

【论著】

 ^{99m}Tc - 明胶在小鼠体内的生物学分布观察

李 锐, 王 彦, 杜利清, 徐 畅, 谭桂国, 刘 强

中图分类号: R817.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2013)06-0661-02

【摘要】 目的 初步探索 ^{99m}Tc -明胶作为肾小球滤过性肾功能显像剂的可能性。方法 运用 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器制备 ^{99m}Tc -明胶,测定 ^{99m}Tc -明胶在心、肝、肺、脾、肾、胃等器官的放射性计数,计算每单位质量组织放射性摄取率。结果 ^{99m}Tc -明胶有比较高的肾摄取率,同时有较长的滞留时间,在血液中的清除也很快。结论 ^{99m}Tc -明胶有可能成为一种肾小球滤过型肾功能显像剂。

【关键词】 ^{99m}Tc ; 明胶; 生物学分布; 显像剂

Observation for Biological Distribution of ^{99m}Tc -Gelatin in Mice. LI Ri, WANG Yan, DU Li-qing, XU Chang, TAN Gui-guo, LIU Qiang. *Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300192 China.*

Corresponding Author: LIU Qiang. E-mail: liuqiang@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Objective To explore the possibility of ^{99m}Tc -gelatin acting as imaging reagent for glomerular filtration. **Methods** ^{99m}Tc -gelatin was prepared by using ^{99}Mo - ^{99m}Tc generator. Rate of Radioactive uptake and radiocounting of ^{99m}Tc -gelatin were detected in heart, liver, lung, spleen, kidney and stomach of mice. **Results** High uptake rate and long holding period of ^{99m}Tc -gelatin were discovered in kidney, but the removal in blood was very fast. **Conclusion** ^{99m}Tc -gelatin was hopeful to be a kind of imaging reagent of glomerular filtration.

【Key words】 ^{99m}Tc ; Gelatin; Biological Distribution; Imaging Reagent

自 20 世纪 80 年代中期巯基乙酰基三甘氨酸肽 (^{99m}Tc -MAG₃) 肾显像剂出现以来,许多研究者试图通过改变其配体中氨基酸种类、肽链长度研制新的配合物。采用这种设计方法已经研制成功了许多核医学诊断用放射性药物,但其缺点是研究成本高、设计所需时间长、配体的合成过程也比较复杂。明胶作为静脉注射剂的辅料由于其“增加血液黏度,抑制血液凝固及延长出血时间”已经被美国 FDA 公布取消,明胶类血浆代用品对血液系统的显著影响也被越来越多的实验所证实^[1-3]。为明确明胶注射后对机体其他组织有无特异吸收,本研究将 ^{99m}Tc 标记在明胶上,试图以 ^{99m}Tc 作为示踪剂了解明胶的去向时,发现 ^{99m}Tc -明胶有明显的趋肾作用。为此本研究制备了 ^{99m}Tc -明胶,对其作为肾小球滤过性肾功能显像剂的可能性进行初步研究。

1 材料与方法

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31200634,31170804,31240052);天津市自然科学基金(11ZCGYSY02400,12JCYBJC15300,12JCYBJC32900);协和青年基金资助和中央高校基本科研业务费专项资金资助(2012J05,2012G01);中国医学科学院放射医学研究所学科发展基金(1307,1308,1310,1338,1335)

作者单位:中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所,天津 300192

作者简介:李锐(1971-),男,主管技师,主要从事科研设备管理工作。
通讯作者:刘强,研究员,博士生导师, E-mail: liuqiang@irm-cams.ac.cn

明胶的 ^{99m}Tc 标记参考文献[4]。制备过程如下:从 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器(北京原子高科核技术应用股份有限公司)中淋洗出 10 mL $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 淋洗液,然后加入 1.2 mL 0.5 mol/L 的 HCl 溶液,100 mg 明胶溶液,充分搅拌后加入 1.4 mL NaBH_4 (18.9 mg/mL) 溶液,此时溶液的 pH 值为 7.65。

标记物的纯化:将上述所得溶液通过 Dowex1 × 8 氯离子型离子交换柱(德国 Sigma 公司),以生理盐水为淋洗液,收集洗脱液,每瓶 10 mL;将洗脱液逐瓶通过无菌 0.1 μm 薄膜过滤器(法国 MILIPORE 公司),收集滤液并依次编号,产物即是标记物 ^{99m}Tc -明胶。

^{99m}Tc -明胶的小鼠体内分布实验:取健康昆明种小鼠(天津医科大学实验动物中心) 36 只,平均体质量 18~20 g,雌雄不限,随机分为 4 组。每组 9 只。每只小鼠尾静脉注射 $3.7 \times 10^5 \text{ Bq}$ (10 μCi) ^{99m}Tc -明胶溶液 0.2 mL,分别于 5,10,20 和 30 min 后断头处死,采其血并摘取心、肝、肺、脾、肾、胃,称重并测定各器官的放射性计数(FM-1000 型免疫计数器,西安凯普机电责任有限公司),计算每单位质量组织放射性摄取率。

2 结果

2.1 ^{99m}Tc -明胶的放射化学纯度 纯化后的 ^{99m}Tc -明胶,用毛细玻璃管点样于 Whatman No. 1 层析纸(英

国 Whalman 公司) 原点处,以生理盐水为展开剂上行展开到 10~15 cm 处,分段测量层析纸各段的放射性计数。测得纯化后的 ^{99m}Tc -明胶放化纯度约为 95%。

表 1 ^{99m}Tc -明胶在小鼠体内的生物学分布($\bar{x} \pm s$)

组织	摄取率(% /g)			
	5min	10min	20min	30min
血	40.13 \pm 3.11	21.06 \pm 1.92	11.35 \pm 0.97	4.81 \pm 0.35
心	7.17 \pm 0.52	6.06 \pm 0.35	3.81 \pm 0.22	1.96 \pm 0.13
肝	18.33 \pm 1.79	22.15 \pm 2.03	30.26 \pm 3.23	19.16 \pm 1.81
肺	8.35 \pm 0.94	6.57 \pm 0.71	3.07 \pm 0.29	1.96 \pm 0.31
脾	5.68 \pm 0.61	6.01 \pm 0.72	6.77 \pm 0.63	5.71 \pm 0.66
胃	13.38 \pm 2.03	18.75 \pm 3.01	22.59 \pm 3.91	8.16 \pm 0.97
肾	23.26 \pm 3.74	49.61 \pm 5.34	68.22 \pm 7.13	45.53 \pm 5.26

表 2 不同时间肾与其他组织 ^{99m}Tc -明胶的摄取比值

	摄取比值(%)			
	5min	10min	20min	30min
肾/血	0.58	2.36	6.01	9.46
肾/心	3.24	8.17	17.90	23.23
肾/肝	1.26	2.24	2.25	2.38
肾/肺	2.78	7.55	22.22	23.23
肾/脾	4.10	8.25	10.08	7.97
肾/胃	1.74	2.64	3.02	5.58

由表 1 结果可以看出, ^{99m}Tc -明胶有比较高的肾摄取率,同时有较长的滞留时间。在静脉注射 5 min 时肾的摄取率达到 23.26% /g,20 min 时可以达到 68.22% /g,这可能与明胶的排泄主要依赖于肾脏有关。此外, ^{99m}Tc -明胶在血液中的清除也很快。由表 2 数据表明, ^{99m}Tc -明胶对肾脏有比较明确的靶向性。由于明胶制剂在机体内的排出主要是通过肾小球滤过作用,因此, ^{99m}Tc -明胶有可能成为一种肾小球滤过型肾功能显像剂。

3 讨论

用天然动物源蛋白质-明胶作 ^{99m}Tc 标记的对象,制备得到了放射化学纯度大于 95% 的 ^{99m}Tc -明胶,小鼠体内的生物学分布结果表明, ^{99m}Tc -明胶的肾摄取效果较好,对肾脏有比较明确的靶向性,同时, ^{99m}Tc -明胶在血液中的清除很快,血半清除期不到 10 min。根据文献报道, ^{99m}Tc -DTPA 在 5 min 时肾的初始摄取率为 29.60% /g,随后肾摄取率迅速下降,在 30 min 时已经降至 3.88% /g^[5];而 ^{99m}Tc -明胶在注射后 5 min 时肾的摄取率为 23.26% /g,20 min 时达到最大

2.2 ^{99m}Tc -明胶的小鼠体内分布 ^{99m}Tc -明胶注入后不同时间,在小鼠体内的生物学分布结果见表 1。不同时间肾与其他组织的摄取比值见表 2。

值 68.22% /g,30 min 时下降至 45.53% /g。这表明,注射后的前数分钟内 ^{99m}Tc -明胶的肾摄取率与 ^{99m}Tc -DTPA 相当, ^{99m}Tc -明胶完全能达到肾功能显像的要求。

明胶是动物的骨、皮肤、肌腱中胶原蛋白的降解产物。无论用于食品还是用于医药行业,长期以来普遍认为明胶是安全的,甚至对人体是有益的。但是,近来国内外均有文献报道,明胶用于静脉注射可能有增加血液黏度、抑制血液凝固、延长出血时间的作用^[1-3]。所以,有必要对 ^{99m}Tc -明胶是否会对血液系统产生不利影响进行进一步深入细致的研究。

参考文献:

- [1] Glowaski MM, Erb HN, Barr SC. Effects of oxypolygelatin and dextran 70 on haemostatic variables in dogs [J]. Vet Anaesthesia Analgesia 2003, 30: 202-210.
- [2] 徐雪,金海龙,赵砚丽,等.明胶类血浆代用品对凝血和纤溶功能的影响[J].河北医科大学学报,2005,26(3):196-199.
- [3] 宋文娇,吴战宏,王学斌,等.新肾显像剂 ^{99m}Tc -TTHA 的制备和生物分布[J].北京师范大学学报(自然科学版),2001,37(1):93-95.
- [4] Lebowitz E, Athkins HL, Hauser W, et al. ^{99m}Tc -Gelatin: a "compound" with high renal specificity [J]. Int J Appl Radiat Isotc, 1971, 22(12): 786-789.
- [5] Miemi TT, Kuntitunen AH. Artificial colloids impair haemostasis: an in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49(3): 373-378.

(收稿日期:2013-07-09)