

出不同细胞群之间热敏感性的明确差别。

热疗引起细胞不可修复损害和死亡的机制还不太清楚,可能的重要机制有:DNA直接损伤,DNA的无效修复以及细胞膜结构和机能的改变等。作者认为,43℃时四种祖细胞D<sub>0</sub>值倒数曲线斜率的突然降

低表明温度较高时细胞的损害水平已起了质的变化。作者指出,临床上对造血组织局部使用热疗时可以引起血细胞生成的抑制,它对红系造血的影响比其它造血系的影响更为显著。

(卢绍平摘 徐承熊校)

## • 核医学部分 •

# 肾脏放射性药物的进展

四川医学院核医学教研室 王全林综述 管昌田 莫廷树审核

当前,评价肾脏疾病的核医学方法已被广泛应用,已经成为诊断泌尿系统疾病不可缺少的工具。尤其是近年来用于肾脏疾病诊断的新的放射性药物不断涌现,大大促进了泌尿系核医学的发展和方法学的改进,对肾脏疾病的早期诊断、早期功能估价、疗效观察和估计预后都起着重要作用。因此,回顾肾脏放射性药物的新进展,无疑具有重要的实际意义。

## 一、肾形态学和肾灌注的制剂

能用作肾形态学研究的制剂都可用作肾灌注。肾显象的制剂很多,除较早应用的<sup>131</sup>I-马尿酸,<sup>203</sup>Hg或<sup>197</sup>Hg-新醇外,60年代后期以来,用<sup>99m</sup>Tc标记的肾显象剂大量发展,国外报告肾形态学和肾灌注的制剂近30种之多<sup>[1]</sup>,国内常用的肾显象剂也不少,如<sup>99m</sup>Tc-DTPA,<sup>99m</sup>Tc-四环素、<sup>99m</sup>Tc-Gluconate和<sup>99m</sup>Tc-DMSA等。此外,国内还有应用<sup>113m</sup>In-DTPA、<sup>188</sup>Yb-DTPA和<sup>113m</sup>In-DMSA者。在如此多样的肾显象剂面前,如何根据检查目的和显象剂性质正确地选用,是得到满意结果的必要条件。

为了应用方便,可以把肾显象剂分成三类<sup>[2]</sup>。

第一类:皮质显象剂,<sup>203</sup>Hg或<sup>197</sup>Hg-新醇和<sup>99m</sup>Tc或<sup>113m</sup>In-DMSA均属此类。<sup>203</sup>Hg-新醇最早在1960年由Mcafee和Wager用来作肾显像剂,它虽然可与肾实质中的硫氢基牢固结合<sup>[3]</sup>,能很清晰地显示肾皮质,肾功正常

者在2小时约有45%浓集在肾脏,24小时仍有16%<sup>[4]</sup>,24小时从尿中排除总量的16%。由于<sup>203</sup>Hg的不利辐射剂量,后来用<sup>197</sup>Hg-新醇(77KeV)作为<sup>203</sup>Hg的代替剂,虽然它的辐射剂量低,但其能量不适宜,故妨碍了它们的广泛应用,至今正逐渐淘汰。目前能代替有机汞剂的优秀皮质显象剂是<sup>99m</sup>Tc-DMSA,DMSA最初由Lin等作为一种活泼的螯合剂治疗重金属中毒,该制剂经静脉注射后,血半清除期为54分钟,一小时后投与剂量的54%可固着于肾脏,7%在膀胱尿液中,肝脏和脾脏约5%,血中约19%。不少作者还从放射自显影的角度来研究<sup>99m</sup>Tc-DMSA的肾内分布,研究证明DMSA分布在肾实质附近的近曲和远曲小管的细胞内,仅有少数分布在肾髓质、肾小球和集合管以及血管内<sup>[5]</sup>,并指出DMSA肾皮质和髓质之比为22:1,肾小管间质与肾小球之比为27:1。另外,一些作者对<sup>99m</sup>Tc-DMSA亚细胞定位研究提示DMSA主要与细胞质蛋白和线粒体结合,而细胞核和微粒体的量极少<sup>[6]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-DMSA生物学半吸收时间为一小时,而且在1~5小时内皮质浓集保持相对平衡,因此肾皮质显影甚为清晰,它提供的解剖资料较功能资料为多,最适于研究肾内占位性病变。但是,DMSA的化学性质以及它的合成物是不太稳定的,这种制剂稳定性的变化,常常影响肾脏的吸收<sup>[7]</sup>。Ikede和Coworkers<sup>[7]</sup>指出DMSA可能形成四种不同性质的化合物,同时存在四种不同器官的分布特

征,最适合肾脏吸收的一种是pH值要求在2.5。另外,这类显象剂共同的缺点是尿排泄缓慢,不能显示肾盂肾盏等集尿系统,故作为尿路梗阻的诊断是不满意的。虽能清晰地显示皮质萎缩破坏的程度,但根据显象图却难于辨别是肾积水或是其他占位性病变所致,更不能确立其梗阻的部位及程度。

第二类:主要显示集尿系统的显象剂, $^{131}\text{I}$ -马尿酸、 $^{169}\text{Yb}$ -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA等均属此类。虽然这类显象剂也有皮质的摄取,但是使用这类药物,肾脏吸收几乎立即达到最大值( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA约为15%, $^{131}\text{I}$ -马尿酸为35%),而且同样迅速地由尿排泄<sup>[8]</sup>,故不宜作为肾畸形或肾占位性病变的研究。然而,这类药物显示集尿系统较好,最适合作尿路梗阻的研究。不少临床资料证明,它既能显示肾积水对肾皮质的破坏,而且还能显示梗阻的部位及程度。此外,对肾移植的术后监护亦有意义<sup>[2]</sup>。在严重尿毒症和肾功能不全的病人中,当尿路造影或 $^{203}\text{Hg}$ -新醇扫描肾不显影时,用这类药物扫描,有时可见肾脏的摄取,即能提供肾轮廓影象,对判断肾脏的大小和肾功衰竭的程度有帮助。

第三类:同时清晰显示肾皮质和集尿系统的显象剂, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gluconate, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GHA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fe-抗坏血酸及其生物学分布相似的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fe-抗坏血酸-DTA<sup>[9]</sup>等均属此类。据Bayd<sup>[10]</sup>、Arnold<sup>[11]</sup>和Jakubowski<sup>[8]</sup>等人研究,静脉注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gluconate后,从血中清除很快,血液清除有三个部份,半清除期1分钟者占50%;5分钟者占22%;1.5小时者占28%。即在5分钟内绝大部分已从血中清除,在30~120分钟内,肾脏摄取达最大值,为12~30%(平均约20%),且在较长的时间里保持较高的浓度。这是因为 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gluconate静脉注射后,大部分通过肾小球过滤而被迅速清除排泄,部分由肾小管吸收保留于肾实质。最初,血浆里未被清除的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gluconate大部分转到细胞外液,而其余的则和血浆蛋白结合。此后,肾实质所保留的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gluco-

nate不断地被排泄,这被排泄的部分先是由蛋白结合部分,再后则由细胞外液的葡萄糖酸钙库来补充。正是这种从细胞外液传送到血管内间隙再到肾小管的过程,维持了肾脏的放射性水平。因而在给药之后数小时,还可能获得高质量的肾脏图象。从尿排泄来看,1小时约为36~38%,放射性2分钟便出现于肾盂,10分钟更加明显,正常人,放射性尿液从肾盂到输尿管中的清除在45~60分钟内完成,因而,早期时相动态显象能获得集尿系统的宝贵资料。许多资料证明, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gluconate是一个重要的肾显象剂,通过一次研究可提供关于肾功能、排泄道通畅性以及肾形态学的资料,兼有 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA和 $^{131}\text{I}$ -马尿酸的优点,作为常规肾显象剂是非常满意的<sup>[11,12]</sup>。

## 二、肾小球滤过率测定的制剂

肾小球滤过率(GFR)测定仍是目前临床上了解肾小球滤过功能的最好方法。用非放射性物质测定GFR,主要是测定某种特定物质如菊酚、内生肌酐、次磷酸盐以及甘露醇的肾清除率,放射性核素制剂的研制是近年GFR测定的主要进展之一。肾小球对血浆内小分子量物质有“超过滤”作用,在其单位时间内滤过的容量(毫升/分)称为GFR,它是反映肾功能的一个重要指标。以往系用化学法测定菊糖的血浆清除率来计算GFR,但由于此法复杂,后来又采用测定内肌酐清除率来求得GFR,此法虽可不用外源性给药和膀胱插管导尿,但因肾小管能分泌肌酐,当肾病综合征和肾功不全时,测得结果不能代表真正的GFR。放射性示踪技术的应用,可以简便而准确地测定GFR。目前GFR测定的放射性制剂较多,大致可以分为以下几种类型。

### (一)、菊酚及其衍生物

$^{14}\text{C}$ -羧基菊酚、 $^{14}\text{C}$ -甲基菊酚以及 $^3\text{H}$ -菊酚和 $^{14}\text{C}$ -羟甲基菊酚。这类制剂均可用于测定GFR<sup>[13]</sup>。前三种与“冷”菊酚在生物学性状方面有所不同,而后者与“冷”菊酚有高度的相似性<sup>[13]</sup>。但是由于以上制剂在GFR

测定时要求使用液体闪烁计数器,在使用上受到一定的限制。后来Brooks等<sup>[14]</sup>用<sup>131</sup>I标记菊酚衍生物,作为GFR测定剂。<sup>131</sup>I标记的菊酚衍生物其肾清除率与非放射性菊酚衍生物基本相似,具有良好的重复性。但是该制剂的分子稳定性较差,<sup>131</sup>I-化物易于解离或脱<sup>131</sup>碘,每当游离<sup>131</sup>碘超过2%,明显影响GFR测定的结果,甚至会导致过低的估价肾小球的滤过功能。因而该制剂并不是一种十分理想的制剂。

## (二)、维生素B<sub>12</sub>

<sup>57</sup>Co和<sup>58</sup>Co标记维生素B<sub>12</sub>作为GFR测定剂已有很长的历史,在正常情况下,维生素B<sub>12</sub>可与血浆蛋白结合,为了封闭放射性维生素B<sub>12</sub>与血浆蛋白结合,作GFR测定前必须给予非放射性维生素B<sub>12</sub>,以饱和血浆蛋白质的结合点,这样放射性维生素B<sub>12</sub>投入后仅有8%与血浆蛋白结合,而92%自肾小球滤过随尿排除。虽可作为GFR测定剂,但是由于该制剂不易得到且价钱也十分贵,故仍未广泛应用。

## (三)、Iothalamate(造影剂)

<sup>131</sup>I-Iothalamate和<sup>125</sup>I-Iothalamate目前在国外不仅用来测定GFR,同时已广泛用于人体内的各种研究,尤其是<sup>125</sup>I-Iothalamate,该制剂较为稳定,游离<sup>125</sup>碘极少,贮60天游离<sup>125</sup>碘仍<2%,该标记物不经过肾小管分泌,测定GFR较为满意。不少作者把它作为肾脏对放射性药物清除值的标准<sup>[14]</sup>。

## (四)、金属螯合剂

目前,人们尤为重视的测定GFR的金属螯合物是用放射性核素标记EDTA及其类似物DTPA。适合于生理学的金属螯合剂常用<sup>51</sup>Cr、<sup>58</sup>Co、<sup>68</sup>Ga、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>113m</sup>In、<sup>114m</sup>In、<sup>115m</sup>In、<sup>140</sup>La、<sup>180</sup>Yb、<sup>197</sup>Hg等放射性核素标记Citrate(枸橼酸)、EDTA或DTPA。但其中有少数化合物的物理学性质用于临床(尤其是显象)不是太满意的,因而目前应用最广泛的化合物是<sup>51</sup>Cr-EDTA和<sup>99m</sup>Tc-DTPA。<sup>51</sup>Cr-EDTA最早由Stacy等作为GFR

测定剂,这种制剂具有高度稳定的放化性质,明显优于碘化合物,不少作者报导,该制剂与血浆蛋白和红细胞的结合低于2%,大量的动物实验证明,该制剂不通过肾小管处理,72小时后肾内放射性极少,几天后体内放射性总量小于1%,可以通过连续或单次注射法对肾清除率进行测定。但是不适宜作为γ照象机动态显象的研究。而<sup>99m</sup>Tc-DTPA是目前临床应用最广泛的制剂,该制剂引入体内后,大约5%与血浆蛋白结合,其肾清除值与Iothalamate相比略低,24小时后约4~5%的放射性分布在其他组织,一些作者认为可能系非螯合的DTPA所致。总之,<sup>99m</sup>Tc-DTPA是一种可靠的高纯度的制剂,对GFR测定方法简单,切实可靠,无疑是目前临床上测定GFR的首选药物。

## 三、肾血浆流量测定的制剂

肾功能的另一个重要参数是肾血浆流量(RPF),它是测定完全由肾血流排除的物质的量,血液中任何药物的肾排泄率是指该药物从肾动脉血中清除的分数,用方程式表示:

$$ER = \frac{A - V}{A} \quad (1)$$

这里ER=排泄率 A=动脉血药浓度  
V=静脉血药浓度。若已知某种物质的清除率和排泄率便可计算出总肾血浆流量。

$$RPF = Cl \cdot \frac{1}{ER} \quad (2)$$

这里RPF=肾血浆流量、Cl=清除率。若已知肾动脉红细胞压积,即能计算出肾血流量。

$$RBF = Cl \times \frac{1}{ER} \times \frac{1}{1 - Hct} \quad (3)$$

这里Hct是指肾动脉红细胞压积。实际测得的肾血浆流量比真实的肾血浆流量稍低,所以称它为“有效”肾血浆流量(ERPF)。最理想的RPF测定剂应是不影响快速排除并且不参与代谢的化合物。这类制剂包括<sup>131</sup>I-对氨基马尿酸(PAH),<sup>125</sup>-<sup>126</sup>-<sup>131</sup>I-马尿酸。过去常用碘司特(造影剂)测定ERPF,但它的

定量方法复杂,而且该物质明显有害于排泄通道。后来用碘元素标记PAH来估价ERPF, PAH约20%由肾小球滤过,80%由肾小管分泌,正常人肾清除量约为90%,这种制剂常常用来作为ERPF测定的参考物<sup>[15]</sup>。但是PAH与马尿酸比较不易于碘化,而马尿酸易于用<sup>131</sup>I标记,所以Smith<sup>[16]</sup>提议用邻碘马尿酸代替PAH测定ERPF,目前认为<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I-马尿酸是测定ERPF的可靠制剂,同时还可以用来测定肾功状态的其他参数。但是,这类化合物仍有一定缺点,如象马尿酸的稳定性受许多因素的影响,包括光、温度等。即是说该化合物常常因脱碘而改变其放化纯度,而且随着贮存时间延长而杂质逐渐增加,假若游离碘含量大于2%,在临床上将会造成对肾脏清除能力的错误估价。不少资料证明在充分重视和严格控制放射性制剂的质量的基础上,碘化马尿酸对ERPF的测定结果是可靠的<sup>[1]</sup>。<sup>131</sup>I-马尿酸不但对ERPF测定可靠,而且该制剂还可以对少数病人作为早期时相的肾显象剂。但这种制剂不允许大剂量的使用,并且显象质量亦较差,然而<sup>123</sup>I-马尿酸正引起人们的广泛注意,可以大剂量使用,而病人接受的辐射剂量小,尤其适合于儿童。但这种制剂不十分经济。另外,有人企图用<sup>99m</sup>Tc标记马尿酸那样具有很高排泄效率的放射性制剂来代替<sup>131</sup>I-马尿酸,到目前为止尚未发现适合放射化学特征的理想制剂<sup>[1]</sup>。不过,有人在动物实验中曾报导用<sup>99m</sup>Tc-N,N'-bis( <sup>99m</sup>Tc-巯基乙酰氨基) 乙烯二胺来代替马尿酸,且排泄效率明显大于<sup>99m</sup>Tc-DTPA,这种制剂目前正处于研究高潮,它将会成为临床研究的主要课题<sup>[1]</sup>。

#### 四、肾血流量测定的制剂

测定ERPF和GFR的化合物不能直接作为测定肾血流量(RBF)的制剂,因为肾脏对某种化合物的清除不能反应RBF,还须精确测定红细胞的表面压积,按方程式(3)来计算RBF。当肾脏有病时,由于排泄减少而

影响肾清除,所以从肾清除某种物质的角度来估价RBF是十分错误的。过去对RBF的准确测定要求肾动脉或肾静脉插管,甚至有些病人还需输尿管插管,尤其是分肾灌注时更是如此。放射性核素法对RBF的测定可以分为以下三种方法:(1)、血管内非扩散的指示剂法,<sup>131</sup>I-RISA, <sup>99m</sup>Tc-Albumin和<sup>32</sup>P或<sup>51</sup>Cr-RBC;(2)、指示剂或实验物质从血中快速排除法,PAH、马尿酸或其他指示剂;(3)、非自动扩散的指示剂法,如<sup>85</sup>氩或<sup>133</sup>氙的气体吸入法。使用这些制剂在人体测定RBF能获得有益的大量的生理学资料。

放射性核素制剂的研制是核医学发展的关键和方面,这些制剂的研究状况直接反映核医学的水平。新的放射性制剂的研究有着广阔的前景。目前,应用生物化学与分子药理学的知识来进行试剂设计,更多的从生理物质及其类似物中寻找和研制具有高度特异性的试剂,是一个值得十分重视的科研方向。

#### 参 考 文 献

1. Leonard M et al: Semin in Nucl Med 3: 224, 1982.
2. 管昌田: 核仪器与方法 3:144, 1983.
3. Laa Kso L: Acta Radiol 3:304 1965.
4. Reba RC: Radiol 79:134 1962.
5. Willis, KW: Radiat Res 69:475 1977.
6. Vanlic-Razumenic, N: Eur J N M 6:169 1981.
7. Ikeda I: J Nucl Med 18:1222 1977.
8. Jakubowski W et al: Eur J N M 3:33 1978.
9. Atkins HL et al: Radiol 98:674 1971.
10. Boyd RW et al: Brit J Radiol 46:604 1973.
11. Arnold RW et al: J Nucl Med 16:357 1975.
12. Kahn PC: J Nucl Med 17:786 1976.
13. Marlow CG: Clin Chim Acta 28:479 1970.
14. Barbour GL: J Nucl Med 17:317 1976.
15. Smith H: J Clin Invest 24:388, 1945.
16. Smith H W: Oxford University Press, New York 1956.