

文章编号: 0253-9950(2006)03-0157-06

$A\beta$ 显像剂 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 的合成及生物分布

王武尚^{1,2}, 陈祥纪¹, 刘伯里¹

1. 北京师范大学 化学系, 北京 100875;
2. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

摘要: 制备了新的 $A\beta$ 斑块显像剂 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -酰胺基氨基二硫醇(MAMA)-4'-氨基-4'-二甲氨基联苯(DMABP), 并研究了其在正常小鼠体内的生物分布。实验结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 具有较高的初始脑摄取, 较快的正常脑组织清除, 尾静脉注射后 2 min 的脑摄取达 0.88%/g, 2 min 与 60 min 的脑摄取率比值为 2.8。

关键词: 阿尔茨海默病; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; β -淀粉样蛋白; 斑块

中图分类号: O614.712 文献标识码: A

Synthesis and Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP as β -Amyloid Imaging Agent

WANG Wu-shang^{1,2}, CHEN Xiang-ji¹, LIU Bo-li¹

1. Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;
2. Northwest Institute of Nuclear Technology, Xi'an 710024, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease of the brain. Radioactive imaging agents for β -amyloid plaques in the brain will be useful in early noninvasive diagnosis and monitoring the progression of the disease. A new imaging agent for β -amyloid plaques, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP was prepared, and its biodistribution in normal mice was studied. The results indicate that $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP has fairly high initial brain uptake and fast brain clearance in normal mice. Brain uptake is 0.88%/g at 2 min post i. v. injection. Brain uptake ratio (2 min/60 min) is 2.8.

Key words: Alzheimer's disease; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; β -amyloid; plaque

随着人口老龄化的发展, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 严重危害着老年人的身心健康, 给家庭、社会带来巨大的经济和人力负担, 因此, 关于 AD 的研究日益受到各国政府和国内外学者的高度重视。

在 AD 诊断方面, 根据早期症状来诊断 AD 是非常困难而且不准确的^[1]。AD 脑中 $A\beta$ 斑块显像作为一种无创性诊断 AD, 疗效评估和预后判断具有广阔的应用前景。 $A\beta$ 显像剂必须用短寿命放射性核素标记。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ($T_{1/2}=6\text{ h}$, 140 keV)

收稿日期: 2006-03-21; 修订日期: 2006-04-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20471011)

作者简介: 王武尚 (1965—), 男, 陕西富平人, 副研究员, 博士, 放射性药物专业。

和 ^{123}I ($T_{1/2}=13\text{ h}$, 159 keV)常用于单光子发射计算机断层(single photon emission computed tomography, SPECT),而 ^{11}C ($T_{1/2}=20\text{ min}$, 511 keV)和 ^{18}F ($T_{1/2}=110\text{ min}$, 511 keV)则用于正电子发射断层(positron emission tomography, PET)。文献[2]对 AD 脑 $\text{A}\beta$ 显像剂的研究进展进行了详细综述。

在 $\text{A}\beta$ 放射性显像剂研究方面, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 药物也是关注的焦点和难点。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -TRODAT-1 是多巴胺转运蛋白显像剂^[3-4],是第一个以简单扩散机理穿过血脑屏障(BBB)到达中枢神经系统靶点的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 显像剂,也是目前唯一临床使用成功的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 脑受体显像剂。基于成功的经验,人们致力于开发 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的 $\text{A}\beta$ 斑块显像剂。1996 年, Hogyu Han 等^[5]制备了两个锝配合物: $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CNtBu})_4(\text{BPCR})]^+$ 和 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CNtBu})_4(\text{BPCG})]^+$,与 $\text{A}\beta_{1-40}$ 结合物的解离常数(K_d)分别为 $(0.63\pm0.06)\mu\text{mol/L}$ 和 $(0.16\pm0.05)\mu\text{mol/L}$ 。但这两个配合物不是零价的,很难穿透 BBB,不适合作脑放射性药物。1999 年,Dezutter 等^[6-7]合成了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-CG,小鼠 2 min 的脑摄取仅为 $(0.2\pm0.1)\%$ 。2002 年, Vanderghin-ste 等^[8]以二氨基二硫醇(N_2S_2 , BAT)作为双功能连接剂,制备了 2 个 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记物 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -5-BAT-BTA, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -2'-BAT-BTA,小鼠 2 min 的脑摄取分别为 $0.62\%/g$, $0.25\%/g$, 60 min 的脑摄取分别为 $0.27\%/g$, $0.04\%/g$ 。2005 年, Zhuang 等^[9]成功制备了 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}]19(\text{PC}=170)$ 和 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}]23\text{A}(\text{PC}=380)$ 。 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}]19$ 正常小鼠 2 min 的脑摄取仅为 $(0.29\pm0.04)\%$, 2 h 的脑摄取为 $(0.13\pm0.01)\%$, $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}]23\text{A}$ 正常小鼠 2 min 的脑摄取为 $(1.18\pm0.20)\%$, 2 h 的脑摄取为 $(0.30\pm0.02)\%$ 。

从目前的研究结果来看,脑摄取低是影响 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 脑受体显像剂发展的一大障碍。而二氨基二硫醇(N_2S_2)和酰胺基氨基二硫醇(MAMA)配体能与 $[\text{TcO}]^{3+}$ 形成中性、脂溶性的配合物,有利于穿透 BBB。本文以具有较好亲 $\text{A}\beta$ 斑块性能的 4-氨基-4'-二甲氨基联苯为先导化合物,以 MAMA 为螯合基团,通过 3 个碳链的烷基连接,拟合成新的小分子配体 MAMA-DMABP,并在 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记后进行标记物在小鼠体内的生物分布研究。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

半胱胺盐酸盐,三苯基甲醇,1,3-二溴丙烷, N,N -二异丙基乙胺,三乙基硅烷,纯度大于 98%,美国 Acros Organics 公司;4-硝基-4'-二甲氨基联苯,纯度大于 98%,日本 TCI 公司;三氟乙酸, C P, 中国医药(集团)上海化学试剂公司;柱层析硅胶,青岛海洋化工集团公司;聚酰胺薄膜,浙江黄岩生化材料厂; $\text{Na}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$,中国原子能科学研究院;ICR 雌性小鼠,18~20 g,4 周龄,北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证书 SCXK 京 2002-001;其它试剂均为国产分析纯。

Necolet-170SX 傅立叶红外仪,美国 Necolet 公司;Avance 500MHz 核磁共振仪,美国 Bruker 公司;TrisGC2000 型质谱仪,美国 Finnigan 公司;Perkin-Elmer 240-C 型元素分析仪,美国 PE 公司;FH-408 自动定标器, FT-603 阱型闪烁探头,北京核仪器厂;XT4 显微熔点测定仪,北京泰克仪器有限公司,温度未校正。

1.2 配体合成

根据文献[10]的方法改进合成了化合物 MAMA-DMABP,合成路线示于图 1。

1.2.1 化合物 2 的合成 在 250 mL 反应瓶中加入半胱胺盐酸盐 11.36 g(0.1 mol)、三氟乙酸 116 mL(1.5 mol),磁子搅拌,待完全溶解后,室温下分批加入三苯甲醇 26 g(0.1 mol),继续搅拌反应 1 h,旋蒸尽量除去反应混合物中三氟乙酸,得到深橙色油状物。用 100 mL 乙酸乙酯稀释,用 50 mL 3 mol/L NaOH 水溶液洗涤 3 次, 50 mL 水洗涤 2 次,再依次用 50 mL 饱和 NaHCO_3 水溶液、50 mL 盐水洗涤。水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取,合并有机相并用无水 MgSO_4 干燥。将过滤后的滤液放入冰箱中,有无色晶体析出,产物即为化合物 2,熔点 $90\sim92\text{ }^\circ\text{C}$,产率 66%。

1.2.2 化合物 3 的合成 在 50 mL 反应瓶中加入溴乙酰胺 1.1 mL(12.25 mmol)、无水 CH_2Cl_2 6 mL,溶液在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌,并向该溶液中滴加化合物 2(4.0 g, 12.5 mmol)和 15 mL 三乙胺(1.75 mL, 12.5 mmol)的无水 CH_2Cl_2 的溶液,在 15 min 内滴加完毕。反应混合物升至室温继续搅拌 15 min,加入 50 mL 水,使该反应停止。有机相依次用 50 mL 1 mol/L 的 HCl、50 mL 水、

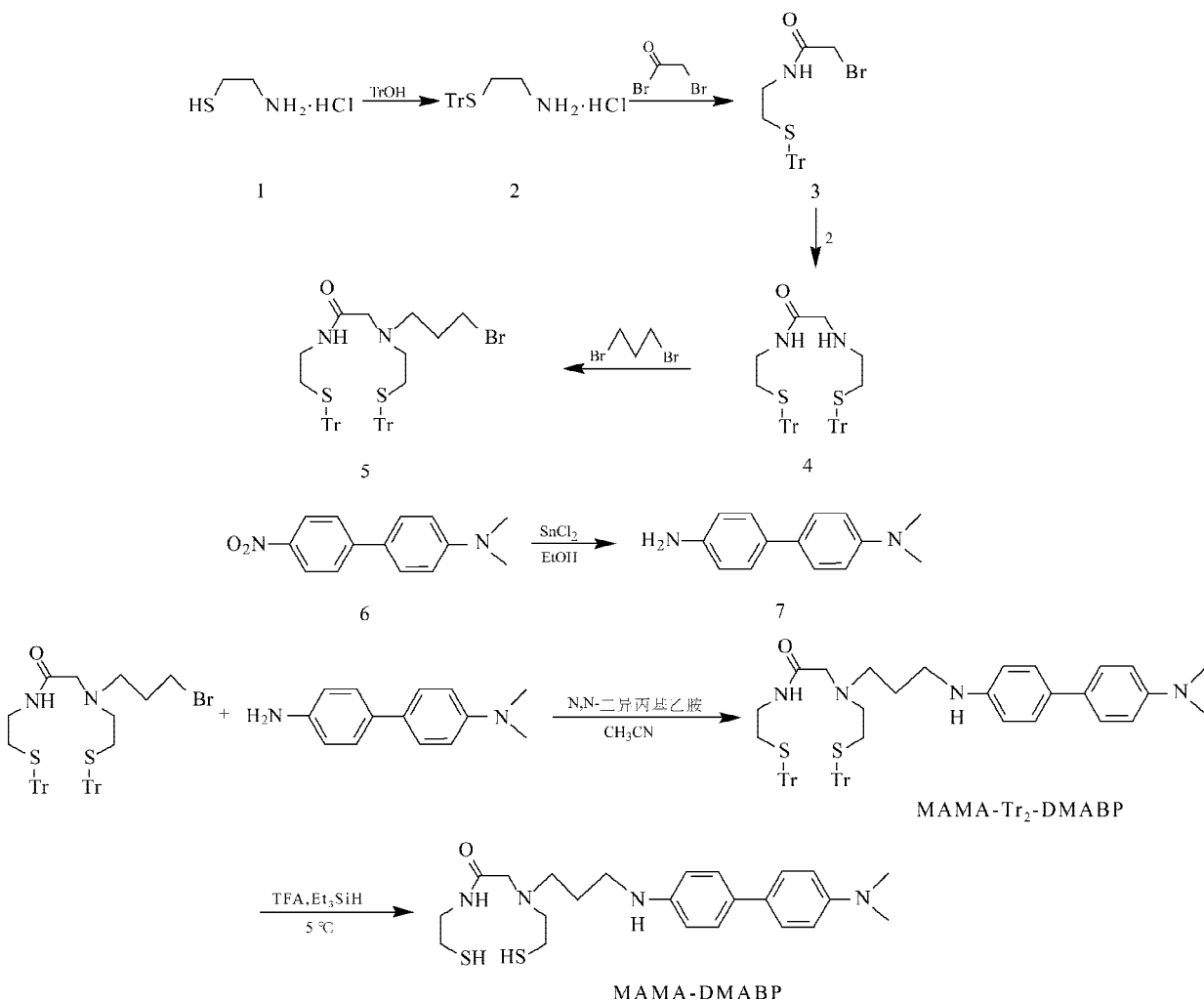


图 1 MAMA-DMABP 的合成

Fig. 1 Synthesis of MAMA-DMABP

50 mL 饱和 NaHCO_3 水溶液、50 mL 饱和盐水洗涤,再用无水 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩至大约 25 mL,加入正己烷后有白色晶体析出,即为化合物 3,熔点 $144\sim 145\text{ }^\circ\text{C}$,产率 87%。

1.2.3 化合物 4 的合成 将 4.27 g 化合物 3 (9.70 mmol) 和 2 mL 干燥的三乙胺 (14.3 mmol) 溶解于 30 mL 无水 CH_2Cl_2 溶液中配置成混合溶液。将其加入 15 mL 化合物 2 (3.1 g, 9.7 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 溶液中,室温下搅拌反应 48 h,向反应物中加入 50 mL 水使反应停止。有机相用 50 mL 饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤 2 次,再用 50 mL 水和 50 mL 盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥。过滤除去干燥剂,滤液浓缩后,经硅胶柱层析(乙酸乙酯)分离、浓缩,得白色泡沫状化合物 4,产率 60%。

1.2.4 化合物 5 的合成 在 50 mL 反应瓶中加入 1,3-二溴丙烷 0.61 g (3.0 mmol), 10 mL 乙

腈,搅拌下滴加 0.68 g 化合物 4 (1 mmol)、 N,N -二异丙基乙胺 0.39 g (DIEA, 3.0 mmol) 的 5 mL 乙腈溶液,加热回流 48 h。旋蒸除去溶剂,经硅胶柱层析($V(\text{正己烷}):V(\text{乙酸乙酯})=60:40$)分离,浓缩得淡黄色油状物 5,产率 30%。

1.2.5 化合物 7 的合成 在 250 mL 反应瓶中加入 4-硝基-4'-二甲氨基联苯(化合物 6) 2.4 g (10.0 mmol)、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10.3 g (45.6 mmol) 和 100 mL 无水乙醇,加热回流 1.5 h。停止反应,旋蒸除去乙醇,残余物溶于 200 mL 乙酸乙酯中,分别用 100 mL 的 2 mol/L NaOH 和水各洗涤 3 次,无水 MgSO_4 干燥。过滤除去干燥剂,经硅胶柱层析($V(\text{正己烷}):V(\text{乙酸乙酯})=50:50$)分离,浓缩得淡黄色固体产物 7,熔点 $130\sim 132\text{ }^\circ\text{C}$,产率 56%。

1.2.6 MAMA- Tr_2 -DMABP 的合成 在 250

mL 反应瓶中加入 2.4 g (3.0 mmol) 化合物 5, 0.7 g (3.0 mmol) 化合物 7, 0.4 g (3.0 mmol) N, N-二异丙基乙胺和 150 mL 乙腈, 加热回流 48 h, 旋蒸除去乙腈, 残余物用 150 mL 二氯甲烷溶解, 依次用 100 mL 饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水各洗涤 2 次、1 次和 2 次, 用无水 MgSO_4 干燥。过滤除去干燥剂, 滤液浓缩后, 经硅胶柱层析 ($V(\text{正己烷}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 70 : 30$) 分离, 浓缩得棕色油状产物, 产率 36%。

MAMA- Tr_2 -DMABP 的谱学特征: ^1H NMR (500 MHz, 丙酮- d_6 , δ): 7.6 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}$), 6.581 79~7.435 27 (m, 38H, Ar)。MS (MALDI-TOF, CCA) m/z : 以 $\text{C}_{61}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{OS}_2$ 计, 930.44 (M^+), 在质谱图中可以找到 930.7 (M^+)。元素分析 (以 $\text{C}_{61}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{OS}_2$ 计, $w/\%$): 计算值 C, 78.67; H, 6.71; N, 6.02; 实验值 C, 75.84; H, 6.56; N, 5.30。

1.2.7 MAMA-DMABP 的合成 将产物 MA-MA- Tr_2 -DMABP (10 mg) 在冰水浴中冷却到 5 $^\circ\text{C}$, 搅拌的同时滴加 1.0 mL 无水 CF_3COOH , 5 min 滴完, 恒温继续搅拌 5 min, 得亮黄色溶液。向反应物中滴加 Et_3SiH 至黄色消失, 再搅拌 5 min, 室温下旋去溶剂, 再用油泵抽干, 得终产物 MAMA-DMABP。用 90% 的乙醇水溶液配成 1.0 mg/mL 的配体溶液, 注入真空瓶中, 冰箱冷冻保存, 备用。

1.3 $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 的制备

称取葡庚糖酸盐 (GH) 25 mg, 用 0.5 mL 生理盐水使其完全溶解, 加入 0.1 mL $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶液 (1 mg/mL, 0.1 mol/L HCl), 调 pH 为 7~7.5。加入新淋洗的 $\text{Na}^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4$ 洗脱液 0.5 mL (约 3.7×10^8 Bq), 40 $^\circ\text{C}$ 水浴反应 10 min, 冷却至室温, 备用。

取配体 MAMA-DMABP 溶液 0.1 mL (1.0 mg/mL), 加入 0.2 mL 磷酸盐 (PBS) 缓冲溶液 (0.5 mol/L, pH=8.00), 再加入 0.2 mL 乙醇, 充分混合使其溶解澄清, 加入标记好的 $^{99}\text{Tc}^m$ -GH (0.2 mL, 约 7.4×10^7 Bq), 充分振荡后, 密封放入沸水浴中煮沸 30 min, 冷却后即完成标记。加入 0.1 mL 10% (V/V) 吐温-80 的乙醇溶液, 用含 20% 乙醇的生理盐水稀释至 7.4×10^6 Bq/mL, 用于小鼠体内生物分布研究。

1.4 $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 小鼠体内分布实验

取体重 18~20 g ICR 小鼠 12 只分为 4 组,

尾静脉注射 0.1 mL (约 7.4×10^5 Bq) $^{99}\text{Tc}^m$ -MA-MA-DMABP 溶液, 分别在注射后 2, 15, 30, 60 min 时断颈处死, 解剖后取血液和感兴趣脏器, 称重, 测量放射性计数。分别计算各组织的摄取率 (%), 各组织的放射性活度与总注射活度的百分比) 及每克组织的摄取率 (%/g, 每克组织的放射性活度与总注射活度的百分比)。

2 结果和讨论

2.1 配体的合成

配体含有两个巯基, 在合成过程中对其进行基团保护。标记前, 需对被保护的巯基进行脱保护。在强酸性介质中, 保护基三苯甲基可形成稳定的碳正离子, 可与硫原子分离, 由于体系中加入的三乙基硅烷提供了足够的氢离子, 使三苯甲基快速转换为三苯甲烷, 从而达到脱保护的目的。配体脱保护后为了防止巯基氧化, 必须放入冰箱保存或直接进行标记。

2.2 $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 标记率的测定

$^{99}\text{Tc}^m$ -GH 鉴定采用聚酰胺薄膜作支持体, 分别用生理盐水和丙酮作展开剂, 上行展开。生理盐水体系中, $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$, $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $^{99}\text{Tc}^m$ -GH 的 R_f 值分别为 0.1, 0.1, 0.9~1.0; 丙酮体系中, $^{99}\text{Tc}^m$ -GH 的 R_f 值为 0.0~0.1, $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 的 R_f 值为 0.8~0.9。 $^{99}\text{Tc}^m$ -GH 的标记率为 99.8%。 $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 的鉴定采用聚酰胺薄膜作支持体, 分别用生理盐水和氯仿-甲醇 (体积比=19:1) 作展开剂。在生理盐水体系中, $^{99}\text{Tc}^m$ -GH, $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 的 R_f 值分别为 1.0, 0.1; 在氯仿-甲醇体系中, $^{99}\text{Tc}^m$ -GH, $^{99}\text{Tc}^m$ -MA-MA-DMABP 的 R_f 值分别为 0.1, 1.0。 $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 的标记率为 95.0%。

利用薄层层析法测定 $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 放射化学纯度。结果显示, 在生理盐水/聚酰胺薄膜体系中, $^{99}\text{Tc}^m$ -GH 的放射化学纯度大于 99.8% ($R_f=0.9 \sim 1.0$), 而加入配体 MAMA-DMABP 在沸水浴中与 $^{99}\text{Tc}^m$ -GH 进行交换后, 在同样的薄层层析体系中, 放射性标记配合物 $^{99}\text{Tc}^m$ -MA-MA-DMABP 的放化纯度大于 95.0%。说明配体与 $^{99}\text{Tc}^m$ -GH 已进行了很好的交换。

2.3 $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 的生物分布

$^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-DMABP 在正常小鼠体内的生物分布结果列入表 1。

由表 1 数据可以看出, $^{99}\text{Tc}^m$ -MAMA-

DMABP 在正常小鼠中脑摄取较高,静脉注射后 2 min 的脑摄取为 0.39%。如果将分子结构中酰胺的羰基还原为亚甲基,脑摄取可能会有所提高^[11]。Zhuang 等^[9]将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]19 分子的羰基还原为亚甲基得到 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]23A,正常小鼠 2 min 的脑摄取由 0.29% 提高到 1.18%。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]19, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]23A 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 的分子结构图示于图 2。由图 2 可看出, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]19, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]23A 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 是 3 个类似的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记物。三者不同时相的脑摄取数据

示于图 3。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]19 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 分子结构中均含有酰胺基团, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 的初始脑摄取和正常脑组织清除较优于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]19, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]23A 是不含羰基的配合物,初始脑摄取和正常脑组织清除均有很大改善。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]23A 能明显标记显示转基因 PSAPP 老鼠脑组织中的 $A\beta$ 斑块^[3]。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]23A 均是二甲氨基联苯的衍生物,估计 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 对 $A\beta$ 斑块也有较好的亲和性,但具体亲和性数据有待进一步测定。

表 1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 在小鼠体内的生物分布
Table 1 Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP in normal mice

脏器(Organ)	摄取率(Uptake ratio)/(% · g ⁻¹)			
	2 min	15 min	30 min	60 min
脑(Brain)	0.88±0.32	0.80±0.46	0.79±0.12	0.31±0.04
血(Blood)	4.68±1.08	2.15±0.75	1.82±0.17	0.91±0.12
心(Heart)	9.95±3.05	3.59±1.36	3.12±0.68	1.36±0.32
肝(Liver)	10.84±2.85	14.16±4.70	14.18±0.44	11.73±1.13
肺(Lung)	52.47±19.48	68.05±16.85	60.64±4.39	64.13±3.22
肾(Kidney)	8.72±1.90	6.46±2.67	5.79±0.85	2.93±0.42
脾(Spleen)	4.51±2.32	8.96±4.90	14.31±3.60	7.50±0.88

脏器(Organ)	摄取率(Uptake ratio)/ %			
	2 min	15 min	30 min	60 min
脑(Brain)	0.39±0.15	0.33±0.18	0.33±0.04	0.11±0.01
心(Heart)	0.79±0.25	0.30±0.13	0.25±0.06	0.11±0.02
肝(Liver)	9.55±2.04	10.69±1.38	12.65±0.60	9.62±0.76
肺(Lung)	10.25±0.17	11.04±1.47	13.19±0.79	8.98±1.10
肾(Kidney)	2.19±0.55	1.47±0.40	1.37±0.25	0.68±0.11
脾(Spleen)	0.42±0.26	0.71±0.35	1.43±0.38	0.61±0.04

注(Note): $n=3$

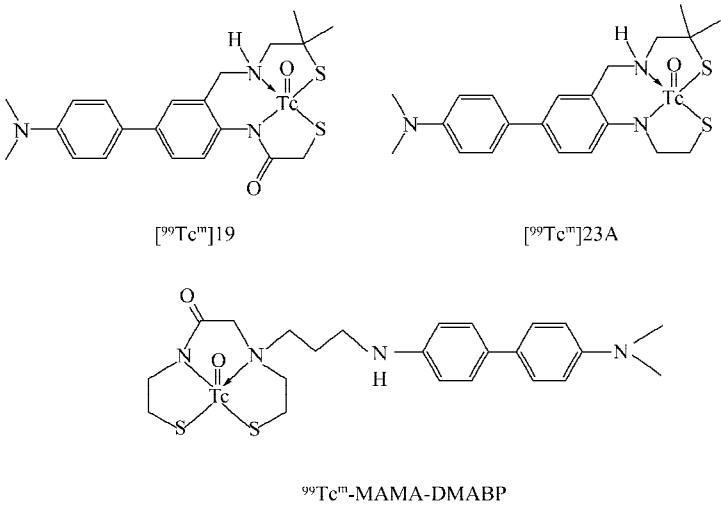


图 2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]19, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]23A 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP 的分子结构
Fig. 2 Molecular structure of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]19, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$]23A and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAMA-DMABP

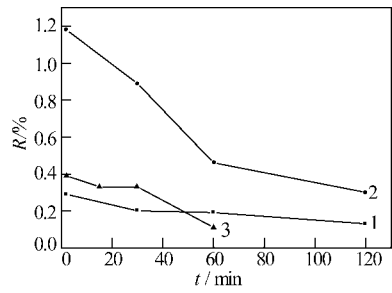


图 3 [^{99m}Tc^m]19,[^{99m}Tc^m]23A

和^{99m}Tc^m-MAMA-DMABP 的脑摄取比较

Fig. 3 Brain uptake ratio comparison of [^{99m}Tc^m]19, [^{99m}Tc^m]23A and ^{99m}Tc^m-MAMA-DMABP
1——[^{99m}Tc^m]19, 2——[^{99m}Tc^m]23A,
3——^{99m}Tc^m-MAMA-DMABP

3 结 论

^{99m}Tc^m-MAMA-DMABP 在正常小鼠体内具有较高的初始脑摄取,较快的正常脑组织清除,静脉注射后 2 min 的脑摄取达 0.88%/g,2 min 与 60 min 的脑摄取比值为 2.8,值得进一步深入研究。

参考文献:

[1] Boss M A. Diagnostic Approaches to Alzheimer's Disease[J]. Biochem Biophys Acta, 2000, 1502 (1):188-200.

[2] 王武尚, 张锦明, 刘伯里. AD 脑 Aβ 放射性显像剂研究进展[J]. 同位素, 2004, 17(17): 232-239.

[3] Kung H F, Kim H J, Kung M P, et al. Imaging of Dopamine Transporters in Humans With Technetium-99mTRODAT-1[J]. Eur J Nucl Med, 1996, 23: 1527-1530.

[4] Mozley P D, Schneider J S, Acton P D, et al. Binding

of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to Dopamine Transporters in Patients With Parkinson's Disease and in Healthy Volunteers[J]. J Nucl Med, 2000, 41: 584-589.

[5] Hogyu Han, Cheon-Gyu Cho, Lansbury P T Jr. Technetium Complexes for the Quantitation of Brain Amyloid[J]. J Am Chem Soc, 1996, 118: 4506-4507.

[6] Dezutter N A, De Groot T J, Busson R, et al. Preparation of ^{99m}Tc-N₂S₂ Conjugates of Chrysamine G, Potential Probes for the Beta-Amyloid Protein of Alzheimer's Disease[J]. J Labelled Cpd Radiopharm, 1999, 42:309-324.

[7] Dezutter N A, Dom R J, De Groot T J, et al. ^{99m}Tc-MAMA-Chrysamine G, a Probe for Beta-Amyloid Protein of Alzheimer's Disease[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(5):1392-1399.

[8] Vanderghinste D, Van Eeckhoudt M, Cleynhens J, et al. Synthesis and Preliminary Evaluation of ^{99m}Tc-BAT-Thioflavine T Derivatives for *in vivo* Visualization of Amyloid-β[C]// Nicolini M. Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine. Italy: U Mazzi Eds, 2002: 463-465.

[9] Zhuang Zhi-ping, Kung Mei-ping, Hou Catherine, et al. Biphenyls Labeled With Technetium-99m for Imaging β-Amyloid Plaques in the Brain[J]. Nucl Med Biol, 2005, 32: 171-184.

[10] 吴战宏, 李至敏, 王学斌. ^{99m}Tc-MAMA-HA 与 ^{99m}TcN-MAMA-HA 的制备及生物性能的比较[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2002, 38(6): 776-781.

[11] Oya S, Plössl K, Kung M P, et al. Small and Neutral TcO(V) BAT, Bisaminoethanethiol (N₂S₂) Complexes for Developing New Brain Imaging Agents[J]. Nucl Med Biol, 1998, 25: 135-140.