

文章编号: 0253-9950(2005)01-0035-08

对-二羟基硼酰苯丙氨酸的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记及其生物分布

肖 艳¹, 屠 荆¹, 唐凌天², 唐秀欢¹, 王祥云²

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024;

2. 北京大学 化学与分子工程学院, 北京 100871

摘要: 对-二羟基硼酰苯丙氨酸(BPA) 由于具有在肿瘤处富集的性质而用于硼中子俘获治疗(BNCT)。按文献方法合成了 BPA, 并用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 对其标记, 生成一种新的钨包合型螯合物 BA TO (Boronic acid adducts of technetium dioxime) 配合物, 并进行了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物在小鼠体内的生物分布研究。实验结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 可以选择性富集在肿瘤处, 并且清除较慢, 在肿瘤中的放射性活度明显高于肌肉和心、肺、血液等组织。随着时间的延长, 肿瘤/正常组织的摄入比在不断增加。最大值出现在摄入后 4 h, 这时的 $R(\text{肿瘤}/\text{肌肉})$ 为 6.0, $R(\text{肿瘤}/\text{血液})$ 为 4.5, $R(\text{肿瘤}/\text{心})$ 为 6.0, $R(\text{肿瘤}/\text{肺})$ 为 3.0, $R(\text{肿瘤}/\text{肝})$ 为 0.41, $R(\text{肿瘤}/\text{肾})$ 为 0.134。通过分子轨道理论计算推测了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物可能的结构。

关键词: BNCT; BPA; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; BA TO; 黑色素瘤

中图分类号: O615.42 **文献标识码:** A

硼中子俘获治疗(BNCT)是一种新的放疗技术, 目前处于临床试验阶段。超热中子和含硼亲肿瘤药物是 BNCT 的两个主要物质。目前, 只有 BPA^[1] (对-二羟基硼酰苯丙氨酸) 和 BSH^[2] (巯基十二硼烷二钠盐) 两种药物用于 BNCT 的临床研究^[3]。其中, BPA 因具有较高的肿瘤选择性 ($R(\text{T}/\text{NT}) \approx 3.5$, $R(\text{T}/\text{B}) \approx 3.5$) 和很低的毒性而得到广泛研究。自从发现 BPA 可以在一些恶性肿瘤(例如脑神经胶质瘤、黑色素瘤等)内富集后, 许多研究人员开始研究 BPA 作为 BNCT 治疗中输送硼的载体的可能性, 并用于脑瘤的临床试验和初步的临床治疗, 取得了很好的效果^[4]。Ishiwata 等人用 ^{18}F 标记 BPA (4-Boron-2- ^{18}F fluoro-*L*-phenylalanine), 用于 PET 的无损检测^[5,6]。

Trecher 等^[7] 报道了 BA TO (Boronic acid adducts of technetium dioximes) 配合物的合成。由于 BA TO 具有合成简单、动力学和热力学稳定性高等特点而引起人们的兴趣。在 Trecher 之后, 化学家们合成并表征了大量的 BA TO 类配合物, 其中可作为心肌显像剂的 $\text{TcCl}(\text{CDO})$

($\text{CDOH})_2\text{BMe}[\text{SQ30217}]^{\text{[8]}}$ 和可作为脑显像用的 $\text{TcCl}(\text{DMG})(\text{DMGH})_2\text{B}(2\text{-MP})(\text{MP} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)[\text{SQ32097}]^{\text{[9]}}$, 在核医学领域具有重要的应用价值。

本文进行 BPA 的合成, 并且将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记到 BPA 上, 以得到具有一定亲肿瘤性质的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物, 并对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物在动物体内生物分布进行初步研究, 为将此配合物成为新型的肿瘤显像剂提供依据。

1 实验部分

1.1 试剂

2-乙酰胺基丙二酸二乙酯, AR, 美国 Fluka 公司产品, 使用前未作进一步纯化; 金属镁屑, AR, 江苏省激素研究所生产; 三氧化二硼, AR, 北京顺义卫新化工厂产品; 丁二酮肟, 西安化学试剂厂产品; 二乙三氨五乙酸(EDTA), 北京福星化工厂产品; 聚酰胺薄层板, 浙江台州市路桥四青生化材料厂产品; ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器由中国原子能科学研究院提供; 其余试剂均为北京化工厂的分析纯产品, 使用前未作进一步纯化。

收稿日期: 2004-05-09; 修订日期: 2004-08-24

作者简介: 肖 艳(1973-), 女, 陕西长安人, 硕士研究生, 助理研究员, 主要从事核药物化学方面的研究工作。

1.2 实验动物

黑色素瘤细胞 B16 和 C57BL 小鼠(体重 18 ~ 22 g, 黑色), 均由北京大学生物系提供。

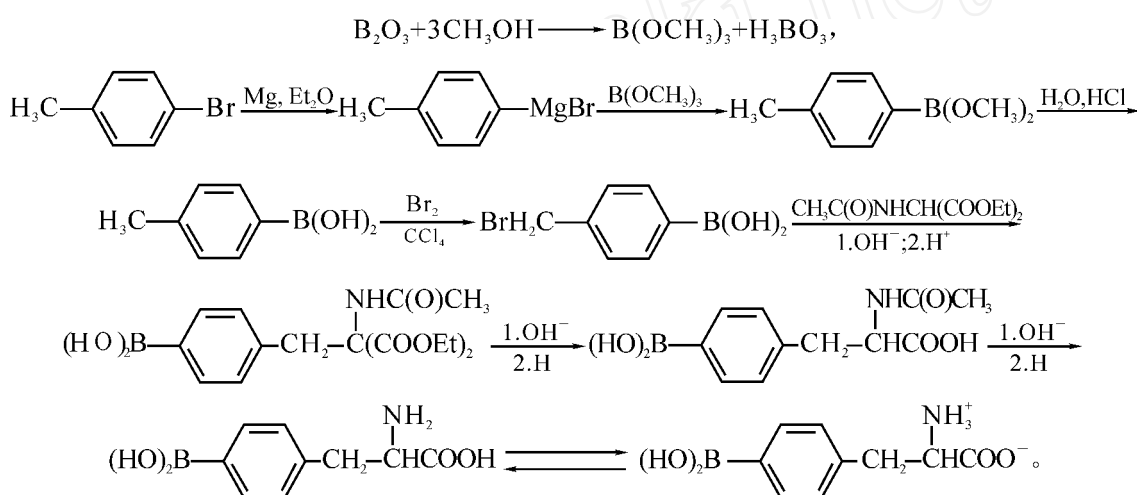
1.3 仪器

FTIR-8400 型红外光谱仪, 日本岛津生产, KBr 压片制样; ARX400 型核磁共振仪, 德国 Bruker 公司产品, 以重水为溶剂, TMS 作内标; CHN-Rapid 型元素分析仪, 德国 HERAEUS 公

司产品; XT-4 型双目显微熔点测定仪(已校正), 北京泰克仪器有限公司生产; FT611 G1 医用 阱型探头, FH-408 自动定标器, 北京核仪器厂产品; DYY-2 型稳压稳流电泳仪, 北京六一仪器厂生产。所有计算均采用 Gaussian 98 计算程序完成。

1.4 实验部分

1.4.1 BPA 的合成 按参考文献[1]确定合成路线:



1.4.2 $^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA 配合物的制备及性质测定 取丁二酮肟 1.5 mg (12.7 μmol), BPA 6.3 mg (30 μmol), 柠檬酸 10 mg, DTPA 0.5 mg, NaCl 20 mg 于青霉素小瓶中, 再加入 100 μL 1 mg/mL $\text{SnCl}_2 \cdot 0.05 \text{ mol/L}$ HCl 溶液和 1 mL 水, 加热煮沸使之完全溶解, 待冷却至室温后, 加入 0.1 ~ 0.2 mL 的 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 生理盐水淋洗液(加入量视放射源的活度而定), 置于恒温磁力搅拌器上加热 100 $^\circ\text{C}$, 反应 15 min, 标记反应完成。点样, 用生理盐水展开。

将标记物的水溶液在室温下放置不同时间, 测定标记率的变化。

取 0.1 mL 标记物于具塞离心管中, 加入正辛醇和水各 3 mL, 试管振荡 30 min, 使之达到平衡, 离心 5 min。从水相和有机相中取出相同体积的溶液分别置于试管中, 并在 探测器上测量放射性活度。根据有机相和水相的放射性活度, 求出分配比 D 。重复上述操作 3 次, 直至分配比 D 恒定。

1.4.3 等电点试验 用 0.1 mol/L (pH = 7.4) 的磷酸盐缓冲溶液调节 $^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA 的 pH 值, 点样, 生理盐水展开, 测量其标记率及 R_f 值。

1.4.4 电泳试验 分别以 pH = 2, 3, 4, 5, 6, 7 的磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液为电泳液, 电泳纸带 (30 cm \times 2 cm) 先用电泳液浸湿, 再将标记好的 $^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA 点在中心点, 然后在 300 V 电压下电泳 3 h。取出干燥后, 将电泳纸带剪成每段 1 cm 的小段, 在相同的几何条件下测量每段纸条的放射性活度。

1.4.5 $^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA 配合物在动物体内的生物分布试验 将复苏后的黑色素瘤 B16 接种于 2 只 C57BL 小鼠腋下。10 d 后, 取出肿瘤匀浆, 离心, 将上清液接种于 30 只 C57BL 小鼠的前两肢腋下, 每只接种约 2×10^6 B16 细胞。10 d 后肿瘤长至约 5 mm \times 5 mm \times 5 mm, 随机分成 6 组进行动物分布试验。取标记物 0.1 mL (约 3.7×10^5 Bq), 腹腔给药。注射 5, 30 min, 1, 2, 4, 8 h 后, 从小鼠眼眶取血, 断颈处死, 取出心、肺、肝、肾、脾、胃、脑、肿瘤和肌肉。胃中内容物必须清除净。各脏器用水漂洗净, 用滤纸拭干后称重。用 NaI(Tl) 阱形探头测量放射性活度, 每时相为 5 只小鼠, 取平均值。

1.4.6 $^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA 配合物的结构研究 采用 *ab initio* MO 方法, 在 B3LYP/CEP-121 G 的

水平上进行几何优化,计算⁹⁹Tc^m-DMGBPA 配合物最可能的结构。计算中 Tc 采用 LANL2MB 基组,其余原子采用 6-311G 基组。

2 结果和讨论

2.1 BPA 的制备

以对溴甲苯、三氧化二硼和甲醇等为原料,按照文献[1]经过 6 步反应合成 BPA,总产率约为 4.2%,根据结构分析鉴定的数据计算,所合成的 BPA 纯度 > 97%。

2.2 BPA 结构的分析与鉴定

本实验合成的 BPA 熔点为 285 ~ 289 °C,文献[10]报道的熔点为 285 ~ 290 °C,文献[11]报道的熔点为 289 ~ 293 °C。

用 KBr 压片制样,用红外光谱仪测得 BPA 的特征峰如下(cm^{-1}): 3 584.5 (NH_3^+), 3 444.6

(OH, 及 NH_3^+), 3 147.6 ~ 2 021.3 ($-\text{NH}_3^+$), 1 610.5, 1 635.5 (COO^-), 1 386.7, 1 342.4 ($\text{B}-\text{O}$), 1 450.4 ($\text{B}-\text{C}$), 823.5, 640.3 (苯环对位取代的特征吸收峰)。文献[11]报道的 IR 值为: 3 588, 2 930, 1 635, 1 610, 1 509 cm^{-1} 。

BPA 的 NMR 谱通过与 *ab initio* MO 计算得到的 NMR 理论值比较进行峰的指认。采用 Gaussian 98 软件包,在 RHF/6-31G 水平上进行几何优化,用 GIAO 方法计算 NMR 化学位移。BPA 的原子编号示于图 1,峰的指认列入表 1。

元素分析结果(括号内为理论值): C, 50.36% (51.65%); H, 5.68% (5.78%); N, 6.49% (6.70%)。各种测试分析数据与 Gauss98 程序对 BPA 光谱性质计算结果的一致性,证明所合成的 BPA 与其结构相符。

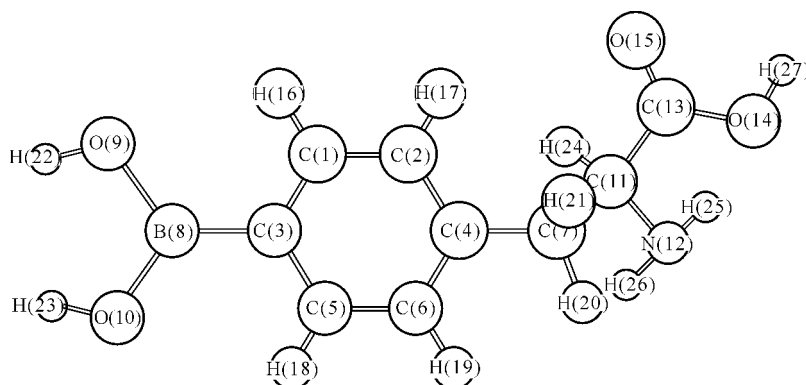


图 1 BPA 的结构及原子编号

Fig. 1 Structure and atom serial number of BPA

表 1 BPA 的¹H 和¹³C 的化学位移

Table 1 Chemical shift of ¹H and ¹³C in BPA

No. (C)	Chemical shift of ¹³ C/ cm^{-1}			No. (H)	Chemical shift of ¹ H/ cm^{-1}		
	com	exp	ref ^[11]		com	exp	ref ^[11]
1	142.00	135.04	134.6	16,17	8.41	7.055, 7.074	7.2
2	129.59	128.06	129.1	18,19	8.63	7.423, 7.404	7.6
3	130.40	131.18	131.7	20,21	2.77	2.875, 2.690	
4	148.23	150.05	136.8	24	2.92	3.395	
5	141.71	135.04	134.6	25,26	0.65	-	
6	133.33	128.06	129.1	27	5.54	-	4.3
7	39.99	40.39	35.7	22,23	3.3 ~ 3.1	-	3.1 ~ 3.3
11	53.95	57.27	54.0				
13	192.67	182.44	171.3				

2.3 纸色层法鉴定⁹⁹Tc^m-DMG BPA

以聚酰胺薄层为载体,生理盐水为展开剂,分析各组分的放射性薄层色谱,体系中可能存在的各组分的 R_f 值为:⁹⁹Tc^m-Sn 胶体, 0 ~ 0.1; ⁹⁹Tc^mO₄, 0 ~ 0.2; ⁹⁹Tc^m-DTPA, 0.8 ~ 1.0; ⁹⁹Tc^m-Citrate, 0.85 ~ 1.0; ⁹⁹Tc^m-DMG BPA, 0.2 ~ 0.5。

2.4 ⁹⁹Tc^m-DMG BPA 配合物的性质测定

将⁹⁹Tc^m-DMG BPA 的水溶液在空气中放置 1, 2, 4, 8, 12 h 后,其标记率分别为 94%, 94%, 93%, 92%, 92%。从以上结果可以看出,⁹⁹Tc^m-DMG BPA 在空气中具有很好的稳定性。

等电点试验结果显示,当标记物的 pH = 2, 3, 4 时, R_f 值及 BATO 的峰均没有变化;当标记物的 pH = 5, 6, 7 时,测量结果出现变化,⁹⁹Tc^m-DMG BPA 的峰发生分裂。这个结果说明,⁹⁹Tc^m-DMG BPA 的等电点可能在 pH 为 4 ~ 5 之间。

电泳试验的结果显示,在电泳液的 pH = 2 和 3 时,⁹⁹Tc^m-DMG BPA 向负极移动,带正电荷;当电泳液的 pH 升高后,⁹⁹Tc^m-DMG BPA 聚集在点附近,没有移动。这个结果说明,在电泳液的酸度很大时,⁹⁹Tc^m-DMG BPA 带正电荷;随着电泳液的 pH 升高,接近⁹⁹Tc^m-DMG BPA 的等电点 (pH = 4 ~ 5),再加上配合物的分子较大,所以移动不明显。

分配比测定结果为 $D = 0.63$,可见此配合物具有一定的亲脂性。

2.5 最佳标记条件的选择

影响⁹⁹Tc^m-DMG BPA 配合物标记率的因素有标记反应的温度、时间、体系的 pH 值、还原剂 SnCl₂ 的用量、DTPA、NaCl、柠檬酸的加入量等。对影响标记结果因素进行系统的研究,确定出最佳标记条件。

2.5.1 标记时间对标记结果的影响 标记反应

体系中各物质的用量分别为:丁二酮肟 1.5 mg, BPA 6.3 mg, 柠檬酸 10 mg, DTPA 0.5 mg, NaCl 20 mg, SnCl₂ 100 μg, 加热 100 ℃, 分别反应 5, 10, 15, 20, 30 和 45 min, 测量标记率, 结果示于图 2。由图 2 可以看出,在 15 min 以前,随着反应时间的增加,标记率有小幅度的增加;但是在 15 min 以后,随着反应时间的增加,标记率没有明显变化。本实验选择 15 min 为最佳标记时间。

2.5.2 标记温度对标记结果的影响

在其它条件为最佳标记条件下,在室温, 40, 60, 80, 100 的水浴中完成标记实验, 标记率分别为 68%, 68%, 89%, 91% 和 92%。温度对标记结果影响较大,随着反应温度的上升,标记率有很大幅度的增加。为了反应的方便,选择 100 ℃ 为标记反应温度。

2.5.3 DTPA 用量对标记结果的影响

标记反应体系中各物质的用量分别为:丁二酮肟 1.5 mg, BPA 6.3 mg, 柠檬酸 2 mg, DTPA 分别为 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mg, NaCl 100 mg 和 SnCl₂ 150 μg, 加热 100 ℃, 反应 15 min, 标记反应完成, 测量其标记率, 结果示于图 3。从图 3 可以看出,当 DTPA 加入量为 0.5 mg 时,标记率最高,超过 0.5 mg 后,标记率反而下降。体系中加入 DTPA 的目的是阻止 Sn(Ⅱ) 水解和还原 Tc, 形成中间配合物,防止 TcO₂ 胶体的形成,从而使反应的标记率得到提高,故而标记率随着 DTPA 用量的增加而提高。但是过量的 DTPA, 不利于二酮配体与中间整合体的置换反应。选择 0.5 mg 为最适宜的 DTPA 用量。

2.5.4 柠檬酸用量对标记结果的影响

保持其它条件为最佳标记条件,在柠檬酸用量分别为 0, 2, 4, 6, 8, 10 mg 的条件下完成标记实验,测得标记率分别为 42%, 90%, 89%, 89%, 91% 和 92%。

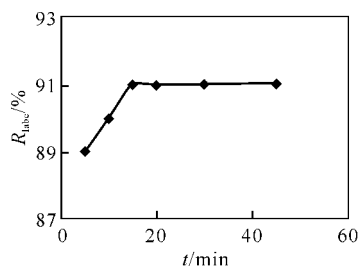


图 2 反应时间对标记率的影响

Fig. 2 Influence of labeling time on labeling efficiency

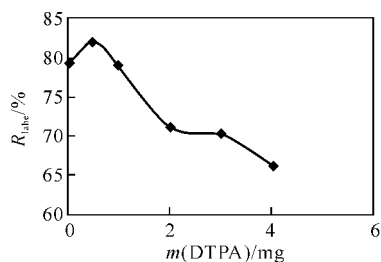


图 3 DTPA 加入量对标记率的影响

Fig. 3 Influence of amount of added DTPA on labeling efficiency

在这个体系中,柠檬酸的作用与 DTPA 相同,选择 10 mg 为最适宜的柠檬酸用量。

2.5.5 NaCl 用量对标记结果的影响 保持其它条件为最佳标记条件,在 NaCl 用量分别为 10, 20, 40, 60, 80, 100 mg 的条件下完成标记实验,测量标记率,结果示于图 4。在这个反应体系中加入 NaCl 主要是为了增加 Cl^- 的浓度,使 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物中的 $\text{Tc}-\text{Cl}$ 键形成。在本实验中选择 20 mg 为最佳 NaCl 用量。

2.5.6 SnCl_2 用量对标记结果的影响 标记反

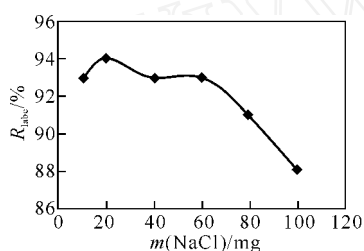


图 4 氯化钠加入量对标记率的影响

Fig. 4 Influence of amount of added NaCl on labeling efficiency

2.5.7 体系酸度对标记结果的影响 SnCl_2 还原 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 需要在酸性条件下进行,因而在酸性介质中标记率较高。再加上 BPA 只能溶于酸性或碱性的水溶液中,所以选择在体系 $\text{pH}=2$ 的酸性条件下进行标记。在最佳标记条件下,5 组实验的平均标记率为 $(93.8 \pm 2.6)\%$ 。

2.6 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 在小鼠体内的生物分布

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 在 C57BL 型荷瘤小鼠体内的分布结果列入表 2。从表 2 可以看出,心、肺、脾和肌肉在初始时有少量摄入,但是清除较快,而脑几乎不摄取,但是肝、肾摄取很高,且滞留时间长。这可能是由于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物带正电荷,并且分子较小的缘故。肿瘤中的放射性活度明显高于肌肉和心、肺、血液等组织。Narra 等^[8,9]在实验中发现,类似结构的钨配合物 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -CDO-MeB 在小鼠摄入后约有 80% 的放射性在注射后 24 h 内排出,其中大部分通过粪便排出,其次还有一小部分通过尿液排出。小鼠在注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMG2MP 后,放射性的排出途径基本与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -CDO-MeB 相同(59% 通过粪便排出,23% 通过尿液排出)。本文合成的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 在小鼠体内的排出途径与以上两种配合物相同。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 在 C57BL 小鼠肿瘤和其它

应体系中各物质的用量分别为:丁二酮肟 1.5 mg, BPA 6.3 mg, 柠檬酸 10 mg, DTPA 0.5 mg, NaCl 100 mg, SnCl_2 分别为 80, 100, 110, 120, 140 μg 时,加热 100 $^{\circ}\text{C}$, 反应 15 min, 标记反应完成, 测量标记率, 结果示于图 5。在体系中加入的 SnCl_2 不仅要还原 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$, 还要生成 Sn 螯合物。增加 SnCl_2 的用量, 有利于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的还原, 但是过量的 Sn 离子与 DTPA 和柠檬酸螯合, 不利于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 螯合中间体的生成, 因而不利于标记反应的进行。选择 100 μg 为 SnCl_2 的最佳用量。

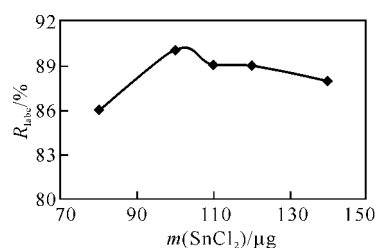


图 5 氯化亚锡加入量对标记率的影响

Fig. 5 Influence of amount of added SnCl_2 on labeling efficiency

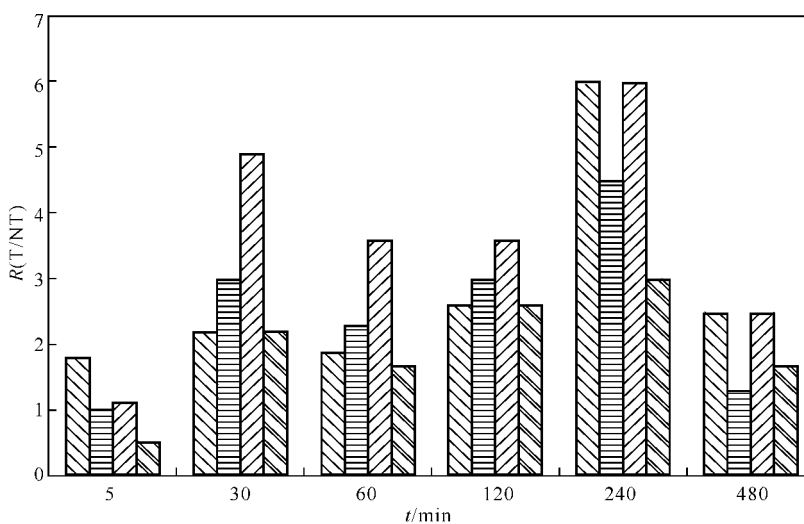
组织器官的比值示于图 6。从图 6 看出,随着时间延长,肿瘤/肌肉、肿瘤/肝、肿瘤/心以及肿瘤/肺的摄取比在不断增加。最大值出现在摄入后 4 h, 这时的 $R(\text{肿瘤}/\text{肌肉})$ 为 6.0, $R(\text{肿瘤}/\text{血液})$ 为 4.5, $R(\text{肿瘤}/\text{心})$ 为 6.0, $R(\text{肿瘤}/\text{肺})$ 为 3.0, $R(\text{肿瘤}/\text{肝})$ 为 0.41, $R(\text{肿瘤}/\text{肾})$ 为 0.134。

2.7 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物的结构推测

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物几何优化结构示于图 7, 它计算所得的结构与其它 BATO 配合物的结构类似。BATO (Boronic acid adducts of technetium dioxime) 配合物是一种含 B 基团的单帽三棱柱结构的螯合物。BATO 的中心离子 Tc 为 +3 价, 是七配位, 处于单帽三棱柱配位多面体的中心位置; 3 个二肟配体上各有 2 个 N 原子与 Tc 配位, 各占据三棱柱三条边的两个顶点; 卤素离子 X 以共价键与中心离子 Tc 相连接, 处于三棱柱矩形面的上方。3 个肟的 O 原子通过氢键形成一个等边三角形。在三棱柱帽的一端, 3 个 $=\text{N}-\text{O}$ 基团以氢键形式与两个 H 原子相连接, 三棱柱帽的另一端, BPA 分子中的 B 原子与三个 $=\text{N}-\text{O}$ 基团以 B-O 共价键的形式相连接。正因为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物具有这种刚性的 $-\text{B}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 结构, 使得连接的 BPA 仍然具有与自由

表 2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 在 C57BL 荷瘤小鼠体内的生物分布Table 2 Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA in C57BL mice

组织 (Tissue)	摄取率(Uptake ratio)/(% · g ⁻¹)					
	5 min(n=4)	30 min(n=4)	1 h(n=4)	2 h(n=5)	4 h(n=5)	8 h(n=5)
血(Blood)	0.62 ±0.09	0.25 ±0.06	0.11 ±0.02	0.06 ±0.02	0.04 ±0.01	0.04 ±0.01
心(Heart)	0.52 ±0.11	0.15 ±0.05	0.07 ±0.01	0.05 ±0.01	0.03 ±0.01	0.02 ±0.00
肺(Lung)	1.21 ±0.07	0.34 ±0.12	0.15 ±0.05	0.07 ±0.02	0.06 ±0.02	0.03 ±0.00
肝(Liver)	4.16 ±1.03	4.70 ±1.17	1.80 ±0.33	0.75 ±0.12	0.44 ±0.12	0.27 ±0.04
肾(Kidney)	5.69 ±0.70	9.35 ±1.96	5.31 ±1.41	3.29 ±1.47	1.34 ±0.38	1.02 ±0.11
脾(Spleen)	1.11 ±0.24	0.36 ±0.03	0.13 ±0.03	0.08 ±0.02	0.06 ±0.01	0.03 ±0.01
胃(Stomach)	1.07 ±0.39	0.52 ±0.12	0.40 ±0.14	0.11 ±0.03	0.06 ±0.01	0.03 ±0.01
肌肉(Muscle)	0.32 ±0.15	0.34 ±0.04	0.13 ±0.04	0.07 ±0.02	0.03 ±0.01	0.02 ±0.01
肿瘤(Tumor)	0.59 ±0.16	0.74 ±0.21	0.25 ±0.04	0.18 ±0.04	0.18 ±0.09	0.05 ±0.01
脑(Brain)	0.05 ±0.02	0.02 ±0.01	0.01 ±0.00	0.01 ±0.00	0.01 ±0.00	0.01 ±0.00

图 6 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 在 C57BL 小鼠肿瘤与其它组织器官的摄取比Fig. 6 Uptake ratio of graph depicts tumor to tissue of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA in C57BL mice

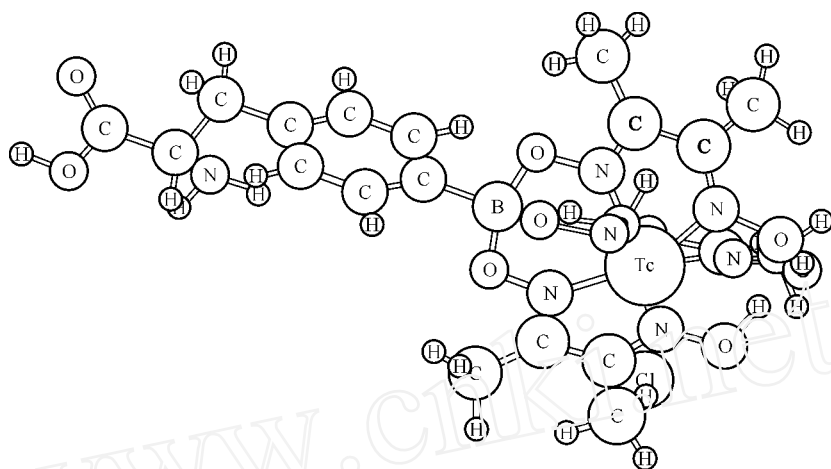
■——肿瘤/肌肉(Tumor/muscle), ▨——肿瘤/血液(Tumor/blood),
▩——肿瘤/心(Tumor/heart), ▧——肿瘤/肺(Tumor/lung)

BPA 分子同样的空间几何结构。这种结构可能使 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物具有与 BPA 同样的性质,例如肿瘤的靶向性。

3 结论

以对溴甲苯、三氧化二硼和甲醇等为原料,经过 6 步反应合成了 BPA,总产率约为 4.2%。对 BPA 进行了表征,给出 BPA 的 ^{13}C 和 ^1H 核磁共振谱、红外光谱以及元素分析结果,并与 Gauss98 程序对 BPA 的计算结果进行了比较,二者基本一致。

在本文报道的实验条件下,用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记 BPA 形成了 BATO 配合物—— $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物,标记率为 $(93.8 \pm 2.6)\%$ 。标记物带正电荷,在空气中稳定。理论计算结果显示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物分子中连接的 BPA 仍然具有与自由 BPA 分子同样的空间几何结构,因此可能与 BPA 性质相同,例如肿瘤的靶向性。在 C57BL 型荷瘤小鼠体内的分布结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA 配合物可以选择性地富集在肿瘤细胞,在心、肺、脾、肌肉和脑中摄入很少,且清除较快。有可能成为一种新型的显像剂。但是,

图 7 $^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA 的可能结构Fig. 7 Possible structure of $^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA

$^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA 在肝和肾中吸收较高,可能会成为 $^{99}\text{Tc}^m$ -DMGBPA 用于肿瘤显像的障碍。

参考文献:

- [1] Snyder H R, Ready A J, Lennary W J, et al. Synthesis of Aromatic Boronic Acid: Aldehyde Boronic Acids and A Boric Acid Analog of Tyrosine[J]. J Am Chem Soc, 1958, 80:835 ~ 838.
- [2] Hatanaka H, Masuzawa T, Amanok S, et al. Clinical Experience of Boron Neutron Capture Therapy [J]. Nippon Acta Neuropathol, 1968, 9:37 ~ 40.
- [3] Barth R F, Soloway A H, Fairchild R G. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer [J]. Cancer Res, 1990, 50:1 061 ~ 1 070.
- [4] Coderre J A, Bergland R, Chadha M, et al. Selective Delivery of Boron by the Melanin Precursor Analogue-p-borono-pheylanine to Tumors Other Than Melanoma[J]. Cancer Res, 1990, 50:138 ~ 141.
- [5] Ishiwata K, Ido T, Kawamura M, et al. 4-Boron-2-[F-18]fluoro-D, L-phenylalanine as a Target Compound for Boron Neutron Capture Therapy: Tumor Imaging Potential With Positron Emission Tomography[J]. Nucl Med Biol, 1991, 18:745 ~ 751.
- [6] Ishiwata K, Shiono M, Kubota K, et al. A Unique *in vivo* Assessment of 4-[B-10]Borono-L-phenylalanine in Tumor Tissues for Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Melanomas Using Positron Emission Tomography and 4-Boron-2-[F-18]fluoro-L-phenylalanine[J]. Melanoma Res, 1992, 2:171 ~ 174.
- [7] Treher E N, Francesconi L C, Gougoutas J Z, et al. Monocapped Tris(dioxime) Complexes of Technetium (): Synthesis and Structural Characterization of $\text{TcX}(\text{dioxime})_3\text{-R}$ (X = Cl, Br; dioxime = dimethylglyoxime, cyclohexanedione dioxime; R = CH_3 , C_4H_9) [J]. Inorg Chem, 1989, 28:3 411 ~ 3 416.
- [8] Narra R K, Nunn A D, Kuczyński B L, et al. A Neutral Technetium-99m Complex for Myocardial Imaging[J]. J Nucl Med, 1989, 30:1 830 ~ 1 837.
- [9] Narra R K, Nunn A D, Kuczyński B L, et al. A Neutral Lipophilic Technetium-99m Complex for Regional Cerebral Blood Flow Imaging [J]. J Nucl Med, 1990, 31:1 370 ~ 1 377.
- [10] Malan C, Morin C. Synthesis of 4-Borono-L-phenylalanine[J]. Synlett, 1996, 167 ~ 168.
- [11] Mavtti K, Jyrki V, Evzer B, et al. Clinical Implementation of 4-Dihydroxyborylphenylalanine Synthesised by an Asymmetric Pathway [J]. Eur J Pharm Sci, 2003, 18:155 ~ 163.

Labelling of 4-Dihydroxyborylphenylalanine(BPA) With $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ and Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMG BPA

XIAO Yan¹, TU Jing¹, TANG Ling-tian², TANG Xiu-huan¹, WANG Xiang-yun²

1. Northwest Institute of Nuclear Technology, Xi'an 710024, China;

2. College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract :BPA (4-dihydroxyborylphenylalanine) has being used in clinical trials for treatment of cancer with boron neutron capture therapy (BNCT) technology for its selective accumulation in tumors. BPA is prepared according to the published synthetic procedure. A new BATO complex is synthesized with dimethylglyoxime, BPA, and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ as the starting materials *via* a template reaction. The biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA is studied. The results demonstrate that the complex is selectively accumulated in tumor and slowly cleared from it, the uptake in tumor is higher than in blood, heart, muscle and most of the other organs. The uptake ratio of tumor-to-tissue increased along with time. At 4 hour after injection, the uptake ratio of tumor to muscle reached 6.0, tumor/ blood 4.5, tumor/ heart 6.0, tumor/ lung 3.0, tumor/ liver 0.41, and tumor/ kidney 0.134. The possible molecular structure of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DMGBPA complex is predicted by *ab initio MO* calculation.

Key words : BNCT; BPA; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; BATO; melanoma

(上接第 34 页,Continued from page 34)

1. Anhui Technical Teachers College, Fengyang 233100, China;

2. Institute of Plasma Physics, the Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China;

3. Shandong University of Technology, Zibo 255045, China

Abstract :Effects of temperature and bentonite density on the sorption distribution coefficients and apparent diffusion coefficients of ^{99}Tc in compacted bentonite are studied by using capillary method. The results fit the Fick's second law very well and are in good agreement with the literature data under similar experimental conditions. The results indicate that apparent diffusion coefficients and sorption distribution coefficients of $^{99}\text{TcO}_4^-$ in compacted bentonite decrease with the increase in bentonite density and increase with the increase in temperature. Temperature and the compactness of bentonite, i. e., the porosity of compacted bentonite, contribute significantly to the migration and sorption of radionuclides in compacted bentonite.

Key words : capillary method; bentonite; $^{99}\text{TcO}_4^-$; diffusion; sorption