

文章编号:0253-9950(2011)05-302-06

羰基锝硝基咪唑化合物 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的 标记和生物学评价

甘红梅,刘晶莹,查智豪,乔晋萍,朱霖*

放射性药物教育部重点实验室,北京师范大学 化学学院,北京 100875

摘要:本文采用直接标记法在水相中将羰基锝中间体 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 与含磷酸基团的硝基咪唑衍生物 2-(2-甲基-5-硝基咪唑-1-基)乙基磷酸盐(2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) ethyl dihydrogen phosphate, MNLS)配位得到 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 配合物;研究了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的最佳标记条件、理化性质及其在荷 EMT-6 肿瘤小鼠体内的生物分布。结果表明,当 MNLS 质量为 10 mg、 $\text{pH}=4.0\sim 8.0$ 、 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 15 min 时, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 配合物放化纯度大于 99%。电泳试验结果提示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 为水溶性的电中性配合物,具有良好的体外稳定性。动物分布试验显示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 在荷 EMT-6 肿瘤小鼠体内有较高的肿瘤摄取值,且滞留较好;此外, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 较 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-MNLS}$ 在骨中的摄取值明显降低。以上结果为研发新型乏氧组织显像剂提供了重要参考。

关键词: $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$; MNLS; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$; 理化性质; 生物分布

中图分类号:R817 **文献标志码:**A

Preparation and Evaluation of a Novel Hypoxic Imaging Agent $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$

GAN Hong-mei, LIU Jing-ying, ZHA Zhi-hao, QIAO Jin-ping, ZHU Lin*

Key Laboratory of Radiopharmaceuticals (Ministry of Education), College of Chemistry,
Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Abstract: The labeling method for $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ was established, and the biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ in EMT-6 tumor-bearing mice was carried out as well. The optimal labeling condition was found as follows: MNLS 10 mg, $\text{pH}=4.0\sim 8.0$ at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min; and the radiochemical purity was more than 99% proved by HPLC. The new radiolabeled compound's stability was good *in vitro*, and it was electrically neutral and water-soluble. The biodistribution in EMT-6 tumor-bearing mice show that: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ has a considerable uptake and eligible retention time in tumor, and the bone uptake of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ is much lower than $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-MNLS}$.

收稿日期:2010-11-03; **修订日期:**2011-03-05

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(973 计划)(No. 2006CB500705);国家高技术研究发展计划资助项目(863 计划)(No. 2006AA02A408)

作者简介:甘红梅(1985—),女,四川成都人,硕士研究生,放射性药物化学专业

* **通讯联系人:**朱霖,女,博士,教授,博士生导师,放射性药物化学专业, E-mail: zhulin@bnu.edu.cn

Key words: [⁹⁹Tc^m(CO)₃(H₂O)₃]⁺; MNLS; ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS; labeling; chemical and physical property; biodistribution

肿瘤是严重危害人类健康的疾病之一,组织乏氧是肿瘤及心、脑血管疾病等的重要特征。乏氧组织显像剂在肿瘤的诊断、治疗方案确定及疗效评价和监测等方面具有重要的应用价值,成为放射性药物研究的热点。目前用于临床正电子发射断层成像术(PET)的乏氧显像剂¹⁸F-氟米索硝唑(¹⁸F-MISO)和¹²³I-碘化氮酶素糖苷(¹²³I-IAZA),以及用于单光子发射计算机断层成像术(SPECT)的乏氧显像剂⁹⁹Tc^m-4,9-二氮-2,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟(⁹⁹Tc^m-HL91),均存在一些缺陷,如肝本底较高、乏氧组织的绝对摄取偏低等^[1]。⁹⁹Tc^m由于其优良的核素性质,合适的半衰期和能量($T_{1/2}=6.02\text{ h}$, $E=140\text{ keV}$),且方便易得,已广泛应用于临床核医学 SPECT 显像^[2]。因此研发新的⁹⁹Tc^m标记的乏氧组织显像剂具有重要意义。

众所周知,硝基咪唑基团是肿瘤乏氧显像剂的靶向基团,而磷酸基团可以与⁹⁹Tc^m有效配位,形成稳定的配合物,例如骨显像剂⁹⁹Tc^m-MDP。故硝基咪唑的磷酸盐可作为性质良好的⁹⁹Tc^m标记的乏氧组织显像剂前体。近期研究表明,硝基咪唑的磷酸盐配体(MNLS)与⁹⁹Tc^m形成的配合物⁹⁹Tc^m-MNLS具有很高的肿瘤摄取值,且肝本底较低,具有作为新的理想的肿瘤乏氧显像剂的潜力^[3-4]。本工作拟采用[⁹⁹Tc^m(CO)₃(H₂O)₃]⁺核心^[5-7]与MNLS(图1)配位,比较钼[⁹⁹Tc^m]标记的两种MNLS配合物,⁹⁹Tc^m-MNLS和⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS的理化性质和生物分布的差异,为研发新的乏氧组织显像剂提供参考。

1 实验部分

1.1 试剂及仪器

MNLS,合成方法已另文发表^[3-4]; ⁹⁹Mo-

⁹⁹Tc^m发生器,北京森科医药有限公司;其他试剂均为国产分析纯。

FH-408 自动定标器,国营二六一厂;FJ-391 同位素活度计,中国计量科学研究院;DYY-Ⅲ电泳仪,北京科学仪器修配厂;AdventurerTM电子天平,奥豪斯国际贸易(上海)有限公司,天平感量0.1 mg;SCL-10AVP 高效液相色谱仪,日本岛津公司;Alltima C₁₈柱(5 μm,250 mm×4.6 mm),德国 Alltech 公司。

荷 EMT-6 肿瘤小鼠,雌性,18~22 g,中国医学科学院肿瘤医院动物中心提供。

1.2 实验方法

1.2.1 ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 的制备

(1) [⁹⁹Tc^m(CO)₃(H₂O)₃]⁺中间体的制备
将 5.0 mg Na₂CO₃,21.0 mg 四水合酒石酸钠钾和 7.0 mg NaBH₄置于 10 mL 西林瓶内,用 3 mL 蒸馏水溶解,通 CO 气体 15 min 后密封,加入 1 mL Na⁹⁹Tc^mO₄ (185 MBq)淋洗液,摇匀,于 80 °C 下加热 30 min,冷却至室温后用 1 mol/L HCl 调节 pH 至 7。

(2) ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 的制备

将 10 mg MNLS 配体置于 10 mL 西林瓶内,用 500 μL pH=5 的 PBS 溶液溶解后,加入上述中间体[⁹⁹Tc^m(CO)₃(H₂O)₃]⁺ (23 MBq)溶液 500 μL,摇匀,于 80 °C 下加热 15 min,冷却至室温。

1.2.2 ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 标记率和放化纯的测定 用薄层层析(TLC)和高效液相色谱(HPLC)方法分别测定配合物的标记率和放化纯度。TLC 分别采用聚酰胺薄片/乙腈、聚酰胺薄片/生理盐水展开体系。HPLC 分析条件采用梯度淋洗,流动相 A 相为含 0.1%TFA 的水溶液,B 相为含 0.1%TFA 的乙腈溶液;梯度条件为 0~

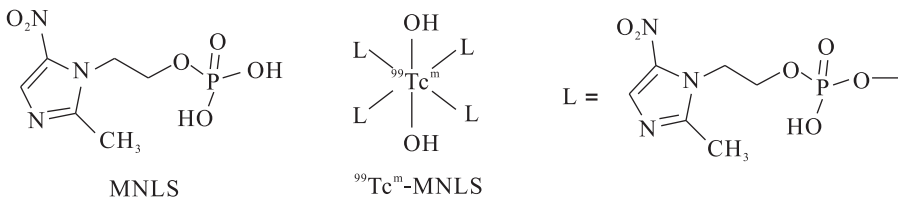


图 1 MNLS 配体结构和⁹⁹Tc^m-MNLS 的可能结构^[8-10]
Fig. 1 Structure of MNLS and possible structures of ⁹⁹Tc^m-MNLS^[8-10]

20 min, B 从 0% 线性变为 100%, 20~30 min, 100% B; 流速, 1.0 mL/min; 进样量 3~5 μ L。

1.2.3 最佳标记条件的优化 按照 1.2.2 节方法, 分别改变标记 pH 值、温度、加热时间、配体 MNLS 含量等条件, 研究各种标记条件对标记率的影响, 选择最佳标记条件。

1.2.4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的体外稳定性 将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 标记物溶液在室温下放置 1~6 h, 测定标记率的变化, 结合放射化学纯度分析 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的体外稳定性。

1.2.5 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的脂水分配系数的测定 将等体积的磷酸盐缓冲溶液 (PBS, pH = 7.4) 和正辛醇充分振荡数分钟后静置过夜, 使两相充分饱和。将 0.1 mL $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 溶液 (放化纯度大于 95%), 加入到含有 1.0 mL 上述正辛醇和 0.9 mL 上述 PBS 溶液的离心管中, 使用漩涡振荡器充分振荡, 混合均匀后离心分层。分别取 0.1 mL 正辛醇相和水相, 测定其放射性计数。重复上述操作 3 次。计算脂水分配系数平均值: $\lg P = \lg(\text{正辛醇相放射性计数}/\text{水相放射性计数})$ 。

1.2.6 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的电荷性质的测定 利用纸电泳法测定 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的电荷性质。采用新华一号层析纸为支持体, 电泳液为 0.06 mol/L 的 PBS (pH = 7.4)。将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 溶液 (放化纯度大于 95%) 采用干法点样于已备好的层析纸正中, 晾干, 将其两端分别浸入 2 个液槽内, 调节电压至 150 V (电场强度约 20 V/cm)。电泳进行 4 h 后关闭电源, 取出层析纸条, 晾干后测量配合物在层析纸上的放射性分布。分别计算移向正极、负极及滞留原点组分的相对百分比值。重复上述实验 3 次。

1.3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-MNLS}$ 在荷 EMT-6 肿瘤小鼠体内分布实验

取荷 EMT-6 肿瘤小鼠 12 只, 按体重随机分为 4 组, 每组 3 只, 尾静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 溶液 0.1 mL (0.75 MBq), 分别在注射后 5、30、60、120 min 将其断颈处死, 取肿瘤、心、肝、脾、肺、肾、脑、肌肉、骨组织及血样称重, 并测量放射性计数, 计算各脏器每克组织的摄取量 (%ID/g)。

同时参照文献进行了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-MNLS}$ 的标记和荷 EMT-6 肿瘤小鼠体内分布实验^[3-4]。

2 结果与讨论

2.1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的放射化学纯度

在乙腈-聚酰胺片体系中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的 $R_f = 0.3 \sim 0.5$, $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的 $R_f = 0 \sim 0.1$; 在生理盐水-聚酰胺片体系中 $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的 $R_f = 0 \sim 0.1$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的 $R_f = 0.8 \sim 1.0$, 标记率均大于 90%。

图 2 为 HPLC 方法分析 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 、 $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 所得结果。在此 HPLC 条件下, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的保留时间为 4.10 min, 放化纯为 99.89%; $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的保留时间为 15.10 和 16.00 min, 放化纯分别为 88.93% 和 10.91%, $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的组分不是单一的, 其原因可能是 $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 水配体很容易被标记液中其他的络合能力较强的配体如 Cl^- 等所取代, 从而产生不同的物质结构^[11]。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的保留时间为 20.10 min, 放化纯为 99.39%。

2.2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的标记条件研究

通过改变标记 pH 值、标记温度、加热时间、配体 MNLS 含量等, 研究并最终确定 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 的最佳标记方法。

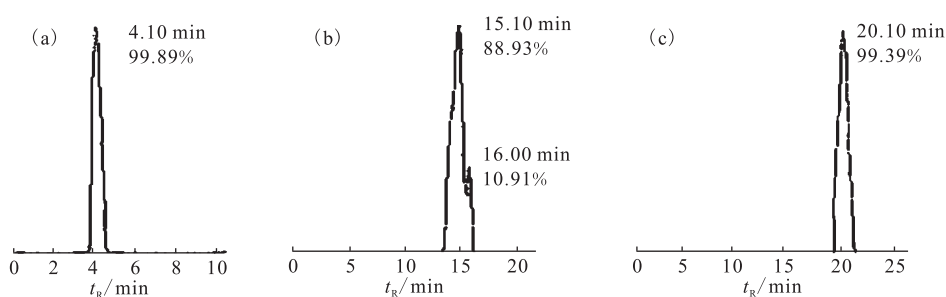


图 2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 、 $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ 配合物的 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC analysis of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$, $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$ complexes

(a)—— $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$, (b)—— $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, (c)—— $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-MNLS}$

2.2.1 pH 值对⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 放化纯的影响 pH 值对标记配合物放化纯的影响示于图 3。当溶液 pH=4.0~8.0 时,标记物的放化纯均大于 99%;当溶液 pH<4.0 时,标记物的放化纯随 pH 的增大而升高,当 pH≥9 时,标记物基本上不能形成。可见在中性条件下,⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 可以保持较高的放化纯;当溶液呈强酸性或强碱性时,由于 H⁺ 或 OH⁻ 的存在会促进 MNLS 的磷酸水解,从而不利于配合物的形成。

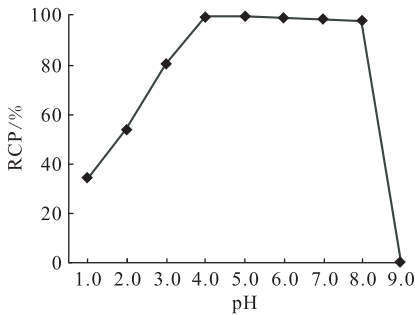


图 3 pH 对⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 放化纯的影响
Fig. 3 pH effect on the yield of ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS

2.2.2 温度对⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 放化纯的影响 标记温度对产物放化纯的影响示于图 4。当反应体系温度在 80℃ 左右时,放化纯最高,达 99% 以上,故 80℃ 为最佳标记温度。温度太低反应进行较慢,温度太高容易引发其它副反应,从而使产物⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 的放化纯降低。

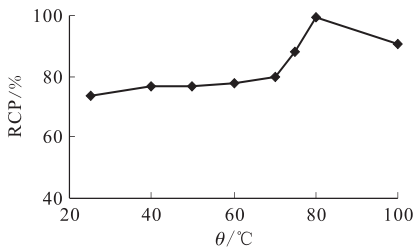


图 4 温度对⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 放化纯的影响
Fig. 4 Temperature effect on the yield of ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS

2.2.3 加热时间对⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 放化纯的影响 加热时间对产物放化纯的影响示于图 5。当反应体系在 80℃ 加热 15 min 时,放化纯最高,达 99% 以上。加热时间少于 15 min 反应不够完全,产物放化纯随加热时间的延长而提高;加热时间超过 15 min 则部分羰基得又被

氧化为⁹⁹Tc^mO₄⁻,出现产物放化纯随加热时间的延长而降低的现象;故加热时间为 15 min 最佳。

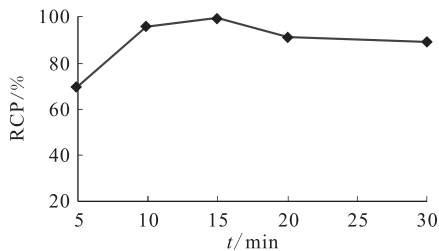


图 5 加热时间对⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 放化纯的影响
Fig. 5 Heating time effect on the yield of ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS

2.2.4 配体 MNLS 含量对⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 放化纯的影响 配体 MNLS 含量对产物放化纯的影响示于图 6。当配体质量由 1 mg 增至 5 mg 时,放化纯随之升高,到 5 mg 时达 99%;继续增加配体量,产物放化纯无太大变化,但随配体量的增大,反应体系中易出现沉淀,因此,在保证放化纯的前提下,配体质量约为 10 mg 即可。

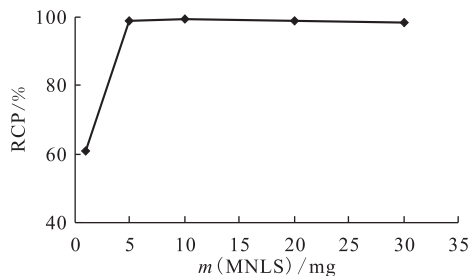


图 6 配体含量对⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 放化纯的影响
Fig. 6 Ligand amount effect on the yield of ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS

2.2.5 小结 由以上标记条件实验可知:体系 pH=4.0~8.0、标记加热温度为 80℃、标记加热时间为 15 min、配体 MNLS 质量为 10 mg 时;在此条件下标记,⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 的放化纯大于 99%。由于磷酸盐与[⁹⁹Tc^m(CO)₃(H₂O)₃]⁺配位结合时,标记物结构较复杂,无法得到明确的标记物结构。其结构可参考 nucleoside monophosphate (NMPs) 和 monoester diphosphates (MDPs) 与 fac-[Re(CO)₃(H₂O)₃]⁺ 的配位结构^[9-10],⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 的配位方式可能与它们中的一种或几种相似。

2.3 ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 的理化性质

将⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 水溶液在室温下放置 6 h,其放化纯随放置时间变化不大,在一个半衰期内放化纯没有明显下降,保持在 99%左右,说明该配合物具有良好的体外稳定性。⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 的脂水分配系数 lg *P* = − 1.11 ± 0.01 (*n* = 3),表明配合物具有一定水溶性,有利于肝本底的降低和肾的排泄。电泳实验结果表明,该配合物在层析纸上没有明显向电泳正极或负极移动,放射性主要分布在原点样点。由此可初步判定该标记配合物净电荷呈中性,有利于配合物穿

过细胞膜。

2.4 ⁹⁹Tc^m-MNLS 和 ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 在荷 EMT-6 肿瘤小鼠体内分布实验

荷 EMT-6 肿瘤小鼠体内分布实验结果列于表 1。由表 1 可知,⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 和⁹⁹Tc^m-MNLS 在肿瘤中的绝对摄取值相当,且都有较好的滞留;⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 较⁹⁹Tc^m-MNLS 在骨中的摄取值明显降低,⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 的骨摄取值一直保持在一个很低的水平,而⁹⁹Tc^m-MNLS 有一定的骨摄取,且随时间的延长而增高;但⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 在肝、肾和肺中的摄取值较⁹⁹Tc^m-MNLS 高。

表 1 ⁹⁹Tc^m-MNLS 和⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 在荷 EMT-6 肿瘤小鼠体内的分布
Table 1 Biodistribution of ⁹⁹Tc^m-MNLS and ⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS in EMT-6 tumor-bearing mice %ID/g

组织 (Tissues)	⁹⁹ Tc ^m -MNLS				⁹⁹ Tc ^m (CO) ₃ -MNLS			
	5 min	30 min	60 min	120 min	5 min	30 min	60 min	120 min
血(Blood)	18.73±1.34	10.15±0.99	6.48±0.41	3.58±1.36	9.32±0.53	5.92±1.02	5.76±0.24	4.79±0.33
心(Heart)	6.23±1.08	3.48±0.77	2.16±0.18	2.17±0.33	3.77±0.19	2.42±0.48	2.19±0.06	1.85±0.22
肝(Liver)	7.30±0.32	6.97±1.40	8.77±2.25	9.76±0.51	17.91±0.90	17.07±2.15	17.74±0.59	18.32±0.89
脾(Spleen)	4.45±0.71	3.15±0.42	3.31±0.61	3.80±0.26	5.18±0.75	2.89±0.16	2.51±0.45	2.76±0.85
肺(Lung)	20.76±2.06	7.68±1.51	5.43±0.60	4.28±0.46	28.32±2.62	16.27±2.69	10.75±0.50	9.70±1.65
肾(Kidney)	13.81±1.75	11.68±1.77	11.44±0.74	16.17±5.01	39.07±6.07	19.19±1.08	16.40±4.36	14.62±1.69
肌肉(Muscle)	1.05±0.87	1.18±0.03	1.12±0.36	1.48±0.29	1.70±0.45	1.12±0.17	1.18±0.51	1.24±0.19
骨(Bone)	8.95±1.75	9.71±1.90	7.28±0.64	18.03±2.33	1.60±0.40	1.14±0.29	3.40±3.09	2.41±1.23
脑(Brain)	0.58±0.02	0.41±0.06	0.15±0.01	0.27±0.18	0.40±0.04	0.29±0.03	0.19±0.03	0.15±0.03
肿瘤(Tumor)	2.80±1.66	2.33±1.47	3.28±1.00	2.43±0.49	2.38±0.85	2.40±0.24	2.47±0.25	2.26±0.04
肿瘤/血(T/B)	0.15±0.10	0.22±0.13	0.51±0.18	0.79±0.47	0.25±0.07	0.42±0.12	0.43±0.03	0.47±0.04
肿瘤/肌肉(T/M)	0.85±1.01	1.97±1.22	3.20±1.36	1.71±0.58	1.44±0.44	2.21±0.55	2.36±1.04	1.85±0.29
肿瘤/肝(T/L)	0.39±0.26	0.32±0.18	0.41±0.22	0.25±0.06	0.13±0.05	0.14±0.03	0.14±0.02	0.12±0.01

注(Notes):*n* = 3

3 结 论

在前期⁹⁹Tc^m-MNLS 肿瘤乏氧显像剂研究的基础上,本文设计制备了羰基钼标记的新的配合物⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS,摸索了最佳标记条件,研究了⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 理化性质和生物性能。荷 EMT-6 肿瘤小鼠体内分布实验结果表明,⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 和⁹⁹Tc^m-MNLS 在肿瘤中的绝对

摄取值相当,都有较好的滞留;且⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 骨摄取明显降低;但由于⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 较⁹⁹Tc^m-MNLS在肝中的摄取值高,从而导致肿瘤/肝值低。推测这与⁹⁹Tc^m(CO)₃-MNLS 脂溶性(lg *P* = − 1.11)较⁹⁹Tc^m-MNLS(lg *P* = − 2.94)高有关,拟在后面的实验中通过调节化合物的脂溶性,对化合物结构和性能进行改进,以期达到降低肝本底的目的。

参考文献:

- [1] 汪建军,张剑英,朱 霖. ^{18}F 标记乏氧组织显像剂的研究进展[J]. 同位素, 2004, 17(4): 241-245.
- [2] 朱 霖. 乏氧组织显像剂及其应用[J]. 国外医学:放射医学核医学分册, 1997, 21(4): 150-154.
- [3] 查智豪,汪建军,朱 霖. 新型乏氧肿瘤显像剂 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-MNLS}$ 、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-MLS}$ 的合成及其在小鼠体内的生物分布[J]. 同位素, 2009, 22(4): 197-203.
- [4] 朱 霖,汪建军,查智豪. 一种 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的甲硝唑磷酸酯配合物及其制备方法: 中国, 101024657[P]. 2007-08-29.
- [5] Alberto R, Schibli R, Abram U, et al. , Potential of the $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ ($\text{M} = \text{Re}, \text{Tc}$) Moiety for the Labeling of Biomolecules[J]. Radiochimica Acta, 1997, 79(2): 99-103.
- [6] Alberto R, Schibli R, Waibel R, et al. Basic Aqueous Chemistry of $[\text{M}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ ($\text{M} = \text{Re}, \text{Tc}$) Directed Towards Radiopharmaceutical Application[J]. Coord Chem Rev, 1999, 190-192: 901-919.
- [7] Pietzsch H J, Gupta A, Reisgys M, et al. Chemical and Biological Characterization of Technetium (I) and Rhenium (I) Tricarbonyl Complexes With Dithioether Ligands Serving as Linkers for Coupling the $\text{Tc}(\text{CO})_3$ and $\text{Re}(\text{CO})_3$ Moieties to Biologically Active Molecules[J]. Bioconjugate Chem, 2000, 11(3): 414-424.
- [8] Park S H, Gwon H J, Park K B. Synthesis and Characterization of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -labelled Biologically Active Molecules Using Borohydride Exchange Resin as a Reducing Agent for the Preparation of Radiopharmaceuticals[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2004, 47(10): 683-697.
- [9] Adams K M, Marzilli L G. *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ Nucleoside Monophosphate Adducts Investigated in Aqueous Solution by Multinuclear NMR Spectroscopy[J]. Inorg Chem, 2007, 46(12): 4 926-4 936.
- [10] Adams K M, Marzilli P A, Marzilli L G. Reactions of *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ With Nucleoside Diphosphates and Thiamine Diphosphate in Aqueous Solution Investigated by Multinuclear NMR Spectroscopy[J]. Inorg Chem, 2007, 46(22): 9 172-9 181.
- [11] Hong-Mei J, De-Cai F, Yan F, et al. The Interconversion Mechanism Between TcO^{3+} and TcO^{2+} Core of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ Labeled Amine-Oxime (AO) Complexes[J]. Theor Chem Acc, 2008, 121(5/6): 271-278.