

文章编号:0253-9950(2010)03-0177-07

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 的制备及其生物学分布

丁志凌, 陈 跃*, 黄占文, 张 伟, 孙媛媛, 张 莉

泸州医学院附属医院 核医学科, 四川 泸州 646000

摘要:应用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记顺磁对比剂 Gd-DTPA 并研究其生物学分布特性。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 在氯化亚锡还原下一步法标记 Gd-DTPA, 采用薄层纸层析法(TLC)分析标记率大于 98%, 室温放置 6 h 内放化纯稳定。三氯乙酸沉淀法测得 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 在家兔血浆中的蛋白结合率为 $(3.80 \pm 0.25)\%$ 。正常昆明小鼠体内分布实验显示, 注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 后 1 min 血液的放射性摄取为 $(14.79 \pm 9.77)\% \text{ID/g}$, 肾脏的摄取为 $(26.02 \pm 8.50)\% \text{ID/g}$; 心、肝、脾和肺有少量分布, 脑组织分布最少($<1\% \text{ID/g}$); 注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 30~60 min 后多数脏器的滞留小于 $1\% \text{ID/g}$ 。正常成年家兔注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 后采用肾动态显像模式观察 60 min 内的分布和排泄, 显示 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 主要经肾脏排泄, 摄取高峰时间约为 5~10 min, 半排时间约为 10~20 min, 其它脏器无特异性滞留。

关键词: Gd-DTPA; 肾小球滤过率; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; 同位素标记; 生物学分布

中图分类号: R817 **文献标志码:** A

Preparation and Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd

DING Zhi-ling, CHEN Yue*, HUANG Zhan-wen, ZHANG Wei,
SUN Yuan-yuan, ZHANG Li

Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Abstract: To observe the biologic characteristics of Gd-DTPA labeled with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$, the labeled compounds were prepared by reducing $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ in the presence of Gd-DTPA with stannous chloride. The labeling efficiency was measured by TLC ($>98\%$, and stable at room temperature within 6 h). The plasma protein binding rate measured by the trichloroacetic acid method is $(3.80 \pm 0.25)\%$. The bio-distribution in mice was observed by the blood sampling and other major organs that were taken out from mice at 1, 5, 10, 15, 30, and 60 min after intravenous injection of labeled compounds. The percentage of the injected dose per gram of tissues ($\% \text{ID/g}$) of the blood and kidney are the highest level at 1 min after injection of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd. They are $(14.79 \pm 9.77)\% \text{ID/g}$ and $(26.02 \pm 8.50)\% \text{ID/g}$, respectively. Heart, liver, spleen and lung have a little distribution of radiopharmaceuticals, and brain has the lowest level uptake less than 1%. The deposition of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd in other major

收稿日期: 2009-04-14; 修订日期: 2009-08-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30970858); 2008 年四川省医学重点学科建设项目(2008-17); 四川省杰出青年学科带头人资助项目(2008-46-386)

作者简介: 丁志凌(1975—), 男, 甘肃兰州人, 硕士研究生, 影像医学与核医学专业

* 通讯联系人: 陈 跃, 男, 教授, 硕士生导师, E-mail: chen Yue5523@126.com

organs was less than 1% at 30-60 min after injection. Renal dynamic scintigraphy in rabbits are administrated, and show that $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd is quickly excreted by kidney, and the time to peak is about 5-10 min, the half time of clearance is about 10-20 min. The animal experiments *in vivo* and *in vitro* show that $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA have the qualitatively similar biodistribution and excretion. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ labeled Gd-DTPA may be a significant way not only to study its bio-distribution but also to directly observe its distribution and excretion by renal dynamic scintigraphy.

Key words: Gd-DTPA; GFR; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; isotope labeling; biodistribution

磁共振影像(magnetic resonance imaging, MRI)是目前重要的影像学检查手段,与 CT 相比具有显著优势,首先是对软组织的空间高分辨率可以清晰显示脏器及周围组织的对比关系,可以提供精确的脏器解剖信息,其次 MRI 应用不同的扫描序列和借助增强对比剂可以完成脏器的部分功能检查。Gd-DTPA 是 MRI 中应用最早、最广泛的钆类顺磁增强对比剂。稀土元素钆(Gd)主要通过质子弛豫增强作用缩短周围组织及液体的 T_1 、 T_2 弛豫时间,主要是 T_1 加权成像,广泛应用于肿瘤、神经、心血管等疾患的诊断。早期应用放射性同位素 ^{153}Gd 研究 ^{153}Gd -DTPA 的生物分布,认为 Gd-DTPA 属于细胞外显像剂,由于分子量小、非脂溶性等因素不能渗透入细胞,静脉注射后迅速从血管内弥散到血管外,分布于细胞外结缔组织间隙中,几乎完全从肾小球滤过而排出体外。本工作拟通过放射性核素 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记 Gd-DTPA,观察标记的可能性,并进一步研究 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 的生物学分布。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

二乙三胺五乙酸(DTPA)和 Gd-DTPA · $2\text{H}_2\text{O}$ 均为美国 Sigma Aldrich 公司产品;氯化亚锡($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$),成都科龙化工试剂厂;三氯乙酸(TCA),天津市科密欧化学试剂开发中心。所有试剂均为分析纯。成年健康昆明小鼠 60 只,体重 20~30 g;成年家兔 3 只,体重 1.5~2.0 kg,所有实验动物雌雄不限,均由泸州医学院动物实验中心提供。

Millennium VG5 SPECT 仪,美国 GE 公司;SN-695 型自动 γ 免疫计数仪,中国科学院上海物理研究所日环光电仪器有限公司;MS-1000 自动薄层扫描仪,美国 Bioscan 公司; ^{99}Mo - $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器,北京原子高科股份有限公司。

1.2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 的制备

1.2.1 标记方法 参考文献[1]中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 的标记条件:设定 Gd-DTPA 与 SnCl_2 摩尔比为 10:1,称取 Gd-DTPA 0.05 mmol(约 27 mg)置于淋洗瓶中,用 0.4 mL 蒸馏水溶解,加入 SnCl_2 0.005 mmol(约 1.0 mg,用 0.1 mol/L HCl 溶解)。加入 1.0 mL 新鲜淋洗的 $\text{Na}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ 溶液(约 74~185 MBq),充分混匀后置 45 °C 水浴中反应 30 min。本实验以 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 作为实验对照。

1.2.2 标记物标记率、放化纯度和稳定性分析 采用薄层纸层析法(TLC),新华 1 号(1 cm × 20 cm)滤纸为支持物,距离下缘 1 cm 处用毛细管点样,自然晾干后分别以生理盐水和丙酮为展开剂,在层析缸中上行展开 10 cm 后终止、晾干,剪成 1 cm 每段,置一次性试管中,测每管放射性计数,测定标记率(或自动 TLC 分析)。已知游离 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 在展开剂为生理盐水和丙酮时 $R_f=0.9\sim 1.0$,水解还原胶体钨($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_2$)在双相中展开后 $R_f=0\sim 0.1$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 在生理盐水中 $R_f=0.9\sim 1.0$,在丙酮中 $R_f=0\sim 0.1$ 。室温放置标记药物 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd,2、4、6 h 后测定放化纯,观察标记药物的体外稳定性。

1.3 血浆蛋白结合率测定

家兔心脏采血 15 mL,肝素 500 IU 抗凝,3 000 r/min 离心 5 min,收集血浆约 6 mL。取 6 支一次性塑料试管,每管加入 0.8 mL 血浆,分设 2 组,即 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 组。分别加入 0.1 mL(约 37 kBq)标记物($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 分别用生理盐水稀释至 370 kBq/mL)。含标记物的血浆试管置 37 °C 水浴箱孵育 2 h 后,加入 25% 三氯乙酸 4 mL,2 000 r/min 离心 5 min,弃上清液;再次加入 10% 三氯乙酸 4 mL,2 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,重复 2 次;每管加入生理盐水 0.4 mL 再次离心清洗 2 次。本实验设总管(0.1 mL 稀释的标记

药物)、非特异性管(不加血浆,加入 0.1 mL 稀释的标记药物,相同步骤操作)和本底管(未加标记物的试管)。最后用 γ 计数器测定试管的放射性计数,按以下公式计算血浆蛋白结合率:

血浆蛋白结合率 = (沉淀中的放射性计数 - 非特异性管放射性计数) / (0.1 mL 标记药物放射性总计数 - 非特异性管放射性计数) $\times 100\%$ 。

1.4 小鼠体内分布试验

60 只昆明成年小鼠,雌雄不限,随机分为 2 组,即 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 组和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 组。按注射后不同时间点分为 6 组,每组 5 只。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 分别用生理盐水稀释至约 185 kBq/mL。取 0.1 mL (18.5 kBq) 标记药物小鼠尾静脉注射,分别于注射药物后 1、5、10、15、30、60 min,先摘取眼球眶静脉取血约 1 mL,然后断颈处死,解剖取出脑、心、肝、脾、肺、肾、小肠、肌肉等脏器,其中肾脏和脑组织为完整脏器,其余均剪取部分脏器,置预先称重及标记的一次性试管中称重,获得绝对质量(g)。 γ 计数器分别测量 0.1 mL 注射总计数(Total, $T, n=5$)、本底管计数(Background, $B, n=5$)和每管放射性计数,计算每克组织百分注射剂量率(%ID/g),结果以(均值 $\pm$ 标准差)表示。

1.5 家兔显像

两只成年家兔用于显像。SPECT 仪配通用平行孔准直器,选择肾动态显像模式,双时相采集(灌注相,帧/2 s, 60 s; 功能相,帧/30 s, 60 min)。用 0.1 mol/L NaOH 溶液分别调节 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 的 pH 值为 4.0~6.0。0.1 mL (约 18.5~37 MBq) 标记药物经家兔耳缘静脉注射,即刻采集,沿双肾边缘勾画感兴趣区(ROI),计算机处理获得部分功能参数,包括分肾摄取百分比(%),达高峰时间(T_{max})、半排时间($T_{1/2}$)。每只家兔均进行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 显像对比分析。为了避免前一种药物的干扰,间隔 48 h 后进行第二种药物显像。

1.6 统计学分析

计算数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS13.0 软件分析,两两比较选用配对 t 检验, $P < 0.05$ 具有显著性差异。

2 结果和讨论

2.1 标记物的标记率、放化纯度和稳定性分析

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 标记溶液外观澄清透明。

以生理盐水和丙酮为展开剂时, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 具有相同的 R_f 值,即在生理盐水中 $R_f = 0.9 \sim 1.0$,在丙酮中 $R_f = 0 \sim 0.1$ 。计算 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 的标记率为 98.7%。室温放置 6 h 内,标记物放化纯均大于 95%,可满足实验要求。

测得最终标记溶液的 pH ≈ 2.0 ; 2 种标记物用生理盐水稀释至 370 kBq/mL 时,测 pH 值均为 6.0~6.2; 0.8 mL 血浆中加入 0.1 mL 稀释后的标记物(370 kBq/mL),测 pH 值均为 7.2 左右。两种标记物分别用 0.1 mol/L NaOH 溶液调节 pH 为 4.0~6.0,测定放化纯无明显变化,均大于 95%。

2.2 血浆蛋白结合率

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 是核医学检查中常用的肾动态显像剂,静脉注射后几乎全部经肾小球滤过,是目前公认的评价肾小球滤过率的最佳方法^[2]。一般认为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 体内的血浆蛋白结合率在 3%~10%,这种差异与药盒组成有关。本实验用三氯乙酸沉淀法测定 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 在家兔血浆中的蛋白结合率。实验中测得总管放射性计数约为 40 000; 沉淀放射性计数约为 1 600; 非特异性管约为 180; 本底管约为 160 (均为均数)。测得 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 的血浆蛋白结合率分别为 $(3.80 \pm 0.25)\%$ 和 $(3.48 \pm 0.26)\%$ 。配对 t 检验,差异无统计学意义($P = 0.104$)。

Gd-DTPA 类顺磁增强对比剂广泛应用于肿瘤、神经、心血管以及肾脏的形态和功能检查^[3]。Gd-DTPA 静脉注入机体后,主要分布在细胞外液经肾脏排泄,1~3 h 约 80% 排除体外,体内血浆蛋白结合率很低。DTPA 是重要的 8 齿配体,其分子结构中含有 3 个氮原子和 5 个羧基,螯合能力强,进入体内几乎全部经肾小球滤过而排除体外。Gd 与 DTPA 络合稳定,在体内外稳定性好而不易解离,DTPA 的部分配位原子与 Gd(III) 络合,分子中存在过剩的配位原子, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 在适当的条件下可以与 Gd-DTPA 形成螯合物。

2.3 标记物在小鼠体内生物分布

表 1 列出了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA-Gd 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 在健康昆明小鼠血液及主要脏器的每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。由表 1 可知,2 种标记物具有相似的生物分布,注射后 1 min 血液摄取均达到最高,分别为 $(14.79 \pm 9.77)\% \text{ ID/g}$ 和 $(10.65 \pm$

4.28)%ID/g;⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 在注射后 1 min 肾脏摄取达最高((26.02±8.50)%ID/g),注射后 5 min肾脏排泄大于 50%。⁹⁹Tc^m-DTPA 在注射后 5 min肾脏摄取最高((16.86±5.55)%ID/g),注射后 5~10 min 肾脏排泄约至 50%。各时间点,脑组

织分布最少(小于 1%ID/g);心脏、肝脏、脾脏和肺脏有部分摄取。注射后 60 min 两种标记物在各主要脏器内分布很少,其中⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 组各脏器摄取率均小于 1%ID/g,⁹⁹Tc^m-DTPA 在血液、肺脏和肾脏摄取率大于 1%ID/g。

表 1 ⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 和⁹⁹Tc^m-DTPA 在小鼠体内的生物分布
Table 1 Biodistribution of ⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd and ⁹⁹Tc^m-DTPA in mice

组织(Tissues)		每克组织百分注射剂量率(Percentage of the injected dose per gram of tissues mass)/(%ID • g ⁻¹)					
		1 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
血液(Blood)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	10.65±4.28	6.26±3.11	4.98±1.17	4.49±0.75	3.94±3.01	1.43±0.42
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	14.79±9.77	7.48±3.88	4.28±2.32	3.52±1.78	3.13±2.20	0.28±0.14
脑(Brain)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	0.58±0.49	0.62±0.21	0.29±0.06	0.37±0.09	0.29±0.15	0.14±0.07
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	0.74±0.32	0.32±0.25	0.22±0.08	0.12±0.06	0.05±0.03	0.02±0.02
心脏(Heart)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	1.88±1.61	1.98±0.99	2.68±1.56	1.68±0.31	0.91±0.27	0.52±0.28
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	5.23±1.52	2.43±2.25	1.28±0.67	0.77±0.31	0.22±0.16	0.10±0.04
肝脏(Liver)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	7.55±3.27	1.58±0.94	1.15±0.24	1.29±0.48	0.96±0.32	0.58±0.29
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	6.76±2.39	2.90±3.09	3.15±1.72	2.27±1.06	0.56±0.20	0.99±0.83
脾脏(Spleen)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	1.90±1.76	1.75±0.60	1.27±0.39	1.50±0.37	0.90±0.38	0.51±0.34
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	2.51±1.49	1.04±1.21	1.32±0.92	0.86±0.40	0.29±0.13	0.25±0.25
肺脏(Lung)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	5.09±2.31	3.87±1.70	2.92±0.51	3.52±0.98	2.48±1.06	1.13±0.60
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	10.43±4.02	4.91±2.80	2.68±1.42	1.62±0.73	0.38±0.33	0.18±0.12
肾脏(Kidneys)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	13.36±6.00	16.86±5.55	6.37±1.40	10.24±2.26	5.72±1.45	4.34±1.44
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	26.02±8.50	9.92±4.04	7.49±3.22	3.23±1.31	0.95±0.27	0.54±0.21
小肠(Small intestines)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	2.07±2.27	1.63±0.78	1.09±0.34	1.74±0.69	0.81±0.35	2.89±1.58
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	9.02±3.48	1.51±1.40	0.61±0.42	0.45±0.11	0.17±0.11	0.49±0.19
肌肉(Muscle)	⁹⁹ Tc ^m -DTPA	1.60±1.45	1.71±0.55	1.21±0.33	2.68±0.97	0.68±0.34	0.43±0.12
	⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	2.61±1.15	1.18±0.92	0.62±0.33	0.34±0.11	0.24±0.16	0.03±0.01

注(Note):n=5

Gd-DTPA 与⁹⁹Tc^m-DTPA 具有相同的肾脏滤过和排泄机制,Gd-DTPA 通过静脉进入机体后,存在于细胞外的组织液,不进入细胞内,几乎全部经肾脏由肾小球滤过排泄,24 h 排泄率大于 90%。Weinmann 等^[4]用¹⁵³Gd 标记 DTPA,以大鼠为实验对象,结果表明,静脉注射¹⁵³Gd-DTPA 后 5 min 约 10%分布于全身血液;血液浓度清除

半衰期约 20 min;至 3 h 约 80%通过肾脏排泄出体外,肾脏排泄半衰期约 20 min;7 d 后,有 90%回收于尿液,7%来自粪便。Prato 等^[5]研究表明,尽管¹⁵³Gd-DTPA 与⁹⁹Tc^m-DTPA 分布特性比较接近,排泄相似,但⁹⁹Tc^m-DTPA 在血液和肺脏的滞留超过¹⁵³Gd-DTPA,而肾脏的滞留低于¹⁵³Gd-DTPA,原因是⁹⁹Tc^m-DTPA 的部分血浆蛋

白结合。李明等^[6]的研究显示 ¹⁵³Gd-DTPA 与 ⁹⁹Tc^m-DTPA 排泄基本相同,¹⁵³Gd-DTPA 血液清除符合 2 室模型, $T_{1/2}(\alpha)$ 为 1.5 min, $T_{1/2}(\beta)$ 为 29.9 min。本实验中 ⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 和 ⁹⁹Tc^m-DTPA 的血浆蛋白结合率没有显著性差异,两种标记药物在 小鼠体内具有相似的生物分布,⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 主要经肾脏排泄,由于血脑屏障的完整性,⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 不能进入正常脑组织,注射后 60 min,大部分排出体外而没有脏器的特异性滞留。

2.4 家兔肾动态显像

正常成年家兔肾动态显像显示注射 ⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 后 1 min 双肾影逐渐出现,至 5 min 时清晰显影。正常家兔注射两种标记药物后 6.5~8.0 min 的肾动态显像图像分别示于图 1、2。由图 1、2 可知,标记药物主要浓聚于双肾和膀胱,至显像结束,大部分标记药物聚集在膀胱,双肾有少量滞留,血周围本底较低,无其它脏器的特异性摄取和滞留。正常家兔注射两种标记药物后肾动态显像的功能参数列入表 2。由表 2 可知,⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 和 ⁹⁹Tc^m-DTPA 的排泄基本

相同,肾脏达高峰时间约为 5~10 min,半排时间约为 10~20 min。

综上,⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 和 ⁹⁹Tc^m-DTPA 在生物体内的排泄和分布基本相同,可能与二者具有相同的血浆蛋白有关。药物的血浆蛋白结合是影响药物排泄和分布的一个重要因素。Russell 等^[7]研究了 3 种来自不同厂家的肾动态显像剂药盒(⁹⁹Tc^m-DTPA),结果显示各药盒标记物的血浆蛋白结合存在显著性差异,这种差异影响到了肾小球滤过率(GFR)的正确计算。同时,实验结果显示,两种标记药物在动物体内的分布和排泄又不完全相同,其中影响因素较多,包括标记药物的标记率、放化纯度、注射方法、注射剂量、药物的分子量、电荷性以及组织器官的病理生理特性等等。其中 Assadi 等^[8]研究认为不同剂量的 ⁹⁹Tc^m-DTPA 测定 GFR 会有不同的结果。普遍认为 ⁹⁹Tc^m-DTPA 进入体内后仅存在于细胞外组织间隙而不弥散进入细胞内,除肾脏摄取排泄外不会被其它脏器特异性摄取。但 Arheden 等^[9]在一项大鼠的试验研究中却发现 ⁹⁹Tc^m-DTPA 在缺血后再灌注的受损

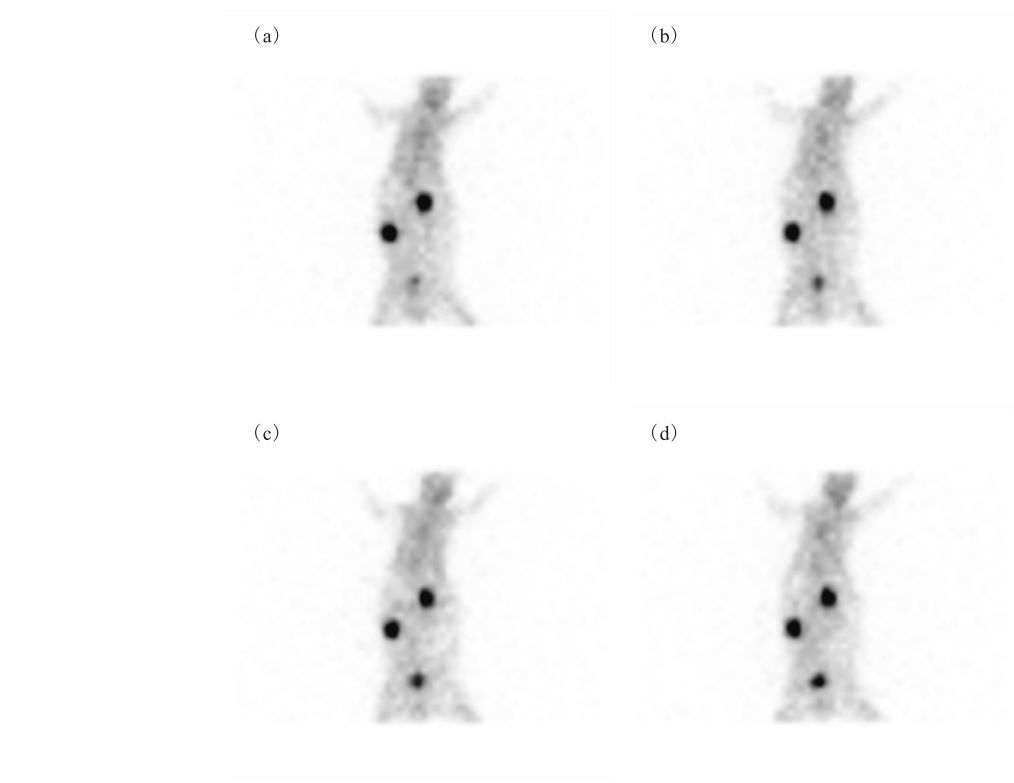


图 1 正常家兔注射 ⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 后肾动态显像
Fig. 1 Renal scintigram with ⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd in rabbit after injection
(a)——6.5 min, (b)——7.0 min, (c)——7.5 min, (d)——8.0 min

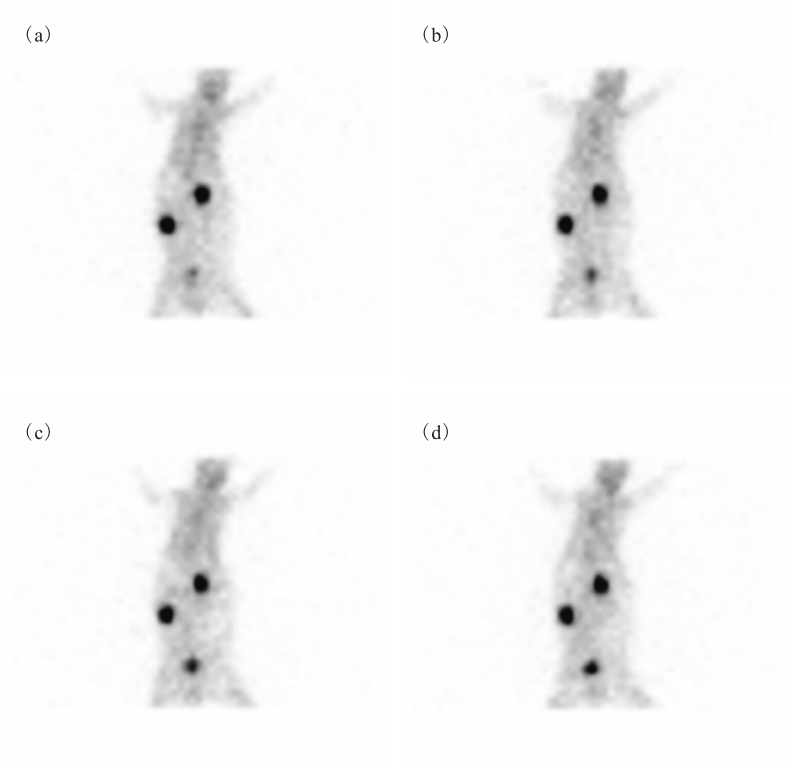


图 2 正常家兔注射⁹⁹Tc^m-DTPA 后肾动态显像

Fig. 2 Renal scintigram with ⁹⁹Tc^m-DTPA in rabbit after injection
(a)——6.5 min, (b)——7.0 min, (c)——7.5 min, (d)——8.0 min

表 2 正常家兔注射两种标记药物后肾动态显像的功能参数

Table 2 Functional parameters of two labeled compounds by dynamic renal scintigraphy in rabbits

标记物 (Labeling compounds)	家兔 (Rabbits)	放射性摄取(Uptake ratio)/%		$T_{\max}/\text{min}$		$T_{1/2}/\text{min}$	
		左肾	右肾	左肾	右肾	左肾	右肾
		(Left kidney)	(Right kidney)	(Left kidney)	(Right kidney)	(Left kidney)	(Right kidney)
⁹⁹ Tc ^m -DTPA	1	42.9	57.1	7.8	6.8	10	20.1
	2	50.5	49.5	3.1	3.1	6.0	7.5
⁹⁹ Tc ^m -DTPA-Gd	1	38.2	61.8	6.8	8.8	14.1	16.5
	2	50.5	49.5	5.3	4.3	8.2	9.5

心肌中有较高的滞留,源于受损的心肌不能有效清除⁹⁹Tc^m-DTPA 所致。

医学影像技术的发展逐渐向多模式的图像融合发展,其中多模式显像剂的研究是目前的一个热点^[10]。笔者认为,在本实验的基础上可以进一步研究设计一种新型的显像剂,适用于 SPECT 和 MRI 显像,通过影像融合技术以提高肿瘤诊断的准确性。

3 结 论

应用放射性核素⁹⁹Tc^m标记磁共振增强对比剂 Gd-DTPA 方法简单、标记率高、稳定性好。⁹⁹Tc^m-DTPA 与⁹⁹Tc^m连接后,动物体内外实验显示标记后 Gd-DTPA 生物分布特性基本没有改变。⁹⁹Tc^m-DTPA-Gd 与⁹⁹Tc^m-DTPA 具有相似的生物分布,应用⁹⁹Tc^m标记顺磁对比剂 Gd-DTPA 既可进行动物体内药代动力学研究,也可通过

活体动物核素显像直接观察 Gd-DTPA 的代谢和排泄。本实验显示 DTPA 作为一个双功能螯合剂可以同时链接⁹⁹Tc^m和 Gd,对于一些新型具有脏器特异性的 Gd-DTPA 类顺磁显像剂,或许可以通过这种标记方法进行药代动力学的研究。

参考文献:

[1] Russell C D, Rowell K, Scott J W. Quality Control of Technetium-99m DTPA: Correlation of Analytic Tests With *in Vivo* Protein Binding in Man[J]. J Nucl Med, 1986, 27(4): 560-562.

[2] Abou El-Ghar M E, Shokeir A A, Refaie H F, et al. MRI in Patients With Chronic Obstructive Uropathy and Compromised Renal Function: A Sole Method for Morphological and Functional Assessment[J]. Br J Radiol, 2008, 81(968): 624-629.

[3] Choyke P L, Austin H A, Frank J A, et al. Hydrated Clearance of Gadolinium-DTPA as a Measurement of Glomerular Filtration Rate[J]. Kidney Int, 1992, 41(6): 1 595-1 598.

[4] Weinmann H J, Brasch R C, Press W R, et al. Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex: A Potential NMR Contrast Agent[J]. Am J Roentgenol, 1984, 142(3): 619-624.

[5] Prato F S, Wisenberg G, Marshall T P, et al. Comparison of the Biodistribution of Gadolinium-153 DTPA and Technetium-99m DTPA in Rats[J]. J Nucl Med, 1988, 29(10): 1 683-1 687.

[6] 李 明,林祥通,陈 伟,等. Gd-DTPA 的合成及其在小鼠体内分布的实验研究[J]. 核技术, 1998, 18(5): 278-281.

[7] Russell C D, Bischoff P G, Rowell K L, et al. Quality Control of Tc-99m DTPA for Measurement of Glomerular Filtration: Concise Communication [J]. J Nucl Med, 1983, 24(8): 722-727.

[8] Assadi M, Eftekhari M, Hozhabrosadati M, et al. Comparison of Methods for Determination of Glomerular Filtration Rate: Low and High-Dose Tc-99m-DTPA Renography, Predicted Creatinine Clearance Method, and Plasma Sample Method[J]. Int Urol Nephrol, 2008, 40(4): 1 059-1 065.

[9] Arheden H, Saeed M, Higgins C B, et al. Measurement of the Distribution Volume of Gadopen-tetate Dimeglumine at Echo-Planar MR Imaging to Quantify Myocardial Infarction: Comparison With ^{99m}Tc-DTPA Autoradiography in Rats[J]. Radiology, 1999, 211(3): 698-708.

[10] Lee S, Chen X. Dual-Modality Probes for *in Vivo* Molecular Imaging[J]. Mol Imaging, 2009, 8(2): 87-100.