

# 用 铈 标 记 的 放 射 性 药 物

## 引 言

在容易得到的放射性核素中, 作为扫描诊断, 铈的性能最好。各种化学形式的 $^{99m}\text{Tc}$ 是目前用于脑、肝、肺、骨骼和甲状腺闪烁照相的放射性核素中应用最广泛的放射性药物。

一般说来, 放射性药物的使用是基于特定器官从血液清除外来物质的能力。用于肾脏研究的 $^{99m}\text{Tc}$ 螯合物是小分子量水溶性化合物, 它们很快经肾排泄, 因而得到肾脏图象。肝扫描最常用的放射标记物是 $^{99m}\text{Tc}$ 的胶体制剂, 通过肝的网状内皮系统快速吞噬而得到映象。评价肺动脉血流的根据是用铈标记 $10\sim 50$ 微米大小的微粒无害地机械阻塞小动脉毛细血管肺循环的百分率。

然而核子医学的进一步发展, 显然需要更精密的、特异性的化合物定位的方法, 这有赖于放射标记的有生物活性的化合物或合成药物的应用。尽管这一类型的研究能提供潜在的药物, 但试图直接用放射性物质标记激素、酶和药物等化合物的官能团存在着明显的困难。首先这些官能团可能需要与生物活性部位交互作用以使化合物定位。如果放射标记干扰了它, 则分子的正常行为将改变, 示踪研究将失败。其次, 放射性核素与分子结合的亲和力将不足产生一个稳定的螯合物。

此二因素的重要性可用放射标记争光霉素为例说明; 争光霉素是几个近似抗菌素的混合物, 成功地用于治疗各种恶性肿瘤, 在化学上它像螯合剂那样能与一些二价和三价阳离子结合, 但亲和力各不相同。虽然与钪、镱和铜的螯合物在体内或体外的必要稳定性没有得到证明, 但和铈的结合比较稳

定。理论上铈标记争光霉素应是最有效的形式, 但从争光霉素结构可以看出二糖部份是最可能的螯合基团, 而它对铈却是亲和力小的部位。Richards等证明在 $\text{pH}10\sim 12$ 时糖的部份对铈亲和力强, 而在中性时亲和力弱。因此用争光霉素自身的官能团和 $\text{Tc}$ 结合, 只能形成不太稳定的螯合物。

另一要考虑的因素是添加放射性标记后药物或生物制剂生物活性的变化。争光霉素和铜螯合就丧失裂解DNA链的能力。争光霉素用铈标记后抗菌活力受到损害, 对试验菌株枯草杆菌 ATC6633 几乎没有活性。看来铈与维持这药物完整抗菌作用的官能团结合而改变了争光霉素的生物效价。

最近开展了另一研究领域, 即导向特定部位的合成衍生物。其中有(1)甾体激素; (2)多肽激素, (3)肾上腺素能物质, (4)维生素; (5)某些合成药物。这类衍生物的“理想”性质应是;

(1) 专一而完全地转移到病变组织或靶器官, 和这些细胞系统及组织交互作用, 有强的结合亲和力。

(2) 不与非(特异性)病变蛋白质或组织结合, 与病变生物环境接触前不分解、不代谢。

(3) 对体内正常组织无毒性。

(4) 非定位药物从体内完全消除。

由于要求太高, 迄今还没有合成出一个理想的导向专一部位的药物衍生物。

目前的医用放射性同位素不具备这些特性, 即使是最好的专一导向生理部位的放射性碘药物, 其甲状腺24小时吸收为 $15\sim 25\%$ , 也只是给药剂量的一部份。定位作用也发生在胃和唾液腺, 其主要竞争途径是主要部份经肾排出。

对于放射性药物的应用,必需考虑一些其他因素,其中之一是放射性药物保持完整性的时间。药效学评价没有绝对标准,但医用示踪剂必需只在完成研究的这段时间在体内保持稳定。例如,如果钨标记红细胞或人血清白蛋白,在注射后30分钟期间能精确反映血管池的大小,那么这些制剂就符合衍生物在体内稳定性的标准,在这段时间里是有效的。

### $^{99m}\text{Tc}$ 的化学

选择 $^{99m}\text{Tc}$ 用作核子医学扫描是由于它的有利核素性质( $T_{1/2}$ —6小时, $\gamma$ 发射能量140千电子伏,无 $\beta$ 衰变)和来源方便。从吸附于氧化铝柱的 $^{99}\text{Mo}$ 发生器用盐水洗脱 $^{99}\text{Mo}$ 的衰变产物 $^{99m}\text{Tc}$ 。核衰变中生成钨的稳定化学态 $\text{TcO}_4^-$ 水溶液。但这一高钨酸盐发生器产物不与螯合剂结合,也不吸附于骨、肺、肾扫描所必须的微粒。因而要完成这些研究必需生产一种不太稳定,带正电荷的还原态 $^{99m}\text{Tc}$ 。

和各种螯合剂结合的 $^{99m}\text{Tc}$ 主要是还原态的 $\text{Tc(III)}$  $\text{Tc(IV)}$  $\text{Tc(V)}$ ,它们可用各种还原剂处理而得。最常用的还原剂是(1)亚锡离子,(2)氯化铁和抗坏血酸,(3)亚铁离子,(4)硼氢化钠,(5)浓盐酸。高钨酸盐也可用电解还原,虽然用铂电极时会存在其他还原品种。还原态的钨容易与螯合剂结合生成用于诊断扫描的化合物。

钨的氧化物、硫化物、氯化物受到相当注意,关于氧化物,在高价氧化态中以氧代化合物为主,常见的是 $\text{TcO}_2$ 和 $\text{Tc}_2\text{O}_7$ ,二氧化钨( $\text{TcO}_2$ )水合物由 $\text{TcCl}_6^{2-}$ 或 $\text{TcBr}_6^{2-}$ 等 $\text{Tc(IV)}$ 溶液加碱而得。也可在 $\text{HCl}$ 中用 $\text{Zn}$ 还原 $\text{TcO}_4^-$ 制备。蒸发高钨酸盐的酸溶液产生 $\text{Tc}_2\text{O}_7$ 。

简单的钨卤化物曾有报导,虽然它们是不稳定的,在碱存在时水解。 $\text{Tc(IV)}$ 氯化物的复合物对水解稳定并被制备作为可能的骨扫描剂。但与磷酸盐标记物比较并无优点。用浓 $\text{HCl}$ 还原高钨酸盐也制得六氯化物,在稀酸中缓慢水解。

钨在 $\text{H}_2\text{S}$ 或硫代硫酸钠存在下生成硫化物。 $2\sim 6\text{NHCl}^{99}\text{TcO}_4^-$ 溶液用 $\text{H}_2\text{S}$ 饱和得到 $\text{Tc}_2\text{S}_7$ 。用此法元素硫以胶体析出往往不完全,因此临床用制备较易的硫代硫酸钠溶液作为肝闪烁照相用的胶体硫的来源。

除钨本身的化学外,必需考虑金属还原剂螯合物的化学。有关最常用还原剂氯化亚锡的资料较少,但焦磷酸盐和 $\text{DTPA}$ 亚锡螯合物的平衡常数是已知的,这些常数决定在中性 $\text{pH}$ 维持该金属溶解度必需的螯合剂浓度。由于金属氧化物竞争干扰并抑制所需要的钨的结合,还原剂必需是螯合物形式以防止副反应的发生。(未完待续)

(Eckelman WC等: Int J Appl Rad Isot 28: 67, 1977 (英文) 邹正国节译 谢毓元 张永令校)

## 根据 $^3\text{H}$ -TdR标记核分裂细胞的液闪计数 确定细胞周期时间

对于哺乳动物已建立的常备组织培养需要定期测定细胞周期时间( $T_c$ ),以确证细胞动力学各参数保持稳定。除了需要烦琐而乏味的采样外,应用标准的标记核分裂百分数的方法(PLM),放射自显影以及应用

显微镜来确定标记核分裂的百分数,一般需要7天或更长时间。

Carver 和 Mendelsohn 以及 Gray 和 Mendelsohn 等最近(1975)报告了关于应用连续采样, S 期细胞电子分类和液闪计数