

葡萄糖转运体 1 研究进展

刘丽萍, 米卫东*

(解放军总医院麻醉手术中心, 北京 100853)

摘要: 葡萄糖转运体 (glucose transporter, GLUT) 家族是葡萄糖转运的主要媒介, 目前发现有 13 个成员。其中 GLUT1 以异构体的形式广泛表达于多种细胞, 是介导葡萄糖经过血脑屏障的主要转运体。疾病可以改变 GLUT1 介导的葡萄糖转运过程, 糖转运受到干扰能使脑功能受损, 甚至导致脑死亡。近来研究显示, GLUT1 能介导一些神经活性药物的转运, 如糖基化的神经肽、低分子量肝素及 D-葡萄糖衍生物等。因此, 依赖于葡萄糖转运体的葡萄糖运载方法有可能是一个选择性药物运输系统, 通过此高效转运系统, 可调节药物进入大脑。

关键词: 葡萄糖转运体 1 型; 血脑屏障; 药物载体

中图分类号: R969.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2008)01-0013-05

Advances in research of glucose transporter 1

LIU Li-ping, MI Wei-dong

(Anesthesia and Operation Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Glucose is the main energy source of human brain. The family of facilitative glucose transporter (GLUT) proteins is responsible for the entry of glucose into cells throughout the periphery and the brain. Thirteen members of the GLUT family have been described thus far. GLUT1 in the form of isomer is widely expressed in many kinds of cells and is a main transporter that mediates passage of glucose through blood-brain barrier (BBB). Various diseases change the process of glucose transport and interference of glucose transport can damage brain normal function even cause brain death. Recently, studies have shown that GLUT1 can participate in the transport of some neuroactive drugs to enter the central nervous system, such as glycosylated neuropeptides, low molecular weight heparin and D-glucose-derived drugs. Moreover, method of glucose transport depending on GLUT1 may be a selective drug-delivery system. By utilizing such highly specific transport mechanism, it should be possible to regulate the entry of candidate drugs.

Key words: glucose transporter type 1; blood-brain barrier; drug carriers

1 GLUT1 的基本结构与脑内表达

1.1 GLUT1 的基本结构

GLUT1 是大脑内第一个发现的葡萄糖转运体, 也是目前 GLUT 家族唯一被纯化, 且研究深入的一

个成员^[1]。对人类、大鼠、小鼠、兔和猪的 cDNA 编码 GLUT1 蛋白研究表明, 氨基酸同源性程度很高, 约为 97%。GLUT1 为糖蛋白, 由一条单一的多肽链组成, 含 492 个氨基酸, 有 12 个跨膜 α -螺旋片段, 相邻两个片段之间分别在细胞内外侧由一段肽链相连, 其中跨膜螺旋 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 和 11 位于膜内, 组成膜内水溶性孔道, 这些螺旋内的氢键形成氨基酸侧链构成糖结合位点与葡萄糖羟基基团结合, 螺旋 3, 6, 9 和 12 围绕内部螺旋, 稳定孔道构象, 共同完成葡萄糖在脂质双分子层两侧的结合与转位, 但有关转运体的

收稿日期: 2007-10-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30571791)

作者简介: 刘丽萍, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 麻醉药理研究, Tel: 010-66931472, E-mail: liping_liu2003@hotmail.com

* 通讯作者: 米卫东, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 麻醉药理研究, Tel: 010-66931472, E-mail: wddd1962@yahoo.com.cn

螺旋朝向问题目前还没有完全确定^[2]。

1.2 GLUT1 的脑内表达

根据基因翻译后修饰的不同程度 GLUT1 可分为两个亚型, GLUT1 55 ku 异构体和 45 ku 异构体。GLUT1 55 ku 异构体主要分布于血脑屏障的微血管和红细胞上。克隆大鼠脑 cDNA 产生 GLUT1, 确定了 GLUT1 存在 45 ku 异构体。随后研究证实, 55 ku 异构体特异性分布于微血管内皮细胞上并在脑内广泛分布。微血管去除的大脑和天然脑组织匀浆显示有 45 ku 的 GLUT1 表达, GLUT1 mRNA 与胶质纤维酸性蛋白共存分布也提示存在非血管形式的 GLUT1。因此, 大脑主要表达两种 GLUT1, 糖基化程度高的 55 ku 异构体在内皮细胞上表达, 而糖基化程度较差的 45 ku 异构体则主要在星型细胞上表达, 在疾病条件下两个亚型的表达也随之发生变化^[3,4]。

光镜和电镜研究发现, GLUT1 在脑微血管管腔内外分布不同。GLUT1 在血脑屏障上呈不对称分布。Simpson 等^[5]证实 GLUT1 在血管膜内外分布也不同。细胞松弛素 B 结合实验发现, 血管内 GLUT1 的分布和葡萄糖转运速率是血管外的 2 倍。但蛋白免疫分析兔多克隆抗体结合 GLUT1 第 20 位氨基酸的 C 端发现, GLUT1 管腔内外分布率为 1:5。这些实验提示, 血脑屏障上有额外的葡萄糖转运体异构体存在或者 GLUT1 的 C 端抗原嵌入管腔膜而非管腔外。还有可能是抗原决定簇被蛋白掩盖, 因为 GLUT1 的 C 端与 GLUT1 CBP 精确结合, 固定过程可能损害了管腔膜上 GLUT1 的免疫反应性, 类似于在大脑内皮细胞 Na⁺/K⁺ ATP 酶上出现过的人工现象^[6]。

2 脑部疾病对 GLUT1 表达的影响

2.1 阿尔茨海默病

GLUT1 的表达与大脑对葡萄糖代谢转运的需要密切相关, 生理过程如记忆强化可以明显提高 GLUT1 的表达^[7]。一些疾病导致的病理状态也可以影响 GLUT1 的表达, 而有效治疗措施往往伴随 GLUT1 表达的改善。阿尔茨海默病患者的皮质局部区域葡萄糖代谢受到抑制。有研究表明, 阿尔茨海默病患者在 GLUT1 mRNA 表达没有明显变化的情况下 55 ku GLUT1 明显降低。血脑屏障 GLUT1 的基因 (*BBB-GLUT1*) 表达受脑源性神经因子的调节, 脑源肽剂脑活素用于治疗阿尔茨海默病, 可以增加 BBB-GLUT1 表达以及 BBB-GLUT1 mRNA 的稳定性, 人类使用雌激素治疗可以防治阿尔茨海默病,

使用 17 β -雌二醇可以明显增加脑实质 GLUT1 mRNA 水平, 但不会明显影响去势恒河猴大脑血管 GLUT1 基因的表达^[8,9]。

2.2 癫痫

人类癫痫时大脑葡萄糖转运降低, 低血糖甚至能降低癫痫发作的阈值。近来研究证实, 癫痫组织降低的代谢率至少部分是由于血脑屏障上 GLUT1 表达降低和葡萄糖摄取降低导致, 但 GLUT1 免疫反应和活性下调是否是长期癫痫的结果, 或者是癫痫发作的本质原因目前正在研究之中^[10]。另一方面, GLUT1 缺乏综合征是缺乏葡萄糖转运进入大脑而导致的癫痫性脑病, 临床上癫痫反复发作, 共济失调和发育延迟提示可能存在 GLUT1 缺乏综合征。给予大脑替代燃料生酮饮食可以避免 GLUT1 缺乏综合征的癫痫发作, 同时可以增加大脑内皮细胞和神经纤维网络的 GLUT1 水平。有研究发现, 生酮饮食 (91% 脂肪 + 9% 蛋白质) 给予 6 周后的大鼠较标准饮食大鼠的大脑内皮细胞和神经纤维网的 GLUT1 水平增加, 结果导致葡萄糖摄取增加, 表明在压力和病理条件下给予替代燃料有重要意义^[11,12]。

2.3 脑缺血

脑缺血时葡萄糖代谢需求增加, GLUT1 的表达也发生改变^[13], 低氧性脑缺血引起的新生大鼠脑损伤主要改变 GLUT1 和 GLUT3 mRNA 的表达。早期即刻反应包括 GLUT1 和 GLUT3 mRNA 表达增加。恢复期 72 h 延迟反应主要表现为 GLUT1 表达升高。研究证明氧密度改变、周围环境的葡萄糖浓度、线粒体功能以及 ATP 水平都是调节 GLUT1 和 GLUT3 表达的重要因素。短暂全脑缺血后, 大鼠大脑皮质 GLUT1 的表达在 12 h 到 7 d 时增加。但 Kondo 等^[14]研究发现, 糖尿病大鼠缺血后皮质几个区域出现 GLUT1 免疫反应性降低, 海马区域在 20 min 缺血再灌注后 4~8 周时 GLUT1 免疫反应性降低。创伤性脑损伤虽然使脑能量代谢需要增加, 但胶质细胞特异性 GLUT1 45 ku 异构体没有明显改变, 葡萄糖摄取增多可能主要是通过神经元 GLUT3 葡萄糖转运体表达增加实现的, 这种增加是由于神经元压力反应引起的, 即神经元糖酵解增加, 能量代谢增加引起燃料供应修复^[15]。

3 GLUT1 与脑葡萄糖转运模型

基于正电子发射计算机断层技术 (positron emission tomography, PET)、葡萄糖微探针、核磁共振

成像、免疫检测、原位杂交和细胞培养等几种技术综合研究结果,葡萄糖转运进入大脑的数学模型得到了深入的研究。根据人大脑毛细血管面积 15 m^2 ,葡萄糖扩散系数 $0.5 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$,大脑内葡萄糖浓度 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,脑内与血液内葡萄糖浓度梯度 $4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,使用 Fick 第一定律预测简单扩散能推动葡萄糖以 $3\,000 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 的速度进入脑实质,超过实际观察的 450 倍。由于星型细胞与神经元递质和相应的毛细血管一起组成神经纤维网络,负担着 90% 以上的灰质代谢,这些数据表示星型细胞终足为半透膜^[16]。但是在星型细胞覆盖毛细血管的区域可能存在间隙。因此,了解内皮细胞 GLUT1 转运体是否更朝向星型细胞终足十分重要,可证明葡萄糖是进入星型细胞还是通过间隙而进入神经细胞^[17]。

基于实验室具体数据,有研究者提出了血液和脑内两室之间的葡萄糖流速平衡公式,目前被广泛采用^[18-20]。该公式表示的葡萄糖转运模型依赖于酶的水解,内流和外流互相独立,代数计算可以算出净流率。

$$Flux_{out-in} = \frac{Vzt_{out} \times ([S]_{out} - [S]_{in})}{Kzt_{out} + [S]_{out} + \frac{Kzt_{out}[S]_{in}}{Kzt_{in}} + \frac{[S]_{out} \times [S]_{in}}{Kit_{in}}}$$

$Flux_{out-in}$ 是细胞外糖进入细胞内的净流率, Vzt_{out} 是细胞外糖饱和而细胞内糖浓度为零时的糖转运速率, $[S]_{out}$ 和 $[S]_{in}$ 分别是细胞外和细胞内的糖浓度, Kzt_{out} 和 Kzt_{in} 是当对侧底物为零时的半饱和系数, Kit_{in} 是细胞外底物浓度饱和时的半饱和系数。用此模型可以解释葡萄糖转运的最大流速、饱和度、不对称和转移加速等现象。而且只要 3 个亲和常数 Kzt_{out} , Kzt_{in} 和 Kit_{in} 即可以确定膜通透性。

由于 GLUT1 的 Kzt 变化很大,与 GLUT1 的环境敏感性有关,而且特殊情况下产生的高血糖无法用该模型进行解释,所以为模拟神经元活性实时增加葡萄糖的需要,另一种模型包括在己糖激酶激动、转运激活、己糖激酶失活和转运失活 4 种状态下的葡萄糖转运状态,通过一系列公式显示葡萄糖在 4 种状态下的流速变化过程,并预测了内皮细胞上葡萄糖通透性增加是保证葡萄糖转运增加和神经元持续活动的基础,但是由于计算复杂,目前尚未获得广泛应用^[21]。

4 GLUT1 与药物转运

血脑屏障是由少孔的内皮细胞、连续的基底膜

和有疏松连结的星形胶质细胞血管周足组成的断续膜,它们控制血浆各种溶质选择性的通透,阻止有害物质进入大脑。几乎所有大分子药物均不能通过血脑屏障,98% 以上的小分子药物也无法通过血脑屏障。同时血脑屏障还能产生很多酶加速药物代谢,包括氨基肽酶 A、氨基肽酶 M 和能降解肽类的血管紧张素转换酶。药物进入中枢神经系统主要依赖化学性转运和生物性转运两种方式。化学性转运是传统的药物修饰方式,将相对分子质量小于 400 ku 的药物修饰成脂溶性,但药物脂溶性的改变会使其代谢发生明显变化,而且分子量较大或者脂肪酸侧链过长的药物转运速率明显下降,这使得生物性转运逐渐成为药物开发的方向,大分子药物或水溶性药物通过模仿内源性配体,与血脑屏障上的生物转运体结合进入大脑发挥作用。由于 GLUT1 是血脑屏障、脉络丛、室管膜和胶质的主要转运体,也是很多内源性物质,尤其是营养物质,进入大脑主要凭借其转运不需要能量供应,因此成为目前药物修饰时经常考虑的靶点之一,充分利用血脑屏障上的 GLUT1 对增加药物,特别是具有神经活性药物的大脑生物利用度方面具有十分重要的意义。药物的脑生物利用度对其药理作用具有十分重要的意义。

4.1 GLUT1 与多肽药物转运

目前基于脑内天然肽及其受体的药物设计受到广泛关注。但是,这些多肽的调节作用由于代谢不稳定或不能穿过血脑屏障而受到很大的限制。为增加多肽进入大脑,通用的方法包括脂共价、糖共价以及脂糖共价结合。其中糖基化是提高运输效率的一个重要方法^[22]。糖基化的基础是葡萄糖摄取系统。由于 β -D-葡萄糖能大量进入大脑,因此选用其作为转运载体,将多肽与 β -D-葡萄糖相连后通过 GLUT1 穿越血脑屏障。理论上,多肽- β -D-葡萄糖不会干扰 GLUT1 与葡萄糖的结合或多肽与其受体的结合,且葡萄糖模拟物与肽类药物共价结合可以增加血脑屏障穿透性和受体亚型的选择性,作用于特定的肽受体并增加大脑的生物利用度。当使用一个丝氨酸残基的配糖替代二硫键环内糖后,因为与其受体结合能力下降,共价物虽然也能穿越血脑屏障但活性丧失,提示糖基化多肽可能通过一些有活性的特异性的转运体来穿越血脑屏障共同的糖基化系统。葡萄糖模拟物与肽类药物共价结合可以增加血脑屏障穿透性和受体亚型的选择性,将多肽与 β -D-葡萄糖相

连后能通过 GLUT1 穿过血脑屏障。理论上,多肽- β -D-葡萄糖偶联不会干扰 GLUT1 与葡萄糖的结合或多肽与其受体的结合,糖基化的结构性质可能同时形成糖基肽,作用于特定的肽受体并增加大脑的生物利用度。研究提示,糖基化多肽可能通过一些有活性的特异性转运体来穿过血脑屏障^[23]。通过研究一些阿片 δ 啡肽类似物的活性发现,糖类似物在 4 位修饰可以降低阿片类活性,而 Thr7-糖基化肽保留了高 δ -或 μ -选择性以及明显的体内活性。作为全身性镇痛药物,后者含糖基的肽较原形肽作用更强,表现出高血脑屏障透过率,进一步提示此转运可能是通过 GLUT1 实现的。而使用原位脑灌注技术测量大脑对 [¹⁴C] 吗啡-6- β -D-glucuronide (M6G) 的摄取,包括有/无 D-葡萄糖、地高辛或 PSC833 时的摄取速率,最终阐明了其转运通过血脑屏障的机制。联合 D-葡萄糖、地高辛或 PSC833 与 [¹⁴C] M6G 灌注可以降低 M6G 摄取的 2/3, 这些结果表明, M6G 通过血脑屏障是由 GLUT1 和地高辛敏感的转运体实现的^[24]。

4.2 GLUT1 与糖类及 D-葡萄糖衍生药物转运

体外共培养脑毛细血管内皮细胞和星型胶质细胞形成血脑屏障,研究发现全长肝素不能在体外穿过血脑屏障,但是降解肝素能够穿过血脑屏障,而且与四糖和双糖连用后效率大大提高,这表明由肝素衍生的低聚糖基于其分子量与糖转运机制能够穿过血脑屏障。此转运机制与 GLUT1 转运葡萄糖进入大脑类似。而且静脉注射肝素 45 min 后,极低分子量的肝素片段 C3 在大脑与脑脊液内存在。由于血脑屏障的物质穿透能力与其分子量有关,提示 C3 可能穿过血脑屏障进入大脑和脑脊液。虽然确切的机制仍不明确,但研究提示与 GLUT1 有关^[25]。将 β -D-型糖链的 3、4、6 位 O 分别引入甲硫基所得到的化合物与 D-[¹⁴C] 葡萄糖共同给药,研究这些化合物与人类红细胞 GLUT1 已糖转运体系统的相互关系,发现前者均浓度依赖性抑制后者的摄取,表明这些化合物与 GLUT1 系统存在相互作用。另外,对藻酸盐衍生的糖链研究表明,其穿过血脑屏障的能力取决于分子量、共价键和化学修饰物的存在。更确切的说, β -D-型糖链能通过血脑屏障,而 α -L-型糖链则不能。低分子量的 β -D-型糖链较高分子量的糖链更容易通过血脑屏障, β -D-型糖链的硫酸化修饰使糖链的转运更加容易,这些作用的主要机制均在于有 GLUT1 的参与^[26]。

5 结语

GLUT1 是转运葡萄糖进入大脑的一个十分重要的运载体。大脑的各种病理生理变化可以影响 GLUT1 的表达, GLUT1 缺陷也可以导致临床症状。对 GLUT1 的深入理解和精确调节有助于治疗各种大脑疾病,对小分子药物的糖基化修饰可以增加大脑对药物的生物利用度,因此, GLUT1 作为一个具有潜力的靶标在药物发现与改良方面具有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Mueckler M, Makepeace C. Transmembrane segment 12 of the Glut1 glucose transporter is an outer helix and is not directly involved in the transport mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(48): 36993 - 36998.
- [2] Salas-Burgos A, Iserovich P, Zuniga F, et al. Predicting the three-dimensional structure of the human facilitative glucose transporter glut1 by a novel evolutionary homology strategy: insights on the molecular mechanism of substrate migration, and binding sites for glucose and inhibitory molecules[J]. *Biophys J*, 2004, 87(5):2990 - 2999.
- [3] Yoshihara T, Satoh M, Yamamura Y, et al. Ultrastructural localization of glucose transporter 1 (GLUT1) in guinea pig stria vascularis and vestibular dark cell areas; an immunogold study[J]. *Acta Otolaryngol*, 1999, 119(3):336 - 340.
- [4] Bélanger M, Desjardins P, Chatauret N, et al. Selectively increased expression of the astrocytic/endothelial glucose transporter protein GLUT1 in acute liver failure[J]. *Glia*, 2006, 53(5): 557 - 562.
- [5] Simpson IA, Vannucci SJ, DeJoseph MR, et al. Glucose transporter asymmetries in the bovine blood-brain barrier[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(16):12725 - 12729.
- [6] Reed BC, Cefalu C, Bellaire BH, et al. GLUT1CBP (TIP2/GIPC1) interactions with GLUT1 and myosin VI: evidence supporting an adapter function for GLUT1CBP [J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(9):4183 - 4201.
- [7] Choeiri C, Staines W, Miki T, et al. Glucose transporter plasticity during memory processing [J]. *Neuroscience*, 2005, 130(3):591 - 600.
- [8] Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, et al. Impaired brain glucose metabolism leads to Alzheimer neurofibrillary degeneration through a decrease in tau O-GlcNAcylation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2006, 9(1):1 - 12.
- [9] Cheng CM, Cohen M, Wang J, et al. Estrogen augments glucose transporter and IGF1 expression in primate cerebral cortex [J]. *FASEB J*, 2001, 15(6):907 - 915.
- [10] Cornford EM, Shamsa K, Zeitzer JM, et al. Regional analyses of CNS microdialysate glucose and lactate in seizure patients [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(11):1360 - 1371.

- [11] Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(8):983-1004.
- [12] Leino RL, Gerhart DZ, Duelli R, et al. Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain[J]. *Neurochem Int*, 2001, 38(6):519-527.
- [13] Nicchia GP, Frigeri A, Liuzzi GM, et al. Inhibition of aquaporin-4 expression in astrocytes by RNAi determines alteration in cell morphology, growth, and water transport and induces changes in ischemia-related genes[J]. *FASEB J*, 2003, 17(11):1508-1510.
- [14] Kondo F, Asanuma M, Miyazaki I, et al. Progressive cortical atrophy after forebrain ischemia in diabetic rats[J]. *Neurosci Res*, 2001, 39(3):339-346.
- [15] Hamlin GP, Cernak I, Wixey JA, et al. Increased expression of neuronal glucose transporter 3 but not glial glucose transporter 1 following severe diffuse traumatic brain injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2001, 18(10):1011-1018.
- [16] Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain[J]. *Trends Neurosci*, 2003, 26(10):523-530.
- [17] Simard M, Arcuino G, Takano T, et al. Signaling at the gliovascular interface[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(27):9254-9262.
- [18] de Graaf RA, Pan JW, Telang F, et al. Differentiation of glucose transport in human brain gray and white matter[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(5):483-492.
- [19] Choi IY, Lee SP, Kim SG, et al. *In vivo* measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(6):653-663.
- [20] Bentz J, Tran TT, Polli JW. The steady-state Michaelis-Menten analysis of P-glycoprotein mediated transport through a confluent cell monolayer cannot predict the correct Michaelis constant K_m [J]. *Pharm Res*, 2005, 22(10):1667-1677.
- [21] Barros LF, Bittner CX, Loaiza A, et al. A quantitative overview of glucose dynamics in the gliovascular unit[J]. *Glia*, 2007, 55(12):1222-1237.
- [22] Pardridge WM. Blood-brain barrier delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(1/2):54-61.
- [23] Naganagowda GA, Gururaja TL, Satyanarayana J, et al. NMR analysis of human salivary mucin (MUC7) derived O-linked model glycopeptides: comparison of structural features and carbohydrate-peptide interactions[J]. *J Pept Res*, 1999, 54(4):290-310.
- [24] Bourasset F, Cisternino S, Temsamani J, et al. Evidence for an active transport of morphine-6- β -D-glucuronide but not P-glycoprotein-mediated at the blood-brain barrier[J]. *J Neurochem*, 2003, 86(6):1564-1567.
- [25] Ma Q, Dudas B, Hejna M, et al. The blood-brain barrier accessibility of a heparin-derived oligosaccharides C3[J]. *Thromb Res*, 2002, 105(5):447-453.
- [26] Guo X, Xin X, Gan L, et al. Determination of the accessibility of acidic oligosaccharide sugar chain to blood-brain barrier using surface plasmon resonance[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(1):60-63.

(上接第3页)

到 C₁₈ 水解柱上时,探测器显示相应放射性数值,水解之后,加水将产品淋下时,读数慢慢减少,最后达到很小,说明合成成功,据此达到放射性跟踪的目的。本模块每一步操作都会在电脑上反映出来,使反应进程在电脑上实现可视化,与以往合成模块相比,减少了反应失败率和不必要的辐射。

参 考 文 献

- [1] Hamacher k, Coenen HH, Stöcklin G, et al. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution[J]. *J Nucl Med*, 1986, 27(2):235-238.
- [2] Taylor MD, Roberts AD, Nickles KJ, et al. Improving the yield of 2-¹⁸F-2-fluoro-2-deoxyglucose using a microwave cavity[J]. *Nucl Med Biol*, 1996, 23(5):605-609.
- [3] 张锦明, 田嘉禾, 陈英茂, 等. 超声波法合成 2-¹⁸F-2-脱氧-B-D-葡萄糖的初步研究[J]. *同位素*, 2001, 14(4):196-200.
- [4] Mulholland GK. Simple rapid hydrolysis of acetyl protecting groups in the FDG synthesis using cation exchange resins[J]. *Nucl Med Biol*, 1995, 22(1):19-23.
- [5] 张锦明, 田嘉禾, 周丹等. 快速自动化合成 2-¹⁸F-2-脱氧-B-D-葡萄糖[J]. *中华核医学杂志*, 2003, 23(1):52-54.
- [6] Füchtner F, Steinbach J, Mäding P, et al. Basic hydrolysis of 2-¹⁸F-fluoro-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetyl-D-glucose in the preparation of 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose[J]. *Appl Radiat Isot*, 1996, 47(1):61-66.
- [7] 张锦明, 田嘉禾, 宦定才, 等. 固相萃取柱上水解法合成¹⁸F-FDG[J]. *同位素*, 2003, 16(3/4):222-225.