

## $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$ 的制备及其初步生物分布

全 欣<sup>1,2</sup>, 张 燕<sup>1,2</sup>, 贾 兵<sup>1,2</sup>, 赵慧云<sup>1</sup>, 余子磷<sup>1</sup>, 史纪云<sup>1,2</sup>, 王 凡<sup>1,2</sup>

(1. 北京大学 医学同位素研究中心, 北京 100083; 2. 中国原子能科学研究院 同位素研究所, 北京 102413)

**摘要:** 分别选用 Tricine 和 EDDA 作为协同配体制备了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$ , 并比较了两种标记物的体外稳定性和体内生物分布。ITLC 和 HPLC 分析结果表明, 两种标记物的标记率均大于 95%, 经 Sep-Pak C-18 柱纯化后, 其放化纯度均大于 99%。在生理盐水和牛血清体系中, 两种标记物均保持良好的稳定性, 但在半胱氨酸体系中,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  具有更好的稳定性, 37 °C 下孵育 24 h, 其放化纯度仍大于 95%; 而在相同条件下,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(Tricine)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  的放化纯度已低于 90%。血液清除实验表明,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  和  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(Tricine)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  均符合二室代谢模型, 其分布相半衰期分别为 0.27 min 和 1.55 min, 消除相半衰期分别为 18.1 min 和 29.7 min。生物分布数据显示,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(Tricine)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  每个时间点所有脏器中的放射性摄取均高于  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$ ; 两者在肾脏中的摄取均较高,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(Tricine)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  在肝脏和肠中的放射性摄取显著高于  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$ , 说明  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  主要通过肾脏排泄, 而  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(Tricine)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  既通过肾脏排泄, 同时也有相当一部分标记物通过肝胆排泄。以上实验数据表明,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  具有更好的化学和生物学性质, 值得进一步研究。

**关键词:**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ; 蛙皮素(BBN); 协同配体

中图分类号: TQ463.7; R817 文献标识码: A 文章编号: 1000-7512(2007)02-0077-06

### Preparation and Preliminary Evaluation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$

QUAN Xin<sup>1,2</sup>, ZHANG Yan<sup>1,2</sup>, JIA Bing<sup>1,2</sup>, ZHAO Hui-yun<sup>1</sup>,  
YU Zi-lin<sup>1</sup>, SHI Ji-yun<sup>1,2</sup>, WANG Fan<sup>1,2</sup>

(1. Peking University Medical Isotopes Research Center, Beijing 100083, China;

2. Department of Isotopes, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China)

**Abstract:**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-HYNIC-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  is prepared by choosing Tricine and EDDA as coligands, and the in vitro stability and biodistribution are compared for the two com-

pounds. The results of ITLC and HPLC analyses show that the labeling yield of both compounds is  $>95\%$ , and the radiochemical purity (RCP) after purification of Sep-Pak C-18 cartridge is  $>99\%$ . Both of the compounds show pretty good stability in saline and fetal bovine serum, but cysteine challenge assay shows that the stability of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(EDDA)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  is much better than  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(Tricine)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$ , with the RCP is  $>95\%$  and  $<90\%$ , respectively, at 24 h incubation at  $37\text{ }^\circ\text{C}$ . Pattern of blood clearance of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(EDDA)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  and  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(Tricine)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  is defined as two-compartment model, with  $T_{1/2\alpha}$  calculated to be 0.27 min and 1.55 min, and  $T_{1/2\beta}$  calculated to be 18.1 min and 29.7 min, respectively. Biodistribution reveals that the radio uptake of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(Tricine)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  is higher than that of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(EDDA)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  for all of tissues at all time points of the experiment. The uptake in kidneys for both compounds is relatively high, as the uptake in livers and intestines for  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(Tricine)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  is significantly higher than that for  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(EDDA)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$ , which means that  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(EDDA)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  is mainly excreted through kidneys, while  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(Tricine)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  is excreted through both kidneys and hepatobiliary system. The above data demonstrate that  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC(EDDA)- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$  possesses better chemical and biological properties.

**Key words:**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ ; bombesin(BBN); coligand

蛙皮素(bombesin, BBN)是20世纪70年代初从欧洲铃蟾皮肤中提取出来的一种14肽(pGlu-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met),它是一种类生长因子,可促进许多细胞生长,其中既包括正常细胞,也包括癌细胞<sup>[1]</sup>。研究发现,某些肿瘤细胞表面<sup>[2]</sup>高表达BBN受体,其中包括前列腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌、胃癌等,这就为用放射性核素标记BBN进行肿瘤的诊断和治疗奠定了基础。

已有文献报道,可以采用不同的双功能连接剂对BBN进行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记<sup>[3~5]</sup>,这些双功能连接剂包括 $\text{P}_2\text{S}_2$ 、PADA和 $\text{N}_3\text{S}$ 。ABRAMS等<sup>[6]</sup>于1990年合成了S-hydrazinonicotinamide(HYNIC),它作为一个非常有效的双功能连接剂,已被广泛用于DNA、RNA、多肽、蛋白质及抗体的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记,但在标记过程中为了保证 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的化学配位需引入协同配体。

天然BBN由14个氨基酸组成,研究发现BBN(7-14) $\text{NH}_2$ 序列对于BBN受体仍保持很高的亲和力<sup>[7]</sup>;另据文献<sup>[8]</sup>报道,在双功能连接剂和BBN(7-14)之间引入 $\beta$ -Ala,可以提高BBN(7-14)与受体的亲和力。因此本工作选择BBN

(7-14) $\text{NH}_2$ 为研究对象,以Tricine和EDDA作为协同配体制备 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$ ,并比较不同协同配体对标记率及标记物体外稳定性和体内生物分布的影响。

## 1 实验材料

### 1.1 主要试剂与仪器

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、Tricine、EDDA:美国SIGMA公司;HYNIC- $\beta$ -Ala-BBN(7-14) $\text{NH}_2$ :美国CS Bio公司;牛血清、L-半胱氨酸:北京科贸公司; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 淋洗液(3.7 TBq/L):原子高科股份有限公司;乙腈:色谱纯,美国J. T. Baker公司;其他化学试剂:分析纯,北京化工厂。

ITLC-SG:美国Gelman公司;Sep-Pak C-18柱:美国Waters公司;CRC-15R放射性活度计:美国Capintec公司;1470-002全自动 $\gamma$ 计数器:美国Perkin Elmer公司;AR-2000放射性薄层扫描仪:美国Bioscan公司;HP1100高效液相色谱(带有放射性检测器LB-509):美国安捷伦公司。

### 1.2 实验动物

ICR小白鼠,雌性,20~25 g,二级,由北京大学医学部实验动物部提供。

## 2 实验方法

### 2.1 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC (Tricine)-β-Ala-BBN (7-14) NH<sub>2</sub> 的制备

在 EP 管中加入 20 μL HYNIC-β-Ala-BBN (7-14) NH<sub>2</sub> (0.5 g/L, 溶于 H<sub>2</sub>O), 100 μL Tricine (100 g/L, 溶于 pH 6.0 的磷酸盐缓冲液中), 100 μL Na<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub> (约 370 MBq) 和 10 μL SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (1.0 g/L, 溶于 0.1 mol/L HCl 中), 混匀, 室温反应 10 min。

### 2.2 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC (EDDA)-β-Ala-BBN (7-14) NH<sub>2</sub> 的制备

在 2.1 方法的基础上再加入 200 μL EDDA (20 g/L, 溶于 0.1 mol/L NaOH 中, 调 pH 至 7.0), 100 °C 下反应 20 min。

### 2.3 质量控制方法

**2.3.1 快速薄层层析法** 将标记物点样于 ITLC-SG 板 (10 mm × 100 mm) 上, 分别于丙酮、0.1 mol/L 柠檬酸缓冲溶液 (pH 5.0) 和 50% 乙腈的展开体系中上行展开, 用放射性薄层扫描仪进行扫描, 计算标记率和放化纯度。

**2.3.2 HPLC 法** 采用反相色谱法分析标记物的标记率和放化纯度, 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C18 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)。流动相 A 为磷酸缓冲液 (0.01 mol/L, pH 6.0), 流动相 B 为色谱纯乙腈。淋洗梯度: 0 ~ 20 min: 0 ~ 100% B; 20 ~ 22 min 100% B; 22 ~ 25 min 100% ~ 0 B。流速为 1.0 mL/min。

### 2.4 标记物的纯化

用 10 mL 无水乙醇活化 Sep-Pak C-18 柱后用 10 mL H<sub>2</sub>O 洗柱, 标记产物注入 Sep-Pak C-18 柱后再用 10 mL H<sub>2</sub>O 洗柱, 除去未标记到多肽上的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 及过量的协同配体, 最后用 0.4 mL 80% 的乙醇洗柱, 获得标记物。用生理盐水稀释标记物, 经 0.22 μm 灭菌滤膜过滤后待用。

### 2.5 标记物的体外稳定性

将两种标记物分别稀释到生理盐水、胎牛血清 (FBS) 及 L-半胱氨酸 (L-cysteine) 溶液中 (HYNIC-β-Ala-BBN (7-14) NH<sub>2</sub> 与 L-cysteine 的摩尔比为 1 : 3 000), 37 °C 孵育 1、2、4、8、12 和 24 h, 并测定标记物的放化纯度。

### 2.6 标记物在正常小鼠体内的血液清除及生物分布

**2.6.1 血液清除** 将 14 只 ICR 小白鼠随机分成两组, 每组 7 只。每组分别自尾静脉注射两种

不同的标记物 (100 μL, 0.74 MBq), 并于注射后 1、5、10、15、20、25 和 30 min 眼眶取血, 称重并测量其放射性计数, 经衰变校正后计算每克血液的放射性摄取 (%/g)。

**2.6.2 生物分布** 将 32 只 ICR 小白鼠随机分成 2 组, 每组 16 只。每组分别经尾静脉注射不同的标记物 (100 μL, 0.74 MBq), 并于注射后 0.5、1、2 和 4 h 按组 (每组 4 只) 将实验小鼠处死, 取血及主要脏器, 称重并测量放射性计数, 经衰变校正后计算每克组织的放射性摄取 (%/g)。

### 2.7 数据分析

使用 Prism 4.0 软件对实验数据进行分析。P < 0.05 为有显著性差异。

## 3 结果与讨论

### 3.1 标记物的制备及质控

ITLC 分析结果示于图 1。根据图 1 可以分别计算出标记物、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup>、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>2</sub> 和 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-(Tricine)<sub>2</sub> 的百分含量。HPLC 的分析结果示于图 2。由图 2 可知, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup> 和 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-(Tricine)<sub>2</sub> 的保留时间为 3.40 min, 标记物的保留时间为 10.28 min。两种标记物的标记率均大于 95%, 经 Sep-Pak C-18 柱纯化后放化纯度均大于 99%。两种分析方法所测得结果在实验误差范围内相一致。

### 3.2 标记物的体外稳定性

两种标记物在不同体系中的稳定性示于图 3 和图 4。图 3 和图 4 显示, 在生理盐水中, 两种标记物均表现出良好的体外稳定性, 在 37 °C 下孵育 24 h, 其放化纯度仍大于 95%; 在牛血清体系中, 两种标记物的放化纯度均有所下降, 但在 37 °C 下孵育 24 h, 其放化纯度仍大于 90%, 表明两种标记物也具有较好的稳定性; 半胱氨酸体系中, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC (EDDA)-β-Ala-BBN (7-14) NH<sub>2</sub> 表现出良好的稳定性, 37 °C 下孵育 24 h, 其放化纯度仍大于 95%, 而 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC (Tricine)-β-Ala-BBN (7-14) NH<sub>2</sub> 的放化纯度已低于 90%。

选用生理盐水作为实验体系, 是因为放射性药物是经生理盐水稀释后进行注射; 选用牛血清作为实验体系, 主要是模拟人的血浆环境, 观察药物在体外血浆中的稳定性; 选用半胱氨酸作为实验体系, 是因为在血浆和组织中存在高浓度的游离的半胱氨酸, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 可以转换络合到半胱氨

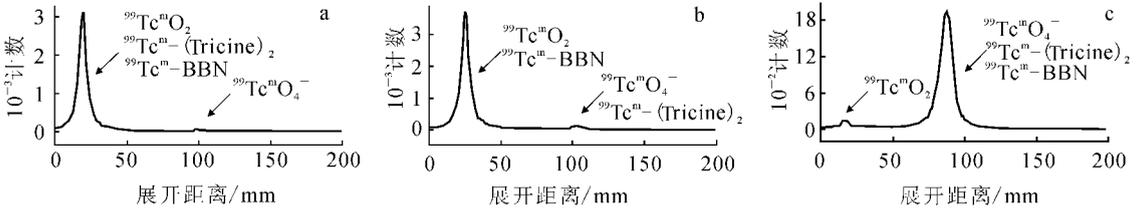


图 1  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  的 ITLC 分析结果

a——丙酮；b——柠檬酸缓冲液(0.1 mol/L, pH 5.0)；c——50%乙醇

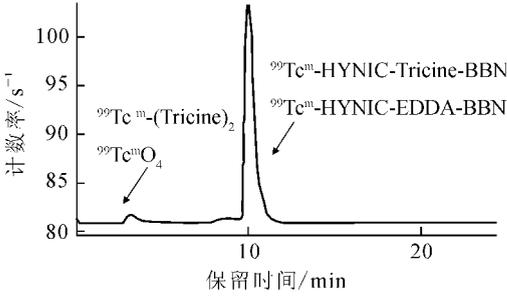


图 2  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  的 HPLC 分析结果

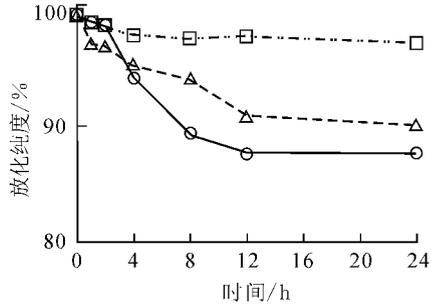


图 3  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC(Tricine)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  在三种体系中的稳定性

□——生理盐水；△——牛血清；○——L-半胱氨酸

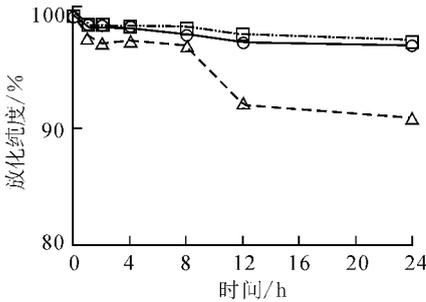


图 4  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  在三种体系中的稳定性

□——生理盐水；△——牛血清；○——L-半胱氨酸

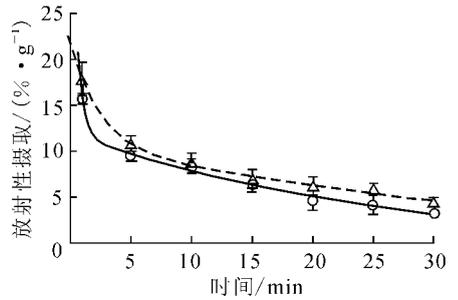


图 5 Tricine 和 EDDA 作为协同配体的标记物在正常小鼠体内的血液清除

△——Tricine；○——EDDA

酸上<sup>[9]</sup>。从实验结果可以看出,以 EDDA 作为协同配体,其标记物的稳定性明显好于以 Tricine 作为协同配体的标记物的稳定性。

### 3.3 标记物在正常小鼠体内的血液清除及生物分布

3.3.1 血液清除 两种标记物在正常小鼠体内的血液清除实验结果示于图 5。由图 5 可知,二者均符合二室代谢模型,其中  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  分布相半衰期为 0.27 min,消除相半衰期为 18.1 min。 $^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC(Tricine)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  分布

相半衰期为 1.55 min,消除相半衰期为 29.7 min。

$^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC(EDDA)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$  在分布相下降的速度快于  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC(Tricine)-}\beta\text{-Ala-BBN(7-14)NH}_2$ ,这主要是由于使用 Tricine 作为协同配体,降低了标记物的稳定性,使  $^{99}\text{Tc}^m$  从标记物上解离,而与血浆蛋白结合,增加了其在血液中的滞留时间。有文献报道<sup>[10]</sup>,  $^{99}\text{Tc}^m\text{-HYNIC-RGD}$  使用 Tricine 作为协同配体标记时,其血浆蛋白结合率高达 80%~90%,而使用 EDDA 作为协同配体,标记物血浆

蛋白结合率仅为 10%。

**3.3.2 生物分布** 分别使用 EDDA 和 Tricine 作为协同配体制备的标记物在正常小鼠体内的分布列表 1。由表 1 可以看出,两种标记物在体内的分布既有相似之处,又有很大不同。两种标记物注入小鼠体内后,标记物在各个脏器的放射性摄取均随时间的延长不断下降,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(Tricine)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub> 在每个时间点在所有脏器中的放射性摄取均高于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(EDDA)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub>,主要原因也应该是 Tricine 降低了标记物的稳定性,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(Tricine)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub> 解离下来的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>与血浆蛋白结合后延长了其在血液中的滞留时间,从而造成全身高本底。两者在肾脏中的摄取均较高,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(Tricine)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub> 在肝脏和肠中的放射性摄取显著高于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(EDDA)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub>,说明<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(EDDA)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub> 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYN-

IC(Tricine)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub> 主要通过肾脏排泄。而<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(Tricine)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub> 在肝胆中也有相当的放射性摄取,说明它除通过肾脏排泄,同时也有相当一部分通过肝胆排泄。

#### 4 小 结

本研究工作中,分别采用两种协同配体 Tricine 和 EDDA 制备<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub>,二者的标记率均大于 95%,经 Sep-Pak C-18 柱纯化后放化纯度均大于 99%。体外稳定性及体内生物分布数据的比较表明,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(EDDA)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub> 具有更好的化学和生物性质。在下一步的研究工作中,将通过荷瘤裸鼠实验进一步对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC(EDDA)-β-Ala-BBN(7-14)NH<sub>2</sub> 进行评价,以期研制出适于肿瘤显像诊断的多肽放射性药物。

表 1 Tricine 和 EDDA 作为协同配体的标记物在正常小鼠体内的生物分布 ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

配体	组织	不同时间(min)的放射性摄取/(%·g <sup>-1</sup> )			
		30	60	120	240
EDDA	血	1.852±0.528 <sup>1)</sup>	0.431±0.111 <sup>1)</sup>	0.119±0.028 <sup>1)</sup>	0.046±0.006 <sup>1)</sup>
	心	0.583±0.048	0.177±0.041	0.066±0.016	0.026±0.003
	肝	0.996±0.234 <sup>1)</sup>	0.434±0.099 <sup>1)</sup>	0.192±0.058 <sup>1)</sup>	0.112±0.015 <sup>1)</sup>
	脾	0.656±0.08 <sup>1)</sup>	0.235±0.047 <sup>1)</sup>	0.097±0.029 <sup>1)</sup>	0.059±0.009 <sup>1)</sup>
	肺	1.323±0.316	0.352±0.080	0.116±0.037	0.054±0.009
	肾	7.486±1.643	3.095±0.638	1.571±0.565	0.708±0.077
	胃	1.418±0.148	0.559±0.061	0.260±0.075	0.186±0.043
	肠	1.317±0.309 <sup>1)</sup>	0.398±0.091 <sup>1)</sup>	0.125±0.039 <sup>1)</sup>	0.070±0.021 <sup>1)</sup>
	肉	0.398±0.161	0.104±0.018	0.042±0.015	0.014±0.004
	骨	0.999±0.147	0.516±0.058	0.306±0.088	0.209±0.040
Tricine	血	3.093±0.872 <sup>1)</sup>	0.839±0.163 <sup>1)</sup>	0.302±0.036 <sup>1)</sup>	0.134±0.027 <sup>1)</sup>
	心	1.047±0.424	0.276±0.076	0.115±0.014	0.064±0.017
	肝	5.139±1.735 <sup>1)</sup>	2.396±0.440 <sup>1)</sup>	1.360±0.174 <sup>1)</sup>	0.851±0.192 <sup>1)</sup>
	脾	2.579±0.532 <sup>1)</sup>	1.192±0.331 <sup>1)</sup>	0.710±0.182 <sup>1)</sup>	0.416±0.074 <sup>1)</sup>
	肺	1.934±0.532	0.501±0.091	0.226±0.012	0.111±0.022
	肾	9.593±3.514	4.108±1.242	1.455±0.094	0.911±0.300
	胃	1.515±0.613	0.851±0.232	0.401±0.038	0.305±0.075
	肠	3.136±0.892 <sup>1)</sup>	2.250±0.519 <sup>1)</sup>	0.816±0.064 <sup>1)</sup>	0.426±0.087 <sup>1)</sup>
	肉	0.610±0.207	0.156±0.029	0.069±0.021	0.034±0.006
	骨	1.337±0.278	0.823±0.121	0.407±0.097	0.310±0.049

注:1)P<0.05,分别以 EDDA 和 Tricine 作为协同配体的标记物的差异性

## 参考文献:

- [1] KATSUNO T, PRADHAN TK, RYAN RR, et al. Pharmacology And Cell Biology of The Bombesin Receptor Subtype 4 (BB4-R)[J]. *Biochemistry*, 1999, 38(22): 7 307-7 320.
- [2] CUTTITTA F, CARNEY DN, MULSHINE J, et al. Bombesin-Like Peptides Can Function as Autocrine Growth Factors in Human Small-Cell Lung Cancer[J]. *Nature*, 1985, 316 (6 031): 823-826.
- [3] KARRA SR, SCHIBLI R, GALI H, et al.  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Labeling and in Vivo Studies of a Bombesin Analogue With a Novel Water-Soluble Dithiadiphosphine-Based Bifunctional Chelating Agent[J]. *Bioconjug Chem*, 1999,10(2): 254-260.
- [4] La BELLA R, GARCIA-GARAYOA E, BAHLER M, et al. A  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  (D)-Postlabeled High Affinity Bombesin Analogue as a Potential Tumor Imaging Agent[J]. *Bioconjug Chem*, 2002, 13 (3): 599-604.
- [5] Van de WIELE C, DUMONT F, VANDEN BROECKE R, et al. Technetium-99m RP527, a GRP Analogue for Visualisation of GRP Receptor-Expressing Malignancies: a Feasibility Study[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(11): 1 694-1 699.
- [6] ABRAMS MJ, JUWEID M, tenKate CI, et al. Technetium-99m-Human Polyclonal IgG Radiolabeled via the Hydrazino Nicotinamide Derivative for Imaging Focal Sites of Infection in Rats[J]. *J Nucl Med*, 1990, 31(12): 2 022-2 028.
- [7] BROCCARDO M, FALCONIERI ERSPAMER G, MELCHIORRI P, et al. Relative Potency of Bombesin-Like Peptides [J]. *Br J Pharmacol*, 1975, 55(2): 221-227.
- [8] HU F, CUTLER CS, HOFFMAN T, et al. Pm-149 DOTA Bombesin Analogs for Potential Radiotherapy in Vivo Comparison With Sm-153 and Lu-177 Labeled DO3A-Amide-Betaala-BBN(7-14)-NH(2)[J]. *Nucl Med Biol*, 2002, 29(4): 423-430.
- [9] HNATOWICH DJ, VIRZI F, FOGARASI M, et al. Can a Cysteine Challenge Assay Predict the in Vivo Behavior of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Labeled Antibodies? [J]. *Nucl Med Biol*, 1994, 21(8): 1 035-1 044.
- [10] SU ZF, HE J, RUSCKOWSKI M, et al. In Vitro Cell Studies of Technetium-99m Labeled RGD-HYNIC Peptide, a Comparison of Tricine And EDDA as Co-Ligands[J]. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(2): 141-149.