

^{99m}Tc -*N,N*-双羧甲基氨基乙酰脯氨酸与小鼠肿瘤的亲合作用

陶正琴、陈振家、张建时、丁光生 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 *N,N*-双羧甲基氨基乙酰脯氨酸用 ^{99m}Tc 标记后, 在4种小鼠移植性肿瘤中显示与肿瘤有亲合作用, 以小鼠子宫颈癌和肝癌实体瘤为最明显, 肉瘤180和Lewis肺癌次之, 肿瘤与脏器的放射性强度比值在iv标记化合物3-12h较高, 并维持在较恒定的水平。

关键词 ^{99m}Tc ; *N,N*-双羧甲基氨基乙酰脯氨酸; 子宫颈癌14; 实验性肝癌; 肉瘤180; Lewis肺肿瘤; 组织分布

肿瘤细胞生长繁殖旺盛, 需要较多氨基酸。5-[^{125}I]-色氨酸、6-[^{125}I]-色氨酸或对[^{125}I]-苯丙氨酸⁽¹⁾和[^{57}Co]-赖氨酸⁽²⁾在肿瘤组织中能浓集。脯氨酸是体内参与蛋白质合成的氨基酸之一, 而硫代脯氨酸(thioprolin)有抗癌作用⁽³⁾, 因此推测氨基酸结构与肿瘤组织之间有一定关系。将脯氨酸与螯合剂NTA相接, 合成双羧甲基氨基乙酰脯氨酸(CMAAP)⁽⁴⁾。

在我们实验的13种 ^{99m}Tc 标记的N取代亚氨基二乙酸衍生物中, 发现CMAAP能在肿瘤中浓集。本文报道 ^{99m}Tc -CMAAP对多种移植性肿瘤的亲合作用。

材料和方法

药物配制及 ^{99m}Tc 标记 CMAAP结构式如图1, 由本所合成室供给, 系白色结晶, 用5%NaHCO₃溶解, 再用0.1NHCl调节到pH3, 加0.1ml 0.2%SnCl₂盐酸溶液, 配成所需浓度, 与等容量的 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 液充分混合, 放置5min后, 用0.2 μm 微孔薄膜过滤, 得无色

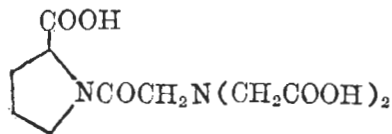


Fig 1. Structural formula of *N,N*-bis-(carboxymethyl)-aminoacetylproline (CMAAP)

Tab 1. Tumor/organ radioactivity ratios after iv ^{99m}Tc -CMAAP in tumor-bearing mice. $n=5$. $\bar{x} \pm \text{SD}$

	Time	T/Bl*	T/Bo	T/Br	T/H	T/K	T/Li	T/L	T/M	T/S
U ₁₄	3 h	3.0±1.6	2.3±1.2	57±43	5.2±2.5	0.21±0.08	0.91±0.44	2.4±1.0	4.8±2.7	5.9±2.5
	5 h	2.5±0.6	2.1±0.6	36±12	4.4±1.0	0.22±0.06	0.97±0.20	1.9±0.3	3.8±1.7	5.8±0.7
Murine hepatoma	3 h	3.7±1.6	2.4±0.7	37±18	5.2±1.6	0.21±0.07	0.88±0.22	2.7±0.9	5.3±2.6	5.9±1.2
	5 h	3.7±0.8	2.3±0.8	42±12	5.4±1.6	0.17±0.03	0.81±0.32	2.3±0.9	5.3±1.6	5.8±1.9
Sarcoma 180	3 h	1.9±1.3	0.9±0.2	19±4	2.0±0.3	0.11±0.02	0.33±0.08	1.1±0.1	2.1±0.2	2.7±0.2
	5 h	1.5±0.4	0.9±0.2	18±4	2.1±0.4	0.12±0.01	0.40±0.07	1.1±0.2	2.5±0.4	2.7±0.4
Lewis lung carcinoma	3 h	1.4±0.4	1.3±0.5	27±5	2.3±0.6	0.09±0.02	0.34±0.07	1.4±0.4	2.6±0.7	2.9±0.8
	5 h	1.8±0.5	1.2±0.2	25±5	2.2±1.2	0.07±0.02	0.29±0.06	1.2±0.3	2.9±0.9	2.6±0.9

* T : Tumor, Bl : Blood, Bo : Bone, Br : Brain, H : Heart, K : Kidney, Li : Liver, L : Lung, M : Muscle, S : Spleen

澄清溶液。

用 Whatman 2 号滤纸条, 进行上行层析, 展开剂为 0.9% NaCl, ^{99m}Tc -CMAAP R_F 值 0.9($^{99m}\text{TcO}_4^-$ 的 R_F 0.6-0.7), 平均标记率 90% 以上。

小鼠实验 取 $20 \pm \text{SD}$ 1 g ♂ 小白鼠, 于右腋窝 sc 分别接种子宫颈癌、肝癌实体瘤、肉瘤 180 的瘤块, 另取相同体重的 C₅₇BL ♂ 小鼠, 右腋 sc 接种 Lewis 肺癌瘤块, 接种后 14 d 挑选瘤块大小均一, 外表无坏死的小鼠, iv ^{99m}Tc -CMAAP 0.5 mg (0.2 ml 0.37 MBq)/鼠, 不同时间断头, 秤组织湿重, 用 FMJ-81 型 γ 测定器测定放射性强度, 算成 cpm/g (血为 cpm/ml), 并以肿瘤组织与其他脏器作比较, 计算出肿瘤与脏器的比值。

结 果

^{99m}Tc -CMAAP 对小鼠 4 种移植性肿瘤亲

和作用的比较 用 sc 移植子宫颈癌、肝癌、肉瘤 180 和肺癌的小鼠各 10 只, 每种瘤鼠分成 2 组, 每组 5 只; iv Tc-CMAAP 后 3 和 5 h 取脏器测放射性。结果见表 1。实验表明 4 种移植性肿瘤摄取标记化合物的量均较多; iv 后 3 和 5 h 除肾、肝中放射性强度较高外, 其他脏器的放射性强度都比肿瘤少; 肿瘤与各脏器的放射性比值 > 1; 其中以宫颈癌和肝癌中含量较另两种肿瘤为高。

^{99m}Tc -CMAAP 对小鼠子宫颈癌的亲合作用 用带癌的小鼠 20 只, 分成 4 组, 每组 5 只, 分别 iv ^{99m}Tc -CMAAP 0.1, 0.2, 0.5, 1.5 mg/鼠, 3 h 后取脏器测放射性, 求肿瘤与脏器的比值。结果表明不同剂量均具有肿瘤亲和作用, 1.5 和 0.5 mg 组比 0.2 和 0.1 mg 组在肿瘤中浓集的程度稍好(表 2)。

^{99m}Tc -CMAAP 在带子宫颈癌小鼠体内分布的时相性变化 用带子宫颈癌的小鼠 65 只,

Tab 2. Tumor/organ radioactivity ratios after 3 h iv ^{99m}Tc -CMAAP in mice bearing U₁₄. $n=5$. $\bar{x} \pm \text{SD}$

	1.5 mg	0.5 mg	0.2 mg	0.1 mg
Tumor/Blood	3.0±0.6	3.0±1.6	1.2±0.3	1.4±0.3
Tumor/Bone	2.0±0.4	2.3±1.2	2.7±0.3	2.3±0.5
Tumor/Heart	5.4±1.6	5.2±2.5	3.1±0.4	3.1±0.4
Tumor/Kidney	0.2±0.005	0.2±0.008	0.1±0.001	0.1±0.002
Tumor/Liver	1.1±0.1	0.9±0.4	0.8±0.0	0.9±0.1
Tumor/Lung	2.3±0.4	2.4±1.0	1.5±0.3	1.6±0.2
Tumor/Muscle	5.0±1.9	4.8±2.7	4.6±1.0	3.6±1.1
Tumor/Spleen	5.9±1.0	5.9±2.5	4.5±0.7	4.4±0.5

分成7组, 每组10只(1 h组5鼠), iv ^{99m}Tc -CMAAP 0.5 mg 后1, 3, 5, 7, 9, 12, 24 h 取脏器测放射性强度. 结果见图2. 实验表明

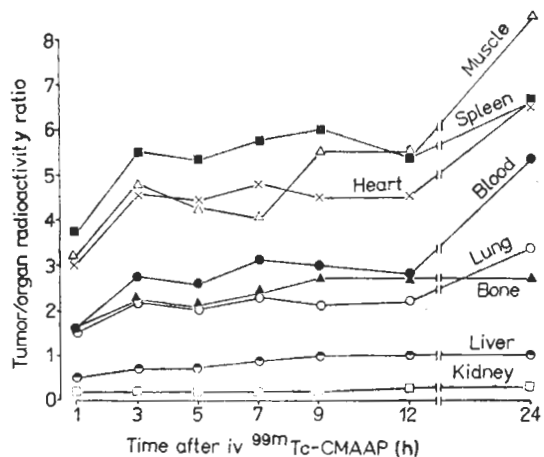


Fig 2. Tumor/organ radioactivity ratios after iv ^{99m}Tc -CMAAP 0.5 mg (3.7×10^5 Bq)/mouse in 10 mice bearing cervix uteri carcinoma 14.

除肾、肝含量较高, 其他组织含量都比肿瘤含量少. 放射性在肿瘤中有明显的浓集. 这种作用在给药后1 h已有表明, 3 h更为明显, 维持到12 h, 在这段时间里, 肿瘤中的放射性浓度恒定在同一水平.

讨 论

本文结果表明用放射性 ^{99m}Tc 标记 N,N -

双羧甲基氨基乙酰脯氨酸, 注入动物体内, 可以在肿瘤中浓集. 浓集的程度与给药剂量关系不大, 即使用药量较少, 仍能达到肿瘤示踪目的. 浓集的时间从给药后1 h即可表现出, 3 h后可以达到较高的水平, 并维持到12 h, 这就为临床使用提供较长又较理想的扫描显影时间. 给药24 h浓集程度虽有继续升高的趋势, 但因放射性同位素已经过4个半衰期的衰变, (^{99m}Tc 半衰期6 h), 临床使用有一定困难; 至于24 h浓集程度升高的原因是由于药物进入肿瘤组织后其代谢与周围组织不同或其他原因, 尚待实验证实. ^{99m}Tc 的来源方便, 价格低廉, 半衰期短, 标记化合物方法简便, 标记率高, 因此 ^{99m}Tc -CMAAP 做为肿瘤定位剂的研究是值得探索的.

参 考 文 献

- 1 Mangner TJ, Brown LE, Wieland DM, Beierwaltes WH. *J Label Compds Radiopharm* 1981; 18: 45
- 2 本橋範子、寺尾美年子、森 五彦. *Radioisotopes* 1981; 30: 80
- 3 Brugarolas A, Gosalvez M. *Lancet* 1980; 1: 68
- 4 邹正国、谢毓元. *药学报* 1984; 19: 630

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Mar; 7 (2): 170-173

Affinity of ^{99m}Tc - N,N -bis-(carboxymethyl) aminoacetylproline for tumors in mice

TAO Zheng-qin, CHEN Zhen-jia, ZHANG Jian-shi, DING Guang-sheng
(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT In mice the radioactivities of ^{99m}Tc - N,N -bis-(carboxymethyl) aminoacetylproline after iv 0.37 MBq/0.5 mg/

mouse showed a high affinity for 4 transplanted tumors of mice — higher in utero-cervical carcinoma-14 and hepatoma than

in sarcoma 180 and Lewis lung carcinoma. The radioactivities in blood, femur, brain, heart, lungs, muscles and spleen were lower, whereas those in kidneys and liver were higher, than that in the tumors. The tumor/organ ratios maintained a high level during the period of 3-12 h after iv.

KEY WORDS 99m technetium; *N,N*-bis - (carboxymethyl) aminoacetylproline; cervix uteri neoplasms 14; experimental hepatoma; sarcoma 180; Lewis lung neoplasms; tissue distribution

* * * * *