

是通过基因突变而进化来^[17]。此外,乳酸菌的诸多未知功能基因都是单拷贝基因,并且其编码蛋白多与酶相关。

4 展 望

开展乳酸菌基因组学研究可拓宽对乳酸菌的认识,从更微观的角度认识乳酸菌及其功能基因。应用基因组学方法可将乳酸菌基因结构与其生理功能建立联系,从而促进其代谢组学、分泌蛋白和进化方向研究。对乳酸菌未知功能基因的研究可进一步拓宽乳酸菌的应用范围,对功能性食品开发将会有一个极大的推进。乳酸菌对机体产生的各种生态效应和生理作用的主要物质基础就是细菌蛋白,特别是分泌性蛋白。同其他细菌一样,乳酸菌在胁迫环境下包括高温或低温、极酸或极碱、高盐、氧化及各类营养限制等,通过诱导表达方式改变代谢类型与水平来适应环境。利用蛋白质化学方法可有效地分析获得乳酸菌的诱导蛋白,再结合基因组学与生物信息学方法开展蛋白功能研究,为进一步揭示乳酸菌的行为机制和生理作用提供新的认识。

参考文献

- [1] 杨洁彬,郭兴华. 乳酸菌生物学基础及应用[M]. 北京:中国轻工业出版社,1999.
- [2] Makerova K, Slesarev A, Wolf Y, et al. Comparative genome of lactic acid bacteria[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(42):15611-15616.
- [3] Cotter PD, Hill C, Ross RP. Bacteriocins: Developing innate immunity for food[J]. Natl Rev Microbiol, 2005, 3(10):777-788.
- [4] 凌代文,东秀珠. 乳酸菌的分类鉴定及实验方法[M]. 北京:中国轻工业出版社,1999:1-4,6-16,45-47.
- [5] Exander AL, Bolotin PW. The complete genome sequence of the lactic acid bacteria lactococcus lactis ssp. Lactis 1L1403[J]. Genome Res, 2001, 11(5):731-753.
- [6] Botina SG, Sukhodolets VV. Speciation in Bacteria: comparison of the 16S rRNA gene of closely related Enterococcus species[J]. Genetika, 2006, 42(3):325-330.
- [7] Wegmann U, ÓConnell-Motherway M, Zomer A, et al. Complete genome sequence of the prototype lactic acid bacterium Lactococcus lactis subsp. Cremoris MGB63[J]. J Bac-

- teriol, 2007, 189(8):3256-3270.
- [8] Dupont K, Janzen T, Vogensen FK, et al. Identification of lactococcus lactis genes required for bacteriophage adsorption[J]. Microbiology, 2004, 70(10):5818-5824.
- [9] Dabac N, LaPinte G. Identification and molecular characterization of the chromosomal exopolysaccharide biosynthesis gene cluster from Lactococcus lactis subsp [J]. Microbiology, 2005, 71(11):7414-7425.
- [10] Shi L. Manganese-dependent protein O-phosphatases in prokaryotes and their biological functions[J]. Front Biosci, 2004, 9(13):1382-1397.
- [11] Grangeasse C, Cozzzone AJ, Deutscher J, et al. Tyrosine phosphorylation: An emerging regulatory device of bacterial physiology[J]. Trends Biochem Sci, 2007, 32(2):86-94.
- [12] Mijakovic I, Petranovic D, Bottini N, et al. Proterin-tyrosine phosphorylation in Bacillus subtilis [J]. Microbiol Biotechnol, 2005, 9(3/4):189-197.
- [13] Mijakovic I, Poncet S, Boel G, et al. Transmembrane modulator-dependent bacterial tyrosine kinase actinrtes UDP-glucose dehydrogenases[J]. Embo, 2003, 22(18):4709-4718.
- [14] Gisele L, Daniele A, Christophe G, et al. Characterization and site-directed mutagenesis of Wzb, an O-phosphatase from Lactobacillus rhamnosus[J]. Biochemistry, 2008, 9(10):1-12.
- [15] Ju-Hoon L, Jamie S. Comparative Sequence analysis of plasmids from Lactobacillus clevelandi and Construction of a Shuttle cloning vector[J]. Appl Environ Microbiol, 2007, 73(14):4417-4424.
- [16] Bolotin A, Quinquins B. Complete sequence and comparative genome analysis of the dairy bacterium streptococcus thermophilus [J]. Biotechnology, 2004, 22(12):1554-1558.
- [17] Koonin EV. Orthologs, paralogs, evolutionary genomics [J]. Genetic, 2005, 39(30):9-38.

(收稿日期:2011-06-14)

放射性同位素在医学中的应用研究进展*

甘湘庆,谢 兵 综述,秦宗会[△]审校(长江师范学院化学化工学院,重庆涪陵 408100)

【关键词】 放射性同位素; 疾病诊断; 疾病治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 02. 046 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)02-0215-03

放射性同位素的应用已深入到生物医学、遗传工程、地球科学、材料科学等诸多领域,尤其在核医学诊断或治疗方面的应用最为活跃。放射性同位素诊断与治疗疾病是利用放射性同位素发射出核射线进行诊断与治疗。治疗上,射线作用于组织细胞并将其能量部分或全部交给组织,产生一系列电离辐射生物效应,通过辐射能的直接和间接作用,使机体生物活性大分子的结构和性质遭受损害,导致细胞繁殖能力丧失、代谢紊

乱失调、细胞衰老或死亡。

放射性同位素在医疗中的应用非常广泛,在疾病的诊断、治疗上起到越来越大的作用,已用于肺癌、骨转移瘤、不明原发灶肿瘤、皮肤疾病、脑内囊性肿瘤、转移性骨肿瘤、前列腺癌、皮肤毛细血管瘤、乳腺癌、鼻咽癌、亚急性甲状腺炎、胆管癌、大肠癌、卵巢癌、甲状腺癌、宫颈癌、肺癌、头颈部肿瘤、肺癌、食管癌、胃癌、肝癌等疾病的诊断与治疗,都起到良好的效果。本文

就部分放射线同位素的半衰期、衰变类型、衰变能量以及在医药中的应用进行综述,以备查阅。

1 不同放射性同位素在医学中的应用

1.1 氟^[18F] ¹⁸F 半衰期为 109.77 min,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 0.64 MeV。赵丽霞等^[1]用放射同位素 ¹⁸F,静脉注射 β -2-^[18F]-氟-2-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG) 5.55 MBq/kg 后进行 PET/CT 采集全身显像,有助于不明原发灶肿瘤患者寻找原发灶、及时调整疾病分期、改变治疗方案及改善患者预后。全身融合显像不仅提高了不明原发灶肿瘤患者原发灶的检出率,而且可以早期发现常规检查难以发现的局部和远处转移灶,有助于患者及时制订治疗方案。

1.2 碳^[11C] ¹¹C 半衰期 20 min,衰变类型为 β^+ ,衰变能量为 0.97 MeV。熊玲^[2]利用 ¹¹C 示踪,静脉注射 ¹¹C-胆碱,10 min 后,PET/CT 扫描检查,图像显示清楚,符合诊断要求和护理要点,可提高护理质量,保证图像质量,并确保检查结果的准确性。

1.3 ¹⁴C ¹⁴C 半衰期为 5 730 年,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 0.156 MeV。¹⁴C 的应用主要有:一是在考古学中测定生物死亡年代,即放射性测年法;二是以 ¹⁴C 标记化合物为示踪剂,探索化学和生命科学中的微观运动。胡晓华和黄杨华^[3]用 ¹⁴C 标记, ¹⁴C-尿素胶囊进入胃内时,如存在螺杆菌,其产生的尿素酶迅速催化 ¹⁴C-尿素水解生成 NH₃ 和 HCO₃,后者吸入血液经肺以 ¹⁴CO₂ 形式呼出,收集呼气标本并测量 ¹⁴CO₂,便可判断螺杆菌感染的存在。

1.4 磷^[32P] ³²P 由人工合成的放射性核素,半衰期 14.3 d,发射单纯的 β -射线,最大能量 1.7 MeV,主要用于治疗肿瘤和皮肤性疾病。³²P 的物质易黏附于肿瘤囊壁上,能杀死囊壁的上皮细胞或肿瘤细胞,并且其很少引起瘤周围正常脑组织的放射性损伤,是目前脑内囊性肿瘤内放疗最常选用的同位素^[4]。³²P 在皮肤疾病治疗中的应用已经有很长时间,特别在皮肤脉管性疾病、瘢痕疙瘩及病毒性皮肤病的治疗方面,取得了很好的效果。其中,敷贴治疗较注射治疗应用要广,不良反应要少,主要的不良反应是放射性皮炎,局部红斑、水疱、糜烂,经对症处理容易恢复,还有少数患者出现色素沉着、色素减退^[5]。

1.5 钙^[41Ca] ⁴¹Ca 半衰期为 1.03×10^5 年,衰变方式为轨道电子俘获(简称为 EC 衰变),衰变能量为 0.421 MeV,并伴随 3.3 keV 的 x 射线发射,放射性非常低,对生物的辐射损伤小。陆丽燕等^[6]撰文介绍了钙与人体的关系,钙的同位素性质,⁴¹Ca 作为示踪剂。其结论是从生理、辐射安全、经济等方面考虑,在钙的同位素中,⁴¹Ca 是最理想的生物医学示踪剂。

1.6 钴^[60Co] ⁶⁰Co 半衰期为 5.27 年,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 2.824 MeV。刘丽等^[7]采用 ⁶⁰Co 多野适形放射治疗系统(γ -刀)治疗 57 例(83 个病灶)胸、腹部实体瘤患者,总有效率为 92.6%。立体定向放射治疗使肿瘤局部受到准确照射,周围正常组织损伤小,有效率高,且延长了患者的生存期。

1.7 镓^[67Ga] ⁶⁷Ga 放射性核素半衰期 78 h,发射 93、184、296、393 keV 四种 γ 射线。⁶⁷Ga 放射性核素扫描显像是临床常用于淋巴瘤诊治过程中一种常用的检查方法,并在淋巴瘤的分期、疗效评估、预后判断方面显示了自己的优势。⁶⁷Ga 扫描显像在淋巴瘤治疗的疗效评估和预后判断方面的优势是 CT 和 MRI 不可替代的^[8]。

1.8 锶^[90Sr] ⁹⁰Sr 放射性核素半衰期为 28.78 年,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 0.546 MeV。刘学公等^[9]探讨了 ⁹⁰Sr- β

敷贴治疗儿童皮肤毛细血管瘤的疗效,结果显示该敷贴是适合于年龄较小的婴幼儿,治疗时无疼痛不适等感觉,操作简便,便于配合,易被家长及患儿接受。放射性核素敷贴治疗血管瘤花费少、不良反应小。

1.9 钇^[90Y] ⁹⁰Y 半衰期为 64 h,发射纯 β 射线,衰变能量为 0.93 MeV。张新伟等^[10]综述了 ⁹⁰Y 的物理特性、玻璃微球的制备、微球内的放射机制、动物实验及其临床治疗肝癌等情况;总结得 ⁹⁰Y 发射纯 β 射线,具有良好的物理特性及生物作用,玻璃微球内照射对肝癌治疗效果良好,能够明显提高患者的生存质量,延长生存期。随着玻璃微球材料学改进及临床应用中给药剂量、治疗效果的进一步研究,在治疗肝癌领域将会发挥越来越重要的作用。

1.10 钯^[103Pd] ¹⁰³Pd 半衰期为 16.9 d,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 0.546 MeV。张丽云等^[11]总结了 ¹⁰³Pd 的放射性粒子治疗原理及优势、特点、植入的基本原则、适应证和禁忌证及其临床应用(前列腺癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌等)。赵晓丹和何贵金^[12]研究了 ¹⁰³Pd 放射性支架可诱导人胆管癌裸鼠移植瘤中胆管癌细胞凋亡,放射性支架较普通支架在诱导细胞凋亡明显增多,提高肿瘤细胞对放疗的敏感性,也进一步为临床应用 ¹⁰³Pd 放射性支架治疗胆管癌提供了理论依据。

1.11 碘^[125I] ¹²⁵I 放射性核素半衰期为 60.1 d,放射出 γ 射线,衰变能量为 35.5 keV。周何强等^[13]探讨了手术切除结合放射性 ¹²⁵I 粒子组织间植入治疗头颈部肿瘤,24 例患者治疗后均无严重术后并发症,¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部癌疗效确切,尤其是为那些手术后或放疗复发患者提供了一种新的、可行的、安全和微创治疗手段。

1.12 ¹³¹I ¹³¹I 半衰期为 8.02 d,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 0.971 MeV。董潇等^[14]对 ¹³¹I 治疗卵巢癌进行了研究,结果 ¹³¹I-Herceptin 在体外对人卵巢癌细胞有明显的抑制作用,且 ¹³¹I-Herceptin 能选择性长时间浓聚于移植瘤部位。除直接影响 HER-2 蛋白的表达外,还能通过内照射实施细胞毒作用,并参与 p53 基因的调控,诱导肿瘤细胞凋亡。张王峰等^[15]研究了放射性 ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌时,辐射对患者白细胞的影响,治疗后 7 d 白细胞升高,其中粒细胞明显升高,淋巴细胞降低,单核细胞略降低;治疗后 3 个月白细胞包括粒细胞、淋巴细胞、单核细胞均接近正常。

1.13 铯^[137Cs] ¹³⁷Cs 半衰期为 30.17 年,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 1.17 MeV。¹³⁷Cs 是人工放射性同位素,在临床上,¹³⁷Cs 已经成为一种常用的放射源(中、低剂量率腔内治疗源),用作肿瘤以及一些恶性疾病的放射治疗。魏英耐等^[16]利用激光拉曼光谱研究 ¹³⁷Cs 辐照人食管癌细胞,经不同剂量 ¹³⁷Cs γ 射线,找到了照射人食管癌细胞的最佳剂量。

1.14 锝^[99Tc] ⁹⁹Tc 半衰期为 211.1 年,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 0.294 MeV。魏玲格等^[17]探讨了用 ⁹⁹Tc-phytate 皮下注射标记方法判断乳腺癌所在部位、大小、药物的注射位置以及患者年龄对淋巴显像图的精确获得的影响,结果标记方法简单易行、定位性能良好、特异性较高,是一种可靠的技术。徐华等^[18]采用静脉注射 ⁹⁹Tc-HL91 后 4 h,进行头颈部断层显像检测鼻咽癌瘤灶乏氧状态,能较好地聚集在鼻咽部恶性肿瘤组织中,保持稳定的滞留,利用 SPE/CT 探测乏氧较清晰,且标记方法成熟、简洁,有一定临床应用价值。

1.15 钐^[153Sm] ¹⁵³Sm 半衰期 46.3 h,发射 810、702、632 KeV 的 β -、103 KeV 的 γ 射线。孙东兵等^[19]采用 ¹⁵³Sm-EDTMP 静脉注射治疗多发性骨转移癌的临床观察和远期随访,结

果⁵³Sm-EDTMP 治疗骨转移癌有较好疗效,且不良反应小,毒性反应低,安全可靠,是一种比较理想的内放射治疗方法。

1.16 镥[¹⁷⁷Lu] ¹⁷⁷Lu 半衰期为 6.7 d,衰变类型为 β 衰变,衰变能量为 0.176 MeV。李洪玉等^[20]自制得的¹⁷⁷Lu-EDTMP 具有作为骨痛治疗药物的良好体内分布性质,药盒成形良好,用于¹⁷⁷Lu 标记,过程简单,标记率高,并且标记样品的稳定性好。

1.17 铼[¹⁸⁸Re] ¹⁸⁸Re 半衰期为 16.9 h,能发射最大能量 2.12MeV 的 β 射线。黄丽琼等^[21]讨论了¹⁸⁸Re 在肿瘤诊断和治疗领域的广泛应用,结论为¹⁸⁸Re 发生器的研制成功极大提高了¹⁸⁸Re 应用的方便和实用性,使得¹⁸⁸Re 标记放射性药物已被广泛用于治疗各肿瘤。相信随着研究的不断深入,¹⁸⁸Re 将为肿瘤核医学治疗来重大突破和进展。

1.18 铊[²⁰¹Tl] ²⁰¹Tl 半衰期 73 h,经电子俘获衰变释放 135 和 167 keV 的 γ 射线。谢文晖等^[22]采用多巴酚丁胺负荷-再分布²⁰¹Tl SPECT 心肌灌注显像法,探讨其评价冠状动脉心肌桥患者心肌缺血的临床意义,准确评价心肌桥导致心肌缺血的范围和程度,有助于筛选适合外科手术和支架置入术患者。

1.19 锔[²⁵²Cf] ²⁵²Cf 半衰期为 2.645 年,衰变类型为 β 衰变(自发分裂),衰变能量为 6.217 MeV。赵环宇等^[23]利用²⁵²Cf 中子腔内配合体外照射治疗宫颈癌,结果患者能够耐受,局部控制率较高,放疗并发症较低,具有一定的临床应用前景。

2 展 望

由于人们对放射性同位素认识的局限以及核医学发展的不平衡,同位素用途没有得到真正的认识和利用,尤其在基层医院的临床应用上。治疗时要求医护人员与患者家属或患者进行很好的沟通、宣教,签署知情同意书,以保证治疗效果。随着医疗技术的飞速发展和对放射性同位素认识的深入,核医学也会渗透到很多临床领域,多个专业相互联合促使诊断与治疗的革新,同时推动更多的同位素应用到临床医学与其他领域,为疾病的诊断与治疗提供更加安全、准确的保证。

参考文献

- [1] 赵丽霞,李林,赵祯,等.¹⁸F-FDG PET/CT 全身显像在不明确原发灶肿瘤中的诊断价值[J]. 四川大学学报:医学版,2010,41(3):545-547.
- [2] 熊玲.¹¹C-胆碱 PET/CT 检查 54 例的护理配合[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(2):378-379.
- [3] 胡晓华,黄杨华.¹⁴C-尿素呼气试验检测幽门螺杆菌的临床应用及影响因素[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(4):2838-2839.
- [4] 陈涛,田增民,杜亚楠.³²P 治疗脑内囊性肿瘤的研究进展[J]. 中国临床医学,2009,16(5):712-713.
- [5] 方木平,易海英,黄诚刚.³²P 在皮肤疾病中的应用进展及前景[J]. 中国美容医学,2010,19(6):940-942.
- [6] 陆丽燕,何明,王伟,等.⁴¹Ca-AMS——生物示踪的有力工具[J]. 生命科学,2010,22(2):197-201.
- [7] 刘丽,陈晓品,甘露.钴⁶⁰多野适形放射治疗胸腹部实体

- 瘤的临床疗效研究[J]. 中国全科医学,2010,13(3B):849-851.
- [8] 张丽,王荣福.镓⁶⁷Ga 在淋巴瘤诊断和治疗监测中的应用[J]. 中国肿瘤影像学,2009,2(3):108-110.
- [9] 刘学公,程义壮,洪波,等.⁹⁰Sr-β 敷贴治疗儿童皮肤毛细血管瘤[J]. 安徽医学,2009,30(7):720-722.
- [10] 张新伟,冯耀良.钇内照射治疗肝癌的研究进展[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2009,7(6):70-73.
- [11] 张丽云,王忠敏,陈克敏,等.¹⁰³Pd 粒子组织间植入治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 介入放射学杂志,2009,18(10):789-792.
- [12] 赵晓丹,何贵金.¹⁰³钷放射性支架诱导人胆管癌细胞凋亡及对 Fas 基因表达的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志,2010,17(3):224-228.
- [13] 周何强,罗文政,徐华.放射性¹²⁵I 粒子术中植入治疗头颈部肿瘤近期疗效分析[J]. 口腔医学研究,2010,26(3):430-431.
- [14] 董潇,胡建铭,石怡珍,等.¹³¹I 标记曲妥单抗对高表达 HER-2/neu 人卵巢癌的体内外实验研究[J]. 肿瘤,2010,30(5):363-369.
- [15] 张王峰,袁梦晖,蒋仁晶,等.放射性¹³¹碘治疗对甲状腺癌患者白细胞的影响[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(5):877-880.
- [16] 魏英耐,刘保良,柳璐,等.利用激光拉曼光谱研究¹³⁷Csγ 射线照射人食管癌细胞的最佳剂量[J]. 郑州铁路职业技术学院学报,2009,21(3):38-40.
- [17] 魏玲格,百瀚充浩,角谷真澄.⁹⁹Tc^m-phytate 乳腺癌前哨淋巴结显像影响因素的研究[J]. 中国临床医学影像杂志,2010,21(6):385-387.
- [18] 徐华,涂凤兰,万燕,等.⁹⁹Tc^m-HL91 乏氧显像检测鼻咽癌癌灶乏氧状态的临床研究[J]. 南昌大学学报:医学版,2010,50(2):63-64.
- [19] 孙东兵,孙凤英,邵明华.放射性核素¹⁵³Sm-EDTMP 治疗多发性骨转移癌的临床观察[J]. 中国医药指南,2010,8(11):72-73.
- [20] 李洪玉,梁积新,向学琴,等.¹⁷⁷Lu-EDTMP 的药盒法制备、大鼠体内生物分布及显像[J]. 同位素,2010,23(2):65-70.
- [21] 黄丽琼,饶国辉.¹⁸⁸Re 标记放射性药物在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国热带医学,2009,9(9):1919-1920.
- [22] 谢文晖,蔡小佳,雷贝,等.²⁰¹Tl 心肌灌注显像评价心肌桥患者心肌缺血[J]. 中国临床医学影像杂志,2009,20(12):923-925.
- [23] 赵环宇,王科明,徐慧,等.²⁵²锔中子腔内照射治疗宫颈癌 62 例[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(5):995-997.

(收稿日期:2011-05-18)