

文章编号: 0253-9950(2005)01-0057-04

# $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 的制备及生物分布研究

王文进, 罗顺忠, 何佳恒, 王关全, 杨玉青, 魏洪源,  
蒋树斌, 邴文增, 蒲满飞, 刘国平

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:**在合成新配体 NEMMPTDD(2,2,9,9-四甲基-4,7-二氮-4-乙撑-(3,5-二甲基)哌啶-1,10-二硫癸烷)的基础上,以  $\text{SnCl}_2$  作还原剂制备了  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD。生物分布研究表明,该配合物的碘化油溶液具有较理想的肝摄取和滞留,非靶组织的摄取和滞留相对较低,配合物主要通过肾和胃肠代谢。

**关键词:**  $^{188}\text{Re}$ ; NEMMPTDD; 肝癌; 生物分布

**中图分类号:** R817.9 **文献标识码:** A

在许多发达国家和发展中国家(尤其在东亚,东南亚,非洲及南欧),肝癌特别是肝细胞肿瘤是最普遍的致命疾病之一。现有的治疗方法有手术治疗、化学治疗及放射治疗。手术仅对于初期肝癌患者疗效较好。系统的化学治疗效果不太理想,且产生不利的副作用,因此,对于肝癌患者来说并不适合。肝癌细胞主要靠肝动脉供血,而正常肝细胞主要靠门静脉供血。所以,许多栓塞剂通过肝动脉灌注而浓集在肝癌细胞。由于碘化油具有高的脂溶性和粘性,已经作为栓塞剂用于肝癌的诊断和治疗。

$^{188}\text{Re}$ -TDD(2,2,9,9-四甲基-4,7-二氮-1,10-二硫癸烷)的碘化油溶液通过肝动脉灌注后具有优良的肝肿瘤初始摄取,但配合物在肝肿瘤中的滞留相对较差<sup>[1]</sup>。TDD 氮原子上带有一直链烷烃的衍生物(特别是 HDD(2,2,9,9-四甲基-4,7-二氮-4-正十六烷基-1,10-二硫癸烷))与  $^{188}\text{Re}$  形成配合物的碘化油溶液,虽然改善了配合物在肝肿瘤中的摄取和滞留,但由于毛细血管的阻塞效应,长直链烷烃取代基的存在,大大提高了配合物在肺组织中的摄取性能和滞留特性,对正常的肺组织可能造成一定的辐射损伤<sup>[2]</sup>。为了提高  $^{188}\text{Re}$  配合物在肝肿瘤中的滞留及减少其在非靶组织(特别是肺)中的滞留,本文设计合成新的配体 2,2,9,9-四甲基-4,7-二氮-4-乙撑-(3,5-二甲

基)哌啶-1,10-二硫癸烷(NEMMPTDD),研究  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 的制备条件及生物分布,评价其作为肝癌治疗药物的可能性。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂

$\text{KReO}_4$ , 分析纯,英国进口;NEMMPTDD,本单位设计合成;其它化学试剂均为市售分析纯,未经进一步纯化。

### 1.2 仪器

$^{188}\text{W}$ - $^{188}\text{Re}$  发生器,上海科兴药业公司提供;FJ-2021 免疫计数器,西安核仪器厂产品;Helix Apex 双探头 SPECT(单光子发射计算机断层扫描)显像仪,以色列 Elscint 公司产品。红外(IR)、核磁共振( $^1\text{H}$  NMR)及元素分析分别由中国科学院成都有机所分析测试中心、四川大学华西医学部分析测试中心完成。

### 1.3 实验动物

昆明种小鼠,体重为(20 ± 2) g,雌雄皆有;新西兰种大白兔,体重为(2.0 ± 0.2) kg,雌雄皆有,均为第三军医大学动物所提供。

### 1.4 实验方法

**1.4.1 NEMMPTDD 的合成** 参照文献[1~6]拟定合成路线,经过 6 步反应设计合成新型配体 NEMMPTDD。各步产物均经元素分析法、红外

收稿日期:2003-12-23; 修订日期:2004-02-29

基金项目:中国工程物理研究院军民两用资助项目(JM2000201)

作者简介:王文进(1970—),男,四川射洪人,硕士,副研究员,核燃料循环与材料专业。

光谱法、核磁共振法等予以表征,每步产额符合要求。最终产物 NEMMPTDD 的熔点为  $(124 \pm 1.0)$ 。IR (KBr):  $3\ 400\ \text{cm}^{-1}$  (NH)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 0.79 (m, 6H); 1.00 (t, 2H); 1.20 ~ 1.30 (m, 12H); 1.30 (s, 2H); 2.41 ~ 2.46 (m, 2H); 3.11 ~ 3.30 (m, 16H)。

元素分析,测试值 ( $\text{C}_{19}\ \text{H}_{43}\ \text{N}_3\ \text{S}_2\ \text{Cl}_2$ ): C, 50.88%; H, 9.47%; N, 9.44%。理论值: C, 51.0%; H, 9.39%; N, 9.39%。

**1.4.2  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 的制备** 在反应器中加入 20.0 mg NEMMPTDD, 100.0 mg 葡萄糖酸钠 (1 mL), 10.0 mg  $\text{SnCl}_2$ , 1.0 mL  $^{188}\text{ReO}_4^-$  水溶液 (约  $3.7 \times 10^8\ \text{Bq}$ ), 1.0 mg  $\text{Re}(\text{KReO}_4)$ , 用 0.5 mol/L NaOH 和 0.5 mol/L HCl 水溶液调节反应体系 pH 至 3.0, 通氮气保护, 室温反应 30 min。用 Waterman No. 1 纸色谱层析法, 分别在丙酮及生理盐水中展开分析其标记率。 $^{188}\text{ReO}_4^-$  在丙酮和生理盐水中的  $R_f$  均为 0.7 ~ 0.9, 水解铼 ( $^{188}\text{ReO}_2$ ) 在丙酮和生理盐水中的  $R_f$  均为 0.0, 标记物在丙酮和生理盐水中的  $R_f$  分别在 0.0 ~ 0.1 和 0.7 ~ 0.9。测得配合物的标记率为 70%。室温放置 48 h, 配合物放化纯仍大于 65%。

**1.4.3  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在小鼠体内的分布** 取昆明种小白鼠, 每一时相为 5 只。将制备的配合物溶液调 pH 至 7.0, 取 0.1 mL (0.28 ~ 0.42 MBq) 经尾静脉注入小鼠体内, 分别在注射 10 min, 1, 3, 5, 24 h 后断头处死, 分别取出血、心、肝、脾、肺、肾、脑、肌肉、骨、胃等脏器。称重后, 测量各脏器的放射性计数, 计算每克组织的摄取率 ( $\%/g$ )<sup>[7,8]</sup>。

**1.4.4  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在大白兔体内的分布** 取新西兰种大白兔, 每一时相为 3 只。将制备的配合物溶液调 pH 至 7.0, 用一定量的碘化油萃取, 取配合物的碘化油溶液 1.0 mL (4.2 ~ 5.6 MBq), 经肝动脉灌注入 (通过显微外科破腹直接注入肝动脉) 大白兔体内。在注射后 10 min, 1, 24 h, 通过其耳缘静脉注入空气处死, 分别取血、心、肝、脾、肺、肾、脑、肌肉、骨、胃等脏器。称重后, 测量各脏器的放射性计数, 计算每克组织的摄取率 ( $\%/g$ )。

**1.4.5  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在大白兔体内的显像** 取新西兰种大白兔, 将制备的配合物调 pH 至 7.0, 用一定量的碘化油萃取, 取配合物的碘化油溶液 1.0 mL (4.2 ~ 5.6 MBq), 经肝动脉灌注入 (同 1.4.4) 大白兔体内。在注入 1 h 后进行 SPECT 扫描。

## 2 结果和讨论

### 2.1 $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 的制备

采用独立变量法研究了制备条件对配合物标记率的影响, 在最佳制备条件下配合物标记率为 70%,  $^{188}\text{ReO}_4^-$  为 27.5%, 水解铼 ( $^{188}\text{ReO}_2$ ) 为 2.5%。该结果与文献[2]报道的系列配合物标记率一致。由于随着该类配体取代基的增加, 空间位阻相应增加及对应氮原子的供电子能力相应降低, 导致其与  $^{188}\text{Re}$  形成配合物的难度增大, 配合物标记率降低。

### 2.2 $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在小鼠体内的分布

$^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在小鼠体内的分布结果列入表 1。由表 1 可知,  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在肝

表 1  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在小鼠体内的分布

Table 1 Biodistribution of  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD in the mice

组织 (Tissues)	10 min	1 h	3 h	5 h	24 h
血 (Blood)	6.22 ± 0.98	3.68 ± 0.56	4.21 ± 0.47	0.83 ± 0.11	0.32 ± 0.06
心 (Heart)	3.02 ± 0.33	1.62 ± 0.19	0.89 ± 0.08	0.46 ± 0.06	0.26 ± 0.02
肝 (Liver)	9.56 ± 0.87	5.32 ± 0.55	3.42 ± 0.38	1.97 ± 0.22	1.14 ± 0.13
脾 (Spleen)	3.37 ± 0.39	1.54 ± 0.09	0.85 ± 0.07	0.51 ± 0.07	0.28 ± 0.06
肺 (Lung)	7.43 ± 1.45	4.32 ± 1.07	2.99 ± 0.59	1.38 ± 0.35	0.49 ± 0.17
肾 (Kidney)	5.01 ± 1.07	2.82 ± 0.76	1.64 ± 0.45	1.01 ± 0.11	0.49 ± 0.09
脑 (Brain)	0.86 ± 0.26	0.24 ± 0.13	0.17 ± 0.09	0.11 ± 0.08	0.07 ± 0.06
肌 (Muscle)	1.44 ± 0.12	1.01 ± 0.09	0.62 ± 0.06	0.32 ± 0.05	0.16 ± 0.01
骨 (Bone)	2.27 ± 0.31	1.68 ± 0.19	0.98 ± 0.11	0.53 ± 0.08	0.62 ± 0.09
胃 (Stomach)	7.59 ± 0.61	4.69 ± 0.53	6.74 ± 0.86	2.36 ± 0.47	0.81 ± 0.07

注 (Note):  $n = 5$

中有较高的摄取,在注射后 10 min,肝摄取率为 9.56 %/g,在注射后 1 h,肝摄取率为 5.32 %/g;标记物在脾、肺、肾、胃中均有一定的浓集,其摄取率略低于肝的摄取率。

### 2.3 $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在大白兔体内的分布

在用碘化油萃取配合物的过程中, $^{188}\text{ReO}_4^-$ 及水解铼( $^{188}\text{ReO}_2$ )不能进入碘化油<sup>[1,2]</sup>。实验用薄层色谱法,在乙酸乙酯中展开测标记物的放化纯。 $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 的  $R_f$  为 10, $^{188}\text{ReO}_4^-$  的  $R_f$  为 0.8,水解铼( $^{188}\text{ReO}_2$ )的  $R_f$  为 0,测得 $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 的碘化油溶液的放化纯 > 98 %,故

较低的标记率并不影响配合物的生物分布及疗效。 $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 的碘化油溶液通过肝动脉灌注后,在大白兔体内的生物分布结果列入表 2。由表 2 可知, $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在肝中有较高的摄取和滞留,在注射后 10 min,肝摄取率为 0.20 %/g,在注射后 1 h,肝摄取率为 0.40 %/g;标记物在肺中摄取率相对较低,在注射后 10 min,肺摄取率为 0.02 %/g,在注射后 1 h,肺摄取率为 0.05 %/g;肾和胃的摄取率一直保持在较高的水平,说明该配合物主要通过肾和胃肠代谢。

表 2  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 在大白兔体内的分布

Table 2 Biodistribution of  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD in the rabbits

%/g

组织 (Tissues)	10 min	1 h	24 h
血 (Blood)	0.014 8 ± 0.004 7	0.051 8 ± 0.009 8	0.002 1 ± 0.000 9
心 (Heart)	0.010 2 ± 0.002 3	0.023 3 ± 0.004 8	0.003 0 ± 0.001 0
肝 (Liver)	0.201 8 ± 0.017 8	0.398 7 ± 0.022 1	0.006 1 ± 0.003 1
脾 (Spleen)	0.007 6 ± 0.001 1	0.016 1 ± 0.002 2	0.004 4 ± 0.000 9
肺 (Lung)	0.020 6 ± 0.003 5	0.045 7 ± 0.005 6	0.018 1 ± 0.001 7
肾 (Kidney)	0.016 0 ± 0.003 7	0.067 0 ± 0.007 6	0.009 9 ± 0.002 3
脑 (Brain)	0.003 4 ± 0.000 9	0.008 8 ± 0.002 1	0.007 6 ± 0.001 5
肌 (Muscle)	0.002 3 ± 0.000 6	0.010 6 ± 0.001 9	0.004 7 ± 0.000 9
骨 (Bone)	0.002 3 ± 0.000 8	0.011 4 ± 0.002 1	0.020 0 ± 0.002 9
胃 (Stomach)	0.028 0 ± 0.005 1	0.027 6 ± 0.003 3	0.021 2 ± 0.002 5

注 (Note):  $n = 3$

$^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 碘化油溶液的肝摄取及滞留比较理想,其肝肺摄取率比 (1 h 为 8.72) 高于  $^{188}\text{Re}$ -TDD 和  $^{188}\text{Re}$ -HDD<sup>[2]</sup> 的肝肺摄取率比 (1 h 分别为 3.20 和 0.08);其非靶组织 (特别是肺) 的摄取和滞留较低,从而对非靶组织 (特别是肺) 的辐射损伤较少,显示了  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 相对优良的体内性质。但该配合物碘化油溶液的肝肺摄取率比略为偏低,需要进一步对配体进行修饰改良,以获得更理想的可用于肝癌治疗的配合物。

### 2.4 $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 的大白兔全身显像

$^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 碘化油溶液通过肝动脉灌注 1 h 后,大白兔的肝显像比较清楚,进一步表明该配合物的碘化油溶液有一定的肝摄取和滞留。大白兔的肾、膀胱及胃肠有一定显像,说明该配合物主要通过肾和胃肠代谢。

## 3 结 论

合成了新的 NEMMPTDD 配体,通过 IR, $^1\text{H}$  NMR,元素分析等表征,并将 NEMMPTDD 与  $^{188}\text{Re}$  形成配合物的碘化油溶液用于肝癌治疗药物的研究。其生物分布实验表明,该配合物的碘化油溶液的肝摄取和滞留比较理想,其非靶组织 (特别是肺) 的摄取和滞留较低,显示了  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD 优良的体内性质。但其肝肺摄取率比略为偏低,需要进一步对配体修饰改良,以获得更理想的可用于肝癌治疗的配合物。

致谢:第三军医大学西南医院核医学科黄定德、李前伟等老师在动物试验中给予了很大的帮助,在此表示衷心的感谢!

## 参考文献:

- [1] Jeong J M, Kim Y J, Lee Y S, et al. Lipiodol Solution of a Lipophilic Agent,  $^{188}\text{Re}$ -TDD, for the Treatment of Liver Cancer [J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(1): 197 ~ 204.
- [2] Lee Y S, Jeong J M, Kim Y J, et al. Synthesis of  $^{188}\text{Re}$ -labelled Long Chain Alkyl Diaminedithiol for Therapy of Liver Cancer [J]. Nucl Med Commun, 2002, 23: 237 ~ 242.
- [3] Schultze L M, Todaro L J, Baldwin R M, et al. Synthesis, Characterization, and Crystal Structure of Neutral Rhenium ( ) Complexes With S-Substituted  $\text{N}_2\text{S}_2$  Ligands [J]. Inorg Chem, 1994, 33(24): 5 579 ~ 5 585.
- [4] Bell R A, Mccarry B E, Valliant J F, et al. The Synthesis, NMR Spectroscopy, and X-ray Structure of a New Rhenium  $\text{N}_2\text{S}_2$  Chelate Complex [J]. Inorg Chem, 1998, 37(14): 3 517 ~ 3 520.
- [5] Lever S Z, Burns H D, Kervitsky T M, et al. Design, Preparation, and Biodistribution of a Technetium-99m Triaminedithiol Complex to Assess Regional Cerebral Blood Flow [J]. J Nucl Med, 1985, 26(11): 1 287 ~ 1 294.
- [6] Gustavson L M, Rao T N, Jones D S, et al. Synthesis of a New Class of Tc Chelating Agents:  $\text{N}_2\text{S}_2$  Monoaminemonoamide (MAMA) Ligands [J]. Tetrahedron Lett, 1991, 32(40): 5 485 ~ 5 488.
- [7] 张华北, 郭雪峰, 齐传民, 等.  $\text{N}_2\text{S}_2$  或  $\text{N}_3\text{S}$  型配体的合成、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记及生物分布研究 [J]. 核化学与放射化学, 2002, 24(4): 198 ~ 204.
- [8] Samnick S, Brandau W, Sciuk J, et al. Synthesis, Characterization and Biodistribution of Neutral and Lipid-soluble  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bisaminoethanethiol Spiperone Derivatives: Possible Ligands for Receptor Imaging With SPECT [J]. Nucl Med Biol, 1995, 22(5): 573 ~ 583.

## Synthesis and Biodistribution of $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD

WANG Wen-jin, LUO Shun-zhong, HE Jia-heng, WANG Guan-quan, YANG Yu-qing,  
WEI Hong-yuan, JIANG Shu-bin, BIN Wen-zeng, PU Man-fei, LIU Guo-ping

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

**Abstract:** On the basis of synthesizing new ligand of NEMMPTDD (2,2,9,9-tetramethyl-4,7-diaza-4-piperidiny-ethyl-1,10-decanedithiol),  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD is prepared with the reducing agent of  $\text{SnCl}_2$ . The biodistribution results show that the lipiodol solution of  $^{188}\text{Re}$ -NEMMPTDD exhibits certain uptake and retention in liver and lower uptake and retention in other tissues and is metabolized by kidney, the intestines and stomach.

**Key words:**  $^{188}\text{Re}$ ; NEMMPTDD; liver cancer; biodistribution