

# $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的新型糖基化 生长抑素生物学评价

何 川<sup>1</sup>, 翟士桢<sup>2</sup>, 杜 进<sup>1, 2, 3</sup>, 戴皓洁<sup>4</sup>, 罗 莎<sup>4</sup>

(1. 中国原子能科学研究院 同位素研究所, 北京 102413; 2. 北京大学基础医学院 生物物理系, 北京 100083;  
3. 中国同位素公司, 北京 100045; 4. 首都医科大学 附属北京同仁医院, 北京 100730)

**摘要:** 以天然生长抑素(Somatostatin, SMS)、葡聚糖-10(Dextran<sup>10</sup>, Dx<sup>10</sup>)及双功能螯合剂硫代乙酰基-巯基乙酰-二甘氨酸-赖氨酸(MAG<sub>2</sub>Lys)为原料,合成了新型生长抑素配体化合物 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys,并对其进行了 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记;以<sup>125</sup>I-奥曲肽(<sup>125</sup>I-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide)为放射配基,进行受体竞争结合实验,测定 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 的 IC<sub>50</sub>值;并用 $^{99}\text{Tc}^m$ -MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 进行正常 SD 大鼠体内分布、血浆清除以及肿瘤模型动物显像实验。结果表明:配体化合物 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 保持了对生长抑素 2 型受体高亲和力,其 IC<sub>50</sub>与 SMS 相近; $^{99}\text{Tc}^m$ -MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 在正常大鼠体内血浆半减期为 2.4 h,主要浓聚于肝、脾脏并经肾排泄,与葡聚糖的代谢途径基本一致;荷胰腺癌裸鼠显像表明,注射后 4 h,肿瘤组织具有明显的放射性摄取。以上结果表明, $^{99}\text{Tc}^m$ -MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 有望成为一种新型生长抑素受体阳性肿瘤显像剂。

**关键词:**  $^{99}\text{Tc}^m$ ; 葡聚糖; 生长抑素; 血液半衰期; 肿瘤

中图分类号: TL92.3; R817.1; O628.51 文献标识码: A 文章编号: 1000-7512(2007)01-0011-05

## Biological Properties Evaluation of a Novel Glycosylated Somatostatin Labeled With $^{99}\text{Tc}^m$

HE Chuan<sup>1</sup>, ZHAI Shi-zhen<sup>2</sup>, DU Jin<sup>1,2,3</sup>, DAI Hao-jie<sup>4</sup>, LUO Sha<sup>4</sup>

(1. Department of Isotopes, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China;  
2. Department of Biophysics, School of Basic Medical Science, Peking University, Beijing 100083, China;  
3. China Isotope Corporation, Beijing 100045, China;  
4. Capital University of Medical Science, Affiliated Beijing Tongren Hospital, Beijing 100730, China)

**Abstract:** Natural somatostatin (SMS), dextran-10 (Dx<sup>10</sup>) and a new bifunctional chelator S-Acetyl-Mercaptoacetyl-glycyl-glycyl-Lysine (MAG<sub>2</sub>Lys) are used to synthesize a novel somatostatin-dextran-MAG<sub>2</sub>Lys (SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys) conjugate, then the conjugate is radiolabeled with  $^{99}\text{Tc}^m$ . The value of IC<sub>50</sub> of SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys is tested by in vitro somatostatin receptor competition binding study using <sup>125</sup>I-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide as a radioligand. The biodistribution and blood half-life of  $^{99}\text{Tc}^m$ -MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS are investigated in normal rats. The tumor uptake and imaging properties of  $^{99}\text{Tc}^m$ -MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS are evaluated

收稿日期: 2006-09-25; 修回日期: 2006-11-17

基金项目: 国家自然科学基金(30370421)及教育部留学回国人员科研启动基金资助项目

作者简介: 何川(1977~),女(汉族),重庆人,硕士研究生(导师:杜进),放射性药物化学专业

通讯作者: 杜进,研究员, E-mail: dujin@china-isotope.com

in nude mice bearing human pancreatic tumor. The SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys shows high somatostatin receptor binding affinity, in the same IC<sub>50</sub> value range as the reference ligand somatostatin (IC<sub>50</sub> ~ 1.0 nmol/L). The blood half-life of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS is 2.4 h post injection in normal rats. The excretion is mainly through the hepatobiliary and kidney system. The <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS is localized in pancreatic tumor and shows visible tumor uptake at 4 h imaging. The results indicate that <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS is a novel and potential imaging agent for somatostatin receptor positive tumor.

**Key words:** <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>; dextran; somatostatin; blood half-life; tumor

以葡聚糖为载体,将生长抑素与其偶联合成的糖基化生长抑素(生长抑素-葡聚糖),可阻止生长抑素在血液中的降解,延长其体内的生物半衰期,并对生长抑素受体的5种亚型保持高亲和力<sup>[1,2]</sup>。<sup>125</sup>I及<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的糖基化生长抑素的体内分布及代谢途径与葡聚糖一致,对生长抑素受体肿瘤组织具有靶向性<sup>[3~5]</sup>,有望成为生长抑素受体阳性肿瘤诊断和治疗的广谱型放射性药物。本课题组相继成功采用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>直接法<sup>[6]</sup>、<sup>[99</sup>Tc<sup>m</sup>(OH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>核<sup>[7]</sup>及新合成的双功能螯合剂硫代乙酰基-巯基乙酰-二甘氨酸-赖氨酸(MAG<sub>2</sub>Lys)对糖基化生长抑素进行了标记,其中<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS显示标记效率高<sup>[8]</sup>,标记物体外稳定性好,对牛血清蛋白吸附低的优点。本工作拟测定<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS对生长抑素受体的亲和力,观察其在正常SD大鼠体内的分布、血液清除及其在荷胰腺癌肿瘤模型动物体内的显像情况,为研制适用于生长抑素受体阳性肿瘤显像的广谱型<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>放射性标记药物提供实验依据。

## 1 实验材料

### 1.1 主要试剂及仪器

葡聚糖-10(Dextran<sup>10</sup>, Dx<sup>10</sup>):分析纯,瑞典 Pharmacia Biotech 公司产品;高碘酸钾、Tris:分析纯,均为美国 Sigma 公司产品;NaBH<sub>3</sub>CN:分析纯,美国 Acros Organics 公司产品;天然生长抑素(Somatostatin-14):分析纯,德国 Ferring 公司产品;Tyr<sup>3</sup>-Octreotide:分析纯,美国 CS Bio 公司产品;PD-10 色谱分离柱(Sephadex G-25):瑞典 Amersham Bioscience 公司产品;Na<sup>125</sup>I溶液(无载体,放射性浓度 148 TBq/L):美国 Perkin Elmer Life Science 公司;<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup>淋洗液(放射性浓度 3.7 GBq/L):原子高科股份有限公司;其它试剂均为分析纯,北京化工厂产品。

CRC-15R 放射性活度计:美国 Capintec 公

司产品;1470-002 全自动 γ 计数仪:芬兰 Perkin Elmer 公司产品;9423 UVG 1722E 紫外分光光度计:美国 Thermo Spectro 公司产品;3690005 组织匀浆器:美国科尔-帕默公司产品;RC-28 高速冷冻离心机:美国索福公司产品;Universal 32R 台式冷冻离心机:Hittich 公司产品;InoLab Level 1 型 pH 计:德国 WTW 公司产品;ZT-500 细胞收集过滤器:绍兴卫星医疗设备公司产品;49 型滤纸:上海红光造纸厂产品。

人源性胰腺癌细胞 PANC-1 悬浮液:浓度为 ~10<sup>8</sup>/mL,北京大学医学同位素研究中心提供。

### 1.2 实验动物

SD 大鼠:25 只,均为雌性,一级,6~8 周龄,体重约 180~200 g;BALB/C 裸鼠:10 只,均为雌性,6~8 周龄,体重 18~22 g,均由北京大学医学部实验动物中心提供。

将 0.2 mL 人源性胰腺癌细胞 PANC-1 悬浮液快速皮下接种于裸鼠右前肢,在北京大学医学部实验动物中心无特定病原体(SPF)级实验室饲养 2~4 周,待实体胰腺癌瘤块长至约 1 cm<sup>3</sup> 时用于荷瘤裸鼠显像实验。

## 2 实验方法

### 2.1 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 的制备

**2.1.1 糖基化生长抑素配体化合物(SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys)的合成<sup>[7]</sup>** 称取 20.0 mg 相对分子质量为 10 000 的 Dx<sup>10</sup>,6.0 mg 高碘酸钾于 10 mL 反应瓶中,并加入 1.0 mL 醋酸钠缓冲溶液(0.1 mol/L, pH 5.5)溶解,室温避光条件下电磁搅拌反应 16 h。反应液用经 0.5 mol/L 醋酸钠缓冲溶液(pH 6.0)平衡的 PD-10 柱分离纯化,收集 2.0 mL 活化的 Dx<sup>10</sup> 溶液于 10 mL 反应瓶中;向活化的 Dx<sup>10</sup> 溶液中加入 3.0 mg 生长抑素和 4.0 mg NaBH<sub>3</sub>CN,于 4 °C 避光条件下温和搅拌反应 5 h 后,再向反应瓶中加入 1.0 mg

MAG<sub>2</sub>Lys, 继续反应 7 h。反应完毕, 用经 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲溶液 (pH 7.2) 平衡的 PD-10 柱分离纯化, 生长抑素-葡聚糖的淋洗峰位 2.5~4.5 mL, 生长抑素的淋洗峰位 6.5~7.5 mL, 收集 2.0 mL 糖基化生长抑素产物, 即 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 溶液。用分光光度仪在 280 nm 波长处测定糖基化生长抑素样品的吸光度, 确定样品中生长抑素含量; 采用文献[9]方法, 确定样品中葡聚糖含量; 采用文献[10]方法测定样品中巯基含量, 确定样品中双功能螯合剂 MAG<sub>2</sub>Lys 含量。

**2.1.2 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记及分析<sup>[8]</sup>** 取 50 μL 酒石酸钠溶液 (5 g/L, 溶于 pH 9.2 的缓冲溶液, N<sub>2</sub> 保护) 于 1.5 mL Eppendorf 管中, 加入 20 μL 新鲜淋洗的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup> 溶液 (约 74 MBq), 20 μL 新配制 SnCl<sub>2</sub> 溶液 (1 g/L 溶于 0.1 mol/L HCl, N<sub>2</sub> 保护), 室温静置反应 10 min; 再加入 100 μL 配体化合物 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys, 继续反应 20 min。取标记反应样品点于快速薄层色层纸 (ITLC-SG) 上, 分别于 85% 甲醇水溶液和 0.9% NaCl 水溶液展开体系中上行展开, 空气中自然晾干, 用放射性薄层扫描仪测量其放射性分布, 并计算<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 的标记率。在 85% 甲醇展开体系中, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-胶体、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 的 R<sub>f</sub> 为 0.0~0.1, 游离<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup> 的 R<sub>f</sub> 为 0.9~1.0; 在 0.9% NaCl 展开体系中, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-胶体的 R<sub>f</sub> 为 0~0.1, 游离<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup>、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 的 R<sub>f</sub> 为 0.9~1.0。

标记反应液用经 0.9% NaCl 溶液平衡的 PD-10 柱分离纯化, 除去游离<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup>, 收集 2.0 mL 纯化后的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS。采用上述相同的分析方法, 计算<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 的放化纯度。

## 2.2 体外受体竞争结合分析

按文献[11]方法制备大鼠脑皮质细胞膜。经考马斯亮蓝法测定, 膜蛋白浓度为 2.0 g/L。

放射配基<sup>125</sup>I-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide 的制备参照 Bakker 等<sup>[12]</sup>方法, 其放射性比活度为 0.9 TBq/g。

将大鼠脑皮层膜蛋白用竞争结合反应缓冲液 (50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5), 2 mmol/L MgCl<sub>2</sub>, 0.5% BSA) 稀释至 0.25 g/L。①总结合 (TB) 测定: 向系列试管中依次加入 200 μL 膜蛋白, 20 μL <sup>125</sup>I-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide (~ 300 kBq, 5

nmol/L), 以 50 μL 浓度递增的 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys (浓度为 10<sup>-11</sup>-10<sup>-6</sup> mol/L) 样品; ②非特异组 (NSB) 测定, 在系列试管中除上述试剂外, 每管还须加入 2 μg SMS, 使细胞膜受体特异性结合受到充分抑制, 两组试管均用结合反应缓冲溶液补足至 300 μL。反应管在 37 °C 水浴中保温 1 h, 快速通过滤膜 (预先浸泡过 1% BSA, 49 型纤维滤纸) 终止结合反应, 并用 20 mL NaCl (154 mmol/L)/Tris-HCl (10 mmol/L) 缓冲液 (pH 7.5, 4 °C) 洗涤过滤膜, 测量滤膜的放射性。特异性结合等于总结合减去非特异性结合, 每个剂量点重复 3 次, 实验数据用 GraphPad Prism 4.0 软件进行竞争结合分析, 计算抑制 50% 受体与<sup>125</sup>I-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide 结合所需 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 的浓度, 即 IC<sub>50</sub> 值。

## 2.3 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 在正常 SD 大鼠体内的分布及血浆清除

取 15 只 SD 大鼠, 随机分为 5 组, 每组 3 只。经尾静脉注射 0.2 mL <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS (~ 1.5 MBq, 含 25 μg SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys), 于注射后 1、4、6、10、24 h 断颈处死大鼠, 取血及主要脏器, 称重并测量其放射性计数, 经衰变校正后计算每个脏器的放射性摄取占总注射剂量的百分数 (%/g)。根据不同时间<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 在血液中的放射性摄取值, 绘制血液清除曲线, 采用 GraphPad Prism 4.0 软件进行分析, 计算血清清除参数。

## 2.4 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 的荷瘤裸鼠显像

取 3 只荷人胰腺癌裸鼠, 经尾静脉注射 0.2 mL <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS (~ 3.2 MBq, 含 25 μg SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys), 于注射后 2、4、8、22 h 在 Sigma 420 γ 相机下对实验动物全身显像, 观察标记物的全身分布和肿瘤定位情况。

## 3 结果与讨论

### 3.1 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 的合成及<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记

生长抑素配体化合物 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 的合成产率 > 80%, 经分离纯化后, 其化学纯度 > 99%, 配体化合物各组分含量分析结果显示, 每个葡聚糖分子上偶联了 2~4 个生长抑素和 6~7 个 MAG<sub>2</sub>Lys 分子。采用酒石酸钠转换络合法对 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 进行<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记, 在最佳标记反应条件为: SnCl<sub>2</sub> 质量浓度为 0.3 g/L, SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 质量浓度为 5 g/L,

pH 为 9.5, 室温下反应 30 min, 标记率为 50%, 经 PD-10 柱分离纯化后, 其放化纯度 > 99%。

$^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  体外稳定性好, 在生理盐水及牛血清中, 室温下放置 24 h 放化纯度仍保持 > 90%。

### 3.2 体外受体竞争结合分析

体外受体结合竞争抑制曲线示于图 1。由图 1 可知, 抑制 50% 受体与  $^{125}\text{I-Tyr}^3\text{-Octreotide}$  结合所需  $\text{SMS-Dx}^{10}\text{-MAG}_2\text{Lys}$  的浓度即  $\text{IC}_{50}$  为 1.0 nmol/L, 与生长抑素的  $\text{IC}_{50}$  (0.7 nmol/L) 在同一数量级。此结果与与文献 [2] 报道的结果一致, 即  $\text{SMS-Dx}^{10}\text{-MAG}_2\text{Lys}$  对生长抑素 2 型受体保持高的亲和力, 表明生长抑素偶联到葡聚糖及连接双功能螯合剂后没有损伤其对受体的亲和力。

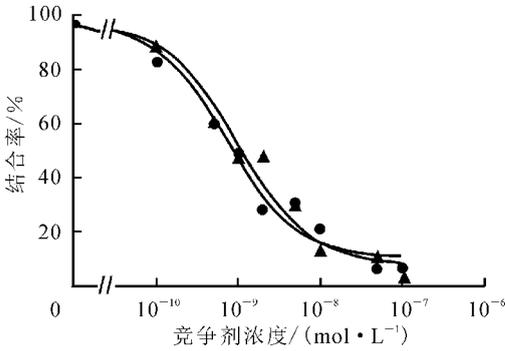


图 1  $\text{SMS-Dx}^{10}\text{-MAG}_2\text{Lys}$  及生长抑素对  $^{125}\text{I-Tyr}^3\text{-Octreotide}$  受体结合竞争抑制曲线  
▲—— $\text{SMS-Dx}^{10}\text{-MAG}_2\text{Lys}$ ; ●——SMS

### 3.3 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$ 在正常大鼠体内的分布及血液清除曲线

$^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  大鼠体内分布

表 1  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  的正常 SD 大鼠体内分布 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

脏 器	每克组织不同时相放射性摄取 / (% · g <sup>-1</sup> )				
	1 h	4 h	6 h	10 h	24 h
血	0.42 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.13 ± 0.01	0.07 ± 0.02
肌肉	0.07 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01
心	0.18 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.01
肝	1.53 ± 0.18	1.60 ± 0.24	1.43 ± 0.22	1.53 ± 0.17	1.17 ± 0.12
脾	0.92 ± 0.84	0.43 ± 0.10	0.36 ± 0.06	0.40 ± 0.04	0.33 ± 0.13
肺	0.28 ± 0.04	0.19 ± 0.02	0.16 ± 0.04	0.15 ± 0.01	0.12 ± 0.08
肾	4.47 ± 0.81	7.27 ± 1.50	4.75 ± 0.62	5.05 ± 0.36	5.89 ± 1.15
小肠	0.21 ± 0.08	0.19 ± 0.04	0.14 ± 0.04	0.18 ± 0.01	0.09 ± 0.04
肾上腺	0.26 ± 0.08	0.20 ± 0.03	0.17 ± 0.02	0.20 ± 0.09	0.26 ± 0.26
胃	0.20 ± 0.01	0.19 ± 0.06	0.13 ± 0.04	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.06

实验结果列于表 1。表 1 结果显示,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  主要浓聚于肝, 而且代谢较慢, 注射后 1 h 时为 (1.53 ± 0.18) %/g, 24 h 时为 (1.17 ± 0.12) %/g; 双肾的放射性分布最高, 说明  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  主要通过泌尿系统排泄, 与文献报道的葡聚糖代谢途径基本一致 [13]。由于肾上腺含生长抑素 2 型受体, 具有较高的放射性摄取, 注射后 4 h 为 (0.20 ± 0.03) %/g, 在 24 h 内基本保持不变, 为 (0.26 ± 0.26) %/g, 胃及肠道的放射性摄取很低, 说明  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  体内稳定。

$^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  在血浆中的放射性清除曲线示于图 2。对图 2 数据分析计算可知, 其清除曲线符合一室清除模型, 在血浆中半减期为 2.4 h。与天然生长抑素 ( $T_{1/2} = 3 \sim 4$  min) 相比 [14],  $\text{SMS-Dx}^{10}\text{-MAG}_2\text{Lys}$  的血液半减期大幅度延长, 与  $^{125}\text{I}$  标记糖基化生长抑素实验结果 [3,4] 一致。表明葡聚糖对其偶联的生长抑素起屏蔽作用, 延长了其体内生物半衰期。

### 3.4 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$ 荷瘤裸鼠显像

$^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  的荷胰腺癌裸鼠的全身显像结果示于图 3。从图 3 可看出, 在注射  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  后 2 h, 肿瘤部位有少量放射性摄取, 随时间延长, 肿瘤部位放射性摄取逐渐增加, 注射后 4 h, 肿瘤部位放射性浓集明显, 显像清楚。与正常大鼠体内分布结果相似,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{Lys-Dx}^{10}\text{-SMS}$  主要通过肝脏代谢而通过肾脏排泄, 裸鼠下腹部放射性摄取较高。注射后 22 h, 裸鼠全身及肿瘤的放射性摄取减弱, 但肿瘤仍可以清楚显像。

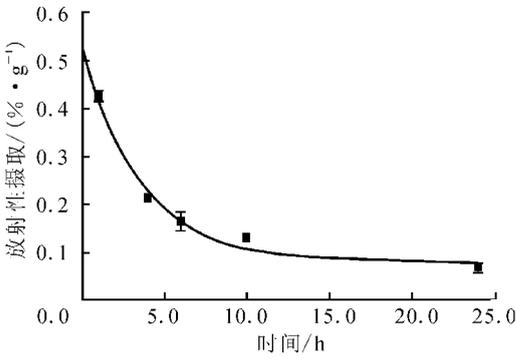


图 2 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 正常 SD 大鼠血浆放射性清除曲线

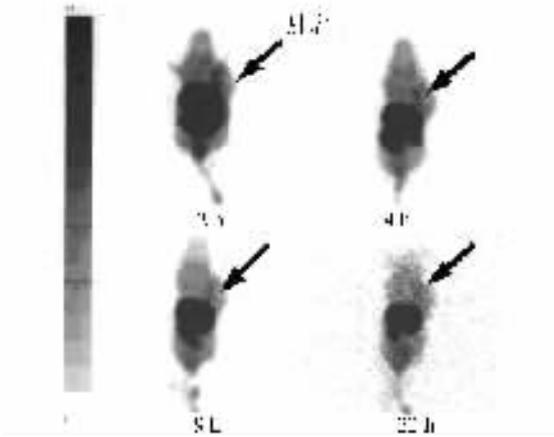


图 3 荷胰腺癌裸鼠注射<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 后不同时间全身显像

## 4 结 论

合成的 SMS-Dx<sup>10</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys 对生长抑素受体保持了高亲和力;<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 体外稳定,其在动物体内的分布及代谢途径与葡聚糖一致;与生长抑素相比,其血液半减期大幅延长;在荷瘤裸鼠体内显示出良好的显像结果。以上结果表明,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAG<sub>2</sub>Lys-Dx<sup>10</sup>-SMS 对生长抑素受体阳性肿瘤具有靶向性,有望成为一种新型生长抑素受体阳性肿瘤显像剂。

致谢:本工作得到北京大学医学同位素研究中心赵惠云、安丽芝老师,及沈亦佳、胡春林、赵磊等诸位同学的热情帮助和支持,在此表示真挚的谢意。

## 参考文献:

[1] BEHE M, DU J, BECKER W, et al. Biodistribution, Blood Half-life and Receptor Binding of a So-

matostatin-dextran Conjugate[J]. Medical Oncology, 2001, 18: 59-64.

- [2] WULBRAND U, FELDMAN M, PFESTROFF A, et al. A Novel Somatostatin Conjugates With a High Affinity to all Five Somatostatin Receptor Subtypes[J]. Cancer, 2002, 94 (S4): 1 293-1 297.
- [3] HOLMBERG A, LJUNGSTEDT-PAHLMAN I, MARQUEZ M, et al. In Vivo Properties of <sup>125</sup>I-Somatostatin-dextran Conjugates [J]. Antibody Immunoconj Radiopharmaceut, 1995, 8: 171-177.
- [4] 郭芳,何川,翟士桢,等.糖基化生长抑素的<sup>125</sup>I标记及生物分布[J].同位素,2005,18:137-141.
- [5] HOLMBERG A, MARQUEZ M, WESTLIN JE, et al. Labelling of Polypeptides With Technetium-99m by Using a Dextran Spacer[J]. Cancer Res, 1995, 55: 5 710-5 713.
- [6] 崔海平,翟士桢,杜进.生长抑素-葡聚糖的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记及体外结合分析[J].同位素,2006,19:83-86
- [7] DU J, HILTUNEN M, MARQUEZ M, et al. Technetium-99m Labelling of Glycosylated Somatostatin-14[J]. Appl Radiat Isot, 2001, 55: 181-187.
- [8] 何川,翟士桢,杜进.新型糖基化生长抑素的合成及<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记[J].核化学与放射化学,2007,待发表.
- [9] TROY A, SCOTT JR. Determination of Dextran with Anthrone[J]. Anal Chemistry, 1953, 25: 1 356-1 661.
- [10] ELLMAN GL. Tissue Sulfhydryl Groups[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 1959, 82: 70-77.
- [11] ANDREW JC, BARBARA P. Somatostatin Receptor Binding in Rat Cerebral Cortex[J]. J Biological Chem, 1983, 288: 5 525-5 530.
- [12] BAKKER WH, KRENNING E, BREEMAN W AP, et al. Receptor Scintigraphy With a Radioiodinated Somatostatin Analogue: Radiolabelling, Purification, Biological Activity, and in Vivo Application in Animals[J]. J Nucl Med, 1990, 31: 1 501-1 509.
- [13] ARTURSON G, WALLENIUS G. The Renal Clearance of Dextran of Different Molecular Sizes in Normal Humans[J]. Scandinv J Clin Investig, 1964, 1: 81-86.
- [14] REICHLIN S. Somatostatin[J]. N Engl J Med, 1983, 309: 1 495-1 563.