

文章编号: 0253-9950(2000)04-0220-05

## $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 标记条件的研究 及其在小鼠体内的生物分布

李晴暖<sup>1</sup>, 张晓东<sup>1</sup>, 张勇平<sup>1</sup>, 李宇国<sup>1</sup>, 盛 荣<sup>2</sup>, 李文新<sup>1</sup>

(1. 中国科学院 上海原子核研究所 放射性药物研究中心, 上海 201800;

2. 浙江大学 湖滨校区药理学系, 浙江 杭州 310031)

**摘要:** 用加速器生产的  $^{67}\text{Ga}$  制备了  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP (乙二胺四甲撑膦酸), 研究了配位体用量、反应时间、反应温度和 pH 对标记率的影响, 测定了标记物的体外稳定性及其在小鼠体内的生物分布。结果表明, 标记率可达 97 % 以上;  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 有较高的骨吸收和 T/NT 值, 并在 72 h 内保持很高的水平。

**关 键 词:**  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP; 标记; 生物分布

**中图分类号:** O615.4; Q503 **文献标识码:** A

$\beta$  发射体  $^{32}\text{P}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$  和  $^{131}\text{I}$  已广泛应用于各种肿瘤治疗的临床研究。但  $\beta$  射线能量大, 射程长, 用作骨疼痛治疗时, 由于正常红骨髓所受的剂量大, 常产生骨髓压抑, 危及病人的正常造血系统<sup>[1]</sup>。若使用发射低能带电粒子的核素  $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$  (发射 152 keV 的低能量内转换电子), 就能改变这一状况。迄今为止, 在可评价的  $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -DTPA 的 40 例临床试验中, 骨疼痛缓解的响应率达到 75 %, 没有关于骨髓抑制的报道<sup>[2,3]</sup>。这说明发射低能带电粒子的核素用于治疗的方法是可行的, 但是  $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$  反应截面很低, 生产费用很高<sup>[2]</sup>, 难以广泛应用于临床, 这就需要寻找既便宜又不会产生骨髓压抑的核素。

$^{67}\text{Ga}$  半衰期为 78.3 h。通过电子俘获衰变, 发射适用于显像的  $\gamma$  射线 (93.3 keV (38 %), 184.6 keV (24 %), 300 keV (16 %))。由于 93.3 keV 能级跃迁有较大的内转换发射系数, 同时伴随发射能量约 90 keV 的内转换电子, 在随后退激发的次级过程中又发射能量更低的俄歇电子<sup>[4]</sup>,  $^{67}\text{Ga}$ -枸橼酸镓已在临床上用作肿瘤和炎症显像。基于  $^{67}\text{GaCl}_3$  与  $^{153}\text{SmCl}_3$  的化学形式类似,  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP (乙二胺四甲撑膦酸) 和  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 也应有类似的性质。本文合成  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP, 并测定它在小鼠内的生物分布, 以探讨  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 作为骨疼痛治疗剂的可能性。

收稿日期: 2000-03-29; 修订日期: 2000-06-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (29761033); 国家攀登计划 (B) 资助项目 (8545)

作者简介: 李晴暖 (1973 - ), 女, 浙江余姚人, 博士研究生, 放射性药物专业

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

1.1.1 主要仪器 NaI(Tl) 阱型探测器和 ZD-1 智能定标器, 上海原子核研究所生产。

1.1.2 主要试剂  $^{67}\text{GaCl}_3$  由上海科兴公司提供; EDTMP 根据文献[5]合成, 熔点为  $204 \sim 206$  ; 吡啶、乙醇、亚磷酸、己二胺、甲醛均为国产分析纯试剂。

昆明种小白鼠(18 ~ 20 g), 购自上海医科大学动物房。

### 1.3 实验方法

1.3.1  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 的合成 在 1.5 mL 反应器中, 加入一定量的 EDTMP 和约 59.2 MBq 的  $^{67}\text{GaCl}_3$ , 调 pH 至 8, 沸水浴反应 20 min。反应完毕, 调 pH 至 6, 稀释备用。

1.3.2  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 放化纯度测定 按文献[6]的方法, 选用新华一号纸作为固定相,  $V(\text{吡啶}) : V(\text{乙醇}) : V(\text{水}) = 1 : 2 : 4$  (pH = 8) 的混合液作为展开剂,  $^{67}\text{Ga}^{3+}$  和  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 的  $R_f$  值分别为  $0 \sim 0.25$ 、 $0.75 \sim 0.95$ , 由此计算放化纯度。

1.3.3  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 的稳定性 将制备好的  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP (标记率大于 97 %) 调 pH 至 6 左右, 在室温(20 ) 放置。采用上述的放射性纸层析法测定放化纯度的变化。

1.3.4  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 在小鼠体内的生物分布 取体重为 18 ~ 20 g 的雌性昆明种小白鼠 28 只, 每只尾静脉注射 1.48 MBq  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP。每一时相为 4 只, 在注射后 0.5、1、3、6、24、48、72 h 处死。取其血、心、肺、肝、脾、肾、肌肉、肠等组织, 称重并测量其放射性计数率, 计算每克脏器摄取的放射性活度占注射量的百分比( %/ g)。

## 2 结果和讨论

### 2.1 标记条件的研究

2.1.1 反应时间与标记率的关系 反应体系中, EDTMP 的质量浓度为 5 mg/mL, pH = 8, 在沸水浴中反应。实验结果表明, 反应 5 min 标记率即可达 90 % 以上, 反应进行 60 min 时, 标记率仍恒定在 90 % 以上。

2.1.2 反应温度与标记率的关系 EDTMP 质量浓度为 10 mg/mL, pH = 8, 反应 20 min。实验结果表明, 反应温度对标记率的影响不大, 在室温下反应标记率即可达 94 % 以上, 在沸水中的标记率达 97 % 以上。而  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 在 40 和室温下反应时, 标记率分别只有 62 % 和 28 %<sup>[7]</sup>。

2.1.3 溶液酸度与标记率的关系 EDTMP 质量浓度为 5 mg/mL, 在沸水浴中反应 20 min, pH 值对标记率的影响示于图 1。由图 1 可以看出, pH 值在 2 ~ 12 之间标记率变化很小, 而且无下降趋势, 均在 90 % 以上。

2.1.4 EDTMP 浓度与标记率的关系 反应在 pH = 8, 沸水浴中进行 20 min, EDTMP 浓度变化对标记率的影响示于图 2。从图 2 可以看出, EDTMP 质量浓度大于 5 mg/mL 时, 标记率可达 93 % 以上。

### 2.2 体外稳定性

$^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 在体外放置 72 h, 在放置时间内,  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 的放化纯度几乎保持不变, 始终大于 95 %。

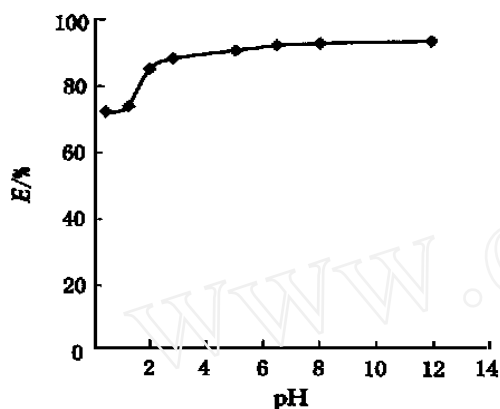


图 1 pH 值对标记率的影响

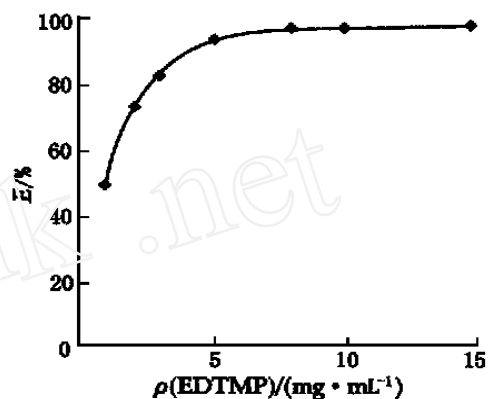
Fig. 1 Effect of pH on the labeling efficiency of  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP

图 2 EDTMP 浓度对标记率的影响

Fig. 2 Effect of concentration of EDTMP on the labeling efficiency of  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP

### 2.3 $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 在小鼠体内的生物分布

$^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 在小鼠体内各组织中的摄取率列入表 1, 骨与各组织的摄取放射性之比值 (T/N T) 列入表 2。从表 1、2 可以看出, 在 0.5 ~ 72 h 内, 骨摄取率基本保持不变, 在 48 h 达到最高值 16.82 %/g; T/N T 比值随时间不断增加; 血液清除不快, 但 24 h 后基本接近本底。 $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 的骨摄取率高于  $^{188}\text{Re}$ -HEDP, 血液清除较慢<sup>[8]</sup>, 说明可作为潜在骨治疗剂。 $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 的摄取率和血清清除比  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 低<sup>[9]</sup>, 反应了  $^{67}\text{Ga}^{3+}$  和  $^{153}\text{Sm}^{3+}$  在化学和生物性质方面的差别, 这可能是因为  $^{67}\text{Ga}^{3+}$  与血液中的运铁蛋白有较高的结合力。

表 1  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 在小鼠体内的生物分布Table 1 Biodistribution of  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP in rats

%/g

| 组织<br>(tissues) | t/ h         |              |              |              |              |              |              |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                 | 0.5          | 1            | 3            | 6            | 24           | 48           | 72           |
| 血液 (blood)      | 1.43 ± 0.18  | 0.82 ± 0.11  | 0.62 ± 0.19  | 0.38 ± 0.21  | 0.08 ± 0.01  | 0.05 ± 0.00  | 0.03 ± 0.00  |
| 心脏 (heart)      | 0.62 ± 0.15  | 0.27 ± 0.05  | 0.24 ± 0.11  | 0.24 ± 0.03  | 0.10 ± 0.01  | 0.09 ± 0.06  | 0.08 ± 0.03  |
| 肺 (lung)        | 0.94 ± 0.14  | 0.56 ± 0.16  | 0.45 ± 0.22  | 0.34 ± 0.31  | 0.14 ± 0.03  | 0.08 ± 0.02  | 0.10 ± 0.03  |
| 肝 (liver)       | 1.51 ± 0.21  | 1.22 ± 0.11  | 1.08 ± 0.10  | 1.04 ± 0.10  | 0.49 ± 0.08  | 0.53 ± 0.02  | 0.27 ± 0.13  |
| 脾 (spleen)      | 0.54 ± 0.03  | 0.41 ± 0.07  | 0.38 ± 0.07  | 0.28 ± 0.04  | 0.15 ± 0.06  | 0.14 ± 0.03  | 0.13 ± 0.04  |
| 肾 (kidney)      | 2.39 ± 0.28  | 1.93 ± 0.17  | 1.51 ± 0.30  | 1.61 ± 0.09  | 0.92 ± 0.12  | 0.64 ± 0.06  | 0.40 ± 0.04  |
| 肌肉 (muscle)     | 0.38 ± 0.18  | 0.40 ± 0.12  | 0.16 ± 0.03  | 0.14 ± 0.02  | 0.08 ± 0.02  | 0.05 ± 0.02  | 0.07 ± 0.01  |
| 骨 (bone)        | 13.25 ± 0.67 | 13.70 ± 1.77 | 12.57 ± 0.83 | 13.50 ± 2.18 | 15.78 ± 1.04 | 16.82 ± 1.77 | 14.78 ± 1.64 |
| 肠 (intestines)  | 1.24 ± 0.24  | 0.69 ± 0.10  | 0.57 ± 0.12  | 0.42 ± 0.03  | 0.15 ± 0.02  | 0.12 ± 0.02  | 0.10 ± 0.01  |

注 (note):  $n = 5$

表 2  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 在小鼠体内骨与其它组织摄取比值 (T/NT)Table 2 Ratio of  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP uptake of bone to tissues in rats

| 骨/ 组织<br>(bone/ tissues) | t/ h |      |      |      |       |       |       |
|--------------------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
|                          | 0.5  | 1    | 3    | 6    | 24    | 48    | 72    |
| 骨/ 血液 (bone/ blood)      | 9.3  | 16.7 | 20.3 | 35.3 | 202.4 | 373.7 | 591.1 |
| 骨/ 心脏 (bone/ heart)      | 21.5 | 50.0 | 53.0 | 57.0 | 161.1 | 191.1 | 184.7 |
| 骨/ 肺 (bone/ lung)        | 14.2 | 24.5 | 28.2 | 40.0 | 113.6 | 202.6 | 152.4 |
| 骨/ 肝 (bone/ liver)       | 8.8  | 11.3 | 11.5 | 13.0 | 32.6  | 31.8  | 54.5  |
| 骨/ 脾 (bone/ spleen)      | 24.5 | 33.8 | 33.4 | 47.9 | 103.2 | 117.6 | 115.6 |
| 骨/ 肾 (bone/ kidney)      | 5.6  | 7.1  | 8.3  | 8.4  | 17.2  | 26.2  | 37.1  |
| 骨/ 肌肉 (bone/ muscle)     | 20.5 | 34.2 | 79.1 | 91.8 | 187.9 | 373.9 | 205.3 |
| 骨/ 肠 (bone/ intestines)  | 10.7 | 19.9 | 22.2 | 32.3 | 105.9 | 146.2 | 154.0 |

注 (note):  $n = 5$ 

### 3 结 论

(1)  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 标记条件简单。当采用 10 mg/mL EDTMP, 在  $\text{pH} = 8$  时, 沸水浴中反应 20 min, 标记率可达 97 % 以上。

(2) 体外稳定性好。把  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 溶液调  $\text{pH}$  值至 6 左右, 在室温下放置 72 h, 放化纯度仍在 95 % 以上。

(3)  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 在小鼠体内有相当高的骨摄取率和 T/NT 比值, 且在 72 h 内维持较高的水平, 表明  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 有良好的骨疼痛治疗剂的药代动力学性质。

在离体细胞实验中, 已经观察到  $^{67}\text{Ga}$  对细胞有一定的杀伤能力, 详细结果将另文报道。鉴于  $^{67}\text{Ga}$  发射低能内转换电子和俄歇电子, 因而  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP 有可能成为一种毒副作用甚低的骨疼痛治疗剂。

### 参考文献:

- [1] 邓侯富. 放射性药物治疗恶性肿瘤现状[J]. 国外医学 放射医学核医学分册, 1992, 16(3): 121 ~ 125.
- [2] Knapp FF Jr, Mirzadeh S, Beets AL, et al. Reator Produced Radioisotopes From ORNL for Bone Pain Palliation[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 309 ~ 315.
- [3] Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, et al.  $\text{Tl}^{117\text{m}}(4+)$  DTPA for Palliation of Pain From Osseous Metastases: A Pilot Study [J]. J Nucl Med, 1995, 36: 725 ~ 729.
- [4] Attie MRP, Koskinas MF, Dias MS, et al. Absolute Disintegration Rate Measurements of  $\text{Ga-}^{67}$ [J]. Int J Appl Radiat Isot, 1998, 49(9 ~ 11): 1 175 ~ 1 177.
- [5] Simon Jaime. Polyamide Molding Material and Hollow-Molded Body Obtained Therefrom [P]. Eur. No. 0225049. 1985.
- [6] 范我, 强亦忠. 核药学[M]. 北京: 原子能出版社, 1995. 159.
- [7] 罗顺忠, 蒲满飞, 李玉谦, 等. 骨肿瘤治疗药物的研究 I.  $^{153}\text{Sm}$  及  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 的制备[J]. 核化学与放射化学, 1991, 13(4): 233 ~ 236.
- [8] 尹端沚, 郭子丽, 胡伟清, 等.  $^{188}\text{Re}$ -HEDP 的实验研究[J]. 中华核医学杂志, 1998, 18(3): 189.
- [9] 罗顺忠, 蒲满飞, 谯健, 等. 骨肿瘤治疗药物的研究.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 的生物性质评价[J]. 核化学与放射化学, 1994, 16(2): 96 ~ 101.

## PREPARATION OF $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP AND ITS BIODISTRIBUTION IN RATS

LI Qing-nuan<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-dong<sup>1</sup>, ZHANG Yong-ping<sup>1</sup>, LI Yir-guo<sup>1</sup>,  
SHENG Rong<sup>2</sup>, LI Wen-Xin<sup>1</sup>

(1. Shanghai Institute of Nuclear Research, the Chinese Academy of Sciences, P. O. Box 800-204, Shanghai 201800, China; 2. Department of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

**Abstract :** Dependence of the labeling yield of  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP on concentration of EDTMP, reaction time, reaction temperature and pH is studied. In the case of optimum conditions, the labeling yield is more than 97 %. The stability of  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP at pH  $\approx$  6 is examined. The biodistribution of  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP in rats is measured. The results show high skeletal uptake and T/NT value in 72 h.

**Key words :**  $^{67}\text{Ga}$ -EDTMP; labeling; biodistribution

### 第四届放射分析 第九届活化分析学术会议联合通知

第四届放射分析会议和第九届活化分析会议初步定于 2001 年 4 月 12 日 ~ 17 日在厦门举行。会议的主要内容为: (1) 活化分析; (2) 放射化学分析(裂变产物、核燃料、产额、示踪分析等); (3) 放射物理分析(加速器质谱、PIXE 和扫描质子微探针、同步辐射、中子散射和衍射、正电子湮没、穆斯堡尔效应、核径迹技术等); (4) 环境中放射性核素分析(ICP-MS、GC-MS、低水平放射性计数法等); (5) 放射分析质量控制; (6) 核分析与非核分析方法之比较; (7) 放射分析方法在生物、环境、地学和材料科学中的应用等。

欲参加会议者请与北京 2732 信箱中科院高能物理所戴依明联系, 邮政编码: 100080; 联系电话: (010) 62561604 或 (010) 62563339 转 4115; 传真: (010) 62573660; E-mail: Chaizf @lnat.ihep.ac.cn。

中国核物理学会活化分析专业委员会  
中国核学会核化学和放射化学学会放射分析专业委员会  
2000 年 9 月 18 日