

# 医用同位素为守护生命贡献“核力量”

◎本报记者 都芃

吃下一颗碳-14尿素胶囊，吸一口气再缓缓吐出。不一会儿，你就可以知道自己是否感染了幽门螺杆菌。这种被称为碳-14呼气试验的检查，是目前检查幽门螺杆菌感染情况最便捷的手段之一。而在其中发挥关键作用的，正是放射性医用同位素碳-14。

不只是碳-14，近年来，随着核技术与医学领域的紧密结合，越来越多的医用同位素被应用于临床。不久前，我国医用同位素产业再次迎来新突破。经中国工程物理研究院核物理与化学研究所中国绵阳研究堆(CMRR)辐照，由中核集团核工业理化工程研究院/有限公司(以下简称核理化院/公司)生产的克量级钷-176同位素，顺利制备出1.59居里的无载体钷-177产品，实现国产核药产业链新突破。小小同位素，正在为守护人民生命健康发挥越来越大的作用。

## 广泛用于辅助检查的神奇同位素

物质由原子组成，原子又由原子核与核外电子组成，原子核内部则是质子和中子。同位素便是同种元素下质子数相同，而中子数不同的一类物质。由于它们同属一种物质元素，在元素周期表中位置相同，所以被称为同位素。不同的同位素之间的关系，就像一位母亲生下的“多胞胎”，彼此之间虽然是亲密的兄弟姐妹，但各自内部的“基因”却不完全相同，因此呈现出的物理化学性质也存在细微差别。

根据半衰期的长短，同位素可以进一步分为稳定同位素和放射性同位素。如果同位素的半衰期超过如今的地质时间，就被称为稳定同位素。反之，则是放射性同位素。放射性同位素的原子核不稳定，它会放射出某种粒子并转变为其他核素，这个过程会发出辐射。正是借助这种辐射，放射性同位素能被改造成为对抗疾病的有力“武器”，广泛应用于临床医疗。辅助检查便是放射性同位素应用最多的领域之一。

例如在碳-14呼气试验中，幽门螺杆菌产生的尿素酶，会将尿素分解为二氧化碳等。如果吃下的尿素胶囊中含有碳-14，那么分解后产生的二氧化碳中同样也会含有碳-14。碳-14具有微弱的放射性，能够被有效检测。因此，如果胃内真的有幽门螺杆菌，那么碳-14就会像“记号”一样打在尿素分解后产生的二氧化碳上。到时只要将呼出的气体收集起来，检测其中的碳-14含量，就能够准确判断被检测者是否感染了幽门螺杆菌。

除了常见的碳-14呼气试验，放射性医用同位素也被应用于癌症筛查。恶性肿瘤细胞往往比正常细胞需要更多的葡萄糖来提供能量。基于这一特性，借助正电子发射计算机断层成像(PET-CT)检查便可以发现早期的恶性肿瘤细胞。

在检查前，患者需要注射微量放射性药物氟[18F]脱氧葡萄糖。其中的氟-18具有一定的放射性，同样可以起到记号的作用。由于肿瘤组织的葡萄糖代谢更高，氟[18F]脱氧葡萄糖便会聚集于肿瘤细胞内。其中的放射性同位素氟-18在衰变过程中会产生正电子，与周围电子相互作用，释放伽马射线。这一过程会被PET-CT仪器清晰地捕捉下来，进而间接标记出肿瘤组织的位置，并显示其形态、大小等信息，实现对癌症的早期精准筛查。

# 软骨组织上建“药库” 增强骨关节炎疗效

◎本报记者 陆成宽

关节疼痛、肿胀、僵硬，活动时感觉到关节摩擦，有时甚至可以听到“咔嚓”声或其他摩擦音……当身体出现这些症状时，可能是患上了骨关节炎。研究表明，在40岁以上的人群中，骨关节炎的患病率接近50%。

近日，骨关节炎治疗领域传来喜讯：国家纳米科学中心研究员聂广军团队与清华大学长庚医院教授余家阔团队成功构建软骨组织特异性药物库平台，可显著改善抗骨关节炎药物的药代动力学特性，提升治疗效果。相关研究在线发表于《科学·转化医学》。

## 长时间维持药物浓度是挑战

骨关节炎又称骨性关节炎、骨关节炎病

等，是一种常见的关节退行性衰疾病，主要症状为关节疼痛、肿胀、活动度减少等。“骨关节炎如果严重的话，可能导致患者关节长期慢性疼痛，并最终发展为关节功能障碍。”余家阔告诉科技日报记者。

目前，临床上对于骨关节炎的治疗主要有5个阶梯。第一阶梯是运动治疗，旨在加强患者的自我运动管理，加强关节周围的肌肉力量，从而更好地保护关节；第二阶梯是药物治疗，目前进入到临床应用只有非甾体类消炎药，主要用于消炎和止痛，对于患有严重骨关节炎的患者来说治标不治本。“第三至第五阶梯疗法都属于手术方案，包括关节镜清理、截骨保膝和人工关节置换。但是这三种方案都没法将已磨损的软骨恢复至最初的完整状态。”余家阔坦言。

尽管生长因子、基质金属蛋白酶抑制

剂和抗炎小分子等一些生物制剂和小分子药物，在临床前研究中展现出了抑制软骨退化的潜力，但由于这些候选药物在临床试验中对患者的益处有限，大多未能成功转化到临床应用。“骨关节炎治疗的挑战之一，是长时间维持软骨组织内的药物浓度。”余家阔解释，因为关节软骨没有血管，所以全身系统性给药会导致软骨组织内的药物浓度不足。

直接在关节腔内注射药物，是增加药物在关节内的生物利用度，以及让全身不良反应最小化的一种合理方法。“但是即使通过关节腔局部给药，药物也会通过关节滑膜毛细血管和淋巴引流被迅速清除，从而导致药物在关节腔内的滞留时间短暂。”论文共同第一作者兼共同通讯作者、国家纳米科学中心副研究员赵瑞芳说，在关节腔内残留的少量药物，也会被关节软骨细胞外基质的致密空间结构限制，阻碍药物向软骨组织内渗透和进一步的软骨细胞摄取。同时，高频率给患者进行关节腔注射，还会增加关节腔感染的风险。

## 显著提升药物长效治疗效果

“很多实验室研究都发现一些药物能逆转骨关节炎，但是这些药物都在临床试验阶段失败了。其中一个原因就是关节内药物代谢比较快。”余家阔说。为破解这一难题，研究团队巧妙地利用纳米技术，将含有多种软骨细胞黏附受体的天然细胞膜展示于聚合物纳米颗粒表面，以构建模仿软骨细胞的纳米药物库，赋予软骨药物递送系统更强的特异性和结合能力。软骨组织由软骨细胞和致密的纳米纤维网状结构组成。单一类型的软骨细

胞生长在软骨细胞外基质中，会通过细胞表面的膜蛋白与细胞外基质发生黏附等相互作用。“受软骨细胞与细胞外基质相互作用的启发，我们将软骨细胞的细胞膜提出后，展示在纳米药物表面，从而形成了缩小版的仿软骨细胞。这样模仿软骨细胞的纳米药物就能像软骨细胞一样，黏附在软骨细胞外基质上长期保存，避免被代谢掉。”聂广军说。

“这就相当于在软骨组织内原位形成了一个纳米药物储备库。”赵瑞芳进一步解释，储备库里的药物既可以被软骨细胞摄取到细胞质发挥作用，也可以局部缓释出来，从而延长有效药物作用于软骨细胞的时间，起到长期增强疗效的作用。

研究人员将聚合物纳米颗粒黏附于大鼠及人源退变软骨外基质，发现其可在大鼠软骨组织内滞留超过一个月。体外模拟的滑液清除实验表明，负载信号通路抑制剂的聚合物纳米颗粒显著下调了炎症条件下大鼠及人软骨移植物的分解代谢活性。在大鼠及比格犬骨关节炎模型中，聚合物纳米颗粒有效恢复了模型动物的病理学标志，抑制软骨下骨重塑并有效减缓了软骨组织退变。

论文审稿人认为，使用膜包裹纳米载体结合细胞外基质并靶向治疗骨关节炎是一种“有趣又巧妙的方法”。该研究提出一种创新策略，改善了药物在软骨中的保留时长，并使药物缓慢释放至组织中。这种药物储备库平台可以显著提升药物的长效治疗效果。

“对于细胞膜纳米技术在治疗骨关节炎方面的应用，我们目前已经申请了专利，同时也在积极准备申请临床试验。”聂广军说。



医院放射介入科手术室，身穿铅衣的护士在护理病人。

## 利用“核导弹”精准打击癌细胞

除了辅助检查，近年来，放射性同位素也被越来越多应用于癌症治疗中，成为精准打击癌细胞的“核导弹”。相关疗法利用载体或介入措施，将放射性同位素药物注入患者体内。药物发射出的射线会对病变组织进行密集照射，打击癌细胞，保护正常组织。如碘-125、钇-90、钷-177、镭-223等放射性同位素，均可用于相关治疗。

碘-125是一种典型的放射性核素，碘-125粒子发出的γ射线可以有效杀灭癌细胞。目前，国际上广泛使用碘-125粒子植入疗法来治疗部分癌症。中国人民解放军总医院第一医学中心消化内科医学部主任、教授李闻介绍，碘-125粒子植入治疗的原理，就是将放射源碘-125像种子一样种到实体肿瘤里面，持续对其进行放射性照射。

他形象地将普通放疗比喻为“急火烤肉”，许多做放疗的病人一天只能“烤”一次。由于放疗的放射性相对较强，长时间的照射会对患者身体产生副作用。而放射性粒子植入则可以看作“小火炖肉”，患者体内植入放射性粒子后，粒子可以对癌细胞进行24小时照射。经过几个月的持续治疗之后，就能够有效实现杀灭癌细胞的目标。

同时，这一疗法对患者自身及家属的影响也降到了最低。即使患者在出院回家后，粒子也依然会在体内进行放射治疗。患者在睡觉、活动时，粒子都会正常工作。

李闻介绍，放射性粒子植入疗法对患者自身及身边人的辐射影响也在可控范围之内。碘-125的半衰期为60天，即2个月后放射量衰减至原始数值的一半，4个月后衰减为四分之一。测试表明，在患者1米外距离，辐射量已经可以低到忽略不计。如果穿上特定铅衣，将放射线阻拦在身体内部，患者便可以正常与他人接触，不会给其他人带来显著影响。

## 技术不断突破为患者带来新希望

放射性医用同位素应用前景广阔，但其研发制造考验着一个国家的综合实力。要实现放射性同位素的批量生产，目前最成熟的方法之一是借助反应堆或加速器，对稳定同位素进行辐照，使其转化为放射性同位素。这一类能够被用来生产放射性同位素的稳定同位素也被称为前置核素。例如，钷-177的前置核素是稳定同位素钷-176。对符合条件的钷-176进行辐照，便可以产生钷-177。但如何生产高丰度、高化学纯度的稳定同位素是一项高难度工作。有的同位素天然丰度极低，甚至不足0.1%，要想应用，其丰度就要达到99.9%以上，即把丰度提高1000倍。

近年来，以核理化院/公司等为代表的同位素研发单位，在相关领域不断取得技术突破。核理化院/公司稳定同位素技术研发中心副总经理蔡伟介绍，他们先后实现了丰度99%的钷-10、公斤级丰度99%的钷-100、克量级钷-176等关键医用同位素产品的国产化突破，为增强我国医用同位素产业链作出重要贡献。

此外，在核医学科建设方面，我国也在向着数字化、智能化方向不断迈进。核医学科具有一定的特殊性。不同于医院其他科室，核医学科具有辐射防护安全、诊疗一体化等特殊需求，在防护安全、放射性药物跟踪等方面有较高要求。因此，核医学科建设格外需要数字化、智能化技术助力。

不久前，我国核医疗领域龙头企业中国同辐股份有限公司与北京协和医院共同推出了智慧核医学平台“辐智1.0”。该平台在管理规范化方面，能够实现科室资质、制度、文档等领域的智慧化管理，确保科室运行高效便捷；在运营可视化方面，可对科室实时运行情况进行可视化监测，利用大数据分析，提高科室管理效率；在监测系统化方面，能够对放射性药物、辐射安全等进行实时系统化监测；在流程标准化方面，可对患者就诊流程、药物管理流程等进行标准化梳理，保证就诊安全。中国同辐股份有限公司相关负责人认为，“辐智1.0”能够有效推动核医学科规范化、智能化高质量发展，让核医学为更多患者带来生命希望。

## 医线传真

### 致病蛋白体内降解 实现程序控制

科技日报讯(记者张佳星)程序控制机器人、程序控制智能汽车早已不是什么新鲜事。而如今，致病蛋白的体内降解过程也实现了程序控制。记者3月24日获悉，华东师范大学生命科学院、上海市调控生物学重点实验室、华东师范大学医学合成生物学研究中心叶海峰团队成功通过程序设计，实现对动物体内目标蛋白的精准控制清除。研究成果日前刊登在国际期刊《分子细胞》上。

“体内错误蛋白的集聚会导致严重的疾病，如阿尔茨海默病和部分癌症等。”叶海峰告诉科技日报记者，近年来得到发展的靶向蛋白质降解技术，能够对错误蛋白进行定位，并借助“天然剪刀”Trim21(一种酶)清除目标蛋白。但因定位不够精准或者需要提前对目标蛋白进行标记，导致这项技术的临床应用范围受限。

为解决上述问题，让错误蛋白的降解更加可控，团队开发了一种新型靶向蛋白质降解系统。“我们筛选到了一种特殊的变体酶(ΔTrim21)，它比原来的‘剪刀’更精准高效，还可以通过修饰蛋白延伸出程序控制‘元件’。”叶海峰介绍，这就像给细胞装上了光开关或化学开关，以启动错误蛋白的清理工作。借助“新剪刀”，团队制作出3种“开关”，即通过红光、蓝光、临床小分子药物分别精确控制“剪刀”的清理工作。

在动物实验中，研究人员在一只患有肿瘤的小鼠体内装载了该系统。只需每天照射30分钟蓝光，几天后小鼠体内的肿瘤生长就被显著抑制。分子检测也证实，小鼠体内两种肿瘤生长和发展的“帮凶”蛋白PD-L1和c-Myc明显减少。

业内专家表示，这一研究直接利用细胞内天然存在的机制，精准控制了体内蛋白的清除过程。这不仅为科学研究提供了强大的工具，还为未来治疗相关疾病提供了新方法。

## 我国城市人群

### 幽门螺杆菌感染耐药特征揭示

科技日报讯(记者叶青 通讯员谭晓军 张蓝溪)3月24日，记者从广东省人民医院获悉，该院检验科主任、教授顾兵与诺贝尔生理学或医学奖得主巴里·马歇尔教授共同研究发现，中国城市人群幽门螺杆菌平均感染率为27.08%，明显低于此前以中国总人口估算的44.2%。相关研究成果近日发表在《柳叶刀·微生物》上。

当前，我国面临着严重的幽门螺杆菌感染耐药负担。为了解大规模人群的幽门螺杆菌感染率和耐药率，急需采用单一方法学，对健康人群进行幽门螺杆菌感染耐药现状的大规模筛查。研究团队创新采用胶囊取样法，于2023年3月至11月选取全国26个省份52个城市共12902名健康个体进行研究。

研究发现，幽门螺杆菌感染率最高的年龄段是30—49岁。在耐药性方面，女性显著高于男性。其中，40—60岁年龄组对不同药品的耐药率普遍超过50.83%，对克拉霉素的耐药率为54.58%，对左氧氟沙星的耐药率为47.17%。

为何40—60岁年龄段对克拉霉素和左氧氟沙星的耐药率会增加？顾兵介绍，这可能是随着年龄增长，呼吸道和泌尿道感染易感性增加以及相应抗生素暴露增加。相较于男性，女性的耐药率较高可能与频繁使用这两种抗生素治疗妇科疾病有关。

此外，通过分析按省份划分的城市人群数据发现，幽门螺杆菌感染率在各省之间存在显著差异。“我们发现，在中国7个地理区域的城市人群中，华东地区的幽门螺杆菌感染率最高，东北、华北和西北地区感染率较高，华南和西南地区感染率较低，华中地区感染率最低。”顾兵分析，幽门螺杆菌感染率和抗生素耐药率在地区间的差异，可能与各地社会经济条件、卫生条件、医疗设施的可获得性和抗生素使用实践不同有关。

顾兵认为，研究表明确实了克拉霉素和左氧氟沙星的耐药率在中国城市人群中处于较高水平，强调了中国城市人群中控制幽门螺杆菌感染耐药的重要性。这也表明在临床实践中，应采用基于药敏测试的幽门螺杆菌感染精准治疗方法，从而有效提高根除幽门螺杆菌感染的成功率。

## 全肺影像组学

### 助力慢阻肺高效诊断

科技日报讯(王根华 记者张强)3月24日，记者从海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)获悉，该院放射诊断科教授刘士远团队首创了一种利用全肺影像组学精准预测慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)的新方法。该方法基于胸部CT平扫图像结合临床基本特征，可高效预测慢阻肺。研究成果近日在线发表在国际医学杂志《军事医学研究》上。

慢阻肺是一种以持续气流受限为特征的慢性炎症性疾病，我国40岁以上人群慢阻肺发病率为13.7%。临床诊断和评估慢阻肺的“金标准”是肺功能检测。但肺功能检测技术不够灵敏，而且目前在我国尚没有广泛用于慢阻肺的筛查。这导致许多慢阻肺患者早期诊断不出来，贻误了干预和治疗的最佳时机。相比之下，随着居民健康意识的提升及大规模肺筛查的普及，胸部CT的普及率更高。

刘士远介绍，影像组学技术的不断发展，为医学影像辅助诊疗和疾病预测、预后带来新的机遇。从不同模态的医学影像中定量提取代表性的影像特征，可将医学影像转化为可挖掘的数字信息，再利用算法进行分析处理，并将其与临床特征进行对比、分析、建模，从而可实现病变诊断和预测等。

该研究基于深度学习全自动分割模型，首次使用全肺影像组学特征联合临床变量，开发出一种精准预测慢阻肺的新方法，并应用诺莫图清晰显示了慢阻肺的患病概率。研究发现，联合临床信息和全肺影像组学特征的模型，在内部验证集和外部验证集中均具有最佳诊断效能。诺莫图的构建，能将复杂的医学图像和数据以直观的方式清晰呈现出来，帮助医生快速识别疾病特征和异常变化，从而提高诊断准确性和效率。

据悉，这种方法不仅可以提高慢阻肺诊断的准确性和效率，还能为医生提供早期预警和干预措施，从而帮助医生更好地管理患者的病情，具有良好的转化应用前景。

本版图片由视觉中国提供



骨关节炎又称骨性关节炎、骨关节炎病等，是一种常见的关节退行性衰疾病。