

^{99m}Tc -葡糖二酸显像剂的研究进展

张娟 唐志刚 王学斌

【摘要】 葡糖二酸(GLA)是一种六碳二元羧酸盐的葡萄糖类似物,是葡萄糖在生物体内代谢的产物之一,存在于组织和体液中,可被 ^{99m}Tc 标记。本文论述了GLA的制备、 ^{99m}Tc -GLA药盒的制备以及 ^{99m}Tc -GLA在心肌梗死显像和肿瘤显像中的研究进展。现有的研究表明, ^{99m}Tc -GLA在诊断心肌梗死和某些肿瘤(如乳腺癌)表现了良好的性质,因此是一种很有应用前景和研究价值的显像剂。

【关键词】 葡糖二酸; 铊-99m; 药盒; 心肌梗死; 乳腺肿瘤

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)04-0196-03

The advanced in ^{99m}Tc labeled glucaric acid

ZHANG Juan, TANG Zhi-gang, WANG Xue-bin

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

【Abstract】 Glucaric acid (GLA) is a six-carbon dicarboxylic acid sugar, one of the natural endogenous end-catabolite of glucose, which is normally present in tissues and body fluids. It can be labeled with ^{99m}Tc . In this review we discuss the synthesis of GLA and the investigation of ^{99m}Tc -GLA include the preparation of the kit, myocardial infarction imaging and some tumor imaging (especially in breast tumor imaging). All the researches suggest that ^{99m}Tc -GLA is a potential imaging for myocardial infarction imaging and tumor imaging.

【Key words】 Glucaric acid; Technetium-99m; Kit; Myocardial infarction; Breast neoplasms

D-葡糖二酸 (*D*-glucaric acid, GLA)是一种六碳二元羧酸的葡萄糖类似物,是葡萄糖在体内代谢的产物之一,主要经由泌尿系统排除体外,在自然界中主要以葡糖二酸钙或葡糖二酸氢钾盐的形式存在。GLA可以抑制由某些化学物质引发的肿瘤,其主要的机制可能是:人体清除有毒化学物质的主要途径是这些物质在肝脏中与葡糖醛酸结合,然后通过胆排泄,但是 β -葡糖醛酸酶会打开它们之间的化学键从而使有毒物质重新被人体吸收而使患癌的概率增加,尤其是乳腺癌、前列腺癌和结肠癌,而GLA是 β -葡糖醛酸酶的抑制剂,研究表明,GLA对体外培养的人MCF-7肿瘤细胞具有抗增殖的作用^[1]。

GLA可以用 ^{99m}Tc 进行标记,其形式为 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{V})(\text{GLA})_2]^-$ 。 ^{99m}Tc -GLA的结构式见图1所示。

1 GLA的合成

GLA的制备一般用诸如硝酸等强氧化剂来直接

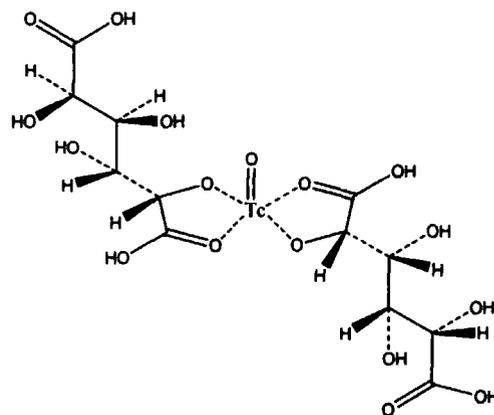


图1 ^{99m}Tc -GLA结构示意图

氧化葡萄糖,但是用此法得到的产率较低(<55%),而且产生碳酸盐、酒石酸、草酸和5-葡糖酮酸等副产物。

Merbouh等^[2]用2,2,6,6-tetramethyl-piperidinyloxy联合次氯酸盐(NaClO 、 KClO)及 NaBr 或 KBr 来氧化*D*-葡萄糖制备GLA,在pH值为11.4~11.6之间,反应温度低于5℃,GLA产率可达85%。

作者单位: 100875, 北京师范大学化学学院教育部放射性药物重点实验室

通讯作者: 王学斌(E-mail: xbwang@bnu.edu.cn)

2 ^{99m}Tc -GLA药盒的制备及生物学分布研究

Ballinger 等^[3]报道了关于 ^{99m}Tc -GLA 药盒的制备方法, 最佳配方为: 12 mg *D*-葡糖二酸二氢钾, 0.5 mg SnCl_2 , 0.5 mg 龙胆酸(抗氧化稳定剂)。它的纯化在 24 h 内大于 $98.7\% \pm 0.4\%$ 。给新西兰家兔耳静脉注射 ^{99m}Tc -GLA 后, ^{99m}Tc -GLA 经肾快速清除, 在血池中清除也很快。

Babbak 等^[4]报道的 ^{99m}Tc -GLA 药盒配方为: 12.5 mg *D*-葡糖二酸二氢钾, 0.18 mg SnCl_2 , 16.8 mg NaHCO_3 , 0.73 mg 盐酸, 当 pH 值为 5.0 时加入 50~500 MBq ^{99m}Tc -pertechnetate, 最大标记率可达 99%, 在 4 °C 下药盒的保质期为 3 个月。他们的研究表明, ^{99m}Tc -GLA 在体内外都很稳定, 在正常家兔模型中, 血清清除快, 血浆蛋白一开始结合较少 (~35%, 30 min), 但是随着时间增加结合逐渐增加。

3 ^{99m}Tc -GLA在心肌梗死显像中的应用

Johnson 等^[5]通过猪模型体内外实验证明, ^{99m}Tc -GLA 的摄取只发生在心肌细胞损伤和早期细胞死亡的缺血区域。Johnson 等^[6]研究了犬模型中 ^{99m}Tc -GLA 在正常心肌、缺血性混合心肌和缺血性不可存活心肌的分布, 实验表明 ^{99m}Tc -GLA 在缺血性不可存活心肌的比活度较高, 而正常心肌和缺血性混合心肌对 ^{99m}Tc -GLA 摄取和滞留相似而且较低。

Babbak 等^[4]报道, ^{99m}Tc -GLA 在心肌梗死动物模型中 30 min 可浓聚于受损组织, 因此可以用于诊断急性缺血性心肌坏死。

Okada 等^[7]用犬模型对 ^{99m}Tc -GLA 的研究表明, ^{99m}Tc -GLA 的血清除迅速, 动脉阻断后 130 min 坏死心肌的摄取和滞留增强, γ 像机所得到的图像在静脉注射 30 min 后可以显示出来并滞留至少 240 min; 注射 10 min 后热区/正常组织比为 2:1, 已显示出异常, 在 240 min 热区/正常组织可达到 8:1。与其他显像剂最大的不同是, 在注射 10 min 就可显示出心肌滞留; 用氯化甲基四氮唑染色方法确定的梗死面积与 ^{99m}Tc -GLA 确定的面积基本符合。

Mariani 等^[8]报道, 28 例被怀疑有急性心肌梗死的患者被注射 ^{99m}Tc -GLA 后 3 h 显像, 结果, 14 例梗死发作患者 9 h 内注射 ^{99m}Tc -GLA 后呈阳性显像; 另 14 例的显像呈阴性, 其中 9 例急性心肌梗死患者是在发作 9 h 后注射的, 3 例是不稳定心绞痛,

2 例为梗死后心绞痛; 6 例患者自愿于 4~6 周后再次显像, 其中 4 例有急性心肌梗死且最初显像阳性的患者变成阴性, 余下 2 例急性心肌梗死最初为阴性的患者仍然为阴性。由此提示, 梗死开始 9 h 内注入 ^{99m}Tc -GLA 可定位急性坏死心肌区域。

Johnson 等^[9]研究了 ^{99m}Tc -GLA 在小鼠缺血心肌、乏氧心肌和缺血糖心肌中的动力学: 把小鼠分为正常对照组、缺血组、乏氧组、缺血糖组四组, 结果表明, 低血流量不会影响正常对照组的相对摄取, 但是与预测值相比明显增加; 低血流量对 ^{99m}Tc -GLA 的延迟清除有影响; 乏氧组的摄取量明显增加, 但与正常对照组相比对清除没有影响; 缺血糖组的摄取量和滞留都在增加。因此, ^{99m}Tc -GLA 可能与葡萄糖一样被可摄取葡萄糖的心肌细胞吸收。

Okada 等^[10]用大鼠模型的实验结果表明, 在缺血的条件下, ^{99m}Tc -GLA 的滞留增加, 甚至在坏死的情况下也如此, 但是滞留增加的原因并不是因为乏氧所造成的; 此外, 由于组织的低血糖也可以作为解释滞留的一个原因; 低血流量对滞留的增加也起到了作用, 可能是由于延迟清除造成的。

4 ^{99m}Tc -GLA在肿瘤显像中的研究

Liu 等^[12]用 ^{99m}Tc -GLA 在免疫缺陷小鼠上行人乳腺癌的显像研究, 并与 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异腈 (^{99m}Tc -sestamibi, MIBI) 作比较: ^{99m}Tc -GLA 在肿瘤中单位质量组织的放射性摄取剂量占总的注射剂量的百分比 (%ID/g) 大于 ^{99m}Tc -MIBI (分别为 0.95 ± 0.16 , 0.44 ± 0.06 , $P < 0.05$); 肿瘤/肌肉比值 ^{99m}Tc -GLA 为 4.00 ± 0.29 , 而 ^{99m}Tc -MIBI 为 0.58 ± 0.03 。因此, ^{99m}Tc -GLA 可以作为乳腺癌的显像剂。

由于乳腺癌细胞具有抗药性, Liu 等^[13]继续上述研究, 用 ^{99m}Tc -GLA 分别对药敏感肿瘤和抗药性肿瘤模型做了研究: ^{99m}Tc -GLA 在 10~30 min 内即可显像, 并且注射 2 h 后仍然滞留, 尤其是在抗药性肿瘤中, ^{99m}Tc -MIBI 很快被清除, 而 ^{99m}Tc -GLA 则仍然滞留; 在药敏感肿瘤中, ^{99m}Tc -GLA 也有滞留。生物学分布数据也表明, ^{99m}Tc -GLA 比 ^{99m}Tc -MIBI 浓聚得多。

Ballinger 等^[14]通过体外细胞培养和体内肿瘤模型研究了 ^{99m}Tc -GLA 的浓聚性质: 乏氧条件下 ^{99m}Tc -GLA 的浓聚增加, 但是当硝基咪唑存在下抑制了浓聚; 当温度低于 37°C, 浓聚减少, 但是它对于乏氧

细胞和氧细胞仍可以区分；当氰化物存在和有氧条件下浓聚增加；在荷瘤小鼠体内分布实验中， ^{99m}Tc -GLA 注射后很快显示出高的肿瘤/肌肉比和肿瘤/血比，通过引入胍苯吡嗪和硝基-L-精氨酸来增加乏氧程度，使 ^{99m}Tc -GLA 在肿瘤部位的浓聚增加。因此， ^{99m}Tc -GLA 可以作为一种肿瘤显像剂应用于临床。

Mariani 等^[13]报道，31 例患者中的 6 例被诊断为晚期乳腺癌，在新的辅助治疗之前用 ^{99m}Tc -GLA 和 ^{99m}Tc -MIBI 同时进行显像，另外 25 例怀疑患有乳腺癌的患者只用 ^{99m}Tc -GLA 进行显像。结果：6 例晚期乳腺癌患者中的 5 例 ^{99m}Tc -GLA 显像呈阳性，3 h 时平均肿瘤/非肿瘤比值为 1.71 ± 0.52 (^{99m}Tc -MIBI 为 1.69 ± 0.64)；另外的 25 例患者中，20 例被确诊患有乳腺癌，5 例显像呈阴性，20 例被确诊的患者中有 19 例 ^{99m}Tc -GLA 显像呈阳性(平均肿瘤/非肿瘤比值为 1.65 ± 0.36)。结果表明， ^{99m}Tc -GLA 不仅可以确定病变部位，而且能确定 ^{99m}Tc -MIBI 不能确定的病变部位。

Naseer 等^[19]对诊断为 Hodgkin's 或 Non-Hodgkin's 淋巴瘤的患者用 ^{99m}Tc -GLA 显像，并与 ^{67}Ga 体层显像、CT 或 MRI 对比，认为 ^{99m}Tc -GLA 可以有效地诊断淋巴瘤。

用 ^{99m}Tc -GLA 诊断肿瘤的主要优点是：① ^{99m}Tc -GLA 静脉注入人体后不被骨吸收；② GLA 是人体代谢的产物，不会产生异体蛋白(如抗体)引起的过敏反应；③ 制备简便，价格便宜。

综上所述， ^{99m}Tc -GLA 作为心肌梗死显像剂，血清清除快，可进行早期诊断，最大的优点在于它可以特异地浓聚于坏死心肌部位。这方面开展的工作较多，在一些国家已经进入了临床阶段。而 ^{99m}Tc -GLA 作为肿瘤显像剂还处于实验阶段，由于它的制备标记比较简单，从实验中所得到的数据表明，它是一种很有应用前景的肿瘤显像剂。

参 考 文 献

- 1 Walaszek Z. Chemopreventive properties of D-glucaric acid derivatives. *Cancer Bulletin*, 1993, 45(6): 453-457.
- 2 Merboub N, Francois Thaburet J, Ibert M, et al. Facile nitroxide-mediated oxidations of D-glucose to D-glucaric acid. *Carbohydr Res*, 2001, 336(1): 75-78.
- 3 Ballinger JR, Proulx A, Ruddy TD et al. Stable kit formulation of technetium-99m glucarate. *Appl Radiat Isot*, 1991, 42(5): 405-406.
- 4 Babbak AK, Sharma RK. Formulation of lyophilized cold kit for instant of ^{99m}Tc -glucarate and its scintigraphic evaluation in experimental models of infarction. *Indian J Pharmacol*, 2003, 35(1): 13-20.
- 5 Johnson LL, Schofield L, Mastrofrancesco P, et al. Technetium-99m glucarate uptake in a swine model of limited flow plus increased demand. *J Nucl Cardiol*, 2000, 7(6): 590-598.
- 6 Johnson G, Liu Z, Hart CL, et al. Selective detection of infarct in reperfused myocardium using ^{99m}Tc -glucarate. *J Nucl Med*, 2001, 42 (Suppl. S): 164.
- 7 Okada DR, Johnson G, Liu Z, et al. Early detection of infarct in reperfused canine myocardium using ^{99m}Tc -glucarate. *J Nucl Med*, 2004, 45(4): 655-664.
- 8 Mariani G, Villa G, Rossettin PF, et al. Detection of acute myocardial infarction by ^{99m}Tc -labeled D-glucaric acid imaging in patients with acute chest pain. *J Nucl Med*, 1999, 40(11): 1832-1839.
- 9 Johnson G, Liu Z, Hart CL, et al. Myocardial kinetics of ^{99m}Tc -glucarate in ischemia, hypoxia and aglycemia. *J Nucl Med*, 2001, 42 (Suppl. S): 164-165.
- 10 Okada OR, Johnson G 3rd, Liu Z, et al. Myocardial kinetics of ^{99m}Tc -glucarate in low flow, hypoxia, and aglycemia. *J Nucl Cardiol*, 2003, 10(2): 168-176.
- 11 Khaw BA, Nakazama A, O'Donell SM, et al. Avidity of technetium-99m glucarate for the necrotic myocardium: in vivo and vitro assessment. *J Nucl Cardiol*, 1997, 4(4): 283-290.
- 12 Liu Z, Stevenson GD, Kastis GA, et al. ^{99m}Tc -glucarate: detecting human breast tumor in SCID mice with high-resolution FASTSPECT imaging. *J Nucl Med*, 2002, 43 (Suppl. S): 273.
- 13 Liu Z, Stevenson GD, Barrett HH, et al. ^{99m}Tc glucarate high-resolution imaging of drug sensitive and drug resistant human breast cancer xenografts in SCID mice. *Nucl Med Commun*, 2004, 25(7): 711-720.
- 14 Ballinger JR, Hsue V, Rauth AM, et al. Accumulation of technetium glucarate: in vitro cell cultures and in vivo tumor models. *Nucl Med Commun*, 2003, 24(5): 597-606.
- 15 Marinai G, Molea N, Lazzeri E, et al. A pilot clinical trial on scintimammography (SMM) with ^{99m}Tc -D-glucaric acid in patients with breast cancer. *J Nucl Med*, 2002, 43 (Suppl. S): 288.
- 16 Naseer H, Younis MN. Evaluation of locally formulated ^{99m}Tc -glucarate as a potentially useful agent for oncology imaging. 8th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, 2004, 10: 9-13.

(收稿日期: 2005-10-18)