

# 新型乏氧肿瘤显像剂 $^{99}\text{Tc}^m$ -MNLS、 $^{99}\text{Tc}^m$ -MLS 的合成及其在小鼠体内的生物分布

查智豪, 汪建军, 朱霖

(北京师范大学 化学学院, 放射性药物教育部重点实验室, 北京 100875)

**摘要:** 合成了含有硝基咪唑基团的磷酸酯衍生物 2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) Ethyl Dihydrogen Phosphate (MNLS) 和它的非硝基类似物 2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl) Ethyl Dihydrogen Phosphate (MLS), 采用 $^{99}\text{Tc}^m$  直接法对其进行标记, 并研究了 $^{99}\text{Tc}^m$ -MNLS 和 $^{99}\text{Tc}^m$ -MLS 的理化性质及其在荷 EMT-6 小鼠体内的生物分布。采用最佳标记条件后, $^{99}\text{Tc}^m$ -MNLS 和 $^{99}\text{Tc}^m$ -MLS 的标记率均 $>90\%$ 。荷 EMT-6 小鼠体内生物分布表明: $^{99}\text{Tc}^m$ -MNLS 的肿瘤放射性摄取率、肿瘤与肌肉和肿瘤与肝的放射性摄取比(T/NT) (120 min时分别为 $2.99 \pm 0.25\% \text{ID/g}$ 、5.90 和 1.03)显著高于已知的乏氧显像剂 $^{99}\text{Tc}^m$ -HL91(120 min时分别为 $0.93 \pm 0.13\% \text{ID/g}$ 、3.59 和 0.17) 和不含硝基基团的类似物 $^{99}\text{Tc}^m$ -MLS(120 min时分别为 $1.61 \pm 0.13\% \text{ID/g}$ 、5.40 和 0.13)。与 $^{99}\text{Tc}^m$ -MLS 相比, $^{99}\text{Tc}^m$ -MNLS 配体中的硝基对于肿瘤的摄取影响很大, 这表明 $^{99}\text{Tc}^m$ -MNLS 的肿瘤摄取与其乏氧机制有关。上述研究结果表明, $^{99}\text{Tc}^m$ -MNLS 具有肝摄取低, 肿瘤摄取较高的优点, 作为潜在的新型乏氧肿瘤显像剂, 值得进一步研究。

**关键词:**  $^{99}\text{Tc}^m$ ; 乏氧组织显像剂; 生物分布

中图分类号: R817 文献标志码: A 文章编号: 1000-7512(2009)04-0197-07

## Preparation of Hypoxic Imaging Agents $^{99}\text{Tc}^m$ -MNLS and $^{99}\text{Tc}^m$ -MLS and Their Biodistribution in Mice

ZHA Zhi-hao, WANG Jian-jun, ZHU Lin

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

**Abstract:** To develop  $^{99}\text{Tc}^m$  labeled hypoxic agents, two phosphate-based chelating agents were coupled to metronidazole, 2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) ethyl dihydrogen phosphate (MNLS) and its analog 2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl) ethyl dihydrogen phosphate (MLS) were synthesized based on the mechanism of prodrug. Labeling yield of these  $^{99}\text{Tc}^m$  complexes were more than 90% as proved by TLC. Paper electrophoresis showed that these complexes were neutral. Biodistribution of these complexes in tumor-bearing mice

收稿日期: 2009-03-18; 修回日期: 2009-07-02

基金项目: 北京师范大学放射性药物教育部重点实验室 2007 年开放基金资助项目(0511); 高等学校博士学科点专项科研基金资助

项目(2004027011) China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

作者简介: 查智豪(1984-), 男, 江苏常州人, 硕士研究生, 无机化学专业

通信作者: 朱霖, 教授, E-mail: zhulin@bnu.edu.cn

showed that the uptake of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS (120 min,  $2.99 \pm 0.25 \text{ ID}\%/\text{g}$ ) in tumor was higher than that of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 (120 min,  $0.93 \pm 0.13 \text{ ID}\%/\text{g}$ ) and  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MLS (120 min,  $1.61 \pm 0.13 \text{ ID}\%/\text{g}$ ), and the uptake ratio of tumor to muscle and tumor to liver of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS (120 min, 5.90, 1.03) were higher than that of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 (120 min, 3.59, 0.17) and  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MLS (120 min, 5.40, 0.13). The higher tumor uptake for  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS than  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MLS suggested that nitroimidazole was a key group for tumor accumulation.  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS had higher tumor uptake and lower liver uptake, which had the potential for tumor imaging and was worth of further investigation.

**Key words:**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ; hypoxic agents; biodistribution

乏氧是指组织氧浓度介于正常与无氧之间,且功能异常而尚无明显形态学变化<sup>[1]</sup>。组织乏氧是肿瘤及心、脑血管疾病等的重要特征,肿瘤乏氧能导致肿瘤组织对放疗和化疗不敏感,大大提高其对放疗和化疗的抵抗性<sup>[2]</sup>;同时,乏氧使肿瘤内氧调节蛋白(ORP)、血管内皮生长因子(VEGF)等过度表达而使肿瘤自身的侵袭性增加,因此在这些疾病中组织氧水平的测量十分重要,而放射性药物显像是当前乏氧组织无创检测的最有效手段。目前常用于临床 SPECT 显像研究的  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  乏氧组织显像剂是  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91,但其在肿瘤组织中的绝对摄取值偏低,而肠道和肝脏的摄取值很高,不利于腹部肿瘤显像<sup>[3]</sup>。因此寻找新的  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  乏氧组织显像剂成为研究热点<sup>[4]</sup>。

本研究拟在 2-甲基-5-硝基咪唑的支链上引入能与  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  配位的磷酸基团,即合成甲硝唑磷酸酯(2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) Ethyl Dihydrogen Phosphate, MNLS)配体,进行  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  标记研究,并测定标记物  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 的理化和生物性能,以期寻找新的  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  标记乏氧显像药物。此外,设计合成不含硝基的咪唑类似物 1-羟乙基-2-甲基咪唑磷酸酯(2-methyl-1H-imidazol-1-yl) Ethyl Dihydrogen Phosphate, MLS),将  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MLS 与  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 进行生物性能对比研究,探索  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 中硝基咪唑环上的硝基对肿瘤摄取的影响。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂和仪器

2-甲基咪唑(2-methyl-1H-imidazole),甲硝唑(2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) ethanol),碳酸乙烯酯(Ethylene Carbonate);均为分析纯,Alfa Aesar 公司产品;其余试剂均为国

产分析纯;HL91 冻干品药盒由北京欣科思达公司赠送。

260-50 型红外光谱仪;日本 Hitachi 公司产品;Advance 500 MHz 超导核磁共振仪;瑞士 Bruker 公司产品;FH2408 自动定标器;北京核仪器厂产品;VariCam/Elscint 显像仪;GE 公司产品。

实验动物:9 只荷 EMT-6 乳腺癌小鼠,5 周龄,昆明小鼠,体重约 20 g,雌性,中国医学科学院实验动物研究所提供。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 MNLS 和 MLS 的合成

MNLS 的合成参照文献[5-7]的方法进行,合成路线示于图 1。将 0.5 g 甲硝唑溶于 5 mL 无水乙腈中,在磁搅拌下将其滴入置于冰水浴中含有 4.61 mmol 三氯氧磷( $\text{POCl}_3$ )的 5 mL 乙腈溶液三口瓶中,滴加完毕后,室温搅拌 1 h。然后加入 2 mL 纯水,继续搅拌约 0.5 h,旋转蒸发浓缩至干,剩余物中加入约 60 mL V(乙醇):V(乙醚)=1:1 溶液重结晶,得白色固体 MNLS 0.5 g,产率为 68.1%。采用  $^1\text{H}$  NMR 和 MS 对化合物进行结构表征。

MLS 的合成参照文献[8]的方法,合成路线示于图 2。将 1.0 g 2-甲基咪唑(12.1 mmol)和 2.0 g 碳酸乙烯酯(溶于 5.0 mL 甲苯)的混合液加热至 100  $^{\circ}\text{C}$  反应 2 h,待反应物冷却到室温,用硅胶柱(粗孔 ZCX)分离纯化,流动相为 V(乙酸乙酯):V(甲醇)=9:1。水泵抽干得 1.106 g 淡黄色固体 1-羟乙基-2-甲基咪唑,产率为 72.0%。将 0.37 g 1-羟乙基-2-甲基咪唑溶于 5.0 mL 无水乙腈中,磁搅拌下滴入置于冰水浴中含有 4.61 mmol  $\text{POCl}_3$  的 5 mL 乙腈溶液中,滴加完毕后,室温搅拌 1 h,加入 2 mL 纯水,反应约 0.5 h 后,水浴旋转蒸发浓缩(含有少量

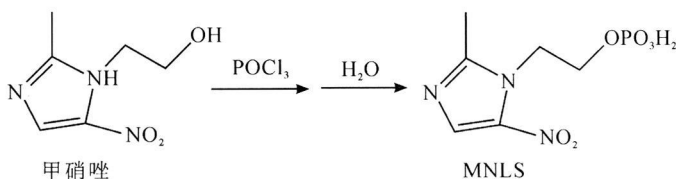


图1 MNLS的合成



图2 MLS的合成

液体)。加入  $\text{NaHCO}_3$  调节 pH 为 7, 硅胶柱(粗孔 ZCX)分离, 流动相为  $V$ (乙酸乙酯):  $V$ (甲醇)=9:1, 得 0.36 g 白色固体 MLS, 产率为 59.8%。采用  $^1\text{H NMR}$  和 MS 对化合物进行结构表征。

### 1.2.2 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记 MNLS 和 MLS

取 35 mg MNLS 于 10 mL 西林瓶内, 加入 0.5 mL pH 5 的 PBS 缓冲溶液溶解后, 用 0.1 mol/L 的 NaOH 溶液调节 pH 为 6~7, 再加入 1.0 mL 的  $\text{Na}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$  (85.1 GBq/L) 和 60  $\mu\text{L}$   $\text{SnCl}_2$  溶液(1.0 g/L), 摇匀后静置 10 min 再加入 1~2 mg 对氨基苯甲酸(PABA)作为稳定剂。用放射性纸层析法(TLC)测定产物的标记率, 固定相为聚酰胺片, 流动相为 1.0 mol/L 的 HCl 溶液, 由于 MNLS 与 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 配位结构不明确, 产物未经纯化。

按照上述标记方法, 分别改变配体量、反应时间、pH 以及是否加入稳定剂, 研究各种标记条件对标记率的影响, 选择最佳的标记条件。

MLS 的 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记参照上述 MNLS 标记方法进行。

### 1.2.3 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 的电荷测定

将标记率 >95% 的 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 溶液点样于新华 1 号滤纸, 置于介质为 0.06 mol/L pH 7.4 的 PBS 溶液的电泳槽中展开, 电泳电压为 150 V, 电场强度为 20 V/cm, 展开时间为 3 h。测定标记物在滤纸上的放射性分布, 分别计算移

向阳极、阴极及滞留原点组分的相对百分比。

### 1.2.4 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 的脂水分配系数的测定

将 0.1 mL <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 溶液(标记率 >95%)加入到含有 1.0 mL 的正辛醇与 0.9 mL pH 7.4 的 PBS 缓冲溶液的离心试管中, 使用漩涡振荡器充分混合后离心分层, 分别取等体积的有机相和水相溶液测定其放射性计数, 由有机相和水相放射性计数比值的对数计算 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 的脂水分配系数  $\lg P$ 。

用上述同样方法测定 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的脂水分配系数  $\lg P$ 。

### 1.2.5 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 和 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 在荷 EMT-6 小鼠体内的分布

取荷 EMT-6 小鼠 9 只, 随机分为 3 组, 每组 3 只, 每只小鼠尾静脉注射 0.1 mL <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 溶液(约 0.925 GBq/L), 分别于注射后 30、60、120 min 将其断颈处死, 取血液、脑、心、肝、脾、肺、肾、肌肉、骨以及肿瘤组织, 称重并测定放射性计数, 计算每克组织的放射性摄取率(%ID/g)。

用相同方法进行 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 和 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91<sup>[9-11]</sup> 的荷瘤小鼠分布实验。

### 1.2.6 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 在荷 EMT-6 小鼠体内的 SPECT 显像

荷 EMT-6 小鼠体内肿瘤种植为左前腋下。以 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 的显像为对照。采用 eNTEGRA 软件处理结果。

## 2 结果与讨论

### 2.1 MNLS 和 MLS 的合成

对所合成的化合物进行结构表征,<sup>1</sup>H NMR 和 MS 数据如下。

MNLS 的<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ7.8 (s, 1H), δ4.0~4.2 (t, 2H), δ3.9~4.0 (t, 2H), δ2.4~2.5 (s, <sup>3</sup>H); M<sup>+</sup> + H: 252。MLS 的<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ2.6 (s, <sup>3</sup>H), δ3.89~3.91 (t, 2H), δ4.41~4.43 (t, 2H), δ7.26 (s, 1H), δ7.35 (s, 1H); M<sup>+</sup> + H: 207。以上结果证明合成的化合物为目标产物。

### 2.2 最佳标记条件

#### 2.2.1 pH 对标记率的影响

pH 对标记率的影响示于图 3。当溶液 pH 分别为 5、6、7、8 时, 所得的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 标记率分别为 72.4%、96.6%、92.8%、76.1%。在 pH 6~7 时, 标记率 > 90%, pH 过高时, 由于配合物不稳定, 易分解, 导致标记率下降。

#### 2.2.2 配体量对标记率的影响

配体量对标记率的影响示于图 4。MNLS

配体量为 5、10、15、20、25、30、35、40 mg 时, 测得标记率分别为 50.2%、57.3%、82.6%、86.9%、95.4%、96.8%、92.4%、98.2%。以上数据显示, 当配体量大于 25 mg 时, 标记率大于 90%。进行动物分布实验时, 一般选择配体量在 25~35 mg。

#### 2.2.3 稳定剂对标记率的影响

稳定剂对标记率的影响示于图 5。未加稳定剂 PABA 的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 标记液, 标记后放置 15、60、90、120 min, 标记率分别为 95.7%、77.5%、52.0%、43.6%; 而加入 PABA 稳定剂 (1 mg) 后的标记液, 上述放置时间时的标记率分别为 95.8%、94.8%、97.0%、97.3%。6 h 时, 标记率为 92.1%。像 Vc 一样, PABA 也是一种常用的抗氧化剂, 在标记过程中, 可以起到保护配体、抑制配体氧化的作用。

由以上结果可见,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 的最佳标记条件为: 室温下, 配体量为 30 mg, pH 约为 6~7, 反应时间为 15 min, 加入约 1 mg 稳定剂 PABA, 得到<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 的标记率 > 90%。

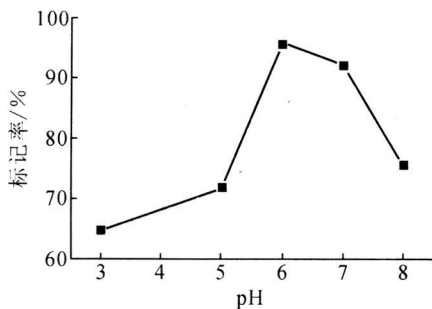


图 3 pH 对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 标记率的影响

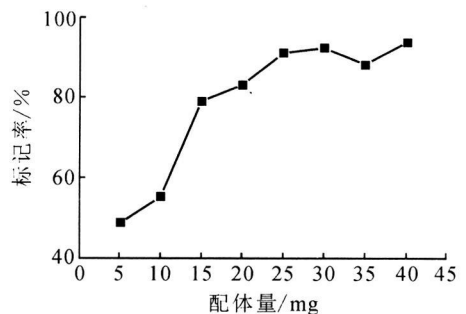


图 4 配体量对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 标记率的影响

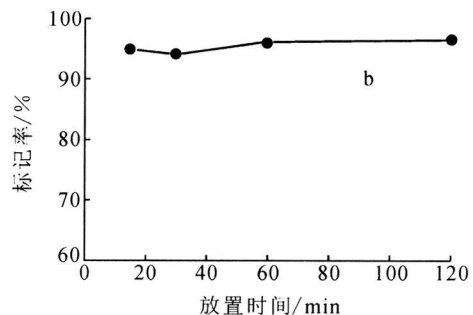
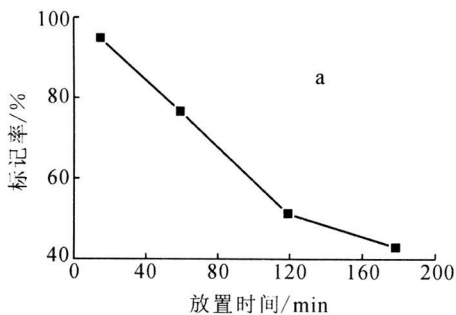


图 5 稳定剂对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 稳定性的影响

a——未加 PABA; b——加入 PABA

参照<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 的最佳标记条件,进行了 MLS 的标记研究:室温下,配体量为 30 mg, pH 约 6~7,反应时间为 15 min,加稳定剂 PABA,得到<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的标记率 > 90%,且稳定性较好。

由于磷酸盐与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记时,标记物结构较复杂,无法得到明确结构的标记物,参考二磷酸盐(MDP)与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 配位的结构,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的配位方式可能与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP 类似。

### 2.3 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的电荷测定

<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的电荷测定结果列于表 1。表 1 数据表明,标记物为电中性,有利于其穿过细胞膜。

表 1 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的电荷测定

标记物	阴极	原点	阳极
<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -MNLS	9.60%	89.42%	0.98%
<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -MLS	3.71%	94.49%	1.79%

### 2.4 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的 lg P 测定

采用 1.2.4 节方法,测得<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的 lg P 分别为 -2.94 和 -2.62,与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 比较(lg P = -0.859)<sup>[10]</sup>,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 有更高的水溶性,有利于肝本底的降低和肾的排泄。

### 2.5 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 在荷 EMT-6 小鼠体内的分布

<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 在荷 EMT-6 小鼠体内的生物分布实验结果分别列于表 2~4,其 T/NT 结果列于表 5。结果表明:<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 初始血液清除较快,有一定的骨摄取,肿瘤初始摄取较高(30 min 时为 3.64%ID/g),2 h 内未见显著下降(120 min 时为 2.99%ID/g);肿瘤与血液、肿瘤与肌肉和肿瘤与肝的放射性摄取比(T/NT)随着时间增加均有较大的提高,30 min 时约为 0.38、2.30 和 0.96,120 min 时约为 0.73、5.90 和 1.03。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 血液摄取值小于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS,但肝的摄取值显著高于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS;虽然<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 在肿瘤组织中有一定的摄取(30 min 时 1.80%ID/g),但摄取量仅为<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 的一半,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 的肿瘤与血液和肿瘤与肌肉的 T/NT 随着时间有所升高,但肿瘤与肝的 T/NT(0.13)远

小于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS (120 min 时 1.03)。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 在肿瘤组织中有一定摄取,肝摄取较高,尽管肿瘤与血液和肿瘤与肌肉的 T/NT 随着时间延长有一定提高,但肿瘤与肝的 T/NT 一直很低(120 min 时 0.17)。

表 2 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 在荷 EMT-6 小鼠体内的分布( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组织或器官	放射性摄取率/(%ID·g <sup>-1</sup> )		
	30 min	60 min	120 min
血	9.53±0.68	8.19±1.26	4.14±0.42
脑	0.31±0.03	0.27±0.04	0.18±0.04
心	3.45±0.20	2.72±0.43	1.74±0.09
肝	3.81±0.09	3.62±0.66	3.43±0.56
脾	2.35±0.18	2.09±0.26	1.50±0.11
肺	8.15±2.34	5.74±0.28	4.10±0.36
肾	9.62±0.73	9.88±1.80	8.43±1.41
肌肉	1.59±0.23	2.71±0.87	0.53±0.09
骨	7.55±3.09	14.59±3.61	7.42±5.29
肿瘤	3.64±0.13	3.28±0.40	2.99±0.25

表 3 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MLS 在荷 EMT-6 小鼠体内的分布( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组织或器官	放射性摄取率/(%ID·g <sup>-1</sup> )		
	30 min	60 min	120 min
血	5.18±0.06	3.43±0.49	2.30±0.13
脑	0.18±0.02	0.11±0.02	0.10±0.02
心	2.24±0.18	1.25±0.10	2.64±2.76
肝	13.42±1.50	25.13±33.65	12.67±0.61
脾	10.45±3.77	10.96±1.54	10.85±1.88
肺	12.14±1.85	8.82±2.42	6.14±1.33
肾	6.57±1.28	5.77±1.04	4.35±0.82
肌肉	0.68±0.15	0.67±0.18	0.30±0.10
骨	5.78±0.69	5.07±0.52	6.39±1.53
肿瘤	1.80±0.17	1.75±0.13	1.61±0.13

表 4 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 在荷 EMT-6 小鼠体内的分布( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组织或器官	放射性摄取率/(%ID·g <sup>-1</sup> )		
	30 min	60 min	120 min
血	2.64±0.32	1.62±0.22	1.05±0.07
脑	0.38±0.05	0.26±0.03	0.15±0.02
心	2.02±0.37	1.00±0.21	0.44±0.02
肝	8.40±1.49	6.83±0.54	5.38±0.36
脾	2.39±0.36	1.59±0.21	1.09±0.14
肺	2.82±0.54	1.69±0.29	0.96±0.04
肾	4.47±0.60	2.53±0.45	1.72±0.14
肌肉	1.54±0.14	0.64±0.08	0.26±0.10
骨	1.06±0.47	0.70±0.14	0.43±0.06
肿瘤	1.99±0.27	1.30±0.14	0.93±0.13

由表 5 可知,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤摄取值明显高于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MLS}$ , 初步判断  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤摄取与其结构中硝基咪唑环上的硝基有关。对比  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  和  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$  发现,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤摄取值明显高于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$ , 在 120 min 时,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤与血液的 T/NT (0.73) 稍低于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$  (0.88), 但  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤与肌肉的 T/NT (5.90) 和肿瘤与肝的 T/NT (1.03) 均显著高于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$  (3.59, 0.17)。

表 5  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$ 、 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MLS}$  和  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$  在荷 EMT-6 小鼠肿瘤内的 T/NT ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

显像剂	30 min			60 min			120 min		
	肿瘤/血液	肿瘤/肌肉	肿瘤/肝	肿瘤/血液	肿瘤/肌肉	肿瘤/肝	肿瘤/血液	肿瘤/肌肉	肿瘤/肝
$^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$	0.38±0.04	2.30±0.36	0.96±0.05	0.40±0.05	1.27±0.33	0.91±0.09	0.73±0.08	5.90±0.57	1.03±0.09
$^{99}\text{Tc}^m\text{-MLS}$	0.35±0.03	2.74±0.72	0.13±0.01	0.52±0.07	2.76±0.89	0.15±0.01	0.70±0.05	5.40±0.34	0.13±0.02
$^{99}\text{Tc}^m\text{-HL-91}$	0.76±0.13	1.31±0.27	0.24±0.06	0.80±0.03	2.03±0.04	0.19±0.01	0.88±0.06	3.59±0.96	0.17±0.02

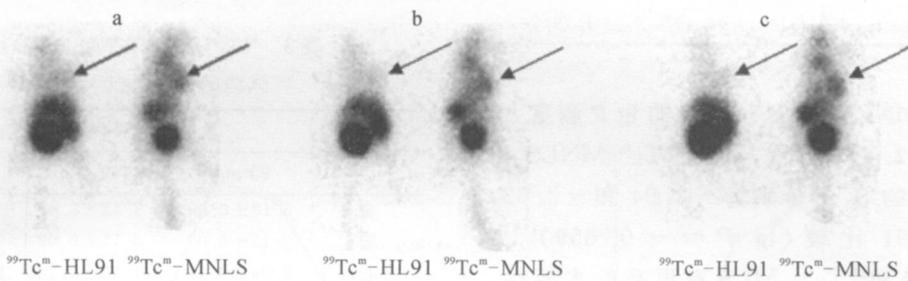


图 6  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  和  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$  在荷 EMT-6 小鼠体内 SPECT 显像

a——30 min; b——60 min; c——120 min; 箭头所指为肿瘤

### 3 小结

本研究合成了含硝基咪唑结构的 MNLS 及其不含硝基的类似物 MLS, 分别进行了  $^{99}\text{Tc}^m$  标记和生物分布研究。TLC 结果显示, 两种标记物的标记率均大于 90%, 荷 EMT-6 小鼠体内分布数据比较研究表明:  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤摄取值明显高于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MLS}$ , 可以初步判断  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤摄取与它的硝基基团有关, 而硝基咪唑基团中的硝基正是乏氧组织靶向的关键基团, 由于硝基的氧化还原性, 使得硝基咪唑化合物在乏氧细胞中的还原产物不能再被氧化为原来的物质, 因此会进一步还原而滞留在乏氧细胞中, 即硝基咪唑基团的乏氧靶向机理。 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MLS}$  中不含硝基基团, 其肿瘤摄取明显低于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$ , 初步判断后者的肿瘤摄取机制与乏氧有关。其他导致二者肿瘤摄取差异因素尚

### 2.6 荷 EMT-6 小鼠的 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$ 和 $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$ SPECT 显像

荷 EMT-6 小鼠 SPECT 显像结果示于图 6。图 6 结果显示,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  注射后 30 min 即得到清晰的肿瘤显像, 延迟时间的效果相当; 膀胱部有浓的放射性聚集, 但仍与肿瘤部位分界明显。相同条件下,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$  的显像质量差很多, 肝腹部聚集了绝大部分放射性, 而肿瘤部位显像相对暗淡。

不确定, 目前进一步的研究工作正在进行。

$^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤与血液的 T/NT 稍低于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$ , 但  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  的肿瘤摄取值、肿瘤与肌肉和肿瘤与肝的 T/NT 明显高于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$ , 在保持较高肿瘤摄取的前提下, 有效降低了肝本底, 动物体内生物分布和 SPECT 显像表明,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MNLS}$  比  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$  有更多的肿瘤显像优势, 有望成为新的肿瘤乏氧显像剂, 值得进一步深入研究。

**致谢:** 感谢阜外医院核医学科何作祥教授在 SPECT 显像上的支持。

### 参考文献:

- [1] 汪建军, 张剑英, 朱霖.  $^{18}\text{F}$  标记乏氧组织显像剂的研究进展[J]. 同位素, 2004, 17: 241-245.

- [2] Patterson RE, Eisner RL. Value of objective assessment of new radiopharmaceuticals [J]. J Nucl Med, 1995, 36(36): 1 086-1 089.
- [3] Van De Wiele C, Versijpt J, Dierckx RA, et al.  $^{99}\text{Tc}^m$  labeled HL91 versus computed tomography and biopsy for the visualization of tumor recurrence of squamous head and neck carcinoma [J]. Nuclear Medicine Communications, 2001, 22(3): 269-275.
- [4] 朱霖. 乏氧组织显像剂及其应用[C]. 国外医学:放射医学核医学分册, 1997, 21(4): 150-154.
- [5] Xu Qigui, Li Qingeng, Tian Rui. Synthesis of metronidazole disodium phosphate [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2005, 36(11): 663-664.
- [6] 汪建军.  $^{18}\text{F}$  和  $^{99}\text{Tc}^m$  标记的肿瘤乏氧显像剂的研究[D]. 北京:北京师范大学化学学院, 2008.
- [7] 朱霖, 汪建军, 查智豪, 等. 一种  $^{99}\text{Tc}^m$  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.
- [8] Sannicolo Remo. Hydroxyethylation of imidazole compounds. US: 3178446[P]. 1961-09-19.
- [9] Ulrich Abram, Roger Alberto. Technetium and rhenium-coordination chemistry and nuclear medical applications [J]. J Braz Chem Soc, 2006, 17(8): 1 486-1 500.
- [10] 张剑英, 朱霖, 刘猛, 等.  $^{99}\text{Tc}^m\text{-N-HL91}$  的制备及其生物分布 [J]. 核化学与放射化学, 2005, 27(1): 52-56.
- [11] 国毓智, 张志勇, 朱霖, 等. 乏氧组织显像剂  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HL91}$  冻干药盒的研制 [J]. 同位素, 2003, 16(3): 171-174.

## “2010 中国(上海)国际同位素与 辐射加工技术设备展览会暨研讨会”邀请函

中国同位素辐射加工技术的研究与应用已有五十多年的发展历史,先后经历了开创时期、研究开发时期、应用与产业化发展时期。20世纪90年代,在“改革开放”、“科教兴国”与可持续发展战略方针指导下,中国同位素与辐射技术在产业化发展方面取得了突出的进步与明显的成绩。由于它自身的技术优势与高度的渗透性,在工业、农业、医学、环保、石油化工、电力电子、航空航天等诸多领域都得到了广泛应用。同位素辐射加工技术在美日等发达国家已形成了极具生命力的较大产业,其经济规模与就业人数已超过核电,对所在国家GDP增长做出了重大贡献。

为了进一步推动我国同位素与辐射加工技术与国际接轨,加快提升行业整体素质和国际竞争力,推动国外企业、厂商和科研机构进入我国庞大的同位素与辐射加工市场,扩大国内外同行业间的交流与合作,中国核学会联合上海市核学会、江苏省核学会、浙江省核学会、长三角辐射加工联席会和哈尔滨辐射技术应用协会共同举办“2010 中国(上海)国际同位素与辐射加工技术设备展览会暨研讨会”,该盛会将于2010年6月11-13日在上海光大会展中心举办。本次展会在“2010 上海世博会”期间召开,欢迎国内外业界同仁相聚上海,参加展览会、参观世博会,让我们以“科技创新、引领未来”为宗旨,把握商机,共创美好未来。

### 组委会联络方式:

地址:上海市中山北路3179弄19号11楼D座(200062)

电话:0086-21-62222 989

传真:0086-21-62222 976

联系人:杜均 136 3663 2985

E-mail: jingmuchina@139.com

大会官方网站: www.cirepo.com

©1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www