

一种新的骨显影剂-HMDP

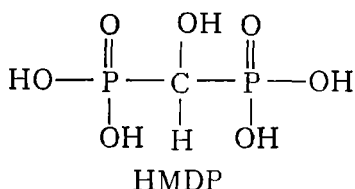
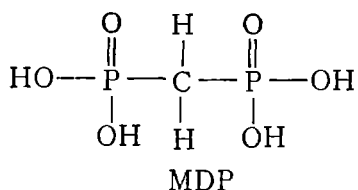
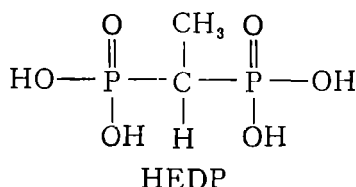
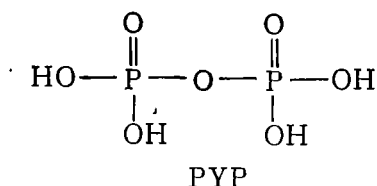
上海中山医院核医学科 施庆新综述 赵惠扬 周前*审

骨显像是临床有价值的核医学检查项目之一。近十余年来,由于B型超声、CT、NMR的应用,使脑显像、肝显像、肾显像等静态显像大大减少了,而骨显像不仅没有减少,反而增加了。许多科学工作者,为了寻找理想的骨显像剂,做了大量的研究工作,筛选了许多化合物,不断有人报道新的骨显像剂,但是这些新的骨显像剂均不如目前广泛应用的MDP,未得到大范围的推广。1979年,Khedkar、Arnold^[1, 2]等人在美国26届核医学年会上报告了一种新的骨显影剂^{99m}Tc-HMDP(hydroxymethylene diphosphonate),他们认为HMDP具有血清除快,骨骼积聚率高,显像

清晰,稳定性好等优点,是在MDP基础上的改进。经过几年的研究工作和临床试用,证实了他们的结果。1983年,国外已有商品药盒出售。

一、HMDP的物理、化学性质

HMDP的化学名称为羟甲叉二膦酸二钠盐(hydroxymethylene sodium diphosphonate)。白色粉末状,易溶于水,不溶于甲醇、乙醇。熔点高于300℃^[8]。分子式为CH₄-O₇P₂Na₂,分子量236。HMDP的基本化学结构属于二膦酸类, P-C-P化学键型,与MDP只差一个OH。下面是四种常用骨显像剂化学结构的比较。



^{99m}Tc-HMDP化学性质稳定,放置24小时后游离出的^{99m}TcO₄⁻低于2%。标记简单,标记率可达95%以上^[4],放化纯度鉴定方法与^{99m}Tc-MDP鉴定方法相同^[5],即用两个展开剂系统,支持物用硅胶薄膜,一个系统是85%甲醇或丙酮,另一展开剂系统是生理盐水,下面是不同化学成份在两种展开剂系统中的R_f值:

	85%甲醇(或丙酮)	生理盐水
^{99m} Tc-HMDP	0	1
^{99m} TcO ₄ ⁻	1	0
^{99m} TcO ₂	0	0

各家生产的HMDP药盒配方是不同的。主要是SnCl₂的用量不同。现将两个国家生产的HMDP药盒比较如下:

	HMDP	SnCl ₂	VitC
美国华盛顿大学	2mg	0.16mg	0.5mg ^[6]
法国CIS公司	2mg	0.30mg	0.5mg

二、HMDP的生物学特性

1. 血液清除率：^{99m}Tc-HMDP在血液内清除很快，比^{99m}Tc-MDP、^{99m}Tc-HEDP、^{99m}Tc-PYP都要快。下面是Bevan用16只狗得到的血清清除曲线^[13]：

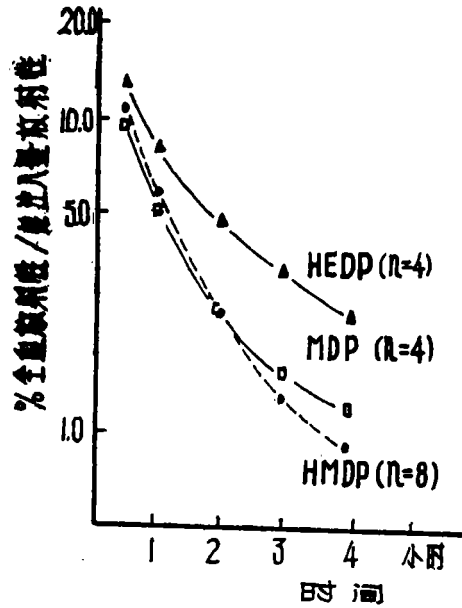


图 三种不同二磷酸盐骨显影剂的狗血清清除率比较

4 小时后^{99m}Tc-HMDP比^{99m}Tc-MDP快， $P < 0.05$ ，2 小时无显著性差异。1 小时后^{99m}Tc-HEDP的血清除率明显慢于^{99m}Tc-HMDP 和 ^{99m}Tc-MDP。

用家兔^[7]、人自身对照^[9]比较血液清除率，其结果都是^{99m}Tc-HMDP稍快于^{99m}Tc-MDP，经统计处理后无显著性差异。

2. 亲骨性：动物体内分布实验证明了^{99m}Tc-HMDP具有良好的趋骨性。不同种属动物及人的骨内均可浓聚较高的^{99m}Tc-HMDP。放射性居第二位的是排泄器官——肾和膀胱。2 小时后其他脏器的放射性都很低。与亲骨性较好的^{99m}Tc-MDP比较，^{99m}Tc-HMDP还要高些，下表是Wang^[8]等人报道的注射后 2 h

大白鼠体内分布情况。

^{99m} Tc-HMDP、 ^{99m} Tc-MDP大白鼠体内分布		
脏 器	%dose/g	
	MDP	HMDP
血	0.043 ± 0.018	0.021 ± 0.014
肝	0.027 ± 0.019	0.098 ± 0.020
心	0.020 ± 0.008	0.016 ± 0.005
腿肌	0.007 ± 0.003	0.005 ± 0.002
股骨	1.484 ± 0.195	2.579 ± 0.211

由于^{99m}Tc-HMDP骨吸收高于^{99m}Tc-MDP，腿肌吸收低于^{99m}Tc-MDP，^{99m}Tc-HMDP的骨/肌比值可达515.8倍，而^{99m}Tc-MDP只有212倍。

Fogelman和Pearson^[10]等人测定了20个志愿者自身对照^{99m}Tc-HMDP、^{99m}Tc-MDP、^{99m}Tc-HEDP 24小时体内滞留量，以5 分钟时体内全身计数为100%，用24小时全身计数比5 分钟时的全身计数，得到如下结果：

^{99m} Tc-HEDP	18.41% ± 2.94
^{99m} Tc-MDP	30.30% ± 4.16
^{99m} Tc-HMDP	36.55% ± 5.00

^{99m}Tc-HMDP的24小时全身滞留量比^{99m}Tc-MDP高20%，经统计处理后，三者之间有显著性差异。

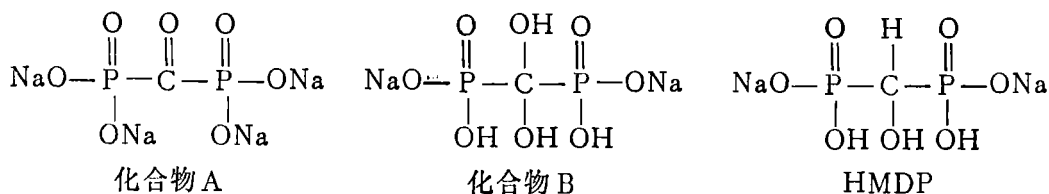
3. 尿排泄率

^{99m}Tc-HMDP与^{99m}Tc-MDP的尿排泄率差不多，小须田茂^[9]曾测定90位患者的尿排泄率，^{99m}Tc-HMDP 3 小时时排出较^{99m}Tc-MDP稍多，但无显著差异。由于尿中排泄高，2 小时即可排出总注入量的30~40%，故肾脏，膀胱，甚至输尿管均可显影。

4. 图像质量评价

由于^{99m}Tc-HMDP骨摄取高，血清除快，骨骼显像清晰，可得满意结果。许多核医学工作者将^{99m}Tc-HMDP图像与^{99m}Tc-MDP图像进行比较，由于各家所用标准不同，加上又是主观判断，得出结果也不同。一部分作者，如Silberstein^[5]，冈桥进^[11]等人认为^{99m}Tc-

作为一种良好的骨显像剂,除了应该血清清除快,骨摄取高外,近来许多学者更加强调病骨与正常骨的吸收比值。Domstad^[4]用感兴趣区的方法,比较了^{99m}Tc-HMDP的病骨/正常骨与^{99m}Tc-MDP的病骨/正常骨的吸收比值,前者为 2.75 ± 1.11 ($n=10$),后者为 2.74 ± 1.38 ($n=13$),几乎相同。



然后以MDP为标准,在动物体内进行比较,发现血清除速度为HMDP>MDP>化合物B>化合物A,注药后2 h骨积聚顺序也是HMDP>MDP>化合物B>化合物A。

当MDP碳原子上的一个H被OH取代后成为HMDP, 骨的浓聚和血清除率增加, 但如果碳上的两个H均被OH取代成为化合物B时, 骨的浓聚和血清除速度反而下降, Wang〔3〕认为这是因为化合物B无共振结构。共振结构

当MDP中心碳原子上的H被OH取代后,得到HMDP,由于中心碳原子上取代基轻微变动而引起该化合物对骨亲和力和肾脏排泄率的改变。研究结构与生物学之间的关系,将为今后设计、寻找新的放射性骨显影剂提供理论指南。

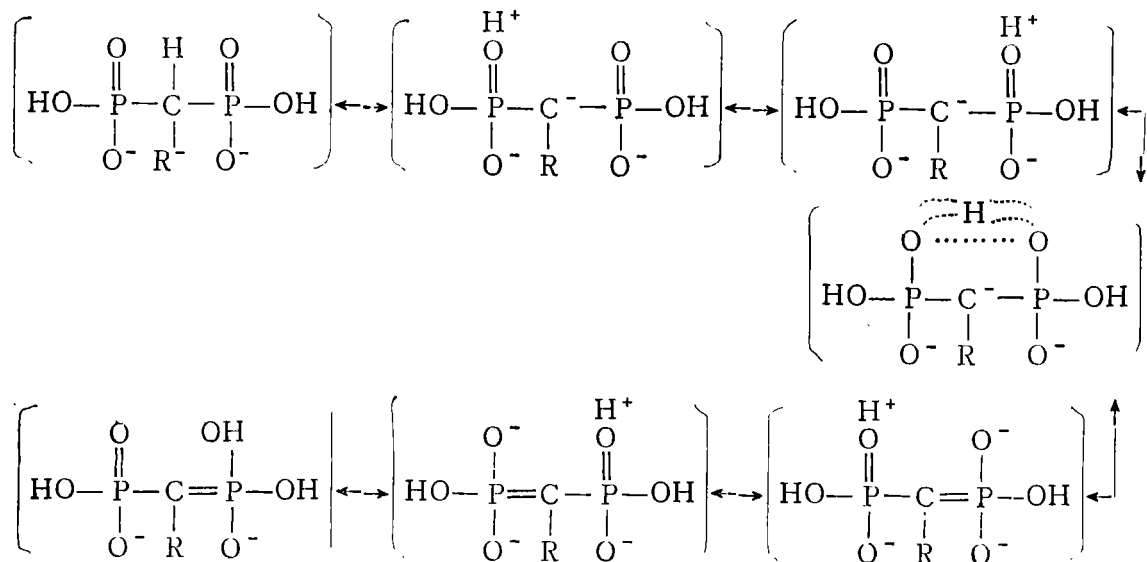
1. 二磷酸化合物的亲骨性与分子中是否具有共振结构有关。

Wang^[3]等人用不同的化学集团取代二

可以使分子处于较稳定的状态,可提高与金属螯合的能力。化合物A虽然具有共振结构,但骨浓聚并不高,Wang解释可能是因为HMDP和MDP的碳原子是以负碳离子形式存在,使它成为亲核物质,而化合物A的碳原子可能是以正碳离子状态存在而成为亲电集团,影响了它与 ^{99m}Tc 的结合。

2. 二磷酸化合物的亲骨性可能与 酮-烯醇互变结构有关

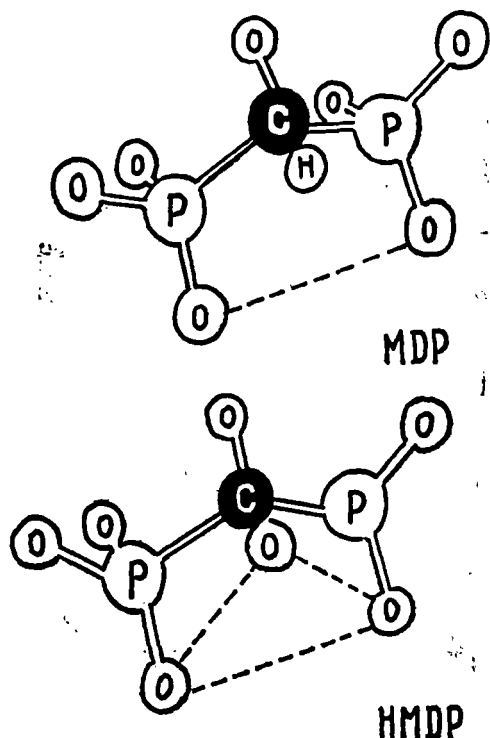
下面是二膦酸的酮-烯醇互变结构:



这种结构的平衡状态可能为 ^{99m}Tc 的结合多提供了一个整合点。

3. HMDP的亲骨性可能与碳原子上的羟基有关。

Bevan[7]认为,当HMDP碳原子OH基上的 H^+ 释放后,可与P上的两个O形成三个带负电的点,有利于与 ^{99m}Tc 结合。



除了上面几种意见外,还有学者认为二膦酸的亲骨性与骨表面的磷酸钙的溶解性及磷酸钙的存在形式有关,他们发现非晶体状的磷酸钙比晶体磷酸钙吸收更多的骨显像剂。

四、HMDP的临床应用价值

作为一种亲骨性较好的骨显像剂,HMDP适合于临床骨显像。值得一提的是它对急性心肌梗塞的临床诊断价值,但这方面报道较少。Bevan[13]用狗的冠状动脉梗塞模型,比较了 ^{99m}Tc -HMDP、 ^{99m}Tc -MDP、 ^{99m}Tc -HEDP、 ^{99m}Tc -PYP在同一梗塞区域的浓聚程度,结果 ^{99m}Tc -HMDP显示出非常显著的浓聚,它比 ^{99m}Tc -MDP高出一倍,与 ^{99m}Tc -PYP几乎相同。因此他预言, ^{99m}Tc -HMDP既能成为较好的骨显像剂,又能成为与 ^{99m}Tc -PYP并驾齐驱的心肌阳性显像剂。

总之,HMDP是近年来发现的较好的骨显像剂,一些国家已有商品出售,值得推广使用。

参考文献

1. Khedkar N et al, J Nucl Med 20:655, 1979.
2. Arnold JS, Barnes WF; J Nucl Med 20,653, 1979.
3. Wang TST et al, J Nucl Med 21:767, 1980.
4. Domstad PA et al, Radiology 136:209, 1980.
5. Silberstein EB, Radiology 136:747, 1980.
6. Littlefield JL, Rudd TG; J Nucl Med 24:463, 1983.
7. 村中明等; Jap J Nucl Med 18:273, 1981.

(下转第94页)

癌细胞表面抗原CA19-9放射免疫测定

上海医科大学附属中山医院 陈绍亮综述 赵惠扬 张永令*审

使用杂交瘤技术产生单克隆抗体(1975, köhler 与 Milstein)[1]为临床免疫诊断与治

疗开辟了广阔的前景。自70年代后期以来,不少作者以杂交瘤技术产生单克隆抗体,试图能

*中国医科大学附一院

细胞表面含有多种抗原, Ojeda 等试验了小鼠淋巴细胞表面免疫球蛋白(sIgG)抗原的变化。这种技术非常灵敏, 他们用荧光抗体标记技术发现在0.02~0.5GyX线照射后sIgG阳性细胞的百分率比未照射的对照组减少。这种效应依赖于剂量及温度, 在37℃下消失过程进行很快, 10分钟达到最低值, 然后在保温3小时的过程中, 膜表面的sIgG部分重现。剂量率也有影响, 每分钟9mGy比每分45或276mGy引起的sIgG消失要更为迅速。对人的T细胞和肥大细胞的观察表明在相当低的剂量下, 这些

表面抗原的表达发生暂时的紊乱。

Ojeda及Dienstbier等人的工作还发现在离体照射及人员职业性照射的条件下, 人淋巴细胞的E-玫瑰花结形成能力显著下降。细胞在体外照射0.38Gy, 在照后数分钟内引起E-玫瑰花结形成能力下降40%。继续孵育40分钟, 膜表面发生重建。Dienstbier的初步结果是引人注意的, E-玫瑰花结的减少可能发生在低于年允许剂量当量(0.05Sv)的范围内。

以上结果归纳为表2。

表2 辐射引起膜变化的观察总结

细胞类型	测定指标	照射类型及条件	剂量范围Gy	指标的变化	最大变化的时间	恢复时间
人肺, 体外培养	膜静止电位	γ	0.02~0.6	围绕对照值而摆动	30分	24小时
		离体照射		减少		
		α	2击/细胞	减少		
鼠骨髓	^{125}I -UdR掺入	γ , 整体	0.005~1	抑制	4小时	
人、鼠的血小板	^3H -ConA结合	X, 离体	0.25~5	增加	30分~1小时	3~4小时
淋巴细胞及红细胞		整体				
人、鼠淋巴细胞	E玫瑰花结形成	X, 离体	0.02~0.5	消失	10分	>3小时
		γ , 整体	<0.05, >0.01	减少	—	—
鼠红细胞	结合质子的化学基团	X, 离体	2~4	减少	14天	—
大鼠红细胞	渗透脆性	X, 整体	4	增加	4小时	
兔血小板	^{32}P 对磷脂的掺入	γ , 整体	4	减少	1天	5天

五、结 论

以上材料清楚地表明了进一步研究现有的以及新的放射损伤生物学指标的必要性。关于辐射引起膜结构功能变化的研究刺激了发展以膜现象为基础的指标研究。采用了分子的、生

物物理的、生物化学的以及细胞生物学的途径来解决这个实际课题。所得到的依赖于剂量和时间的变化意味着发展为生物指标的可能性。虽然目前还不能立即用于实际, 但是研究结果表明这项合作研究计划是完全必要的。

〔魏康节译 葛忠良校〕

(上接第102页)

8. Bevan JA et al, J Nucl Med 21:967, 1980.
9. 小须田茂等, Radioisotopes 30:458, 1981.
10. Fogelman DW et al, J Nucl Med 22:880, 1981.
11. 冈桥进等, Radioisotopes 30:458, 1981.

12. 赵惠扬等, 核医学 上海科学技术出版社 P437, 1981.
13. Bevan JA et al, J Nucl Med 21:961, 1980.
14. 长井一枝等, Radioisotopes 31:32, 1981.
15. Barry F et al, J Nucl Med 25:166, 1984.