

文章编号:0253-9950(2008)04-0232-06

# $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 的制备 及其在荷瘤鼠体内的分布

蒋树斌,王和义,钟志京,杨 勇,杜 阳,田军华,罗顺忠

中国工程物理研究院 核物理与化学研究所, 四川 绵阳 621900

**摘要:**合成了带双功能偶联剂二乙三胺五醋酸(DTPA)的热敏高分子 DTPA-PNIPAAm,它保持了聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)的热敏性。探讨了 $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 的制备条件和体外稳定性,经皮下瘤内注入后标记物在荷瘤鼠体内的分布。结果表明,室温下 $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 的最佳标记条件为,pH=7~9,配体质量为 20~25 mg,反应时间大于 20 min;最高标记率为 93.4%;标记物的体外稳定性较高,76 h 内标记物的放化纯度保持在 96.5%以上;皮下瘤内注入后,标记物主要滞留在注入点肿瘤组织内,3 d 时其滞留率为(83.2±9.7)%。

**关键词:** $^{153}\text{Sm}$ ; PNIPAAm; 生物分布; 制备

**中图分类号:**R817.9 **文献标志码:**A

## Preparation and Biodistribution of $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm in Tumor-Bearing Mice

JIANG Shu-bin, WANG He-yi, ZHONG Zhi-jing, YANG Yong, DU Yang,  
TIAN Jun-hua, LUO Shun-zhong

Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, China

**Abstract:** A thermo-sensitive poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) with terminal group DTPA was designed and synthesized, and the DTPA-PNIPAAm showed similar low critical solution temperature (LCST) to that of PNIPAAm. The preparation conditions of  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm, stability *in vitro* and biodistribution after intratumoral injection in tumor-bearing mice were investigated. The experimental results of preparation investigation show that it is better to prepare  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm at pH=7-9 with 20-25 mg of DTPA-PNIPAAm and the reaction time more than 20 min. The labeling efficiency under the best reaction conditions is 93.4%. The labeled complex is stable *in vitro* and the radiochemical purity remains 96.5% after 76 h. After intratumoral injection, (83.2±9.7)% of the total radioactivity is kept at injected position after 72 h.

**Key words:**  $^{153}\text{Sm}$ ; PNIPAAm; biodistribution; preparation

收稿日期:2007-10-16;修订日期:2008-06-23

基金项目:中国工程物理研究院科学发展基金资助项目(20060537)

作者简介:蒋树斌(1970—),男,四川青神人,博士,放射化学专业

实体瘤严重威胁人类生命健康,药物体内介入治疗是治疗实体瘤的方法之一<sup>[1-2]</sup>。放射性瘤内介入治疗将一定标记形式的放射性核素药物直接注入瘤内,利用核素发出的射线来遏制或杀灭癌细胞。与外科手术相比,它具有方法简单、无术后并发症、费用低廉等优点。但临床中也暴露出一定问题,主要是靶组织放射性泄漏严重时,将导致非靶器官的较大辐射损伤。解决这个问题的办法是加大注入颗粒的粒径,但太大的颗粒又会堵塞针头,造成注入困难<sup>[3]</sup>。为此,科研工作者一直在探索新型的治疗剂<sup>[4-5]</sup>。自1968年Heskins发现聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)水溶液具有最低临界溶解温度(LCST)的特性以来,水溶性高分子引起了药学界的广泛关注<sup>[6-8]</sup>。PNIPAAm热敏高分子的一个显著特点就是存在一个固定的较低相转变温度(约30℃~31℃),即在很窄的温度范围内,这种高分子的溶解度会发生显著变化,而且是高温时溶解度降低。因此,该高分子放射性标记物在室温时为液体,能方便地注入关节腔中,而在温度稍高的体内,标记物则转化为胶状沉淀而滞留在靶点。由于PNIPAAm难以提供足够多的配位原子,稀土核素标记PNIPAAm的研究鲜有报道,本工作拟在PNIPAAm分子链上引入二乙三胺五醋酸(DTPA)端基,使PNIPAAm具有金属核素可标记性,并选择较理想的治疗核素<sup>153</sup>Sm<sup>[9]</sup>标记DTPA-PNIPAAm,探讨标记物在固体瘤介入治疗上的应用前景。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂和仪器

二乙三胺五醋酸、4-二甲氨基吡啶、4,4'-偶氮双(4-氰基戊酸)、四氢噻唑-2-硫酮、乙二胺、*N*,*N*-二甲基乙酰胺、*N*-异丙基丙烯酰胺(NIPA)、乙基二异丙胺等,分析纯,均为美国Sigma-Aldrich公司产品,NIPA经正己烷重结晶后使用,其余试剂均未进一步纯化;G25交联葡聚糖凝胶,进口分装,中国医药集团上海化学试剂公司;PD-10层析柱,14.7 mm×50 mm,体积8.3 mL,G25凝胶颗粒为50~150 μm,美国Sigma-Aldrich公司产品;<sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub>水溶液,Sm比活度为12.17 TBq/g,放射性浓度1.85 TBq/L,中国工程物理研究院核物理与化学研究所提供;其他试剂均为市售分析纯,使用前未进一步纯化。

昆明种小白鼠,一级,(20±2)g,四川大学华西医学中心动物实验中心;肝癌H<sub>22</sub>细胞株由四川大学华西医院肿瘤中心提供。

FA2004型电子分析天平,感量0.1 mg,上海精科天平厂;DFY-10/40低温反应浴槽,河南巩义予华仪器有限责任公司;LGJO.5-II型冷冻干燥机,北京军事医学科学院实验仪器厂产品;Pyris Diamond Talab System型示差扫描量热仪,美国PE公司;Avance 500 MHz超导核磁共振仪,瑞士Bruker公司;260-50红外光谱仪,日本Hitachi公司;Erba1106元素分析仪,意大利Carlo公司;FJ-2021型γ免疫计数器,西安核仪器厂。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 DTPA-PNIPAAm的合成** 二乙三胺五乙酸酐(DTPAA)和DTPA-PNIPAAm分别按文献<sup>[10-11]</sup>方法合成。DTPAA通过DTPA在吡啶催化下经乙酸酐分子内脱水制备。DTPA-PNIPAAm通过以下方法合成:首先通过4,4'-偶氮双(4-氰基戊酸)和四氢噻唑-2-硫酮制备3,3'-偶氮双(4-氰基-4-甲基-1-羰基丁烷-1,4-联酰)双(四氢噻唑-2-硫酮)中间体。再在有该中间体和乙二胺存在的条件下实现PNIPAAm的聚合反应,从而使PNIPAAm含有乙二胺端基,然后再通过DTPAA与含乙二胺端基的PNIPAAm反应制备DTPA-PNIPAAm。

**1.2.2 <sup>153</sup>Sm-DTPA-PNIPAAm的制备** 在一反应器中加入20 μL <sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub>水溶液(约37 MBq)、适量DTPA-PNIPAAm,调溶液酸度到一定pH值后调反应液体积到2.0 mL,然后将反应器封口,于25℃反应一段时间后取0.1 mL注入PD-10层析柱,以0.5 mol/L的醋酸铵水溶液淋洗,流速为0.5 mL/min,按每管0.2 mL连续收集流出液,计算标记率。

**1.2.3 DTPA-PNIPAAm的热敏性测定** DTPA-PNIPAAm的热敏性通过示差扫描量热法(DSC)测定,测量在高纯氮气下进行,用液氮为冷却气,扫描温度范围为20~50℃,升温速率5℃/min。

**1.2.4 <sup>153</sup>Sm-DTPA-PNIPAAm的体外稳定性** 制备好的标记物于室温下放置不同时间后取0.1 mL注入PD-10层析柱,以0.5 mol/L醋酸铵水溶液淋洗,流速为0.5 mL/min,按每管0.2 mL连续收集流出液,计算放化纯度。

**1.2.5 荷人肝癌小鼠动物模型的建立** 于小鼠右侧胸前皮下注射肿瘤细胞混悬液 0.2 mL (细胞浓度为  $2 \times 10^7$  /mL), 正常饲养 10 d。取瘤块直径为  $(0.8 \pm 0.2)$  cm 的小鼠备用。

**1.2.6  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 在荷瘤鼠体内的分布** 取 50 只荷瘤鼠平均分成 10 组, 在每只小鼠的肿瘤中心部位注入 0.1 mL 的  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm (约 7.4 MBq), 注射后 5, 10, 30, 60 min, 3, 6, 12 h, 1, 2, 3 d, 每次取 1 组断头处死, 收集血样。然后解剖小鼠, 取感兴趣组织样本称重, 测放射性计数, 计算  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 在各组织的分布。

## 2 结果和讨论

### 2.1 配体的合成及表征

在氮气保护下合成了 DTPA 酸酐, 产物无淡黄色副产物, 熔程  $180 \sim 182$  °C (分解), 与文献 [10] 的数据相符。产品红外光谱图中出现环状酸酐 C—O 基团的伸缩振动双峰 ( $1\ 847, 1\ 779\ \text{cm}^{-1}$ ), 提示 DTPA 脱水成环。元素分析结果: C, 47.03%; H, 5.42%; N, 11.75%; 理论值: C, 47.05%; H, 5.36%; N, 11.76%。选用具有高反应活性的 *N*-异丙基丙烯酰胺为单体, 通过自由基聚合反应制备 DTPA-PNIPAAm。首先用二环己基碳二亚胺作缩合剂、4-二甲氨基吡啶作酰化剂, 用 4, 4'-偶氮双(氰戊酸)为自由基引发剂, 通过四氢噻唑-2-硫酮的酰化制备引入 DTPA 端基的起始反应物 3, 3'-偶氮双(4-氰基-4-甲基-1-羰基丁烷-1, 4-联酰)双(四氢噻唑-2-硫酮), 然后通过乙二胺的取代反应使聚合物拥有活性氨基, 再通过 DTPA 酸酐与乙二胺氨基的偶联反应使聚合物拥有 DTPA 端基。随反应物比例不同, 产物 DTPA-PNIPAAm 的 DTPA 含量略有差异, 但聚合物的相对平均分子量没有显著变化, 合成 DTPA-PNIPAAm 的数均分子量  $M_n = 7\ 143$ 、重均分子量  $M_w = 16\ 326$ 。每克聚合物中, 功能团 DTPA 含量最高约  $13\ \mu\text{mol}$  [11]。

### 2.2 DTPA-PNIPAAm 的热敏性

NaCl 浓度为 0.15 mol/L, 聚合物 DTPA-PNIPAAm 质量浓度为 5 g/L 的高分子溶液的 DSC 扫描曲线示于图 1。由图 1 可知, 聚合物从 29.6 °C 开始发生相变, 相变速度在 31.2 °C 达到最大值 (LCST), 在 33.3 °C 时相变完成。相变起始温度和终止温度是 2 个非常重要的参数, 合成

DTPA-PNIPAAm 的起始温度为 29.6 °C, 表明 29.6 °C 以下聚合物为液态, 其标记物容易注入靶组织实体瘤内, 终止温度为 33.3 °C, 表明在生理温度 (约 37.5 °C) 下聚合物为胶状沉淀, 提示其标记物能滞留在注入靶点。文献 [12] 报道, 向 PNIPAAm 中引入其他基团时将导致其 LCST 发生变化, 从图 1 可看出, DTPA-PNIPAAm 与 PNIPAAm 的 LCST 无显著差别。引入 DTPA 端基的 PNIPAAm 的 LCST 低于人体生理温度, 说明从热敏性角度看, DTPA-PNIPAAm 满足局部介入治疗的要求。

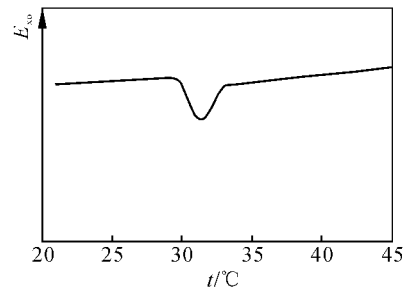


图 1 DTPA-PNIPAAm 的 DSC 曲线

Fig. 1 DSC curve of DTPA-PNIPAAm  
c(NaCl)=0.15 mol/L,  $\rho$ (DTPA-PNIPAAm)=5 g/L

### 2.3 影响 $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 标记率的因素

DTPA 含有 5 个可提供孤对电子的氧原子, 3 个可提供孤对电子的氮原子, 具有较强配位能力, 能与大多数金属离子形成稳定的配合物, 是放射性金属核素标记生物分子的常用双功能偶联剂 [13], 容易与  $\text{Sm}^{3+}$  形成 1:1 配合物, 但由于受到空间阻碍作用, 作为聚合物端基的 DTPA 的配位能力可能较游离 DTPA 弱很多。而且由于热敏性, 只能在室温下制备  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm, 因此需探索  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 的标记条件。

**2.3.1  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 的纯化** 与其他  $^{153}\text{Sm}$  标记物不同,  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 是 1 组高分子混合物而非单一组分的配合物。通过将  $^{153}\text{Sm}$  标记混合物中的游离  $^{153}\text{Sm}^{3+}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA 分离可得  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm, 从而计算  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 的标记率或放化纯度。 $^{153}\text{Sm}^{3+}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA 和  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 在 PD-10 层析柱上的分离曲线示于图 2。从图 2 可看出,  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 的流出峰很尖锐,  $^{153}\text{Sm}^{3+}$  的流出峰拖尾严重。通过

PD-10 层析柱,能比较好地纯化  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm。收集  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 并测其放射性计数即可计算  $^{153}\text{Sm}$  的标记率或标记物的放化纯。

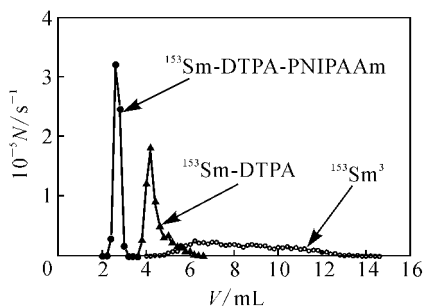


图 2  $^{153}\text{Sm}$  标记物在 PD-10 柱上的流出曲线  
Fig. 2 Elution curves of  $^{153}\text{Sm}$ -compounds on a PD-10 column

**2.3.2 pH 值对标记率(Y)的影响**  $^{153}\text{Sm}$  标记物一般需在弱碱性条件下加热制备,但碱性太强容易造成  $^{153}\text{Sm}^{3+}$  水解形成胶体。pH 值对  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 标记率的影响示于图 3,反应时间为 20 min,配体质量为 20 mg。从图 3 可看出,标记率随 pH 增加而上升,pH=4 时标记率仅 38.3%,而当 pH=8.0 时标记率可达 91.6%。

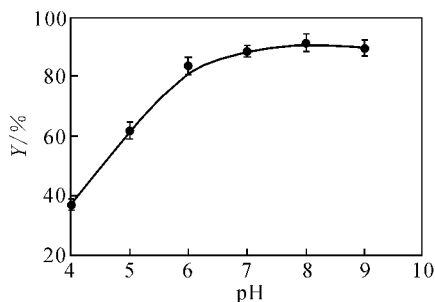


图 3 pH 值对  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 标记率的影响  
Fig. 3 Effect of pH on the labeling efficiency of  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm  
 $m(\text{DTPA-PNIPAAm}) = 20 \text{ mg}$ ,  $t = 20 \text{ min}$

**2.3.3 配体质量对标记率的影响**  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 标记率随配体 DTPA-PNIPAAm 质量的变化关系示于图 4,反应介质 pH=8.0,反应时间为 20 min。从图 4 可看出,标记率随配体质量增加而升高,当配体质量为 25 mg 时,标记率可达 93.4%。

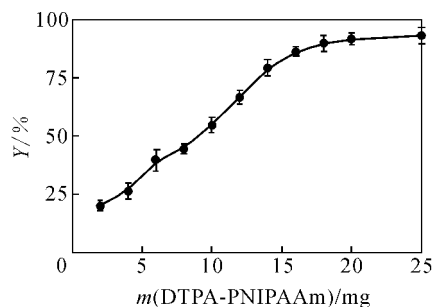


图 4 配体质量对  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 标记率的影响

Fig. 4 Effect of mass of DTPA-PNIPAAm on the labeling efficiency of  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm

**2.3.4 反应时间对标记率的影响**  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 标记率随反应时间的变化关系示于图 5,反应介质 pH=8.0,配体质量为 20 mg。从图 5 可看出,标记率随反应时间增加而上升。当反应时间达 20 min 后标记率趋于平衡。为保证较高的标记率,动物实验标记物在 pH=8.0、配体量 25 mg、反应时间 30 min 条件下制备,制备的标记物经 PD-10 柱分离后用于动物实验,标记率大于 95%,标记物比活度约 1.85 MBq/mg DTPA-PNIPAAm。

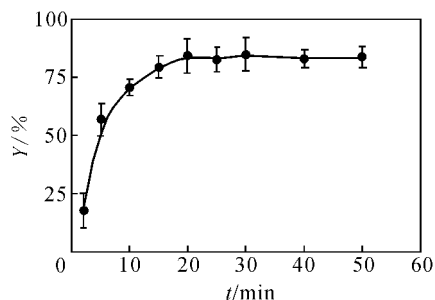
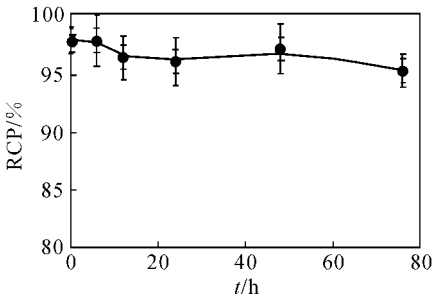


图 5 反应时间对  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 标记率的影响

Fig. 5 Effect of labeling time on the labeling efficiency of  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm  
pH=8.0,  $m(\text{DTPA-PNIPAAm}) = 20 \text{ mg}$

## 2.4 $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 体外稳定性

$^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 在室温下的体外稳定性示于图 6。从图 6 可知,室温下  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 有较高的体外稳定性,76 h 内,标记物放化纯保持在 96.5% 以上。

图 6  $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  的体外稳定性Fig. 6 Stability of  $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  in vitro

## 2.5 $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$ 在荷瘤鼠的体内分布

$^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  在荷瘤鼠的体内分布列入表 1。从表 1 可知,经局部注射后, $^{153}\text{Sm}$  主要分布在肿瘤组织内;非靶组织的放射性主要集中在肺和肝等网状内皮组织含量丰富的脏器。李昕等<sup>[14]</sup>曾研究过 $^{153}\text{Sm}$ -树脂微球在荷人肝癌小

鼠体内分布,结果也显示放射性在肺中有一定摄取,注入 30 min 后为 $(8.098 \pm 1.063)$  ID%/g,注入 3 d 后为 $(3.440 \pm 0.851)$  ID%/g,本工作相应值为 $(1.345 \pm 0.347)$  ID%/g 和 $(1.629 \pm 0.294)$  ID%/g。随着时间的推移,骨骼的放射性摄取量有所增加,表示 $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  上的 $^{153}\text{Sm}$  有轻微脱落。

$^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  在肿瘤内的滞留率列入表 2。由表 2 可知,与文献<sup>[14]</sup>的数据相比, $^{153}\text{Sm}$ -树脂微球和 $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  刚注入时均主要滞留在肿瘤内,注入 $^{153}\text{Sm}$ -树脂微球 30 min 后, $(94.34 \pm 6.26)\%$  的放射性滞留在瘤内,注入 $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  30 min 后 $(95.4 \pm 2.6)\%$  的放射性滞留在瘤内;经过一定时间后,瘤内放射性均有一定泄漏,但仍维持较高水平,注入 3 d 后, $(70.58 \pm 8.57)\%$  的 $^{153}\text{Sm}$ -树脂微球仍滞留在瘤内,而 $(83.2 \pm 9.7)\%$  的 $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  仍滞留在瘤内。

表 1  $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  瘤内注射后的体内分布Table 1 Biodistribution of  $^{153}\text{Sm-DTPA-PNIPAAm}$  in mice beared tumor

组织 (Tissues)	每克组织百分注射剂量率 (Percentage of the injected dose per gram of tissue mass)/(ID% · g <sup>-1</sup> )				
	5 min	10 min	30 min	60 min	3 h
血 (Blood)	0.001±0.001	0.001±0.001	0.002±0.001	0.003±0.001	0.003±0.001
心 (Heart)	0.001±0.001	0.001±0.001	0.003±0.002	0.002±0.002	0.009±0.003
肝 (Liver)	0.001±0.001	0.004±0.002	0.013±0.002	0.068±0.014	0.054±0.021
脾 (Spleen)	0.001±0.001	0.002±0.001	0.007±0.002	0.024±0.008	0.038±0.004
肺 (Lung)	0.001±0.001	0.097±0.041	1.345±0.347	2.635±0.259	1.242±0.351
肾 (Kidney)	0.001±0.001	0.005±0.002	0.009±0.003	0.047±0.027	0.025±0.024
肌 (Muscle)	0.001±0.001	0.002±0.001	0.003±0.002	0.001±0.001	0.001±0.001
骨 (Bone)	0.001±0.001	0.008±0.003	0.017±0.008	0.024±0.006	0.049±0.000
肿瘤 (Tumor)	72.184±14.562	68.424±22.360	63.258±19.583	69.111±11.359	64.285±27.356
组织 (Tissues)	每克组织百分注射剂量率 (Percentage of the injected dose per gram of tissue mass)/(ID% · g <sup>-1</sup> )				
	6 h	12 h	1 d	2 d	3 d
血 (Blood)	0.002±0.001	0.001±0.001	0.002±0.002	0.001±0.001	0.001±0.001
心 (Heart)	0.003±0.002	0.005±0.002	0.002±0.001	0.001±0.001	0.001±0.001
肝 (Liver)	0.089±0.032	0.056±0.027	0.071±0.019	0.056±0.015	0.025±0.001
脾 (Spleen)	0.017±0.007	0.015±0.002	0.008±0.003	0.006±0.001	0.004±0.002
肺 (Lung)	1.347±0.642	0.993±0.239	2.821±0.876	1.856±0.267	1.629±0.294
肾 (Kidney)	0.034±0.008	0.022±0.007	0.019±0.004	0.012±0.006	0.007±0.003
肌 (Muscle)	0.002±0.002	0.001±0.002	0.002±0.001	0.001±0.001	0.001±0.001
骨 (Bone)	0.057±0.016	0.063±0.014	0.074±0.031	0.125±0.027	0.168±0.034
肿瘤 (Tumor)	70.983±22.348	64.321±19.506	70.216±18.930	65.347±27.213	67.885±19.698

注 (Note): n=5

表 2  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 在肿瘤中的滞留率Table 2 Deposition efficiency of  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm in tumor of mice

时间(Time)	滞留率 (Deposition efficiency) / %	时间(Time)	滞留率 (Deposition efficiency) / %	时间(Time)	滞留率 (Deposition efficiency) / %
5 min	99.5±0.4	3 h	93.1±1.8	1 d	83.4±5.4
10 min	99.7±0.5	6 h	92.4±5.9	2 d	80.1±7.6
30 min	95.4±2.6	12 h	85.3±9.2	3 d	83.2±9.7
60 min	94.2±3.4				

### 3 小 结

(1) 合成了 DTPA-PNIPAAm, 产物保持了 PNIPAAm 的热敏性: 相变起始温度为 29.6 °C, 终止温度为 33.3 °C;

(2) 获得了室温下  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 的最佳标记条件: pH=7~9, 配体质量为 20~25 mg, 反应时间大于 20 min;

(3) 皮下瘤内注射后,  $^{153}\text{Sm}$ -DTPA-PNIPAAm 主要滞留在注入点肿瘤组织内, 3 d 时滞留率为 (83.2±9.7)%。

### 参考文献:

- [1] Lu Bin, Xiong Su-bin, Yang Hong, et al. Solid Lipid Nanoparticles of Mitoxantrone for Local Injection Against Breast Cancer and Its Lymph Node Metastases [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 28(1-2): 86-95.
- [2] Hruby M, Kucka J, Lebeda O, et al. New Bioerodible Thermoresponsive Polymers for Possible Radiotherapeutic Applications [J]. *J Contr Rel*, 2007, 119(1): 25-33.
- [3] 于延豹, 汪勇先, 于俊峰, 等. 放射性关节滑膜切除术应用研究进展 [J]. *核技术*, 2004, 27(8): 598-603.
- [4] 尹其华.  $^{166}\text{Ho}^-$ 、 $^{153}\text{Sm}$ -o 聚氨基葡萄糖: 理想的内照射治疗药物 [J]. *国外医学, 放射医学核医学分册*, 2003, 27(6): 245-247.
- [5] Hruby M, Subr V, Kucka J, et al. Thermoresponsive Polymers as Promising New Materials for Local Radiotherapy [J]. *Appl Radiat Isot*, 2005, 63(4):

423-431.

- [6] Bonferoni M C, Rossi S, Ferrari F, et al. Development of Oral Controlled-Release Tablet Formulations Based on Diltiazem-Carrageenan Complex [J]. *Pharm Develop Technol*, 2004, 9(2): 155-162.
- [7] Nafee N A, Ismail F A, Boraie N A, et al. Mucoadhesive Delivery Systems. II. Formulation and *in Vitro/in Vivo* Evaluation of Buccal Mucoadhesive Tablets Containing Water-Soluble Drugs [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, 30(9): 995-1 004.
- [8] Ulbrich K, Subr V. Polymeric Anticancer Drugs With pH-Controlled Activation [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2004, 56(7): 1 023-1 050.
- [9] 金小海, 刘跃民, 杜进, 等. 用于放射性滑膜切除的  $^{153}\text{Sm}$ -citrate-HA 的制备 [J]. *同位素*, 1994, 7(2): 92-97.
- [10] 罗毅, 卓仁禧, 范昌烈. Gd-DTPA 氨基酸、短肽衍生物的合成及其磁共振成像造影性能的研究 [J]. *高等学校化学学报*, 1995, 16(9): 1 476-1 479.
- [11] 蒋树斌, 王和义, 钟志京, 等. DTPA-PNIPAAm 的合成及热敏性研究 [J]. *化学研究*, 2007, 18(3): 5-9.
- [12] 周礼, 鲁智勇, 张熙, 等. N-异丙基丙烯酰胺共聚物的温敏性 [J]. *高分子材料科学与工程*, 2006, 22(2): 165-168.
- [13] Michel R B, Andrews P M, Rosario A V, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -Antibody Conjugates for Single-Cell Kill of B-Lymphoma Cells *in Vitro* and for Therapy of Micrometastases *in Vivo* [J]. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(3): 269-278.
- [14] 李昕, 韩建奎, 侯桂华.  $^{153}\text{Sm}$ -树脂微球在荷人肝癌小鼠体内分布的研究 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2003, 41(1): 19-21.