

迈入新世纪的硼中子俘获疗法(BNCT)

周永茂

(中国核工业集团中原对外工程有限公司,北京 100191)

[摘要] 扼要叙述进入 21 世纪之际,硼中子俘获疗法(boron neutron capture therapy, BNCT)在国际范围内的一些显著进展,包括 BNCT 的临床定位、肿瘤复发的探索、硼浓度的定量探测、靶向掺硼药物的开发以及我国医院中子照射器的问世。这些 BNCT 长期开发中的瓶颈趋于缓解,预示了 BNCT 个性化与例行化的前景更为清晰。

[关键词] 中子俘获疗法;临床试治;肿瘤复发;硼浓度探测;靶向药物;医院中子照射器

[中图分类号] R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2012)08-0004-10

1 前言

科研成为生产力,既需遵循其转化的客观规律,又受社会条件的影响,难以人为设定期限。与一些近代科研领域中的新技术如计算机技术、生物科学技术、电信技术等相比,医学科学中的癌症治疗技术发展相对缓慢。公元前 130—200 年 Galen 已定名那种形为螃蟹腿的浸润性疾患为“癌”,直至 20 世纪,治愈癌症才在发达国家中成为一种实际的期盼,但现行疗法对脑胶质瘤等恶性肿瘤仍束手无策。1936 年 G. Locher 提出了鼓舞人心的中子俘获疗法(neutron capture therapy, NCT)原理。这种二元靶向治癌新技术促使 W. Sweet 等神经外科医师在 1951 年实践了人类首例硼中子俘获疗法(boron neutron capture therapy, BNCT)对脑胶质瘤的临床试治。斗转星移,NCT 原理创立已 70 多年,首例临床试治距今也已 60 多年。BNCT 既是一个陈年的综合学科,又是一门悠久的高技术,但迄今仍处于临床试治阶段,未能实施“例行”治疗,即挂号一看病,未免令人焦虑与气馁。原由何在?简言之,从内部规律而论,这门技术确实尚未完全发育成熟:

其一,临床病例数。BNCT 临床 60 多年来全球

试治各种癌症病例共约计千人,年均 16.7 人。而外科手术医治肿瘤,中国西京医院近年统计年均万例。精确放疗治疗乳腺癌,以中国肿瘤医院乳腺中心为例,年超 4 000 例。医院内可自备放疗机与手术台,但迄今没有一家医院具备 BNCT 的中子源。医师、护士跋涉千里护送病人到核研中心核反应堆的专用孔道,才能实施 BNCT 照射。中子源问题可能是影响病例数的首要问题。

其二,掺硼药物的性能。BNCT 要求药物靶向肿瘤,并能运输足量的硼进入肿瘤。靶向的指标就是药物在肿瘤中与正常组织或血液中的浓度比值,即 T/N 或 $T/B \gg 3$ (T 代表药物在肿瘤中的浓度; N 代表药物在正常组织中的浓度; B 代表药物在血液中的浓度),但现行药物在肿瘤中与正常组织或血液中的浓度比值都 < 2.4 。进入每克肿瘤的 ^{10}B 量平均要求为 $20 \sim 30 \mu\text{g}$,现用药物一般还远达不到此水平,而且在肿瘤中分布不均。

其三,体内硼浓度测量。BNCT 临床处方剂量,主要根据治疗目标区的中子照射注量与该区的硼浓度加以确定。中子注量的估计已发展到 $\pm 20\%$ 以内,而其硼浓度的测量,一般无法实时取样测量。只能抽取当时的血样,通过原子光谱仪等化学分析得

[收稿日期] 2012-06-10

[作者简介] 周永茂(1931—),男,浙江宁波市人,中国工程院院士,高级工程师,主要从事核反应堆工程的设计、研究和建设工作;

E-mail:zhouyongmao@czec.com.cn

到血硼浓度值,然后倒推相应肿瘤中的硼浓度。一般治疗计划计算中取用3,即 $T/B = 3$ 。这种间接推测法,一不能反映目标区中硼浓度分布的差异,二不能估准该区的实际硼浓度,造成治疗剂量的不定性。

其四,肿瘤的复发。常规治疗中,肿瘤复发并不罕见,外科手术切除裕度不够、放疗中射野不准或化疗药性不足,均会产生肿瘤的复发。尤其是放疗中展示了一种“难治”肿瘤种群,即肿瘤中那些乏氧细胞群落,它们不像那些凭籍氧的摄取来迅猛扩展的癌种群,可用常规放疗的增强氧压力来有效杀灭。它们已不靠氧的给养再分裂,而是处于相对“静止”状态,因而呈现抗辐射特性。BNCT 治癌与氧合作用无关,乃是靠核裂变能量沉淀在细胞内来歼灭癌细胞。奇怪的是经 BNCT 治疗后癌症的复发,祸根竟出自同一种乏氧癌种群,这就迫使 BNCT 学界专家深入探究原因何在。

除了上述方面需完善、成熟外,BNCT 开发还面临社会环境的负面影响。首先,作为 NCT 领头羊的美国,既有 NCT 原理创始者,又有人类首例 BNCT 临床施行者,既有强大的综合国力,又有专注于 BNCT 的人才,经历半个世纪开拓后,居然首先放弃了 NCT 的临床试治。这无疑是国际 NCT 开发的一个严重挫折。其次,BNCT 的开发未能获得社会力挺,反而受到放疗、化疗学界某些质疑,得不到持续、有力的资金支撑。再者,缺乏勇往直前、坚忍不拔的开拓性领导人物,能像美国的 W. Sweet 与日本的 H. Hatanaka 等前辈一样领导 NCT 学界突破困境。

上述 NCT 的开发瓶颈与社会层面的不足没有抑制人们对根治癌症的不断追索,精湛深奥的 NCT 原理,近代飞速发展的合成化学和中子、电子技术都在默默地助推 BNCT 的进展。以下各节扼要叙述新世纪 NCT 所取得的实际成就。

2 NCT 的临床定位

2008 年佛罗伦萨举行的第 13 届国际中子俘获疗法(NCT)治癌大会上,大会主席、意大利外科医师 Aris Zonta 在开幕词中宣告:“BNCT 确实到了一个新阶段。今日,BNCT 在头、颈部复发性癌,皮肤黑素瘤与肝转移癌的病例中,似乎是(治疗的)唯一选择。”^[1]

BNCT 经过 60 余年临床实践,在失败、争议与坚持中不断创新。这种临床地位的估价,是有充分依据的,就 Aris Zonta 所指出的病种而论:

1) 头、颈部癌。头、颈部癌约占全部癌症的 10%,其中 90% 为鳞状细胞癌。据日本统计,常规姑息性的放疗、化疗,对进展性/复发性的头、颈部肿瘤,有效率为 30%,平均存活期 6~10 个月。

川崎医科大学在 2003—2005 年间用 BNCT 治疗,总响应率(疗法的完全响应 + 局部响应)达 67%,病人无急性与慢性的正常组织副作用,平均存活期 14.3 个月。

芬兰赫尔辛基大学医学院利用 BNCT 首次对不可手术、复发与局部进展头、颈部癌患者试治,其有效率为 83%。

中国台湾新竹清华大学与荣军总医院在 2010—2011 年间,利用 BNCT 试治 10 名复发性头、颈部癌患者,总响应率为 70%。

以上病例表明 BNCT 是一种有希望的正确选择。

2) 皮肤黑素瘤。皮肤黑素瘤是一种更具侵犯性的疾患,既在就地扩散,同时还在远处转移。目前对结节性的黑素瘤尚无可行疗法。日本在 20 世纪和 21 世纪交替期间,首先用 BNCT 对付黑素瘤,结果所有治疗区域都有明显得益,总响应率 90%(完全响应达 70%),毒副作用可以接受,能为患者提供较高的生活质量。阿根廷在 21 世纪初开始实践,有效率为 69.2%,毒性可接受。

3) 肝转移癌。一般从直肠—结肠转移到肝的二叶各处的癌症患者,其年死亡率约为原发性肝癌的 50%,不能用外科手术,不响应化疗,因铜类肝炎的风险也不推荐放疗。至于肝脏移植,术后复发率高,一年存活率仅约 20%,是外科医学上一道长期难题。

意大利巴维亚大学经多年研究,于 2001 年底开创了肝转移癌自体移植 BNCT 试治成功的先河,即患者的患癌器官被切下来,经 BNCT 照射,于 10 h 内返回到该无肝患者身上。这个创新技术取得突破性效果,术后 10 天内患者各种机能不全逐步恢复,7 个月后作随诊检查,全部化验指标正常,肿瘤标记指数为负,GEC(galactose elimination capacity,半乳糖清除能力)从术前的 63% 恢复到 73%,CT(computed tomography,计算机断层扫描)与 PET(positron emission computed tomography,正电子发射型计算机断层显像)显影表明肝中无任何转移性结节存在。

上述这些进展都是 BNCT 临床开发前 50 年所难以想象的,正如国际 BNCT 前辈、美国俄亥俄州立

大学病理学教授 R. Barth 所言:BNCT 的未来将可能会填平那些无论是原发的,还是复发的恶变癌症无法有效治疗时留下的深坑^[2]。

3 肿瘤复发的探究

肿瘤复发是常规治疗中并不罕见的症候,已成为医治恶变癌症的一只拦路虎。复发的根源在哪里?迄今仍未有完整的理性剖析与充分的实验佐证,但是经过几十年来的探究,在大体上有一个说得过去的想象思路,就是存在着一种难治的细胞,即团块肿瘤在迅速扩展的癌变中往往会不再需要大量血液供给,在某些区域仅接受比正常组织还要少的氧。这种缺氧的结果,使那里的肿瘤变得更具抵抗常规光子与电子的低 LET (linear energy transfer, 传能线密度) 放疗的效应。通常把这种血液瞬时(即氧灌注)波动中,由乏氧条件下形成的肿瘤细胞群落称为乏氧细胞。扩展中的癌细胞具有高度活动性,因而高度依赖氧的供给,也即有较灵敏的放疗效应。而乏氧细胞则相反,对放疗不敏感。此外,癌细胞的迅猛扩散,起作用的主要在于一部分分裂细胞群落,但在团块肿瘤的基底上还存在相当份额的非分裂细胞群落,它是在长期氧扩散与营养受限制条件,即慢性乏氧条件下产生的乏氧细胞,通称静息细胞,它没有细胞活性,但仍具细胞无性繁殖能力。这种静息细胞不仅抵抗氧的放射,而且对化学药物也同样不敏感。

当放疗对这种乏氧—静息细胞一筹莫展之际,处于开发初期的 BNCT 学者们,从疗法机理的角度来阐述 NCT 优于常规治癌方法。美国麻省理工学院与哈佛大学 BNCT 联合团队在《BNCT 的基础》一文中述及“NCT 的 α 粒子不需籍氧来提高其生物学效应,即便在有限氧供给下,肿瘤对 α 粒子仍是极其敏感的。再者,对于肿瘤中的分裂细胞与一大部分非分裂细胞, α 粒子与 Li 离子均能照杀不误。不像常规放疗那样凭籍氧的助疗,而且只能对付分裂细胞”。确实,人们曾寄厚望于 NCT 来彻底医治癌症。62 年的 NCT 临床实践,在不断证实 NCT 的独特功效的同时,在所试治的病例中,无论是脑胶质瘤还是黑色素瘤,都曾出现复发的病例。最出人意料的是 2001 年那位曾用 BNCT 治愈的意大利转移性肝癌患者,居然也因肿瘤复发而在 BNCT 后 44 个月因肝内外扩散无法再治而死亡。那么, BNCT 病例复发的根源在哪里? 意大利相关学者深入探索后,

分析了那位转移肝癌患者的随诊全过程,认为患者在 BNCT 后 20 个月所发现的腹膜部位的癌症病灶,起因于患者做肝脏移植外科手术时,肝癌细胞不慎被接种到相应腹膜上,及时采取腹膜患处切除手术后,以后并未再现。而 BNCT 后的第 33 个月,即历时 2 年 9 个月,疾患在肝脏内外扩展并且已不可能切除,则归因于该移植肝脏内潜伏着不到一打(即 12 个)抵抗细胞,躲过了当时的中子照射,并且在其后扩展。这个推论是根据人的腺癌细胞在 9.8 ± 9.3 天周期内得以加倍,在 2 年 9 个月后,测得约 100 g 质量的肿瘤,通过这些数据加以估计的。它揭示了 NCT 病例的复发根源还是那些抗常规辐射的难治细胞。难道 NCT 原理有问题吗? 不,原理丝毫没有含糊之处。实际上 BNCT 相关学者 30 多年来一直在摸索复发的原因。

日本等国的学者,从细胞实验中,归纳出一个思路,即团块肿瘤中存在着分裂细胞、乏氧细胞与静息细胞。BNCT 中,分裂细胞活性能力最强,需摄取足够的营养,就大量吞服了 BPA (boron phenyl alanine, 硼笼苯基丙氨酸,一种氨基酸类同物),被 NCT 效应杀灭得最彻底;乏氧细胞具有少许活性,能够摄取就近的 BPA,若 BPA 在肿瘤内分布不均,那么并非所有乏氧细胞都能摄取到 BPA,因而摄取量不足或未摄取到 BPA 的乏氧细胞就能躲过中子照射而幸存下来,成为复发的一个源头;那种慢性乏氧细胞即静息细胞基本上没有活性,不摄取 BPA,可能成为 BNCT 后复发的主要根源。由此观之, NCT 理论找不到缺失,但如何对付这些乏氧细胞呢? 相关 NCT 学者就在激活这些乏氧细胞上下了工夫。日本科学家分别采用烟酰胺 (niacinamide, NA) 注入肿瘤、适温加热所研究的肿瘤,以及烟酰胺与适温加热的联合方法研究鳞状细胞癌 (squamous carcinoma, SCC) 细胞的 NCT 效应,令人鼓舞的迹象出现了。SCC 细胞经上述处理后做 NCT 照射,发现肿瘤中的大量乏氧细胞在 NA 处理过后,一定程度上控制了该肿瘤;照射前平稳的低温加热,则有效地杀灭了大量的静息细胞;而 NA 处理与平稳加热的联合方法要比单独一种处理更有效果。这些成果有力地推进了 BNCT 的基础研究与临床试治,是 NCT 在 21 世纪进展的一个亮点,指明了 NCT 继续前进的方向,即如何来搜寻团块肿瘤中的乏氧区,并定量它、定位它;如何开发不仅靶向分裂细胞,同时靶向乏氧细胞的携带足量 ^{10}B 的药物;如何激活肿瘤中的乏氧区等。

新挑战摆在 NCT 征程上,一旦逾越,NCT 将有望大步从选择性试治迈向例行性治疗。

新世纪的曙光不负众望。阿根廷的 BNCT 科学家追根求源,把肿瘤中那种尚未成为分裂细胞但具无性增殖力的细胞群落纳入干细胞范畴,通过家鼠面额小囊致癌的模型实验,研究了 BNCT 对干细胞早期组织学改变的效应。这项研究识别了包括活性的与非活性的所有干细胞群落,并囊括了连续的组织中与偶发的组织中所潜在的小囊壁上以及小囊肿瘤基底处的干细胞,用 BNCT 加以照射。这项研究解释了干细胞发展为癌细胞并增加分裂的一种理念,就是一种干细胞小粒再活化作用后释放出蛋白酶,这种胰蛋白酶通过激活了的蛋白酶受体-2 (PAR-2) 对癌细胞质膜上的活化作用诱发了肿瘤细胞的扩散。研究发现无论是注入 BPA 的 BNCT 实验,还是未注入硼药、单用中子照射的实验都诱发了这种干细胞总数的降减,这种降减既发生于活性干细胞中,也发生于小囊恶变前组织小囊壁内那些非活性干细胞中。因而可想象为 BNCT 对摄取了硼的干细胞来说,或许是抑制了类胰蛋白酶的分泌物,受到这种破坏效应的干细胞对抑制肿瘤细胞的扩展有贡献。此外,经历 BPA-BNCT 的小囊干细胞或许遭遇了照射场中 BNCT 的高 LET (α 与 Li) 的硼辐射,再加上那些高 LET 与低 LET 的本底辐射,是两者的直接与间接作用的结果。研究展示了 BNCT 治疗肿瘤除 (n. α) 的主战作用的同时,也摧毁了部分未曾荷硼的干细胞。研究不仅验证了 NCT 理论的正确性,而且开拓了加强其 (n. α) 核反应效果的种种外界条件。同时期,日本的 BNCT 学者开展了利用一种化疗靶向药物 (TPZ),即一种引导性还原化物,作为生物学降低乏氧细胞毒性,施予团块肿瘤的 BNCT 实验,结果证实了 TPZ 的单次施予以及连续地施予团块肿瘤的 BPA-BNCT 均增强了肿瘤细胞(包括静息细胞)的治疗灵敏性。即便未给予硼化物时,TPZ 也增强了肿瘤细胞(包括静息细胞)的治疗灵敏性,这种 TPZ 的加入用于 BPA 对静息细胞表明了一种更明确的灵敏性。最近中国台湾的 NCT 学者致力于开发一种靶向乏氧肿瘤的掺硼药物,选用一种乏氧标记物即氮咪唑,它会在乏氧环境中通过酶的居先降减反应交换一种在该细胞内的胺群而加以催化。把氮咪唑连接到 PLGA (polymerized lacti-glycolic acid, 羟基乙酸共聚物) 的纳米粒子上,功能化为一种特异性的靶向硼载体。期

待着这种努力将会把纳米粒子输送到并积聚在肿瘤组织周围的乏氧区内。

还有可喜之事是 2-氮咪唑已被广泛应用于高端影像显示肿瘤乏氧区域技术的 PET 试样中。它可作 NCT 选择病人、预估疗效的临床前研究以及临床照射定位患部、估计剂量之用。

4 硼浓度的定量探测

辐射剂量测定学是单元放射医疗的关键所在,更是二元放疗 NCT 的一个核心技术。NCT 根据 CT、MRI (magnetic resonance imaging, 磁共振成像术) 影像显示的病灶,来编制对患者的治疗计划,以期设定处方辐射剂量,在治疗中以及治疗后还需评估实际的治疗剂量,便于在随诊中估计治疗的预后。

处方剂量主要是设定施予目标组织的中子注量率以及肿瘤组织中的¹⁰B 浓度。长期的临床实践表明,中子注量率的估计,不仅有精细的分隔网格与准确的三维计算方法,更有直接与间接的测量加以佐证,一般误差可在人为控估之中。而肿瘤组织中硼浓度的定量测量,在临床治疗中是治疗计划软件必须要输入的参数。输注人体中的掺硼药物要被肿瘤所摄取,必须通过肿瘤生长中药物与其生化代谢行程,因此进入细胞的部位、进入的数量,以及在细胞中的滞留能力都是一个时间的动态过程,外科医师无法在 NCT 中子照射中,直接提取肿瘤样品,从速化验,取得数据,只能根据一定范围动物实验,人体中对某种肿瘤、某种药物所作的体内硼浓度分布的研究与测定归纳出在一定时程内肿瘤对正常组织以及肿瘤对血液中硼浓度比值的变化曲线,在照射治疗前、中、后分别抽取患者血液作快速分析,一般以 2:1 ~ 3:1 推断设定该患者的肿瘤对血液(或正常组织)硼浓度比值,以测出的血硼浓度为依据来推定肿瘤中的硼浓度,并推算其辐射剂量。由于掺硼药物在组织内的代谢过程是随肿瘤种类不同、药物种类不同,以及患者个体的不同而变,现行硼浓度推测方法在临床造成辐射剂量估计的不定性就可想而知了。以美国麻省理工学院组织的一个国际权威性的 BNCT 剂量测量学交流组织对施行 BNCT 临床试治的 7 个国家中 8 个临床中心的测量状况统计为例^[3],用标准化归一基准对各个中心的数据做了仔细的分析,发现各家自行制定的技术规格书,对大脑最大容许剂量都设定为 10 Gy (权重),而临床治疗中的实际值估计,若以美国勃洛克海汶中心设定为

1, 则美国哈佛/麻省医疗队中心为 1.32, 芬兰 VTT 医疗中心为 1.43, 荷兰 Petten 联合治疗中心为 1.49, 瑞典 Studsvik 治疗中心为 1.74, 其差异之大, 表明 BNCT 的剂量测定学急需改进, 并予归一。

在估计体内硼浓度分布的测量方法上, 进展也是明显的。基础研究中, 常用经迹刻触技术的物理测量法, 即取样含硼的组织、血液经中子照射产生 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$, 反应后, 用明胶制成切片, 用显微镜直接观察核反应产物 α 粒子在组织内迁移的经迹。用同一切片上单是组织结构的显微照片做精准的重叠, 就能确定 α 粒子对组织结构的关联, 反推算出反应的强度与 ^{10}B 的数量。这种方法用 0.5 mg 液滴就能探测 ng 量级的天然硼含量, 其灵敏度是可用的, 但操作工序繁多, 从切样到探测耗时个把小时, 不适合临床治疗之需。

临床较广泛采用的是等离子体原子光谱分析法, 如 ICP - AES (inductively coupled plasma - atomic emission spectroscopy, 电感耦合等离子体-原子发射光谱仪), 即取样含硼的组织与血液, 经硝化等处理, 测量样品的等离子体火焰中与硼元素相对应的光谱发射线强度, 推算出样品中的硼含量。如荷兰 Petten 核研中心 BNCT 临床应用的 ICP - AES, 约花 20 min 时间, 就能在 1 mg 样品中获得 ≤ 1 ppm ^{10}B 的探测极限。

类似的方法中, 也有采用 ICP - MS (inductively coupled plasma-mass spectroscopy, 电感耦合等离子体-质谱仪) 法, 探测血液中 BPA 的浓度时, 测量容积要求比 ICP - AES 更少。此外美国俄亥俄州立大学使用 DCP - AES (direct current plasma - atomic emission spectroscopy, 直流等离子体-原子发射光谱仪) 法, 可探测许多具有不同化学结构的化合物, 制样不需要高温、高压等易爆设备, 还避免硝化过程操作的复杂性, 大量样品能在短时间内方便地制备。在浓度达到每 mL 中 25 μg 硼的肌肉、血液与肿瘤组织等样品中, 均可测得 μg 量级的硼。

种种化学测量方法, 一般都会破坏样品, 测量程序多重, 耗时几十分钟, 难以在临床测量中使用。

效能更高的核测量法因临床之需产生了, 它可直接抽取微量组织或体液样品装入小罐内, 用气动传输系统快速到达核反应堆内照射, 利用 (n, α) 核反应所瞬发的 470 keV 能级的 γ 射线, 把样品打回到高纯锗 γ 谱仪上, 分辨其能量、探测其强度, 就能推算样品中硼浓度的数量。例如美国 MITR - II 研

究堆, 建立了一套瞬发 γ 中子活化分析系统, 提供了一条能域为 0.06 ± 0.01 eV 相对纯的中子束, 样品注量率为 $3.5 \times 10^6 \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$, 使用 3 ~ 5 mL 样品, 就可获得 < 0.5 ppm 的 ^{10}B 浓度。

这种核分析方法可与患者在堆上作 BNCT 照射时的中子注量同步测量, 时间上、精确度上都满足了临床需求。

归根结底, 上述物理测量法、化学测量法以及核测量法只能提供一个时间点、一处取样点上的硼浓度数值, 不能完全解决 BNCT 治疗肿瘤时估算辐射剂量的四维问题, 即肿瘤组织代谢过程不同区域内的硼浓度定量值, 以及不同区域内肿瘤对正常组织、肿瘤对血液中的硼浓度定量比值。只有完全掌握这些信息, 治疗计划软件才能有效地设定处方剂量, 同时可以预测患者的治疗预后效果。得益于计算机断层扫描影像医学的兴起, 这种近乎理想的探测要求在 20 世纪后期渐见端倪。

首先是 CT 与 MRI 的问世。它们避免了 X 光透视在内部组织分辨率低、成像模糊、对一些肿瘤难以确切判断等缺点, 提供具有高分辨率的断层切面图像, 并可绕过厚厚的颅骨, 清晰展示脑组织的结构。对 MRI 技术而言, 它是一种非侵袭性的检查, 不断加大仪器的磁场强度就可用于探测包括脑疾、动脉瘤、主动脉瘤夹层动脉瘤、动脉闭塞、周围血管疾患等症。在 BNCT 应用上, 它们解决了肿瘤扩展形态、分布范围等三维度量问题, 但还不能提供根本的药物在组织内代谢的信息。

SPECT (single photon emission computed tomography, 单光子发射计算机断层扫描仪) 技术的出现带来了希望。这种单光子发射计算机断层扫描技术, 是用诸如放射性药物 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 输入人体, 在其所亲和的组织或脏器上, 通过发射的高能 β 粒子, 与其所附着的机体产生核反应, 即同核异能跃迁, 激发出 γ 光子。这些药物或聚集在器官内, 或参与体内某种代谢过程, 再对器官组织中放射性物质的浓度分布和代谢活动进行成像, 不仅可获得解剖图像, 还可取得生理、生化、病理过程以及功能改变的图像。这种放射性药物在体内的全身吸收剂量仅为 0.03 mGy, 比体外 X - CT 的每一断面剂量为 1 ~ 4 mGy 少两个数量级。虽然 SPECT 技术在探测肿瘤的灵敏度与特异性上比 CT、MRI 更优越, 但其空间的分辨率低, 单光子记录易受环境干扰, 仍不宜在 BNCT 中使用, 直至 PET 技术成功实施才达到完美

程度。

PET 技术,即正电子发射断层扫描技术。它发射正电子的放射性同位素,一般为 ^{18}F ,所标记的药物通过静脉注入人体后,发射的正电子与邻近组织的负电子相结合,随即放出能量相同、方向相反的 2 个 γ 光子,即所谓正电子湮没过程。利用符合电路同时探测这两个 γ 光子,以获得真实的信号。环境本底等干扰不可能正好产生 2 个方向相反、能量相同的光子,因而这种技术降低了噪声、提高了图像品质,其分辨率可达 3 mm。利用 PET 检查肿瘤,可以分辨 CT、MRI 难以辨认的病灶,还能判定那些被治疗杀灭的组织、复发或是新生的癌组织,判别的准确度 > 90 %。用于 PET 探测的 ^{18}F 量也是极低的,一般为 $10^{-9} \sim 10^{-12}$ mol 的数量,一次检查的辐射吸收剂量与一次 X 光胸透相当。这正是 NCT 辐射剂量测量等所迫切期盼的。

20 世纪末,首先由日本学者 Fukuda H 提出了应用 BPA 药物的 PET 扫描观察药物在肿瘤中的作用及其定量。接着,日本学者 IShiwata K 等研究了 ^{18}F 对 BPA 的氟化作用。最终由日本学者 Imahori Y 建立了 ^{18}F -BPA-PET 的临床应用技术体系^[4]。

进入 21 世纪时,BNCT 已能把 ^{18}F -BPA-PET 技术,说得确切些就是 ^{18}F -L-BPA-f-PET 技术,即把 ^{18}F 标记在 BPA 的对映异构体的正位,左映并作葡萄糖处理的 P-L-BPA-f 上,较多地应用在脑胶质瘤、皮肤黑素瘤、头颈部肿瘤以及其他一些肿瘤的临床试治上,无疑是 BNCT 技术的一大跃进。这项技术对 BNCT 的贡献如下:

1) 使 BNCT 试治迈向个体化治疗,逐步避免个体患者在辐射剂量测量上取用通用输入数据的弊端。

2) 能准确辨认诸如恶性脑瘤等 CT、MRI 难以判断的肿瘤病灶,并能显现其恶变程度。

3) 定量显示(不需要组织取样)人体组织、体液中的 ^{10}B 浓度,并能给定研究时段肿瘤对正常组织的 ^{10}B 浓度比值。

4) 对就诊的患者,在 BNCT 前每人做一次微量 ^{18}F -BPA-PET 研究,用于:a. 判断患者是否适合 NCT 治疗,作科学删选,并合理利用医疗资源;b. 凡适合 NCT 的患者,可预告治疗功效及治疗预后;c. 纳入治疗的患者,根据 PET 研究资料编制个人治疗计划的种种输入数据,包括设定照射光圈尺度,照射场与病灶距离、方位,照射场强度与照射场

照射次数,照射时间,以及治疗效果评估;d. 利用专门药剂,显示肿瘤乏氧区的状态。

5 靶向药物的开发

迄今,作为 BNCT 二元疗法中重要的一元——掺硼药物,在临床应用中表现尚不尽人意。临床试治中的辐射坏死或肿瘤复发等问题无不与注入的硼药物相关。BNCT 对掺硼药物的基本要求包括:

1) 治疗量要足够,即每克肿瘤组织至少摄取 $10 \sim 30 \mu\text{g } ^{10}\text{B}$,并对应于一个肿瘤细胞至少含有 10^9 个 ^{10}B 原子。

2) 靶向性要强,即肿瘤对正常组织的硼浓度比值(T/N)以及肿瘤对血液的硼浓度比值(T/B) $\gg 3$ 。

3) 药物(在肿瘤内分布应均匀)进入肿瘤细胞应能滞留在胞质、胞核内,而在正常组织与血液内循环的硼应尽快从体内清除。

4) 药物不仅在分裂的肿瘤细胞内高摄取,更能被种种乏氧肿瘤细胞所摄取。

5) 无全身毒性。

现行临床应用药物主要有 2 种,而且已由美国 FDA(Food and Drug Administration,食物与药物管理局)批准为 NCT 临床试治药物。

一种为 BSH,一种巯基多面体硼笼化物。日本较长时间将其用于脑瘤的热中子照射临床试治。由于阴离子多面体硼烷笼对肿瘤细胞的膜与质无生物活性可言,一方面,这种硼烷笼化物被认为是无机材料,其三维构造并不具有任何生物相容性,其 $T/B < 1$,平均为 0.6。另一方面它能强制地进入肿瘤细胞并滞留其中是通过其硫化物群的活性像“空间梭子”那样打进去的。这个巯基键重要的作用在于这种毒性以及无一肿瘤特异性。BSH 是水溶性的,目前仅用于治疗脑瘤,仍与 BPA 一起联合使用,因为它能适应脑的“血脑屏障”作用,保护正常组织。

另一种为 BPA,一种二羧硼基苯丙氨酸,现被广泛用于 NCT 的脑胶质瘤、黑素瘤、头与颈部肿瘤,以及肺、肝等脏器癌症的试治。由于它是一种氨基酸的类同物,靶向性较强,但仅是其对映异构体中 P-(对位),L(左映)的 P-L-BPA 比起 m-(中介)、O-(正原)的异构体及 D-(右映)对映异构体 m-D-BPA 或 O-D-BPA,才更具生物活性。因为 P-L-BPA 去除了消旋产物,获得癌细胞选择性更强的纯 BPA。BPA 的 T/B 一般不大于 2.4,它不能传输足量的硼到肿瘤。多巴是一种用于黑素合

成的物质,研究发现 BPA 的一种可贵特性,即在治疗黑素瘤上,具有 L-多巴的 P-BPA 在黑素瘤细胞周围就能参与黑素的代谢路线,使 P-BPA 特异性的聚集在肿瘤细胞内,形成 NCT 治疗黑素瘤的较理想药物。

那么,如何开发新的靶向药物呢?就好比说,想把高爆力的弹头瞄向目标(肿瘤细胞),就需要高效的运载工具(掺硼药物),才能把高爆弹头准确无误地靶向目标内引爆。肿瘤细胞摄取硼化物存在两种不同的机理,一种为生物物理摄取,另一种为生物化学摄取。人脑存在的血脑屏障生理现象就是生物物理摄取的典型例子。水性物质受脑抵制,进不到脑组织中,肿瘤组织为了迅猛扩展,急需补充营养,弱化了这种屏障作用。人们据此制备具水性掺硼药物,输入脑瘤组织的同时保护了正常脑。BSH 就是遵循这种生物物理摄取机理而开发的一种药物。生物化学摄取机理是一个较为复杂的过程,掺硼药物要在肿瘤组织形成与扩张中参与其蛋白质的合成,在其生理代谢进程中被摄取。据此,人们开发了各种硼载荷的靶向药剂(见图 1),它们包括如 BSH 与 BPA 那样的低分子量硼化物、掺硼的肽、抗体碎片与各种蛋白质、完整的抗体与基于抗体的结合物以及脂质体。由图 1 可知不同药剂的分子量差别达到好几个量级。

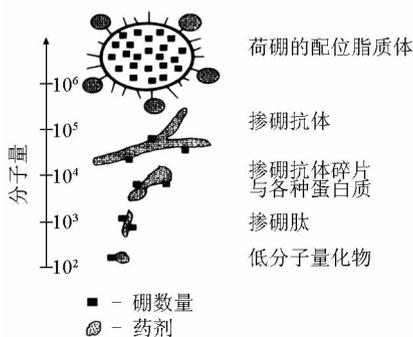


图 1 可运载硼的各种靶向物质

Fig. 1 Different substances with potential for being boron delivery agents

对超越现行 BPA 与 BSH 药物的研究与开发历史已有 20 余年之久,值得一提的是美国俄亥俄州立大学病理学系的 R. Barth 教授领导的 NCT 团队^[5]。他们分析了一种药物可能靶向的靶体——EGFR (epidermal growth factor receptor, 上皮生长因子受体)。它存在于肿瘤细胞外面,由糖基化区所组成,

并扎接在细胞外的配位体上,负责原生的与调整中的细胞内信号的发出,对细胞生长、复制与分化具有调整功能。

人体不同脏器的肿瘤组织中不同程度地存在着这种上皮生长因子受体的表达。例如,头与颈有 EGFR 表达的肿瘤百分比为 80% ~ 100%;结肠为 25% ~ 77%;胰腺为 30% ~ 50%;肺为 24% ~ 89%;食管为 43% ~ 89%;肾细胞为 50% ~ 90%;前列腺为 65%;膀胱为 31% ~ 48%;宫颈/子宫为 90%;卵巢为 35% ~ 70%;乳房为 14% ~ 91%;GBM(脑胶质细胞瘤多型体)为 60%。

在人脑胶质瘤中的原型 EGFR 是超表达的,但正常脑中的表达颇低。在人脑胶质瘤中的变异型 EGFR(EGFR VIII)的表达为 60%,而正常脑中则无此表达。

据此,他们研究合成了 3 项靶向脑胶质瘤的 EGF(epidermal growth factor, 上皮生长因子)传输硼的新药剂:靶向 EGFR 的单克隆抗体掺硼生物联接剂,它能同时靶向原型的以及变异型的 EGFR 抗体, C225-G5-B₁₁₀₀;靶向 EGFR VIII 的单克隆抗体掺硼生物联接剂——L8A4-BD;靶向 EGFR 的与 EGF 配位的掺硼生物联接剂——EGF-BD。在传输方式上也改变了过去的静脉内和动脉内的施注,采用生物液体渗透泵直接注入脑内的循环增强施输(convection enhanced delivery, CED)技术。它的优点在于旁路了血-脑屏障与血-瘤屏障,允许较高的肿瘤药物浓度,以及降低药物的全身毒性。

新药物对实验鼠的效果是极其明显的,不同药剂与不同施输方式下情况具体见表 1 和表 2。

表 1 硼浓度的体内分布

Table 1 Boron concentrations and physical radiation doses delivery

组别	硼浓度/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)			$\overline{T/N}$	$\overline{T/N}$
	肿瘤(T)	脑(N)	血液(B)		
C225-G5-B ₁₁₀₀ /CED	77.2 ± 14.8	<0.5	<0.5	>150	>150
C225-G5-B ₁₁₀₀ /it	50.8 ± 5.7	<0.5	<0.5	>100	>100
BPA/it	10.7 ± 1.7	3.8 ± 1.1	5.2 ± 1.3	<3	<2
C225-G5-B ₁₁₀₀ /CED + i. v. BPA	87.9 ± 16.7	4.3 ± 1.5	5.7 ± 1.3	>20	>15

注:it 表示动脉内施注;i. v 表示静脉内施注;符号“—”表示平均

表 2 存活时间
Table 2 Survival times

组别	存活时间 (平均)/d	生命跨度的增量 (对不治疗控制)/%
C225 - G5 - B ₁₁₀₀ /CED	47	88
C225 - G5 - B ₁₁₀₀ /CED + i. V. BPA	55	123
i. V. BPA	39	56
照射控制	31	24
不治疗控制	25	—

经过动物实验长期研究,这些 NCT 脑瘤新药物效果卓著。但由于种种原因,迄今尚不能应用于临床,可能在人脑的直接施输上尚有诸多难题有待一一克服。

另一种新型高效硼药剂是瑞典等国研究开发的脂质体。靶向肿瘤细胞上叶酸盐或是上皮生长因子受器配位体的配位脂质体可携带大量的硼原子。脂质体是指直径为 20 ~ 30 nm 有膜包覆的泡或囊体,它是人工制成的,将水溶液加在磷脂凝胶中,构成双层球体,囊与细胞相似,可嵌入活细胞内。脂质体早已被尝试用作化疗药剂的传输运载工具。在全身施注时,这种首型脂质体迅速被体内免疫系统与网状内皮系统所摄取,为避免这种干扰,已开发出实体稳定的脂质体,即采用聚乙烯二醇一链黏联在脂质体表面实现实体稳定化。21 世纪初首次报导了用叶酸盐或上皮生长因子作为配位体的掺硼栓入性配位脂质体的研究。迄今,研究的可能是配位脂质体的一些靶向胶质瘤等相关的受器以及肿瘤抗原^[6]。它们可表述如下:

1) 由癌基因编码的超一表达受器,例如,胶质瘤、膀胱癌以及某些鳞状细胞癌中超表达的 EGFR (ErbB1)。

2) 少数与脑胶质瘤相关的变异性受器 (EGFR VIII),诸如抗体分子的免疫体(整个抗体或其碎片)等被截短了的受器。

3) 一种可能的关于膜表达的癌基因产物——HER2 (ErbB2)。

4) 一些人肿瘤中被放大的叶酸盐受器 (folate receptor, FR)。

5) 在胶质瘤中集中的血小板一衍生物生长因子受器 (platelet derivation growing factor receptor, PDGFR)。

6) 在胶质瘤中诸如髓生蛋白表达肿瘤特异的抗原决定部位——细胞外面的基体成分。

7) 在神经内分泌肿瘤中高度表达的促生成素抑制剂受器。

8) 淋巴瘤中簇群决定素抗原。

9) 诸如癌胚胎性抗原 (cancer embryo antigen, CEA) 的几种细胞表面肿瘤抗原。

10) 一旦恶变的肽暴露于细胞表面而通过主要的组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 类别 I 与类别 II 抗原。

日本德岛大学的学者开发了包埋 BSH 的脂质体硼运载系统。根据 BSH 毒性低、具水溶性等特性,合成了封闭的、具有 B12H11S 组成部分脂类的脂质体,直径为 100 nm 的单层粒子 (DSBL(1C) - 25%)。它能在注入组织后 3 周内消除掉,不会集积在肝、脾上。对家鼠的实验表明,中子照射 2 周后,用此药物的鼠其肿瘤容积仅为控制鼠的约 20%。

各种配位脂质体掺硼药剂也被期待早日用于人的临床试治。

更令人期待的途径可能来自纳米技术,即必须使用作为“知能”药剂运载系统加以开发的靶向与特制的纳米粒子。例如同时载有抗癌药剂与一种对照剂的纳米粒子已经表明改进了治疗脑癌的靶向性及其影像显示。更值得关注的是意大利学者 Mortensen 等在 2006 年发布的一项最近研究,提出了一种假设,即碳化硼纳米粒子的特定表面的修饰会允许它们使用于并开发为引导 T - 细胞的 BNCT^[7]。这就点到了问题的核心所在,一旦 BNCT 对肿瘤的干细胞有效,人类根治肿瘤的奢望就会在 BNCT 上见到曙光。

2006 年美国的一些有识之士在米苏里大学设立了国际纳米与分子医学研究所,举起“振兴美国 BNCT 研究”的旗帜,集合各路相关人才,利用该大学医学院、核工程系、MURR 研究堆 (10 MW)、兽医学院以及爱达荷国家实验室的协作,制定了一项强力化学研究大纲,包括纳米科学、化学、药理学、影像学、化学生物学、辐射生物学、计算机化学等。通过各种纳米候选药剂的生物分布研究,对结果理想的新型掺硼药剂进行小动物试治。凡评估研究中功效卓著者,将在别处做大动物实验,最终进入人的临床试治。

尽管迄今尚无一种新的靶向药剂可用,但从发展趋势估计为期不会过久。

6 中国的状况

中国台湾新竹清华大学配备了一支专业齐全、敬业的 BNCT 团队,1999 年在其开式游泳池研究堆上建立了首条超热中子束装置,从事细胞与小动物的 NCT 基础研究。2004 年提高了堆功率(2 MW),改造成新的超热中子束装置,开辟了较宽敞的治疗人的照射室,并与台北荣军医院(协同)于 2010 年 8 月 11 日至 2011 年 8 月 8 日期间,对 10 名复发性头与颈部癌患者作了 BNCT 临床试治。在进行疗后随诊评估中,经历 10 年开发、自行编著的¹⁸F - BPA - PET 基的治疗计划 THORplan 同时应用于临床,并指导着临床试治的全过程。这是国际上继美国(2 家)、日本(2 家)、瑞典(1 家)、欧盟 - 荷兰(1 家)、芬兰(1 家)、捷克(1 家)、意大利(1 家)和阿根廷(1 家)共 10 家之后第 11 家 BNCT 治疗中心。该团队还尝试开发了一些靶向脑癌、肝癌等的掺硼化合物药剂,近期他们正选用氮咪唑作为乏氧标记物,开发针对肿瘤乏氧区的亲水性 PLGA 纳米粒子掺硼药剂。

中国大陆涉足 NCT 将近 20 个年头,其发展历程亦反映了当前经济社会发展的一些特色。在较长时期中,国家仅在有限环节作了疏通,并无实际资金投入,这无疑成为了 BNCT 这门多学科交叉、多技术集成的高科技的开发瓶颈。在改革开放的大环境中,在建设科技创新国家的号召下,公立科研院所的技术与民营资金相结合,2010 年初,在北京建成了世界首座 BNCT 专用核反应堆中子源装置(IHNI - 1),功率仅 30 kW。这套装置以相当于一套高档医疗影像诊断(治疗)仪的价格,花约 2 年时间,就能在医疗中心(或医院)建成,并可由医师自行操控与运作,就地接治病人。它配备了 2 条不同能域的照射束装置,既可进行细胞小动物实验,也可对人体浅表部肿瘤患者以及较深脏器病灶患者同时照射。

IHNI - 1 的建成,拓展了 BNCT 的治疗场所。除了可以设置在现今为数寥寥的、僻远的国家核研究中心外,也可在较发达的省、市医院内设置,能够极大地扩展 BNCT 的治疗病例。一旦正在国际上开发的加速器基中子源能够应用于临床,则更可在地区和县城医院加以配设。此时,只要其他条件具备,就中子源而言,能在较广范围实现个性化与例行性的 BNCT 治疗。

在开发 IHNI - 1 的同时,还编成了 MCDB - II 治

疗计划软件系统。用 CT 片同样网格对比,MCDB - II 与通用 MCNP - 5 的计算结果吻合得好,而计算速度则提高了 2.8 ~ 4.3 倍。

位于中国西部的西京医院与西北核技术研究所 BNCT 团队擅长 NCT 照射束的原理设计,并在较长时间内开展了对⁸⁷U,²⁵¹U 和⁴⁴SnG 的 BNCT 细胞响应研究,目前正计划着手 BNCT 的胶质瘤干细胞响应研究,以及 BNCT 与其他模式联合的抗血管治疗的动物研究。

中国东南部的苏州医学院 BNCT 团队有完善的生物细胞实验研究资源,其长期目标是高度恶性脑胶质瘤的 BNCT,尤其关注胶质瘤的干细胞。脑胶质瘤学的前辈杜子威教授尚拟对 NG2 为标志物的干细胞群落,采用单克隆抗体 + BPA + 上皮生长因子构成一个结合体的药剂进行 BNCT 的增效研究。此外,苏州医学院团队还筹划进行 BPA 的黑素瘤 NCT 临床实践。

北京的 BNCT 群体,包括中国核工业集团的中原对外工程有限公司与中国原子能科学研究院、北京凯伯特科技有限责任公司(含 IHNI - 1)、北京应用物理与计算数学研究所(含 MCDB - II)以及北京友谊医院、北京天坛医院、北京协和医院、核工业北京 401 医院等。在北京市科学技术委员会专项基金支持下,友谊医院开展了采用叶酸包覆的硼化物脂质体对乳腺癌细胞 BNCT 效应的临床前研究,取得初步结果;天坛医院获得同样支持,计划用 BPA 对小鼠、裸大鼠以及比格犬作药物体内分布和 NCT 影响的临床前研究。此外,申请国家自然科学基金资助的项目有北京协和医院用叶酸包覆的硼钴纳米粒子等药剂对无功能脑垂体腺瘤作 NCT 临床前的相关研究,还有核工业北京 401 医院采用 BPA 对黑素瘤细胞与小动物的响应实验研究。

为佐证并核验临床前的动物研究与人的临床治疗功效,中国原子能科学研究院的物理学家用串列加速器引出的⁷Li 离子模拟(n, α)核反应对细胞的能量沉淀效应,开展了一系列机理性试验研究。

上述努力仅是起步性的,还不是很稳定,但它们填补了中国大陆 BNCT 实践的空白,并指向临床目标。可予期盼的,整个过程或许会因 BNCT 专项纳入国家科技发展规划才能稳步前进,才会有所发明,有所创造,并对国际 BNCT 的进展作出贡献。

参考文献

- [1] Aris Z. BNCT: a new option against cancer(president's address)

- [C]//Proceeding of 13th ICNCT. Florence, Italy, 2008:5-6.
- [2] Barth R F. What is the future for BNCT[C]// Proceeding of 13th ICNCT. Florence, Italy, 2008: 133-137.
- [3] Kent J R. Collective analysis of clinical outcomes: globally advancing BNCT[C]// Proceeding of 13th ICNCT. Florence, Italy, 2008:132.
- [4] Hiroshi F, Jun-i H. BNCT for malignant melanoma and head and neck cancer: from developmental stage to clinical trial[C]//Proceeding of 13th ICNCT. Florence, Italy, 2008:68-70.
- [5] Yang W, Barth B F, Wu G, et al. Molecular targeting of the epidermal growth factor receptor for BNCT of brain gliomas[R]. Ohio, USA:The Ohio State University, 2011.
- [6] Carlsson J, Erika B K, Jacek C, et al. Ligand liposomes and BNCT[J]. Journal of Neuro-Oncology, 2003, 62(1/2): 47-59.
- [7] Luigi M, Anna F C, Teresa C, et al. Boron carriers for BNCT: state of the art new perspectives deriving from nanotechnology [C]//Proceeding of 13th ICNCT. Florence, Italy, 2008:233.

The boron neutron capture therapy (BNCT) status to go into the new era

Zhou Yongmao

(China Zhongyuan Engineering Corporation, China National Nuclear Corporation, Beijing 100191, China)

[**Abstract**] The paper briefly interprets the obvious progress of the boron neutron capture therapy (BNCT) in the new era. It includes the BNCT clinical positioning, the tumour recurrence exploring, the boron concentration quantified detecting, the targeting boron-compound composing and the in-hospital neutron source irradiators setting-up. The enlargement of these bottle-necks in BNCT developing might be the preview of personalizing and routine BNCT.

[**Key words**] neutron capture therapy; clinical trial; tumour recurrence; boron concentration detect; targeting boron-compound; in-hospital neutron irradiator