

文章编号:0253-9950(2010)06-0369-06

$^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (^{188}Re 、 ^{153}Sm)-EDTMP 的制备 及在小鼠体内的生物分布比较

何佳恒, 蒋树斌, 杨玉青, 王关全

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: 本工作通过合成得到配体 EDTMP, 制备出标记率较高的 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (^{188}Re 、 ^{153}Sm) 配合物。对 3 种配合物的体外稳定性、亲脂性进行了考察; 对其生物分布作了初步探索, 评价了 ^{188}Re -EDTMP、 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP 作为骨肿瘤治疗药物的可能性。结果表明, 3 种配合物都易于被骨摄取, 但 ^{188}Re -EDTMP 的体内稳定性较差, 容易被洗脱, 需要进一步改善; 与已用于临床应用的 ^{153}Sm -EDTMP 相比, $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP 的小鼠体内分布与其趋势比较一致, 在靶组织(脑骨和四肢骨)上的浓集率较高, 显示出可用于骨系统疾病治疗的可能性, 有进一步研究的价值。

关键词: ^{153}Sm ; ^{188}Re ; $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$; EDTMP; 骨肿瘤

中图分类号: O613; R817 **文献标志码:** A

Preparation and Biodistribution of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (^{188}Re , ^{153}Sm)-EDTMP in Mice

HE Jia-heng, JIANG Shu-bin, YANG Yu-qing, WANG Guan-quan

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

Abstract: In this work, EDTMP is synthesized and radiolabeled with $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$, ^{153}Sm , and ^{188}Re separately. The preparation conditions, stability *in vitro* and lipophilicity of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (^{188}Re , ^{153}Sm)-EDTMP were investigated. Biodistribution of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (^{188}Re , ^{153}Sm)-EDTMP in mice were studied. It is found that $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (^{188}Re , ^{153}Sm)-EDTMP are hydrophilic and stable at room temperature and 37 °C in open air. Three kinds of compounds show high bone uptake and bone-to-blood ratio in mice, but ^{188}Re -EDTMP is not stable enough *in vivo*. $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP shows good biological properties, similar to those of ^{153}Sm -EDTMP, including higher uptake in skeleton, lower residue in soft tissues and rapid blood clearance. The result shows that $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP is a potential reagent for skeletal scintigraphy and radiotherapy of bone tumors.

Key words: ^{153}Sm ; ^{188}Re ; $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$; EDTMP; bone tumor

骨无机相主要成分为磷酸配合物-羟基磷灰石, 前期研究表明, 磷(膦)类配体(配合物)对其有

较强的趋附性^[1-5]。20 世纪 80 年代, 人们合成了 EDTA 的膦酸衍生物乙二胺四甲基膦酸

收稿日期: 2009-07-09; 修订日期: 2009-12-17

基金项目: 中国工程物理研究院军民两用基金资助项目(JM20008)

作者简介: 何佳恒(1976—), 女, 四川广元人, 硕士, 助理研究员, 放射性药物专业

(EDTMP),并制备了¹⁵³Sm-EDTMP^[6]。90 年代罗顺忠等^[6-7]在对¹⁵³Sm-EDTMP 的研究中发现该配合物有很高的亲骨性并能高度聚集在骨损伤部位。邓候富等^[7]用¹⁵³Sm-EDTMP 成功治疗了多例转移性骨肿瘤患者。几种用于骨肿瘤核素的物理性质列入表 1。镧系元素¹⁵³Sm 有比较优良的核性质:半衰期为 46.3 h,β 射线能量适合治疗(0.805 MeV (21%)、0.702 MeV (46%)、0.632 MeV(33%)),可杀死癌细胞,主要的 γ 射线能量适中(0.103 MeV(28.2%)),适宜于 γ 照相机和 SPECT 显像。从 20 世纪 80 年代开始,¹⁸⁶Re 和¹⁸⁸Re 就引起了人们的极大兴趣,目前研究较多的是¹⁸⁶Re-HEDP^[8-9]。现在,以膦酸配体为基础,人们正研究一系列^{186,188}Re-膦酸配体配合物作潜在的骨肿瘤治疗药物,但研究距临床尚有一定的距离。¹¹⁷Sn^m有最低能量的电子但仍能穿透大约 30 个细胞直径,这对于产生疗效而又不伤及红骨髓已经足够。为了突破骨髓抑制效应,同时保持或提高骨病灶浓集比例,人们将关注热点在近十年内转向了¹¹⁷Sn^m 及其标记化合物^[10-14],一系列含此核素的化合物被研究。

鉴于配体 EDTMP 良好的骨趋附性,本工作拟选用上述 2 种性质优良的亲骨核素¹⁸⁸Re、¹¹⁷Sn^m^[8,10,15]对 EDTMP 进行标记,比较 3 种配合物¹¹⁷Sn^m(¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm)-EDTMP 在小鼠体内的分布,评价¹⁸⁸Re(¹¹⁷Sn^m)-EDTMP 作为骨肿瘤治疗药物的可能性。其中¹¹⁷Sn^m-EDTMP 属国内外首次研究,未见文献报道。

表 1 几种用于骨肿瘤核素的物理性质
Table 1 Physical characteristics of radio
nuclides used for palliation of bone tumor

核素 (Nuclides)	$E_{\beta, \max} /$ MeV	射程(Range)/ mm	$T_{1/2}$	E/keV
¹¹⁷ Sn ^m	NA	0.3	13.6 d	159(86)
¹⁵³ Sm	0.81	0.55	46.3 h	103(28)
¹⁸⁶ Re	1.07	1.05	90.6 h	137(9)
¹⁸⁸ Re	2.12	4	16.7 h	155(15)

1 实验部分

1.1 主要试剂及仪器

¹¹⁷Sn^m(¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm),中国工程物理研究院核物理与化学研究所提供;其余化学试剂均为国产分

析纯或化学纯;实验所需用水均为二次蒸馏水。

FJ-2021 型 γ 放射免疫计数器,国营二六二厂;红外光谱仪、元素分析仪、熔点测定仪由中国科学院成都有机研究所提供;CAPINTEC CRC-15R 放射性活度测量仪,美国丹佛仪器公司;Helix Apex 双探头 SPECT 仪,以色列 Elscint 公司。

昆明种小白鼠,一级,体重(18±2) g,雌雄各半,均由四川大学华西医学中心动物实验中心提供。

1.2 实验方法

1.2.1 EDTMP 的制备 在三颈瓶中加入乙二醇、亚磷酸、浓盐酸,在回流搅拌下,水浴加热至 95℃左右,经恒压进样器缓慢滴加 36% 甲醛水溶液,体系经如下 Mannich 反应^[16]制得 EDTMP:

乙二醇+HCHO+H₃PO₃ → EDTMP
产品经红外、元素分析表征。

1.2.2 ¹⁵³Sm-EDTMP 的制备 采用文献[17]报道的直接标记法。在反应器中,加入一定量的 EDTMP 和¹⁵³SmCl₃,调节体系 pH,使反应在一定的温度环境(室温或沸水浴)下进行。

1.2.3 ¹⁸⁸Re-EDTMP 的制备 ¹⁸⁸Re-EDTMP 的制备按文献[18-19]进行。在反应器中加入 30 mg EDTMP、0.2 mg 抗坏血酸、0.2 mg 龙胆酸、0.1 mg Re(KReO₄) 及一定量放射性¹⁸⁸ReO₄⁻水溶液,混合溶液在通 N₂条件下沸水浴 2 min,再加入 3 mg SnCl₂(2 mol/L HCl 溶解后 N₂饱和),用 0.5 mol/L NaOH 和 0.5 mol/L HCl 水溶液调节反应体系 pH=2.0,反应器充氮封口室温反应 30 min,用放射性纸色谱法测标记率。展开剂由丙酮和生理盐水两个体系组成。

1.2.4 ¹¹⁷Sn^m-EDTMP 的制备 采用文献[3-4]报道的方法制备。将 EDTMP 溶于水,调节 pH 值至 7 左右,然后加入¹¹⁷Sn^m(Ⅱ),加入配体和¹¹⁷Sn^m(Ⅱ)的摩尔比为 10:1。充分反应后,加入 H₂O₂(n(H₂O₂):n(¹¹⁷Sn^m(Ⅱ))=10:1),待其完全氧化后,加热以赶走多余的 H₂O₂。

1.2.5 ¹¹⁷Sn^m(¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm)-EDTMP 的稳定性及亲脂性

(1) 标记化合物的稳定性

将制备好的配合物分别置于室温(约 25℃)、37℃,用纸层析法检测放化纯度随时间的变化。

(2) 标记化合物的亲脂性

采用文献[20]中水/正辛醇法测定各配合物的脂水分配系数。将标记配合物用生理盐水缓冲

液($\text{pH}=7$)稀释至 3 mL,再加入 3 mL 正辛醇,振荡离心后,取 2 mL 下层的水相至测量管中放置测量计数。在有机相中再加入 3 mL 生理盐水振荡离心,弃去水相,如此反复不少于 5 次,最后取 2 mL 有机相测量计数。分配系数 $K_{\text{ow}}=c_{\text{o}}/c_{\text{a}}=N_{\text{o}}/N_{\text{a}}$ 。其中, c_{o} 为配合物在正辛醇相中的浓度; c_{a} 为配合物在水相中的浓度; N_{o} 为正辛醇相中放射性总计数; N_{a} 为水相中放射性总计数。

1.2.6 动物实验 对于每种配合物,分别取 75 只小白鼠,随机分成 3 组,每组再随机分成 5 批,每批 5 只。每组通过尾静脉注射 0.1 mL 相同剂量的标记物(18.5 kBq)。于不同时间将小鼠断头处死,取感兴趣脏器称量,测其放射性,计算每克组织摄入放射性占总注入剂量的百分比(%ID/g)。

2 结果和讨论

2.1 EDTMP 的表征

EDTMP 的熔点分析结果为 201.3 $^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析结果如下:N,5.92%;C,15.31%;H,4.71%;P,25.81%。计算值:N,6.17%;C,15.86%;H,4.83%;P,27.31%。图 1 是采用 Gaussian 优化的 EDTMP 结构。

EDTMP 的红外光谱示于图 2。

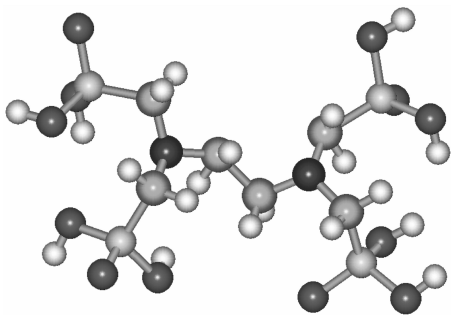


图 1 经过 Gaussian 优化的 EDTMP 结构

Fig. 1 Optimized structure by Gaussian program

2.2 配合物的制备

在配合物的制备过程中,选用了不同的展开体系。在展开剂为吡啶-乙醇-水(体积比为 1:2:4)体系中, $^{153}\text{Sm}^{3+}$ 的 R_{f} 为 0.0~0.1,配合物的 R_{f} 为 0.76~0.81。 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 在丙酮和生理盐水中的 R_{f} 均为 0.7~0.9,胶体($^{188}\text{ReO}_2$)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} 分别为 0.0~0.1 和 0.7~0.9。在展开剂为吡啶-乙醇-水(体积比为 1:2:4)体

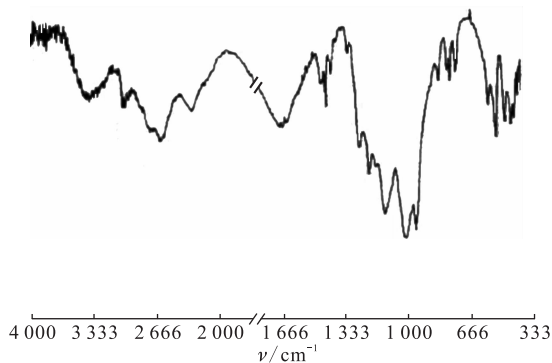


图 2 EDTMP 的红外光谱图

Fig. 2 IR spectrum of EDTMP

系中,游离 Sn 的 R_{f} 为 0.0~0.1,配合物的 R_{f} 为 0.9~1.0。

在生理盐水中,水解 Sn 在点,四价 Sn 配合物在前沿(R_{f} 为 0.8~0.95);在丙酮中,水解 Sn 和四价配合物都在原点。

在 ^{153}Sm -EDTMP 的合成中,弱碱性介质有利于配合物的生成,但碱性过高会造成 Sm^{3+} 的水解而使配合物不稳定,要达到 98% 的标记率, $\text{pH}\geq 5$ 即可,考虑动物实验的需要,选择 $\text{pH}=8\sim 9$ 。标记选择在沸水浴中进行。在选择配体量时发现,在 $\text{pH}\approx 8$ 时,如果配体量较少,标记率会随配体量的增加而上升,当标记率已较高(大于 96%)时,配体的增加几乎不会提高配合产率。

选择抗坏血酸作为保护剂。 SnCl_2 质量对标记率的影响很大,在本实验体系下, SnCl_2 质量为 2.0~4.0 mg 时标记率较好。EDTMP 与 ^{188}Re 的配合反应受 pH 影响很大,在 $\text{pH}=7\sim 8$ 时, ^{188}Re -EDTMP 的标记率不足 50%,在较低 pH 下标记率较高,这是因为 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 的还原受 pH 的影响极大,在低 pH 时更易还原,标记率可达 90% 左右。

EDTMP 与 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (IV)的标记条件温和,在常温下反应 15 min 即可获得标记率大于 95% 的配合物。配体量和酸度对溶液的外观影响很大,为了避免 Sn 的水解,需要配体与 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 的摩尔比大于 10,待充分反应后缓慢调节溶液的酸度至 7 左右。否则配体量不足容易导致多余的 Sn 水解。调节溶液的酸度要尽量避免将溶液的酸度调到碱性,需要缓慢从酸性调节到 7 左右备用。因为在碱性条件下,Sn 的配合物也很容易水解,并且随着碱性增大,配合物的水解程度加剧。水解形成

的微小胶状物($^{117}\text{Sn}^{\text{m}}\text{O}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O} \cdot y\text{EDTMP}$ ($x \geq 0, y \geq 0$))很容易滞留在动物的肝部,对非靶组织造成不必要的损伤,使靶向组织的疗效受到影响。

2.3 配合物的稳定性和亲脂性

^{153}Sm -EDTMP 的稳定性结果表明,在 $\text{pH}=4$ 时,放化纯在 7 d 时略有下降,但仍不低于 96%;而在 $\text{pH}=7$ 和 9 时,即使放置了 7 d 放化纯也在 98% 左右,说明 ^{153}Sm -EDTMP 在较宽的 pH 范围内有很高的体外稳定性;可适当增加配体用量来提高标记物的稳定性;配合物在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的恒温水浴中放置 7 d 后测得其放化纯仍大于 95%。

将 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP 在室温下放置 5 d 后放化纯仍高于 95%;将标记率大于 95% 的标记物放置在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的恒温水浴槽中,8 h 后测其放化纯仍大于 95%。

^{188}Re -EDTMP 在室温下放置 5 d 后放化纯由

95% 降到 93.2%;放置在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的恒温水浴槽中,8 h 后测得其放化纯保持在 90% 左右。

以上结果显示,3 种配合物较好的体外稳定性为进一步的生物性质研究提供了保证。

配合物 ^{153}Sm -EDTMP、 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP 和 ^{188}Re -EDTMP 的 K_{ow} 分别为 2.6×10^{-3} 、 1.3×10^{-3} 和 1.8×10^{-3} ,表明三者都是亲水性的,利于它们在骨骼上的吸附。

2.4 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (^{153}Sm 、 ^{188}Re)-EDTMP

^{153}Sm -EDTMP、 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP、 ^{188}Re -EDTMP 的小鼠体内分布分别列于表 2—表 4。经过比较,可以看出, ^{153}Sm -EDTMP 在骨骼上的摄取极高,在其它组织中的摄取趋于本底; $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP 的小鼠体内分布与 ^{153}Sm -EDTMP 趋势比较一致,在靶向组织(脑骨和四肢骨)上的浓集率较高,但在肝脏上有一定的浓集,可能是由于有部分胶体形成。

表 2 ^{153}Sm -EDTMP 在小鼠体内分布
Table 2 Biodistribution of ^{153}Sm -EDTMP in normal mice

器官(Organs)	每克组织百分注射剂量率(Percentage of the injected dose per gram of tissues mass)/(%ID · g ⁻¹)					
	0.5 h	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h
血液(Blood)	0.17±0.01	0.03±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	0.002±0.000	0.002±0.000
心(Heart)	0.18±0.06	0.06±0.00	0.05±0.01	0.04±0.01	0.05±0.00	0.02±0.01
肝(Liver)	0.29±0.02	0.21±0.01	0.18±0.02	0.17±0.03	0.26±0.06	0.23±0.02
脾(Spleen)	0.17±0.04	0.26±0.02	0.03±0.01	0.04±0.01	0.04±0.00	0.07±0.00
肾(Kidney)	1.04±0.25	0.85±0.15	0.68±0.05	0.56±0.03	0.49±0.11	0.48±0.03
肌肉(Muscle)	0.34±0.04	0.10±0.06	0.04±0.02	0.02±0.01	0.01±0.00	0.02±0.01
骨骼(Bone)	18.60±1.21	23.37±1.15	24.12±2.88	18.23±1.12	17.05±0.71	16.56±1.01

注(Note): $n=5$

表 3 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP 在小鼠体内分布
Table 3 Biodistribution of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -EDTMP in mice

器官(Organs)	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 h	3 h	6 h	24 h	48 h
血液(Blood)	0.05±0.01	0.02±0.01	0.008±0.000	0.006±0.000	0.001±0.000
心(Heart)	0.12±0.04	0.04±0.00	0.02±0.01	0.03±0.01	0.01±0.00
肝(Liver)	7.01±1.02	6.06±0.82	8.02±1.01	8.00±0.76	7.07±0.52
脾(Spleen)	0.17±0.04	0.26±0.02	0.03±0.01	0.04±0.01	0.04±0.00
肾(Kidney)	3.03±0.05	1.51±0.00	1.15±0.02	1.01±0.00	0.91±0.04
肌肉(Muscle)	0.04±0.01	0.05±0.06	0.12±0.01	0.02±0.00	0.01±0.00
骨骼(Bone)	18.04±0.32	14.24±1.01	15.36±0.78	17.52±0.20	11.48±0.08
脑骨(Skull)	15.20 ±0.19	12.78±0.20	9.08±1.05	14.21±0.75	8.78±0.24

注(Note): $n=5$

表 4 ^{188}Re -EDTMP 在小鼠体内分布
Table 4 Biodistribution of ^{188}Re -EDTMP in mice

器官(Organs)	每克组织百分注射剂量率(Percentage of the injected dose per gram of tissues mass)/(%ID • g ⁻¹)					
	0.5 h	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h
血液(Blood)	4.59±0.09	2.23±0.11	0.94±0.19	0.42±0.14	0.07±0.04	0.05±0.01
心(Heart)	1.44±0.10	0.46±0.03	0.33±0.07	0.14±0.02	0.23±0.11	0.04±0.01
肝(Liver)	1.56±0.08	0.63±0.11	0.59±0.19	0.35±0.01	0.51±0.48	0.09±0.00
脾(Spleen)	1.27±0.12	0.56±0.17	0.35±0.13	0.16±0.01	0.31±0.18	0.05±0.01
肾(Kidney)	7.09±2.09	5.13±1.91	2.85±1.29	2.11±0.63	0.71±0.31	0.54±0.11
肌肉(Muscle)	1.82±0.45	0.81±0.51	0.58±0.19	0.45±0.57	0.28±0.06	0.02±0.00
骨骼(Bone)	12.50±0.91	10.41±0.11	9.37±0.61	10.12±0.68	7.95±1.10	7.13±0.74

注(Note); $n=5$

^{188}Re -EDTMP 在小鼠体内骨摄取率在 0.5 h 就达到最高值 $(12.50\pm0.91)\%$ ID/g, 而后下降较快, 在 48 h 时仅为 7.13% ID/g, 说明 ^{188}Re -EDTMP 的体内稳定性较差, 容易被洗脱; 血清清除较快, 6 h 时血液残余为 $(0.42\pm0.14)\%$ ID/g, 48 h 残余为 $(0.05\pm0.01)\%$ ID/g; 药物主要通过肾排泄, 但药物在肾的摄取仍不是很高, 24 h 时为 $(0.71\pm0.31)\%$ ID/g, 为骨摄取的 8.93%。

表 5 列出了几类配合物在进入小鼠体内不同

时相下在骨上的摄取率数据。从表 5 可以看出, 本工作研究的 $^{117}\text{Sn}(\text{IV})\text{-EDTMP}$ 在靶组织(骨)上的摄取率在相同时相上虽然不及目前临床应用的 ^{153}Sm -EDTMP, 但平均水平均高于国外正在进行临床研究的 $^{117}\text{Sn}(\text{IV})\text{-DTPA}$, 表现出潜在研究的价值。当然, 为了减少实验误差, $^{117}\text{Sn}(\text{IV})\text{-DTPA}$ 的数据也是通过本次实验与 $^{117}\text{Sn}(\text{IV})\text{-EDTMP}$ 在相同实验条件下获得的, 其在小鼠体内的分布趋势与文献[21]报道一致。

表 5 骨上的浓集率
Table 5 Bone uptake in mice of various compounds

t/h	每克组织百分注射剂量率(Percentage of the injected dose per gram of tissues mass)/(%ID • g ⁻¹)		
	$^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(\text{IV})\text{-EDTMP}$	$^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(\text{IV})\text{-DTPA}$	^{153}Sm -EDTMP
1	18.04±0.32	8.55±1.31	23.37±1.15
2	14.24±1.01	12.72±1.50	24.02±0.78
4	15.36±0.78	12.29±0.24	19.56±1.52
24	17.52±0.20	6.63±0.86	17.05±0.71
48	11.48±0.08	5.34±0.35	16.56±1.01

注(Note); $n=5$

3 结 论

本工作通过合成得到配体 EDTMP, 制备出标记率较高的 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{188}\text{Re}, ^{153}\text{Sm})$ 配合物。3 种配合物的体外稳定性均较好, 属于亲水性配合物。小鼠体内分布结果表明, 3 种配合物均主要被骨摄取, 但是 ^{188}Re -EDTMP 的体内稳定性较差, 容易被洗脱; $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}\text{-EDTMP}$ 的小鼠体内分布与 ^{153}Sm -EDTMP 趋势比较一致, 在靶组织(脑骨和四肢骨)上的浓集率较高, 表现出可用于骨肿瘤治

疗的可能性, 值得进一步研究, 但需要解决胶体形成问题。

参考文献:

[1] John W T, Leonard I W, Antoine A V. High Specific Activity [Samarium-153] EDTA for Imaging of Experimental Tumor Models[J]. J Nucl Med, 1989 (30): 202.
[2] 何佳恒, 陈雅宏, 肖沅峰, 等. 酶解沉积放射性肿瘤药物前体的合成研究[J]. 化学研究与应用, 2007,

- 19(8):886-888.
- [3] 何佳恒,王关全,蒋述斌,等. ^{117m}Sn -TTHMP 的制备及生物性质研究[J]. 化学研究与应用,2006,18(10):162-166.
- [4] 何佳恒,罗顺忠,杨玉青,等. $^{117}\text{Sn}^m$ 标记 HEDTMP 的研究[J]. 核化学与放射化学,2002,24(4):236-239.
- [5] HE Jiaheng, LUO Shunzhong, JIANG Shubin, et al. Preparation and Properties of ^{117m}Sn (IV)-TTHMP in *in Vitro* and in Small Animals [J]. NST, 2007, 6: 1-5.
- [6] 罗顺忠,蒲满飞,李玉谦,等.骨肿瘤治疗药物的研究. ^{153}Sm -EDTMP 的生物性质评价[J]. 核化学与放射化学,1991,(13):233-237.
- [7] 邓候富,谭天序,匡安仁,等.新的骨显像及骨肿瘤治疗剂 ^{153}Sm -EDTMP 的初步应用[J]. 中华核医学杂志,1992,(12):27-30.
- [8] Oh S J, Won K S, Moon D H, et al. Preparation and Biological Evaluation of ^{188}Re -Ethylenediamine- N,N,N',N' -Tetrakis(Methylene Phosphonic Acid) as a Potential Agent for Bone Pain Palliation[J]. Nucl Med Commun, 2002, 23(1): 75-81.
- [9] Chakraborty S, Das T, Uuuu P R, et al. ^{177}Lu Labelled Polyaminophosphonates as Potential Agents for Bone Pain Palliation[J]. Nucl Med Commun, 2002, 23(1): 67-74.
- [10] Zeevaart J R, Jarvis N V, Louw W K A, et al. Metal-Ion Speciation in Blood Plasma Incorporating the Tetrphosphonate: N,N -Dimethyl Enephonate-1-Hydroxy-4-Amin-Propyl-Denediphos-Phonate (APDDMP) in Therapeutic Radiopharmaceuticals[J]. J Inorg Biochem, 2001, 83(1): 57-65.
- [11] Krishnamurthy G T, Swailem F M, Walsh T K. Pharmacokinetics of $\text{Sn-}^{117m}(4+)$ DTPA in Patients With Multiple Metastatic Bone Pain[J]. Nucl Med, 1995, 117: 30-36.
- [12] Karelin Y A, Efimov V N, Filimonov V T, et al. Radionuclide Production Using a Fast Flux Reactor[J]. Appl Radiat Isot, 2000, 53: 825-827.
- [13] Qaims M, Dohler H. Production of Carrier-Free $^{117}\text{Sn}^m$ [J]. J Appl Radiat, Int Isot, 1984, 35(7): 645-648.
- [14] Zeevaare J R, Louw W K A, Kolar Z I, et al. A Thermodynamic Approach, Using Speciation Studies, Towards the Evaluation and Design of Bone-Seeking Radiopharmaceuticals Asillustrated for $^{117}\text{Sn}^m$ (II)-PEI-MP[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2003, 257(1): 83-89.
- [15] 何佳恒,李首建. $^{117}\text{Sn}^m$ 在肿瘤治疗中的应用[J]. 化学研究与应用,2007,19(6):583-588.
- [16] 印永嘉,顾月姝,陈德昌,等.大学化学手册[M]. 山东:科学技术出版社,1985:2-7.
- [17] LUO Shongzhong, PU Manfei, QIAO Jian, et al. Preparation of Bone Tumor Therapeutic Radiopharmaceuticals ^{153}Sm -EDTMP [J]. J Radio Nucl Chem, 1992, 160 (2): 443-448.
- [18] Kazuyuki Hashimoto. Synthesis of a ^{188}Re -HEDP Complex Using Carrier-Free ^{188}Re , and a Study of Its Stability [J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 351-356.
- [19] Arteaga M C, Ferro F G, Pedraza L M, et al. Labelling of Re-ABP With ^{188}Re for Bone Pain Palliation [J]. Appl Radiat Isot, 2001, 54(3): 435-442.
- [20] 王连生,韩朔葵.分子结构、性质与活性[M]. 北京:化学工业出版社,1997: 8-15.
- [21] Swailem F M, Krishnamurthy G T, Srivastava S C, et al. *In Vivo* Tissue Uptake and Retention of $\text{Sn-}^{117m}(4+)$ DTPA in Human Subject With Metastatic Bone Pain and in Normal Mice[J]. Nucl Med Biol, 1998, 25: 279-287.