiperone 和  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylraclopride,阿片受体显像剂如  $^{18}\text{F}$ -fluoropropyl-N-nordiprenorphine,乙酰胆碱受体显像剂如  $^{18}\text{F}$ -fluore-dexetimide 等。 $^{11}\text{C}$  标记的脑受体放射性药物有多巴胺  $\text{D}_1$  受体显像剂如  $^{11}\text{C}$ -SCH23390,多巴胺  $\text{D}_2$  受体显像剂如  $^{11}\text{C}$ -N-methyl-spiperone 和  $^{11}\text{C}$ -raclopride,阿片受体显像剂如  $^{11}\text{C}$ -carfentanil 和  $^{11}\text{C}$ -diprenorphine 等。

同时,正电子核素放射性药物也用于心脏病和肿瘤等疾病的诊断。例如利用  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 、 $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  或  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 等血流灌注显像剂和  $^{18}\text{F}$ -FDG 先后观察心肌血流与心肌葡萄糖摄取的方法可以判断患者的心肌是否存活。如果前者的放射性摄取减低,而  $^{18}\text{F}$ -FDG 仍保持摄取,则表示心肌存活,应当及早考虑给病人进行冠状动脉再造术(心脏搭桥手术);但是,如果血流下降的心肌的  $^{18}\text{F}$ -FDG 摄取也减低,则该节段的心肌为梗塞心肌;若灌注显像剂的放射性明显减低,而  $^{18}\text{F}$ -FDG 仅为轻度减低,则表示部分心肌存活。另外,由于快速增生的细胞具有很高的代谢率,特别是葡萄糖酵解速率,因此,肿瘤病灶与周围正常组织相比,其葡萄糖利用率明显增高。 $^{18}\text{F}$ -FDG 又是最常用的肿瘤显像剂,有关 PET 药物在肿瘤学中的应用见 2.3 节。对于肿瘤治疗,最近提出了一种基因植人自毁治疗法,首先在肿瘤细胞中引入单纯性疱疹病毒胸苷激酶基因,然后引入抗病毒药 Ganciclovir,癌细胞便自毁或被抑制。如最近合成了一种 Ganciclovir 的类似物 FHPG,用  $^{18}\text{F}$  进行标记,用于评估基因改变的肿瘤细胞中 HSV-tK(单纯性疱疹胸苷激酶)的活性。

一个 PET 放射性药物的制备,通常需要经历正电子核素的生产、药物前体的合成、标记物的纯化、质量控制、制剂的配制与分装等。由于 PET 显像主要用  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$  等,他们的半衰期都很短,要得到高比度、足够量的标记物用于临床,通常起始放射性前体的总活度是很高的,必须在严格屏蔽环境下由计算机自动遥控操作,以确保工作人员的剂量安全。当前,正电子放射性药物正在进一步研究各类  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$  等药物的自动化快速合成新方法,寻求更佳的流程,提高合成产额和比活度以及改进药物的质量控制等。正电子核素脑放射性药物目前正朝着脑内各类受体定量测定的方向发展,为在更高的层次上研究受体在开启

脑的神经功能方面所起的作用，这无疑会极大地加深人们对脑的神经中枢功能的认识。

虽然 PET 可以三维、定量、动态地观察放射性药物在活体内的生理、生化过程，又有很高的探测灵敏度和空间分辨率，但由于建立 PET 中心耗资巨大，从而限制了它的广泛使用。另外，正电子核素除 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$  等非金属元素外，还包括 $^{55}\text{Co}$ 、 $^{60}\text{Cu}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{66}\text{Ga}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{82}\text{Rb}$  和 $^{86}\text{Y}$  等金属元素。由于 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{66}\text{Ga}$ 、 $^{82}\text{Rb}$  是发生器生产核素，因此发展正电子放射性核素的母子体发生器，可望在使用单位部分代替造价昂贵的医用回旋加速器，从而研究 $^{66}\text{Ga}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{82}\text{Rb}$  等正电子放射性药物。如 $^{66}\text{Ga}$ -枸橼酸/运铁蛋白（由于 $^{66}\text{Ga}$ -枸橼酸在血中不稳定，体内形成的实际药物是 $^{66}\text{Ga}$ -运铁蛋白（transferrin）。）可用于肺部疾病的诊断。又如 $^{64}\text{Cu}$ -TETA-奥曲肽不仅可作为神经内分泌肿瘤的 PET 显像剂，而且由于它抑制肿瘤（大鼠）表面生长激素抑制素受体（somatostatin receptor）的生长，因此有望既可用于诊断显像，又可用于靶器官的放射性治疗。此外，用于脑灌注显像剂研究的有 $^{68}\text{Ga}$ - $\text{S}_3\text{N}$ （三（2-巯基苄基）胺），用于乏氧组织显像剂研究的有 $^{62}\text{Cu}$ -ATSM，用于心肌灌注显像剂研究的有 $^{68}\text{Ga}$  标记的中性或 +1 价的脂溶性的 Ga（III）配合物如 $^{68}\text{Ga}$ -[(4,6-MeO<sub>2</sub>sal)<sub>2</sub>BAPEN]<sup>+</sup>、 $^{68}\text{Ga}$ -BAT-TECH、 $^{68}\text{Ga}$ -THM<sub>2</sub>BED、 $^{68}\text{Ga}$ - $\text{S}_3\text{N}$  和 $^{62}\text{Cu}$  标记的 PTSM 等。值得一提的是，尽管放射性金属标记的 PET 放射性药物近十年来取得了较大的进展，但由于上述核素的核性质和化学性质都受到一定的限制，很难具有像 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$  等生命元素的性质，因此，它们的发展和前景也是有限的。

## 1.2 单光子发射断层（SPECT）放射性药物

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$  和 $^{201}\text{Tl}$  等为单光子发射核素，它们由反应堆或加速器生产，并与 SPECT 显像技术相匹配，虽然它的分辨率一般为 8mm 左右，但由于成本远较 PET 低，并可以在分子水平上探测到人体重要器官的形态、功能和代谢，从而成为当前核医学临床诊断中使用最广泛的手段。目前世界上有 SPECT 一万多台，我国有 300 多台，其中，尤以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  为最佳单光子显像核素。由于它具有优良的核性质和化学性质，如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  的半衰期为 6.02 小时，其单能  $\gamma$  射线为 140keV，这就使得病人所受的辐射剂量较小，且在体内脏器和测量准直器中的穿透性也较宜。锝具有从 -1 价到 +7 价的各种化学价态，这为锝放射性药物的设计、锝配合物可能具有的各种生物分布特性，提供了广阔的前景。如可以通过不同配位原子或侧链基团来改变锝药物的电荷分布、价态、分子的几何形状大小、立体异构以及分子的脂溶性等因素来调节整个药物分子在生物体内的分布，设计出对脑、心、肿瘤、肝、脾、肾、骨、血栓、炎症等脏器和部位的放射性显像药物。加之 $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  发生器的研制成功，使 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  的来源十分易得，价格也较加速器生产的核素便宜。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  放射性药物制备的药盒化或以“奶站”的方式（每天定时将制备好的经过质控的放射性药物送到医院，像送奶一样，直接供医院使用）供应，极大地简化了医院的临床应用。所有这些优点，促使 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  放射性药物在全世界的用量约占整个放射性显像药物的 80%~85%，它几乎能对人体所有重要脏器进行显像。目前重点围绕脑、心脏和肿瘤三大疾病进行 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  放射性药物的研究和开发，特别是对它们受体显像药物的研究和应用。

### 1.2.1 锝（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）放射性药物

#### 1.2.1.1 锝（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）脑放射性药物

##### (1) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 脑灌注显像剂

早期的锝脑放射性药物，如 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA 等只能通过已经损伤的血脑屏障（Blood Brain Barrier, B.B.B.）进行脑疾病部位的阳性显像。功能性的脑显像剂要求药物能够



通过完整的血脑屏障进行脑功能的显像,如测定脑的局部血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) 等。为此,根据脑放射性药物的设计要求,必须合成具有零电荷、一定脂溶性和分子量小于 500D 的锝配合物,具有这些条件才能保证放射性药物顺利通过完整的血脑屏障。此外,理想的脑放射性药物还要求在脑中有确定的区域分布、较高的脑吸取量和较长的滞留时间等。目前, $^{99m}\text{Tc}-d, l-HMPAO$  和  $^{99m}\text{Tc}-L, L-ECD$  已被美国食品和药物管理委员会 FDA 通过用于临床, $^{99m}\text{Tc}-MRP20$  在欧洲也已用于临床。

$^{99m}\text{Tc}-d, l-HMPAO$  是第一个被 FDA 批准用于临床的锝脑放射性药物 (1989),具有里程碑的意义。它是以  $\text{N}_4$  为配位骨架的  $\text{PhAO}$  衍生物,具有通过血脑屏障的能力,不仅脑吸取量大,而且有较长的滞留时间,可以定量估算局部脑血流量。但  $^{99m}\text{Tc}-d, l-HMPAO$  的稳定性较差,脑/血比 (静脉注射后,每克脑组织吸收的放射性剂量与每克血中的放射性剂量之比,其大小影响显像清晰度) 偏低,仍有待进一步改进。1989 年及 1995 年分别又合成了多种  $^{99m}\text{Tc}-HMPAO$  的衍生物  $\text{CB}-\text{PAO}$ 、 $\text{OCB}-\text{PAO}$ 、 $\text{EOCB}-\text{PAO}$  和  $\text{IPOCB}-\text{PAO}$ ,该类配合物的稳定性有较大的提高,但脑吸取量及滞留性质较  $^{99m}\text{Tc}-d, l-HMPAO$  为差。

第一类成功地合成并能通过完整血脑屏障的锝配合物是以  $\text{TcO}$  为核心的二-(2-巯基乙基)胺类化合物 (1979) 及其衍生物  $\text{BAT}$  类化合物 (1984)。虽然这些锝配合物在脑中的初始分布能确切地反映局部脑血流量,但由于它们在脑中的排出速度太快,滞留量小,难于临床应用。后来  $\text{BAT}$  类配合物经过大量的结构修饰和合成,于 1989 年筛选出以  $\text{N}_2\text{S}_2$  为骨架的衍生物  $^{99m}\text{Tc}-\text{ECD}$ 。它具有光学活性  $L, I$  和  $D, D$  两种异构体,前者有较高的脑吸取量和较长的滞留时间,后者虽也有较高的脑吸取量,但滞留性质较差。 $^{99m}\text{Tc}-\text{ECD}$  的滞留机制是两个乙酯基团中的一个经酶解作用,水解变成单酯酸配合物,极性变化很大,降低了配合物的脂溶性,从而降低了它穿透完整血脑屏障的能力而滞留在脑细胞内。这种酯酶反应具有立体异构的特殊要求,仅在灵长类 (猴类和人类) 脑中发生。 $^{99m}\text{Tc}-\text{ECD}$  具有很高的体外稳定性和较高的脂溶性,脑的吸取量和滞留量均较高,缺点是在脑内的清除略较  $^{99m}\text{Tc}-d, l-HMPAO$  为快。另外,由于脑内的滞留性质受酶的水解的影响,因此在高血流和低血流情况下,测定的局部脑血流量尚需改进。但从总体来看, $^{99m}\text{Tc}-L, I-ECD$  仍是一个很有价值的脑灌注显像剂。

$^{99m}\text{Tc}-\text{MRP20}$  是 1991 年研制成功的以  $\text{N}_3\text{O}$  为骨架的  $^{99m}\text{Tc}-$  配合物。它具有很高的脑吸取值及较长的滞留时间,是一种很有应用前景的脑灌注显像剂。

此外,1989 年又研制成功了锝胍的硼酸加合物  $\text{BATO}$  类配合物。它是一种中性脂溶性配合物,含有一个可电离的氯离子,当氯离子水解时,配合物净电荷可由 0 改变为 +1。因此,它具有脑 (锝的零价配合物) 和心肌 (锝的 +1 价配合物) 灌注显像剂的特性,人脑显像的结果与其他  $^{99m}\text{Tc}$  脑显像剂相似,但由于滞留时间较短,目前在临床上并未得到广泛应用。此外,有关脑的滞留机制还有待进一步研究。

由于  $\text{TcN}$  核形成的锝配合物较  $\text{TcO}$  核更稳定,随着  $\text{TcN}$  核制备方法的不断改进,1993 年以来人们对  $\text{TcN}$  核的锝配合物又重新进行了广泛的研究,其中 1995 年报道了一种新的化合物  $^{99m}\text{TcN}[\text{R}(\text{R}')\text{NCS}_2]_2$  ( $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}'=\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ )。对猴的动物实验表明,这类化合物具有很高的脑吸取值和很好的滞留性质,脑/血比也比较高,前景十分诱人。

## (2) $^{99m}\text{Tc}$ 脑受体放射性显像药物

脑内各类受体的放射性药物由于要穿透膜屏障和血脑屏障等要求,对于放射性配体的大小、电荷、构型、脂溶性等因素均有严格的要求,致使大多数脑受体显像剂都采用  $^{18}\text{F}$ 、 $^{11}\text{C}$

和放射性卤素<sup>123</sup>I、<sup>77</sup>Br等核素标记。因为这些核素都可以直接通过共价键牢固地结合到已知的对受体有高度选择性、亲和力和专一性的配体上去，并基本保持原有配体的性质。但对于<sup>99m</sup>Tc来说，它是一种金属，要标记到小分子配体上而同时又不影响受体结合的各种特性就十分困难。但由于<sup>99m</sup>Tc具有已经讨论过的许多优点，自然吸引着人们对脑神经受体的显像药物进行着艰苦的探索。

1994年，报道了毒蕈碱样乙酰胆碱受体（mAChR）的<sup>99m</sup>Tc配体的合成。已知碘标记的QNB（<sup>123</sup>I-QNB）对受体有较高的选择性和亲和性，将原配体骨架中的二苯甲醇部分用<sup>99m</sup>Tc-DADT代替，合成配体的K<sub>d</sub>值（受体与配体的解离常数，该值愈小，表示两者的结合愈牢）为 $2.0 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，这表明QNB虽经过较大的结构修饰，但对乙酰胆碱受体的结合仍具有明显的专一性和亲和力，当然还不够理想。

另一种<sup>99m</sup>Tc标记的受体配体是5-羟色胺受体配体。其中，含有甲基胺和苯烷基的ketanserine与三齿硫配体形成的（3+1）类型的<sup>99m</sup>Tc配合物对5-HT<sub>2A</sub>亚型具有高亲和力，IC<sub>50</sub>值（该值愈小，表示受体与配体的亲和力愈高）为 $7 \times 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，在脑中吸取值也相对较高。

此外，近年来对多巴胺D<sub>2</sub>受体配体的<sup>99m</sup>Tc标记也进行了尝试。虽然对三类D<sub>2</sub>受体配体进行了许多研究，如Spiperone类、Benzamide类和Lisuride类，但到目前为止，均未获得成功。从而人们转向多巴胺转运蛋白配体的<sup>99m</sup>Tc标记。多巴胺转运蛋白是位于多巴胺神经元突触前膜的一种糖蛋白，它选择性地与突触间隙的多巴胺神经递质结合，将其运回突触前膜，从而终止多巴胺的作用。人们已知Phenyltropane类化合物是多巴胺转运蛋白的拮抗剂，经过系列的研究，最终发现<sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1在鼠和猩猩脑内有较高的摄取值（0.43% ID/organ，表示脑吸收量占总注射剂量的0.43%），对多巴胺转运蛋白具有高的亲和力，K<sub>i</sub>（抑制常数，该值愈小，表示受体与配体的亲和力愈高）值为 $14 \times 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。人体的SPECT显像结果表明，在脑的纹状体部位有很高的选择性浓集。这是第一个成功地用于人体显像的多巴胺转运蛋白显像剂，目前正处于临床试验阶段。

#### 1.2.1.2 锝（<sup>99m</sup>Tc）心肌放射性药物

<sup>99m</sup>Tc心肌放射性药物在冠心病的临床诊断与心脏功能的测定方面具有重要意义。根据其用途，主要分为以下几类：

##### （1）<sup>99m</sup>Tc心肌灌注显像剂

正常心肌细胞对某些放射性核素或放射性药物如<sup>201</sup>Tl、<sup>99m</sup>Tc甲氧基异丁基异腈（<sup>99m</sup>TcMIBI）等有选择性摄取能力，其摄取量和冠状动脉血流量及心肌细胞活性相关，冠状动脉狭窄或阻塞致心肌缺血、梗死等，病变区摄取量减少或不摄取，显像表现为放射性稀疏或缺损。这类显像剂称心肌灌注显像剂，可对心肌缺血、心肌梗死等冠心病、原发性心肌病进行诊断，也可用于评价冠心病的疗效等。目前临床上常用的显像剂有<sup>201</sup>Tl和<sup>99m</sup>Tc心肌灌注显像剂。

用于测定局部心肌血流（regional myocardial blood flow, rMBF）的<sup>99m</sup>Tc配合物的心肌摄取必须与rMBF直接相关，心肌摄取高，具有快速的血清除和肺清除。目前FDA已经批准或处于临床试验阶段的<sup>99m</sup>Tc心肌灌注显像剂见表1。

<sup>99m</sup>Tc-MIBI是<sup>99m</sup>Tc（I）的异腈类显像剂中性能最好的一种，是临床上最常用的心肌灌注显像剂。它具有高的心肌摄取并与血流呈线性关系，且在血液中清除较快，肺摄取量小等优点。缺点是无再分布性质，鉴别缺血和梗死心肌时，需两次给药，分别做运动和静息显

像。并且， $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 主要经肝胆系统排泄，注射后需服用脂肪餐。另外， $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 的标记过程较繁琐，因此还有待进一步的改进。虽然曾研制了含有二醚、芳香基团等  $\text{Tc}(\text{I})$  异腈类衍生物，但上述不足并未得到改进。最近，报道了以  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$  为核心的新的 MIBI 配合物。该配合物在狗心肌中的 SPECT 显像表明，静脉注射后 10~120 分钟均可获得清晰的心肌显像，且不受肝影的影响，很有可能成为一种比  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 更为理想的心肌灌注显像剂。

表 1 FDA 已经批准或处于临床试验阶段的  $^{99m}\text{Tc}$ -心肌灌注显像剂

$^{99m}\text{Tc}$ -心肌灌注显像剂	$^{99m}\text{Tc}$ -配合物的价态	商品名	生产公司
$^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi	+1	Cardiolite®	DuPont - Merck
$^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin	+1	Myoview®	Amersham, Int'l
$^{99m}\text{Tc}$ -furifosmin	+1	TechneScan®	Mallinckrodt Medical
$^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime	0	Cardioteq®	Bracco

1992 年又报道了一种新的  $\text{Tc}(\text{V})$  价的配合物，其中  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin (P53) 是这一类心肌显像剂的代表。 $^{99m}\text{Tc}$ -P53 是典型的以  $\text{Tc}^{(\text{V})}\text{O}_2^+$  为核心的正一价配合物，动物和人体分布结果表明，它具有良好的心肌摄取和保留，快速的肝、肺和血清除，并且标记过程简单，目前 FDA 已经批准用于临床。

$^{99m}\text{Tc}$ -furifosmin 是以膦基配体（三甲氧基丙基膦，TMPP）和  $\text{N}_2\text{O}_2$  为骨架的心肌灌注显像剂。相对于锝简单烷基双膦配合物  $^{99m}\text{Tc}$ -DMPE，由于醚基团的引入，该配合物中的  $^{99m}\text{Tc}(\text{III})$  在体内不易还原为  $^{99m}\text{Tc}(\text{II})$ ，从而具有心肌摄取快、保留时间长、血液、肝、肺清除都比较快的优点。并且利用 furifosmin 药盒，可得到高放化纯的  $^{99m}\text{Tc}$ -furifosmin。值得一提的是，TMPP 既是还原剂，又是与  $^{99m}\text{Tc}$  配位的配体。

$^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime 是 BATO 类心肌显像剂，它是一种中性锝二胍络合物的硼酸加合物。其中  $^{99m}\text{Tc}$  处于 +3 价，是七配位化合物，二胍和硼酸均可变换。 $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime 的心肌摄取明显高于  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 和  $^{201}\text{Tl}^+$ ，肺及肝的摄取均较低，在血液中清除也快。 $^{99m}\text{Tc}$ -teboroxime 加合物的心肌摄取快，注射后 2 分钟即可显像，并能可靠地反映血流状况，因此它是一种快速显像剂。由于它在心肌中的洗出较快，在临床应用时需用多探头 SPECT，才能快速完成（2 分钟）数据采集，因此至今没有得到广泛应用，这类药物心肌吸取的机理也有待进一步研究。另外， $^{99m}\text{TcN}(\text{NOEt})_2$  是一类以  $\text{TcN}$  为核心的零价配合物，具有较高的心肌摄取和较长的滞留时间，且具有再分布的性质，目前正处于临床试验阶段。对这类零价锝配合物也能在心肌中浓集的机理的研究，可以为心肌显像剂的设计和研制提供一条新的途径。

## (2) $^{99m}\text{Tc}$ 心肌梗塞显像剂

新鲜梗塞的心肌组织，如急性心肌梗塞区，可以浓集某些放射性药物。目前  $^{99m}\text{Tc}$  标记的心肌梗塞显像剂主要分三类：第一类是亲骨性显像剂， $^{99m}\text{Tc}$ -PYP 已广泛用于临床， $^{99m}\text{Tc}$ -MDP、 $^{99m}\text{Tc}$ -HEDP 等也用于急性心肌梗塞的诊断。其中， $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 的梗塞心肌/正常心肌的比值较高（为 25），同时均有骨显像。第二类是非亲骨性显像剂  $^{99m}\text{Tc}$ -GH、 $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA 和  $^{99m}\text{Tc}$ -GLA 等，它们均适用于急性心肌梗塞的显像。其中  $^{99m}\text{Tc}$ -GLA 对新鲜坏死的心肌细胞有较高的亲和力，比值相对偏低（10-14），但对骨不显像。目前已药盒化，在临床应用。第三类是抗肌凝蛋白抗体片段显像剂，如  $^{99m}\text{Tc}$ -MA-Fab。它也是非亲骨性显像剂，也可用  $^{111}\text{In}$  等核素标记，用于心肌梗塞的显像。

### (3) 心肌乏氧组织显像剂

乏氧心肌显像能直接提供心肌细胞缺血/存活和坏死/梗塞的区别,也能进行正常心肌组织与缺血组织的对照,这对临床诊断和治疗具有重要意义。目前, $^{99m}\text{Tc}$ 标记的乏氧组织显像剂有两类: $^{99m}\text{Tc}$ 标记的2-硝基咪唑衍生物( $[\text{}^{99m}\text{Tc}] - \text{BMS} - 181321$ 和 $[\text{}^{99m}\text{Tc}] - \text{BMS} - 194796$ )和 $[\text{}^{99m}\text{Tc}] - \text{HL91}$ 。研究表明, $^{99m}\text{Tc}$ 标记的2-硝基咪唑衍生物在缺氧条件下能被黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)催化还原,因而能用于心、脑缺氧部位的显像。实验性的梗塞显示该配合物能选择性地滞留于急性局部缺血的心或脑组织,但在缺血梗塞部位则没有摄取。它是第一个既可以显示局部严重缺血区(低摄取部位),又可以显示缺血部位边缘区或有梗塞危险区(高浓度摄取部位)的SPECT显像药物。HL91在缺氧条件下也具有容易还原的性质,因而也能滞留在乏氧组织的细胞内而作为乏氧组织的显像剂。上述药物是利用活体内生物化学过程进行定位显像的,这种新的设计思路值得大力开发和研究。有关乏氧组织显像剂的研究现状见3.2节。

### (4) $^{99m}\text{Tc}$ 心血池显像剂

心血池显像剂可以用来诊断心脏的功能,如检查先天性心脏病、房或室间隔缺损及其他心脑血管系统障碍等疾病。它不仅有效,而且还是其他方法无法替代的。目前,临床上使用最普遍的心血池显像剂有 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的红细胞( $^{99m}\text{Tc} - \text{RBC}$ )、 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的人血清白蛋白( $^{99m}\text{Tc} - \text{HSA}$ ,包括 $^{99m}\text{Tc}$ 直接标记的HSA和 $^{99m}\text{Tc}$ 通过双功能联接剂标记的HSA)等。关于 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的心肌代谢显像剂和心肌受体显像剂,国内外虽进行了多年的探索,但至今未取得突破。而与心血管疾病有重要影响的 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的血栓显像剂以及对冠心病的早期诊断和治疗有密切关系的动脉粥样硬化斑块的血栓显像剂的研究已成为近年来大家关注的热点。

### (5) $^{99m}\text{Tc}$ 血栓显像剂

静脉和动脉血管内血栓的形成会导致心肌梗塞、心绞痛、脑中风及猝死等严重后果,因此对血栓显像剂的研制、准确无损伤地测定动脉和深部静脉的血栓就成为放射性显像药物近年来十分重要的进展。血栓是血管内纤维蛋白、血小板和红细胞凝聚而成,血栓的形成过程受纤维蛋白原的调节,纤维蛋白原通过Arg-Gly-Asp(RGD)序列的基质(motif)与GP II b/III a受体结合,而RGD单元与GP II b/III a受体的拮抗剂DMP757具有高亲和力,因此用 $^{99m}\text{Tc}$ 标记DMP757就可以进行血栓的显像。实验结果表明,RP419显像剂成功地对狗的深部静脉血栓进行了显像。在注射15分钟后,即可得到清晰的显像。另一种GP II b/III a受体的拮抗剂DMP444也显示对深部静脉血栓(DVT)有很好的显像,在注射15分钟后即可看到血栓,注射120分钟后,血栓和肌肉的比值可达到 $9.7 \pm 1.9$ 。此外,P280和P748也是GP II b/III a受体血栓显像剂,其中P280已经被FDA批准上市,它可在注射后5分钟进行静脉血栓显像。临床结果表明,其准确度可达78%。而P748可用于肺栓塞显像的研究,其比度可达 $2000\text{mCi}/\mu\text{mol}$ ,血栓对它的摄取较高,靶目标/本底的比值较P280为高。

总之,利用GP II b/III a受体对血栓进行显像是近期发展起来的前沿课题,目前已向人体实验和临床的方向发展,我国也在积极开展这一领域的研究。

#### 1.2.1.3 $^{99m}\text{Tc}$ 肿瘤放射性药物

##### (1) $^{99m}\text{Tc}$ 单克隆抗体肿瘤显像剂

用 $^{99m}\text{Tc}$ 标记单克隆抗体作为肿瘤的显像剂,是近年来锝放射性药物的研究热点之一。将 $^{99m}\text{Tc}$ 核素通过直接或间接的方法标记到单抗上,利用抗体与抗原的免疫结合,特异定位到一定抗原的肿瘤组织上进行显像,可为人类癌症的诊断提供方便、经济和有力的工具。

通常认为,用完整抗体达到人体显像的最佳肿瘤/组织比(靶/非靶比)是在用药后 72 小时左右,这就远远超过<sup>99m</sup>Tc 能有效显像的最长时间。而抗体片段由于分子量较小,在体内能在约 6~10 小时聚集于肿瘤部位,且它在血液和正常组织中代谢也快,更适用于半衰期仅 6.02 小时的<sup>99m</sup>Tc 的标记。目前,<sup>99m</sup>Tc 标记的抗体分为两类,一是<sup>99m</sup>Tc 直接与抗体分子或抗体片段形成价键结合,二是通过双功能联接剂既可与抗体蛋白氨基酸残基结合,又可与<sup>99m</sup>Tc 牢固络合的性质与抗体间接结合。其中,<sup>99m</sup>Tc - arcitumomab (CEA - SCAN) 和<sup>99m</sup>Tc - nofetumomab merpentan 最近已被美国 FDA 批准用于临床。研究表明,<sup>99m</sup>Tc 抗 CEA 单抗对复发肿瘤的诊断准确率为 90%,另外,利用 N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 双功能联接剂的<sup>99m</sup>Tc 标记抗体在诊断黑色素瘤转移灶中具有高的灵敏度和高的分辨率,对已知的肿瘤转移灶的诊断率为 81% (43/53)。

由于<sup>99m</sup>Tc 的半衰期较短,为了加快单抗在肿瘤组织的浓集,提高放免显像的质量,要求采取各种措施来降低正常组织的本底,增加肿瘤与正常组织的比值,如采用基因重组法制备的镶嵌型抗体 (chemiric antibody)、生物素 (biotin) 和亲和素 (avidin) 等预定位方法、以及引人可代谢的键联 (linker) 进行抗体定位修饰及注入促排剂等措施,对这些技术的研究无疑对锝的单抗显像剂能否最终在临床上广泛使用,将产生重要的影响。

### (2)<sup>99m</sup>Tc 多肽放射性药物

尽管单克隆抗体显像药物在肿瘤诊断和治疗方面取得了很大的进展,但由于抗体的异源性、抗体与抗原结合较弱以及摄取量过小、靶组织/非靶组织的比值较低等原因,妨碍了它的有效应用。

<sup>99m</sup>Tc 标记的多肽受体显像恰能弥补这些缺点,特别是小分子多肽,几乎不存在抗体的异源性问题,它又可以人工合成、易于质量控制且具有与受体结合的高度特异性等诸多优点。<sup>99m</sup>Tc 标记的多肽不但可以用于血栓显像和感染/炎症显像,而且可以用于肿瘤显像。

奥曲肽是生长激素抑制素 (somatostatin, 简称 SMS) 族的一员,是由八个氨基酸组成的多肽。很多肿瘤细胞膜表面具有生长激素抑制素受体,如胃肠道类疾病、小细胞肺癌、卵巢、宫颈、乳腺等肿瘤,从而可对它们进行显像。早期多用<sup>123</sup>I 和<sup>111</sup>In 核素标记,也可以用<sup>99m</sup>Tc 通过直接法或用双功能联接剂间接法标记。

近年来,各种<sup>99m</sup>Tc - SMS 的类似物不断得到进展,如<sup>99m</sup>Tc - P829。实验结果表明,肿瘤对<sup>99m</sup>Tc - P829 的摄取较<sup>111</sup>In - DTPA - octreotide 为好,它对原发性非小细胞肺癌的诊断率为 100% (7/7),转移灶的诊断率为 82% (9/11),因此在缺少<sup>18</sup>F - FDC 时,可以用它来代替。目前正等待 FDA 批准作为新的肿瘤显像药物用于临床。

然而 SMS 显像也有不足之处,因为有些肿瘤细胞的表面并没有 SMS 受体的表达,如胰腺癌等。为此有必要寻求新的小分子多肽肿瘤显像剂。在许多肿瘤细胞表面都有对血管活性肠肽 (VIP) 有很高亲和力的受体表达,而且 VIP 的表达常高于 SMS 表达,如肠道腺癌、胰腺癌、与内分泌有关的肿瘤、黑色素瘤及淋巴瘤等。因此可以用<sup>99m</sup>Tc - VIP 对上述肿瘤进行显像和诊断。

### (3) 肿瘤细胞多药抗药性 (multidrug resistance, MDR) 显像剂

肿瘤细胞表面的 P 糖蛋白 (Pgp) 可以将毒物 (药物) 排出细胞外面,其过度表达是肿瘤细胞多药抗药性的最好表征。实验表明,多药抗药性大的肿瘤细胞,<sup>99m</sup>Tc - MIBI 排出细胞外的就多,反之就少。因此可以用<sup>99m</sup>Tc - MIBI 的显像来测定多药抗药性的大小。其他阳离子灌注显像剂如<sup>99m</sup>Tc - tetrofosmin、<sup>99m</sup>Tc - furifosmin,它们也可用来测定多药抗药性。经修饰后的一些衍生物较<sup>99m</sup>Tc - MIBI 更好。我国在这方面也开展了相关的研究。结果表明<sup>99m</sup>Tc -

MIBI 在肿瘤细胞内的表达与多药抗药性呈负相关。

综上所述, $^{99m}\text{Tc}$  标记的受体药物已取得了不同程度的成功,其中靶目标是细胞表面受体,其 $^{99m}\text{Tc}$  标记的放射性配体的设计要求如对分子的大小、构型等就不太苛刻,但对于要进入细胞内或穿透膜屏障或血脑屏障的药物设计就会困难得多,因此有关细胞内受体配体的研究,如癌细胞内通常过量表达孕甾酮、雌激素和雄激素等研究,尚处于初级阶段,有待积极开拓。

#### 1.2.1.4 $^{99m}\text{Tc}$ 肾功能显像剂

放射性肾功能显像剂,可用来估价肾脏的血液供应,显示肾的功能和形态。 $^{99m}\text{Tc}$  肾功能显像剂在肾功能测定上具有重要作用,主要分为两类:(1)肾小球滤过型肾显像剂,如 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA 等,对于了解肾脏的血液灌注情况、诊断肾的功能及形态、肾动脉血栓、狭窄及肾功能受损程度有重要作用,临床上已得到广泛应用。(2)肾小管分泌型显像剂。其中, $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> 是第一个被美国 FDA 通过的用于临床的肾功能显像剂,与邻碘马尿酸相比, $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> 的肾排泄速度较慢,与血浆蛋白的结合率要高。而 $^{99m}\text{Tc}$ -EC 具有优良的肾排泄性质,与 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> 相比,它具有更快的排泄速度、更低的肾脏附属本底。

另外,带正电荷的锝配合物也具有肾脏排泄现象,如 $^{99m}\text{Tc}$ -cyclam、 $^{99m}\text{Tc}$ -TTAU 和 $^{99m}\text{Tc}$ -TMC 等正一价锝配合物均表现出良好的肾排泄速度和肾小管主动分泌机制。1994 年研究的 N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 型锝配合物的生物分布性质类似于 $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA 肾显像剂,并且发现配合物所带正电荷越高,其肾摄取越好。最近报道的一类吡啶镱盐类阳离子锝配合物和以 Tc<sup>(V)</sup> 为核心的 Tc<sup>(V)</sup>N-EC 新的肾功能显像剂,都具有很好的肾排泄速度。可以预期,随着不同类型新配体的合成,各种阴离子型和阳离子型的新的肾功能显像剂将不断问世,人们将根据不同要求更好地选择不同类型的肾小球滤过型和肾小管分泌型显像剂来进行肾的灌注、动态和静态显像。

#### 1.2.1.5 $^{99m}\text{Tc}$ 骨显像剂

由于不同类型的癌症最终会广泛转移至骨骼系统,造成剧烈骨疼,而骨显像对于早期发现骨转移灶要比其他诊断方法灵敏,因此,骨显像剂在骨疾病的诊断方面,日益显得重要。自 1974 年首次用 $^{99m}\text{Tc}$ -聚磷酸盐作为骨显像剂以来,发展了各种 $^{99m}\text{Tc}$ -磷酸盐化合物显像药物。这是由于骨骼的主要成分是羟基磷灰石晶体,上述磷酸盐可以吸附在骨中新生的羟基磷灰石上(Ca<sup>2+</sup>),从而浓集放射性药物而显像。目前研究的磷酸盐主要为 P-O-P、P-N-P 和 P-C-P 结构,其中尤以 P-C-P 结构的显像剂发展最快。这与 P-O-P 结构的磷酸盐在体内不稳定、与血浆蛋白的结合率高、在血液中的清除较慢有关。在 P-C-P 结构中,临床广泛应用的是 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 和 MDP 衍生物,它们是 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP、 $^{99m}\text{Tc}$ -HDP 和 $^{99m}\text{Tc}$ -DPD。这三种二膦配体仅是连接两个磷原子的  $\alpha$ -碳结构不同,它们代表了继 $^{99m}\text{Tc}$ -聚磷酸盐后的第二代和第三代骨显像剂。

#### 1.2.1.6 $^{99m}\text{Tc}$ 肝胆显像剂

当前用于肝胆系统显像的 $^{99m}\text{Tc}$  药物主要是 IDA 系列物。静脉注射后,该类药物可被肝脏多角细胞摄取,然后迅速排入毛细胆囊,经肝胆管、胆囊和总胆管排到肠腔。利用 SPECT 可连续动态地观察其摄取和排泄的过程,这种动态显像能清晰显示肝胆系各部位机能、形态和胆系通畅情况,对于胆系疾病的诊断有重要价值。目前已被 FDA 批准用于临床的三种 IDA 肝胆显像剂是 $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin、 $^{99m}\text{Tc}$ -disofenin 和 $^{99m}\text{Tc}$ -lidofenin。此外, $^{99m}\text{Tc}$ -PMT 也已在日本和其他国家(不包括美国)批准用于临床。另外,研究表明,药物分子极性影响分子在肝

细胞的摄取和与蛋白结合的多少。分子极性增大，肝胆与药物结合会明显降低，而亲脂性增加有利于肝胆的排泄。药物分子与蛋白结合能防止被肾小球迅速过滤，有利于药物分子迅速通过肝细胞进入胆管和胆囊内。

用作静态肝显像的药物有<sup>99m</sup>Tc-植酸钠。植酸钠是水溶性的，但与血液中的钙(Ca<sup>2+</sup>)可形成不溶性的<sup>99m</sup>Tc植酸钙胶体颗粒，可以被网状内皮细胞吞噬，实施肝静态显像。当然，<sup>99m</sup>Tc植酸钠也可被脾脏和淋巴腺摄取，作为它们的显像剂。

#### 1.2.1.7 其他<sup>99m</sup>Tc放射性药物

大分子的锝放射性药物，如放射性胶体和微球，利用它们在体内生物分布的性质也可进行脏器的功能显像。微粒直径大于10~15 $\mu$ m，但小于100 $\mu$ m的<sup>99m</sup>Tc-MMA，可滞留于肺毛细血管内，根据放射性颗粒在肺部的分布量与肺动脉血流成正比，可以反映局部肺灌注情况。微粒直径小于1~10 $\mu$ m的<sup>99m</sup>Tc-胶体(Tc<sub>2</sub>S<sub>7</sub>)可以分别被肝(主要是0.3~1 $\mu$ m)、脾(主要是>1 $\mu$ m)和骨髓(主要是<0.1 $\mu$ m)的网状内皮细胞吸附，因此用作肝、脾和骨髓的显像剂。此外，<sup>99m</sup>Tc-DTPA和<sup>99m</sup>Tc-HMPAO气溶胶可用于肺的通气显像，用来估价肺的局部通气功能。

#### 1.2.2 <sup>123</sup>I放射性药物

<sup>123</sup>I具有优良的核性质(T<sub>1/2</sub>=13.2小时，159keV的 $\gamma$ 射线)，可以与 $\gamma$ 照相机和SPECT匹配使用，碘可以广泛地取代有机药物中的氢，由此生成了各类碘标记药物，其性质较用其他放射性金属核素的标记物更接近前体药物的生化特性。因此，尽管锝(<sup>99m</sup>Tc)药物的应用已占临床显像药物的85%左右，但碘(<sup>123</sup>I)的显像药物在临床诊断中的应用仍有重要地位。

众所周知，利用<sup>123</sup>I<sup>-</sup>可以进行甲状腺功能的测定和甲状腺显像，而病人吸收的内辐射剂量仅为<sup>131</sup>I<sup>-</sup>的1%。在甲状腺的吸收比<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>高，并能参与甲状腺激素的合成。<sup>123</sup>I-IMP和<sup>123</sup>I-HIPDM是均能通过正常血脑屏障的脑灌注显像剂，前者已被美国FDA批准用于脑的血流量测定。两者在脑中的滞留机理都以pH位移为主。此外，<sup>123</sup>I-HIPDM也可用于胰腺显像。

<sup>123</sup>I脂肪酸可用于心肌缺血部位的显像和心肌代谢的研究。<sup>123</sup>I-MIBG(m-iodobenzyl guanidine)可用于肾上腺髓质显像和心肌受体显像。<sup>123</sup>I标记的19-碘胆固醇、6-碘甲基-19-去甲基胆固醇和6-碘胆固醇可用于肾上腺显像，<sup>123</sup>I邻碘马尿酸可用于肾功能测定和肾脏显像，<sup>123</sup>I标记的各类单克隆抗体也可用于肿瘤定位显像。

当前碘放射性药物中最具特色的是神经受体放射性药物，到目前为止，<sup>99m</sup>Tc药物还无法与它抗衡。如<sup>123</sup>I-IBZM用于多巴胺神经元突触后膜D<sub>2</sub>受体显像，可早期诊断帕金森病并监测治疗效果；<sup>123</sup>I- $\beta$ -CIT、<sup>123</sup>I- $\beta$ -CIT-FP、<sup>123</sup>I-PE2I和<sup>123</sup>I-IPT等用于多巴胺能神经元突触前膜转运蛋白受体显像，比突触后膜受体的显像更为敏感和直接，是继D<sub>2</sub>受体显像后更深层次的发展，若同时应用多巴胺突触前和突触后受体显像剂，可以鉴别诊断帕金森病和家族性震颤。另外，2-<sup>123</sup>I-iodoketanserin用于5-羟色胺受体显像，可诊断抑郁性精神病；<sup>123</sup>I-nor- $\beta$ -CIT用于5-羟色胺转运蛋白显像；<sup>123</sup>I-QNB用于乙酰胆碱受体显像；<sup>123</sup>I-iomazenil用于苯二氮卓受体(Benzodiazepine Receptors)显像等等。总之，<sup>123</sup>I标记的神经受体放射性药物已广泛地用于多巴胺受体、乙酰胆碱受体、5-羟色胺受体、阿片受体和肾上腺素受体等受体的显像，为临床的广泛应用提供了可能。可以预料，用SPECT测量技术与<sup>123</sup>I神经受体药物相配合，将与PET技术一起为活体脑化学的研究产生重大影响，它的不断改进和提

高, 将为 21 世纪生命科学的发展, 特别是脑功能的研究提供犀利的武器。

### 1.2.3 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 等放射性药物

#### (1) $^{67}\text{Ga}$ 的放射性药物

加速器生产的  $^{67}\text{Ga}$ , 其半衰期  $T_{1/2} = 78.24$  小时, 电子俘获衰变, 其中主要  $\gamma$  射线能量为 93keV、185keV 和 296keV, 也是 SPECT 显像核素。用于肿瘤显像的  $^{67}\text{Ga}$  放射性药物包括  $^{67}\text{Ga}$  标记的小分子显像剂和  $^{67}\text{Ga}$  标记的多肽受体配体等。 $^{67}\text{Ga}$ -枸橼酸/运铁蛋白是  $^{67}\text{Ga}$  标记的小分子显像剂, 常用作软组织的肿瘤定位剂, 用于诊断何杰金病、肺部瘤、腹部瘤、非何杰金淋巴瘤、肝细胞瘤、黑色素瘤、骨肉瘤和乳腺癌等。 $^{67}\text{Ga}$  对这些肿瘤有很强的亲和性, 但它的专一性较差。枸橼酸  $^{67}\text{Ga}$  也浓集于人体的炎症部位, 因而也常用于脓肿的定位。 $^{67}\text{Ga}$  标记的多肽受体配体有  $^{67}\text{Ga}$ -DFO-folate ( $\gamma$ ) (叶酸盐) 等。叶酸是一种常见的重要维生素, 参与 DNA 的合成和“一碳”代谢等。它通过膜转运蛋白进入细胞, 一些细胞表面具有叶酸盐受体 (folate-receptor)。而乳腺癌、卵巢癌等很多肿瘤细胞膜表面过度表达叶酸盐受体。当叶酸盐与另一分子结合时, 尽管叶酸盐不能被转运系统识别, 但仍可以被叶酸盐受体识别。因此, 放射性金属标记的叶酸盐可以选择性地浓集于这些肿瘤细胞。 $^{67}\text{Ga}$  通过双功能联接剂 DFO (desferrioxamine-B) 标记叶酸时形成  $\alpha$  和  $\gamma$  两个异构体, 其中  $\gamma$  异构体被叶酸盐受体识别。体内体外实验研究表明,  $^{67}\text{Ga}$ -DFO-folate ( $\gamma$ ) 与叶酸盐受体有特异结合, 注射 4 小时后, 肿瘤的摄取值大于 5% ID/g, 肿瘤/血比值约为 400。此外,  $^{67}\text{Ga}$  (III) 与 BAT 类配体络合能形成一系列正一价镓配合物, 动物实验显示, 它能浓集于心肌, 有可能成为新的心肌灌注显像剂。

#### (2) $^{111}\text{In}$ 的放射性药物

加速器生产的  $^{111}\text{In}$  是很优秀的显像核素, 其半衰期  $T_{1/2} = 2.8049$  天, 电子俘获衰变, 其中主要  $\gamma$  射线能量为 172keV 和 245keV, 它的光子产额比  $^{67}\text{Ga}$  高, 因此探测效率也高。

$^{111}\text{In}$  的氯化物可用于肿瘤、脓肿和骨髓显像,  $\text{In}(\text{DTPA})^{2-}$  可用于脑脊髓液流的研究 (cerebral spinal fluid pathway)。 $^{111}\text{In}$  标记的博来霉素可用作肿瘤的定位,  $^{111}\text{In}$  标记的白细胞、血小板、淋巴细胞可分别用于脓肿部位、心肌梗塞的炎症部位、血栓、淋巴结部位等的显像。 $^{111}\text{In}$  标记的单克隆抗体已用于肝癌、肺癌、人体结肠癌、人黑色素癌、胰腺癌和神经母细胞癌等的显像。其中, FDA 通过的该类药物有  $^{111}\text{In}$ -DTPA-B72.3 (OncoScint) 和  $^{111}\text{In}$ -DTPA-7E11.C5.3 (ProctaScint)。 $^{111}\text{In}$  标记的抗肌凝蛋白 ( $^{111}\text{In}$ -antimyosin) 单克隆抗体可用于心肌梗塞部位的显像。此外,  $^{111}\text{In}$  标记的多肽受体配体的研究也取得了很大进展,  $^{111}\text{In}$  标记的生长激素类似物有  $^{111}\text{In}$ -DTPA-奥曲肽和  $^{111}\text{In}$ -DOTA-LAN 等, 其中前者已在美国和欧洲批准用于神经内分泌肿瘤的诊断显像, 后者的临床研究发现, 其肿瘤摄取值高于  $^{111}\text{In}$ -DTPA-奥曲肽。 $^{111}\text{In}$  标记的叶酸盐配体有  $^{111}\text{In}$ -DTPA-叶酸盐, 其肿瘤摄取值和肿瘤/血比值 (靶/非靶比, 该比值越高越好) 均较高。其他  $^{111}\text{In}$  标记的肿瘤配体有用于 CCK-B 受体显像研究的  $^{111}\text{In}$ -DTPA-MP2288 和用于 bombesin 受体显像研究的  $^{111}\text{In}$ -DTPA<sup>0</sup>, Pro<sup>1</sup>, Tyr<sup>4</sup>-bombesin 等。

另外,  $^{111}\text{In}$  与 BAT 类配体络合同样能形成系列的正一价配合物, 生物分布表明, 它能浓集于心肌, 有望成为新的  $^{111}\text{In}$  灌注显像剂。

#### (3) $^{201}\text{Tl}$ 放射性药物

加速器生产的  $^{201}\text{Tl}$ , 其半衰期  $T_{1/2} = 3.040$  天, 电子俘获衰变, 其中主要  $\gamma$  射线能量为 135-167keV (10%), 同时还伴有衰变子体 Hg 的 K-X 射线。



$^{201}\text{Tl}$  主要用于心肌灌注显像，它的离子半径与  $\text{K}^+$  相近，因此可参与  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  - ATP 酶的主动转运系统而浓集于心肌，而且它在心肌中的浓度与局部心肌血流量成线性关系。它的优点是具有再分布性质，一次注射后即可通过运动实验显像和静息状态下显像的比较，用来判断和区分心肌缺血或是心肌梗塞症。缺点是它的子体光子能量较低，人体组织的吸收衰减较大，影响分辨能力。此外， $^{201}\text{Tl}$  的半衰期较长，不能大剂量使用。尤其  $^{201}\text{Tl}$  是加速器生产核素，成本高，在发展中国家一般不易获得。

## 2. 体内治疗用放射性药物

诊断用放射性药物只是作为一种疾病诊断的手段，诊断的最终目的是为了治疗。可利用的治疗核素（有适当的物理、生理半衰期、 $\alpha$ 、 $\beta$  或电子俘获衰变），有  $^{211}\text{At}$ 、 $^{212}\text{Bi}$  等发射  $\alpha$  粒子的核素和  $^{32}\text{P}$ 、 $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{105}\text{Rh}$ 、 $^{111}\text{Ag}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{149}\text{Pm}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$  等发射  $\beta$  粒子的核素。近年来，由于发射低能俄歇电子的核素如  $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{201}\text{Tl}$  等具有高的线性能量转换（LET）和在生物组织中射程短等优点，因此，这些核素在肿瘤治疗研究中受到越来越多的重视。有关治疗用放射性核素的内容详见 3.3 节。

体内治疗用放射性药物可分为两类：一类是利用放射性药物在脏器中的选择性浓集与放射性核素的辐射效应来抑制和破坏病变组织（如肿瘤）以达到治疗目的；另一类为内介入法放射性治疗药物，如将放射性药物注入或局部注射到肿瘤组织内，以达到杀伤癌细胞的目的。目前，利用第一类药物（如放射性标记的化学小分子、单抗或单抗碎片、小分子肽类等）进行研究治疗的疾病有肝癌、结肠癌、甲状腺癌、骨肿瘤和膀胱癌等。FDA 通过的该类常规治疗用放射性药物有用于甲亢和甲状腺癌治疗的  $^{131}\text{I}$  - NaI、用于恶性血液病治疗的  $^{32}\text{P}$  - 磷酸盐、用于骨癌和骨转移癌引起的骨疼痛治疗的  $^{32}\text{P}$  - 正磷酸钠、 $^{89}\text{SrCl}_2$ 、 $^{153}\text{Sm}$  - EDTMP 等。用于骨疼痛治疗的  $^{186}\text{Re}$  - HEDP、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$  - DTPA 正处于临床试验阶段，有望被 FDA 通过。 $^{166}\text{Ho}$  - DOTMP 有望用于治疗多发性骨髓瘤。用于治疗嗜铬细胞瘤、神经细胞瘤的药物有  $^{131}\text{I}$  - mI-BG 等。此外， $^{64/67}\text{Cu}$  标记的治疗用放射性药物也处于临床试验阶段，如治疗非何杰金淋巴瘤的  $^{67}\text{Cu}$  - 2IT - BAT - LYM - 1、治疗结肠直肠癌的  $^{67}\text{Cu}$  - CPTA - MAb35 和治疗膀胱癌的  $^{67}\text{Cu}$  - CPTA - MAbC595 等。 $^{90}\text{Y}$  标记的多肽如  $^{90}\text{Y}$  - Y3 - DOTA - 奥曲肽和  $^{90}\text{Y}$  - LAN 的临床试验也正在进行。近年来， $^{186/188}\text{Re}$  标记的生物分子研究也十分活跃，并且由于 Tc 和 Re 化学性质的相似性， $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的放射性药物可以为相应  $^{186/188}\text{Re}$  标记的类似物对病人治疗前后进行显像，判断治疗效果。

利用第二类放射性药物进行治疗的如  $^{90}\text{Y}$  - GTMS（玻璃微球）、 $^{32}\text{P}$  - GTMS、 $^{153}\text{Sm}$  - GTMS、 $^{131}\text{I}$  - 碘油、 $^{125}\text{I}$  碘油等用于肝癌介入治疗， $^{32}\text{P}$ 、 $^{166}\text{Ho}$  和  $^{90}\text{Y}$  ( $\text{OH}$ )<sub>3</sub> 胶体等用于脑胶质瘤治疗等。近来利用  $^{32}\text{P}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{198}\text{Au}$  和  $^{192}\text{Ir}$  等核素研制成“种子”或“膨胀架”植入血管狭窄处，对动脉管壁上的疤痕组织平滑肌细胞增生或粥样硬化斑块进行射线“老化”处理，这对治疗冠状动脉狭窄或再狭窄是很有潜力和前景的方法，此外  $^{125}\text{I}$  和  $^{103}\text{Pd}$  “种子”对治疗前列腺癌也很有成效。有关放射性治疗药物详见 3.4 节。

以上这些放射性治疗药物，在临床应用方面虽然还存在各自的问题（安全性及有效性），但从已经积累的资料来看，它们在各种危害人体健康的严重疾病的治疗中，特别是对癌症的治疗中，已经起到重要的作用。可以预期，随着世界各国对治疗用放射性药物的大力开发，将会出现一个治疗用放射性药物研制和应用的新高潮，这是当前放射性药物发展的一个新动向。

### 3. 我国放射性药物发展概况

1958年随着我国第一座原子反应堆和回旋加速器的建成,标志着我国医用放射性核素的生产和放射性药物的研制开始步入一个崭新的起点。经过四十多年的发展,已经建立起一套完整的放射性药物生产和销售体系。目前我国专门用于医用放射性核素生产的原子反应堆有3座,加速器有11台,其中有3台可以生产中短半衰期的放射性核素,供全国临床使用,其中包括 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 和 $^{123}\text{I}$ (试制),其余8台均与PET配套,在线生产 $^{18}\text{F}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 和 $^{15}\text{O}$ 等标记的药物。我国已经建立了 $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 生产线,包括裂变和堆照 $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 母牛及其配套药盒的生产,可以充分供应全国800多家医院的临床要求。从总体上看,我国目前临床应用最广泛的锝放射性药物以及其他反应堆生产的诊断和治疗药物,其品种大致已和前面介绍的国际情况相当,但基本均属仿制。其中在放射性药物的研制中我国也有所创新和改进,并具有自己的优势和特色。有些可望发展成为具有我国自主知识产权和国际同类产品相当的新的放射性药物。

在卤素放射性药物方面,我国自行设计和研制了6-碘胆固醇肾上腺显像剂,其稳定性较国际同类产品19-碘胆固醇和6-碘甲基-19去甲基胆固醇为好。另外,溴( $^{82}\text{Br}$ )和砹( $^{211}\text{At}$ )标记的6位胆固醇和 $^{131}\text{I}$ 标记的6位乙基胆固醇是独创的。我国设计和合成的 $^{123}\text{I}$ -AIBZM多巴胺 $\text{D}_2$ 受体显像剂,对猴脑纹状体的特异性高于国际公认的 $^{123}\text{I}$ -IBZM。在放射性卤素同位素交换动力学方面,得到了适用于同位素交换的更普遍的定量规律。在放射性卤素药物标记方面,我国首创了湿热熔融标记法和冠醚介质催化交换法。前者已用于放射性药物标记的新工艺,后者实现了低温快速同位素交换,为生物活性物质的标记开辟了新途径。

在锝放射性药物方面,我国自行研制开发的脑灌注显像剂有 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MPBDA和 $^{99\text{m}}\text{TcN}$ (CHDT) $_2$ 等,它们的滞留特性比 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD好。在当前 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记神经受体的前沿竞争中,我国在脑受体方面的研究也进行了许多有益的探索。我国已研制合成的心肌灌注显像剂有以 $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 为核心的MIBI配合物,它具有心肌摄取快、肺清除快和肚本底低的优点,因此很有希望成为一种比 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI更为理想的心肌灌注显像剂。我国设计研制的肾功能显像剂有 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BPHA,属肾小球滤过型,可与国际通用的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA媲美。同时,也在积极开展 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的乏氧组织显像剂、血栓显像剂、动脉粥样硬化斑块显像剂等国际前沿课题的研究。在肿瘤的诊断和治疗方面,我国在单克隆抗体和小分子多肽肿瘤放射性药物的研究等方面也取得了较好的进展。

我国在锝化学的基础研究及其在放射性药物研究中的应用等方面也做了比较系统的探索,如首次定量研究了锝配合物的结构稳定性规律,开展了锝脑放射性药物吸收特性与结构关系的研究、心、脑放射性药物滞留机制的研究、多巴胺 $\text{D}_2$ 受体显像剂和多巴胺转运蛋白配体构效关系的研究等。可以预期,在今后一段时间内,以上研究对于开发新的具有自主知识产权的放射性药物将发挥重要作用。

在镓、铟放射性药物方面,我国已成功地研制了 $^{67}\text{Zn}$ - $^{67}\text{Cu}$ 和 $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$ 等发生器及配套药盒,并且最早成功地研制成+1价的 $^{111}\text{In}$ -BAT-TE和 $^{68}\text{Ga}$ -BAT-TE心肌显像剂,并对上述两类系列药物的构效关系进行了定量研究,为单光子发射核素 $^{111}\text{In}$ 和正电子发射核素 $^{68}\text{Ga}$ 的应用,为镓、铟放射性药物的发展开辟了广阔的前景。

我国在治疗放射性药物方面发展也较快,目前在临床应用的核素品种方面与上述国际情况基本相当。如我国研制的 $^{123}\text{I}$ -NaI已用于治疗甲亢和甲状腺癌, $^{90}\text{Y}$ -GTMS、 $^{131}\text{I}$ -MoAb、 $^{32}\text{P}$

-GTMS 用于肝癌介入治疗, $^{153}\text{Sm}-\text{EDTMP}$ 、 $^{90}\text{Y}-\text{EDTMP}$ 、 $^{186/188}\text{Re}-\text{HEDP}$ 、 $^{89}\text{SrCl}_2$  等用于骨转移瘤的治疗, $^{32}\text{P}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{166}\text{Ho}$  等胶体颗粒用于脑胶质瘤治疗。同时,我国目前正在试制 $^{125}\text{I}$ 、 $^{103}\text{Pd}$  种子源并开展了临床方面的研究。此外,也进行了风湿性关节炎滑膜切除的研究工作。

总之,综观放射性医用核素的生产和应用过程,发展初期是利用天然和加速器生产核素,本世纪 40 年代后,反应堆成为生产放射性核素的主要方式。近年来,由于 PET 放射性药物逐步成为分子核医学的重要发展方向,发射低能俄歇电子的治疗核素受到越来越多的关注,加速器制备放射性核素又成为新的热点。在放射性核素发现的初期,人们就尝试将其用于疾病的治疗,结果发现效果不佳。随着放射性核素显像技术的不断提高,由早期的扫描仪、 $\gamma$  照相机到单光子发射断层扫描仪 (SPECT) 和正电子发射断层扫描仪 (PET),放射性药物的发展又以显像为主。由于诊断的目的是为了治疗,尤其近年来导向药物和内介入药物在治疗肿瘤中的应用,目前在某些领域内,正在从单纯的以诊断为目的的显像技术逐渐向以诊断和治疗并重的方向发展,并且治疗用核素的种类和数量将超过诊断用核素。发射低能俄歇电子的治疗核素和基因功能显像、核素基因治疗等新技术将在肿瘤研究和临床应用中受到越来越多的重视。以上放射性医用核素和药物的发展过程说明它们的发展趋势和重点的不断变化和转移是由核素生产技术及探测手段的发展水平所决定的。今后体内放射性显像药物发展的总趋势将继续围绕 PET 和 SPECT 所要求的方向发展,而且通过仪器和药物二者进一步的改进,期望 SPECT 的分辨率和灵敏度能进一步接近 PET。最新的研究和发展趋势显示,过去放射性药物的双轨制 (PET 和 SPECT 两类药物) 的发展模式,将通过 SPECT 附加符合线路以及新的发射  $\beta^+$  核素  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  的研制而得以逐渐沟通。PET 和 SPECT 技术的融合,有可能使上述二类药物的优势互补,这种新的发展趋势已见端倪。可以相信,在 21 世纪初叶,经过不懈的努力,在放射性药物的研制和开发方面将会出现一个崭新的局面,在诊断和治疗两方面一定会达到安全有效、质优价廉的目标,从而使放射性药物更好地为人类健康服务。

(刘伯里,贾红梅)

### 参考文献

- 1 Liu Shuang, Edwards DS.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled small peptides as diagnostic radiopharmaceuticals. Chem. Rev 1999; 99: 2235 - 2268
- 2 Anderson CJ, Welch MJ. Radiometal-labeled agents (non-technetium) for diagnostic imaging. Chem. Rev 1999; 99: 2219 - 2234
- 3 Volkert WA, Jurison S. Technetium-99m chelate as radiopharmaceuticals. Topics in Current Chemistry 1996; 176: 123 - 148
- 4 Volkert WA, Hoffman TJ. Therapeutic radiopharmaceuticals. Chem. Rev 1999; 99: 2269 - 2292
- 5 刘伯里.放射性药物的现状及展望.见:1999/2000 中国科学技术前沿(中国工程院版).北京:高等教育出版社,2000

## 3.2 乏氧组织显像剂在我国的研究现状

氧是机体组织代谢所必需的物质之一。在通常生理状态下,机体正常组织有一种保护机制能调节氧气供应量与组织需求量之间的动态平衡,而在病理状态下,组织对于氧的供需关系就会改变。在心血管系统,当冠状动脉狭窄,心肌细胞血流灌注下降,供氧量随之下降,当达到正常静息状态下需氧量的 50% 时,心肌细胞的功能就会受到损伤;心脏做功增加时

(如运动),若心肌血流增加的幅度低于心肌对血流需求量的幅度,心肌细胞缺血、缺氧,局部代谢产物堆积,细胞膜通透性增高。冠脉血管病变严重时,静息状态下也不能满足细胞对氧气的需要,造成细胞缺血、缺氧。

脑的平均重量约为体重的2%,而其血液循环量却占左心室输出量的15%,耗氧量占20%,脑组织对血液和氧气的供应非常敏感。在脑组织中,如果血流下降50%,至 $0.55\text{ml}/\text{min}\cdot\text{g}$ 时,首先蛋白合成受阻;下降至 $0.35\text{ml}/\text{min}\cdot\text{g}$ 时,无氧葡萄糖代谢受到刺激而增加;下降至 $0.20\text{ml}/\text{min}\cdot\text{g}$ 时,神经传递物质溢出,能量代谢开始受损;下降至 $0.16\sim 0.17\text{ml}/\text{min}\cdot\text{g}$ 时,脑电图将变平;至 $0.15\text{ml}/\text{min}\cdot\text{g}$ 或更低时,皮层唤醒躯体感觉的潜能消失,细胞膜离子泵功能下调,细胞通透性增加。因此,各种脑血管疾病造成脑血流量下降,供氧不足时,都将带来脑功能的损伤。

此外,恶性肿瘤细胞生长迅速,虽然瘤体内多种因素促进新生血管生长,增加氧供,仍不能满足其生长的需求,部分肿瘤组织处于相对缺血、缺氧状态,处于中间部分严重缺血、缺氧的肿瘤组织出现坏死。由此可见,供氧不足或耗氧增加可使组织处于乏氧状态。乏氧是指组织的氧浓度介于正常与无氧之间,且功能异常,而尚无明显形态学改变。它不同于生理状态下组织器官的一过性缺氧,它是临床上许多重要疾病的一个主要特征。组织氧水平在这些疾病的发生发展及转归中十分重要,但目前尚缺少适用于临床的测定组织氧水平的方法。

近年来开发研制了放射性增敏剂硝基咪唑类化合物,它在细胞内代谢取决于组织中的氧水平,因此可以利用放射性核素标记这类化合物,通过单光子发射计算机断层成像(SPECT)和正电子发射计算机断层成像(PET),进行乏氧组织的显像研究,非创伤性地了解组织氧水平。组织缺氧到坏死之间有一个进展的过程,乏氧组织显像能直接了解组织低氧、功能障碍但存活的情况,为临床诊断提供有用的信息。在心血管疾病方面,乏氧显像能准确地区分缺血但存活和已经坏死的心肌,较灌注显像和探测急性心肌梗死的阳性显像更具优点,极大地改善了心血管病患者的治疗效果,降低了死亡率。

脑血管疾病起病突然,发病率高,脑组织对血液和氧气供应非常敏感,当脑血流量低于一定阈值时,立刻引起脑功能的损伤,随着时间和血流降低程度的加重,产生形态学改变,乃至造成不可逆损害。乏氧组织显像剂不仅可在注射后早期显像以取代普通的局部脑血流灌注显像,还可弥补灌注显像剂的不足,特异性地区别乏氧状态下的存活组织,有助于治疗决策。

肿瘤细胞的乏氧程度与其恶性程度、放射治疗、手术治疗效果、抗癌药物的不敏感性及其局部复发有关,乏氧程度越高,肿瘤的恶性程度就越高,治疗的敏感性越差。乏氧显像对于探测恶性肿瘤及其转移灶、肿瘤复发及残余灶和判断疗效十分重要。

因此,乏氧组织显像剂的研究成为目前国内外放射性新药的研究热点之一,有极其重要的临床应用价值和广阔的应用前景。

### 1. 乏氧组织显像剂的种类和特点

我国于90年代中期以后,开始致力于乏氧组织显像剂的研究,自行合成了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{PnAO}-1-(2-\text{硝基咪唑})$ ,又名BMS 181321,和去除了2-硝基咪唑基团的 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{HL91}$ ,以及 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{DIPA}-\text{甲硝哒唑}$ 等,并系统地进行了药理和临床前研究,在近年来的国际会议上交流。

国际上目前已经合成的乏氧组织显像剂有很多,可以用多种放射性核素如 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 等标记,以PET或SPECT成像或进行放射自显影,从已经进行的研究看,乏氧

显像剂大致可分为两大类：硝基咪唑类和非硝基咪唑类。在 80 年代初期，国外学者提出利用硝基咪唑及其衍生物可杀灭在乏氧条件下的细菌和原虫感染的这种特性，开始用放射性核素标记这类化合物，进行乏氧显像研究，最初具有代表性的硝基咪唑类乏氧显像剂是 MISO (misonidazole) 及其衍生物，主要用<sup>14</sup>C、<sup>3</sup>H 标记进行放射自显影；也有人研究<sup>82</sup>Br - MISO 及 MISO 碘化乙烯衍生物，<sup>82</sup>Br - MISO 是第一个用于活体  $\gamma$  显像的 MISO 类衍生物；1986 年又报道了用氟化 2 - 硝基咪唑制备<sup>18</sup>F - MISO 的合成路线、生物分布及实验研究；此外还合成了多种碘化的含糖的 MISO 同系化合物，BATO、PnAO 硝基咪唑类化合物和联接有席夫氏碱 (Schiff Base) 或小分子多肽的硝基咪唑类化合物、N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 类配体等乏氧组织显像药物。在上述放射性药物的研究中发现，影响乏氧显像能力的两个因素是药物的脂溶性和氧化还原电位。乏氧显像剂的高渗透性便于它到达细胞内线粒体，低氧化还原电位有利于它在乏氧细胞中被异常高浓度的电子还原，滞留于细胞中。因此硝基咪唑并不是乏氧显像剂所必需的基团。90 年代初期，对于去除了硝基咪唑基团的新型乏氧组织显像剂研究增加，如<sup>62</sup>Cu - ATSM、<sup>62</sup>Cu - PISM、<sup>99m</sup>Tc - HL91。

理想的乏氧组织显像剂应具备以下特点：(1) 有足够的量能迅速选择性浓集和滞留于感兴趣的靶组织 (缺氧组织) 中，并及时从血液和周围正常组织 (本底) 以及相邻的脏器中清除出去，靶组织/本底单位重量的放射性计数比值尽可能大；(2) 能在短时间内提供足够的光子流以得到高质量核医学图像，同时又不超过患者所能承受的辐射剂量；(3) 在乏氧组织中有一定的滞留时间，而且还需要有一个相对长的血液滞留时间使其能弥散到靶组织中去。但是已有的乏氧组织显像剂在有的病灶中浓集量低，正常与非正常组织的比值小，图像质量差；有的在体内具有较长的血液清除时间；有的脂溶性较高，肝吸收较多；有的注射时间与显像时间间隔较长，有的体内不稳定，易脱碘；并且所用的大多数的放射性核素由加速器生产，价格昂贵，因而研究并非理想。<sup>99m</sup>Tc 半衰期适中，由发生器生产，方便价廉，可以一次给病人注射较多的剂量，能量单一的  $\gamma$  光子，能量为 140keV，适合 SPECT 显像，成为核医学显像领域中最常用的一种重要的放射性核素。因而<sup>99m</sup>Tc 标记的乏氧组织显像剂成为目前一个重要的研究领域。我国放射性药物工作者就是基于这个起点，合成了目前研究最多、应用前景最好的<sup>99m</sup>Tc 标记乏氧组织显像剂。

我国合成的<sup>99m</sup>Tc 标记的硝基咪唑和非硝基咪唑类乏氧组织显像剂药盒制备工艺简单，标记方法方便易行，标记率高，药盒稳定性好，室温放置 4 小时或生理盐水稀释后，标记率不变，参照中国药典 1995 版二部附录的方法进行药盒的无菌、无热源及异常毒性实验，结果符合规定，它们无细胞毒性，使用安全。以<sup>99m</sup>Tc - HL91 为例，在正常小鼠体内进行生物学分布实验表明，正常小鼠注射<sup>99m</sup>Tc - HL91 后血中放射性下降较快；肝、胃肠道放射性较高；双肾在早期摄取多，随后逐渐减少，至 1 小时时已减少至不足早期摄取的 1/7。提示<sup>99m</sup>Tc - HL91 主要从泌尿系和胃肠道排泄。另外，心肺清除速度很快，肝脏摄取高，心/肝单位重量的放射性计数比值低，正常脑组织摄取低。<sup>99m</sup>Tc 标记的硝基咪唑类乏氧组织显像剂在动物体内生物分布实验得到了大体相似的结果。总之，上述的这些研究为下一步的动物模型实验和临床应用研究提供了可靠的前提。

## 2. 乏氧组织显像剂在心血管疾病的应用

冠心病发生率逐年增高，有效的溶栓或血管成形术治疗对于降低死亡率、改善预后十分重要。目前临床所用的心肌灌注显像剂和探测心肌急性坏死的显像剂，均不能可靠地提供组

织处于高危状态却存活的依据。灌注显像反映的是组织血流状况，间接反映组织间氧气的相对输送，尽管这是非常有用的，但不能说明氧供是否能满足这一区域内存活心肌细胞的需求，尤其是在非透壁心梗中。急性心梗的阳性显像（病灶区放射性增高），在心肌细胞发生坏死至得到阳性显像结果需要数小时，另外即使血流灌注已经恢复的心肌组织可能还存在一定的坏死区，使得显像仍为阳性，此时不能确定这些组织是否为缺血而存活还是坏死的组织，因此需要一种能特异性诊断组织功能障碍但存活的显像剂，以利于临床治疗方案的确 定。

目前国内在离体大鼠心脏灌注模型上进行 $^{99m}\text{Tc}$ -BMS181321 和 $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 两种乏氧组织显像剂的实验研究，以 95%  $\text{O}_2$  和 5%  $\text{CO}_2$  平衡的 Krebs-Henseleit 缓冲液对离体大鼠心脏进行主动脉逆行灌注作为对照组，以  $\text{N}_2$  取代  $\text{O}_2$  和  $\text{CO}_2$  平衡的 Krebs-Henseleit 缓冲液对离体大鼠心脏进行主动脉逆行灌注的作为乏氧组，以 95%  $\text{O}_2$  和 5%  $\text{CO}_2$  平衡的 Krebs-Henseleit 缓冲液低流量（1ml/min）对离体大鼠心脏进行主动脉逆行灌注的作为低流组；以停止灌注 20 分钟后恢复灌注的作为缺血再灌注组，将这四组的离体大鼠心脏灌注模型经过含示踪剂的缓冲液灌注 20 分钟后，再以不含示踪剂的缓冲液持续灌注 60 分钟，测定心脏放射性，结果显示，与正常心肌相比，低流灌注心肌和缺血再灌注心肌，特别是乏氧心肌对两种放射性药物的摄取、滞留量均增加，滞留时间延长，清除减慢。乏氧尤其是血流灌注减低或停止灌注所致的心肌乏氧，对 $^{99m}\text{Tc}$ -BMS181321 和 $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 的摄取和滞留率增加的特性可能对探测慢性心肌缺血有较好的帮助。但是两种放射性药物特别是 $^{99m}\text{Tc}$ -BMS181321 在肝脏有较多的摄取，使得肝/心比值较高，这在临床应用中，对心肌下后壁病变的检测将产生干扰和影响。

### 3. 乏氧组织显像剂在脑血管疾病的应用

脑血管疾病已与心血管疾病、肿瘤一起成为威胁人类健康的三大主要疾病，其中大约 73% 是缺血性疾病，13% 为出血性疾病。当脑血流下降到一定阈值时，即可引起功能的损伤，随着血流下降的时间和严重程度，逐渐产生形态学改变，及早治疗保护缺血组织免于损坏，可以改善脑血管疾病的预后，另外目前许多新药的选择和疗效观察都依赖于病变区域组织的病理生理和代谢状况，乏氧显像可以特异性地显示低氧但存活的组织。

为了研究脑缺血的病理生理状况，自 70 年代末期就采用各种方法包括多血管结扎阻断、制造高血压模型、颈总动脉结扎、开颅利用显微外科手术手段直接阻断大脑中动脉等，在啮齿类动物上制作全脑或局灶性脑缺血模型。由于方法繁琐，创伤大，死亡率高，模型结果不能满足研究需要等弱点，未能在研究中广泛应用。80 年代后期，国外学者为寻找一种不经开颅而通过颈内动脉放线的方法，来间接阻断大鼠大脑中动脉起始部制造脑缺血模型，通过神经学、脑电图、病理学等技术在选择大鼠的体重、缝线的粗细等方面作了深入研究，提出了合适的手术方案和初步经验，证明这种模型在研究实验性暂时和永久局部脑缺血方面，模拟人类脑血管阻塞性疾病有非常重要的用途。90 年代初期又有学者对上述方法进行了改良，主要是在插入的颈内动脉的缝线上粘附一层硅树脂胶或明胶海绵，建立大鼠局灶性脑缺血模型，其干燥后柔软有弹性，插入时不易损伤血管内膜，并能适应不同管径的血管，能更好地达到阻塞血管的作用。另外，术中创伤小，对血管和组织的破坏轻，动物死亡率低，采用墨汁灌注和四唑红染色后观察脑肿胀程度和永久性栓塞组的梗塞范围等，证实其方法可靠实用。

我国在进行乏氧组织显像剂在脑血管疾病诊断中的实验研究时，就采用了这种大鼠脑缺

血模型，将体重 300g 左右的 Wistar 大鼠麻醉后在显微镜下切开颈部皮肤，分离左侧颈总动脉分叉、左侧颈外动脉及颈内动脉颅外段，电凝颈总、外动脉，将头端 7mm 范围内涂有一层硅胶的尼龙缝线（6/0，20mm 长），经颈外动脉上的切口，插入颈内动脉，并向颅内方向深入约 15~17mm，遇阻力而停止，栓子头端即可达左大脑中动脉起始部，然后电凝颈内动脉，缝合皮肤。将制作好的大鼠脑缺血模型在栓塞后 1 小时静脉注射<sup>99m</sup>Tc-HL91，于不同时间进行大鼠脑部及离体脑组织显像，并在体外测量患侧/健侧脑组织单位重量的放射性计数比值。结果显示，在注射<sup>99m</sup>Tc-HL91 后至 2 小时，体内及离体大鼠脑显像阻塞侧大脑中动脉供血区的脑组织均没有明显的放射性增高，体外测量患/健侧脑组织单位重量放射性比值均小于 1.1，自 4 小时后体内及离体脑显像均可清楚地显示缺血脑组织较对侧放射性增高，且范围大致相似，定量计算缺血/正常脑组织放射性比值大于或近似等于 1.3，体外测量阻塞侧大脑中动脉供血区的脑组织/正常脑组织单位重量的放射性比值在 4、8、12 小时分别为  $1.47 \pm 0.04$ ， $2.03 \pm 0.21$ ， $2.18 \pm 0.41$ 。这说明<sup>99m</sup>Tc-HL91 在缺血缺氧脑组织中清除速度延缓，滞留率随时间延长而增加，<sup>99m</sup>Tc-HL91 在实验研究和临床应用于脑显像时可能在注射示踪剂后 4 小时为宜。虽然<sup>99m</sup>Tc-HL91 作为一种新型乏氧组织显像剂能够选择性滞留于缺血部位的脑组织中，缺血/正常脑组织的放射性比值也能够满足 SPECT 显像的要求，并能在病变组织中有一定的滞留时间，但是注射时间与得到阳性图像的时间间隔较长，提供的信息量低，这些不足之处仍需进一步改进。

#### 4. 乏氧组织显像剂在肿瘤方面的应用

目前核医学领域发现并应用于实际的肿瘤阳性显像剂已很多，使核医学技术在肿瘤的诊断、治疗和研究中发挥着较大的作用。其中加速器类药物<sup>67</sup>Ga、<sup>201</sup>Tl、<sup>18</sup>F-FDG、<sup>111</sup>In-Octreotide 等，由于价格较贵，生产步骤繁琐，而限制了广泛的应用；放射免疫显像、受体显像、反义显像、基因表达显像和肽类显像虽然近年来发展迅速，但在临床应用方面仍需进一步的研究；<sup>99m</sup>Tc-MIBI、<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmine (TF) 及<sup>99m</sup>Tc-MDP 等药物在一些肿瘤诊断的灵敏度和特异性上尚需提高。

一些研究表明，实体肿瘤细胞乏氧程度越高，肿瘤的恶性度越高，对放射治疗或抗癌药物敏感性低，易产生药物耐受，即使病理组织类型和大小相似的肿瘤，氧分压与生存率和复发率仍呈显著相关。因此非创伤性利用放射性核素标记乏氧显像剂进行 SPECT 和 PET 显像，了解肿瘤组织氧水平，对于预测疗效、判断复发十分重要。

将胶质母细胞瘤组织加 3ml 生理盐水，研磨，过筛后，获得细胞浓度为每毫升  $6.5 \times 10^6$  ~  $7.5 \times 10^6$  之间的 G422 胶质母细胞瘤细胞悬液，注射 0.1ml 于健康小鼠的右侧腋部皮下，正常饲养 2 周，获得实验性小鼠 G422 移植性脑胶质瘤模型，经尾静脉注射<sup>99m</sup>Tc-HL91，在不同时间行全身静态显像，体外测量肿瘤与血液和各脏器的单位重量放射性比值，结果显示，自注射后 1 小时起，全身显像肿瘤组织摄取示踪剂增多，与周围组织对比度高，显影开始清晰，2 小时后更为明显，体积较大的肿瘤在相同的时间点较体积小的肿瘤显影更明显；定量分析肿瘤/头部、肿瘤/对侧腋窝、肿瘤/胸部放射性比值在 2 小时分别为  $2.93 \pm 0.51$ 、 $4.86 \pm 0.79$ 、 $2.00 \pm 0.35$ ，与即刻及 1 小时比较均有显著差异，4 小时体外测量肿瘤/血液、肌肉、脑、心、肺等脏器的单位重量的放射性比值高；这说明<sup>99m</sup>Tc-HL91 在胶质瘤组织中有一定的滞留量和滞留时间，且肿瘤与周围组织放射性比值高，能够满足 SPECT 显像的要求，注射放射性药物后 2 小时即可显像。但由于 G422 多形性脑胶质母细胞瘤是一种用甲基

胆蒽植入小鼠脑内诱发，经连续传代而得到的鼠诱发性脑胶质瘤，在病理生理及代谢上与人脑胶质瘤可能有所不同，因而对于 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 进行肿瘤显像的原理以及人脑胶质瘤是否能够相似地摄取并滞留 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 在SPECT上成像等，有待于在以后的研究中进一步探讨和临床验证。

另外，还进行过入乳腺癌MCF-7荷瘤裸鼠及人胰腺中分化导管腺癌荷瘤裸鼠的 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 的乏氧显像研究。给两种荷瘤裸鼠静脉注射 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 后，于不同时相进行全身平面显像，肿瘤切片显像和切片后进行放射自显影，以及分别于不同时相处死动物，采集血样，分离肿瘤、脏器、组织，体外测量肿瘤与血液、脏器的单位重量的放射性计数比值。该动物实验研究结果显示，两种肿瘤于注射 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 后1小时显影，2小时后显影很清晰，随着时间的推移，肿瘤和周围的放射性比值逐渐增高，但腹部放射性高于肿瘤放射性，定量分析与体外测量均显示两种肿瘤与血液、心脏、肺、肌肉、脑的单位重量放射性比值均较高，且随注射后时间延迟而逐渐增加；而人胰腺癌与肝、肠、肾、胃等腹部脏器的单位重量放射性比值在0.29~1.78之间，人乳腺癌与肝、肠、肾、胃的放射性比值也仅为0.06、0.22、1.4和1.3。这说明 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 在两种肿瘤的滞留增加，靶和非靶组织放射性比值高，是探查肿瘤及其转移灶的有效保证，预示着 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 有较好的临床使用性。另外，利用随时间推移肿瘤与正常组织放射性比值进一步增加的特性，通过延迟显像提高肿瘤的检出率。

恶性肿瘤的血管结构和功能异常，导致肿瘤氧供减少，肿瘤生长快，代谢速率高，耗氧量，虽然肿瘤内血管网丰富，仍不足以满足呈膨胀性生长的肿瘤组织对氧的需求，利用肿瘤的这种缺氧状态，不仅可以进行肿瘤的诊断与分期，而且还可能用于诊断肿瘤的氧态。乏氧能够诱导生长因子、血管原因子和细胞分裂周期调节蛋白的表达，从而影响肿瘤的表型，导致肿瘤耐受放疗和某些化疗，肿瘤乏氧程度高的病人预后差，乏氧显像可为临床提供肿瘤氧态信息，从而提供了制定切合病情的治疗方案的依据。然而 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 乏氧肿瘤显像也有其局限性，从上述结果，结合 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 在正常机体内的分布特点，预示着 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 对原发性脑肿瘤、脑转移瘤、胸部的乳腺癌及腋窝转移结节、肺癌、颈部的肿瘤、肌肉软组织和骨骼及关节周围的肿瘤可能会有较高的价值，而不能应用于腹部的肿瘤。

在上述进行乏氧肿瘤显像的同时还发现，发生坏死的肿瘤组织 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 滞留量显著低于未发生坏死肿瘤的滞留量，肿瘤切片显像及瘤体放射自显影显示肿瘤放射性分布不均匀，坏死部分的放射性稀疏，显著低于非坏死区的放射性，人乳腺癌荷瘤裸鼠研究中注射示踪剂后6小时离体体外测量分析非坏死肿瘤的放射性滞留是坏死肿瘤放射性滞留量的3.77倍，且坏死肿瘤对各脏器放射性比值显著低于非坏死肿瘤对各脏器的放射性比值，因此， $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 显像还可能为临床医师提示肿瘤缺氧是否严重到了组织坏死的程度，为制定肿瘤治疗方案提供影像学上的依据。

国内还有报道，利用 $^{99m}\text{Tc} - \text{DTPA} - \text{甲硝哒唑}$ 进行正常家兔和小鼠血液清除和体内生物分布研究以及肝细胞瘤22、肉瘤180荷瘤LACA小鼠的乏氧显像研究，也证明其可能会成为一种实用的临床评价肿瘤的非侵入性的显像方法。

总之，乏氧组织显像剂 $^{99m}\text{Tc} - \text{HL91}$ 作为一种新型的表现代谢状况的显像剂，可以通过SPECT显像检测乏氧、功能障碍但又存活的心肌和脑组织，早期诊断肿瘤，但大多仍局限于离体或体内动物实验阶段，有关进一步的入体研究，因临床前验证工作量大，时间长，需审批等特点，目前尚未进行。随着研究的不断深入，我们期待在不远的将来，理想的 $^{99m}\text{Tc}$ 标记乏氧组织显像剂会有效地服务于临床，准确及时地提供合理的诊断依据，从而进行早期有



效的治疗,挽救生命,提高患者生存质量。

(周颖 屈婉莹)

### 参考文献

- 1 Nunn A, Linder K, Strauss HW. Nitroimidazoles and imaging hypoxia. *Eur J Nucl Med*, 1995, 22: 265 - 280
- 2 Kusuoka H, Hashimoto K, Fukuchi K, et al. Kinetics of a putative hypoxia tissue marker, technetium-<sup>99m</sup> - nitroimidazole (BMS181321), in normoxic, hypoxic, ischemic and stunned myocardium. *J Nucl Med*, 1994, 35: 1371 - 1376
- 3 Okada RD, Johnson G, Nguyen KN, et al. Tc-<sup>99m</sup> HL91: "hot spot" detection of ischemic myocardium in vivo by gamma camera imaging. *Circulation*, 1998, 97: 2557 - 2566
- 4 Lythgoe MF, Williams SR, Wiebe LI, et al. Autoradiographic imaging of cerebral ischemia using a combination of blood flow and hypoxia markers in an animal model. *Eur J Nucl Med*, 1997, 24: 16 - 20
- 5 朱承漠. 加快我国肿瘤核医学的发展. *中华核医学杂志*, 1999, 19 (1): 1 - 2

### 3.3 治疗用放射性核素浅谈

放射性核素及其释放出的射线在医学诊断和治疗上的应用是核能和平利用的一个重要方面,也是20世纪医学的一个重要进步。现在许多大医院都设有放射科及核医学科。在放射科,癌症病人会接触到放疗,放疗早在70年代就已成为一种常规疗法,与化疗、手术治疗一起成为治疗癌症的三个重要手段。在核医学科,由于单光子发射计算机断层成像技术(SPECT)和正电子计算机断层成像技术(PET)的逐渐普及,以注入放射性诊断药物进行人体器官形态或功能显像的核医学诊断方法,日益成为一个不可替代的显像手段,对于帮助确诊疾病、发现病灶发挥着重要作用;另外,在体外检验领域中,放射免疫分析方法以灵敏度高、特异性强、准确度好而成为临床各科诊断和基础医学研究中的极有价值的检验分析手段。以上三方面:放疗、核素成像以及放免分析已构成放射性核素及射线在医学上应用的主要内容,除此之外,近二十年来,用放射性治疗药物进行体内照射治疗也日益受到重视,尤其在某些疾病,如甲状腺功能亢进、骨癌引起的疼痛、关节炎等的治疗中发挥了重要作用,在某些癌症的治疗中也展现了良好的发展前景。

放射性治疗药物由两部分组成:载体和治疗用放射性核素。载体通常是小分子化合物或生物大分子,或某些特殊材料制成的微球或微囊,作用是将放射性核素运送到病变部位。放射性治疗核素发射有高电离能力的射线,通过射线的电离激发作用杀伤病变细胞,达到治疗的目的。本节主要谈谈放射性治疗药物的主要构成成分之一——治疗用放射性核素,而对该药物的种类及应用将在3.4节中详细介绍。

放射性核素有许多种,但可用于治疗的却不多。什么样的放射性核素才能用于治疗呢?要解答清楚这个问题,涉及到一些基本的概念,所以,在了解治疗用放射性核素之前,让我们先来了解一些基本知识。

迄今为止,人类已发现的核素超过2500种,其中稳定核素280种,天然放射性核素约30种,其余的均为人类利用反应堆或加速器制备的人工放射性核素,数量超过了2000种。稳定核素与 $\alpha$ 或 $\beta$ 放射性核素的本质区别在于前者的质子数和中子数均不随时间发生改变,而后的质子或中子数随时间发生改变,这种改变称为 $\alpha$ 或 $\beta$ 衰变。放射性衰变是一个不受外界条件干扰的自发过程,其主要特点就是随机性,服从统计规律,有特定的半衰期,因而可以用半衰期来描述衰变规律。所谓半衰期,是指放射性核的数目衰变为原数目的一半所需

的时间，半衰期可能很长，也可能很短，如 $^{238}\text{U}$ 达 $4.468 \times 10^9$ 年，而 $^{220}\text{Th}$ 仅有 $9.7\mu\text{s}$ 。放射性核素的衰变类型主要有 $\alpha$ 、 $\beta$ 衰变和 $\gamma$ 跃迁，它们都是以核衰变时放出的不同射线而命名的。但放射性核素到底会发生哪种衰变，与构成它的质子数目和中子数目有关。如果我们以280种稳定核素的中子数 $N$ 为横坐标，质子数 $Z$ 为纵坐标作图的话，可以得到 $\beta$ 稳定核素分布图。此图中的各点组成 $\beta$ 稳定核素区，稳定区外的均为放射性核素。在这里，为了简单地显示一下各种衰变的发生位置，我们以一条示意的 $\beta$ 稳定线代表 $\beta$ 稳定核素区，如图1。线下部的核素含中子比它的稳定区核素多，属丰中子区；相反，线上部的核素属缺中子区；在线的上端，特别当 $Z > 82$ 时，为重核素区。

现在来具体看看处于不同区域的放射性核素衰变类型。

$\alpha$ 衰变是放射性核素的原子核释放出 $\alpha$ 射线（即 $\alpha$ 粒子）的衰变过程。一般发生在重元素区，即原子序数大于82，质量数大于200的重元素才发生此种衰变。 $\alpha$ 粒子实际上是氦原子核（ $^4_2\text{He}$ ），由2个质子和2个中子组成。该粒子的能量比较大，在几个MeV以上。 $\alpha$ 衰变得到质量数小4，原子序数小2的另一种元素的同位素。

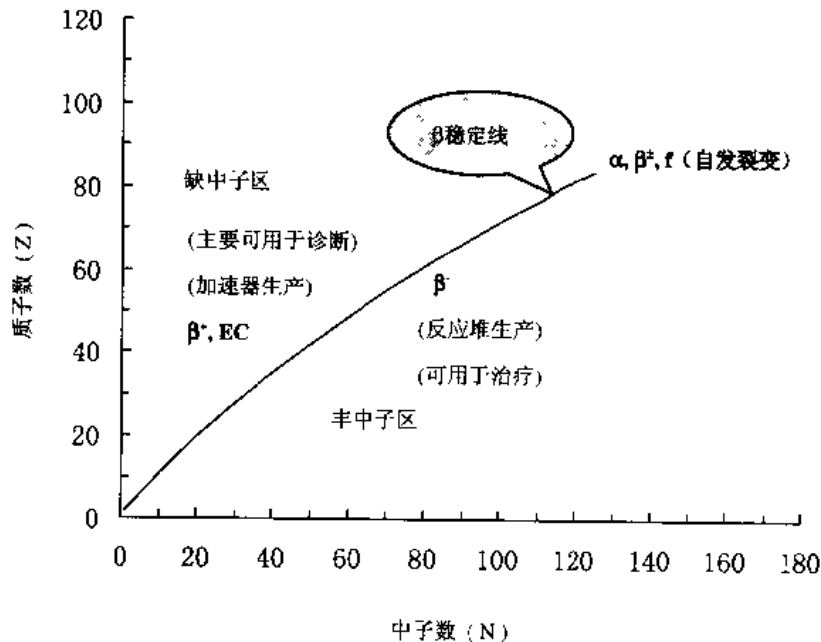


图1  $\beta$ 稳定核素分布示意图

$\beta$ 衰变包括 $\beta^-$ 、 $\beta^+$ 、轨道电子俘获三种衰变方式。 $\beta^-$ 衰变在原子核内丰中子的情况下发生。衰变时，核内的一个中子变为一个质子、一个电子和一个反中微子，并把电子释放出来，这就是 $\beta^-$ 粒子。所以，由 $\beta^-$ 粒子组成的 $\beta^-$ 射线实质上是一束核衰变产生的电子流。该电子流的能量依衰变母体核素的不同而不同，它的能谱是连续的，最大能量常在几百个keV到1~2个MeV之间。 $\beta^-$ 衰变得原子序数增加1的另一种元素的同位素。 $\beta^+$ 衰变则不同，它发生在核内缺中子的情况下，一个质子变为一个中子，并释放出一个正电子和一个中微子，正电子在运动过程中遇到一个负电子就会发生湮灭，从而放出一对能量为511keV的光子。至于轨道电子俘获（EC, electron capture），也是发生在缺中子核素中，原子核从核外内层电子中俘获一个电子，就可以将一个质子转变成一个中子，同时放出一个中微子。 $\beta^+$ 衰变和轨道电子俘获得到的均是原子序数减小1的另一种元素的同位素。

随着  $\alpha$ 、 $\beta$  衰变，原子核可能处于一种不稳定的激发态，它要向低能态和基态跃迁。多余的能量大多数情况下以  $\gamma$  光子的形式发射出来，即  $\gamma$  跃迁，同质异能跃迁也是  $\gamma$  跃迁。但在少数情况下，能量直接传给了核外电子，使它脱离原子成为自由电子，称为内转换电子，大部分内转换电子的能量比  $\beta$  粒子低，大约在 100keV 左右，它的能谱是分立的。 $\gamma$  跃迁时原子核内质子和中子都未改变，只是原子核的能级改变了。大多数  $\alpha$ 、 $\beta$  衰变都伴随发射  $\gamma$  射线。

最后，还需要谈一谈俄歇电子。在轨道电子俘获和发射内转换电子的情况下，核外的内层电子轨道上留下了空穴，此时轨道电子中能量更高的电子就会向内层跃迁，多余的能量可以释放出 X 射线，也可以传递给另一个电子使其脱离原子束缚成为自由电子，后一种效应称为俄歇效应，是核衰变的次级过程，此电子叫做俄歇电子，它的能量比内转换电子更低，大部分集中在 20 ~ 500eV 这一范围中。

在放射性核素衰变所产生的以上这些射线中，可用于体内照射治疗的是  $\alpha$  射线、 $\beta$  射线、内转换电子和俄歇电子。目前应用最广泛的是  $\beta^-$  射线，因此治疗用核素大多数是处于  $\beta$  稳定线下侧的丰中子核素，含这些核素的药物称为治疗用放射性药物。而位于  $\beta$  稳定线上侧的缺中子核素发生电子俘获或  $\beta^+$  衰变，若发生电子俘获衰变且伴随发射 100 ~ 200keV 的  $\gamma$  射线，适宜 SPECT 探测；若发生  $\beta^+$  衰变，其湮灭后放出的一对方向相反、能量为 511keV 的光子，适宜 PET 探测，比 SPECT 有更高的分辨率。因此，这两种衰变均可以应用于医学诊断，相应的药物称为放射性诊断药物。

$\alpha$  射线、 $\beta$  射线、内转换电子和俄歇电子都是荷电粒子，它们能够用于体内照射治疗的原理在于电离辐射产生了较大的生物效应，相比之下， $\gamma$  射线和 X 射线是中性粒子，产生的电离辐射生物效应要小得多。电离辐射的生物效应是这样的：当射线穿过机体时，受到机体细胞中大量存在的水分子的阻挡，会损失能量，这些能量可使水分子电离和激发，形成正、负离子，进而生成活泼自由基或强氧化剂，使细胞中 DNA、RNA 等分子键断裂，最后导致细胞变形、遗传基因改变或死亡。这种生物效应的大小与照射强度、射线类型及能量有关。同一种射线，照射强度越大，杀伤力就越大，这是很好理解的，但生物效应和射线类型及能量的关系就比较复杂了。一般用组织中单位路径上损失的平均能量，即传能线密度（LET, linear energy translation）来衡量射线的电离能力。 $\gamma$  射线和 X 射线不带电，可穿透人体，电离能力差，LET 值低。 $\alpha$  射线为氦原子核，质量大，能量比较高，带电荷多，LET 值很大，一般可达几十个 keV/ $\mu\text{m}$ ，组织中穿透距离短。 $\beta$  粒子、内转换电子、俄歇电子三者均为带一个负电荷的电子，但它们的 LET 值却有很大不同。导致差别的原因可以简单地归结于布喇格效应：对于一个运动的带电粒子，它的 LET 值随速度减缓而升高，最高的 LET 值出现在粒子本身接近被阻止前的瞬间，即形成所谓的布喇格峰。 $\beta$  粒子在三者中能量最大，速度最快，LET 平均值比较小，一般在几百个 eV/ $\mu\text{m}$ ，穿透距离长；内转换电子较  $\beta$  粒子能量小很多，穿透距离短，其 LET 值比  $\beta$  粒子的大；俄歇电子的能量虽然只集中在几十到几百 eV，但速度慢，其 LET 值就很高，可与  $\alpha$  粒子相媲美，达十几个 keV/ $\mu\text{m}$ ，穿透距离很短。离体细胞凋亡实验结果也表明，伴随发射内转换电子和俄歇电子的放射性核素比纯  $\beta$  发射体对细胞杀伤更有效。

上面我们已经谈到了放射性药物体内照射治疗的一些知识，那么，这种治疗方法与临床上常用的“放疗”有什么异同呢？从治疗原理上讲，两者是相同的，都依靠射线的电离辐射引起的生物效应来杀灭病变细胞；区别在于治疗的途径，前者是体内照射治疗，而后者是体

外辐射治疗。

让我们先来看看放疗。放疗是将射线从体外对准体内肿瘤部分进行短期集中照射。早期使用<sup>60</sup>Co源发射的高强度的、能量略高于1MeV的 $\gamma$ 射线， $\gamma$ 射线虽然LET值很低，但使用高强度部分地弥补了这个缺点，可以杀伤细胞，又由于穿透力强，对于深层的肿瘤依然有效。但是，总体上讲，利用 $\gamma$ 射线进行治疗的效果并不够理想，所以后来又发展了基于加速器的高能电子束治疗，LET值较高的电子要到达肿瘤，一般需要在组织中穿透10cm左右，因此必须用加速器把电子加速到20~25 MeV。目前临床使用的几乎无一例外都是这种高能电子束的放疗方法，杀伤效果较<sup>60</sup>Co的 $\gamma$ 射线好，疗程也缩短了。近年来，LET值更高的质子束和重离子束显示了比电子束更好的治癌疗效和更低的副作用，相应地，质子需要加速到数百MeV，重离子需要加速到数GeV~10 GeV才能使它们到达体内肿瘤处，这就需要昂贵的加速器。目前美国、德国、日本等少数国家开始研究性的临床试用，我国也在开展这些技术的基础研究工作。以上几种体外放疗方法的关键都是射线或带电粒子束必须正确“瞄准”肿瘤靶位，任何偏离都可能造成严重后果，而且射线束必须穿透身体，至少必须穿透病灶前的组织或器官才能到达病灶处，这样就不可避免地会对一些正常组织或器官造成一定的损伤，产生较大的副作用，如皮肤损伤，全血细胞数降低，免疫功能下降，造血功能受损等。另外，放疗对已全身转移的癌症的控制能力很弱。

与放疗的体外照射相反，放射性治疗核素发射高LET值的 $\alpha$ 射线、 $\beta$ 射线、内转换电子和俄歇电子，因射线射程短，用于治疗的唯一途径就是体内照射，即将这些放射性核素浓集到病灶处，发挥射线的高电离、高杀伤能力，达到治病的目的，由于细胞杀伤在近距离发生，副作用要小得多。如果把恶性肿瘤比作匪徒盘踞的碉堡的话，放疗犹如使用大炮从远处轰击，而放射性药物治疗就像把炸药包投到碉堡里面去爆炸。如何尽量地将炸药包运送到碉堡附近，这就是药物载体的职责。载体必须是能够特异地结合到肿瘤组织或某些病变组织的物质，如某些无机化合物、有机小分子化合物、单克隆抗体、受体配基等，或者是某些通过直接介入体内而滞留于病变组织的微球或微囊等。需要指出的是，即使最好的情况下，载体也不可能100%浓集于病变的靶组织，正常组织中总有或多或少的分布，如何提高靶组织的摄取量以及靶组织和非靶组织的放射性摄取比率(T/NT)值，一直是放射性药物工作者和临床医生的奋斗目标。总之，放疗和放射性药物内照射治疗尽管治疗原理相同，但操作方式完全不同，两者各有特点。在临床治疗中，内照射治疗应用还不广泛，但其作用正在受到越来越多的关注，大量的研究正在展开。

尽管我们现在已经了解了放射性药物内照射治疗的一些原理，知道它们能够有效地治疗某些疾病，但是，许多人可能还是对此方法心存疑惧。毕竟要接触放射性，而且要把放射性物质注入到人体内！放射性-原子弹-白血病-畸形胎儿……这些联想已使人们谈“放射”而色变，现在注入体内了，总觉得会对人体造成更大的伤害。对于放射性的这种盲目恐惧，是因为该方面知识未能广泛普及而造成的，其实，这些担心都是不必要的。对放射性治疗药物而言，一方面，放射性体内治疗药物都要进行严格的临床前安全试验，力求实现剂量最优化，即在能达到治疗目的的基础上，尽量使用最少量的放射性；另一方面，就毒副作用而言，常用的化疗、放疗都会引起患者恶心、呕吐、腹泻、不思饮食、脱发、白血球锐减、免疫功能降低等症状，副作用较大，但由于这些治疗方法毕竟利大于弊，所以仍为临床医生和癌症患者认同和接受。同样，放射性内照射治疗利也大于弊，而且是利远远大于弊，它引起的副作用比化疗药物和外照射放疗都要低，在某些介入疗法及骨癌的止痛疗法中优势更为明

显。

以治疗骨疼痛为例，止痛剂、化学疗法、激素疗法对晚期癌症病人的骨痛治疗效果差，外照射放疗虽可有效止痛，但广泛照射费用贵且伴有较严重的腹泻、脱发和骨髓抑制，但若以放射性内照射治疗药物则不仅效果明显、而且副作用低。如 $^{90}\text{SrCl}_2$ ，发射 1.43MeV 的  $\beta$  射线，在癌症骨转移灶的摄取大于正常骨 2 ~ 25 倍，病人静脉一次注入约 4mCi，30% 以上的  $^{90}\text{Sr}$  进入骨组织，其余经肾脏随尿液排出体外，人体的紧要器官，如肺、心、肝、脾、胰腺、胃、肠等中几乎没有  $^{90}\text{Sr}$  的残留，不会受到伤害。止痛效果也相当好，有约 80% 的前列腺癌和乳腺癌骨转移患者骨痛缓解，一般可持续 6 个月，副作用主要是血液中血球和血小板计数下降，但可以恢复正常，未发现脱发、呕吐等严重症状。

放射性内照射治疗药物除了在治疗骨痛方面的良好应用外，在其他治疗领域也有光明的前景。对于放射性治疗药物来说，要达到好的放射性体内治疗效果，即在有效地杀伤病灶细胞的同时最大程度地使正常组织免受损伤，不仅取决于药物浓聚到病变区的程度，而且取决于药物载带的放射性核素的特性，其衰变类型、半衰期、粒子能量、与载体的结合能力以及核素的生产方式对于治疗效果都是很重要的。

下面，我们就来具体地谈一谈治疗用放射性核素是依据哪些原则从两千多种的放射性核素中选择出来的。

### 1. 选择适宜的射线种类和能量

放射性治疗药物本质上是依靠射线对生物细胞产生电离和激发，达到破坏病变组织的目的，所以，必须是能够发射具有较高电离能力射线  $\alpha$ 、 $\beta$  射线、俄歇电子和内转换电子的核素。这一点前而已经谈了很多，这里不再赘述，要强调的一点是，并非所有发射这些射线的核素都可应用于治疗，射线能量必须根据肿瘤性质、大小以及可能对邻近器官和组织的伤害程度而慎重选择。尤其  $\alpha$  射线和  $\beta$  射线，考虑到对周围非靶组织尽可能少地造成损伤，粒子能量要适中，不宜过大。一般  $\alpha$  射线能量小于 6MeV， $\beta$  射线最高能量小于 2MeV 为宜。实践中也有少量核素的  $\beta$  射线能量大于 2MeV，在有些情况下，尚可使用。

### 2. 适宜的半衰期

放射性诊断药物用于诊断时，要求在保证显像效果的基础上，选用较短半衰期的核素，使得在显像结束后，放射性核素尽快衰变完，以减少人体所受剂量。放射性治疗药物则要求核素的半衰期足够长，以维持一段持续作用的时间，使射线传递给病灶细胞足够的能量，促其死亡，太短的半衰期对治疗是不利的；一般选择半衰期在几天到数十天范围的核素。

### 3. 比活度

比活度是指单位质量的某种放射性物质的放射性活度，在反应堆中通过中子俘获 ( $n, \gamma$ ) 反应生产的放射性核素都是有载体的，即含有该放射性核素的稳定同位素。由于它们是同一种元素，无法用化学方法分离，稳定同位素稀释了放射性同位素，使得比活度较低。加速器生产的一般为无载体的放射性核素，无载体就是不含有它的稳定同位素，是比活度的极限。不同类型的放射性治疗药物对其载带的放射性核素的比活度要求不一，比如：对于放射性铈的骨痛治疗药物，需要含一定量的稳定性铈载体，无载体的药物反而在骨中浓集减少；而用于标记单抗等生物分子的核素则要求尽可能高的比活度，最好是无载体的，以便提高核

素标记到单抗等生物分子上的量。

#### 4. 核素所属元素的化学性质

核素依靠导向药物载体送到癌组织上，因此要求核素能和药物载体如有机小分子或生物活性分子牢固结合。不同元素的化学性质不同，因而对不同化合物或生物分子的结合能力也不同，当然，化合物或生物分子可以进行修饰，如连接上中间体，但有的核素还是不适于标记特定的化合物，在这种情况下，需要筛选别的核素。另外，标记得到的药物体内稳定性应当良好，以确保到达预定位置，而不是脱落，造成不必要的正常器官损伤。

#### 5. 核素的供应

供应的频度是否能满足要求、价格上病人是否可以承受也是选择治疗用核素的必须考虑因素之一。

下面我们就到治疗用放射性核素大家庭中去仔细浏览一番。治疗用放射性核素从开始在医学上的偶然应用到今天的日益受到重视，经过了一个实践和认识上的逐步深化过程。依据时间先后，大体上可以将核素分为三代：

##### (1) 第一代放射性治疗核素

在单光子发射计算机断层成像技术 (SPECT) 应用于临床之前，治疗用的放射性核素主要集中在纯  $\beta$  发射体的核素。发射  $\alpha$  粒子的核素，如<sup>211</sup>At 和<sup>212</sup>Bi 在临床研究中曾有少量试用，但未形成成熟的药物。原因是  $\alpha$  粒子质量大，能量高，衰变时强烈的反冲作用易使标记的药物分解，脱落的  $\alpha$  放射性核素在体内对正常细胞的杀伤会引起极坏的后果。另一方面，伴有  $\gamma$  光子发射的  $\beta$  发射体核素也大多被排除在治疗用途之外，因为当时的一般看法认为  $\gamma$  光子是穿透性辐射，对靶器官治疗无大作用，却会对正常细胞增加不必要的剂量。只有纯  $\beta$  射线，才最适宜于肿瘤治疗，它在组织间射程从 1mm 到十多 mm，也适合肿瘤大小。因此，早期用于肿瘤治疗的核素主要是<sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>89</sup>Sr, <sup>90</sup>Y 和<sup>131</sup>I。除了<sup>131</sup>I 外，都是纯  $\beta$  发射体。迄今，<sup>32</sup>P 仍用于红细胞和血小板增多症，<sup>89</sup>Sr 用于骨转移癌引起的骨疼痛治疗，<sup>131</sup>I 治疗甲亢和甲状腺癌，<sup>131</sup>I 标记的 MIBG 治疗恶性嗜铬细胞瘤，而<sup>90</sup>Y 则制成玻璃微球用于肝癌的栓塞治疗。表 1 列出了部分核素的性质。(表中 h 是小时，d 是天)

表 1 第一代常用治疗用放射性核素性质

核素	半衰期	$\beta$ 或 $\alpha$ 射线最大能量 (MeV)	组织中最大射程	$\gamma$ 射线能量 (keV) 及发射强度
<sup>32</sup> P	14.28 d	$\beta$ : 1.71	8.7 mm	/
<sup>89</sup> Sr	50.55 d	$\beta$ : 1.49	8.0 mm	/
<sup>90</sup> Y	2.67 d	$\beta$ : 2.27	12.0 mm	/
<sup>131</sup> I	8.04 d	$\beta$ : 0.61	2.4 mm	364 (81%)
<sup>211</sup> At	7.2 h	$\alpha$ : 5.87	65.0 $\mu$ m	670 (0.3%)
<sup>212</sup> Bi	1.0 h	$\alpha$ : 6.09	70.0 $\mu$ m	727 (7%)

##### (2) 第二代放射性治疗核素

随着 SPECT 的逐渐普及，新一代放射性治疗核素得到了核药物和临床核医学工作者的青睐。它们主要是<sup>153</sup>Sm, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>47</sup>Sc, <sup>67</sup>Cu, <sup>99</sup>Au 等。除了半衰期和  $\beta$  粒子能量适宜外，这

些核素还有一个主要的特点，即在发射  $\beta$  粒子的同时伴随发射适合于显像的低能  $\gamma$  光子。这样，在临床前研究和临床治疗中就可以利用 SPECT 方便地观察和研究药物在肿瘤中的吸收、定位、滞留，进而进行治疗监察、剂量估算和疗效的追踪和评估。从体外能“看到”体内的治疗药物，也只有在使用了第二代放射性核素标记的药物才得以实现。这是任何化疗药物无法比拟的。核医学临床中将治疗和形态观察紧密结合，对一些疑难肿瘤的诊治优势特别明显。因此，近十年来有关放射性药物治疗的研究几乎无不涉及  $^{153}\text{Sm}$ ， $^{186}\text{Re}$  和  $^{188}\text{Re}$  这一类核素。Re 的化学性质类似于 Tc，因此，Tc 的各类脏器和组织显像药物中的一部分有可能用 Re 改造成治疗药物。 $^{186,188}\text{Re} - \text{DMSA}$  可用于治疗软组织癌， $^{186}\text{Re} - \text{HEDP}$  和  $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$  用于骨疼痛治疗，后者在国内正进行二期临床试用， $^{188}\text{Re}$  和  $^{47}\text{Sc}$  用于放射免疫治疗研究也有大量报道。表 2 列出了部分核素的性质。

表 2 第二代常用治疗用放射性核素性质

核素	半衰期	$\beta$ 射线最大能量 (MeV)	组织中最大射程	$\gamma$ 射线能量 (keV) 及发射强度
$^{153}\text{Sm}$	46.8 h	0.806	~ 4 mm	103 (28%)
$^{186}\text{Re}$	90.6 h	1.027	5.0 mm	137 (9.3%)
$^{188}\text{Re}$	16.9 h	2.11	~ 11 mm	155 (15.2%)
$^{199}\text{Au}$	3.13 d	0.296	~ 0.8 mm	158 (36.9%)
$^{67}\text{Cu}$	61.9 h	0.6	2.2 mm	185 (47%)
$^{47}\text{Sc}$	3.42 d	0.44	~ 2 mm	159 (68.5%)

### (3) 发射内转换电子和俄歇电子的核素

伴随发射内转换电子和俄歇电子的核素是近年来才受到肿瘤治疗研究和临床应用关注的。前而已经谈到，单能的内转换电子发射是放射性核素衰变以后  $\gamma$  退激发的另一种替代过程，作为治疗核素使用的内转换电子的能量大都在 100keV 左右。电子俘获衰变和内转换电子发射结果都会导致产生特征 X 射线或发射俄歇电子，俄歇电子的能量更低，在生物组织中的射程小于 10 nm (纳米)，LET 值却比  $\beta$  粒子高得多，杀伤力很大。这两种电子因能量低、组织射程短带来了一个明显的优点，就是对周围正常细胞杀伤小，毒副作用低。因此，在一些紧要 and 敏感脏器部位的肿瘤治疗中将有相当大的应用前景。

例如， $^{32}\text{P}$  曾用于骨疼痛治疗，由于  $E_{\beta}$  高达 1.709MeV，对骨髓产生一定的抑制，临床上已不再使用。取代  $^{32}\text{P}$  的是  $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$  ( $E_{\beta} = 0.806\text{MeV}$ ) 和  $^{89}\text{SrCl}_2$  ( $E_{\beta} = 1.43\text{MeV}$ )。尽管副作用有所减轻，但是仍可能对造血系统产生影响。最近，在美国，用发射内转换电子的  $^{117m}\text{Sn} - \text{DTPA}$  进行了 40 例临床试验，骨疼痛缓解响应率达到 75%，未发现对骨髓的抑制作用，III 期临床研究正在进行中。其原因显然与  $^{117m}\text{Sn}$  发射能量更低的大约 150 keV 的内转换电子有关。又如发射俄歇电子的  $^{125}\text{I}$  核素，已用于标记胸腺嘧啶脱氧核苷，将标记物掺入 S 期细胞的 DNA 中，可依靠俄歇电子的高 LET 打断 DNA 链，从而杀死细胞，临床治疗也取得了一定疗效。由于内转换电子和俄歇电子发射体的“加盟”，大大扩展了放射性治疗核素的种类，其中不乏原先仅用于显像的放射性核素如  $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{201}\text{Tl}$  和  $^{123}\text{I}$  等。许多内转换电子和俄歇电子发射体属于过渡元素，有很强的生成各类配合物的能力，特别是同时还发射可用于显像的低能  $\gamma$  光子的那些内转换电子和俄歇电子发射体，将有相当大的吸引力。表 3 列出了部分发射内转换电子和俄歇电子的核素的核性质。

从这三代核素的发展过程可以看到，对于核素的选择越来越重视它们的安全性。为了对治疗核素在人体内的杀伤范围和杀伤力有一个更为直观的认识，在这里，我们选取了几个典型的治疗用核素，用图 2 简单示意如下。柱形阴影上所标示的数字即为该核素能穿透的最大径向细胞个数（细胞直径以  $20\mu\text{m}$  计）。细胞数目对应的直线射程以虚线分割标示在图上部。

表 3 发射内转换电子和俄歇电子的核素的核性质

核素	半衰期	$\gamma$ 射线能量 (keV) 及发射强度	内转换电子和俄歇电子能量	组织中射程
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13.9 d	159 (80%)	内转换电子 0.13MeV, 0.15MeV	$\sim 0.2 \sim 0.3\text{mm}$
$^{125}\text{I}$	60.14 d	35 (6.7%)	俄歇电子 20 ~ 500eV	1 ~ 10nm
$^{123}\text{I}$	13.2 h	159 (83%)		
$^{77}\text{Br}$	57.0 h	239 (22.8%)		
$^{67}\text{Ga}$	3.26 d	184 (24%)		
$^{201}\text{Pb}$	3.05 d	167 (11%)		

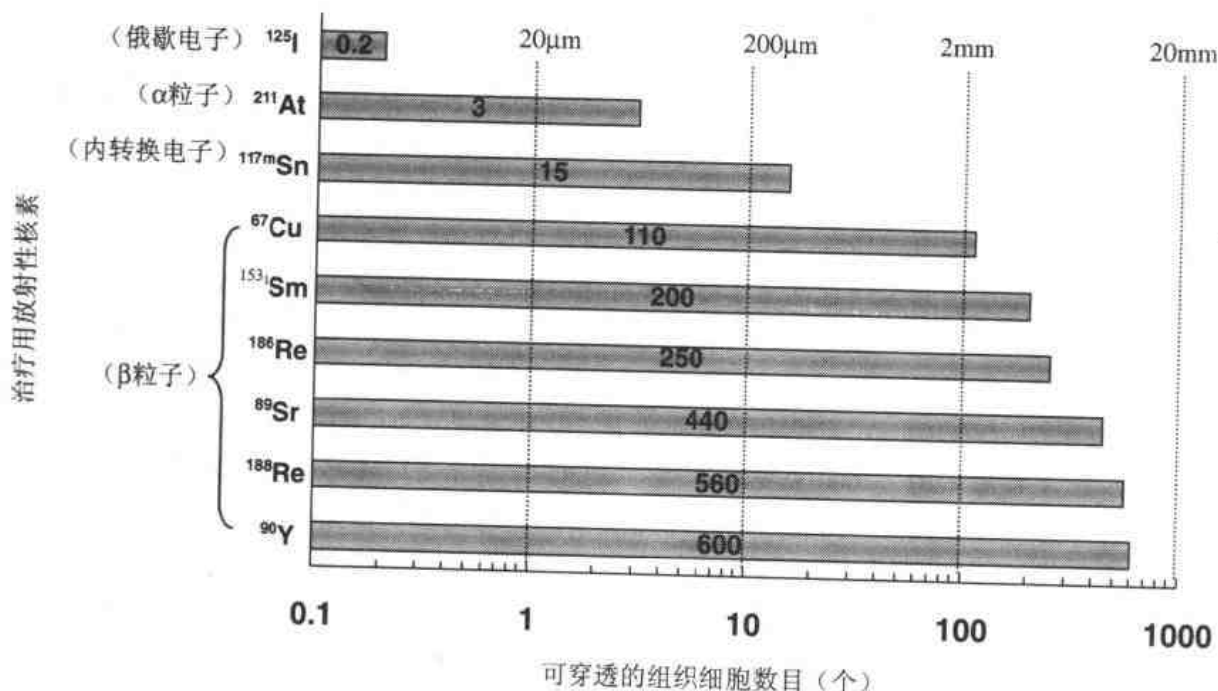


图 2 常用治疗用放射性核素的组织射程 (以可穿透细胞个数计)

从上面三张表和图 2 可以看到，在组织中，一般  $\alpha$  粒子仅能穿透  $50 \sim 90\mu\text{m}$ ，大约是几个细胞的范围； $\beta$  粒子的穿透力依能量而不同，从零点几毫米到十几毫米不等，大约在几十到几百个细胞；内转换电子能量较低，可穿透约  $0.2\text{mm}$ ，十个细胞左右；俄歇电子的能量最低，仅穿行  $1 \sim 10\text{nm}$ ，但在亚细胞范围内，杀伤力可与  $\alpha$  粒子媲美。在体内放射性治疗药物一节中，我们将了解到各种导向载体，包括化学导向、免疫导向、受体导向以及各种介入治疗方法，这些不同导向方法对核素的要求不尽相同。需要说明的是，不同类型的核素，尤其



是发射俄歇电子的核素，对药物载体有较强的限制。载体必须能够穿透细胞膜，将核素运送到细胞内部，最好直接结合到染色体上，才可以有效地打断 DNA 链，使细胞死亡。基于这一思路，放射性基因治疗的方法已被提出，标记的载体除了胸腺嘧啶脱氧核苷外，还包括反义核苷酸链、生长因子、雌激素等，预期将成为核医学界关注的另一个热点。

现在我们对于治疗用放射性核素的种类和它们各自的性质都已经有了一个比较明确的了解。实际上，本文提到的核素还只是一部分，新的还处在不断的开发研制中，未来的治疗用放射性核素家族还会增加新成员。在这里，我们有必要简略认识一下治疗用放射性核素的生产方法。

所有的人工放射性核素都是依靠反应堆中的中子和加速器加速的带电粒子引起的各种核反应来产生的。不同核素发生核反应的几率是不同的，为了表示核反应的难易程度，引入了反应截面的概念。所谓反应截面，是指一个入射粒子和单位面积上一个靶核发生反应的几率，其单位为靶 (b) 或毫靶 (mb)， $1b = 10^{-24} \text{cm}^2$ 。

治疗核素大多数是发射  $\beta^-$  的丰中子核素，这就决定了它们大多在反应堆中通过中子俘获 (n,  $\gamma$ ) 反应生产，如  $^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$  等。发射内转换电子的核素  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  也是 (n,  $\gamma$ ) 反应的产物。不同核反应的反应截面是不同的，如  $^{152}\text{Sm}$  (n,  $\gamma$ )  $^{153}\text{Sm}$  反应的截面可达 206b， $^{185}\text{Re}$  (n,  $\gamma$ )  $^{186}\text{Re}$  的截面可达 112 b，而  $^{88}\text{Sr}$  (n,  $\gamma$ )  $^{89}\text{Sr}$  反应和  $^{116}\text{Sn}$  (n,  $\gamma$ )  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  反应的截面却分别只有 0.0059 b 和 0.006 b。截面的高低不仅决定了生成的放射性核素的比活度，从而影响到临床的应用，而且决定了该核素生产的成本和推广的可能性。(n,  $\gamma$ ) 反应只能生产有载体的治疗核素，这是因为产物和靶材料同属于一种化学元素，无法分离。对于  $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{186}\text{Re}$ ，由于反应截面大，在高通量的堆中照射可以获得高的比活度。如  $^{153}\text{Sm}$ ，在美国布鲁克海文国家实验室 (BNL) 的热中子通量为  $4.2 \times 10^{14} / \text{cm}^2 \cdot \text{s}$  和快中子 ( $> 1\text{MeV}$ ) 通量为  $1.5 \times 10^{13} / \text{cm}^2 \cdot \text{s}$  的 HFBR 堆中，照射浓缩同位素  $^{152}\text{Sm}$  两天，可得到比活度为 2.9GBq/mg ( $\sim 80\text{mCi/mg}$ ) 的  $^{153}\text{Sm}$ ，这样高比活度的  $^{153}\text{Sm}$  已能用于标记单克隆抗体进行放射免疫治疗 (RIA) 的研究。

但对于  $^{89}\text{Sr}$ ，由于反应截面低，得到的比活度很低。若要得到无载体的  $^{89}\text{Sr}$ ，可以用快中子通过  $^{89}\text{Y}$  (n, p) 反应制得。照射结束后，经过放化分离流程，就可得到无载体  $^{89}\text{Sr}$ 。在俄罗斯国家科学中心 (RIAR) 的快中子通量高于  $1 \times 10^{15} / \text{cm}^2 \cdot \text{s}$  的 BOR-60 堆中，照射 81 天，中子注入量为  $1.75 \times 10^{22}$ ，600 克钇靶产生了 352GBq (9.5Ci) 的无载体  $^{89}\text{Sr}$ 。同样， $^{32}\text{P}$  也通过  $^{32}\text{S}$  (n, p) 反应得到，是无载体的治疗用核素。还有一种方法可以制得无载体的放射性核素，即通过 (n,  $\gamma$ ) 反应得到的产物再衰变成所需的放射性核素，如  $^{199}\text{Au}$  可以通过  $^{198}\text{Pt}$  (n,  $\gamma$ ) 反应得到的  $^{199}\text{Pt}$  再经  $\beta$  衰变而生成，放化分离后，就可以得到无载体的  $^{199}\text{Au}$ 。但后面提到的所有这些方法，成本明显高，而且对反应堆的要求高。

生产放射性治疗核素的第二种方式是加速器。加速器能提供高流强、高能量的质子束，质子引发的 (p, n) 反应使得生成的放射性核素一般是缺中子的同位素，发生  $\beta^+$  或进行轨道电子俘获衰变。因此加速器生成的核素主要是用来诊断的。少数情况下用质子轰击最丰中子的稳定同位素如  $^{186}\text{W}$ ，通过 (p, n) 反应也能得到丰中子的治疗核素  $^{186}\text{Re}$ ，但要生产到足够医用的量，成本偏高。近年来由于内转换电子和俄歇电子在治疗上的应用受到关注，为加速器制备治疗用放射性核素提供了新的机会，如诊断中常用的  $\gamma$  发射体  $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{201}\text{Tl}$  等都是加速器反应的产物，它们也发射俄歇电子，在治疗上的应用正在研究，但是，需要指出的是，加速器生产价格高，比较难以推广。

还有一种生产方式是发生器，核医学上也称之为“母牛”，母体核素都是通过反应堆产

生的,子体无载体的放射性核素可以隔适当时间从“母牛”中淋洗得到。治疗中可用的有 $^{188}\text{W}-^{188}\text{Re}$ 母牛和 $^{90}\text{Sr}-^{90}\text{Y}$ 母牛,前者的推广价值更大些,目前已有多种含 $^{188}\text{Re}$ 的药物受到关注。

近年来,由于核动力堆研制技术趋于成熟、“禁试”条约的签定以及市场经济的冲击,加上反应堆的保障工程庞大,运行费高,在未来的日子里,研究型反应堆的开堆时间将日益减少,这会直接影响到核医学的发展。为此,科学家们提出将洁净核能系统的散裂中子源作为一个潜在的替代途径加以研究。洁净核能系统是近年来核能领域中呼声很高的一个新项目,设想用一台中能强流加速器输出的质子束轰击重金属 Pb 或 U,通过散裂反应产生大量中子,直接启动次临界反应堆装置,输出能量,并倍增中子。例如,如果用 30mA、1.5GeV 的质子束轰击  $\Phi 10 \times 10\text{cm}$  的 $^{208}\text{Pb}$ 和 $^{238}\text{U}$ 靶,每一个质子平均产生的中子数分别为 33 和 69 个,估计靶表面中子通量约可达为  $1.67 \times 10^{15}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$  (Pb) 和  $3.68 \times 10^{15}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$  (U),如此高的通量已达到当前高通量研究堆的水准。预期此装置比反应堆运行更简单经济,而且还有许多特别的用途,如处理放射性长寿命废物等,生产放射性核素只是其中之一。目前,各国科学家已开始着手该系统的初步设计。

核医学是一个多学科交叉的领域,它的发展有赖于核物理、放射化学、核药学、核电子学、生物学以及医学本身的发展。核医学中的放射性体内治疗方法是一个新兴的领域,在借鉴和融合各门相关科学的基础上,必将在未来医学的实践中发挥更大的作用。作为该方法的重要组成部分—治疗用放射性核素,也会随着实践和认识的深化,依据治疗的不同要求,被更好地生产、适当地选择、最优化地利用,为人类攻克疑难疾病,尤其是癌症,作出更大的贡献。

#### 参考文献

- 1 Mausner LF, Kolsky KL, Joshi V, et al. Radionuclide Development at BNL for Nuclear Medicine Therapy [J]. Appl Radiat Isot, 1998; 49 (4): 285
- 2 Karelin YA, Toporov YG. RIAR Reactor Produced Radionuclides [J]. Appl Radiat Isot, 1998; 49 (4): 299
- 3 中国高等科学技术中心. Nuclear Energy System Driven by High Intensity Proton Accelerator, Proceedings of CCAST Workshop, September, 1996; Beijing

(张晓东、李文新)

### 3.4 放射性治疗药物简述

在医学发展史上,放射性的发现无疑给面对顽症束手无策的医生和病人带来了福音。基于射线的穿透性,医学家开启了放射性诊断学的大门,而射线的生物损伤性又启示医学家从放射性诊断走向了放射治疗。

1896年初,德国维尔兹堡大学的伦琴发现一种莫名射线,震惊了世界上所有著名的大学和科学院,这种被称为 X 的射线可以象太阳光自由穿透玻璃一样,可以自由穿透许多物体,包括人体,它可以使磷光物质发出很亮的荧光,即使在漆黑的房间里,也能在底片上照下相来,然而却是人所看不见和感觉不到的一种射线。1896年的春天是科学史上充满兴奋和匆忙的一个春天,不计其数关于这种新光线的实验报告排满了各国的科学刊物。一时间“X射线”狂热,风一样弥漫了欧美两洲所有的实验室。而当科学家们不知疲倦地研究着克

鲁克斯管发出的 X 射线、天然放射性物质发出的铀射线和镭射线的时候，医学家们注意到了另外的一类事实，有些研究人员的头发脱落了，操作的双手干裂，脱屑，极易损伤又不易愈合。工作中常把装有放射性物质的试管顺手装在上衣口袋的人，胸部皮肤被奇怪地烧伤了。皮埃尔·居里教授曾把手放在铀射线中几小时，结果手上出现了溃疡，完全是灼伤。研究工作中的这些小插曲显示了射线对于机体组织所造成的生物破坏效应。正是这种射线的生物损伤性使医学家开启了放射治疗的大门，为恶性肿瘤的临床治疗开创了一种新的治疗手段。

放疗是根据射线与肿瘤组织的物理、生化作用杀死癌细胞的一种手段。在放射线用于临床之初及相当长的时间内，主要是采用外照射的手段，即利用放射性衰变时产生的  $\gamma$  射线以及各类加速器加速的电子、质子和重离子从体外对肿瘤部位进行照射。射线的高能粒子直接或间接与机体的原子或分子相作用，发生能量传递，机体原子或分子吸收了能量后，被激发或电离，导致 DNA 断裂，肿瘤细胞凋亡。放疗疗效确凿，是治疗肿瘤的三大手段（化疗、放疗、手术）之一。放疗关键是射线定位正确，在实施放疗之前，往往要花费不少精力判断肿瘤的部位，但事实上不管放疗定位如何精确，这种穿透性辐射不可避免要伤及肿瘤前后以及附近的正常组织，造成很大的副作用，患者常会发生恶心、呕吐、腹泻、脱发及全血细胞减少等副反应。此外，放疗一般只对实体瘤适用，对弥散性的肿瘤，包括全身性的骨癌和骨转移癌患者，很难实施有效的治疗。

能否让放射线不穿透正常组织直接作用到癌组织，而且一旦到癌组织部位，射线又不会穿透肿瘤以致影响肿瘤后侧和附近的正常组织？答案是可以的，就是不用高能电子和质子束，而是将发射  $\alpha$  和  $\beta$  射线的放射性核素直接送到肿瘤组织并滞留其中。由于  $\alpha$  和  $\beta$  射线穿透力比放疗用的高能电子和质子束低的多，不致对周围的组织产生很强的影响，从而避免了副作用。这就是利用放射性核素进行体内辐射治疗的基本概念，从原理上来讲，它和放疗一样有效但更为安全，但是放射性核素进入人体以后往往良莠不分，在杀伤癌细胞的同时，也大量杀伤正常细胞，剂量一大，玉石俱焚。因此要达到治疗目的，与放疗相似，关键也是使放射性核素在癌组织中的定位与浓集。放射性药物用于诊断已多年，诊断同样要求放射性浓集于所要观察的脏器和组织，但是治疗对放射性定位与浓集的要求要比诊断苛刻得多：诊断只要保证有关脏器和组织显像清晰，背景、血液、肌肉放射性稀疏，其他脏器出现放射性浓集对诊断影响不大；而对于治疗，由于核素发射射线的强杀伤性，不允许与癌细胞无关的重要脏器有放射性浓集，而且不能被癌组织滞留的多余活性应能通过肾尽快从体内排泄，确保正常组织尽量少受辐射杀伤的影响。

评估放射性药物在癌组织的定位与浓集程度的好与坏常常使用两个术语，即 T/NT 值和癌组织摄取率 %ID/g。T/NT 是指放射性在靶 (T) 组织（癌组织）和非靶 (NT) 组织（正常组织）中的比值；摄取率 %ID/g 是指每克组织中的放射性占总注射量的百分比。一个理想的放射性药物应同时有高的 T/NT 值和高的肿瘤摄取率。放射性药物学家、生物学家、核医学家从各自专业出发，耗费了极大的精力，在放射性治疗药物研制和应用中进行了大量的工作，他们所作的一切，归结于一句话，就是提高药物的 T/NT 值和摄取率。经过数十年不懈努力和不断的探索，取得了长足的进步。放射性药物发展到今天，已经形成了用于癌症治疗的三类放射性药物，即普通放射性治疗药物（包括化学导向药物），生物导向治疗药物（免疫介导和受体介导）以及介入治疗药物。

## 1. 普通放射性治疗药物

1913年,普勒舍尔(F.Proescher)把镭盐溶液注入静脉,尝试用于多种疾病的治疗,开创了放射性治疗剂的先例。现在看来这种做法并无多大价值,甚至是错误的,即使试图让放射性Ra治疗肿瘤也是毫无根据的。有人曾测定了约60种放射性核素的无机化合物在肿瘤中的摄取率%ID/g,结果发现摄取率普遍很低,肿瘤摄取率最高的Ag、Au、Ga,也只在2%~3%之间,其次是高氧化态的过渡元素Nb、Zr、Hg,摄取率只在2%左右。这表明试图依靠元素用某种化学性质为肿瘤组织摄取而浓集在肿瘤中达到治疗目的是行不通的。但是确实有不多几种元素,它们通过吸附、交换,或参与机体某些特定的代谢过程而浓集在人体少数组织中。当该组织带有肿瘤细胞时,这些元素的放射性就能通过射线损伤达到治疗目的。因而这些元素的简单化合物就成了有效的普通放射性治疗药物。属于这类元素的仅有三个: $^{131}\text{I}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 和 $^{32}\text{P}$ ,相应的化合物有NaI( $^{131}\text{I}$ )、 $\text{SrCl}_2$ ( $^{89}\text{Sr}$ )和磷酸盐( $^{32}\text{P}$ )。

NaI( $^{131}\text{I}$ )( $T_{1/2}=8.04\text{d}$ ,  $E_{\beta}=0.61\text{MeV}$ )人体内含有8~10mg的碘,其中80%集中于甲状腺。进入体内的碘 $^{131}\text{I}$ 参与甲状腺素合成而浓集于甲状腺。 $^{131}\text{I}$ 在甲状腺的有效半衰期为3.5~5d(d:天),可以达到去除部分摄碘癌组织的效果。浓集在甲状腺中的 $^{131}\text{I}$ 可消退甲状腺功能亢进和去除功能自主性甲状腺腺瘤,也可去除分化型甲状腺癌术后残留甲状腺组织。甲状腺外的摄碘肿瘤的治疗应用主要针对有分泌甲状腺素功能的分化型甲状腺癌(乳头状腺癌、滤泡状腺癌和混合性癌)的转移灶。治疗用剂量达100mCi水平,剂量不足则疗效降低,过高则不能保持甲状腺正常功能。

$\text{SrCl}_2$ ( $^{89}\text{Sr}$ )( $T_{1/2}=50.5$ 天,  $E_{\beta}=1.43\text{MeV}$ ) $^{89}\text{Sr}$ 以二价阳离子存在,类似于周期表中同族元素Ca,Ca是骨组织的主要组成元素之一,所以与Ca一样, $^{89}\text{Sr}$ 进入体内后,30%~80%的 $^{89}\text{Sr}$ 就会与骨组织的主要成分羟基磷灰石晶体结合,而且在骨组织中至少可以滞留100天,转移灶的摄取率是正常骨的2~25倍,是原发性骨癌和骨转移癌引起的骨疼痛的姑息治疗药物,治疗骨疼痛的效果比较好。有些西方国家已经批准 $\text{SrCl}_2$ ( $^{89}\text{Sr}$ )在临床上应用。但由于 $^{89}\text{Sr}$ 的生成截面很小,价格很高,因此应用上受到了一定的限制。

磷酸盐( $^{32}\text{P}$ )( $T_{1/2}=14.3\text{d}$ ,  $E_{\beta}=1.71\text{MeV}$ )通过参与核蛋白、核苷酸、磷脂代谢以及DNA与RNA的合成,进入细胞内部。 $^{32}\text{P}$ 在细胞内聚集程度与细胞分裂速度成正比,血液恶性细胞分裂迅速, $^{32}\text{P}$ 聚集较多,所以可用来治疗真性细胞增多症、原发性血小板增多症和白血病等恶性血液病。另外,骨骼磷酸盐更新较快,且含有有机体最大的磷酸盐池和最大的磷利用,因此磷酸盐( $^{32}\text{P}$ )和 $\text{SrCl}_2$ ( $^{89}\text{Sr}$ )一样浓集于骨组织,用于骨癌和骨转移癌引起的骨疼痛的治疗。 $^{32}\text{P}$ 在病灶与正常骨相比为5:1。但是由于 $^{32}\text{P}$ 直接渗入骨髓细胞,加上 $^{32}\text{P}$ 的 $\beta$ 射线能量高,所以骨髓遭受的损伤较大,对造血系统有明显的抑制作用,目前临床应用已受到限制。

近年来,癌症的发病率逐年上升,约有85%以上的乳腺癌、前列腺癌患者会发生骨转移,一旦产生骨转移,患者会感受到致命的骨疼痛,剧烈的疼痛对患者肉体和精神摧残严重。为缓解骨痛,提高晚期患者的生活质量,国际原子能机构曾专门组织治疗骨疼痛的协作研究计划。磷有很好的亲骨性,然而 $^{32}\text{P}$ 自身存在着 $\beta$ 能量太高的缺点。那么就利用稳定的磷的化合物对骨组织的定位浓集性,将其他放射性核素,通过生成磷化合物的引导而被载带到骨中,就能达到这些放射性核素在骨组织中高的T/NT值和摄取率。这种药物称为导向药

物，它由两部分组成，载体和放射性治疗核素。载体在这里起着至关重要的作用，相当于有方向性的导弹，起定位的作用，保障把弹头引导到需要实施治疗的癌组织部位，降低核素对正常组织的杀伤作用。利用化合物的化学特性参与机体代谢过程达到导向目的的称作化学导向药物。在化学导向药物中，载体是普通的化合物和药物。骨疼痛姑息治疗药物中用的最多的载体是磷的磷酸盐化合物，例如 EDTMP（乙二胺四甲基磷酸）和 HEDP（1-羟基-1-甲基-二磷酸）。

$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP ( $T_{1/2} = 46.3\text{h}$ ,  $E_{\beta} = 0.64, 0.71, 0.81\text{MeV}$ ,  $E_{\gamma} = 103\text{keV}$ ) 是一个成熟的治疗骨痛的放射性药物，也是化学导向药物的一个成功的例子。优于 $^{32}\text{P}$ 和 $^{89}\text{Sr}$ 的是 $^{153}\text{Sm}$ 衰变时还发射 103keV 的  $\gamma$  射线，可观察药物在癌组织中的定位、评估剂量和治疗过程疗效监察，而且对骨外组织无显著辐射危害。配体 EDTMP 有良好的骨吸收。注入量的 50% ~ 60% 沉积于骨，33% ~ 50% 经尿液排出。沉积在骨的 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 最初在表面分布，以后为容积分布，骨病灶处与正常骨放射性之比受多种因素影响，一般为 4:1—17:1。 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 是目前治疗骨痛效果最好的放射性药物，已获得美国食品药物管理机构 (FDA) 的批准，在国内已进入第二期临床试验阶段，有着很好的前景。属于这一类药物的还有 $^{186}\text{Re}$ -HEDP、 $^{186}\text{Re}$ -AEDP（1-氨基-1-甲基-二磷酸）、 $^{131}\text{I}$  标记的羟-苄叉二磷酸类化合物和 $^{188}\text{Re}$ -HEDP 化合物等。

## 2. 生物导向治疗药物

依靠化学元素和化合物的化学导向作用对肿瘤组织治疗的应用是非常有限的。将放射性核素载带到肿瘤细胞进行治疗必须借助于生物技术，因而产生了生物活性分子导向的治疗药物。

### 1.1 放射免疫治疗药物

由细胞表面对抗原物质产生免疫反应而得到的抗体 (antibody) 能与抗原 (antigen) 结合，这种结合有很高的专一性和牢固的结合力，从而引发了人们利用抗体-抗原的特异结合进行癌症的放射免疫治疗的想法。这种想法是将特定的抗体用放射性核素标记形成放射性药物，药物进入体内专选择与具有表达相应抗原的癌细胞结合，就把放射性核素导向到肿瘤细胞的组织中浓集，产生专一性极强的放射免疫治疗。

肿瘤放射免疫治疗从问世到现在，已有几十年的历史，但真正快速发展只是近十几年的事。1960年 WF. Bale 等用 $^{131}\text{I}$  抗血纤维抗体治疗肿瘤，这是放射免疫导向治疗的起点。由于在动物体内进行免疫产生的抗血清含有多克隆抗体，所以这种抗体的专一性往往不强，产量一般也很低，不适合用于制备体内放射免疫药物，阻碍了放免治疗的研究。1975年，Kohler 和 Mysterin 建立了用杂交瘤细胞生产单抗的技术。杂交瘤细胞能分泌一种称为 McAb 的纯抗体，这种细胞系在体外可无限繁殖，又具有持续分泌特异性抗体的能力。由于这种抗体只和单一抗原具有特异性结合反应，从而实现了大量生产高特异性、高专一性抗体的人类期望，为研究发展铺平了道路。

在 Denardo 首次将放射免疫法用于淋巴瘤治疗以后，放射免疫治疗得到了蓬勃发展，在其他血癌和肝癌治疗研究中得到了令人鼓舞的结果。放射性核素标记单克隆抗体也被冠以“魔弹”和“生物导弹”之称，在核医学领域独领风骚。80年代，国际上多次召开放射免疫显像和放射免疫治疗的专题讨论会。到 1986 年，全球已用放射性标记单抗治疗了 500 例病人，据报道过半数有疗效。从 1990 年以来，每年美国核医学会上，有关放射免疫治疗的文

章占会议文章的6%~8%。放射免疫治疗成为核医学研究和应用的热点和前沿。目前应用较多的是用于黑色素瘤、结肠癌、白血病、肺癌、肝癌等的治疗研究。如用于治疗结肠癌的<sup>125</sup>I标记的抗癌胚抗原抗体(anti-CEA antibody-<sup>125</sup>I),即<sup>125</sup>I-抗CEA抗体。

但是放射免疫技术实际取得的成绩远不如研究论文报道得那么好,离实际临床应用尚有很大的距离。从放免诊断高潮到现在,已经过去了十多年,人们发现了一系列的问题,包括肿瘤对标记抗体的摄取率(%ID/g)低,血液清除慢等。以抗体的亲和常数推算,T/NT理论值可达到1000,然而遗憾的是在动物试验和人体显像实践中,T/NT通常只有1.5~2.0,最高也仅到2.5的水平,结果导致肿瘤的放射性摄取率仅为0.001%~0.01%ID/g,对于显像诊断而言,这种摄取率或许还能使肿瘤部位清晰显像,但对治疗来说,这些放射性积累太低,远远不能达到预期的治疗效果。

90年代后,放射免疫似乎进入了停滞阶段,但是放射性药物和临床研究人员仍以坚韧不拔的毅力,不断深入探索,从单抗制备、抗体改进,到抗体的核素标记技术等进行了大量工作,例如,采用片段代替整个抗体分子,减小分子量;用基因工程的方法生产出人源化和人化抗体,消除鼠源性抗体的免疫源性;通过改变给药途径,如瘤内注射、腔内注射等,以提高肿瘤的摄取率,增加放免疗效;使用预定位技术和双特异性抗体等等。

令人欣喜的是,继1992年美国FDA批准了第一个肿瘤的放射免疫显像药物<sup>111</sup>In标记抗CEA单抗B72.3的临床应用以后,FDA近来又陆续批准了四种肿瘤放射免疫显像药物,这使广大的核医学和临床工作者受到了极大的鼓舞。放射免疫导向治疗疗效又再次升温,借鉴免疫诊断药物的发展,可启发人们重新思考,想出新思路、新方法,从更新的方面着手,解决放免治疗的难点,使放射免疫治疗走向新的高潮。

## 1.2 受体介导靶向治疗药物

90年代,生物学和生命科学的迅速发展,使疾病和生命过程的研究进入了细胞和分子层次。分子生物学的影响已经渗透到基础和应用生物学的每一个分支领域,核医学也步入了分子核医学时代。

分子核医学的重要基础是受体。受体是细胞膜或细胞内的大分子,主要由蛋白质和多糖构成。受体起着和细胞间或细胞外信息分子的识别、完成信息调控和跨膜传递功能,它涉及细胞的生理、病理等生命基本现象,疾病往往反映在受体数量和亲和力的改变以及信息转导功能的异常。能与受体特异性结合的某种生物活性物质(如激素、神经递质)或药物称为配体。受体和配体的特异性结合如同钥匙和锁的一种空间立体形态结构的识别,有着非常好的专一性以及很强的亲和力。将放射性核素标记在这样的配体上,注入机体后,配体就浓集到有高密度对应受体表达的癌细胞上,形成放射性配体和受体复合物,依赖所用的放射性核素的特性就能进行癌细胞的受体显像或癌细胞的杀伤—受体介导靶向治疗。由此可见,放射性配体通过受体导向是分子核医学开拓的一个在分子层次上更精巧的诊断和治疗领域。

大量资料表明,某些特定的激素和生长因子对肿瘤细胞的生长有着重要的影响,姑且不论产生原因,但肿瘤细胞膜上确实有高密度生长的某些激素和生长因子受体存在。已经证明有大量含有几个、十几个或数十个氨基酸的生物活性肽,它们与某些激素和生长因子有相似的结构和生物活性,因而能与肿瘤细胞膜表面的各种激素和生长因子受体发生特异结合,这就是为什么放射性核素标记的多肽将成为受体介导治疗药物主角的原因。肽类药物有许多优点:肽的分子比单克隆抗体小,在血液中清除快,穿透力强,和受体结合达成平衡的时间短,亲和力强,再加上肽比较容易合成。因此放射性核素标记的多肽作为受体介导治疗药物

是肿瘤体内辐照治疗药物的最新的技术和重要发展方向。

有人还预言受体介导治疗是放射免疫治疗的强有力替代者，正如 1993 年美国核医学杂志第 34 卷，第 14 期发表了一批著名专家写的题为“A Ticket to Ride: Peptide Radiopharmaceuticals”的论文，强调肽类放射性药物是 21 世纪放射性药物发展的支柱。国外在这方面已较广泛用于临床研究，国内的这方面工作正在起步，研究应用较集中的是<sup>111</sup>In - DTPA - Octreotide（奥曲肽），奥曲肽是生长激素抑制剂（somatostatin, SMS）的类似物，由于源于神经内分泌细胞肿瘤以及一些其他肿瘤的细胞膜都有高密度的 SMS 受体存在，奥曲肽和 SMS 受体特异结合可达到对肿瘤的受体显像的目的。如果用 β 或俄歇电子发射体（<sup>125</sup>I）取代<sup>111</sup>In，放射性治疗核素 - DTPA - Octreotide 很有可能成为第一个多肽受体介导治疗药物。

受体介导靶向治疗药物是一类新的药物，此类药物应用于临床的还很少，目前临床用得最多的大概可算是<sup>131</sup>I - MIBG（meta - iodobenzylguanidine，间位碘代苄胍）。MIBG 是胍乙啶的类似物，是抗神经原的阻断剂。它与去甲肾上腺素有相似的吸收和贮存机制。所以 MIBG 与肾上腺素能受体有高度特异性结合能力，同时 MIBG 同肾上腺髓质、心肌和交感神经支配丰富的其它组织中的嗜铬细胞组织有亲和力。上海第六人民医院报道治疗恶性嗜铬细胞瘤 8 例，其中包括 3 例骨转移和 5 例软组织转移，在治疗后症状均有好转，六个月随访是 7 例存活，治疗后一年随访是 1 例仍存活。用<sup>131</sup>I - MIBG 治疗类癌也有一定疗效。1987 年国外报道 20 例病理学检查证实的类癌，有 5 例用<sup>131</sup>I - MIBG 治疗，均获明显的疗效。从报道来看，恶性嗜铬细胞瘤和类癌的疗效至少也超过 50%。

虽然到目前为止，受体介导靶向治疗药物的应用并不多，但由于受体配体的特性决定了它将有很好的前景；几乎所有神经内分泌肿瘤、小细胞肺癌和部分乳腺癌等肿瘤，均含有高密度的生长抑制素（SMS）受体，用适当的放射性核素标记 SMS 类似物（octreoscan），对含有高密度 SMS 受体的肿瘤可望达到双效治疗的目的；用 DTPA 偶联血管活性肠肽（VIP）和放射性核素，可望对肠胃道腺癌等肿瘤进行治疗；在胃癌和粘性卵巢癌中促绒毛膜性腺激素（HCG）受体密度较高，具备受体介导靶向治疗的基础；乳腺癌富含雌激素受体，用适当的放射性核素标记雌激素，也将是受体介导靶向治疗乳腺癌的重要方向。

### 3. 介入治疗药物

利用抗体 - 抗原以及受体 - 配体的特异结合，虽然在原理上能够把治疗用的放射性核素有效地输送到癌组织，但目前研究结果表明离临床实际应用还有相当距离。既然使用生物导向技术不能象导弹一样使放射性核素“自动”找到靶组织，那么人们就想通过人为干预，或者说通过人工方法，把放射性药物直接输送到肿瘤组织。这较前面导向药物而言，更加有现实意义。这种方法在医学上称为介入治疗，也就是用穿刺、植入或插管经过血管、体腔、囊腔、组织介质以及淋巴液集中区，用载体把高活度的放射性核素制剂引入病灶区，直接对病变组织、细胞进行内辐照治疗。使用这种方法可以提高放射性核素治疗效果，扩大治疗范围，减少放射性对正常组织的损伤作用。

介入核医学治疗的概念是新的，而介入核医学技术则从核医学的萌芽时期就出现了。1905 年居里夫人用放射性镭制成镭针，做了第一例镭针插植治疗。这是放射性核素插植治疗的开始，也是当代近距离治疗的起点。1940 年以来，放射性核素<sup>131</sup>I 和<sup>32</sup>P 在临床上开始应用。介入核医学诊断和治疗也得到了相应的发展。例如把<sup>32</sup>P 直接注入肿瘤组织进行治疗。但是介入核医学技术的发展，不论是治疗或诊断，都是比较缓慢的。一直到 70 年代中期，

介入核医学方法在全部核医学中尚不足1%。自1976年Sidny Walance提出介入放射学概念,并将其内容分为血管性和非血管性两部分后,“介入”概念被医学家广为接受,进一步渗透到了核医学领域。到80年代,介入核医学治疗也有了相应的发展,例如动脉内放射性核素颗粒治疗,各种腔内、组织间的放射性胶体治疗已相当广泛。

应该指出,近代介入核医学治疗包括近距离治疗,近距离治疗的主要特征是使用具有固定物理形态的放射源,如 $^{192}\text{Ir}$ 针、 $^{125}\text{I}$ 颗粒、 $^{103}\text{Pd}$ 颗粒,或者甚至包括 $^{90}\text{Sr}-^{90}\text{Y}$ 敷贴器。近距离治疗只针对大块状、直接或间接看得清边界的恶性肿瘤块的治疗,照射结束,放射源通常还需要取出,因此实际上已成为放射治疗的一部分。这里对此不作详细介绍。

介入治疗药物与化学导向药物和生物导向药物不同,不能以分子形式存在,否则药物会从肿瘤组织中泄漏,再通过血液循环在体内重新分布。因此介入治疗药物必须以一定大小的分子聚合体或微颗粒形式使用。常用的介入治疗药物有带放射性核素的胶体、大颗粒悬浮物、碘油以及直径范围在 $10\sim 30\mu\text{m}$ 的各类玻璃微球。核医学介入治疗主要包括动脉灌注、腔内(胸、腹腔及关节腔等)和组织间质介入治疗等。

动脉栓塞介入治疗是经动脉插管注入分散在碘油中的放射性微球,通过栓塞使药物滞留于肝癌组织,达到放疗和栓塞“双效”的治疗目的,还可在微球上载带抗癌化学药物达到“三效”治疗目的。常用的动脉介入治疗药物有 $^{32}\text{P}$ 玻璃微球, $^{90}\text{Y}$ 玻璃微球和 $^{131}\text{I}$ 碘化油。这种治疗适用于肿瘤血管丰富,有明确的单一动脉供血、肿瘤供血无动脉畸形或变异以及肿瘤物显著的动静脉分流的病人,不适宜于肿瘤血供差,有动静脉瘘、且分流量大的病人。

放射性胶体治疗癌性胸腹腔积液,临床应用已比较多。但其效果仅延缓胸、腹水的发生和发展。因此,仅仅是姑息治疗。最早用 $^{198}\text{Au}$ 胶体治疗恶性胸腹腔积液,约50%的病人得到部分或完全的控制。 $^{32}\text{P}$ 磷酸锆混悬液治疗的胸腹腔积液,能使症状减轻,且积液减少可达61%。 $^{90}\text{Y}$ 胶体也可用于恶性胸腹腔积液的治疗。在胸、腹腔内注入放射性核素标记的单抗,对于胸、腹腔内原发肿瘤及其引发的癌性积液治疗,已获得比较理想的效果,这对进一步发展胸、腹腔介入治疗很重要。腔内介入治疗适用于顽固的癌性积液、术后腔内肿瘤复发或转移的患者,也可用于放射治疗或化学治疗无效的病人。关节腔注入治疗在国内开展不大普遍。这里需要指出的是关节腔内注射放射性药物的目的并非针对肿瘤,而是为了对关节滑膜进行“切除”。事实上,根据关节大小差异和病变性质不同,选用不同种类的放射性胶体及用量,以及配合关节腔内注入其他药物,疗效非常显著。 $^{90}\text{Y}$ 硅酸钇适用于膝关节等大关节疾病, $^{169}\text{Er}$ 胶体适用于小关节疾病的治疗, $^{186}\text{Re}$ 胶体适用于中小关节疾病, $^{32}\text{P}$ 胶体适合于各种关节疾病的治疗。

组织间质介入治疗在超声波引导下进行,手术创伤很小,无疑是一较大进步,但如何根据肿瘤的部位、大小和形状,合理布局注射点,使放射性胶体或微球分布均匀,并在估算肿瘤照射量的基础上决定注射的放射性活度和次数,仍须进一步深入研究。目前最常用放射性药物是 $^{32}\text{P}$ 胶体和 $^{90}\text{Y}$ 胶体,及 $^{32}\text{P}$ 和 $^{90}\text{Y}$ 的玻璃微球。主要适用于原发肿瘤无法切除或不能采用其他方法治疗的病人和肿瘤术后复发,难于再手术的患者经组织介入治疗后,使肿瘤明显缩小,然后使手术切除成为可能。

#### 结束语

人类制服癌症的努力,并不像一开始设想的那样顺利。1971年,美国前总统尼克松代表人类对癌症宣战,设计了“肿瘤十年”战略。其间许多国家政府也都制定并执行了不少类似的癌症诊治计划,30年过去了,尽管取得了很大的成就,肿瘤这一顽症却远远未被攻克。



当初单克隆抗体被喻为“生物导弹”，曾独领风骚，但经过无数的研究和不断改进，最终还是未能达到人们预期的效果。即使如此，广大科研工作者从未沮丧，正是这些工作者始终不渝的长期努力，今天癌症病人的存活期比 20 多年前有了明显的提高，晚期癌症病人的生活质量也有了明显的改善。在这 20 多年中，放射性药物治疗也逐渐为临床医生和患者认识和接受。越来越多的核医学工作者也认识到各大医院核医学科不应该仅仅满足于使用核科学成像技术对人体脏器和组织进行形态和功能测定，还应该把癌症的诊断和治疗紧密结合起来，充分发挥核医学的特色和优势，可以预期这将大大推动放射性治疗药物的研制和应用。

化学导向药物主要依赖于药物对某种器官或组织“亲”和，而生物活性分子导向药物则依赖于抗体、多肽等是否能识别靶分子和“亲”靶分子。基于单抗的放射免疫药物未能取得实质性应用效果，就是因为癌症的起因及它的治疗和生命科学密切相关，而迄今人们对生命现象这个复杂系统认识仍相当肤浅。现代科学研究表明，生命体内没有发现特殊的作用力。生命现象之所以特殊和复杂在于生物分子间作用力的特殊协同作用，生命科学的奥秘也主要在于靠这种特殊协同作用而组装起来的超分子层次。21 世纪生命科学将得到迅速发展，对于一个药物研究工作者来说，没有任何事情能比发现“魔弹”——一种能治疗癌症而又不产生副作用的药物更令人激动人心的了。我们相信放射性药物工作者在 21 世纪必将有一天会迎来这一激动人心的一刻。

#### 参考文献

- 1 谭天秩. 放射性核素治疗的若干新动向. 中华核医学杂志, 1995; 15 (4): 203-204
- 2 田嘉禾. 关于放射免疫治疗的新思考. 国外医学·放射医学核医学分册, 1997; 21 (5/6): 249-251
- 3 吴其夏. 浅谈受体研究与深化. 中华医学杂志, 1997; 77 (4): 245-246

(李晴暖 李文新)

# 第四章 核医学仪器与方法

## 4.1 高能正电子成像

医学诊断上所用的正电子放射性核素有 $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ 。这些放射性核素有如下特点:

①它们是组成人生命的基本元素。它们本身及其标记化合物的代谢过程反应了人体生理, 生化功能的变化。②正电子放射性核素为超短半衰期放射性核素, 适合于快速动态研究。③湮没辐射产生的 $\gamma$ 光子互成 $180^\circ$ , 提供了很好的空间定位, 正电子成像仪一般不需要机械准直器, 而采用电子准直, 从而大大提高了探测灵敏度, 改善了空间分辨。

实现正电子断层成像的方法有单光子断层法和符合探测法两种。机器结构包括探头, 断层床、计算机和附属设备。探头和计算机是正电子成像仪的核心。正电子断层显像主要用在心血管疾病, 脑及神经疾病和肿瘤诊断。近年文献报道, 正电子断层显像在肿瘤诊断中的应用占75%~80%。对肿瘤良、恶性鉴别诊断, 肿瘤分期, 肿瘤化疗, 放疗后疗效观察及判断肿瘤转移与复发均有重要价值。我国目前已有11台PET, 包括国产的PET, 7个PET中心。我们相信, 多个PET中心的建立必将推动我国核医学事业的发展, 更好为中国人民的健康服务。

### 1. 正电子及正电子放射性核素

正电子(Positron)是与电子(负电子)相类似的一种带电粒子。正电子带一个正电荷, 有一定质量和能量。正电子所带能量的大小决定了正电子在组织中的射程。正电子有两种方式产生: 一种是高能 $\gamma$ 光子与原子核相互作用产生成对效应(正电子和负电子); 一种是正电子放射性核素在 $\beta^+$ 衰变中产生正电子。

正电子放射性核素可由回旋加速器、直线加速器及正电子放射性核素发生器来生产。医学上所用的正电子放射性核素多数由回旋加速器生产。这种加速器小型, 结构紧凑, 自带射线屏蔽装置, 安装在医院, 称为医用回旋加速器(Medical Cyclotron)。

回旋加速器用射频场(radio frequency)和磁场(magnetic field)加速带电粒子, 如质子, 氘核等。回旋加速器的主要部件为两个半圆形的真空电极盒, 射频电场加在两个真空盒电极上, 它的极性是可以互换的, 一个为正时, 则另一个为负。磁场的作用是保持粒子运行在圆形轨道上。离子源产生的质子, 氘核在真空盒中不断加速, 每加速一次轨道的半径增加一次, 粒子的速度(能量)也增加。螺旋运动的结果, 粒子在偏转极作用下射出真空盒。除了上述基本结构外, 现代医用回旋加速器还有靶系统, 束流引出及诊断调节控制系统, 计算机自动操作控制系统等。加速器的主要指标有粒子能量, 束流强度, 靶数目及种类。粒子能量用MeV表示, 束流强度用 $\mu\text{A}$ 表示。常用正电子放射性核素核反应过程见表2.1, 表中 $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$ ,  $^{14}\text{N}$ 为靶材料,  $^{15}\text{O}$ 为生成的正电子放射性核素,  $(\text{d}, \text{n})$ 为氘核产生中子核反应, 加速粒子为氘核。

## 2. 正电子成像的发展历史

正电子成像经历了近半个世纪的发展，从 50 年代初期正电子脑肿瘤定位显像到现在多环、多层面全身断层显像。从机型上，正电子显像也经历了三个阶段：正电子扫描机，正电子  $\gamma$  照相机及正电子发射计算机断层 (PET)。从影像类型分，最初为正电子平面影像，X 线 CT 问世以后发展为断层影像，近几年又发展成为全身断层影像。下面简要介绍正电子成像的发展历史。

从 50 年代初至 60 年代末，这 20 年为正电子成像的初期阶段，主要为正电子平面显像。其中，1950 年初，Wrenn Good, Handier Sweet 和 Brownell 等人用正电子放射性核素做脑肿瘤定位显像。1960 年初，Anger 等人研制出了正电子  $\gamma$  照相机，用高能准直器及厚晶体可获得 511keV 单光子的正电子放射性核素平面影像。这一时期正电子显像发展缓慢，机型单一，用途局限，但这一时期也有正电子发射断层的尝试，由于没有好的数据处理系统及未使用滤波反投影技术，未获得成功。

1973 年、英国 EMI 公司 Hounsfield GN 发明了 X 线 CT。这一新技术一出现就受到了放射学及核医学界的极大重视，奠定了现代医学影像学基础。正电子成像也受 CT 技术的刺激有了快速发展，正电子发射计算机断层 (PET) 问世，初期为 NaI 晶体的多晶体正电子发射计算机断层仪。这一时期的主要机型有美国华盛顿大学的 PETT，Montreal 神经研究所的 Positome，此外，还有洛杉矶加州大学的 PET。初期阶段的 PET 为单环，空间分辨 25mmFWHM，灵敏度 50, 000CPS/ $\mu$ Ci/ml。第一台商业 PET 是由美国 EG&G Detec 公司生产的 ECAT II。它是根据原 PETT III 研究制出来的，由 66 个 NaI 探头组成圆形六角阵列，每个探头可与对侧的 11 个探头进行符合。机架有转动和平动两种运动，达到多个取样的目的。

锗酸铋 (BCO) 晶体为 PET 机探头技术的改进带来了革命性的变化。1980 年初，Montreal 神经研究所研究出了第一台 BCO 晶体的 PET，开始为单环，以后为双环。代表机型为 Positome 11, Positome III。与此同时瑞典、日本、加拿大和美国其他一些中心也在 PET 的发展上做了大量工作，取得了不少突破。特别值得提出的是日本岛津公司研制出了可同时用于正电子和单光子断层成像的 ECT，称 Headtome11, Headtome111。此外，美国休斯顿大学研制出了飞行时间的 PET，机型为 TOFPET。这一时期 PET 发展的主要特点是技术发展快，机型多，探头材料由 NaI 晶体转为 BCO 晶体，空间分辨和灵敏度都有了很大改善，但缺点是仍停留于实验室研究，探头环数有限，临床应用不多。

80 年代中期以后，PET 的发展有了突破性变化，其主要特点是探头由分离 BCO 晶体向模块式晶体转化。该项专利是由西门子公司发明的。模块式探头大大提高了 PET 的空间分辨灵敏度，机械稳定性、可靠性也大大改善，使 PET 由实验室进入广泛的临床应用。

多环 BCO 晶体构成的 PET 无疑是当前最先进的正电子成像装置，但它价格昂贵。一台好的 PET 售价约 200 万美元，近 2 年来由于  $^{18}\text{F}$ -FDG 在肿瘤诊断中的广泛应用，促使人们寻找新的正电子成像方法。大量的临床研究证实，在双头的 SPECT 机上也可以实现正电子断层成像。成像质量、所用  $^{18}\text{F}$ -FDG 剂量和采集时间均能满足临床要求。SPECT-PET 成像有高能准直成像 (HECI, high energy collimation imaging) 及分子符合成像 (MCD, molecular coincidence detection) 两种。MCD 成像在美国获 FDA 通过，有数家公司已有商品出售。

## 3. 实现正电子成像的几种方法

根据探测 511keV  $\gamma$  光子的方法和使用仪器的类型，正电子成像有以下几种途径：

### (1) 高能准直成像法 (High Energy Collimation Imaging)

高能准直成像是一种单光子探测法,该方法只探测正电子放射性核素湮没辐射时产生的2个511keV光子中的一个。因而用普通的单光子发射计算机断层仪(SPECT)就可获得511keV的正电子断层影像。主要的改进是设计专用的511keV高能准直器。511keV高能准直器有以下技术指标:准直器厚(高)80~100mm,准直器孔大小约4mm,壁间隔2.5mm,单孔壁穿透小于5%;准直器重约150kg。准直器视野大小200×400mm至250×500mm。为了保持探头机械平衡,高能准直成像都采用双头SPECT。计算机软件设计分高能、低能两档。做511keV高能成像时,计算机自动从低能档换到高能档,此时,机器能量范围从50至400keV扩展到100至560keV。此外,机器的线性、能量,均匀性校正表均要按511keV制作。

高能准直成像的优点是价格便宜,SPECT机型不用做大的改动,不损害普通单光子放射性核素(如<sup>99m</sup>Tc)的使用性能。做心肌断层显像时,可同时得到心肌<sup>99m</sup>Tc-MIBI灌注像和<sup>18</sup>F-FDG心肌代谢像,对判断心肌存活有很大价值。但高能准直成像空间分辨和灵敏度都较差,不适宜做脑及肿瘤的正电子断层成像。

### (2) 分子符合探测成像

正电子符合成像已有近30年的历史,早期用Anger型伽玛相机和多头系统,近期用双头单光子发射计算机断层仪(SPECT)实现断层成像。符合探测成像近两年受重视的主要原因是<sup>18</sup>F-FDG在肿瘤和心血管疾病中的应用日益扩大,尤其在肿瘤学中的应用获得重大进展。<sup>18</sup>F半衰期为110分钟,允许用非PET的方法进行符合探测成像。1997年<sup>18</sup>F-FDG被评为最受欢迎的放射性药物。许多生产SPECT的厂家在双头SPECT机进行了正电子符合探测成像的开发与研究,取得了重大成功,并在临床应用中得到了证实,其临床价值和图像质量受到肯定,并且都相继申请或获得了美国FDA的通过批准。各公司实现符合探测的原理都是相同的,但各公司对这一新技术的命名各不相同。美国ADAC公司和以色列Elscint公司称分子符合探测(MCD)或符合探测(CD),美国Picker公司称正电子符合探测(PCD, positron coincidence detection)法国SMV公司称体积符合采集和重建(VCAR, volume coincidence acquisition reconstruction)。

符合探测利用了湮没辐射产生的两个 $\gamma$ 光子的直线性、同时性这两个特点。直线性即两个 $\gamma$ 光子互成180°,探测的基本要求是两个互成180°的探头。双头SPECT的探头机械结构完全满足这一要求。直线性的另一个优点是对人体内发射出的 $\gamma$ 光子进行了电子准直(electronic collimation),不需要机械准直器,从而大大提高了探测效率。双 $\gamma$ 光子的同时性要求采用一种特殊的线路—符合线路。符合线路是核电子学中常用的一种线路。该线路的核心是高精度时间控制器。所谓同时到达的两个 $\gamma$ 光子,总有一定时间差,在MCD探测中,一般将这一时间差定为15ns。在15ns内进入的两个 $\gamma$ 光子视为同时发生 $\gamma$ 光子,予以探测,在15ns外的两个 $\gamma$ 光子则不予探测。由于随机符合(random coincidence)和散射符合(scattering coincidence)的存在,真符合(true coincidence)在总符合中所占比例仅有1%。因此,要提高正电子成像的信噪比,单个SPECT的探头计数效率必须很高。SPECT的最大计数率为100kcps至300kcps,在MCD探测中则要求至少1000kcps以上,ADAC机器可达2000kcps。

符合探测成像比高能准直成像分辨好,灵敏度高。空间分辨可达5~7mm FWHM,比高能准直成像提高一倍,接近PET的空间分辨。SPECT符合探测成像比PET价格便宜,可作正电子断层成像和单光子断层成像,达到一机两用的目的。MCD<sup>18</sup>F-FDG成像可进行身体任何部位的正电子成像,包括脑、心脏及全身各部位的肿瘤成像。当然,MCD的功能及图像

质量与 PET 相比仍有待进一步探讨。

### (3) 正电子发射断层 (PET)

正电子发射断层 (PET) 是正电子成像中最先进、最完善、最高级的仪器。它图像质量好、灵敏度高、分辨病变小, 适用面广, 可做身体各部位的检查, 最大优点是可以获得全身各方位的断层像, 对肿瘤转移及复发诊断尤为有利。

PET 由探头、断层床、计算机及其他辅助部分组成。探头部分是机器的核心, 也是耗资最大、影响机器性能最大的部件。探头的主要功能是把注入人体内的正电子放射性核素发射出的湮没光子转换成空间位置信号和能量信号供后面计算机进行处理, 图像重建形成断层影像。探头由晶体, 光电倍增管, 前端电子学线路及射线屏蔽装置组成。晶体有 NaI 晶体和锆酸铋晶体 (BCO) 两种。应用最多、最成熟, 性能及价格比也适中的仍是 BGO 晶体。晶体后面是光电倍增管。光电倍增管起光-电转换及信号放大的作用。单个晶体与光电倍增管构成分离的探测器, 它是 PET 中湮没光子符合探测的基本单元, 它决定了 PET 的分辨能力。许多分离探测器排列在 360 度圆周上形成环状结构。PET 的分代, 纵向视野及性能等多种因素取决于环的多少。第一代 PET 为单环, 第二代为双环和多环, 第三代为多环模块结构, 第四代为多环、模块、3D 结构。

分离探测元件占用光电倍增管多, 造价高、灵敏度低、机械稳定性差。80 年代中期, 西门子公司发明了块状结构探测器 (Block Detector System)。这种结构在一块大晶体上刻成许多槽, 把晶体分成  $4 \times 8$  或  $8 \times 8$  小矩阵, 后面联接 4 个光电倍增管。这种结构不仅大量节省了光电倍增管, 而且改善了光的收集效率, 灵敏度和空间分辨也有所提高。许多模块结构的探测器排列在 360 度圆周上可以构成不同直径、不同环数的 PET, 机械稳定性也大大提高, 维修探头也很方便。由单一模块构成的 PET 为 8 环, 如将 2 个模块并排列可构成 16 环的 PET。目前最多有 32 环的 PET。

PET 的纵向视野及断层面的数目与环数成正比。断层面数 = (环数  $\times$  2) - 1。单环有一个断层面, 双环有 3 个断层面, 24 环有 47 个断层面。在同一环内, 探测器与对侧探测器的符合为直接符合 (direct coincidence)。探测器与相邻环内对侧探测器的符合为交叉符合 (cross coincidence)。多环 3D PET 则为多层面的交叉符合。3D PET 灵敏度会大有改善, 但散射线的影响会更严重, 必须加以校正。

探测器模块 (Detector Modules) 由 BGO 槽式结构晶体, 光电倍增管及模块电子学线路组成。模块电子学线路确定湮没事件的空间位置, 时间信息和能量信息。所有这些信息包含在一个 16 位的信号输出中。该信号输出给环接收器 (ring receiver)。每个模块有一个环接收器。其中  $2^3$  位表示环位置 (亦即模块列位置),  $2^6$  位表示模块行位置。以上信息表示湮没事件发生在模块中的空间坐标。另外  $2^6$  位表示事件的时间信息, 剩下 2 位表示能量窗, 事件位于窗内为逻辑 1, 位于窗外为逻辑 0。

PET 的计算机在硬件和软件上都与 SPECT 无显著差别, 尤其在设计感兴趣区 (ROI)、图像处理等方面。硬件方面的主要要求是内存容量大, 运算速度快。PET 探测的符合线和计算的事件数比 SPECT 要高得多。因此, PET 中所用的计算机一般为小型机或精简指令系统微机工作站。

## 4. 正电子断层成像中的若干技术问题

### (1) PET 断层影像的构成

PET 断层影像的构成与 SPECT 相同, 采用滤波反投影法 (FBP), 但投影影像的含义及坐标表示法却有所不同。SPECT 原始投影影像为探头位于不同角度的伽玛相机平面像, 用直角坐标  $P(x, y)$  表示。在 SPECT 中, 表示影像中的某一点用  $x, y$  两个位置坐标就可以了。图像重建时将投影影像先滤波再反投影到同一坐标体系上, 即得横向断层影像。

在 PET 中, 孤立的一个空间闪烁点是毫无意义的, 因为湮没辐射  $\gamma$  光子总是成对出现。两个互成  $180^\circ$  的探头探测湮没光子构成一条符合线, 称线响应 (Line-of-response, LOR)。LOR 在极坐标系中可用两个参数来表示, 角度  $Q$  及半径  $r$ 。 $Q$  和  $r$  都是相对视野中心而言的。 $L(Q, r)$  构成 PET 投影影像的基本点。PET 中的每一个湮没闪烁点可以有許多条 LOR。在极坐标中, 以半径为横坐标, 以角度为纵坐标, 众多的 LOR 形成一条正弦曲线。每一个湮没辐射闪烁点有一条正弦曲线, 众多的闪烁点构成一幅重叠交错的正弦图 (Sino-gram)。正弦图是 PET 的原始投影影像。正弦图的矩阵大小就是横断断层影像的矩阵大小。正弦图经滤波反投影构成断层影像。

## (2) 真符合, 随机符合和散射符合

影响正电子符合探测成像影像质量的一个重要因素是真假符合的区分及校正。真符合 (true coincidence) 是构成 PET 断层图像所需的湮没辐射  $\gamma$  光子。真符合数越多, 图像质量越好。真符合  $\gamma$  光子必须具备三个条件: ①两  $\gamma$  光子同时同地发生; ②两  $\gamma$  光子互成  $180^\circ$ ; ③两  $\gamma$  光子能量为 511 keV。尽管在正电子符合探测中采用了电子准直, 去掉了机械准直器, 单个探头的探测效率大大提高, 但必须注意, 真符合数远远低于单个探头的探测数。这是因为符合探测效率为单个探头探测效率的平方。设单个探头探测效率为  $\epsilon$ , 则符合探测效率为  $\epsilon^2$ 。理想情况下,  $\epsilon=1$ 。然而由于湮没辐射事件发生的空间位置以及组织的吸收影响, 单个探头的探测效率可能仅有 10% 或更小, 符合探测效率则小于 1%。因此, 提高探头的探测效率是增加真符合数、增加图像信号的关键。

随机符合 (random coincidence) 是假符合的一种。它与真符合的主要区别是两个  $\gamma$  光子毫无时间与空间的相互关系, 但在符合时间窗内被误认为“同时”发生的两个  $\gamma$  光子而探测下来。随机符合增加图像噪声, 严重影响图像对比度。随机符合数  $N_R$  与单个探头的计数率  $N_A, N_B$  和符合分辨时间  $t$  的乘积成正比。 $N_R = 2tN_A N_B$ 。减小随机符合有以下几种方法: ①降低单探头的计数率。在临床应用中减小随机符合就是要控制注入剂量, 不是剂量越高, 图像质量越好。从随机符合公式中可以看出, 随机符合数与单个探头计数率平方成正比, 而真符合只与探头计数率一次方成正比。在低计数率时, 增加计数, 真符合增加明显, 在高计数率时, 增加计数, 随机符合增加明显。②减小符合分辨时间。符合分辨时间与晶体材料、光电倍增管输出脉冲上升时间以及电子学线路分辨时间有关。在机器设计时应统一考虑。③从总符合数中减去随机符合。西门子公司采用延迟时间窗 (delay time window) 的办法扣除随机符合。延迟时间窗的时间宽度与采集时间窗相同。因此, 在延迟时间窗内测定的随机符合数应与采集符合窗中测定的随机符合数相同。从总符合数中减去延迟窗内的符合数即对随机符合进行了校正。

散射符合 (scattering coincidence) 是由散射线产生的符合。它的主要特点是光子能量小于 511 keV, 且方向不成  $180^\circ$ , 符合响应线 (LOR) 随散射产生的空间位置而变化。散射符合影响图像探测的位置精度, 造成 PET 图像空间分辨降低、对比度变差。散射分探头内部散射及探头外部散射两种。探头外部散射由人体组织中的散射产生。组织中散射对影像质量影响最大, 因为组织中散射线方向变化不易测定, 从而符合响应线的方向也不易测定。例

如组织中某光子散射后的方向与原方向仅差  $10^\circ$ ，但由此产生的符合响应线与原符合响应线的半径可能相差 85mm 以上。探头内散射对影像质量影响较小，因为它的能量损失较小，方向变化有限。剩余下能量的光子在同一探头块内与对侧探头符合，符合线方向改变不大，因而符合响应线的半径改变也不大。块状结构 BGO 探测器对消除探头内散射是很有效的。探头外部散射可通过控制能窗及其他一些数学方法加以校正。PET 的生产厂家均将散射校正列入自己的系统软件中。

### (3) 衰减校正 (attenuation correction)

衰减校正 PET 定量分析中是十分重要的。尽管 511keV 光子比低能光子在组织中的穿透力强，吸收少，但由于符合探测的复杂性，光子在组织中的衰减对影像质量的影响在 PET 中比在 SPECT 中严重得多。符合探测效率为两个单探头探测效率的乘积。符合探测的两个光子要通过两个方向，衰减路程加长。任何一个探头灵敏度的下降均会对符合探测效率造成严重影响，从而影响影像空间位置的定位精度和质量。心脏、纵隔、腹部、盆腔的 PET 断层及 MCD 常需做衰减校正。全身断层有人认为衰减校正意义不大。

正电子断层中常用的衰减方法是外源穿透校正法。该方法的基本假定是 511keV 的双光子在组织中  $L_1$  及  $L_2$  两个路径方向的衰减与单个 511keV 的光子在路径  $L = L_1 + L_2$  路径上的衰减是相同的。穿透衰减校正可以用单光子探测法，也可用符合探测法。外源既可以是正电子放射性核素，也可以是单光子放射性核素。正电子放射性核素为  $^{68}\text{Ga}$  (9 个月半衰期)，单光子放射性核素为  $^{137}\text{Cs}$ 。在 PET 中，外源装在环形模型内，该模型固定在探头的准直器环内。病人数据采集前先做衰减采集 (大约 5 ~ 10 分)，然后给病人注入正电子放射性核素进行病人数据采集。除穿透校正外，正电子断层中也有采用其他方法做衰减校正的，如几何校正法、混合校正法、CT、MRI 衰减校正法等。这些方法都有一些特殊的要求，在此不作详细介绍。

### (4) 正电子断层的空间分辨及灵敏度

空间分辨和灵敏度是正电子断层的两项重要指标。空间分辨用线源伸展函数 (LSF, line spread function) 的半高宽 (FWHM) 表示，单位为 mm。影响空间分辨的主要因素有探测器材料、大小、信号噪声比及探头孔径。高能准直器成像的空间分辨主要由准直器决定。最好的 SPECT-PET 成像，MCD 空间分辨为 5 ~ 7mm FWHM，高能准直成像为 11 ~ 15mm FWHM，PET 的空间分辨为 4 ~ 6mm FWHM，但有人报道过 2.6mm FWHM 的 PET。正电子符合探测的空间分辨从理论上讲是有极限的，它受两个因素限制：一个是正电子的射程，另一个是湮没辐射光子的夹角不是绝对  $180^\circ$ 。正电子的射程取决于正电子的能量。正电子从其产生点到与组织中负电子符合湮没，其最大射程可达 2mm，这 2mm 距离是测不准的。另外，湮没辐射  $\gamma$  光子只是准  $180^\circ$ ，其角度偏差约  $0.5^\circ$ 。角度偏差会造成空间位移偏差，其大小与探头孔半径有关。这个误差也有 2 ~ 2.5mm。因此，正电子断层空间分辨的极限值为 2 ~ 2.5mm。正电子断层的灵敏度用一个 200mm 高，200mm 直径的圆柱模型，内充正电子放射性溶液进行测定，单位为 CPS/ $\mu\text{Ci/ml}$ 。灵敏度与探测器晶体的厚度、探头的数目、环数多少、光收集效率等有关。在双探头的 SPECT-PET 中，晶体厚度是一个重要因素，晶体厚度对 511keV 的光子的空间分辨影响不大，但对灵敏度影响很大。在 MCD 中，SPECT 的晶体厚度加厚到 1/2 英寸或 5/8 英寸。晶体增厚以后对低能光子 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) 固有空间分辨会有一定影响，但对系统空间分辨和灵敏度的影响却非常之少，可以忽略不计。

正电子发射断层的发展方向总体是提高性能，降低造价，推广应用。具体途径有四方

面：①研制和应用新的闪烁晶体。如 LSO, GSO 等，它们的特点是有高的光输出及短的光衰减时间。②新型光转换器件。普通光电倍增管的缺点是体积大，量子效率低，增益稳定性差。新的光转换元件有位置灵敏光电倍增管 PS-PMT，硅光电二极管 PIN，雪崩型光电二极管 APP 等。③前端电子学线路和采集系统的改进。④计算机图像处理。超大规模集成电路的应用可提高图像处理速度。如用一个 16 片的超大规模集成元件构成一个 16 环 PET 系统，反投影时间仅为 27 秒。另一改进是在普通工作站中加快速板，可缩短重建时间 5~10 倍。一些特殊的阵列处理器（如 Transputer）也被采用来提高运算速度。新的 PET 设计方案具有 3 维采集功能。3 维 PET 与 2 维 PET 的主要区别是多环叉符合替代 2 环叉符合。此外，英国等一些国家有的实验室在进行多丝室 PET 的研制和应用。

### 参考文献

- 1 Wagner HN. A brief history of Positron Emission Tomography (Pet). *Seminars in Nuclear Medicine*, 1998; 28: 213 - 230
- 2 Links JM. Advances in nuclear medicine instrumentation: considerations in the design and selection of an imaging system. *Eur J Nuc Med* 1998; 25: 1453 - 1466
- 3 Budinger TF. PET instrumentation: what are the limits? *Seminars in Nucl Med* 1998; 28: 247 - 267
- 4 Patton JA, Turkington TC. Coincidence imaging with a dual-head scintillation camera. *J Nucl Med* 1999; 40: 423 - 441

(陈盛祖)

## 4.2 核医学图像处理新技术的研究

### 1. 引言

核医学是一门利用放射性核素诊断和治疗疾病的学科，放射性核素显像是一种以脏器内、外或脏器与病变之间的显像剂放射性浓度差别为基础的脏器或病变显像方式。自从 1979 年第一台实用的单光子发射型计算机断层照相机 (single photon emission computed tomography, SPECT) 成功，正电子发射型计算机断层 (positron emission computed tomography, PET) 也相继成功，开始了放射性核素断层显像的时代，经过 20 年的技术发展和经验积累，成为心、脑、全身血流和功能显像不可缺少的重要方法。PET 成为当今在分子水平上利用影像技术研究人体与心脑代谢、受体功能的最先进的手段，核医学已进入分子核医学 (molecular nuclear medicine) 时代。

放射性核素断层显像用特殊的显像装置在体外自动采集众多体位和方向的平面影像数据，再由计算机重建成为各种断层影像，如横断层影像 (transaxial image)、冠状断层影像 (coronal image) 和矢状断层影像 (sagittal image) 等。断层影像在一定程度上避免了放射性的重叠，能比较正确地显示脏器内放射性分布的真实情况，有助于发现深部结构的放射性分布异常，检出较小的病变，也适合进行较为精确的定量分析，是研究脏器局部血流量和代谢率必不可少的方法。放射性核素断层显像所采集的信号是由体内的放射性核素发射出来的射线和探测器相互作用时产生的，故称作发射型计算机断层术 (emission tomography, ECT)，以区别于 X 线 CT 透射性计算机断层术 (transmission tomography, TCT)。放射性核素断层显像具有



以下几个特点：

(1) 它是一种有较高特异性的功能显像和分子显像，除显示形态结构外，它主要是提供有关脏器的病理和分子水平的信息，与 X 线 CT、核磁共振显像 (nuclear magnetic resonance imaging, MRI) 和超声成像检查等相比较，这一特点十分突出和重要；

(2) 放射性核素断层显像具有多种动态显像方式，使脏器与病变的血流和功能情况得以动态而定量地显示，给出多种功能参数，与静态显像配合常能提供疾病更为早期的信息；

(3) 因受到体内放射性活度和核医学显像仪器较低的空间分辨率的限制，核医学影像的分辨率较差，影响对细微结构的显示和病变的定位精确性。为此，核医学成像往往要和别的影像技术在配准的基础上进行融合，以便获得更为全面的信息，提高对疾病作出早期诊断的准确信息。

利用放射性核素断层显像设备 (SPECT、PET) 和其它医学影像设备 (CT、MRI 等) 可对威胁人类健康和生命的主要疾病，如心脑血管疾病、肿瘤等进行无损的断层成像诊断。对放射性核素断层显像设备所提供的图像数据进行图像处理是医学影像学的重要方面，经过处理后的图像更有利于对病变的无损诊断、治疗决策、疗效判断和预后处理，可为我国心脑血管疾病与肿瘤的研究和临床诊断提供技术服务，提高临床诊断的量化及自动化水平。

核医学图像包含丰富的病人信息，而核医学图像处理是核物理、计算机科学与临床医学相结合的一门新兴边缘学科。近年来对核医学图像处理新技术的研究发展迅速，已成为医学影像研究领域一个非常重要的分支，这是因为现代计算机技术的迅速发展和临床上对医学图像处理技术的要求日益增加，譬如通过对核医学断层重建图像数据的处理和定量分析提供临床定量诊断手段，可代替或辅助现行的人工肉眼阅片诊断模式；不同模态图像之间的融合可提供互补的图像信息等。

国外在核医学影像研究领域中已广泛利用计算机和医学图像处理技术提供强大的技术服务，有些已形成商业化软件产品。但由于存在计算机兼容性和图像数据格式转换等问题，其通用性和成熟性还存在一定的问题。国内在此领域的研究尚处于起步阶段，缺乏系统性。国内现已有三百多台 SPECT 和十余台 PET 在各大医院投入使用，其临床应用也将越来越广泛。因此，在国内亟待开展核医学图像处理新技术的研究工作。通过跨学科、多学科的协作研究，可以提高我国核医学的总体水平，缩小同国外在此领域中的差距，为人体心脑功能和病变的研究及肿瘤的诊断提供服务。并通过开发通用型软件产品，提高我国核医学研究和临床诊断的水平，更好地使用国内现有的核医学影像设备，节约外汇，造福于心脑血管疾病及肿瘤患者。

## 2. 核医学断层图像的重建

### (1) 引言

随着先进的核医学断层影像设备的广泛应用和计算机技术的迅速发展，图像重建 (image reconstruction) 方法的研究越来越受到人们的重视。特别是对能压抑噪声和提高空间分辨率的图像重建快速算法的研究是目前核医学图像重建的热门课题。这里主要介绍核医学断层图像重建的基本原理与基本方法，并简述其研究与应用现状。此外，对 PET 的三维重建也做一些简介。

先进的核医学断层扫描诊断设备 ECT 包括 SPECT 和 PET，克服了以往传统二维成像系统如  $\gamma$  相机 (planar scintillation camera) 所不可避免的组织重叠显影的问题，可显示人体内部血

流或代谢的三维分布信息，已广泛用于人体内部组织 (in vivo) 的无损诊断，其空间分辨率可分别达到 8~11mm 和 3~5mm。此外，利用双探头 SPECT 仪，采用符合探测成像技术 (molecular coincident detection, MCD) 进行 PET 成像已开始进入临床应用，为核医学影像诊断提供了新的技术手段。该种仪器的空间分辨半高宽 FWHM 达到 5~7mm。放射医学 TCT 反映人体组织的结构信息，而 ECT 则主要反映功能信息。ECT 是根据人体内放射性示踪剂 (tracer) 的强度浓度分布，经旋转采样和图像重建进行三维显影。

为简述图像重建的原理，考虑一个二维切面的成像，如图 2.1 所示。一维探测器阵列在一个固定时间内采集平行入射的射线流，得该二维物体对应于  $\theta$  方向的一个一维投影分布。测量值  $P(y, \theta)$  代表该投影线上的被测物理量分布  $f(x, y)$  之和 (积分)， $y$  反映了入射射线打在探测器阵列上的横向位置。显然，某一个投影值给不出该投影线上各物体点的前后关系，为此需要围绕该二维物体的不同角度的投影分布测量值，即关于物体的一个投影集合，这可以通过旋转采样，即绕物体将探测器旋转或等效旋转不同角度而获得。利用计算机处理这些投影数据可求解出该二维切片的待测物理量分布，这个过程就是图像重建。可以证明，知道了某个断层的所有观测角的一维投影，就能严格计算出该断层的真实分布，即断层图像。将重建出的诸断层顺次组合在一起就得到了三维图像，利用计算机可显示其各个剖面的切片。在图 2.1 所示之简化模型中，我们采用了平行束假设，即某一角度的入射线都是彼此平行的。实际上，通过套装准直器 (SPECT) 或采用电子准直技术 (PET)，进行各种校正等手段，可获得近似的平行束投影数据。对 ECT 平行束投影来说，观测角差 180 度的投影方向相重合，同一条投影线上放射性之和与求和方向无关，即投影值相等，所以，平行束投影采样只要围绕人体采集 180 度范围内数据就足够了。但在 SPECT 中若考虑人体组织对射线有衰减 (attenuation) 效应并进行精确的衰减和散射校正，常常要采集 360 度范围内的数据。

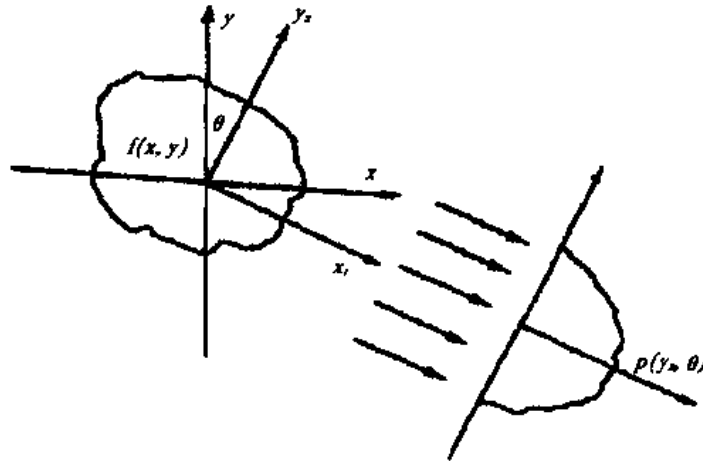


图 2.1 一个断层的投影数据的采集示意图。 $(x, y)$  是二维物体空间的坐标， $(x_r, y_r)$  是与探测器同步旋转的坐标系。

以上所述逐个断层分别进行重建的方法为传统的二维重建，其重建方法大致可分为两大类：解析 (变换) 法和代数 (迭代) 法，其中解析法中的滤波反投影法作为传统的重建方法已广泛应用于各种断层扫描仪，而快速迭代算法作为可选方法也在新型的核医学断层扫描仪中使用。随着三维 PET 的使用和计算机技术的发展，PET 三维重建技术也获得了很大的发展，它能更有效地利用 PET 符合计数所采集到的数目巨大的投影数据 (所谓过剩数据)。现

已发展了多种多样的三维重建算法,有些也是从二维方法发展而来的。三维 PET 可数倍地(3~5倍)提高探测灵敏度,但同时出现了更为严重的散射和偶然符合所引起的伪影的影响,对数据处理的要求也提高了,故三维重建往往需要高性能的计算机。

## (2) 解析法图像重建

解析法是以中心切片定理(central slice theorem)为理论基础的求逆过程。根据具体计算过程不同,又可分为滤波反投影法(filtered back-projection, FBP),反投影滤波法(back-projection filtered, BPF)或 $\rho$ 滤波法( $\rho$ -filtered layergram),卷积反投影法(convolution-back-projection)等算法。从严格的数学理论可以证明,在无穷取样的极限条件下,这些方法是完全相同的,都能给出断层图像的严格解。其中 FBP 中的滤波是一维的,因运算速度快而为大多数 X-CT, SPECT 和 PET 系统所采用。

FBP 滤波反投影法首先在频率空间对  $P(y_r, \theta)$  进行滤波,得滤波后的投影数据

$$P_f(y_r, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} |v_{y_r}| W(v_{y_r}) P(v_{y_r}, \theta) e^{2\pi i v_{y_r} y_r} dv_{y_r} \quad 2-1$$

其中

$$P(v_{y_r}, \theta) = \mathcal{F}_D(P(y_r, \theta)) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(y_r, \theta) e^{-2\pi i v_{y_r} y_r} dy_r \quad 2-2$$

是投影数据  $P(y_r, \theta)$  的一维傅立叶变换,变量  $v_{y_r}$  是与坐标  $y_r$  对应的频率坐标,式中因子  $|v_{y_r}|$  被称为斜坡函数或叫 Ramp 滤波(Ramp function, or Ramp filter),而  $W(v_{y_r})$  是窗函数,用于控制噪声,窗函数的形状权衡着统计噪声和空间分辨。窗函数与斜坡函数的乘积形成滤波器。当  $W(v_{y_r})$  取为常数1的情况下,即对高频信号不作抑制,空间分辨最好,但所重建的图像不平滑,易产生振荡。反之,过多压抑高频成分的低通窗函数会造成重建图像的模糊,故在变换法中低噪声和高分辨对滤波器的要求是矛盾的,需折衷选择。特别是在核医学中,绝大多数有用的图像信号是低频的,高频成分很少,而噪声信号则均匀地分布在所有频道上。因而针对具体情况选择一个合适的低通窗函数是十分必要的。例如一个典型的常用窗函数是 General Hamming 窗,其定义如下,

$$W(v) = \begin{cases} \alpha + (1 - \alpha) \cos \pi v / v_{\max} & \text{当 } |v| \leq |v_{\max}| \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad 2-3$$

$v_{\max} = 0.5/\Delta$ ,  $\Delta$  为采样间隔。常数  $\alpha = 0.5$  (Hanning 窗),  $\alpha = 0.54$  (Hamming 窗)时的形状示于图 2.2,并同其他滤波器对比。此外还有旨在增强边缘和改善图像空间分辨率的滤波器,如 Metz 和 Wiener 滤波器等。各种滤波器都带有可调参数,可根据具体情况而取不同的值。滤波器的选取标准是既抑制低频本底和低频噪声,又尽可能地保留靶值(有用信息)以提高信噪比。临床中的视觉经验也是决定滤波参数的重要因素。

下一步对滤波后的投影  $P_f(y_r, \theta)$  进行反投影(反求和),即对角度  $\theta$  积分。所谓反投影(back-projection),就是对物体中任意一点  $(x, y)$ ,将所有经过该点的投影  $P_f(y_r, \theta)$  累加起来的运算,也就是将各投影值均匀(或加权)分配给投影线经过的每一个像素的运算:

$$\hat{f}(x, y) = \int_0^\pi P_f(y_r, \theta) d\theta \quad 2-4$$

$\hat{f}(x, y)$  即为重建后的图像。反投影滤波法 BPF 与 FBP 类似,也是在频率空间进行滤波,而卷积滤波法的滤波是在几何空间而不是傅立叶空间进行,由下式表示

$$\hat{f}(x, y) = \int_0^\pi (P(y, \theta) \times h(y, \theta)) d\theta$$

2-5

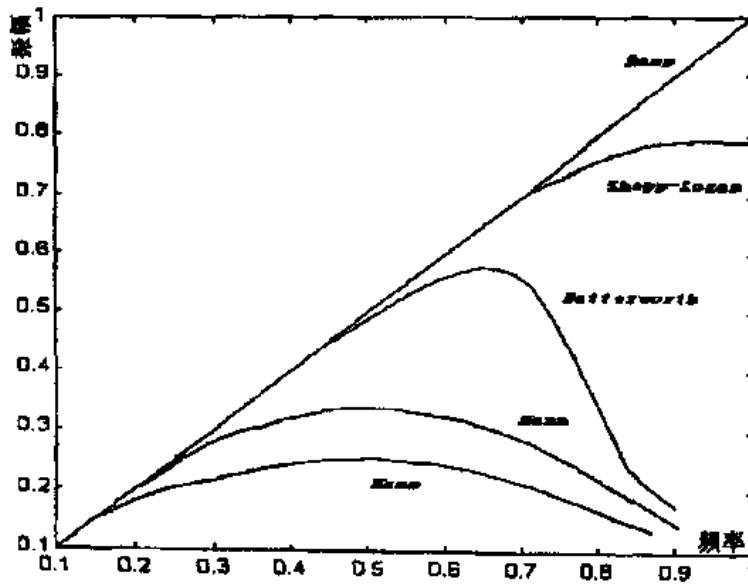


图 2.2 常用滤波器对比示意图

其中

$$h(x) = \mathcal{F}_{1D}^{-1}(W(v)|v|) \quad 2-6$$

根据  $W(v)$  不同,  $h(x)$  的分立形式有以下几种计算公式: RL (Ramachandran - Lakshminarayanan) 滤波器

$$\begin{aligned} h^{RL}(x_i) &= \pi v_{\max}^2, & i = 0 \\ &= -\frac{4v_{\max}^2}{\pi i^2}, & i = \pm 1, \pm 3, \pm 5, \dots \\ &= 0, & i = \pm 2, \pm 4, \pm 6, \dots \end{aligned} \quad 2-7$$

( $x_i = i\Delta$ ) 它对应于频域空间中的锐截止的 Ramp 滤波。Shepp-Logan 滤波器是在 RL 滤波器之上附加了一个  $\sin c(v/2v_{\max})$  旁瓣抑制滤波器, 其空域中离散形式为:

$$h^{SL}(x_i) = \frac{-8v_{\max}^2}{\pi} \left[ \frac{1}{4i^2 - 1} \right], i = 0, \pm 1, \pm 2, \dots \quad 2-8$$

SL 滤波器的清晰程度不如 RL 滤波器, 但对噪声有较强的压抑能力。在重建方法学的研究中常常用 Ramp 滤波, 为的是进行不同重建方法之间空间分辨率的相互对比。

解析法的优点是速度快, 可用于临床实时断层重建。但当测量噪声较大或采样不充分时, 这类算法的成像效果不甚理想, 尤其是在核医学断层图像重建中对小尺寸源的成像效果差 (即所谓偏体积效应), 且难以在重建中引入各种校正和约束, 如衰减校正等。故在某些成像条件下, 代数迭代重建方法更具优越性。

### (3) 代数法图像重建

迭代法是从一个假设的初始图像出发, 采用迭代的方法, 将理论投影值同实测投影值进行比较, 在某种最优化准则指导下寻找最优解, 该类方法最大优点之一是可以根据具体成像条件引入与空间几何有关的或与测量值大小有关的约束和条件因子, 如可进行对空间分辨不均匀性的校正, 散射衰减校正, 物体几何形状约束, 平滑性约束等控制迭代的操作。在某些场合下, 比如在相对欠采样、低计数的核医学成像中可发挥其高分辨的优势。文献中常见的几种迭代

法有代数重建技术(algebraic reconstruction technique, ART)、同时迭代技术(simultaneous iterative reconstruction technique, SIRT)、共轭梯度法(conjugate gradient method, CGM)、加权最小平方法(weighted-least square, WLS, iterative least-square technique, ILST)、最大似然法(maximum likelihood expectation-maximization, EM-ML)等,以及上述各种算法的改进型等。

为便于理解,我们首先阐述图像采样与处理时的离散化分析过程。图像数字化是把图像分割为若干尺度相同的小方块:像素(pixel)。它们按行、列排列成一帧图像。核医学断层成像的特征是低分辨、高噪声。由于病人所用的放射性药物量有限以及数据采集时间不能太长,一帧图像包含的光子总计数有限。若使用过大的图像矩阵,每个像素的有效计数很少,统计涨落将很严重,图像的信号/噪声比变差。有时为了更好地显示断层图像,采用图像插值放大、平滑等手段,但这并不能从本质上提高图像的分辨率。由于X光显影设备使用的光子强度比核医学大将近100倍,相对统计误差小得多,所以TCT可获得比SPECT好得多的空间分辨率。一维探测器探测到的投影值分布也不是连续分布,而是一系列数据点,其间距称为直线采样间距,也称为一个探测像素大小(detector pixel or detector bin)。同样,观测角度也不是连续变化的,系统只能从数目有限的角度上获取投影数据,角度间隔应该提供和直线采样间距近似的环绕人体的采样密度。如果采样空间的直径为 $L$ ,直线采样间距为 $d$ ,则横向采样个数为 $N_x = L/d$ ,在180度内应该大约有 $N_\theta = \pi D/2d$ 个观测角采样。理论上讲,直线采样和角度采样必须完备,否则重建的断层图像会发生形状失真和伪影。例如一维采样理论告诉我们,要复原一个含有最高空间频率成分为 $\omega_{\max}$ 的信号,必需的直线采样间距 $d \leq 1/2\omega_{\max}$ ,否则将会因为采样不充分而产生混迭(aliasing)失真。实际临床采样间距大于理论极限,仍能获得较好质量的重建图像。比如在SPECT中,由于准直器有一定的视场,起到一定的低通预滤波作用,相邻道上的 $\gamma$ 光子计数有相当大的一部分来自同一位置上的放射源,若 $d$ 取得过小,则相邻采样单元的计数率不再是相互独立的,但若 $d$ 取得过大,则探测器得到的总信息量将受到损失。如果用FWHM来表示探头的横向分辨率,则通常取采样间距为 $d = FWHM/2$ 或 $d \leq FWHM/3$ 。

由图2.1知投影数据的离散形式和表达为

$$d(n, m) = \sum_{i,j} f(i, j) P(n, m, i, j) \text{ 或 } d(\alpha) = \sum_{\beta} f(\beta) P(\alpha, \beta) \quad 2-9$$

$(i, j)$ 或 $\beta$ 为像素指标, $f(i, j)$ 为该射线所代表的放射性(强)浓度之大小, $(n, m)$ 或 $\alpha$ 为探测器空间指标, $d(n, m)$ 为在观测角为 $\theta_n$ 时以平行束方式落入第 $m$ 个探测单元(bin)的投影光子数, $P(n, m, i, j)$ 为第 $(i, j)$ 像素在观测角为 $\theta_n$ 时落入第 $m$ 个探测单元的几率,是已知的。(2-9)式也叫成像方程(imaging equation)。求解成像方程就是由 $d$ 反算出 $f$ 。当方程个数很多时,如多于 $30 \times 30$ 个,从算法上很难实现严格求解(如用逆矩阵法)。事实上,由于实际测量总是有误差的,此时由(2-9)式给出的线性方程组是矛盾的和严重病态的,任何严格求解的企图都将归于失败,纵使方程的个数多于未知数个数。然而,即使在高度欠定情况下,求出一个近似解,即在某种意义下的“最佳解”,却是可以实现的。为此,人们针对这种巨大数目的线性方程组的求解(即图像重建)提出了多种多样的近似的、实用的迭代求解方法。

迭代求解方法的基本过程是:

- ①假定一初始图像 $f^{(0)}$ ;
- ②计算该图像投影 $\hat{d}$ ;
- ③同测量投影值 $d$ 对比;
- ④计算校正系数并更新 $f$ 值;

⑤满足停步规则时，迭代中止；

⑥由新的  $f$  作为  $f^{(0)}$  从②重新开始。

其中实现对比的方法有多种，施加校正系数的方法也有多种，这与迭代进行的方向有关，该方向有时以优化函数的极值方向来体现。

代数重建技术早于 70 年代即为人们提出，其基本原理为：在一次迭代过程中，图像投影中的每一个都被访问一次，每次访问，可得到相关像素的一次校正，其中第  $\beta$  个像素对应的校正系数为：

$$\epsilon_{\alpha\beta}^l = P(\alpha, \beta)(d(\alpha) - \hat{d}(\alpha)) / \sum_{\beta} P^2(\alpha, \beta) \quad 2-10$$

式中  $l$  表示迭代序号， $\hat{d}(\alpha)$  是由当前图像按(2-9)计算所得到的图像投影的当前值。经第  $\alpha$  号投影校正后的第  $\beta$  个像素之值为：

$$f_{\alpha-}^l(\beta) = f_{\alpha-}^{l-1}(\beta) + \epsilon_{\alpha\beta}^l \quad 2-11$$

$f_{\alpha-}^{l-1}(\beta)$  是上一次校正后的值。全部投影访问之后，迭代序号  $l$  就增加 1。代替上述加法校正，可用相乘校正法：

$$f_{\alpha-}^l(\beta) = f_{\alpha-}^{l-1}(\beta) (d(\alpha) / \hat{d}(\alpha)) \quad 2-12$$

其优点是，一旦某一像素被置零，它就永远为零，如此可使最初的物体轮廓得以保持。ART 有时也称为逐线(ray-by-ray)重建法。目前，ART 的各种改进也已为人们广为研究。

迭代二乘技术是基于最小二乘意义下使理论投影值  $\hat{d}(\alpha)$  与真实测量投影值之差为最小：

$$\sum_{\alpha} \frac{(d(\alpha) - \hat{d}(\alpha))^2}{\sigma_{\alpha}^2} = \min \quad 2-13$$

$\sigma_{\alpha}$  与第  $\alpha$  个投影的测量误差有关，第  $\beta$  个像素校正系数为：

$$\Delta f^l(\beta) = \frac{\sum_{\alpha=1}^A P(\alpha, \beta)(d(\alpha) - \sum_{\beta=1}^B P(\alpha, \beta)f^l(\beta)) / \sigma_{\alpha}^2}{\sum_{\alpha'=1}^A P(\alpha, \alpha') / \sigma_{\alpha'}^2} \quad 2-14$$

迭代后图像：

$$f^{l+1}(\beta) = f^l(\beta) + \delta \Delta f^l(\beta) \quad 2-15$$

为防止振荡发散，引用了一个乘型阻尼系数或松弛因子  $\delta$ 。

最大似然重建法的计算公式为：

$$f^{(k)}(i, j) = \frac{f^{(k-1)}(i, j)}{\sum_{n,m} p(n, m, i, j)} \sum_{n,m} \frac{p(n, m, i, j) d(n, m)}{\sum_{i',j'} p(n, m, i', j') f^{(k-1)}(i', j')} \quad 2-16$$

这种方法旨在寻找与测量的投影数据具有最大似然性 (ML) 的估计解，其迭代过程是由最大期望值算法 (EM) 来实现的。由于是以统计规律为基础，ML-EM 重建法具有很好的抗噪声能力，尤其是在处理统计性差的数据时，更能显示出它相对于解析法的优越性。

目前，迭代法的缺点主要是：

①收敛慢，运算时间长，

②重建图像会随着迭代次数的增加而趋于“老化”甚至发散，出现“硬边”现象和“checkerboard”效应等高频伪影。

为加快收敛，人们提出许多方法。例如，引入超松弛 (over-relaxation) 因子的重建算法，该方法试图加大迭代的“步长”以加快收敛。有序子集法 (ordered subset technique) 也是一种有发展前景的快速重建算法，该法将投影分解为  $n$  个子集合，依次用各子集合投

影数据修正初始图像，每一个子集合修正后的图像作为下一个子集合修正重建图像时的初始图像，这样，收敛速度可近似提高  $n$  倍，这也相当于让每次迭代快一点。其中有序子集最大期望值方法 (Ordered Subsets Expectation Maximization, OS-EM) 已在新一代 PET 和 SPECT 中得到应用。该重建算法具有较高图像质量和较快的计算速度，其各种改进型方案也在为人们广泛研究。Schmidlin 等将诸多代数迭代方法归纳为二个可调参数 (超松弛因子与子集阶数) 的统一形式，给出超松弛因子法和有序子集合法能够加速收敛的机制及两者的等价关系，即迭代步长大一点与迭代步进快一点之间的关系，同时还提出了一种逐次优化的超松弛因子重建法。该方法在每次迭代中采用不同的最佳超松弛因子，从而进一步提高了运算速度。

为消除重建图像中的高频伪影，人们引入停步规则、加入平滑约束条件和引入多目标优化等。对迭代过程中图像值范围施加简单约束亦可明显改进重建图像的质量。常用的简单约束为  $f(\beta) \geq 0$ ，也就是说，当算得的  $f(\beta)$  小于零时，马上令其为零。还可以引入上限约束： $f(\beta) < f_{\max}$ ， $f_{\max}$  为一常数。一种基于天文学中的直接解调成像技术的代数迭代图像重建方法则采用变化的下限约束，获得了高空间分辨和低噪声的重建图像，并具有较快的收敛速度，有可能用于点状肿瘤的早期诊断。与传统的先验性常数约束不同，该方法所用的下限约束是由一种非线性拟合技巧从观测的投影数据中求解得出。上述约束条件也被用在最大似然法中，结果压抑了噪声，同时保持了最大似然法较高的空间分辨率。

#### (4) PET 三维重建

近年来，新型 PET 都带有三维采集模式，利用先进的计算机技术和三维重建技术可以更加充分地利用投影数据，有利于减少测量时间和进行动态成像。

二维 PET 就是采用二维的数据采集模式，如图 2.3 所示。探测环之间有挡板 (septa)，只允许接受同一环 (平面) 以及相邻环之间的符合计数 (即投影数据)。假设环的个数为  $N$ ，那么经二维图像重建可产生  $(2N-1)$  个断层图像，每一断层都对应一个从  $0$  到  $180^\circ$  的完整的角采样集合。

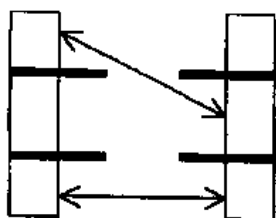


图 2.3 (a) PET 的二维采集模式

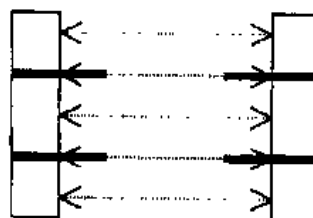


图 2.3 (b) PET 的二维重建

而三维 PET 是指其投影数据采集是三维模式，见图 2.4 (a)。由于去除了挡板 (挡板向里回缩)，可接受任意角度范围内的符合事例，投影计数率可提高  $5 \sim 8$  倍，因而有助于降低统计噪声，并尽可能地减少被试所受的辐射剂量。由于投影数据量巨增和三维重建算法的复杂性，三维重建对计算机的计算速度和存储能力要求很高。

三维投影数据的特点是数据过剩和空间异性。由前可知，二维 PET 的投影数据对图像重建是足够的、完整的。而在三维采集时包括了更多的“多余”数据 (倾斜的环间投影数据)，这些“多余”数据的空间异性是由于倾斜的环间投影会超出探测范围，因而给出不完整的投影数据集。在三维 PET 重建的解析法中也有三维中心切片定理，可将二维情形的

滤波反投影法 (FBP) 直接推广到三维情形, 但是从理论上讲其滤波函数不再是唯一的 (在二维 PET 中有唯一的理想的滤波因子, 即 Ramp 函数), 加上数据过剩和几何结构的特殊性, 滤波函数的寻找就变得很复杂, 这方面的研究已很多, 其中为克服过剩数据的不完整性, 人们提出了再投影 (re-projection) 或前投影 (forward projection) 的技术等。

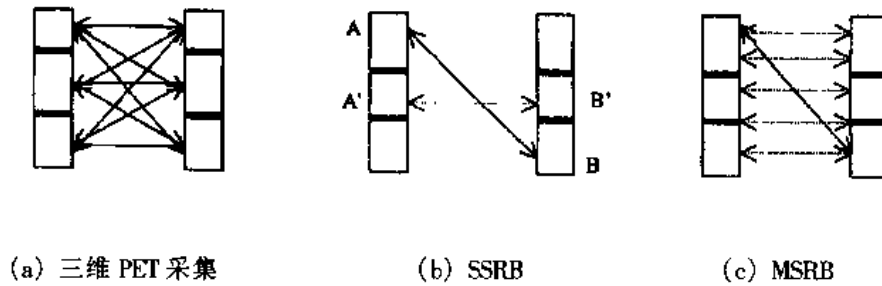


图 2.4

近年来提出的几种基于重组 (re-binning) 技术的近似算法, 由于运算快和对内存要求不高, 得到了迅速的推广和应用。它们是单层重组 (single slice re-binning, SSRB), 多层重组 (multi-slice re-binning, MSRB) 和傅立叶重组 (Fourier re-binning, FORB)。重组的目的是将三维重建问题简化为传统的二维重建问题。其中 SSRB 的工作原理见图 2.4 (b)。SSRB 忽略了投影线与横断面间的夹角, 即将投影线 AB 折算为位于 AB 中间某一平面内的投影线 A'B'。将所有的投影线都做如此处理, 就将一个三维数据组 ( $N^2$  个正弦直方图) 转化为一组二维数据组 ( $2N-1$  个正弦直方图)。这种算法很快, 可实现在线重组。MSRB 是将斜投影线均匀地“投影”到所有与该线相交的二维断层平面上, 见 2.4 (c), 而 FORB 重组是在傅立叶频率空间依据频率-距离关系来进行的。

### 3. 心肌核素断层显像定量分析方法

#### 3.1 心肌放射性核素断层显像的基本原理

##### 3.1.1 SPECT 心肌灌注显像的基本原理

心肌细胞对某些放射性阳离子或标记化合物有选择性摄取能力, 因而可使心肌显影。心肌每个部位聚集放射性的多少与该部位冠状动脉灌注血流量正相关, 因此称作心肌灌注显像。如局部心肌缺血、细胞坏死或瘢痕形成可表现为放射性减低或缺损。由于冠状动脉的储备能力和侧支循环的建立, 在静息 (rest) 状态下心肌灌注显像可无异常表现。当患者进行运动负荷 (stress) 时, 心脏增加作功, 以增加全身血流量和运送足够的能源物质和氧, 并加速清除代谢产物。此时正常冠状动脉能自行扩张, 血流量增加 3~5 倍。然而已有病变的狭窄冠状动脉不能相应地增加其血流量, 以致该供血区心肌缺血, 此时在心肌灌注显像上该区域出现局限性放射性减低区。

SPECT 心肌灌注常用的显像剂有  $^{201}\text{Tl}$  和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记化合物。由于  $^{201}\text{Tl}$  供显像用的特征 X 线能量偏低 (69~83keV), 在组织内衰减较明显, 肾脏所受辐射剂量较大, 这些是其缺点。目前国内常用的为  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈 (Technetium-99m-sestamibi,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI)。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 的优点是  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  物理性能好,  $\gamma$  射线的能量 140keV 适合  $\gamma$  照相机系统; 物理半衰期短、纯  $\gamma$  射线, 病人所接受的辐射剂量较低, 故可用较大活度, 因而信息量大, 心肌影像质量高; 由于所用活度高, 可在运动负荷或静息心肌显像的同时, 进行运动或静息首次通过法测定左心功能并可显示室壁运动。另外, 还可用于门控 SPECT 心肌灌注, 对左心室 (left ven-



tricle, LV) 功能进行定量计算。

### 3.1.2 PET 心肌葡萄糖代谢显像的基本原理

$^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖(FDG)是被广泛地用于 PET 显像估价心肌的葡萄糖代谢的显像剂。静脉注射后,FDG 在异位酶的催化下磷酸化为 6-磷酸-FDG。由于 6-磷酸-FDG 不是糖酵解的产物,它不参与进一步的代谢,因而停留在心肌细胞内。FDG PET 显像通常在静脉注射 370~555MBq(5~10mCi) $^{18}\text{F}$ -FDG 后 30~40min 开始。FDG 的心肌摄取为静脉注射的 1%~4%。

### 3.2 心肌核素断层显像定量分析方法的发展现状

心肌灌注单光子发射断层显像(SPECT)广泛应用于心血管疾病的临床诊断。通过直接观察断层图像的定性分析方法仍然是目前图像解释的主要手段,通过观察断层图像,可以分析产生图像异常的原因,包括生理、病理及人为的因素。用肉眼阅片,需分析短轴、水平长轴及垂直长轴三个方向的数十张断层图像,并且要逐个比较运动与延迟或静息图像,这需要时间和经验,同时,该方法难以排除不同观察者之间判断标准和经验的不同所造成的诊断差异。近年来陆续提出了用计算机对心肌断层影像进行定量分析的方法,心肌断层影像的定量分析可以增加诊断的客观性和标准化。与传统的定性分析方法相比较,在诊断冠心病的灵敏度和特异性上都有一定程度的提高并可直观地显示病变心肌的位置、范围。同有经验的医生的定性分析结果亦较好地相关。

目前,心肌核素断层显像最常用的定量分析方法是极坐标靶心图(polar-map)法,该方法建立在圆周剖面分析法(circumference profile analysis)的基础上。例如,对于一幅短轴断层图像,可用自动或手工方法确定其中心及心肌内外膜,以此中心为圆点向外做 36 个等角间距的矢径( $\Delta\theta = 10^\circ$ ),将心肌划分为 36 个扇区(采样),以某一扇区心肌内放射性相对计数最大值为该区采样值,这样作出的采样值关于采样点(角度)的散点函数图即为最大计数圆周剖面曲线。最原始的靶心图仅由短轴断层图像形成。对于短轴的每一层面,用其圆周剖面曲线上诸采样值对一固定厚度之圆环上相应节断进行赋值,形成靶心图中的一环,将从心尖到心底的诸短轴断层图像取样对应的圆环从里向外套在一起形成的二维图即为靶心图。从该图上可清晰地看出左心室心肌的放射性三维分布。选择罹病率 $\leq 5\%$ 或血管造影正常的对照组形成正常值靶心图,患者的原始靶心图与正常值靶心图进行比较,选择适当的标准差倍数(一般为 2 或 2.5 倍的标准偏差),当病人靶心图某区域同相应正常均值的偏差大于上述标准差数时,以黑色标注该区域,形成变黑靶心图。变黑靶心图上出现的黑色区域反映心肌缺血或缺损的位置和大小,还可通过运动靶心图与延迟(delay)/静息靶心图之对比,对心肌病变的类型(梗死或缺血)作出判断。

上述靶心图定量分析方法中心尖取样受部分容积效应(partial volume effect)影响很大。为克服部分容积效应的影响,人们作出了多种尝试,有人提出用长轴断层对心尖进行采样,其它部分采用有明显心腔的短轴断层来制作靶心图。如图 3.1 所示,由长轴切片,取心尖到心底全长的前 20%处的长轴位置为中心,以  $60^\circ \sim 120^\circ$  区间对心尖取样。这种方法可部分地消除部分容积效应的影响,对心尖的显示更合理些。

为了进一步克服部分容积效应的影响,最近 Garcia 等人提出了“半球加圆柱”心肌模型的靶心图定量分析方案。

Garcia 等提出的这种二合一采样的靶心图定量分析方案全部使用短轴切片,因为全体短轴切片的集合反映了心肌的放射性分布的三维结构。首先确定心肌内膜,其心尖部分用半球来表示,其余部分用圆柱来表示。在球坐标下对心尖重新采样,心肌其余部分用柱坐标进行

采样，如图 3.2 所示。

这种采样方案保证心尖采样时矢径垂直于心肌（膜）表面，从而克服了部分容积效应影响。当心内膜深度（心尖内膜最远点到球心的距离）等于球心所在位置的短轴切片的内膜半径时，可确定半球的球心在长轴上的位置坐标。以此球心为原点对心尖采样，例如在图 3.2 中，取纬度采样间距  $\Delta\varphi = 22.5^\circ$ ，心尖半球被划分为四个圆形（环）区，由此四个圆形（环）采样的最大值圆周剖面曲线构成靶心图的内四环。心肌圆柱部分采样就是从心尖半球以上到心底的短轴切片。例如可取 8 个圆柱短轴取样，圆周剖面曲线采样取为  $\Delta\theta = 18^\circ$ ，即 20 个采样点。这样，整个心肌被采样（划分）为： $(4 + 8) 360/18 = 240$  个节段，或将几个节段合并为一个小区。靶心图为 12 环。取所有节段（小区）中的放射性计数最大者为 1（归一化）。可用此格式建立正常值。若圆柱部分采样层数多于 8 层，则都内插为 8 层，也可用其它采样格式制做靶心图。

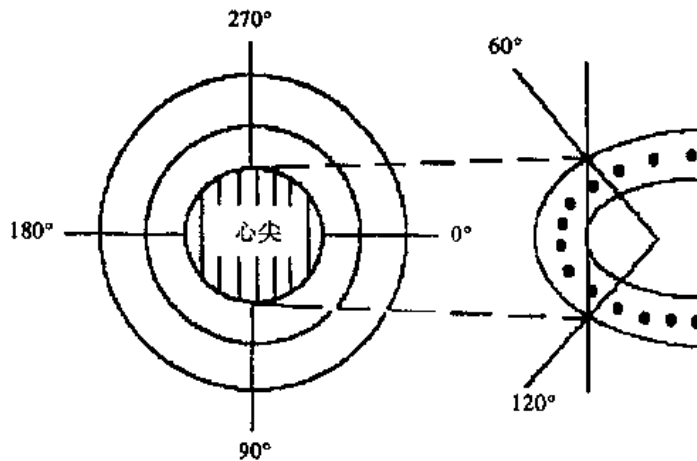


图 3.1 由短轴及垂直长轴联合形成靶心图

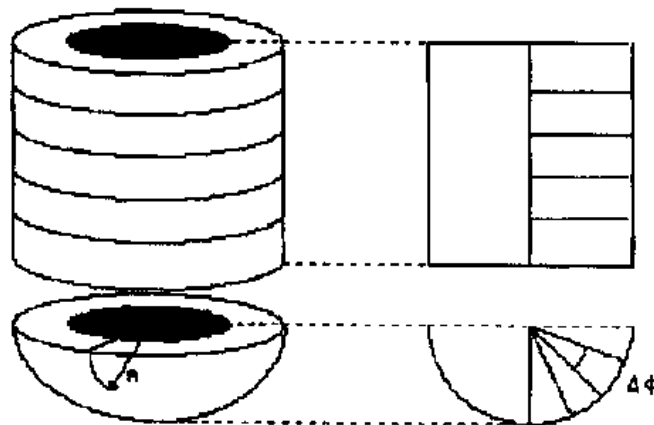


图 3.2 心肌“半球加圆柱”模型示意图

在做诸环最大值圆周剖面曲线时，可记录最大值采样的空间位置，这些位置坐标可以用于进一步的心肌三维显示和其它定量计算。

心肌“半球加圆柱”模型的球心确定是个技术上的关键。这需要用到图像处理的一些技术，如、插值放大、平滑、边缘提取、图像分割等，以进行心肌内外膜的分离和确定，并克

服噪声和像素有限大小的影响。若以半球面来拟合心尖内膜，就必须确定含有内膜的第一个起始短轴切片、内膜表面位置、内膜半径等。可借助阈值法或其它方法将上述步骤自动准确地完成。国外已有采用半球加圆柱模型的商用靶心图自动定量分析软件，并成为 SPECT 心肌灌注临床诊断的一个重要部分。

### 3.3 心肌灌注的靶心图定量分析方法

#### 3.3.1 正常值运动靶心图 $ST_{normal}$

靶心图制作方案确定后，用正常对照组进行运动 SPECT 心肌灌注来建立正常值运动靶心图。如 Berman 使用 43 例罹病率  $\leq 5\%$  的正常人，用每个人的运动 (Stress, 缩写为 ST) 短轴断层图像作出一个靶心图，算出整个对照组的靶心图上每一个节段的平均值和标准偏差  $S$ ，于是就得到正常值运动靶心图  $ST_{normal}$ 。类似地可作出静息 (Rest) / 延迟 (Delay) (分别针对  $^{99m}Tc - MIBI$  和  $^{201}Tl$ ) 的正常值靶心图  $RE_{normal}$ 。

目前国外使用的商用正常值数据库都有一定的假阳性报道，这与不同种族、性别、年龄等因素有关，故有人提出针对不同人群使用不同的正常值以提高定量分析的准确性。若能做散射吸收校正，结果更佳。

#### 3.3.2 变黑 (blackout) 运动靶心图

将病人运动靶心图 (ST) 同运动正常值靶心图  $ST_{normal}$  对比，凡低于正常值  $n = 2.5$  倍标准差 ( $S$ ) 的靶心图节段用黑色显示，

$$ST \leq ST_{normal} - n \times S, \quad 3-1$$

于是得到变黑 (blackout) 运动靶心图，在其上可清晰地显示心肌受损 (梗死和缺血) 的位置和大致范围，若连续 3 或 4 个节段变黑，说明该区心肌有病变。计算机可算出缺损节段个数占总节段个数的比例，这一定量指标具有重要的临床意义并可作为长期预后指标，它可避免心底不规则造成的计算误差的影响。

整个心肌区域都用  $n = 2.5$  作为病变判断不尽合理，因为放射性分布和散射吸收影响的分布是不均匀的。为了更精确地判断缺损心肌，人们引入了随区域变化的  $n$  值，即靶心图某节段缺损判据为

$$ST \leq ST_{normal} - n (1, 2, \dots) \times S, \quad 3-2$$

由于病人心脏差异较大，情况复杂，去除心底 (二环) 的心肌区域被分为四大区，如图 3.3 所示。对不同的区，相应  $n$  因子也不同。这四个因子是用有经验专家判断结果同靶心图

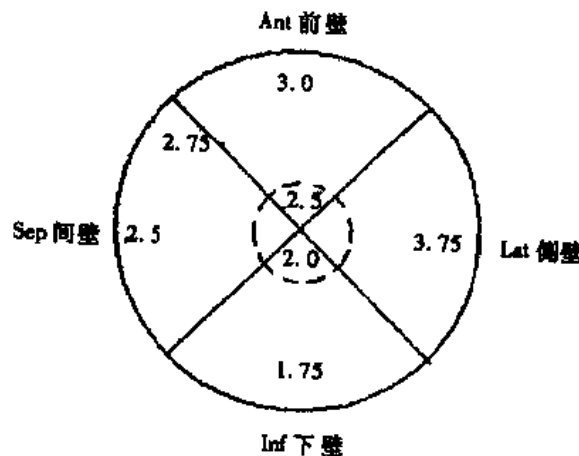


图 3.3 各区不同的标准差数

定量结果的对照，用界值特征曲线 ROC (receiver operating characteristic) 分析求出的最佳值。如图 3.3 求出四个因子分别为 3.0、3.75、2.5、1.75，对其进行平滑处理，给出两大区之中间以及心尖附近的  $n$  值，而心底的  $n$  值由最近值外推得到，这样每一个节段在应用公式 3-2 时都有一个自己的  $n$  值，这样做更合理些。为避免下壁吸收伪影的影响，做定量分析时可不包括下壁区域。

### 3.3.3 灰度 (severity) 运动靶心图

对于不超过正常下限值的节段赋值 1 (白色)，其余赋以灰度值，灰度值正比于偏离正常下限的数值，该图直观地反映了缺损的程度。

### 3.3.4 可逆靶心图 RBE (Reversibility Bull's - Eye)

其构造为：

$$RBE = \text{延迟 (或 } ^{99m}\text{Tc 静息) 靶心图} - ST, \quad 3-3$$

即对比病人 4 小时或折算为 4 小时的延迟显像与运动显像。可建立正常人可逆靶心图  $RBE_{normal}$ ，标准偏差为 RS，若病人 RBE 连续 3 个以上节段出现

$$RBE \geq RBE_{normal} + n \times RS, \quad 3-4$$

即为病人有再分布，可由统计上确定最佳  $n$  值，在有经验的大夫的定性判断为黄金标准的小规模实验组中产生，一般为 2.0~2.5。或者当运动变黑靶心图在延迟或静息靶心图中的变黑区域有大于 15% 以上的减少者，被认为有再分布或心肌可逆性缺血。

### 3.3.5 清除率图 (Washout map)

其构造为：

$$\text{清除率图} = (ST - \text{延迟靶心图}) / ST \%, \quad 3-5$$

为不同时刻计数率之对比，受散射吸收影响较小。它对冠心病 (CAD) 的判断价值尚在研究中。同样可建立正常人的 Washout 靶心图，凡是变黑区域中有的节段对应的 Washout 靶心图数值小于正常均值减去 2.5 倍标准差者，为有再分布。

### 3.3.6 白化 (Whiteout) 靶心图：

引入白化靶心图，反映全体存活心肌 (健康心肌加可逆转的冬眠心肌) 的分布。4~6 小节给出的靶心图方法旨在探测和显示残存的存活心肌。残存的存活心肌的正确估计，对指导临床治疗及判断预后有重要作用。为此还可进行延长延迟时间显像的靶心图并同正常和延迟靶心图对比、静息靶心图同延迟靶心图对比、静息  $^{99m}\text{Tc}$  靶心图同加注辅助药物 (如硝酸甘油，二硝酸异山梨酯等) 显像的靶心图对比等。近年来许多医院采取了用 PET 药物与 SPECT 结合或用 PET 进行心肌梗死与可逆的靶心图定量分析，得到了更为满意结果。

关于靶心图中诸参数的确定 (变黑标准，心肌病变阳性判据) 通常是由在一病人试验组中，取冠状动脉血管造影结果作为标准，由 ROC 曲线或其它统计方法在真阳性率和真阴性率之间做最佳平衡，甚至不同区域采用不同的阳性标准选取最佳参数值。

以上靶心图定量分析方法是相对定量，要求采集时病人体位、机器参数等条件严格保持一致。

## 3.4 靶心图定量分析方法的进一步发展

上述靶心图 (图 3.1) 中，每环有相同的宽度，可清晰直观地显示心肌缺损以及可逆性分布 (再分布) 的位置信息和病灶的大致大小 (占据几个节断或占总节断数的百分比)。但由于这种二维靶心图是将三维心肌变形压缩而来，靶心图上几何面积大小并不正比于真实心肌体积 (或表面积) (每节断对应的心肌体积不相同)，Garcia 称之为距离加权 (distance -

weighted)靶心图。同时又提出了一种体积加权 (volume-weighted)的靶心图,即采用不同厚度的切片来构造靶心图的同心圆环。例对心底切片,其厚度要大些,以保证靶心图上的几何面积正比于心肌的体积,这样可从体积加权靶心图上更清晰直观地看出病变心肌区域的大小。距离靶心图和体积靶心图相结合,可给出病变心肌的一个全面直观的描述。

在靶心图定量方法基础上还可进行心肌的三维与四维显示。即将制作靶心图时记录下来的诸极大值(采样)的位置,经过一个平滑或半球加圆柱拟合,结合门控技术还可给出三维心肌的动画显示,即四维显示。在半球加圆柱靶心图基础上发展了一种用门控舒张末期来确定心肌内外膜的方法,该法也利用了采样极大值位置,此外又进一步引入散射修正,并考虑到心肌厚度约为1cm,从面求出更精确的内外膜表面,可用于心肌容积和门控参数的精确计算。

PET心肌灌注和代谢可更好地显示心肌功能,上述靶心图定量方法也可应用于PET心肌显像。全自动的靶心图定量分析已是SPECT心肌灌注诊断规程的一个重要部分,随着药物的发展、图像处理技术的更新,该定量方法将发挥更大作用。

#### 4. 门控心肌灌注 SPECT 功能参数的定量计算方法

心肌灌注 SPECT 反映了心肌血流灌注状况,是目前无创诊断冠心病的重要方法之一。门控(门电路 ECG-gated)心肌灌注断层显像(GSPECT)有效地改善了心脏搏动所导致的心室图像边界不清,从而提高了灌注显像的有效分辨,同时可提供左心室功能信息,如可定量计算左室整体射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),观察室壁运动和测量室壁增厚率、轴缩短率等参数。灌注分析和功能分析的结合可更多地获取病人信息,提高诊断的可靠性和准确性,同时还可能减轻病人负担。国外已广泛开展了心肌灌注 GSPECT 心肌功能定量计算的研究,提出了许多相关的图像处理技术和定量计算方法。

##### 4.1 整体功能参数的计算

常用的此类定量指标有整体(Global)射血分数(GLVEF),心脏搏出容积 Stroke Volume (SV), LV 舒张末期(end-diastolic, ED)容积(EDV),收缩末期(end-systolic, ES)容积(ESV),等。诸参数之间存在关系:

$$SV = EDV - ESV \quad 4-1$$

$$GLVEF = SV/EDV \quad 4-2$$

在计算中需解决的主要问题是 LV 内膜的确定、心尖和心底(瓣膜平面: valve plane)的确定,以及最后的体积计算等。心肌梗塞所导致的灌注缺损增加了确定 LV 内膜边界的难度。人们提出了各种各样的解决方法,其大致可分为两大类,即几何法和计数法。

##### 4.1.1 几何法

在几何法中,首先要确定 ED 期和 ES 期的 LV 内膜边界。手工勾画是最原始的方法之一,特别是在心底处可对瓣膜面进行有效的勾联。但是,有人估计仅凭肉眼来确定的“最佳的”、“最清晰的”边界只相当于取最大计数值的 34%为阈值而确定的二值图像的边缘,这过高估计了心肌厚度,且手工法存在较大的主观偏差,故目前所用的手工法常常要借助于某个“最佳”阈值为参考。

用单一阈值来求边界是原始的自动求边方法之一。“最佳”阈值大小可由模型研究得到,也可通过临床诊断结果之对比,或同手工勾边对比来选择。将多种求边计算,如阈值法、手工法、梯度法和更复杂的图像处理方法等相互结合,人们已提出了许多自动和半自动的求边界方法,特别值得注意的一种方法是基于心肌中部最大计数曲面的计算方法。由于 GSPECT

存在偏体积效应和空间分辨率较低 (FWHM 10 ~ 15mm ≥ 心肌厚度), 求出的内膜边界是不准确的。为此, Germano 等提出了一种新的自动确定 GSPECT 心内膜边界的算法, 该法首先确定心肌中部最大计数曲面, 以心肌计数剖面曲线图进行高斯拟合, 在穿越心肌的线上根据高斯标准差确定内外膜。也可由该中部最大计数曲面向内向外扩展 5mm 以得到近似的内外膜表面, 甚至可直接用该中部最大计数曲面作为内外膜表面。知道了内膜就可计算从心尖到心底内膜以内容积之和, 亦即 LV 空腔的容积。为保留灌注缺损区域的边缘信息, 扣除本底时所用的阈值不能太高。对严重缺损区, 虽然可采取拟合、平滑等方法, 但总的来说, 严重缺损区的功能计算不会很准确。

为简化问题, 尤其是在缺损节段避免繁琐的求边计算, 人们提出各种关于 LV 腔的几何模型并用几个断层图像来自动或半自动地确定模型几何参数, 进而计算体积和 LVEF 等。譬如可采用 LV 腔的 (半) 椭圆模型, 借助于阈值 (例如取最大值的 65%) 对一个中间长轴切片进行手工勾边 (内膜), 并做 (半) 椭圆拟合, 求出参数  $A$  (椭圆面积) 和  $L$  (椭圆长度), 由  $AL$  (area - length) 公式计算体积:

$$V = (8A^2)/(3\pi L) \quad 4-3$$

也可由短轴数据进行计算, 即在短轴断层上以内膜点拟合出一个椭圆或圆, 于是 LV 腔就是由从心尖到心底一系列椭圆切片或扁圆柱体堆积而成, 它们的体积总和就是空腔体积, 由几何法可得到射血分数 (GLVEF)。这些计算可望利用计算机自动求边而实现全部计算自动化。

#### 4.1.2 计数法

使用计数反转法将心肌灌注图像化为心血池图像, 即首先在灌注图像上用心肌最大值减诸像素计数值, 空腔成为“心血池”显影, 于是可使用心血池成像中的计数法来求空腔容积。先确定血池边界 (即内膜边), 再由边界以内的总反转计数计算 LV 整体射血分数:

$$GLVEF = (EDIC - ESIC)/EDIC \quad 4-4$$

EDIC 和 ESIC 分别为 ED、ES 期的总反转计数, 因为在心血池计数法中血池容积同计数是正比关系。在此计数法中, 精确的边缘是不必要的, 因在内膜周围, 反转计数具有较小的数值, 于是由边界不准确带来的误差被缩小了。

LV 整体功能参数可通过对局部功能参数进行全局平均或总和而得到。

#### 4.2 局部功能参数的计算

局部功能参数可使人们更详细地判断病变细节, 如缺损区的可逆性、存活性、缺损位置程度、是否伪影等, 还可通过建立正常人数据库进行病人 - 正常人对照。此外, 由于健康心肌的过度运动会部分地补偿病变心肌引起的功能缺陷, 降低 LVEF 等整体参数的诊断灵敏度, 故有必要进行局部功能参数的计算, 现在国外研究者已给出许多计算方法, 其结果同心血池等其他测量心肌功能的成像方法对比, 相关性很好, 具有较高的使用价值。在此仅就有代表性的几种基于心肌灌注靶心图分析模式的计算方法作一些简述。

靶心图是三维心肌灌注压缩为二维而来。考虑其中某一环 (相当于某一短轴断层, 例如第  $i$  层) 中的某一节段 (短轴断层中某一扇区, 例如第  $j$  扇区), 其上的 ED 期计数为  $EDC_{ij}$ , ES 期计数为  $ESC_{ij}$ , 则根据计数率改变同心肌厚度改变的线性关系, 可由计数方法得到反映该节段收缩情况的参数, 即室壁增厚率 (wall thickening, WT), 或叫局部计数增长率:

$$WT = (EDC_{ij} - ESC_{ij}) / ESC_{ij}, \quad 4-5$$

还可由几何法, 求出反映节段室壁运动的参数 (WM):

$$WM = EDR_y - ESR_y \quad 4-6$$

或短轴缩短率 (STR):

$$STR = WM / EDR_y \quad 4-7$$

$EDR_y$ 、 $ESR_y$  分别为 ED 和 ES 期最大值采样点的位置 (距中心的半径长)。若求出了该扇区内膜位置  $EDr_y$ 、 $ESr_y$ ，则可进一步计算该节断 (扇区) 的局部射血分数 (SLVEF):

$$SLVEF = (EDr_y^2 - ESr_y^2) / EDr_y^2, \quad 4-8$$

或用反转计数法:

$$WT = (EDIC_y - ESIC_y) / EDIC_y \quad 4-9$$

$EDIC_y$ 、 $ESIC_y$  分别为该扇区 ED, ES 期的反转计数总和。将结果用靶心图显示, 可得到室壁增厚率靶心图, 室壁运动靶心图, 射血分数靶心图等。对此层 (环) 所有扇区求和或平均, 则可得该层 (环) 的诸局部定量参数。若某一层 LVEF 或平均 WT 趋向 0 (没有净收缩), 说明该层位于心底瓣膜附近, 可取之为最心底切片, 若计算结果  $< 0$ , 说明该层已包含心房, 不再是 LV, 应相地从靶心图上排除这一层 (环)。

为避免心尖心底带来的计算复杂性, 有时仅采用最中间几层短轴切片进行分区局部参数计算, 并算出一个总的 (平均) 的短轴缩短率, 该参数反映了 LV 整体射血功能, 因为短轴方向的缩短提供了 85% 以上的射血量。为避免单层 (环) 内的局部功能参数受心肌不均匀性和心室收缩后的位移等因素影响, 可将若干层合并。比如可将整个 LV 分为九个区域, 用正常人数据建立正常值下限 (某大区均值 - 2SD), 同灌注信息相结合, 用以判断病变位置和程度。比如某一区域由  $4 \times 5$  个节段组成, 求出这些节段射血分数的平均值, 即得该区平均 LVEF, 或由该区总搏出量除以该区 ED 期总心腔容积得该区总的局部 LVEF。也可以有针对性地选择某一个区域 (比如靶心图中由若干相邻节段组成的一个低灌注区), 用几何法和计数法进行该区的局部诸功能参数的计算。几何法和计数法所算出的诸参数虽都反映 LV 局部功能, 但侧重面不同。如某一低灌注区动画显示其有正常室壁向心运动 (即几何法计算有功能), 但无室壁增厚 (计数法算出无功能), 则可怀疑该区心肌节段有病变, 其运动可能是由于周围正常心肌收缩所带动。

目前, 影响局部功能参数计算准确性的一个重要因素是左心室在心脏跳动前后的位移, 收缩前后可有平移、旋转之变化, 造成心肌局部区域在 ED、ES 图像中的错位, 人们研究了这种位移对正常人带来的偏差, 提出了将 LV 分为较大的若干区域并引入了浮动轴概念。所谓浮动轴方法就是重新确定 ES 期 LV 的长轴并旋转之, 使之同 ED 期长轴重合, 由此算出正常人各节段的 SLVEF 在 LV 九个区域中基本上是均匀分布的, 这合乎情理。而用固定轴 (即 ES 期 LV 图像也用 ED 长轴进行排列) 求出的正常人九个区域的 SLVEF 则显示出极不合理的不均匀性。该方法同样也有局限性, 因为对于心脏病患者, 心肌缺损也可能造成 LV 的位移, 而用浮动轴会部分地抵消这种变化, 从而有可能低估局部心肌功能之异常。但可以预期, 在 GSPECT 心肌灌注中, 借用浮动轴法并采用计数法计算局部功能参数, 可得到较好的结果。因为浮动轴的应用只是将 ES 长轴校正, 使 ES 和 ED 中的相同心肌部位尽量配准, 而计算局部参数时不依赖几何, 而是相对应区域的计数值。

位相 (phase) 也是一个很有用的局部参数。对每一像素点都可通过其上计数率的付氏分析求出相应的位相, 每一有限局部可有一个总的平均位相。同样, 可作出位相靶心图, 还可以对位相作直方图分析。心房像素的位相同心室位相相差约  $180^\circ$ , 由此可确定瓣膜平面位

置，即确定 LV 心底断层的位置。将某一区域的位相同周围临近位相对比，可验证该局部定量参数的正确性。

虽然目前用动画显示 LV 运动状况并进行心肌功能分区打分的半定量方法仍普遍使用，未来发展趋势是全自动和半自动的整体、局部功能参数的定量计算与分析。功能参数的计算，尤其是局部参数的计算现已用于心肌灌注 GSPECT 中。

计算机和图像处理技术的发展，特别是更为精确的心肌边界计算方法的发展，为心肌灌注 GSPECT 定量分析的广泛应用提供了技术上的支持和推动。目前国外已有商业化心肌灌注 GSPECT 全自动处理和定量计算软件上市。如 QGS 软件，它具有速度快（3min/patient）、成功率高、对严重心肌灌注缺损病人仍有效等优点，并已推广应用到低计数采集 GSPECT（ $Tl^{201}$  GSPECT 和快速 $^{99m}Tc$ -MIBI GSPECT）和 PET。

## 5. 核医学图像配准技术

不同的医学图像提供了相关脏器的不同信息，例如 CT 和 MRI 以较高的空间分辨率提供了脏器的解剖结构信息，而 PET 和 SPECT 尽管空间分辨率差，但可提供脏器的代谢功能信息。又如 SPECT 心肌灌注给出心肌血流供给情况，用于心肌缺血的诊断，而 PET 心肌代谢显像，是从代谢水平上反映了心肌细胞的活性。显然，多种医学成像设备的结合可以提供更为全面的信息，将这些信息有机的结合起来，毫无疑问，将推动现代医学临床诊断的进步。医学图像的配准和融合（medical image registration and image fusion）是指不同的成像设备获得的不同模式图像之间的空间位置配准和结合。图像融合利用各种成像方式的特点，经过一定的图像变换图像配准等处理，为不同的影像提供互补信息，增加图像信息量，可对临床诊断和治疗的定位、观察提供有效的辅助手段。医学图像融合技术的研究是近年来医学图像处理研究的热点之一，其内容包括：核医学图像与其它核医学图像的配准和融合（SPECT/SPECT、PET/SPECT）；核医学图像与其它成像方式图像的配准和融合（PET/MRI、PET/CT）；核医学图像与标准解剖图谱之间的配准和融合；不同时间序列功能图像的配准和融合等。

医学图像融合的关键是图像的空间位置配准，配准过程包括图像的空间变换和定位。在二维图像融合中，首先要在两组图像的一系列层面中确定出对应的层面，然后对图像进行二维空间变换，将第一个图像映射到第二个图像。在三维图像融合中，同样要进行图像定位和空间变换处理。

### 5.1 医学图像配准中的图像空间变换

图像的空间变换包括平移、转动、转换、定标、反射等处理，对图像的空间坐标、刻度等参数进行变换，使图像之间配准。常用的图像空间变换有三种算法：

#### 5.1.1 刚性变换（rigid transformation）

通过平移、转动和镜像反射等操作，用于几何结构没有空间变形的图像变换，共有六个参数描述刚性变换，其中，三个为空间平移参数、三个为空间旋转参数。刚性变换一般用于同一病人同一模态/或不同模态脑部图像的配准。

#### 5.1.2 仿射变换（affine transformation）

包括刚性变换和剪切，其特征是在图像上任意两条平行直线在变换中保持平行，适合于外部定位标记法的脑部图像的配准。

#### 5.1.3 多项式变换（polynomial or curved transformation）

用于消除由于不同采集参数引起的空间变形和几何结构的变化，这种技术常被称为



Warping, 适用于病人图像与标准图谱的配准以及在扫描时容易产生变形部位的图像的配准。

## 5.2 医学图像配准中的图像空间定位

图像融合的定位方法大致可分为两种：(1) 使用外部定位装置或定位标志 (Extrinsic Matching); (2) 使用人体或器官固有的标志或特征 (Intrinsic Matching)。

### 5.2.1 外部定位标记法

外部定位标记的一种为立体框架 (Stereotactic frame), 在神经外科手术上, 这种刚性的框架被固定在病人头部用于指导外科手术。在影像获取之前, 在框架上安装点或线标记, 为不同的影像提供参考系统, 可以实现图像的高精度配准, 曾经一度作为配准精度的金标准, 但是, 随着利用人体或器官固有的标志或特征实现图像配准精度的提高, 上述标准方法已不再普遍使用。

外部定位标记的另一种为皮肤标记 (skin markers), 该方法使用带有显像标记 (如放射源、增强剂等) 的装置, 用尼龙胶带固定在病人头部。在进行功能成像 (PET, SPECT) 时的显像标记为放射源, 在进行结构成像 (CT, MRI) 时的显像标记为增强剂。在图像的每个横断层面上有不同的标记点, 利用这些标记点可以实现同一病人不同模态脑部图像的配准。

采用外部定位标记的图像配准, 定位相对准确, 但要求采集过程中定位装置必须保持固定。另外, 由于外部定位标记法操作要求精密度高、病人不宜接受等原因, 现在的图像配准研究已很少使用, 图像定位多采用人体或器官固有的标志或特征进行。

### 5.2.2 人体或器官固有的标志或特征

体位标志包括解剖特征、表面轮廓、空间特征和坐标系等。Woods 等采用最小化 PET 对应的 MRI voxel 或 pixel 值之间标准差的算法, 实现脑 PET 和 MRI 图像的配准。另一种算法是通过计算两组图像的最大相关进行匹配, 它常用于同类方式的配准, 对在一台 PET 或 MRI 上不同时间采集的两组图像之间的每个 voxel 作最大相关分析, 实现时间序列脑功能图像的配准。表面轮廓配准方法用于三维图像的配准, 它通过互相配准的两个三维图像对应解剖结构表面之间距离均方根的最小化来实现。Pelizzari CA 等利用表面匹配技术对 PET 和 MRI/CT 进行了三维图像配准。

使用人体或器官固有的标志或特征法进行图像之间的定位不需外加定位装置, 但要求两幅图像要有相似的结构或共同的体位特征, 否则难以配准。采用人体或器官固有的标志或特征法进行图像融合一般都由计算机自动完成, 包括图像定位和空间转换, 是医学图像融合研究的发展方向。

## 5.3 三维 SPECT 心肌灌注运动和静息显像的自动配准

SPECT  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 心肌灌注运动和静息显像广泛应用于心肌缺血的临床诊断。心肌缺血时, 由于冠状动脉的储备能力和侧支循环的建立, 在静息状态下心肌缺血往往被掩盖, 心肌灌注显像可无异常表现。当患者进行运动负荷时, 心脏增加作功, 血流量增加 3~5 倍。然而已有病变的狭窄冠状动脉不能增加其血流量, 以致该供血区心肌缺血充分呈现出来, 此时心肌灌注显像上该区域出现局限性放射性减低区。比较运动试验和静息的血流灌注, 可对心肌正常、梗塞和心肌缺血进行判断。当运动试验显像呈放射性缺损, 静息显像中相应缺损区部分或全部填充, 是心肌缺血的典型表现; 当运动试验显像和静息显像均呈放射性缺损, 见于心肌梗塞, 如图 5.1 所示。

通过直接观察运动和静息的血流灌注断层图像的定性比较分析仍然是目前图像解释的主要手段。该方法存在以下缺点: 由于两次采集病人体位的差异和图像重建左心室长轴选择的

变异性，运动和静息断层图像只是主观配准，相同部位的比较结果是近似的，对于研究或跟踪某一特定疾病或检验外科介入手术是否成功较为困难。实现三维 SPECT  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 心肌灌注运动和静息显像的自动配准，用计算机对心肌运动试验和静息断层影像进行定量比较分析可以增加诊断的客观性和标准化。

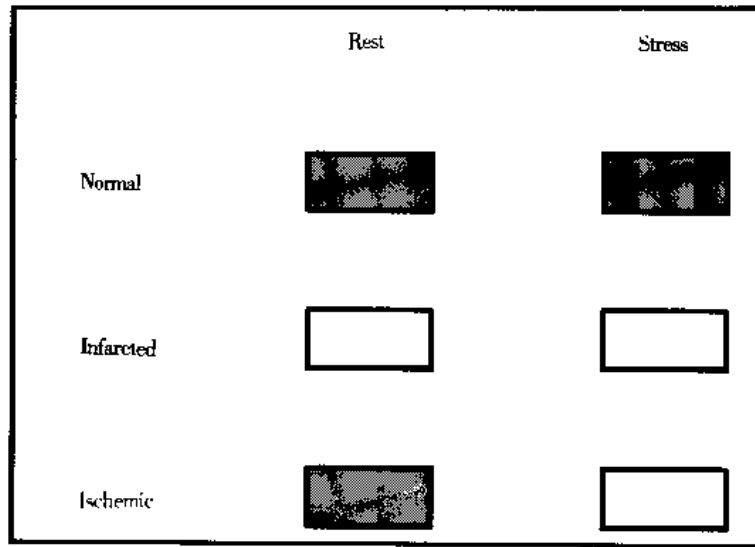


图 5.1 运动试验和静息的血流灌注显像用于心肌正常 (Normal)、梗塞 (Infarcted) 和心肌缺血 (Ischemic) 的判断，填充的矩形表示正常的放射性计数，空白的矩形表示放射性减低。

我们采用心肌三维模型实现图像的配准，心肌三维模型采用“半球加圆柱”模型。同一个心肌的两个三维模型拟合的结果存在一个坐标变换关系，按这种坐标变换关系对某一个图像进行空间三维变换和尺度变换，即可实现心肌三维图像的配准，两个模型能够最紧密地拟合。

三维 SPECT  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 心肌灌注运动和静息显像的配准可用六个参数描述。三维左心室断层图像的空间变换用三个空间平移参数 ( $\Delta X$ ,  $\Delta Y$ ,  $\Delta Z$ ) 和两个旋转角度参数 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) 确定。运动和静息图像的大小差异用一个比例因子  $K$  描述。通过以上六个参数的求取，实现运动和静息心肌图像的三维配准。配准过程分为两个步骤：

①对运动和静息图像分别进行左心室长轴取向的自动校正，即对绕垂直  $Z$  轴（初始给定的左心室长轴）旋转的两个角度 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) 及垂直  $Z$  轴平移的 ( $\Delta X$ ,  $\Delta Y$ ) 参数进行估算；

②对运动和静息图像分别进行左心室“半球加圆柱”模型的拟合，采用心肌最大值采样曲面和 GAUSSIAN-NEWTON 最优化算法确定球心位置和半径值，其结果分别为 ( $Z_0$ ,  $R_0$ ) 和 ( $Z'_0$ ,  $R'_0$ )，则沿  $Z$  轴的平移参数为：

$$\Delta Z = Z_0 - Z'_0, \quad 5-1$$

比例因子为：

$$K = R_0 / R'_0, \quad 5-2$$

配准后的图像显示采用并行的方法同时显示运动和静息图像相同的断层（部位），另外，对配准后的图像还可进行靶心图定量分析，进一步计算心肌缺血或梗塞面积百分比。图 5.2 为配准之前的 STRESS/REST SPECT 心肌灌注图像（数据取自北京医院核医学科，病人 SPECT 检查号为 15180），左侧为 REST，右侧为 STRESS，上中下分别为短轴、水平长轴和垂直长轴断层，图 5.3 为配准后的 REST/STRESS SPECT 心肌灌注图像短轴断层的并行显示。图 5.4 为

配准后的 REST/STRESS SPECT 心肌灌注图像的靶心图显示。

由于心肌图像融合的复杂性，对其配准精度的估计较为困难，需要用心肌模型及标准模板进行检验。

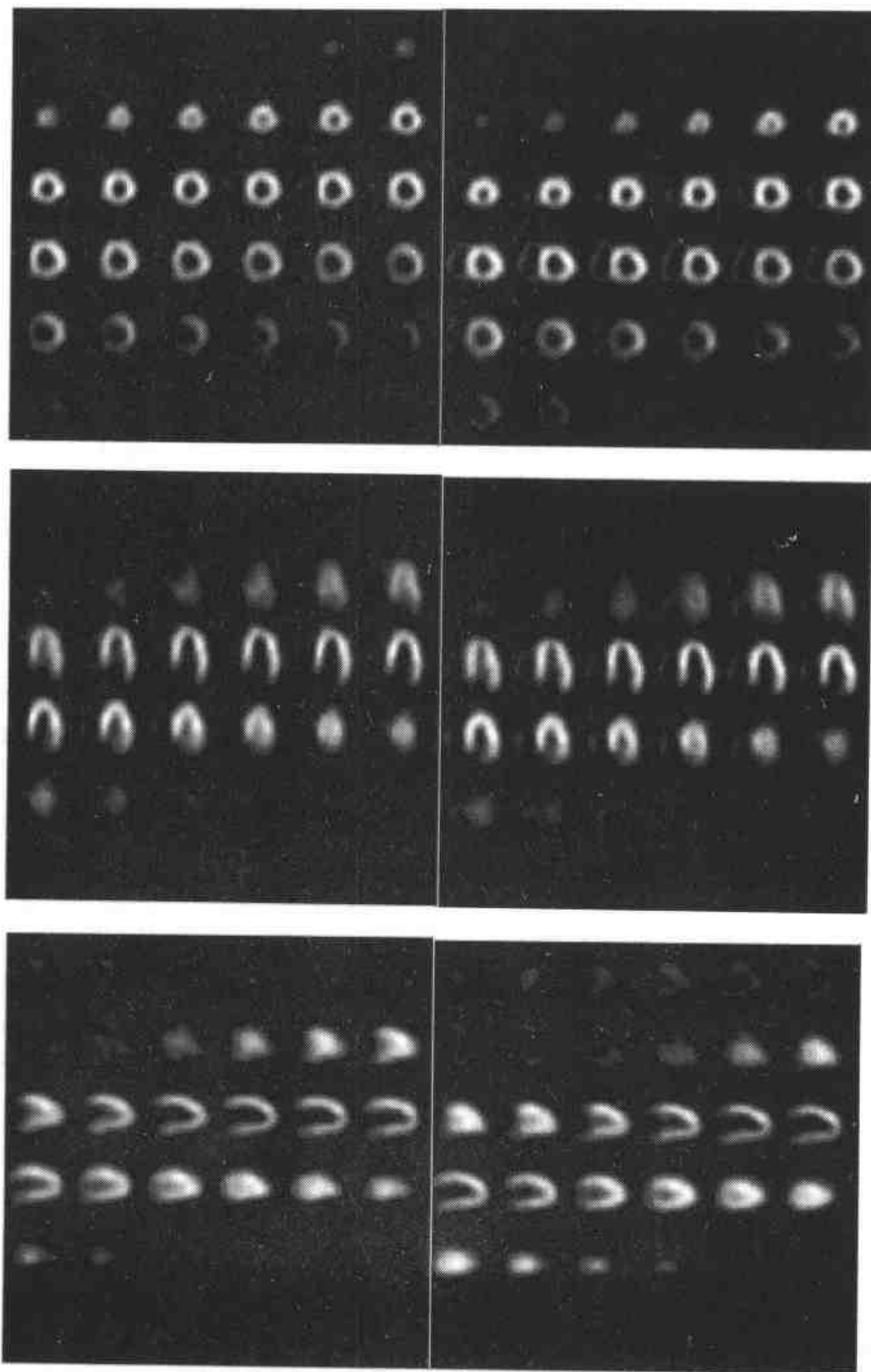


图 5.2 配准之前的 STRESS/REST SPECT 心肌灌注图像（数据取自北京医院核医学科，病人 SPECT 检查号为 15180），左侧为 REST，右侧为 STRESS，上中下分别为短轴、水平长轴和垂直长轴断层。

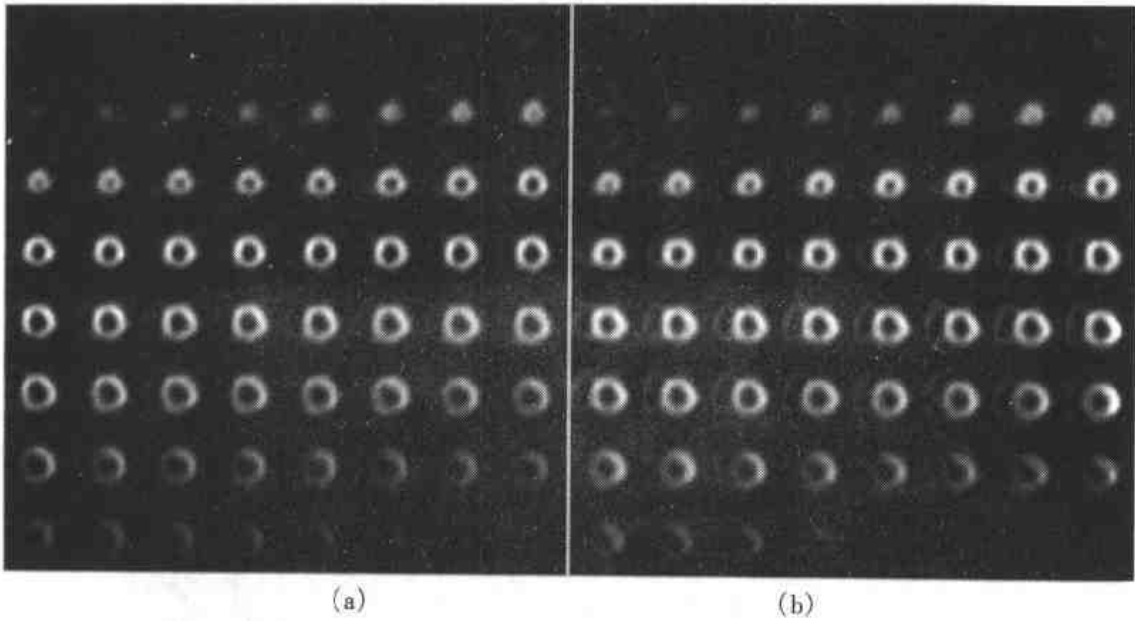


图 5.3 配准后的 REST/STRESS SPECT 心肌灌注图像短轴断层的并行显示，其中，(a) 为 REST、(b) 为 STRESS

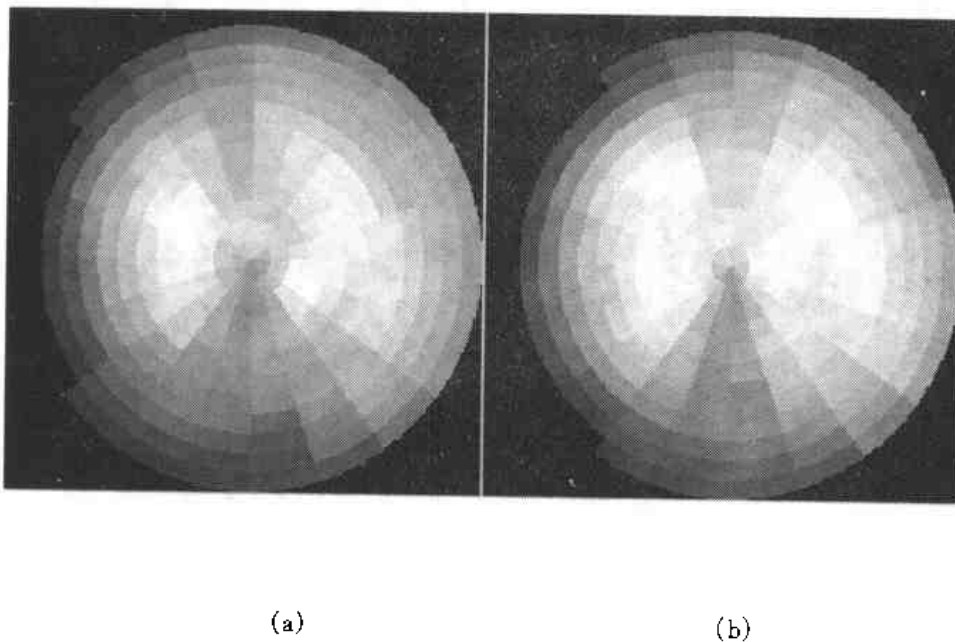


图 5.4 配准后的 REST/STRESS SPECT 心肌灌注图像的靶心图显示，其中，(a) 为 REST、(b) 为 STRESS。

## 5.4 三维 SPECT 心肌灌注和 PET 心肌代谢显像的自动配准

### 5.4.1 心肌葡萄糖代谢显像结合心肌灌注显像

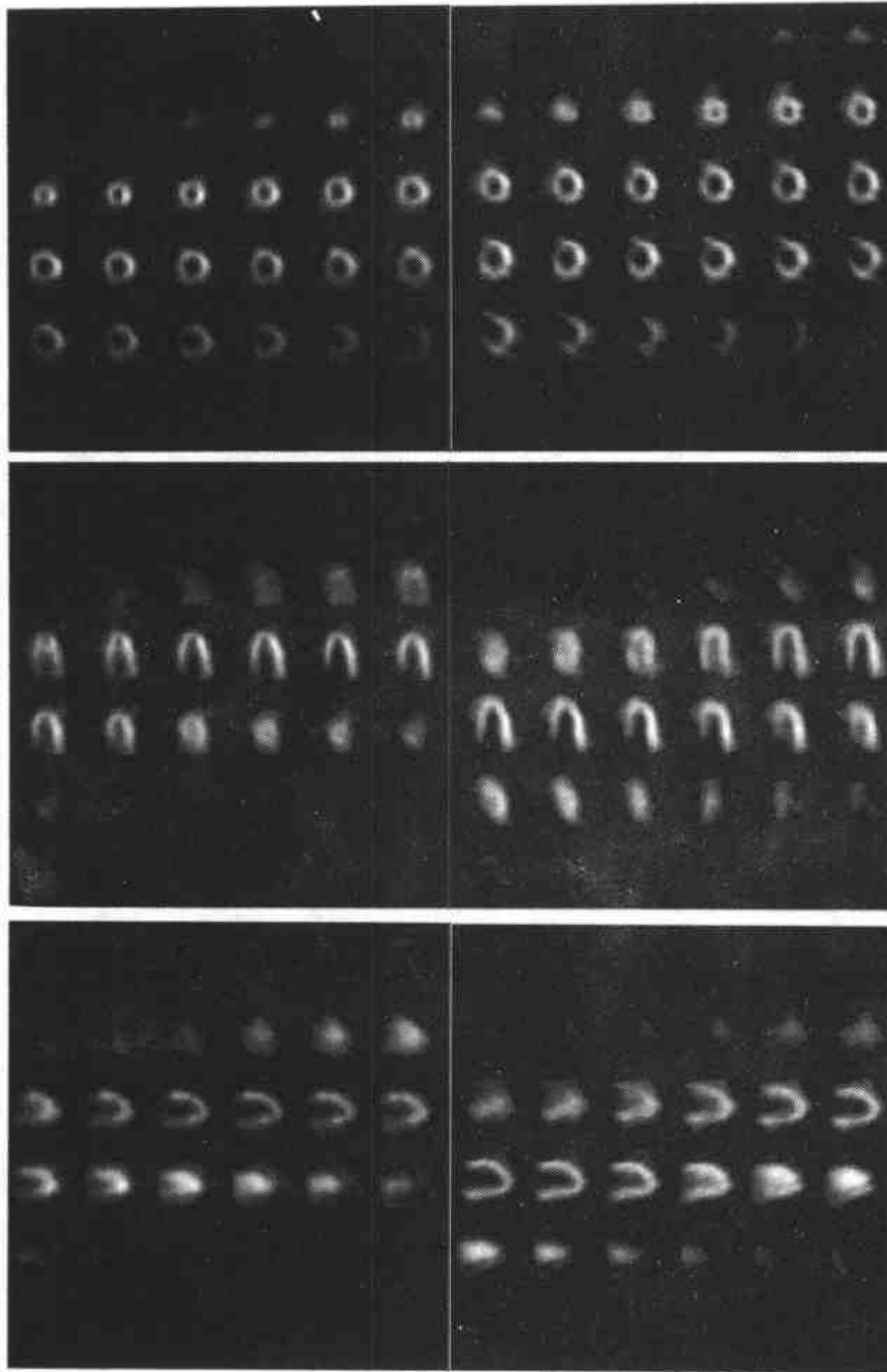


图 5.5 配准之前的 REST SPECT 心肌灌注图像和 PET 心肌代谢图像 (数据取自阜外医院核医学科, 病人 SPECT 检查号为 M-391537RE、PET 检查号为 G00281), 左侧为 SPECT, 右侧为 PET, 上中下分别为短轴、水平长轴和垂直长轴断层。

心脏的正常作功需要一定的能量, 能量产生主要靠线粒体内的氧化代谢, 而氧的消耗靠正常的冠状动脉血流供应, 所以心肌的血流、代谢和功能是密切联系的。仅仅靠心肌灌注显像, 可低估 40% ~ 50% 的存活心肌, 结合心肌葡萄糖代谢显像和心肌灌注显像, 来估测存活心肌的范围和程度。因使用的心肌灌注显像剂不同分为两种方法: ①心肌葡萄糖代谢和心

肌 PET 灌注显像；②心肌葡萄糖代谢 PET 显像（或带高能准直器或符合线路的葡萄糖代谢的 SPECT 显像）和心肌灌注的 SPECT 显像。前者使用发射正电子的心肌灌注显像剂（ $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ ）；葡萄糖代谢的示踪剂多用  $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ ；后者使用发射单光子的心肌灌注显像剂（ $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MIBI}$ ）。国外多采用 PET 的  $^{13}\text{N}$  氨水灌注显像和  $^{18}\text{F}-\text{FDG}$  代谢显像相结合的方法，但是  $^{13}\text{N}$  氨水半衰期短，且造价昂贵，其应用受到一定限制，随着  $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MIBI}$  作为血流灌注显像剂在临床应用的日益广泛，采用  $^{18}\text{F}-\text{FDG}$  PET 显像与  $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MIBI}$  心肌灌注 SPECT 显像方法，评估存活心肌也是可行的。

心肌灌注和代谢显像均可以用定性和定量的方法分析。通常将心肌灌注和代谢状态分为三种形式：①正常血流灌注和正常葡萄糖代谢，表示正常心肌（N）；②血流灌注降低，心肌代谢正常或增强，称之为灌注-代谢不匹配（MM）；③血流灌注和代谢均降低，称之为灌注-代谢匹配（M）；功能受损的心肌节段，如果心肌灌注-代谢不匹配，提示心肌存活，血运重建术后可使心肌功能明显改善或恢复正常；功能受损的心肌节段，如果心肌灌注-代谢匹配，提示不可逆性心肌梗死，血运重建术并不能改善心肌功能；功能受损的心肌节段，灌注-代谢部分不匹配，提示心肌部分存活，部分梗死，血运重建术后功能的恢复不确定。因此结合心肌灌注显像和代谢显像可以用于鉴别存活心肌和梗死心肌。

#### 5.4.2 心肌葡萄糖代谢显像与 SPECT 心肌灌注显像的图像配准

在三维 SPECT 心肌灌注运动和静息显像的自动配准中，所采用的心肌三维模型配准算法同样适用于心肌葡萄糖代谢显像与 SPECT 心肌灌注显像的图像配准。

图 5.5 为配准之前的 REST SPECT 心肌灌注图像和 PET 心肌代谢图像（数据取自北京阜外医院核医学科，病人 SPECT 检查号为 M-391537RE、PET 检查号为 G00281），左侧为 SPECT，右侧为 PET，上中下分别为短轴、水平长轴和垂直长轴断层。图 5.6 为配准后的 REST SPECT 心肌灌注图像和 PET 心肌代谢图像垂直长轴断层的交替显示。图 5.7 为配准后的 REST SPECT 心肌灌注图像和 PET 心肌代谢图像靶心图显示。左侧为 SPECT，可见下壁稀疏，右侧为 PET，放射性摄取正常，表明心肌灌注-代谢不匹配，提示心肌存活。

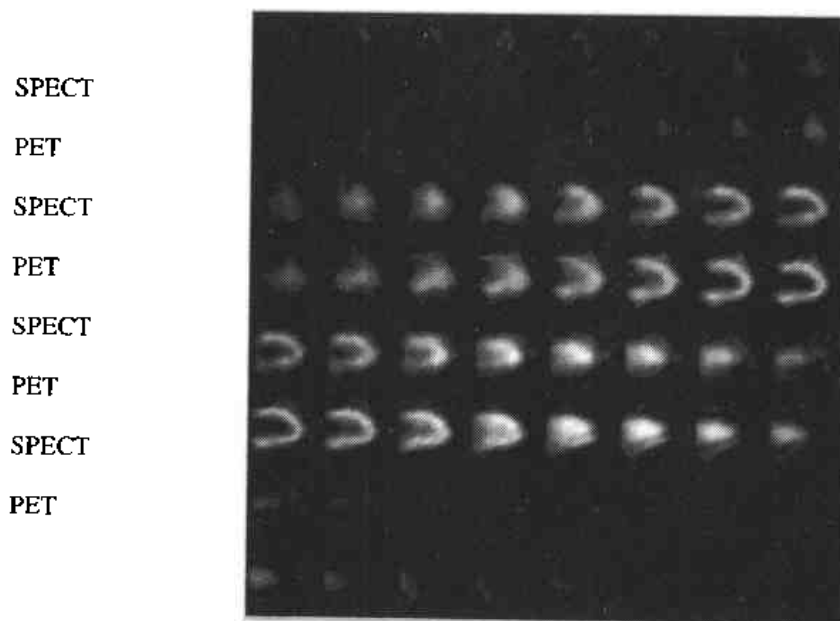


图 5.6 配准后的 REST SPECT 心肌灌注图像和 PET 心肌代谢图像垂直长轴断层的交替显示

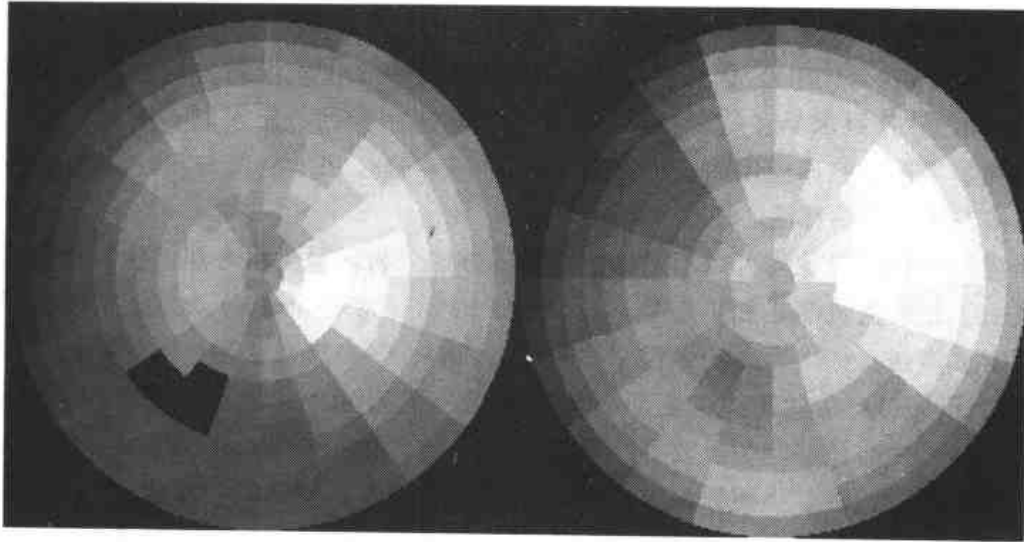


图 5.7 配准后的 REST SPECT 心肌灌注图像和 PET 心肌代谢图像靶心图显示，左侧为 SPECT，可见下壁稀疏，右侧为 PET，放射性摄取正常，心肌灌注 - 代谢不匹配，提示心肌存活。

## 6. 计算机心肌核素断层显像定量分析系统

国外在核医学临床诊断及影像研究领域中已广泛利用计算机和医学图像处理技术为其提供强大的技术服务，有些已形成商业化软件产品，如由 Emory University (EU) 和 Cedars - Sinai Medical Center (CSMC) 合作开发的 Cequal 定量分析系统、Germano 等提出的 QGS 软件等。由于存在计算机兼容性和图像数据格式转换等问题，其通用性和成熟性还存在一定的问题。国内在此领域的研究尚处于起步阶段，且对图像的处理多为手工方式。国内现已有三百多台 SPECT 和近十台 PET 在各大医院投入使用，其临床应用也将越来越广泛。通过开发通用型软件产品可以提高我国核医学研究和临床诊断的水平，更好地使用国内现有的核医学影像设备，缩小同国外在此研究领域中的差距。根据我们关于心肌核素断层显像定量分析方法的研究内容，开发设计了计算机心肌核素断层显像定量分析系统。该系统包含四个部分和一个辅助帮助系统，可完成 SPECT 心肌灌注靶心图定量分析、PET 心肌代谢靶心图定量分析、心肌 SPECT STRESS/REST 及 SPECT/PET 配准融合、门控 SPECT 左心室功能参数计算等四种不同的临床数据处理任务。系统基于个人 PC 机 WINDOWS 环境，在 MATLAB 平台运行。图 6.1 为该系统的主程序界面。

### 6.1 SPECT 心肌灌注靶心图定量分析系统

图 6.2 为 SPECT 心肌灌注靶心图定量分析系统的程序界面，图 6.3 为 SPECT 心肌灌注靶心图定量分析计算结果。SPECT 心肌灌注靶心图定量分析系统的主要功能如下：

① SPECT 心肌灌注原始短轴数据的读入和转换，输出文件名格式为：\* st.bin (运动) 或 \* re.bin (静息)，例如 m-390027re.bin，这些文件可为系统直接读取并用于后续的处理。

② 某一病人数据文件 (格式转换后) 的读取和各轴向断层图像的显示，系统读取文件 (例如：m-390027re.bin) 后自动显示其短轴图像，通过图像三维重建，可选择显示水平长轴图像及垂直长轴图像。

③ 相对放射性计数值色条显示和选择图像显示的各种调色板，如灰度、暖色调、伪彩色

调色板等。

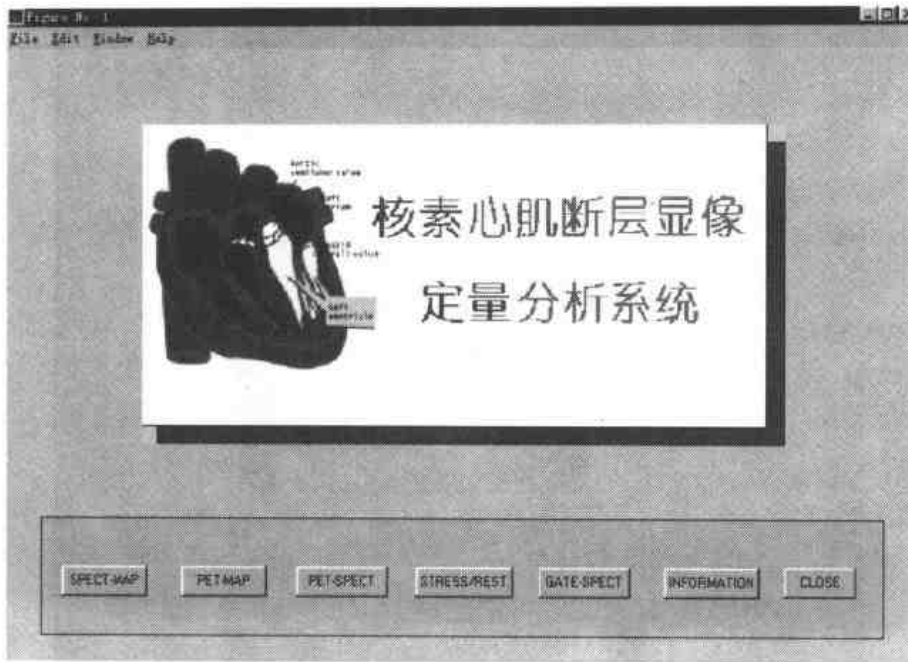


图 6.1 计算机心肌核素断层显像定量分析系统主程序界面



图 6.2 SPECT 心肌灌注靶心图定量分析系统的程序界面

④自动进行左心室分割，去除非左心室伪影的影响，利于后续的定量分析。

⑤自动完成病人数据的靶心图定量计算，给出该病人数据的原始靶心图和心肌各节段（ $12 \times 20$ ）相对放射性计数值。

⑥计算结果的保存，可将计算的靶心图数据保存于当前工作目录，存盘文件名格式为： $p * re.bin$  或  $p * st.bin$ ，如： $pm - 390027re.bin$ 。



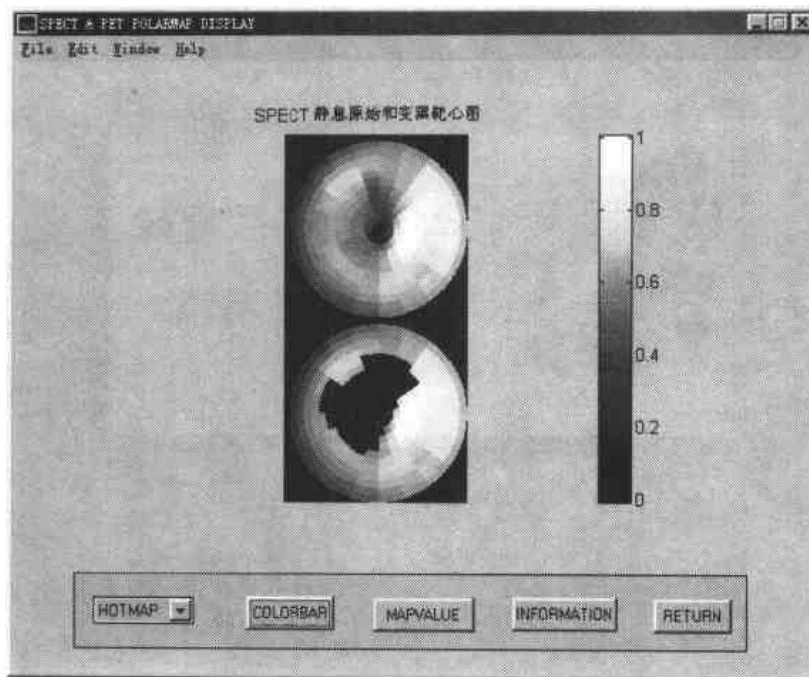


图 6.3 SPECT 心肌灌注靶心图定量分析计算（距离加权）结果。

⑦选择各种靶心图的显示，包括：静息原始靶心图、运动原始靶心图、静息变黑靶心图和缺损面积比、运动变黑靶心图和缺损面积比、体积加权原始靶心图、运动/静息的原始/变黑靶心图以及运动和静息正常值靶心图。

⑧对照组正常值靶心图数据库的维护。

⑨信息提示和帮助功能。

### 6.2 PET 心肌<sup>18</sup>F-FDG 代谢靶心图定量分析系统

该定量分析系统的主要功能和 § 6.1 SPECT 心肌灌注靶心图定量分析系统的功能相似。图 6.4 为 PET 心肌<sup>18</sup>F-FDG 代谢对照组正常靶心图。

### 6.3 心肌 SPECT STRESS/REST 及 SPECT/PET 配准融合

心肌 SPECT STRESS/REST 及 SPECT/PET 配准融合系统的主要功能如下：

①配准融合图像的调入和显示，在文件对话框内选取同一病人的 SPECT 心肌灌注 STRESS/REST 或 SPECT/PET 数据文件（短轴数据），系统自动显示其各自的短轴图像。通过图像三维重建，可选择显示 STRESS/REST 或 SPECT/PET 水平长轴图像及垂直长轴图像。

②相对放射性计数值色条显示和选择图像显示的各种调色板，如灰度、暖色调、伪彩色调色板等。

③自动完成 STRESS/REST 或 SPECT/PET 心肌图像的 3D 配准并显示配准后的短轴图像。

④图像融合功能，可分别显示短轴、水平长轴和垂直长轴 STRESS/REST 或 SPECT/PET 图像的融合（共 64 幅）。图像排列次序如下：

第一行 8 个为 SPECT STRESS

第二行 8 个为 SPECT REST（或 PET）

.....

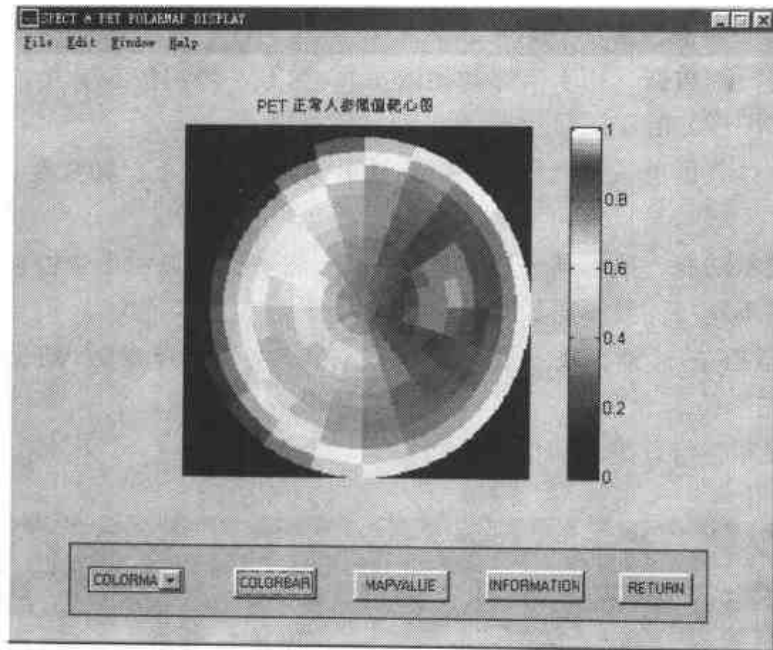


图 6.4 PET 心肌<sup>18</sup>F-FDG 代谢对照组正常靶心图

⑤ STRESS/REST 或 SPECT/PET 融合的靶心图及各自缺损面积的比值显示。如图 6.5 所示，图像排列次序如下：

原始 SPECT (或 STRESS) 靶心图	变黑 SPECT (或 STRESS) 靶心图
原始 PET (或 REST) 靶心图	变黑 PET (或 REST) 靶心图

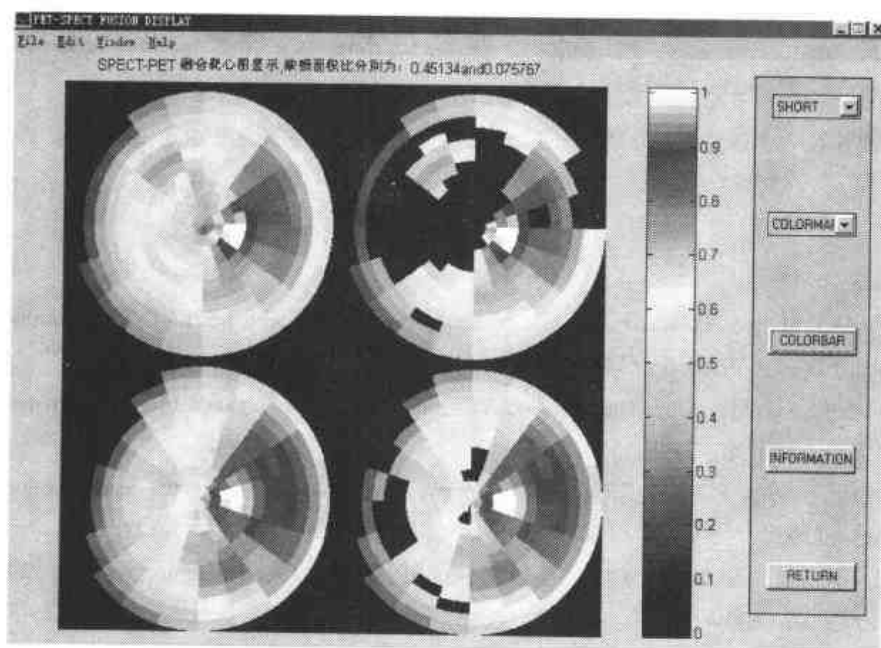


图 6.5 SPECT/PET 融合的靶心图及各自缺损面积的比值显示

#### 6.4 门控 SPECT 心肌灌注左心室功能定量分析系统

门控 SPECT 心肌灌注左心室功能定量分析系统的主要功能如下：

①门控 SPECT 心肌灌注短轴数据的读入和心动周期各门断层图像的显示，可分别读入 ED 和 ES 期及全部门控数据（用于电影动画演示）。图 6.6 为门控 SPECT 心肌灌注左心室室壁运动（短轴断层图像）的动画显示。

②相对放射性计数值色条显示和选择图像显示的各种调色板，如灰度、暖色调、伪彩色调色板等。

③电影动画演示功能，显示某一短轴断层的 LV 运动，共显示十个心动周期。也可以由选择显示不同轴向不同层面及不同的动画速度。

④自动完成 LVEF 的计算，及室壁运动参数 WM、室壁增厚参数 WT、短轴缩短率等计算。

⑤计算结果保存、信息提示和帮助功能。

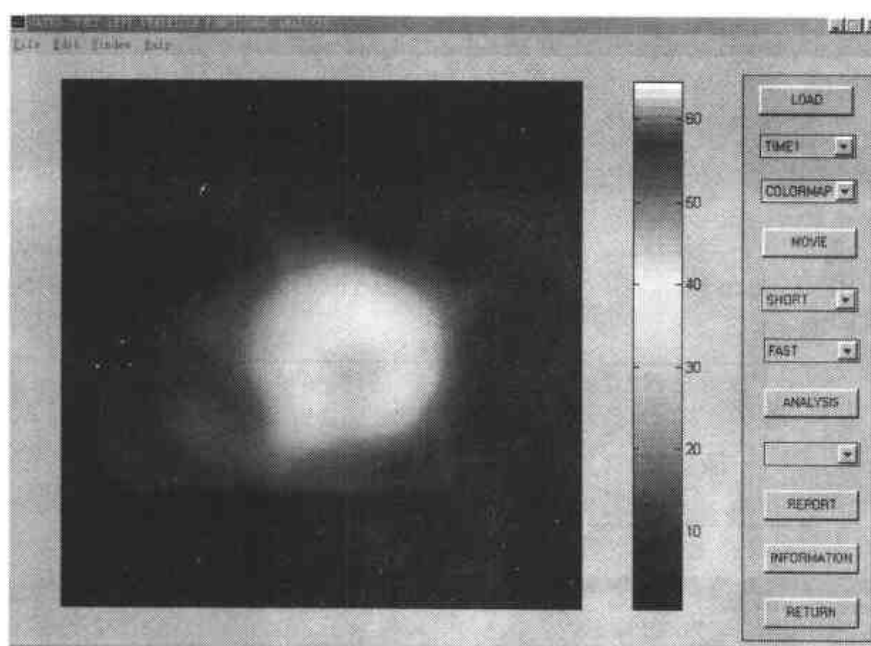


图 6.6 门控 SPECT 心肌灌注左心室室壁运动（短轴断层图像）的动画显示

#### 参考文献

- 1 Garcia E V, Cooke C D, van Train K F, et al. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with Technetium - 99m - sestamibi. Am J Cardiol 1990; 66: 23E - 31E
- 2 Germano G, Erel J, Kiat H, et al. Quantitative LVEF and quantitation regional function from gated Tl<sup>201</sup> perfusion SPECT. J Nucl Med 1997; 38: 749 - 754
- 3 Schmidlin P, Bellemann M E, Brix G. Subsets and overrelaxation in iterative image reconstruction. Phys Med Biol 1999; 44: 1385 - 1396
- 4 Woods R P, Cherry S R, and Mazziotta J C. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images J Comput Assist Tomog 1992; 16: 620 - 633

(赵书俊 刘力 单保慈)

# 第五章 粒子束治疗技术

## 5.1 癌症治疗的新手段——质子治疗技术

癌症是严重威胁人类生命的疾病。科学技术的发展为人类提供了各种新的诊断和治疗手段。20世纪核技术的发展直接导致了放射医学和核医学的诞生。现在放射治疗已成为治疗癌症的重要手段。常规放射治疗采用的射线有：放射源产生的 $\gamma$ 射线，电子加速器产生的电子束，以及利用电子束打靶产生的X射线。这些射线进入人体后产生的剂量随深度指数衰减，在对肿瘤进行照射时肿瘤周围的正常组织都会受到不同程度的伤害。因此它们并不是理想的治疗手段。与这些射线相比，快中子具有较强的放射生物效应，在治疗某些癌症时取得了显著疗效，但其产生的剂量分布与上述射线类似，仍不能令人满意。因此，人们把视线转向较重的带电粒子，质子治疗因此而发展起来<sup>[1]</sup>。

研究表明，质子进入人体后，由于电离作用其能量逐渐损失，但质子在单位距离上的能量沉积（称为传能线密度 Linear Energy Transfer，简称 LET）却随质子能量减少而增加。质子的射程取决于其能量，单能质子的射程分散很小。质子在射程终点处形成一个尖锐的剂量峰即 Bragg 峰，峰后面的尾巴很小（图 1）。此外，由于质子比电子重得多，它在物质内遭受的

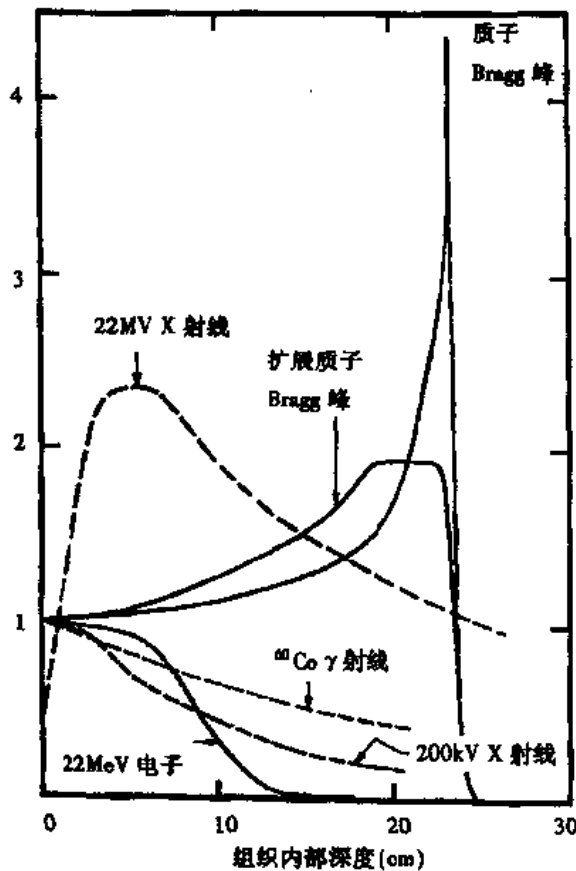


图 1 射线剂量随深度变化曲线

多次散射远小于电子，在照射区域周围只有很小的半影。因此，利用质子束剂量分布与常规射线不同的特性，我们可以将质子束用于治疗，取得更好的疗效。对于小肿瘤，我们可以根据它在体内的深度选择质子能量，使 Bragg 峰落在肿瘤位置上；对于较大的肿瘤，我们可以通过调制质子能量使 Bragg 峰展宽到与肿瘤厚度相当。这样在进行质子治疗时，质子几乎不杀伤肿瘤后面与侧面的正常组织，对肿瘤前面的正常组织损伤也较小。质子优良的剂量分布特性决定了它能达到电子、中子、 $\gamma$  和 X 射线不能达到的良好疗效。

尽管质子产生的剂量分布较为理想，也有一部分正常组织不可避免会受到较高剂量的照射。为了减少对正常组织的损伤，和其它放射治疗一样，多数质子治疗也采用分次照射的方法。在两次照射之间，一些细胞将会修复。对于多数肿瘤来说，肿瘤细胞被杀灭的几率大于正常细胞。通过这种方法能够在消灭肿瘤的同时较好地保护正常组织。几十年放射治疗的经验证明了这一点。为了获得合适的剂量分布，每次治疗时还可从不同方向对同一部位或不同部位进行照射（图 2）。

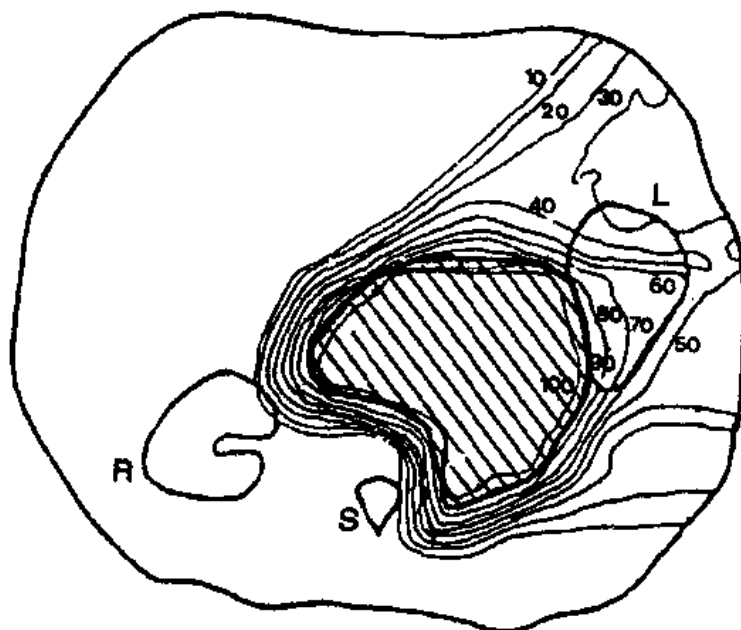


图 2 从两个方向对肾脏附近肿瘤进行照射时的质子剂量分布，肾脏和脊柱受到较好保护  
L, R 为肾脏, S 为脊柱, 10, 20, 30 等为等剂量线, 其剂量分别为中心剂量的 10%, 20%, 30%

质子和电子、 $\gamma$  射线、X 射线同属低 LET 射线，其相对生物效应 RBE (Relative Biological Effectiveness) 近似为 1。RBE 是具有相当生物效应的<sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线剂量与该种粒子剂量之比。人们利用  $\gamma$  与 X 射线进行放射治疗已有丰富的经验，这有利于质子治疗的发展。中子、重离子属于高 LET 射线，具有较高的 RBE 值，能有效地杀灭抗辐射的肿瘤细胞。但高 LET 射线也有其缺点：它对各种细胞杀伤力差别较小，正常细胞也受到较强的损伤，而且难于修复。因此低 LET 射线治疗仍是放射治疗的主流。

质子治疗的思想是 Wilson 于 1946 年提出的。1954 年 Tobias 等人在美国加利福尼亚大学辐射实验室（现为 Lawrence Berkeley 实验室）进行世界上第一例质子治疗。从 50 年代到 70 年代，美国、瑞典和俄罗斯的学者在这方面做了不少开拓性的工作，为后人积累了宝贵的经验。但由于质子治疗设备庞大复杂和缺乏精确诊断手段，进展较为缓慢。80 年代以来由于 X 射线计算机断层照相 (CT) 和核磁共振成像 (MRI) 等技术逐渐普及，质子治疗的发展逐

渐加快。为了交流经验，1985年成立了国际性的质子治疗合作组（Proton Therapy Co-Operative Group, 简称PTCOG）。从1954年至今，全世界质子治疗患者总数累计超过2.5万人，质子治疗的疗效已被充分肯定。目前世界上共有20个质子治疗中心（见表1），还有一些治疗中心正在建设或筹备中。

质子治疗通常分为三类：质子放射手术、眼部质子治疗和较大照射野的质子治疗<sup>[3]</sup>。

质子放射手术是在一次(或少数几次)治疗过程中把高剂量集中于较小的区域使病灶受到完全的破坏。质子放射手术有两种方式。一种是利用固定能量的质子从很多方向交叉穿透照射,射线交汇处剂量可达200Gy左右,一次治疗即可完全破坏病灶。Gy(戈瑞)是剂量单位,每1kg物质吸收1J射线能量时的剂量为1Gy。另一种则只从较少的几个方向照射病灶,通过调节质子能量使Bragg峰落到病灶位置上。这种方式有时需要进行几次治疗。第一种方式比较简单,对子较小的病灶(例如直径小于15mm)能获得良好疗效。世界上第一例质子治疗就是使用交叉穿透照射技术,通过照射脑垂体抑制其激素分泌治疗乳腺转移癌。而对于较大的病灶,利用交叉穿透照射技术往往难于得到满意的剂量分布,此时应考虑采用第二种方式。

表1 世界上现有的质子治疗中心<sup>[2]</sup>

治疗中心	国家	所用加速器	开始治疗年代	治疗总人数	统计截止日期
Uppsala 大学 Gustaf Werner 研究所	瑞典	SC (200MeV)	1957	288	99.10
哈佛回旋加速器实验室	美国	SC (160MeV)	1961	8372	99.12
联合核子研究所, Dubna	俄国	SC (200MeV)	1967	127	99.12
理论与实验物理研究所, 莫斯科	俄国	S (250MeV)	1969	3100	98.12
核物理研究所, 圣彼得堡	俄国	SC (1GeV)	1975	1029	98.6
国立放射科学研究所, 千叶	日本	C (90MeV)	1979	96	96.10
筑波大学质子医学研究中心	日本	S (250MeV)	1983	629	99.7
Paul Scherrer 研究所	瑞士	C (270MeV)	1984	3055	99.12
Clatterbridge 医院	英国	C (62MeV)	1989	960	99.12
Loma Linda 大学医学中心 *	美国	S (250MeV)	1990	4726	99.12
Louvain 正教大学	比利时	C (90MeV)	1991	21	93.11
Nice 质子治疗中心	法国	C (65MeV)	1991	1350	99.7
Orsay 质子治疗中心	法国	SC (200MeV)	1991	1522	99.9
国家加速器中心	南非	C (200MeV)	1993	341	99.12
印第安纳大学中西质子治疗中心	美国	C (210MeV)	1993	34	99.12
加利福尼亚大学戴维斯分校	美国	C (67.5MeV)	1994	246	99.12
TRIUMF 实验室	加拿大	C (70MeV)	1995	55	99.12
柏林眼治疗装置	德国	C (72MeV)	1998	105	99.12
日本癌症中心 *	日本	C (235MeV)	1998	18	99.12
马萨诸塞总医院东北质子治疗中心 *	美国	C (235MeV)	2001		

美国加利福尼亚大学辐射实验室在1954-1957年间利用质子治疗了30名患者,以后未再进行

加速器类型: C-回旋加速器, S-同步加速器, SC-同步回旋加速器, 括弧中注明临床使用的最高能量

\* - 该中心拥有专用质子治疗装置

质子放射手术主要应用于颅内良性小肿瘤、功能性神经疾病和动静脉畸形。颅内是人体的重要部位，要求严格控制射线的剂量分布使病灶周围的组织不受明显的损伤，使用质子对此显然有利。

由于质子放射手术所需的治疗室设备较为简单，在 60~70 年代它一直是质子治疗的主要方式。例如，瑞典 Uppsala 大学利用质子交叉穿透照射技术治疗帕金森综合征和其它功能性神经疾病取得成功。美国马萨诸塞总医院和哈佛回旋加速器实验室合作，利用质子 Bragg 峰治疗与脑垂体有关的疾病（如肢端肥大症、Cushing 综合征、糖尿病引发的视网膜病）以及动静脉畸形。前苏联莫斯科理论与实验物理研究所于 60 年代后期开始质子治疗。在 90 年代以前，这里的质子治疗规模仅次于美国马萨诸塞总医院。他们利用交叉穿透照射和 Bragg 峰照射治疗脑部肿瘤和血管疾病，以及功能性神经疾病，疗效良好。

近年来由于其它治疗技术的发展，在每年全球接受质子治疗的患者总数中，质子放射手术所占比例已下降到 10% 左右。

**眼部质子治疗** 眼黑色素瘤是生长在眼脉络膜、虹膜和睫状体上的肿瘤，过去的治疗方法是摘除眼球。1975 年起马萨诸塞总医院、马萨诸塞眼耳鼻喉科和哈佛回旋加速器实验室合作对眼黑色素瘤进行质子治疗，到 1992 年已治疗了一千六百多名患者。病人在 8~9 天内接受 5 次治疗，照射总剂量为 70~80Gy，五年局部控制率为 96%。眼部质子治疗使病人可以保存视力，减轻痛苦。继美国之后，前苏联理论与实验物理研究所和瑞士 Paul Scherrer 研究所也开展了这种治疗。

眼部治疗所需的质子能量较低（约 70MeV），世界上有不少这一能区的加速器可供利用。在美国、前苏联和瑞士取得成功，英国、比利时、法国、南非、加拿大和德国也相继加入这一行列。全球每年接受质子治疗的患者总数中，眼部治疗所占比例在 90 年代初一度高达 60%。目前由于较大照射野的质子治疗的发展，这一比例已下降到 45% 左右。

**较大照射野的质子治疗** 目前每年全球接受质子治疗的患者总数中，较大照射野的质子治疗已占 45%。这类质子治疗都采用分次照射治疗的方法。为使整个肿瘤受到均匀的照射，需要采用特殊手段扩展束流并调制质子能量。美国、瑞典和前苏联在这方面做了不少预先研究工作。

瑞典 Uppsala 大学在 50 年代后期发展了不同大小照射野的束流配送技术。利用这一技术他们治疗了几十名肿瘤患者。治疗次数不是很多，每次照射剂量也较大（5~6Gy）。照射后肿瘤消退，正常组织未受严重伤害。这表明质子治疗不仅可用于头部，也能用于人体其它部位。此后美国马萨诸塞总医院和前苏联理论与实验物理研究所也开展了这方面的治疗工作。

美国马萨诸塞总医院致力于颅底软骨肉瘤和脊索瘤的治疗。这些瘤邻近对辐射敏感的紧要部位，采用常规放射疗法肿瘤处总剂量仅能达到 55Gy，5 年的局部控制率为 36%。如利用质子和高能 X 射线联合治疗总剂量能达到 60~80Gy（每次剂量约 2Gy，质子剂量所占比例为 40%~100%）。到 1991 年利用这种方法治疗了 254 名病人，对软骨肉瘤，五年局部控制率为 94%，对脊索瘤为 63%。

日本筑波大学质子医学研究中心扩大质子治疗应用范围。由于东方人患眼黑色素瘤、颅底软骨肉瘤和脊索瘤的很少，他们把工作重点放在治疗内脏癌症上，如肝癌、食道癌、肺癌等，获得了良好疗效。他们在 1983~1993 年间治疗了 117 名肝细胞癌患者，其中不少是难于进行手术的。每位患者治疗 10~30 次，每次剂量 2.5~6Gy，总剂量 33.5~87.5Gy，五年局部控制率为 87.5%，五年生存率为 39%。其中 50 名在质子治疗前肝功能损害较轻的患者五

年生存率为 59%，37 名肝功能受中等损害的患者五年生存率为 33%，25 名肝功能损害较重的患者五年生存率为 25%。这样的疗效是相当出色的。

目前，质子治疗都是利用原有的为物理研究设计的加速器进行的，治疗室中也只有固定束，这限制了质子治疗，特别是较大照射野的质子治疗的发展。80 年代人们就开始筹划建立专用的质子治疗装置。

美国 Loma Linda 大学医学中心是世界上第一个拥有专用质子治疗装置的医院。这个中心有四个质子治疗室，其中三个装有转动机架，束流可从各个角度对患者的肿瘤进行照射（图 3）。目前这个医学中心每年利用质子治疗一千多名病人，其中前列腺癌占半数以上。治疗前列腺癌的四年生存率已达 90%。瑞士 Paul Scherrer 研究所原来只进行眼部质子治疗，90 年代也建设了装备有转动机架的新束线，它已于 1996 年投入使用。日本癌症中心新建成的质子治疗中心和美国马萨诸塞总医院新建成的东北质子治疗中心都拥有新的专用质子治疗装置，带有多个转动机架。这些中心投入使用将进一步促进质子治疗的发展。

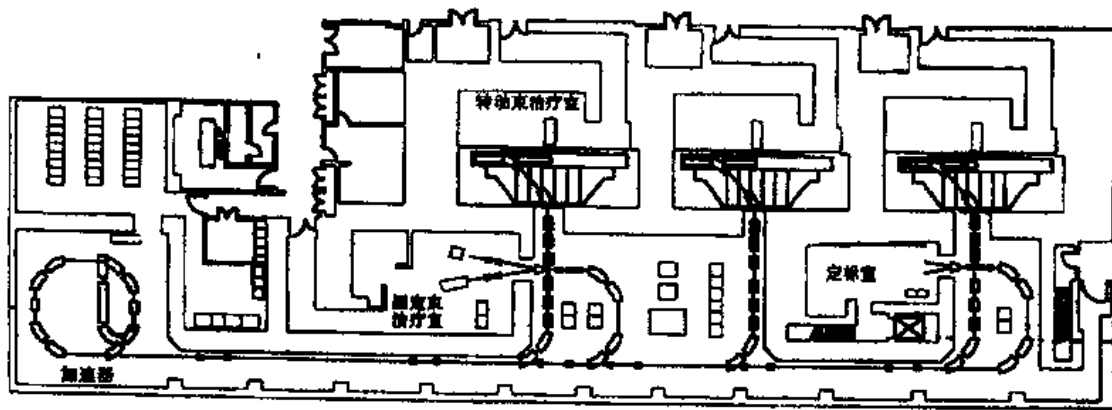


图 3 美国 Loma Linda 大学医学中心的专用质子治疗装置

质子治疗装置包括质子治疗加速器、束流输运系统、束流配送系统、剂量监测和定标系统、患者定位系统和控制系统<sup>[1]</sup>。

### 1. 质子治疗加速器<sup>[4]</sup>

一台质子加速器能量达到 70MeV 左右便可用于眼部肿瘤治疗，能量达到 200MeV 左右便可用于人体各处的肿瘤治疗。质子治疗需要的束流强度是几个 nA ( $1\text{nA} = 10^{-9}\text{A}$ )，加速器达到此要求一般不成问题。随着质子治疗的发展，人们要求建造能放置在医院中、操作方便的质子治疗加速器，即专用质子治疗加速器。同步加速器、回旋加速器和直线加速器均能用于质子治疗。

研制专用质子治疗同步加速器的主要难点在于设备小型化和操作简单化。美国 Loma Linda 大学医学中心的专用质子治疗装置采用的就是同步加速器，它在这两个方面迈出了可喜的一步。另一种方案是建造质子、重离子治疗两用的同步加速器。重离子回旋加速器和直线加速器极其昂贵，同步加速器是专用重离子治疗加速器唯一可能的选择。这种加速器规模较大，只能放置于大型放射治疗中心。

小型回旋加速器早就应用于工业和医疗事业，其能量一般不超过 100MeV。目前用于质子治疗的能量在 150MeV 以上的老加速器不少是同步回旋加速器，这种加速器的性能不太令



人满意，近年来已不再制造。比利时离子束应用公司在制造回旋加速器方面有多年的经验，他们研制的质子治疗等时性回旋加速器受到广泛好评，其特点是稳定可靠，操作方便。美国马萨诸塞总医院和日本癌症中心都采用这种加速器。超导回旋加速器也是一个值得注意的方案。它比常规的质子治疗回旋加速器更小型化，但超导运行需要极低温度。回旋加速器属于束流较强的加速器，用于质子治疗时束流裕量很大，因此调试比较方便。

质子直线加速器也是束流较强的加速器。传统的质子直线加速器体积较大，价格也较贵。目前国外正在研制的 S 波段质子直线加速器也是一种有希望的机型。它是一种小型的质子直线加速器，束流品质特别优良，因此束流输运系统中的磁铁（包括转动机架上的磁铁）可以做得较轻。

同步加速器是能量可调的加速器。上述 S 波段质子直线加速器也能做到能量可调。回旋加速器的能量通常是固定的，这是它的缺点。

## 2. 束流输运系统

束流输运系统将加速器产生的质子束输送到治疗室和专用的质子束实验室。较大的质子治疗中心设有多个治疗室。质子束实验室用作剂量定标、放射生物学研究和其它用途。从加速器引出的质子束先进入主束线，然后根据需要转入不同的支束线。固定束治疗室中质子束从固定方向对病灶进行照射，它又可分为水平束、垂直束和倾斜束三种。水平固定束治疗室设备造价最低，目前使用最为普遍。转动束治疗室设有转动机架，输运系统尾部和束流配送系统等在机架上围绕患者转动，质子束可从不同方向对病灶进行照射。转动机架价格高昂而且笨重（百吨左右），目前只有少数质子治疗中心拥有。进行较大照射野质子治疗需要转动束，因此研制较轻的转动机架或它的替代物是当前质子治疗装置研究的一个方向。

## 3. 束流配送系统<sup>[5]</sup>

束流配送系统又称照射野形成系统，它是质子治疗装置的重要部分，其任务是将束流送达照射野，使肿瘤受到足够剂量的照射，同时减少正常组织所受的伤害。它直接关系到质子治疗的质量。具体地说，束流配送系统有四项功能：能量调节、能量调制、束流扩展和束流准直。

在进行质子治疗时通常需要扩展质子的 Bragg 峰使其能覆盖整个肿瘤。能量调节是指在对某一照射野进行照射时选定质子能量使 Bragg 峰的后沿落在靶区的后方边界上，能量调制是指在照射过程中对粒子能量进行调变，使扩展 Bragg 峰的宽度与肿瘤厚度相当。能量调节和调制的主要手段是利用吸收体使质子能量衰减。原则上，如果加速器能调节能量，自然不需要在束流配送系统中进行能量调节。但实际上利用加速器精细调节能量并不方便，因此往往仍需要在束流配送系统中设置进行能量细调的吸收体。由于靶区后方边界通常都不是平面，因此还需要使用射程补偿器，使其 Bragg 峰的后沿与靶区的后方边界一致。这种补偿器应按照患者肿瘤形状来制造。加速器提供的质子束一般是细束，直径在 1cm 左右，在实际使用中需要扩大束流的照射范围。利用散射体使质子散射可以做到这一点。通常采用由两块散射体组成的双散射系统，它能形成直径几厘米到几十厘米的均匀照射野。这种静态扩展方法简单可靠，因此被广泛采用。束流准直是为了保护正常组织尽可能少受射线的伤害。准直器可分为固定式和可调式两类。通常要设置几个准直器，最后一个称为终端准直器，其孔形应按照患者每一照射野的肿瘤截面形状来确定。

近年来，在放射治疗领域，适形治疗和调强治疗日益得到人们的广泛重视。适形治疗是让射线照射范围尽可能与靶区一致，使肿瘤承受治疗所需的剂量而正常组织只受最小的伤害。调强治疗是通过调节靶区剂量分布使治疗获得更满意的效果。质子由于其优良的剂量分布特性，比电子、 $\gamma$ 和X射线更能满足适形治疗和调强治疗的需要。这也是质子治疗技术发展的重要方向。束流配送系统对质子治疗装置的性能有着重大的影响，自然成为人们研究的重点，特别是扫描式束流配送系统。它的特点是动态扩展，即利用机械扫描或电磁扫描使细束运动以扩大照射范围，这和传统的散射式束流配送系统不同。二维横向扫描和纵向能量调制结合在一起成为三维扫描。扫描式的优点是调节方便灵活，它又可分为连续扫描和点扫描。连续扫描的扫描范围一般是规则的几何体，如长方体或圆柱体。点扫描是将整个待照射区域分为许多同样的单元，逐个进行照射，其扫描范围可以是不规则的，每个单元的剂量可以独立调节。显然点扫描最适合于适形治疗和调强治疗。但是点扫描系统设备复杂，造价昂贵，对束流稳定性、束流位置与剂量监测的精确性要求更为严格，患者体位移动所造成的问题更为严重，因此目前尚难以广泛应用。

其实，散射式束流配送系统也能用于适形治疗和调强治疗。利用质子的 Bragg 峰特性可以通过调节质子能量进行纵向分层照射。利用多叶光阑可以调节每一层的截面形状和剂量分布。国内外都在研究这种方案。

#### 4. 剂量监测和定标系统

质子治疗装置带有一系列测定辐射剂量及其分布的探测器，它包括以下三类。(1) 束流监测器 一般采用电离室。如利用透射电离室监测束流以确定治疗时肿瘤承受的剂量，保证它和预定剂量之差不超过给定的限度；利用象限电离室监测束流对心程度；利用分区电离室或多带电离室监测束流分布；利用电离室望远镜（由多块吸收片和电离室交错重叠组成）监测质子射程。有时也使用其它探测器，如多丝正比室、二次发射监测器和塑料闪烁体。(2) 剂量分布探测器 它用于测量水箱或由人体组织等效材料制成的体模中的剂量分布，水箱或体模放在治疗时患者所在位置。为此必须使用体积小的探测器，如微型电离室、硅二极管、胶片、金刚石、丙氨酸剂量计和热释光剂量计。(3) 剂量定标仪器 一般使用经过国家标准 $^{60}\text{Co}$ 放射源 $\gamma$ 射线定标的电离室。有条件时还可利用量热器或 Faraday 筒作进一步校核，也可利用 $^{12}\text{C}$ 活化法。后者是通过测量 $^{12}\text{C}$  (P, Pn) 反应生成的 $^{11}\text{C}$ 核的放射性来确定质子流强。为了适应束流配送系统的发展和精确测量的需要，近年人们也在研究二维和三维的新型剂量监测系统，如带有电荷耦合器件 (CCD 相机) 的闪烁体，由一系列吸收片和多带电离室交错重叠组成的‘魔方’等。

#### 5. 患者定位系统

由于质子治疗是精确治疗，因此对患者定位系统要求较高。除某些水平固定束治疗室中患者采用坐姿外，一般均采用卧姿。利用热塑材料做成与患者身体表面形状一致的模具将患者固定于治疗床上，要求在多次照射时位置不变。治疗床可作三维平动和三维转动。利用激光进行初步定位，利用 X 射线成像进行精细定位。

#### 6. 控制系统

根据实际要求，控制系统采用计算机对质子治疗装置的运行和治疗过程进行严格控制，以保

证治疗正确进行。此外它还承担患者医疗数据和图像资料的处理以及治疗中心的管理等功能。

质子治疗中心应拥有必要的医疗诊断设备。对于要求进行质子治疗的患者首先要进行详细的检查,包括获取 CT 及其它医学影像。虽然质子治疗对许多癌症都有较好疗效,但各个质子治疗中心仍要根据其技术和经验对患者作适当的选择。对于确定进行质子治疗的患者,医生将根据诊断结果提出初步的治疗方案:照射次数、照射部位和方向、质子能量、照射剂量及束流配送系统的参数,然后利用治疗计划系统对方案进行反复的比较和修改,最后确定一个妥善的方案。

治疗计划系统是一个复杂的计算机软件系统,它包括剂量计算、图像处理和优化选择等内容。质子治疗是一种精确的治疗方法,因此它的治疗计划系统必须具有较高的计算精度,输入的医学图像也必须足够细致。一个先进的质子治疗计划系统应当满足多方面的要求:能处理不共面的质子束,考虑人体组织的不均匀性和多次散射,高精度高速度地进行剂量计算,模拟实际的束流配送系统,计算准直器孔形和补偿器形状,计算由各种偏差引起的剂量分布变化,剂量分布可用多种方式显示,编辑 CT 数据,融合 CT 和其它医学影像数据(如 MRI, SPECT 等),数字图像重建,局部图像放大和靶区轮廓勾画,等等。剂量计算方法通常分为宽束算法、细束算法和 Monte Carlo 算法三类。宽束算法比较简单,使用较广,在几何条件较简单的情况下也有足够的精度,但在复杂几何条件下误差较大。细束算法是把束分为许多细束进行计算,精确度较高,近年发展较快。Monte Carlo 算法精确度很高,但计算量过大,尚难用于临床。我国学者在剂量计算方面进行了创造性的研究,达到国际先进水平。

质子治疗装置本身也可用来进行质子诊断,如质子照相和质子断层照相(质子 CT),其特点是物质密度分辨率高。由于诊断是在治疗装置上进行,它可用来控制和保证质子治疗的质量。

质子治疗是一项精确、复杂的放射治疗技术。有了质子治疗装置,还必须进行多项质子放射物理学和放射生物学的研究工作,才能保证质子治疗正确和顺利地进行。这些研究工作包括:剂量探测器的性能比较和测量方法研究,剂量定标和比对,不同束流配送条件下剂量分布和治疗装置临床性能校验,微剂量学研究,质子对正常细胞和肿瘤细胞生物效应研究,动物试验,等等。

随着世界经济和科学技术的发展,质子治疗将获得更广泛的应用,其疗效也将进一步提高。改革开放以来,我国综合国力日益增强,在现代医学方面与国外的差距逐渐缩短。最近几年我国在质子治疗的基础研究方面,包括质子治疗装置、生物效应、剂量算法和治疗计划等,已经取得一定的成果。在我国建设质子治疗中心的问题已为医学界、科技界、企业界和金融界所关注,有关的筹备工作正在进行。在中国发展质子治疗的时机已经成熟。1998 年底在北京召开了全国质子重离子治疗技术研讨会,各方面专家会聚一堂,共商中国发展质子治疗的大计。我们相信,通过各方面的努力,中国的质子治疗在世界上一定能占有一席之地。

#### 参考文献

- 1 郁庆长,罗正明等.质子治疗技术基础.北京:原子能出版社,1999
- 2 Proton Therapy Co-operative Group. Particles 2000; 25: 14
- 3 Raju M R. Inter J. Radiat Biol 1995; 67: 237
- 4 Couttrakon G, Slater J M, Ghebremedhin A. Proc Part Accel Conf, 1999; 11
- 5 Chu W T, Ludewigt B A, Renner T R. Rev Sci Instr 1993; 64: 2055

(郁庆长,徐韬光)

## 5.2 重离子束治癌技术研究

癌症是当前世界上严重威胁人类生命的重大疾病。据最新资料表明：到 20 世纪 90 年代，癌症已是中国城乡居民第二死因，其中大中城市癌症死亡已占全部死亡的 25% 左右，农村约占 18%；近 20 年来，每年癌症死亡人数由 70 万上升到 130 万，新发生癌症病人约 160 万。因此，防治癌症是关系到人类生存的重大问题，为了更有效地控制它的发展，治疗必须采取多途径、因“症”制宜的办法，可以研究基因治疗，开发化学药物治疗，发展外科手术治疗，采用放射治疗新技术也是重要途径之一。据统计，经不同方法治疗的癌症患者能存活五年以上者，放射治疗占 45% 以上。近年来，癌症放射治疗的治愈率和有效控制率明显提高，放射治疗使某些早期局部性肿瘤获得根治，中晚期肿瘤也可抑制扩散，减轻痛苦，改善患者生活质量和延长寿命，同时放射治疗对癌症部位器官及其功能的保留都有重要意义。

随着科学技术的发展，核技术在医学领域中的应用越趋广泛，人类逐步掌握了一些常见病、多发病和疑难病的诊断与治疗方法，使核技术造福于人类。

从已有的治疗效果中，重离子束治癌作为放射治疗中的高新技术，已经显示出它比其他放疗技术更具科学性、先进性和优越性。（表 1 和表 2）

表 1 美国洛伦斯伯克莱国家实验室 (LBNL) 采用<sup>20</sup>Ne 离子束治疗效果

肿瘤部位	<sup>20</sup> Ne 离子束治愈率	X 射线治愈率
鼻咽癌和副鼻窦癌	14/16 (87%)	21%
耳下腺癌	11/14 (79%)	28%
前列腺癌	12/13 (92%)	60%
恶性肉瘤	21/36 (58%)	28%

表 2 日本千叶县重离子医用加速器 (HIMAC) 采用<sup>12</sup>C 离子束治疗后 12 个月时的肿瘤局部控制率

肿瘤部位	治疗后 12 个月时的局部控制率
头颈部肿瘤	83%
肺癌	75%
原发肝癌	92%
宫颈癌	70%
前列腺癌	85%

重离子束治癌具有如此好的效果，是基于它在物理学上和生物学上表现出的一系列特性，大致可归纳如下：

(1) 重离子在贯穿介质时发生相互作用的机制与 X、γ 射线不一样，它主要与介质的核外电子发生作用，由于射入的重离子要比人体组织中的靶电子质量大得多，所以在它通过介质与电子发生碰撞时的散射很小，几乎不发生什么偏离（图 1）。这种几乎直线行进的性质，使重离子的杀伤范围非常清晰准确。但用 X、γ 射线和快中子治疗时，由于它们散射厉害，所以在它们通道四周的正常组织也要受到一定的剂量。

(2) 由于重离子质量大，它的射程长短差别（即射程歧离）较小，也就是可以在比较一致的深度上立即停止，因此可以准确地定位在肿瘤病灶上，如：C、O、Ne 离子，当它们的平均射程为  $40\text{g}/\text{cm}^2$  时，自身的射程差别都小于  $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ ，而质子（proton）则为  $0.4\text{g}/\text{cm}^2$ 。单位  $\text{g}/\text{cm}^2$  为质量厚度，是普通厚度与物质密度的乘积。

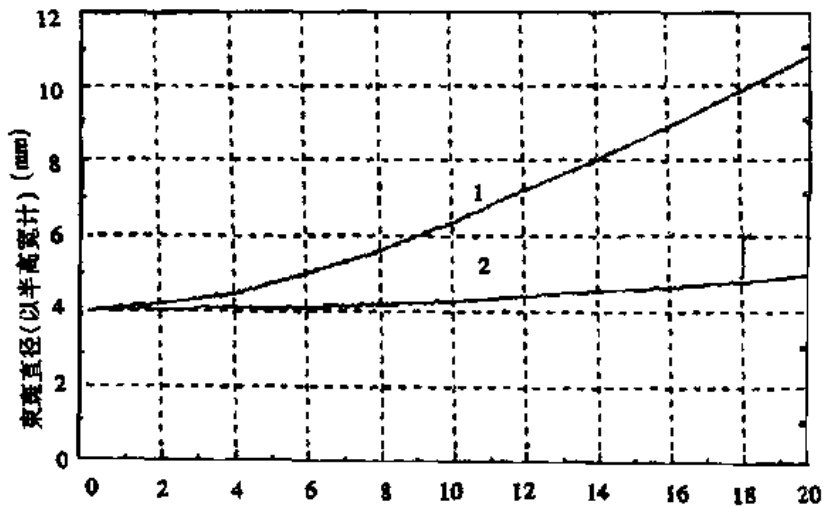


图1 直径4mm的重离子束其束斑随水中贯穿深度的变化情况  
1-质子束；2-碳离子束

(3) 重离子通过介质时，速度会逐渐降低而损失其能量。由能量损失率  $(-dE/dx) = f(Z^2/\beta^2)$  规律可知，其中： $E$  为离子能量， $Z^*$  为离子有效电荷， $\beta$  为离子速度与光速的比值，对于多电荷重离子射入介质后，一方面随着能量不断损失而速度逐渐减小，另一方面离子在行进路程上因获得电子而使其有效电荷数变小，因此在开始一段路程上，能损值几乎保持不变。随着离子向前行进的过程中，速度越来越小，而有效电荷数不再变化，最后能损值会骤然增大，直到离子能量迅速耗尽，整个射程骤然截止，在截止前产生了一个明显的能量损失峰，即布喇格（Bragg）峰。由此可见，重离子的深部剂量分布构型非常有利于深部肿瘤治疗。我们可以根据事先知道的肿瘤部位深度来选定重离子能量，使辐照效果集中在癌组织上，而不致伤害周围的健康组织，因此狭窄的布喇格峰就像一把不流血的锋利的“手术刀”。

从图2可以看到， $\gamma$ 射线和中子的深度剂量分布与重离子的深度剂量分布是无法比拟的，因为用 $\gamma$ 射线和中子照射时，无论是皮肤与癌组织之间的正常组织，还是癌组织后面的正常组织都会受到相当多的剂量而遭到伤害。

(4) 在实际情况中，病灶的形状、大小和深浅各不相同，重离子束治疗在这方面更显示出特别的优势。除布喇格峰的深浅可以用加速离子的能量来调节外，为适应不同大小和形状肿瘤的治疗，布喇格峰的宽度可以通过设计相应的波浪形能量调制器来调节，可使狭窄的布喇格峰展宽到所需要的宽度，以满足治疗的需要。

(5) 由于重离子是带电粒子，因此它可以采用更先进的磁扫描技术以更高的精度定位在肿瘤不规则的形状上，这种技术可通过两种形式来实现：一种叫“光点”扫描，另一种叫“光栅”扫描。为了达到肿瘤治疗的立体构型，必须在三维方向上仔细设计计算机程序，精确控制束流能量、束流强度和扫描开关，便可达到准确治疗的目的。（图3）

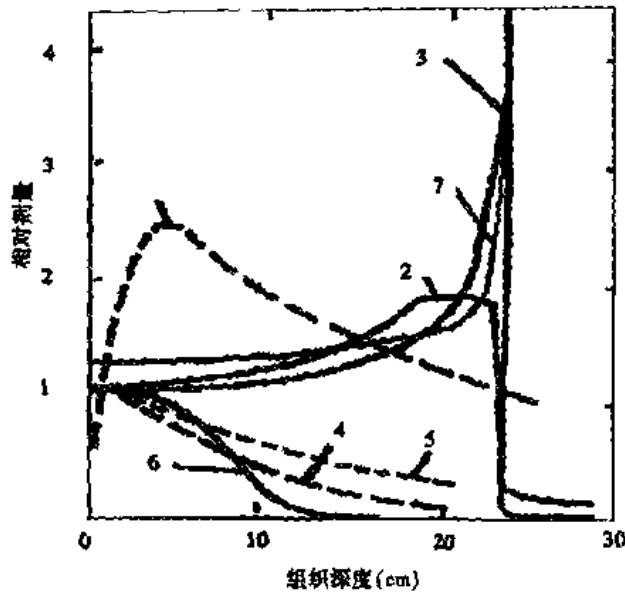


图2 各种射线的深度剂量分布

1-22MV x 射线；2-展宽 Bragg 峰的碳离子束；3-350MeV/u (单位 MeV/u 表示每个核子的能量) 碳离子束；  
4-200kV x 射线；5- $^{60}\text{Co}\gamma$ -射线；6-22MeV 电子束；7-185MeV 质子束

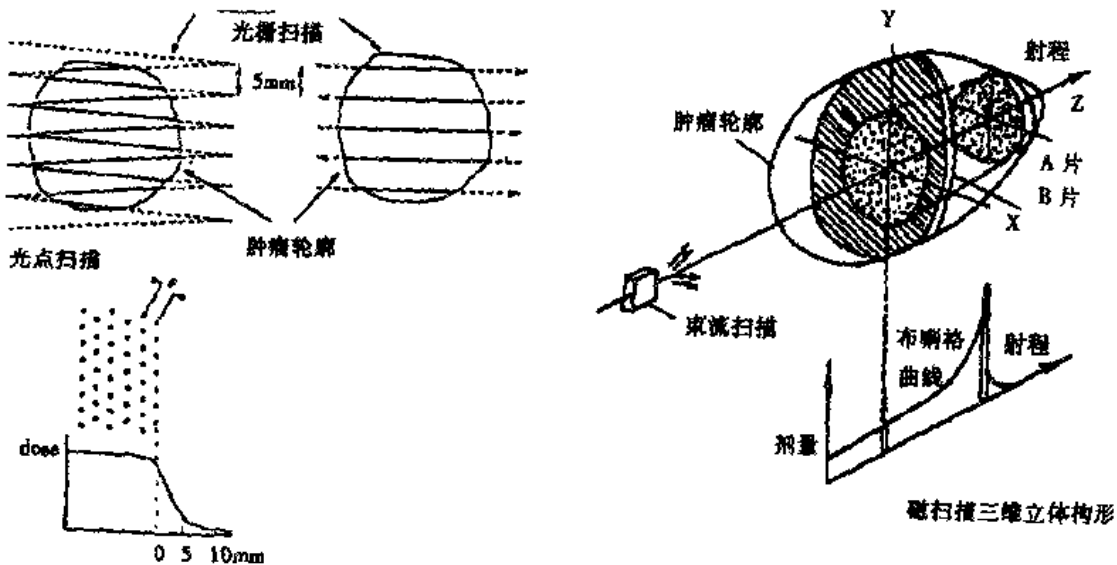


图3 磁扫描三维适形治疗模式

(6) 使用重离子照射便于确定它在体内的位置。当重离子贯穿组织时会同组织中的原子发生原子核反应，有些反应会使离子产生能发射正电子的同位素碎片。例如： $^{11}\text{C}$  (半衰期： $T_{1/2} = 20.3$ 分)、 $^{13}\text{N}$  (10分)、 $^{15}\text{O}$  (2.05分)、 $^{19}\text{Ne}$  (17秒) 等 (表3)。由于这些碎片与它们相应的射入的离子质量基本上相同 (质量数只差1)，因此它们与初级离子束具有相同的方向和几乎相等的射程，它们的阻止点可以通过正电子发射形成的两个  $\gamma$  光子来探测到，采用合适的  $\gamma$  相机或正电子断层扫描仪 (PET) 就能确定初级离子束在体内的贯穿情形和位置。

表 3 几种治癌离子束及其正电子发射体的基本性质

稳定核素	A/Z <sup>2</sup>	正电子发射体	A/Z <sup>2</sup>	半衰期
<sup>1</sup> H (proton)	1	-	-	-
<sup>4</sup> He	4/4	-	-	-
<sup>12</sup> C	12/36	<sup>11</sup> C	11/36	20.3min
		<sup>10</sup> C	10/36	19s
<sup>14</sup> N	14/49	<sup>13</sup> N	13/49	10min
		<sup>11</sup> C	11/36	20.3min
<sup>16</sup> O	16/64	<sup>15</sup> O	15/64	2.05min
		<sup>13</sup> N	13/49	10min
<sup>20</sup> Ne	20/100	<sup>19</sup> Ne	19/100	17s
		<sup>17</sup> F	17/81	64s

(7) 由于重离子束沿径迹的能量沉积会在其射程的末端出现一个高剂量区即布喇格峰(又叫峰区), 其前面能量沉积较低的区域叫坪区。在设计放射治疗计划时, 把峰区调节在所需治疗的肿瘤区, 而坪区则为离子束射入时所经过的正常组织。除了峰区的剂量明显高于坪区之外, 同样一种重离子束在峰区和坪区的传能线密度(LET)不一样。在峰区的重离子束LET较高, 其相对生物效应(RBE) > 1; 而坪区重离子束的LET较低, RBE ≈ 1。(图4)

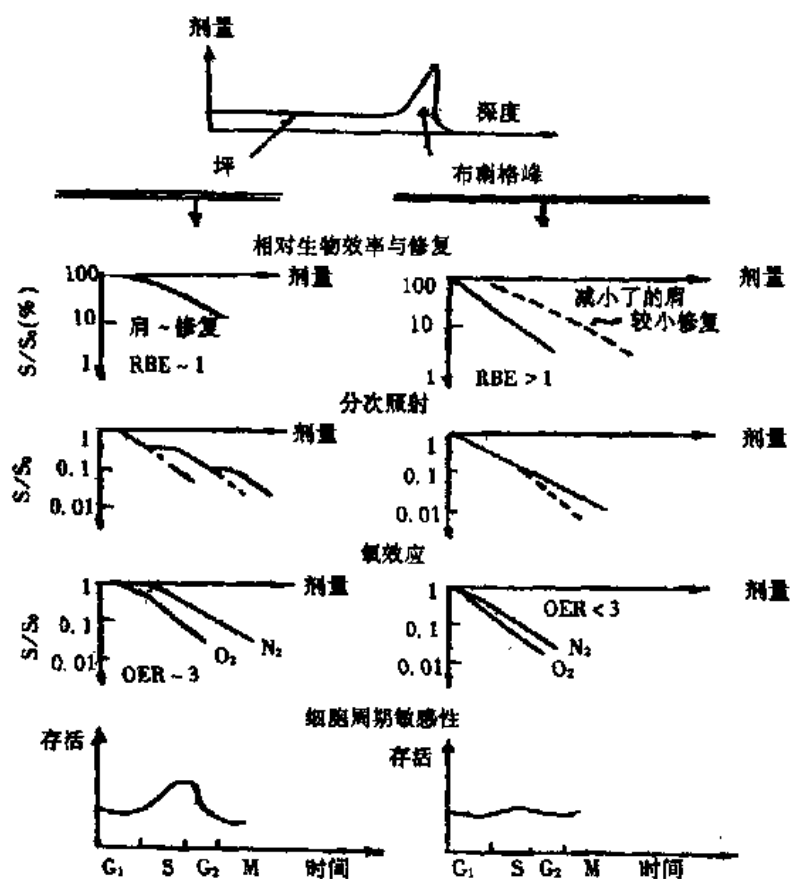


图 4 重离子束低 LET 坪区与高 LET 峰区生物学效应的差别

注解: “肩”表示肩形; “N<sub>2</sub>”表示乏氧, 在氮气环境中的结果; “O<sub>2</sub>”表示有氧, 在正常空气环境中的结果; “S/S<sub>0</sub>”表示百分存活率 (%); “G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M”分别表示细胞周期中的复制前期, DNA 复制期, 复制后期和有丝分裂期。

(8) 在峰区所照射的肿瘤区域内, LET 较高的重离子束对癌细胞分裂周期中各时相的癌细胞均有同样的杀伤作用; 对乏氧的癌细胞也有较强的杀伤作用, 即氧增比 (Oxygen Enhancement Ratio) 较小; 而且癌细胞受到照射后的修复能力差。和峰区内重离子束相比, 在坪区的重离子束的 LET 较低, 它的相对生物效应与常规辐射  $\gamma$  射线、电子等相当, 细胞受到照射后的修复能力较强, 而且只对于细胞分裂周期中的某些时相的细胞有杀伤作用, 而对乏氧癌细胞的杀伤力较弱。以上这些特点可使癌细胞受到严重的损伤以至杀死, 而减少了坪区内正常细胞的损伤。(图 4)

由于重离子束治疗肿瘤具有上述的优点, 因此, 近十年来在国际上形成了一个重离子束治癌“热”。不仅在日本建成了“HIMAC”, 并已进行了七、八年的临床治疗。在德国 1996 年也建成了“HITAG”, 并于 1997 年底接收了第一批病人。在美国 Oakland 的 Merritt Peralta Medical Center (MPMC) 也正在筹建轻离子 (指重离子中质量数比较小的离子, 如碳离子) 生物医学研究加速器 (LIBRA), 专门用于治疗肿瘤。在欧洲, 研究和治癌欧洲联盟 (EORFC) 已向欧洲经济共同体申请, 要在医院建造一台欧洲轻离子医用加速器 (EULIMA), 意大利 Legnaro 国家实验室也计划建立更大规模的重离子治疗装置, 以便更多患者可以使用这种在放射生物学和放射物理学方面均有独特优越性的放射治疗方法进行治疗。(表 4)

表 4 各国重离子束治癌装置的发展简况

国家	装置名称	地址	能量 (MeV/u)	已治 人数	起止时间	备注
美国	BAVALAC <sup>1</sup>	LBL	920	2487	1975 ~ 1992	已停止运行
	LIBRA <sup>2</sup>	Oakland	500			调研中
日本	HIMAC <sup>3</sup>	Chiba	800	473	1994 ~ 1999	开始试治疗
	HCPTF <sup>4</sup>	Hyogo	70 ~ 320		1998 ~ 2001	建造中
德国	HITAG <sup>5</sup>	GSI	1000	46	1997 ~ 2000	开始试治疗
		DKFZ	500			建议中
意大利	TERA <sup>6</sup>	NOVARA	400		2004 年建成	筹建中
欧洲	EULIMA <sup>7</sup>	Nice	400			调研中
加拿大	MARIA <sup>8</sup>	Alberta	1000			规划中
中国	HIRFL	Lanzhou	120		1988 年出束	升级改造
	HIRFL - CSR		900		2004 年建成	建造中

<sup>1</sup> BEVALAC: BEVAtion + hiLAC

<sup>2</sup> LIBRA: Light Ion Biomedical Research Accelerator

<sup>3</sup> HIMAC: Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba

<sup>4</sup> HCPTF: Hyogo Charged Particle Therapy Facility

<sup>5</sup> HITAG: Heavy Ion Therapy at GSI

<sup>6</sup> TERA: TERapia con Radiazioni Adroniche

<sup>7</sup> EULIMA: EUropean Light Ion Medical Accelerator

<sup>8</sup> MARIA: Medical Accelerator Research Institute in Alberta

中国已有大型重离子加速器, 这台加速器于 1988 年在兰州建成出束, 整个系统包括注入器、主加速器和 8 个实验终端, 称兰州重离子研究装置 (HIRFL) 于 1992 年成立了兰州重离子加速器国家实验室 (NLHIAL)。目前已可提供二十多种离子束, 适宜用作治疗的碳离子能量最高可达 120MeV/u, 它在组织中的射程约 3.3cm, 当前开展了为临床作准备的基础性技术研究和放射物理学、放射生物学基础数据的积累。同时, 也在积极计划开展浅层肿瘤临床治疗试验。



在临床前的基础性研究中,已经采用一对自由空气电离室宏观剂量测量法和低气压无壁正比计数器微观剂量测量法,测得了不同离子的 Bragg 峰位和射程,这对临床治疗选择离子参数为实测提供了手段;通过理论分析和计算,设计制造了 Bragg 峰展宽装置,通过实验已经得到了基本上达到设计要求的展宽 Bragg 峰,掌握了调控 Bragg 峰(能量沉积集中区)的技术;利用 Bragg 峰位可以移动、离子束截面可以控制的原理,采用固体核径迹探测方法模拟得到了一个预期的立体剂量球,它形象地显示了离子能量沉积可以人为构形,重离子束治癌可以做到适形治疗;测定了细胞的失活(失去活性,即死亡)情况,结果清楚地显示了细胞的失活与 Bragg 曲线同步;能量沉积大,失活率高;能量沉积小,失活率低。

此外,还在动物、细胞和 DNA 不同层次上进行了放射生物学实验,获得了一批有价值的基础数据,如正常细胞与癌细胞、正常动物与荷癌动物的致死剂量、半致死剂量、耐受剂量、RBE、OER,测得了荷癌动物经重离子照射后瘤体生长抑制率及生长延长时间,观察了肿瘤超微结构变化和荷癌动物病理特性的影响、分次照射效应、DNA 双链断裂诱发率、修复效应及碎片分布规律等。

已经探索了重离子束肿瘤适形治疗技术新模式,试图采用人体肿瘤旋转、束流不动的方式来提高治疗增益比。还打算在目前能量比较低的情况下,对  $\gamma$ 、中子不敏感的黑色素瘤和骨肉瘤进行浅层临床试验。同时,计划在 HIRFL 上新建成的兰州放射性离子束流线(RIBLL)上,开展放射性重离子束生物学效应研究,探索放射性束用于肿瘤治疗的可能性和高效性。

国家已经批准在 HIRFL 上增建冷却存储环(CSR),它将于 2004 年完成。在 CSR 设计中,已经留有专供放射生物学研究和重离子束治癌用的终端位置。到时离子能量可以提高一个数量级左右,碳离子可达 900MeV/u。这样,就具备了实现深部治疗的基本条件。研究并实现重离子束治癌可以提高我国放疗的整体水平,在保障人民身体健康方面增添一种有效的高新技术,直接造福于广大肿瘤患者。

可以预期,通过物理学界与医学界的密切合作,在 21 世纪初重离子束治癌技术研究将会更加深入,并逐步走向临床应用,在我国的放射治疗中发挥重要作用,为提高患者存活率和生存质量作出贡献。

### 参考文献

- 1 Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy. Gross K D, Pavlovic M eds. DKFZ - GSI - FZR, Darmstadt, Sep. 1998
- 2 Tsujii H. Book of Abstracts for 6<sup>th</sup> Workshop on Heavy - Charged Particles in Biology and Medicine. Kroft G, Langbink eds. Italy: Bevano, Sep. 29 - Oct. 01, 1997, H4
- 3 Castro J R, et al. Heavy Charged Particle Radiotherapy, Annual Report 1986, LBL - 22300, April 1987
- 4 卫增泉. 重离子束治癌. 核物理动态, 1994; 11: 44 - 49

(卫增泉)

## 5.3 一种正在研究的放射治疗肿瘤的方法—中子俘获治疗

### 1. 肿瘤放疗的基本概念

手术、化学治疗(简称化疗)和放射治疗(简称放疗)是目前治疗肿瘤的三种主要方

法。医生们根据肿瘤的种类、性质、发生部位、进行程度分级及患者的身体状况等制定治疗方案。不论是否施行手术治疗，大多数患者需要进行化疗和放疗。

用来进行放疗的射线有好几种。通常说的放疗是指使用 X 射线或  $\gamma$  射线的放射治疗，或称常规放疗。X 射线和  $\gamma$  射线都是波长很短的电磁波，只是产生方法（或来源）、能量（即波长）及能谱不同，在治疗原理和疗效上并没有多大区别。X 射线和  $\gamma$  射线在人体组织中具有很强的穿透能力，但在单位行程中传递给介质的能量（称为传能线密度，用 LET 表示）不大。当用 X 射线或  $\gamma$  射线照射肿瘤部位时，射线与细胞内的分子（如水分子）作用，产生大量的高能水化电子  $e_{aq}^-$  和  $OH^\cdot$  自由基。 $OH^\cdot$  自由基是一个强氧化剂，其寿命非常短，但化学性质极活泼，能与细胞中的生物大分子（如 DNA）反应，将细胞杀死。高能水化电子  $e_{aq}^-$  是一个强还原剂，也能破坏 DNA，但能与  $OH^\cdot$  自由基反应将其转化为没有细胞杀伤作用的  $OH^-$  离子。细胞中通常有氧分子  $O_2$  存在。氧分子可以俘获高能水化电子  $e_{aq}^-$ ，从而避免  $OH^\cdot$  自由基的损失。然而在有些供血不足的肿瘤中，肿瘤细胞处于缺氧状态。乏氧肿瘤细胞中没有足够的氧分子清除水化电子，射线对肿瘤细胞的杀伤作用被大打折扣。为了将乏氧肿瘤细胞杀死，需要更高的射线剂量。我们将无氧与有氧状态下将肿瘤细胞杀死需要的射线剂量的比值称为氧增比。对 X 射线和  $\gamma$  射线，氧增比为 2.5~3。还有一些肿瘤（如脑神经胶质瘤）对于 X 射线及  $\gamma$  射线不敏感，常规放疗的效果不佳。

由此可见，如果肿瘤细胞与正常细胞处在细胞生命周期同一阶段，X 射线或  $\gamma$  射线对于它们的杀伤作用基本上没有选择性。为了提高对于肿瘤细胞的杀伤，让正常细胞有更多的修复机会，医生们将所需剂量在一个疗程中分几次照射。但对于乏氧肿瘤细胞，则需要将剂量提高 2.5~3 倍，这将对于正常细胞造成不可修复的损伤。为了降低常规放疗对正常细胞的损伤，近年来出现了“X 刀”及“伽玛刀”的放疗装置。其原理是，令 X 射线或  $\gamma$  射线源沿以肿瘤为焦点的抛物面（或球面）旋转，肿瘤在任何时刻都受到照射，而周围的正常组织仅当射线束穿过时被照射，因而大大降低了放疗对正常细胞的损伤。这种技术可以看作是一种无创伤的手术，因此分别称之为“X 手术刀”和“伽玛手术刀”。显然，这种技术对于多发性或大体积的肿瘤并不适合。

除 X 射线和  $\gamma$  射线以外， $\alpha$  射线、 $\beta$  射线、质子束、重离子束及中子束都可以用来进行肿瘤的放疗。用  $\alpha$  或  $\beta$  射线治疗通常有两种做法：（1）将发射  $\alpha$  或  $\beta$  射线的放射性核素做成亲肿瘤的放射性药物，将药物注射到患者体内，药物选择性地进入肿瘤细胞并停留在其中，不断发射  $\alpha$  或  $\beta$  射线，直到放射性核素衰变完为止。（2）将发射  $\alpha$  或  $\beta$  射线的放射性核素做成薄膜，覆盖在皮肤癌上进行照射，或将发射  $\alpha$ 、 $\beta$  射线或中子的放射性核素封装在薄壁金属管中，插入肿瘤部位（一般是长在腔体中或腔体外围的肿瘤）进行照射，统称为近距离治疗。

$\alpha$  粒子、质子、重离子的质量比  $\beta^-$  粒子（即电子）及光子（X 射线、 $\gamma$  射线）质量大得多，运动速度慢得多，因而传能线密度高得多，它们属于高 LET 粒子。中子本身不带电荷，不能直接将分子电离和激发。中子经过含氢物质时，与其中的氢原子核碰撞，将后者从分子中击出，并将部分或全部动能转交给质子。这种质子称为反冲质子。最近人们用能量为数十至数百兆电子伏（MeV）的质子束或重粒子束进行放疗，分别称为质子治疗及重离子治疗，它们具有剂量定位准确、氧增比小（~1）的优点。快中子的氧增比也很小（~1），近年来已经成功地用于肿瘤的临床治疗。关于质子治疗、重离子治疗和快中子治疗，请参看本书的有关章节。

## 2. 中子俘获治疗

中子俘获治疗 (neutron capture therapy, NCT) 是当前肿瘤放疗研究的热点之一。中子是一种质量与质子 (氢原子核) 相近、不带电荷的粒子。按照中子的动能大小, 可将中子分为慢中子和快中子。与室温达成热平衡的慢中子称为热中子, 25℃ 时其平均动能为 0.025 电子伏 (eV)。能量比热中子稍高 (约为 1~10 keV) 的慢中子称为超热中子。中子俘获治疗的原理可以用中子轰击硼的同位素<sup>10</sup>B 的原子核来说明。在天然硼中有<sup>10</sup>B 和<sup>11</sup>B 两种同位素,<sup>10</sup>B 约占 20%。<sup>10</sup>B 俘获中子的本领很大, 比构成人体的主要元素的原子核<sup>1</sup>H、<sup>12</sup>C、<sup>14</sup>N、<sup>16</sup>O 分别高  $1.16 \times 10^4$ 、 $1.13 \times 10^6$ 、 $2.12 \times 10^3$ 、 $2.13 \times 10^7$  倍。<sup>10</sup>B 俘获一个热中子后, 生成一个处于激发态的复合核<sup>11</sup>B, 后者不稳定, 立即分裂成一个动能为 1.78MeV 的  $\alpha$  粒子 (<sup>4</sup>He 原子核) 和一个动能为 1.01MeV 的<sup>7</sup>Li 反冲原子核, 或者一个动能为 1.47MeV 的  $\alpha$  粒子、一个 0.84MeV 的<sup>7</sup>Li 原子核并发射一个能量为 0.477MeV 的光子。假若上述核反应发生在癌细胞内, 高速运动的  $\alpha$  粒子和反冲核<sup>7</sup>Li 几乎跑不出癌细胞, 它们的动能全部沉积在细胞中。这些能量比打断一个化学键所需要的能量 (1~10eV) 要大得多, 引起细胞内分子的电离和激发, 产生数以万计的离子对及自由基, 足以将癌细胞杀死。

因此, 人们将<sup>10</sup>B 结合到亲肿瘤药物 [如亲脑神经胶质瘤的巯基十二硼烷二钠盐 (BSH), 亲黑色素瘤和脑神经胶质瘤的 L 对硼酰基苯丙氨酸 (BPA)] 中, 药物注入癌症患者体内后, 浓集在肿瘤细胞中。当用中子照射肿瘤部位, 癌细胞因富集了含硼药物, 发生上述的中子俘获反应而被杀死的机会很大, 正常细胞因摄取含硼药物较少, 上述中子俘获反应一般不会发生, 因而不会被杀死。与前述的肿瘤放疗的放射性药物不同, 这里的药物本身没有放射性, 不会造成全身性的照射。由于这种治疗方法集药物的肿瘤特异性、中子的高穿透本领、核反应产物对癌细胞的强杀伤力及低氧增比 (~1) 诸优点于一炉, 可望在杀死癌细胞的同时, 保护正常细胞不受过度的照射。

用<sup>10</sup>B 作为靶核素的中子俘获治疗称为硼中子俘获治疗 (boron neutron capture therapy, BNCT)。稀土元素钆的天然同位素<sup>157</sup>Gd 俘获中子的本领比<sup>10</sup>B 约高 60 倍, 也可以用作中子俘获治疗的靶核素, 称为钆中子俘获治疗 (gadolinium neutron capture therapy, GdNCT)。因为<sup>157</sup>Gd 俘获中子后发射  $\gamma$  射线, 在肿瘤部位造成的剂量不够集中, 目前研究得比较少。

从上而的叙述中可以看出, 中子束和含硼或钆的亲肿瘤药物是 NCT 的两大物质支柱。中子束可从原子核反应堆或加速器获得。

## 3. NCT 对于中子束的要求

热中子在人体中穿透能力较差, 每经过 1.0~1.5 cm 强度减弱一半。如果肿瘤位于皮肤表面以下 4cm, 中子束穿过 4cm 的组织后强度将减弱到 20%~25%。由此可见, 如果使用热中子进行中子俘获治疗, 中子束在到达处于人体深部的肿瘤之前, 将被途经的正常组织吸收殆尽, 不但使 NCT 无法进行, 还造成正常组织的无谓损伤。50 年代在美国用热中子进行的脑神经胶质瘤 NCT 的动物实验及临床实验均不成功, 这是一个重要原因。70~90 年代, 日本医生用中子俘获治疗脑神经胶质瘤时, 对病人首先进行手术开颅, 将大块肿瘤切除, 让热中子直接照射已经暴露的剩余肿瘤, 取得了较好的效果。但采用手术开颅毕竟很不方便, 给病人增加额外的痛苦。使用快中子进行 NCT 也不可取, 因为<sup>10</sup>B 原子核俘获快中子的本领比俘获热中子的本领要小上千倍。

如果采用能量稍高于热能中子的超热中子照射，在穿越正常组织时，被正常组织吸收得比较少，并继续被慢化，到达肿瘤部位时已成为热中子。由此可见，用超热中子束进行 NCT，效果将会好得多，用不着事先手术开颅。最近美国布鲁克海文国立实验室和麻省理工学院及欧盟联合研究中心 NCT 研究组的 NCT 临床实验采用的就是超热中子束。日本原子能研究所也建成了超热中子束照射装置。

由于 NCT 要求使用一定能量的超热中子。理论上应根据肿瘤所处的部位计算出入射中子束的能量，使用合适种类和厚度的中子慢化材料将初始快中子慢化为超热中子，再用合适的过滤材料对超热中子进行能量挑选，以保证在肿瘤部位有最高的热中子注量率。实际上这样做有困难。目前一般采用中子慢化装置将快中子慢化为能量为 1 eV ~ 10 keV 的超热中子提供给 NCT 使用。

理论计算和实际测量结果表明，在目前 BNCT 药物所能达到的肿瘤细胞富集程度 ( $^{10}\text{B}$  含量为 15 ~ 30  $\mu\text{g/g}$  肿瘤) 和合理的照射时间 (60 ~ 80 min) 的前提下，到达肿瘤组织处的热中子注量率应达到  $10^8 \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$  以上。为了减少中子对正常组织的损伤，中子束必须是准直的。可以采用适当的反射材料对中子束准直。

中子束可以从核反应堆和加速器获得。在核反应堆中，裂变产生的中子的能量从 0 到 20MeV 都有，平均能量为 2MeV。将这种中子从堆芯引出，经过特殊设计的慢化装置减速，可以获得超热中子束。在热中子反应堆中，裂变中子被重水（由重氢和氧组成的水）、轻水（即普通水）或者石墨减速（又称慢化）为热中子。一般认为，热功率为 1 ~ 5 兆瓦 (MW) 的反应堆比较合适。不久前，芬兰赫尔辛基大学用热功率只有 0.25MW 的训练和研究反应堆 (TRIGA) 做 NCT 的超热中子源获得成功。目前用反应堆做 NCT 的超热中子源的技术已经成熟，但在人口密集的酒店附近建造反应堆被认为是不够安全的。因此人们将注意力转向加速器中子源。

用加速器将质子加速到 2.5MeV 左右，用它轰击  $^7\text{Li}$  靶，引起的核反应放出快中子，经过慢化装置减速后，可获得超热中子束。为了获得足够强的超热中子束，要求质子束的流强高达数 mA。目前许多研究机构正在从事紧凑型 NCT 用加速器的研制，已经提出了好几个设计方案，但仍有若干技术问题有待解决。

#### 4. NCT 药物

NCT 药物是能将  $^{10}\text{B}$  或  $^{157}\text{Gd}$  选择性地运载到肿瘤细胞内的化合物。衡量 NCT 药物的好坏的指标包括：(1) 肿瘤选择性：通常用药物在肿瘤组织中的浓度 T 与在正常细胞中的浓度 N 的比值 T/N 及药物在肿瘤组织中的浓度 T 与药物在血液中的浓度 B 的比值 T/B 来表征。显然，T/N 和 T/B 越高越好。(2) 药物带入肿瘤细胞的  $^{10}\text{B}$  或  $^{157}\text{Gd}$  的绝对量：肿瘤细胞中  $^{10}\text{B}$  或  $^{157}\text{Gd}$  越多，需要照射的时间越短。在合理的中子注量率和照射时间前提下，BNCT 要求肿瘤组织中  $^{10}\text{B}$  含量达到 15 ~ 30  $\mu\text{g/g}$  肿瘤，GdNCT 要求肿瘤组织中  $^{157}\text{Gd}$  含量达到 150 ~ 200  $\mu\text{g/g}$  肿瘤。(3) 药物的毒性：为了达到前述的肿瘤中药物浓度，给药量很大 (BPA 为 250 mg/kg 体重，BSH 为 75 ~ 125mg/kg 体重)。因此，NCT 药物必须是无毒或低毒的。(4) 药物的水溶性：通常采用静脉注射给药，药物在水中必须有较高的溶解度。

迄今为止，肿瘤病理学家对于肿瘤细胞的生理和病理学进行了大量和深入的研究，取得了很大的进展，但对于肿瘤细胞与正常细胞在药物摄取方面的差别的认识还远非透彻。药物化学家已经合成的数百种硼化合物中，对肿瘤细胞选择性高的药物数量甚少。而且药物的肿

瘤选择性因肿瘤种类不同而不同。有些类肿瘤的细胞中多抗药性基因 (multidrug resistance, MDR) 过度表达, 使得这些类的肿瘤表现出很高的抗药性。目前还没有一种广泛适用的亲肿瘤药物。设计高亲肿瘤性药物也是提高肿瘤化疗疗效、降低化疗毒副作用的前沿研究课题。在前面部分中提到的 BSH 对于脑神经胶质瘤的  $T/N \approx 10$ ,  $T/B \approx 1 \sim 1.5$ , BPA 对于脑神经胶质瘤和黑色素瘤的  $T/N \approx 3.5$ ,  $T/B \approx 3.5$ 。对于其他肿瘤是否适用有待进一步研究。有报道硼化卟啉对神经胶质瘤的  $T/N \approx 400$ ,  $T/B \approx 15$ , 认为是最有希望的新一代 NCT 药物。BSH 和 BPA 被公认为是两个最好的 NCT 药物, 也是经过正式批准可以用于临床实验的两个 NCT 药物。在日本的 200 余例临床治疗中, 大部分病人注射 BSII, 少部分病人注射 BPA。美国迄今的 NCT 临床实验全部采用 BPA, 欧盟联合研究中心 NCT 研究组则选定 BSH。

## 5. 剂量学及其他问题

实验发现, 正常细胞在中子照射下的辐射损伤在中子照射剂量超过某一数值后急剧增加。因此, NCT 的照射剂量必须严格控制。这涉及一系列复杂的技术问题。给病人注射 NCT 药物后, 需要测知药物在肿瘤及附近区域硼的浓度分布和血液中硼的浓度, 根据所用的超热中子束的注量率、能谱和其中所含的快中子及  $\gamma$  射线量计算被照射区域的剂量分布, 尚需通过与人体组织等效的人体模型进行剂量的实际测量, 由此决定照射时间。此外, 在照射过程中还必须对中子注量率进行实时监督, 以便对于实际剂量做出修正。测量活体组织中硼的浓度分布非常困难, 但这个问题已经解决。

## 6. NCT 研究的现状

BNCT 的概念早在 1936 年就已经提出, 由于当时尚无足够强的中子源, NCT 无法实现。到了 50 年代, 反应堆能为人们提供强大的热中子束, BNCT 开始走向实践, 美国最早开展 BNCT 的研究。由于经验不足, 使用的硼化合物对肿瘤基本上没有特异性, 在用热中子照射前没有进行手术开颅, 导致头皮、颅骨、脑正常组织及脑血管被过度照射, 尤其是脑血管受到严重的辐照损伤。因此, 动物实验和临床试验都不成功。到 60 年代末, NCT 的尝试在美国被停止。

曾经在美国学习并参加过 BNCT 研究的日本医生 H. Hatanaka 教授回到日本后, 继续从事 NCT 的研究。他领导的研究组选用肿瘤特异性较好的 BSH 和 BPA 作为 BNCT 药物, 配合手术开颅, 用热中子束直接照射肿瘤组织, 获得了一些令人鼓舞的结果。从 1974 年到 1996 年, 在日本共有 215 名脑神经胶质瘤或黑色素瘤患者接受了 BNCT 治疗。例如对 77 例 III - IV 期皮质层或皮质层下胶质瘤患者施行 BNCT, 五年存活率为 58%, 10 年存活率为 29%。采用传统的外科手术及放疗与化疗, 五年存活率对 IV 期患者仅为 5%, III 期及 II 期为 25%, I 期为 58%。对神经胶母细胞瘤患者, 传统疗法的平均存活期为 9 个月, 而 NCT 法的平均存活期为 3 年。BNCT 对于黑色素瘤也有较好疗效。对 11 名进行期为  $T_{3-4}N_0M_0$  (T 表示对皮肤的浸润程度, N 表示向临近区域或淋巴结转移程度, M 表示向远距离区域转移程度。下标的数值越大, 表示进行程度越大) 的黑色素瘤患者的“治愈”及“存活”率高于 90%, 对 7 名进行期为  $T_{3-4}N_{1-2}M_1$  的黑色素瘤患者的 2 年以上存活率为 78%。全日本可以用于 NCT 的反应堆有 5 个, 其中日本原子能研究所可以提供超热中子束用于 NCT。

美国在 1994 年恢复了已中断了 20 多年的 BNCT 临床研究, 截止到 1996 年 7 月 31 日, 布鲁克海文国立实验室利用它的医用反应堆提供的超热中子和 NCT 药物 BPA 进行了第 1 期临

床实验,接受实验的脑神经胶质瘤患者共20人。在剂量控制、治疗计划制定、病员随访等方面取得了宝贵的经验。由于使用的剂量较低,病例较少,对于BNCT的疗效尚不能做出结论,但证明了BNCT的安全性。在1994~1996年期间,麻省理工学院利用他们的反应堆提供的超热中子和NCT药物BPA对4名黑色素瘤患者进行了第1期临床实验,其中一位患者的黑色素瘤完全消失,2名患者部分有效,1名患者的效果不能判断。所用4名患者肿瘤附近的正常组织没有发生任何的急性和慢性辐射损伤。

设在荷兰佩腾的欧盟联合研究中心于1997年10月起用超热中子和BSH进行第1期临床实验,包括40位多形性成胶质细胞瘤患者,历时3年。至1998年底已经完成10例。第1期临床实验的目的确定最大容许辐照剂量及由辐射和药物(BSH)产生的剂量极限毒性。他们计划在将来用BPA进行临床实验,并探讨用NCT治疗癌症以外的其它疾病(如糖尿病、风湿性关节炎等)。

NCT是一项综合技术,吸引了一大批来自生物、医学、药学、化学、核物理、加速器技术、反应堆工程等领域的研究者参与。目前开展此项研究的国家和地区已超过30个,许多著名的大学与研究机构都有NCT研究组。近十余年来进展迅速,中子俘获治疗癌症国际讨论会每2年举行一次,迄今已经召开了8次。第9次中子俘获治疗癌症国际讨论会于2000年在日本京都举行。

如前所述,中子源和亲肿瘤NCT药物是中子俘获治疗的两大支柱。目前从反应堆获得质量合格的超热中子束的技术已经成熟,但将来推广使用NCT则以紧凑型加速器中子源更为经济和安全,在这方面还有一些技术问题需要解决。例如,加速器的选型、强束流的聚焦、靶子的散热及中子的慢化等。

相比之下,研制肿瘤特异性高、无毒或低毒的NCT药物的任务更艰巨、更紧迫,是决定NCT成败的关键。由于对药物的亲肿瘤机制的认识还不够全面和深入,NCT药物的研制还带有相当大的盲目性。一种药物可能对某种肿瘤有较高的特异性,但对于其他肿瘤是否也具有特异性,需要通过细胞实验、动物实验及临床实验才能确定。换言之,目前筛选下来对脑神经胶质瘤无效的硼化合物,未必对其它肿瘤也无效。反之,目前公认为对脑神经胶质瘤最好的BNCT药物BPA和BSH是否可用于其它类型的肿瘤,尚需进一步研究。

肿瘤的抗药性可能来自肿瘤细胞中多抗药性基因的过度表达(表达产物为P-糖蛋白),也可能在治疗过程中获得。研究肿瘤抗药性的测定和抑制方法对于提高肿瘤细胞对NCT药物的摄取率具有重要意义,对于提高肿瘤化疗疗效也关系重大。

目前认为,硼中子核反应产生的次级粒子的相对生物效应约为2.3(X射线或 $\gamma$ 射线的相对生物效应为1)。有人指出,若进入肿瘤细胞的NCT药物结合在细胞核上,相对生物效应可以提高。也就是说,杀灭肿瘤细胞的能力可以提高。另外一种方法是使用辐射敏化剂。已经发现,某些化合物进入肿瘤细胞后,在辐射的作用下会产生对细胞有杀灭作用的自由基,即对辐射的杀伤作用起敏化或放大的作用。如果这种辐射敏化剂本身也是亲肿瘤的,在进行NCT之前注射这种药物就可以显著提高NCT的疗效,降低正常细胞的辐射损伤。显然,辐射敏化剂对于提高常规放疗疗效非常有用。辐射敏化剂和P-糖蛋白抑制剂可统称为BNCT辅助药物,目前在NCT界几乎还没有人研究。

迄今对于GdNCT的研究做得很少。钆是一个金属元素,在药物设计方面与硼中子药物有很大的不同。 $^{157}\text{Gd}$ 在中子轰击下发射 $\gamma$ 射线,其剂量分布已经做过理论计算,尚无实验数据可供利用。有人认为,GdNCT对于供血不足的肿瘤组织比BNCT有效,因为后者的药物不

能进入肿瘤细胞，而前者的杀伤则不限于被进入的肿瘤细胞，而可以杀死邻近的细胞。GdNCT的可行性目前还没有定论，值得开展这方面的研究。

## 7. NCT 的费用

目前只有日本已将 BNCT 用于临床，有报告说，对外国患者的治疗费用为 5 万美元，还不包括国际旅费。文章说“这个价格完全合理，但在 1996 年仍然是病人与 BNCT 间的又一个障碍。”随着 NCT 的推广使用和治疗技术与设备的改进与治疗计划的程序化，BNCT 的费用可望降低。考虑到 BNCT 技术上的复杂性，以及 BNCT 药物的昂贵价格，即便在将来，BNCT 的费用也不可能太便宜。

## 8. 我国 NCT 的研究状况

我国开展 NCT 研究起步较晚。80 年代末，我国一些研究单位合作开展了 BNCT 的初步研究，并召开过一次学术讨论会。接着，个别医院开展了以抗胃癌单克隆抗体作为硼化合物载体的细胞和动物试验。1995 年，在国家科委支持下，中子俘获治疗作为“九·五”攀登 B 项目“核医学和放射治疗中先进技术的基础研究”的一个子课题正式立项。目前，一些大学、研究机构、公司和医院正在协作开展 NCT 研究。用于 NCT 的反应堆中子源正在设计和建造。加速器中子源的物理设计和预备实验已经开始。研制 NCT 药物的实验室已经合成出目前公认为最好的两个 NCT 药物 BPA 和 BSH，合成了几种类型的含硼化合物，并着手研究药物的肿瘤细胞摄取机理、癌细胞多抗药性的测定和抑制、辐射敏化剂等。

## 9. 结束语

NCT 的治疗原理和迄今取得的临床实验结果表明，NCT 具有很好的临床应用前景。经过各国科学家的努力，NCT 可望在不远的将来用于临床治疗。

### 参考文献

- 1 Barth R, Soloway A, Goodman JH, et al. Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors: An Emerging Therapeutic Modality. *Neurosurgery* 1999; 44 (4)
- 2 Gahbauer R, Gupta N, Blue T, et al. BNCT: Principles and Potential. In: Engenhart - Cabillic, Wambersie RA (eds) .Fast Neutron Therapy: Clinical Status. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998; 183 - 207 (Recent Results in Cancer Research, Vol.150)

(王祥云)

## 5.4 快中子束流治癌研究

快中子束流治癌是核科学技术在医学领域应用的一个成功例证。

### 1. 快中子束流治癌的历史和发展趋势

医学界不断探索治疗癌症的新方法，物理学界也投入了征服癌症的行列。快中子束流治癌的历史可以追溯到 20 世纪 30 年代。1932 年查德威克 (Chadwick) 发现了中子。随即开始了中子放射生物学实验研究，研究者从中得到了启示：中子与 X、 $\gamma$  射线比较，中子能更有效地治

疗恶性肿瘤。1938年斯通 (Dr. Robert Stone) 用中子束流治疗不能手术的癌症病人, 中子束流是由劳伦斯 (E. O. Lawrence) 设计的回旋加速器提供的, 该加速器建在美国加利福尼亚的伯克利。快中子治癌研究从1938年持续到1943年。该研究工作因受二次世界大战的影响而中断。由于当时放射物理学和放射生物学水平不高, 治疗效果令人失望。虽然少数病例肿瘤得到了控制, 但大多病例的晚期损伤是严重的。中子既杀死了癌细胞, 也杀死了正常组织细胞, 没有达到提高癌症局部控制率、延长癌症患者生存期的目的。于是, 1948年斯通 (Dr. Robert Stone) 下结论: 中子不适于做放射治疗。致使这一开创性的研究工作中断达20年之久。后来认识到早期中子治疗效果不好, 是由于缺乏中子放射生物学知识造成的。患者严重的晚期损伤是由于正常组织受中子过剂量照射的结果。

放射物理学、放射生物学、特别是加速器技术的深入发展, 为快中子治癌研究提供了必要的科学基础及技术条件。利用加速器技术产生各种粒子束流 (中子、质子、 $\pi$ 介子、重离子), 用其进行治癌研究, 探索疗效更好的放疗手段, 这已成为放射肿瘤学的前沿研究课题, 快中子治癌研究就是其中之一。1966年英国哈米斯密丝 (Hammersmith) 医院重新开始了快中子治癌临床研究。其中子束流是美国医学研究委员会的回旋加速器提供的。哈米斯密丝医院的快中子治癌效果令人鼓舞, 促使快中子治癌临床研究在世界范围内开展起来。现在世界上有二十多台加速器和快中子治癌装置在运行, 分布在欧洲、美洲、亚洲、非洲。开展快中子治癌研究的国家有美、英、法、德、比利时、荷兰、加拿大、瑞典、俄罗斯、日本、中国、韩国、沙特、南非等。目前世界上已有一万五千多名患者接受了快中子束流治疗。临床治疗的结果表明中子对某些类型肿瘤有显著疗效。例如唾液腺癌、鼻窦癌、头颈部肿瘤、软组织肉瘤、成骨肉瘤、软骨肉瘤、前列腺癌、直肠癌、非小细胞支气管癌、黑色素癌等。

表1 世界各国中子治癌装置一览表

地方 (国家)	核反应 (括号内能量单位为 MeV)	源皮距 (cm)
Fermilab (美国)	p (66) + Be	190
Louvain (比利时)	p (65) + Be	162.5
Clatterbridge (英国)	p (62) + Be	150
Seattle (美国)	p (50) + Be	150
UCLA (美国)	p (46) + Be	150
Cleveland (美国)	p (43) + Be	125
Houston (美国)	p (42) + Be	125
* China (中国)	p (35) + Be	150
Orleans (法国)	p (34) + Be	169
Riyady (沙特)	p (26) + Be	125
Chiba-shi (日本)	d (30) + Be	117
Pretoria (南非)	d (16) + Be	135
London (英国)	d (16) + Be	117
Edinburgh (英国)	d (15) + Be	125
Ghent (比利时)	d (14.5) + Be	125
Essen (德国)	d (14.3) + Be	125
Tokyo (日本)	d (14.0) + Be	125
Dresden (德国)	d (13.5) + Be	100
Krakow (波兰)	d (12.5) + Be	91
Münster (德国)	d (0.2) + T	100
Heidelberg (德国)	d (0.2) + T	100
Hamburg (德国)	d (0.5) + T	80
Chicago (美国)	d (8.0) + D	100



中子放射生物学的实验研究，支持快中子对某些肿瘤有显著疗效的结论。近年来，对不同类型肿瘤细胞辐射敏感性预测的实验研究，为正确选择中子适应证病例提供了准确可靠的放射生物学参数。

中子放射物理学和影像学等高新技术的发展，对剂量的精确计算、剂量的测量与控制、治疗计划的完善、精确立体定位等方面有很大的促进作用。从而更好地保证了治疗质量，减少了中子治疗的副作用。

中子治疗装置的改进方向是提高中子能量、采用等中心旋转头和多叶可变照射野准直系统，向三维适形中子治疗的方向发展，以利最大限度地杀死癌细胞，最大限度地保护正常组织。美国底特律哈朋医院（Harper Hospital）的快中子治癌装置，是目前世界上唯一一个用紧凑的超导回旋加速器和多野准直系统的装置，加速器安装在等中心机架上，使中子束流能围绕治疗床作 $360^\circ$ 旋转。其中子束流是由能量为48.5MeV的氘打厚铍靶产生的。

现在国际上有一个中子治癌研究合作组织，定期开会，研讨和交流中子临床治疗及与之密切相关的中子放射物理学、中子放射生物学及相关技术等方面的经验和问题。主要围绕解决中子适应证病例的正确选择和高水准物理工作这两大难题。在世界范围内中子治癌研究正在深入进行，并期望中子治癌从临床研究进展到常规的放射治疗。

在我国，加速器技术和相关高技术的发展为快中子治癌研究提供了必要的基础条件。为了填补我国快中子治癌研究的空白、提高若干难治性肿瘤的疗效，在国家高度重视下，1983年将快中子治癌研究列为国家重点工程8312工程的项目之一。中国科学院高能物理研究所在建成35MeV质子直线加速器之后，1989年6月建成了我国第一台快中子治癌研究装置，同年8月通过了国家计委组织的国家鉴定验收。此后两年里，做了大量中子放射物理学、中子放射生物学实验，为快中子治癌临床研究准备了可靠的数据。

1991年11月22日中国首次进行快中子束流治癌临床研究，现已治疗各类癌症患者六百多人。临床研究显示出快中子对某些类型癌症有较好疗效，其结果可进行国际比对。

快中子治癌是涉及中子放射物理学、中子放射生物学、放射肿瘤学等学科交叉的前沿研究课题之一。与常规的放射治疗手段相比，中子属于高传能线密度（LET: Linear energy transfer）射线，具有相对生物效应高、氧增比小、单次剂量打击杀死癌细胞较多、中子照射后癌细胞积累能力及修复亚致死损伤能力小、对细胞周期的各阶段均起作用、对大多数抗辐射类型的肿瘤都有一定疗效等优点。快中子治癌就是利用中子束流有效地杀死癌细胞、达到提高癌症局部控制率及生存率、延长癌症患者生存期的目的。中子能治疗常规放疗不能治疗的某些癌症。因此，快中子治癌被认为是具有探索价值的放疗手段而受到广泛的重视。快中子治癌的这些优点是与其的放射物理学特性和放射生物学特性分不开的。

## 2. 快中子治癌的物理学基础

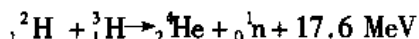
中子是查德威克（Chadwick）1932年发现的。中子存在于除氢核以外的所有原子核中。中子不带电荷。中子是不带电致电离粒子<sup>1</sup>，能够使物质释放出带电电离粒子或引起核变化。中子与物质的相互作用，是通过它产生的带电电离粒子与物质相互作用完成的。中子与物质相互作用机制主要有几种形式：弹性散射、非弹性散射（inelastic scattering, nonelastic scattering）、中子俘获、散裂反应（spallation reaction）等。

### 2.1 产生中子治疗束流的反应

<sup>1</sup> “电离辐射量及单位”第1页，中国计量测试学会电离辐射专业委员会，1981

用于放射治疗的中子束流，可以由聚变反应产生，例如：氘和氚 (d+T)，氘和氘离子 (d+D)。或者剥裂 (stripping) 反应和非弹性相互作用，氘离子或质子入射到轻元素靶，例如：氘与铍 (d+Be) 相互作用，质子与铍 (p+Be) 相互作用。

### 2.1.1 聚变反应



这个反应产生单能中子束流，能量一般在 14MeV 到 15MeV 范围，其剂量深度分布特性与钴 60 ( ${}^{60}\text{Co}$ ) 的  $\gamma$  射线相似。

### 2.1.2 剥裂 (stripping) 和非弹性相互作用

作为临床应用，产生快中子束流的相互作用，一般选取：氘与铍 (d+Be) 相互作用或质子与铍 (p+Be) 相互作用。

表 2 产生中子的核反应及其 Q 值<sup>2</sup>

靶	核反应	Q 值 (MeV)	核反应	Q 值 (MeV)
${}^9\text{Be}$	(d, n) ${}^{10}\text{B}$	+4.4	(p, n) ${}^9\text{B}$	-1.9
	(d, 2n) ${}^9\text{B}$	-4.1	(p, $\alpha$ ) ${}^7\text{Li}$	-3.5
	(d, pn) ${}^9\text{B}$	-2.2	(p, pn) ${}^8\text{Be}$	-1.7
	(d, p2n) $2^4\text{He}$	-3.8	(p, $\alpha$ p) ${}^4\text{He}$	-1.6
${}^7\text{Li}$	(d, n) ${}^8\text{Be}$	+15.0	(p, n) ${}^7\text{Be}$	-1.7
	(d, 2n) ${}^7\text{Be}$	-3.9	(p, 2n) ${}^6\text{Be}$	-12.3
	(d, 3n) ${}^6\text{Be}$	-14.5	(p, pn) ${}^6\text{Li}$	-7.3
	(d, pn) ${}^7\text{Li}$	-2.2	(p, $\alpha$ ) ${}^3\text{He}$	-3.2

剂量学的主要任务是确定在被照射物体内的吸收剂量及其时间和空间变化。为此，需要考虑以下一些因素：辐射场的类型或放射源的布局，以及被照射物体的情况，要求当不同的被照射物体置于辐射场内照射时，能够确定其吸收剂量。

吸收剂量概念存在固有的局限性。辐射授与被照射物的授与能和被照射物的质量之比，是一个有意义的参量，但不能唯一地决定辐射效应，辐射效应也决定于授与能的微观分布。这种微观分布随着辐射种类的不同而显著变化，因此必须考虑决定这些分布的参量补充到吸收剂量的概念上去。因为中子密集地释放不同能量的电离核，这样的核的授与能在微观尺度上的涨落是显著的。由于这个原因，中子的生物效应本质上优越于稀疏的电离辐射，而且它很强烈地依赖于中子的能量。因此中子的能谱是一个重要的物理量。

为了了解中子场与物质相互作用的特点，先对辐射场基本的特性做一些介绍。

## 2.2 辐射场的基本概念

辐射场最基本的特性是它的种类、能量、方向和粒子的数目。描述辐射场基本特性有以下一些物理量：

### 2.2.1 注量与注量率

● 注量 (Fluence)  $\Phi$ : 粒子的注量定义为进入一个球体的粒子数目

$$\Phi = dN/d\alpha \quad 2.2.1$$

式中  $\Phi$  是注量， $dN$  是进入横截面积为  $d\alpha$  的球体的粒子数目。

<sup>2</sup> Q-value 是核反应能量值。此表引自 ICRU REPORT 45

● 注量率 (Fluence rate)

$$\varphi = d\Phi/dt \quad 2.2.2$$

式中  $d\Phi$  是粒子注量在时间间隔  $dt$  内的增量。

2.2.2 能注量与能注量率

● 能注量 (energy Fluence)  $\Psi$

$$\Psi = dE_n/da \quad 2.2.3$$

式中  $dE_n$  是进入截面为  $da$  的球体的所有粒子扣除静止能量后的能量的总和。

● 能注量率 (energy Fluence rate)  $\psi$

$$\psi = d\Psi/dt \quad 2.2.4$$

式中  $d\Psi$  是能注量在时间间隔  $dt$  内的增量。

2.3 相互作用系数和比释动能

描述辐射场和物质的相互作用有如下的参量：

● 质量衰减系数  $\mu/\rho$

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{1}{\rho N} \frac{dN}{dl} \quad 2.3.1$$

式中  $dN/N$  是粒子在密度为  $\rho$  的介质内穿过距离  $dl$  发生相互作用的份额。

$$N(x) = N(0)e^{-\mu x} \quad 2.3.2$$

式中  $N(0)$  是  $x=0$  处中子的数目,  $N(x)$  是中子穿过距离  $x$  未发生相互作用的数目。 $\mu$  的倒数是中子在介质中的平均自由程,  $\mu$  常被称作给定能量的中子在介质中的宏观截面 (macroscopic cross section)。

● 微观截面 (microscopic cross section)  $\sigma$  是单位注量和每个原子相互作用的概率,  $\sigma$  被定义为

$$\sigma = \frac{M}{N_A} \frac{\mu}{\rho} \quad 2.3.3$$

式中  $\rho$  是介质的密度,  $M$  是介质的克分子质量,  $N_A$  是阿伏伽德罗常数。 $\mu/\rho$ ,  $\mu$ ,  $\sigma$  三个参量都可以由中子的各种反应的部分截面的总和来表示, 如像弹性散射, 非弹性散射和中子与被照射的介质内的核的另一些可能的相互作用。参量  $\mu/\rho$ ,  $\mu$  或  $\sigma$  决定在中子场中照射的介质内初级中子的注量率的改变。

● 质量能量转移系数 (mass energy transfer coefficient)  $\mu_{tr}/\rho$  被定义为

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = \frac{1}{\rho E} \frac{dE_{tr}}{dl} \quad 2.3.4$$

式中  $dE_{tr}/E$  是入射粒子的能量 (扣除静止能量<sup>3</sup>) 转换成带电粒子动能的份额, 这个过程是粒子在密度为  $\rho$  的介质内穿过距离  $dl$  与介质相互作用完成的。 $\mu_{tr}/\rho$  也可以表达为在给定的介质内具有给定能量的中子的各种可能的相互作用的部分质量能量转移系数的总和。

在中子与被照射介质的相互作用中, 释放出带电粒子, 这些带电粒子带有足以引起电离的能量, 其射程与被照射物的线度比较不一定小, 因此, 被照射物中吸收剂量的分布除了决定于中子的相互作用截面外, 还决定于次级带电粒子的相互作用截面。这样一来, 中子吸收剂量及其空间变化的推导就很复杂。所以通常采用近似的方法处理实际问题, 不考虑带电粒子的能量传输。为此目的, 引入比释动能 (kinetic energy released in material, 缩写  $kerma$ ) 的概念。

3 ICRU REPORT 26, P7, rest energy (静止能量)

● 比释动能 (kerma)  $K$

$$K = dE_p/dm \quad 2.3.5$$

式中  $dE_p$  是在介质体积单元内间接致电离粒子释放的所有的带电粒子的初始动能的总和,  $dm$  是该体积单元介质的质量。

比释动能和吸收剂量具有相同的量纲, 两者具有相同的专用单位拉德 (rad), 国际制 (SI) 单位戈瑞 (gray), 符号为 Gy。1 戈瑞 (Gy) = 1 焦耳/千克 = 100 拉德 (rad)。

● 比释动能率  $K'$

$$K' = dK/dt \quad 2.3.6$$

式中  $dK$  是比释动能在时间间隔  $dt$  内的增量。

比释动能能够由间接致电离粒子的能注量谱和质量能量转移系数  $\mu_{tr}/\rho$  计算出。

对于单能  $E$  的中子, 有如下公式:

$$K = \frac{\mu_{tr}}{\rho} E \Phi = \frac{\mu_{tr}}{\rho} \Psi \quad 2.3.7$$

对于中子能谱, 需对这个关系式积分, 以求得比释动能  $K$ :

$$K = \frac{1}{\rho} \int_0^{\infty} \mu_{tr} E \Phi_E dE = \frac{1}{\rho} \int_0^{\infty} \mu_{tr} \Psi E dE \quad 2.3.8$$

在研究辐射与物质的相互作用中, 吸收剂量是一个重要的辐射量。要了解吸收剂量的概念, 首先要了解“授与能”的概念, 因为吸收剂量被定义为这个量的平均值。

## 2.4 吸收剂量

### 2.4.1 授与能和吸收剂量

● 授与能 (energy imparted)  $\epsilon$  定义为

$$\epsilon = \sum \epsilon_{IN} - \sum \epsilon_{EX} + \sum Q \quad 2.4.1$$

式中授与能  $\epsilon$  是电离辐射授与一个体积介质的能量, 它是一个随机量。  $\sum \epsilon_{IN}$  是进入该体积的所有直接和间接致电离粒子的能量 (静止能量除外) 的总和。  $\sum \epsilon_{EX}$  是离开该体积的所有直接和间接致电离粒子的能量 (静止能量除外) 的总和。  $\sum Q$  是该体积内核和基本粒子发生的任何转化释放的所有能量的总和, 减去耗散的所有能量的总和。

● 吸收剂量  $D$  定义为

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad 2.4.2$$

式中  $d\bar{\epsilon}$  是电离辐射授与体积单元介质的平均能量。  $dm$  是该体积单元介质的质量。

吸收剂量的专用单位是拉德 (rad), 国际制单位是戈瑞 (gray)。

### 2.4.2 吸收剂量和比释动能之间的关系

在被间接致电离辐射照射的介质中, 能量传输分两个步骤: 中子传输能量给原子核, 这些次级带电粒子经受介质中的电子碰撞进一步耗散能量。因为次级带电粒子具有有限的射程, 能量传输的两个步骤发生在介质中不同的点。如果达到带电粒子平衡的条件, 也就是在参考点附近带电粒子注量不变的情况下, 那么该点的吸收剂量值与比释动能相等。

图 2-1 是吸收剂量和比释动能关系的示意图, 平行中子束垂直入射到均匀介质板上, 板的厚度是厚的, 这是指与反冲核的射程相比较, 而不是与中子的平均射程相比较。此示意图画出了比释动能和吸收剂量与介质中深度的关系。

## 2.5 辐射品质 (Quality)

吸收剂量的概念有一定的局限性，它的值仅确定在被照射的介质中单位质量吸收的平均能量。对于中子剂量学，中子能谱是一个适当的辐射品质参量，因为中子的相互作用截面和比释动能-注量系数直接决定于中子的能量。此外，吸收剂量的概念没有考虑吸收能量的微观分布。然而，吸收能量的微观分布能够影响放射化学产物的产额，同时它也影响细胞的辐射效应，其影响的程度表明：辐射效应不仅决定于能量沉积的总量，而且也决定于能量沉积的空间分布。为了考虑能量吸收的微观分布，引导出传能线密度 (LET linear energy transfer) 和它的分布的概念。

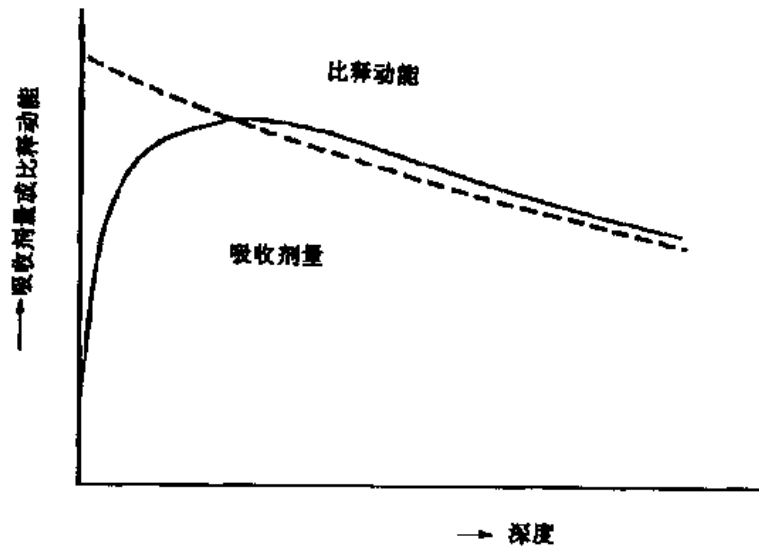


图 2-1 平行中子束垂直入射到介质板，在介质中产生的比释动能和吸收剂量的关系的示意图 (引自 ICRU REPORT 26)

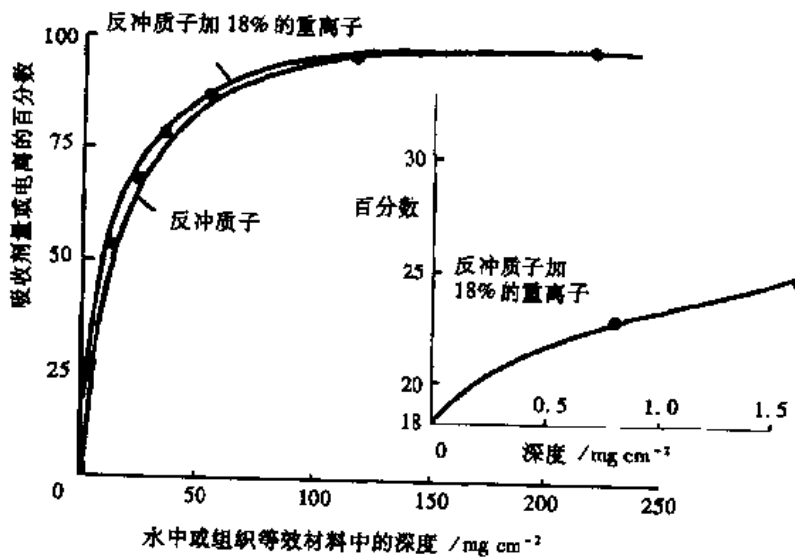


图 2-2 平均能量为 7.6MeV 的中子束的测量数据和计算的传输曲线。嵌在里面的是曲线初始段的放大图 (引自 ICRU REPORT 26)

### 2.5.1 传能线密度 (LET)

能量沉积的微观分布决定于带电粒子沿径迹的能量损失过程。以一级近似，粒子径迹的每一段都能用带电粒子的平均能量损失率来描述。这个量是由电离粒子的速度和电荷决定

的，也决定于介质的原子构成，被称为阻止本领，在放射生物学中更常使用传能线密度 (LET) 这个术语。传能线密度 (LET) 是描述辐射品质的一个特征量，它被定义为一个带电粒子通过直接相互作用在单位径迹上的平均能量损失。

带电粒子在介质中的传能线密度  $L_{\Delta}$  定义为  $dE$  除以  $dl$  的商：

$$L_{\Delta} = (dE/dl)_{\Delta} \quad 2.5.1$$

式中  $dl$  是粒子在介质中穿行的距离， $dE$  是由于碰撞产生的能量损失，其碰撞的能量转移小于特定值  $\Delta$ 。能量截止值  $\Delta$  用 eV 做单位，例如  $L_{100}$  就是能量截止值 100 eV 的传能线密度。在很多应用工作中适合采用总传能线密度  $L_{\infty}$  (total linear energy transfer)。

### 2.5.2 线能和比能

线能和比能是微剂量学需要定义的量，它们是随机量，适合描述微观范围的实际的能量沉积。

● 线能  $y$  被定义为

$$y = \epsilon / \bar{d} \quad 2.5.2$$

式中  $\epsilon$  是在某一体积中一次能量沉积事件授与介质的能量， $\bar{d}$  是该体积的平均弦长。 $y$  是描述能量沉积微观过程的一个随机量，它与传能线密度 LET 有一样的量纲。

● 比能  $z$  被定义为

$$z = \epsilon / m \quad 2.5.3$$

式中  $\epsilon$  是授与某一体积的能量， $m$  是该体积内介质的质量。比能  $z$  是一个随机量，它有吸收剂量一样的量纲，专用单位为拉德 (Rad)，国际制单位为戈瑞 (Gray)。

● 线能  $y$  与比能  $z$  的关系

$$z = \frac{\bar{d}}{m} y \quad 2.5.4$$

## 2.6 交界面剂量学

比释动能和吸收剂量仅在次级带电粒子达到平衡时才相等。对于所有能量的中子，其吸收剂量主要是由质子、 $\alpha$  粒子和碳、氧重反冲核贡献的。交界面剂量学采用薄壁电离室，在很靠近表面的位置进行测量。图 2-2 是交界面剂量建成区曲线测量数据的一个例子。从图可以看出在组织中最初的几个毫米建成曲线上升很快，这是交界面的一个重要效应。

## 2.7 标定 (刻度 CALIBRATION)

● 剂量仪的响应 (response)  $R$ ， $R$  被定义为剂量仪对于一个给定种类和量值的辐射场的反应的观测量，例如静电计，指针偏转计或计数器。剂量仪的响应与它的辐射敏感物质探测到的辐射的吸收剂量成正比。

● 响应函数 (response function)  $\alpha$ ，剂量仪对于一个给定种类的辐射场的响应函数用  $\alpha$  表示， $\alpha$  是被研究的介质中的吸收剂量除以总的剂量仪响应的商。 $\alpha$  的倒数是仪器的灵敏度。

中子吸收剂量  $D_N$  可用下面的公式表示：

$$D_N = \alpha R \quad 2.7.1$$

此式中  $\alpha$  可能和中子能量有关，理想的仪器  $\alpha$  应与中子能量无关。

## 2.8 混合场剂量学 (Mixed-Field Dosimetry)

在实际情况下，中子注量总是伴随着光子 (photon) 注量，这里光子 (photon) 是指 X 射线和  $\gamma$  射线。光子可能从中子产生的过程中产生，可能从吸收介质内的相互作用产生，或

者由靶、准直器或另一些被辐照的结构物件产生。对于混合场，为了确定中子和光子分别对吸收剂量的贡献，理想的情况是用两种剂量仪，一种只对光子敏感，另一种只对中子敏感。但是一般对光子敏感的剂量仪对中子也敏感。不过，存在只对中子敏感的剂量仪（例如精密的长计数管，脉冲裂变计数器，活化法等），但使用这些仪器确定中子注量和推导中子吸收剂量，需要相当详细的中子能谱知识。

在大多数混合场测试中，用对于中子和光子有不同灵敏度的两种剂量仪共同确定中子和光子分别的吸收剂量。一种剂量仪（T）对中子和光子有近似相同的灵敏度，第二种剂量仪（U）对中子的灵敏度小于对光子的灵敏度。在混合场中组织内的中子吸收剂量  $D_N$  和光子吸收剂量  $D_G$  有如下的表达式：

$$D_N = (h_U R_T' - h_T R_U') / (h_U k_T - h_T k_U) \quad 2.8.1$$

$$D_G = (k_T R_U' - k_U R_T') / (h_U k_T - h_T k_U) \quad 2.8.2$$

式中  $k_T$  和  $k_U$  分别是上述两种剂量仪对中子的灵敏度与对标准  $\gamma$  射线的灵敏度的比值。 $h_T$  和  $h_U$  分别是上述两种剂量仪对光子的灵敏度与对标准  $\gamma$  射线的灵敏度的比值。

## 2.9 临床剂量学主要与吸收剂量的确定有关

在吸收剂量率、分次量和环境不变的情况下，由一个给定的电离辐射的吸收剂量引起的生物效应决定于辐射的种类和能量，也就是决定于辐射的品质。不同种类辐射的相同吸收剂量产生不同的生物效应，这是由于在带电粒子径迹上能量沉积的空间分布不同的结果。对于快中子辐射，次级带电离子谱和离散的相互作用（径迹结构）中能量传输的微观分布，决定于中子的能量，也决定于  $\gamma$  射线产生的部分剂量。辐射品质这个术语可以用于不同的含义，它可以指入射电离辐射的能谱，或者指辐射与物质的相互作用，后者的一些例子是：束流的穿透性能用半值层表示和 LET 的分布和各种微剂量学的参量。

## 2.10 微剂量学

测量中子治疗装置的中子辐射场的微剂量谱，需选择可用在体模内测量、体积小、空间分辨率高、可测量高剂量率的仪器。经常选用的测量仪器是正比计数器，它的室壁用组织等效材料 A-150 塑料制做，测量时室内充组织等效（TE）气体。

国外某些中子治疗研究单位，对其中子束流的微剂量谱进行了测量，对中子束流的辐射品质进行了深入的研究。图 2-3 是微剂量谱在体模里随深度的变化曲线。图 2-4 是微剂量谱在体模里随距中子束流中心轴横向距离的变化曲线。

迄今发表的微剂量学的研究工作可归纳如下：

- (1) 初始束的中子能量明显地影响中子的微剂量谱，这些微剂量谱的结果与中子能谱之间存在一定的关系。
- (2) 在体模内，辐射品质沿着束流轴线深度变化的原因是： $\gamma$  射线对于总的吸收剂量的相对贡献增加；低能中子在准直器和体模内的散射的贡献变化。中子能谱随着体模内深度的增加而改变。
- (3) 随着与束流边缘横向距离的增加，观察到中子能谱形状的明显变化，假定这是由于中子平均能量降低和  $\gamma$  射线对于吸收剂量的贡献增加引起的。
- (4) 准直器的设计和材料以及中子在环境中的散射可以影响谱分布。

## 2.11 测量中子能谱的方法

中子能谱是描述中子辐射场的基本物理学参量。各个中子装置的中子能谱，主要受各自

中子源的核反应性质的影响，例如：轰击粒子的种类和能量，靶的厚度和存在于束流内的过滤材料等。在中子临床治疗中，快中子束流的穿透本领是与中子能谱有关的特征量。因此，能谱测量是最基本的物理测量。

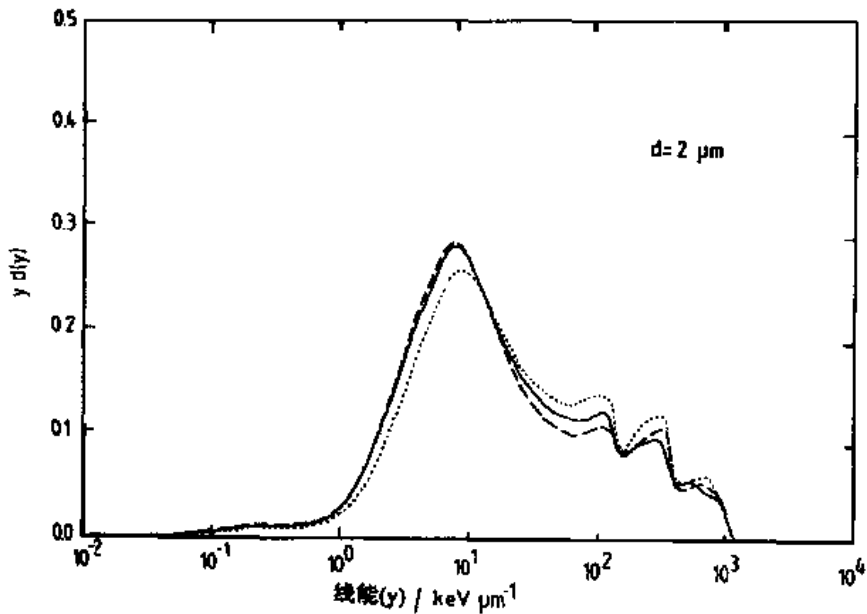


图 2-3 中子微剂量谱图  $yd(y)$  对  $y$ : 测量准直的 P(65) + Be 中子束在水模内不同深度的中子微剂量谱图, 照射野为  $10\text{cm} \times 10\text{cm}$  ( $d = 2\mu\text{m}$ ), 虚线……代表表面位置; 实线——代表 5cm 深度; 断线 - - - 代表 15cm 深度

(ICRU REPORT 45)

(ICRU REPORT 45)

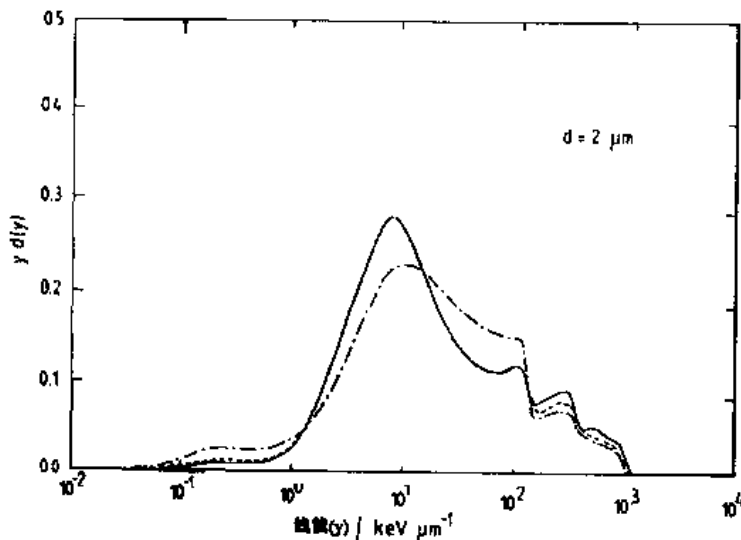


图 2-4 中子微剂量谱图  $yd(y)$  对  $y$ : 在水模内 5cm 深度上, 在离 P(65) + Be 中子束中心轴不同横向距离位置测量的中子微剂量谱图

照射野为  $16\text{cm} \times 20\text{cm}$  ( $d = 2\mu\text{m}$ ), 实线——代表中心轴位置; 虚线 - - - 代表离中心轴距离 5cm 位置; 点断线-·-·-·代表离中心轴距离 8cm 位置。

(ICRU REPORT 45)

测量中子能谱的不同方法主要有以下几种:

### 2.11.1 飞行时间 (TOF) 技术



中子能谱的飞行时间 (TOF) 技术大多可适用于引出的中子束流。此方法要求中子束流以极短的脉冲传输, 而脉冲之间的时间间隔足够长, 使其: ①中子产生点和探测点之间的中子传输时间能够足够精确地被测量。②最慢到达探测器的中子和紧接着的脉冲中最快中子不重叠。用于放射治疗的回旋加速器能够提供这样的脉冲中子束流。

### 2.11.2 质子反冲谱测定法

此方法可用于确定中子束流在空气中和在体模内给定位置的中子能谱。探测原理是: 入射到富氢介质上的中子能谱注量与产生的反冲质子能谱的分布之间有一定的关系, 质子反冲谱测定法应用于中子能谱测量已有三十多年历史。在早期的研究工作中, 采用核乳胶、有机晶体、或者正比计数器测量反冲质子的能量, 现在大多用有机液体闪烁计数器来测量。质子反冲望远镜也被使用。

### 2.11.3 活化法和裂变谱法

很多元素受快中子辐照能发生  $(n, p)$ ,  $(n, n')$ ,  $(n, \alpha)$ ,  $(n, 2n)$  反应, 形成活化核产物。某些元素受快中子辐照能发生裂变反应  $(n, f)$ 。这些反应具有各自的阈能, 只有在确定的阈能值之上, 才能发生反应。将多个阈能探测器置于中子场内辐照, 已知其活化或裂变截面与中子能量的函数关系, 便可通过测量感生放射性和裂变产物, 推算出中子的能谱。

● 选择中子阈能探测器材料的标准是:

- ①只包含一种稳定的同位素。
- ②可以制成很高的纯度。
- ③市场上可以买到。
- ④操作简单且安全。
- ⑤已知活化或裂变截面并有足够的量值。
- ⑥有阈能没有共振。

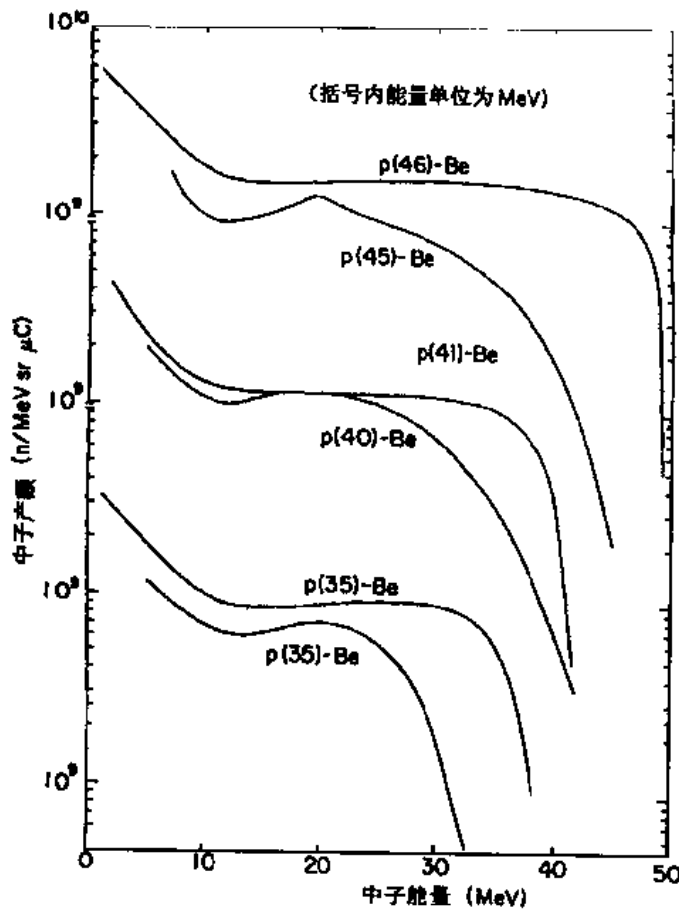


图 2-5 不同能量的质子轰击厚铍靶产生的中子能谱比较  
(引自参考文献 14, F.M. Waterman 的文章)

● 核产物应具有以下条件：

①已知衰变特征；②适合的半衰期；③仅一个长寿命放射性成分；④活性能用简单方法确定。

在照射过程中，中子能谱和注量率应保持不变，并记录探测器被照射的起止时间。

图 2-5，图 2-6 是中子能谱图的例子。

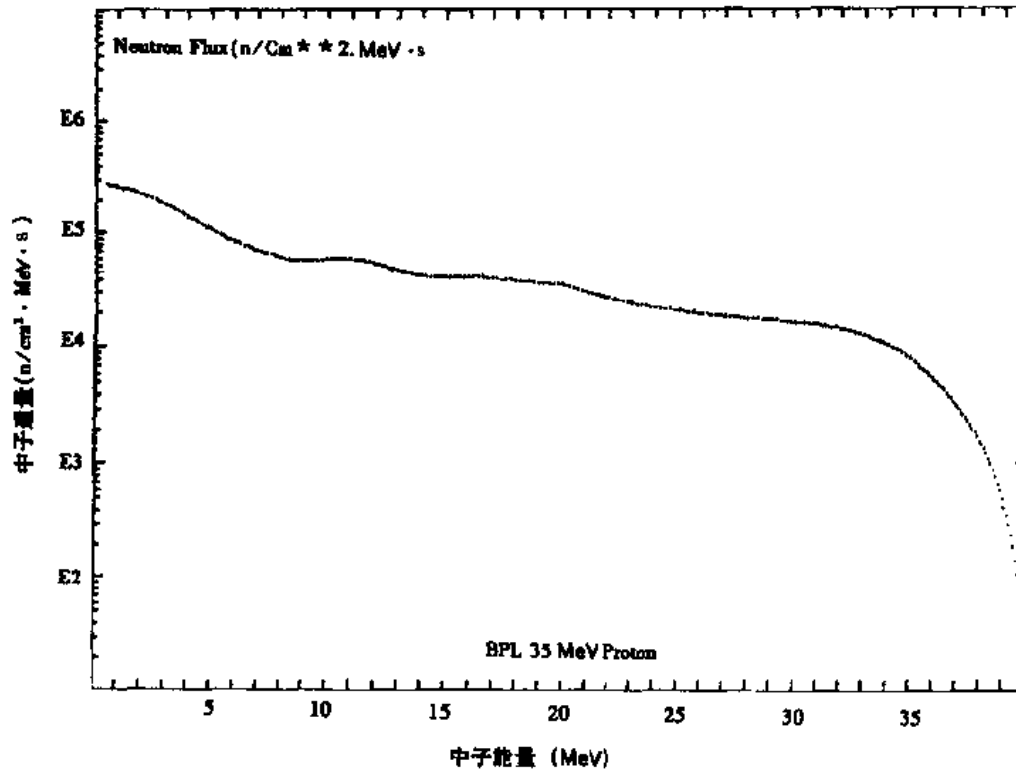


图 2-6 北京 35MeV 质子直线加速器的质子轰击厚铍靶(Be(p,n)B)产生的中子束能谱  
(此工作是由中国科学院高能物理研究所唐锦华、张苏、罗醒萱、常崑克、陈刚、徐卫东、王琪完成的)

### 3. 中子治疗的物理和技术要求

#### 3.1 中子治癌装置的技术要求

##### 3.1.1 快中子束流治癌装置必须具有以下的条件

- ①中子束流在组织中具有足够深的穿透性。
- ②在治疗位置有足够高的中子吸收剂量率，并有相适应的准直器形成适用的剂量分布。
- ③中子产生靶的寿命较长。
- ④中子束流有好的放射生物学特性。

##### 3.1.2 中子束流的穿透性

影响中子束流穿透性的主要因素如下：

- ①轰击粒子的能量和性质的影响。
- ②中子产生靶材料的性质和厚度的影响。
- ③中子束流过滤材料的影响。

还有一些因素影响中子束流的穿透性：靶的冷却系统，靶的背底材料，源的罩子，准直

器的设计，照射野的大小等。

对于中子束流穿透特性的定量描述，一般选用  $10\text{cm} \times 10\text{cm}$  的照射野和约定的靶皮距 (TSD: target - to - skin distance)，在中心轴 50% 等剂量曲线上的深度来表征中子束流的穿透特性。

### 3.1.3 中子治癌束流类型

用于中子治癌的中子束流类型有：氘和氚 ( $d+T$ ) 相互作用产生的中子束流，氘和氘离子 ( $d+D$ ) 相互作用产生的中子束流，氘与铍 ( $d+Be$ ) 相互作用产生的中子束流，质子与铍 ( $p+Be$ ) 相互作用产生的中子束流。每个中子治癌的研究单位，都必须测量各自中子束流的穿透特性，目前已有不少这类数据发表。

## 3.2 剂量学方法

这里指在临床中子剂量学中，确定中子吸收剂量的方法。对于吸收剂量的测量，首先要选择适合的测量仪器类型，这决定于许多因素，如：仪器是否具有确定吸收剂量所需要的精确度、测量系统的灵敏度、与中子能量的相关性、剂量仪的体积和响应特性等。原理上很多探测器都可以用于测量中子吸收剂量，包括电离仪器，固体探测器，活化和裂变方法测量仪器，硫酸亚铁剂量仪等。但在实际临床应用中，经常使用均匀的 TE 电离室测量中子吸收剂量。与别的探测器相比，TE 电离室既精确又方便，它既能在空气中测定中子束流的特性，又能插入组织模拟材料制成的体模内，用以得出确定患者剂量的数据。

### 3.2.1 中子吸收剂量的确定

确定中子吸收剂量，必须做如下的工作：

- ① 选择适合的参考体模材料
- ② 选择适合的参考剂量仪材料
- ③ 用 TE 电离室测量数据确定总吸收剂量
- ④ 做 TE 电离室的光子标定 (Photon Calibration of TE Ionization Chambers)
- ⑤ 应用一组基础物理参量，从 TE 电离室的测量数据计算总的吸收剂量。国际辐射单位和测量委员会 (ICRU) 推荐一组基础物理参量，希望各中子研究单位共同使用，使各单位由测量数据计算出的总吸收剂量更加一致。这组基础物理参量包括：
  - 气体对电离室壁吸收剂量转换因子 (Gas - to - Wall Absorbed Dose Conversion Factor)
  - 产生一对离子所需要的能量 (Energy Required to Produce an Ion Pair)
  - 中子比释动能比 (Neutron Kerma Ratio)
  - 位移修正 (Displacement Correction)
  - 总的 uncertainty (Overall Uncertainty)

### 3.2.2 剂量学相互比对 (Dosimetry Intercomparisons)

包括两个方面：剂量学方法比对；应用于临床测量的剂量学系统的比对。

## 3.3 中子束流特性 Beam Characteristics

中子束流特性由剂量率、照射野大小、吸收剂量建成特性、中心轴深度剂量分布、照射野平整度、半影区等参量描述。

### 3.3.1 剂量率

研究中子束流剂量学，首先要测量参考点的吸收剂量，此参考点位于水模内一个建议的深度上，测量仪器选用室壁与室腔内气体同性质的电离室系统。对临床使用的所有大小的照射野，都要测量参考点的吸收剂量。这些测量应当与束流监测读数建立联系。

对于较高能量的中子治疗装置，选用聚丙烯塑料制成的立方体形状的第二级体模，作为中子束流每天监测的有用工具。实验步骤是：将电离室插入体模内一个适当的深度，体模被安置在中子束流线上，使电离室位于等中心点或别的适当的参考点上，选用这个距离上 $10\text{cm} \times 10\text{cm}$ 的照射野，当中子束流照射体模时，输出剂量监测的数据，这个测量数据能够与一级液体体模内的一个深度的吸收剂量对应起来。

中子治疗装置需要有足够的空间，用来安装监测电离室、楔形过滤器、准直器、束流成型装置和病人定位装置等设备。中子源和病人之间的距离约需 1.25 米。中子治疗每一次（单次量）需要的中子吸收剂量大约为 1.0 戈瑞（Gy），这是指在靶体积内规定的点的中子吸收剂量。在治疗过程中，病人必须保持体位不动，以保证完成精确的治疗。如果病人最多能够忍受的治疗时间是 10 分钟，那么靶的吸收剂量率至少需要每分钟 0.1 戈瑞（Gy）。如果应用过滤器和组织补偿器，那么在插入过滤器和组织补偿器之前，在正常治疗位置，靶的最小的吸收剂量率需要增加一倍。

中子源期望的吸收剂量率主要决定于：选用的核反应（粒子和靶）、入射粒子的能量、束流强度、靶的厚度相对于粒子在靶材料中的射程，次要的因素是束流调整吸收器和过滤器的影响。第三影响因素是靶背底材料的性质和准直器系统的设计。为了得到所期望的中子吸收剂量率，需选择上述各项的最佳参数。

### 3.3.2 中子临床治疗应用以下一些核反应产生的中子束流

- 氘和氚（ $d + T$ ）核反应产生的中子束流
- 氘和氘离子（ $d + D$ ）核反应产生的中子束流
- 氘与铍（ $d + \text{Be}$ ）相互作用产生的中子束流
- 质子与铍（ $p + \text{Be}$ ）相互作用产生的中子束流

### 3.3.3 照射野大小（Field size）

为了确定照射野的大小，只有测量参考体模内吸收剂量的分布。如果中子治疗装置是等中心模式的，照射野大小通常被定义为一个面积，它是由体模内 50% 剂量衰减曲线与位于等中心点并垂直于束流轴线的平面相交的横切面。

### 3.3.4 吸收剂量建成特性（Absorbed Dose Build-up）

在空气与组织体模的交界面，显现出吸收剂量的建成特性，利用薄壁外推电离室，测量在空气-组织体模界面的电离，给出吸收剂量建成特性的数据。建成曲线（Build-up curve）的形状，决定于束流的能量、靶的厚度、含氢过滤器以及准直器系统与被辐照表面的距离。

图 3-1 是空气-组织体模界面的吸收剂量建成特性曲线的例子。

### 3.3.5 中心轴深度剂量分布（Central Axis Depth-Dose Curve）

在体模深部存在着初始中子、散射中子和光子注量。初始入射束流内总是有光子的成分存在。产生光子有以下因素：中子产生靶、中子与屏蔽物和准直器的相互作用、体模深部中子与体模材料的俘获相互作用等。通常，在参考体模内用组织等效电离室测量的是总吸收剂量的分布。光子产生的吸收剂量占总吸收剂量的份额，是由对中子不敏感的仪器所做的补充测量推算出的。在体模内，对应沿着束流中心轴 2cm、10cm、20cm 的深度，光子吸收剂量占总吸收剂量的百分比，其典型的数值分别是 5%、8%、12%。中子和光子的深度剂量分布曲线是临床治疗所需要的。

图 3-2 是中子和光子的深度剂量分布曲线的例子。

### 3.3.6 照射野平整度（Field Flatness）

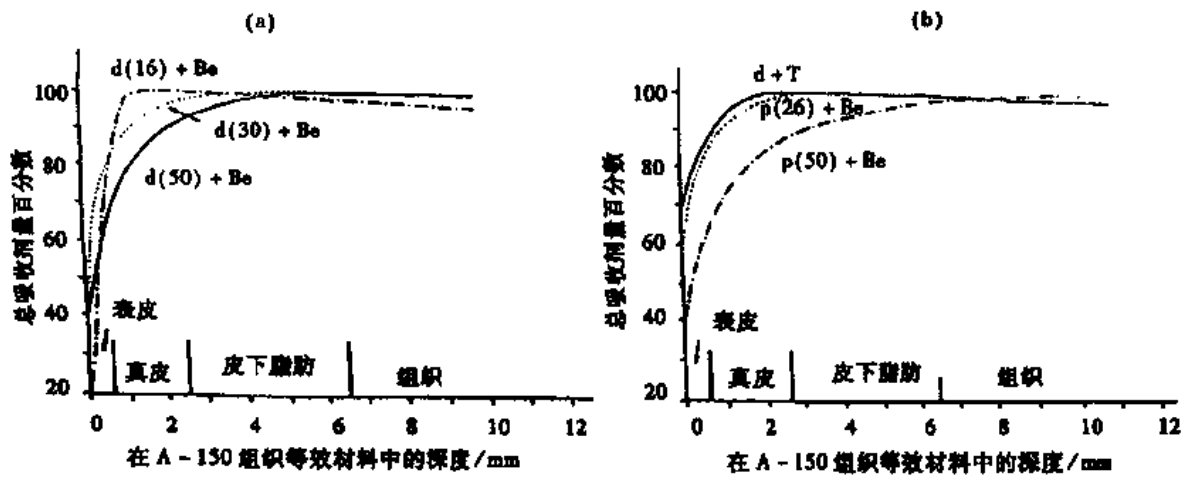


图3-1 中子束在 A-150 组织等效材料中的建成曲线: (a) d + Be 中子束 (b) d + T 和 p + Be 中子束  
(引自 ICRU REPORT 45)

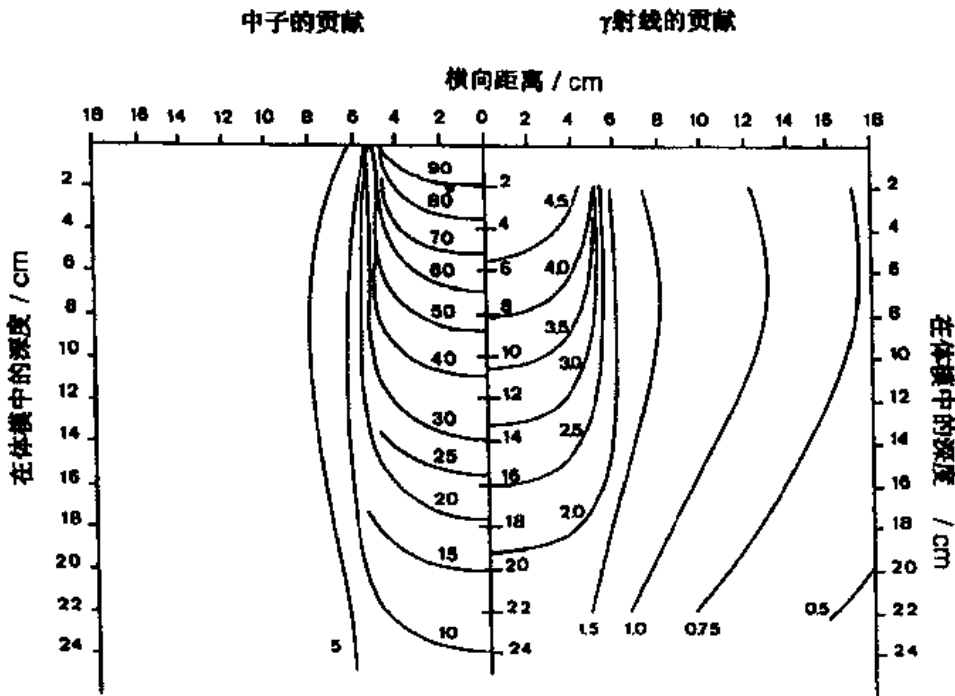


图3-2 中子束和  $\gamma$  射线成分归一到 100cGy 的等剂量分布曲线: d (16) + Be (8) 中子束入射到水模上, 照射野为 9.5cm  $\times$  9.5cm, 靶皮距为 120cm.  $\gamma$  射线成分表示为在最大剂量深度处中子束和  $\gamma$  射线的吸收剂量的总和的百分数

(引自 ICRU REPORT 45)

在中子临床治疗中, 需要中子束流具有良好的照射野平整度。氘和氚 (d + T) 核反应发射出的中子基本上是各向同性的, 无需应用束流平坦过滤器。对于回旋加速器氘与铍 (d + Be) 相互作用, 中子主要是围绕束流轴线朝前方向发射的。不过, 对于较低的能量, 例如能量低于 22MeV, 没有应用束流平坦过滤器, 在空气中测量各种照射野, 直到 18cm  $\times$  18cm 的照射野, 都能得到像氘和氚 (d + T) 中子发生器一样的平坦的中子束流 ( $\pm 5\%$ )。对于较高

能量的束流，无论氘与铍 ( $d + \text{Be}$ ) 相互作用产生的中子，或者质子与铍 ( $p + \text{Be}$ ) 相互作用产生的中子主要都是朝前进方向，这就需要使束流平整度符合要求。同时，粒子束流单位电荷的中子产额的增加，要求中子束流在空气中和体模深部都具有良好的束流平整度。

图 3-3 将中子束流使用和不使用束流平坦过滤器的等剂量分布作了比较。

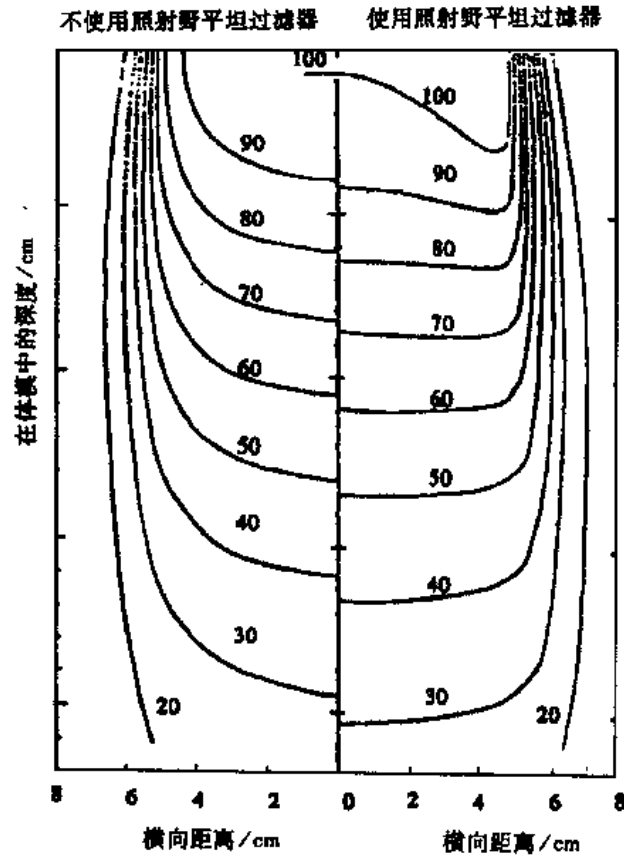


图 3-3  $d(50) + \text{Be}$  中子束使用和不使用照射野平坦过滤器的等剂量分布的比较。

横向距离是与照射野中心轴的距离

(引自 ICRU REPORT 45)

照射野平整度被定义为在一给定的面积内最大的总吸收剂量与最小的总吸收剂量的比值，该面积位于体模内的参考深度上垂直于束流轴线的平面上的照射野内。

表 3-1 和图 3-4 图示了照射野平整度的定义并列出了相应的数据。

表 3-1 图 3-4 定义的平坦面积和平坦面积内的最大吸收剂量与最小吸收剂量的比值数据的例子

(引自 ICRU REPORT 45)

照射野尺寸 (F) in cm	界定平坦面积尺寸的参数		最大吸收剂量与 最小吸收剂量的比值 $D_{\max}/D_{\min}$
	$d_m$	$d_d$	
$5 \leq F \leq 10$	1cm	2cm	1.06
$10 < F \leq 30$	$0.1F$	$0.2F$	1.06
$30 < F$	3cm	6cm	1.10

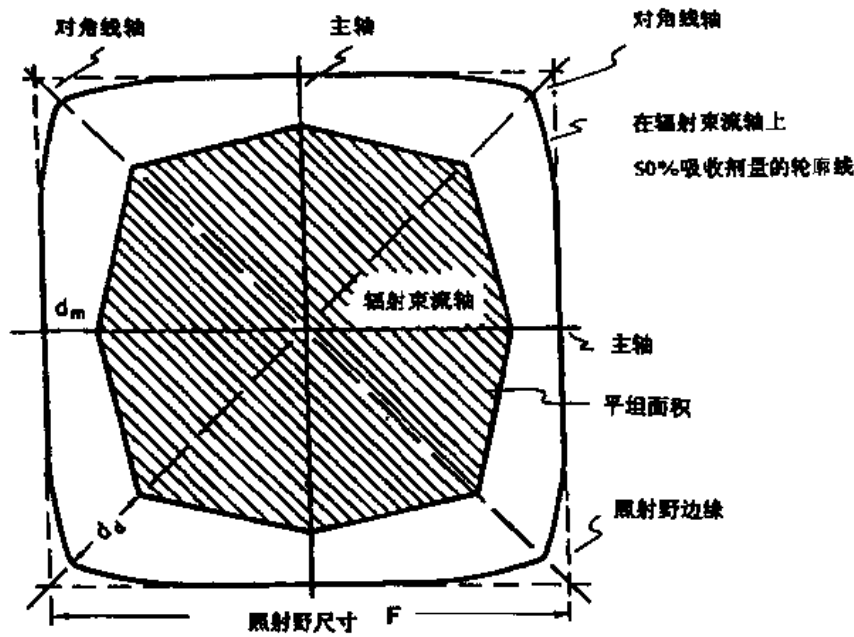


图 3-4 照射野内的平坦面积 (阴影区)。 $d_m$  和  $d_s$  是界定平坦面积的点到照射野边缘的距离, 沿照射野主轴量度, 脚标用<sub>m</sub>表示, 沿照射野对角线轴量度, 脚标用<sub>s</sub>表示

(引自 ICRU REPORT 45)

### 3.3.5 半影区 (Penumbra)

对于一个给定的靶的吸收剂量, 如果半影区较大, 会改变患者病灶区总的能量吸收, 并且使处于半影区的要害器官的吸收剂量增加。因此, 确定与治疗束相关的半影区是重要的。实践中采用对应于 80% 和 20% 吸收剂量的离轴距离之间的宽度作为半影区的指标。在空气中, 半影区与源的大小和性质、几何因素、以及准直系统的传输有关。准直系统的良好设计可以减小半影区。

### 3.4 吸收剂量在病人体内的分布修正

标准的吸收剂量分布是在均匀的立方体体模中测试的, 但是病人的身体与均匀的体模之间存在着差别 (Difference between the Patient and an homogeneous Phantom), 病人的身体既不是均匀的也不是立方体的, 而且组织和器官的成分和密度也不同于均匀的体模。体模的表面是平面, 用体模测试时, 束流中心轴线垂直入射到体模表面, 但治疗时中子入射到病人身体表面不一定是垂直的, 而且病人身体表面不是平面, 而是曲面, 由于这些因素的影响, 病人体内的吸收剂量分布与测量的标准的吸收剂量分布有偏差, 所以需做吸收剂量分布的修正。

#### 3.4.1 原子成分的变化对比释动能的影响 (Effects of Variation in Atomic Composition on Kerma)

所有组织的主要构成元素是氢、碳、氮和氧。骨里还含有相当量的钙和磷。还有少量的钠、镁、硫、氯、钾元素。各种人体组织的原子成分之间存在显著的差别, 如表 3-2 所示。对于快中子在医学、生物学领域的应用, 能量沉积的数据是由与横纹肌有相同原子成分的参考组织 (ICRU 肌肉; ICRU, 1964) 得出的。在这个组织的原子成分中, 每一种成分对比释动能的相对贡献决定于中子的能量。实践中通常不考虑各种组织间比释动能的差别。如果不作特殊说明, 就可以假定引用的吸收剂量是参考物质中参考点的吸收剂量。

#### 3.4.2 界面效应 (Interface Effects)

在次级带电离子达到平衡的条件下, 比释动能和吸收剂量实际上相等。但是在一个器官

或组织的界面，不可能达到次级带电离子平衡的条件，因此，上述的比释动能和吸收剂量之间的关系不能应用。在中子治疗时，中子入射到病人的皮肤上，主要界面是空气和病人皮肤之间的界面。人体皮肤的表面层由表皮、真皮、脂肪和肌肉组成，是不均匀的，吸收剂量的分布有一个建成区，如图 3-5 所示。

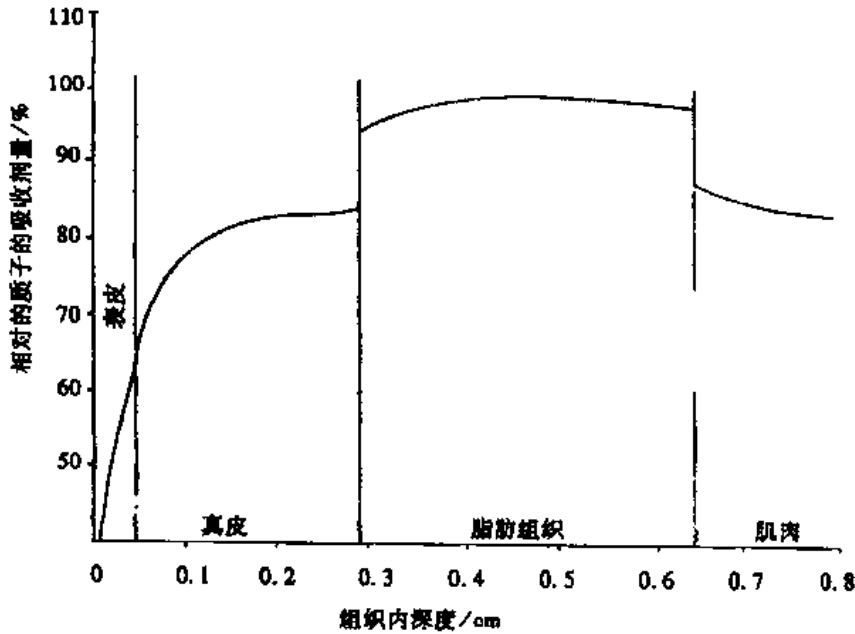


图 3-5 14MeV 的中子辐照在皮肤、在脂肪组织和下面的肌肉里产生的反冲质子的吸收剂量  
(引自 ICRU REPORT 45)

表 3-2 人体组织和参考材料的成分质量百分率  
(引自 ICRU REPORT 45)

材料	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca
肌肉 (ICRU)*	10.2	12.3	3.5	73.9	0.1		0.2	0.5		0.3	
皮肤	10.0	22.7	4.6	61.5				0.2	0.3	0.1	
全血	10.0	9.8	2.9	74.5	0.2			0.2	0.3	0.2	
脑	10.8	13.3	1.3	72.5	0.2		0.4	0.2	0.2	0.3	
软组织 (ICRU)	10.1	11.1	2.6	76.2							
脂肪	11.6	64.0	0.8	22.7	0.1			0.1	0.1		
黄骨髓	11.3	63.3	0.6	22.7	0.4			0.1	0.1		
红骨髓	10.0	41.3	3.2	41.3							
肠	10.0	9.4	2.1	77.0	0.1		0.1	0.1	0.1	0.1	
肾	10.3	12.9	2.7	74.2	0.2		0.2		0.2	0.2	
肝	10.0	14.4	2.8	66.7	0.1		0.3	0.3	0.2	0.3	
胰腺	9.7	13.0	2.1	67.0	0.1		0.2		0.2	0.2	
肺	9.9	10.0	2.8	74.0	0.2		0.1	0.2	0.3	0.2	
骨	3.4	15.5	4.0	44.1	0.1	0.2	10.2	0.3			22.2

### 3.4.3 身体非均匀性对剂量分布的影响 (Effects of Body Inhomogeneities on Absorbed - Dose Distributions)

空腔、肺、骨、脂肪和脑与参考组织的原子成分和密度显著不同。需对这些组织内的剂量分布作修正。



### 3.4.4 几何因素的影响

对由于束流斜入射、入射的身体表面是复杂的曲面、缺乏散射物质等因素引起的吸收剂量分布的改变，可以用组织补偿模块加以修正。理想的模块材料应当与参考组织材料有同样的吸收和散射特性，容易做成需要的形状，并有足够的强度便于使用。

### 3.5 治疗计划 (Treatment planning)

中子治疗的治疗计划，通常用来标示出中子束流在病人体内产生的吸收剂量分布。用快中子治疗肿瘤，通常需要联合应用两束或更多的中子束流，以期达到可接受的吸收剂量分布。有关标准体模内的吸收剂量分布，通常仅对照射野的主平面进行测量。在快中子治疗中，关于单束吸收剂量分布的修正，采用束流修正部件，使其产生需要形状的吸收剂量分布，保护病人的要害脏器，补偿病人轮廓的影响。采用平整过滤器，改善束流的等剂量分布。图 3-6 是在均匀标准体模内单束吸收剂量分布的一些例子。

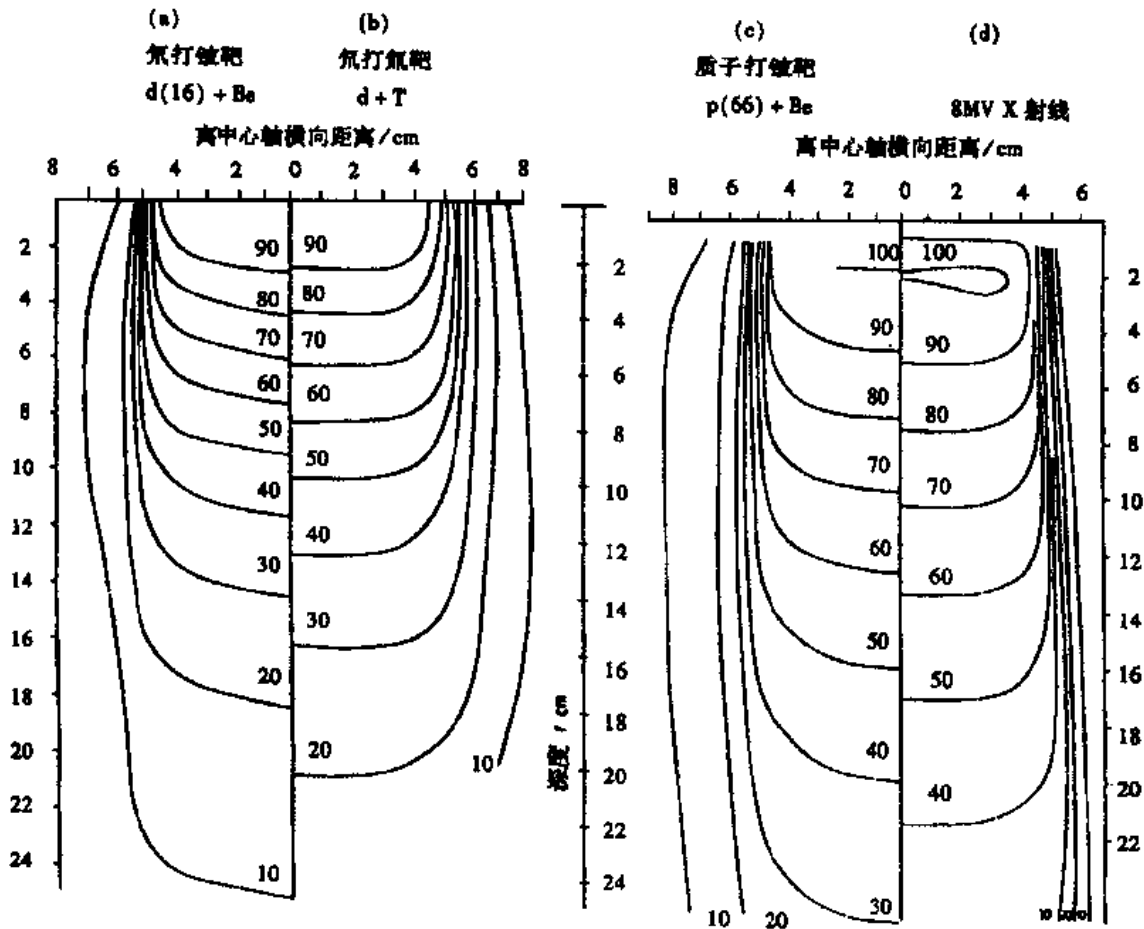


图 3-6 中子等剂量分布曲线，照射野为  $10\text{cm} \times 10\text{cm}$ ：(a)  $d(16) + \text{Be}$  中子束，靶皮距为  $135\text{cm}$ ；  
 (b)  $d + \text{T}$  中子束，靶皮距为  $100\text{cm}$ ；(c)  $\text{P}(66) + \text{Be}$  中子束，靶皮距为  $190\text{cm}$  (d)  
 $8\text{MV X}$  射线，靶皮距为  $100\text{cm}$

(引自 ICUR REPORT 45)

当应用两束或更多的中子束流联合治疗肿瘤时，它们有一个共同的主平面。因此，通常计算在这个共同平面内的吸收剂量分布。

各个中子束流治疗机构都对中子治疗计划进行了研究，并应用在临床实践中。目前国外

最好的中子治疗计划已达到三维适形治疗的要求。

### 3.5.1 单束吸收剂量分布和病人数据的融合 (Combination of single beam absorbed - dose distributions and patient data)

为了解决病人和标准体模之间的差别对吸收剂量分布的影响，需要做以下一些修正：

- ① 对由于组织或器官构成成分不同引起的局部比释动能的修正。
- ② 一个实际器官或组织的密度和构成成分对器官或组织内或外的吸收剂量分布的影响的修正。
- ③ 病人的不规则的身体表面、束流的斜入射、缺乏散射物质等因素对标准的等剂量分布的影响的修正。

### 3.5.2 单束的联合 (Combination of single beam)

对于大多数肿瘤的治疗，需要联合使用两条或更多的中子束流，以期在靶区得到可以接受的中子吸收剂量分布。影响治疗束流的位置和大小的临床因素包括：肿瘤的位置和大小，需照射的靶体积的形状，以及附近处于危险中的器官的大小和形状。影响治疗计划的中子束流的物理性质是：束流品质、束流穿透性、束流半影区和照射野的平整度。具有等中心旋转和连续可变的多叶准直器系统的中子治疗装置，能提供物理性质良好的中子束流。图 3-7 是快中子治疗膀胱癌的治疗计划图的例子。

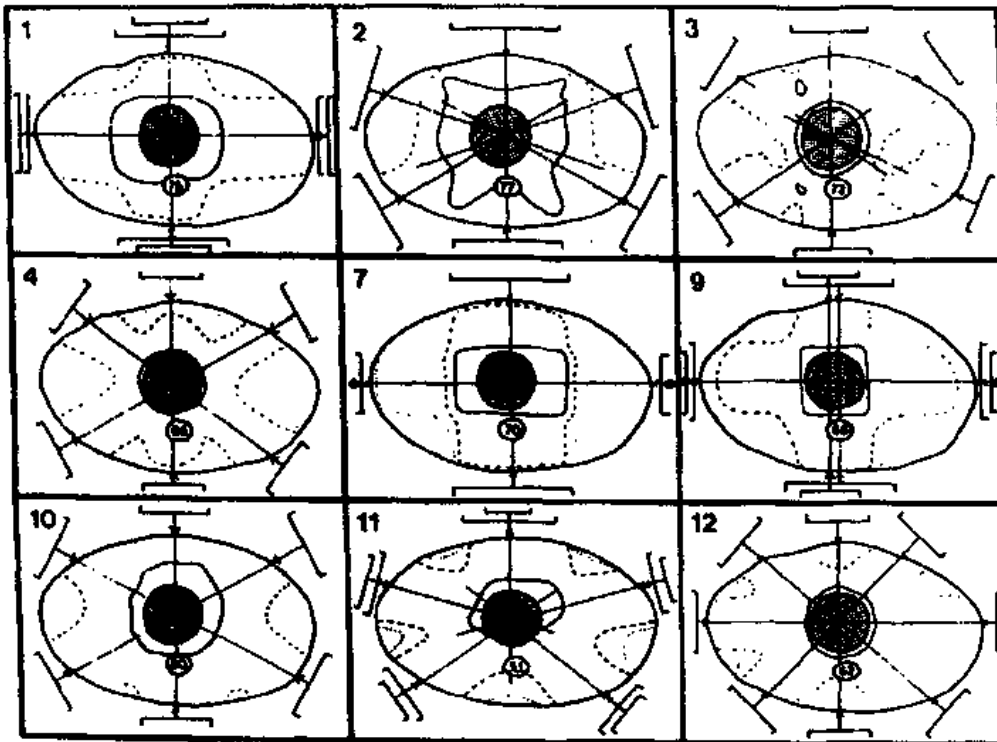


图 3-7 快中子治疗计划图：各中子治疗中心为膀胱癌（点画的面积）制定的中子治疗计划 90%、50%和 20%的等剂量曲线分别用实线、虚线、点线表示。在图内 7 和 9 里的符号 ●表示附加的光子束。在图内 1、7、9 是高能中子束。双箭头表示同类辐射的两条束流，但照射野大小不同。在图中还指示出了直肠的相对吸收剂量

(引自 ICRU REPORT 45)

### 3.6 CT (Computed Tomography) 系统的应用

CT 系统已用于中子治疗，CT 数据可以用来定量地计算吸收剂量的分布，特别是在非均

匀区内或附近的分布。三维影像系统的应用，可以三维立体地显示吸收剂量的分布。三维立体适形治疗已在中子治疗中实现。

#### 4. 快中子治癌的放射生物学基础

##### 4.1 中子与生物物质相互作用

中子进入生物物质，通过各种不同类型的相互作用释放能量，即弹性散射，非弹性散射 (inelastic scattering, 中子与被轰击的核相互作用，中子瞬时被再发射，同时一般伴随核去激发跃迁发射的  $\gamma$  量子)，非弹性散射 (nonelastic scattering, 中子与被轰击的核相互作用，引起不同于单个中子的多个粒子发射)，俘获过程，散裂反应。

图 4-1 示意出：直接致电离辐射 - 带电粒子 (电子，质子， $\alpha$  粒子等)，和间接致电离辐射 - 不带电粒子 (例如中子) 和光子 (X 和  $\gamma$  射线)，与介质的相互作用机制是不同的。

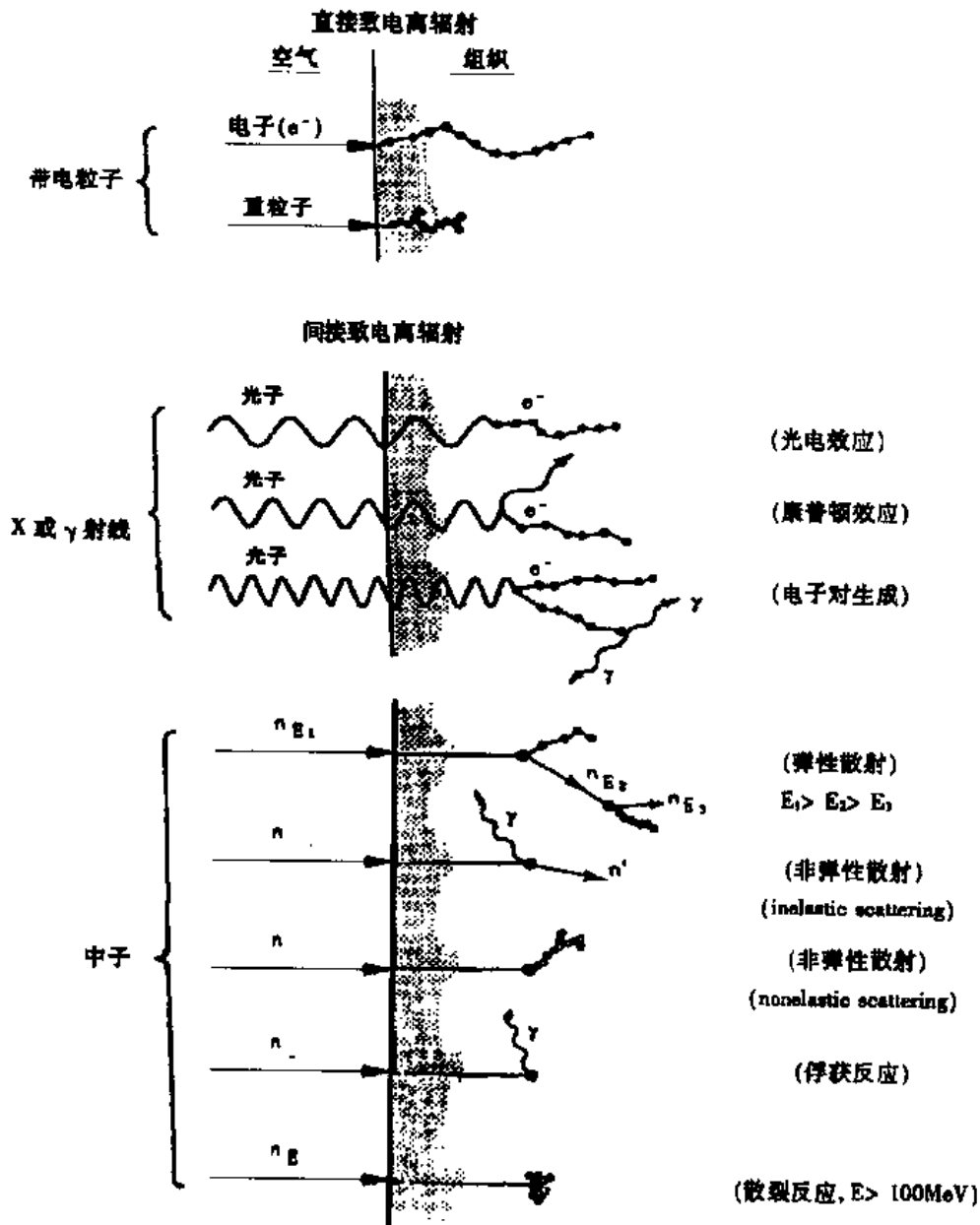


图 4-1 各种类型辐射传递能量给介质 (组织) 的不同机制的示意图

(Hogeweg, 1978)

表 4-1 概括了中子与生物物质最重要的相互作用，中子能量直到 100MeV。

表 4-1 中子与生物物质最重要的相互作用 (ICRU REPORT 26)

元 素	相互作用
H 氢	弹性散射 中子俘获
C 碳	弹性散射 非弹性散射 (n, n'3α) 和 (n, α) 反应
N 氮	弹性散射 非弹性散射 (n, p), (n, d), (n, t), (n, α), (n, 2α) 和 (n, 2n) 反应
O 氧	弹性散射 非弹性散射 (n, α) 和 (n, p) 反应
O 氧	弹性散射 非弹性散射 (n, α) 和 (n, p) 反应

表 4-1 说明，快中子在生物物质里的能量耗散是由反冲质子，重的反冲核和核反应产物引起的。在软组织中，这些相互作用对比释动能和吸收剂量的相对贡献决定于中子的能量。中子治癌的主要优点是相对生物效应高，原因是中子属于高传能线密度 (LET) 射线。已经认识到 LET 与生物反应之间的关系。中子与生物物质相互作用产生各种各样的次级带电粒子 (反冲质子，重反冲离子，核反应产物)，它们中每一个都有宽的初始能谱和慢化谱，因此中子辐射总是引起宽的 LET 谱，也包括光子产生的电子的 LET 谱。

#### 4.2 精确的剂量响应关系的重要性

由电离辐射产生的细胞效应的精确的剂量响应关系，和它们对于传能线密度 (LET) 的依赖关系，是研究放射生物学的基本问题。分析这些数据，能更深入地了解基本的生物物理过程，包括电离辐射产生的各种生物效应，例如：细胞生殖死亡 (cell reproductive death) 染色体畸变、突变、恶变 (malignant transformation) 等。这是估计辐射危险度和辐射防护目的所需要的基础知识，因为组织和器官对于电离辐射最重要的一些反应是细胞损伤的结果。

#### 4.3 细胞的放射生物效应

杀死细胞是可观察到的最重要的电离辐射效应之一。除致死损伤外，还可能出现亚致死损伤或者潜在性致死损伤。当一个细胞受电离辐射损伤，但没有被杀死，它可能修复亚致死损伤效应并完全恢复。但经受中子照射后，细胞的亚致死损伤效应就难以修复。

电离辐射能引起培养的哺乳动物细胞基因物质的损伤。染色体是由脱氧核糖核酸 (DNA) 和蛋白质组成的长螺丝状结构。基因信息是以密码的形式包含在 DNA 的大分子里。当哺乳动物细胞被电离辐射照射时，由于细胞处在细胞周期的不同阶段，可以产生三种类型的染色体损伤：亚染色单体畸变、染色单体畸变和染色体畸变。

由电离辐射引起的基本的大分子损伤，可能产生单链断裂和双链断裂、点突变、膜有关功能缺失。电离辐射能产生 DNA 链断裂，其单链断裂 (SSB) 和双链断裂 (DSB) 可以被区

别开。对于光子，单链断裂（SSB）和双链断裂（DSB）的比通常是在 10 和 20 之间变化。很多研究人员把双链断裂（DSB）视为电离辐射的临界损伤，包括杀死细胞。然而，双链断裂（DSB）不可修复与细胞死亡的因果关系还未确定，因为双链断裂（DSB）损伤的精确确定很困难。

点突变是 DNA 结构中的碱基对置换和改变引起的。细胞辐照实验显示出生物膜可能是重要的靶区。选择低穿透性的带电粒子辐照细胞，发现细胞核的外周区是细胞辐射最敏感的部位，这提示：DNA 复制地点的核膜是辐射的一个重要靶区。从血浆膜酶和核膜的辐照中，观察到了辐射对于细胞膜有关功能的效应。

辐照之后癌症的生长是事件复杂排序的结果，同时受很多物理的、化学的和生物学的因素的影响。在事件的排序中，细胞的恶变是引起肿瘤无限制生长的很重要的一步。

#### 4.4 由电离辐射引起的不同类型的细胞效应

例如：细胞生殖死亡、染色体畸变、突变、恶变之间的关系还了解得不够充分，需进一步研究。用各种不同能量的快中子辐照细胞，提供了用高 LET 射线辐照细胞系的实际可能性。

#### 4.5 电离辐射能够引起细胞生殖性死亡是放射治疗癌症的基础

电离辐射可以由带电粒子（电子，质子， $\alpha$  粒子等），不带电粒子（例如中子）和光子（X 和  $\gamma$  射线）组成。不同种类的辐射传输能量给介质的机制是不同的。直接致电离辐射（带电粒子）的能量耗散是通过库仑相互作用引起介质中分子电离和激发，主要沿着粒子的径迹。一个带电粒子的径迹限定为一个有限的射程。间接致电离辐射（例如中子和光子）通过各种过程与物质相互作用，产生次级直接致电离粒子，光子与物质相互作用是光电效应、康普敦效应和电子对产生。中子进入生物介质，通过弹性散射、非弹性散射、俘获过程和裂变反应释放能量。与带电粒子不同，中子和光子能穿过介质相当长的距离没有相互作用，束流将指数衰减。

电离辐射产生的生物效应与很多因素有关，包括物理学的、化学的、生物学的因素，氧浓度、温度和生物系统所处的环境因素也可能是重要的。

辐射产生的细胞效应的剂量响应关系是与辐射品质紧密相关的。例如细胞生殖性死亡和染色体畸变与剂量 - 效应的关系与辐射品质有关。

放射生物学研究的先决条件是：在足够准确的程度上确定能量在被照射的物质中耗散的准确度和重复精度。准确度（总的不确定度）小于  $\pm 5\%$ 。

#### 4.6 能量沉积的微观分布

吸收剂量不能说明能量沉积的微观分布，也就是不能说明辐射品质。然而能量沉积的微观分布能影响细胞的辐射效应。因为产生的损伤效应不仅决定于能量沉积的总量，而且也决定于能量沉积的空间分布。考虑吸收剂量的微观分布，首先导致了传能线密度（LET）的概念和它的分布，以及后来的微剂量线能和它的分布。

#### 4.7 相对生物效应 RBE (relative biological effectiveness)

不同种类的电离辐射的相等的剂量，由于能量沉积的微观分布不同，不能产生相同的生物效应。这导致了相对生物效应（relative biological effectiveness, RBE）概念的引入。在实验条件相同的情况下，RBE 被定义为参考辐射的吸收剂量对于能够产生相同生物效应的实验辐射的吸收剂量的比值。ICRU 建议用钴 60 ( $^{60}\text{Co}$ ) 作为参考辐射。必须认识到，RBE 概念有重要的限制，它不仅决定于能量耗散的微观分布，也决定于所研究的生物效应的水平和类

型，同时还决定于实验的条件，这些条件包括剂量的准时给予，氧浓度和温度。只有当参考辐射和实验辐射两者的单调的剂量响应关系确定之后，RBE才能被确定。

对于不同种类的细胞，其细胞灭活和染色体畸变的辐射敏感性是不同的。一般来说，光子辐照的剂量-效应关系需要线性剂量项和二次剂量项来分析计算，仅有中子的生物效应与剂量之间的关系用线性剂量项来描写。

#### 4.8 三种细胞的辐照实验研究

研究工作中常选择染色体畸变和细胞增殖性死亡作为生物指标，这种选择是根据一种联想：染色体畸变是细胞增殖性死亡的主要原因。

##### 4.8.1 细胞存活曲线

细胞增殖性死亡在实验中用细胞存活曲线来描述。当一个细胞在培养的组织中保持和表现它的无限增殖能力，这个细胞被计算为一个存活细胞。一种给定类型的辐射的细胞存活曲线，表示出存活细胞份额(S)和辐射的吸收剂量(D)之间的关系。

用<sup>137</sup>Cs的γ射线，300kV的X射线，0.5MeV，4.2MeV和15 MeV的中子照射R-1，M，RUC-2，V-79三种细胞，从细胞的存活曲线可以看出三种细胞对于辐射品质的依赖关系是相似的，所有细胞系对0.5MeV的中子辐射敏感性最高，对4.2MeV和15 MeV的中子辐射敏感性中等，对光子的辐射敏感性最低。实验结果说明细胞的存活曲线与辐射品质有关。还可看出，不同的细胞系对于同一种辐射的敏感性明显不同。

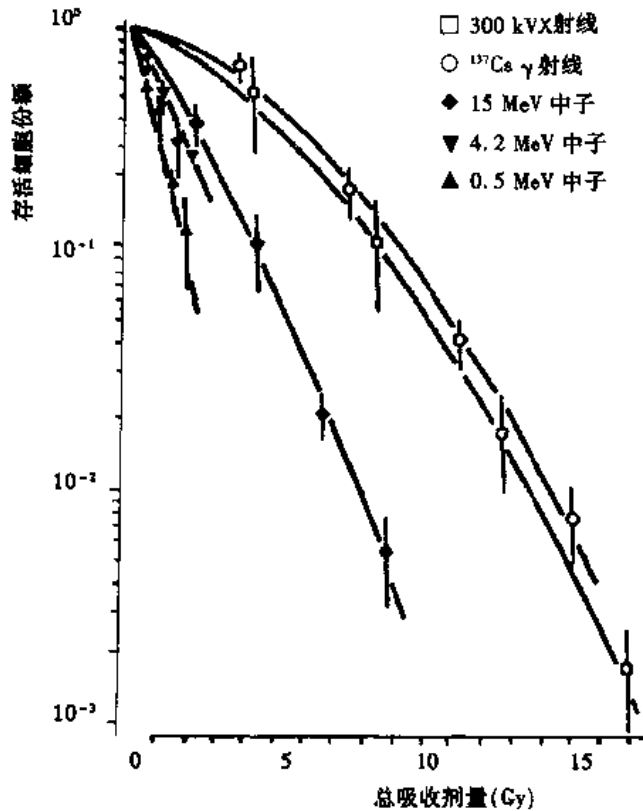


图 4-2 各种辐射照射 V-79 细胞的存活曲线

(引自参考文献 3, Johannes Zoetelief 的著作)

图 4-2 是 V-79 细胞受多种类型辐射照射的存活曲线。光子辐照细胞的存活曲线显示，存活细胞的份额与光子的剂量是非线性关系。然而，对于中子，在总不确定度的限度内，从

实验数据可以得到中子辐照存活细胞的份额与中子的总剂量是线性关系。

#### 4.8.2 染色体畸变的剂量效应关系

辐射诱发染色体畸变的剂量效应关系与辐射品质有关。不同的细胞系对于辐射诱发染色体畸变的灵敏度显著不同。细胞失去无限增殖能力和严重的染色体畸变之间的直接的相关性还不能下结论，另一些类型的损伤可能在细胞增殖性死亡中起重要的作用。

图 4-3 是 V-79 细胞由多种辐射诱发的染色体畸变（双着丝粒和着丝粒环）与总吸收剂量的函数关系曲线。从图上的曲线可以看出，诱发染色体畸变效应最大的是 0.5MeV 的中子，中等程度的是 4.2MeV 和 15MeV 的中子，最小的是光子。

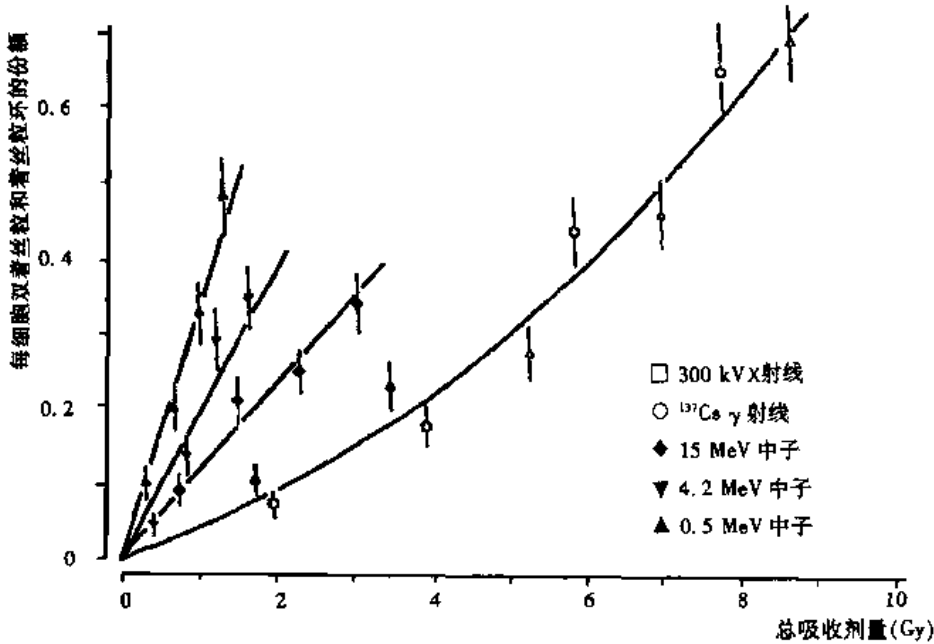


图 4-3 V-79 细胞受各种辐射照射诱发的每细胞双着丝粒和着丝粒环的份额与总吸收剂量的函数关系图  
(引自参考文献 3, Johannes Zoetelief 的著作)

用光子照射 V-79 细胞，双着丝粒和着丝粒环的相对数目是 4 对 1，而用中子照射 V-79 细胞，双着丝粒和着丝粒环的相对数目是 13 对 1。

#### 4.9 选择中子适应证的生物学基础

各种肿瘤细胞的辐照实验，其固有辐射敏感性的差异，为中子治疗适应证病例的正确选择提供了有用的参考数据。当癌症细胞种群比处于危险中的正常细胞种群对于 X 射线更敏感的情况，中子治疗没有好处，相反，中子将减小辐射敏感性的差别，而这种差别是有选择地保护正常细胞种群的。在相反的情况下，当癌症细胞种群比正常细胞种群对 X 射线更抗拒时，中子治疗带来好处，因为中子可以减小辐射敏感性的差别，以至改变相对的辐射敏感性。其辐射敏感性的差别有选择地保护肿瘤细胞，使用中子可以减小辐射敏感性的差别，即减小保护肿瘤细胞。如果肿瘤细胞较高的抗辐射性主要是由乏氧细胞引起的，中子的上述特点更加重要。

#### 4.10 中国进行的中子放射生物学实验研究

这里是指北京快中子治癌协作组，在中国科学院高能物理研究所的快中子治癌装置上，

做过的一些与快中子治癌密切相关的中子放射生物学实验研究：

①肿瘤细胞中子辐射敏感性预测方法研究

- 肿瘤细胞存活曲线测量方法研究
- CB 细胞微核作为肿瘤细胞辐射敏感性预测指标的研究
- DNA 双链断裂、重接、修复与肿瘤细胞辐射敏感性关系的研究
- 癌基因的表达预测肿瘤细胞辐射敏感性的探索性研究

②中子照射肿瘤细胞凋亡实验研究

③中子照射相对生物效应 (RBE) 研究

- 正常组织细胞和实验肿瘤细胞中子分次照射 RBE 值的测定
- 中子分次照射正常组织急性效应 RBE 的测定
- 快中子对动物不同器官分次照射的相对生物效应研究

④体外培养的哺乳动物细胞 V-79, 人鼻咽癌细胞 (CNE-2) 和黑色素瘤细胞的中子辐照效应

⑤小鼠移植性 S-180 肉瘤的生长延迟

⑥小鼠正常组织—皮肤、小肠干细胞和睾丸的中子辐照效应

⑦人血淋巴细胞中子辐照的染色体畸变

⑧猪皮肤的中子辐照效应

实验所得到的数据与国外同类实验数据比较吻合。为我国开展快中子临床研究提供了有参考价值的放射生物学数据。

## 5. 快中子治疗临床研究

### 5.1 中子适应证病例的正确选择是中子临床研究中首先要解决的问题。

快中子治癌临床研究的结果显示：

快中子对于不能手术的原发和复发的恶性唾液腺癌有显著疗效。快中子对于头颈部的肿瘤，特别是局部扩散的肿瘤和固定转移的淋巴瘤有显著疗效。但现在还没有充足的理由建议中子作为头颈部所有肿瘤的普遍治疗方法。

以下列举一些有共识的中子适应证病例：

- ①局部扩散的不能手术的唾液腺肿瘤。治疗不能手术和不能切除的原发和复发的恶性唾液腺肿瘤。
- ②鼻窦癌。86% 症状减轻。哈密史密斯 (Hammersmith) 医院治疗鼻窦癌的有效率达到 86%。
- ③某些头颈部肿瘤
- ④软组织肉瘤
- ⑤成骨肉瘤
- ⑥软骨肉瘤
- ⑦前列腺癌
- ⑧黑色素瘤

### 5.2 北京快中子治癌协作组治疗的癌症种类有

腮腺癌、前列腺癌、软组织肉瘤、颈部转移癌、头颈部晚期癌、鼻咽癌、骨肉瘤、恶性黑色素瘤、肺尖癌、非小细胞肺癌、滑膜肉瘤、神经纤维瘤、甲状腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、恶性组织细胞肉瘤、腺样囊性癌、骨母细胞癌、肾癌、脊索癌、贲门癌、大肠癌、乙



状结肠癌、胸膜间皮瘤、腹腔间皮瘤、化学感受器瘤、胸腺癌、盆腔肿瘤、胰头癌、心脏恶性肿瘤等。

临床研究显示出快中子对某些类型癌症有较好疗效。其结果可进行国际比对。在快中子治癌临床研究过程中，始终围绕着中子适应证病例的正确选择和高水平的物理技术工作这两大难题，这也是世界上中子治癌研究领域的共同难题。我国的快中子治癌是由一个医学、物理学、生物学专家组成的跨学科的协作组实施的。

我国人口众多，癌症发病率逐年增长，癌症年发病人数约为 150 万人，其中 60% ~ 70% 的患者需做放射治疗，这其中 10% ~ 15% 的患者是中子适应证患者，需做快中子治疗，因此，深入开展快中子治癌研究，同时开展与之密切相关的中子放射物理学、中子放射生物学及相关的高新技术研究是十分必要的。

今后的研究目标是在中子适应证方面做些可以进行国际比对的工作，而且根据中国人群肿瘤类型的特点，积累中子适应证的经验，提高患者生存率和生存质量。

### 参考文献

- 1 ICRU REPORT 26  
(ICRU: INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS)
- 2 ICRU REPORT 45
- 3 Johannes Zoetelief. Dosimetry and Biological Effects of Fast Neutron
- 4 Fowler JF. Medical Physics Handbooks 8  
NUCLEAR PARTICLES IN CANCER TREATMENT
- 5 ANDRE WAMBERSIE NEUTRON THERAPY
- 6 M. Awschalom, Ivan Rosenberg.  
Fermilab Cancer therapy Facility  
NEUTRON BEAM CALIBRATION AND TREATMENT PLANNING
- 7 RL. Maughan et al. Facility for Fast Neutron Therapy at The Harper Hospital
- 8 AAPM REPORT N O.7 PROTOCOL FOR NEUTRON BEAM DOSIMETRY
- 9 C. R. John, A Technique for Measuring Neutron Spectra in The Range 2.5 to 30 Mev Using Threshold Detectors, UCRL - 10732
- 10 UWMC Cancer Center RADIATION ONCOLOGY FAST NEUTRON RADIOTHERAPY (UWMC: University of Washington's Medical Center)
- 11 TECHNICAL REPORTS SERIES No. 252 NEUTRON MONITORING FOR RADIOLOGICAL PROTECTION INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY VIENNA, 1985
- 12 MARY CATTERALL, DAVID K. BEWLEY NEUTRON TREATMENT OF CANCER HAMMERSMITH HOSPITAL May 1979
- 13 Alan Harvey Wells. CALCULATION OF DOSIMETRY PARAMETERS FOR FAST NEUTRON RADIOTHERAPY UC - 34c and UC - 48 Issued: 1978  
Los alamos Scientific Laboratory of the University of California
- 14 F. M. Wateman et al. Neutron spectra from 35 AND 46 Mev Protons, 16 and 28 Mev deuterons, and 44 Mev  $^3\text{He}$  ions on thick beryllium

(唐锦华)

# 第六章 放射治疗仪器与方法

## 6.1 $\gamma$ 刀、X刀与‘中子刀’

### 1. 适形治疗

放疗的基本原则是“尽可能彻底杀死癌细胞，同时尽可能减少健康组织的损伤”。这就要求癌细胞所受辐射剂量明显高于健康细胞所受剂量，也就是说，放疗应该是“适形治疗”，即辐射剂量分布与癌组织形体尽可能一致。

实现这一点是不容易的。因为一般放射源的 $\gamma$ 射线或加速器产生的X射线从体外入射，其强度逐步衰减，体表所受剂量高于体内所受剂量。大多数癌组织在体内，一般外照射放疗时有相当一部分健康细胞所受剂量高于癌细胞所受剂量，由此产生了不可忽视的副作用，或者为了减少副作用而降低剂量，结果治疗不彻底。

如何才能适形治疗呢？

有一些癌可以用“近距离治疗法”。例如皮肤癌可以用放射源敷贴法；腔道内或某些浅表层的癌可用“后装机治疗法”，即先用一塑料导管插入癌组织区，然后将放射源引进去，射线先经癌区吸收衰减后才进入健康组织。用多个插入点可近似地做到适形。

“介入疗法”也属于近距离治疗法，将放射源做在一些微球或其他亲癌载体上，注入癌区，也可近似于适形治疗。

还有一类方法是先将对于射线灵敏的元素制成亲癌物质引进癌区，然后用射线照射，这样使癌区所受剂量大于健康区所受剂量。对于 $\gamma$ 或X射线，敏感元素是重元素，一般有毒，这类方法不适用。而中子的敏感体有硼-10等无毒核素，对于脑癌等已成功地使用了BNCT（硼中子俘获治疗）。先将亲癌的硼化物引进癌区，再用中子束照射， $^{10}\text{B}$ 吸收热中子时发射出 $\alpha$ 粒子与 $^7\text{Li}$ 反冲核，它们将癌细胞杀死，这也可以说是一种感生射线的介入疗法。（见前面5.3节）

对于大多数癌，还得用外照射方法。外照射方法怎样实现适形治疗呢？

一类方法是用带电粒子，例如质子、重离子、 $\pi^-$ 介子等的外照射治疗。带电粒子在物质中的射程是有限的，能量越高射程越长，而且在接近射程末端区域的剂量高。人们可以调变入射能量使在人体内的分布近似于适形。这种方法，特别是质子治癌，有精雕细刻的优点，装置不算十分昂贵，现正蓬勃发展。但是，即使质子治癌装置也得1亿元以上，重离子、 $\pi^-$ 介子装置更贵，这类装置，至今都还是国家项目，只能建少数几台，难以普及。

用价格相对比较便宜的中性射线，例如 $\gamma$ 射线、X射线与中子的放疗装置，能否实现适形治疗呢？

答案是肯定的。俗称 $\gamma$ 刀、X刀的治癌装置已取得巨大成功，‘中子刀’也即将实现。

### 2. $\gamma$ 刀与X刀

一束 $\gamma$ 射线从体外入射时，剂量分布对体内癌症治疗是不利的，但如果用许多束经准直

成细束的  $\gamma$  射线从四面八方瞄准癌细胞组织交叉照射，情况就不同了。癌细胞受许多束射线照射，而健康细胞只经一束或少数几束射线照射，就可达到适形治疗的要求。

这一思想是瑞典外科专家 Lars Leksell 于 1951 年提出来的。后来，随着射线断层成像 (CT) 技术的发展，为这一思想的实现提供了条件。1968 年 Leksell 研制出第一台实用装置，叫做“ $\gamma$  射线立体定向治疗系统 (Stereotactic Radiation Therapy, SRT)”，俗称  $\gamma$  刀。

Leksell 刀的结构是在一个形状为截去顶部的半球面的头盔上排列 201 个钴 -  $60\gamma$  源，通过准直器将 201 束宽数毫米的  $\gamma$  射线从不同角度交叉汇聚于一个斑点上。治疗时将病人头颅内的病灶区移到这一焦点上照射。对于不同大小的病灶，可选用配有不同大小孔径的准直器的头盔。为了保护头部一些对射线敏感的要害部位免受辐射照射，手术前要做仔细的治疗计划，将某些准直孔关闭。

$\gamma$  刀明显改善了  $\gamma$  射线外照射治癌的剂量分布。焦点区的癌细胞所受剂量比非癌区健康细胞所受剂量高出两个数量级，而半影区 (焦斑边缘的模糊区) 为数毫米，这把‘刀’还不算太钝。当然，这把‘刀’不是把瘤体马上去掉，而是杀死其细胞，瘤体的坏死组织要过数星期、数月或 1~3 年后才消失。

$\gamma$  刀的问世是放疗发展史上的一个里程碑。特别是对于难以作外科手术的脑部肿瘤， $\gamma$  刀更加发挥其优势。不仅是治疗肿瘤，还可用来治疗颅内血管畸形和头部功能性疾病，如帕金森病、三叉神经痛、癫痫、精神疾病等。

颅内动静脉畸形经  $\gamma$  刀照射后，可在 6 个月至 2 或 3 年内消失，对于直径小于 25 毫米的畸形，成功率约 80%~90%； $\gamma$  刀用于丘脑切开术可消除帕金森病的震颤，用于苍白球切开术可治疗或改善帕金森病的运动性功能障碍与强直；用于丘脑切开术或垂体切除术可制止癌症难以忍受的剧痛；用于脑干三叉神经根部的传出区域可根除三叉神经痛，有效率 85%；在内囊前部造成双侧性辐射损伤可治疗强迫观念与行为的神经机能症。

从 1968 年到 1994 年 6 月，全世界  $\gamma$  刀共治疗 27, 373 名病人，各种病例数如表 1、表 2 所示。

表 1 1968~1994 年 6 月， $\gamma$  刀治疗各种病例分布

种类	头部良性肿瘤	头部恶性肿瘤	颅内血管畸形	功能性疾病
人数	10, 059	7, 842	8, 923	549
百分数 (%)	36	29	33	2

表 2 1968~1994 年 6 月， $\gamma$  刀治疗各种肿瘤分布

种类	良 性						恶 性		
	听神经瘤	脑脊膜瘤	垂体腺瘤	颅咽管瘤	松果体瘤	其他	转移瘤	神经胶质瘤	其他
人数	3, 319	3, 185	2, 135	333	320	767	4, 455	2, 717	670

头部恶性肿瘤用  $\gamma$  刀治疗的有效率约 90%，其中 50% 肿瘤消失，33% 肿瘤缩小，5% 停止增长，复发率约 7%~15%。此复发率已明显低于一般放疗。用一般放疗，复发率为 50%，外科手术再加一般放疗，复发率为 20%。

现在，全世界已有 100 多台  $\gamma$  刀在使用。治疗的病人已达 10 万人。我国现有 30 台左右。

我国自己生产的 $\gamma$ 刀有其特点。瑞典 $\gamma$ 刀是固定式，用201个钴源，对于肿瘤大小不同的患者需更换不同的头盔。我国的旋转式，用30个钴源，在不同平面上绕体轴旋转，这样等效于许多个钴源，而且每个准直器可以随时调变，只用一个头盔。从剂量分布来看，旋转式 $\gamma$ 刀比固定式的焦皮比（焦点剂量与表皮剂量之比）更高，但半影稍大些。

几种 $\gamma$ 刀如图1~2所示。

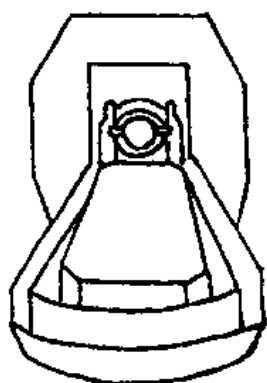


图1 Leksell  $\gamma$ 刀示意图

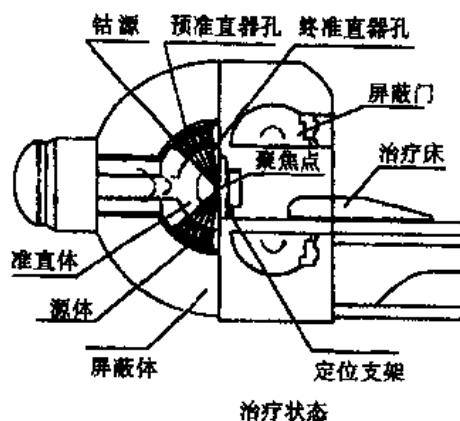


图2 旋转 $\gamma$ 刀结构示意图（转引自文献[1]）

$\gamma$ 刀的成功，激励了国际放疗界纷纷开发制造“X刀”。全世界有数千台放疗用的电子直线加速器，稍加改装即可成为有立体定向放疗功能的X刀。改装费用约为购置一台 $\gamma$ 刀的五分之一。1980年Colombo与Betti等人改装成第一台X刀。电子直线加速器的机头（电子束轰击重金属靶产生X射线的部位）在以病人肿瘤为圆心的弧线上旋转，再加病床旋转或平移，构成了X射线立体定向的效果。X刀如图3所示。

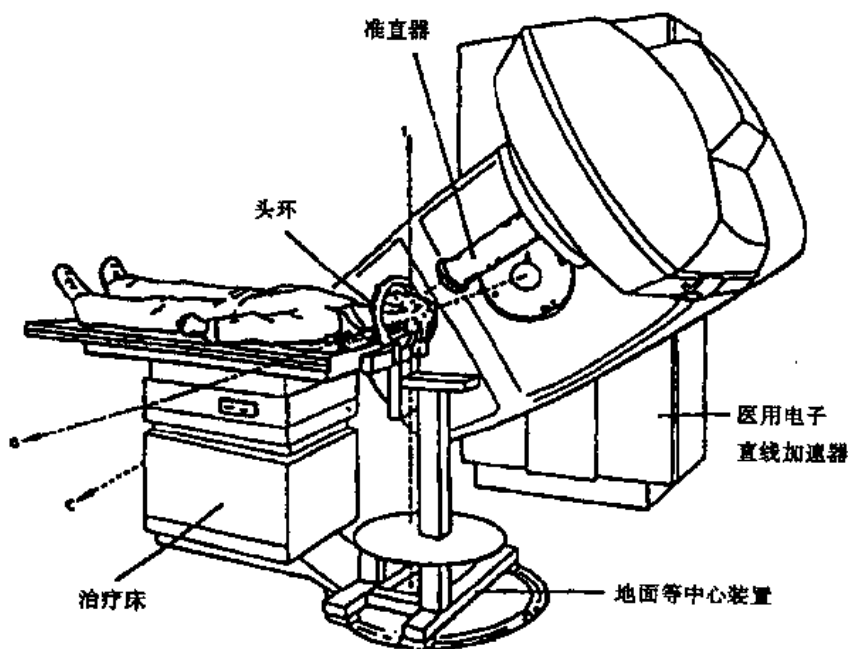


图3 X刀系统结构示意图（转引自文献[2]）

X刀虽然不如 $\gamma$ 刀那样精细，但由于其便宜，而且对于躯干部的癌，X刀靶点稍大些问

题不大，20 年来得到迅速发展。

最近，1999 年 7 月，美国食品及药物管理局（FDA）批准 Cyberknife 上市。它取消了给病人带来痛苦与忧虑的框架结构。手术进行过程中，X 射线摄像系统不断把术中所摄录出的图像与先前储存在计算机内的病灶图像相互比较，以便确定肿瘤的正确位置，再把这些数据反馈至机械装置，使 X 射线一直对准病灶<sup>[3]</sup>。

一般的立体定向治疗还只是近似的适形，因为病灶往往并不是球形。如果是长椭球形，就需将靶区分成几部分，作多次照射，使累加剂量分布与病灶近似。这样往往会出现剂量的超量区和不足量区而影响疗效。如果病灶的形状复杂，适形更是困难。

1961 年 Takahashi 提出了实现二维适形治疗的另一个方法，即调变准直器的形状与尺寸，使射野（射线束的截面）与靶区截面（病灶在与 X 射线束垂直平面上的投影）吻合，由可分别平移的数十片金属挡片组成的多叶准直器可以近似达到这一要求。

在多个方向上作二维适形照射，即成三维适形照射。通常在六个以上不同方向照射肿瘤，而每个方向都使射野与靶区截面吻合，就近似成为三维适形放射治疗（Three Dimensional Conformal Radiation Therapy, 3DCRT）。如果与旋转式立体定向治疗结合，即连续旋转 X 射线束与病床，并随时调变多叶准直器，使整个治疗过程中都保持适形，即可实现比较严格的三维适形放疗。目前尚无商品，仍处在研制阶段。

1988 年 Brahme 提出调强适形的概念。过去一个射野中的剂量分布都是尽可能均匀，但如果剂量分布随着靶体的形状有相匹配的变化，可得到更加好的适形，以保护附近的重要器官，叫做逆向计划调强放射治疗（Intensity Modulated Radiation Therapy Based on Inverse Planning, IMRT）。

方案之一如图 4 所示。图 4a 表示 CT 扫描的情况。图 4b 表示作调强放疗的情况。在 X 射线出口加一个束流强度调制器，它是根据 CT 影像强度分布设置的。

从许多个角度照射，就可获得与靶体形态一致的剂量分布。每个角度位置上，不仅调变多叶准直器，同时还要调变束流强度调制器，完全自动控制。这还是一个今后努力的方向。图 4 所示强度调制器是吸收片型，也可以是将多叶准直片作多维运动，或调变加速器流强等等，尚待今后实践。

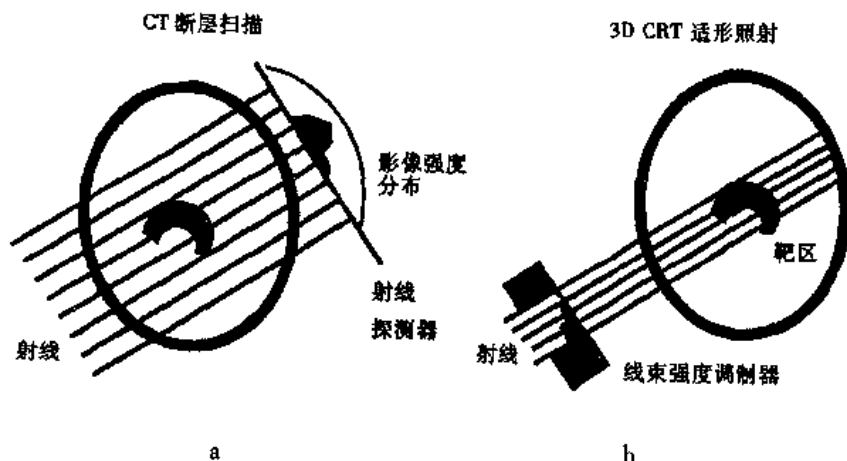


图 4 逆向计划调强放疗原理示意（转引自文献 [4]）

1993 年，Mackie 提出了断层放疗（Radiation Tomotherapy）的概念，把精确 CT 和 IMRT 技术结合起来，在放疗时将治疗计划、照射和验证结合在一起，这也是今后发展方向之一（详

见后面 6.3 节)

### 3. 快中子治癌与‘中子刀’

外照射的快中子治癌 60 多年来经过了二起二落。1938 ~ 1943 年, 美国曾用回旋加速器产生的 16MeV 氘轰铍靶产生快中子束, 试验治疗 252 名癌症晚期患者, 结果只有 18 人存活 5 年以上, 试验以失败告终。1971 年重新分析病历档案, 发现主要原因是当初不知道快中子的相对生物效应 RBE 远高于  $\gamma$  射线的, 因而所用剂量太高了。实际上快中子的 RBE 约为  $\gamma$  射线的 3 倍, 中子治癌所用剂量只应为  $\gamma$  剂量的三分之一。

70 年代中子治癌再度兴起。一方面因为已弄清楚了中子所需用剂量, 可避免 30 年代的错误; 另一方面因为发现了高 LET 射线治疗比低 LET 射线治疗的优点。 $\gamma$  射线、X 射线和电子等是低 LET 射线, LET 是传能线密度, 即射线经过物质中单位直线距离时转移给物质的能量。低 LET 射线可以杀死普通的癌细胞, 但难以杀死乏氧的癌细胞, 这就不易根治, 容易留下以后复发的祸根。重离子、 $\alpha$  粒子和低能质子是高 LET 粒子, 快中子在人体内产生的低能反冲质子也是高 LET 粒子。癌细胞碰到这些高 LET 粒子, 不管是否乏氧, 统统死亡。

70 年代, 人们曾对快中子治癌抱了很大希望, 但经过 80、90 年代的实践, 人们认识到快中子治疗的适应证, 也就是说快中子治疗比  $\gamma$ 、X 射线治疗更有效的癌大约只占全部癌的 10% 左右, 这些癌是: 腮腺癌、鼻窦癌、前列腺癌、某些头颈部肿瘤、局部扩散的淋巴结转移的腺癌、不宜手术的直肠癌与黑色素瘤、软组织肉瘤、骨瘤与软骨肉瘤等等, 对于治疗食管癌、支气管癌与不完善的外科手术后的星形细胞癌等也有好处。

概括来说, 中子适应证有两类: 一类是骨瘤与软骨肉瘤。因为骨骼对快中子透明度很高, 健康骨组织吸收剂量很小, 剂量大部分为肿瘤所吸收, 而 X、 $\gamma$  射线被骨组织大量吸收, 肿瘤吸收剂量较少, 所以疗效不如中子。第二类是生长较慢的肿瘤, 乏氧细胞问题比较严重, 中子就比 X、 $\gamma$  射线优越了。生长快的肿瘤, 乏氧细胞问题不太严重。生长快的肿瘤受射线照射后收缩消退也快。经第一次  $\gamma$  射线照射后, 原来在肿瘤内部的乏氧癌细胞已处在肿瘤表面, 不再乏氧, 当作第二次照射时, 就易被  $\gamma$  射线杀死。这样多次重复, 原处在肿瘤深部的乏氧癌细胞最后也被  $\gamma$  射线杀死。而生长慢的肿瘤收缩消退也慢, 乏氧癌细胞经  $\gamma$  射线多次照射, 仍有残存, 中子治癌的优越性就显现出来了。

快中子外照射治癌, 目前世界上有二十几台装置, 其中大部分是回旋或直线加速器上产生几十 MeV 的质子或氘束轰铍靶产生快中子, 有一小部分 (主要是德国) 是用中子管, 即几百 KeV 的氘轰氘靶产生 14MeV 快中子。大部分是平而定向照射装置, 即中子束在一个平而上从各角度入射, 还有一部分是简单的适形治疗, 即用多叶准直器在少数几个角度入射, 远没有达到  $\gamma$  刀与 X 刀的剂量分布水平。

上述中子适应证约占全部肿瘤 10% 的结论就是在这些装置上得到的。将来将中子治癌装置改进成立体定向或三维适形的‘中子刀’的水平, 减少中子治疗的并发症, 中子适应证有可能扩大。

我国从 1991 年 11 月起也开始了快中子治癌的临床研究 (详见前而 5.4 节)。

我国有关单位正在研制用 600kV 高压倍加器作中子发生器的治癌装置, 接近于立体定向照射的要求。也计划在 30MeV 强流回旋加速器上设置中子治癌站。有关单位作了用 9 个中子管旋转的立体定向‘中子刀’的物理设计。用蒙特卡罗方法计算了在椭圆柱体 (椭圆剖面长 36cm, 高 24cm, 椭圆柱长 60cm) 水模中心区的剂量分布, 如图 5 所示。自中心起各个剂量等

位线的剂量值依次为焦点值的 90%、70%、50%、30%、20%。图 5a 是通常用 1 个中子管作平面定向治疗的情况，图 5b 是用 9 个中子管作立体定向治疗。其焦皮比分别为 6 与 50。由此可见，立体定向的剂量分布比目前通用的平面定向的明显优越。



图 5 中子剂量分布

a、单管平面定向      b、9 管立体定向

近来还发现，高 LET 治癌比低 LET 治癌还有两大优点：一是癌细胞有活动期与休眠期之分。处在休眠期时，很难被低 LET 射线杀死，但仍被高 LET 射线杀死。二是因低 LET 射线照射而受伤的癌细胞有可能修复，而受高 LET 照射的难以修复。这两个优点使中子治癌的前景更加光明。在立体定向或三维适形的‘中子刀’建成后，快中子治癌必将作出更大贡献。

### 参考文献

- 1 世界医疗器械，深圳奥沃国际科技发展有限公司，1998，4（3）：70-73
- 2 李树祥，世界医疗器械，1995，1（2）：29-32
- 3 黄丽敏、梁伟雄，世界医疗器械，2000，6（3）：31-34
- 4 冯宁远，世界医疗器械，1999，5（11）：12-17

（孙汉城）

## 6.2 立体定向适形放射治疗

### 1. 前言

放射治疗是利用各种放射线治疗恶性肿瘤的方法。其最理想的方式是最大限度地使放射线集中照射到肿瘤的病变处（靶区），以杀灭肿瘤细胞，同时还应使周围的正常组织和器官少受或免受放射线的照射，即努力提高放射治疗的治疗增益比。

常规放射治疗是使用二维 CT 平面的某一层面（共面）的几个固定射束，在射束路径内同时照射肿瘤细胞和正常组织，其治疗肿瘤的作用仅是利用正常细胞和肿瘤细胞对射线敏感差异和正常细胞的易修复性，因此放射治疗受正常组织耐受剂量的限制，由于放射性损伤与放射并发症，而使放射治疗不能充分发挥其优势。

长期以来人们一直在探索能最大限度地使放射剂量集中到病变（靶区）内，杀灭肿瘤细胞，而使周围正常组织和器官避免不必要的照射。仅用共面的几个射束其射束内正常组织所受的照射剂量仍较高。50 年代瑞典神经外科专家 Leksell 发明了  $\gamma$  刀，利用立体定向技术，对 2.5~3cm 以下的病变或肿瘤使用多个小野三维集束的照射，利用半球形分布的 201 个  $^{60}\text{Co}$  放射源，在靶区中心聚焦，使之得到高剂量的照射。直线加速器安装三级准直器并附加立体定位头架改装的 X 刀，由加速器机架和治疗床的旋转实现多个弧形窄束在靶区中心聚焦，同样可使靶区与周围正常组织间得到较大的剂量梯度，靶区定位和在实施治疗时对病人摆位

的准确。但 $\gamma$ 刀和X刀均使用圆形准直器。

最初放疗使用铅块或重合金钨等屏蔽正常组织构成方形、矩形、圆形照射野，后用低熔点金属制作非矩形或圆形的不规则野挡块限束，以使在形状上与病变一致。1959年日本的Takahashi. S最早提出并阐述了适形放射治疗，用机械控制系统控制多叶准直器（multi-leaf collimator, MLC）的开口形状，在旋转照射中，机架转到各个角度时，与射野方向的靶区投影形状一致，但因没有像现在这样先进的计算机软件和精确的硬件系统，挡块的设计非常复杂，花费的时间长，不适于临床应用。1959年Green首先提出了循迹扫描的原理，并在英国皇家北区医院建立了这种系统的机器和计划设计的方法。1971年Umegaki在Varian Clinic-6直线加速器上安装一组多叶准直器，由一个旋转的盘片进行模拟控制。多叶准直器提供了一种实用的适形治疗方法，它是在常规准直器上的一种改进，使得射野形状能随靶区形状改变。

调强适形治疗（intensity modulated conformal therapy, IMRT）是70年代由Bjarngard、Kijewski及其同事提出的。但因当时技术限制未能实现。多叶准直器与计算机控制系统的发展为调强治疗的实施铺平了道路。90年代中期开始应用于临床肿瘤放疗。

最初通过利用不同射束的权重、楔形板、组织补偿等对射线进行修整，为实现剂量分布与靶区形状高度适形，不仅在BEV（Beam Eye View，自射束入射方向观察）方向上射野与病变投影形状一致，而且对于病变与重要器官相互包绕凹凸的不规则形病变，在沿射束方向剂量分布与病变体完全一致即调强治疗（IMRT），改变照射野内射线的强度，由于计算机技术和剂量计算模型条件的限制IMRT一直未能实现。在近十年中由于计算机的硬件和软件的飞速发展，加之先进的CT、MR、PET诊断设备的临床应用，不仅在硬件上有很好的计算机控制的多叶准直器（MLC），而且软件上有逆向计划设计，才使放射治疗计划设计和实施有了很大的变化。

## 2. 肿瘤体积的精确定位

适形放疗要求首先精确定出肿瘤的体积，先进的影像技术是适形放疗的基础。近几年，医学成像技术的发展日新月异，新的成像方法不断出现，新的图像处理方法、新的图像显示方法以及相应的计算机驱动的精密准确的硬件系统和先进的软件系统，这些为放射诊断和放射治疗带来了新的可能性，而各种医学影像技术如CT、MRI、PET（正电子发射型计算机断层扫描）等都有各自的优缺点，如CT对骨和软组织分辨清楚、MRI分辨软组织和神经组织较好、DSA（数字减影血管造影）可清楚地分辨小血管、PET区别不同的组织代谢状态等，对于这些不同的成像设备所获取的图像信息是在不同的时间进行的，人体内各组织成像的空间位置是不同的，而且病人状态也可能发生变化，以往不可能同时对这些图像进行处理分析，而现在利用高科技的计算机技术把这些医学图像提供的信息正确地集成在一起，称为融合技术，它把解剖与功能信息有机地结合起来，把各种医学影像优势集于一体，如CT能较好地显示骨骼和软组织，而MRI能显示某些CT所不能显示的肿瘤病灶，颅底部肿瘤在CT上可能显示困难，而MRI则能很好地显示，两者图像融合之后，既有良好的内标志，又有清晰的图像以及肿瘤病灶分布情况。两者融合既可显示解剖结构，又提高肿瘤检出率，清晰显示肿瘤向周围侵犯的程度，加上SPECT（单光子发射型计算机断层扫描）和PET又可将器官功能信息和组织代谢状态和解剖结构有机地结合，同时不仅精确显示肿瘤，而且准确地显示正常组织的情况，有利于治疗计划的设计。Munley MT报道使用SPECT后，需对11%的治



疗计划进行修正，使用 PET 时，需对 34% 的治疗计划进行修正，部分射束的直径扩大 15mm。Kiffer JD. 报道结合 PET 检查 15 例放疗病人，其中 26.7% 的病病人的治疗计划照射体积有改变。融合技术给放射肿瘤学开展新技术带来很大的方便，使放疗医生对确定宏观肿瘤体积（Gross Tumor Volume, GTV）、计划靶区体积（Planning Target Volume, PTV）有了把握，避免丢失、漏照临床病灶。

### 3. 适形放疗的准确定位

准确的定位是适形放疗的保证。在放射治疗史上，有过多种不同的定位方法，但均不能保证定位时体位与放疗时体位完全一致，定位与治疗脱节。而立体定向的定位和摆位技术，采用附加的参照系统（即框架或基础环），建立患者定位和治疗时的固定坐标系，再通过坐标系上的定位板建立患者治疗部位与坐标系的关系，通过 CT、MR 等影像技术，患者带框架或基础环和定位板行 CT 或 MR 检查，将 CT 或 MR 等图像数据信息进行处理或进行图像融合，建立实体、半透明、线状或网格形式的三维显示肿瘤、重要器官和正常组织的解剖结构和相对位置，准确确定靶区和正常组织及重要器官的相对位置；用此同一系统在治疗机下设置，将定位与治疗时的体位完全保持一致。 $\gamma$  刀治疗中所用的立体定向框架，是有创伤地固定于病人颅骨上，因此，仅能作一次到两次治疗。为满足分次治疗，头部采用分次治疗用的面罩，将面罩和基础环固定在一起，体部采用定位框架和真空气袋固定病人，这些定位系统在加速器治疗时还要用于病人的治疗摆位。Lohr F. 报道对胸和腰椎患者固定在三个方向即侧向（X）、前后（Y）、冠状方向（Z）的移动分别是 1.6mm、1.4mm 和 2.3mm<sup>[1]</sup>，Lax I. 报道肝脏及肺部肿瘤定位重复性 90% 的患者在 5~8mm 内。头部立体定向放射治疗精度在 X、Y、Z 三个方向上误差在 0.1cm 和 1.0 度的旋转误差内。

CT 模拟系统不再使用定位框架，仅需要固定病人的装置，在 CT 室内有计算机控制的屋顶和两侧墙壁上三个方向的激光定位灯束，通过激光灯束可将 CT 扫描的起始位置，中心点标记在皮肤上，然后行 CT 扫描，将 CT 扫描数据输入治疗计划系统，计划设计完成后通过计算机控制的激光束由初始扫描位置，确定射野中心、射野范围及确定病人体位的标记一起标记在病人皮肤上；用 V 形或 Z 形的金属标记贴在病人体表上行无框架立体定向放射治疗，误差也不超过 1mm<sup>[2]</sup>，CT 模拟定位的精度要比常规模拟定位的精度高，其误差均小于 2mm，CT 模拟定位在放射治疗中的作用和地位将越来越重要。

### 4. 靶区适形的实施

由于计算机技术的发展，立体定向适形调强放射治疗获得了突破，适形放射治疗是使高剂量区分布的形状在三维方向上与病变或靶区的形状一致，使靶区内及靶区表面的剂量处处相等。实现适形的方法有以下几种。

(1) 低熔点合金人工挡块法 采用多个固定射野照射；低熔点合金挡块法费时费力，效率低；

(2) 手动多叶准直器 手动多叶准直器是在加速器上附加手工驱动的重金属微型或常规多叶准直器，采用多个固定射野照射；

(3) 自动多叶准直器 自动多叶准直器是在加速器上附加马达驱动的重金属微型或常规多叶准直器（MLC），新型的自动多叶准直器具有大射野、双聚焦、薄叶片、叶片可以过中线、计算机控制的先进的性能，自动多叶准直器通过计算机控制叶片在不同的机架角变更不

同的射野连续照射；

(4) 循迹扫描法 循迹扫描法利用 CT 扫描的原理通过控制治疗机架和治疗床，使之相互运动，保证靶区每个截面的中心总位于治疗机旋转中心，根据机架和床的纵向运动在不同位置时，准直器自动伸缩，从而实现射野的形状和大小，在高剂量区的横、纵方向上均与靶区形状一致，循迹法可以治疗任意形状和大小的肿瘤，特别对治疗食管、脊髓、盆壁、胸壁等部位的形状弯曲的肿瘤最有利。射野内剂量分布是由机架旋转速度和床的纵向运动速度控制的<sup>[3]</sup>；

(5) 另外精巧的机器人型的加速器系统，配有先进的计划系统和先进的软件控制系统可从任何方向（除机架与治疗床相撞的方向外）窄束照射，可完成复杂的三维形状的剂量分布的调强治疗<sup>[4]</sup>。

在北美接受光子束治疗的病人中有 76.5% 的病人使用 MLC，主要是肺部、盆腔、前列腺的病人，头部和颈部用 MLC 的较少，仅 26% 的用 MLC 进行调强治疗。

## 5. 先进的治疗计划软件系统

常规治疗计划系统（Treatment Planning System, TPS）指设计者根据临床要求和不同病人的情况，确定照射方位和其它参数，考虑强度均匀分布的射线，经不规则的人体轮廓和非均质组织不同程度衰减在靶区部位形成不均匀的剂量分布。而先进的治疗计划使高剂量分布与靶区形状一致而避免照射周围正常组织，其优点是：

(1) 具有与 CT 相同的窗宽、窗位调节功能，根据 CT 值自动画出人体外轮廓，准确画出肿瘤轮廓及重要器官，减少了工作量。

(2) 根据 CT 扫描数据，重建立体三维图像，包括冠状和矢状位图像。

(3) 根据重建的立体三维图像，精确显示靶区及重要器官及所有组织轮廓的三维立体形状和体积，从 BEV（Beam Eye View 由射束入射方向观察）结合 REV（Room Eye View 在治疗室内观察照射）角度辨别靶区几何形状及其邻近组织的关系，从而设置多叶准直器各叶片的位置，精确计算剂量分布。

(4) 具有逆向设计功能，常规的 TPS 是先定射野，再计算剂量。而逆向功能是首先输入医生所要求的理想的剂量分布模式、被保护器官的限量等，再由计算机半智能化软件优化处理自动得出各个射野。

(5) 以多种形式显示和评价治疗计划如除常规的显示平面、立体剂量分布外，还有体积剂量直方图（Dose Volume Histograms, DVH），即用于描述正常组织和肿瘤组织，在接受一定剂量或百分剂量照射的体积，以及评价治疗计划优劣、预测治疗疗效及副作用的生物学指标、肿瘤控制率（Tumor Control Probability, TCP）和正常组织并发症发生率（Normal Tissue Complication Probability, NTCP）。

治疗计划设计完成后，将设计好的计划输入到加速器计算机中，以控制叶片的运动或机架和治疗床的运动，从而完成治疗。治疗中从 BEV 方向监测叶片的运动，在屏幕上直观显示，保证多叶准直器叶片正确到位。

## 6. 立体定向适形放疗与常规放疗的比较

立体定向适形调强放射治疗的剂量分布是常规三维治疗不能达到的，适形调强放疗除可以非共面立体布野外，还可以设置多个不同剂量的靶点，而使周围正常组织重要器官所受剂

量最少，如对头颈部肿瘤使腮腺、视神经交叉、下颌骨等组织剂量降到最低，中线肿瘤可使腮腺受量小于 30Gy，降低了急性反应，而同样部位的病变使用常规照射法是不能达到的，治疗颅内病变适形调强要比 1~3 个等中心 SRS (Stereotactic Radiation Surgery, 立体定向放射外科) 和非共面多野照射法能得到较好的靶区适形度和均匀的剂量分布，且邻近正常组织受量较少，对于动态多叶准直器在同时射束照射和叶片运动改变射野时，叶片的进出将对射束有 1% 的影响。其他肿瘤如肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、副鼻窦癌、胰腺、肝脏的原发癌和转移癌、前列腺癌等均可得到很好的近期疗效。对恶性黑色素瘤、椎体转移癌在不增加并发症的基础上可得到精确的大剂量照射，在常规外照射治疗后局部未控或复发，立体定向放射治疗是很好的姑息治疗方法。但对于食管癌、直肠癌应慎用立体定向放射治疗。

Derycke.S 等报道，10 例肺癌病人中，用二维计划均因脊髓受量，限制 GTV 和 GTV + N (N 表示淋巴结范围) 未达到处方剂量，而其中 6 例用三维适形调强设计计划，靶区剂量最小在 80Gy 以上，而脊髓受量仅为 25%~46%。分别用常规 3 野或 4 野照射和 7 野、5 野适形照射治疗 III 期非小细胞肺癌进行比较，PTV1 为粗估靶区，PTV2 为镜下检测的靶区，三种照射技术的 TCP1 (TCP 为肿瘤控制率) 见表。

	TCP1 肿瘤控制率	TCP1 + TCP2	肺正常组织并发症
常规野	74% (54% ~ 89%)	67% (39% ~ 81%)	45% (11% ~ 75%)
适形 7 野	78% (62% ~ 94%)	73% (56% ~ 94%)	19.5% (8% ~ 59%)
适形 5 野	86% (59% ~ 93%)	81% (54% ~ 93%)	24.5% (3% ~ 61%)

总结结果显示中心型肺癌适形放疗优于常规外照射<sup>[5]</sup>。

乳腺癌适形调强照射与常规加楔形板的照射方法相比，当处方剂量均为 46Gy 时，切线野可使对侧乳腺散射剂量减少 40%~60%。对左侧乳腺癌调强照射可使 20% 的心脏冠状动脉体积减少 25% 的剂量 (从 36Gy 减至 27Gy)，使同侧接受 46Gy 以上的肺体积减少 30%，周围软组织接受 46Gy 以上的体积减少 31%。在照射范围内剂量均匀性改进约 8%，调强切线野可有效地减少冠状动脉、同侧肺、对侧乳腺和周围软组织的剂量，特别是在乳腺上下范围内，可改善整个靶区的剂量均匀性<sup>[6]</sup>。

用适形放射治疗和常规放射治疗治疗前列腺癌，常见的并发症如放射性直肠炎和出血，适形放疗组要比常规组反应小，按 RTOG (Radiation Therapy and Oncology Group) 得分 RTOG1 级分别是 37% 和 56%，RTOG $\geq$ 2 级分别是 5% 和 15%；在膀胱功能上无显著差异，RTOG1 级分别是 53% 和 59%， $\geq$ 2 级分别是 20% 和 23%<sup>[7]</sup>。适形调强放射治疗使高剂量区分布与靶区三维形状的适合度较常规治疗高，进一步减少靶区周围正常组织和器官卷入射野的范围，靶区处方剂量可进一步提高，减少正常组织并发症，提高生存质量和局部控制率。

Sibly (1995) 报告了 37 例非小细胞肺癌患者适形放疗的结果，其中 III A 期 18 例，III B 期 19 例，每日照射 1.8~2.0Gy，中位总剂量 66Gy (60~70Gy)，中位生存期 19.5 月，1、2 年生存率 75% 和 37%。Armstrong (1997) 报道了 45 例非小细胞肺癌患者，其中 I/II 期 6 例，III A 期 20 例，常规分割照射 1.8Gy/次，总剂量 70.2Gy (52.2~72Gy)，全组中位生存期 15.7 月，2 年生存率 39%。4.9 年生存率 12%，局部控制率 54%。Graham (1996) 用适形放疗照射 99 例非小细胞肺癌患者，常规分割照射，总剂量 74Gy，全组中位生存期 20.3 月，1、2、3 年生存率分别是 54%、45% 和 23%。这些临床结果均表明用适形放疗后中位生存期在 15.7~20.3 月，均高于常规放疗技术治疗后的 10 个月左右。

我国的适形放疗开展较晚，尚未见有长期生存率的报道。据不完全统计，于1999年10月在武汉召开的第四届全国放射肿瘤学学术会议上共有300多例各部位的肿瘤进行了适形放疗，主要有肺癌、胰腺癌、肝癌（原发或转移），其他还有胆管、直肠、前列腺、纵隔、食管、脊索瘤等。

## 7. 质子束的放射治疗

重粒子如质子束的放射物理特性，已引起肿瘤学家的注意，因其物理剂量分布（Bragg峰区）的优势可使高剂量区集中于肿瘤部位，保护深层的正常组织，就质子束的剂量分布可视为广义的适形治疗。单能质子束剂量随深度分布存在很窄的Bragg峰区，即在接近射程末端剂量达到相当大的值，但因峰区的宽度太窄不适合肿瘤的治疗，如果根据病变的深度调节质子能量移动Bragg峰的位置并拓展Bragg峰的宽度，以使Bragg峰落在肿瘤的位置上，增加肿瘤剂量，减少并发症。

质子束的适形放射治疗剂量分布要比光子束好，肺癌治疗后放射性肺炎的发生率和严重的放射性肺炎均比光子束少，质子束治疗食管癌与常规光子束相比，在发生相同的脊髓、肺、心脏并发症5%以下的情况时，质子束治疗的肿瘤控制率（TCP）要高20%，在相同的1%脊髓和双侧100%的肺并发症下，TCP增加6%~49%，治疗食管癌质子束比光子束有明显优势。Tatsuzaki H报道对于直肠癌分布用质子束和X线治疗计划进行比较，X线采用三种照射技术（前后-后前、3野和4野），质子束对小肠的照射体积要小，从而可以给予肿瘤以高剂量，有可能提高肿瘤控制率，减少正常组织并发症<sup>[8]</sup>。

立体定向技术在神经外科已应用多年，适形放疗也非新的概念，IMRT的发展基于计算机技术在医学领域中的迅速发展，包括高质量的肿瘤影像学诊断，正常解剖结构和肿瘤的三维图像重建，准确的肿瘤和邻近正常器官的定位，精确的三维放疗计划设计和剂量计算，可靠的患者照射体位固定装置，计算机控制的直线加速器忠实地实施放疗计划，计算机监督放疗计划的正确执行和实行放疗的质量控制和保证。IMRT的核心是适形放疗，绝大多数恶性肿瘤的立体形状呈不规则形，由于肿瘤的生长是浸润性，所以肿瘤经常侵入邻近的正常组织和器官，使肿瘤和正常组织在三维结构上相互交错。所谓适形放疗，即是使放疗高剂量区的立体形态和肿瘤形态基本适合，这种放疗技术能给予肿瘤非常高的放射剂量，而对其周围正常组织的放射剂量很低，因而就可能改善肿瘤的局部控制率，减少放射导致的早期和后期放射损伤，因此IMRT被称为肿瘤放疗历史上一个重大进步，是今后放疗发展的方向。

## 参考文献

- 1 Lohr F, Debus J, Frank C, et al. Noninvasive patient fixation for extracranial stereotactic radiotherapy [In Process Citation], *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (2): 521 - 527
- 2 Uematsu M, Sonderegger M, Shioda A, et al. Daily positioning accuracy of frameless stereotactic radiation therapy with a fusion of computed tomography and linear accelerator (focal) unit: evaluation of z-axis with a z-marker. *Radiother Oncol* 1999; 50 (3): 337 - 379
- 3 Mackie TR, Balog J, Ruchala K, et al. Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (1): 108 - 117
- 4 Webb S. Conformal intensity - modulated radiotherapy (IMRT) delivered by robotic linac - testing IMRT to the limit? [In Process Citation] *Phys Med Biol* 1999; 44 (7): 1639 - 1654
- 5 Derycke S, Van Duyse BB, De Gerssem WR, et al. Conformal Radiotherapy of Stage III Non-small Cell Lung Cancer: a Class Solution Involving Non-coplanar Intensity-modulated Beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41

(4): 717

- 6 Hong L, Hunt M, Chui C, et al. Intensity - modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 (5): 1155 - 1164
- 7 Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side - effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9149): 267 - 272
- 8 Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG. 3 - D comparative study of proton vs. x - ray radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (2): 369

(万钧 翟福山 祝淑钗)

## 6.3 X 射线适形断层调强放疗技术

### 1. 引言

早在 1988 年科学家就提出了放疗中如何用 X 射线束准确地按照靶区的形状进行治疗的同时最大限度地保护周围敏感组织的问题, 准确地完成这个过程的技术称为适形放疗 (Conformal radiotherapy) 技术。最初的适形放疗是用遮挡的方法或者调整束流强度的办法来实现。通过设计特殊的准直器进行遮挡的办法实现的适形放疗技术在最近得到了很大发展, 同时通过改变准直器形状和调整束流强度的方法实现的适形放疗称为调强适形放疗 (Intensity modulated conformal radiotherapy)。到目前为止, 研究人员已经提供了很多方法来实现适形调强放疗。最简单的适形调强放疗方法是用补偿块来实现的。这种方法可以用一个楔型金属补偿块对靶区内敏感组织进行局部保护。而目前最通常的调强方法, 是在传统的电子直线加速器治疗机的治疗头外面悬挂一个活动叶片式的准直器来实现, 例如目前的 NOMOS 公司所用的方法。电子直线加速器的束流强度调制通过改变射频磁控管的栅压来实现的。

这里介绍的 X 射线适形断层放疗技术 (以下简称适形断层放疗机) 使得目前正在临床使用的技术又前进了一大步, 是目前世界上 X 射线放疗中最先进的技术, 该技术的实现是对目前使用最为广泛的 X 射线放疗技术的一场新的革命<sup>[1]</sup>。这种技术是美国威斯康星大学医学物理系 Rock Mackie 教授领导的研究小组经过十多年的研究之后研究和发展起来的。目前由发明人和投资商在美国威斯康星大学附近的麦笛生 (Madison) 市组建了一家名为“适形断层放疗股份公司 (Tomotherapy Inc.)”开发成了工业产品, 第一代工业样机在 2000 年内面世<sup>[2]</sup>。

这种新的适形精确断层放疗机也可以称为螺旋断层放疗机, 它用一种和 X - CT 成像设备很类似的 X - CT 机加上电子直线加速器、空气驱动多叶光阑及复杂的冷却和控制系统组合而成的一种新型的放疗机。从外形上来看, 和 X - CT 机很相似, 但是在原来 X 射线 CT 机放 X 光管的地方安装一个没有束流展平滤波块的 6MV 电子直线加速器 (X 射线光源和被治疗病人表面之间的距离 SSD 比通常电子直线加速器的距离减少了 15 厘米)。目前该装置使用的电子直线加速器型号为 EEV5195, 它的射频功率源为 2.9MW 的 S 波段磁控管提供的, 电子直线加速器的高度为 50 厘米。图 6.1 为适形断层放疗机的外形图。

适形断层放疗机, 把精确 X - CT 成像和适形调强放疗技术紧密地结合起来, 在一个装置上同时实现放疗时的病人定位、送束治疗和治疗时的剂量监督和治疗后的验证。

在适形放疗中, 常常出现剂量分布变化很快的区域, 尤其是病人体表形状复杂, 内部结

构组织密度差别很大的区域内。因此，病人定位是否准确，治疗后的实际剂量分布是否和医生处方剂量一致，对治疗效果的评价、对肿瘤病理机制的理解都是非常重要的。这里有几个方面的工作是必须的：(1) 对医生给定的剂量，治疗计划系统有能力根据病人的实际体质、病人肿瘤发展的进程、其它并发症的情况，对如何实施治疗给出最佳方案。(2) 在治疗前和治疗中对病人进行准确定位，在定位过程中，要能够证明剂量的分布和诊断结果及医生给定的治疗处方的要求是一致的。(3) 在治疗时，监督对病人治疗的全过程，如果有问题，治疗系统能够自动报警，自动停止治疗，并把数据存储在那里作为治疗后分析的依据。(4) 系统能够根据治疗中的数据，再现治疗过程，评价治疗执行过程的剂量分布和医生处方之间的差别，治疗位置和诊断结果之间的差别。同时，对一些目前病理情况不太清楚的肿瘤，医生和研究人员可以根据治疗数据和病人的病情发展的数据，增加对这种病理情况的了解，用于对肿瘤病理的研究。目前世界上放疗中的物理过程已经比较清楚，但是对生物学和生理过程还知之不多。(5) 目前放疗中的事故并不少见，由于没有验证和监督数据，无法对哪个步骤出现问题做出判断。有了验证数据，对这些情况做判断就容易得多。就好像体育比赛中如果对裁判的判决有争执，可以用录像来判断那样，有一个科学根据。现在就这些方面的工作分别作一介绍。

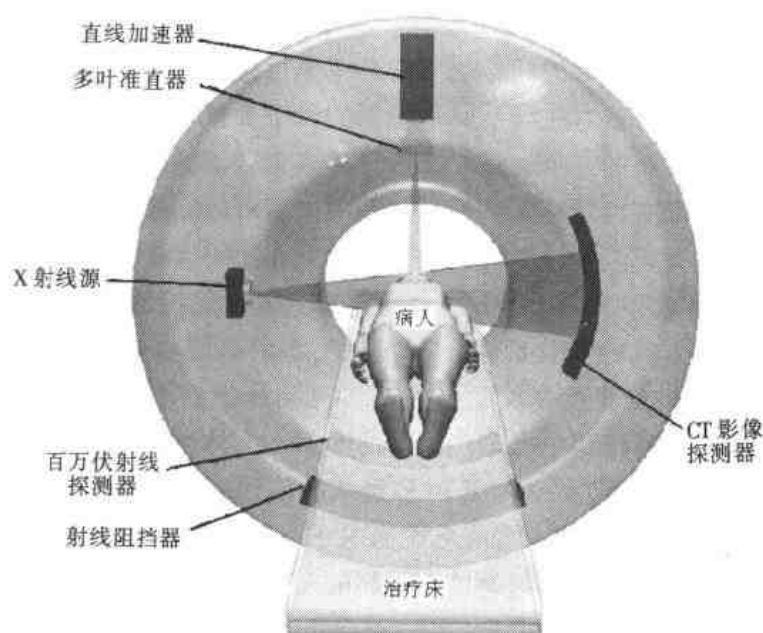


图 6.1 螺旋断层形放疗机外形图

## 2. X射线适形断层精确放疗过程的描述

X射线适形断层精确放疗过程主要包括如下内容：

A. 适形调强放疗 由于使用多叶光阑 (Multi-Leaf Collimator ; MLC) 技术，治疗过程可以实现完全的三维适形放疗和三维适形避免放疗。这里的三维适形放疗，是针对有具体肿块的肿瘤，按照肿瘤的几何形状，设计和实施治疗时的剂量分布和肿瘤形状在三维空间内完全一致；适形避免放疗是针对没有具体肿块的弥散形肿瘤，这种肿瘤的放疗主要考虑对敏感

组织的最大剂量限制，除此而外，在整个设定的区域进行全视野均匀照射。

B. CT 成像 可以在实施放疗之前、放疗之后和治疗时成像，从而完成对病人的定位、治疗执行情况的监督和治疗后对治疗剂量是否和处方剂量一致进行验证。

C. 对病人治疗靶点的空间定位 常规的放疗，往往要把病人的治疗位置（靶点）的几何中心移到旋转中心处。这对重病人是很困难的，而且也非常浪费时间，定位精度不仅依赖于设备本身的精度，而且和操作人员的能力和责任心有关。断层适形放疗的做法是先建立病人的参考坐标系。该坐标系是根据病人在诊断时所做的影像数据得到的。当病人上了扫描床之后的位置，用快速 X 射线成像的方法，做一个 X-CT 像，将这时的位置作为标准，把事先诊断图像确定的坐标系与参考坐标系之间进行一次坐标变换就可以了。这样做的结果，避免了移动病人的困难，可以减少对重病人移动时的痛苦，也节省了移动病人需要的时间，为后而的精确治疗打下了基础。进行这项工作的另外一个目的是更为精确的实时定位。因为，一个病人在做诊断时被影像设备固定下来的体位，在治疗时实际上或多或少都有变化。这种变化包括肿瘤本身的形状变化和诊断时和治疗时病人体位的不一致。这种不一致需要在治疗前被很快地纠正过来，以便得到最佳的治疗效果，但是以往的放疗机没有这种功能，或者用两套设备分别完成这些功能，用移动病人床的办法在两台设备上分别定位，从而增加了定位的时间和空间不确定性。实验证明，目前的适形断层精确放疗的定位精度已经达到  $\pm 1\text{mm}$ 。

D. 把经优化过的治疗剂量分布放到新的参考坐标系中去。因为三维治疗计划系统优化过程是很花时间的（一般要几个小时），临床上物理师在治疗前用治疗计划的软件系统来完成的。当根据医学影像诊断时的图像建立了参考坐标系建立之后，上述病人体位和内部肿瘤及相关组织的位置变动可以对三维空间坐标系的六个变量（三个正交的坐标轴上的位置坐标及和三个坐标轴平面之间的三个夹角）进行平移或者转动的变换，把事先计算好的三维剂量场的分布数据通过坐标变换转换到新的坐标系中去就可以完成。而这种坐标变换的计算只需要几秒钟的时间即可完成。

E. 对治疗过程的影像监督 由于系统在射线穿过人体之后的出口处装有通常 CT 成像用的探测器，穿过人体和人体内吸收剂量具有互补关系的射线被这些探测器探测，其过程和 CT 成像完全相同。目前的计算机速度已经达到实时测量和显示的程度，治疗时的图像可以直接起到治疗时影像监督的作用。探测器测量的数据和人体所受的实际剂量之间具有互补关系，即两者之和等于 1（实际上因为有散射和衰减的问题存在，两者之和往往不等于 1，而和 1 之间有些差别）。而加速器的注量值是根据电子直线加速器每次曝光量直接测量得到的数据为依据的，这种数据成为计算剂量最为可靠的实验数据，对病人的剂量实际上靠实验测量来确定，比计算更为可靠，精度更高。

F. 剂量重建和对处方剂量的验证 根据加速器的实际注量、治疗前后和治疗期间得到的 CT 数据，实现三维图像重建，得到三维剂量分布的图像。根据图像分析的方法对实际治疗剂量和计划剂量的差别进行比较和评价。这种治疗机可以得到病人治疗的实际数据，医生和研究人员根据这个数据就可以对肿瘤进行研究。对那些新的肿瘤，尤其是那些病理情况不太清楚的肿瘤，这些数据是非常宝贵的，比动物实验数据对肿瘤的病理研究要重要得多。

还可以列举出很多别的优点，但是上述的优点是很明显的。为了比较，把适形断层放疗和常规三维适形放疗之间的能力列成表 6.1。

断层适形精确放疗对病人的整个治疗过程可以分成三个步骤：

(1) 预处理；(2) 实时处理；(3) 后处理。

表 6.1 放疗技术性能比较

技术过程	标准三维适形调强放疗	适形断层精确放疗
适形放疗能力	三维放疗计划系统	逆向治疗计划，完全适形
病人的定位	单独的 X-CT 机 + 激光定位	本机的 X-CT 成像定位
送束时靶区的剂量分布	照病人治疗计划定位	三维剂量分布适配病人的坐标系
确认治疗剂量分布的能力	诊断影像作为主要依据	验证治疗前、治疗中和治疗后剂量
确认送束剂量分布的能力	无	X-CT 图像监督系统，实时剂量监督
剂量重建的能力	无	超强验证病人处理情况和计划
适形避免	粗略的屏蔽	精确地保护特殊灵敏区域

## 2.1 预处理

将病人携带的图像数据输入治疗计划系统并经过最佳化三维剂量计算得到三维剂量分布图。最佳化过程一般使用迭代算法完成。根据最佳化剂量分布数据，病人就可以进入实时治疗。预处理过程可以用图 6.2 所示的方框图说明。

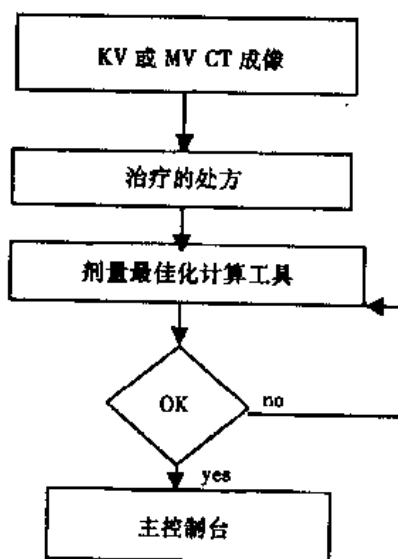


图 6.2 适形断层放疗预处理流程图

## 2.2 实时放疗过程的描述

图 6.3 是用适形断层放疗机实时处理过程的方框图。每天例行检查设备是否处于正常工作状态，其测量主要用一个体模对系统进行机械的（例如等中心位置的确定等）和剂量控制方面的测量。当一个病人接受第一次处理时，需要进行 X-CT 成像以便完成对病人的定位，这个过程得到的 CT 图像既对病人有用，又可以作为该病人今后治疗时定位的基准。这些数据被实时地记录下来并被计算机存储。之后，操作人员需要决定：a. 是否需要病人进行重新定位；b. 根据病人的错位情况修改送束系统的几何参数，例如完成对坐标轴进行的平移或者旋转，这并不导致重新进行长时间的最佳化迭代计算。坐标变换计算只需要几秒钟即可完成。

这种治疗装置的另外的优点是可以同时得到治疗前、治疗后和治疗中的 CT 图像。这些数据可以被用于确认病人的定位并解释治疗效果。如果必要，可以重建剂量分布，说明治疗中各个环节上是否操作准确。如果在治疗中发现送束过程有错误，可以立即停止治疗。所有



这些信息都被送到控制台，并和加速器的控制系统同步连锁，保证治疗的安全。其中包括扫描支架控制、多叶光阑控制和病人床运动的控制等，都同步进行。而计算机存储的所有数据都可以用于后处理。

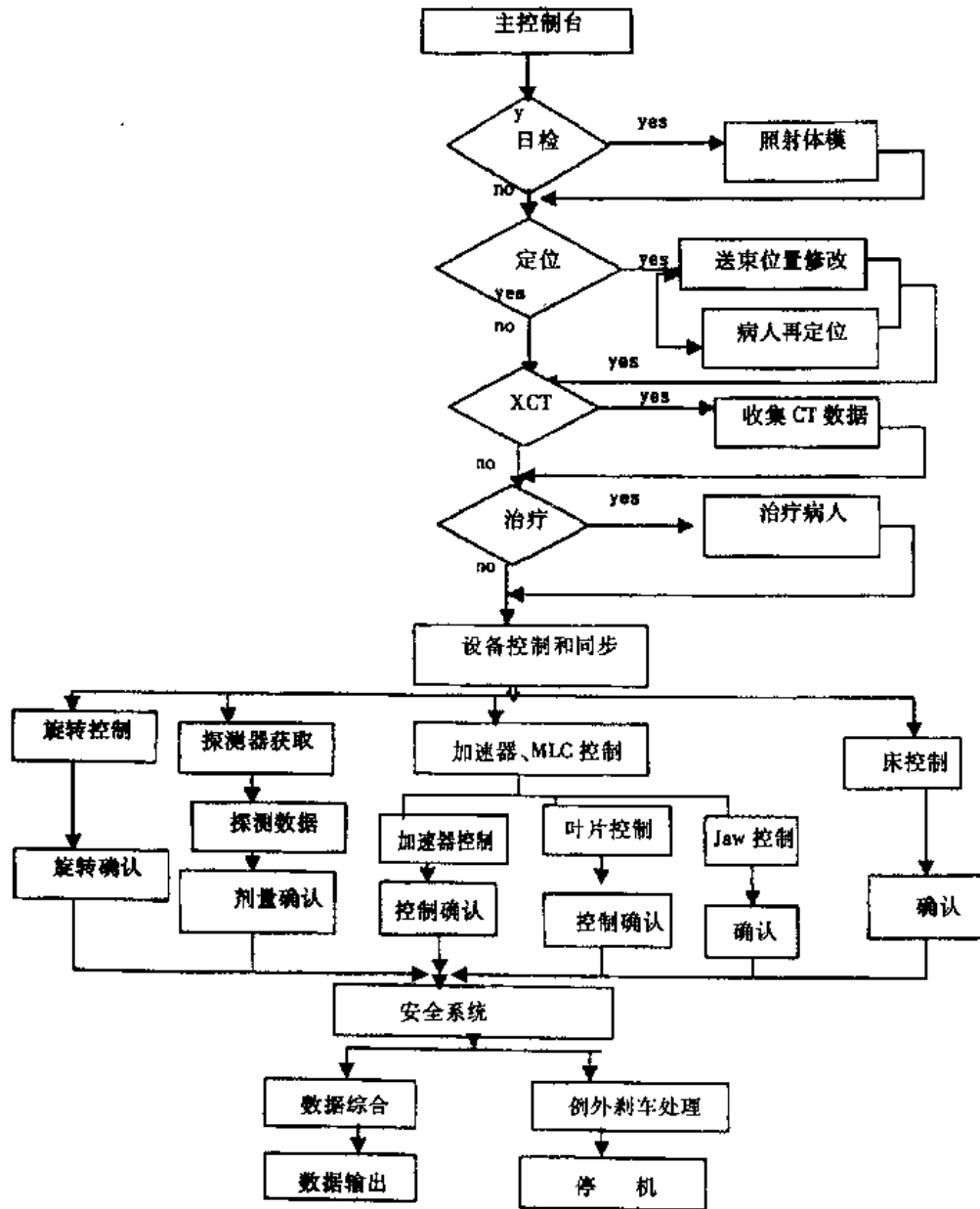


图 6.3 实时处理流程图

### 2.3 后处理过程

后处理过程是对探测器收集到的实时数据进行的分析为基础进行的（图 6.4）。

后处理的主要任务是确定对前面进行的治疗是否需要进行修改。如果需要的话，治疗计划可以在下次治疗前修改（即使处方、治疗计划、治疗执行过程完全正确，但是肿瘤形态在这期间也会发生变化，病人的身体状况也会发生变化，所以，修改是必要的，但是，以往的系统没有这种能力）。用适形断层精确放疗装置，就可以在分次治疗之间进行适应性放疗的

处理。在这个过程中物理师和医生一起，能够根据实际情况，处理有关问题，在下次治疗前，作出判断和进行必要的修正。但是，我国医生和物理师之间的密切配合共同对病人负责的体制到目前还没有建立起来，这已经成为当前放疗领域急需解决的问题之一。

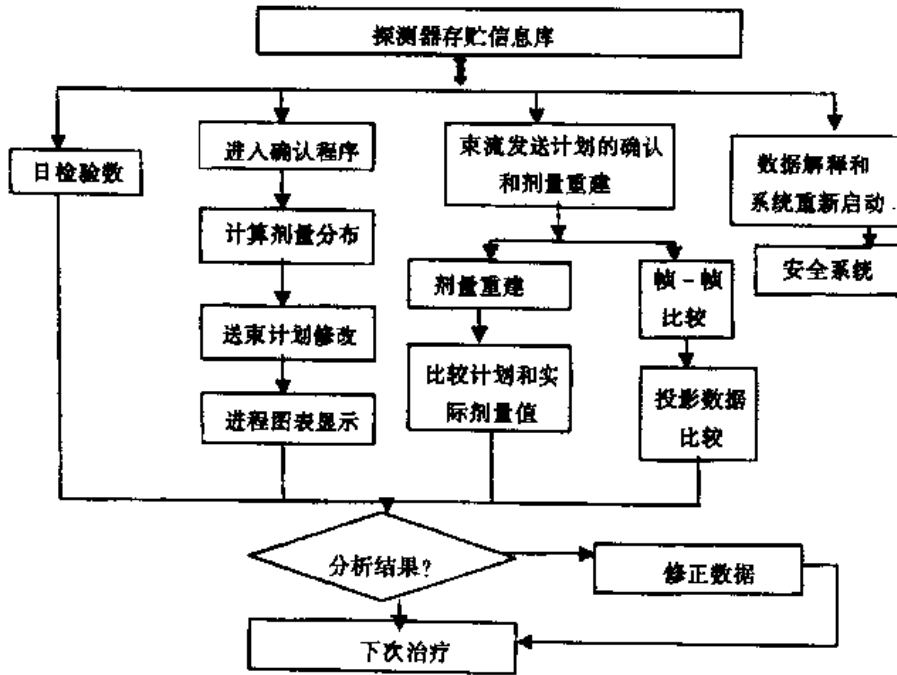


图 6.4 后处理过程的流程图

### 3. X-射线断层放疗应用例子

#### 3.1 最佳化实例

本节主要介绍如何使用上面描述的技术，用简化的算法实现最佳化计算的例子。更加实用的例子将在后面介绍。本节中用到的所有剂量计算方法都是用笔形束卷积叠加。该方法是把 X 射线束看成无数直径很小的铅笔形束流的叠加。这里的例子是关于前列腺的治疗计划。前列腺肿瘤是男性多发性肿瘤之一，由于所处的位置比较特殊，进行放疗时需要保护的敏感部位比较多，否则放疗往往失败，或者造成不必要的后遗症。对前列腺肿瘤的剂量优化技术使用的是迭代最小二乘方法，这种方法计算比较精确，对不同的部位可以设定不同的误差要求，执行起来比较灵活。计算过程中包括了对敏感部位最大剂量限制。例如，对一个处方剂量为 80 戈瑞 (Gy) 的前列腺肿瘤的放疗区域中，包括两个直肠的最大剂量限制区域的设置：A. 如果直肠受到的剂量超过前列腺肿瘤治疗处方剂量的 15% 时，增加一个特殊处置 (penalty, 或译为补偿)。在这里 15% 的剂量就是 12 格瑞。B. 在照射区域内，剂量分布是以体元作为单位进行计算的，同一个体元内的剂量是相同的，体元分得越小，剂量分布越准确，但是计算时间就会大大增加。在进行最小二乘优化计算时，原则上可以对任何一个体元进行剂量设置。在具体操作过程中，医生把某些特定的区域内的剂量设置称为“处置” (penalty)。对直肠肿瘤来说，在治疗时，除了直肠外，对膀胱也要进行特殊处置。例如设置膀胱的最大剂量被设置为：如果其 40% 的体积超过剂量 27 戈瑞的话，需要进行特殊处置；或者，对剂量超过 54 戈瑞的体元进行处置。要特别提醒的是：一般的治疗计划系统，把需要治疗的靶点区设定在 95% 的等剂量曲线内。也就是说，95% 的等剂量线和肿瘤的边界一致。图 6.5 所示

的是前列腺肿瘤治疗计划用卷积叠加最小二乘得到的剂量分布，其中有 4 个经过特殊处置的区域。从中可以看到设置特殊处置有助于对特殊敏感区域的保护。优化的结果使得经过特殊处置的四个区域的剂量分布完全满足要求。迭代方法的剂量最佳化计算技术在断层适形精确放疗中大规模使用，因为治疗计划是在事先进行优化的，优化工作可以用和治疗机相连但是独立运行的专用计算机进行，一台设备配备多个治疗计划，这样可以提高一台设备通过病人的数目，提高设备的使用效率。

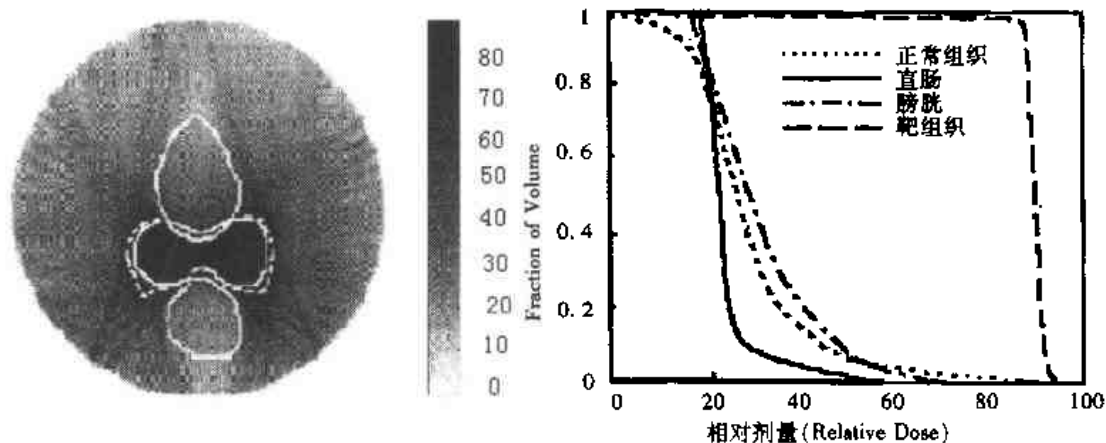


图 6.5 剂量分布

这些三维的剂量最佳化技术和治疗系统的螺旋送束的束流发送同步配合进行。例如，对一个 U 字型的肿瘤用最大似然方法实施了一个治疗计划。若在靠近脊柱附近有一个肿瘤，但是脊柱的神经束需要保护。要求形成的等剂量曲线是 U 型的，处于凹处的是根脊索，其余部分是肿瘤（见图 6.6），这里的问题是：肿瘤扭曲地沿着脊柱生长。鉴于肿瘤扭曲的程

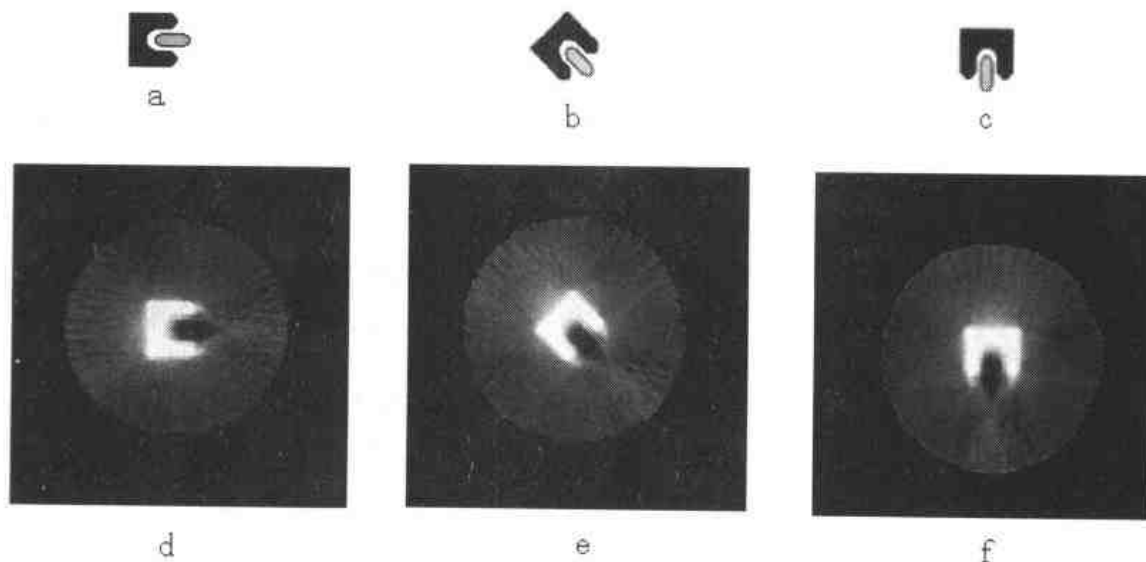


图 6.6 脊柱肿瘤剂量分布模拟结果

度，当断层精确适形放疗治疗计划执行时，也就是治疗机从一个切片到另一个切片进行治疗时，其侧面的电子不可能达到平衡，通常在电子平衡条件下的才能使用的计算方法就不能在这里使用。在这种情况下，需要对切片逐个进行优化。

关于优化计算时笔束的数量是另外一个需要考虑的因素，笔束数量太多，剂量可以比较均匀，但是计算时间比较长，每根笔束的直径也根据治疗体积的大小进行选择。一般来说，40个笔束就可以了，每个笔束在等位中心处的面积为 $0.44\text{mm} \times 0.8\text{mm}$ 。旋转一周共有51次投射，总的笔束数目是91800个。每个笔束作用的体积用 $256 \times 256 \times 45$ 个体元组成。图6.7是根据治疗计划经过优化过的病人的三维横断面的剂量分布。在肿瘤区域，剂量在前上方明显变化。最佳化计算是在完全三维情况下完成的反卷积/叠加剂量计算。计算中甚至考虑了不同切片之间的散射和电子在侧面的不平衡等因素。这种方法比只考虑不同切片之间的剂量差别的精度还要高。可以看到，在保护脊索的条件下，治疗区的剂量是均匀的。这里没有使用权重因子或其他补偿技术。

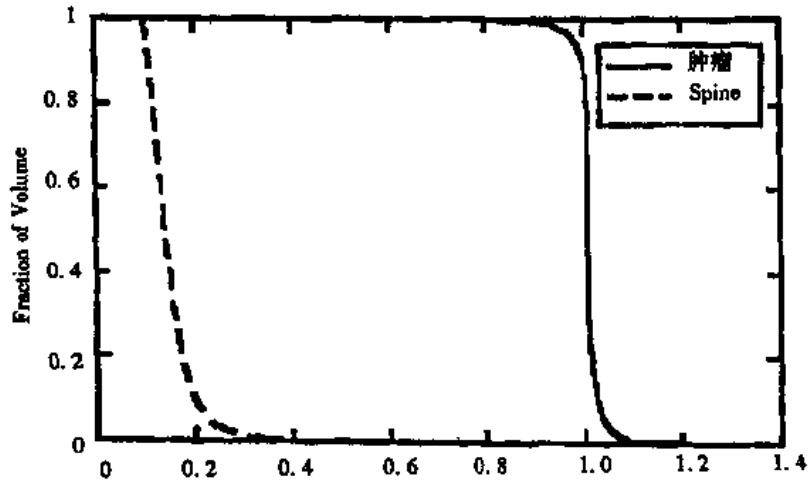


图 6.7 三维横断面剂量分布

关于治疗时能量点的选择。传统的放疗在治疗过程中常常需要使用几个能量的束流。在断层适形精确放疗中只需要单能量的加速器束流就够了。这样可以节省时间和经费，图6.8

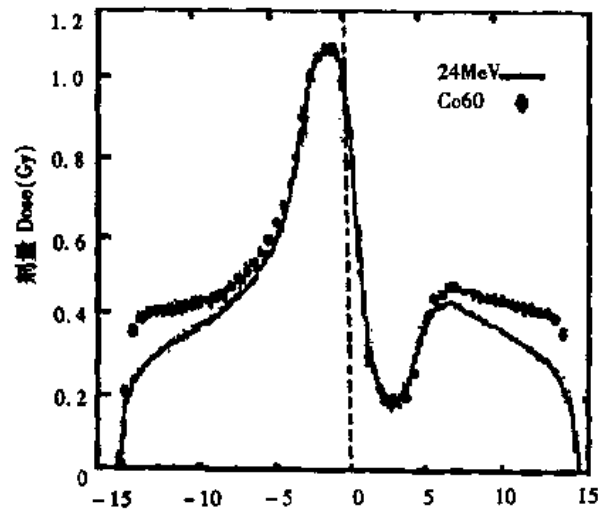


图 6.8 优化后的剂量分布

所示的是在一个 U 形靶区进行治疗的优化后的剂量分布。优化是对<sup>60</sup>Co 和 6MV 电子直线加速器的束流进行的。其剂量分布看起来和肿瘤的外轮廓符合得很好，只是在<sup>60</sup>Co 的情况下，某些靶区的剂量提高了 10%。

为了加快优化计算处理，有人使用 TERMA 程序先进行靶区内的均匀剂量计算。TERMA 是英文 total energy released per unit mass 的缩写，意思是单位质量的组织吸收的总能量。该程序可以很快地算出结果。在得到靶区内一定程度的均匀剂量之后，再通过一个转换开关去做进一步的优化。TERMA 的计算结果可以作为进一步优化迭代计算的初始值。这种技术可以提供一个高质量的初始值并减少迭代次数。

### 3.2 用 X 射线适形断层放疗计划系统实施的乳腺癌治疗计划

在这一节中，将分析一个乳腺体模的断层适形精确放疗计划。多数的研究实验室都用一个几何结构类似于乳腺的体模来完成。乳腺体模包括两个丙烯酸制造的抛物线接圆柱的几何结构。圆柱的直径为 22.9 厘米。实验所用的乳腺体模的左边的部分已被切除，而构成如图 6.9a 所示的月牙型。在右边的那个体模内还置有一个直径为 10.2 厘米的圆柱体。这个圆柱体中间被切开以便放置测量剂量的胶片。然后把这个体模包裹在一个塑料容器内，该容器可以盛水。所以，除了乳腺体的外壳和塑料壁以外，这个体模实际上就是水模。在乳腺体模内的圆柱内部充以低密度材料，其密度为 0.3g/cm<sup>3</sup>，目的是模拟肺组织，以减少散射。这个体模设计的优点是旋转对称。右边的圆柱体，包括置于内部的胶片剂量计，可以被旋转到任何角度而不产生旋转误差。胶片被置于体模中被切开的结构内测量剂量。而且，由于胶片是垂直放置的，可以避免胶片和体模之间的空气间隙。乳腺体模的图像示于图 6.9b。

#### (1) 最佳化

这里的最佳化也是用迭代最小二乘方法实现的，其中包括对敏感区域的特殊处置。医生给的处方是逐个切片进行优化的，一共有 30 个切片。每个切片在治疗时的场宽由准直器开的窗口确定，体模被置于工作台上，离开 X 射线出射口的距离为 114.3mm。图 6.10 所示的是优化后的剂量分布曲线，其中包括对敏感区剂量的设置，主要保护对象包括肺、脊索等。临床治疗区域的剂量设置比肺和乳腺处的最大值大 10%，而比脊索处大 20%。

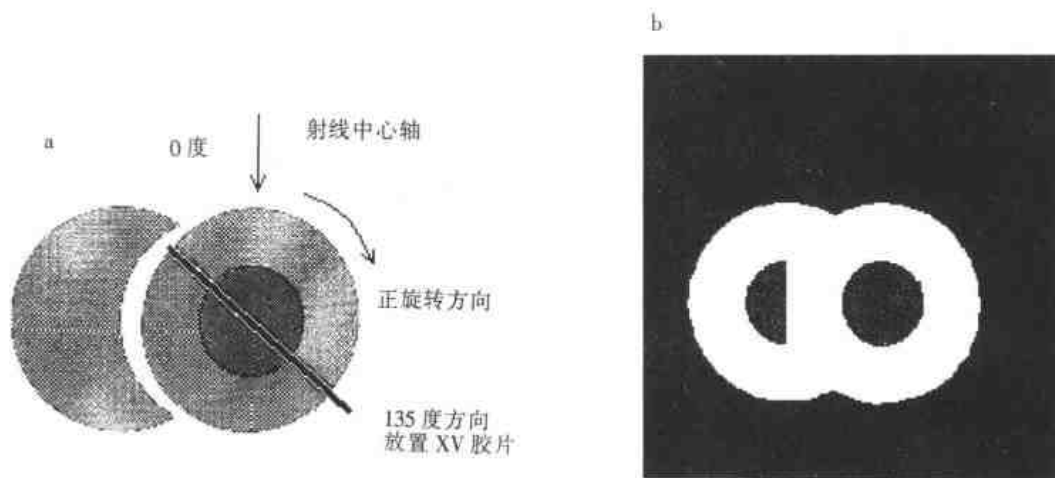


图 6.9 乳腺体模

## (2) 计划剂量的验证

在试验剂量送束的过程中，总共得到 28 个胶片的值，零度被定义在等位中心轴上治疗起始位置上（见图 6.9）。实验时体模是旋转的，其中标度为 10 的地方表示体模离开原来的中心位置  $10^\circ$  的地方。胶片放置的位置也是每隔  $10^\circ$  放置一张胶片，所以实际放置胶片的位置是  $35^\circ$ ,  $55^\circ$ ,  $65^\circ$ ,  $75^\circ$ ,  $85^\circ$ ,  $115^\circ$ ,  $125^\circ$ ,  $135^\circ$ ,  $145^\circ$  和  $155^\circ$ 。进行测量时的测量胶片和刻度的标准胶片被放置在一起，以便把光产额密度转换成电子密度，由电子密度计算剂量分布。还有两张胶片主要用于测量本底剂量，是在治疗机的门被关闭的情况下测量的数据。这两张胶片分别被放置在  $0^\circ$  和  $40^\circ$  的地方。主要目的是测量漏剂量并需要把本底剂量从各个角度上测得的剂量中减去。漏剂量的测量是有意义的，其大小大约是最大剂量的 10%。这个数据是在有一块额外的铁板屏蔽的情况下测得的。所有胶片测得的剂量只有非常小的空间依赖性。这样可以简化本底相减的过程。如果对实际病人做处理时，漏剂量不可能被减掉的。因此，在正式的工业样机的设计中增加了断层透形放疗机的屏蔽，使得漏剂量进一步减少了一个数量级，达到 1% 的水平。

图 6.11a 所示的是对第 15 个切片的计算剂量。这个区域和乳腺肿瘤治疗处方有关，处于均匀剂量区。较低的剂量在同侧肺处有沉积。图 6.11c 和 d 显示的是对同一切片的计划和测量的等位剂量曲线。这些同位剂量的一致性很好。测量的全部三维剂量数据和用国际上已被接受的其它剂量计算方法之间进行了比较。这种比较结果示于图 6.11b。用高斯曲线计算误差，可以看到总的剂量误差位于 3% 以内。低剂量的点通常在体模靠近表面的地方。

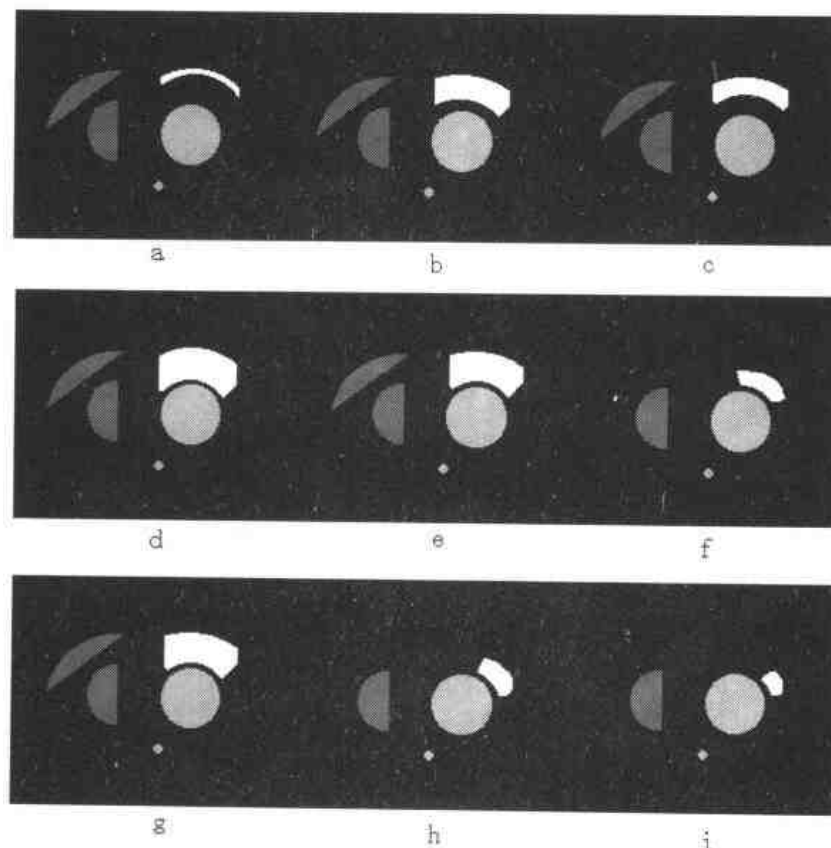


图 6.10 优化后的剂量分布

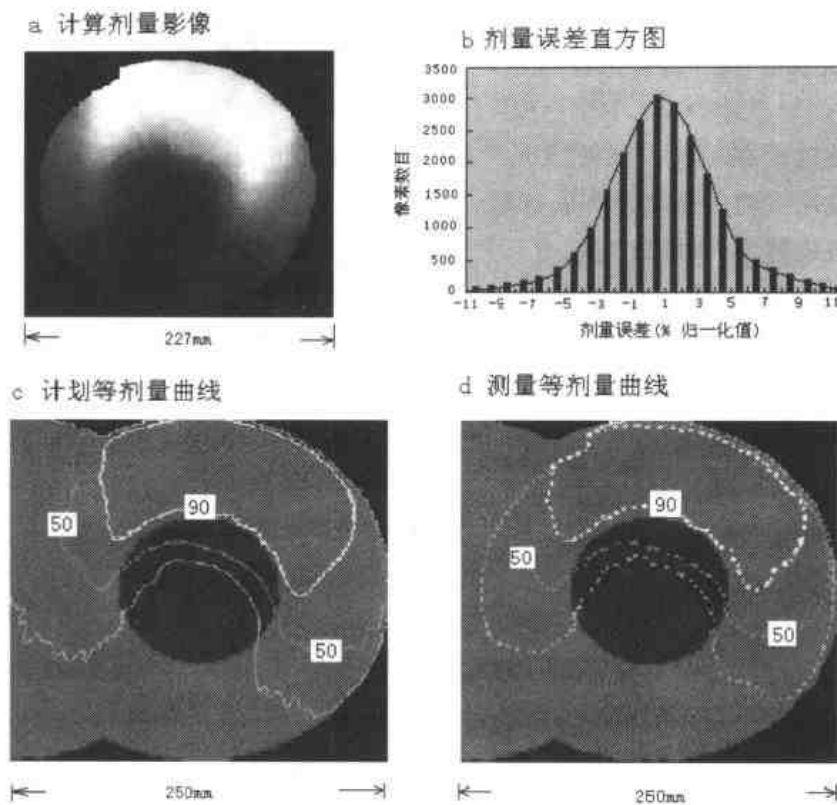


图 6.11 剂量验证

### (3) 兆伏能量 X 射线的 CT 成像

由于用来成像的 X 射线能量是 6 兆伏电子能量，X 射线能的平均能量为 2 兆伏多，所以目前断层适形精确放疗机对病人定位、治疗计划验证用的图像是兆伏量级的 X 射线成像。这方面的研究在世界上已经进行了很长时间了，目前兆伏量级的 X 射线成像的空间分辨率水平基本上已经达到 1 毫米，对比度还不如 100 千电子伏 X 射线成像的好。但是兆伏量级的 X 射线成像的水平已经满足目前对病人定位和验证剂量分布的要求。最近的研究进展是把兆伏量级的 X 射线经过一次转化，转换成低能的 X 射线，这样就可以提高兆伏量级的 X 射线成像的空间分辨率和对比度，但是用什么样的探测器和靶物质来完成这种转化目前仍在研究之中。

根据以上的说明，对两组数据完成了兆伏量级的 X 射线成像数据的图像重建。第一种情况是体模处于兆伏量级的 X 射线成像扇形束范围内；第二种情况是体模大于扇形束的大小（图 6.12b），所以，必须以不完全的数据重建方法实现图像重建。图 6.12 显示的是两个重建后的图像。从图像中可以看到，这两个图像的质量是可以接受的。从图像的细节的详细程度表明每个图像都满足病人定位和剂量验证的需要。该例子表明兆伏量级的 X 射线成像的图像质量足以满足断层适形精确放疗的需要。

### (4) 配准

威斯康星大学医学物理系已经用图像的配准和融合办法对乳腺肿瘤模型进行试验。为了增加仿真程度，配准时所用的数据是用体模采集的数据，而不是用真正病人的数据完成的。

当治疗计划执行时，体模被放置在参考位置或者坐标系的(0, 0)毫米位置。然后把体模移动到( $x = 5\text{mm}$ ,  $y = 10\text{mm}$ )的位置上获取数据。对三个可能位置的数据正弦格式图(sinogram)进行了比较。从结果可以看出，具有位错的两帧体模图像被完全很好地配准了，虽然其中一个体模没有被完全置于束流中。表6.2显示了配准的结果。符合的程度为 $\pm 0.2$ 毫米(见表6.1)，而断层适形放疗需要的精度是 $\pm 1$ 毫米。

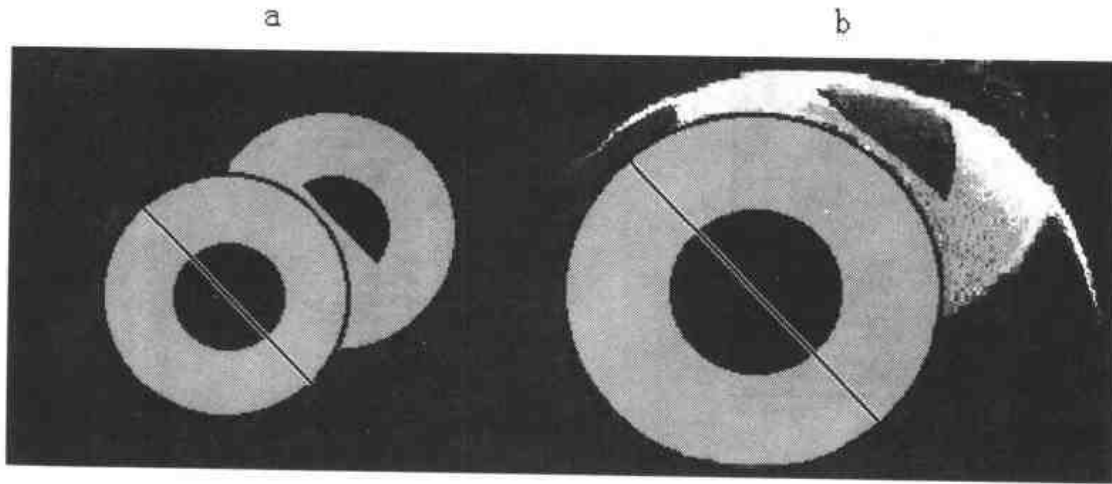


图 6.12 兆伏量级的 X 射线成像数据重建后的体模图像

表 6.2 配准结果

实验模偏差 (mm)	计算模偏差 (mm)
5	4.83
10	10.12

#### (5) 送束验证

迄今为止，已经对断层适形精确放疗中关于放疗送束的情况进行了验证。被验证比较多的是乳腺肿瘤。其中包括送束时的误差，这些误差的考虑和实际临床应用已经很接近。从计划和验证的正弦格式图的分布看，两者之间的分布是很类似的。其中包括治疗中机械故障引起的剂量分布。例如，在一次正式实验中，有一次多叶光阑的一个叶片没有正常打开，其结果很好地验证了送束过程中系统对这种事件的处理能力。在本试验中，由于叶片突然停住，程序没有及时反应，因为当时这个功能在程序中还没有实现。因此，在验证的正弦格式图中，注量的正弦格式图中很好地显示了没有正常打开的叶片(图6.13b)情况。这说明，如果在临床使用时发生了类似的情况，系统是能够检测并及时排除的。在验证试验时还发现一个体模位置放错了的记录，因为这时电子直线加速器的输出值变了。通过这些事件的处理，证明任何这类的错误都是可以被记录并能够被排除的。包含有这些错误的正弦格式图，可以通过把最佳化后的正弦格式图和验证用的正弦格式图进行相减处理把错误检查出来。

很明显，断层适形精确放疗中系统程序中增加了送束验证的功能，很容易发现和跟踪可能发生的错误，而且它的响应速度也足够快，可以在实时治疗中使用。大家还可以从剂量重建这一节中发现，在放疗验证阶段被检查出来的错误可以被很快地自动更正并把影响减少到最小。因为在验证程序中加速器较高的送束强度引起的剂量增加可以在它之后的照射过程中，通过程序的自动校正把影响消除。因此，放疗送束验证有评价送束质量的能力。



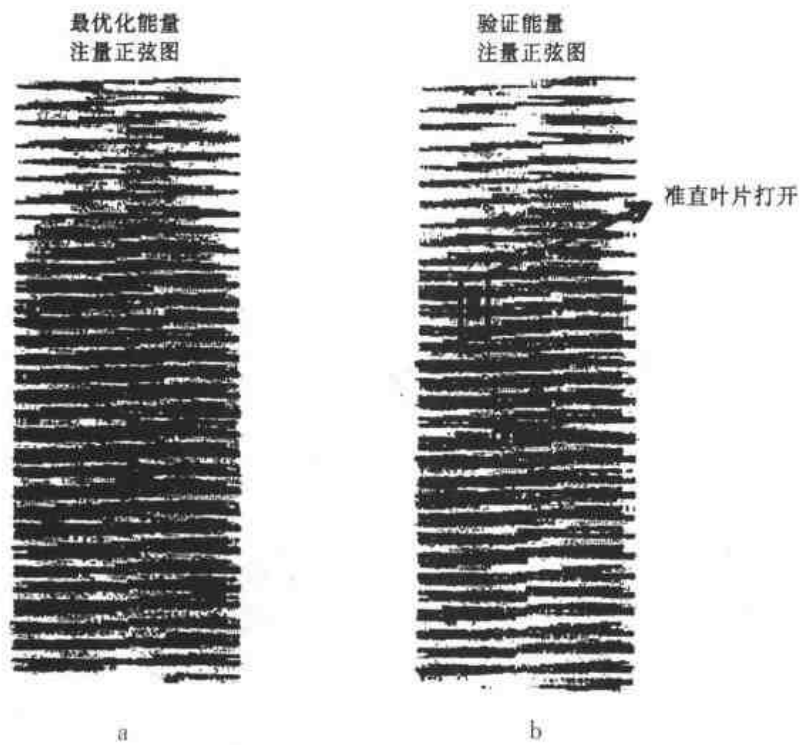


图 6.13 验证的正弦格式图

#### (6) 剂量重建

在威斯康星大学医学物理系的研制过程中，研究人员用验证放疗加速器注量的正弦格式图，对乳腺肿瘤治疗中的剂量重建（Dose reconstruction）问题进行了研究。验证注量的正弦格式图携带了送束时是否发生错误的信息。这一节将介绍如何使用正弦格式图及时发现可能的错误。

图 6.14 显示了对乳腺体模实施的最佳化治疗计划得到的不同切片的剂量分布。图 6.15

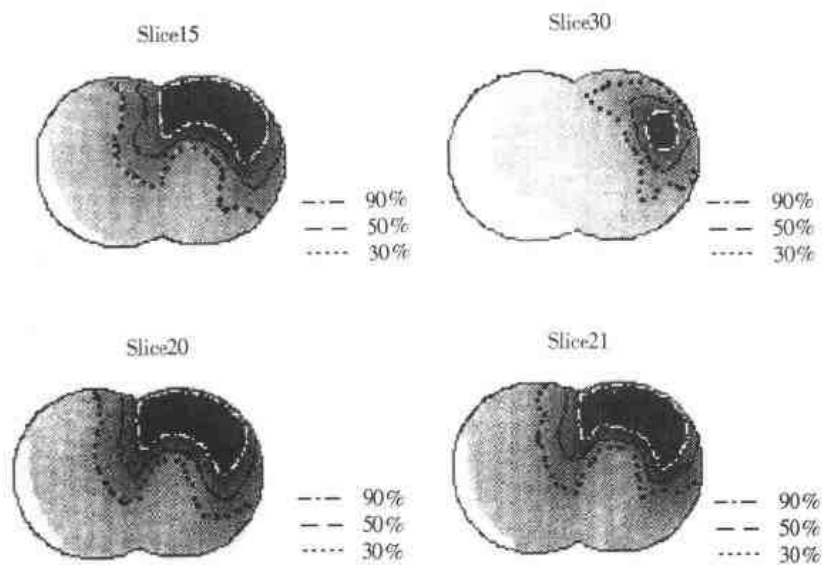


图 6.14 乳腺癌不同切片的剂量分布

显示的是正常情况下，对乳腺体模实施照射后得到的剂量分布。经过初步比较后，我们可以发现，重建后的剂量和实际剂量分布很相似。这种结果是在意料之中的，因为最佳化计划剂量和验证的后的剂量分布很相似。

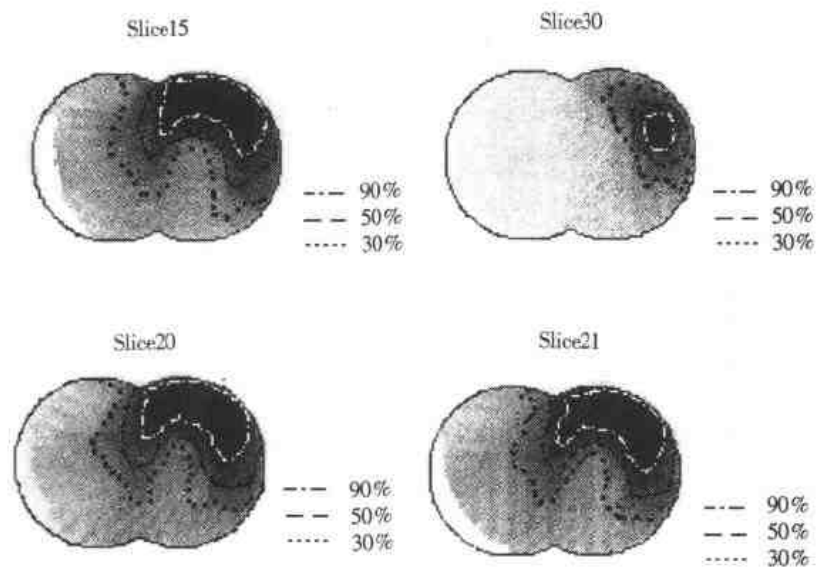


图 6.15 不同切片重建后的剂量分布比较

但是如果把最佳化和实际送束的数据重建之后的剂量分布进行仔细比较，就可以发现两者之间的细微差别。例如，其中的第 15 和第 30 个切片中有白色亮条，这是由于电子直线加速器的束流涨落引起的。图 6.16 中第 20 和 21 个切片显示由于叶片错误地打开引起的额外的注量，更定量的信息在图 6.16 中显示。

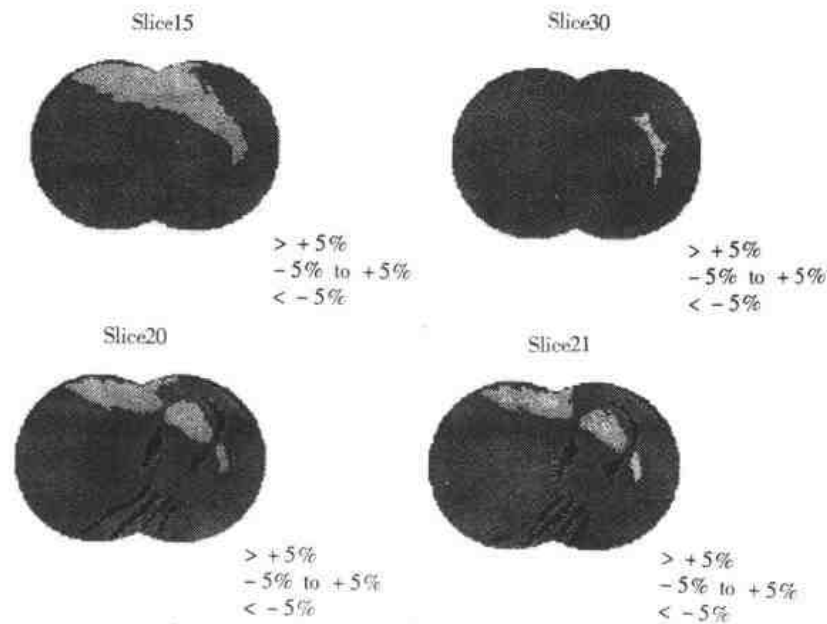


图 6.16 最佳化重建的图像

在送束验证中遇到的灰度范围是-50%到115%；而剂量重建的敏感范围是在-15%和10%之间。这是因为对一个特定的叶片来说，如果这个叶片对整个能量注量的影响很小的话，那么由于这个叶片错误运动引起的能量注量的误差也是很小的，对整个剂量分布的影响也就不会太大。更进一步说，在旋转送束的情况下，对每个叶片发生的错误，会影响后面叶片的动作，各个叶片的剂量之间具有互相补偿的功能，而且各个叶片的不一致性引起的差别可以在剂量重建的过程中消除。

很明显，剂量重建对物理师和物理工作者是很重要的工具。剂量重建使得断层适形精确放疗成为可能而且对治疗评价结果提供了一个基于实验测量数据的过得硬的基础。然而，送束验证更重要的用途是对放疗质量控制提供了一个高质量的检测手段。

### 3.3 X射线断层适形精确放疗实施的适形放疗和适形避免放疗

随着适形精确放疗时代的到来，在放疗领域又产生了许多新的机会，其中适形放疗和适形避免放疗（Conformal avoidance）就是其中的两个重要例子。

适形放疗，目的是把高剂量按照病人肿瘤的实际形状送达。适形放疗需要精确地确定肿瘤的形状和位置。寻求对相邻敏感器官的最小剂量是适形放疗的另外一个目标。一般来说，适形放疗是要把围绕肿瘤的高梯度区域找出来，而这只是适合于那些有明显边界的肿瘤。正如前面讨论的那样，它在定位、送束方式和验证能力等关键技术方面为我们提供了一个成功实施适形放疗的范例。

图6.17a显示了边界被很好定义的肿瘤的情况。这个病人是适形放疗的合适病人。不幸的是，常常发生很难确定肿瘤边界的情况。下列因素可能对这种不确定性有重要贡献：

- A. 总的肿瘤体积（Gross Tumor Volume）没有被三维图像完全看到；
- B. 临床靶体积（Clinical Target Volume）的定义具有不确定性；
- C. 周围被感染的区域（结节）没有很好界定。

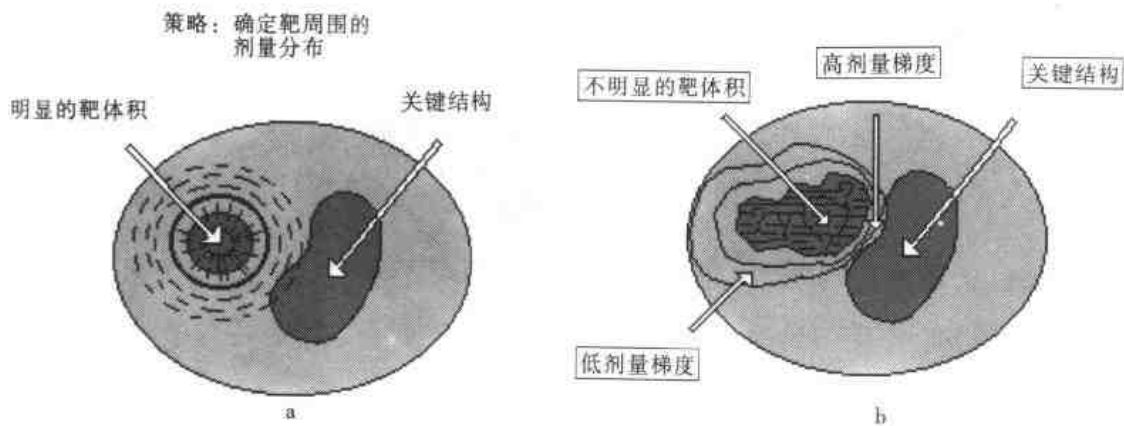


图 6.17 边界很好定义的肿瘤的情况

对于这些病人，看起来很难使用一个剂量分布和肿瘤体形状完全一致的临床靶体积的概念进行描述。如果肿瘤的一部分位于危险的敏感区域内，使用锐化的梯度实际上增加了局部控制失败的危险性。

这就导致下列问题：肿瘤边界没有很好定义的病人能够从最近发展起来的适形精确放疗方法中得到好处吗？在回答这个问题之前，应该记住这样的事实，虽然很多病人的肿瘤区域

不能很好地定义，但是肿瘤周围敏感器官或组织的边界是很容易确定的，这就是适形避免放疗的概念。

适形避免放疗（CA）的目标是在处理一个区域场的同时适形地避免临界结构。图 6.17b 显示的情况是敏感结构已经很清楚的情况。但是肿瘤本身的范围没有很好定义。CA 是有根据地处理一个大范围的区域，这种处理并不比处理一个小范围的区域难。

### 3.3.1 适形避免放疗的潜在应用

对 CA 适合的肿瘤，例如乳腺癌、肝癌和霍金森氏病等。在霍金森氏病的情况下，能量沉积在肺、肝和肾的肿瘤内的剂量必须保持在某一个特殊的水平，即使霍金森氏病急性发作的危险不增加（治疗引起的并发症）的情况下也是如此。而肿瘤以外的结构应该尽可能小地承受剂量，以免发生（late effects）迟后效应。当前，适形多场和使肿瘤逐步萎缩的技术在放疗中用得很多，目的是尽快地、更好地保护正常组织。在一些情况下，肿瘤既不是广泛扩散，也不是很好界定，看起来只有很少机会使得对肿瘤完全适形。例如头颈部肿瘤，医生需要很好地保护脊索、眼睛的晶体、腮腺以免超过承受剂量。用 CA 技术就可以做到这一点。对那些边界没有很好定义的肿瘤，不是要企图画一些等位线来适形肿瘤，而是要适形那些需要避免超剂量照射的组织，或者保护这些脏器或者组织的某些特定功能，如果失去这些功能的话会减低病人的生活质量。

使用 CA 技术也有可能提高每次治疗的剂量，而对处方剂量使用较少的治疗次数，而且还可以避免迟后效应，迟后效应主要取决于每次治疗的剂量。

减少整个治疗时间可以提供很多生物放疗学知识，尤其是对那些增值率很快的肿瘤。如果说避免 CA 方法仍然需要在局部领域对急性敏感的区域实行超剂量治疗的话，CA 技术使得计划的复杂性减少。另外的优点是减少治疗的费用，减少治疗次数。CA 也可以成为复发病人和肿瘤转移病人治疗的有力工具。

为了说明 CA 的作用，在这里介绍一个关于头颈部肿瘤治疗的 CA 技术。图 6.18 是一个颞骨区域的 CT 断层图像。这个 CT 断层图像是用一具男尸的图像。在图像中还包括扫描床，以及用于准备火化的死人棺材的微弱的图像。它的脊索和两个腮腺节和人面积处理过的体积都被勾画出来了。这个处理体积包括初级肿瘤区域和潜在地涉及到的淋巴结区域。

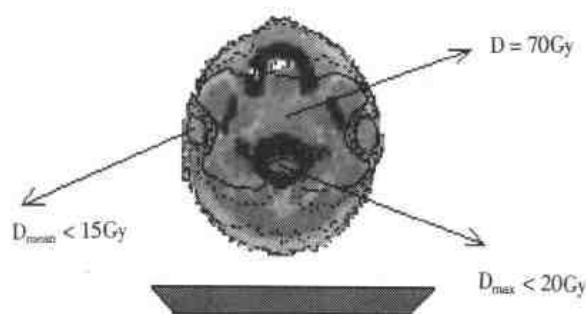


图 6.18 颞骨区域的 CT 断层图像

在这种情况下，处方中包括所有敏感的结构：脊柱的剂量限制不超过 20 戈瑞，而结节区内对每个结节的剂量不超过 15 戈瑞。经过最优化程序之后，认为需要在整个区域内均匀地给出 70 戈瑞的剂量。图 6.19 显示了用 CA 技术编制的一组最佳化计划。通过检查放疗进展情况，包括增加送束角度，从 5 个到 15 个到 45 个三种送束角度变化，观测大角度地改变是否能够实行 CA 适形的可能性。因此，旋转送束被认为是最有效的方法，该方法用 CA 的

最佳化剂量场近似和旋转送束的技术，使得治疗时间和选择送束的角度没有关系。这样，用一个旋转支架，适形避免放疗并不比其它适形精确放疗花费更多的时间。在 $5^{\circ}$ 到 $15^{\circ}$ 的范围内分析剂量分布和危险的敏感区域，在肿瘤剂量均匀性方面没有发现有什么引起特别注意的差别。但是在 $15^{\circ}$ 到 $45^{\circ}$ 的范围内，在 $45^{\circ}$ 上的差别就可以看出来，用这个角度进行治疗，主要的优点是减少了正常组织中的剂量值。通过对这个例子的分析，可以认为适形避免放疗在适应肿瘤和危险的敏感区域形状和大小方面具有优势。

### 3.3.2 适应性放疗

因为在断层适形精确放疗中具有验证能力，适应性放疗成为可能。所谓适应性放疗就是根据病人的体质、肿瘤的发展周期及重建后的肿瘤变化情况和可能出现的并发症等因素，在分次放疗之间修改治疗计划。例如，肿瘤的形状和主要病灶的位置在间隙期内发生了改变等，需要对病人重新定位。剂量重建在分次适应放疗方面起重要作用。剂量重建提供每次治疗时实际实施的治疗剂量分布，在治疗中可以得到断层适形精确放疗和正弦格式图两方面的数据。如果医生和物理师决定修改治疗计划，他们可以在下次治疗前修改处方。更进一步说，在每次结束时都可以作评价，因为有实际治疗时的信息。另外，据此可以收集关于肿瘤控制率和使用复杂因子之间关系的信息，为发展肿瘤放疗生物学模型提供被治疗病人的真实数据，对剂量评估或辐射肿瘤生物学和辐射生物学损伤等重要的参数提供真实人体的数据，对这些学科的发展提供很好的支持。

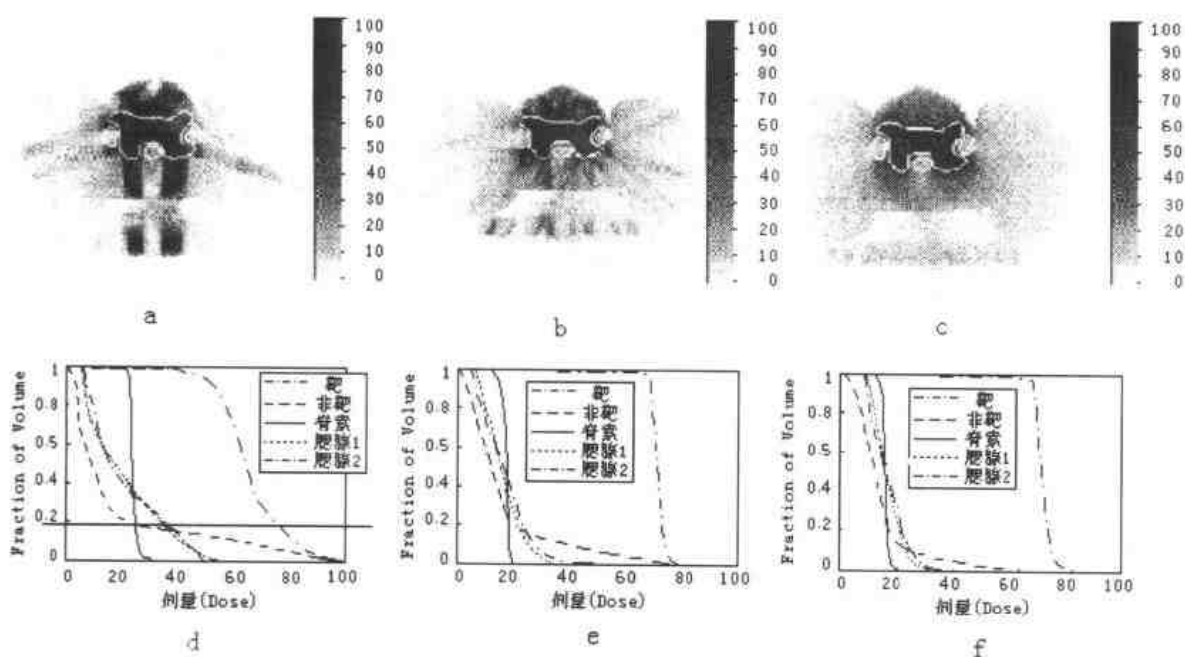


图 6.19 用 CA 技术编制的一组最佳计划

- a: 5 个送束角度的剂量分布      b: 15 个送束角度的剂量分布      c: 45 个送束角度的剂量分布  
 d: 5 个送束角度的 DVH            e: 15 个送束角度的 DVH            f: 45 个送束角度的 DVH

## 4. 目前正在解决的关键技术问题和今后的发展前景预测

到目前为止，断层适形精确放疗比其它调强适形放疗进步的地方主要表现在对剂量的

证能力上，一些次要的优点包括系统旋转的稳定性和射线剂量场分布对病人更为有利等等。目前通常的适形调强精确放疗是在加速器的机头上悬挂了一个多叶光阑，多叶光阑不能用于对剂量场的分布进行验证。同样，这里的 CT 功能是因为把加速器悬挂在了 CT 旋转支架上。另外一个问题是，当前的适形调强放疗装置的初级准直器不是设计成长时间使用的，因此，泄漏会造成对病人额外剂量。如果电子直线加速器高压为 10MV 的话，做治疗计划时还应该考虑中子剂量。这两点也会增加机房建造时的费用。同样，通常的适形调强放疗装置使用可变能量的电子直线加速器，这种加速器比单能的贵很多。断层适形精确放疗使用的是环形旋转支架，它把所有的部件都集成在一起，其中包括送束和束流控制的装置。环形支架和螺旋进动床的配合存在一个缺点是很难得到共面束。但是，如果有足够多次的投影的话，这也不会成为问题，可以把三维空间完全覆盖起来，这个问题已经在螺旋 CT 的图像重建中很好解决。然而，未来的断层适形精确放疗装置可能设计成让支架倾斜，例如象某些 PET 和 CT 已经实现的那些技术。对临床应用前景方面，断层适形精确放疗治疗期间和治疗之后的处理比普通治疗过程复杂一些，需要的物理师具有更高的水平和能力。但是，这些工作是由计算机来完成的，可以说实际上更省力，更容易了。因而，使用环形支架的断层适形精确放疗技术对临床能够提供更好的服务。

有了断层适形精确放疗技术，对肿瘤部位施加更大剂量的问题就容易解决了，因为正常组织的剂量减低了。断层适形精确放疗技术还可以和后装治疗技术结合起来一起使用。因为断层适形精确放疗可以提供后装源互补的覆盖的治疗区域。目前后装源受到距离和源强的限制有时不能达到应有的剂量，剂量的不足区域往往在病灶的外围区域，而断层适形精确放疗正好从外围提供了逐个切片的治疗剂量。实行这两种治疗手段的结合，需要把这两种治疗计划结合在一起做，这可以改善病人的治愈率。从这些数据得到的经验可以改善生物学模型并增加了研制新的治疗计划系统的机会。

从经济的角度看，断层适形精确放疗可以减少经费。把多个设备集成到放疗机内，就可以降低费用并增加病人的通过量。

计算机速度的进一步改善将使得断层适形精确放疗更具有竞争性，使实时剂量计算成为可能。把不同的断层适形精确放疗技术组合起来。使用特殊设计和制造的体模，一个完全自组织治疗系统有可能实现。基于在投影空间的配准和送束修改技术，对治疗时病人运动和器官运动的完全适配的真正适形放疗有可能实现。该项研究的下一步目标包括动态控制和验证，从面实时修正脏器的运动，把目前对病人定位的痛苦的方法完全抛弃。可以预计，不久的将来，适配病人运动和脏器运动的动态送束修改技术在放疗领域将扮演一个重要角色。

## 5. 结论

断层适形精确放疗可能是自从 1950 年发展<sup>60</sup>Co 放疗机以来最有意义的进步。用一个设备，即断层适形精确放疗机就可以在一个很小的周期内，提供模拟送束和验证等监督放疗过程的机会。它包括下列能力：

- 逆向治疗计划；
- 高精确定位；
- 送束修改避免对病人重定位；
- CT 成像的能力；
- 适形调强精确放疗送束；

- 送束验证;
- 剂量重建;

用断层适形精确放疗进行治疗,其优点不仅限于病人有一个很好定义的肿瘤区域情况下实施适形和适应性放疗,因为适形避免放疗能力事实上扩大了适形调强精确放疗的优点,使得具有不确定边界的肿瘤或有敏感结节的病人的治疗成为可能。然而,有一个很重要的问题是断层适形精确放疗是一个新的放疗技术,需要进一步的发展和广泛的临床试验。工程师和物理工作者要与放疗医生一起重新对这些技术的优缺点进行进一步研究。临床经验将确定这个技术是否被接受。我们相信,这个技术一定会被接受的,因为它更科学,对被治疗的病人更有利。我们希望,断层适形精确放疗将成为放疗的一个标准处理方法,努力进行该项研究的目标是让全世界的病人得到更好的治疗并改善他们的生活质量。

#### 参考资料

- 1 Mackie T R, et al. A new concept of the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys.* 20 (1993) 1709 - 1719
- 2 包尚联. 断层放疗技术. *世界医疗器械杂志*, 6 (2) (2000) 57 - 59
- 3 Mackie T R, et al. Beam dose computations. In: T R Mackie and J R Palta, eds. *On world congress on Medical Physics*. Vancouver, B. C. Canada: Advanced Medical Publishing, Pro. 1996; 103 - 174
- 4 Mackie T R, et al. A convolution method of calculating dose from 16 MeV x - ray. *Med Phys.* 1985; 12; 188 - 196

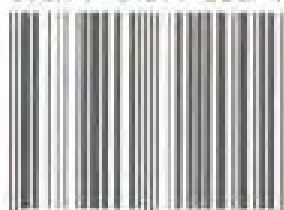
(包尚联, 方光银)

责任编辑：暴海燕

封面设计：耕者设计工作室

**H**核医学和放射治疗技术  
HEYIXUE HE  
**F**ANGSHE ZHILIAO JISHU

ISBN 7-81071-200-4



9 787810 712002 >

ISBN 7-81071-200-4/R·200

定价:26.20元