

MAG₃ 在放射性金属标记应用中的最新研究进展

张秀丽 汪勇先 尹端沚 李俊玲 曹金全

(中国科学院上海应用物理研究所 上海 201800)

摘要 综述了利用硫乙酰基三甘氨酸 (MAG₃) 标记的多肽的生物学特性。经 MAG₃ 形成的 ⁹⁹Tc^m 标记物的标记率和比放射性高, 体内稳定性好, 与血清蛋白的非特异性结合低; 经 MAG₃ 形成的 ^{186/188}Re 标记物也具有良好的体内外稳定性。

关键词 硫乙酰基三甘氨酸, 生物分子, ^{186/188}Re, ⁹⁹Tc^m

中图分类号 O615.4

硫乙酰基三甘氨酸 (MAG₃) 是一种有效的双功能螯合剂。MAG₃ 和其相关的衍生物已被用于多克隆免疫球蛋白 (HIG)、抗体、多肽、DNA 寡核苷酸及肽核酸 (PNA) 等的 ¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、⁹⁹Tc^m 的放射性金属标记中。因此放射性金属标记的生物分子为核医学提供了具有广阔应用前景的放射性诊断和放射性治疗药物。

1 MAG₃ 及其相关的衍生物

⁹⁹Tc^m-MAG₃ 最早是作为 ¹³¹I-邻碘马尿酸的替代物进行肾功能的研究^[1], 并进而成为肾显像、肾功能研究的常用放射性药物^[2, 3]。在合成 MAG₃ 时, 为了避免二硫键的形成, 需要对其巯基进行保护, 因而发展了两种常用的 MAG₃ 的衍生物: 苯甲酰基硫乙酰基三甘氨酸 (S-Bz-MAG₃)^[4, 5] 和乙酰基硫乙酰基三甘氨酸 (S-Acetyl-MAG₃)^[6]。Winnard^[6] 等应用 S-Acetyl-MAG₃ 与 NHS 反应, 用 DCC 作为脱水剂合成了 NHS-MAG₃。

2 标记方法

MAG₃ 与锝结合很稳定, 生成 ⁹⁹Tc^m-MAG₃, 这是由于 [TcO³⁺] 与巯基的硫原子和酰胺的三个氮原子具有很强的亲合力^[7, 8]。由于铼和锝具有从 -I 到 +VII 的不同氧化态, 所以形成的稳定配合物的类型依赖于标记条件。例如: 体系的 pH 值、配体的浓度、还原剂浓度、温度、标记时间等。虽然 Re 和 Tc 同位于元素周期表的 VII 族, 具有相似的原子结构和配位化学性能。但研究结果表明, 大多数用

于 ⁹⁹Tc^m 标记的螯合剂和方法并不完全适合 ¹⁸⁶Re/¹⁸⁸Re 标记。

利用双功能螯合剂进行铼和锝的放射性标记技术^[9, 10]可以分为两种: 先标记方法和后标记方法。

先标记方法: 先用放射性金属标记双功能螯合剂 MAG₃, 从而形成配合物。然后配合物经由活泼酯与蛋白质或多肽结合。这种方法的化学过程很好确定。然而这种方法在日常临床使用中太复杂且费时。多步示踪合成致使发展药盒非常困难。先标 MAG₃ 可以防止金属非特异性结合, 但是标记后进行活化和与肽结合会降低纯度, 增加质量控制困难。

后标记方法: MAG₃ 先经由活泼酯或用连接剂结合到肽的 N 端, 也可以连接到肽的侧链上形成 MAG₃-肽的结合物^[11]。然后标记 MAG₃-肽结合物。此方法结合了直接标记的优点。因而, 后标记方法是开发肽类靶向放射性药物的最实用的方法。肽-双功能螯合剂的使用可以大大简化标记过程。⁹⁹Tc^m 的标记一般采用后标记方法^[12]。

在 ^{188/186}Re 标记 MAG₃ 时, 多数情况下用柠檬酸和酒石酸等作为转换螯合剂, 采用配体交换标记方法, 最终产物往往需要纯化; 但是将反应体系密封, 可使标记率大大提高, 无需进一步纯化^[13]。交换标记有两种方法, 一种是纯粹的交换标记^[14, 15], 将 Sn(II)-柠檬酸和放射性 ReO₄⁻混合, 再与 MAG₃ 混合; 另一种方法则将柠檬酸、氯化亚锡、MAG₃、放射性 ReO₄⁻混合后, 在一起加热^[13]。⁹⁹Tc^m 标记 MAG₃ 及其衍生物时, 标记条件比铼标记条件温和。在室温的条件下, 一般即可得到很高的标记率。

3 由 MAG_3 形成的放射性金属标记物的特性

3.1 经 MAG_3 形成的 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记物的特性

Winnard 等^[6]将 22 个碱基的 DNA 寡核苷酸分子与 NHS- MAG_3 耦合后用 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记。结果显示, 在室温条件下 15 min 内标记率可达 84% ($s=6\%$, $n=5$), 升高温度或延长标记时间, 标记率没有明显提高; 比放射性可达 $2.59 \text{ MBq}/\mu\text{g}$; 作为对照的未加氨基修饰的 DNA 标记率仅为 0%–2%。连接 MAG_3 的 DNA 标记 $^{99}\text{Tc}^m$ 以后, 在 20°C 贮存 6 个月以上, 未见标记率下降, 说明 NHS- MAG_3 及其标记物稳定性好, 可长期贮存。因此 NHS- MAG_3 是 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记生物分子有效的双功能螯合剂。

Gano 等^[16]通过 NHS- MAG_3 将 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记于人免疫球蛋白 (HIG), 结果发现在标记 15 min 时, 标记率已经趋于最大值 60%–85%, 纯化后, 放化纯度大于 98%。NHS- MAG_3 在 4°C 保存 3 个月后, 对 HIG 进行 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记, 其标记率与 NHS- MAG_3 合成后进行标记无明显差异, 说明 NHS- MAG_3 至少在 3 个月内是稳定的。 $^{99}\text{Tc}^m$ - MAG_3 -HIG 在体内稳定性较好, 经静脉注入小鼠体内后, 4 h 和 24 h 分别抽取血样进行 HPLC 分析, 发现血清中出现的放射性大部分仍为标记的 HIG。

Lei^[17]报道了 $^{99}\text{Tc}^m$ - MAG_3 -Sandoz IgG 在 37°C 血清中分别孵育 1min、1h 和 24h 后, 经高压液相色谱法 (HPLC) 分析, 其放射性图谱无显著变化, 回收率达 90%。雄性 CD-1 小鼠经尾静脉注射 $^{99}\text{Tc}^m$ - MAG_3 -Sandoz IgG 后 6 h 和 24 h, 取血清样品进行 HPLC 分析发现, 其放射性图谱与体外血清孵育后的结果无明显不同。说明此标记物体内稳定性较好。

CAPL 是肿瘤有过量表达的一种基因。分别将 CAPL 的一种反义寡核苷酸 (GX-1) 和一种无义寡核苷酸 (CTRL1) 的 3' 末端的 $-\text{NH}_2$ 与 MAG_3 结合, 然后用 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记。 $^{99}\text{Tc}^m$ - MAG_3 -GX-1 化合物的放化纯度 >97%, 其稳定存在 6 h 以上。生物分布研究表明两种标记物的生物分布不确定, 主要从尿中排出。 $^{99}\text{Tc}^m$ - MAG_3 -GX-1 的 55.2% 和 $^{99}\text{Tc}^m$ - MAG_3 -CTRL1 的 72.4% 在 1 h 后从尿中排出。这说明 $^{99}\text{Tc}^m$ - MAG_3 与 ODNs 的 3' 末端的 $-\text{NH}_2$ 结合后, 对标记物的生物分布有一定影响, 很可能对酶在体内降解有保护作用^[18]。

张春^[19]等合成了 NHS- MAG_3 , 使其与 c-myc mRNA 互补的 15 个碱基的 5' 末端氨基修饰的反

义寡核苷酸 (ASON) 耦联, 然后用 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记, 通过 Sephadex G25 ($\phi 0.5\text{cm} \times 30\text{cm}$) 分离纯化 $^{99}\text{Tc}^m$ -ASON。结果表明平均标记率为 68.4%, 纯化后 $^{99}\text{Tc}^m$ -ASON 在室温 4 h 内放化纯度大于 94%; 与血清孵育后, 放化纯度无明显降低, 与血清蛋白结合较少。荷瘤 BALB/c 裸鼠体内分布研究显示 2 h 肿瘤摄取 $^{99}\text{Tc}^m$ -ASON 达最高值 ($6.22\% \text{ID/g}$)。

PNA 是以不带电的多聚酰胺替代 DNA 的磷酸核糖主链而形成的寡聚物, 它可以使抗体内核酸酶和蛋白酶降解, 且与单链互补 PNA 有较高的亲和力, 可望作为放射性药物在体内应用。小鼠静脉注射 $^{99}\text{Tc}^m$ -PNA 后, 全身放射性迅速减少, 半清除时间大约为 2 h, 注射后 2.5 h, 放射性在肾脏浓聚最多, 达到 $1.45\% \text{ID/g}$, 24h 仅存 0.07%; 其余组织几乎检测不到放射性。将 $1 \mu\text{m}$ 的磁珠植入正常小鼠两股部, 植入左股的磁珠连接有 PNA, 立即在腹腔内注射放射性标记的互补 PNA, 注射后 2–23 h 显像 5 次, 结果左股、右股的放射性比率从 2.7 增加到 5.8, 23 h 显像除左股显像外, 仅见肾和膀胱影^[20]。

Hnatowich 等^[21]通过 NHS- MAG_3 将 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记牛胰蛋白抑制剂 (BPTI)、表皮生长因子 (EGF)、人中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂 (hNEI) 和纤维蛋白溶酶 (PLAI) 四种小分子肽, 在室温抑制剂和中性条件下标记 1 h 后, 四种小分子肽的平均标记率为 54% ($s=13\%$, $n=30$)。纯化后, 每种标记的小分子肽的放化纯度均在 90% 以上; 标记率为 50% 时, 比放射性为 3.7–5.55 GBq/mg , 若增加 $^{99}\text{Tc}^m$ 的用量, 比放射性最高可达 130 $\text{GBq}/\mu\text{mol}$ 。 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的 BPTI、EGF、hNEI 和 PLAI 在 37°C 血清中温育 5min 到 24 h 分别抽取血样进行体积排阻 HPLC 分析, 其回收率为 80%–100%, 未见明显的血清蛋白结合, 在各个时间点的放射性图谱与贮存在生理盐水中的标记肽基本相同, 说明标记物在血清中稳定。

hNEI-2 是一种小分子肽, 可用于感染与炎症部位的定位。Rusckowski^[22]等通过 NHS- MAG_3 将其标记 $^{99}\text{Tc}^m$ 。体内研究发现, 放射性标记的 hNEI-2 血浆清除快, 大部分放射性在 30 min 内从血浆清除。血浆清除分快慢两个相, $t_{1/2\alpha}$ 为 7.3 min, $t_{1/2\beta}$ 为 4 h; 静脉注射后 4 h 内, 血浆中未发现标记的 hNEI-2 的降解产物和经转螯合作用而标记的半胱氨酸; HPLC 分析尿样发现, 在注射早期, 尿中放射性以 $^{99}\text{Tc}^m$ -hNEI-2 的单一形式存在, 而在注射 6.5 h 后, 发现部分放射性为 $^{99}\text{Tc}^m$ -半胱氨酸, 可能为体内转螯合作用所致, 但大部分的放射性仍表

现为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{hNEI} - 2$ 。显像研究表明,炎症部位可特异地浓聚放射性 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{hNEI} - 2$ 。恒河猴感染模型静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{hNEI} - 2$ 后 45 min 显像,而且随着时间的延长,感染病灶显影越来越明显,2 h 影像最为清晰,24 h 感染病灶依然可见;除炎症部位显影外,还可见肾、肝、胆囊、心脏、肌肉有放射性分布。

Van Gog 等^[23]合成了四个 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{MAG}_3 - \text{生物素}$ 结合物,标记物的放化纯度高,在磷酸盐缓冲溶液中稳定。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}/^{99}\text{Tc} - \text{MAG}_3$ 标记的生物素化嘌呤和生物素化的二氨基丁二酸在小鼠和人血浆中稳定,而标记的生物胞素和生物素的肺结核特效药很快降解。所有标记物在裸鼠中 30 min 的生物分布类似,血液清除和肠代谢很快。

Decristoforo 等^[24]利用 $\text{S} - \text{Bz} - \text{MAG}_3$ 作双功能螯合剂,用比活度高的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记了生长抑素的类似物 $\text{RC} - 160$ 。标记物在人血浆中具有很强的稳定性; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的肽结合物对生长抑素受体具有较高的亲和力。生物分布表明肝胆清除高。在肿瘤异种皮移植中,肽的结合物显示出受体的间接吸收, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{RC}160$ 在肿瘤中的吸收较低 (0.2% - 3.5%ID/g)。

Decristoforo^[25]等又将生长抑素 $\text{RC} - 160$ 和 $[\text{Tyr}^3] - \text{奥曲肽}$ 分别与联胍尼克酰胺 (HYNIC)、 N_3S 化合物、 $\text{S} - \text{Bz} - \text{MAG}_3$ 结合后,用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记。标记物具有很高的体外稳定性和较高的亲和力。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的标记物在水溶液中稳定 24 h。1000 倍摩尔过量的半胱氨酸竞争实验显示, N_3S 和 HYNIC 结合物没有转螯合作用;而 MAG_3 结合物在 24 h 有 20% 的转螯合作用。所有的化合物在人血浆中稳定 4 h。所有标记物与生长抑素受体的亲和力都很高。

3.2 经 MAG_3 形成的 $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$ 标记物的生物学特性

Visser 等^[26]利用固相合成方法合成了 $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_3$, 然后用四氟酚进行酯化,再与单抗结合,得到 $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_3 - \text{Mab}$ 结合物。其体外稳定性的实验结果表明, $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_3 - \text{Mab}$ 在低放射性浓度 ($4.44\text{MBq} \cdot \text{mL}^{-1}$) 时,室温 2、24、120 h 时 ^{186}Re 的结合率分别只有 65.3% 和 10.7%,这是由于低价态的 Re 易被氧化为高价态的缘故。加入龙胆酸或抗坏血酸作为抗氧化剂,可以有效地抑制其被氧化。用 TCA 沉淀法检测注射该标记物 24 h 后的动物血清,约有 <5% 的游离 ^{186}Re 存在,表明此标记物体内稳定性良好。

Breitz^[27]等完成了 ^{186}Re 标记的 $\text{NR} - \text{LU} - 10\text{IgG}$

和 $\text{NR} - \text{CO} - 02\text{F}(\text{ab}')_2$ 的 I 期临床实验。分别有 31 位和 15 位患者在接受了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{Fab}'$ 显像之后,又接受了 $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_2 - \text{GABA} - \text{F}(\text{ab}')_2$ 和 $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_2 - \text{GABA} - \text{IgG}$ 的治疗,临床结果表明在 24 h 后, $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_2 - \text{GABA} - \text{Mab}$ 对肿瘤显像效果最佳;标记物主要通过肾代谢,代谢物中 $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_2 - \text{GABA} - \text{Mab} - \text{赖氨酸加合物}$ 占 90% 以上;肿瘤平均吸收剂量为 $(6.3 \pm 4.8) \text{cGy}/\text{MBq}$ (IgG),而正常组织除肾的平均吸收剂量为 $5.7 \text{cGy} / \text{MBq}$,其余肝、甲状腺、骨髓的平均吸收剂量分别为 2.9、2.5、0.6 cGy/MBq ; $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_2 - \text{GABA} - \text{IgG}$ [或 $\text{F}(\text{ab}')_2$] 在体内稳定性良好,体内几乎没有形成 ReO_4^- 。

为了制备体内、体外稳定性高且可在临床放射免疫治疗 (RIT) 中使用的 $^{186}\text{Re} - \text{Mab}$ 结合物, Van Got 等^[28]制备了 $\text{Re}:\text{Mab}$ 摩尔比高的 $^{186}\text{Re} - \text{Mab}$ 结合物,并且可以和作为临床放射免疫显像的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{Mab}$ 结合物一起作为相匹配的结合物。结果表明, $^{186}\text{Re} - \text{Mab}$ 结合物中最多含有 20 个 $\text{Re} - \text{MAG}_3$, $^{186}\text{Re} - \text{MAG}_3:\text{Mab}$ 摩尔比高于 12 的结合物的免疫活性轻微受到损伤,摩尔比为 20 的结合物的免疫活性最大降低 15%。生物分布实验说明 $\text{Re} - \text{MAG}_3:\text{Mab}$ 摩尔比高于 8 的结合物在血液中快速清除。同时,肝脏和肠的吸收增加。当 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}/^{99}\text{Tc} - \text{Mab}$ 结合物含有多于 8 个 $\text{Tc} - \text{MAG}_3$ 时,其在血液中的清除速率也同样很快。而同时用 ^{186}Re 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 双重标记的 MAbs 的实验结果说明 $\text{Re} - \text{MAG}_3$ 络合物的体内稳定性与 $\text{Tc} - \text{MAG}_3$ 的类似。对于相同的 $\text{metal} - \text{MAG}_3:\text{Mab}$ 摩尔比率, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}/^{99}\text{Tc} - \text{Mab}$ 结合物和 $^{188}\text{Re} - \text{Mab}$ 结合物具有类似的药代动力学行为。

Guhlke 等^[29]通过 $\text{S} - \text{Bz} - \text{MAG}_3$, 用 ^{188}Re 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记 $\text{N}^{\text{t}}\text{-特-丁氧羰基-1,6-二胺己烷}(\text{DH} - \text{Boc})$, 得到确定的放射性标记化合物 (合成的稳定铈化合物的红外和质谱数据证实)。利用先标记方法合成了 $^{188}\text{Re} -$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{MAG}_3 - \text{RC} - 160$ 生长抑素类似物 $\text{RC} - 160$ 。 $^{188}\text{Re} -$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}} - \text{MAG}_3 - \text{RC} - 160$ 在正常和荷瘤鼠中的生物分布,类似于 $^{131}\text{I} - \text{RC} - 160$ 的生物分布。所有放射性标记的 $\text{RC} - 160$ 类似物很快地从血液中清除,通过肝胆系统排泄,在正常器官吸收很少。肿瘤 (PC-3, 人前列腺癌) 对 $^{188}\text{Re} - \text{MAG}_3 - \text{RC} - 160$ 的吸收非常低,注射 24 h 后仅吸收 0.28%ID/g,类似于 $^{131}\text{I} - \text{RC} - 160$ 得到的数据。而瘤内注射导致 24 h 肿瘤吸收为 9.3%ID/g。

贾芳等^[30]采用先标记后耦联的方法,以 NHS-MAG₃ 为双功能螯合剂,研究了 ¹⁸⁸Re 标记单克隆抗体的各种实验条件,得到了最佳标记方法和耦联方法。标记抗体 ¹⁸⁸Re-NHS-MAG₃-IgG 体外稳定性良好。完成了 ¹⁸⁸Re-NHS-MAG₃-CL3 在小鼠体内的生物分布实验,结果表明该配合物在体内稳定性良好。

4 结语

常用的双功能螯合剂还有联胍尼克酰胺(HYNIC)和四氮大环化合物([4-(1,4,8,11-四氮杂-环十四烷基)-甲基]苯甲酸)(CPTA)。HYNIC 已经用于 ⁹⁹Tc^m 标记单抗^[31,32]、多肽^[33]、反义寡核苷酸^[34,35]等生物分子。标记时要加入协同配体如:三羟甲基三甘氨酸。但是,最近的研究表明,利用 HYNIC 进行 ⁹⁹Tc^m 标记多肽时,标记物与血浆蛋白结合形成高分子聚合产物^[32,34]。虽然在标记大分子物质如蛋白质时,这种非特异性结合的干扰不明显,但标记生物分子时,这种干扰不能忽视。通过 CPTA 用 ⁹⁹Tc^m 标记多肽,其标记率较低^[36]。因此采用这种方法较少。而利用 MAG₃ 克服了 HYNIC 在 ⁹⁹Tc^m 标记时标记物与血浆蛋白结合形成高分子聚合产物这一缺点。研究表明,将单链磷酸二酯 DNA 经 HYNIC 和 MAG₃ 耦联之后,用 ⁹⁹Tc^m 标记,该标记物在 37℃ 人血清中温育 1 h, HPLC 检测发现, HYNIC 做螯合剂时,标记物与血清蛋白结合,放射性主要出现在高分子区域,而用 MAG₃ 螯合时,未发现标记物与血清蛋白结合,放射性主峰仍为 ⁹⁹Tc^m-DNA^[6]。因此 MAG₃ 可用于小分子物质如 DNA 寡核苷酸和肽类的标记。

用放射性核素间接标记抗体、多肽等生物分子作为定位诊断和治疗肿瘤的途径已有很多年了。⁹⁹Tc^m 的标记方法已经取得了很重要的发展,而 ^{186/188}Re 这方面的工作进展较慢。可以相信,随着不同领域的科学家(包括有机化学,无机化学,生物化学,生物学,计算化学和核医学)对肿瘤认识的深入和标记技术的不断改进,^{186/188}Re 也将真正进入肿瘤治疗的行列。

参考文献

- Fritzberg A R, Kasina S, Eshima D, *et al.* J Nucl Med, 1986, 27(1):111 - 116
- Lee H B, Blafox M D. J Nucl Med, 1989, 30(5):666 - 671
- Russell C D, Thorstad B, Yester M V, *et al.* J Nucl Med, 1988, 29(7):1189 - 1193
- Brandau W, Bubeck B, Eisenhut M, *et al.* Appl Radiat Isot, 1988, 39(2):121 - 129
- Schneider R F, Subramanian G, Feld T A, *et al.* J Nucl Med, 1984, 25(2):223 - 229
- Winnard P Jr, Chang F, Rusckowski M, *et al.* Nucl Med Biol, 1997, 24(5):425 - 432
- Verbruggen A M. J Nucl Med, 1990, 17(2):346 - 364
- Verbeke K A, Vanbilloen H P, De Roo M J, *et al.* Eur J Nucl Med, 1993, 20(3):473 - 482
- Liu Shuang, Edwards D S, Barrett J A. Biocojugate Chem, 1997, 8(5):621 - 636
- Thomas R S, Vijayalakshmi V S, Stefan B, *et al.* Appl Radiat Isot, 1997, 48(7):899 - 906
- Thakur M L, Kolan H, Li J, *et al.* Nucl Med Biol, 1997, 24(1):105 - 113
- Serafini A N. J Nucl Med, 1993, 34(3):533 - 536
- Najafi A, Alauddin M M, Sosa A, *et al.* Nucl Med Biol, 1992, 19(3):205 - 212
- Beaumier P L, Venkatesan P, Vanderheyden J L, *et al.* Cancer Research, 1991, 51(4):676 - 681
- Bisunadan M M, Blower P J, Clarke S E M, *et al.* Appl Radiat Isot, 1991, 42(2):167 - 171
- Gano L, Patricio L, Marques E, *et al.* Nucl Med Biol, 1998, 25(4):395 - 403
- Lei K, Rusckowski M, Chang F, *et al.* Nucl Med Biol, 1996, 23(7):917 - 922
- Hjelstuen O K, Tøfnnesen H H, Bremer P O, *et al.* Nucl Med Biol, 1998, 25(7):651 - 657
- 张春, 谭天秩, 李云春, 等. 同位素, 2001, 14(1):16 - 20
- ZHANG Chun, TAN Tianzhi, LI Yunchun, *et al.* Isotopes, 2001, 14(1):16 - 20
- Mardirossian G, Lei K, Rusckowski F, *et al.* J Nucl Med, 1997, 38(8):907 - 913
- Hnatowich D J, Qu T, Chang F, *et al.* J Nucl Med, 1998, 39(1):56 - 64
- Rusckowski M, Qu T, Pullman J, *et al.* J Nucl Med, 2000, 41(3):363 - 374
- Van Gog F B, Visser G W M, Gowrising R W A, *et al.* Nucl Med Biol, 1998, 25(7):611 - 619
- Decristoforo C, Mather S J. Eur J Nucl Med, 1999, 26(7):869 - 876
- Decristoforo C, Mather S J. Bioconjugate Chem, 1999, 10(3):431 - 438

- 26 Visser G W M, Gerretsen M, Herscheid J D M, *et al.* J Nucl Med, 1993, **34**(11):1953 – 1963
- 27 Breitz H B, Weiden P L, Vanderheyden J L, *et al.* J Nucl Med, 1992, **33**(6):1099 – 1112
- 28 Van Gog F B, Visser G W M, Klok R, *et al.* J Nucl Med, 1996, **37**(2):352 – 362
- 29 Guhlke S, Schaffland A, Zamora P O, *et al.* Nucl Med Biol, 1998, **25**(7):621 – 631
- 30 贾芳, 孟昭兴, 胡久华, 等. 核技术, 2001, **24**(8):716 – 720
JIA Fang, MENG Zhaoxing, HU Jiuhua, *et al.* Nucl Tech, 2001, **24**(8):716 – 720
- 31 Abrams M J, Juweid M, Tenkate C I, *et al.* J Nucl Med, 1990, **31**(11): 2022 – 2028
- 32 Callahan R J, Barrow S A, Abrams M J, *et al.* J Nucl Med, 1996, **37**(4): 843 – 846
- 33 Kolan H R, Pallela V, Thakur M L. J Labeled Cpd Radiopharm, 1997, **40**(6): 455 – 457
- 34 Hnatowich D J, Mardirossian G, Fogarasi M, *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1996, **276**(3):326 – 334
- 35 张裕民, Mather S J, Britton K E. 中华核医学, 1998, **18**(3):175 – 177
ZHANG Yumin, Mather S J, Britton K E. Chinese J Nucl Med, 1998, **18**(3):175 – 177
- 36 Thakur M L, Kolan H, Li J, *et al.* Nucl Med Biol, 1997, **24**(1):105 – 113

Recent progress in application of MAG_3 labeling radio – metals

ZHANG Xiuli WANG Yongxian YIN Duanzhi LI Junling CAO Jinquan

(Shanghai Institute of Applied Physics, the Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800)

Abstract The biological behaviors of the labeling conjugates with MAG_3 were summarized. The $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ labeling conjugates by using MAG_3 show high labeling efficiencies and high specific activities and hold desirable stability in vitro and in vivo. The binding of the labeling conjugates with plasma protein is low; the $^{186/188}\text{Re}$ labeling compounds, using MAG_3 as BFCA, also hold desirable stability in vitro and in vivo. So many potentially useful biomolecules labeled by $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$, $^{186/188}\text{Re}$ for diagnosis and therapy may be produced via MAG_3 .

Key words MAG_3 , Biomolecules, $^{186/188}\text{Re}$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$

CLC O615.4