

· 辐射剂量 ·

由动物实验估算¹⁸F-FDG 在人体内的辐射吸收剂量

唐刚华 唐小兰 王明芳 高晓 李志 吴湖炳 黄祖汉

正电子断层显像(positron emission tomography, PET)已广泛应用于肿瘤、冠心病及神经精神疾病的 PET 显像研究和临床诊断^[1],²⁻¹⁸F-2-脱氧-D-葡萄糖(fluorine-18-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)是目前最为常用的发射正电子的放射性药物,是载于美国药典的第一个正电子显像剂,我国药典尚未收录。内照射吸收剂量是评价放射性药物安全性的不可缺少的重要指标,有关¹⁸F-FDG 的内照射吸收剂量国外已有文献报道,但未见籍小鼠模型来估算¹⁸F-FDG 在人体内的吸收剂量的报道。我们利用本中心引进的 PETtrace 加速器-FDG 全自动合成系统制备了¹⁸F-FDG 静脉注射液,通过小鼠体内活性分布实验资料,按国际通用的由美国核医学会医学内照射吸收剂量委员会(MIRD)提出的方法,计算了¹⁸F-FDG 内照射吸收剂量,为临床安全应用¹⁸F-FDG 提供了重要的参考资料。

一、材料和方法

1. 主要仪器和材料:PET trace 回旋加速器-FDG 合成系统(美国 GE 公司生产);PET 扫描系统,由 18 个探测环组成(美国 GE 公司生产);LC-10AT HPLC 分析系统(日本 Shimadzu 公司生产)。昆明种小白鼠,体重 20~25 g,批号 990815(第一军医大学南方医院实验动物研究所提供),97% ¹⁸O-H₂O(美国 GE 公司);3 A 6-四-O-乙酰基-2-O-三氟甲烷磺酰基-β-D-吡喃甘露糖(三氟甘露糖)(Sigma 公司);其他试剂均为分析纯。

2. ¹⁸F-FDG 的制备和质量控制:用回旋加速器通过核反应¹⁸O(p,n)¹⁸F,应用小体积¹⁸O-H₂O 靶物,生产¹⁸F-F⁻。用 Toorongian 等^[2]方法,在 PET trace FDG Microlab 自动合成系统内,¹⁸F-F⁻ 与前体三氟甘露糖经多步反应自动合成¹⁸F-FDG 注射液。测定¹⁸F-FDG 注射液的 pH 值、放射性核纯度、化学纯度、放射化学纯度、稳定性,并进行无菌、无热源试验及异常毒性实验。

3. 小鼠体内分布实验^[3]:将 32 只小鼠按每 4 只 1 组分为 8 组,分别由尾静脉注射¹⁸F-FDG 514 kBq/0.2 ml,在 5、10、20、30、45、60、90、120 min 时剪断颈动脉,放血处死动物。摘取心、肝、肺、肾、脾、脑等脏器,用生理盐水清洗干净后分别称重,测定放射性。同时取 1% 注射活度作¹⁸F 衰变校正,最后计算不同时间相血和各种脏器¹⁸F-FDG 每克组织百分注入活度(放射性滞留率,% ID/g)。另取小鼠 3 只,注入¹⁸F-FDG 后在上述不同时刻用 PET 进行整体计数。

4. 人体内照射吸收剂量:①将小鼠体内动态分布实验获得的生物数据换算成 70 kg 标准人的体内分布数据,按以下公式^[4]计算放射性滞留率:

$$[A_i(t)/A_0]_{\lambda} = [A_i(t)/A_0]_{\text{动物}} \times [m_{TB}/m_i]_{\text{动物}} \times [m_i/m_{TB}]_{\lambda}$$

式中 $[A_i(t)/A_0]$ = 用药后 t 时刻 i 脏器的放射性滞留率 %; $A_i(t)$ = 用药后 t 时刻 i 脏器的计数率, cpm; A_0 = 注入¹⁸F-FDG 的计数率, cpm; m_i = i 脏器重量, g; m_{TB} = 全身重量, g。人的脏器和全身重量采用 MIRD 标准人数据,小鼠各重量采用本实验用鼠的均值。进行整体测量的小鼠以注射后即刻测得的计数率为注入¹⁸F-FDG 的计数率(cpm),计算各时相的全身放射性滞留率。②采用 MIRD 法^[5]计算人体内照射剂量。根据人各脏器的放射性滞留率 $[A_i(t)/A_0]_{\lambda}$,计算出注入人体内 1 MBq 放射性药物后作为源器官的各脏器在各时相的滞留活度, MBq,绘制各脏器的放射性滞留率-时间曲线,对曲线下面积积分,得到各源器官的累积活度 A_s ,单位为 MBq·h,查出各对应 S 因子 $S_{t \leftarrow s}$ (mGy/MBq·h),将 s 源器官的累积活度 A_s 乘以对某 t 靶器官的 $S_{t \leftarrow s}$ 值,即得该 t 器官的来源于 s 器官的吸收剂量($D_{t \leftarrow s}$): $D_{t \leftarrow s} = A_s \times S_{t \leftarrow s}$,单位为 mGy;将来自所有源器官的对某一靶器官的吸收剂量相加,就是该靶器官接受的全部吸收剂量(D_t),即 $D_t = \sum D_{t \leftarrow s} = \sum (A_s \times S_{t \leftarrow s})$ 。已知 $H_t = W_R D_t$,此处 H_t 为 t 靶器官的当量剂量, Sv; W_R 为辐射权重因子,无量纲。对¹⁸F, $W_R = 1.0$ 故 H_t 与 D_t 同值。③按公式 $H_E = \sum W_t H_t$ (H_E 为有效剂量, Sv; W_t 为 t 器官的组织权重因子,无量纲)计算有效剂量^[6]。MIRD 尚未给出心脏、脑和全身¹⁸F 的 $S_{t \leftarrow s}$ 值,按公式 $S_{t \leftarrow s} = \sum \Phi(t \leftarrow s), \Delta_i / m_t$ 计算其 $S_{t \leftarrow s}$ 值^[6,7],其中 $\Phi(t \leftarrow s)$ 为 t 靶器官对 s 源器官所释放的 i 型辐射能量的吸收分数(无量纲), Δ_i 为 i 型辐射的平衡吸收剂量常数(g·mGy/MBq·h), m_t 为 t 靶器官重量(g), $\Phi(t \leftarrow s)$ 、 Δ_i 及 m_t 可分别由文献 [8] [9] 和 [10] 查得。

二、结果和讨论

1. ¹⁸F-FDG 的制备和质量控制:利用改进的 Toorongian 等^[2]亲核取代反应法能够快速、方便地合成¹⁸F-FDG 注射液。¹⁸F-FDG 注射液为无色透明液体, pH 值约 7.0。用半对数作图计算半衰期约为 110 min, ¹⁸F 核纯度接近 100%。用 TLC 法和 HPLC 法测定化学纯度大于 99%,放化纯度大于 95%。在室温下,¹⁸F-FDG 注射液在 10 h 内较稳定。无菌、无热源试验(鲎试验法)及异常毒性实验结果符合药典要求。结果表明,制备的¹⁸F-FDG 注射液适于动物实验和人体疾病诊断研究。

作者单位:510515 广州,第一军医大学南方医院南方 PET 中心(唐刚华、王明芳、高晓、李志、吴湖炳、黄祖汉);湖南农业大学应用化学系(唐小兰)

2. ^{18}F -FDG 在人体各器官内的时间-放射性滞留率曲线估算结果 将小鼠体内 ^{18}F -FDG 的分布资料换算成 70 kg 标准人的体内分布, 计算各脏器的放射性滞留率 $A_i(t)/A_0$, 绘制各脏器 ^{18}F -FDG 在不同时刻的时间-放射性滞留率曲线, 见图 1。由图 1 可知: 脑和心肌放射性滞留率较高, 在体内滞留时间较长; 肝、小肠、肺、肾放射性滞留率也较高, 但体内放射性清除较快; 其他脏器放射性滞留率较低, 体内滞留时间也较短。

3. 人体各器官内的累积活度和内照射吸收剂量 对上述人体各器官的时间-放射性滞留率曲线下面积进行积分, 得到单位活度(1 MBq)注入人体各受照器官的累积活度 A_s , 见表 1。由表 1 可知, 脑具有最大的累积活度, 小肠、心、肝和肺等器官有较高的累积活度, 这些结果与文献 [7] 的报道基本一致。

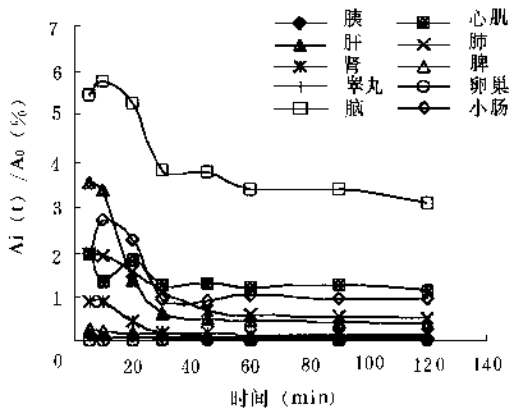


图 1 由小鼠实验结果推算 ^{18}F -FDG 在人体内不同器官的时间-放射性滞留率曲线

表 1 1 MBq ^{18}F -FDG 注入后人体各脏器内的累积活度和内照射吸收剂量

器官	累积活度 (A_s , MBq·h/MBq)	吸收剂量 (D_t , $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$) ¹⁾
肾	1.09	2.59×10^{-2}
肺	3.22	2.24×10^{-2}
肝	3.88	2.16×10^{-2}
脾	0.45	2.39×10^{-2}
睾丸	0.15	2.01×10^{-2}
卵巢	0.03	1.43×10^{-2}
脑	12.5	3.52×10^{-2}
心	4.10	5.85×10^{-2}
胰	0.20	1.30×10^{-2}
小肠	4.27	2.26×10^{-2}
全身	65.2	0.90×10^{-2}

注 (1) 若用 rad/mCi 表示, 此列数据乘以 3.7

为进一步估算吸收剂量, 经查表计算了心脏、脑和全身 ^{18}F 的 $S_{T \leftarrow S}$ 值, 其主要结果见表 2。由累积活度 A_s 和 $S_{T \leftarrow S}$ 值可

计算吸收剂量 D_t , 表 1 列出了人体内照射吸收剂量估算的结果, 心和脑受到较高的辐射吸收剂量, 其次为肾、肺、肝、脾及小肠等器官。经估算, ^{18}F -FDG 在人体内的有效剂量为 $H_E = 2.0 \times 10^{-2}$ mSv/MBq。

表 2 ^{18}F 单位累积活度所致的吸收剂量 S 值 (mGy/MBq·h) ($\times 10^{-4}$)

靶器官	源 器 官						
	肾	肺	肝	脾	小肠	睾丸	卵巢
脑	2.24	6.45	6.82	1.22	8.22	1.72	0.72
心脏	2.52	7.52	7.82	1.84	10.1	1.65	0.68
全身	2.24	2.08	2.21	2.26	2.42	1.93	2.65

通过小鼠模型来估算 ^{18}F -FDG 在人体内的吸收剂量虽然有一定的误差, 但其结果与国外文献报道的结果 [6,7] 基本一致, 我们也估算了 ^{18}F -FDG 有效剂量, 其值为 2.0×10^{-2} mSv/MBq, 与 Mejia 等 [6] 估算的结果很接近 (2.4×10^{-2} mSv/MBq), 我们认为本工作的结果是合理的, 方法是可靠的。按一次静脉给药 370 MBq 计算, 各器官的吸收剂量均低于 50 mGy, 全身吸收剂量低于 5 mGy。本工作为 ^{18}F -FDG 临床试用前估计其进入人体的危险程度及安全性提供了重要的参考资料, 同时也为计算人体内照射吸收剂量提供了非直接测定方法。

致谢: 感谢第一军医大学中医研究所陈育尧同志在小鼠解剖方面给予的帮助

参 考 文 献

- 唐刚华. PET 药物及其研究现状与进展. 国外医学放射医学核医学分册, 1999, 23: 193-197.
- Toorongian SA, Mulholland GK, Jewett DM, et al. Routine production of 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin. Nucl Med Biol, 1990, 17: 272-279.
- Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. ^{18}F -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. J Nucl Med, 1977, 18: 990-996.
- 潘中允, 吴北生, 谷守七, 等. $^{99\text{Tc}}$ -Tl 和 $^{201\text{Tl}}$ 内照射辐射吸收剂量的计算和比较. 中华核医学杂志, 1988, 8: 95-97.
- Snyder WS, Ford MR, Warner GG, et al. "S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. MIRD Pamphlet 11. New York: Society of Nuclear Medicine, 1975.
- Mejia AA, Nakamura T, Masatoshi I, et al. Estimation of absorbed doses in humans due to intravenous administration of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in PET studies. J Nucl Med, 1991, 32: 699-706.
- Jones SC, Alavi A, Christman D, et al. The radiation dosimetry of 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose in man. J Nucl Med, 1982, 23: 613-617.
- Snyder WS, Fisher HL, Warner GG, et al. Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. MIRD Pamphlet 5, Suppl 3. New York: Society of Nuclear Medicine, 1969.
- Dillman LT, Von Der Lage FC. Radionuclide decay schemes and nuclear

parameters for use in radiation-dose estimation. MIRD Pamphlet 10. New York Society of Nuclear Medicine ,1975.

社 ,1997.9-10.

10 秦明秀 ,刁国平 . 临床介入核医学 . 天津 :天津科学技术出版

(收稿日期 :2000-04-04)