

# Samarium Drug Preparation Research and Application in Tumor Pathology

Ruili Yao

Zhongtai Rich Nations (Tianjin) Biotechnology Co. Ltd., Tianjin  
Email: [ybyrl@163.com](mailto:ybyrl@163.com)

Received: Apr. 6<sup>th</sup>, 2015; accepted: Apr. 17<sup>th</sup>, 2015; published: Apr. 27<sup>th</sup>, 2015

Copyright © 2015 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

At present, the pain of bone metastasis of cancer is mainly relieved by radiotherapy, chemotherapy, hormone therapy and opioid analgesics in the medicine. External beam radiation therapy for local or regional metastases has a certain effect, but it also has some limitations. SM preparation in recent years' new anti-cancer drugs in preparation, pharmacology and toxicology, mutation, drug and clinical research, has a strong affinity for bone tissue after administration, can quickly enrich in bone exchange area. Pharmacological experiments showed that SM formulations in mice blood quickly eliminated; the growth area is mainly distributed in the matrix of bone, especially bone mineralization in the layer. The labeled compound and radiation imaging detection, drug distribution *in vivo* in animal bone injury and normal bone tissue distribution ratio is 17. The disorder of bone metabolism caused can effectively inhibit the metastatic cancer cells or other bone diseases, also inhibits bone exchange intensification factor on pain nerve stimulation, and thus plays therapy and analgesic effects.

## Keywords

Samarium Preparations, Metabolic Disorder of Bone, Bone Metastases, 153Sm EDTMP

---

# 钐新药制剂在肿瘤病理方面的研究与应用

要瑞丽

中泰财邦(天津)生物技术有限公司, 天津  
Email: [ybyrl@163.com](mailto:ybyrl@163.com)

收稿日期: 2015年4月6日; 录用日期: 2015年4月17日; 发布日期: 2015年4月27日

## 摘要

目前医学上主要以放疗，化疗、激素治疗以及阿片类镇痛剂来缓解癌症骨转移的疼痛。体外放射治疗用于局部或区域性病灶有一定疗效，但它有下列局限性。钐制剂为近年来抗癌药物新型制剂，在药理、毒理、致突变、药动力和临床研究，对骨组织有极强的亲和力，能在给药后很快富集于骨交换区域。药理实验表明，本品在小鼠血液中很快消除，主要分布于骨基质的生长区域，尤其是正在矿化中的类骨质层中。通过标记化合物以及放射成像技术检测，在动物体内骨损伤部位的药物分布与正常骨组织分布比率为17。能有效抑制转移性癌细胞或其他骨疾病引起的骨代谢紊乱(即过度成骨活性或破骨活性)，同时抑制骨交换中激化因子对痛觉神经的刺激作用。从而达到治疗和镇痛作用。

## 关键词

钐制剂，骨代谢紊乱，骨转移， $^{153}\text{Sm-EDTMP}$

## 1. 引言

癌痛是癌症治疗和康复的主要问题。骨转移是癌症患者合并重度疼痛常见的原因之一。临床统计表明超过半数的恶性肿瘤患者会发生肿瘤的骨转移，而乳腺癌、肺癌、前列腺癌等的骨转移尤为常见，约占骨转移的85%左右[1][2]。癌细胞对于骨组织的浸润导致骨代谢紊乱，而骨代谢紊乱即过度的破骨活性或者成骨活性则会引发溶骨性骨损伤(重者出现病理性骨折)或成骨性的骨增生。骨转移灶周围的溶骨性或成骨性病导致神经末梢对痛刺激致敏而产生疼痛。顽固性骨疼痛限制患者活动，减少食欲，影响睡眠，使已经衰弱的病人更加衰弱，形成恶性循环。同时，癌痛在心理上的作用也会压倒病人，癌症患者常常会因为持续不断的疼痛或疼痛加剧而产生抑郁、绝望，对生存丧失信心。因此，癌痛使病人痛苦、失去控制、影响生存质量。开发新型治疗药物用来有效缓解疼痛能够改善肿瘤患者十分低劣的生活质量，对于治疗肿瘤、提高病人生活质量、延长病人的生命有着十分重要的现实意义。钐-153 乙二胺四亚甲基磷酸盐注射剂是于1997年由FDA批准上市的癌症骨转移治疗新药，用于癌症骨转移疼痛的缓解[3][4]。

## 2. EDTMP 及钐制剂药理及应用

药物主体乙二胺四亚甲基磷酸，即 ethylenediamine tetramethylene phosphonic acid (EDTMP)，是一个四元磷酸。这一四元磷酸，EDTMP，与常用化学试剂EDTA 结构相似，区别在于EDTA的四个羧基(-COOH)基团换成了磷酸(- $\text{PO}_3\text{H}_2$ )基团。EDTMP 在药学界也并不陌生，70年代初文献报道 EDTMP 能在极低浓度下( $10^{-7}$ )抑制磷灰石晶体的生成，临床上发现它能有效降低牙结石的形成。由于对骨组织具有很强的亲和力而极少被非骨组织吸收，它曾被制备成  $^{67}\text{Ga-EDTMP}$  和  $^{90}\text{Y-EDTMP}$  等核医学骨显像、治疗剂。在美国完成的临床前药理研究证明乙二胺四亚甲基磷酸(EDTMP)能够迅速被骨组织尤其是骨损伤区域所吸收，研究中观察到 EDTMP 给药后动物的骨碱性磷酸酶和酸性磷酸酶以及组织形态学发生变化，显示出它能导致试验动物骨吸收的下降，类骨质的增加，骨矿化作用的下降(见药理部分资料)。这些试验结果表明 EDTMP 对动物的骨生长或骨吸收有双向抑制作用。它可以对不同癌症的骨转移如成骨性骨转移(过度的骨生成)或溶骨性骨转移(过度的骨吸收)所引起的骨代谢紊乱均具有调节作用。药物动力学试验显示用放射性金属钐， $^{153}\text{Sm}$ ，与乙二胺四亚甲基磷酸形成的络合物， $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ，在体内仅被骨组织(尤其

是病变骨组织)大量吸收,在其他脏器及软组织内几乎不留存,且该药非常稳定,在体内不降解,以原形排出。在美国进行的临床药物动力学试验中,使用放射性钐-153 乙二胺四亚甲基膦酸注射剂对不同癌症引起的骨转移病人进行给药,平均有  $65.5\% \pm 15.5\%$  的注射药物分布在骨组织(主要是骨损伤组织)。未分布在骨组织的药物主要从尿道以原型排出。给药后 4 小时排出  $30.3\% \pm 13.5\%$  的注射剂量;12 小时达  $35.5\% \pm 13.6\%$ 。这些特点使它具备了一种理想的骨治疗药物的条件。

在药理研究已经显示乙二胺四亚甲基膦酸能够缓解癌症骨转移引起的疼痛以后,该药物的研究开发单位美国密苏里大学和陶氏化学公司在制剂过程中加入放射性同位素钐-153 与药物主体络合制成钐-153 乙二胺四亚甲基膦酸注射剂,希望引入射线来杀灭骨癌细胞,对骨转移癌进行治疗。因此该药物的临床研究剂型选择了  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  这一放射药物,适应症是骨转移癌的镇痛和治疗。由于在临床研究中并未发现该放射药物能治愈转移性骨癌,陶氏化学公司在二期临床结束后将产品转让给了 Cytogen 公司,美国 FDA 最终批准 Cytogen Corp 公司 samarium sm 153 edtmp (Quadramet),注射剂,适应症为减轻成骨细胞转移性骨损伤疼痛[5] [6]。

钐制剂的临床使用目前主要局限于钐-153 乙二胺四亚甲基膦酸盐制剂的使用。临床试验显示钐-153 乙二胺四亚甲基膦酸( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ )对缓解恶性骨转移患者的疼痛具有显著疗效。经营该药物的美国 Cytogen 公司报道在一项与安慰剂相比较的多中心双盲临床试验中,141 例患者(激素难治性)前列腺癌骨转移的患者,使用  $0.1 \text{ mCi/kg}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  治疗后,患者自述疼痛得到明显缓解,并能减少鸦片类镇痛剂的用量;而在另一项与安慰剂组比较的多中心 III 期临床试验中,118 例患者恶性骨转移疼痛的患者使用  $1.0 \text{ mCi/kg}$   $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  治疗,癌痛缓解率为  $62\% \sim 72\%$ ,其中 31% 患者在用药的第四周疼痛得到了完全缓解。

放射性  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  制剂在中国的临床试用始于 1990 年,迄今治疗病人估计逾万例。中国医学科学院的唐谨 94 年报道用  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  治疗多发性骨转移癌病人 41 例的情况。病人给药 1~5 次,止痛总有效率  $92.7\%$  [3],华西医科大学的谭天秩 95 年报道了 136 例病人  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  的平均骨摄取率为  $62.78\%$ ,尿排泄率为  $37.42$  [4]。中山医科大学的樊卫 97 年报道了用  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  在剂量  $18.5 \sim 28.6 \text{ MBq/kg}$ 、3~6 次给药下治疗 50 例鼻咽癌骨转移病人的止痛总有效率为  $85\%$ ,骨髓抑制发生率  $43\%$  [7]。协和医科大学的郑容报道[8]用  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  治疗 90 例乳腺癌多发性骨转移患者,孤痛完全缓解占  $37.8\%$  ( $34/90$ )。有 12 例治疗后骨显像显示骨转移灶好转,占  $13.3\%$ 。患者注药后开始止痛时间最早为注药后 3 小时,一般为注药后 3~14 天,止痛维持时间最长者 1 年,一般 1~3 月。最多治疗次数为 18 次,最少为 1 次。有 25 例在治疗中出现骨髓抑制。

总体上讲,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  在中国的临床试用早于美国,治疗病例数也多于国外,其止痛疗效令人满意。 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  在美国上市以后,先后在加拿大、澳洲和欧洲获准上市,临床疗效很好,但还存在一些放射性的技术问题。

### 3. 药理、毒理基础研究

与治疗作用有关的主要药效学试验:钐制剂药物的靶向系统即临床适应症和选择性生物分布点是骨骼系统。 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  除了通过对骨中钙的螯合而结合于骨基质外,还可能通过调节血清钙和镁的浓度对骨组织产生作用。皮下连续注射高剂量  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  导致动物的净体重增加、钙的肠吸收和骨的纵向生长随剂量下降,血浆的总体钙浓度和骨中过量类骨质的积累随剂量增长。试验中观察到的骨碱性磷酸酶和酸性磷酸酶的变化以及组织形态学上的变化显示出  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  能导致试验动物骨吸收的下降,类骨质的增加,骨矿化作用的下降。从而表明  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  对动物的骨生长或骨吸收有抑制作用。

在  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  和二膦酸(HEBP)的对比药效学试验中,皮下注射相同剂量的  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  与 HEBP 对大鼠的

骨生长和代谢的影响基本相同。而同等剂量组的二磷酸口服给药 28 天幼鼠在肠钙吸收、骨代谢等方面有较大影响。EDTMP 和 HEBP 两个化合物在口服给药上的明显差异的原因可能与它们在动物体内的肠道吸收有关。EDTMP 分子量远大于二磷酸，其肠道吸收效率可能较低，因而对动物各项骨指标影响也低。

### 3.1. 药理基础研究

Sm-EDTMP (钠盐、不含钙配方)剂量为 30 mg/kg 时，以  $6.6 \pm 1.3$  mg/kg/分的速率静脉输入清醒狗体内，仅对心跳速度有短暂影响，但用 20 mg/kg 的较小剂量以同样速率静脉输入麻醉狗体内时，却引起了短暂而明显的血压下降( $-62 \pm 33$  mmHg)。下降的血压在 10 分钟内恢复到对照水平。快速(45 秒之内)集合药团注射使麻醉狗出现因剂量相关的血压下降，3 mg/kg 剂量时下降 9 mmHg，10 mg/kg 时下降 44 mmHg，20 mg/kg 时下降 70 mmHg，并使麻醉狗的死亡率达 2/3。用于麻醉狗的剂量为 10 和 20 mg/kg 时，其心电图的变化包括 QTc 间隔延长，T 波倒置并伴随血压下降，快速集合药团注射的作用远远大于慢速输液，血压回升至对照水平后，这些症状就会消失。

维持正常的血管紧张程度和心脏收缩需要血液中钙离子达到一定的水平，而快速、大量地在动物体内注入 Sm-EDTMP 使得血液中较大一部分钙离子被螯合。在被麻醉的动物体内，细胞膜功能受影响，无法从其它组织将钙离子输送进来以维持平衡，保证心脏正常的起搏功能。因而 Sm-EDTMP 给药对麻醉动物的影响较大。用不含钙的 Sm-Na-EDTMP 和含钙的 Sm-Ca/Na-EDTMP 两种配方对雄性 Beagle 狗静脉内注射，剂量为 10、30、50 mg/kg。在剂量达到 50 mg/kg 时 Sm-Na-EDTMP 引起了动物近 2 分钟的四肢抽搐和舔舌，心跳速率加快 20 分钟，血压下降持续 2 分钟，血清离子钙也发生明显下降，2 分钟时达到最低点  $<2$  mg/dL。剂量同样为 50 mg/kg 的 Sm-Ca/Na-EDTMP 只引起试验动物心跳速率和血压轻微改变，血清离子钙降至 3.9 mg/dL，下降程度远低于用钠盐配方的动物。剂量相同时，Ca/Na 盐对动物的毒性作用总是小些。这种现象是因为含钙配方的 Sm-EDTMP 中钙平衡了 EDTMP 对血清中钙、镁的螯合力，表 1 为实验研究所得的 Sm-EDTMP 快速集合药团注射对麻醉狗血压和心率的影响数据。

剂量超过 3 mg/kg 时静脉输注和快速注射均能对麻醉狗引起心电图的变化，但快速注射影响较大。用于麻醉狗的剂量为 10 和 20 mg/kg 时，其心电图的变化包括 QTc 间隔延长，T 波倒置并伴随血压下降，快速集合药团注射的作用远远大于慢速输液，血压回升至对照水平后，这些症状就会消失。这两种剂量的 Sm-EDTMP 都没有改变四种激动剂(苯福林、乙酰胆碱、异丙肾上腺素、酪胺)或两侧颈动脉的闭合对动物心血管的作用。当用 Sm-EDTMP 剂量为 30 mg/kg 时，以  $6.6 \pm 1.3$  mg/kg/分的速率慢慢输入，它对清醒狗的心血管系统没有产生什么副反应。所以慢速输液时，计划用于人体的剂量约为 70 mg 或者 1 mg/kg 时应是安全可靠的。但应避免在麻醉状态下快速静脉推注。维持正常的血管紧张程度和心脏收缩需要血液中钙离子达到一定的水平，而快速、大量地在动物体内注入 Sm-EDTMP 使得血液中较大一部分钙离子被螯合。在被麻醉的动物体内，细胞膜功能受影响，无法从其它组织将钙离子输送进来以维持平衡，保证心脏正常的起搏功能。因而 Sm-EDTMP 给药对麻醉动物的影响较大。

### 3.2. 急性毒性试验研究

钐制剂对小鼠静脉注射给药的 LD<sub>50</sub> 为 536.69 mg/kg (95%可信限为 485.80~592.91 mg/kg)，小鼠静脉注射给药后，高剂量组均立刻出现全身肌肉颤抖、痉挛、抽搐、翻滚、同时伴有呼吸抑制和角弓反张，终至小便失禁而死亡。即解剖，肉眼观察未见各脏器有明显的病理改变，死亡动物雌雄无差别。低剂量组立刻出现轻度肌肉痉挛，小鼠张嘴深呼吸，5 分钟后活动减少呈安静状态。存活动物继续观察 7 天，动物摄食、饮水、大小便及一般体征均正常。7 天后存活动物解剖，肉眼观察未见脏器异常病变。小鼠皮下注射给药钐制剂的 LD<sub>50</sub> 为 2369 mg/kg (95%可信限为 2095.70~2702.50 mg/kg)。高剂量组皮下注射



**Table 1.** Sm-EDTMP rapid collection medicine group injection of anesthetic dogs the influence of blood pressure and heart rate  
**表 1.** Sm-EDTMP 快速集合药团注射对麻醉狗血压和心率的影响

剂量 (mg/kg)	0.3	3	10	20	
累计 (mg/kg)	0.3	3.3	13.3	33.3	
No. 1	血压 BP	122	124	119	110
	血压变化 BP	0	-9	-18	*
	T1/2	0	243	162	
	心跳 HR	110	96	84	86
	心跳变化 HR	0	6	8	*
No. 2	血压 BP	105	100	100	92
	血压变化 BP	0	-10	-42	-69
	T1/2	0	93	152	330
	心跳 HR	117	107	89	78
	心跳变化 HR	0	0	-2	-10
No. 3	血压 BP	133	130	121	131
	血压变化 BP	0	-7	-72	*
	T1/2	0	14	135	
	心跳 HR	122	114	107	110
	心跳变化 HR	0	2	-12	*
平均	血压 BP	120 ± 14	118 ± 16	113 ± 12	111 ± 20
	血压变化 BP	0 ± 0	-9 ± 2	-44 ± 27	
	T1/2	0 ± 0	117 ± 116	150 ± 14	
	心跳 HR	116 ± 6	106 ± 9	93 ± 12	
	心跳变化 HR	0 ± 0	3 ± 3	-2 ± 10	91 ± 17

BP: 给药前测得的平均动脉血压(mmHg); BP: 给药后测得的最大血压差(mmHg); T1/2: 给药后血压恢复至最大压差的一半时所需时间(秒); HR: 给药前测得的心率(次/分); HR: 给药后测得的最大心率差; \*动物死亡。

给药后 5 分钟, 小鼠出现躁动、身体摇晃、张嘴深呼吸、全身肌肉痉挛、阵发性抽搐、呼吸变慢和体毛竖立。2~4 小时呈现死亡高峰, 动物死亡后立即解剖, 肉眼观察未见脏器有明显的病理学改变。24 小时存活动物恢复正常, 继续观察 7 天, 动物体征良好, 摄食、饮水和排便均正常。7 天后存活动物解剖, 肉眼观察未见各脏器异常病变。

### 3.3. 长期毒性研究

连续静脉注射 EDTMP 对于试验动物(大鼠、狗和猕猴)产生一系列毒理变化。大鼠在 Sm-Ca/Na-EDTMP 给药剂量达到 50 mg/kg/d 以上时导致运动失调、抽搐、以及进食和体重的下降。在狗的毒理试验中给药剂量达到 30 mg/kg/d 时也观察到动物进食和体重的下降。在较低剂量组狗(25 mg/kg/d)和大鼠(40 mg/kg/d)以及猴子(15 mg/kg/d)出现血清钙和血尿素氮水平上升, 镁和碱性磷酸酶水平下降。高剂量组的狗出现心率升高, 高剂量组狗和大鼠的肾脏解剖分析发现有多病灶型肾小管坏死。而对给药结束后有一段恢复期的试验狗作肾脏解剖分析发现有上皮组织再生区域, 说明这样的肾组织坏死有可能是可逆转的。这些包括肾脏以及其它生化指标的变化原因尚不清楚。EDTMP 对于大鼠、狗和猕猴的血清钙和镁的水平

均有不同程度的影响。对猕猴静脉注射 10~15 mg/kg EDTMP, 给药前后测定受试动物的血清钙和镁总量, 两个指标在给药第 1、2 日内均急剧下降, 总钙量下降 39%~62%, 镁下降 47%~53%。这说明 EDTMP 对动物其他组织如心脏的影响可能是首先通过对血液中的钙、镁离子的螯合作用开始的。两年的 EDTMP 慢性毒性试验中, 大鼠给药剂量分别为 0、4、20、和 100 mg/kg/d 时, 对比给药组和对照组, 动物在摄食量、体重、血红蛋白水平、肝脏碱性磷酸酶水平, 以及血液中钙、镁、无机磷酸盐、铁及总铁结合力水平或解剖时器官重量等方面均无差异。而且在骨中钙镁磷元素含量及骨重、骨长等方面实验组与对照组也无差异。这说明 EDTMP 长期毒性不明显。采用 Sm-Ca/Na-EDTMP (含 20% 射线和高温造成的降解产物) 对大鼠分别进行一个为期 7 天和 4 周的毒性试验。在 7 天试验中所用大鼠为雄性和雌性 Crl:CD(SD)BR 大鼠, 重量为 99~122 g, 随机分成一个对照组和五个治疗组(5 只/性别/组), 给药组剂量分别为 20、40、80、120 和 160 mg/kg/d。每天由鼠尾静脉注射 1 次, 时间为 7 天。对照组用 0.9% 氯化钠溶液。4 周试验中所用大鼠为雄性和雌性 Crl:CD(SD)BR 大鼠, 重量为 122~172 g, 随机分成一个对照组和三个治疗组(15 只/性别/组), 给药组剂量分别为 25、50 或 100 mg/kg/d, 每天由鼠尾静脉注射 1 次, 时间为 4 周。对照组用 0.9% 氯化钠溶液。每天做各种临床观察记录, 每周记下食物消耗和体重情况。4 周后, 10 只大鼠/性别/组被解剖, 其余动物留下再观察四周后解剖。解剖时, 对采集的血样进行血常规和生化参数分析, 并采尿样进行分析。

### 3.3.1. 七天毒性试验研究

7 天的毒理试验中除了两只大鼠外其余动物均在剂量达到 80 mg/kg/d 时出现运动失调。剂量达到 120 mg/kg/d 时出现抽搐, 达到 160 mg/kg/d 时全部动物抽搐。运动失调和抽搐现象通常在给药后出现, 持续不到 5 分钟。雄性大鼠的血清钙上升(160 mg/kg/d 时), 血尿素氮上升(120 和 160 mg/kg/d 时), 肌酐上升(160 mg/kg/d 时), 血清镁水平下降(所有剂量组), 碱性磷酸酶下降(80 mg/kg/d 以上时); 雌性大鼠血清钙和血尿素氮上升(120 和 160 mg/kg/d 时), 碱性磷酸酶下降(120 和 160 mg/kg/d 时), 血清镁水平下降(所有剂量组), 血清磷下降(80 mg/kg/d 以上时); 其它血和尿指标无明显变化。80 mg/kg/d 以上时出现肾小管损伤, 但较轻微, 甲状旁腺无损伤。血尿素氮和肌酐的变化可能与肾脏的组织病理学变化有关。如以肾小管损伤为标志, 雄性大鼠和雌性大鼠的无损伤(安全)剂量分别为 20 mg/kg/d 和 40 mg/kg/d。

### 3.3.2. 四周毒性试验研究

观察到的症状有抽搐和运动失调现象。当给药剂量为 100 mg/kg/d 时, 雄性组动物在给药第一天出现抽搐现象, 在给药期为 30 天的试验中, 有 28 天每天每组有 2~7 只动物发生抽搐现象。当给药剂量为 50 mg/kg/d 时, 到第十天时雄性组动物中有一只出现运动失调现象, 在剩余的 20 天试验中, 有 11 天每天每组有 1~4 只动物发生运动失调现象。当给药剂量为 100 mg/kg/d 时, 雄性组动物每天每组有 8~15 只出现运动失调现象。雌性组动物也出现类似现象, 当给药剂量为 100 mg/kg/d 时, 在给药期为 30 天的试验中, 有 29 天每天每组有 1~10 只动物发生抽搐现象。当给药剂量为 50 mg/kg/d 时, 到第九天时雌性组动物中有一只出现运动失调现象, 在剩余的 21 天试验中, 有 14 天每天每组有 1~3 只动物发生运动失调现象。当给药剂量为 100 mg/kg/d 时, 雌性组动物每天每组有 8~14 只出现运动失调现象。所有症状都在给药后随即出现, 五分钟内即消除, 之后所有动物恢复正常。

所有给药组动物平均每天的食物消耗量都减少, 而且跟对照组相比, 体重增长速度减慢, 最高剂量组动物表现更明显。经过四周的恢复期后, 跟对照组相比, 所有给药动物体重增长速度还是减慢。雄性组给药剂量为 100 mg/kg/d, 雌性组给药剂量大于或等于 50 mg/kg/d 时, 血细胞数和血红蛋白浓度都降低。当给药剂量为 100 mg/kg/d 时, 给药动物的血细胞数和血红蛋白浓度在 4 周恢复期间持续下降。给药剂量为 100 mg/kg/d 时, 所有动物的血尿素氮浓度都上升, 碱性磷酸酶浓度下降。另外, 雄性组给药剂量大于

或等于 25 mg/kg/d 时，血液无机磷化合物浓度下降。雌性组给药剂量为 100 mg/kg/d 时，血液中镁浓度下降。给药剂量为 100 mg/kg/d 时，给药动物在恢复期内血尿素氮浓度仍然上升，而血清肌酐水平未上升，血尿素氮浓度的上升被认为是与食物消耗减少及失重有关的继发性分解代谢引起的。用肉眼观察：当给药剂量为 100 mg/kg/d 时，雄性组 10 只动物中有 9 只并且雌性组 10 只动物中有 10 只的肾变灰白，经过 4 周恢复期后，给药剂量为 50 mg/kg/d 和 100 mg/kg/d 的所有动物的肾都变灰白，给药剂量为 100 mg/kg/d 的所有动物经过四周的恢复期后肾重量增加。解剖时，检查动物的眼睛，未发现与用药有关的异常。组织学检查：用药四周后解剖，发现所有用药组动物的肾都出现慢性多病灶肾小管变性肾疾病、多病灶肾小管扩张和空泡变性。四周恢复期后解剖的许多动物也有类似变化，甲状腺组织检查未出现异常。这个试验未阐明肾损伤的发病机制。这些现象可能是由于 Sm-Ca/Na-EDTMP 或其降解产物对肾的直接影响，或是由于 EDTMP 的螯合而引起的钙钠代谢所产生的间接影响。尽管有这些组织变化，但试验仍表明代表肾功能变化的血清肌酐水平和尿样参数经过四周治疗期都未发生改变。结论为当大鼠每天静脉注射含过量降解产物的 Sm-EDTMP 一次，时间为一个月，给药剂量分别为 25、50 或 100 mg/kg/d 时，引起了肾脏毒性。当给药剂量大于或等于 50 mg/kg 时，大鼠出现了抽搐和运动失调现象。

## 4. 致突变试验研究

### 4.1. 微生物回复突变试验

为了估计 Sm-Ca/Na-EDTMP 的致突变性，沙门氏菌回复突变试验采用平板标准法来完成。试验菌株：组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌(TA98、TA100、TA1535、TA1537)。用各种受试物在加或不加 S9 (微粒体酶，可进行代谢活化)混合物条件下分别加到各种受试菌株的对数期(细菌繁殖速度最快的时期)微生物来完成回复突变试验。试验结果为阴性，在初始试验和最终试验中，无论加或不加 S9 线粒体酶，Sm-Ca/Na-EDTMP 都没有引起各试验菌株在每皿中的组氨酸回复菌落数的阳性增加。

### 4.2. 鼠淋巴细胞的体外染色体畸变试验

Sm-Ca/Na-EDTMP 的体外致染色体畸变性是通过大鼠淋巴细胞在加或不加 S9 条件下的体外培养来估计的。试验结果：当加 S9 时的细胞培养有丝分裂百分指数在 9.9% 与 11.9% 之间，不加 S9 时在 7.3% 与 11.9% 之间。有丝分裂指数与剂量无关。试液同阴性、阳性对照无差别。对有丝分裂指数没有影响，染色体畸变频次都没有影响。因此，Sm-Ca/Na-EDTMP 在鼠淋巴细胞中没有呈现诱裂性。

### 4.3. 鼠骨髓细胞微核试验

通过静脉注射 Sm-Ca/Na-EDTMP 对约 9 周大的雄性和雌性 CD-1 小鼠骨髓多染红细胞产生微核来研究 Sm-Ca/Na-EDTMP 的作用。结果显示，不管是给药 24、48 还是 72 小时后，也不管给药为高剂量的 10 ml/kg 还是低剂量的 1.0 ml/kg 的动物的含微核多染红细胞的出现频次同给药为阴性对照物相比没有统计学意义上的显著增加。

## 5. 药代动力学试验研究

用同位素钐-153 标记的 Sm-EDTMP 对 Sprague-Dawley 大鼠经尾静脉注射，药物迅速从血液中消除并同骨结合。半小时后血液中 Sm-EDTMP 浓度只有 2.3%，有 53% 被骨吸收，尿液中浓度达 42.15%；而仅 0.5% 被肝脏吸收，身体其他软组织吸收则更少。HPLC 图谱显示 Sm-EDTMP 在动物尿液中仅以药物原形排除，没有观察到 Sm-EDTMP 代谢产物。Sm-EDTMP 静脉注射新西兰白兔，3 小时后动物骨骼吸收率为 66%，在血液和肌肉中的浓度很低，仅为 0.122% 和 0.357%。采用 Subramanian 的钻洞模型技术来进行对 Sm-EDTMP 骨损伤部位和骨正常部位的吸收对比(L/NB)测定。结果推断出 Sm-EDTMP 的 L/NB 吸

收比在 17:1 左右。Sm-EDTMP 在狗体内的生物分布试验大致与鼠和兔子相类似。静注 24 小时后体内药物吸收主要在骨组织,骨与肝脏、心脏、肌肉、血液等组织的药物浓度比分别是 96、1500、10000、20769。放射性同位素 Sm-153 标记的 Sm-EDTMP 和 C-14 标记的 EDTMP 荧光记数检测以及放射自显影检测药物长期分布的试验结果显示,Sm-EDTMP 和 EDTMP 在动物体内的吸收相同,但药物长期分布及排泄则不一样。未络合的 EDTMP 在骨的原吸收区域缓慢脱离,(8 周后在骨上的浓度下降至 17%),留在骨组织上的 EDTMP 也重新分布到新骨生成区域。而金属钐络合后的 EDTMP 则牢固地结合于初始的吸收区域,一经沉积就不再移动。血浆蛋白结合试验显示 Sm-EDTMP 与蛋白质不结合,这些与体内特性相符合。可以解释 Sm-EDTMP 对动物静脉注射后很快地从血中消失,而主要聚集于骨骼和从尿液中以原形排出这些特点。

用同位素钐-153 标记物对 Sprague-Dawley 大鼠经尾静脉注射,Sm-EDTMP 迅速从血液中消除并同骨结合。半小时后血液中 Sm-EDTMP 浓度只有 2.3%,有 53%被骨吸收,尿液中浓度达 42.15%;而仅 0.5%被肝脏吸收,身体其他软组织吸收则更少。静脉注射 60 分钟以后,有 55%~60%同骨结合,并且这水平一直唯持续到三天试验结束不变。另外,在一个独立的小鼠尿样试验中,HPLC 图谱显示 Sm-EDTMP 在动物尿液中仅以药物原形排除,没有观察到 Sm-EDTMP 代谢产物。采用放射性 $[^{153}\text{Sm}]$ EDTMP 与 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ MDP (放射性骨诊断剂)对照静脉注射新西兰白兔,3 小时后 $[^{153}\text{Sm}]$  EDTMP 能很好地被兔骨骼吸收,吸收率为 66%,(对照品骨骼吸收为 50%),在血液和肌肉中的活性很低,仅为 0.122%和 0.357%。 $[^{153}\text{Sm}]$  EDTMP 在血液中的清除、骨骼吸收以及其它组织中的残留指标均优于对照品。另外,采用 Subramanian 的钻洞模型技术来进行对 $[^{153}\text{Sm}]$  EDTMP 和 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$  MDP 的骨吸收对比试验,结果表明这二者的骨损伤部位和骨正常部位的吸收对比(L/NB)没有显著差别。 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$  MDP 的 L/NB 吸收比值为 17~18,由此推断出 $[^{153}\text{Sm}]$  EDTMP 的 L/NB 吸收比应该为 18:1.2。放射性同位素 Sm-153 标记的 Sm-EDTMP 和 C-14 标记的 EDTMP 荧光记数检测以及放射自显影检测药物长期分布的 4 个试验结果显示,Sm-EDTMP 和 EDTMP 在动物体内的吸收相同,但药物长期分布及排泄则不一样。未络合的 EDTMP 在骨的原吸收区域缓慢脱离,(8 周后在骨上的浓度下降至 17%),留在骨组织上的 EDTMP 也重新分布到新骨生成区域。而金属钐络合后的 EDTMP 则牢固地结合于初始的吸收区域,一经沉积就不再移动。Sm-EDTMP 在狗体内的生物分布试验大致与鼠和兔子相类似。静注 24 小时后体内药物吸收主要在骨组织,骨与肝脏、心脏、肌肉、血液等组织的药物浓度比分别是 96、1500、10000、20769。血浆蛋白结合试验显示 Sm-EDTMP 与蛋白质不结合,这些与体内特性相符合。可以解释 Sm-EDTMP 对动物静脉注射后很快地从血中消失,而主要聚集于骨骼和从尿液中以原形排出这些特点[9]。

## 6. 临床研究总结

目前医学上主要以放疗,化疗、激素治疗以及阿片类镇痛剂来缓解癌症骨转移的疼痛。体外放射治疗用于局部或区域性转移灶有一定疗效,但它有下列局限性: I) 正常组织受到辐照伤害; II) 局部放疗无法一次性缓解新生转移灶或全身多处疼痛; III) 脊髓压迫、神经丛压迫的癌浸润灶对放疗不敏感; IV) 放射后可导致疼痛并发症。虽然放射性体内药物的研制已经取得了巨大的进展,但它们对人体正常组织的长久辐照带来伤害尤其会对骨髓组织造成较大的破坏。此外放射性药物的制备和运输都较为困难,医生使用药物过程较复杂,费用高昂等诸多原因也使这类治疗手段难以推广。总之,这些类型的药物在国际上被批准上市的数量少( $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 就是其中之一),市场也较小。化疗对于骨转移癌有一定的疗效,如丙苯氨酸氮芥和强地松龙对多发性骨髓瘤反应率可达 60%。但因其对全身其他部位组织有较大损害,在临床上通常在肿瘤全身扩散后(放疗无法缓解多部位疼痛)再施行化疗,并须慎重权衡其全身中毒作用与治疗作用的关系。癌痛的激素治疗在临床上也具有一定的疗效。如前列腺癌晚期广泛骨转移产生多处疼



痛,可用雌激素或环丙氯地孕酮。分化好的癌激素治疗反应较好,除痛率可达35%~70%。阿片类制剂是临床治疗中度至重度癌症疼痛的主要镇痛药物。它们通过与中枢神经系统内及外的特异受体结合而产生镇痛效果。常用药品有吗啡、杜冷丁、可待因、二氢吗啡酮、芬太尼等。这类药品除了有便秘、恶心、尿潴留、呼吸抑制等副作用以外,还会因长期使用而产生阿片类药物耐药性及生理依赖性(即成瘾性)。

近十年来国际市场上出现了二膦酸盐类骨治疗剂,如 etidronate, clodronate, pamidronate 等,它们都是典型的骨吸收抑制剂,对于骨质疏松, Paget 症(变形性骨炎),癌症溶骨性骨转移等疾病有一定的疗效。但由于其用量较大,有一定的毒副作用,缓解疼痛显效率不高而使其应用受到限制。而对于成骨性骨转移则疗效不尽如人意。目前在二膦酸产品中,临床疗效最好的是 pamidronate,即帕米膦酸二钠,商品名为阿可达,由诺华制药公司(Novartis)生产。我国仿制品名为“博宁”,产品由南京药物研究所、合肥医工研究所仿制,生产单位为深圳海王药业。帕米膦酸二钠临床给药采用静脉滴注,用不含钙的输液,一次30~90 mg,每二至四周重复给药。由于其较高的肾毒性,每次静脉滴注时间一般达4~12小时。不良反应包括发热、淋巴细胞减少和肾功能障碍等。

鉴于癌症中、晚期病人身体比较衰弱、精神状况也较差这样的特点,临床治疗骨痛新药的设计应以安全性(副作用低)、有效性(起效快、疗效长)为基本点。Sm-EDTMP 是二膦酸盐以外的一种新型多元膦酸药物,既具有二膦酸盐类制剂的亲骨特性,又比它们更安全。因此它作为新一代骨转移治疗药物将会在临床使用上获得成功。

## 7. 近年来钆制剂临床研究

1997年FDA批准153Sm-EDTMP上市,目的是希望在该药中引入放射线进行内照射,提高治疗效果。但是在以后研究中发现,153Sm半衰期46小时,只能积聚中等能量的 $\beta$ 射线,粒子穿透距离较短,很难有效杀灭骨组织中的转移癌细胞,临床也并未见到由此治愈的骨转移患者。而该药的镇痛效果主要来源于有机膦酸盐 EDTMP,所加入的153Sm将不可避免地会增加患者放射性骨髓抑制等毒副反应,影响化疗或外照射的及时应用;另外也会带来药物运输保存的困难及放射污染等问题。但是因为金属钆也是药物的重要组成部分,能加强 EDTMP 在骨组织中的固定及滞留作用。为此在沃芬药业公司研究中,保留了153Sm-EDTMP制剂的全部化学组成和用量,用非放射性Sm取代放射性153Sm。这样的配方既去除了放射毒性,又保留了钆能够协助 EDTMP 长时间滞留在骨转移区域的特点,更好地发挥治疗作用。

## 参考文献 (References)

- [1] 苏新辉等 (2004) 89SrCl<sub>2</sub> 治疗多发性骨转移癌28例临床疗效分析. *厦门市科学技术协会第四届青年学术年会论文集*.
- [2] 张锦林, 顾红兵 (2010) 芬太尼透皮贴联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤患者骨转移性疼痛. *山西医药杂志*, **2**, 158-159.
- [3] 唐谨等 (1994) 153Sm-EDTMP 治疗多发性骨转移癌临床研究. *中华核医学杂志*, **4**, 211.
- [4] 谭天秩等 (1995) 153Sm-EDTMP 治疗多发性骨转移癌的临床观察. *中华核医学杂志*, **1**, 23.
- [5] 蒋宁一 (2001) 放射性核素治疗骨转移癌的研究进展. *同位素*, **2**, 107.
- [6] 安敏霞等 (1998) 1997年美国FDA批准的新药. *中国新药杂志*, **2**, 1-2.
- [7] 樊卫等 (1997) 153Sm-EDTMP 治疗鼻咽癌骨转移的近期疗效. *癌症*, **4**, 291.
- [8] 郑容等 (1998) 153Sm-EDTMP 治疗乳腺癌多发性骨转移的临床应用. *中华核医学杂志*, **4**, 240.
- [9] 敬开瑜等 (1997) 骨肿瘤临床诊治学. 中国科技出版社, 北京.