

21. Davis M A, J Nucl Med 18: 610, 1977.
22. Guillaume M, J Lab Compds and Radiopharm 16(1): 126, 1979.

23. Knapp F F, ibid 16(1): 33, 1979.
24. Basmadjian G P, ibid 16(1): 161, 1979.
25. Knapp F F, et al, ibid 17(1): 81, 1980.

^{113m}锡标记化合物药箱在临床上的应用

上海试剂一厂吴伯惠 上海中山医院赵惠扬 综述

¹¹³锡-^{113m}锡发生器的母体¹¹³锡的半衰期长($T_{1/2}=118$ 天),而子体^{113m}锡的半衰期短($T_{1/2}=99.5$ 分钟),所以子母体达到放射性平衡所需的时间不长,这样一个发生器每天可以淋洗3~4次。一个放射性强度10毫居里的¹¹³Sn-^{113m}In发生器能使用三个月以上,这对于临床上诊断检查是一种很好的药源,并且对于离生产放射性核素中心较远地区和交通运输不便的地区开展临床应用工作很适宜。通常用0.05N盐酸淋洗发生器得到的¹¹³InCl₃为无载体,故毒性小,用它可以合成多种^{113m}锡标记的放射性药物。^{113m}锡在1966年底首次用于临床,成功地对肺脏进行扫描⁽¹⁾。近几年来,已在临床上广泛应用,可用于肺、肝、脾、心、脑、肾及骨等脏器的扫描。本文主要综述各种扫描剂的标记方法及药箱的制备。

一、心脏扫描剂

^{113m}锡能与输铁蛋白结合,在临床用于心放射图及心脏血库扫描等的检查。一般的制备方法可分为两种:

1. ^{113m}In-HSA。取^{113m}InCl₃4毫升,用稀NaOH调节pH~4,加入0.25毫升1%人血清白蛋白(HSA),混匀,加1毫升0.1M pH7.8磷酸缓冲液,产品pH6.5~7.5⁽²⁾。

2. ^{113m}In-Fe-Vitamin C。在^{113m}InCl₃中加入FeCl₃和抗坏血酸(Vit C),最后用NaOH调节pH至6.5~9.0⁽³⁾。

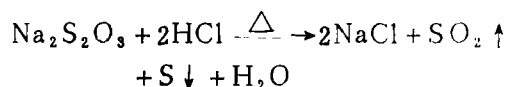
此外,一种简单的方法为在^{113m}InCl₃淋洗液中,加入明胶保护剂,用NaOH调节pH至2~4(pH不能超过4,否则有^{113m}In(OH)₃生成)⁽⁴⁾。

生成)⁽⁴⁾。

二、肝扫描剂

用^{113m}In标记的肝扫描剂主要是制成胶体粒子(直径为1~5μm以下的胶体),标记方法可分为四种:

1. ^{113m}In₂S₃胶体。此法是用硫代硫酸钠(Na₂S₂O₃)在酸性溶液中加热生成硫(S)胶体:



析出的S与溶液中^{113m}In生成硫化锡(^{113m}In₂S₃)胶体⁽⁵⁾。

2. ^{113m}In(OH)CO₃胶体。取8毫升^{113m}InCl₃加6%葡萄糖(胶体保护剂),以甲基红为指示剂,用8%NaHCO₃调节pH6.2~6.7,即得到^{113m}In(OH)CO₃胶体⁽⁶⁾。

3. ^{113m}In(OH)₃-Fe(OH)₃胶体。由于Fe毒性比In小,一般以三氯化铁(FeCl₃)作载体。标记方法:取4毫升^{113m}InCl₃加FeCl₃0.5毫升(1mg/ml,用0.05N盐酸配),再加入0.25毫升2%明胶和1毫升pH7.3磷酸缓冲液,此时即得乳白色^{113m}In(OH)₃-Fe(OH)₃胶体,产品pH5~6⁽⁷⁾。

另外一种方法,取10毫升^{113m}InCl₃加0.3毫升FeCl₃(0.52mgFe/ml),再加入0.5毫升柠檬酸(2mg/ml),以NaOH调节到pH7~8,生成桔黄色胶体⁽⁸⁾。

4. ^{113m}InPO₄胶体。可制成药箱,在14毫升青霉素瓶内含pH6.7磷酸缓冲液1毫升(由

磷酸二氢钠5.3克和磷酸氢二钠6.5克溶于100毫升灭菌水,用0.2 μ 微孔膜过滤灭菌)。标记方法:取5毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 注入上述瓶中,混匀后即可使用,产品pH6.4。($^{113m}\text{InCl}_3$ 放射性浓度 $>0.1\text{mCi/ml}$)^[10]。

此外,还介绍用 ^{113m}In 标记白蛋白微球,方法是取5~15毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$,用0.2M磷酸缓冲液调节pH至3,加10毫克微球(在2毫升0.1%吐温-80生理盐水中)于75℃水浴加热30分钟,并不断振摇^[10]。

最近介绍用 ^{113m}In 标记植酸盐药盒,方法简便,肝脏摄取率高(注入3~5毫居里,10分钟后有90%以上聚集在肝脏中,脾仅1~2%)。药盒制备方法:取2毫升40%植酸,用NaOH调节pH7.0,然后用水稀释至5.0毫升,加入1.2N NaOH20毫升及0.5M磷酸缓冲液25毫升,最终体积为50毫升,灭菌过滤,分装每瓶0.5毫升,冻干。标记方法是在含有植酸盐反应瓶内注入5毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$,摇匀^[11]。

三、肺扫描剂

与 ^{113m}In 结合成大颗粒形式,可作肺扫描。 ^{113m}In 标记的 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 颗粒首先作为肺扫描剂而被使用。然后提出标记大颗粒白蛋白(MAA)和蛋白微球以及 ^{113m}In 标记8-羟基喹啉(Oxine)。制备方法一般分为三种:

1. $^{113m}\text{In}-\text{Fe}(\text{OH})_3$ 颗粒悬浮液。标记方法:取10毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 加1毫升 FeCl_3 (1.03毫克Fe/毫升,用0.05N盐酸配),用NaOH调节pH11.5~12.5,此时有桔黄色 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 颗粒生成,经沸水浴中加热2~3分钟,并不断振摇使颗粒均匀生成,取出用稀盐酸中和pH至7.5~8.5^[12]。

另一种方法是:取8毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 加0.5毫升 FeCl_3 (1毫克Fe/毫升,用0.1N盐酸配),加2毫升醋酸铵缓冲液(取5毫升冰乙酸稀释至1立升,用浓氨水中和至pH9.8 \pm 0.2),此时生成 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 颗粒,在沸水浴中加热20~30秒,取出摇匀加入1毫升20%明胶作保护剂^[13]。

还有介绍用PVP(聚N-乙基吡咯烷酮)作稳定剂,制成药盒^[14]。

2. $^{113m}\text{In}-\text{Oxine}$ (8-羟基喹啉)。 ^{113m}In 在pH11.5可完全与Oxine螯合生成颗粒悬浮液用于肺扫描。标记方法:在每毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 淋洗液中,搅拌加入0.5毫克Oxine(在0.1毫升10%乙酸中)和0.1毫克 InCl_3 (在0.1毫升0.1N盐酸中),然后用1N NaOH调节pH至11.5,最后用1N盐酸中和至pH7.0,在121℃压热灭菌20分钟^[15]。

3. $^{113m}\text{In}-\text{MAA}$ 。将 $^{113m}\text{InCl}_3$ 淋洗液在3N盐酸和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 混合液中于沸水浴中加热5分钟,生成 $^{113m}\text{In}_2\text{S}_3$ 胶体,然后加入人血清白蛋白(HSA)和pH6.7磷酸缓冲液,这混合物在120℃压热15分钟即生成 $^{113m}\text{In}-\text{S}-\text{MAA}$ ^[16]。

另外一种 $^{113m}\text{In}-\text{MAA}$ 标记方法是:在2毫升10%乙酸钠溶液中加入1毫升 $\text{Zr}(\text{SO}_4)_2-\text{ACD}$ 混合物(ACD为柠檬酸钠、葡萄糖和柠檬酸混合液),然后加入2毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 和0.05毫升10%HSA,在120℃加热5分钟即生成 $^{113m}\text{In}-\text{MAA}$ ^[17]。

一种更为简单和可制成药盒的标记 $^{113m}\text{In}-\text{MAA}$ 方法是:药盒组份:①反应瓶内含pH6.7磷酸缓冲液1毫升,②安瓿,冻干物内含2%HSA 0.4毫升。标记时,取 $^{113m}\text{InCl}_3$ 5毫升注入反应瓶①内,将此瓶在沸水浴中加热10分钟,冷后将溶解后的安瓿②溶液注入,再于沸水浴中加热20~30分钟^[18]。

另一种采用了原 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{Sn}-\text{MAA}$ 的药盒。标记方法是取1~6毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 注入 $\text{Sn}-\text{MAA}$ 的颗粒悬浮液中,用0.4M磷酸氢二钠调节pH至3,在80℃水浴振摇1分钟,在冷水中冷却半分钟然后离心(3000转/分)3分钟,弃去上清液,颗粒悬浮在生理盐水中^[19]。

最近还研究 ^{113m}In 标记蛋白微球作肺扫描。 ^{113m}In -偶氮苯基-EDTA-微球的标记方法是:取 $^{113m}\text{InCl}_3$ 1毫升(1.7mCi)加0.1毫升1N乙酸,加1毫克偶氮苯基-EDTA-微球(含有1毫克吐温-80在1毫升醋酸缓冲液中),这混

合物用0.2M磷酸氢二钠调节pH至4, 在75℃水浴加热搅拌15分钟, 冷后离心, 用pH7.2醋酸缓冲液和生理盐水洗涤, 悬浮在生理盐水中⁽²⁰⁾。另外一种快速简便标记蛋白微球药箱的方法为药盒反应瓶内含1毫升5%醋酸钠及微球, 标记时加入3~6毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$, 振摇30秒于沸水浴中加热5分钟, 再振摇30秒, 冷至室温即可使用, 标记率>95%⁽²¹⁾。

此外, 还有一种 ^{113m}In 标记聚葡聚糖微球(DEAE-Sephadex)。标记方法是: 取1毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 加5毫克DEAE-Sephadex, 用磷酸缓冲液调节pH8.1, 室温培育30分钟, 标记率>90%, 游离In去除可用ACD-血浆来洗涤, 标记微球悬浮在生理盐水中⁽²²⁾。

四、肾、脑扫描剂

络合剂DTPA和EDTA可与 ^{113m}In 络合, 为了增强络合能力可加入 FeCl_3 , 因此, 可得到 ^{113m}In -DTPA、 ^{113m}In -Fe-DTPA和 ^{113m}In -Fe-EDTA等络合物, 临床作为脑、肾扫描剂。具体标记方法介绍如下:

1. ^{113m}In -DTPA。药盒的组份是: 反应瓶①内含1毫升0.2%DTPA溶液, ②安瓿内含1毫升pH7.5磷酸缓冲液。标记方法: 取5毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 注入瓶①, 摇匀再加0.8毫升磷酸缓冲液, 摇匀。pH在0.5~6.0范围内⁽²³⁾。

此外, 可用DTPA·5Na, 标记时取1毫升(8毫克/毫升), 加入10~15毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$, 用NaOH调节pH至7, 振摇或搅拌2分钟后即可使用⁽²⁴⁾。

2. ^{113m}In -Fe-DTPA。取10毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 加0.2毫升 FeCl_3 (0.52毫克Fe/毫升)和DTPA(2毫克/毫升)2.5毫升, 摇匀, 用NaOH调节pH5.5~6.0。产品为黄色透明液体⁽²⁵⁾。

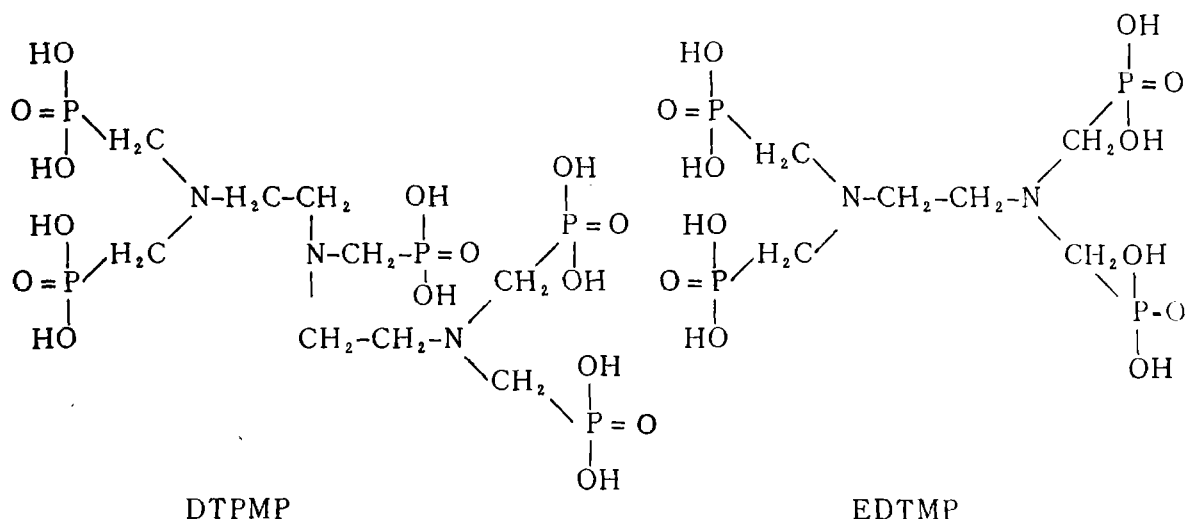
3. ^{113m}In -Fe-DTPA-Vit C。取5~7毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 加 FeCl_3 (20微克/毫升)和DTPA(1.2毫克/毫升)0.8毫升, 抗坏血酸30毫克, 用NaOH调节pH6.5~7.5⁽²⁶⁾。

4. ^{113m}In -Fe-EDTA。取5~7毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 加 FeCl_3 (2.16毫克/毫升)0.1~0.2毫升, EDTA(0.8毫克/毫升)2.5毫升, 然后用NaOH调节pH6.5~7.5。

5. ^{112m}In -DMSA。药盒的组份: ①反应瓶内含冻干DMSA2.5毫克, ②安瓿瓶内含0.45N NaOH1毫升。标记方法: 取5毫升 $^{113m}\text{InCl}_3$ 加至反应瓶①, 摇匀, 再加0.3毫升0.45N NaOH。产品的最终pH为2.5~3.0⁽²⁷⁾。

五、骨扫描剂

DTPA和EDTA的类似物DTPMP和EDTMP, 是一种甲叉亚磷酸络合物, 结构式为:



用 ^{113m}In 标记DTPMP和EDTMP是一种很好的骨扫描剂。标记方法是:磷酸盐25~50毫克(用NaOH调节到pH6.5,浓度为40毫克/毫升), $^{113m}\text{InCl}_3$ 4~5毫升,最后加0.05M pH 8.9碳酸氢钠缓冲液调节pH至7.5^[28]。

六、其它扫描剂

博莱霉素(Bleomycin)也可用 ^{113}In 来标记。可在浓缩液 $^{113m}\text{InCl}_3$ 淋洗液中加入1毫升BLM(溶于生理盐水,7.5毫克),然后加入pH5.6醋酸缓冲液,最后产品pH5~6(如需要可用NaOH溶液),灭菌过滤^[29]。

8-羟基喹啉(Oxine)是一种有两个配位基的共价键,能很强烈地螯合一些金属离子。铟具有六个配位数能与3克分子的Oxine形成一种络合物。因此, ^{113m}In -Oxine是一种很强络合剂,它的标记方法是:取1~1.5毫升 $^{113}\text{InCl}_3$ 加等体积水稀释,加入0.2毫升0.3MpH5.3醋酸缓冲液及0.5毫升Oxine(1毫克/毫升在乙醇溶剂中),充分混和,然后用氯仿提取二次,于沸水浴中蒸去氯仿,残物溶解在0.05毫升乙醇和0.15毫升生理盐水。制得 ^{113m}In -Oxine络合物可用来标记 ^{113m}In -血小板(用于人体血管栓塞定位等)、 ^{113m}In -淋巴细胞(用于淋巴系统研究)和 ^{113m}In -白细胞(用于脓肿定位等)。

参 考 文 献

1. Stern H S: Nucleonics 25:62, 1967.
2. Isawa T: J Nucl Med 12:138, 1971.
3. 三嶋勉: Radioisotopes 17:156, 1968.
4. Garnett E S: Brit J Radiol 42:709, 1969.
5. 久一: 田欣Radioisotopes 16:377, 1967.

6. Imve P: Acta Pharm Hung 42:25, 1972.
7. Sewatkar AB: Int J Appl Radiat Isotopes 21:36, 1970.
8. 中国科学院原子能研究所: 放射性同位素与射线应用展览会资料, 1972.
9. 上海第一医学院红旗制药厂: 放射性药品发生器配套药箱试制生产工艺, 1978.
10. Radan P: J Nucl Med, 14:344, 1973.
11. Lachnik E: Int J Nucl Med & Biology 6:113, 1979.
12. Goodwin DA: J Am Med Assoc 206:339, 1968.
13. Colomletti LG: Nucl Med 10:396, 1971.
14. Rybakow Z: Nucl Med 12:341, 1974.
15. John R S: Int J Appl Radiat Isotopes 25:139, 1974.
16. Csetenyi J: Proc Int Symp Nucl Med 293:301, 1973.
17. Hadding LK: Int J Appl Radiat Isotopes 23:253, 1972.
18. Åsard P E: Acta Radiol Ther Phys Biology 11:240, 1972.
19. Allen D R: J Nucl Med 15:821, 1974.
20. David H M: J Label Compounds & Radiopharm 13:539, 1977.
21. Phillip LH: J Nucl Med 19:1055, 1978.
22. Jan A: Int J Appl Radiat Isotopes 27:51, 1976.
23. Johansson R S: Eur J Nucl Med 3:179, 1978.
24. Omara R E: J Nucl Med 10:18, 1969.
25. Hill T: J Nucl Med 11:28, 1970.
26. 今枝孟义: Radioisotopes 18:258, 1969.
27. 上海第一医学院: 核医学论文专辑 p41, 1980.
28. Alun G J: Radiology 117:727, 1975.
29. Van M A P: Nuklearmedizin 15:86, 1979.

用于研究人和动物寄生虫病的核技术国际讨论会

为了评述近年来核技术在人体寄生虫学和兽医寄生虫学的开拓应用,从而使人和具有经济价值的家畜寄生虫感染的化疗、诊断、免疫学和发病机理的现代知识和将来的方法结合起来,国际原子能机构(IAEA)将于1981年6月29日至7月3日在维也纳组织召开用于研究人和动物寄生虫病的核技术国际讨论会。讨论的内容包括疟疾、血吸虫病、丝虫病及人的其它线虫感染等。