

## $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸在正常及带瘤小鼠体内的分布

陶正琴 陈振家 张建时 徐新华 严雪铭 茅百勇 丁光生

(中国科学院上海药物研究所上海 200031)

**提要** 喹胺酸是一个能与多种金属络合的螯合剂, 用 $^{113m}\text{In}$ 螯合后, 对正常小鼠的骨骼有较强的亲和作用, iv后0.5-7 h, 骨骼与其他脏器的放射性强度的比值最高, 在肉瘤180小鼠的肿瘤组织中不浓集,  $^{113m}\text{InCl}_3$ 在骨骼和肿瘤中都不浓集。

**关键词** 喹胺酸;  $^{113m}\text{In}$ ; 螯合剂; 肉瘤180

喹胺酸(quinamic acid, 曾称811或螯核羧酚)由我所化学合成室首先合成, 它是一个具有多羧多氨结构的邻苯二酚型螯合剂(图1)。动物实验证明能于 $^{234}\text{钍}$ (<sup>1</sup>)、 $^{96}\text{锝}$ (<sup>2</sup>)、 $^{147}\text{钷}$ (<sup>3</sup>)、 $^{239}\text{钷}$ (<sup>4</sup>)等多种放射性核素和一些金属螯合; 临床上用于加速某些放射性核素的排出和解金属

中毒。 $^{113}\text{锡}$ - $^{113m}\text{In}$ 同位素发生器是临床上常用的发生器之一, 用0.5 N HCl洗脱吸附柱可得 $^{113m}\text{InCl}_3$ , 能与多种螯合剂和DTPA(<sup>5</sup>)等形成稳定的标记化合物, 用于肿瘤定位和脏器扫描。本实验观察 $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸在正常小鼠和移植性肉瘤180小鼠体内各组织中的分布。

### 材 料 和 方 法

**药物配制和标记方法** 喹胺酸由本所合成室合成, 黄色结晶, 用5% NaHCO<sub>3</sub>溶解, 配成2%澄清溶液, 与等容量 $^{113m}\text{InCl}_3$ (0.05 N HCl淋洗液), 充分混合, 反复振荡, 放置5 min后即成为标记化合物。 $^{113m}\text{InCl}_3$ 是用0.05 N HCl淋洗 $^{113}\text{Sn}$ - $^{113m}\text{In}$ 发生器的吸附柱, 得

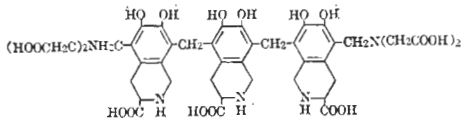


Fig 1. Quinamic acid ("811")

澄清溶液。

**放射性纯度鉴定** Whatman No.2 滤纸  $1 \times 14$  cm 条, 用 0.9% NaCl 做上行展开, 测每 cm 中放射性强度, 计算  $R_F$  值处的放射性强度占总纸条放射性强度的%为标记率。

**小鼠分组及观察指标** 用  $19 \pm 2$  g 小白鼠 25 只, 匀分 5 组, iv  $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸 0.2 ml (50  $\mu\text{Ci}$ , 2 mg) 后 0.5, 1, 3, 5, 7 h 取 0.1 ml 血, 并立即处死取各脏器称重, 放试管内, 置于 3 吋井型闪烁计数器内, 用 GP-I 型单道  $\gamma$  能谱定标器测放射性。按衰变系数校正, 计算每 g 组织放射性占 iv 总放射性的%(摄取率%/g)及骨骼与其他脏器放射性强度的比值(骨骼/脏器比值)。

用健康  $\delta$  小白鼠, 于右腋 sc 接种 S180 瘤块, d 10 选择瘤块直径约 1 cm 的小鼠 30 只, 体重  $20 \pm 3$  g, 分别 iv  $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸及  $^{113m}\text{InCl}_3$ ; 1, 3, 5 h 后测各脏器中放射性。

## 结 果

**标记率测定** 用  $^{113m}\text{InCl}_3$  标记喹胺酸, 操作简便, 最终 pH 8.  $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸  $R_F = 0.9$ , 标

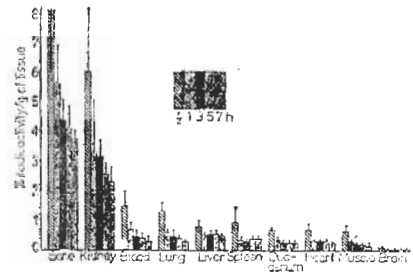


Fig 2. Uptake of  $^{113m}\text{In}$ -quinamic acid in normal mice (%/g) at  $1/2, 1, 3, 5, 7$  h after iv 0.2 ml (50  $\mu\text{Ci}$ , 2 mg).  $n = 5, \bar{x} \pm \text{SD}$

记率 = 86%; 药液放置 5 h,  $R_F$  值不变.  $^{113m}\text{In}$ - $\text{NaHCO}_3$  的  $R_F = 0-0.1$ ,  $^{113m}\text{InCl}_3$  的  $R_F = 0.6$ 。

**$^{113m}\text{In}$ -喹胺酸在正常小鼠体内的分布** 小鼠 iv  $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸后, 骨骼和肾脏摄取率(%/g) 最高, 依次为肾 > 血 > 肺 > 肝 > 脾 > 十二指肠 > 心 > 肌肉 > 脑(图 2), iv 后 0.5 h 各脏器中含量最高, 以后减少。骨骼和肾脏的含量一直比其他脏器为高, 直到给药后 7 h 仍然维持在一定的水平。肾脏与骨骼对各脏器的放射性强度平均比值均在 5 以上, 骨骼与肌肉的比值 1 h 后可达 20。见表 1。

**$^{113m}\text{In}$ -喹胺酸及  $^{113m}\text{InCl}_3$  在带肉瘤 180 小鼠体内的分布** 肉瘤 180 小鼠的各脏器摄取  $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸的量及标记化合物在体内时相性变化与正常小鼠相似, 亦以骨和肾摄取量最多, 肌肉和脑摄取量最少, 排泄也较快。  $^{113m}\text{InCl}_3$  在带瘤小鼠各脏器中含量均较  $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸为高, 1 h 以血、肾、肺中含量最高, 3 和 5 h 后

Tab 1. Bone/organ radioactivities ratios after iv  $^{113m}\text{In}$ -quinamic acid in mice.  $n = 5, \bar{x} \pm \text{SD}$

	0.5 h	1 h	3 h	5 h	7 h
Bone/Blood	4.9 $\pm$ 1.4	8.2 $\pm$ 1.8	8.3 $\pm$ 3.7	8.6 $\pm$ 3.3	9.7 $\pm$ 3.2
Bone/Brain	95 $\pm$ 28	130 $\pm$ 50	141 $\pm$ 67	118 $\pm$ 45	202 $\pm$ 73
Bone/Lung	5.6 $\pm$ 1.7	9.3 $\pm$ 1.3	9.7 $\pm$ 2.3	12.2 $\pm$ 4.5	11.8 $\pm$ 1.0
Bone/Heart	10.5 $\pm$ 3.3	16.6 $\pm$ 3.3	14.6 $\pm$ 3.2	16.2 $\pm$ 5.2	19.6 $\pm$ 7.8
Bone/Spleen	11.4 $\pm$ 7.3	14.0 $\pm$ 1.7	13.7 $\pm$ 1.2	11.6 $\pm$ 3.7	11.0 $\pm$ 3.2
Bone/Kidney	1.6 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.4
Bone/Muscle	11.4 $\pm$ 3.3	20.5 $\pm$ 7.0	20.0 $\pm$ 5.6	18.9 $\pm$ 3.5	28 $\pm$ 12
Bone/Liver	9.5 $\pm$ 2.4	10.8 $\pm$ 1.6	7.5 $\pm$ 1.5	6.8 $\pm$ 1.1	6.9 $\pm$ 0.5
Bone/Duodenum	10.5 $\pm$ 3.5	15.2 $\pm$ 2.3	16.5 $\pm$ 5.0	14.3 $\pm$ 3.4	11.4 $\pm$ 6.0

Tab 2. Uptake of  $^{113m}\text{In}$ -quinamic acid and  $^{113m}\text{InCl}_3$  after iv 0.2 ml (50  $\mu\text{Ci}$ , 2 mg) in mice bearing sarcoma 180 (%/g). n = 5,  $\bar{x} \pm \text{SD}$

	$^{113m}\text{In}$ -quinamic acid			$^{113m}\text{InCl}_3$		
	1 h	3 h	5 h	1 h	3 h	5 h
Blood	1.90 $\pm$ 0.51	0.60 $\pm$ 0.09	0.56 $\pm$ 0.29	26.3 $\pm$ 3.7	13.7 $\pm$ 3.2	9.3 $\pm$ 1.4
Brain	0.07 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.02	1.3 $\pm$ 0.6	0.9 $\pm$ 0.4	0.59 $\pm$ 0.08
Lung	1.04 $\pm$ 0.28	0.40 $\pm$ 0.07	0.30 $\pm$ 0.11	12.8 $\pm$ 2.6	8.2 $\pm$ 2.0	6.1 $\pm$ 1.4
Heart	0.67 $\pm$ 0.21	0.22 $\pm$ 0.08	0.22 $\pm$ 0.10	7.9 $\pm$ 2.2	5.5 $\pm$ 1.3	4.3 $\pm$ 0.8
Spleen	0.53 $\pm$ 0.18	0.17 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.02	7.0 $\pm$ 0.6	9.4 $\pm$ 3.5	7.4 $\pm$ 0.8
Kidney	4.58 $\pm$ 0.85	2.30 $\pm$ 0.39	2.16 $\pm$ 0.64	15.8 $\pm$ 4.3	13.5 $\pm$ 0.7	16.3 $\pm$ 0.9
Muscle	0.44 $\pm$ 0.12	0.10 $\pm$ 0.07	0.20 $\pm$ 0.12	1.9 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.5	1.52 $\pm$ 0.16
Bone	5.25 $\pm$ 1.65	2.36 $\pm$ 0.80	2.43 $\pm$ 0.77	7.7 $\pm$ 1.3	9.2 $\pm$ 1.5	7.2 $\pm$ 1.3
Liver	1.38 $\pm$ 0.30	0.44 $\pm$ 0.10	0.47 $\pm$ 0.09	9.0 $\pm$ 2.2	11.9 $\pm$ 1.7	8.8 $\pm$ 1.4
Tumor	0.74 $\pm$ 0.26	0.38 $\pm$ 0.10	0.30 $\pm$ 0.05	5.4 $\pm$ 1.0	6.9 $\pm$ 1.3	6.9 $\pm$ 1.7

血及肺中浓度虽有所减少,但仍保持一定含量,表明  $^{113m}\text{InCl}_3$  排泄不快。 $^{113m}\text{InCl}_3$  在骨骼及肿瘤中不浓集。见表 2。

## 讨 论

本文实验结果提示  $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸在体内的代谢特点和时相性变化与  $^{113m}\text{InCl}_3$  迥然不同。它在血中的清除率较高,体内运转较快,由肾经小便迅速排出体外,在骨骼中能保持一定含量并维持较长时间,这些方面与 [ $^{14}\text{C}$ ] 喹胺酸在体内的分布<sup>(6)</sup> 十分相似。给带肉瘤 180 的小鼠 iv  $^{113m}\text{InCl}_3$  3 h 及 5 h 后,虽然肿瘤中放射性含量似有增高,但因血液清除率低,血中浓度仍高,未显示良好的肿瘤浓集。 $^{113m}\text{In}$ -喹胺酸在小鼠肉瘤 180 组织中也无浓集现象,至于对其他性质肿瘤的作用,有待实验证实。喹

胺酸是一个亲骨性化合物,由于它是一个多羧多氨结构的螯合剂,用  $^{113m}\text{In}$  标记操作简便,稳定,能显示较好的亲骨性,与含磷化合物用  $^{99m}\text{Tc}$  标记的骨骼显影剂有所不同,值得进一步研究。

## 参 考 文 献

- 1 罗梅初、周往贤、张美珍、俞志昌、沈彬源、陈忠诚。核防护 1980 年 5 月; (3):41
- 2 吴德昌。同上 1979 年 9 月; (4):18
- 3 上海市工卫所五室。同上 1978 年 6 月; (2):51
- 4 黄 琪、罗郁满、刘月娥。同上 1980 年 5 月; (3):45
- 5 Clements JP, Wagner HN Jr, Stern HS, Goodwin DA. *Am J Roentgen* 1968 Sep; 104 (1): 139
- 6 陶正琴、陈振家、茅百勇、徐新华、张建时、梁猷毅。辐射防护 1982 年 1 月; 2 (1):38

## DISTRIBUTION OF $^{113m}\text{In}$ -QUINAMIC ACID IN NORMAL AND TUMOR-BEARING MICE

TAO Zheng-qin, CHEN Zhen-jia, ZHANG Jian-shi, XU Xin-hua, YAN Xue-ming, MAO Bai-yong, DING Guang-sheng

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** The chelating agent quinamic acid was first synthesized by the Department of Synthetic Chemistry of our institute.  $^{113m}\text{In}$ -indium was tagged onto quinamic acid by dissolving quinamic acid in 5%  $\text{NaHCO}_3$  and adding  $^{113m}\text{InCl}_3$ . Chromatography on Whatman No. 2 paper in  $\text{NaCl}$  showed  $R_F = 0.9$  for  $^{113m}\text{In}$ -quinamic acid, while  $R_F = 0.6$  for  $^{113m}\text{InCl}_3$ . After iv  $^{113m}\text{In}$ -quinamic acid 0.2 ml (2 mg, 50  $\mu\text{Ci}$ ) to normal mice, the uptake of  $^{113m}\text{In}$ -quinamic acid in bone was the highest, then kidney, blood, lung, liver,

spleen, duodenum, heart, muscle and brain. The peak of the contents in tissues appeared at 0.5 h after iv. Considerable amounts remained in bone and kidney after 7 h. The bone/kidney organ radioactivities ratio were above 5. The bone/ muscle ratio was 20 after 1 h. But  $^{113m}\text{In}$ -quinamic acid and  $^{113m}\text{InCl}_3$  were not accumulated in mice bearing sarcoma 180.

**KEY WORDS** quinamic acid;  $^{113m}\text{In}$ indium; chelating agent; sarcoma 180