

## 由大鼠体内分布估算 $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L}$ -多巴在人体内的吸收剂量

唐刚华<sup>1,2</sup>, 张 岚<sup>2</sup>, 唐小兰<sup>1</sup>, 王明芳<sup>1</sup>, 罗 磊<sup>1</sup>, 汪勇先<sup>2</sup>, 黄祖汉<sup>1</sup>

(1. 第一军医大学南方医院南方PET中心, 广东广州 510515;

2. 中国科学院上海原子核研究所放药中心, 上海 201800)

**摘要:** 在大鼠尾静脉注射 $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L}$ -多巴( $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ )后5、30、60、90、120和150 min时处死动物, 测定大鼠体内各脏器中 $^{18}\text{F}$ 活度分布, 换算至标准人体内分布, 按MIRD法估算人体 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 内照射吸收剂量。估算结果表明, 肾脏的内照射吸收剂量最高, 为22.9 pGy/Bq, 脑的内照射吸收剂量为11.8 pGy/Bq, 其它脏器的内照射吸收剂量为(9~18) pGy/Bq, 有效剂量当量为20.5 pSv/Bq。这表明, 由大鼠体内分布资料可估算 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 在人体内的吸收剂量, 为临床安全应用 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 提供了参考资料。

**关键词:**  $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L}$ -多巴; 大鼠; 体内生物分布; 辐射吸收剂量

**中图分类号:** R817.91 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7512(2002)03-0164-04

$6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L}$ -多巴( $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ )为L-多巴的类似物, 是研究大脑突触前多巴胺能神经功能的正电子发射显像剂, 已广泛用于帕金森氏病(PD)的早期诊断及部分肿瘤的鉴别诊断研究<sup>[1,2]</sup>。 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 的制备及其临床应用国外已有大量文献报道, 国内尚处于初步研究阶段。内照射吸收剂量是评价放射性药物安全性不可缺少的重要指标, 有关 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 的内照射吸收剂量国外已有文献报道, 但未见籍大鼠模型估算 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 在人体内的吸收剂量的报道。因此, 在制备了 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ <sup>[3,4]</sup>的基础上, 本工作拟通过大鼠体内生物分布实验资料, 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, 估算 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 内照射吸收剂量, 为临床安全应用 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 提供依据。

### 1 实验材料

#### 1.1 主要仪器

PET trace 回旋加速器: 能量 16.5 MeV, 最

高束流达 75  $\mu\text{A}$ , 美国 GE 公司生产; LC-10AT 型 HPLC 分析系统: 日本 Shimadzu 公司生产; LB 508 型 Radioflow Detector: 德国 EG & G 公司生产;  $\gamma$ 计数器: 中国科学院上海原子核研究所生产; CRC-15R 型 Ionization Chamber 活度计: CAPNTEC 公司生产。

#### 1.2 主要试剂

丰度为 95% 的  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ : CTI 公司产品; 6-硝基胡椒醛、苯硅烷、烯丙基溴、一水合氢氧化铯及 57% HPLC ACROS ORGANICS 公司产品; N-(二苯基甲叉)甘氨酸叔丁酯: 日本东京化成工业株式会社产品; 催化剂氨基聚醚 Kryptofix 222: Merck 公司产品; QMA Sep-Pak 和 C-18 Sep-Pak: Waters 公司产品; 其他试剂均为国产分析纯。

#### 1.3 实验动物

Wistar 大鼠, 体重 200~220 g, 28 只, 清洁级, 第一军医大学南方医院实验动物研究所提供。

收稿日期: 2001-03-05; 修回日期: 2002-05-10

基金项目: 国家“九五”重点科研项目(攻关)计划资助项目(96B12-04-02-2)、中国博士后科学基金资助项目、广东省自然科学基金资助项目(001104)

作者简介: 唐刚华(1968~), 男, 湖南东安人, 博士后, 副教授, 影像医学与核医学专业



## 2 实验方法

### 2.1 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 的制备

以 6-硝基胡椒醛为前体, 经亲核氟化、二碘硅烷在柱还原碘化、手性相转移催化烷基化及水解四步反应合成  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  [4]。测定  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  注射液的 pH、放射性核纯度、化学纯度、放射化学纯度、稳定性, 并进行无菌检查、细菌内毒素检查及异常毒性检查 [5]。

### 2.2 大鼠体内分布实验

选取 24 只正常 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 体重为 200~220 g, 按每 4 只 1 组随机分为六组, 分别由尾静脉注入  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  1.110 MBq, 在 5、30、60、90、120 和 150 min 时剪断颈动脉, 放血处死动物。摘取心、肝、肺、肾、脾、脑、肌肉、纹状体、海马、皮质、小脑等脏器, 用生理盐水清洗干净后分别称重, 测定放射性计数率。计算不同时间每克组织  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  放射性摄取率 (% D/g)。另取大鼠 4 只, 注入  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  后在上述不同时刻用活度计进行整体计数, 并换算为计数率 ( $\text{m in}^{-1}$ ), 结果以  $\bar{x} \pm s (n=4)$  表示。

### 2.3 人体内照射吸收剂量的计算

(1) 由大鼠体内生物分布数据推算人体生物分布数据。由于动物和人的种属差异, 其代谢规律、全身和各脏器及其内容物的放射性摄取率与人体都不会完全相同。从动物分布数据推算人体分布数据, 进而计算人的内照射吸收剂量, 已提出过多种推算公式, 其中以脏器质量/体重进行推算较为合理和常用 [6]。本工作采用该法由大鼠体内分布数据推算人体分布数据。

将大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 [6, 7] 计算人体放射性摄取率:

$$[A_{i,t}/A_0]_{\lambda} = [A_{i,t}/A_0]_{\text{大鼠}} \times [m_{\text{TB}}/m_i]_{\text{大鼠}} \times [m_i/m_{\text{TB}}]_{\lambda}, \text{ 即:}$$

$$[A_{i,t}/A_0]_{\lambda} = ([\alpha]_{\text{大鼠}} \times [m_{\text{TB}}]_{\text{大鼠}} \times [m_i/m_{\text{TB}}]_{\lambda}) / 100$$

上式中:  $[A_{i,t}/A_0]$  指用药后  $t$  时刻  $i$  脏器的放射性摄取率 (%);  $A_{i,t}$  指用药后  $t$  时刻  $i$  脏器的计数率 ( $\text{m in}^{-1}$ );  $A_0$  指注入  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  的计数率 ( $\text{m in}^{-1}$ );  $m_i$  指  $i$  脏器质量 (g);  $m_{\text{TB}}$  指全身质量 (g);  $\alpha$  为每克组织的放射性摄取率 (D%/g)。人的脏器和全身质量采用 MIRD 标准人数据 [8], 各大鼠质量采用本实验用鼠的均值。进行整体测量的大鼠以注射后即刻测得的计数率为注入

$^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  的计数率 ( $\text{m in}^{-1}$ ), 计算各时相的全身放射性摄取率。

(2) 采用 MIRD 法 [9, 10] 计算人体内照射剂量。根据人各脏器的放射性摄取率  $[A_{i,t}/A_0]_{\lambda}$ , 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活度-时间曲线, 用药代动力学软件 3P97 对曲线进行拟合, 并对曲线下面积进行积分, 得到各源器官的累积活度  $A_s$  (MBq·h)。查出各对应  $S$  因子  $S_{t,s}$  ( $\text{m Gy}/\text{MBq} \cdot \text{h}$ ) 值 [10], 将  $S$  源器官的累积活度  $A_s$  乘以对某  $t$  靶器官的  $S_{t,s}$  值, 即得该  $t$  器官的来源于  $S$  器官的吸收剂量  $D_{t,s}$  ( $\text{m Gy}$ ):  $D_{t,s} = A_s \times S_{t,s}$ ; 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  $D_t = \sum D_{t,s} = \sum (A_s \times S_{t,s})$ 。

(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 [7]。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  $^{18}\text{F}$ ,  $W_R = 1.0$ , 故  $H_T$  与  $D_T$  同值。

## 3 结果与讨论

### 3.1 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ 的放化合成

以  $^{18}\text{F}^-$  为原料, 经多步反应合成  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ , 总放化产率约为 (5~18)% (未经时间衰减校正), 总合成时间小于 110 min, 放化纯度 > 98%, 对映异构纯度 > 97%。 $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  注射液为无色或浅黄色溶液, pH 为 5~7, 在 6 h 内放化纯度均 > 95%。异常毒性、无菌及细菌内毒素检查均符合美国药典 [11] 要求。

### 3.2 人体各脏器的放射性活度-时间曲线

$^{18}\text{F}$  发出低能  $\alpha$  和  $\beta$  射线, 自吸收是计算吸收剂量时应当考虑的因素。吸收剂量计算的基础是器官或组织内的放射性活度, 而非由  $\gamma$  计数仪所测得的计数率。在自吸收不可忽略的条件下, 各器官与全身计数率之间的关系不等于活度分布之间的关系。但是, 大鼠注射 1.110 MBq  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  后, 其各组织器官放射性较低, 常用活度计无法测出各脏器放射性活度, 而  $\gamma$  计数仪却很容易测出各脏器放射性计数率。为解决这些问题, 采取以下方案: 全身活度和注射活度由活度计测定, 各脏器计数率由  $\gamma$  计数仪测定; 取 10 份

含<sup>18</sup>F-DOPA 的样品,由活度计准确测定活度后,即刻由γ计数仪测定计数率,计算换算系数;由换算系数可进行活度和计数率间的换算,从而可计算不同时间每克组织<sup>18</sup>F-DOPA 放射性摄取率(% D/g),进而根据上述计算人体放射性摄取率公式,可计算出注入人体内 1MBq 放射性药物后作为源器官的各脏器各时相滞留活度(MBq)。经过上述方法处理,在不忽略自吸收的条件下,很大程度上减少了各器官及全身计数率与活度分布之间的差异,多次实验证明上述处理方法是合理、可靠的。

人体各脏器<sup>18</sup>F-DOPA 在不同时刻放射性活度即放射性活度-时间曲线示于图 1。图 1 结果表明:在 0~150 min 内,全身和肌肉放射性摄取最高(滞留活度均大于 0.1MBq,图 1 中未表示),在体内滞留时间最长;5 min 时,肾、肝、肺

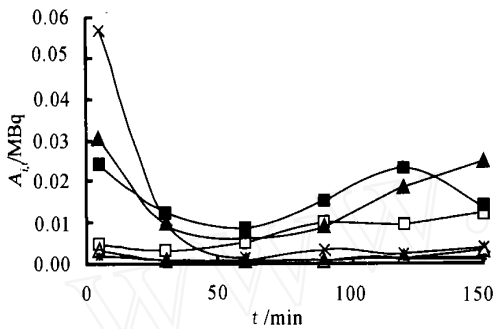


图 1 <sup>18</sup>F-DOPA 在人体内不同器官的放射性活度-时间曲线  
 —●— 心; —■— 肺; —▲— 肝;  
 ×— 肾; \*— 脾; —◆— 脑

放射性摄取较高(滞留活度均大于 0.02MBq),其它脏器较低;肾内放射性清除较快,在 5 min 时,肾放射性摄取较高,尔后迅速降低,60 min 后,肾内放射性降到很低水平,并趋于较稳定状态;肝和肺放射性清除较慢,5 min 时,放射性摄取最高,尔后迅速降低,60 min 后,其摄取趋于升高状态;放射性在脑内滞留时间较长,放射性摄取呈现上升趋势;其他脏器放射性滞留时间较短,放射性摄取较低。

### 3.3 人体各器官的累积活度和内照射吸收剂量

人体各器官吸收剂量  $D_i$  结果列于表 1。由表 1 可知:全身和肌肉具有较大的累积活度,心脏具有较低累积活度;除全身外,各器官受到的辐射吸收剂量大致相同;靶器官的辐射吸收剂量结果与文献[12]结果较接近,但与文献[13, 14]相差较大,这是由不同处理方法造成的误差。利用本实验及文献[12]有关器官的吸收剂量的计算方法,计算<sup>18</sup>F-DOPA 在人体内的有效剂量,约为  $H_E = 20.5 \text{ pSv/Bq}$ ,与 Brown 等<sup>[12]</sup>估算的结果很接近(19.9 pSv/Bq)。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。

## 4 结论

测定大鼠体内各脏器中<sup>18</sup>F 放射性分布,换算至标准人体内分布,按 MIRD 法可估算人体<sup>18</sup>F-DOPA 内照射吸收剂量。本工作为<sup>18</sup>F-DOPA 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。

表 1 1MBq <sup>18</sup>F-DOPA 在人体各脏器的累积活度和内照射吸收剂量

器官	累积活度 /MBq·h	$D_i$ /mGy			
		本工作	文献[12]	文献[13]	文献[14]
心	$7.09 \times 10^{-3}$	$1.41 \times 10^{-2}$			
肺	$7.58 \times 10^{-2}$	$1.74 \times 10^{-2}$	$1.27 \times 10^{-2}$	$0.63 \times 10^{-2}$	$0.40 \times 10^{-2}$
肝	$6.11 \times 10^{-2}$	$1.54 \times 10^{-2}$	$1.54 \times 10^{-2}$	$0.87 \times 10^{-2}$	$0.80 \times 10^{-2}$
肾	$3.50 \times 10^{-2}$	$2.29 \times 10^{-2}$	$2.74 \times 10^{-2}$	$0.74 \times 10^{-2}$	$8.90 \times 10^{-2}$
脾	$7.61 \times 10^{-2}$	$1.62 \times 10^{-2}$	$1.17 \times 10^{-2}$	$0.84 \times 10^{-2}$	$0.90 \times 10^{-2}$
肌肉	1.14	$1.40 \times 10^{-2}$	$0.88 \times 10^{-2}$		
脑	$3.73 \times 10^{-2}$	$1.18 \times 10^{-2}$			
全身	3.78	$8.96 \times 10^{-3}$	$1.05 \times 10^{-2}$	$0.90 \times 10^{-2}$	

## 参考文献:

- [1] 唐刚华, 张岚, 唐小兰, 等.  $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L}\text{-多巴}$  的不对称合成(英文)[J]. 中国药科大学学报, 2001, 32(3): 166~ 171.
- [2] 唐刚华, 张岚, 唐小兰, 等.  $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L}\text{-多巴}$  合成及其对映纯度测定的研究[J]. 药学学报, 2001, 36(10): 739~ 742.
- [3] 唐刚华, 张岚, 唐小兰, 等.  $6\text{-}[^{18}\text{F}]\text{氟-L}\text{-多巴}$  的合成[J]. 核化学与放射化学, 2001, 23(4): 211~ 216.
- [4] 唐刚华, 唐小兰, 张岚, 等.  $6\text{-}[^{18}\text{F}]\text{氟-L}\text{-多巴}$  合成改进及动物实验研究[J]. 中华核医学杂志, 2002, 25(11): 待发表.
- [5] 唐刚华, 张岚, 唐小兰, 等.  $6\text{-}[^{18}\text{F}]\text{氟-L}\text{-多巴}$  的质量控制研究[J]. 核技术, 2002, (5): 待发表.
- [6] 潘中允, 吴北生, 谷守七, 等.  $^{99\text{m}}\text{Tc}\text{-TBI}$  和  $^{201}\text{Tl}$  内照射辐射吸收剂量的计算和比较[J]. 中华核医学杂志, 1988, 8(2): 95~ 97.
- [7] 唐刚华, 唐小兰, 王明芳, 等. 由动物实验估算  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  在人体内的辐射吸收剂量[J]. 中华放射医学与防护医学杂志, 2001, 21(3): 207~ 209.
- [8] 秦明秀, 刁国平. 临床介入核医学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1997. 9~ 10.
- [9] Society of Nuclear Medicine. "S" Absorbed Dose Per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs[S]. MIRD Pamphlet 11. New York, 1975.
- [10] Society of Nuclear Medicine. "S" Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs[S]. New York, 2001.
- [11] United States Pharmacopoeia[S]. 23 1995, 645~ 675.
- [12] Brown WD, Oakes TR, DeJesus OT, et al. Fluorine-18-fluoro-L-DOPA Dosimetry With Carbidopa Pretreatment[J]. J Nucl Med, 1998, 39: 1884~ 1891.
- [13] Harvey J, Firnau G, Garnett ES. Estimation of the Radiation Dose in Man Due to  $6\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L}\text{-Dopa}$ [J]. J Nucl Med, 1985, 26: 931~ 935.
- [14] Mejia AA, Nakamura T, Itoh M, et al. Absorbed Dose Estimates in Positron Emission Tomography Studies Based on the Administration of  $^{18}\text{F}$ -labeled Radiopharmaceuticals[J]. J Radiat Res(Tokyo), 1991, 32: 243~ 261.

## Estimation of Radiation Absorbed Doses for $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L}\text{-DOPA}$ in Human Based on Rats Biodistribution

TANG Gang-hua<sup>1,2</sup>, ZHANG Lan<sup>2</sup>, TANG Xiao-lan<sup>1</sup>,

WANG Ming-fang<sup>1</sup>, LUO Lei<sup>1</sup>, WANG Yong-xian<sup>2</sup>, HUANG Zu-han<sup>1</sup>

(1. Nanfang PET Centre, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. Radiopharmaceutical Research Centre, Shanghai Institute of Nuclear Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China)

**Abstract:** To estimate the radiation absorbed doses in humans due to intravenous administration of  $6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L}\text{-DOPA}$  ( $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ ) based on rats biodistribution data and appraise the security of  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  in humans. At 5, 30, 60, 90, 120 and 150 min after  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$  is injected into rats through a tail vein, the rats are killed by cervical fracture and biodistributions in rats are determined. Radiation dosimetry in humans are calculated on the base of activity distribution in rats and the standard MIRD method using radioactivity-time curves for humans. The kidney is the organ receiving highest dose of 22.9 pGy/Bq, the brain receives a dose of 11.8 pGy/Bq, and other organs receive doses between 9 and 18 pGy/Bq. The effective dose is estimated to be 20.5 pSv/Bq. The results demonstrate that human radiation dosimetry can be estimated by the rats biodistribution data and provide an important data for clinical safe trial of  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ .

**Key words:**  $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ ; rats; in vivo biodistribution; radiation absorbed doses