

众使用含放射性核素产品的安全分析和控制管理指南》，于1969年底经ENEA批准，1970年6月出版。《指南》的内容除序言和适用范围外，还叙述了放射性消费品的基本方针，在确定外照射剂量时必须考虑的一般事项，监督、试验、注意事项等。附录中还收录了考虑R/B而免受限制的产品剂量比率表(见表2)。1970年以来，欧美各国根据《指南》处理放射性消费

品。

此后，ENEA仍积极从事放射性消费品管理的研究，陆续发行了有关氚灯(1973年)、同位素心脏起搏器(1974年)、电离式火灾报警器(1978年)、建筑材料(1979年)的辐射防护指南和报告。

(强亦忠节译 范保盛校)

## $^{67}\text{Ga}$ 的体内动态及铁的影响

——注射 $^{67}\text{Ga}$ 之前投与铁——

志村 彰等, Radioisotopes 30(7)·379~384, 1981(日文)

根据Larson的铁传递蛋白受体学说，肿瘤摄取 $^{67}\text{Ga}$ 与血清铁有着密切的关系。作者将含糖铁剂的Fesin静注到带癌小白鼠体内，待血清铁值升高时注射 $^{67}\text{Ga}$ ，对 $^{67}\text{Ga}$ 被运转到肿瘤和其他内脏器官及由尿、粪中排泄的情况进行了研究。结果表明，除了骨以外， $^{67}\text{Ga}$ 在肿瘤及各内脏的摄取都明显地减少。另外， $^{67}\text{Ga}$ 迅速而大量地从尿中排出体外，从而明确了血清铁值的变动对 $^{67}\text{Ga}$ 的代谢有显著的影响。

### 一、序 言

1969年，自Edwards和Hayes发现 $^{67}\text{Ga}$ -柠檬酸盐大量为癌组织所吸收以来， $^{67}\text{Ga}$ -柠檬酸盐一直作为诊断癌的放射性医药品广泛地被世界各国所利用。

由于采用这种 $^{67}\text{Ga}$ -柠檬酸盐(以下简称 $^{67}\text{Ga}$ )不能满意地解决以下问题：①炎症病灶也能吸取 $^{67}\text{Ga}$ ；②不能诊断小的癌症病灶；③ $^{67}\text{Ga}$ 从血液中清除迟缓，摄取肿瘤的影子需要在48~72小时。因此，最近研究试图使 $^{67}\text{Ga}$ 迅速并大量地被吸到癌组织中而又能抑制周围正常组织对 $^{67}\text{Ga}$ 的吸收，从而摄得好的肿瘤影像。

1974年，Clausen、Hara等阐明了被注射的 $^{67}\text{Ga}$ 在血液中是与作为铁的载体的铁传递蛋白结合而运送到癌组织的。1978年，Larson曾提出铁传递蛋白受体学说作为肿瘤细胞摄取 $^{67}\text{Ga}$ 的机理。此后， $^{67}\text{Ga}$ 和铁的关系受到注意，最近，关于这方面的报告很多。

作者也以研究血清铁值与 $^{67}\text{Ga}$ 代谢的关系为目的进行探讨。首先将含糖氧化铁制剂Fesin静脉注射到带癌小白鼠体内，当产生过铁血症时注射 $^{67}\text{Ga}$ ，然后研究当血清铁值高时注射 $^{67}\text{Ga}$ 对肿瘤和其他器官对 $^{67}\text{Ga}$ 的摄取，以及从尿、粪排泄 $^{67}\text{Ga}$ 有何影响。

### 二、实验方法

#### 1. 实验动物和药剂

实验动物采用体重为20~30克雌性成熟小白鼠(ddy系)，在右足大腿部移植艾氏(Ehrlich)腹水癌细胞 $10^6 \sim 10^8$ 个后，饲养7~10天。当大腿的肿瘤直径达到约为1厘米结节时使用。

将 $^{67}\text{Ga}$ 用0.9%生理盐水适当稀释后给每只带癌小白鼠腹腔注射370kBq(10微居里)。

血清铁(以下简称SI)的测定是采用Bathophenanthroline法进行的，总铁结合能(以下简称TIBC)的测定是将1毫升氯化铁溶液加到0.5毫升血清中，在室温下约放置5分钟，其后加入碳酸镁约1.5克和0.5毫升蒸馏水，放置30分钟，然后离心10分钟，用Bathophenanthroline法测定上面澄清液中的血清铁，由总铁结合能减去测得的血清铁值求出不饱和铁结合能(以下简称UIBC)。

#### (1) 由于投与铁剂而引起血清铁的变化

给带癌小白鼠尾静脉注射Fesin 0.05毫升(含铁1.0毫克)；于3、6、12、24、48、72小时将小白鼠的股动脉切开采血，测定血清铁和不饱和铁结合能，实验采用7只一组的带癌小白鼠。

#### (2) $^{67}\text{Ga}$ 在体内的分布及影响

将Fesin静注于带癌小白鼠3小时后，当SI值比对照高时，腹腔注射 $^{67}\text{Ga}$  370kBq，于24小时后切开小白鼠的股动脉采血并摘取肿瘤、肝脏、肾脏、脾脏、肾上腺、大腿骨。 $^{67}\text{Ga}$ 的摄取率以%剂量/克表示，各器官的放射性强度(cpm)采用井型闪烁计数器测定。

注射Fesin 24小时后，当SI值与对照大致相同时，

注射 $^{67}\text{Ga}$ ，与上述同样研究了其在体内的分布情况，实验采用9~12只一组的带癌小白鼠。

### (3) $^{67}\text{Ga}$ 的排泄及影响

静脉注射Fesin到带癌小白鼠体中，于SI值升高3小时后，把 $^{67}\text{Ga}370\text{kBq}$ 注射到腹腔后，将此小白鼠每一只放入能收集尿的笼内，每隔6、12、24、48、72、96、120小时取尿和粪进行放射性测量。

另外，在静注Fesin24小时后注射 $^{67}\text{Ga}$ ，同样从尿和粪中测定 $^{67}\text{Ga}$ 的排泄。该实验用3~5只一组的带癌小白鼠。

## 2. 结果

### (1) 血清铁的变化

Fesin静注后SI和UIBC值的变化如表1所示，即在Fesin注射3小时后，对照组SI为 $356.3 \pm 42.3 \mu\text{g/dl}$ ，而注射组呈现非常高的值，之后急剧地减少，24小时后与对照组大致相同。UIBC在注射Fesin3小时后，对照组为 $62.9 \pm 22.1 \mu\text{g/dl}$ ，注射组出现 $-986.5 \pm 97.6 \mu\text{g/dl}$ 的最低值，之后便迅速地回升，48小时后与对照组值大致相同。

表1 带癌小白鼠在注射Fesin后SI及UIBC浓度变化(n=7)

时间	3小时	6小时	12小时	24小时	48小时	72小时
SI( $\mu\text{g/dl}$ )	$1527.5 \pm 49.1$	$1193.0 \pm 43.36$	$567.7 \pm 29.8$	$323.1 \pm 27.7$	$357.2 \pm 20.0$	$313.5 \pm 17.9$
UIBC( $\mu\text{g/dl}$ )	$-986.5 \pm 97.6$	$-595.6 \pm 34.4$	$-43.7 \pm 7.1$	$29.7 \pm 6.5$	$55.0 \pm 9.4$	$28.8 \pm 6.4$
TIBC( $\mu\text{g/dl}$ )	$541.0 \pm 77.2$	$597.4 \pm 34.1$	$524.0 \pm 19.1$	$352.8 \pm 19.8$	$412.2 \pm 23.1$	$342.3 \pm 13.5$

(对照, n=7, SI =  $356.3 \pm 42.3$ , UIBC =  $62.9 \pm 22.1$ , TIBC =  $419.2 \pm 52.7$ )

### (2) $^{67}\text{Ga}$ 在体内的分布及影响

注射Fesin3小时后，SI值高而UIBC值低时， $^{67}\text{Ga}$ 在体内的分布情况：肿瘤 $^{67}\text{Ga}$ 的摄取率，对照组为 $5.08 \pm 1.01\%$ /克，注射组为 $2.54 \pm 0.76\%$ /克，比对照低。其它内脏，肝脏、肾脏、脾脏、唾液腺的摄取率全比对照低，只有大腿骨稍比对照值高。另一方面，Fesin注射组的SI值是在Fesin注射后经过27小时才比对照组高。

注射Fesin0.05毫升3小时后，将 $^{67}\text{Ga}3.7\text{MBq}$  (100微居里)注射到腹腔，在24小时用闪烁照相机装置(东芝制GCA-102)摄全身影像，其结果与前

述体内分布的结果相同，Fesin注射的带癌小白鼠与对照的小白鼠相比较， $^{67}\text{Ga}$ 在体内的分布都比较少，表示 $^{67}\text{Ga}$ 已被排出体外。

当注射Fesin24小时后SI和UIBC值与对照组的值大致接近时， $^{67}\text{Ga}$ 的体内分布：肿瘤和全部其他脏器的 $^{67}\text{Ga}$ 摄取率和对照组比未见到有意义的差别，SI及UIBC值也和对照值大体相同。

### (3) $^{67}\text{Ga}$ 的排泄及影响

在注射Fesin3小时后SI值高时注射 $^{67}\text{Ga}$ ，观察其排泄情况，结果示于表2(a)、(b)，即Fesin注射组与对照组比较，大量的 $^{67}\text{Ga}$ 迅速地从尿中排泄。

表2 (a)  $^{67}\text{Ga}$ 的排泄情况(注射Fesin3小时后注射 $^{67}\text{Ga}$ ) (n=5)

时间	6小时	12小时	24小时	48小时	72小时	96小时	120小时
尿(%)	$27.20 \pm 2.36$	$30.85 \pm 3.28$	$32.49 \pm 3.42$	$33.76 \pm 3.30$	$34.59 \pm 3.27$	$35.09 \pm 3.12$	$35.50 \pm 3.06$
粪(%)	$3.68 \pm 1.90$	$7.37 \pm 4.14$	$8.67 \pm 3.75$	$10.97 \pm 2.86$	$11.79 \pm 2.78$	$12.46 \pm 2.82$	$12.98 \pm 2.78$
合计(%)	$30.88 \pm 3.95$	$38.22 \pm 4.72$	$41.17 \pm 3.69$	$44.73 \pm 2.40$	$46.39 \pm 2.08$	$47.56 \pm 1.77$	$48.48 \pm 1.62$

表2 (b)对照(n=5)

时间	6小时	12小时	24小时	48小时	72小时	96小时	120小时
尿(%)	$6.20 \pm 3.78$	$9.93 \pm 5.27$	$11.74 \pm 5.93$	$12.63 \pm 6.31$	$13.70 \pm 6.69$	$13.93 \pm 6.73$	$14.17 \pm 6.75$
粪(%)	$2.85 \pm 1.72$	$12.21 \pm 2.53$	$16.14 \pm 2.46$	$22.47 \pm 2.39$	$24.93 \pm 2.60$	$26.34 \pm 2.98$	$27.64 \pm 3.46$
合计(%)	$9.05 \pm 3.42$	$22.13 \pm 5.00$	$27.8 \pm 5.68$	$35.10 \pm 6.65$	$38.63 \pm 6.65$	$40.28 \pm 6.99$	$41.81 \pm 6.97$

Fesin注射组与对照组相反,从尿中排泄 $^{67}\text{Ga}$ 远比从粪中排泄为多。其结果在Fesin注射组 $^{67}\text{Ga}$ 的排泄量比对照组多。

在注射Fesin24小时后,SI及UIBC值和对照组的SI及UIBC值大体上相同时注射 $^{67}\text{Ga}$ ,其排泄情况为Fesin注射组 $^{67}\text{Ga}$ 的排泄量和对照组大体相同。

### 三、讨论

1971年,东、中山、村田等首次报道给带癌小白鼠铁剂,当高铁血症时,肿瘤摄取 $^{67}\text{Ga}$ 及 $^{51}\text{Cr}$ 由尿、粪中排泄的实验,并指出因投与铁剂, $^{67}\text{Ga}$ 在体内的分布和从尿、粪中排泄变化很大。

然而,1974年,Clausen、Hara等阐明注射的 $^{67}\text{Ga}$ 是和血液中的铁传递蛋白相结合而运转到各内脏的。因为铁传递蛋白是铁的载体,所以 $^{67}\text{Ga}$ 与铁的关系就为人们所注目了。尤其是Larson提出铁传递蛋白受体学说作为 $^{67}\text{Ga}$ 被摄取到肿瘤细胞内的机理,这样, $^{67}\text{Ga}$ 与铁的关系就变得更具体了。根据Larson的意见,血液中的 $^{67}\text{Ga}$ 和铁传递蛋白结合成 $^{67}\text{Ga}$ -铁传递蛋白,而此结合体与存在于肿瘤细胞膜的铁传递蛋白受体结合从而被摄取进入细胞内。因此, $^{67}\text{Ga}$ 被摄取到肿瘤细胞内,血液中, $^{67}\text{Ga}$ -铁传递蛋白结合是必要的。在这里,血液中铁的存在和 $^{67}\text{Ga}$ 具有密切的关系。

1976年,Oster等报告将脓肿接种(培养)在家兔的大腿血管处,然后在注射 $^{67}\text{Ga}$ 前后注射葡聚糖铁(dextran),对 $^{67}\text{Ga}$ 的脓肿/肌肉之比进行了研究。其结果是在注射 $^{67}\text{Ga}$ 之前注射铁剂, $^{67}\text{Ga}$ 的脓肿/肌肉之比低,但在注射 $^{67}\text{Ga}$ 24小时后注射铁剂,它们之比呈现出最高值。1979年,Larson等也将 $^{67}\text{Ga}$

和铁注射到带癌小白鼠中,并对 $^{67}\text{Ga}$ 的肿瘤/血液之比进行了研究。

作者们也以相同的见解,进行了 $^{67}\text{Ga}$ 注射前投与Fesin的基础实验,结果表明,将Fesin(含铁1毫克)注射到带癌小白鼠中,如表1所示,SI值比对照增高而UIBC值则低。因此,在血液中存在多量不能与铁传递蛋白结合的游离 $^{67}\text{Ga}$ 。除了大腿骨以外,运转到各器官的 $^{67}\text{Ga}$ 是不多的。另外,由于在血液中存在多量游离的 $^{67}\text{Ga}$ ,如表2(a)(b)所示,从尿中排泄的 $^{67}\text{Ga}$ 比从粪中排泄迅速得多,而且被摄取的 $^{67}\text{Ga}$ 多数仅存在于骨中。1972年,Higashi等报告如先注射稳定性铈,然后注射 $^{67}\text{Ga}$ ,在血液中游离的 $^{67}\text{Ga}$ 增加,被摄取的 $^{67}\text{Ga}$ 大部分存在于骨中,这和本文的结果是一致的。

其次,静注Fesin24小时后,当SI值、UIBC值与对照的SI值、UIBC值大体上相同时,注射 $^{67}\text{Ga}$ ,所摄取的 $^{67}\text{Ga}$ 运向各器官的情况和对照的几乎相同。另外, $^{67}\text{Ga}$ 的排泄也呈现出和对照大体相同的倾向。根据Larson的铁传递蛋白受体学说可以说明以上结果是合理的。

然而,1980年,Hammersley等研究关于4种动物肿瘤 $^{67}\text{Ga}$ 与铁剂的关系,由于动物肿瘤的种类不同对铁剂的反应亦不同,在注射 $^{67}\text{Ga}$ 4小时后注射铁剂的肿瘤/血液之比最高,相反,注射 $^{67}\text{Ga}$ 1小时前注射铁剂的肿瘤/血液之比也最高。说明 $^{67}\text{Ga}$ 和铁的关系以及注入的 $^{67}\text{Ga}$ 移向肿瘤的机理是复杂的,被注入的 $^{67}\text{Ga}$ 运转至肿瘤细胞的机理不能用Larson学说说明其全部意义,尚有待于今后进一步研究。

(刘琼英节译 许圣心校 张孙曦审)

## $^{67}\text{Ga}$ 的体内动态及铁的影响

### ——注射 $^{67}\text{Ga}$ 之后投与铁——

东 与光等;Radioisotopes 30(7):385~390,1981(日文)

本文主要研究 $^{67}\text{Ga}$ 注射到带癌小白鼠体中,使肿瘤及其它内脏充分摄取 $^{67}\text{Ga}$ 之后,再静注Fesin,对肿瘤及各器官摄取 $^{67}\text{Ga}$ 的影响。

#### 一、概 况

本试验的理论依据,实验方法,血清铁测定方法、放射性测量方法以及摄取率的表示方法均与“ $^{67}\text{Ga}$ 的体内动态及铁的影响——注射 $^{67}\text{Ga}$ 之前投与铁”一

文中报道的完全一样。本实验还测定1克血液中 $^{67}\text{Ga}$ 的放射性强度和1克肿瘤的 $^{67}\text{Ga}$ 放射性强度之比(肿瘤/血液)作为T/B比,该实验采用9只一组的( $n=9$ )带癌小白鼠。

#### 1. $^{67}\text{Ga}$ 的体内分布及铁的影响

从 $^{67}\text{Ga}$ 的体内分布结果可以明确,带癌小白鼠的肿瘤对 $^{67}\text{Ga}$ 的摄取是在注射 $^{67}\text{Ga}$ 后大约12~24小