

# $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 的药盒法制备、 大鼠体内生物分布及显像

李洪玉<sup>1</sup>, 梁积新<sup>1</sup>, 向学琴<sup>1</sup>, 邓新荣<sup>1</sup>, 郑德强<sup>1</sup>, 罗洪义<sup>1</sup>,  
陈 阳<sup>2</sup>, 刘海春<sup>2</sup>, 鲁 佳<sup>1</sup>, 罗志福<sup>1</sup>

(1. 中国原子能科学研究院 同位素研究所, 北京 102413; 2. 中国核工业北京 401 医院, 北京 102413)

**摘要:** 通过反应堆辐照  $\text{Lu}_2\text{O}_3$ , 再经化学处理制得  $^{177}\text{LuCl}_3$  溶液; 制备了不同配比的含钙 EDTMP 药盒, 并对其进行了  $^{177}\text{Lu}$  标记; 完成了  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 在大鼠体内的生物分布及显像实验。标记实验结果表明, 制得的  $^{177}\text{Lu}$  标记自制 EDTMP 药盒可获得 95% 以上的标记率, 且标记溶液的稳定性较好, 在室温下放置一周后, 放化纯度 > 95%。生物分布及显像实验结果显示, 药盒法制备的  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 骨摄取高且滞留时间长, 在注药 1 h 后骨的放射性摄取率 > 3%ID · g<sup>-1</sup>, 而在注药 11 d 后仍保持在 2%ID · g<sup>-1</sup> 以上, 注药后 13 d, 显像图片中全身骨骼仍可清晰显示; 主要经肾清除, 血液清除快, 注药 3 h 后, 在血液及肌肉中的摄取率已接近本底水平; 显像结果显示, 除膀胱外其它主要器官及软组织中均未见明显的放射性浓集, 体现出其作为骨痛治疗药物的良好体内分布特性。

**关键词:**  $^{177}\text{Lu}$ ; EDTMP 药盒; 生物分布; 显像

中图分类号: R817.9 文献标志码: A 文章编号: 1000-7512(2010)02-0065-06

## Biodistribution and Imaging Study on $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP Prepared by Kit Method

LI Hong-yu<sup>1</sup>, LIANG Ji-xin<sup>1</sup>, XIANG Xue-qin<sup>1</sup>, DENG Xin-rong<sup>1</sup>, ZHENG De-qiang<sup>1</sup>,  
LUO Hong-yi<sup>1</sup>, CHEN Yang<sup>2</sup>, LIU Hai-chun<sup>2</sup>, LU Jia<sup>1</sup>, LUO Zhi-fu<sup>1</sup>

(1. *Department of Isotope, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China;*

2. *China Nuclear Industry Beijing 401 Hospital, Beijing 102413, China*)

**Abstract:**  $^{177}\text{Lu}$  was produced by thermal neutron bombardment on natural  $\text{Lu}_2\text{O}_3$  target in the research reactor and obtained as  $^{177}\text{LuCl}_3$  solution after corresponding chemical process. EDTMP kits containing Ca with different formulations were prepared, and  $^{177}\text{Lu}$  labelling of these kits was evaluated under different conditions such as pH, reaction time, reaction volume and the molar ratio of Lu to EDTMP. The biodistribution and imaging experiments were performed in normal male SD rats. The results of labelling indicated that the labelling

yields could be obtained over 95%, and the stability of the reaction solution was also satisfactory. The results of biodistribution and imaging demonstrated that  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP showed significant uptake and strong retention in bones and it was excreted mainly via urinary system and cleared very rapidly from blood and soft tissues. The images showed no noticeable accumulation of  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP in main organs and soft tissues except in bladder.  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP prepared by kit method exhibited desired in vivo distribution properties as a potential therapeutic radiopharmaceutical for bone pain palliation.

**Key words:**  $^{177}\text{Lu}$ ; EDTMP kit; biodistribution; imaging

骨转移是恶性肿瘤十分常见的并发症,顽固性的骨痛是骨转移癌在临床上的共同症状,严重影响肿瘤患者的生活质量和预后。利用具有骨靶向性的放射性药物缓解骨转移癌疼痛,是近年来治疗核医学发展最快的领域之一<sup>[1]</sup>。

EDTMP(乙二胺四甲撑膦酸)可与多种放射性核素形成稳定的亲骨性配合物<sup>[2]</sup>。目前,临床上用于缓解骨痛应用成熟并行之有效的放射性药物主要是 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP<sup>[3]</sup>和 $^{89}\text{SrCl}_2$ 。尽管它们在临床上已取得很好的效果,但其应用仍存在一些不利因素。 $^{153}\text{Sm}$ 的主要缺点是其半衰期较短(47 h),在生产和供应时,为弥补衰变带来的损失,要操作大量的放射性,而且往往需对患者进行重复给药;而 $^{89}\text{Sr}$ 的反应截面很低,生产量很小,价格较为昂贵。

$^{177}\text{Lu}$ 是近年来非常受关注的一个治疗用放射性核素<sup>[4]</sup>,其物理半衰期为 6.7 d,较长的半衰期为其生产、产品的质控和远程供货提供了方便;发射能量为 176(12.2%)、384(9.1%)和 497(78.6%)keV 的  $\beta$  粒子,其粒子能量、组织射程、交叉杀伤效应比 $^{90}\text{Y}$ 和 $^{188}\text{Re}$ 低,与目前应用最广泛的治疗用核素 $^{131}\text{I}$ 相当; $^{177}\text{Lu}$ 还可发射能量为 113(6.4%)、208(11.0%)keV 的  $\gamma$  射线,可以利用这一特点进行显像; $^{177}\text{Lu}$ 的另一个重要优点是它可通过 $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ 核反应在反应堆运行过程中生产,并且 $^{176}\text{Lu}$ 具有较高的热中子截面( $\sigma_{th}=2\ 090\text{ b}$ ),因此,反应堆制备 $^{177}\text{Lu}$ 具有产率高、比活度高的优点。已有研究<sup>[5-6]</sup>表明, $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 是放射性核素治疗的有效形式,可用于缓解骨转移癌引起的骨痛,本研究小组对此也已进行了一些前期研究工作<sup>[7]</sup>,研究了 $^{177}\text{Lu}$ 对 EDTMP 和 DOTMP 的标记及标记物在小鼠体内的生物分布,结果表明两者都具有良好的骨靶向性。

实现放射性药物的药盒法制备可以很大程度上简化标记过程,有利于药物的批量稳定化生

产。国外早已开展 EDTMP 的药盒化研究<sup>[8]</sup>;近年来,国际原子能机构(IAEA)的 CRP 项目开展了 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 的研究,也主要采用药盒化的制备方法<sup>[9]</sup>。陶氏化学公司在其研制的 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 产品中加入了钙<sup>[10]</sup>用于防止过量的 EDTMP 进入血液后络合血液中的钙和其他二价、三价金属离子。

为进一步研究 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 的性能并使其尽快药盒法,本工作拟对加入一定量钙的 EDTMP 药盒的配方进行优化,采用药盒法制备 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP,并观察标记物在大鼠体内的生物分布及显像,探讨 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 作为骨痛治疗药物的体内分布特性。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与材料

Genesis2000 冻干机:美国 VirTis 公司产品;Mini-Scan 放射性薄层扫描仪:美国 BioScan 公司产品;BS124S 电子天平:德国 Sartorius 公司产品;N2-522 E. CAM 双探头 SPECT:德国西门子公司产品;FH463A 自动定标器, FT-603 型闪烁探头:北京核仪器厂产品;CRC15R 放射性活度计,美国 Capintec 公司产品。

天然丰度的  $\text{Lu}_2\text{O}_3$ :光谱纯(纯度99.99%),美国 Alfa Aesar 公司产品;EDTMP:美国 Alfa Aesar 公司产品;Whatman 3MM 层析纸:英国 Whatman 公司产品;其他试剂均为国产分析纯试剂,实验用水均为二次去离子水。

### 1.2 实验动物

SD 大鼠:雄性,30 只,体重  $200 \pm 20\text{ g}$ ,清洁级,中国医学科学院实验动物研究所提供。

## 2 实验方法

### 2.1 $^{177}\text{Lu}$ 的制备

以天然丰度的光谱纯  $\text{Lu}_2\text{O}_3$ (纯度99.99%)为靶材料,在反应堆内辐照。其发生的核反应

为<sup>176</sup>Lu( $n, \gamma$ )<sup>177</sup>Lu。

称取适量 Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 置于干净的石英瓶( $\varphi$  5 mm×20 mm)中,外包铝箔,置于铝制外照射筒内,用氩弧焊密封焊接,沸水浴检漏,合格后入堆照射。堆照条件:反应堆中子注量率为(2~4)×10<sup>13</sup>/(cm<sup>2</sup>·s<sup>-1</sup>),均在同一位置进行辐照,辐照时间约 10 d。

辐照后得到<sup>177</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 样品,测量其放射性活度。将<sup>177</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 样品倒入 25 mL 圆底烧瓶,加入 2.0 mL 6.0 mol/L HCl 和 1.0 mL 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 混合液溶解,然后缓慢加热蒸干,冷却后得到的固体残留物用 1.0 mL 0.2 mol/L HCl 溶液溶解,得到<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> 溶液,将溶液转移至 10 mL 真空瓶中,再次测量样品的放射性活度,并计算回收率。

## 2.2 EDTMP 药盒的冻干实验

根据前期工作<sup>[7]</sup>和相关报道<sup>[9-10]</sup>,构成 EDTMP 冻干药盒的关键元素为 pH 和 Ca<sup>2+</sup>与 EDTMP 的摩尔比( $n(\text{Ca}^{2+}) : n(\text{EDTMP})$ )。pH 为影响标记的主要因素,反应溶液 pH 在 7.5~8.5 时标记率较高;此外,IAEA 的研究工作主要围绕 Ca<sup>2+</sup>与 EDTMP 摩尔比为 1.32 的药盒进行<sup>[9]</sup>,而陶氏化学公司<sup>153</sup>Sm-EDTMP 产品中 Ca<sup>2+</sup>与 EDTMP 的摩尔比则为 0.93<sup>[10]</sup>。因此,选择了 3 种不同的 Ca<sup>2+</sup>与 EDTMP 摩尔比,分别为 0.93、1.00、1.32;而对每种 Ca<sup>2+</sup>与 EDTMP 摩尔比又设计了 3 种 pH,分别为 7.5、8.0、8.5。共进行了 9 种配方 EDTMP 药盒的冻干,以期从中寻找到更有利于制备及标记的药盒配方。这 9 种配方列于表 1。

表 1 EDTMP 冻干药盒的 9 种配方

配方编号	EDTMP 用量/mg	Ca(OH) <sub>2</sub> 用量/mg	$n(\text{Ca}^{2+}) : n(\text{EDTMP})$	pH
1	35.0	5.94	1.00	7.55
2	33.6	7.55	1.32	7.60
3	33.6	5.29	0.93	7.66
4	33.6	5.70	1.00	8.04
5	33.6	5.29	0.93	8.02
6	33.6	7.55	1.32	8.06
7	33.6	5.29	0.93	8.57
8	33.6	5.70	1.00	8.60
9	33.6	7.55	1.32	8.61

药盒的具体制备过程以配方 8 为例描述如下:向 Ca(OH)<sub>2</sub>(57.0 mg, 0.77 mmol) 和 EDTMP(336 mg, 0.77 mmol) 中加入 6 mL 注射用水,振荡使其溶解,用 1 mol/L NaOH 溶液调 pH 至 8.6,补加注射用水至总体积为 10 mL,经 0.2  $\mu\text{m}$  滤膜过滤,以 1 mL/瓶的量分装入 10 mL 抗生素瓶中;将样品瓶送入冻干机中,低温冷冻干燥约 25 h,再经二级干燥 15 h,待真空度小于 0.665 Pa 时,压盖并出机。

## 2.3 <sup>177</sup>Lu 对药盒的标记

2.1 节制备的<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> 溶液为酸性,为避免对反应溶液的 pH 造成较大影响,标记前用 1 mol/L NaOH 调节<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> 溶液的 pH 为 3~4。将<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> 溶液以一定比例加入到 EDTMP 冻干药盒中,反应体积不超过 2 mL,室温反应 1 h。

用纸层析法测定标记率。以新华 1 号或 Whatman 3MM 纸为支持体,以 V(甲醇):V(水):V(氨水)—50:50:2 为展开体系。平行测量 2 次。

## 2.4 <sup>177</sup>Lu-EDTMP 在正常大鼠体内的生物分布

取 EDTMP 冻干药盒一支(配方 8:内含 EDTMP 33.6 mg, Ca(OH)<sub>2</sub> 5.7 mg, pH 8.6),用 0.4 mL 水溶解,加入 0.6 mL <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> 溶液(82.14 MBq),室温下反应 1 h。制备的<sup>177</sup>Lu-EDTMP 用水稀释成放射性浓度为 9.25 GBq/L 的溶液,用于大鼠生物分布实验。

每只 SD 大鼠尾静脉注射 0.2 mL(约 1.85 MBq)<sup>177</sup>Lu-EDTMP,并于注射后 1、3 h,1、2、4、6、11 d 处死,取不同脏器称重并测量放射性计数,计算各脏器的放射性摄取率(%ID·g<sup>-1</sup>)。

## 2.5 正常大鼠显像实验

SD大鼠每只尾静脉注射0.2 mL(约11.1 MBq)<sup>177</sup>Lu-EDTMP,分别在注射后1 h、13 d进行显像,显像前10 min,腹腔注射0.8 mL 10%水合氯醛溶液对大鼠进行麻醉。

显像时,<sup>177</sup>Lu能窗采用113 keV,显像数据在计算机系统128×128矩阵中进行记录与分析。放大1倍,每只采集计数50 000。

## 3 结果与讨论

### 3.1 <sup>177</sup>Lu及EDTMP冻干药盒的制备

反应堆辐照产率:每毫克Lu可得到3.36~5.89 GBq <sup>177</sup>Lu。<sup>177</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>样品化学处理的回收率约为60%。回收率较低的原因主要是辐照的靶件质量较小,一般为2~5 mg,且会附着在石英瓶上而不易被溶解在溶液中。

在药盒制备过程中发现,随着Ca(OH)<sub>2</sub>投入量的增加,其完全溶解的难度相应增加,溶液配制期间需要不间断搅拌。

经约40 h冻干后,所得冻干品外观良好,为白色片状,所有配方制成的冻干品用0.5 mL水复溶,都能得到澄清的溶液。

### 3.2 <sup>177</sup>Lu对药盒的标记

<sup>177</sup>Lu对药盒的标记结果列于表2。用纸色谱法分析标记液,<sup>177</sup>Lu-EDTMP的R<sub>f</sub>为0.7~1.0;游离<sup>177</sup>Lu<sup>3+</sup>的R<sub>f</sub>为0.0~0.1。所有配方的药盒在反应体积为0.7~1.5 mL、反应时间为1 h的条件下,标记后放化纯度均>95%。所有标记样品在室温下放置一周(相当于<sup>177</sup>Lu的一个半衰期)后,放化纯度未见明显下降,均>95%。

由表2可以看出,反应溶液的pH>8(药盒pH为8.5)时可得到更高的放化纯度;n(<sup>177</sup>Lu):n(EDTMP)增加,放化纯度略有下降;而n(<sup>177</sup>Lu):n(EDTMP)减小,反应达到平衡的时间相应延长,n(<sup>177</sup>Lu):n(EDTMP)=1:200时,反应时间为1 h时,放化纯度才可>95%。

表2 EDTMP药盒的标记实验结果

配方编号	n( <sup>177</sup> Lu):n(EDTMP)	反应体积/mL	反应溶液 pH	放化纯度/%	
				30 min	1 h
1	1:80	1.0	7.0~7.5	98.7	99.0
2	1:80	1.0	7.0~7.5	98.8	98.8
3	1:80	1.0	7.0~7.5	99.5	99.4
4	1:80	1.0	7.5~8.0	99.2	99.4
5	1:80	1.0	7.5~8.0	99.6	99.6
6	1:80	1.0	7.5~8.0	97.8	98.5
7	1:80	1.0	8.0~8.5	99.1	99.5
8	1:80	1.0	8.0~8.5	99.6	99.6
9	1:80	1.0	8.0~8.5	99.3	99.2
1	1:35	1.5	7.0	95.6	97.9
2	1:45	1.3	7.0~7.5	98.1	97.7
3	1:50	1.2	7.0~7.5	98.1	99.7
4	1:50	1.2	7.0~7.5	99.1	98.3
5	1:50	1.2	7.0~7.5	98.9	99.2
6	1:50	1.2	7.0~7.5	96.6	96.8
7	1:50	1.2	8.0	99.1	99.6
8	1:50	1.2	8.0	99.3	99.4
9	1:50	1.2	8.0	98.3	98.6
1	1:200	0.7	7.0~7.5	92.7	99.8
2	1:200	0.7	7.0~7.5	93.0	99.3
3	1:200	0.7	7.0~7.5	65.4 <sup>1)</sup>	97.7

注:1)点样时,反应时间为25 min

等条件下,  $n(^{177}\text{Lu}) : n(\text{EDTMP}) = 1.32$  配方的放化纯度略低于其为 0.93 和 1.00 时的放化纯度;而且在药盒制备过程中,  $n(^{177}\text{Lu}) : n(\text{EDTMP}) = 1.32$  的配方,其完全溶解较为困难;因此,选择  $n(^{177}\text{Lu}) : n(\text{EDTMP}) = 1$  的配方,在发挥 Ca 对过量 EDTMP 的补偿作用的同时,还可得到较高的放化纯度。pH 为 8.5 的配方(相应反应溶液的 pH 为 8.0~8.5)可得到更高的放化纯度。综合考虑几种因素,选择配方 8 的药盒( $n(^{177}\text{Lu}) : n(\text{EDTMP}) = 1.00$ , pH 为 8.5)作为最优配方。

### 3.3 生物分布及显像

<sup>177</sup>Lu-EDTMP 在正常大鼠体内的生物分布列于表 3。由表 3 数据可以看出,<sup>177</sup>Lu-EDTMP 表现出良好的生物分布特性,在注药 1 h 后骨的放射性摄取率  $> 3\% \text{ID/g}$ ,而且在注药 11 d 后仍保持在 2% 以上,说明其骨摄取显著并且在骨中的滞留时间长;注药 1 h 至 2 d 后,肾的放射性

摄取率一直维持在 0.2% ID/g 左右,相对其他器官的摄取处于较高水平,说明药物主要经肾清除;注药 3 h 后,血液及肌肉中的摄取率已接近本底水平,骨与血和骨与肌肉的放射性摄取比(T/NT)均大于 200,而且在其它主要器官中无显著摄取,说明其在血液及其它器官和软组织中的清除较快。

注射<sup>177</sup>Lu-EDTMP 1 h 和 13 d(相当于<sup>177</sup>Lu的两个半衰期)后,正常大鼠的显像结果示于图 1。由图 1 可以看出,注药后 1 h 膀胱有明显的放射性浓集,说明其主要经泌尿系统排泄;在其他主要器官及软组织中均未见明显浓集,说明其在体内的清除速度较快;在骨骼尤其是关节处的摄取非常显著,注药后 13 d,全身骨骼仍清晰可见,而身体其它组织及器官中都已看不到放射性摄取,体现出<sup>177</sup>Lu-EDTMP 作为骨痛治疗药物良好的体内分布及药代动力学性质。

表 3 <sup>177</sup>Lu-EDTMP 在正常大鼠体内的生物分布( $\bar{x} \pm s$ )

器官	注射后不同时间的放射性摄取率/(%ID · g <sup>-1</sup> )		
	1 h <sup>1)</sup>	3 h <sup>1)</sup>	1 d <sup>2)</sup>
心	0.041 ± 0.005	0.013 ± 0.001	0.007 ± 0.001
肝	0.302 ± 0.051	0.029 ± 0.002	0.037 ± 0.002
脾	0.610 ± 0.121	0.048 ± 0.006	0.028 ± 0.001
肺	0.061 ± 0.007	0.024 ± 0.007	0.026 ± 0.005
肾	0.278 ± 0.051	0.169 ± 0.009	0.186 ± 0.037
胃	0.047 ± 0.008	0.035 ± 0.007	0.066 ± 0.024
小肠	0.033 ± 0.002	0.017 ± 0.007	0.012 ± 0.002
肌肉	0.054 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.004 ± 0.001
股骨	3.119 ± 0.120	3.178 ± 0.587	3.531 ± 0.263
头盖骨	3.801 ± 0.483	3.789 ± 0.275	2.231 ± 0.340
血	0.026 ± 0.007	0.009 ± 0.008	0.001 ± 0.000

器官	注射后不同时间的放射性摄取率/(%ID · g <sup>-1</sup> )			
	2 d <sup>1)</sup>	4 d <sup>1)</sup>	6 d <sup>2)</sup>	11 d <sup>1)</sup>
心	0.005 ± 0.002	0.007 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.004 ± 0.001
肝	0.038 ± 0.001	0.030 ± 0.005	0.019 ± 0.001	0.019 ± 0.005
脾	0.034 ± 0.002	0.045 ± 0.013	0.033 ± 0.012	0.040 ± 0.022
肺	0.026 ± 0.005	0.009 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.003
肾	0.207 ± 0.050	0.080 ± 0.019	0.056 ± 0.011	0.023 ± 0.002
胃	0.269 ± 0.119	0.013 ± 0.002	0.014 ± 0.004	0.009 ± 0.003
小肠	0.016 ± 0.009	0.014 ± 0.002	0.010 ± 0.002	0.011 ± 0.003
肌肉	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001
股骨	3.505 ± 0.106	3.719 ± 0.247	3.860 ± 0.159	2.975 ± 0.031
头盖骨	2.167 ± 0.143	2.377 ± 0.306	2.007 ± 0.360	2.027 ± 0.165
血	0.001 ± 0.001	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.000	0.003 ± 0.001

注:1)n=3;2)n=4

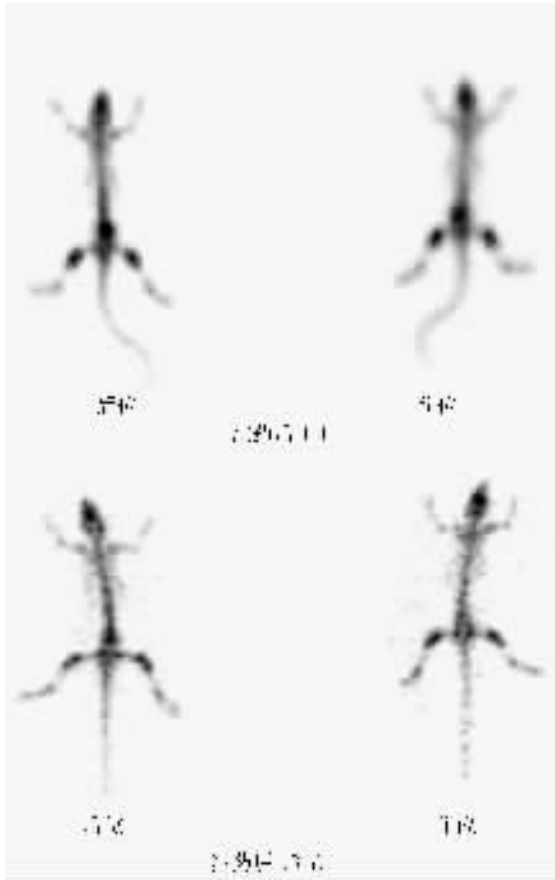


图 1  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 的显像结果

目前,对 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 和临床药物 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 的对比研究进行的还较少,因采用动物种类、实验条件等的不同,导致有些研究结果不具有可比性。在下一步工作中,将对 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 和 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 在正常动物体内和骨转移癌模型动物体内的行为进行相应的对比研究。

#### 4 结 论

反应堆堆照天然丰度靶材  $\text{Lu}_2\text{O}_3$  制备的 $^{177}\text{Lu}$ 可用于制备 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP,并得到了满意的结果。自制的 EDTMP 药盒成形良好,用于 $^{177}\text{Lu}$ 标记,过程简单,标记率高,并且标记样品的稳定性好。大鼠体内分布及显像结果表明,通过药盒法制备的 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 主要通过泌尿系统排泄,体内清除速度较快,在动物的主要器官及软组织中未见明显浓集,在骨中的摄取高并且滞留性强。因此, $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 的药盒法制备是一种切实可行的方法,有利于实现该药物的批量化稳定生产,制得的 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 具有作为骨痛治疗药物的良好体内分布性质。

致谢:感谢李贵群、张姝荣、胡连生和李春杰等同志给予本工作的支持与帮助。

#### 参考文献:

- [1] Wu JS, Monk G, Clark T, et al. Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: A quality assurance study[J]. *Clin Oncol*, 2006, 18(7): 539-544.
- [2] Sola GAR, Arguelles MG, Bottazzini DL, et al. Lutetium-177-EDTMP for bone pain palliation. Preparation, biodistribution and pre-clinical studies[J]. *Radiochim Acta*, 2000, 88(3-4): 157-161.
- [3] Maini CL, Bergomi S, Romano L, et al.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(1): 171-178.
- [4] Dvorakova Z, Henkelmann R, Lin X, et al. Production of  $^{177}\text{Lu}$  at the new research reactor FRM-II: Irradiation yield of  $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ [J]. *Appl Radiat Isot*, 2008, 66(2): 147-151.
- [5] Chakraborty S, Das T, Banerjee S, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP: a viable bone pain palliative in skeletal metastasis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2008, 23(2): 202-213.
- [6] Ando A, Ando I, Tonami N, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP: a potential therapeutic bone agent[J]. *Nucl Med Commun*, 1998, 19(6): 587-591.
- [7] 邓新荣,李洪玉,叶肇云,等.  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP 和  $^{177}\text{Lu}$ -DOTMP 的制备及其生物分布[J]. *同位素*, 2009, 22(2): 71-75.
- [8] Garnuszek P, Pawlak D, Licinska I, et al. Evaluation of a freeze-dried kit for EDTMP-based bone-seeking radiopharmaceuticals [J]. *Appl Radiat Isot*, 2003, 58(4): 481-488.
- [9] International Atomic Energy Agency. Development of Therapeutic Radiopharmaceuticals Based on  $^{177}\text{Lu}$  for Radionuclide Therapy: CRP-14054 [C]// 2nd Research Coordination Meeting. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2008.
- [10] CYTOGEN Corporation. QUADRAMET4 (Samarium Sm 153 Lexidronam) injection, suspension [EB/OL] (2006-06-20). <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?id=622&.type=display>.