

# 胰显像剂 $^{11}\text{C}$ -氨基酸在小鼠体内的分布

孙祺薰 吉倩梅 王永川 谢德峰 施锡昌 叶义芳 周楨堂 王耘 华若玲 陈声洋  
樊法生 顾才杰 张留芳 李永健 包海秋 何蔚瑜

(中国科学院上海原子核研究所, 上海 201849)

**摘要** 经  $^{11}\text{B}(\text{p}, \text{n})^{11}\text{C}$  反应制得  $^{11}\text{CO}$  和  $^{11}\text{CO}_2$ , 再经催化法合成  $\text{Na}^{11}\text{CN}$  随即合成  $[^{11}\text{C}]$ 缬氨酸,  $[^{11}\text{C}]$ 亮氨酸和  $[^{11}\text{C}]$ 环亮氨酸。ICR 系小鼠尾 iv  $10 \mu\text{Ci}/\text{鼠}$ , 30 min 后解剖。胰腺中摄取率最高, 为其他脏器的 3-10 倍, 小鼠移植瘤 S180 中摄取率并不高于各脏器。

**关键词**  $[^{11}\text{C}]$ 缬氨酸;  $[^{11}\text{C}]$ 亮氨酸;  $[^{11}\text{C}]$ 环亮氨酸; 组织分布; 胰摄取率; 肉瘤 180

$^{11}\text{C}$  半衰期 20.4 min, 给药量可以较大, 成像清晰而人体受照射剂量却较小, 又可在短时间内重复使用。 $^{11}\text{C}$  发射正电子, 适于符合测量, 分辨率高, 定位准确。胰腺合成各种消化酶蛋白质时, 要大量氨基酸做为前体物质。 $^{11}\text{C}$ -氨基酸参与此消化酶合成过程, 将浓集于胰腺而显像<sup>(1-4)</sup>。本文报告用改进的制备方法所得  $^{11}\text{C}$ -氨基酸(缬氨酸、亮氨酸、环亮氨酸)在小鼠体内分布的研究结果。

## 材料和 方法

用 1.2 m 回旋加速器发射的 8 MeV 质子束轰击  $\text{B}_2\text{O}_3$  靶, 经  $^{11}\text{B}(\text{p}, \text{n})^{11}\text{C}$  核反应, 得到  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ 。用 99%  $\text{H}_2$  载带, 在 J105 催化剂(南京化工院制),  $380 \pm 10^\circ\text{C}$  条件下生成  $^{11}\text{CH}_4$ , 再经铂丝催化产生  $\text{H}^{11}\text{CN}$ , 用  $\text{NaOH}$  液吸收, 产生无载体  $\text{Na}^{11}\text{CN}$  溶液。放射性核纯度 >

99%, 放射性浓度 > 20 mCi/ml, 放射化学纯度 > 90%, 放化产率 > 93%, 总反应时间约 20 min。

用  $\text{Na}^{11}\text{CN}$  做前体, 采用改良的 Bucherer-Strecker 法合成  $^{11}\text{C}$ -氨基酸。在约  $260^\circ\text{C}$  高压下, 使异丁醛, 异戊醛或环戊酮在铵盐(碳酸铵和氯化铵)存在下, 与  $\text{Na}^{11}\text{CN}$  缩合成乙内酰脲类化合物, 再用  $\text{NaOH}$  作用, 使之水解生成  $^{11}\text{C}$ -氨基酸(缬氨酸 Val, 亮氨酸 Leu, 或环亮氨酸 cLeu)。含氨基酸的溶液先经阴离子交换树脂, 后经阳离子交换树脂, 除去各种离子后的淋洗液中含纯氨基酸。三种  $^{11}\text{C}$ -氨基酸的放化纯度都 > 95%, 其放化产率为  $[^{11}\text{C}]\text{Val}$  74%,  $[^{11}\text{C}]\text{Leu}$  52%,  $[^{11}\text{C}]\text{cLeu}$  66%, 合成与纯化总时间约 50 min。 $[^{11}\text{C}]$ 氨基酸溶液调成 pH 6-8,  $50 \mu\text{Ci}/\text{ml}$ , 供注射用<sup>(5)</sup>。

制备过程射线监测用 FG-1 型流气式电离室, 总监测误差  $< \pm 6\%$ 。中间体和最终产物的绝对测量是用  $\text{NaI}(\text{Tl})$  井形晶体和 400 道谱仪, 其最大不确定度为  $\pm 2\%$ 。

ICR 系小鼠,  $\sigma$ , 体重 20-25 g。部分小鼠在 7 d 前右腋皮下接种 S180。经尾 iv  $^{11}\text{C}$ -氨基酸溶液  $100 \mu\text{Ci}/0.2 \text{ ml}$ 。30 min 后, 剪断颈动脉, 取血, 取各脏器和瘤组织 30-200 mg, 用 NE 8312 谱仪, 自动测量, 发射的正电子湮灭时产生的  $\gamma$  射线(0.511 MeV) 计算各脏器和瘤

Tab 1. Uptake rate (D%/g) of organs and tumor in mice.  $\bar{x} \pm SD$

	[ <sup>11</sup> C]Val	[ <sup>11</sup> C]Leu	[ <sup>11</sup> C]cLeu
Pancreas	36.8±4.5	17.4±1.9	25.8±5.3
Liver	6.0±0.7	5.1±0.5	7.3±1.1
Small intestine	8.1±1.2	4.7±0.5	7.9±1.9
Spleen	7.4±1.7	4.3±0.6	8.3±1.2
Kidney	8.4±1.3	4.3±0.5	4.8±0.9
Thyroid	7.7±2.3	5.0±0.4	6.1±1.0
Lung	3.5±0.6	2.6±0.4	6.2±1.1
Heart	2.8±0.7	2.2±0.5	7.8±1.6
Muscle of thigh	2.5±0.4	2.0±0.5	5.0±0.7
Bone(skull)	2.3±0.3	1.7±0.2	3.7±0.8
Brain	1.0±0.1	1.1±0.1	2.3±0.6
S180 tumor		3.4±0.3	6.5±2.1
Blood	2.0±0.5	2.1±0.4	5.6±0.8

Tab 2. Ratio of pancreas uptake rate/organ uptake rate.

	Li- ver	Intes- tine	Spleen	Mus- cle	Bone	Heart	Lung
[ <sup>11</sup> C]Val	6.1	4.5	5.0	14.0	16.7	13.1	10.5
[ <sup>11</sup> C]Leu	3.4	3.6	4.1	8.7	10.2	7.8	6.8
[ <sup>11</sup> C]cLeu	3.5	3.2	3.1	5.2	7.0	3.3	4.1

组织的放射性摄取率 D%/g (即每 g 组织中放射性占注入总量的%)。试验方法和数据处理详见前文<sup>(6)</sup>。

### 结果与讨论

[<sup>11</sup>C]Val 组(正常小鼠) 3 只, [<sup>11</sup>C]Leu 组(S180 小鼠) 3 只, [<sup>11</sup>C]cLeu(S180 小鼠) 5 只。三种氨基酸的试验结果基本一致, 数据接近。胰摄取率: [<sup>11</sup>C]Val 为 36.8±4.5, [<sup>11</sup>C]Leu 为

17.4±1.9, [<sup>11</sup>C]cLeu 为 26.8±5.3, 显著高出于其他脏器。其次为消化道和腹内脏器。移植瘤内放射性强度略高于血液(表 1), 可见也有一定程度的摄取。血中浓度低于除脑和骨之外的各组织, 表明血中清除快。

从胰/脏器比率(表 2)和瘤/脏器比率可以估计二者显像的清晰程度。胰与腹腔内脏器(肝、肠、脾)的摄取率的比率 [<sup>11</sup>C]Val 为 4.5-6.1, [<sup>11</sup>C]Leu 为 3.4-4.1, [<sup>11</sup>C]cLeu 为 3.1-3.5。胰摄取率与胸内脏器或肌肉、骨骼等支持组织比率, [<sup>11</sup>C]Val 在 10 以上, [<sup>11</sup>C]Leu 为 6-10, [<sup>11</sup>C]cLeu 为 3-7。因此估计胰腺在 iv 后 30 min 可能显像。 [<sup>11</sup>C]cLeu 在瘤中虽有一些浓集, 但和有些脏器相近, 略高于或略低于另一些脏器, [<sup>11</sup>C]Val 的小鼠试验结果也与此相同。

三种 <sup>11</sup>C 氨基酸 iv 后未见小鼠外观毒性表现。化学量提高到 250 mg/kg 仍未见毒性反应。

### 参 考 文 献

- 1 Hayes RL, Washburn LC, Wieland BW, *et al.* *Int J Appl Radiat Isot* 1978; 29: 186
- 2 Hübner KF, Andrews GA, Buonocore E, Hayes RL, Washburn LC, Collmann IR, Gibbs WD. *J Nucl Med* 1979; 20: 507
- 3 Hübner KF, Andrews GA, Washburn LC, *et al.* *ibid* 1977; 18: 1215
- 4 Hayes RL, Washburn LC, Wieland BW, Sun TT, Turtle RR, Butler TA. *ibid* 1976; 17: 748
- 5 叶义芳、华若玲、周楨堂、王 耘。核技术 1981; 3: 44
- 6 孙祺薰、王传鹏、钱生宝, 等。中国药理学报 1981; 2: 192

## DISTRIBUTION OF PANCREAS IMAGING AGENTS WITH $^{11}\text{C}$ -AMINO ACIDS IN MICE

SUN Qi-xun, JI Qian-mai, WANG Yong-chuan, XIE De-feng, SHI Xi-chang, YE Yi-fang, ZHOU Zhen-tang, WANG Yun, HUA Ruo-ling, CHEN Sheng-yang, FAN Fa-sheng, GU Chai-jie, ZHANG Liu-fang, LI Yong-jian, BAO Hai-qiu, HE Wei-yu

*(Shanghai Institute of Nuclear Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201849)*

**ABSTRACT**  $^{11}\text{CO}$  and  $^{11}\text{CO}_2$  were prepared through  $^{11}\text{B}(\text{P}, \text{n})^{11}\text{C}$  reaction and catalyzed to form  $\text{Na}^{11}\text{CN}$ , from which [ $^{11}\text{C}$ ] valine, [ $^{11}\text{C}$ ] leucine and [ $^{11}\text{C}$ ] cycloleucine were synthesized. These 3 amino acids were injected iv  $10\ \mu\text{Ci}/\text{mouse}$  of ICR strain. At 30 min the

uptake rate was highest in pancreas which was 3-10 times that of other organs.

**KEY WORDS** [ $^{11}\text{C}$ ]valine; [ $^{11}\text{C}$ ]leucine; [ $^{11}\text{C}$ ]cycloleucine; tissue distribution; pancreas uptake rate; sarcoma 180