

新型脑血流显像剂 $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$

白求恩医科大学第三临床学院核医学科 贾少微综述 孝廷令 潘中允*审

提 要: 系统地介绍了新型脑血流显像剂 $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ 的化学、放射化学、生物学特性和脑摄取原理,并扼要概括了应用现状与临床价值。

1984年Volkert等〔1〕首先在临床上试用了 $^{99m}\text{Tc-PnAO}$ (丙烯胺胍),它和 $^{123}\text{I-IMP}$ (碘化异丙基安非他明)类脑血流显像剂的生物学性质很相似,能够通过完整无损的BBB(血脑屏障)。因其脑滞留时间短暂,无法使用通用的SPECT(单光子发射计算机断层)系统实现脑血流显像,但它却开创了新一代脑血流显像剂研制的新时期。此后,Missouri大学和Amersham国际实验室放射性药物发展部共同合作〔2〕,合成了大量 $^{99m}\text{Tc-PnAO}$ 衍生物,终于筛选出了脑细胞摄取很高,脑

内滞留时间很长的 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ (六甲基丙烯胺胍)。1985年Nowotnik〔3〕、Holmes〔2〕和Ell〔4〕等同时报导了 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ 的化学、生物学和临床应用情况,肯定了 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ 作为脑血流显像剂的价值。

一、HM-PAO配体的化学

1. HM-PAO配体的合成〔3,7,8〕

HM-PAO配体合成主要有两步,首先将丁二酮单肟和2,2-二甲基-1,3-丙二胺缩合,中间产物再用硼氢化钠还原。见下图:

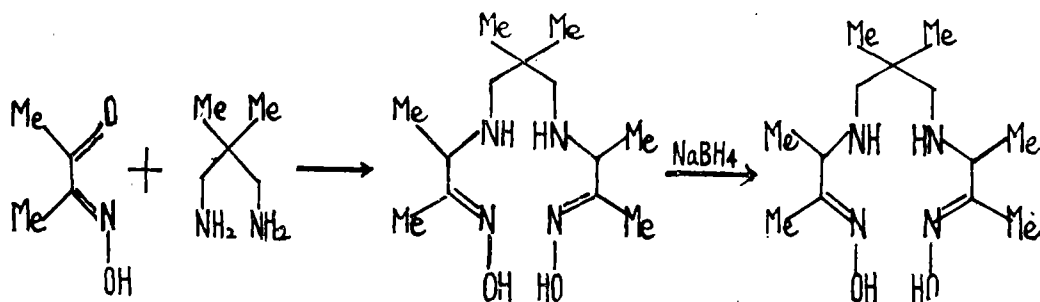


图 HM-PAO基本合成路线(Me=CH₃)

2. 化学结构与异构体〔3,7〕

HM-PAO配体纯品用乙腈重结晶,经过NMR、IR和元素分析鉴定。由于HM-PAO分子中存在着两个手性碳原子C₂和C₈,所以, HM-PAO实际上是四种立体构型的混合物。用乙酸乙酯分步重结晶可以分别得到d,l(RR, SS)和meso(RS, RS)构型的HM-PAO。d,l和meso都不具有旋光性,这是因前者是外消旋体,后者是内消旋体。也可用高效液相色谱(HPLC)来分离, d,l-

HM-PAO的柱滞留时间长于meso-HM-PAO。X线晶体结构分析证明了d,l-HM-PAO和meso-HM-PAO的构型。

二、 $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ 标记化合物的制备与检定

1. 标记原理

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ 在还原剂 SnCl_2 的作用下还原成 $^{99m}\text{Tc}^{+5}$ 价氧化态,此时,金属离子Tc(TcO^{+3})上有一个共价氧原子。金属离子Tc

(V)作为中心离子通过配位键和HM-PAO分子上的四个N原子相连,羟基脱掉一个氢,使HM-PAO形成闭环,变成比较稳定的化合物。其净电荷为零,具有亲脂性。 ^{14}C 标记的HM-PAO配体放射自显影结果表明, HM-PAO配体本身并不能通过BBB,只有当它和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 络合形成 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记化合物之后,才能通过BBB被脑细胞摄取。因此, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO被称之为“Tc依赖性脑血流显像剂”[8, 7]。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO的分子量为386道尔顿[9]。

动物体内分布证明, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO在脑内的摄取量最高,滞留时间最长; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -meso-HM-PAO在脑内摄取量最差,滞留时间最短,其顺序d, l > 混合物 > meso [8],故现在的商品HM-PAO配体为d, l非对映异构体。

2. 放化纯度的检定[8]

在 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO制剂中主要有四种成分,即 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO主产物与次产物,游离 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 与还原水解 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。HPLC能较好地分离出主产物和次产物,但对两者无能为力。故目前使用三个展开体系测定放化纯度,体系1和体系2采用瞬时Gelman薄层,展开剂分别为丁酮($\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$)和生理盐水(0.9% NaCl);体系3采用Whatman纸层析,展开剂为50%乙腈(CH_3CN)。体系1可分出次产物和还原水解 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (A%+C%);体系2可分出游离 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (B%);还原水解 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的量(C%)可用体系3分离出。因体系1分离出的杂质成分已包括还原水解 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的量,故一般只用体系1和2即可。以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO制剂的总放射性为100%,减去A%、B%和C%即为主产物的放化纯度(R_f)。主产物在体系1和3中 $R_f=0.95\sim 1.0$,在体系2中 $R_f=0$;次产物在体系1和2中 $R_f=0$,在体系3中 $R_f=0.95\sim 1.0$;游离 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 在体系1和3中 $R_f=0.95\sim 1.0$,在体系2中 $R_f=$

0.9~0.95;还原水解 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 在三个体系中均为 $R_f=0$ 。影响放化纯度的因素很多,如 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 溶液的新鲜程度,放射性活度和制备后放置时间等[8, 10]。

三、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO的生物学特性

目前认为符合下述条件者为良好的脑血流显像剂:①低分子量(<500道尔顿),②零电荷,③脑摄取率高,首次通过>90%,④脑内再分布极小,⑤不再通过BBB返回到血液循环,⑥可制成药盒长期保存,⑦用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记后应有足够的稳定时间,⑧成本低。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO具备上述条件的大部分,是较满意的脑血流显像剂[10]。

1. 在人体内的分布与排泄

许多学者都研究了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO的体内分布,但各家结果不尽相同,计算方法也不一致[11, 12]。本文仅就Costa[13]的结果归纳如下(表1)。

表1. 正常人各脏器摄取 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO百分比

脏 器	静脉注射后时间 (min)			
	20	45	60	270
脑	6.30	6.19	6.05	5.49
肺	14.48	13.82	13.33	11.24
肝	23.68	22.44	21.25	17.47
肠道	22.44	23.17	24.10	26.32
膀胱	6.67	8.87	10.43	19.36
全身	100.00	100.00	100.00	100.00

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO主要经肝胆系统和泌尿系统排泄,24小时尿总清除率为注射量的35.4~40%[11, 12]。

2. 在血中的变化

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HM-PAO血液清除较慢,血中清除率2、5、10、15min, 3、4、6、23~28h,分别为 $(7.6\pm 2.2)\%$ 、 $(4.0\pm 1.1)\%$ 、 $(3.0\pm 0.8)\%$ 、 $(2.7\pm 0.6)\%$ 、 $(2.2\pm 0.5)\%$ 、 $(1.5\pm 0.5)\%$ 、 $(1.3\pm 0.3)\%$ 、 $(1.2\pm 0.2)\sim (0.6\pm 0.1)\%$ [12]。由此可见,血本底较高,有可能影响血/脑比[14]。

将标记之后的 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 和正常人血液混合室温中温育1、5、30、60min, 血球结合率分别为17%、27%、34%和31%; 血浆结合率1和15min分别为33%和30%〔2〕。进入红细胞的 ^{99m}Tc 用生理盐水洗涤 几乎溶不出。

3. 内照射辐射吸收剂量

根据动物(鼠)MIRD法计算 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 内照射辐射剂量的结果表明, 人体注射1.11~1.30GBq(30~35mCi)后, 全身和各脏器的吸收剂量皆低于 10^{-2}Gy , 无疑是安全的〔15〕(表2)。

表2. $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 内照射吸收剂量(MIRD法)

脏 器	绝 对 剂 量 ($\mu\text{Gy/MBq}$)			
	潘中允等〔15〕	Dekart等〔16〕	Ell等〔4〕	Neirinkx等〔8〕
脑	—	4.87	3.0	4
肝	9.4	5.61	18.0	11
肺	10.4	7.91	—	2
肾	9.0	8.89	—	27
甲状腺	3.5	24.3 ₅	—	1
骨髓(红)	—	5.25	—	7
骨	—	4.35	—	4
卵巢	—	4.03	16.0	4
睾丸	5.4	2.83	4.0	14
小肠	9.0	—	—	28
全身	5.4	3.68	5.0	5

四、 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 脑摄取原理的研究

目前认为, $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 是一种中性脂溶性物质, 具有通过BBB的能力, 弹丸注入后在心腔内迅速混匀, 首次通过脑循环时, 它正比于脑血流量, 依靠单向被动扩散通过BBB进入脑组织〔17〕, 一旦被脑细胞摄取立即失去脂溶性被转变成亲水性产物, 较长时间地滞留在脑内不再被排除, 其有效半减期约为6h, 近似等于 ^{99m}Tc 的物理半衰期〔18〕。用标记微球对照研究证明, 狗脑 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ /标记微球比值为 0.9 ± 0.2 , 显著正相关〔19〕。和 C^{15}O_2 〔20〕、 ^{133}Xe 〔21〕及 ^{14}C -碘化安替比林(IAP)〔22〕的分布也很相似, 故 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 的性质很象“化学微栓子”〔23〕。人脑24h连续 γ 照相发现, $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 注入后26~60s摄取达高峰, 约2min左右脑内放射性活度达平衡出现坪

台〔11, 13, 23〕, 持续保持稳定的放射性分布, 几乎无再分布〔18〕。

脑摄取百分比(%)依据实验方法不同为3.4~6.19〔11, 12〕。随着 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 制备后时间的推移, 脂溶性成分正辛醇萃取分数明显减小, 可使血本底增高, 脑摄取量减少。放射自显影证明, 高血流部位放射性增高, 灰质比白质突出, 小脑格外明显, 灰质:白质为1.4~1.56:1〔12〕。最近有人进行 ^{133}Xe 与 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 对照研究发现, 在一般灌注区摄取为90%, 但高血流区摄取减少到70%, 这是因为在高血流灌注区有部分 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 反向进入脑静脉被清除的缘故〔18〕。因此, 高血流灌注区的rCBF计算可能偏低〔22〕。

五、 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 的临床价值

几年来, 应用 $^{99m}\text{Tc-d, l-HM-PAO}$ 进行脑血流断层显像诊断脑神经疾病的尝试已

有很多,并取得了较满意的效果。诊断急性脑卒中比XCT的灵敏度高,在发病早期即可发现病灶^[4, 5, 17]。暂短性脑缺血性发作(TIA)XCT一般难以发现病变区;但SPECT断层显像可见局限性异常灌注区^[25, 26]。对癫痫的诊断价值是肯定的, Biersack^[27]对照检查了NMR、SPECT和XCT, SPECT的诊断率为77.5%,联合NMR为92.5%,而XCT仅为17.5%。此外,对偏头痛^[26]、Alzheimer's病^[28]、过量灌注综合征^[25]移脑血管畸形(AVM)^[21]、脑肿瘤与脑转、瘤^[13, 21, 29]以及观察脑动脉架桥术的疗效^[6]等也有较高的临床价值。还有人用于脑生理功能的研究^[30, 31],也有人标记白细胞诊断败血症和局限性炎症疾病^[32~34]。

参 考 文 献

1. Volkert WA, et al; Eur J Nucl Med 1984, 9 : 511~516
2. Holmes RA, et al; Nucl Med Commun 1985, 6 : 443~447
3. Nowotnik DD, et al; Nucl Med Commun 1985, 6 : 499~506
4. Ell PJ, et al; Nucl Med Commun 1985, 6 : 437~441
5. 周 前, 等; 中华核医学杂志 1986, 6 : 209~210
6. 林考平, 他; 核医学 1987, 24 : 463~466
7. 常逢春, 等; 中华核医学杂志 1988, 8 : 1~3
8. Neirinkx RD, et al; J Nucl Med 1987, 28 : 191~202
9. Ell PJ, et al; Eur J Nucl Med 1985, 11 : 45
10. Hussein MAD, et al; Clin Nucl Med 1988, 13 : 139
11. Sharp PE, et al; J Nucl Med 1986, 27 : 171~177
12. 松田博史, 他; 核医学 1987, 24 : 1329~1341
13. Costa DC, et al; Nucl Med Commun 1986, 7 : 647~658
14. Bok BD, et al; Nucl Med Commun 1987, 8 : 631~641
15. 潘中允, 等; 核技术 1988, 11 : 56
16. Deckark H, et al; Eur Nucl Med 1987, 13 : 429~431
17. Spreafico G, et al; Eur J Nucl Med 1987, 12 : 557~559
18. Anderson A, et al; Eur J Nucl Med 1985, 11 : 45
19. Hocknell JML, et al; Nucl Med Commun 1986, 7 : 285
20. 灾户文男, 他; 核医学 1987, 24 : 1121
21. 星博昭, 他; 核医学 1987, 24 : 1617~1623
22. Lear L, et al; Clin Nucl Med 1986, 11 : p11
23. Auderson AR, et al; Nucl Med Commun 1987, 8 : 549~557
24. Costa DC, et al; Nucl Med Commun 1987, 8 : 573~580
25. Spreafico G, et al; Clin Nucl Med 1987, 12 : 217~218
26. Podarcka I, et al; Nucl Med Commun 1987, 8 : 559~572
27. Biersack HJ, et al; Nucl Med Commun 1987, 8 : 513~518
28. Smith FW, et al; Nucl Med Commun 1987, 8 : 525~533
29. Lindegaard MW, et al; Eur Nucl Med 1986, 12 : 417~420
30. Edwards S, et al; Nucl Med Commun 1986, 7 : 274
31. Suess E, et al; Nucl Med Commun 1986, 7 : 285
32. Mcafce JG, et al; Eur Nucl Med 1987, 13 : 353~357
33. Peters, et al; The Lancet 1986, October 25 946~949
34. Mock BH, et al; J Nucl Med 1988, 29 : 1246~1251