

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -伊班膦酸的小鼠体内生物分布与兔骨显像研究

朱艳 张伟 张莉 陈跃

西南医科大学附属医院核医学科, 泸州 646000

通信作者: 陈跃, Email: chen Yue5523@126.com

【摘要】 目的 制备 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -伊班膦酸(IBM)并初步评估其生物学性能,探讨其用于骨显像的可能性。方法 采用亚锡还原法制备 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM,观察其体外稳定性及在小鼠体内的生物分布,与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐(MDP)比较进行家兔骨显像。采用两样本 *t* 检验分析数据。结果 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM 的放化纯为(98.24±0.24)%,在室温下放置 6 h 其放化纯仍大于 95%。小鼠体内分布表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM 从血液和软组织清除迅速,主要经泌尿系统排泄,能被小鼠骨组织特异性摄取且摄取速度快,在注射后 30 min 即达到峰值[(9.85±0.51)每克组织百分注射剂量率(%ID/g)],并能在骨组织中滞留较长时间;肝、脾摄取低,具有较高的骨/软组织比值。兔骨显像结果示,注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM 后 1 h,本底基本清除,脊柱、肋骨和四肢骨显像均很清晰。与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM 骨摄取迅速且摄取量较高,软组织清除快,肝、脾摄取低;注射后各时间点(10、20、30、40、50 min) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM 的骨与各软组织的比值均高于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP(*t* 值:2.867~5.426,均 $P<0.05$)。注射后 1~2 h $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM 的兔骨显像效果优于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP。结论 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM 具有良好的生物学性能,其显像效果与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 相当,并可缩短注射后等待显像的时间,有望成为一种新的骨显像剂。

【关键词】 二膦酸盐类;同位素标记;锝;放射性核素显像;骨骼;小鼠;兔

基金项目:国家自然科学基金(81671721)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.008

Mouse biodistribution and rabbit bone imaging of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Ibandronate

Zhu Yan, Zhang Wei, Zhang Li, Chen Yue

Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Chen Yue, Email: chen Yue5523@126.com

【Abstract】 Objective To prepare $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Ibandronate (IBM) and explore the feasibility of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM as a radiopharmaceutical for bone imaging. **Methods** $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM was synthesized by the stannous reduction method. The biodistribution in mice was observed and the bone imaging was performed in rabbits. Two-sample *t* test were used to analyze the data. **Results** The $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM was highly stable *in vitro*, with a radiochemical purity of (98.24±0.24)%. The radiochemical purity was still >95% after 6 h at room temperature. *In vivo* distribution experiments showed that $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM could be specifically and rapidly incepted by bones of mice, and the peak value ((9.85±0.51) percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g)) was observed at 30 min post-injection. The radioactivity was retained in bone for a long time. The uptake by the liver and spleen was low, and the radioactivity was eliminated rapidly from the blood and soft tissues, demonstrating a high bone/soft tissue ratio of radioactivity. Rabbit bone imaging showed that the background was nearly eliminated and the images of the spinal column, costal bones, and extremity bones were very distinct at 1 h post-injection. Compared to $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methylene diphosphonate (MDP), $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM was characterized by rapid and high uptake by bones, rapid elimination from soft tissues, and low uptake by the liver and spleen. The bone/soft tissue ratios of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM at each time point (10, 20, 30, 40, 50 min) were significantly higher than those of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP (*t* values: 2.867–5.426, all $P<0.05$). The imaging performance of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM was superior to $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP at 1–2 h post-injection. **Conclusions** $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBM has good biological properties. Its imaging performance is comparable to that of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP and has shorten imaging waiting time. It might be a promising new bone imaging agent.

【Key words】 Diphosphonates; Isotope labeling; Technetium; Skeleton; Mice; Rabbits

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81671721)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.008

放射性核素骨显像是一种安全、简便、无创、灵敏度高的常规检查方法,一次显像即可观察全身骨骼

情况,并且能够提供骨的代谢状态及血液供应等方面的信息;该检查的性价比较高,在骨的良恶性疾病的

诊断中(尤其在骨转移瘤的早期诊断、多部位筛查及疗效评价方面)发挥着举足轻重的作用^[1-4]。⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)是目前在临床上广泛使用的骨显像剂,但由于其骨骼摄取较慢,血液和软组织本底较高,注射后 2~6 h 才能获得较好的骨显像效果^[5]。为了缩短注射后的等待时间,有必要研发一种在骨骼摄取迅速、血液和软组织清除快的新型骨显像剂。

第 3 代双膦酸盐在治疗肿瘤骨转移方面有显著疗效,许多研究都试图从中寻找具有临床诊断价值的放射性药物,以期发现集放射性骨显像和骨痛治疗于一体的新型放射性药物^[6-9]。伊班膦酸(Ibandronate, IBN)具有高效、低毒、使用方便等优点,在临床广泛用于治疗恶性肿瘤骨转移、预防骨转移和乳腺癌骨转移后骨骼事件的发生、预防和治疗骨质疏松症^[10-11],是目前抗骨吸收能力最强的双膦酸盐。与唑来膦酸等同类药物相比,IBN 具有较高的肾脏安全性^[12-14]。IBN 对骨具有高度亲和力,进行⁹⁹Tc^m 标记后,有望成为一种理想的骨显像剂。本研究制备了⁹⁹Tc^m-IBN,并通过正常小鼠体内分布实验和家兔骨显像,分析了⁹⁹Tc^m-IBN 的生物学性能,探讨其成为新的骨显像剂的可能性。

材料与方法

1. 试剂、仪器和实验动物。IBN,纯度为 99.5%,苏州汉德森医药科技有限公司;Na⁹⁹Tc^mO₄ 淋洗液,由原子高科股份有限公司生产的⁹⁹Mo-⁹⁹Tc^m 发生器制备;氯化亚锡、磷酸、氢氧化钠均为分析纯,成都科龙化工试剂厂;盐酸,成都金山化工试剂厂;丙酮,分析纯,四川西陇化工有限公司;MDP 标记药盒,北京宏药物研制中心。AB204-S 分析天平,瑞士 Mettler Toledo 公司;CRC-15R 活度计,美国 Capintec 公司;Mini scan 型薄层色谱法(thin layer chromatography, TLC)扫描仪,美国 Bioscan 公司;SN-695B 型智能放免 γ 测量仪,上海物理研究所日环光电仪器有限公司;XW-80A 型漩涡混匀器,上海医科大学仪器厂;Millennium VG5 型双探头 SPECT 仪,美国 GE 公司。昆明小鼠,体质量(20±2) g,雌雄各半;成年雄性家兔,2.5~3.0 kg/只,均由西南医科大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(川)2013-17。

2. ⁹⁹Tc^m-IBN 的制备。采用氯化亚锡还原法对 IBN 进行⁹⁹Tc^m 标记^[15]。新鲜配制 1 mg/ml SnCl₂·2H₂O 溶液,在干净的西林瓶中加入 5 mg IBN、100 μ g SnCl₂·2H₂O,用磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered

solution, PBS)将反应液的 pH 值调节至 6.0,再加入新鲜 Na⁹⁹Tc^mO₄ 淋洗液 37 MBq,室温(25 ℃左右)反应 10 min 即得⁹⁹Tc^m-IBN。采用 TLC 测定标记物的放化纯。

3. ⁹⁹Tc^m-IBN 的体外稳定性。将制备好的⁹⁹Tc^m-IBN 置放于室温下,分别于 30 min、1、2、3、4、5、6 h 进行取样,测定其放化纯,每个时间点检测 3 批次。

4. ⁹⁹Tc^m-IBN 正常小鼠体内分布实验。取 30 只健康昆明小鼠,按随机数字表法进行分组,每组 5 只,共 6 组,分别经尾静脉注射 0.2 ml(约 0.74 MBq)新鲜制备的⁹⁹Tc^m-IBN 溶液,分别于注射后 5、10、30、60、120、240 min,经摘眼球法取血 0.1 ml 后颈椎脱臼处死小鼠,解剖取心、肝、脾、肺、肾、肌肉、股骨,称质量后用 γ 计数器测定放射性计数,计算放射性摄取值[每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)]及骨与各组织的放射性摄取比值。

5. ⁹⁹Tc^m-IBN 和⁹⁹Tc^m-MDP 家兔骨显像。取成年雄性家兔 6 只,编号 1~6,其中 1~3 号作为⁹⁹Tc^m-IBN 实验组,4~6 号作为⁹⁹Tc^m-MDP 对照组。每只家兔肌内注射 10 mg 地西洋和 50 mg 氯胺酮进行麻醉,麻醉 20 min 后将其固定,分别经耳缘静脉注射 0.5 ml 约 185 MBq 的⁹⁹Tc^m-IBN(化学量约 1.25 mg)和⁹⁹Tc^m-MDP 溶液。注射后立即开始采集 60 min 内的动态兔骨图像,5 min/帧,连续 12 帧;并采集注射后 1、2、3、4 h 兔骨全身图像。SPECT 采集矩阵 256×256。利用感兴趣区(region of interest, ROI)技术测定骨骼、肝脏、肌肉等主要组织器官在动态显像中的放射性计数,并计算骨与软组织的放射性摄取比值。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 19.0 软件分析数据。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两样本 *t* 检验进行两两比较,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. ⁹⁹Tc^m-IBN 的放化纯及体外稳定性测定。在生理盐水体系中,⁹⁹Tc^mO₂ 胶体、⁹⁹Tc^m-IBN 和⁹⁹Tc^mO₄⁻ 的比移值(即 Rf 值)分别为 0.0~0.1、0.8~1.0 和 0.9~1.0;在丙酮体系中,⁹⁹Tc^mO₂ 胶体和⁹⁹Tc^m-IBN 的 Rf 值均为 0.0~0.1,⁹⁹Tc^mO₄⁻ 的 Rf 值为 0.9~1.0。新鲜制备的⁹⁹Tc^m-IBN 放化纯为(98.24±0.24)%。室温放置 30 min、1、2、3、4、5、6 h 后,其放化纯分别为(98.16±0.32)%、(98.03±0.28)%、(97.79±0.39)%、(97.58±0.26)%、(97.11±0.28)%、(96.73±0.33)%、

(96.21±0.25)%。由此可见,⁹⁹Tc^m-IBN 具有良好的体外稳定性,其放化纯随时间延长虽略有下降,但室温下放置 6 h 内其放化纯始终保持在 95% 以上。

2. ⁹⁹Tc^m-IBN 在正常小鼠体内的生物分布(表 1)。⁹⁹Tc^m-IBN 能被小鼠骨组织迅速摄取,在注射后 5 min 即达(5.04±0.34) %ID/g,并在注射后 30 min 达最大摄取值(9.85±0.51) %ID/g,此后随时间的延长,其在骨骼的摄取值虽略有下降,但至 240 min 仍有较高的摄取[(7.26±0.39) %ID/g]。⁹⁹Tc^m-IBN 在血液中清除快,注射后 30 min 血液放射性为(0.37±0.11) %ID/g;其在心、肝、脾、肺以及肌肉等软组织器官的摄取均较低,并随血液的清除迅速降低。随着时间延长,骨摄取与血、心、肝、脾、肺以及肌肉的摄取比值迅速升高,至注射后 30 min,骨/血比值和骨/肌肉比值分别为 26.62 和 54.72。在注射后各时间点,肾脏的放射性分布在除骨以外的组织器官中是最高,提示⁹⁹Tc^m-IBN 主要经肾脏排泄。

3. 家兔 ⁹⁹Tc^m-IBN 和 ⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像(图 1,

2)。从图 1 可以看到,⁹⁹Tc^m-IBN 注射后 5 min,已经能初步看到兔的骨骼和关节,心、肝、肺等脏器也有较高放射性浓聚,本底水平较高,肾脏和膀胱可见有大量放射性浓聚,此时的肾脏影像在整个显像过程中为最浓;注射后 15 min,心、肝、肺等脏器和软组织本底减弱,骨骼与软组织对比度增加,兔的脊柱显影较清晰,肾脏的影像减淡,而膀胱内有更多的放射性浓聚;注射后 30 min,软组织本底进一步减弱,肝脏影像几乎完全消失,骨骼和关节有较高的放射性浓聚,骨骼显像比较清晰,肾脏放射性明显减淡;至注射后 60 min,本底已经很微弱,骨骼显像更为清晰,肾脏呈淡影,膀胱内见大量放射性浓聚。

表 2 列出了⁹⁹Tc^m-IBN 和⁹⁹Tc^m-MDP 兔骨动态显像 10、20、30、40、50 min 时的骨与部分软组织的摄取比值。从中可以看出,与⁹⁹Tc^m-MDP 相比,⁹⁹Tc^m-IBN 在肝脏的摄取更低,10 min 时⁹⁹Tc^m-IBN 肝脏显影明显低于⁹⁹Tc^m-MDP,此时⁹⁹Tc^m-IBN 较⁹⁹Tc^m-MDP 有更高的骨/肝比值,分别为1.33±0.14和0.89±

表 1 ⁹⁹Tc^m-伊班膦酸(IBN) 在小鼠体内注射后不同时间的生物分布(%ID/g; $\bar{x} \pm s$)

组织器官	注射后不同时间的放射性摄取值					
	5 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min
心	1.25±0.15	0.56±0.14	0.38±0.08	0.14±0.06	0.10±0.02	0.05±0.02
肝	0.82±0.18	0.54±0.12	0.23±0.05	0.16±0.03	0.12±0.04	0.10±0.03
脾	0.78±0.14	0.48±0.11	0.19±0.06	0.12±0.04	0.09±0.02	0.07±0.02
肺	1.07±0.12	0.85±0.22	0.41±0.11	0.23±0.08	0.16±0.03	0.11±0.04
肾	12.01±2.51	6.70±1.46	3.26±0.58	1.34±0.25	0.97±0.24	0.46±0.14
肌肉	0.83±0.17	0.43±0.11	0.18±0.04	0.12±0.04	0.09±0.04	0.07±0.02
骨	5.04±0.34	7.16±0.38	9.85±0.51	9.54±0.47	8.97±0.42	7.26±0.39
血	3.04±0.36	1.18±0.17	0.37±0.11	0.18±0.05	0.12±0.03	0.11±0.02

注:各时间点的鼠数均为 5 只; %ID/g 为每克组织百分注射剂量率

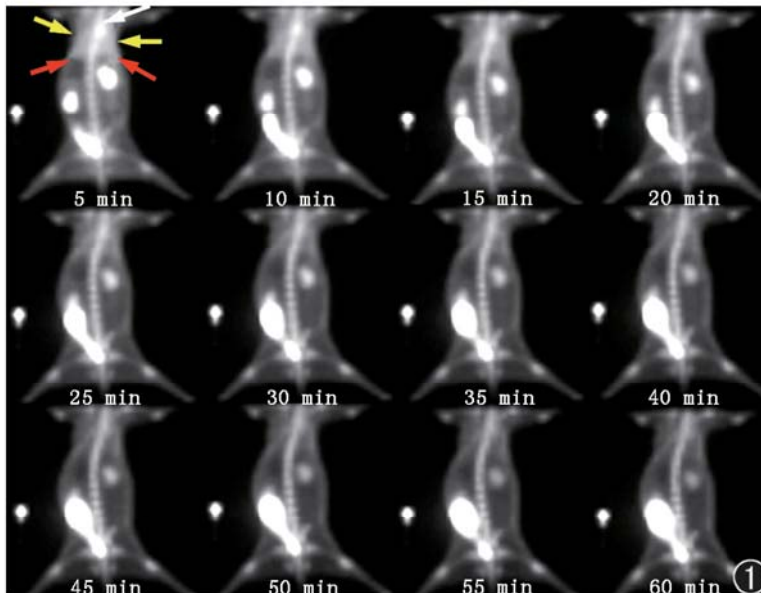


图 1 ⁹⁹Tc^m-伊班膦酸(IBN) 注射后 60 min 的兔骨动态显像图。白、红、黄箭头分别指示心、肝、肺

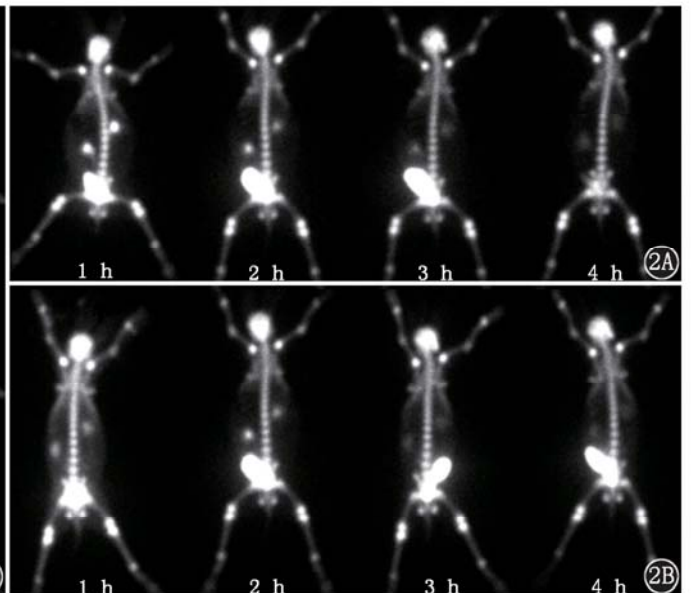


图 2 ⁹⁹Tc^m-IBN(2A) 和⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐(MDP)(2B) 注射后 1~4 h 的兔骨静态显像图

表 2 兔骨动态显像骨与部分软组织的摄取比值($\bar{x}\pm s$)

组织比	显像剂	注射后不同时间的放射性摄取比值				
		10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
骨/肝	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN	1.33±0.14	1.58±0.21	1.74±0.20	1.91±0.18	1.80±0.05
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP	0.89±0.15	1.08±0.17	1.28±0.13	1.45±0.21	1.55±0.12
骨/肾	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN	0.60±0.11	0.82±0.13	0.87±0.12	0.94±0.14	1.06±0.15
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP	0.40±0.05	0.36±0.09	0.36±0.11	0.41±0.13	0.51±0.11
骨/肌肉	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN	2.15±0.31	2.61±0.09	3.04±0.11	3.32±0.12	3.75±0.27
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP	1.60±0.07	2.11±0.27	2.68±0.32	2.91±0.08	3.13±0.24

注:各显像组的兔数均为 3 只;各时间点 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -伊班磷酸 (IBN) 的骨与各软组织的比值均高于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐 (MDP) (t 值: 2.867~5.426, 均 $P<0.05$)

0.15 ($t=3.714, P=0.021$)。在各个时间点, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 较 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 有更高的骨/肾比值,说明 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 可以更快地经肾脏排泄。与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 有更高的骨/肌肉比值,软组织本底更低,更有利于骨显像。

从图 2 可以看出,在 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 注射后 1 h,兔的全身骨骼显影非常清晰,颅骨、单个椎体、肋骨、四肢及关节清晰可见,软组织本底极低,显示出良好的显像效果;至注射后 4 h,兔的骨显像依然清晰。整个显像过程中,均可见肾脏和膀胱显影。经比较发现,在 1 h 时, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 在骨骼中均有较高的摄取,在脊柱和大关节部位有较多放射性浓聚,但 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 软组织本底摄取明显低于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP;2 h 时,骨骼显像更为清晰, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 本底已基本清除完毕,此时 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 还可见少量本底残存;在 3、4 h 时,两者均有良好的显像效果,两者之间无明显差别。

讨 论

双膦酸盐类以含 P—C—P 键为特征,侧链由 R1 和 R2 构成,具有良好的亲骨性,是骨显像药物的理想配体。R1 和 R2 分别决定该类药物对骨组织的亲和性和抑制骨吸收的活性^[16]。IBN 为第 3 代双膦酸盐,R1 为羟基,提高了其对骨组织的亲和力,R2 为含氮氨基,提高了其抑制骨再吸收的能力。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记双膦酸盐配合物呈电负性,对骨骼表面的羟基磷灰石中呈电正性的 Ca^{2+} 有较强的吸附作用。本实验采用氯化亚锡还原法对 IBN 进行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记,获得的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN,在室温下放置 6 h 后,放化纯仍保持在 95% 以上,提示 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 具有良好的体外稳定性,可用于后续的生物学研究。

小鼠体内分布实验表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 能被小鼠骨骼组织特异性摄取且有较高的摄取值,并能在骨骼中滞留较长时间,而其在血液和软组织清除迅速,骨/软组织比值很高,有利于获得清晰的骨显像图

像。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 在肝、脾等实质器官摄取低,这不但有利于获得高质量的骨显像图像,同时意味着对这些器官的损伤也较小。

注射后 1 h 内的兔骨动态显像实验结果也证实, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 能被骨迅速摄取且具有较高的摄取值,心、肝、肺等脏器放射性分布较低,提示这些组织器官对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 的摄取低且清除迅速。与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 在骨中的摄取速率以及在软组织中的清除速率均快于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP,并因此具有更高的骨/肌肉比值,软组织本底更低,更有利于骨显像。注射后 1~4 h 的兔骨全身显像结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 有望在注射后 1~2 h 便获得满意的骨显像图像。

兔骨显像结果与小鼠体内分布数据基本吻合。在小鼠体内分布实验的各时间点上,肾脏的放射性分布在除骨以外的组织器官中最高,同时兔骨显像过程中,都可见到肾脏和膀胱显影,这提示 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 主要经肾脏代谢、排出。相对于其他脏器来说,肾脏代谢是一种较好的途径,可以在短时间内让大量的放射性药物迅速随尿液排出体外,在获得较好显像效果的同时,减少放射性药物对正常组织的不必要照射。

总体来看, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 的制备简便、稳定性好、具有良好生物学性能、骨显像图像质量好。与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 能够缩短注射药物后等待显像的时间,同时对肝、脾等器官的放射性损伤也相对更小。在选用 IBN 治疗各种骨疾病前,可通过 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 显像了解骨摄取 IBN 的情况,预测治疗效果;也可在治疗后通过 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 显像来评估疗效。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -IBN 有望成为一种有临床应用价值的新型骨显像剂。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 潘青青,罗亚平,李方.颅底肿瘤性骨软化症一例[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(1):43-44. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.01.012.

- Pan QQ, Luo YP, Li F. Tumor induced osteomalacia in basis cranium: a case report[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(1): 43-44. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.01.012.
- [2] 李艳梅, 杨吉琴, 赵倩, 等. SPECT/CT 显像对布鲁菌病脊柱炎的诊断价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(6): 516-520. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.008.
- Li YM, Yang JQ, Zhao Q, et al. Diagnostic value of SPECT/CT imaging for Brucellosis Spondylitis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(6): 516-520. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.008.
- [3] Cook GJ, Gnanasegaran G, Chua S. Miscellaneous indications in bone scintigraphy: metabolic bone diseases and malignant bone tumors[J]. Semin Nucl Med, 2010, 40(1): 52-61. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2009.08.002.
- [4] 王妮, 王喆, 李成, 等. 全身骨显像及局部 SPECT/CT 断层显像在疲劳性骨折诊断中的临床价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(3): 261-262. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.03.013.
- Wang N, Wang Z, Li C, et al. Diagnostic value of whole-body bone scan and SPECT/CT for stress fracture[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(3): 261-262. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.03.013.
- [5] Love C, Din AS, Tomas MB, et al. Radionuclide bone imaging: an illustrative review[J]. Radiographics, 2003, 23(2): 341-358. DOI:10.1148/rg.232025103.
- [6] 王洪勇, 罗世能, 谢敏浩, 等. 新型骨显像剂⁹⁹Tc^m-ZL 的制备和动物实验研究[J]. 核技术, 2006, 29(6): 438-441. DOI:10.3321/j.issn:0253-3219.2006.06.008.
- Wang HY, Luo SN, Xie MH, et al. The new bone-imaging agent: Preparation and biodistribution of ⁹⁹Tc^m-ZL[J]. Nucl Tech, 2006, 29(6): 438-441. DOI:10.3321/j.issn:0253-3219.2006.06.008.
- [7] Asikoglu M, Durak FG. The rabbit biodistribution of a therapeutic dose of zoledronic acid labeled with Tc-99m[J]. Appl Radiat Isot, 2009, 67(9): 1616-1621. DOI:10.1016/j.apradiso.2009.04.009.
- [8] Lin J, Qiu L, Cheng W, et al. Preparation and *in vivo* biological investigations on a novel radioligand for bone scanning: technetium-99m-labeled zoledronic acid derivative[J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(5): 619-629. DOI:10.1016/j.nuclmedbio.2010.12.005.
- [9] Qiu L, Cheng W, Lin J, et al. A novel ⁹⁹Tc^m-labeled diphosphonic acid as potential bone seeking agent: synthesis and biological evaluation[J]. Curr Radiopharm, 2013, 6(1): 28-35. DOI:10.2174/1874471011306010005.
- [10] Coleman R, Gnant M. New results from the use of bisphosphonates in cancer patients[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2009, 3(3): 213-218. DOI:10.1097/SPC.0b013e32832f4149.
- [11] Costa L, Major PP. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2009, 6(3): 163-174. DOI:10.1038/ncponc1323.
- [12] Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M, et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function[J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(8): 942-950. DOI:10.1177/0091270007301801.
- [13] Weide R, Koppler H, Antras L, et al. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs ibandronate: a retrospective medical records review[J]. J Cancer Res Ther, 2010, 6(1): 31-35. DOI:10.4103/0973-1482.63570.
- [14] Pivot X, Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, et al. Renal safety of ibandronate 6 mg infused over 15 min versus 60 min in breast cancer patients with bone metastases: a randomized open-label equivalence trial[J]. Breast, 2011, 20(6): 510-514. DOI:10.1016/j.breast.2011.05.006.
- [15] 罗世能, 王洪勇, 谢敏浩, 等. ⁹⁹Tc^m-MIDP 的制备及其生物学分布[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25(6): 341-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.06.006.
- Luo SN, Wang HY, Xie MH, et al. The study on the preparation and biodistribution of ⁹⁹Tc^m-MIDP[J]. Chin J Nucl Med, 2005, 25(6): 341-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.06.006.
- [16] van Beek E, Hoekstra M, van de Ruit M, et al. Structural requirements for bisphosphonate actions *in vitro*[J]. J Bone Miner Res, 1994, 9(12): 1875-1882. DOI:10.1002/jbmr.5650091206.

(收稿日期:2018-05-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文写作中的“志谢”

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部