



硼中子俘获治疗中的含硼-10药物分布及浓度在体测量方法研究进展

高嵩 曹文田 黄新瑞 包尚联

Research progress of ^{10}B concentration and distribution measurement in boron neutron capture therapy

Gao Song Cao Wen-Tian Huang Xin-Rui Bao Shang-Lian

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 148701 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20201794

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20201794>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于3.5 MeV射频四极质子加速器硼中子俘获治疗装置的束流整形体设计

Design of beam shaping assembly based on 3.5 MeV radio-frequency quadrupole proton accelerator for boron neutron capture therapy

物理学报. 2018, 67(14): 142801 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20180380>

1.5 T关节磁共振成像超导磁体的设计、制作与测试

Design, fabrication and test of superconducting magnet for 1.5 T dedicated extremity magnetic resonance imaging system

物理学报. 2017, 66(24): 248401 <https://doi.org/10.7498/aps.66.248401>

磁共振扩散张量成像中扩散敏感梯度磁场方向分布方案的研究进展

Research progress of diffusion sensitive gradient field encoding schemes in magnetic resonance diffusion tensor imaging

物理学报. 2020, 69(3): 038702 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20191346>

静息态功能磁共振成像评估健康老年人认知行为的多尺度熵模型研究

Study of multiscale entropy model to evaluate the cognitive behavior of healthy elderly people based on resting state functional magnetic resonance imaging

物理学报. 2020, 69(10): 108703 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200050>

基于多引导滤波的图像增强算法

Image enhancement based on multi-guided filtering

物理学报. 2018, 67(23): 238701 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20181425>

利用气泡探测器测量激光快中子

Laser fast neutron measured by bubble detector

物理学报. 2018, 67(22): 222101 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20181035>

综述

硼中子俘获治疗中的含硼-10 药物分布及浓度在体测量方法研究进展*

高嵩^{1)†} 曹文田²⁾ 黄新瑞³⁾ 包尚联²⁾

1) (北京大学医学部医学技术研究院, 北京 100191)

2) (北京大学物理学院, 北京 100875)

3) (北京大学基础医学院, 北京 100191)

(2020 年 10 月 29 日收到; 2021 年 2 月 2 日收到修改稿)

硼中子俘获治疗 (boron neutron capture therapy, BNCT) 是一种结合含硼-10 靶向药物和重离子肿瘤治疗的二元精确放射治疗方法, 但经过近 70 年的发展, BNCT 仍然未能真正进入临床应用. 含硼-10 药物在体内的浓度分布测量方法不能满足临床需求, 影响治疗的效果和安全性, 是目前 BNCT 亟待解决的核心问题之一. 本文对目前含硼-10 药物浓度分布测量方法进行综述, 包括已经用于临床的有创估算方法及在研的单光子发射断层成像方法、正电子发射断层扫描方法及核磁共振方法等, 分析各种方案的优势与局限性. 并根据硼-10 元素旋磁比低及磁共振横向弛豫时间极短的特点, 从理论上简要分析了基于超短回波时间磁共振成像的硼-10 体内分布定量测量方法的可行性.

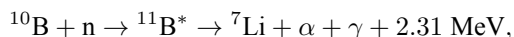
关键词: 硼中子俘获治疗, 磁共振成像, 影像引导放疗

PACS: 87.61.-c, 28.20.Np, 87.57.-s

DOI: 10.7498/aps.70.20201794

1 引言

硼中子俘获治疗 (boron neutron capture therapy, BNCT) 是一种结合含硼靶向药物和重离子治疗的二元肿瘤放射治疗方法^[1,2]. 其基本原理是将含 ^{10}B 药物选择性富集于肿瘤细胞内, 然后热中子照射肿瘤区域, 肿瘤细胞内的 ^{10}B 热中子俘获反应截面较大 (3835 barn, $1 \text{ barn} = 10^{-28} \text{ m}^2$), 可俘获大量热中子发生 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 核反应, 产生高传能线密度 (linear energy transfer, LET) 的 α 粒子 (1.47 MeV) 和 ^7Li 反冲核 (0.84 MeV), 反应式如下:



α 粒子和 ^7Li 反冲核的射程分别约为 $9 \mu\text{m}$ 和 $5 \mu\text{m}$, 与所在肿瘤细胞的尺度相近, 所以杀伤作用仅限于

含 ^{10}B 的癌细胞及其紧邻细胞, 可在杀灭癌细胞的同时几乎不损伤正常细胞, 实现细胞尺度的精确治疗. 理论上 BNCT 是一种十分理想的肿瘤精准放疗方法, 但经过近 70 年的发展, BNCT 仍然未能真正进入临床应用^[2].

含 ^{10}B 药物在体内的分布及浓度测量是影响 BNCT 临床应用亟待解决的核心问题之一^[3-5]. 为了准确计算靶区剂量、发挥 BNCT 优势, 需要了解靶区 ^{10}B 的浓度分布及热中子照射剂量等关键信息. 热中子剂量的计算问题已经有较好的解决方案, 但 ^{10}B 的浓度分布尚难以无创准确测量^[6]. 目前常用的测量方法是在含 ^{10}B 药物注射入人体一定时间后抽取患者血样, 通过电感耦合等离子体光谱法、高分辨率 α 放射自显影法或中子俘获照相等方法分析血样中 ^{10}B 浓度, 然后根据经验公式估

* 国家自然科学基金 (批准号: 12075077) 和北京市自然科学基金 (批准号: 7202093) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: gaoss@pku.edu.cn

算目标区内 ^{10}B 浓度. 此类方法是离线、有创、间接测量方法, 不能准确得到靶区 ^{10}B 浓度分布数据, 不能分辨正常组织与肿瘤组织中的 ^{10}B 浓度, 导致不能准确计算治疗剂量, 影响 BNCT 的有效性和安全性.

2 目前体内 ^{10}B 浓度分布测量方法及主要问题

目前处于研究阶段的测量方法可分为以下 3 类.

1) 单光子发射断层成像 (single-photon emission computed tomography, SPECT) 方法.

由 BNCT 原理可知, ^{10}B 与热中子发生 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 核反应生成的 ^7Li 反冲核会有约 94% 的概率处于激发态, 并通过发射 478 keV 瞬发 γ 射线退激到基态, 该瞬发 γ 射线的强度分布与 ^{10}B 浓度分布直接对应. SPECT 系统可多角度探测此 γ 射线强度, 通过 SPECT 图像重建得到 ^{10}B 的空间分布断层图像, 进而得到 ^{10}B 的浓度分布^[7,8]. 2000 年 Kobayashi 等^[9] 首次将 SPECT 用于 BNCT 治疗过程中的瞬发 γ 射线探测. 后来包括南京航空航天大学陈达院士领导的实验室团队在内的各国研究人员在 BNCT 专用 SPECT 的系统设计、探测器及图像重建算法等方面做了大量研究工作^[7].

此类方法的固有问题是只能在 BNCT 治疗过程中而不能在治疗前获得 ^{10}B 浓度分布信息, 所以无法事先准确计算处方剂量制定科学的治疗计划, 影响 BNCT 治疗效果, 甚至可能使患者在接受热中子照射后才发现 ^{10}B 分布不理想. 另外此类方法重建的断层图像质量较低, 热中子与人体内其他元素发生热中子俘获反应生成多种能量的 γ 射线会进一步降低图像质量^[10].

2) 正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 方法.

将正电子放射性核素 (如 ^{18}F) 标记在用于 BNCT 的含硼药物分子上, 注射入人体后放射性核素衰变过程中产生的正电子与周围自由电子湮灭, 发出 511 keV 的 γ 光子对. PET 系统探测此 γ 光子对, 经过信号处理与图像重建可得到含 ^{10}B 药物的浓度分布图像. 此类方法优点是可以在 BNCT 治疗前得到 ^{10}B 的分布图像、准确测量肿瘤/正常组织中 ^{10}B 含量, 进而可以得到准确的处方剂

量^[11,12]. 缺点包括: ^{18}F 半衰期仅 109 min, 导致此类方法使用成本较高; 对含 ^{10}B 药物进行正电子放射性核素标记难度较大, 对于常用 BNCT 含硼药物对二羟苯丙氨酸硼 (L-Boronophenylalanine, BPA) 的标记效果尚可, 但很难对另一种药物十一氢巯基十二硼化二钠 (sodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate, BSH) 进行标记^[10]; 而且 PET 重建图像的空间和时间分辨率均较低; 另外在药监部门已经批准的含硼药物上标记放射性核素属于新药研发, 经济和时间成本高昂, 至今未获药监部门批准.

3) 核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 方法.

目前 NMR 方法在 BNCT 方面的应用主要是使用磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 技术测量 ^{10}B 浓度^[13,14]. ^{10}B 是奇-偶核, 属于具有核磁矩的磁性核, 所以含 ^{10}B 药物分子中的 ^{10}B 会对其附近 ^1H 核的 NMR 频率产生微弱影响, 导致含 ^{10}B 药物分子中的 ^1H 与周围组织中的 ^1H 在共振频率方面有微小差异. 利用以上差异 MRS 可以通过探测各个体素内药物分子 ^1H 的信号强度, 进而得到 ^{10}B 的浓度分布信息.

MRS 每次激发只能得到 1 个较大体素 (边长 > 10 mm) 内的 ^{10}B 含量信息, 所以时间空间分辨率都很低, 而且 ^{10}B 是高自旋量子数核 ($I = 3$), Zeeman 能级较复杂, 电四极矩与电场梯度之间有较强的相互作用导致其 NMR 谱线展宽, 影响 MRS 结果^[13]. 常用含 ^{10}B 药物 BSH 分子中的质子与脂肪质子的化学位移相近, 所以体内 ^{10}B 的 MRS 信号会受到脂肪的强烈干扰^[15].

3 使用常规磁共振成像方法获得 ^{10}B 浓度分布图像

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可实现多对比度机制的高分辨率无创成像, 在临床及科研工作中得到越来越广泛的应用. 如前所述, ^{10}B 是具有核磁矩的磁性核, 根据 NMR 理论可知单位体积内 ^{10}B 的净磁化强度为^[15]:

$$M_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2 I(I+1)B_0}{3kT}, \quad (1)$$

其中 N 是单位体积内 ^{10}B 核数量, γ 是旋磁比, I 是自旋量子数, B_0 是磁感应强度, T 是绝对温度,

k 和 \hbar 分别是波尔兹曼常量和约化普朗克常量. 虽然 ^{10}B 的旋磁比 γ 较低, 但 ^{10}B 属于高自旋量子数核 ($I = 3$), 由 (1) 式可知 ^{10}B 的净磁化强度较弱但仍然可以被探测. 而且在 NMR 实验中, 来自样品和接收线圈的噪声强度分别与拉莫尔频率及拉莫尔频率的四次方根成正比, 而 ^{10}B 的拉莫尔频率较低, 因此信号的信噪比 (signal to noise ratio, SNR) 较高^[16,17]. 所以理论上可以用 MRI 方法得到人体内 ^{10}B 的 NMR 信号进而得到 ^{10}B 的浓度分布图像. 但是常用 BNCT 药物中 ^{10}B 的横向弛豫时间是微秒量级, 常规 MRI 的回波时间 (echo time, TE) 是毫秒量级, 因而在常规 MRI 开始采集信号时, ^{10}B 的微弱信号已经衰减为零. 而且 ^{10}B 在激发过程中会发生明显弛豫, 不能用常规射频脉冲对 ^{10}B 的净磁矩角度进行准确控制. 所以常规 MRI 方法难以使用 3 T 以下静磁场在临床可接受的扫描时间内得到较高分辨率的在体 ^{10}B 磁共振图像^[10].

间接得到 ^{10}B 图像的 MRI 方法有以下两种.

1) 顺磁性钆螯合物标记法. 钆螯合物是常用的 MRI 对比度增强剂, 在 BSH 或 BPA 分子上标记顺磁性钆螯合物后, 可在常规 MRI 图像上清晰显示含 ^{10}B 药物在体内的分布. 但是钆同位素的热中子俘获反应截面很大, 如 ^{157}Gd 的反应截面高达 2.59×10^5 barn, 热中子俘获反应会产生俄歇电子、内转换电子、 γ 射线, 其中低 LET 的 γ 射线在体内射程可达数厘米, 会损伤较大范围内的正常组织, 减弱 BNCT 的优势^[10]. 另外钆的原子质量很大, 会导致与钆结合的活性分子的生物活性降低.

2) 磁共振 ^{11}B 成像法. 硼元素有 ^{10}B 及 ^{11}B 两种稳定同位素, 丰度分别为 19.9% 和 80.1%, 所以自然丰度的 BPA 或 BSH 中含有大量的 ^{11}B . ^{11}B 的自旋量子数为 $3/2$, 旋磁比为 13.66 MHz/T, 由 (1) 式可知 ^{11}B 的信号强于 ^{10}B 信号, 而且 ^{11}B 弛豫时间略长于 ^{10}B 的弛豫时间, 所以可用常规方法采集到微弱的 ^{11}B 磁共振信号, 并得到 ^{11}B 的 MRI 低分辨率图像. 但 ^{11}B 的热中子俘获反应截面很小, 对 BNCT 剂量几乎没有贡献, 为了提高 BNCT 效率, 并降低热中子的副作用, 目前含硼药物中的 ^{10}B 纯度可超过 95%, 由 (1) 式可知由于核素密度过低会导致 ^{11}B 磁共振信号过于微弱而不能成像. 因此, 此方法可用于药代动力学研究但难以用于影像引导 BNCT.

4 超短回波时间磁共振成像使 ^{10}B 定性 与定量成像成为可能

超短回波时间 (ultrashort echo time, UTE) MRI 方法通过高速收发转换、半 sinc 函数波形射频激发、辐射状或螺旋状 k 空间数据填充及变速率选择性激发等方法, 可将常规毫秒量级的 TE 缩短至微秒量级, 这样便有可能直接得到 ^{10}B 的磁共振信号^[18]. 目前国内外 UTE 相关研究主要集中于骨皮质及髓鞘定量成像^[19-23], 可将磁共振滤波反投影数据采集及重建方法与 UTE 方法结合以提高空间及时间分辨率, 将多种骨皮质 UTE 定量成像的方法用于 ^{10}B 成像. ^{10}B 直接 MRI 的另一个优势是便于实现定量成像. ^{10}B 的旋磁比为 4.575 MHz/T, 与 ^1H 的旋磁比差异较大, 所以 ^{10}B 的 MRI 图像可以不受 ^1H 的影响, 从而可以通过数据分析得到准确的 ^{10}B 定量信息.

目前常规 MRI 系统中的射频系统产生和接收的射频频率范围较窄, 不能覆盖 ^{10}B 成像所用的频率, 需要对常规 MRI 系统 ^{10}B 成像的射频子系统进行改进. MRI 系统射频接收电路一般采用超外差方式工作, 前置放大器输出的信号进入混频器与 MRI 系统频率合成器生成的本振信号混频, 生成中频信号进入放大器进行后续处理. 可以在常规 MRI 系统外配置一个专用于 ^{10}B 成像的频率合成器, 生成适用于接收 ^{10}B 信号的本振信号, 本振的频率是中频与 ^{10}B 的共振频率之差, 此中频信号进入混频器与前放输入的信号混频, 生成差频分量与接收 ^1H 信号状态下的中频频率相同, 这样保证 ^{10}B 核与 ^1H 核信号的中频频率相同, 都可以被系统放大器接受, 与双谐振 MRI 射频接收线圈配合实现双核素成像.

5 总 结

BNCT 是一种可实现高选择性杀伤癌细胞的放疗方法, 而且毒副作用小、治疗成本低. 为了推动 BNCT 进入临床应用, 需要在高靶向性含硼药物、高适用性中子源及高精度功能影像引导等三个方面开展研究工作. MRI 引导是肿瘤放疗的发展方向之一, 以 UTE 在体 ^{10}B 定量成像为基础, 实现 MRI 引导 BNCT 有较高的可行性. 目前仍然面

临的问题包括： ^{10}B 的 UTE 成像的脉冲序列设计、信号处理方法、MRI 设备射频系统改进、常规高分辨率 MRI 图像与 ^{10}B 定量图像融合等。

另外 ^{10}B 定量成像可以为下一步 ^7Li 定量成像奠定基础。BNCT 中 $^{10}\text{B}(n, \alpha) ^7\text{Li}$ 核反应所产生的每一个 ^7Li 反冲核都伴随着 2.31 MeV 的能量释放，所以 ^7Li 的定量成像可用于准确计算放疗的剂量分布，进一步提高 BNCT 的准确性。理论上 ^7Li 的核磁共振信号要强于 ^{10}B 的信号，但常规剂量 BNCT 产生的 ^7Li 浓度较低，目前的 MRI 理论与技术水平尚难以实现 ^7Li 定量成像。相信随着 MRI 软硬件水平的不断提高，MRI 功能影像引导的 BNCT 可以在不久的将来应用于临床，为肿瘤患者提供精确治疗服务。

参考文献

- [1] Suzuke M 2020 *Int. J. Clin. Oncol.* **25** 43
- [2] Hu K, Yang Z M, Zhang L L, Xie L, Wang L, Xu H, Josephson L, Liang S H, Zhang M R 2020 *Coordin. Chem. Rev.* **405** 213139
- [3] Kim M S, Shin H B, Choi M G, Monzen H, Shim J G, Suh T S, Yoon D K 2020 *Nucl. Eng. Technol.* **52** 155
- [4] Romanov V, Isohashi K, Alobthani G, Beshr R, Horitsugi G, Kanai Y, Naka S, Watabe T, Shimosegawa E, Hatazawa J 2020 *Ann. Nucl. Med.* **34** 155
- [5] Protti N, Alberti D, Toppino A, Bortolussi S, Altieri S, Deagostino A, Aime S, Geninatti-Crich S 2019 *Radio. Ther. Oncol.* **133** S307
- [6] Shu D Y, Tang X B, Geng C R, Zhang X D, Gong C H, Shao W C, Liu Y H 2019 *Radiat. Phys. Chem.* **156** 222
- [7] Gong C, Tang X, Fatemi S, Yu H, Shao W, Shu D, Geng C 2018 *Int. J. Radiat. Res.* **16** 33
- [8] Kanno I, Nishimatsu D, Funama F 2019 *J. Instrum.* **14** C02002
- [9] Kobayashi T, Sakurai Y, Ishikawa M 2000 *Med. Phys.* **21** 2124
- [10] A.G W, W A, M R, N Y 2012 *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications* (New York: Springer) p213
- [11] Ishiwata K 2019 *Ann. Nucl. Med.* **33** 223
- [12] Lin Y C, Chou F I, Yang B H, Chang C W, Chen Y W, Hwang J J 2020 *Ann. Nucl. Med.* **34** 58
- [13] Bendel P 2005 *NMR Biomed.* **18** 74
- [14] Bendel P, Margalit R, Koudinova N, Salomon Y 2005 *Radiat. Res.* **164** 680
- [15] Bendel P, Sauerwein W 2001 *Med. Phys.* **28** 178
- [16] Edelstein W A, Glover G H, Hardy C J, Redington R W 1986 *Magn. Reson. Med.* **3** 604
- [17] Hoult D I, Richards R E 2011 *J. Magn. Reson.* **213** 329
- [18] Bao S L, Du J, Gao S 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 088701 (in Chinese) [包尚联, 杜江, 高嵩 2013 物理学报 **62** 088701]
- [19] Ma Y J, Searleman A C, Jang H, Wong J, Chang E Y, Corey-Bloom J, Bydder G M, Du J 2020 *Radiology* **294** 362
- [20] Du J, Ma G L, Li S H, Carl M, Szeverenyi N M, VandenBerg S, Corey-Bloom J, Bydder G M 2014 *Neuroimage* **87** 32
- [21] Gao S, Du J, Wang F, Bao S L 2013 *Sci. China Life Sci.* **56** 672
- [22] Li S, Huang X R, Li G Z, Zhang Y B, Li Z T, Liu L Y, Gao S 2019 *Acta Radiol.* **61** 760
- [23] Zhu Y C, Du J, Yang W C, Duan C J, Wang H Y, Gao S, Bao S L 2014 *Chinese Phys. B* **23** 038702

REVIEW

Research progress of ^{10}B concentration and distribution measurement in boron neutron capture therapy*Gao Song^{1)†} Cao Wen-Tian²⁾ Huang Xin-Rui³⁾ Bao Shang-Lian²⁾1) (*Medical Technology Institute of Health Science Center, Peking University, Beijing 100191, China*)2) (*School of Physics, Peking University, Beijing 100875, China*)3) (*School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China*)

(Received 29 October 2020; revised manuscript received 2 February 2021)

Abstract

Boron neutron capture therapy (BNCT) is a dual tumor radiotherapy method combining boron-10 containing drugs and heavy ion therapy, which can kill cancer cells with almost no damage to normal cells, and achieve precise cell-scale treatment. However, the BNCT does not really enter into clinical application stage though it has been developed for nearly 70 years. The methods of measuring the concentration distribution of boron-10 containing drugs in vivo cannot meet the clinical needs, which is one of the core problems affecting the effect and safety of clinical application of BNCT. This article reviews the current methods of measuring the concentration distribution of boron-10 drugs, including the invasive estimation methods that have been used in clinical practice, the researching single photon emission tomography (SPECT) method, positron emission tomography (PET) method, nuclear magnetic resonance (NMR) method, etc., and analyzes the advantages and limitations of current methods. Based on the characteristics of the low gyromagnetic ratio of the boron-10 element and the extremely short magnetic resonance transverse relaxation time, the research ideas of ultra-short echo time magnetic resonance boron-10 quantitative imaging are proposed. The feasibility of quantitative measurement of boron-10 distribution in vivo based on ultrashort echo time magnetic resonance imaging is analyzed theoretically.

Keywords: boron neutron capture therapy, magnetic resonance imaging, image guided radiotherapy**PACS:** 87.61.-c, 28.20.Np, 87.57.-s**DOI:** [10.7498/aps.70.20201794](https://doi.org/10.7498/aps.70.20201794)

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 12075077) and the Natural Science Foundation of Beijing, China (Grant No. 7202093).

† Corresponding author. E-mail: gaoss@pku.edu.cn