

^{99m}Tc -明胶的制备和生物学分布研究

徐萍 刘强 李锐

【关键词】 锝; 明胶; 放射性核素显像; 生物学分布

【中图分类号】 R817.9

【文献标识码】 B

【文章编号】 1673-4114(2008)01-0019-02

自 20 世纪 80 年代中期, ^{99m}Tc 标记巯基乙酰基三甘氨酸酞胺(^{99m}Tc -MAG3) 肾显像剂出现以来, 许多研究者试图通过改变其配体中氨基酸种类、肽链长度等研制新的配合物。采用这种设计方法已经研制成功了许多核医学诊断用放射性药物; 但其缺点是研究成本高、设计所需时间长、配体的合成过程也比较复杂。明胶作为静脉注射剂的辅料, 由于其“增加血液黏度, 抑制血液凝固及延长出血时间”而被美国 FDA 公布取消, 明胶类血浆代用品对血液系统的显著影响也被越来越多的实验所证实^[1-3]。为明确明胶注射后对机体其他组织有无特异吸收, 本研究将 ^{99m}Tc 标记明胶, 试图以 ^{99m}Tc 作为示踪剂了解明胶的去向, 对其作为肾小球滤过性肾功能显像剂的可能性进行初步研究。

1 材料与方法

明胶(德国 Sigma 公司, 分析纯)的 ^{99m}Tc 标记参考文献[4]。制备过程如下: 从 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器(北京原子高科核技术应用股份有限公司)中淋洗出 10 ml $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 淋洗液, 然后加入 1.2 ml 0.5 mol/L 的 HCl(天津氨基酸公司, 分析纯)溶液, 明胶溶液 10 ml (100 mg), 充分搅拌后加入 1.4 ml 硼氢化钠(德国 Sigma 公司, 分析纯)(18.9 g/L)溶液, 此时溶液的 pH 值为 7.65。

标记物的纯化: 将上述所得溶液通过 Dowex1×8 氯离子型离子交换柱(德国 Sigma 公司, 0.8 cm×4.0 cm), 以生理盐水为淋洗液, 收集洗脱液, 每瓶 10 ml; 将洗脱液逐瓶通过无菌 0.1 μm 薄膜过滤器(法国 MILIPORE 公司), 收集滤液并依次编号, 产物即是标记物 ^{99m}Tc -明胶。

^{99m}Tc -明胶的小鼠体内分布实验: 取健康昆明种小鼠(天津医科大学实验动物中心)36 只, 平均体质量 18~20 g, 雌雄不限, 随机分为 4 组, 每组 9 只。每只小鼠尾静脉注射 3.7×10^5 Bq (10 μCi) ^{99m}Tc -明胶溶液 (0.2 ml), 分别于 5, 10, 20 和 30 min 后断头处死, 采其血并摘取心、肝、肺、脾、肾、胃, 称重并测定各器官的放射性计数(FM-1000 型免疫计数器, 西安凯普机电责任有限公司), 计算每克组织放射性摄取率。

2 结果

^{99m}Tc -明胶的放射化学纯度: 纯化后的 ^{99m}Tc -明胶用毛细玻璃管点样于 Whatman No.1 层析纸(英国 Whatman 公司

)原点处, 以生理盐水为展开剂上行展开到 10~15 cm 处, 分段测量层析纸各段的放射性计数。测得纯化后的 ^{99m}Tc -明胶放化纯度>95%。

^{99m}Tc -明胶在小鼠体内分布: ^{99m}Tc -明胶注入后不同时间, 在小鼠体内的生物学分布结果见表 1。不同时间肾与其他组织的摄取比值见表 2。

表 1 ^{99m}Tc -明胶在小鼠体内的生物学分布($\bar{x} \pm s$)

组织	摄取率(%/g)			
	5 min	10 min	20 min	30 min
血	38.56±0.28	18.49±0.28	10.76±0.01	4.34±0.13
心	6.34±0.11	5.46±0.12	3.44±0.38	1.77±0.10
肝	17.68±0.47	22.97±0.65	29.03±0.69	18.76±0.85
肺	7.20±0.28	6.01±0.20	2.79±0.57	1.57±0.50
脾	5.15±0.13	5.54±0.27	6.85±0.55	6.02±0.06
胃	12.08±4.82	19.34±4.40	21.48±8.23	7.68±1.02
肾	29.36±5.86	48.74±6.48	66.88±9.69	43.65±0.35

表 2 不同时间小鼠肾与其他组织 ^{99m}Tc -明胶的摄取比值

	摄取比值			
	5 min	10 min	20 min	30 min
肾/血	1.03	2.57	6.21	10.04
肾/心	4.63	8.95	19.46	24.65
肾/肝	1.66	2.15	2.31	2.31
肾/肺	4.01	8.20	23.94	27.85
肾/脾	5.40	8.91	9.74	7.23
肾/胃	2.43	2.58	3.10	6.12

由表 1 数据可以看出, ^{99m}Tc -明胶有比较高的肾摄取率, 同时有较长的滞留时间。在静脉注射 5 min 时每克肾的摄取率达到 29.36%, 20 min 时可以达到 66.88%, 这可能与明胶的排泄主要依赖于肾脏有关。此外, ^{99m}Tc -明胶在血液中的清除也很快。由表 2 数据表明, ^{99m}Tc -明胶对肾脏有比较明确的靶向性。由于明胶制剂在机体内的排出主要是通过肾小球滤过作用, 因此, ^{99m}Tc -明胶有可能成为一种肾小球滤过型肾功能显像剂。

3 讨论

用天然动物源明胶作 ^{99m}Tc 标记的对象, 制备得到了放射化学纯度>95%的 ^{99m}Tc -明胶, 小鼠体内的生物学分布结果表明, ^{99m}Tc -明胶的肾摄取效果较好, 对肾脏有比较明确的靶向性, 同时, ^{99m}Tc -明胶在血液中的清除很快, 血半清除期不到 10 min。根据文献报道, ^{99m}Tc -二亚乙基三胺五乙酸在 5 min 时每克肾的初始摄取率为 29.60%, 随后肾摄取率迅速下降, 在 30 min 时每克肾的摄取率已经降至 3.88%^[5]; 而 ^{99m}Tc -明胶在注射后 5 min 时每克肾的摄取率为 29.36%,

作者单位: 1. 300450, 天津医科大学, 天津市第五中心医院(徐萍); 2. 300192 天津, 中国医学科学院放射医学研究所(刘强, 李锐)

通讯作者: 徐萍(E-mail: lq6688@yahoo.com.cn)

(下转第 26 页)

参 考 文 献

- [1] Lee JD, Yang WI, Park YN, et al. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased ^{18}F -FDG uptake[J]. J Nucl Med, 2005, 46(10): 1753-1759.
- [2] Yu Kuang, Schomisch SJ, Chandramouli V, et al. Hexokinase and glu-cose-6-phosphatase activity in woodchuck model of hepatitis virus-induced hepatocellular carcinoma [J]. Comp Biochem Physiol, C Toxicol Pharmacol, 2006, 143(2): 225-231.
- [3] Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, et al. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET [J]. J Nucl Med, 1995, 36(10): 1811-1817.
- [4] 李正平, 周杰, 张峻, 等. ^{18}F -FDG PET 在原发性肝癌中的诊断作用[J]. 肝胆外科杂志, 2005, 13(5): 351-354.
- [5] Seo S, Hatano E, Higashi T, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts tumor differentiation, P-glycoprotein expression, and outcome after resection in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(2Pt1): 427-433.
- [6] Yang SH, Suh KS, Lee HW, et al. The role of ^{18}F -FDG-PET imaging for the selection of liver transplavtation candidates from among hepatocellular carcinoma patients [J]. Transplantation, 2006, 82 (1 Suppl 2): 350.
- [7] Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, et al. Clinical usefulness of positron emissiontomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of livertumors [J]. Ann Nucl Med, 2000, 14 (2): 121-126.
- [8] Jeng LB, Changlai SP, Shen YY, et al. Limited value of ^{18}F -2-deoxyglucose positron emission tomography to detect hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers[J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50(54): 2154-2156.
- [9] Kurtaran A, Becherer A, Pfeffel F, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)-PET features of focal nodular hyperplasia(FNH) of the liver [J]. Liver, 2000, 20(6): 487-490.
- [10] Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T, et al. ^{18}F -FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol, 2004, 39(10): 961-968.
- [11] Kuker RA, Mesoloras G, Gulec SA. Optimization of FDG-PET/CT imaging protocol for evaluation of patients with primary and metastatic liver disease[J]. Int Semin Surg Oncol, 2007, 4: 17.
- [12] Wudel LJ, Delbeke D, Morris D, et al. The role of [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma [J]. Am Surg, 2003, 69(2): 117-124.
- [13] Lai P, Bomanji JB, Mahmood S, et al. Detection of tumour thrombus by ^{18}F -FDG-PET/CT imaging[J]. Eur J Cancer Prev, 2007, 16(1): 90-94.
- [14] Ludwig V, Hopper OW, Martin WH, et al. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography surveillance of hepatic metastases from prostate cancer following radiofrequency ablation; a case report[J]. Am Surg, 2003, 69(7): 593-598.
- [15] 赵明, 吴沛宏, 曾益新, 等. ^{18}F -FDG-PET/CT 对评 TACE 联合 RFA 治疗原发性肝癌的效果的价值[J]. 癌症, 2005, 24(9): 1118-1123.
- [16] 谭志斌, 赵明, 吴沛宏, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 在原发性肝癌介入治疗中的价值[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14(6): 588-591.
- [17] Blokhuis TJ, Van Der Schoof MC, Van Den Tol MP, et al. Results of radio frequency ablation of primary and secondary liver tumors: Long-term follow-up with computed tomography and positron emission tomography- ^{18}F -deoxyfluoroglucose scanning. Scand J Gastroenterol Suppl, 2004, (241): 93-97.
- [18] 商健彪, 李彦豪, 刘方颖, 等. ^{18}F -FDG PET 显像在肝细胞癌介入治疗后残留病灶检出中的应用[J]. 中华核医学杂志, 2004, 24(6): 325-327.
- [19] Szysko T, AF Nahhas A, Canelo R, et al. Assessment of response to treatment of unresectable liver tumours with ^{90}Y microspheres: Value of FDG PET versus computed tomography [J]. Nucl Med Commun, 2007, 28(1): 15-20.
- [20] Wang XL, Li H, Wang QS, et al. Clinical value of pre-and postoperative ^{18}F -FDG PET/CT in patients undergoing liver transplantatiOn for hepatocellular carcinoma [J]. J South Med Univ, 2006, 26(8): 1087-1091.
- [21] 蒋宁一, 张弘, 王捷, 等. 25 例肝癌术后患者 ^{18}F -FDG SPECT/CT 同机融合显像分析[J]. 生物医学工程与临床, 2004, 8(2): 100-102.
- [22] Kong YH, Han CJ, Lee SD, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose is useful for predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Korean J Hepatol, 2004, 10(4): 279-287.

(收稿日期: 2007-06-15)

(上接第 19 页)

20 min 时达到最大值 66.88%, 30 min 时每克肾的摄取率下降至 43.68%。这表明, 注射后的前数分钟内, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -明胶的肾摄取率与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二亚乙基三胺五乙酸相当, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -明胶完全能达到肾功能显像的要求。

明胶是动物的骨、皮肤、肌腱中胶原蛋白的降解产物, 无论用于食品还是用于医药行业, 长期以来普遍认为明胶是安全的, 甚至对人体是有益的。但是近年来国内外均有文献报道, 明胶用于静脉注射可能有增加血液黏度、抑制血液凝固、延长出血时间的作用^[1-3]。所以, 有必要对 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -明胶作为显像剂是否会对血液系统产生不利影响进行进一步深入、细致的研究。

参 考 文 献

- [1] Glowaski MM, Erb HN, Barr SC. Effects of oxypolygelatin and

dextran 70 on haemostatic variables in dogs [J]. Vet Anaesth Analg, 2003, 30(4): 202-210.

- [2] 徐雪, 金海龙, 赵砚丽, 等. 明胶类血浆代用品对凝血和纤溶功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2005, 26(3): 196-199.
- [3] 宋文娇, 吴战宏, 王学斌, 等. 新肾显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ITHA 的制备和生物分布[J]. 北京师范大学学报 (自然科学版), 2001, 37 (1): 93-95.
- [4] Lebowitz E, Atkins HL, Hauser W, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -gelatin: a "compound" with high renal specificity[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1971, 22(12): 786-789.
- [5] Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair haemostasis: an in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49(3): 373-378.

(收稿日期: 2007-10-08)