

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 构效差异的研究

——GSH 水溶液中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 水解动力学分析

袁 慧 黄晋杰 党淑琴

(中国原子能科学研究院, 北京 102413)

从化学动力学角度对 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 构效差异的原因进行了研究。通过测定 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 两种异构体在 GSH 和 *L*-半胱氨酸水溶液中的解离反应的一级速率常数, 比较了 *L*-半胱氨酸和 GSH 对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 作用, 解释了 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 药效的差异, 探讨了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 在入脑中的贮留机理。

关键词 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 非对映立体异构体 *L*-谷胱甘肽(GSH) 一级反应速率常数

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 是近年来发展起来的新型脑血流显像剂^[1], 它有 *dl*-型和 *meso*-型两种非对映立体异构体, 其中只有 *dl*-型可以在人脑中长时间贮留, 并保持较高的摄取量。

GSH(*L*-谷胱甘肽, 还原型)是一种生物体内普遍存在的三肽, 作为 *L*-半胱氨酸贮存和细胞内转换的形式, 它提供并保持的还原型蛋白质巯基(—SH)是哺乳动物组织细胞内自由巯基的“容器”。Neirincx 等^[2,3]曾提出, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 在组织细胞内的快速转换及保留与组织器官中 GSH 的含量有关。Ballinger 等^[4]研究了不同浓度的 GSH 水溶液对两种形式脂溶性 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的萃取作用。为了进一步研究 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 两种立体异构体药效差异的原因, 本文利用纸层析法研究 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 在 GSH 和 *L*-半胱氨酸水溶液中的水解动力学, 通过测定其解离反应的一级速率常数, 从化学动力学的角度分析 GSH 和 *L*-半胱氨酸对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 解离的影响, 比较 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 解离速率的差异, 探讨 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 在人脑中的贮留机理。

1 实验部分

1.1 主要试剂及仪器

1.1.1 试剂 *dl*-型和 *meso*-型 HMPAO-冻干药盒, 中国原子能科学研究院同位素所生产; *L*-谷胱甘肽(GSH, 还原型), 上海医药公司进口分装, 使用时采用逐级稀释法用 NaHCO_3 缓冲溶液配制; *L*-半胱氨酸, 上海康达氨基酸厂生产, 配制方法同 GSH。

收稿日期: 1994-12-30 收到修改稿日期: 1995-03-08

1.1.2 仪器 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 灭菌发生器,中国原子能科学研究院同位素研究所生产;EA-120 色层扫描仪,日本生产;DHQ-A 型多用混合器,江苏泰县医疗器械厂生产;RM-905 医用放射性活度计,中国计量科学研究院生产;数字式 pH 计,美国生产;小型三用水箱,北京医疗设备总厂生产。

1.2 分析方法

用纸层析法分析 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的放化纯度有两种方法,乙醚单层析系统分析法和三纸条联合层析系统分析法。各层析系统中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 标记液中各组分的比移值 (R_f) 列入表 1,根据各层析条的放射性分布计算各组份的含量:

(1) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 脂溶性配合物的百分含量 = A 系统中溶剂前沿的放射性百分含量

= B 系统前沿的放射性百分含量 - 高价游离 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的百分含量

(2) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 水溶性次级配合物的百分含量

= B 系统中近原点的放射性百分含量 - 还原水解 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ (N) 的百分含量

(3) 还原水解 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ (N) 的百分含量 = C 系统保留在原点的放射性百分含量

(4) 高价游离 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的百分含量 = D 系统中溶剂前沿的放射性百分含量

表 1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 标记液中各组分在层析分析中的 R_f 值

组份	单层析系统	三纸条联合层析系统		
	A	B	C	D
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 主产物	0.8—1.0	0.8—1.0	0.9—1.0	0
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 次级配合物	0	0	0.9—1.0	0
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$	0	0.8—1.0	0.9—1.0	0.7—1.0
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ (N)	0	0	0	0

注: A 系统: Whatman No. 1, 无水乙醚; B 系统: Whatman No. 1, 丁酮; C 系统: Whatman No. 1, 50% 乙腈水溶液;

D 系统: SG-81 硅胶纸, 生理盐水。

1.3 实验方法

用乙酸乙酯萃取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 标记溶液中的脂溶性 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO, 取含脂溶性配合物的有机相于一新的药瓶中, 用氮气将萃取剂吹干, 置于 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的水浴中恒温 20min, 分别加入 GSH 和 L-半胱氨酸溶液, 用纸层析法测量不同时间内脂溶性 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 及其解离产物的含量。

2 结果和讨论

2.1 分析方法的比较

用两种纸层析法分析脂溶性 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 含量 (w) 随时间的变化。结果示于图 1。由图 1 看出, 采用乙醚单层析系统和三层析系统分析在 0.9% NaCl 中的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 脂溶性配合物, 其含量在 3h 内的变化规律是基本一致的, 只是同一时刻用乙醚单层析系统的分析结果较三层析系统偏低约 5%。

2.2 缓冲液的影响

图 2 给出了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 标记溶液以及经乙酸乙酯萃取后的脂溶性 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO, 在 $\text{pH}=7$ 的 0.01mol/l NaHCO_3 , 0.01mol/l KH_2PO_4 和 0.9% NaCl 溶液中的解离情况。可以看出, 与原标记液相比, 由于排除了药盒中 Sn^{2+} 及其它形式 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 化合物的干扰, 萃取后的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 在 0.9% NaCl 中的解离速率较原标记液要小。在 0.01mol/l NaHCO_3 中, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 的解离速率与 0.9% NaCl 中的相当。上述现象说明, 这二种溶液对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 解离的影响较小, 而在 0.01mol/l KH_2PO_4 溶液中, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 的解离速率明显提高。

2.3 GSH 溶液中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 解离的动力学分析

2.3.1 pH 值对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 解离的影响

表 2 列出了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 脂溶性配合物在不同 pH 值的 GSH 溶液中的水解动力学常数。从表 2 可以看出, pH 对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的解离影响较大。当 0.1g/l GSH 溶液的 pH 值从 3 到 7 变化时, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 的解离速率常数 k 相差近 14 倍。比较 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 在 pH 值分别为 5、6、7、8、9 的 0.1g/l GSH 水溶液中的解离速率常数 k , 可以看出, 在 pH 为 7 时, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的解离速率常数最小, 但是 *dl*-型和 *meso*-型解离速率常数 k 的差别却最大(约 13 倍), 而当 $\text{pH}>7$ 或 $\text{pH}<7$ 时, 这种差别减小。人体内体液的 pH 值约为 7^[4], 恰好在 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 解离速率相差最大的 pH 范围内, 这说明 pH 值对 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 在 GSH 溶液中解离的影响是不同的, 它是引起两者体内代谢差异的原因之一。

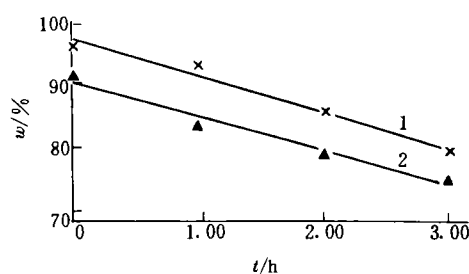


图 1 两种层析系统中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的解离
1——三层析系统的分析结果;
2——单层析系统的分析结果。

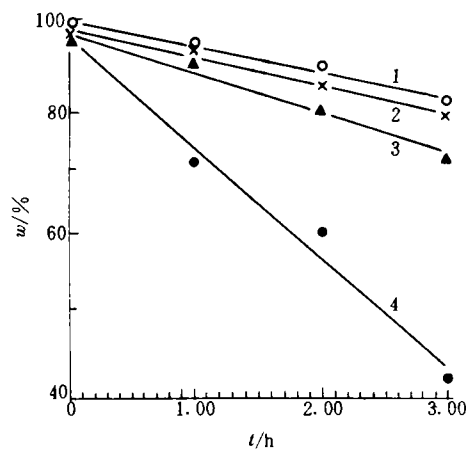


图 2 不同缓冲液($\text{pH}=7$)对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 解离的影响

1—— 0.01mol/l NaHCO_3 ; 2—— 0.9% NaCl ;
3——原标记液; 4—— 0.01mol/l KH_2PO_4 。

表 2 不同 pH 值的 GSH 溶液中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的解离速率常数

pH	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>dl</i> -HMPAO			$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>meso</i> -HMPAO		
	斜率	k/min^{-1}	$t_{1/2}/\text{min}$	斜率	k/min^{-1}	$t_{1/2}/\text{min}$
3	$-(2.7 \pm 0.2) \times 10^{-1}$	$(6.2 \pm 0.5) \times 10^{-1}$	1.1 ± 0.1			
5	$-(5.2 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^{-1}$	5.8 ± 0.3	$-(6.2 \pm 0.7) \times 10^{-3}$	$(1.4 \pm 0.2) \times 10^{-2}$	49.4 ± 5.8

续表 2

pH	⁹⁹ Tc ^m - <i>dl</i> -HMPAO			⁹⁹ Tc ^m - <i>meso</i> -HMPAO		
	斜率	k/min^{-1}	$t_{1/2}/\text{min}$	斜率	k/min^{-1}	$t_{1/2}/\text{min}$
6	$-(2.8\pm0.4)\times10^{-2}$	$(6.4\pm0.9)\times10^{-2}$	11.0 ± 1.8	$-(4.4\pm0.6)\times10^{-3}$	$(1.0\pm0.1)\times10^{-2}$	69.9 ± 8.9
7	$-(2.0\pm0.1)\times10^{-2}$	$(4.6\pm0.2)\times10^{-2}$	15.1 ± 0.8	$-(1.6\pm0.3)\times10^{-3}$	$(3.6\pm0.6)\times10^{-3}$	190.4 ± 25.0
8	$-(2.7\pm0.2)\times10^{-2}$	$(6.1\pm0.5)\times10^{-2}$	11.4 ± 0.8	$-(2.4\pm0.2)\times10^{-3}$	$(5.6\pm0.5)\times10^{-3}$	124.5 ± 10.9
9	$-(2.8\pm0.3)\times10^{-2}$	$(6.4\pm0.8)\times10^{-2}$	10.9 ± 1.2	$-(4.2\pm0.5)\times10^{-3}$	$(9.6\pm1.2)\times10^{-3}$	72.8 ± 9.4

注： $\rho_{\text{GSH}}\approx0.1\text{g/l}$ ，5 次实验平均值 $\pm$ SD，下同。

2.3.2 GSH 的浓度对 ⁹⁹Tc^m-HMPAO 解离的影响 ⁹⁹Tc^m-*dl*-HMPAO 和 ⁹⁹Tc^m-*meso*-HMPAO 在不同浓度 GSH 水溶液中解离的速率常数 k 列入表 3。由表 3 可以看出，在相同的

表 3 ⁹⁹Tc^m-HMPAO 在 pH=7 的不同浓度 GSH 溶液中的解离速率常数

ρ_{GSH} /mg·ml ⁻¹	⁹⁹ Tc ^m - <i>dl</i> -HMPAO			⁹⁹ Tc ^m - <i>meso</i> -HMPAO		
	斜率	k/min^{-1}	$t_{1/2}/\text{min}$	斜率	k/min^{-1}	$t_{1/2}/\text{min}$
0.005	$-(2.2\pm0.5)\times10^{-3}$	$(5.1\pm1.1)\times10^{-3}$	143.0 ± 51.2			
0.01	$-(3.1\pm0.4)\times10^{-3}$	$(7.2\pm0.9)\times10^{-3}$	97.3 ± 11.7			
0.05	$-(1.0\pm0.1)\times10^{-2}$	$(2.4\pm0.3)\times10^{-2}$	29.3 ± 3.5	$-(8.6\pm1.1)\times10^{-4}$	$(2.0\pm0.3)\times10^{-3}$	350.1 ± 44.7
0.1	$-(2.0\pm0.1)\times10^{-2}$	$(4.6\pm0.2)\times10^{-2}$	15.1 ± 0.8	$-(1.6\pm0.3)\times10^{-3}$	$(3.6\pm0.6)\times10^{-3}$	190.4 ± 25.0
0.2	$-(6.0\pm0.6)\times10^{-2}$	$(1.4\pm0.1)\times10^{-1}$	5.0 ± 0.5	$-(3.3\pm0.3)\times10^{-3}$	$(7.7\pm0.6)\times10^{-3}$	90.9 ± 7.0
0.5	$-(1.7\pm0.1)\times10^{-1}$	$(3.9\pm0.2)\times10^{-1}$	1.8 ± 0.1	$-(6.2\pm1.4)\times10^{-3}$	$(1.4\pm0.3)\times10^{-2}$	50.0 ± 8.8
1	$-(4.1\pm0.5)\times10^{-1}$	$(9.5\pm1.3)\times10^{-1}$	0.7 ± 0.1	$-(1.2\pm0.2)\times10^{-2}$	$(2.7\pm0.5)\times10^{-2}$	26.7 ± 4.7
2	-0.8 ± 0.1	1.9 ± 0.3	0.4 ± 0.1	$-(4.1\pm0.3)\times10^{-2}$	$(9.5\pm0.6)\times10^{-2}$	7.3 ± 0.5
5	-1.3 ± 0.2	3.0 ± 0.5	0.2 ± 0.0	$-(1.5\pm0.1)\times10^{-1}$	$(3.5\pm0.2)\times10^{-1}$	2.0 ± 0.1
10				$-(2.4\pm0.1)\times10^{-1}$	$(5.6\pm0.8)\times10^{-1}$	1.3 ± 0.2
20				-0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.6 ± 0.1
50				-1.0 ± 0.1	2.3 ± 0.2	0.3 ± 0.0

GSH 浓度下，*dl*-型和 *meso*-型解离的速率常数相差很大，以 k_{dl}/k_{meso} 对 ρ_{GSH} 作图并示于图 3。从图 3 可以看出， k_{dl}/k_{meso} 随 GSH 浓度的升高而升高，当 $\rho_{\text{GSH}}\approx1\text{g/l}$ 时，两种异构体的解离速率常数相差最大（约 35 倍）。由于人体中的 GSH 浓度通常在 0.5—2g/l 之间，而图 3 显示此浓度范围内两种异构体的速率常数相差 20—35 倍。由此可见，GSH 是造成 *dl*-型和 *meso*-型 ⁹⁹Tc^m-HMPAO 在人脑中贮留情况不同的主要原因。

2.4 L-半胱氨酸溶液中⁹⁹Tc^m-HMPAO 解离的动力学分析

L-半胱氨酸是 GSH 的组份之一，是 GSH 中起还原作用的主要部分。在相同浓度的 L-半胱氨酸溶液中，⁹⁹Tc^m-*dl*-HMPAO

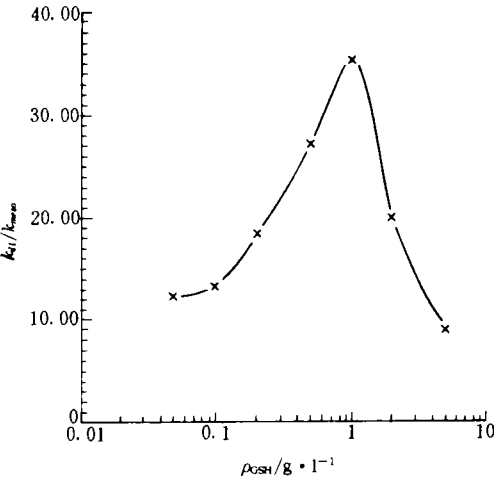


图 3 *dl*-型和 *meso*-型 ⁹⁹Tc^m-HMPAO 解离速率常数比与 GSH 浓度的关系

的解离速率常数是 GSH 中的 1.6 倍,而 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*meso*-HMPAO 的解离速率常数是 GSH 中的 3 倍(见表 4),可见 *L*-半胱氨酸比 GSH 对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的解离有更大的催化作用。分析 *L*-半胱氨酸和 GSH 水溶液中两种异构体的解离速率常数之比,发现在 0.1g/l *L*-半胱氨酸中 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的解离速率常数相差约 10 倍,而在相同浓度的 GSH 溶液中,两者相差近 20 倍。可见,*L*-半胱氨酸对 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 两种立体异构体的选择性不如 GSH,GSH 对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的立体构型具有很高的选择性。

表 4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 在 pH=7 的 *L*-半胱氨酸和 GSH 溶液中解离的动力学常数

		斜 率	k/min^{-1}	$t_{1/2}/\text{min}$
<i>L</i> -半胱氨酸 ¹⁾	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>dl</i> -HMPAO	$-(9.8 \pm 0.5) \times 10^{-2}$	$(2.3 \pm 0.1) \times 10^{-1}$	3.1 ± 0.2
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>meso</i> -HMPAO	$-(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(2.4 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	29.8 ± 4.6
GSH ²⁾	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>dl</i> -HMPAO	$-(6.0 \pm 0.6) \times 10^{-2}$	$(1.4 \pm 0.1) \times 10^{-1}$	5.0 ± 0.5
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>meso</i> -HMPAO	$-(3.3 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	$(7.7 \pm 0.6) \times 10^{-3}$	90.9 ± 7.0

注:1)*L*-半胱氨酸的浓度为 0.1g/l(约 $6.3 \times 10^{-3}\text{mol/l}$); 2) $\rho_{\text{GSH}}=0.2\text{g/l}$ (约 $6.6 \times 10^{-3}\text{mol/l}$)。

2.5 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 在人脑中贮留机理的探讨

血脑屏障(BBB)的组织学部位主要是脑组织毛细血管内细胞层,从化学角度讲,它是以类脂为骨架的双分子层膜结构,具有亲脂性。因此,脂溶性物质较易通过此膜结构,而带电的大分子多为水溶性物质,较难通过。然而,脂溶性物质能否通过 BBB 还与它和血浆蛋白的结合程度有关。脂溶性物质若与血浆蛋白结合,则很难通过 BBB,反之,游离的脂溶性物质则容易通过 BBB。另外,人脑对脂溶性 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的摄取和保留不仅与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 脂溶性配合物与血浆蛋白的结合程度有关,更重要的还与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 通过 BBB 后的化学行为密切相关。当 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 初级脂溶性配合物(可自由通过 BBB)进入 BBB 后,它在人脑中的摄取量取决于初级脂溶性配合物向水溶性次级配合物的转换^[5-7]和初级脂溶性配合物反向扩散(血清清除)速度间的竞争。因此,进入 BBB 的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 初级脂溶性配合物如不能很快转变成水溶性次级配合物,则不能在人脑中保留下来,也不会有高的摄取量。

人体组织器官中的 GSH 浓度约为 0.5—2g/l,在此浓度范围时,*dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的解离速率常数相差最大(20—35 倍),*dl*-型的解离速率常数在 $0.4-1.9\text{min}^{-1}$ 之间(表 3)。正好与临床测量 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 初级脂溶性配合物在人脑中转变为亲水性次级配合物的一级速率常数($(0.8 \pm 0.12)\text{min}^{-1}$)^[8]一致,而 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*meso*-HMPAO 在此浓度范围内的解离速率常数在 $0.01-0.1\text{min}^{-1}$ 之间,转换速度很慢,不利于它在人脑中的保留。由表 5 可见当 GSH 浓度为 0.5g/l 时, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO 初级脂溶性配合物的解离速率较无 GSH 存在时

表 5 0.9% NaCl 和 0.5g/l GSH 中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 解离的动力学常数

	$\rho_{\text{GSH}}/\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$	斜 率	k/min^{-1}	$t_{1/2}/\text{min}$
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>dl</i> -HMPAO	0	$-(4.4 \pm 0.5) \times 10^{-4}$	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	685.8 ± 93.6
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>dl</i> -HMPAO	0.5	$-(1.7 \pm 0.1) \times 10^{-1}$	$(3.9 \pm 0.2) \times 10^{-1}$	1.8 ± 0.1
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - <i>meso</i> -HMPAO	0.5	$-(6.2 \pm 1.4) \times 10^{-3}$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	50.0 ± 8.7

注:溶液的 pH 值为 7。

提高了 300 多倍,两种异构体的解离速率常数 k 相差约 27 倍。因此,GSH 促进了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 初级脂溶性配合物向亲水性次级配合物的转换,导致了 *dl*-型和 *meso*-型 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO 的药效差异。

参 考 文 献

- 1 Cumming SA,Nowtnik DP,Canning LR,et al. Development of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Labelled Radiopharmaceutical for Cerebral Blood Flow Imaging. Nucl Med Commun,1985, 6:499.
- 2 Neirinckx RD,Harrison RC,Forster AM,et al. A Model for The In-vivo Behaviour of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO in Man. J Nucl Med,1987,28:559.
- 3 Neirinckx DR,Burke JF,Harrison RC,et al. The Retention Mechanism of Technetium-99m-HMPAO Intracellular Reaction With Glutathione. J Cereb Blood Flow Metab,1988,8:S4.
- 4 Ballinger JR,Reid RH, Gulenchyn KY. Technetium-99m-HMPAO Stereoisomers: Differences in Interaction With Glutathione. J Nucl Med,1988, 29:1998.
- 5 Neirinckx RD,Canning LR,Piper IM,et al. Technetium-99m-*dl*-HMPAO: A New Radiopharmaceutical for SPECT Imaging of Regional Cerebral Blood Perfusion. J Nucl Med, 1987, 28:191.
- 6 Hung JC,Corlija M,Volkert WA,et al. Kinetic Analysis of Technetium-99m-*dl*-HMPAO Decomposition in Aqueous Media. J Nucl Med,1985,26:1568.
- 7 Tubergen K,Corlija M,Ramamoorthy N, et al. Sensitivity of Technetium-99m-*dl*-HMPAO to Radiolysis in Aqueous Solution. J Nucl Med,1991, 32:111.
- 8 Lassen NA,Andersen AR,Friberg L,et al. The Retention of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO in the Human Brain after Intracarotid Blous injection: A Kinetic Analysis. J Cereb Blood Flow Metab,1988, 8:S13.

STUDY ON STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO

——THE KINETIC ANALYSIS OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO DECOMPOSITION IN GSH SOLUTION

YUAN HUI HUANG JINJIE DANG SHUQIN

(China Institute of Atomic Energy,P. O. Box 275(88),Beijing 102413)

ABSTRACT

The structure-activity relationship of *dl*- and *meso*- $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO is chemodynamically studied. The first order rate constant of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO decomposition in GSH solution is measured,and used to explain the different imaging effects of *dl*- and *meso*- $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO. The retained mechanism of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*dl*-HMPAO in human's brain is discussed.

Key words $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO Diastereoisomer L-Glutathins (GSH) First order rate constant.