

· 放射性药物 ·

国产铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦注射液临床验证研究

陈绍亮 罗世能 虞燕华 陈志明 许开平 陈雪芬 石洪成 刘文官

【摘要】 目的 研究铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦注射液一步法新药盒用于心肌灌注显像的效果及安全性。方法 采用随机、双盲、平行、对照设计。以习用的心肌灌注显像剂 $^{99}\text{Tc}^m$ -甲氧基异丁基异腈 (MIBI) 为铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦的对照药物。确定入选者符合标准并签署知情同意后,进行双嘧达莫 (潘生丁) 负荷和静息心肌显像。观察心肌显像前后的生命体征和有无不良反应。由 2 位核医学科医师双盲判读心肌显像图并对图像质量作出评价。结果 100 例病例入选铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦心肌显像 (试验) 组, 108 例入选 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 对照组。所有病例均未观察到使用心肌显像药物引起的不良反应。试验组 100 例均获得合格的心肌影像并足以提供诊断依据, 心肌影像质量良好。与对照组相比, 心肌影像质量没有明显差异。结论 铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦注射液标记简便, 制剂稳定, 心肌影像图像质量优良, 且使用安全。

【关键词】 放射性核素心室显像术; 铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦; MIBI; 临床试验

Phase IV clinical trial of $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin injection: safety and efficiency for myocardial perfusion imaging CHEN Shao-liang*, LUO Shi-neng, YU Yan-hua, et al. *Institute of Nuclear Medicine, Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective A new myocardial perfusion imaging kit, $^{99}\text{Tc}^m$ -bis [bis (2-ethoxyethyl) phosphinol] ethane (tetrofosmin) was produced by Jiangsu Institute of Nuclear Medicine. The purpose of this study was to evaluate the safety and efficiency of this drug. **Methods** It was a random, double-blind, parallelism, and control experiment. After registration consent forms finished by the patients, stress (dipyridamole) and rest myocardial perfusion imaging were performed. The physical signs, including blood pressure, heart rate, rhythm of the heart, and breath before and after intravenous injection were monitored within 4 h. If any patient experienced to have any discomfort or any unfavourable sign, he (or she) would be sent to emergency room for further evaluation and (or) treatment. **Results** Totally 208 patients with coronary artery disease entered. Of the 208 volunteers, 100 belonged to study group (with the $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin that was produced by Jiangsu Institute of Nuclear Medicine) and 108 belonged to control group [with the $^{99}\text{Tc}^m$ -methoxyisobutylisonitride (MIBI) that was not produced by Jiangsu Institute of Nuclear Medicine]. No adverse event was noted among these 208 patients. Moreover, no statistical difference between diagnostic accuracy was noted in these two groups, or in imaging quality. **Conclusion** The phase IV clinical trial demonstrated that this new myocardial perfusion imaging kit was safe and had a comparable quality as compared with other commercial products.

【Key words】 Radionuclide ventriculography; $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin; MIBI; Clinical trials

江苏省原子医学研究所研制和开发的心肌灌注显像剂铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦注射液, 即 1, 2, -bis [bis (2-ethoxyethyl) phosphinol] ethane (双乙氧乙膦烷) 注射液, 由国家食品药品监督管理局批准, 按 IV 类新药进行临床研究。经复旦大学附属中山医院国家药品临床研究基地伦理委员会批准, 笔者于 2000 年 4 月至 2001 年 5 月进行并完成了临床试验, 以研究该药用于心肌灌注显像的效果及安全性, 现报道如下。

资料与方法

按照 IV 类新药的临床验证要求拟订临床试验方案, 采用

基金项目: 江苏省科技厅科研院所社会公益研究和服务专项资助 (BM2006711); 国家教委博士点基金 (200032)

作者单位: 200032 上海, 复旦大学核医学研究所、复旦大学附属中山医院核医学科 (陈绍亮、许开平、陈雪芬、石洪成、刘文官); 江苏省原子医学研究所 (罗世能、虞燕华、陈志明)

随机、双盲、平行、对照设计。对照药物为以往习用的心肌灌注显像剂 $^{99}\text{Tc}^m$ -甲氧基异丁基异腈 (MIBI)。

1. 试验用药和对照药。(1) 受试药铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦注射液: 由江苏省原子医学研究所研制注射用亚锡替曲膦冻干药盒, 每批均有合格质检报告。将新鲜淋洗得到的 $\text{Na}^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4$ 注射液 370 ~ 1110 MBq 加入注射用亚锡替曲膦冻干药盒内, 轻微振荡使其完全溶解, 在室温放置 15 min, 并按规定进行质量控制, 铟 [$^{99}\text{Tc}^m$] 替曲膦注射液放射纯 $\geq 90\%$, 液体澄清透明方可使用。

(2) 对照药 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI: 注射用 MIBI 药盒由江苏省原子医学研究所提供, 按规定方法标记, 标记产物 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI 放射纯 $\geq 95\%$ 。

2. 受试者的选择。入选标准为: 清醒合作, 年龄大于 18 岁, 知情同意并自愿参加试验。凡临床上表现为心、肝、肾功能严重损害者, 嗜铬细胞瘤患者和孕妇及哺乳期妇女均不作

为入选对象。同时,根据赫尔辛基宣言受试者有权随时退出临床试验。

3. 随机化药品分配和双盲操作。确定受试者符合入选标准并获知情同意后,对其编号,根据 SAS 随机化序列确定验证药品分配。技术操作由技术人员独立进行。图像由 2 位核医学科医师判读,阅片者不知受试者用何种药物及显像时间。根据临床诊断对心脏显像图质量进行评价。

4. 检查方法。每位受试者先后进行双嘧达莫(潘生丁)负荷和静息心肌显像。静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦注射液或 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 740 ~ 1110 MBq 后 30 min 及 1.5 h 分别进行 SPECT 心肌显像。负荷试验过程中进行心电监护并准备好急救措施。

5. 入选病例资料。本次临床试验揭盲后,得知试验组 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦心肌显像病例共 100 例,对照组 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 心肌显像病例共 108 例。试验组 100 例中,男 69 例,女 31 例,年龄 (59.77 ± 14.26) 岁。对照组 108 例中,男 73 例,女 35 例,年龄 (62.19 ± 12.02) 岁。

6. 观察指标。(1) 药物质量控制指标。① 放化纯:在 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦制备过程中,制剂中可能存在其他放化杂质,如未还原的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 或发生水解的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 。以甲醇为展开剂,经纸色谱层析, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦的 Rf 值为 0.6 ~ 1.0, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 的 Rf 值为 0.2 ~ 0.4, 发生水解的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ Rf 值为 0(在原点),这可有效控制 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦的放化纯(即 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦的放射性计数率/放射性计数率总和 $\times 100\%$)。② 稳定性试验:每批药盒各取 3 瓶,在标记后 5, 10, 15, 30 min 和 1, 2, 4, 6, 24 h 分别测量其放化纯,观察标记后 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦注射液的稳定性。③ 酸碱度:用精密 pH 试纸测定 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦注射液酸碱度。④ 内毒素试验:按中国药典的方法进行鲎试验测定内毒素^{[1]86}。⑤ 无菌检测:按中国药典的方法进行^{[1]89}。

(2) 生命体征及不良反应观察。① 记录用药前后血压、心率、心律、呼吸;② 描记心电图;③ 记录有无不良反应。

(3) 心肌显像质量评估。按 5 级评分标准:① 心肌影像清晰,对比度高,无肝、肺、血液本底干扰为优;② 心肌影像尚清晰,对比度良好,但肝部可见放射性,无明显血液本底为良;③ 心肌显影,对比度尚好,肝放射性较强,影响心肌下壁显影,血液本底低为中;④ 心肌显影不清晰,对比度差,肝、肺、血液本底较明显为差;⑤ 心肌未见明显显影,心肌和心腔无法区分,肺、肝放射性较明显,血液本底高为劣。将优、良、中评为符合心肌显像要求(优和良为心肌显像图质量好),差和劣评为显像图质量不符合要求。

7. 统计学处理。2 组间计数资料比较应用 χ^2 检验,计量资料比较应用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦注射液质量。试验用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦冻干药盒共 3 批,批号分别为 20000607, 20000917, 20010329。放化纯均为 90% ~ 98%。标记后 15 min 左右标记率达高峰,24 h 内放化纯未见明显下降,均 $\geq 90\%$ 。用精密 pH 试纸测定 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦注射液 pH 值为 6.0 ~ 7.0。鲎试验测定结果表明送检的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦注射液符合标准。经细菌培养未见致病菌生长,符合静脉注射要求。

2. 入选病例资料。试验组和对照组的性别、年龄、血压、患病情况等差异都没有统计学意义(检验值为 $-1.5351 \sim 2.9426$, P 均 > 0.05),心率都在正常范围(60 ~ 100 次/min)。受试病例所患疾病的组成包括心肌梗死、冠心病、原发性高血压、其他心脏病和胸闷待查等,2 组病例疾病组成基本一致。试验组和对照组的基线具有可比性。

3. 生命体征及不良反应。试验组和对照组所有病例均未观察到使用心肌显像药物所引起的不良反应。用药后 2 h 和用药前相比,心率、心律、血压均无明显变化($t = -1.324, -1.535, 1.049; P > 0.05$)。

4. 显像图质量及其比较。静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦后 30 min 时采集的心肌图像示,左心室各壁显示清晰,质量好(图 1a),能有效显示受损冠状动脉。特别是有利于采用一日法判断心肌缺血(图 1b)或心肌梗死(图 1c)。试验组 100 例患者注药后 30 min 均获得合格的心肌显像图并足以提供诊断依据,按 5 级评分标准:优 46 例(46.0%),良 37 例(37.0%),中 17 例(17.0%)。对照组 108 例患者注药后 1.5 h 也都获得了合格的心肌显像图,其中优 42 例(38.9%),良 58 例(53.7%),中 8 例(7.4%)。用目测法比较静脉注射后 30 min $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦和 1.5 h $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI(标准程序)心肌显像图质量,未发现明显差异。但在原始图像上 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦显像所示的肝放射性明显较 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像所示少,心肌与肝放射性摄取差异 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦明显大于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI。

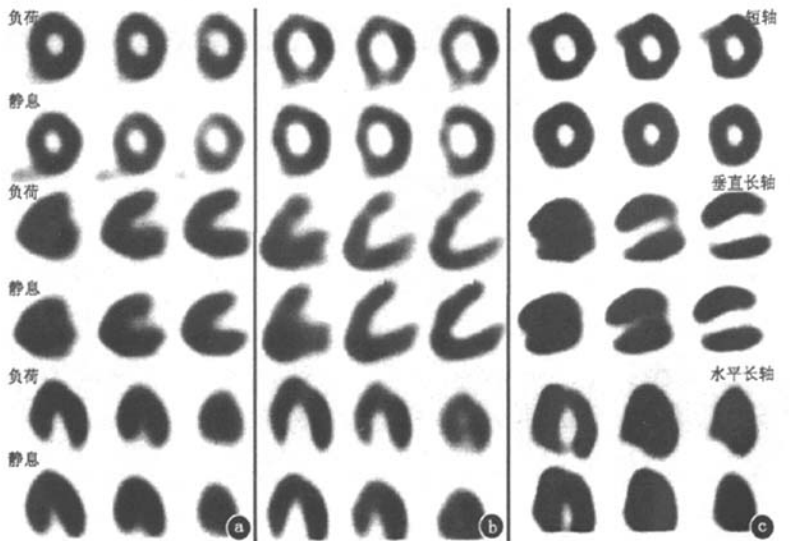


图 1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 替曲膦一日法心肌显像图。a. 正常心肌;b. 前壁局灶性缺血;c. 心尖固定性缺损

肝放射性干扰心肌下壁影像的状况,在锝^{99m}Tc]替曲膦组也得到明显改善。

讨 论

锝^{99m}Tc]替曲膦的同类药品^{99m}Tc]-tetrofosmin (P53, 商品名 Myoview) 由英国 Amersham 公司首先商品化并已列入美国药典。其心肌摄取、滞留和血液动力学与^{99m}Tc]-MIBI 相似,而从肝和肺清除比^{99m}Tc]-MIBI 更快^[2,4]。且^{99m}Tc]-tetrofosmin 的标记不需加热。减少了其他同类药物标记时需要沸水加温的程序,为诊断急性心肌梗死提供了可能^[5-7]。江苏省原子医学研究所研发的心肌灌注显像剂锝^{99m}Tc]替曲膦与^{99m}Tc]-tetrofosmin 的化学结构相同,系同类药品(不需加热标记)。本研究表明国产锝^{99m}Tc]替曲膦注射液冻干药盒使用安全,标记简便、制剂稳定,可获得质量优良的心肌显像图,值得在临床推广使用。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二

部). 北京:化学工业出版社, 2000: 附录 XI E.

- [2] Sridhara BS, Braat S, Rigo P, et al. Comparison of myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc]-tetrofosmin versus ²⁰¹Tl in coronary artery disease. Am J Cardiol, 1993, 72: 1015-1019.
- [3] 陈方, 王世真. 心肌灌注显像剂^{99m}Tc]-tetrofosmin 的制备和实验研究. 中华核医学杂志, 1997, 17: 13-15.
- [4] 陈方, 周前, 李方, 等. 心肌灌注显像剂^{99m}Tc]-tetrofosmin 的临床前研究. 中华核医学杂志, 1997, 17: 16-19.
- [5] 陈绍亮, 魏盟, 黄钢, 等. 运动静息一日法^{99m}Tc]-Myoview 心肌灌注显像. 中华核医学杂志, 1997, 17: 37.
- [6] Schinkel AFL, Elhendy A, van Domburg RT, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress ^{99m}Tc]-tetrofosmin myocardial perfusion SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. J Nucl Med, 2002, 43: 767-772.
- [7] Soman P, Taillefer R, DePuey EG, et al. Enhanced detection of reversible perfusion defects by ^{99m}Tc]-sestamibi compared to ^{99m}Tc]-tetrofosmin during vasodilator stress SPECT imaging in mild-to-moderate coronary artery disease. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 458-462.

(收稿日期:2007-09-19)

· 消息 ·

中华核医学杂志将举办核医学英文学术论文撰写学习班

为促进国内核医学工作者英语论文和英文摘要写作水平,充分反映中国核医学的学术水平,加速与国际学术界接轨,争取让中华核医学杂志早日被国际知名数据库收录,培养中华核医学杂志英文摘要审稿人,中华核医学杂志定于 2008 年 9 月 24 日至 9 月 26 日和 9 月 29 日至 10 月 1 日分别在昆明和北京举办“核医学英文学术论文撰写学习班”。届时将邀请美国核医学杂志总编辑、中华核医学杂志顾问 Heinrich R. Schelbert 教授携助手主讲。学习班每位学员提前完成 1~2 篇英文摘要习作,于 8 月 20 日前寄至中华核医学杂志编辑部。地址:江苏省无锡市大娄巷 23 号,中华核医学杂志编辑部收,邮编:214002。为保证学习效果,每期学习班接受学员 30 人,有意参加者请从速与编辑部电话联系,联系人:李楠,联系电话:0510-82721344, 0510-82731904。

本刊编辑部

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文作者单位名称的书写要求

目前,仍有一些作者在投稿时,对所在单位的中、英文名称的书写不够规范,不少单位在开具推荐信(即介绍信)时,使用的公章与文稿中所书写的不一致。单位名称书写不规范,将影响读者与作者之间的联系,及文稿发表后文献计量学的统计等工作。为此,本刊就作者单位名称的书写要求如下:(1)作者在投稿时,首先应列出单位名称的全称,如已归属于综合大学的单位,应先列出大学名称,之后列出医学院名称或医院名称、科室名称。(2)单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写。(3)作者在向本刊投稿时,单位科研部门开具文稿推荐信上的公章内容,须与文稿中所书写的单位名称一致。这一点,特别请目前已完成院校合并、调整的单位注意。(4)由不同单位共同撰写的一篇文章,各个单位的名称均须分别列出,由论文的资料提供单位(一般为第一作者所在单位)开具文稿推荐信。(5)如文稿作者为集体作者,英文摘要的作者项中,应列出本文稿第一整理者(即第一执笔者)的姓名及工作单位。(6)如文稿第一作者在投稿后工作单位有变动,英文摘要的作者项中,应同时列出第一作者的原单位及现在单位。

本刊编辑部