

# 血流灌注显像剂 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 的实验研究

王明芳<sup>1</sup> 唐刚华<sup>1</sup> 高晓<sup>1</sup> 袁湖炳<sup>1</sup> 袁志<sup>1</sup> 袁祖汉<sup>1</sup> 袁钟锦梅<sup>1</sup> 袁育尧<sup>2</sup> 第一军医大学<sup>1</sup> 南方医院南方 PET 中心 袁中医研究所袁<sup>2</sup> 东 广州 510515 袁

**摘要**目的 研究 <sup>13</sup>N- 氨水 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 的临床前药理学探讨 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 的 PET 显像方法及其在心脏疾患诊断中的应用方法 测定 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 在小鼠体内的分布表并利用其进行犬的全身和动态心肌 PET 显像表测定各器官对 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 的摄取及其动态分布遥 结果 小鼠心肌对 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 的摄取率最高袁占 25.3% 遥犬动态 PET 显像发现袁注射 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 后 30 秒袁右心室和左心室血池的放射性达到峰值袁 1 min 后明显下降曰左心室间壁和侧壁心肌在第 20 秒开始摄取袁侧壁摄取高于侧壁袁 1 min 后侧壁摄取高于间壁袁侧壁与间壁的放射性活度比值为 1.20 依 0.55 曰 1 min 后心 / 血袁心 / 肝和心 / 肺比值高于 2.5 遥犬全身 PET 显像发现袁 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 主要分布在血供丰富的组织袁肾脏是主要的清除器官遥 结论 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 是理想的心肌血流灌注显像剂袁可以无创地精确评估局部心肌血流灌注遥

**关键词** 生物分布 正电子发射计算机断层显像 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 血液灌注

中图分类号 445 文献标识码 文章编号 000-2588-001-07-0503-05

王明芳<sup>1</sup> 唐刚华<sup>1</sup> 高晓<sup>1</sup> 袁湖炳<sup>1</sup> 袁志<sup>1</sup> 袁祖汉<sup>1</sup> 袁钟锦梅<sup>1</sup> 袁育尧<sup>2</sup> 第一军医大学<sup>1</sup> 南方医院南方 PET 中心 袁中医研究所袁<sup>2</sup> 东 广州 510515 袁  
WANG Ming-fang<sup>1</sup>, TANG Gang-hua<sup>1</sup>, GAO Xiao<sup>1</sup>, WU Hu-bing<sup>1</sup>, LI Zhi<sup>1</sup>, HUANG Zu-han<sup>1</sup>, CHEN Yu-yao<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Nanfang PET Center, Nanfang Hospital; <sup>2</sup>Institute of Traditional Chinese Medicine, First Military Medical University, Guangzhou 510515 袁 China 袁

**摘要**目的 研究 <sup>13</sup>N- 氨水 <sup>13</sup>N-ammonia 的临床前药理学探讨 <sup>13</sup>N-ammonia 的 PET 显像方法及其在心脏疾患诊断中的应用方法 测定 <sup>13</sup>N-ammonia 在小鼠体内的分布表并利用其进行犬的全身和动态心肌 PET 显像表测定各器官对 <sup>13</sup>N-ammonia 的摄取及其动态分布遥 结果 小鼠心肌对 <sup>13</sup>N-ammonia 的摄取率最高袁占 25.3% 遥犬动态 PET 显像发现袁注射 <sup>13</sup>N-ammonia 后 30 秒袁右心室和左心室血池的放射性达到峰值袁 1 min 后明显下降曰左心室间壁和侧壁心肌在第 20 秒开始摄取袁侧壁摄取高于侧壁袁 1 min 后侧壁摄取高于间壁袁侧壁与间壁的放射性活度比值为 1.20 依 0.55 曰 1 min 后心 / 血袁心 / 肝和心 / 肺比值高于 2.5 遥犬全身 PET 显像发现袁 <sup>13</sup>N-ammonia 主要分布在血供丰富的组织袁肾脏是主要的清除器官遥 结论 <sup>13</sup>N-ammonia 是理想的心肌血流灌注显像剂袁可以无创地精确评估局部心肌血流灌注遥

在临床正电子发射计算机断层显像 (Positron Emission Tomography, PET) 显像研究中 <sup>13</sup>N- 氨水 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 被广泛应用于无创地评价心肌和大脑等组织的血流灌注遥在静息和负荷状态下利用 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O PET 心肌血流灌注显像进行冠心病的早期诊断袁结合 2- 脱氧葡萄糖 (2-<sup>18</sup>F-FDG) PET 心肌代谢显像可作为缺血心肌存活评价的金标准遥本研究利用自制的 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 生理盐水注射液进行了临床前动物药理实验研究袁旨在为 <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O 的临床 PET 研究与应用提供依据遥

## 1 资料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 28 只昆明雄性小鼠袁体质量 20~25 g 曰 只雄性实验犬袁体质量 17 kg 袁均由南方医院实验动物中心提供遥

1.1.2 主要试剂 戴氏合金 (Devar's alloy Meark 德国) 曰 无菌去离子水 <sup>16</sup>O~H<sub>2</sub>O 袁实验室自制袁电阻率为 18~18.2 MΩ·cm 袁试剂均由试剂厂提供遥

1.1.3 主要仪器 PET trace 回旋加速器 袁 advance PET Scanner 袁美国 GE 公司 袁 ILC-10AT HPLC 分析系统 袁 Shimadzu, 日本 袁 LB508 Radioflow Detector 袁美国 EG&G 公司 袁 计数仪 袁上海原子核研究所 袁 CRC-15R Ionization Chamber 袁美国 Capintec 公司 袁

### 1.2 方法

收稿日期 001-01-16  
作者简介 王明芳 1963- 袁男 袁 1993 年毕业于西北师范大学生物技术专业 袁 主管技师 袁 电话 20-85142127 袁 e-mail: mfwang@china.com.

1.2.1 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 的制备 按文献咱暂报道的方法用质子束流轰击 <sup>16</sup>O-H<sub>2</sub>O 衰用戴氏合金渊 Devarda's alloy 冤还原经 <sup>16</sup>O (p, 琢) <sup>13</sup>N 核反应产生的 <sup>13</sup>N-NO<sub>2</sub> 尧 <sup>13</sup>N-NO<sub>3</sub> 衰收集产物于无菌无热源生理盐水中衰获得 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 生理盐水注射液遥以 HPLC 法 渊进行质量控制衰以 Econosil C18 柱为层析柱衰用甲醇水溶液 (9 渊灾 渊作为流动相衰流速为 1ml/min 遥其放化纯度和化学纯度均 >95% 遥

1.2.2 小鼠体内 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 的分布实验 将 28 只昆明小鼠按每组 4 只分为 7 组衰分别由尾静脉注入 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 740kBq (20 渊Ci) 衰分别在 0.5 尧尧尧尧 10 尧尧尧 0min 时断头放血处死动物遥摘取心 尧尧尧尧 肾 尧尧尧尧 尧尧尧尧 等脏器测定放射性计数并分别称体质量遥同时取 1% 注射剂量作 <sup>13</sup>N 衰变校正衰后计算不同时间每克组织中注射剂量的百分率渊 ID/g 冤

1.2.3 动物显像 实验犬用 3% 戊巴比妥钠溶液麻醉后衰后肢静脉注入 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 740MBq (20mCi) 衰

进行心肌血流灌注动态显像衰从开始注射到注射后的 30 s 内衰 10 s 钟采集一次曰此后衰分别按 30 s 尧 min 尧 5min 的间隔时间进行采集衰各采集 3 组遥经重建处理后获得心肌血流灌注动态图像衰绘制时间 - 活度曲线衰并观察血池尧心 尧尧和肺的摄取时间衰计算心 / 肝尧心 / 肺比值遥心肌血流灌注动态显像完成 4 h 后衰麻醉犬重新注射 740MBq (20mCi) 的 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 衰 min 衰然后进行全身 PET 扫描衰经重建获得全身断层显像图观察各器官对 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 的摄取遥

1.3 统计处理

采用 SPSS 10.1 统计软件衰对数据进行广义线性模型的重复测量数据方差分析及两两比较遥

2 结果

2.1 小鼠体内 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 的分布

结果见表 1 遥

注射 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 后衰心肌的摄取率最高衰其平

表 1 小鼠体内 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 的分布 渊 ID/g, 渊 渊

Site	Time after injection (min)						
	0.5	1	2	5	10	20	30
Blood	9.01 渊 0.15	5.80 渊 0.20	1.82 渊 0.14	2.87 渊 0.12	1.94 渊 0.09	2.21 渊 0.10	1.38 渊 0.22
Cerebrum	5.06 渊 0.12	5.38 渊 0.21	5.83 渊 0.19	7.49 渊 0.25	2.57 渊 0.14	4.33 渊 0.16	4.90 渊 0.21
Myocardium	28.46 渊 0.42	29.24 渊 0.35	26.23 渊 0.41	15.83 渊 0.31	12.23 渊 0.26	10.15 渊 0.23	8.34 渊 0.24
Liver	4.53 渊 0.14	13.33 渊 0.22	17.44 渊 0.30	12.15 渊 0.27	10.52 渊 0.28	6.18 渊 0.19	6.85 渊 0.16
Kidney	22.09 渊 0.37	26.44 渊 0.29	20.37 渊 0.50	11.01 渊 0.25	6.05 渊 0.24	5.58 渊 0.18	6.46 渊 0.15
Lung	34.58 渊 0.26	24.02 渊 0.30	17.52 渊 0.36	10.09 渊 0.30	6.14 渊 0.26	4.15 渊 0.22	4.43 渊 0.19
Spleen	2.06 渊 0.11	4.57 渊 0.09	5.81 渊 0.21	6.10 渊 0.27	5.91 渊 0.28	4.51 渊 0.22	4.43 渊 0.19
Testes	2.29 渊 0.12	2.40 渊 0.13	2.90 渊 0.14	2.05 渊 0.08	1.43 渊 0.15	1.99 渊 0.07	1.45 渊 0.08
孕 value	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001

均 %ID/g 为 19.0 渊 0.0 渊 孕 0.01 冤 血液清除较快衰 min 时血液中的放射性仅为 0.5min 时的 32.0% 曰脾脏血管丰富衰脾脏中的放射性保持在相对稳定地较低水平衰其平均 %ID/g 为 4.77 渊 0.30 渊 肾脏的放射性较高衰是 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 的主要清除器官衰其平均 %ID/g 为 14.0 渊 0.70 渊

2.2 动物显像

犬胸部动态 PET 显像发现衰在注射后 10 s 衰 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 已通过右心室和左心室血池尧肺衰在 30 s 时衰右心室和左心室血池感兴趣区 渊 region of interest 衰 ROI 冤的放射性达到峰值衰 min 后开始下降衰 min 后保持在相对低的水平遥左心室间壁和侧壁心肌在 20 s 开始摄取 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 衰间壁摄取 60.8 渊 5.55 高于侧壁 15.7 渊 3.37 渊 渊 56.4 渊 孕 0.01 冤 衰在 1 min 内心肌放射性下降明显衰 ~5min 出现再摄取现象衰在以后的时间里下降缓慢并保持稳定遥 min 后侧壁摄取 50.7 渊 5.53 高于间壁 42.4 渊 4.48 渊 渊 23.1 渊 孕 0.01 冤 侧壁活度 / 间壁活度为 1.20 渊 0.55 渊 遥在 30 s 衰肝 144.9 渊 8.84 和肺 128.5 渊

1.68 摄取达到最高衰比后急剧下降衰 min 时肝和肺的摄取分别为 33.9 渊 6.65 和 28.7 渊 8.83 渊 衰与 30 s 相比摄取显著降低渊 渊 9.5 渊 渊 106.2 渊 渊 孕 0.01 冤 衰 min 后肝和肺的摄取逐渐下降并维持在较低的水平渊 渊 1 渊 遥计算机重建左心室壁心肌短轴尧水平长轴和垂直长轴血流灌注断层图像衰心肌各节段显像清晰衰侧壁因放射性衰减而略低于侧壁衰心尖部心肌较薄而呈现放射性稀疏区渊 渊 2 渊 渊 封底 渊

测定各个显像时间心肌尧血池尧肺和肺 ROI 的放射性衰计算心 / 血尧心 / 肝和心 / 肺比值衰其结果见表 2 遥

犬注射 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 后全身显像发现衰 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 主要分布在血供丰富的组织尧肾脏是主要的排泄器官遥

3 讨论

已有许多文献报道了利用 Devarda's 合金还原从 (p, 琢) <sup>13</sup>N 核反应产生的 <sup>13</sup>N-NO<sub>2</sub> 尧 <sup>13</sup>N-NO<sub>3</sub> 衰获得高纯度的 <sup>13</sup>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 衰并已成功用于临床 PET 研究 渊 渊

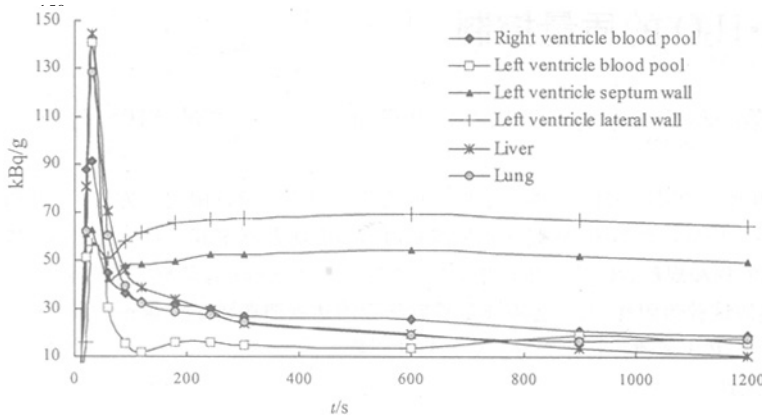


图 1 犬体内各器官对 <sup>13</sup>N- 氨水摄取的时间 - 活度曲线

表 2 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在犬体内心 / 血 / 肝 / 心和心 / 肺比值

注: n=4, 平均值

Ratio	Time after injection (min)									
	0.5	1	5	10	20					
Heart-to-blood	0.51	0.09	1.24	0.12	2.87	0.09	3.15	0.10	3.22	0.12
Heart-to-liver	0.41	0.10	0.66	0.13	2.53	0.15	3.15	0.10	5.28	0.13
Heart-to-lung	0.46	0.11	0.77	0.08	2.43	0.13	3.24	0.12	3.26	0.09

对合成的 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 生理盐水溶液进行载体氨浓度和铝离子含量测定,载体氨含量均低于 1 mmol/L,铝离子含量 < 10<sup>-4</sup> mol/L,符合 1994 年版美国药典 United States Pharmacopeia, USP 标准。

1972 年 Monahan 等对动物体内 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的分布进行了较为系统的研究。近年来未见这方面的研究报道。本研究动物体内分布结果表明,心和肝是首先被定位的器官,与文献报道相符。首次通过时,心和肺的摄取率最高,有 92% 的放射性被血液清除,脏是 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 主要的清除器官。

实验犬 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET 显像发现,心肌摄取快而廓清相对较慢,肝和肺的本底清除快,心脏影像清晰。<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 主要分布于脑、心、肝、肺等血供丰富的器官,其它组织均相对较低。心肌动态显像发现,左心室心肌各节段显像清晰。在 10 s 时首次通过心脏,与利用兔所研究的结果一致。对 8 例正常人研究发现,间隔壁和侧壁心肌对 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的摄取差异可能与局部心肌对 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的代谢捕获机制不同。因此,在进行 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 心肌 PET 显像时,必须考虑侧壁和间隔壁心肌之间对 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的摄取差异。

静脉弹丸注射 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 后,首次通过时心肌大量摄取,在 1 min 内放射性下降明显,在 2~5 min 又有明显的再摄取现象。心肌中 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的摄取机制不是十分清楚。本研究认为,首次通过时心肌的摄取可能与代谢无关, min 后的再摄取一方面可能是在

血液中以 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 存在的 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 以离子交换或细胞膜的被动扩散方式进入心肌细胞,另一方面可能是在氨甲酰基磷酸酶的作用下经谷氨酸和 / 或腺嘌呤核苷酸代谢途径进入心肌细胞。

研究表明, <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 心肌 PET 显像能精确地测量局部心肌血流,并且结合药物负荷可以定量测量局部心肌血流储备。本研究认为, <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET 血流灌注动态显像时,建议进行 15~20 min 的动态显像。在显像完成后,对 1 min 以后的重建图像进行叠加处理,断层后可得到清晰的图像。也可在静脉注射 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 后 4~5 min 进行静态 PET 显像,同样获得与动态心肌灌注显像一致的心肌血流灌注图像。

总之, <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 心肌摄取快而廓清相对较慢,肝和肺的本底清除快,有较高的心 / 肝和心 / 肺比值,心脏影像清晰,是无创评估心肌 rMBF 的理想血流灌注显像剂。关于 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在冠心病诊断和心肌活性评估以及在其它方面的临床应用,有待累积资料,进一步研究。

参考文献

1. diCarli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR. Relation of myocardial perfusion at rest and during pharmacologic stress to the PET patterns of tissue viability in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol*, 1998, 5(6): 558-6.

2. 王明芳, 孙启银, 赵军, 等. <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的制备与质量控制. *同位素*, 1998, 11(1): 8-12.

3. Monahan WG, Tilbury RS, Laughlin JS. Uptake of <sup>13</sup>N-labeled ammonia. *J Nucl Med*, 1972, 13(4): 274-7.

4. Shimada K, Yoshida K, Tadokoro H. High-resolution cardiac PET in rabbits: imaging and quantitation of myocardial blood flow. *J Nucl Med*, 1998, 39(12): 2022-7.

5. Beanlands RS, Muzik O, Hutchins GD. Heterogeneity of regional nitrogen-13-labeled ammonia tracer distribution in normal human heart: comparison with rubidium-82 and copper-62-labeled PTSM. *J Nucl Cardiol*, 1994, 1(3): 225-35.