

Gd-DTPA-Dimeglumine 的⁹⁹Tc^m 标记 及其生物学特性

丁志凌, 陈 跃, 孙媛媛, 张 伟, 黄占文, 张 莉

(泸州医学院附属医院 核医学科, 四川 泸州 646000)

摘要: 以氯化亚锡为还原剂,⁹⁹Tc^m 一步法标记了顺磁对比剂 Gd-DTPA-Dimeglumine (钆喷酸二甲葡胺), 得到⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine。薄层色谱法(TLC)分析标记物的标记率 >95%, 可在室温稳定存放 6 h, 放化纯度 >90%; 三氯乙酸沉淀法测定⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 的体外血浆蛋白结合率为 2.25% ± 0.21%。小鼠体内生物分布结果显示,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 主要经肾脏排泄, 脑和肌肉组织摄取最少, 所有脏器在注射后 1 min 摄取达高峰, 注射后 5 min 滞留率下降大于 50%, 注射后 30~60 min 标记药物在主要脏器内滞留很少。家兔肾动态显像结果显示,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 主要经肾脏排泄, 达高峰时间约 5 min, 半排时间约 7 min。⁹⁹Tc^m 标记 Gd-DTPA-Dimeglumine 方法简单, 标记效率高, Gd-DTPA-Dimeglumine 经⁹⁹Tc^m 标记后其生物学性质基本未改变。本实验表明可以通过双功能整合剂 DTPA 同时链接放射性核素⁹⁹Tc^m 和顺磁性金属元素 Gd, 并有望在此基础上合成一种具有较好靶向性又可同时进行核医学 SPECT 和 MRI 增强扫描的显像剂。

关键词: ⁹⁹Tc^m 标记; DTPA; 钆喷酸二甲葡胺; 生物学分布

中图分类号: R817.4; O571.33 文献标志码: A 文章编号: 1000-7512(2009)03-0149-07

Preparation of ⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine and its Biologic Characteristics

DING Zhi-ling, CHEN Yue, SUN Yuan-yuan, ZHANG Wei, HUANG Zhan-wen, ZHANG Li
(Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

Abstract: The purpose of this study was to evaluate the feasibility of Gd-DTPA-Dimeglumine, as a contrast enhancer in magnetic resonance imaging (MRI). It was labeled with ⁹⁹Tc^m, and its biologic characteristics was observed. The radiochemical purity and the stability of ⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine were measured by TLC. The labeling yield of ⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine was >95% and stable for at least 6 h at room temperature with the radiochemical purity more than 90%. The plasma protein binding rate of ⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine was 2.25% ± 0.21%. The biodistribution in mice showed that ⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine was excreted through kidney. The time of the highest uptake in all of the

收稿日期: 2009-04-14; 修回日期: 2009-06-10

基金项目: 2008 年四川省医学重点学科建设项目(2008-17); 四川省杰出青年学科带头人基金资助项目(2008-46-386)

作者简介: 丁志凌(1975—), 男, 甘肃兰州人, 硕士研究生, 医学影像与核医学专业

通信作者: 陈跃, 男, 教授, 硕士生导师, E-mail: chenye5523@126.com

major organs was at 1 min after injection, and the decrease of deposition was more than 50% at 5 min after injection, and the brain and muscles had the lowest uptake rate which was less than 1%. The major organs had little uptake at 30-60 min after injection. Renal dynamic scintigraphy in rabbits were administrated via intravenous injection. The results indicated that $^{99}\text{Tc}^m$ -Gd-DTPA-Dimeglumine was quickly excreted by kidney, and the time to peak was about 5 min, the half time of clearance was about 7 min. It was a sample method with high labeling yield and radiochemical purity that Gd-DTPA-Dimeglumine labeled with $^{99}\text{Tc}^m$, and its biodistribution was not changed on the whole after labeled. The study indicated that DTPA as a bifunctional chelator may be linked with $^{99}\text{Tc}^m$ and Gd. As a type of new multimodality imaging agents with higher targeting characteristics, it could be applied both in SPECT and MRI scan.

Key words: $^{99}\text{Tc}^m$ -Gd-DTPA-Dimeglumine; DTPA; gadolinium DTPA dimeglumine; bio-distribution

磁共振成像技术(Magnetic Resonance Imaging, MRI)是医学影像的重要组成部分,广泛应用于临床,特别是引入稀土元素钆(Gd)类顺磁对比剂进行增强扫描,可明显缩短周围氢质子 T1 和 T2 弛豫时间,其中以 T1 改变更为明显。在不同病理生理状态下,病变组织与正常组织摄取或滞留对比剂会出现差异,结果导致信号出现差异,使得图像增强,从而显著提高神经、消化、大血管、肿瘤等疾病的诊断及鉴别诊断能力。Gd-DTPA-Dimeglumine(钆喷酸二葡甲胺,或钆喷酸二甲葡胺,商品名:马根维显)具有毒性低、肾脏清除快、血浆蛋白结合率低、增强效果明显等优点,是磁共振显像常用的一种对比剂。早期有学者^[1]研究了 Gd-DTPA(钆喷酸)的体内分布特性,应用 ^{153}Gd 合成 ^{153}Gd -DTPA,并进行了动物实验。结果表明, ^{153}Gd -DTPA 与 $^{99}\text{Tc}^m$ -DTPA(钆喷替酸,核医学常用的肾小球滤过性显像剂)的体内分布相似,都通过肾脏排泄,同属细胞外显像剂,注射后 60 min,大部分以原型排出体外。本实验拟将 $^{99}\text{Tc}^m$ 直接标记于 Gd-DTPA-Dimeglumine 上,利用 $^{99}\text{Tc}^m$ 优良的物理化学性能,并借助核医学实验方法,研究 $^{99}\text{Tc}^m$ -Gd-DTPA-Dimeglumine 的生物学特性,探讨合成一种同时应用于核医学 SPECT 和 MRI 增强扫描的双功能显像剂的可能性。

1 实验材料

1.1 主要试剂

Gd-DTPA-Dimeglumine: 先灵(广州)药业有限公司; DTPA(二乙三胺五乙酸): Sigma 公

司; $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 成都科龙化工试剂厂; TCA(三氯乙酸): 分析纯, 天津市科密欧化学试剂开发中心; ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^m$ 发生器: 原子高科股份有限公司。

1.2 实验动物

成年健康昆明小鼠 60 只, 体重 20~30 g; 成年家兔 3 只, 体重 1.5~2.0 kg, 所有实验动物雌雄不限, 均由泸州医学院动物实验中心提供, 实验清洁级。

1.3 主要仪器

Millennium VG SPECT 仪: 美国 GE 公司; SN-695 型自动 γ 免疫计数仪: 中国科学院上海应用物理研究所日环光电仪器有限公司; MS-1000 放射性薄层扫描仪: 美国 Bioscan 公司。

2 实验方法

2.1 $^{99}\text{Tc}^m$ -Gd-DTPA-Dimeglumine 的制备

参考文献 [2-3] 制备 $^{99}\text{Tc}^m$ -Gd-DTPA-Dimeglumine。取 0.1 mL Gd-DTPA-Dimeglumine 注射液(0.05 mmol, 46.9 mg)置淋洗瓶中, 加入 1.1 mg(0.005 mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (溶解于 1 mol/L HCl 溶液中)。取 1.0 mL 放射性浓度为 74~184 GBq/L 的 $\text{Na}^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4$ 淋洗液加入淋洗瓶中, 充分混匀, 置 45 °C 水浴中反应 30 min。

参考 $^{99}\text{Tc}^m$ -DTPA 药盒说明书制备 $^{99}\text{Tc}^m$ -DTPA。

2.2 标记物标记率、放化纯度、稳定性分析

采用薄层纸层析法(TLC)分析标记物的标记率和放化纯度。以新华 1 号滤纸为支持体,

分别以生理盐水和丙酮为展开剂。游离⁹⁹Tc^mO₄⁻展开剂为生理盐水和丙酮时 R_f 为0.9~1.0,水解还原锝胶体(⁹⁹Tc^mO₂) 在双相展开后 R_f 为0~0.1;⁹⁹Tc^m-DTPA 在生理盐水中 R_f 为0.9~1.0,在丙酮中 R_f 为0~0.1。标记药物室温放置,分别于2、4、6 h 测定其放化纯度。

2.3 血浆蛋白结合率测定

成年健康家兔一只,用50 mL 注射器(含0.1 mL 肝素钠,约600 IU)心脏采血约20 mL,3 500 r/min 离心5 min,分离血浆约8 mL。分别将⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 和⁹⁹Tc^m-DTPA 用生理盐水稀释至370 MBq/L。取一次性5 mL 塑料试管6支,每管加入0.8 mL 血浆。将该试管分为两组,每组3支,一组加入0.1 mL (约37 kBq)生理盐水稀释后的⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine,另一组加入0.1 mL (约37 kBq)生理盐水稀释后的⁹⁹Tc^m-DTPA。37 ℃水浴2 h后,每管加入4 mL 25%三氯乙酸溶液,2 000 r/min 离心5 min,弃上清液。再次加入4 mL 10%三氯乙酸溶液,2 000 r/min 离心5 min,弃上清,该步骤重复3次,共离心沉淀4次。用 γ 计数器分别测量每管沉淀物放射性计数、同时测量0.1 mL 标记药物放射性计数(总计数, $n=5$)、以及空白试管放射性计数(本底计数, $n=5$),计算血浆蛋白结合率。血浆蛋白结合率=(沉淀放射性计数-本底计数)/(总计数-本底计数) $\times 100\%$ 。

2.4 小鼠体内分布实验

将60只小鼠随机分为2组,即⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 和⁹⁹Tc^m-DTPA 组,每组30只。每组30只小鼠再随机分为6组,每组5只。用生理盐水分别将⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 和⁹⁹Tc^m-DTPA 稀释至1.85 GBq/L。每只小鼠尾静脉注射0.1 mL (约185 kBq)标记药物。注射后分别于1、5、10、15、30、60 min 摘取眼球眶静脉取血约1 mL,后断颈处死,仔细解剖取出脑、心、肝、脾、肺、肾、小肠、肌肉等脏器,肾脏和脑组织为完整脏器,其余均剪取部分脏器,置预先称重记号的一次性试管,称重,计算绝对质量(g)。用 γ 计数器分别测量0.1 mL 注射总计数(T, $n=5$)、本底管计数(B, $n=5$)和每管组织放射性计数,计算每克组织的放射性摄取(%ID/g)。结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2.5 家兔显像

SPECT 仪配通用平行孔准直器,选择肾动态显像模式,双时相采集。灌注相:每2 s 采集1帧,采集1 min;功能相:每30 s 采集1帧,采集60 min。家兔耳缘静脉注射⁹⁹Tc-Gd-DTPA-Dimeglumine 0.1~0.2 mL (18.5~37 MBq,注射前用0.1 mol/L NaOH 调节pH为6.0)。即刻启动采集程序,采集结束后,由一名有经验的核医学诊断医生处理图像,沿双肾边缘勾画感兴趣区(ROD),通过计算机处理获得功能参数,包括左右肾脏百分摄取率达高峰时间(T_{max}),半排时间($T_{1/2}$)。每只家兔均行⁹⁹Tc-Gd-DTPA-Dimeglumine 和⁹⁹Tc^m-DTPA 显像。为了减少前一种标记药物的干扰,两次检查间隔时间在48 h 以上。

2.6 数据处理

小鼠体内生物分布结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示,血浆蛋白结合率用百分率表示,SPSS 13.0 软件对数据进行分析,两两比较选用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为具有显著性差异。

3 结果与讨论

3.1 标记物一般性质、标记率、放化纯度以及稳定性分析

通过预实验,筛选合适的标记条件,在室温下反应30 min,标记率约85%,升高反应温度可提高标记效率,45 ℃和沸水中标记率均可达到95%以上,且无明显差异。为了防止高温对Gd-DTPA-Dimeglumine 稳定性的影响,本实验选择45 ℃水浴30 min。标记物⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 外观澄清透明,试纸测pH约2.0,动物实验前用0.1 mol/L NaOH 将其pH约调至6。TLC 法分析结果表明,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA 的标记率和放化纯度均大于95%。

⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 室温下放置6 h,TLC 分析其放化纯度大于90%,说明其体外稳定性较好,可在室温下稳定存放6 h。

⁹⁹Tc^mO₄⁻在还原剂SnCl₂存在的水溶液中被还原为低价态,如果遇到可以提供孤对电子的配合物或络合剂,就很有可能形成稳定的络合物。DTPA 是核医学常用的螯合剂,其分子结构中包含8个配位原子,其中包含3个氮原子和5个羧基。⁹⁹Tc^m与DTPA 通过羧基结合形成的螯合物⁹⁹Tc^m-DTPA,体内外稳定性好,在体内几

乎全部经肾小球滤过,是目前最常用的肾动态显像剂。Gd-DTPA-Dimeglumine 是 Gd-DTPA 的胺盐,其分子结构式显示,Gd 与三个氮原子形成配位键。本实验中 DTPA 作为一个双功能螯合剂,同时链接⁹⁹Tc^m和 Gd,形成⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine,标记效率高,体外稳定好,具体的空间结构有待进一步测定。Gd 与 DTPA 的络合常数($\lg K=22.46$)大于⁹⁹Tc^m,所以⁹⁹Tc^m在水溶液中标记 Gd-DTPA-Dimeglumine,按照配位化学原理,⁹⁹Tc^m没有能力置换掉 Gd 而形成⁹⁹Tc^m-DTPA。

参考市售⁹⁹Tc^m-DTPA 的药盒组成,本实验设计 Gd-DTPA-Dimeglumine 与 SnCl₂ 的摩尔比为 10:1。在整个实验中以⁹⁹Tc^m-DTPA 作为实验对照,两种标记物在相同的反应条件下,放化纯度均满足实验要求,自动 TLC 分析具有相似的曲线特征。

3.2 血浆蛋白结合率

本实验测得⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 和⁹⁹Tc^m-DTPA 血浆蛋白结合率分别为 $2.25\% \pm 0.21\%$ 和 $3.48\% \pm 0.24\%$,前者较后者具有更低的水浆蛋白结合,差异具有统计学意义($P=0.012$)。理论上,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 具有较低的水浆蛋白结合,与⁹⁹Tc^m-DTPA 相比更易于从体内清除。

一般认为,⁹⁹Tc^m-DTPA 在人体的血浆蛋白结合率为 $0.2\% \sim 10\%$ ^[4],这种差异部分源于试剂盒的不同。Russell 等^[2]研究了 3 种不同的⁹⁹Tc^m-DTPA 药盒,其 DTPA 和氯化亚锡的配比各不相同,结果显示 3 种药盒的⁹⁹Tc^m-DTPA 的血浆蛋白结合率之间存在显著性差异,并且这种差异影响到了肾小球率过率(GFR)的正确计算。本实验中测得⁹⁹Tc^m-DTPA 血浆蛋白结合率为 $3.48\% \pm 0.24\%$,符合早期研究结果。

Gd-DTPA-Dimeglumine 注入体内后,Dimeglumine 与 Gd-DTPA 完全分离,Gd-DTPA 经肾脏排出体外。6 h 尿液中回收率 $83\% \pm 14\%$,24 h 为 $91\% \pm 0.24\%$ 。关于 Gd-DTPA-Dimeglumine 的水浆蛋白结合,少有文献论述。贝尔药业报告 Gd-DTPA 在体外没有水浆蛋白

结合,体内水浆蛋白未知。

本实验中选择抗凝剂,用肝素而非 EDTA-2K,以避免 EDTA 对⁹⁹Tc^m和 Gd 存在螯合干扰。

3.3 标记物在小鼠体内生物分布

⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 和⁹⁹Tc^m-DTPA 在健康昆明小鼠列于表 1。由表 1 可以看出,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 的体内分布与⁹⁹Tc^m-DTPA 相似,主要经肾脏排泄,1 min 时⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 在各脏器灌注均达高峰,肾脏灌注最多,脑分布最少,5 min 时各脏器的放射性摄取明显下降,各脏器排泄率大于 50%,至注射后 60 min 时,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 除肾脏还有 $8.07\% \pm 3.41\%$ 摄取以外,其余脏器的放射性摄取均小于 5%。

注射 5 min 后各时间点血液中⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 的滞留小于⁹⁹Tc^m-DTPA,表明前者在血液中⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 的清除较⁹⁹Tc^m-DTPA 快,这点与前者的水浆蛋白结合低于后者相符合,但在其他脏器中不具备这种表现,可能有其它因素影响标记物在脏器的滞留,包括标记物的电荷性、相对分子量、脂溶性等。比如,关于⁹⁹Tc^m-DTPA,普遍认为它仅存在于细胞外而不会进入细胞内,不会被其他脏器特异性摄取。但 Arheden 等^[5]在研究大鼠的实验中发现⁹⁹Tc^m-DTPA 在缺血后再灌注的受损心肌中有高的滞留,其摄取⁹⁹Tc^m-DTPA 高于正常心肌的摄取,注射 5 min 后受损心肌与正常心肌心血比分别为 0.89 ± 0.04 与 0.16 ± 0.01 ,源于受损的心肌细胞容易摄入⁹⁹Tc^m-DTPA,却缺乏清除的能力。

本实验显示⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 在脑组织中滞留最少,说明几乎不能通过正常的血脑屏障,与 Gd-DTPA-Dimeglumine 具有相似的特性。脑部肿瘤会破坏血脑屏障的完整性,这是 Gd-DTPA-Dimeglumine 用于 MRI 增强扫描诊断脑部肿瘤的病理基础。同理,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 可能也会在脑部肿瘤病灶部位聚集,可通过 SPECT 和 MRI 增强扫描同时发现病灶。

表 1 ⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 和⁹⁹Tc^m-DTPA 在小鼠体内的生物分布 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组织	药物	每克组织的放射性摄取/(%ID · g ⁻¹)					
		1 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
血液	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	10.65±4.28	6.26±3.11	4.98±1.17	4.49±0.75	3.94±1.01	1.43±0.42
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	16.70±1.11	2.94±1.66	2.39±1.02	3.17±0.42	1.33±0.42	1.13±0.32
脑	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	0.58±0.49	0.62±0.21	0.29±0.06	0.37±0.09	0.29±0.15	0.14±0.07
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	1.19±0.43	0.22±0.19	0.18±0.10	0.31±0.07	0.15±0.10	0.23±0.11
心脏	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	1.88±1.61	1.98±0.99	2.68±1.56	1.68±0.31	0.91±0.27	0.52±0.28
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	5.97±1.55	1.27±1.16	1.00±0.44	1.20±0.18	0.63±0.29	0.65±0.17
肝脏	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	7.55±3.27	1.58±0.94	1.15±0.24	1.29±0.48	0.96±0.32	0.58±0.29
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	7.34±0.47	2.33±1.79	2.79±1.42	2.86±1.81	1.77±0.84	1.34±0.64
脾脏	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	1.90±1.76	1.75±0.60	1.27±0.39	1.50±0.37	0.90±0.38	0.51±0.34
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	4.82±0.78	1.32±0.69	1.38±1.31	1.93±1.39	2.00±1.36	1.79±1.52
肺脏	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	5.09±2.31	3.87±1.70	2.92±0.51	3.52±0.98	2.48±1.06	1.13±0.60
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	27.81±2.79	3.65±3.89	3.06±2.14	2.49±1.60	2.64±1.69	2.82±1.03
肾脏	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	13.36±6.00	16.86±5.55	6.37±1.40	10.24±2.26	5.72±1.45	4.34±1.44
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	34.54±9.13	8.84±4.79	10.71±3.00	13.49±4.80	6.46±3.48	8.07±3.41
小肠	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	2.07±1.27	1.63±0.78	1.09±0.34	1.74±0.69	0.81±0.35	2.89±1.58
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	4.11±0.40	0.78±0.77	0.79±0.37	1.19±0.25	0.57±0.17	0.85±0.57
肌肉	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	1.60±1.45	1.71±0.55	1.21±0.33	2.68±0.97	0.68±0.34	0.43±0.12
	⁹⁹ Tc ^m -Gd-DTPA-Dimeglumine	2.98±0.44	0.64±0.56	0.67±0.32	0.85±0.22	0.33±0.13	0.53±0.37

大量研究显示 Gd-DTPA 和⁹⁹Tc^m-DTPA 体内注射 1 h 后大部分以原型通过肾脏排出体外。普遍认为 Gd-DTPA-Dimeglumine 通过静脉进入机体后,存在于细胞外组织液,不会进入细胞内,由肾小球滤过经肾脏排泄,24 h 血浆清除率大于 90%。早期 Weinmann 等^[3]用¹⁵³Gd 标记 DTPA 研究 Gd-DTPA 的药代动力学,以大鼠为实验对象,静脉注射 5 min 后约 10% 的标记物分布于全身血液,血液浓度的清除半衰期约 20 min,观察 3 h 超过 80% 的¹⁵³Gd-DTPA 通过肾脏排出体外,肾脏对¹⁵³Gd-DTPA 的排泄半衰期约 20 min。7 天后,有 90% 来自尿液,7% 来自粪便,说明消化道特别是肝脏有部分代谢及排泄,肝肾滞留分别为 0.08% 和 0.1%。国内学者^[7]做了相似研究,认为¹⁵³Gd-DTPA 与⁹⁹Tc^m-DTPA 排泄基本相同,提出¹⁵³Gd-DTPA 血药清除符合 2 室模型, $T_{1/2}(\alpha)$ 为 1.5 min, $T_{1/2}(\beta)$ 为 29.9 min。Prato 等^[1]研究表明,尽管¹⁵³Gd-DTPA 与⁹⁹Tc^m-DTPA 分布特性比较接近,排泄相

似,但⁹⁹Tc^m-DTPA 在血液和肺脏的滞留超过¹⁵³Gd-DTPA,而肾脏的滞留低于¹⁵³Gd-DTPA,原因是⁹⁹Tc^m-DTPA 的部分血浆蛋白结合。笔者认为,这种差异除了血浆蛋白结合率,还与其它因素有关(见 3.3 分析),包括标记物的纯度等。

3.4 家兔肾动态显像

家兔⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 与⁹⁹Tc^m-DTPA 肾动态显像分别示于图 1 和图 2。由图 1 和图 2 可以看出,标记物主要浓聚在肾脏和膀胱。注射 7 min 时二者均已清晰地显示出双肾和膀胱影像,其它脏器摄取低,血周围本底较低,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 与⁹⁹Tc^m-DTPA 体内排泄相似,都主要经肾脏排泄。具体计算功能参数列于表 2。由表 2 可知,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 与⁹⁹Tc^m-DTPA 的排泄没有明显差异, T_{max} 约 5 min, $T_{1/2}$ 约 7 min。该结果符合早期的研究结果^[8]。

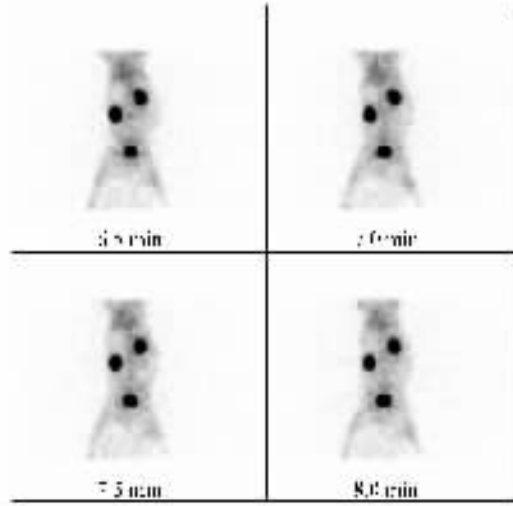
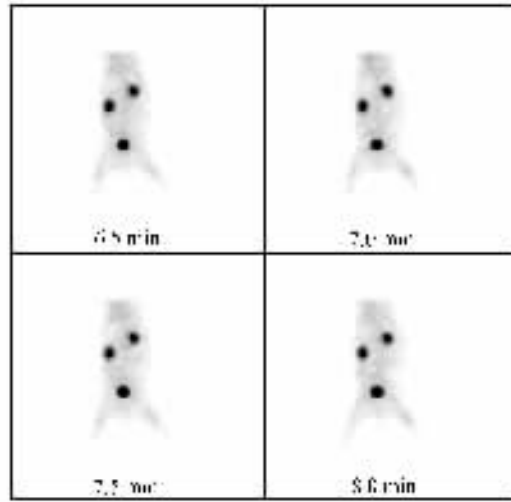


图 1 正常家兔注射 ^{99m}Tc -Gd-DTPA-Dimeglumine 后 6.5~8.0 min 的肾动态显像



正常家兔注射 ^{99m}Tc -DTPA 后 6.5~8.0 min 的肾动态显像

表 2 正常家兔两种标记药物肾动态显像的功能参数

药 物	家兔	放射性摄取/%		达峰时间 T_{\max}/min		半排时间 $T_{1/2}/\text{min}$	
		左肾	右肾	左肾	右肾	左肾	右肾
^{99m}Tc -DTPA	家兔 1	43.3	56.7	1.8	1.0	4.5	5.5
	家兔 2	50.5	49.5	3.1	3.1	6.0	7.5
^{99m}Tc -Gd-DTPA-Dimeglumine	家兔 1	58.1	41.9	1.0	1.0	2.3	2.3
	家兔 2	51.0	49.0	4.3	4.8	7.5	7.0

本工作以 ^{99m}Tc -DTPA 作为实验对照研究了 ^{99m}Tc -Gd-DTPA-Dimeglumine 的生物学特性,可以看出二者体内分布代谢的相似性,所不

同的是 ^{99m}Tc -Gd-DTPA-Dimeglumine 不但具有核医学 SPECT 的显像属性,同时具有 MRI 增强扫描的特性。

4 结 论

应用⁹⁹Tc^m 标记 Gd-DTPA-Dimeglumine 一步法标记成功,步骤简单,标记率、放化纯度高,符合实验要求,体外稳定性好。动物体内外实验表明,⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine 血浆蛋白结合低,体内主要经肾脏排泄,注射后 30~60 min 大部分排出体外,Gd-DTPA-Dimeglumine 被⁹⁹Tc^m 标记后生物学特性没有发生明显变化。

另外本实验应用⁹⁹Tc^m 标记技术研究顺磁对比剂在生物体内的分布和排泄,一些具有脏器特异性摄取的 Gd-DTPA 类顺磁显像剂^[9-11]或许可以通过这种方法进行研究,比如药代动力学实验既可以通过直观的影像学资料动态观察其在机体内的分布和排泄,又可以通过计算机处理获得相关的功能参数做定量分析。

本实验中 DTPA 作为桥梁分子,同时链接放射性核素⁹⁹Tc^m 和顺磁性稀土元素 Gd,合成⁹⁹Tc^m-Gd-DTPA-Dimeglumine,可在此基础上进一步研究一种既可以进行核医学 SPECT 显像,同时又可用于磁共振的增强扫描的显像剂。

参考文献:

[1] Prato FS, Wisenberg G, Marshall TP, et al. Comparison of the biodistribution of gadolinium-153 DTPA and technetium-99m DTPA in rats[J]. J Nucl Med, 1988, 29(10):1 683-1 687.

[2] Russell CD, Bischoff PG, Rowell KL, et al. Quality control of Tc-99m DTPA for measurement of glomerular filtration: concise communication[J]. J Nucl Med, 1983, 24(8): 722-727.

[3] Russell CD, Rowell K, Scott JW. Quality control of technetium-99m DTPA: correlation of analytic tests with in vivo protein binding in man [J]. J

Nucl Med, 1986, 27(4): 560-562.

- [4] Rootwelt K, Falch D, Sjökvist R. Determination of glomerular filtration rate (GFR) by analysis of capillary blood after single shot injection of ^{99m}Tc-DTPA[J]. Eur J Nucl Med, 1980, 5(2): 97-102.
- [5] Arheden H, Saeed M, Higgins CB, et al. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with ^{99m}Tc-DTPA autoradiography in rats[J]. Radiology, 1999, 211(3): 698-708.
- [6] Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, et al. Characteristics of gadolinium-DTPA complex; a potential NMR contrast agent [J]. Am J Roentgenol, 1984, 142(3): 619-624.
- [7] 李明,林祥通,陈伟,等. Gd-DTPA 的合成及其在小鼠体内分布的实验研究[J]. 核技术, 1995, 18(5):278-281.
- [8] Agha N, Persson RB. Comparative labelling and biokinetic studies of ^{99m}Tc-EDTA (Sn) and ^{99m}Tc-DTPA(Sn) [J]. Nuklearmedizin, 1977, 16(1): 30-35.
- [9] Boutry S, Burtea C, Laurent S, et al. Magnetic resonance imaging of inflammation with a specific selectin-targeted contrast agent[J]. Magn Reson Med, 2005, 53(4): 800-807.
- [10] Feng Y, Zong Y, Ke T, et al. Pharmacokinetics, biodistribution and contrast enhanced MR blood pool imaging of Gd-DTPA cystine copolymers and Gd-DTPA cystine diethyl ester copolymers in a rat model[J]. Pharm Res, 2006, 23(8): 1 736-1 742.
- [11] Mohs AM, Nguyen T, Jeong EK. et al. Modification of Gd-DTPA cystine copolymers with PEG-1000 optimizes pharmacokinetics and tissue retention for magnetic resonance angiography[J]. Magn Reson Med, 2007, 58(1): 110-118.