

探索理想的肝胆放射性药物

Fritzberg AR et al: J Nucl Med 23(6): 543~546, 1982(英文)

最近报道了又一种优良的 ^{99m}Tc 标记肝胆放射性药物—— $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})\text{-N-吡哆-5-甲基色氨酸}(\text{Tc-PHMT})$ 。在这类药物日益增多的现阶段,有必要提及有关优质放射性药物的若干问题:完善的放射性药物的特性是什么?这些特性如何体现?肝胆显像剂有哪些主要进展?新报道的Tc-PHMT与其它已发展的药物相比,又如何?

一般说来,理想的放射性药物应快速通过有关的生理或病理生理途径,而不被其它途径清除。这样的放射性药物在有关途径中取得最高计数。放射性药物最初的生物学分布依赖于清除率或流量与摄取效率之积。既然流量不受放射性药物支配,如果有关途径的摄取效率接近100%,而其它途径摄取效率接近0%时,将得到最大清除率。如果有关途径包含超出最初器官清除的步骤,如外加的膜转运,分泌或代谢,放射性药物必须尽可能如同“弹丸”那样快速通过这些步骤,以便相对独立地对每一过程进行评价。有关途径的高摄取效力保证显像质量和测定该途径功能状态的灵敏性。其它途径摄取率低,保证欲测途径特异性和产生干扰的可能性最小。

这些观点可应用于肝胆系。放射性药物静注后存在于脉管系统,肝脏可通过肝内血窦获取。下一步应是肝细胞经过窦膜高摄取率地摄取,随后经由细胞转移并越过小管膜分泌入胆小管。胆流载带着放射性进入胆道,然后进入十二指肠和小肠。如果肝细胞的通过和小管的运输都很快,放射性药物的运行如“弹丸”一样,肝功能完好者肝内胆管等结构有可能清晰显影。

最后,要考虑肠肝循环,它将造成更为复杂的药物动力学过程和影像的干扰,因而是个不适宜的。临床

评价甲状腺状态时 FT_4 测量的诊断准确度。结论是,如果要评价需要注射肝素患者的甲状腺功能,必须在使用肝素前进行检查;如果在甲状腺机能正常而注射了肝素的患者中抽血,用RIA-I法,患者可能被误诊为甲亢,或把甲低误诊为正常,而用RIA-II法,则可能把甲状腺正常者误诊为甲低。可以证明,由于

已应用的肝胆药物没有明显肠肝循环的证据。

基于受体蛋白的概念,用放射性标记激素和抗体来显示肿瘤以及肾上腺等器官。识别天然激素的受体可认为具有高度特异性,因为它们仅需要识别单个或有限的有关化合物。肝胆系统和肾小管系统等排泄途径也可以用类似概念考虑,尽管它们对特异性的要求不同。就肝胆排泄而论,膜转运蛋白识别包括染料阴离子、胆红素、胆酸、有机阳离子等有机化合物和中性化合物,这些化合物的亲和力各异,可通过转运极限(T_m)和最大速率反映。因此,放射性药物特异性和肝胆排泄率的差异,可视作肝窦和膜蛋白或受体、以及细胞内蛋白如结合蛋白或谷胱甘肽转移酶-B的亲和力不同的结果。

早在1923年,玫瑰红已用于测定肝功能,1955年,标记上 ^{131}I 碘而作为测定肝脏功能的放射性示踪物。自1972年报道 ^{99m}Tc -青霉胺以来,至少已出现了30篇论文描述新的更好的 ^{99m}Tc 标记肝胆药物。

已出现了二类主要的肝胆放射性药物。较早期, ^{99m}Tc 与吡哆醛和谷氨酸形成的席夫碱结合, ^{99m}Tc -吡哆-谷氨酸(Tc-PG)。Tc-PG以中等速度分泌入胆道,但其量在正常动物中仅注射剂量45%左右。随后的报道显示,代之以其它氨基酸可增进特异性,为了便于标记,加入亚锡离子作还原剂。最近吡哆醛的醛基和氨基酸的氨基缩合形成的亚胺键($R_1C=N-R'$)已被还原为稳定的胺键($R_2HC-NHR'$)。这一处理免除了药箱中需要大量的吡哆醛和5-甲基色氨酸,并减少与螯合剂竞争的潜在可能。除了化学上的优越性外,Tc-PHMT在动物中显示了快速的肝胆动力学和高度特异性。

另一类药物始于 ^{99m}Tc -N(2,6-二甲基乙酰苯

T_4 、 FT_4 指数和 T_3 不会因使用肝素发生改变,所以这些项目可能是比较适合检查,但有一点已经公认,即这些检查中的每一项在患者中都可能略低于正常,故不如 FT_4 测量满意。

(任均田节译 张驰校 林祥通审)

胺亚氨二醋酸 (Tc-HIDA)。其肝脏摄取、胆汁排泄快速,对肝胆的特异性约80%。改变苯环上的烷基取代物,产生一系列类似物,2,6-二乙基取代物(Tc-EHIDA),保留了快速的动力学特性,特异性超过90%;对-异丙基取代物(PIPIDA)特异性类似,但胆汁排泄较慢;对-丁基取代物(Tc-BIDA)的特异性更高,肾脏排泄不到2%,但肝细胞转移的时间较长;2,6-二异丙基取代物(Tc-disofenin)与Tc-EHIDA具有相似特异性,但在正常猕猴中胆道排泄更快;3-溴-2,4,6-三甲基取代物(Tc-mebrofenin)结合了高度特异性和快速肝胆排泄的动力学特性。上述示踪剂已由临床明确评价。

Nunn和Loberg回顾肝胆药物结构与生物学分布之间的关系。亚胺二醋酸结构组分被进一步细分,例如苯烷取代模式改变化合物与血浆、肝细胞膜和肝细胞内蛋白相结合的受体类型,而氨基甲酰基团改变亚氨基氮的PK值,因而改变与亚氨二醋酸基团的结合。结构改变引起特异性和肝胆排泄率的改变,导致对和有关受体蛋白最适结合的需要的认识。

作者曾在病人中作配对比较并获得这些药物的参数。肝细胞功能正常病人,Tc-EHIDA由肾排出约8%,特异性较Tc-PG为高。Tc-EHIDA的肝脏摄取和胆道排泄也较快,但特异性不如¹³¹碘-玫瑰红高。Tc-EHIDA和Tc-PIPIDA特异性相似,但Tc-EHIDA肝脏通过时间明显为短,利于产生优质的肝胆影像。Tc-EHIDA和Tc-disofenin对正常功能的病人具有相似的动力学和特异性,但在肝细胞功能降低病人中,与Tc-EHIDA比较,特异性相对地有所降低。Tc-disofenin和Tc-mebrofenin具有类似的动

力学,但在胆红素值正常和升高,即肝细胞功能低下病人中,Tc-mebrofenin特异性较高,胆红素正常时,后者的肾脏排泄仅 $1.1 \pm 0.6\%$ 。显像时无肾影也反映出Tc-mebrofenin较高的特异性。

在这些配对比较中也测定了有关的摄取效率。以测得的Tc-EHIDA绝对值48~56%为基准,Tc-disofenin估计为60%,Tc-mebrofenin为66%。在这一系列比较中,摄取效率高的药物也显示其肝细胞通过的时间短。

肝胆放射性药物的研究已证明,由于摄取效率较高,肝脏摄取与本底比例增加,由于肝脏通过快,肝胆道影像改善,因为特异性的提高,增加了在肝细胞功能较差的病例中显示胆汁排泄的潜力。

对于新的放射性药物所提出的问题是,我们目前的状况和可能作出哪些改进。值得注意的是Tc-mebrofenin的肾脏排泄低,反映肝胆排泄的特异性;然而,其摄取效率66%,提示这方面还有进一步提高的余地。例如,胆酸的摄取效率,已证明人体中甘胆酸达 $86 \pm 8\%$,狗中牛磺胆酸达 $92 \pm 5\%$ 。

Tc-PHMT的资料提示其摄取效率必定相当高,因为家兔中1分钟影像显示肝脏摄取与本底比值比Tc-EHIDA高得多,其肝细胞通过时间必定短暂,因为5分钟内肝脏放射性大部被清除。肝细胞功能正常时,肾脏清除几乎和Tc-mebrofenin一样低(2%)。动物实验资料提示这一新化合物的各种性质都已接近理想。进一步观察它在正常人和肝细胞功能降低病人中的情况,是令人感兴趣的。

(陈绍亮节译 谢毓元校)

文 摘

核 医 学

093 液体闪烁计数的广谱颜色猝灭剂 [Ediss C et al, Int J Appl Radiat Isot 33(4):296~297, 1982(英文)]

光子吸收猝灭剂(PAQ)的发展促进了液体闪烁计数系统的猝灭测试。研究证明,如果将化学猝灭标准的猝灭校正曲线应用于带色的样品,就可能出现很大的误差。由于黄色样品易受猝灭的程度大于其他颜

色,所以常常把β-胡萝卜素用于测试液体闪烁计数系统的性能。然而,β-胡萝卜素的有效性随时间的流逝而降低,所以在使用时需新鲜制备。为了避免有效性随时间的流逝而降低,要寻找制备一种比较稳定的颜色猝灭剂。理想的颜色猝灭剂应该可溶于荧光剂的甲苯溶液,可强烈地吸收光电倍增管灵敏区波长的光,并且在化学上没有任何猝灭性能。由于没有一种单一化合物能完全吸收一定波长范围的光,所以,需要有一种能均匀吸收375到525nm波长的混合剂。

用Pye Unicam SP 1800紫外分光光度计(剑桥U.K)测量多种化合物的吸收光谱。为了避免化学猝灭,本研究排除了含有硝基和氨基的化合物。通过用Tracor II型液体闪烁计数器(Tracor Analytic