

^{99m}Tc -MPO 用于早期心肌灌注显像的动物实验研究

王 俊¹, 邵国强¹, 崔 璨¹, 姚晓晨¹, 邵婉怡¹, 朱建成², 王 峰¹, 王自正^{1*}

(¹南京医科大学附属南京医院核医学科, ²心内科, 江苏 南京 210006)

[摘要] 目的: 制备 ^{99m}Tc -2-巯基吡啶 N-氧化物-N-乙氧基乙基-N,N-二[2-(二(3-甲氧基丙基)膦)乙基]胺(^{99m}Tc N (MPO)(PNP5)⁺, 简称 ^{99m}Tc -MPO), 考察其体内生物分布及其作为新型心肌灌注示踪剂的应用价值。方法: 二步法合成 ^{99m}Tc -MPO, 采用高效液相色谱仪(HPLC)分析其标记率及体外稳定性, 鼠尾静脉注射 ^{99m}Tc -MPO(3.7 MBq)后不同时间进行生物学分布研究, 新西兰兔耳缘静脉注射 ^{99m}Tc -MPO 后行单光子发射断层扫描(SPECT)平面序列显像, 以 ^{99m}Tc -替曲膦(37 MBq)和 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异腈(^{99m}Tc -MIBI, 37 MBq)为对照组; 实验小型猪冠状动脉左回旋支(LCX)球囊血流阻断后, 静脉注射 ^{99m}Tc -MPO 后 15、60 min 分别行心脏灌注显像(MPI)显像。结果: ^{99m}Tc -MPO 标记率为 $(98.8 \pm 1.0)\%$, 体外放置 12 h 放化纯为 $(96.5 \pm 0.8)\%$ 。体内生物分布显示: 5 min 时, ^{99m}Tc -MPO 肾脏摄取与 ^{99m}Tc -替曲膦类似, 均低于 ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -MPO 肝脏摄取为 $(30.38 \pm 0.43)\% \text{ID/g}$, 略高于 ^{99m}Tc -MIBI 和 ^{99m}Tc -替曲膦, 但 ^{99m}Tc -MPO 肝脏排泄快, 15 min 时 ^{99m}Tc -MPO 心脏摄取 $(9.38 \pm 0.70)\% \text{ID/g}$ 略低于 ^{99m}Tc -MIBI, 但差异无统计学意义, 而 ^{99m}Tc -MPO 心/肝比值 (2.21 ± 0.44) 明显高于 ^{99m}Tc -MIBI (0.62 ± 0.02) 和 ^{99m}Tc -替曲膦 $(0.89 \pm 0.06, F=22.29, P=0.016)$; 静脉注射 ^{99m}Tc -MPO 后 5 min 兔平面显像可见心、肝清晰显影, 15 min 肝脏放射性摄取显著降低, 心/肝比值为 (0.85 ± 0.32) , 高于 ^{99m}Tc -MIBI (0.71 ± 0.15) 和 ^{99m}Tc -替曲膦 (0.59 ± 0.64) , 差异无统计学意义。猪心肌缺血模型 SPECT/CT 显像示注射后 15 min 外侧壁心肌可见 ^{99m}Tc -MPO 明显放射性缺损区, 心/肝比值与 60 min 差异无统计学意义。结论: ^{99m}Tc -MPO 作为新型心肌显像剂, 心脏摄取多, 肝脏清除快, 15 min 心/肝放射性摄取高于 ^{99m}Tc -MIBI 和 ^{99m}Tc -替曲膦, 预期可用于早期心肌灌注显像, 具有良好的临床应用前景。

[关键词] ^{99m}Tc -MPO; 早期; 心肌灌注显像; ^{99m}Tc -MIBI; ^{99m}Tc -替曲膦

[中图分类号] R814.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)01-119-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20150131

An experimental study of ^{99m}Tc -MPO for early myocardial perfusion imaging

Wang Jun¹, Shao Guoqiang¹, Cui Can¹, Yao Xiaochen¹, Shao Wanyi¹, Zhu Jiancheng², Wang Feng¹, Wang Zizheng^{1*}

(¹Department of Nuclear Medicine, ²Department of Cardiology, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:** To study ^{99m}Tc -MPO (^{99m}Tc N (MPO) (PNP5)⁺: 2-mercapto pyridine N-oxide and N-ethoxy ethyl-N, N-two [2 (two (3-methoxy propyl) phosphine) ethyl] amine) biodistribution in normal mice, and to study the biodistribution in vivo and its application as a new myocardial perfusion imaging tracer on the clinical application value. **Methods:** ^{99m}Tc -MPO was synthesized in two steps, and HPLC method was performed to analyze the radiolabeling rate and in vitro stability of ^{99m}Tc -MPO. The normal Kunming rats as experimental group received injection of ^{99m}Tc -MPO 3.7 MBq via the tail vein, while the control group was injected with ^{99m}Tc -MIBI 3.7 MBq, and the biodistribution (%ID/g) in dissected organs were measured respectively at 5, 15, 30, 60 and 120 min post-injection (p.i.). Two normal New Zealand rabbits were intravenously injected with ^{99m}Tc -MPO and ^{99m}Tc -MIBI 37MBq at the ear margin, and static images were performed by SPECT at 5, 15, 30, 60 min p.i., respectively. We respectively proceed SPECT/CT imaging at 15 and 60 min p.i. after blocking blood flow with a balloon in the experimental miniature pigs' coronary artery left circumflex branch. **Results:** ^{99m}Tc -MPO had high radiolabeling yield of $(98.8 \pm 1.0)\%$ and radiochemical purity after 12 h of $(96.5 \pm 0.8)\%$ in vivo. In vivo biodistribution study demonstrated that uptake of ^{99m}Tc -MPO in the kidneys was similar to ^{99m}Tc -tetrofosmin at 5 min p.i.. The uptake of ^{99m}Tc -MPO in liver was $(30.38 \pm 0.43)\% \text{ID/g}$ at 5 min, slightly more than ^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc -tetrofosmin, but ^{99m}Tc -MPO has a faster liver clearance. The uptake of ^{99m}Tc -MPO in the heart was $(9.38 \pm 0.70)\% \text{ID/g}$ at 15min p.i., slightly

[基金项目] 江苏省自然科学基金(SBK20134281);南京市医学科技发展基金(QRX11253)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zzwang136@aliyun.com

lower than $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$, but there was no significant difference. The factor that $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ has a significantly higher heart/liver ratios than $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ and $^{99}\text{Tc}^m\text{-tetrofosmin}$ at 15min p.i. (heart/liver ratios: 2.21 ± 0.44 vs. 0.62 ± 0.02 for $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ and 0.89 ± 0.06 for $^{99}\text{Tc}^m\text{-tetrofosmin}$, $F=22.29$, $P=0.016$). The rabbits planar imaging after intravenous injection $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ showed visible images of the heart and liver at 5 min p.i., and the radioactivity uptake in liver significantly reduced at 15 min p.i. $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ has higher heart-liver ratios than $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ and $^{99}\text{Tc}^m\text{-tetrofosmin}$ at 15min p.i. (heart-liver ratios: 0.85 ± 0.32 vs. 0.71 ± 0.15 for $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ and 0.59 ± 0.64 for $^{99}\text{Tc}^m\text{-tetrofosmin}$), but there was no significant difference. SPECT/CT showed decreased uptake of $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ by lesions with ischemia and reperfusion injury in porcine models, and there was no significant difference. **Conclusion:** $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ is a new myocardial perfusion imaging tracer. Compared with $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$, $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ showed higher uptake in heart, longer myocardial radioactivity retention time, and quicker liver clearance. The heart-liver radioactivity uptake was higher than $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ and $^{99}\text{Tc}^m\text{-tetrofosmin}$ at 15min p.i. $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ may be used for early myocardial perfusion imaging, and has a good prospect of clinical application.

[Key words] $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$; early; myocardial perfusion imaging; $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$; $^{99}\text{Tc}^m\text{-tetrofosmin}$

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(01): 119-124]

目前,冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)^[1]是冠心病(coronary artery disease, CAD)诊断的“金标准”,该检查方法能够提供冠脉血管的病变部位及程度,但有创伤性且不能直接反映冠脉循环末端心肌血流灌注的状况^[2]。临床上非侵入性的影像学辅助检查有负荷超声心动图、心脏磁共振成像^[3-4],以及目前应用广泛的正电子发射断层扫描(positron-emission tomography, PET),当然,在协助临床诊治已经确诊或者高度怀疑为CAD的患者中,单光子发射断层扫描(SPECT)心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)仍然具有不可替代的应用价值^[5-6],目前,临床上常用的MPI核素示踪剂有 $^{99}\text{Tc}^m\text{-甲氧基异丁基异腈}$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$)、 $^{99}\text{Tc}^m\text{-替曲膦}$ 等^[7], $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 心肌灌注显像时虽然有较好的心肌放射性摄取,但肝脏的高摄取和排泄缓慢影响对左心室下壁心肌的有效观察^[8]。部分患者需重复检查而增加了患者的痛苦和负担, $^{99}\text{Tc}^m\text{-2-巯基吡啶 N-氧化物-N-乙氧基乙基-N,N-二[2-(二(3-甲氧基丙基)膦)乙基]胺}$ ($^{99}\text{Tc}^m\text{ N(MPO)(PNP5)}^+$,简称 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$)是一种含醚类阳离子化合物,有研究显示^[13]钼标阳离子示踪剂易被富含线粒体的组织(如心肌、肝脏、肾脏等)摄取并贮存,因而 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ 具有心肌的高摄取性,此外也具有肝、肾清除快的优点,本研究通过系统比较 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ 、 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 及 $^{99}\text{Tc}^m\text{-替曲膦}$ 体内药代动力学及SPECT显像特点,考察 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ 用于冠心病早期MPI显像的应用价值。

1 材料与方法

1.1 材料

昆明小鼠60只,雌性,6~8周龄,体重(20 ± 2)g;新西兰雌兔9只,体重(4.0 ± 0.5)kg,8~10周龄,

实验小型猪5头,体重15~20 kg。实验动物均由南京医科大学附属南京医院实验动物中心提供。

Nitrido及PNP5/MPO试剂盒(美国普渡大学刘爽教授馈赠);MIBI、替曲膦试剂盒(江苏省原子能研究所);甲醇、乙腈(Merck公司,美国);盐酸(Merck公司,美国);戊巴比妥钠(SAR-830/P型,CWE公司,美国);三氟乙酸(TEDIA公司,美国)。

钼-钼发生器(ITG公司,德国);SPECT仪(Inveon, Siemens公司,德国);高效液相色谱仪(LC-20AT,岛津公司,日本);色谱分析柱 C_{18} 柱(Zorbax Rax-C18柱,江苏汉邦科技有限公司); γ 计数器(GC-1200,中国科大创新股份有限公司中佳分公司); γ 放射性探测器(Bioscan公司,美国);电子天平(BS-110S, Sartorius公司,德国)。

1.2 方法

1.2.1 钼液淋洗

由钼-钼发生器产生,抽取5 ml生理盐水对其淋洗获得。

1.2.2 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ 二步法合成

将74~370 MBq的新鲜 $^{99}\text{Tc}^m$ 液1 ml加入Nitrido试剂盒中(pH7.5~8.0),充分摇匀,室温下静置15~30 min;将0.5 ml 50%乙醇加入到PNP5/MPO试剂盒中,充分摇匀,将PNP5/MPO加入到Nitrido试剂盒中,100℃水浴15 min,即可。

1.2.3 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ 标记率及放射化学纯度测定

HPLC色谱分析柱为 C_{18} 柱,流动相A为10 mmol/L NH_4OAc 缓冲液(pH6.8),流动相B为甲醇。分析条件:流速1 ml/min; B泵体积分数依次为50%, 0~5 min; 90%, 5~15 min; 90%, 15~30 min。

1.2.4 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MPO}$ 、 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MIBI}$ 及 $^{99}\text{Tc}^m\text{-替曲膦}$ 在正常昆明鼠体内生物学分布

正常昆明鼠 60 只, 随机分为 3 组, 每组 20 只, 分别经尾静脉注射 ⁹⁹Tc^m-MPO、⁹⁹Tc^m-MIBI 及 ⁹⁹Tc^m-替曲膦 3.7 MBq(0.1 ml), 分别在静脉注射后 5、15、30、60、120 min, 心脏取血后脱颈椎处死, 取心、肝、脾等重要脏器, 称湿重, γ 计数器测量其放射性, 经时间衰减校正后, 计算每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。

1.2.5 ⁹⁹Tc^m-MPO、⁹⁹Tc^m-MIBI 及 ⁹⁹Tc^m-替曲膦新西兰白兔 SPECT 平面序列显像

取 3 只兔经耳缘静脉注射戊巴比妥钠麻醉后, 分别耳缘静脉注射 ⁹⁹Tc^m-MPO、⁹⁹Tc^m-MIBI 及 ⁹⁹Tc^m-替曲膦 37 MBq(1 ml), 均在注射药物后 5、15、30、60 min 行 SPECT 平面序列显像(未进食脂餐)。显像条件: 矩阵为 256 × 256, 放大倍数 2.0, 能峰 140 keV, 窗宽 20%, 低能高分辨率平行孔准直器, 静态采集 5 min, 由 2 位经验丰富核医学医师读片, 分别勾画心、肺、肾及肝等主要器官感兴趣区(ROI), 计算不同放射性药物心/肝放射性比值。以上实验重复 3 次。

1.2.6 猪心肌缺血模型构建及 SPECT/CT 显像

实验小型猪 5 头, 按体质量肌内注射盐酸安定 5 mg/kg、氯胺酮 10 mg/kg 麻醉后, 静脉点滴丙泊酚 6 mg/(kg·h) 维持麻醉。在 X 线监测下, 行股动脉穿刺, 经 6F 导管将球囊送入冠状动脉左回旋支(left circumflex branch, LCX), 血流阻断 10~25 min 后, 减压, 撤去导管, 造成心肌缺血再灌注损伤。实验全程心电监护, 心电图(electrocardiogram, ECG)证实有 ST 段抬高等动态改变, 撤出球囊后有明确再灌注心律失常如室性二联律、三联律及室性心动过速等, 再灌注后心肌酶谱和肌钙蛋白均显著升高, 则提示模型制备成功。动物模型制备成功后 1 h, 经猪耳缘静脉注射 ⁹⁹Tc^m-MPO 37.0 MBq, 注射后 15、60 min 行 SPECT/CT 显像, 显像条件: 双探头断层图像采集, 层厚 5.0 mm, 层间距 0.8 mm, 管电压 100 kV, 管电流 80 mA, 使用矩阵 128 × 128, 放大倍数 1.0, 能峰 140 keV, 窗宽 20%, 每 11.25°采集 1 帧, 各时间点分别以短轴、水平长轴和垂直长轴重建并融合心肌断层图像。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件, 分析数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计量数据进行方差分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ⁹⁹Tc^m-MPO 标记率及放射化学纯度测定

HPLC 分析结果显示:⁹⁹Tc^m-MPO 放射性出峰时

间为 17.16 min(图 1), 标记率为 $(99.8 \pm 0.1)\%$ ($n = 10$), 室温下放置 12 h, 放化纯仍高达 96.5%, 标记产物无需纯化。

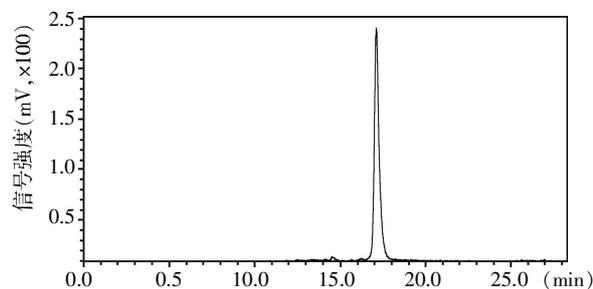


图 1 ⁹⁹Tc^m-MPO 的 HPLC 图

Figure 1 HPLC image of ⁹⁹Tc^m-MPO

2.2 ⁹⁹Tc^m-MPO、⁹⁹Tc^m-MIBI、⁹⁹Tc^m-替曲膦在正常小鼠体内的生物分布对比

⁹⁹Tc^m-MPO 在小鼠体内的分布见表 1, 早期心脏放射性摄取高, 肺、脾、肌摄取较少, 其中肝、肾的分布较高, 但清除迅速, 60 min 肠道分布较高;⁹⁹Tc^m-MIBI、⁹⁹Tc^m-替曲膦在肝、肾的分布高, 清除缓慢, 心脏分布较高, 胃、肠、肌分布较少。15 min 时 ⁹⁹Tc^m-MPO 心脏摄取 $(9.38 \pm 0.70)\%$ ID/g 略低于 ⁹⁹Tc^m-MIBI, 但差异无统计学意义(图 2A), 而 ⁹⁹Tc^m-MPO 心/肝比值 (2.21 ± 0.44) 明显高于 ⁹⁹Tc^m-MIBI (0.62 ± 0.02) 和 ⁹⁹Tc^m-替曲膦 $(0.89 \pm 0.06, F = 22.29, P = 0.016)$ 。⁹⁹Tc^m-MPO 注射后不同时间点心/肝、心/肺比值呈逐级增高的趋势, 体现了其良好的肝、肺清除率(图 2B~D)。

2.3 ⁹⁹Tc^m-MPO、⁹⁹Tc^m-MIBI 与 ⁹⁹Tc^m-替曲膦新西兰白兔 SPECT 显像

SPECT 序列平面显像见图 3, 3 组在注射 5 min 后均有较高的肝放射性摄取, 肺放射性均较少; 注射后 60 min ⁹⁹Tc^m-MIBI 肝摄取仍然较高, 而 ⁹⁹Tc^m-MPO 与 ⁹⁹Tc^m-替曲膦肝脏清除快, 但 ⁹⁹Tc^m-MPO 较 ⁹⁹Tc^m-替曲膦的肝脏清除率更快, 注射后 30 min 内肝脏几乎不显影。⁹⁹Tc^m-MPO 在注射后 5 min 即有心脏放射性显影, 在 15 min 可达放射性摄取高峰, 与之相比, ⁹⁹Tc^m-MIBI 与 ⁹⁹Tc^m-替曲膦心脏放射性摄取较慢。⁹⁹Tc^m-MPO 主要经肠道代谢, 后两者主要经肾脏代谢。其图像量化结果与生物分布结果一致。

2.4 猪心肌缺血模型的 ⁹⁹Tc^m-MPO SPECT/CT 显像

5 头实验猪有 3 头心肌缺血模型制备成功, 其余 2 头在造模过程中因房颤死亡。注射 ⁹⁹Tc^m-MPO 后 15、60 min, 猪缺血心肌部位可见明显放射性异常缺损区(图 4)。

表1 正常小白鼠注射^{99m}Tc-MPO后不同时间点各脏器放射性摄取

Table 1 Radioactivity uptake of each viscera in normal mice which injected ^{99m}Tc-MPO at different time points (n=3)

组织	每克组织百分注射剂量率(%ID/g)				
	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min
血	6.13 ± 0.06	4.31 ± 0.31	0.25 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.15 ± 0.02
心	6.46 ± 0.24	9.38 ± 0.70	5.57 ± 0.32	3.27 ± 0.04	2.67 ± 0.47
肝	30.38 ± 0.43	4.29 ± 0.28	4.08 ± 0.61	3.35 ± 0.32	1.51 ± 0.91
脾	1.29 ± 0.50	0.79 ± 0.29	0.56 ± 0.06	0.38 ± 0.15	0.31 ± 0.07
肺	2.15 ± 1.09	1.41 ± 0.83	0.91 ± 0.11	0.74 ± 0.38	0.22 ± 0.04
肾	17.22 ± 1.60	24.59 ± 0.51	16.10 ± 0.68	5.44 ± 0.98	1.04 ± 0.19
胃	1.06 ± 0.05	1.66 ± 0.02	0.90 ± 0.40	0.66 ± 0.01	0.38 ± 0.16
肠	12.14 ± 0.64	9.10 ± 0.26	2.81 ± 0.35	2.07 ± 0.36	2.37 ± 0.55
肌	1.10 ± 0.15	2.29 ± 1.11	2.14 ± 0.59	1.24 ± 0.08	0.83 ± 0.59
心/血	1.05 ± 0.01	2.20 ± 0.32	12.02 ± 1.27	17.30 ± 0.83	18.46 ± 5.90
心/肝	0.21 ± 0.01	2.21 ± 0.44	1.41 ± 0.29	0.99 ± 0.11	5.91 ± 2.96
心/肺	3.96 ± 0.95	4.67 ± 5.17	6.27 ± 1.13	5.91 ± 2.96	11.82 ± 0.21

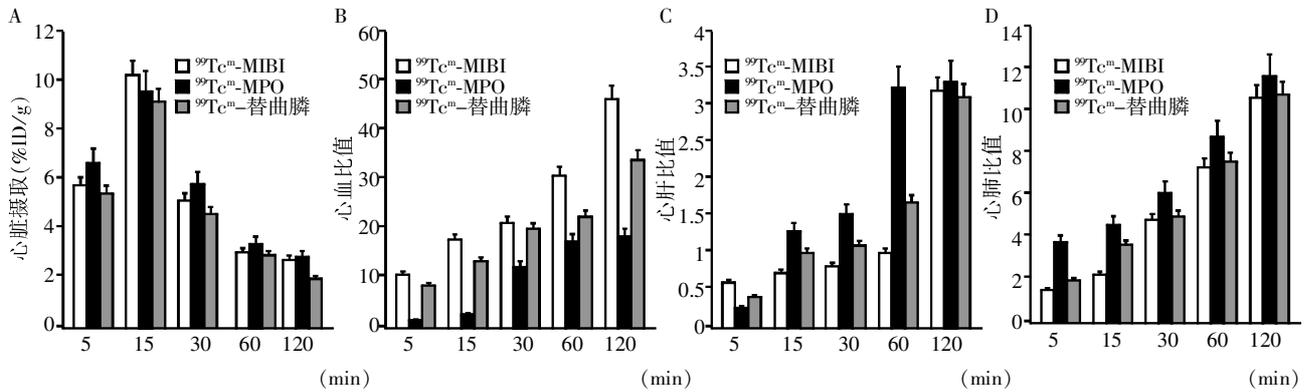
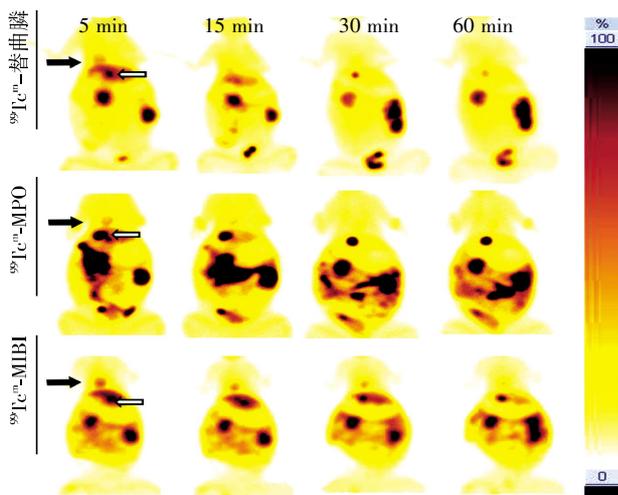


图2 正常小白鼠注射^{99m}Tc-MPO、^{99m}Tc-MIBI和^{99m}Tc-替曲膦后不同时间点的放射性摄取

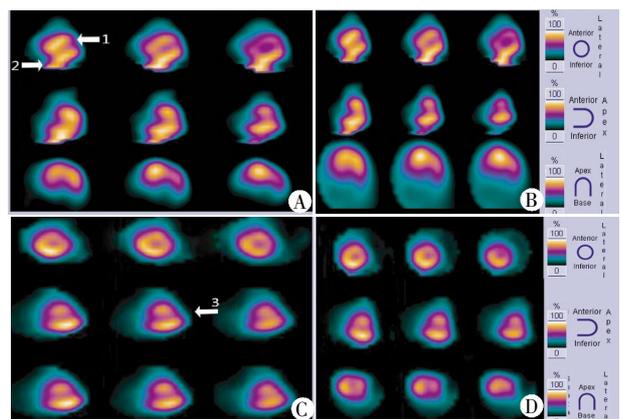
Figure 2 Heart radioactivity uptake of normal rats which injected ^{99m}Tc-MPO, ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-tetrofosmin at different time points



心脏影(黑箭),胆囊影(白箭)。

图3 正常新西兰兔注射^{99m}Tc-MPO、^{99m}Tc-替曲膦、^{99m}Tc-MIBI后SPECT序列平面显像

Figure 3 Planar imaging of SPECT sequence of normal New Zealand rabbits injected with ^{99m}Tc-MPO, ^{99m}Tc-tetrofosmin and ^{99m}Tc-MIBI



A:注射^{99m}Tc-MIBI后30 min,可见心肌局灶性异常放射性缺损影(箭头1)及肝脏高摄取影(箭头2); B:注射^{99m}Tc-MIBI后60 min; C:注射^{99m}Tc-MPO后30 min,可见心肌局灶性异常放射性缺损影(箭头3); D:注射^{99m}Tc-MPO后60 min。

图4 实验小型猪缺血再灌注损伤模型注射^{99m}Tc-MIBI、^{99m}Tc-MPO后SPECT/CT显像

Figure 4 SPECT/CT image of in ischemia-reperfusion injury model of the experimental miniature pigs which injected with ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-MPO

3 讨 论

冠心病是我国主要的致死性心血管疾病之一^[14]。MPI 作为无创性功能学诊断检查,在冠心病的诊断、冠状动脉病变程度和范围的疗效评价及预后评估上具有重要的应用价值,对冠心病患者治疗方案的选择具有重要的临床意义。

本实验期望应用新的 MPI 示踪剂 ⁹⁹Tc^m-MPO 结合核医学显像达到无创诊断 CAD 的目的。研究显示 MPI 常用的示踪剂 ⁹⁹Tc^m-MIBI 可通过心肌细胞高摄取较好地观察心肌细胞的血流变化,对诊断冠心病心肌缺血、心肌梗死有很好的价值,但 ⁹⁹Tc^m-MIBI 的肝脏摄取较多且清除速度慢以及常规候检时间较长^[15]。本实验采用 ⁹⁹Tc^m-MPO 作为 MPI 的新型示踪剂的原因:①具有心脏的放射性高摄取性;②具有肝脏快速清除的优点;③注射示踪剂后 15 min 即可有较好的核素图像,大大缩短了常规候检时间;④已经有研究显示 ⁹⁹Tc^m-MPO 在健康人体内具有良好的药代动力学及生物学分布特性^[16-17]。

本实验成功制备 ⁹⁹Tc^m-MPO,其过程简便,标记率高,稳定性好,无需纯化,其生物分布显示该化合物主要通过胃肠排泄。有研究显示钨标示踪剂的肝肾排泄功能与组织中多药耐药 P-糖蛋白(multidrug resistance P-glycoprotein,MDR1Pgp) 的过度表达有关^[18]。

新西兰兔 SPECT 显像结果显示,⁹⁹Tc^m-MPO 较 ⁹⁹Tc^m-MIBI、⁹⁹Tc^m-替曲膦有较高的心脏放射性摄取以及较长的心肌滞留性,且图像清晰,但全身显像结果显示 ⁹⁹Tc^m-MPO 在静脉注射后很快在胆囊浓聚,且很快排泄至胃肠道,与 ⁹⁹Tc^m-MIBI 相似,尚未凸显出该示踪剂的优越性。临床上可在注射前给予脂餐促进胆汁排泄,减少胆囊的放射性摄取。

猪心肌缺血模型 SPECT/CT 心肌断层显像结果显示,静脉注射 ⁹⁹Tc^m-MPO 15 min 后即可清晰显示缺血区的放射性缺损影,且心、肝分界清晰,对左心室壁及下壁心肌的影响大大减小。而相对地静脉注射 ⁹⁹Tc^m-MIBI 60 min 后才可见心肌缺血区的放射性缺损影,且受肝脏高放射性浓聚影的影响,左心室壁及下壁心肌与肝脏的界限不清,对病变区的显示影响较大。因而,在早期的心肌缺血临床诊断上,⁹⁹Tc^m-MPO 优于 ⁹⁹Tc^m-MIBI。

存活心肌细胞对亲脂性阳离子络合物有很高的选择性摄取能力,是此类 SPECT MPI 示踪剂的显像原理。⁹⁹Tc^m-MPO 是近年国外新推出的含醚类 MPI

示踪剂,与 ⁹⁹Tc^m-MIBI、⁹⁹Tc^m-替曲膦同为单价阳离子配合物,有研究发现 ⁹⁹Tc^m-MPO 具有很高的心脏/本底比值,其机制可能与 PNP5 中醚基团含有的“Q 链”有关,因为“Q 链”能够促使化合物更易被心肌细胞摄取,从而显著提高其化合物在体内的分布特征和成像质量^[18]。由于 ⁹⁹Tc^m-MPO 具有心脏摄取高,肝脏清除快,肺脏摄取低的特点,且在静脉注射 15 min 内即可获得理想的核素图像,在临床应用价值上明显优于 ⁹⁹Tc^m-MIBI、⁹⁹Tc^m-替曲膦。

综上所述,⁹⁹Tc^m-MPO 作为一种新型的 MPI 显像剂,比传统的 ⁹⁹Tc^m-MIBI、⁹⁹Tc^m-替曲膦具有更好的药物代谢动力学特征,具有更好的生物学分布特征和更好的心肌贮存能力,在临床上有着良好的应用前景。

致谢:感谢美国普渡大学刘爽教授馈赠试剂盒。

[参考文献]

- [1] Gorenai V,Schonermark MP,Hagen A. CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD[J]. GMS Health Technol Assess,2012,8:c2
- [2] Pelliccia F,Pasceri V,Evangelista A,et al. Diagnostic accuracy of 320 - row computed tomography as compared with invasive coronary angiography in unselected, consecutive patients with suspected coronary artery disease[J]. Int J Cardiovasc Imaging,2013,29(2):443-452
- [3] Ontario HQ. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis[J]. Ont Health Technol Assess Ser,2010,10(12):1-38
- [4] Greenwood JP,Maredia N,Younger JF,et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease(CE-MARC):a prospective trial[J]. Lancet,2012,379(9814):453-460
- [5] Yilmaz A,Sechtem U. Cardiac imaging in suspected coronary artery disease[J]. Dtsch Med Wochenschr,2008,133(13):644-649
- [6] Ontario HQ Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease:an evidence-based analysis[J]. Ont Health Technol Assess Ser,2010,10(8):1-64
- [7] Sajid HS. Myocardial perfusion imaging protocols:is there an ideal protocol? [J]. J Nuclear Med Technol,2007,35(1):3-9
- [8] 赵健东,王金城,米宏志,等.新型心肌灌注显像剂~(99)Tc~m-CO-MIBI 与~(99)Tc~m-MIBI 的药理学比较[J]. 同位素,2005,18(4):220-224
- [9] Kim YS,He ZJ,Hsieh WY,et al. Impact of bidentate chela-

- tors on lipophilicity, stability, and biodistribution characteristics of cationic ^{99m}Tc -nitrido complexes[J]. *Bioconjugate Chem*, 2007, 18(3):929-936
- [10] Kobayashi M, Nakanishi T, Nishi K, et al. Transport mechanisms of hepatic uptake and bile excretion in clinical hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc -N-pyridoxyl-5-methyltryptophan[J]. *Nuclear Med Biol*, 2014, 41(4):338-342
- [11] Kim YS, Wang JJ, Broisat A, et al. Tc-99m-N-MPO; Novel cationic Tc-99m radiotracer for myocardial perfusion imaging[J]. *J Nuclear Cardiol*, 2008, 15(4):535-546
- [12] Liu S, He ZJ, Hsieh WY, et al. Evaluation of novel cationic (^{99m}Tc)-nitrido complexes as radiopharmaceuticals for heart imaging: improving liver clearance with crown ether groups[J]. *Nuclear Med Biol*, 2006, 33(3):419-432
- [13] Bolzati C, Cavazza-Ceccato M, Agostini S, et al. Subcellular distribution and metabolism studies of the potential myocardial imaging agent [^{99m}Tc (N)(DBODC)(PNP5)]⁺[J]. *J Nuclear Med*, 2008, 49(8):1336-1344
- [14] Duggal JK, Singh M, Attri N, et al. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(2):158-166
- [15] 付巍, 唐毅, 刘雪梅, 等. ^{99m}Tc -替曲膦与 ^{99m}Tc -MIBI 心肌灌注显像诊断无症状心肌缺血的比较研究[J]. *中华核医学杂志*, 2012, 32(5):328-331
- [16] Liu S. Ether and crown ether-containing cationic ^{99m}Tc complexes useful as radiopharmaceuticals for heart imaging[J]. *Dalton Trans*, 2007, 28(12):1183-1193
- [17] Gao S, Zhao G, Wen Q, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of ^{99m}Tc -N-MPO in healthy human volunteers[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(1):e14-e19
- [18] Vijay S. Radiopharmaceuticals for assessment of multidrug resistance P-glycoprotein-mediated drug transport activity [J]. *Bioconjugate Chem*, 2004, 15(6):1464-1474

[收稿日期] 2014-05-30

(上接第109页)

- 疗指南》[J]. *外科理论与实践*, 2010, 15(6):668-670
- [2] Feng B, He ZR, Li JW, et al. Feasibility of incremental laparoscopic inguinal hernia repair development in China: an 11-year experience [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(2):258-265
- [3] 李健文, 张云. 腹腔镜腹股沟疝修补术合理应用再思考[J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 22(6):445-447
- [4] Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, et al. The tension-free hernioplasty [J]. *Am J Surg*, 1989, 157(2):188-193
- [5] Tsimoyiannis EC, Siakas P, Glantzounis G, et al. Seroma in laparoscopic ventral hernioplasty[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2001, 11(5):317-321
- [6] 姚胜, 李基业. B超检查诊断腹壁疝无张力修补术后积液[J]. *外科理论与实践*, 2009, 14(2):215-216
- [7] 徐文强. 精索囊肿合并同侧腹股沟斜疝15例报告[J]. *医学信息*, 2011, 24(6):4
- [8] Lilly MC, Arregui ME. Lipomas of the cord and round ligament [J]. *Ann Surg*, 2002, 235(4):586-590
- [9] Paaanen H, Ojala S, Virkkunen A. Incidence of occult inguinal and Spigelian hernias during laparoscopy of other reasons [J]. *Surgery*, 2006, 140(1):9-12
- [10] Thumbe VK, Evans DS. To repair or not to repair incidental defects found on laparoscopic repair of groin hernia: early results of a randomized control trial [J]. *Surg Endosc*, 2001, 15(1):47-49
- [11] Sajid MS, Ladwa N, Kalra L, et al. A meta-analysis examining the use of tacker mesh fixation versus glue mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair [J]. *Am J Surg*, 2013, 206(1):103-111

[收稿日期] 2014-06-10