

^{99m}Tc 洗脱液中的铝杂质对放射性药物性能及扫描质量的影响

四川医学院核医学教研室 管昌田综述 谭天秩 莫廷树 马寄晓*审核

^{99m}Tc 是目前核医学中最常用的放射性核素。用生理盐水淋洗 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器可获得无载体的高 ^{99m}Tc 钼酸盐生理盐水溶液,称洗脱液。洗脱液可直接应用,如进行甲状腺扫描、脑扫描等;也可以制成各种形式的标记化合物进行多种脏器显像。以往,对洗脱液中作为污染存在的放射性杂质如 ^{99}Mo 、 ^{131}I 、 ^{106}Ru 等对病人的放射性危险比较重视,许多学者已经研究了控制和消除的方法^[1~6],但对洗脱液中的化学杂质可能对扫描的影响考虑较少^[7]。在 ^{99m}Tc 洗脱液中的主要化学杂质是铝。目前,对洗脱液中铝的允许含量各家规定不太一致。美国食品和药物管理局规定洗脱液中铝的最大允许浓度为 $10\mu\text{g}/\text{ml}$,而我国放射性药品标准、欧洲药典草案和世界卫生组织要求低于 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[7,8],美国原子能委员会规定每 10mCi ^{99m}Tc 的铝含量不应超过 $500\mu\text{g}$ ^[9,10]。然而,随着 ^{99m}Tc 在核医学中的应用日益广泛,不少学者相继发现甚至洗脱液铝含量未超过允许浓度,却引起了某些放射性药物性能及扫描质量的改变。如使高 ^{99m}Tc 钼酸盐在甲状腺中摄取明显减少^[7];使硫钼胶体制剂产生絮凝^[11~18];使 ^{99m}Tc 标记红细胞时出现凝集^[19,10,20];使 ^{99m}Tc -骨扫描剂在软组织和肝脏中过度蓄积^[21,22]等等。因此,不少厂家现在主张洗脱液铝含量应小于 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[6]。可是,有人对不同厂家发生器洗脱液铝含量进行系统分析发现,发生器之间铝含量相差甚大,其范围为 $0\sim 125\mu\text{g}/\text{ml}$,有的竟高达 $150\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[23,10,18];同一条发生器,每天淋洗的洗脱液的铝含量亦不相同^[23,14]。我们在临床应用中,也曾发现洗脱液铝含量为 $28\mu\text{g}$

$/\text{ml}$ 时, ^{99m}Tc -焦磷酸盐骨扫描出现肝、肺显影;铝含量为 $8\mu\text{g}/\text{ml}$ 时,高 ^{99m}Tc 钼酸盐甲状腺扫描影像质量变坏。因此,研究洗脱液铝杂质产生的原因,可能造成的不利影响,以及排除其干扰的措施,无疑具有重要的实际意义。

一、铝杂质的来源

^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器系将 ^{99}Mo 钼酸铵溶液吸附固定在无菌的氧化铝柱上而成,故杂质铝最大可能系来自氧化铝层析柱。为了证实铝确实由发生器漏出,Weinstein等^[10]进行了下列交叉淋洗研究:A和S两个发生器,A的淋洗液铝浓度较高,1滴洗脱液能使1滴用盐水洗去血浆的红细胞明显凝集,而S的洗脱液铝浓度很低,15滴也不能使1滴红细胞发生凝集。但是,将A的洗脱液通过S柱,凝集红细胞的能力丧失,而将S的洗脱液通过A柱,却获得了对红细胞的明显凝集作用。

铝可能以不溶于水的氧化铝形式通过有物理学缺点的氧化铝柱底部的筛板而漏出。当漏出比较严重时,常可在洗脱液中观察到氧化铝的白色沉淀。若筛板微孔合适,漏出铝不会超过 $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[14,20]。但这只是问题的一方面。更为重要的是在洗脱液中还存在可溶性的三价铝,它是柱中的氧化铝辐射分解形成的^[20]。将洗脱液过滤常常不能根本改善放射性制剂(如 ^{99m}Tc -硫胶)的质量,以及用EDTA溶液较用等渗盐水溶液更易从铝发生器中洗脱铝的事实,均证明被洗脱的铝具有可溶性的离子性质^[14,20]。

目前,按固定配方制备放射性药物的药盒(kit)已广泛应用,Adams报告,在某些制备 ^{99m}Tc -硫胶的药盒中,装有内盛 0.25N HCl 的带铝质活动接头的注射器,由于盐酸对铝的

*上海第六人民医院同位素室

浸析,而把铝带入试剂,使所制备的 ^{99m}Tc -硫胶铝含量高达 $100\sim 120\mu\text{g}$,引起絮状沉淀^[24]

二、铝杂质对甲状腺扫描的影响

1977年,Shukla等^[7]用铝含量等于或高于 $4.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 的洗脱液进行甲状腺显像时,发现高 ^{99m}Tc 酸钠在甲状腺中的摄取明显减少,影像极不清晰,放射性在体内呈弥漫性分布。而同一病人用层析纯的高 ^{99m}Tc 酸钠进行甲状腺显像,放射性在甲状腺中浓集良好,影像十分清晰。用生理盐水作展开剂进行纸层析发现,纯的 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 溶液只有一个单峰, R_f 值为0.68;含有 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 铝的洗脱液,其层析图除在 R_f 值0.68处有一个峰外,在原点和 R_f 值0.84处还有另外两个峰,被认为是铝-锝复合物所致。电泳实验亦有同样发现。已经知道,铝离子具有与氧供体相配位的倾向,当洗脱液中有较高浓度的可溶性铝存在时, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 和铝离子产生配位结合,形成铝-高锝酸盐复合物。由于大量阴离子 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 转变为粗大的中性的和离子的形式,于是,洗脱液中可为甲状腺摄取的游离 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 离子减少,以致放射性在体内呈弥漫性分布,甲状腺显像不良。

三、铝杂质对 ^{99m}Tc -硫胶肝扫描的影响

早在1967年,Dworkin^[14]便发现洗脱液中 Al^{3+} 含量增高会引起 ^{99m}Tc -硫胶质量变坏。以后不少学者报告用受 Al^{3+} 离子污染的洗脱液制备 ^{99m}Tc -硫胶将使制剂产生絮状沉淀^[11~13,15~18],其颗粒可达150微米,大大超过原子能委员会规定的不大于1微米的标准^[24]。Haney等^[15]报告, Al^{3+} 浓度甚至低至 $1\mu\text{g}/\text{ml}$,胶体制剂便产生了絮状沉淀。Weinstein等^[19]通过实验证明,当洗脱液 Al^{3+} 含量为 $3\mu\text{g}/\text{ml}$ 时,胶体颗粒的大小分布将明显变化,铝浓度增加,形成的颗粒增大,且沉淀加速。用产生了絮凝的硫胶进行肝扫描,多数病人的肺中出现放射性滞留,但某些病人放射性持续保持于血管间隙,即心血池以及胃区显影,肝/血池比值减低。这种心血池显影,不能认

为是游离的高锝酸钠所致,因将 ^{99m}Tc -硫胶的上清液进行层析,全部放射性保持在原点,证明没有游离的高锝酸钠^[12,14]。

Al^{3+} 离子使 ^{99m}Tc -硫胶产生絮状沉淀的机制,Weinstein^[12]认为是由于在硫胶制备过程中有氢氧化铝絮状物的形成,50%以上 ^{99m}Tc -硫胶的放射性可与之共沉淀。当铝所引起的巨聚颗粒大于肺毛细血管直径时,放射性便可能滞留于肺的微循环中。而微小的颗粒将保持在血管间隙内,可能不被肝的网状内皮系统所摄取,但可以蓄积于甲状腺和胃腺。然而,Staum^[18]通过比较精密的研究指出, ^{99m}Tc -硫胶产生絮凝的原因,铝离子仅仅是问题的一方面,另一方面还与制备过程中用来调节pH的磷酸缓冲液有关。因不用磷酸缓冲液,而用枸橼酸或醋酸缓冲液调节pH,即使在洗脱液中故意加入过量的 AlCl_3 ,使最终产物铝浓度高达 $100\mu\text{g}/\text{ml}$,亦未见有白色沉淀。之所以和磷酸缓冲液有关,可能系加入大量的磷酸盐,即使洗脱液铝含量较低,也可能使磷酸铝的溶度积过大(1.3×10^{-20}),引起胶体和磷酸铝的共沉淀之故。

四、铝杂质使 ^{99m}Tc 标记红细胞时出现凝集

利用 ^{99m}Tc 标记红细胞可以进行血液动力学和血池显像等多种研究。如果用物理的或化学的方法损伤被标记的红细胞,则可进行选择脾扫描。但是,学者们发现^[10,19,20],含有 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上铝杂质的洗脱液,能引起经生理盐水洗涤过的红细胞不可逆性凝集,致标记失败。用不同浓度的 AlCl_3 等渗盐水溶液与洗涤过的红细胞在玻片上进行凝集反应发现,铝浓度为 $5\sim 6\mu\text{g}/\text{ml}$,在显微镜下可见红细胞凝集,铝浓度为 $7\sim 11\mu\text{g}/\text{ml}$,则有肉眼可见的粗大的不可逆性凝集发生。铝浓度越大,凝集作用越强。实验还发现,这种凝集作用与动物种属、血液年龄和Rh型无关。血清白蛋白和 γ 球蛋白对红细胞有保护作用,因此,当利用粘附有血浆的未洗过的红细胞时,不管洗脱液的铝浓度如何,均未出现红细胞凝集。铝离子对

红细胞的凝集能力与pH有关。实验证明,只有在酸性pH(≤ 5)条件下凝集才会发生,当pH >6 时,均不引起凝集。由上述可见,三价铝离子使红细胞凝集的必要条件在体内是不存在的,因此,含有铝杂质的洗脱液不可能在血管内引起红细胞凝集^[20]。

凝集机制看来与通过三价阳离子铝作桥而产生红细胞离子结合有关。在生理学介质中,因红细胞表面存在阴离子化学基团,故红细胞表面带负电荷。在 $AlCl_3$ 溶液中红细胞的电泳移动性研究证明,三价阳离子铝与红细胞结合,伴有表面负电荷减少。氢氧化铝是双性的。当pH为碱性时,在 $AlCl_3$ 溶液中有阴离子 $Al(OH)_4^-$ 的形成,因此将不会有红细胞凝集。当pH降低时,三价阳离子铝浓度增加,故凝集作用增强^[20]。

五、铝杂质对 ^{99m}Tc -磷酸盐骨扫描的影响

^{99m}Tc 标记的磷酸盐化合物,通常在肝中浓聚不足1%,故用这类药物进行骨扫描,肝不应显影。但Chaudhuri^[22]用药盒法制备的 ^{99m}Tc -EHDP作骨扫描时,却发现两例病人肝内有强烈的放射性蓄积。用相同的药盒和用另外的发生器洗脱液重新制备 ^{99m}Tc -EHDP,再次检查上述病人,肝内摄取消失,证明发生器是引起肝摄取增高的唯一因素。因肝摄取增高时所用洗脱液铝含量为 $2.0\sim 2.5\mu g/ml$,推测EHDP和 Al^{3+} 形成了胶体性质的悬液,从而被肝所滞留。此点已为动物实验所证明:当 ^{99m}Tc -EHDP含 Al^{3+} 量为 $50\mu g/3\sim 4ml$ 时,肝摄取竟高达 $53\pm 6\%$,而对照组仅为 $3\sim 5\%$ 。

Zimmer^[21]进一步研究了 Al^{3+} 离子对骨扫描剂的影响。他用加入了不同量 $AlCl_3$ 的亚锡二磷酸盐药盒制备了一系列的 ^{99m}Tc -Sn-DIP。在进行动物实验的同时,对制剂进行层析,发现 ^{99m}Tc -Sn-DIP制剂中的 $^{99m}TcO_4^-$ 和水解还原 ^{99m}Tc 的成分随 Al^{3+} 浓度的增加而增加, Al^{3+} 浓度越高,肝、肾中的摄取越多,而骨中的摄取则相应减少,扫描质量变坏。在 $0\mu g Al^{3+}/ml$ 时, $^{99m}TcO_4^-$ 和水解还原锝分别少于0.1%和1.1%,而在 $60\mu g Al^{3+}/ml$ 时,

则分别高达24.0%和36.9%。统计分析表明,肝、肾中的摄取程度与制剂中的水解还原 ^{99m}Tc 和 $^{99m}TcO_4^-$ 的数量有很好的相关。 Al^{3+} 在 ^{99m}Tc -Sn-DIP中的浓度超过 $10\mu g/ml$,将引起骨扫描影像的逐渐变坏。然而,产生这种影响实际所需的 Al^{3+} 浓度可能是变化的,这取决于 Sn^{2+} 的含量和/或在趋骨性放射性药物中的磷酸盐化合物的化学形式。 Al^{3+} 和二磷酸盐所形成的胶体在显微镜下不可见,但能通过0.2微米的微孔滤器。制剂在软组织中摄取增强,可能与形成的胶体颗粒小于0.2微米有关。

六、排除铝杂质干扰的措施

要排除铝杂质的干扰,首先应建立常规的检测洗脱液铝含量的制度和办法,以便及时发现铝的污染。铝含量的检测可采用比色测定法和原子吸收光谱测定法,并以后者最准确^[9]。当然,并非洗脱液每天必须在检测后才能应用,而是在放射性药物已经注射的情况下,这种检测有助于解释临床显像的异常结果。

最根本的排除铝杂质干扰的措施是提高发生器的质量,例如改善氧化铝柱底部的筛板和采用其他方法以减少铝的漏出。在装柱前后,仔细地冲洗柱的材料,亦是减少洗脱液铝含量的有效措施^[10,14]。用甲乙酮萃取法来生产 $Na^{99m}TcO_4$,能明显降低 $Na^{99m}TcO_4$ 溶液的铝含量。Robinson^[23]报告甲乙酮萃取法所得溶液 Al^{3+} 含量 $\leq 2\mu g/m$,而用离子交换法则 $\cong 10\mu g/ml$ 。

在用被铝污染的洗脱液进行甲状腺扫描时,为了克服铝-高锝酸盐复合物的干扰,可将洗脱液放置4小时后再用,因这时不稳定的铝-高锝酸盐复合物已自行水解,结合的 $^{99m}TcO_4^-$ 离子游离,其放射层析图和放射电泳图均与纯的 $Na^{99m}TcO_4$ 溶液相同,从而可获得清晰的甲状腺扫描图^[7]。

在制备 ^{99m}Tc -硫胶时,向反应液加入适量的 Na_2EDTA ,可以避免因 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 等的污染而引起絮状沉淀,因多价阳离子的污染能够被 Na_2EDTA 所螯合^[15,20]。据报告,

不用Na₂EDTA, Al³⁺1.25μg/ml便引起絮凝,而加入了Na₂EDTA, Al³⁺10μg/ml亦未引起沉淀。改良标记方法,例如用枸橼酸缓冲液代替磷酸缓冲液来调节pH,虽然洗脱液铝含量较高,亦不会产生胶体沉淀及体内分布异常^[18]。当^{99m}Tc-硫胶已出现沉淀时,在沸水浴中再加热2分钟,或用超声波处理,可使颗粒减小而变为光学澄明的溶液^[18,12]。有人采取震摇的办法使沉淀的颗粒再悬浮,动物实验证明,再悬浮的制剂未引起明显的肺摄取^[17]。用^{99m}Tc-Sn-HSA胶体制剂作肝扫描,在铝浓度为20μg/ml时,未见制剂絮凝和体内分布异常^[16]。

当用^{99m}Tc标记红细胞时,采取加入Na₂EDTA螯合剂、不洗红细胞或控制pH>5的方法,是避免Al³⁺引起红细胞凝集的有效措施。因体内不存在红细胞凝集的必要条件,故红细胞体内标记法值得推荐^[27,28]。

应当指出,除了洗脱液中的铝杂质能影响放射性药物的性能和扫描质量以外,血浆中铝浓度过高,亦能引起某些放射性药物的分布异常。正常人,血中的铝浓度<4ppm,但当长期服用大量氢氧化铝,尤其是又伴有进行性肾功能衰竭时,某些病人可出现高铝血症。Gillespie^[29]首先提出高铝血症引起放射性胶体在血管中凝集成大颗粒而被肺血管床滞留的可能性。Bobinet^[9]报告1例口服Mylanta(200μg Al(OH)₃/5ml)30ml、Q1h的病人血浆铝浓度高达35ppm,^{99m}Tc-硫胶肝扫描发现肺部有明显的放射性蓄积。抽取该病人血浆0.5ml,在体外加入^{99m}Tc-硫胶1ml,出现了肉眼可见的白色絮状沉淀,病人停服制酸剂5天再次扫描(此时血浆铝为10ppm),肺内仅有少许放射性摄取。以上事实证实了高铝血症是该扫描剂分布异常的主要原因。Wang^[30]发现一血浆铝65μg/l的病人,静脉注入的Na^{99m}TcO₄不能离开血管间隙,注射后60分,胃和膀胱未见放射性分布。Hesslewood⁶报告1例口服铝剂的病人^{99m}Tc-磷酸盐骨扫描出现肺部摄取。因此,当分析洗脱液Al³⁺含量不

高而仍然出现放射性药物分布异常时,核医学医师应警惕高铝血症的可能性。

参考文献

1. Billingham MW, et al, J Nucl Med 17, 840, 1976.
2. Colombetti LG, et al, Int J Appl Radiat Isot 26, 677, 1975.
3. Colombetti LG, et al, Int J Appl Radiat Isot 25, 455, 1974.
4. Colombetti LG, et al, J Nucl Med 17, 805, 1976.
5. Smith EM, J Nucl Med 5, 871, 1964.
6. Participants, Nucl-Med 20, 1, 1981.
7. Shukla SK, et al, Eur J Nucl Med 2, 137, 1977.
8. 中华人民共和国卫生部放射性药品标准 1975.
9. Bobinet DD, et al, J Nucl Med 15, 1220, 1974.
10. Weinstein MB, et al, J Nucl Med 12, 183, 1971.
11. Samuels LD, et al, J Nucl Med 11, 182, 1970.
12. Weinstein MB, et al, J Nucl Med 11, 767, 1970.
13. Cohen MB, J Nucl Med 11, 767, 1970.
14. Dworkin HJ, et al, Am J Roentgenol 101, 557, 1967.
15. Haney TA, et al, J Nucl Med 12, 64, 1971.
16. Lin MS, et al, J Nucl Med 13, 58, 1972.
17. Hall JN, et al, J Nucl Med 13, 868, 1972.
18. Staum MM, J Nucl Med 13, 386, 1972.
19. Weinstein MB, et al, J Nucl Med 11, 41, 1970.
20. Lin MS, et al, J Nucl Med 12, 297, 1971.
21. Zimmer AM, et al, Radiology 126, 813, 1978.
22. Chaudhuri TK, Radiology 119, 485, 1976.
23. Webber MM, et al, J Nucl Med 12, 700, 1971.
24. Abams EH, J Nucl Med 13, 707, 1972.
25. Robinson GD, Jr, J Nucl Med 13:318, 1972.
26. Konstantinovska JVD, et al, Nucl-Med 20, 279, 1981.
27. Patterson DG, et al, J Nucl Med 18, 305, 1977.
28. Hegge FN, et al, J Nucl Med 19, 129, 1978.
29. Gillespie PJ, et al, J Nucl Med 14, 711, 1973.
30. Wang TST, et al, J Nucl Med 19, 381, 1978.