

CNIC-01918

IAE-0225

## 放射性栓塞治疗肝癌用微球的研究进展

赵明强 许书河

(中国原子能科学研究院,北京,102413)

### 摘 要

放射性栓塞治疗肝癌被认为是一种有效的医疗手段,<sup>90</sup>Y 标记的玻璃微球已经应用于临床治疗原发性和转移性肝癌并取得了良好的治疗效果。文章回顾了放射性微球的制备工艺、稳定性、降解性和医疗应用。首先讨论了放射性栓塞治疗肝癌的原理,然后阐述了三种主要材料——玻璃基、树脂基和聚合物基制备的放射性微球。最后展望了放射性微球的制备和应用前景。

**关键词:** 放射性微球 放射性栓塞 近距离治疗

# Review: Microspheres for Radioembolization Therapy

*(In Chinese)*

ZHAO Mingqiang XU Shuhe

(China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413)

## ABSTRACT

Radioembolization of liver cancer has been proven to be an effective therapy in nuclear medicine. The yttrium-90 glass microspheres has been used to treat both primary and metastatic liver tumors in clinic which shown encouraging results. The preparation, stability, degradation and application for medical purpose of radioactive microspheres are reviewed. At first, the theory of radioembolization treating cancer is discussed; and then three major radiolabeled microsphere materials are expounded: viz. glass, resin-based and polymer-based; Future improvements in the preparation and use of radioactive microspheres are prospected at last.

**Key words:** Radioactive microspheres, Radioembolization, Brachytherapy

## 引言

肝癌是发病率最高的癌症之一,严重危害人类健康和生命,曾经有人估计,原发性和转移性肝癌的致死率占有所有癌症的 25%。虽然治疗肝癌的首选方法应当是手术,但是真正可以做手术治疗的原发性肝癌不到 10%、转移性肝癌不到 5%<sup>[1]</sup>,大多数肝癌一经诊断已属晚期,90%已不可切除,另外切除率低和复发率高也是制约肝癌手术治疗的关键。因此,近年来,以外科治疗与各种非手术治疗方法优化组合的综合治疗日益发展,成为进一步提高肝癌疗效的新途径。经肝动脉碘油化疗栓塞可使肿瘤体积缩小,但多中心随机对照试验表明没有明显提高患者的生存率<sup>[2]</sup>。肝癌外照射治疗受正常肝组织耐受量的影响,被认为无效,因为肿瘤杀伤剂量在 120 Gy 以上,而正常肝组织接受剂量超过 30 Gy 即可能引起放射性肝炎。肝癌内照射治疗(又称介入放射治疗)逐渐引起人们的关注,多种途径应用不同放射性核素的内照射治疗不断被应用到动物及临床试验中,并取得了一定疗效。经肝动脉灌注放射性核素微球的内照射栓塞治疗更符合肝脏肿瘤的生物学特点,可使肿瘤区获得较高的吸收剂量,而正常肝组织接受剂量很少,为肝癌内照射治疗提供了很好的途径,一系列实验与临床研究表明其不失为一种安全有效的治疗方法。

### 1 放射性微球栓塞治疗恶性肝癌的原理

肝癌的介入放射治疗原理是肝脏具有双重血供<sup>[3]</sup>,正常肝组织血供 25%~30%来自肝动脉,70%~75%来自门静脉供血,血氧供应各占 50%,而肝部肿瘤的血供 95%~99%来自肝动脉,栓塞肝动脉后,肝癌血供量减少 90%,而正常肝的血流量仅减少 30%~40%,这为肝癌肝动脉灌注内照射栓塞治疗提供了理论基础。介入插管在 X 光的引导下可以精确地插到肝脏血管,随着医学材料和医疗技术的发展,微导管的使用,在病灶选择的准确程度和几率上大大提高,一般都能将导管头端直接送到接近癌灶的供血动脉,甚至更细的微动脉,将放射性微球注射到肝部肿块内,直接对肝癌细胞起杀灭作用,从而达到较高的 T/N 比(肿瘤与正常肝组织的吸收剂量之比)<sup>[4]</sup>。由于放射性微球主要停留在肝癌组织内,较少分布到全身其他组织,因此放射性核素对正常组织的影响也较小,可以使用较大的剂量,对肝癌细胞起到长久的杀灭作用,达到放疗目的。同时微球本身具有栓塞作用,阻断供应肝癌的动脉血流,使肝癌细胞缺血坏死,从而达到类似手术切除的目的。

### 2 放射性核素的选择

用于体内辐照治疗肝癌的放射性核素应具有如下基本性质:(1)放射性核素必须能够杀灭肿瘤细胞;(2)放射性核素生物体内分布的外部显像是通过  $\gamma$  相机观察的,因此  $\gamma$  发射体也是必要的,不过  $\gamma$  射线能量应尽量低,减少病人非必要照射;(3)放射性标记操作尽量简单,并且无核素损耗。目前常用于近距离放射性治疗的核素性质如表 1 所示。

$^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$  和  $^{166}\text{Ho}$  是目前标记微球使用最多的核素,他们被选择作为肝癌内照射源的主要优点是:(1)发射纯  $\beta$  射线,有利于进行辐射防护;(2)能量高,射程远,适宜于较大肿瘤的内照射治疗;(3) $^{188}\text{Re}$  伴随有适于显像的 155 keV 的  $\gamma$  射线, $^{166}\text{Ho}$  有可以显像的  $\gamma$  光子。

碘的放射性同位素  $^{125}\text{I}$  是一种极有前途的核素,通过  $^{125}\text{I}$  种子源在近距离治疗中体现的

优良性能可知该核素在治疗肿瘤方面疗效突出,放射性核素微球内照射栓塞治疗与其治疗方式相似,同为组织间放射治疗。 $^{125}\text{I}$  发射低能  $\gamma$  射线易于防护,半衰期较长,可以持续杀灭肿瘤细胞,标记时加入少量  $^{131}\text{I}$  即可满足显像需要,可以预见,如能制备出载有  $^{125}\text{I}$  的微球可以使近距离治疗手术更加简单,为此类疗法做出一定的贡献。但是,作为一种非金属核素,选择能够稳定结合的载体是做出此种微球的难点。

表 1 常用于肝癌治疗的放射性核素

核素	制备	半衰期/h	$\beta_{\max}/\text{MeV}$	$\gamma_{\max}/\text{keV}$	组织中最大射程/mm
$^{125}\text{I}$	$^{124}\text{Xe}(\text{n},\gamma)$	1 445		35.5( $\gamma$ ) 27.5(X)	17
$^{32}\text{P}$	$^{31}\text{P}(\text{n},\gamma)$	343.2	1.71		7.9
$^{90}\text{Y}$	$^{89}\text{Y}(\text{n},\gamma)$	64.1	2.27		11
$^{153}\text{Sm}$	$^{152}\text{Sm}(\text{n},\gamma)$	46.8	0.80	70	3.0
$^{166}\text{Ho}$	$^{165}\text{Ho}(\text{n},\gamma)$	26.8	1.84(51%) 1.78(48%)	81	8.6
$^{186}\text{Re}$	$^{185}\text{Re}(\text{n},\gamma)$	90.6	1.07	137	4.5
$^{188}\text{Re}$	$^{187}\text{Re}(\text{n},\gamma)$	17	2.11	155	10
$^{198}\text{Au}$	$^{197}\text{Au}(\text{n},\gamma)$	64.8	0.96	412	3.9

### 3 目前已经制备出的微球及其制备方法

伴随着放射性栓塞治疗的发展,三种主要的微球材料玻璃、树脂和聚合物已用于临床治疗或正在做动物实验。 $^{90}\text{Y}$  和  $^{32}\text{P}$  标记玻璃微球已广泛用于治疗肝实体瘤和间质瘤,但其高密度是一严重的缺点。另外玻璃微球使用前还需要中子活化,不便临床应用。因此,低密度的树脂和聚合物微球得到了发展。聚合物微球如 PLLA 微球与血浆密度接近,还具有生物相容性和生物可降解性等优点,但是聚合物微球抗辐射能力弱,并且这种微球的降解不易控制,一旦发生突降,将导致放射性核素弥散到全身各处。树脂微球具有高化学稳定性,标记过程简单,密度接近人的体液,容易产生放射栓塞作用,易于标记及容易商品化等特点。与玻璃微球相比,树脂微球是悬浮于生理盐水中的,避免了并发症的发生,而玻璃微球就必须混悬于黏性介质中。表 2 中列出了目前已经制备出的微球及其制备方法<sup>[5]</sup>,下面将分别介绍这些放射性微球的制备方法及其疗效。

表 2 目前已经制备出的微球及其制备方法

核素	微球	标记方法	参考文献
	聚 L-乳酸	$\text{N}^{1)}$	[6,7]
$^{166}\text{Ho}$	树脂(Aminex A-5)	$\text{Lr}^{2)}$	[8]
	玻璃	N	[9]

核素	微球	标记方法	参考文献
$^{90}\text{Y}$	玻璃(TheraSpheres®)	N	[10]
	树脂(Bio-Rex-70)	Lr	[11]
	树脂	Lr	[12]
	聚 L-乳酸	Lr/Lp <sup>3)</sup>	[13]
	清蛋白	Lr	[14]
$^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$	玻璃	N	[15]
	树脂(Aminex A-27)	Lr	[16]
	聚 L-乳酸	Lr/Lp	[17,18]
	清蛋白	Lr	[19]
$^{32}\text{P}$	玻璃	N	[20]
$^{131}\text{I}$	磁性清蛋白	Lr	[21]

注:1)N:中子活化法;2)Lr:先制成微球,然后以放射性物质标记;3)Lp:先用放射性物质标记,然后制成微球。

### 3.1 放射性玻璃微球的研究现状

玻璃具有抗辐射损伤,高不溶性和无生物毒性等优良性质,容易制成均一粒径的微球,仅含有少量的放射性核素杂质。 $^{90}\text{Y}$  玻璃微球( $^{90}\text{Y}$ -GTMS)是近几年来临床研究和应用较多的一种微球,这种微球的主要特点是消除了 $^{90}\text{Y}$ 核素的脱落和体内溶出问题。美国和加拿大学者首先采用 $^{90}\text{Y}$ 标记的玻璃微球用肝动脉插管浓集于肿瘤病灶中,以达到治疗的目的。Ehrhardt<sup>[10]</sup>对大规模生产玻璃微球作了详细的阐述,设计生产的微球直径在20~30  $\mu\text{m}$ ,变化范围15%。随着该技术的发展,已经可以生产非浸出性的玻璃微球。美国亚特兰大治疗基因公司制备的 TheraSpheres®是第一个通过美国食品及药物管理局(FDA)认证的用于放射性内照射栓塞疗法的产品<sup>[22]</sup>,主要用于治疗原发性和转移性肝癌。

我国近几年也开展了这方面的研究工作,同济大学无机材料实验室已经拥有了 $^{89}\text{Y}$ 玻璃微球的制备技术,中国原子能科学研究院也有了 $^{90}\text{Y}$ -GTMS的生产。

$^{90}\text{Y}$ -GTMS的制备工艺如下<sup>[23]</sup>:把惰性的 $^{89}\text{Y}$ 与 $\text{SiO}_2$ , $\text{Al}_2\text{O}_3$ , $\text{MgO}$ 以及其他一些物质按照一定比例熔化混合成均相玻璃,然后粉碎为20~40  $\mu\text{m}$ 的粉末,在乙炔-氧气火焰中熔化并喷射重熔成球状(如图1所示),然后以聚乙烯为容器,在反应堆内照射。

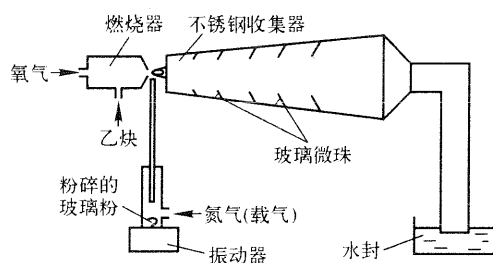


图1 制备实心玻璃微球的火焰喷雾装置示意图

所用的核反应为 $^{89}\text{Y}(n, \gamma)^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Y}$ 在中子注量率为 $8 \times 10^9 \text{ n}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ 的条件下,照射7~10 d,从反应堆中取出后,与适当的注射液混合经由动脉导管给药。黄长玉等<sup>[7]</sup>经对照疗效观察,认为: $^{90}\text{Y}$ -玻璃微球内放射治疗中晚期肝癌疗效肯定,尤其对白细胞低下不宜化疗,或化疗不敏感,或多次化疗后产生抗药性的患者,提供了一种新的治疗方法。放射性玻璃微球疗效与剂量、肿瘤大小、肿瘤血供、注射方法、有无血管分流等均有一定的关系。

采用类似的方法,Roger et al.<sup>[9]</sup>制备了直径2~5  $\mu\text{m}$ 的 $^{166}\text{Ho}$ 标记玻璃微球。 $^{165}\text{Ho}$ 可以构成玻璃微球基体一半的重量,因而可以制成高浓度的靶。活化是在中子注量率为 $2 \times 10^{12} \text{ n}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ 条件下的聚乙烯容器内进行的。 $^{166}\text{Ho}$ 的 $\beta^-$ 平均能量是0.61 MeV,半衰期27 h,伴随发射1.38 MeV的 $\gamma$ 射线。虽然这种射线只占0.9%,但是可以满足显像需要。 $^{166}\text{Ho}$ -GTMS的动物实验表明,它对肿瘤细胞有破坏和抑制生长的作用。

Conzone SD等人<sup>[15]</sup>制备了 $^{186}\text{Re}$ 和 $^{188}\text{Re}$ 玻璃微球,体外稳定性测试表明在37  $^\circ\text{C}$ 条件下,32天后在磷酸盐缓冲液(PBS)中核素的溶出率小于1.2%,所制的放射性玻璃微球每50 mg中含有3.7 GBq的 $^{186}\text{Re}$ 和8.5 GBq的 $^{188}\text{Re}$ ,能为治疗肝癌提供100 Gy的剂量而溶出核素在体内其他部位的吸收只有大约1 mGy的剂量。

$^{31}\text{P}$ 的自然丰度可达100%,生产的 $^{31}\text{P}$ 玻璃微球经反应堆中子活化就可以成为 $^{32}\text{P}$ 。南京铁道医学院对用 $^{32}\text{P}$ 玻璃微球治疗肝癌细胞中的恶性肿瘤的辐射治疗效果进行了评价<sup>[24]</sup>,采用Seldinger过程,通过选择性的导管逐渐灌注 $^{32}\text{P}$ 玻璃微球至确定的动脉远段,完成了99次辐射治疗的介入手术。其中79次是治疗肝细胞的恶性肿瘤,分别用CT和SPECT来确证性能优良的 $^{32}\text{P}$ 玻璃微球注射液积聚在癌细胞周围。据他们的统计,半年、1年、2年、3年的累计存活期达100%,96.7%,56.7%和43%。

玻璃微球在注射前,首先给肝动脉中注射血管扩张剂,使肿瘤细胞的血供增大,然后注射玻璃微球,这样能达到更好的治疗效果。总的来说,玻璃微球具有以下优点:(1)核素是作为玻璃基体的一部分,不易脱落,稳定性好;(2)对生物无毒性。它的主要缺点是:(1)密度太大,悬浮的注射液不易配制,给注射造成不便;(2)非生物降解性,一旦进入生物体,将永久保留。

### 3.2 放射性树脂微球的研究现状

由于玻璃微球的密度太大,使得密度较小的树脂微球进入研究的视线,低密度的树脂可以方便的配制成悬浮液,进而在血管中达到良好的栓塞。

Schubiger et al.研究了多种树脂<sup>[11]</sup>,如Bio-Rex 70, Cellex-P, Chelex 100, Sephadex SP和AG 50W-X8。 $^{90}\text{Y}$ 用浓盐酸溶解后保存在醋酸铵的缓冲溶液里,然后与树脂混合振荡一定的时间,分别用二次水和血清清洗树脂,然后在通 $\text{N}_2$ 条件下,消毒烘干。他们把 $^{90}\text{Y}$ 连接在丙烯酸系聚合物的羧酸交换基团上的树脂消毒后用于猪肾脏栓塞治疗,结果表明,只有Bio-Rex 70处理后的微球具有实用性, $\beta$ 活性在靶器官中可以保持注射剂量的95%以上,而在肺组织中未检测到微球。

美国和澳大利亚的公司合作研究一种把 $\text{Y}^{3+}$ 交换到直径为 $(17.5 \pm 2.5) \mu\text{m}$ 或者是 $(32.5 \pm 2.5) \mu\text{m}$ 的微球上<sup>[12]</sup>,树脂的密度是1.6 g/ml,所含的放射性为5~30 GBq/g微球,每个病人注射 $49 \times 10^6 \sim 118 \times 10^6$ 个微球,注射量由树脂微球的大小和靶器官的大小决定。他们的实验结果不是很理想,主要是因为并没有解决核素的脱落问题。

澳大利亚和香港的一些研究人员曾采用 $^{90}\text{Y}$ 标记的树脂微球治疗原发性和转移性肝

癌<sup>[25]</sup>。微球的直径在 29~35  $\mu\text{m}$ , 密度为 1.6 g/ml, 每个微球的放射活性为 30~50 Bq。治疗过程未发现骨髓抑制和放射性肺炎, 71 个病人平均延长寿命 9.4 个月(1.8~46.4 月), 采用计算机 X 射线显像发现肿瘤病灶体积明显减小<sup>[26]</sup>。

2002 年 3 月<sup>[27]</sup>, SIR-Spheres<sup>®</sup> (<sup>90</sup>Y 标记的树脂微球) 被 FDA 批准开展进入商业化之前的临床试验论证, 结果表明, SIR-Spheres<sup>®</sup> 疗效好, CRHD(The Centre for Research in Human Development) 给出可以进入市场的结论。

同 Bio-Rex 70 类似, 采用<sup>166</sup>Ho 或<sup>188</sup>Re 标记的 Aminex 树脂微球(Bio-Rad Inc. Hercules CA, USA) 已经实际制备。Turner et al.<sup>[8]</sup> 将<sup>166</sup>Ho 的氯化物加到阳离子交换树脂 Aminex A-5 中, 与苯乙烯和二乙烯基苯共聚物上的磺酸基官能团结合即可制得放射性树脂微球。在做猪肝动脉给药的实验中, 从闪烁扫描图像观察到<sup>166</sup>Ho 标记微球在肝内是非均匀分布的, 这种分布可以重复出现, 这使得研究人员可通过扫描<sup>166</sup>Ho 标记微球的示踪活性确定放射性吸收剂量, 从而给出满足治疗需要的剂量。

Y.-Ch. Lin et al.<sup>[28]</sup> 开展了<sup>188</sup>Re 树脂微球的制备并作了与传统栓塞治疗对比的动物实验研究, 他们所用的<sup>188</sup>Re 是从<sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re 发生器上淋洗得到的。放射性树脂微球的制备方法如下:

(1) 把淋洗的<sup>188</sup>Re(高铼酸盐) 加入到装有经真空干燥过的 20 mg 树脂(Aminex A-27, Bio-Rad Scientific Company, Richmond, CA, U. S. A) 的试管中, 在振荡器上振荡混合 15 min;

(2) 再加入 200 mg SnCl<sub>2</sub> 和 1 ml 0.2 mol/L 的 HCl, 然后混合 5 min;

(3) 在金属器皿中加热 30 min 后离心分离, 分离后移出上层混合物, 即得到标记好的放射性树脂微球;

(4) 把制得的微球试样加入到装有 10 ml 健康人捐献的血清的试管中, 封闭试管口, 在旋转器上连续不断的旋转混合;

(5) 分别在第 5 小时和 1, 2, 3 天后用离心机分离(5 min), 取上层试样用  $\gamma$  计数器测量计数, 在下层沉淀中依旧加入正常人血清;

(6) 根据放射性衰变修正计数, 与实验最初的总计数进行比较, 用总计数的百分比描述标记微球的稳定性。

结果表明: 体外稳定性好, 3 天后标记率保持在 90% 以上。

动物实验用的是新西兰兔子, 瘤(XV2) 体直径在 2~3 cm, 每组 5 只, 平均存活率为 (68 $\times$ 9.8)d, 而酒精注射的平均存活率为 (55.8 $\times$ 11.8)d, 生理食盐水注射的平均存活率为 (38.8 $\times$ 6.2)d。可以看出治疗效果与酒精注射相比稍好, 有一定的应用潜力。

国内的李昕等人<sup>[29]</sup> 做了<sup>153</sup>Sm-树脂微球在荷人肝癌小鼠体内的分布研究。他们所用的树脂微球是钠型阳离子交换树脂(Aminex A-5), 粒径为 (13 $\pm$ 2)  $\mu\text{m}$ , 放化纯大于 98%, 放射性浓度为 3 700 MBq/ml, 给药方式为穿刺多点注射。实验结果表明:<sup>153</sup>Sm-树脂微球瘤内注射 30 min 的滞留率为 94.34%, 到第八天时为 62.21%, 部分<sup>153</sup>Sm 弥散入血, 其全身分布是肺脏最高, 肝脏次之。

放射性树脂微球研究虽已较为广泛, 但是树脂上放射性核素的脱落问题仍未完全解决。总的来说放射性树脂微球具有以下几个优点: (1) 化学稳定性好, 耐辐射损伤; (2) 密度与生理盐水接近, 容易配制成悬浮液; (3) 体内分布好, 容易栓塞; (4) 制备方便, 便于临床使用。

它的主要缺点是:(1)核素一般是通过化学键结合到微球上,做到像玻璃微球那样在体内完全不溶出比较困难;(2)树脂微球没有生物降解性。

### 3.3 可生物降解的聚合物微球发展现状

树脂微球、玻璃微球有一个共同的缺点是没有生物降解性,因此,有人<sup>[6]</sup>尝试研究具有生物降解特性的<sup>166</sup>Ho-AcAc-PLLA微球,这种微球的大体结构和制备如下:

(1)核心用<sup>165</sup>HoCl<sub>3</sub>在NH<sup>4</sup>OH介质中与AcAc(CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>乙酰丙酮)螯合,介质的pH=7.36。

(2)把PLLA(聚乳酸,分子量:57 000)与HoAcAc共同溶解在氯仿溶液中,在连续相(1%聚乙烯醇的水溶液)中搅拌15 min,然后转入2 000 ml的圆底烧瓶,用旋转蒸发器蒸干溶剂。再用20 μm的尼龙网过滤,把剩余物悬浮于800 ml 0.1 mol/L的HCl溶液中,除去不需要的HoAcAc,用去离子水洗涤。

(3)在中子注量率为 $8.88 \times 10^{12}$  n/(cm<sup>2</sup>·s)的条件下,照射3 h,照射后的50 mg微球放射性活度为0.11~0.13 GBq。

(4)体外稳定性分析:把活化后的微球放在再生中性纤维渗透膜里,浸泡在人血清中,在37℃下存放在振荡器上,定时从血清中取出样品,测出<sup>166</sup>Ho的活度。当释放实验完成后,打开膜,用去离子水洗涤,测出膜上的放射性活度,进行膜校正和衰变校正后,画出<sup>166</sup>Ho的溶出积分曲线。实验结果表明,新鲜制备的微球(放置10~16 d),在240 h之后还可以保持(97.3±1.9)%的放射性,而放置时间较长的微球(28周)在初始就有一个爆发效应,大约4%的<sup>166</sup>Ho脱落下来,然后在120 h之后,<sup>166</sup>Ho迅速全面脱落。

(5)体内分布实验:把活化的样品悬浮于4.0 ml的去离子水中,滴加5滴吐温80,然后注入兔子的静脉中,在其后的144 h中,用γ相机检测其生物分布,从中分析出<sup>166</sup>Ho-PLLA微球的脱落量,144 h后仍有94.5%的放射性滞留在肝脏中。

(6)体内生物降解研究:为了估算微球的生物降解性,把活化的PLLA微球注入3只兔子,分别在1 h,26 d和56 d之后处死,取出肝脏,检查PLLA的生物降解情况。结果:在制备微球的过程中,聚乙烯醇(PVA)的浓度对制成的<sup>166</sup>Ho-PLLA微球影响很大。用1%和3%的PVA在初始都没有爆发效应,但是在放置312 h之后,用1%PVA制成的树脂就开始迅速降解,而用3%PVA制成的还没有出现降解。

Nijssen J F. et al.<sup>[7]</sup>采用同样的方法制备了PLLA微球,只是他们是在中子注量率为 $5 \times 10^{13}$  n/(cm<sup>2</sup>·s)的条件下,照射1 h,照射后的25 mg微球放射性活度为80 MBq。把<sup>166</sup>Ho标记的聚乳酸微球分别浸入磷酸盐缓冲液、血浆和肝组织匀浆中192 h(7个半衰期)后,<sup>166</sup>Ho在微球内仍可保持98%以上。

此外,Hafeli UO<sup>[13]</sup>等人在pH=5.7的条件下把<sup>90</sup>Y标记到PLLA微球上,体外实验表明:在37℃的人体血清中,28 d后仍有95%的放射性活度保留。Hafeli UO还与于俊峰合作做了<sup>188</sup>Re标记PLLA微球的工作<sup>[30]</sup>,但是效果不理想,体外实验表明:在37℃的小牛血清中,3 d后只有80%的放射性活度保留。

同时,还有用放射性核素标记清蛋白的研究,但是效果都不是很理想,主要是微球的降解不易控制,一旦降解,将会导致放射性核素流散到全身各处。

这种微球的新颖性在于其生物降解性,理想的情况当然是核素衰变基本完成后,骨架和微粒开始生物降解而不再堵塞肝脏。从密度、生物分布以及生物降解方面,这种微球还是比



较成功的,尤其是这种微球的生物降解性,但这种微球的抗辐射能力差,一旦在核素半衰期内出现突然降解,将导致放射性核素弥散到全身各处,对人体造成极大危害。

其他一些微球如外磁场导向的磁粒子放射性微球的研究也逐步发展起来, $^{131}\text{I}$ , $^{186}\text{Re}$ 和 $^{90}\text{Y}$ 等核素都已经得到应用。

#### 4 总结与展望

综上所述,可以看到,当前已经有多种采用不同核素标记不同材料的微球被制备出来并进行了临床治疗或动物试验,这些微球各有自己的优缺点。总的来说,理想的放射性栓塞治疗用微球应具有如表3所列性质。

表3 理想放射性核素标记微球的性质

- |                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 高机械强度,能在毛细血管中运送而不被分解             |
| 2. 高化学稳定性,放射性标记不易脱落,不被巨噬细胞吞噬,不被辐射分解 |
| 3. 颗粒均匀成球形                          |
| 4. 密度合适,容易配制均匀的悬浮液                  |
| 5. 标记核素能有效治疗肿瘤,能显像,半衰期适当            |
| 6. 生物相容性好,无毒,能够进入人体                 |
| 7. 核素衰变基本完成后,骨架和微粒开始生物降解而不再栓塞肝脏     |

目前,美国已经批准了 $^{90}\text{Y}$ 标记的玻璃基和树脂基微球临床应用于原发性和转移性肝癌的治疗。但是这些微球的缺点依然存在,制备出理想的放射性栓塞微球并使之能够广泛应用将是以后的研究重点。

可以预见,随着研究的日益深入,放射性核素微球的内照射栓塞技术有望成为肝癌综合治疗的最有效方法之一。体内放射性核素疗法将在未来治疗和控制肝癌及其他类型肿瘤中发挥重要的作用。如果能制备出合适的介入治疗用放射性微球,将为失去手术治疗机会的肝癌患者带来新的希望。

#### 参考文献

- 1 于俊峰,汪勇先. 放射性介入法治疗肝癌的新进展. 核技术[J],2002,25:980~984
- 2 Groupe DE, et al. A comparison of lipoid chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. N. Engl. J. Med.,1995, 332: 1256
- 3 Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES, Silverman NA. The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors[J]. Surgery, 1969, 66: 1067~1072
- 4 Yan AP, Lin G, Zhou HY, et al. An experimental study and clinical pilot trials on yttrium-90 glass microspheres through the hepatic artery for treatment of primary liver cancer [J]. Cancer, 1993, 72(11): 3210
- 5 Nijsen J F W. Advances in Nuclear Oncology: Microspheres for Internal Radionuclide Therapy of Liver Tumours. Current Medicinal Chemistry, 2002,9: 73~82
- 6 Mumper RJ, Ryo UY, Jay M. Neutron activated holmium-166-Poly (L-lactic acid) microspheres: A 108

- potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumours[J]. *J. Nucl. Med.* 1991, 32: 2139~2143
- 7 Nijssen JFW, Zonnenberg BA, Woittiez JRW, et al. Holmium-166 poly lactic acid microspheres applicable for intra-arterial radionuclide therapy of hepatic malignancies: effects of preparation and neutron activation techniques[J]. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1999, 26: 699~704
  - 8 Turner JH, Claringbold PG, Klemp PFB, et al. <sup>166</sup>Ho-microsphere liver radiotherapy: a preclinical SPECT dosimetry study in the pig[J]. *Nucl. Med. Comm.*, 1994, 15: 545~553
  - 9 Roger, Brown. <sup>166</sup>Ho-containing Glass for Internal Radiotherapy of Tumour[J]. *Nucl. Med. Biol.*, 1991, 18(7): 183~197
  - 10 Ehrhardt GJ, Day DE. Therapeutic use of <sup>90</sup>Y Microspheres[J]. *Nucl. Med. Biol.*, 1987, 14: 233~242
  - 11 Schubiger PA, Beer H-F, Geiger L, et al. <sup>90</sup>Y-resin particles-animal experiments on pigs with regard to the introduction of super selective embolization therapy[J]. *Nucl. Med. Biol.* 1991, 18: 305~311
  - 12 Burton MA, Gray BN, Klemp PF, et al. Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver[J]. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1989, 25: 1487~1491
  - 13 Häfeli UO, Sweeney SM, Beresford BA, et al. Magnetically directed poly(lactic acid) <sup>90</sup>Y-microspheres: Novel agents for targeted intracavitary radiotherapy[J]. *J. Biomed. Res.*, 1994, 28: 901~908
  - 14 Watanabe N, Oriuchi N, Endo K, et al. Yttrium-90-labeled human macroaggregated albumin for internal radiotherapy: combined use with DTPA[J]. *Nucl. Med. Biol.*, 1999, 26: 847~851
  - 15 Conzone SD, Häfeli UO, Day DE, Ehrhardt GJ. Preparation and properties of radioactive rhenium glass microspheres intended for in vivo radioembolization therapy [J]. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1998, 42: 617~625
  - 16 Wang SJ, Lin WY, Chen MN, et al. Intratumoral injection of rhenium-188 microspheres into an animal model of hepatoma[J]. *J. Nucl. Med.*, 1998, 39: 1752~1757
  - 17 Häfeli UO, German R, Pauer GJ, et al. Production of Rhenium-Powder with a jet mill and its incorporation in radioactive microspheres for the treatment of liver tumors. In Bryskin BD (Ed.). *Rhenium and Rhenium Alloys*. TMS (Minerals, Metals and Materials Society), Warrendale, PA, 1997, 469~477
  - 18 Häfeli UO, Roberts WK, Pauer GJ, et al. Preparation and stability of biodegradable radioactive rhenium microspheres (Re-186 and Re-188) for use in radiotherapy[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2001, 54: 869~879
  - 19 Wunderlich G, Pinkert J, Andreeff M, et al. Preparation and biodistribution of rhenium-188 labeled albumin microspheres B 20: a promising new agent for radiotherapy[J]. *Appl. Radiat. Isotopes*, 2000, 52: 63~68
  - 20 Kawashita M, Miyaji F, Kokubo T, et al. Surface structure and chemical durability of P<sup>+</sup>-implanted Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub> glass for radiotherapy of cancer[J]. *J. Non-Cryst. Solids*, 1999, 255: 140~148
  - 21 刘振世, 么崇正, 张玉庆. 一种体内用放射性核素磁性微球的制备方法[P]. 中国, 专利号: 200410009233
  - 22 U. S. Food and Drug Administration (FDA). TheraSphere<sup>®</sup>. Humanitarian Device Exemptions. Revised Dec 1999. Accessed Jun. 2006[OL]. Available at URL address: <http://www.fda.gov/cdrh/ode/H980006sum.html>.
  - 23 黄文岳, 钱达兴, 周蔡, 等. 辐射治疗玻璃微球的制备与应用[J], *玻璃与搪瓷*, 2002, 30: 2
  - 24 刘璐, 等. <sup>32</sup>P玻璃微球介入治疗肝细胞肝癌的临床初步应用[J]. *核技术*, 2000, 23: 316~322

- 25 Lau WY, Leung W1, Ho S, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres; a phase I and II study [J]. *Br. J. Cancer*, 1994, 70: 991~999
- 26 Lau WY, Ho S, Leung TWT, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of <sup>90</sup>Y microspheres [J]. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1998, 40: 583~592
- 27 U. S. Food and Drug Administration. Summary and Effectiveness Data, Radioactive Implant Spheres (Yttrium-90 microspheres) [OL]. March 2002. Accessed Jun. 2006. Available at URL address; <http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/p990065b.pdf>.
- 28 Y.-Ch. Lin, S.-Ch. Tsai, G.-U. Hung, et al. Direct injection of <sup>188</sup>Re-microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma Compared with traditional percutaneous ethanol injection; an animal study [J]. *Nuklearmedizin*. 2005, 3: 76~80
- 29 李昕, 韩建奎, 侯桂华. <sup>153</sup>Sm-树脂微球在荷人肝癌小鼠体内分布的研究. *山东大学学报*, 2003, 2: 19~21
- 30 Yu J, Hafeli UO, Xia J, Li S, Dong M, Yin D, Wang Y. Radiolabelling of poly(histidine) derivatized biodegradable microspheres with the <sup>188</sup>Re tricarbonyl complex [<sup>188</sup>Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. *Nucl. Med. Commun*, 2005, 26(5):453~458