

重离子物理研究所核药物化学组的 12 年

王祥云

(北京大学技术物理系, 北京大学重离子物理研究所 北京 100871)

摘 要 用放射性核素标记抗肿瘤单克隆抗体(McAB)一直是核药物化学组的研究重点. 研究出一个制备超纯无载体 ^{111}In 的方法. 通过双功能连接剂 DTPA 环酐将其标记于抗肿瘤 McAB 在临床实验中获得成功. 用直接标记法制备的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标 McAB 片段在诊断胃癌方面性能优良. 此外, 还进行了两种标记法的方法学及 Tc 和 Re 的配位化学研究. 用加速器质谱计(AMS)研究化学物质与 DNA 的加合作用及其遗传毒性是另一个研究方向. 已测定过的化学物质有烟碱、烟碱衍生物 NNK、抗蚜威等, 灵敏度达到每 100 亿个 DNA 分子中 1 个加合物.

关键词 核药物 放射性标记 单克隆抗体 加速器质谱 遗传毒性

核医学是采用核技术和放射性药物诊断和治疗疾病及观察和研究体内生命活动的一门新兴学科, 它是医学现代化的一个重要标志, 也是原子能和平利用的重要组成部分.

发展核医学需要几种新技术的高度结合. 其中体内放射性药物则是重要的支柱和基础. 对于核医学的不同显像技术、人体的不同的器官和部位及不同的观察现象和研究目的, 都需选用最合适的放射性核素, 设计和合成相应的药物, 研究药物的生物体内分布及代谢途径, 揭示药物的结构与性能的关系, 这些就构成核药物化学的研究对象. 核药物化学是当今放射化学领域中的最活跃和最受重视的一个分支.

重离子所核药物化学研究组成立于 1983 年, 十多年来, 本组的研究工作主要围绕诊断和治疗肿瘤用放射性药物的研究而展开.

用放射性成像技术诊断肿瘤需要合成亲肿瘤的放射性药物. 载带有放射性核素的抗肿瘤单克隆抗体(McAB), 是一种瘤向放射性药物. 它是当今核药物化学领域的一个研究热点, 受到各国学者的广泛重视, 目前已取得了相当的进展. 将放射性金属离子标记到 McAB 分子上通常有两种方法, 即直接法和间接法. 该组系统地研究了用化学还原法打开 McAB(或其片段)的双硫键对其进行修饰的方法和用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}Ag 、 ^{198}Au 等核素直接进行标记的条件, 取得了很好的结果. 用建立的

方法制得的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 抗胃癌 McAB 用于胃癌诊断的阳性率达到 100%. 间接法标记 McAB 的关键是设计和合成连接放射性核素和 McAB 的双功能偶联剂(BFCA)和优化标记与偶联条件. 用 DTPA 环酐作 BFCA, 将自己生产的超纯无载体 ^{111}In 标记到抗结肠癌 McAB 上, 放射性比活度达到 1.11GBq/mg 蛋白, 与国际上最好水平相当. 本组与解放军总医院合作, 用上述的 ^{111}In 标 McAB 对 12 例结肠癌和卵巢癌进行临床诊断, 得到了阳性的结果. 设计和合成了多种不同类型、不同结构的 BFCA, 其中 BCL 和 $\text{MAG}_3\text{-EACA}$ 两种 BFCA 用于标记 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和 ^{186}Re 性能优良. 此外, 还系统地研究了 BFCA 与 McAB 偶联的化学. 最近, 在国家“攀登 B”项目的支持下, 开始了含 $[\text{Tc}\equiv\text{N}]^{2+}$ 心肌扫描药物的研制和中子俘获治疗癌症的研究.

与此同时, 还开展了 Tc 和 Re 的基本化学的研究. 1983 年, 用单晶 X 射线衍射法测定了 Tc 的包合型螯合物 $[\text{TcCl}(\text{dmg})_3\text{B}(\text{m-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)]$ 的结构, 最近又用近似分子轨道理论计算了它的电子能级.

该组的另一个研究领域是用加速器质谱计(AMS)研究化学物质的遗传毒性. 迄今已完成的工作如下: (1) 合成了 ^{14}C 标记的烟碱亚硝胺化合物 NNK, 建立了一套由 DNA 转化制备石墨样品的装置. 测量了 NNK 与鼠肝 DNA 的加合作用, 测量灵敏度为 10^{-10} , 即每

100 亿个 DNA 分子中一个加合分子,达到国际水平. 实验表明,用灌胃法, DNA 加合物量与毒物 NNK 的剂量(0.0001~20mg/kg)呈对数线性关系. (2)测定了烟碱本身的遗传毒性. 同 NNK 一样, DNA 加合物量与烟碱剂量也呈对数线性关系. 分析表明,烟碱本身与 DNA 的作用远不如 NNK 强烈. 同时还研究了加入不同浓度的 NaNO_2 对烟碱与 DNA 加合的影响. 此项工作的灵敏度达到了 10^{-11} 的很高水平. (3)测定了农药抗蚜威的遗传毒

性. 抗蚜威是国内外广泛使用的低毒性农药,但它能否与 DNA 加合而具有遗传毒性前人未作过研究. 他们用 AMS 方法确定它具有遗传毒性,并得到了加合作用与抗蚜威的剂量及其作用时间的关系.

目前,该组正在研究烟碱与组蛋白(H_1 和 H_3)的加合作用. 组蛋白在保护 DNA 的结构和 DNA 的转录活性方面具有重要作用. 从小鼠肝中分离和鉴定组蛋白及其转化为石墨源的实验工作已经完成.

Brief Review of Nuclear Pharmaceutical Study at IHIP

Wang Xiangyun

(Department of Technical Physics, Institute of Heavy Ion Physics, Peking University, Beijing 100871)

Abstract The labeling of anti-tumor monoclonal antibodies (McAB) with radionuclides has been regarded as our main aim in the past 12 years. A procedure of preparation of ultra-pure carrier-free ^{111}In has been developed. Anti-tumor McABs labeled with ^{111}In via a bifunctional conjugating agent (DTPA cycloanhydride) were used successfully in clinical trials. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled McAB fragments prepared by a direct method were also proved very powerful in diagnosis of gastric carcinoma. The methodological problems of both direct and indirect labeling have been also our major concerns. We were involved in study of the coordination chemistry of technetium and rhenium. Using the PKU AMS facility, we studied the binding of nicotine and its derivative NNK to DNA. The detect sensitivity is 1 adduct per 10^{10} DNA. The results show that the nicotine itself has little genetic toxicity, but its derivative NNK is much more genetically toxic.

Key Words nuclear pharmaceutical radioactive labeling monoclonal antibody accelerator mass spectroscopy genetic toxicity