

肾功能显像剂的新进展

华西医科大学附一院 管昌田综述

北京协和医院 周 前审

一、概 述

目前,能用作肾显像的显像剂很多,除较早应用的 ^{203}Hg 或 ^{197}Hg -新醇、 ^{131}I -邻碘马尿酸(OIH)外,60年代后期以来,用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的肾显像剂大量发展,多达30种以上(表1)[1~4]。由于这些化合物的极性、分子量和蛋白结合的程度等差异,以致经肾排泄的情况和肾脏对其处理的机制不尽相同,因而,各类化合物的显像特点、临床应用的范围和价值亦有差异。大量的皮质显像剂,如常用的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA和新近发展的性能更优良的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AP(抑肽酶)等,虽肾皮质显示很清晰,适宜于研究肾内占位性病变,但尿排泄缓慢,对尿路梗阻的诊断不满意[5~7]。能同时显示肾皮质和集尿系统的显像剂,如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GHA(葡庚糖酸盐)和葡萄糖酸盐,虽早期影像能适度显示肾盂、肾盏系统,1~2小时以后延迟显像能提供较好的肾皮质形态学资料,但二者出现于尿中的放射性1小时内均仅为注入量的36~38%, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GHA仅5~15%与肾小管细胞相结合, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -葡萄糖酸钙肾摄取最大值亦仅12~30%,故肾提取效率都不太高,且有明显肾保留[7,8]。目前,肾功能显像常将 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA和 ^{131}I -OIH联合应用。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA系经肾小球过滤清除,最大提取效率较低(20%),故在肾功能减低时探测敏感性不高;但由于具有优良的物理性质,允许进行肾灌注显像。 ^{131}I -OIH由于系 ^{131}I -标记,使注入量受限,不能进行肾灌注显像;但由于主要通过肾小管分泌排泄,提取效率

高达67%,肾/本底比值较高,易于测定极低的肾脏功能和发现用经肾小球过滤药物所不能测得的轻度肾病[2]。

最理想的肾显像是注射一种放射性药物能同时获得高质量的肾血流、功能、形态和集尿系统通畅性等多种临床资料,并尽可能减少对病人的照射剂量。因此,理想的肾功能显像剂应该用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记和经肾小管分泌而有很高肾提取效率的药物。事实上,寻找生物学性能等于或优于 ^{131}I -OIH的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的示踪剂,以代替 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA和 ^{131}I -OIH,正是当前肾功能显像剂发展的新动向。如近年来不少学者相继发现了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADS[2]、 CO_2 -DADS[3]和 MAG_3 [4]等可能进行肾功能显像的药物。虽然这些药物多数还不尽善尽美,但有的药物,如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MAG_3 ,其生物学性能总的来讲已接近或超过 ^{131}I -OIH,展示了肾功能显像剂的发展方向。这些成果的取得以及进一步的完善和提高,必将使肾功能显像产生质的飞跃,跨入一个新的发展阶段。下面分别介绍 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADS、 CO_2 -DADS和 MAG_3 作为肾功能显像剂的应用及发展情况。

二、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADS

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADS即N, N'-双(巯基乙酰氨基)-乙二胺[N, N'-bis(mercaptoacetamido)-ethylenediamine]。

1. 实验研究[2]: 动物实验表明, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADS在血液中消失迅速,30分钟时其放射性<1%。其消失曲线的斜率与 ^{131}I -OIH者相似,但在血中的放射性数值稍高。

表1 ^{99m}Tc 标记的肾显像剂

^{99m}Tc -Fe-抗坏血酸	1966	^{99m}Tc -Sn-四环素	1974
^{99m}Tc -枸橼酸	1967	^{99m}Tc -Sn-DMSA	1974
^{99m}Tc -EDTA	1968	^{99m}Tc -Sn-Calcein blue	1975
^{99m}Tc -Sn-葡萄糖酸盐	1969	^{99m}Tc -Sn-乳糖醛酸盐	1975
^{99m}Tc -Sn-Mannonate	1969	^{99m}Tc -Sn-GHA	1975
^{99m}Tc -Sn-DTPA	1970	^{99m}Tc -硫代苯果酸	1975
^{99m}Tc -Fe-抗坏血酸-DTPA	1970	^{99m}Tc -Sn-N-乙酰半胱氨酸	1976
^{99m}Tc -Sn-甘露醇	1971	^{99m}Tc -Sn-苹果酸盐	1977
^{99m}Tc -Sn-菊粉	1971	^{99m}Tc -青霉素	1977
^{99m}Tc -Sn-泛影葡胺	1971	^{99m}Tc -乙基甲硫基膦酸	1977
^{99m}Tc -Sn- β -甘油磷酸酯	1971	^{99m}Tc -谷胱甘肽	1978
^{99m}Tc -Sn-山梨糖醇	1971	^{99m}Tc -2,8-二巯基丙磺酸	1979
^{99m}Tc -Sn-甲基葡萄糖胺	1971	^{99m}Tc -Sn-抑肽酶	1981
^{99m}Tc -Sn-明胶	1971	^{99m}Tc -DADS	1981
^{99m}Tc -Sn-Caseidin	1971	^{99m}Tc -CO ₂ -DADS	1982
^{99m}Tc -青霉素乙酰唑胺	1972	^{99m}Tc -TDG	1985
		^{99m}Tc -MAG ₃	1986

注射后头3分钟, ^{99m}Tc -DADS的血液消失与 ^{99m}Tc -DTPA者相同, 但3分钟后在血中的保留低于 ^{99m}Tc -DTPA。其注射初期血中保留较多, 与它和血浆蛋白结合相对较高有关(5分钟结合88%, 10分钟结合92%)。肾提取效率高, 5分钟时, 肾放射性为12.6%。肾保留可忽略不计, 120分钟时, 肾放射性 $<1\%$ 。注射后35分钟, 尿中放射性为注入量的 $73.9 \pm 6.0\%$, 与 ^{131}I -OIH者($85.2 \pm 9.1\%$)无显著差异, 但明显地较 ^{99m}Tc -DTPA者($42.9 \pm 12.9\%$)高。有一定胆汁排泄, 90分钟时, 肾功能正常的大鼠胆汁排泄为7%, 肾功能不良者达18%。

2. 临床应用: Klingensmith等^[10]在11例肾移植病人中对 ^{99m}Tc -DADS和 ^{131}I -OIH进行了应用比较。模拟显像发现, ^{99m}Tc -DADS对细致结构显示较 ^{131}I -OIH好, 肾和大血管均清楚显影, 这是因为系 ^{99m}Tc 标记以及与蛋白结合程度较高之故。40%的病人有一定的肝胆排泄。数字影像发现, ^{99m}Tc -DADS的肾相对提取效率为 ^{131}I -OIH的 $76 \pm 3\%$, 前沿实质通过时间较 ^{131}I -OIH长36士

6%, 30分钟时在膀胱中的百分率为 ^{131}I -OIH的 $25 \pm 4\%$, 肾小管细胞功能障碍对 ^{99m}Tc -DADS的清除率、通过时间和排泄的影响均较 ^{131}I -OIH者大。

3. 总结评价^[2,10]: ^{99m}Tc -DADS有如下优点: 系 ^{99m}Tc -标记、经肾小管细胞分泌, 具有相当高的提取效率, 没有明显的肾小管保留。因而, 它的合成和初步研究, 是寻找能替代 ^{131}I -OIH的 ^{99m}Tc 标记的肾功能显像剂的良好开端。

有资料表明, 经肾小管分泌的药物应满足通式 $\text{RCONX}-(\text{CHR}')_n\text{COOH}$ 的结构要求。虽然不能直接看出 ^{99m}Tc -DADS和通式结构之间的类似性, 但铈的复合物有纯的负电荷, 在生理pH时, 这亦可出现于通式的羧酸基团, 于是结合氧原子或一个硫的铈可能起类似于末端羧酸基团相似的结合作用, 其次, 螯合基团的酰胺羰基与通式的酰胺羰基亦有类似性。因此, 从结构定位的观点, 可以认为 ^{99m}Tc -DADS系由肾小管分泌排泄的。事实上, ^{99m}Tc -DADS较由肾小球过滤排泄的 ^{99m}Tc -DTPA更快地排入尿中, 且与

血浆蛋白结合程度高均支持这一结论。

然而, 虽然 ^{99m}Tc -DADS的生物学性能优于 ^{99m}Tc -DTPA, 但稍逊色于 ^{131}I -OIH, 且肝胆排泄影响在尿中回收的相对量, 故有必要进行改进。

三、 ^{99m}Tc - CO_2 -DADS

Fritzberg为了改善肾功能显像剂, 增加对肾小管的特异性和排泄率, 对 ^{99m}Tc -DADS进行了结构改造, 主要是用甲基、羟甲基、苯酰、羧化物、二羧化物和苯酰羧化物的类似物对 ^{99m}Tc -DADS的乙烯桥部分进行取代, 从而获得了在二酰胺二硫醇盐供体基团结构基础上的多种螯合物, 并进行生物学评价, 从中筛选出性能最为优秀的 ^{99m}Tc - CO_2 -DADS^[11]。

^{99m}Tc - CO_2 -DADS即N,N'-双(巯基乙酰)-2,3-二氨基丙酯[N,N'-bis(mercaptoacetyl)-2,3-diaminopropanoate]。它有两种环形立体异构物, 可用高效液相层析(HPLC)分离, 分别称为成分A和B。成分A的生物学性能明显优于 ^{99m}Tc -DADS, 并可与OIH比较, 故以下对成分A进行介绍。

1. 实验研究^[3]: ^{99m}Tc - CO_2 -DADS-A在10~30分钟时有93~94%与血浆蛋白结合, 较 ^{131}I -OIH的56~64%为高; 在血液中消失迅速, 30分钟时血中保留仅为0.6%, 其消失曲线斜率与OIH基本一致, 但1~5分钟血中放射性稍高, 估计与分布容积较小和蛋白结合程度较高有关; 10~35分钟尿排泄较OIH者稍多, 35分钟时有显著差异; 肾最大放射性在注射后5分钟以前出现, 肾保留30分钟时<1%; 丙磺舒(肾小管分泌抑制剂)对其肾排泄影响的程度小于对Tc-DADS者的影响, 但仍较对OIH者大; 在肾功能不良时, 胆汁排泄90分钟时为3.1%, 而Tc-DADS为19%, OIH为5.9%。

2. 临床应用: Klingen'smith等^[12]在

5例正常人和18例病人中进行了应用研究。数字影像发现, 正常人3分钟时的肾/本底比值较用 ^{131}I -OIH者大 $50 \pm 37\%$, 前沿实质通过时间与 ^{131}I -OIH相似; 30分钟时, 在尿中的百分率稍低, 相当于 ^{131}I -OIH的 $81 \pm 4\%$ 。在血清肌酸酐为 $1.0 \sim 14.3 \text{ mg/dl}$ 的病人中, 肾功能降低对 ^{99m}Tc - CO_2 -DADS-A排泄的损害较对 ^{131}I -OIH者大。模拟显像发现, ^{99m}Tc - CO_2 -DADS-A有更好的空间分辨率, 所有受试者未发现肝胆排泄。

3. 总结评价^[3,12]: ^{99m}Tc - CO_2 -DADS-A的生物学性能优于 ^{99m}Tc -DADS(表2); 虽然肾功能降低对其尿排百分率的影响仍较对 ^{131}I -OIH者大, 但与 ^{99m}Tc -DADS不同的是, 肾功能降低不影响肾/本底比值和前沿通过时间, 表明在寻找优秀肾功能显像剂方面前进了一大步。而且, 由于其提取效率较高, 分布容积较小, 肾/本底比值较高, 加上系 ^{99m}Tc 标记, 肾显像质量较 ^{131}I -OIH为优。然而, 某些生物学性能仍不及 ^{131}I -OIH, 在标记后需用HPLC分离, 故仍需继续改进。

表2 三种肾显像剂有关生物学参数比较

	^{131}I -OIH	^{99m}Tc -DADS	^{99m}Tc - CO_2 -DADS-A
8分钟肾/本底比值(%)	100	90	150
前沿通过时间(%)	100	123	108
30分钟排泄量(%)	100	39	81

四、 ^{99m}Tc -MAG₃^[4]

^{99m}Tc -MAG₃即 ^{99m}Tc -巯基乙酰甘氨酸甘氨酸(mercaptoacetyl triglycine), 系将 CO_2 -DADS的核心供体原子从 N_2S_2 改变为 N_3S , 并将羧化物基团安排在第三氨基氮位置而成。

1. 实验研究: ^{99m}Tc -MAG₃的肾排泄较 ^{131}I -OIH迅速, 10分钟时, 其排泄相当于 ^{131}I -OIH的107%, 且受肾小管分泌抑制剂

丙磺舒的影响较小(使用丙磺舒,注射后10分钟 ^{99m}Tc - MAG_3 的肾排泄从80%下降到65%,而 ^{131}I - OIH 则从74%降至59%)。 ^{99m}Tc - MAG_3 肾排泄的特异性很高,120分钟时,几乎全部放射性为肾脏所排泄。大鼠实验表明, ^{99m}Tc - MAG_3 的血浆清除率为 $2.84\text{ml}/(\text{分}\cdot 100\text{g})$,提取效率为85%,分别较 ^{131}I - OIH 2.17 $\text{ml}/(\text{分}\cdot 100\text{g})$ 和69%为高。虽然丙磺舒对 ^{99m}Tc - MAG_3 血浆清除率的影响较对 ^{131}I - OIH 者大,然而,这被 ^{99m}Tc - MAG_3 有更大比例的肾小管细胞分泌所抵销。

2. 总结评价: ^{99m}Tc - MAG_3 是一个 N_3S 配体,在酰胺供体原子上放置一个含有羧化物基团的取代基,这对提供有效的肾分泌和高度肾特异性有利,故生物学性能较 ^{131}I - OIH 为优。加之能制成半成品药盒,很方便地用交换法进行标记,产品放化纯度在95%以上,不必用HPLC分离,为临床应用准备了良好条件,因而可能成为目前最优秀的肾功能显像剂。

五、今后研究方向

对优秀肾功能显像剂的研制虽已取得喜人的初步成果,但许多理论和实际问题尚待解决。今后可能应在下列几方面多做工作:

1. 继续对已筛选出的比较优良的显像剂如 ^{99m}Tc - MAG_3 进行深入的基础和临床研究,进一步提高、完善,并作出恰如其分的评价。在基础研究方面,如Fritzberg等^[4]用长寿命的 ^{99}Tc 标记 MAG_3 以作较长时间的实验观察,并用晶体照相、光谱法等深入研究该复合物的结构,此外,还合成了 ^{99m}Tc 的其他 N_3S 配体,以研究改变 MAG_3 末端氨基酸和阴离子基团对其生物学性能的影响。 ^{99m}Tc - MAG_3 的临床应用尚未正式开始,必须积极进行,因最后结论有待临床资料的积累。

2. 加强肾小管处理各类化合物机理的研究,这是肾功能显像剂取得突破性成果的

关键。如前所述,肾脏对 ^{99m}Tc - CO_2 -DADS的两种环状立体异构物A和B的处理是不同的,对其机理的研究,有助于有目的地改变复合剂制备的条件,以获得所希望的立体异构物^[3,12]。

3. 加强结构定位关系的研究,并在该关系的指导下,合成新的性能更好的肾功能显像剂。如对 CO_2 -DADS的初步研究表明,肾排泄的最佳速度和特异性,是由核心配体系统和与立体异构物的形成有关的羧化物基团所决定。Schneider等^[13]正是根据上述关系合成了21个不同的化合物或异构体进行筛选。学者们也不拘泥于 N_2S_2 和 N_3S 等结构,如Nowotnik^[14]和Bevis^[15]等近年来合成了 ^{99m}Tc -TDG(锝硫二乙酸),其肾摄取和排泄迅速,肾保留和肝胆排泄很小,92%排入尿中,但肾通过时间和血浆清除率较 ^{131}I - OIH 差。虽然这些结果尚难令人满意,但方向是正确的。

看来,今后任务十分艰巨,但随着上述三方面研究的进展,肾功能显像的前景是无限光明的。

参考文献

1. Cherva LR and Blaufox MD, Semin Nucl Med 1982, 12: 224
2. Fritzberg AR et al, J Nucl Med 1981, 22: 258
3. Fritzberg AR et al, J Nucl Med 1982, 23: 592
4. Fritzberg AR et al, J Nucl Med 1986, 27: 111
5. Scharf SC and Blaufox MD, Semin Nucl Med 1982, 12: 254
6. Bianchi C et al, Eur J Nucl Med 1984, 9: 257
7. Ash JM et al, Semin Nucl Med 1982, 12: 345
8. 管昌田,核仪器与方法 1983, 3(1): 144
9. Davison A et al, J Nucl Med 1979, 20: 641

10. Klingensmith WC III et al; J Nucl Med 1982, 23: 377
11. Fritzsche AR et al; J Nucl Med 1982, 23 (5): P17
12. Klingensmith WC III et al; J Nucl Med 1984, 25: 42

13. Schneider RF et al; J Nucl Med 1984, 25: 223
14. Nowotnik DP et al; Eur J Nucl Med 1985, 11: 285
15. Bevis CRA et al; Nucl Med Commun 1983, 4: 286

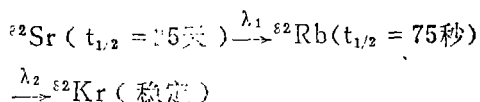
$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器的临床应用

四川省劳动卫生职业病防治研究所 邓文综述 唐爱华* 朱晓鸣审**

相对而言, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器现在还主要处于研究探索阶段, 但对于它的临床应用及其它可能性已受到全世界的普遍关注⁽¹⁾。

一、 ^{82}Rb 的特性

^{82}Rb 是 ^{82}Sr 的一个放射性子体, 以发射正电子 ($E_{\text{max}} \sim 3.35\text{MeV}$) 而衰变:



Rb 的生理学行为与钾类似, 在人体内以碱性阳离子形态存在, 并在心肌组织中浓集。Rb 不但可以用来作心肌研究中的扩散性示踪物, 也可用来作脑血流动的非扩散性示踪物。由于它的半衰期短、发射正电子, 用于“正电子发射断层显象”(PET) 具有极大的优越性, 成影质量好, 分辨率及灵敏度高; 同时病人及医务人员受的照射剂量低, 研究者能够对医疗效应进行重复或快速连续测量。

二、 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器

PET 方法需要以短寿命的正电子发射体得到高通量的光子, 以便在尽量减少病人受照剂量的同时, 提供足够的统计采样。生产短寿命正电子发射核素大多要用回旋加速器, 配套设备复杂。 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器替代了回旋加速器, 结构简单、使用方便、价

廉⁽²⁾。

$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器是通过从 ^{82}Sr 母体 (铅屏蔽) 在发生器中经过一系列的化学分离, 连续地洗脱出 ^{82}Rb , 提供注射或输注。已见报道的有用有机树脂如 Bio-Rex 和 Chelex 100、也有用无机基质如 Al_2O_3 、 ZrO_2 和 SnO_2 作交换剂的发生器。其中以 Al_2O_3 和 SnO_2 作离子交换剂者较多, 有较大潜力。对于 SnO_2 交换剂配以 1% 的 NaCl 洗脱剂, 当洗脱速度为 50ml/min 时, ^{82}Rb 产额为 70%。对于 Al_2O_3 交换剂配以 2% 的 NaCl 洗脱剂, 洗脱速度为 60ml/min 时, ^{82}Rb 产额为 80%。新研制的 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器都能快速地更换装有离子交换剂、洗脱剂和 ^{82}Sr 源的经铅屏蔽的柱馏器, 并且能准确地控制洗脱速度、总洗脱量以及放射性剂量, 既能进行重复性的浓缩微粒洗脱, 也能进行连续输注洗脱⁽²⁾。

三、 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器的临床应用

第一次关于 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 发生器应用的报道是 1968 年 Yan 和 Anger, 以及 Sapirstein, 他们分别作了 ^{82}Rb 的静脉连续输注和静脉注射, 发现 ^{82}Rb 示踪物在体内的分布与血流有关。这是因为静脉注射后, 对于大多数组织, 首次血液流过时, ^{82}Rb 进入细胞内的量很高 (70~80%)。Rb 与钾的生理学行为类似, ^{82}Rb 的细胞内吸收使其进入一个大钾库, 钾库相对来说更新缓慢——对于人在休静状

* 华西医科大学附院 ** 北京市人民医院