

行政院原子能委員會  
委託研究計畫研究報告

放射醣質藥物之生物研究  
**Biological study of radiogalactosic drugs**

計畫編號：992001INER081

受委託機關(構)：國立陽明大學

計畫主持人：王信二、劉仁賢、陳傳霖

核研所聯絡人員：陳振宗、林武智

聯絡電話：02-28267215

E-mail address：[hewang@ym.edu.tw](mailto:hewang@ym.edu.tw)

報告日期：2010.11.25

Chuan-Lin Chen<sup>a</sup>, Wen-Yi Chang<sup>a</sup>, Hao-Wen Kao<sup>a</sup>, Jenn-Tzong Chen<sup>b</sup>,

Wuu-Jyh Lin<sup>b</sup>, Ren-Shyan Liu<sup>c, d</sup> and Hsin-ElI Wang<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Department of Biomedical Imaging and Radiological Sciences, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan*

<sup>b</sup>*Institute of Nuclear Energy Research, Department of isotope application, Taoyuan, Taiwan*

<sup>c</sup>Department of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan

<sup>d</sup>National PET/Cyclotron Center, Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

## 目 錄

中文摘要 .....	1
ABSTRACT.....	2
壹、計畫緣起與目的 .....	3
貳、研究方法與過程 .....	6
一、 單半乳糖氟-18 標誌前驅物 .....	6
(一) 合成 <i>6-cbz-amino-1-hexyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-galactopyranoside</i> (4).....	6
二、 合成氟-18 標誌雙半乳糖衍生物前驅物 .....	7
(一) 合成 <i>N-(tert-butoxycarbonyl)-L-glutamic acid</i> (Boc-glu).....	7
(二) 合成 <i>Boc-glu-NHS<sub>2</sub></i> (6).....	7
(三) 合成 <i>Boc-glu-dimer</i> (7) .....	8
(四) 合成氟-18 標誌雙半乳糖衍生物前驅物(8) .....	9
三、 合成氟-19 雙半乳糖衍生物標準分析品及氟-18 標誌雙半乳糖衍生物...9	
(一) 合成 <sup>19</sup> F- <i>N-succinimidyl-4-fluorobenzoate</i> ( <sup>19</sup> F-SFB) .....	10
(二) 合成氟-19 雙半乳糖衍生物標準分析品(9) .....	10
(三) 氟-18 標幟雙單半乳糖衍生物之放射合成.....	11
四、 MICROPET 造影 .....	11
五、 建立大鼠肝纖維化之動物模式 .....	12
參、主要發現與結論 .....	13
肆、參考文獻 .....	16

## 中文摘要

衛生署統計 1986 年至今，慢性肝病、肝硬化居國人十大死因第六位。肝硬化始於肝纖維化，造成亞醣蛋白受體減少，逐漸嚴重後演變為肝硬化，因此肝纖維化之早期診斷有助於預防肝臟疾病。本研究成功建立多步驟合成雙半乳糖衍生物(總合成產率約 40%)與氟-18 標誌技術(放射化學純度 $\geq 98\%$ ，放射化學產率 $\sim 1\%$ )，並以 microPET 影像評估其做為亞醣蛋白受體定量探針之潛力。研究結果顯示，經尾靜脈注射氟-18 標誌雙半乳糖衍生物 5 分鐘後於肝組織有顯著的放射活性積聚，並經由泌尿系統快速排除。本實驗亦以 DMN 誘發大鼠肝纖維化，經組織病理切片(包含形態學及 Masson 氏三色染色法)驗證具有肝纖維化疾病特徵，成功建立大鼠纖維化模式，冀能提供另一動物模式，做為開發分子影像探針對亞醣蛋白受體定量評估之途徑。

## Abstract

The annual report issued by National Health Administration reveals that the chronic liver diseases and cirrhosis ranks sixth in the cancer casualties since 1986. A syndrome of liver fibrosis appeared in the beginning, resulted in decreasing of asialoglycoprotein receptor, becoming worse and worse, and finally the liver cirrhosis is developed. Early detection of liver fibrosis will certainly benefit the prevention of the liver diseases. In this study, the dimer galactose derivative **9** was successfully prepared via a multi-step synthesis (total synthesis yield of precursor was 40 %, the radiochemical yield was ~1% and the radiochemical purity was  $\geq 98\%$ ). Dynamic microPET imaging of  $^{18}\text{F}$ -galactose dimer derivative **9**-injected normal mouse indicated significant radioactivity retention in the liver and then rapidly excreted via renal clearance. The liver fibrosis rat model was established by treating the rats with DMN and was validated using histological examination. This model will provide a platform of molecular imaging probes discovery for the quantification of ASGP-Rs in vivo.

## 壹、計畫緣起與目的

根據衛生署 98 年死因統計報告指出，慢性肝病及肝硬化位居國人十大死亡原因中第八位，而肝癌則常居國內十大癌症死亡原因的第一或第二位，因此肝臟的健康對於國人生命保障有其迫切的重要性。肝硬化的形成通常經由肝臟慢性發炎或損傷造成肝臟不斷經歷重複性的修復工作，而開始形成肝纖維化，並隨纖維化越趨嚴重，最後演變為肝硬化，因此肝硬化為嚴重的肝纖維化表現，一旦自肝臟纖維化轉為肝硬化則成為不可逆病程(1, 2)。感染 B 型或 C 型肝炎之患者，或患有糖尿病、過分飲酒、過胖或長期服用藥物的人士，都為罹患肝硬化之高危險群(3)，若病情惡化，更可引致肝癌和肝衰竭，因此早期發現肝纖維化病灶，對於肝臟疾病的預防有極為重要的意義。

活體組織切片檢驗方式至今仍為評估肝臟疾病診斷之標準，然此種檢驗方式具侵入式，並無法排除組織採樣錯誤之風險，因此開發非侵入式之診斷方法為現今各領域之研究團隊積極發展目標。在分子影像的發展中，正子斷層造影(PET)及單光子射出電腦斷層掃描(SPECT)為功能性診斷之利器(4, 5)，且近年來硬體設備的開發融合斷層掃描(CT)或核磁共振(MRI)之影像，增進PET或SPECT於解剖位置上的解析度，因此開發PET或SPECT探針頗具

非侵入式評估肝臟疾病程度之潛力(6, 7)。

過去研究發現，肝細胞表面上具有多量的亞醣蛋白受體 (asialoglycoprotein receptor, ASGP-R) 分佈，雖然其生理功能尚未被完畢闡述說明，研究顯示在血液中 ASGP 濃度與肝細胞上的 ASGP 受體數量可能與血液中的醣蛋白代謝機制有關，且此受體在肝細胞表面分佈之多寡也反映血液中醣蛋白的含量，並與肝功能具相關性，ASGP 受體的減少亦反映病人肝纖維化之程度嚴重(8)。自 1980 年代核醫學診斷已開發出  $^{99m}\text{Tc}$ -diethylenetriaminepentaacetic acid galactosyl neoglycoalbumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -NGA) (9-11) 與  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) (12)，二者皆可作為肝臟單光子放射造影探針，結合於肝細胞表面亞醣蛋白受體上；作用機制主要利用肝細胞 ASGP 受體能辨認半乳糖或半乳糖醯氨等片段，其在肝臟的最大移除速率可反映肝臟中亞醣蛋白受體的總量及表現，進而能評估肝臟功能。雖然部分文獻指出在老鼠模式或人體試驗中可偵測到 GSA 或 NGA 與 ASGP-R 的結合程度與肝硬化有相關性(12)，且在對於肝臟移植手術成功與否之評估可提供具診斷價值之訊息(13)，但在施予  $^{99m}\text{Tc}$ -NGA 或  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 前先給予 NGA 或 GSA 前處理之動物模式實驗中顯示，一旦大多數亞醣蛋白受體被 NGA 或 GSA 占據，具

結合能力之受體數量降低(似肝纖維化之徵狀)， $^{99m}\text{Tc}$ -NGA或 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA將較長時間循環於血液系統，而其高體內穩定性反而會造成肝臟影像的模糊，並因血液之活性積聚干擾定量計算。相較之下，正子斷層影像(PET)擁有較佳解析度，且為功能性影像定量的標準。

本計劃延續第一年之研究，將單半乳糖衍生物合成產率最佳化，並開發雙半乳糖放射性標誌醣質化合物(氟-18標誌)。藉由半乳糖與亞醣蛋白受體的高親和性結合，快速達到藥物動力學平衡，非特異性之放射活性積聚於短時間內由泌尿系統清除降低背景值，可有效且準確的經由非侵入式影像定量。



## 貳、研究方法與過程

### 一、單半乳糖氟-18 標誌前驅物

修正本計畫第一年化合物 4 之合成條件 (scheme 1)，將由碳酸銀於二氯甲烷中反應改為氰化汞於乙腈中反應，以提升單半乳糖氟-18 標誌前驅物合成產率。

#### (一) 合成 6-cbz-amino-1-hexyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -galactopyranoside (4)

將 4.0 g (20.51 mmol) 之 6-(N-benzyloxycarbonylamino)-hexanol、2 g 活化之 3 Å 分子篩及 7.77 g 之氰化汞 (mercury(II) cyanide) 於氫氣下溶於 30 mL 乙腈溶液中，攪拌 15 分鐘後加入溶於 20 mL 乙腈溶液之 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl bromide 12.64 g (30.76 mmol)，於氫氣下反應 24 小時。反應結束後將反應液通過矽藻土過濾並抽乾，粗產物以 100 mL 二氯甲烷溶解，依序以 10 % NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、10% 碘化鉀 (potassium iodide, KI) 水溶液、10 % 硫代硫酸鈉水溶液萃取，取有機層並經 MgSO<sub>4</sub> 除水、過濾及抽乾後得粗產物，再經快速色層分析，流動相條件為乙酸乙酯(ethyl acetate)/正己烷(hexane)=2/3，分離可得黃色油狀之產物 6-cbz-amino-1-hexyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -galacto-

pyranoside，其重量與產率分別為 6.78g 及 63%。

## 二、 合成 氟-18 標誌 雙半乳糖 衍生物 前驅物

以 L-glutamic acid 為原料經二步驟合成化合物 **6** 後，與化合物 **5** 形成醯胺鍵結，再經三氟乙酸(trifluoroacetic acid)去除叔丁氧羰保護基(Boc)即可得 氟-18 標誌 雙半乳糖 衍生物 前驅物。由化合物 **5** 至 **8** 之產率約為 74 %。

### (一) 合成 *N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-glutamic acid (Boc-glu)

將 3 g (20.39 mmole) L-glutamic acid 溶於 dioxane (150 mL)、1 N NaOH (90 mL) 及 H<sub>2</sub>O (60 mL) 中攪拌至完全澄清(約 30 min) 後加入 di-tert-butyl dicarbonate (5.2 mL, 22.43 mmol) 於室溫下反應 16 h，待反應完全將反應液抽乾並以 1N HCl 酸化至 pH = 2，以 ethyl acetate 萃取，有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 除水、過濾並抽乾可得 4.0 g 之粗產物，於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-*n*-hexane 系統下結晶可得 3.6 g 之

*N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-glutamic acid，產率約為 71%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.32 (d, 1H, NH), 4.33 (m, 1H), 2.47 (t, 2H), 2.24-1.97 (m, 2H), 1.40(s, 9H, Boc).

### (二) 合成 Boc-glu-NHS<sub>2</sub> (**6**)

將 3.6 g (14.56 mmole) *N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-glutamic acid 及

5.04 g 之 *N*-羥基琥珀酰亞胺(*N*-hydroxysuccinimide, NHS, 43.8 mmole)溶於二甲基甲醯胺(dimethylformamide, DMF, 36 mL) 並加入 12.24 mL *N,N*-二異丙基乙胺(*N,N*-Diisopropylethylamine, DIPEA), 於 0°C 下加入溶於 36 mL DMF 之 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC, 8.39 g, 43.8 mmole)於室溫反應 24 h 後抽乾再以乙酸乙酯(200 mL)溶解並依序以 5 % 檸檬酸水溶液(400 mL)、過飽和碳酸氫鈉水溶液(400 mL)及過飽和食鹽水(400 mL)萃取, 經硫酸鎂除水, 過濾並抽乾可得 5.1g 之淡白色固體, 產率約 80 %。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.23 (br, 1H, NH), 4.78 (br, 1H), 2.82 (s, 10H), 2.31 (br, 2H), 1.44(s, 9H, Boc).

### (三) 合成 Boc-glu-dimer (**7**)

將 1.6 g (3.58 mmole)化合物 **5** 及 0.72 g 化合物 **6** 溶於 18 mL 二氯化烷並加入 0.63 mL *N,N*-二異丙基乙胺(*N,N*-Diisopropylethylamine, DIPEA), 於室溫反應 24 h 後將反應液以二氯化烷稀釋至 200 mL, 依序經 5 % 檸檬酸水溶液(400 mL)、過飽和碳酸氫鈉水溶液(400 mL)及過飽和食鹽水(400 mL)萃取, 硫酸鎂除水, 過濾並抽乾可得 1.7 g 之淡黃色油狀物, 產率約 94 %。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.28 (s, 2H), 5.23-4.90 (m, 4H), 4.36 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 4.20 (br, 1H), 4.09-3.97 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 4H), 3.36 (br, 2H), 3.08 (br,

4H), 2.74 (br, 1H), 2.19 (br, 1H), 2.04-1.81 (m, 26H), 1.55-1.15 (m, 25H). ESI mass; calcd for  $[M+Na^+]$  ( $C_{50}H_{79}N_3NaO_{24}$ ): 1128.49: found : 1129.48.

#### (四) 合成氟-18 標誌雙半乳糖衍生物前驅物(8)

將 1 g (0.9 mmole) 化合物 7 溶於 52 mL 二氯化烷並加入 8.9 mL 三氟乙酸(trifluoroacetic acid)，於室溫反應 2 h 後將反應液以二氯化烷稀釋至 150 mL，依序經 5 % 檸檬酸水溶液(300 mL)、過飽和碳酸氫鈉水溶液(900 mL)及過飽和食鹽水(300 mL)萃取，硫酸鎂除水，過濾並抽乾可得 720 mg 之淡黃色油狀物，產率約 79%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 5.32 (s, 2H), 5.24-4.93 (m, 4H), 4.39 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 4.12-4.03 (m, 5H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.40 (br, 2H), 3.15 (br, 4H), 2.10 (br, 2H), 2.08-1.90 (m, 26H), 1.60-1.15 (m, 16H). ESI mass; calcd for  $[M+H^+]$  ( $C_{45}H_{72}N_3O_{22}^+$ ): 1006.46: found : 1006.16. ESI mass; calcd for  $[M+Na^+]$  ( $C_{45}H_{72}N_3O_{22}^+$ ): 1028.44: found : 1028.29.

#### 三、 合成氟-19 雙半乳糖衍生物標準分析品及氟-18 標誌雙半乳糖衍生物

以 4-氟基苯甲酸(4-fluorobenzoic acid)與 N-羥基琥珀酰亞胺溶於二甲基甲醯胺下經二環己基碳二亞胺作用可得  $^{19}F$ -SFB，再與化合物

**8** 形成醯胺鍵結即可得氟-19 雙半乳糖衍生物標準分析品 **9**。氟-18 標誌雙半乳糖衍生物則以第一年建立之  $^{18}\text{F}$ -SFB 合成步驟標誌得化合物 **9**。

(一) 合成  $^{19}\text{F}$ -*N*-succinimidyl-4-fluorobenzoate ( $^{19}\text{F}$ -SFB)

將 2 g 之 4-氟基苯甲酸(4-fluorobenzoic acid, FBA, 14.27 mmole)及 1.97 g 之 *N*-羥基琥珀酰亞胺溶於 8 mL 之 DMF，並加入溶於 DMF (8 mL)之二環己基碳二亞胺(dicyclohexylcarbodiimide, DCC, 2.87 mg, 14.27 mmole)，於室溫下反應 12 h，所得之粗產物經快速層析法(移動向為 EA- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  系統)分離，再以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexane 系統再結晶則可得終產物 *N*-succinimidyl-4-fluorobenzoate 2.8 g，產率為 83 %。  
 $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90 (s, 4H, NHS), 7.07-7.35 (m, 2H, aromatic), 8.07-8.35 (m, 2H, aromatic).

(二) 合成氟-19 雙半乳糖衍生物標準分析品(**9**)

將 500 mg 之化合物 **8** (0.50 mmole)及 589 mg 之  $^{19}\text{F}$ -SFB 溶於 1 mL 之乙腈中，加入 *N,N*-Diisopropylethylamine (DIPEA, 104  $\mu\text{L}$ )，於室溫下反應 60 h 後抽乾再以二氯甲烷(100 mL)溶解並依序過飽和碳酸氫鈉水溶液(500 mL)及過飽和食鹽水(200 mL)萃取，硫酸鎂除水，過濾並抽乾，並經快速層析法(移動向為甲醇/二氯甲烷=1/9)分離得到粗產物後於 107 mL 甲醇中加入 28.6 mg 甲醇鈉(sodium

methoxide)反應 1 h 可得終產物(化合物 **9**) 244 mg，產率為 62 %。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 7.94 (m, 2H), 7.20 (t, 2H), 4.58-4.46 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.78-3.60 (m, 4H), 3.54-3.41 (m, 8H), 3.27-3.10 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.62-1.28 (m, 16H)

### (三) 氟-18 標幟雙單半乳糖衍生物之放射合成

取氟-18 標幟雙半乳糖衍生物前驅物(**8**)溶於 200  $\mu\text{L}$  乙腈中，加入 N,N-Diisopropylethylamine (DIPEA, 30  $\mu\text{L}$ )和  $^{18}\text{F}$ -SFB (於第一年計畫中已建立)，於  $70^\circ\text{C}$  下反應 30 分鐘後加入 sodium methoxide (1 M solution in methanol, 30  $\mu\text{L}$ )，反應 15 分鐘後即可得到氟-18 標幟產物 **9** (scheme 3)，以 1 N HCl 將溶液 pH 調至中性，以半製備級 HPLC (high-performance liquid chromatography) 純化，並分析產物之放射化學純度(C18 column，移動相為 acetonitrile/0.1% acetic acid buffer = 1/3 (vol/vol)，流速為 3 mL/min)。

### 四、 MicroPET 造影

將 40  $\mu\text{Ci}$  之氟-18 標幟雙半乳糖衍生物 **9** 經尾靜脈注射入正常小鼠(C57BL6，公，8 週，使用 1% isoflurane/ $\text{O}_2$  麻醉)，隨即進行實驗動物之微正子斷層掃描動態造影 (microPET R4 scanner, Concorde Microsystems, Knoxville, TN)。

## 五、 建立大鼠肝纖維化之動物模式

經由注射二甲基亞硝胺(dimethylnitrosamine, DMN)誘發大鼠肝纖維化。由陽明大學動物中心購得 Sprague-Dawley 大鼠(公, 6~8 週齡), 一週內連續三天經腹腔注射劑量為 10 mg/kg 之二甲基亞硝胺(以生理食鹽水稀釋), 共給藥四週。誘發肝纖維化期間, 實驗動物飼養於可自由取得食物及水之飼養盒。施予 DMN 誘發肝纖維化之大鼠經由組織病理切片驗證, 並於注射最後一劑 DMN 或生理實驗水後四天即可進行組織病理切片檢驗, 經由吸入高濃度 CO<sub>2</sub> 犧牲動物後, 取出肝臟, 並將選定之肝葉標本(left lateral lobe)浸泡於 4% phosphate-buffered paraformaldehyde (pH 7.4) 中, 經 24 小時即可進行石蠟包埋之步驟 (paraffin-embedded), 包埋時切面朝下, 從切面開始切, 取樣 4 μm 厚, 即可進行組織切片染色。

- (1) 型態學檢驗：蘇木紫與伊紅染色法(Hematoxylin and Eosin stains)
- (2) Masson 氏三色(trichrome)染色法

### 參、主要發現與結論

氟-18 標幟單半乳糖衍生物 **9** 之放射化學純度 (radiochemical purity)  $\geq 97\%$ ，HPLC 分析滯留時間約為 8 分鐘，放射化學產率經衰減校正約為 1%，總合成時間約 3.5 小時。

施打氟-18 標幟雙半乳糖衍生物 (**9**, 40  $\mu\text{Ci}$ ) 後的 microPET 動態造影結果顯示，雙半乳糖衍生物 **9** 於注射後隨著血流分布全身，10 分鐘影像即清楚可見肝臟有顯著活性積聚；藥物注射後短時間內膀胱積聚活性快速增加，顯示此藥物之代謝甚為快速且經由泌尿系統排出體外。於各時間點分別圈選肝臟及心臟 (代表血液活度) ROIs，得到肝臟/血液比值 (liver-to-blood ratio, L/B) 自注射後 60 分鐘內皆為約 1.5，未臻理想。相較於氟-18 標幟單半乳糖衍生物，雙半乳糖衍生物 **9** 於活體內並未顯出較佳之 asialoglycoprotein receptor 結合效果，與文獻報導雙半乳糖之親和力 ( $10^{-6}\text{ M}$ ) 較單半乳糖 ( $10^{-3}\text{ M}$ ) 為佳並不相符。但文獻之親和力試驗皆為活體外實驗數據，藥物結合能力未受活體組織代謝影響，迄今尚未有文獻報導以單、雙半乳糖為 PET 探針並比較其對於 asialoglycoprotein receptor 之造影能力。推測本實驗研製之氟-18 標幟雙半乳糖衍生物 **9** 對 asialoglycoprotein receptor 之結合能力不如預期，或許與探針之水溶性甚高有關，放射性雙半乳糖衍生物 **9** 進入生物體後快速經由腎臟



代謝隨即排放至膀胱，相較於單半乳糖衍生物，雙半乳糖衍生物 **9** 並未顯出更高之肝臟積聚。文獻報導將經半乳糖修飾之長鏈幾丁質 (galactosylated chitosan，每個幾丁質分子約可接十個半乳糖) 以  $^{18}\text{F}$  或  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標誌後，施打於正常老鼠，肝臟放射活性積聚於 10 分鐘即達 11 %ID/g，並於 60 分鐘後持平於 11 及 14 %ID/g；相較於本研究開發之氟-18 標誌單半乳糖衍生物，於施藥後 5 分鐘肝臟積聚可達 10 %ID/g，並於 30 分鐘達平衡，其結果與文獻報導可互相比擬。

DMN 誘發之大鼠於第 28 天犧牲後，取其肝臟包埋、切片及染色後以顯微鏡觀察。切片分別以蘇木紫與伊紅染色法檢視其型態學變化；Masson 氏三色(trichrome)染色法常用於觀察膠原纖維或平滑肌組織，於組織切片影像下呈藍色，本實驗以此染色法鑑定肝臟纖維化的確立。對照於正常大鼠肝組織，DMN 誘發纖維化大鼠之肝臟組織於 Masson 氏三色染色法下 fibrous septa 會呈藍色，變大且變寬，確立大鼠纖維化動物模式建立。

本研究已成功建立氟-18 標誌單、雙半乳糖衍生物，並評估此二探針於活體內之分布，動物實驗結果顯示氟-18 標誌單半乳糖衍生物可有效分辨肝纖維化與正常肝組織，之後將於同一隻肝纖維化老鼠比較單、雙半乳糖衍生物對纖維化肝組織之鑑別力；此外，雙半

乳糖衍生物標誌產率不佳(約 1%)，仍有待最佳化。

#### 肆、参考文献

1. Friedman SL. Hepatic fibrosis -- overview. *Toxicology*. Dec 30 2008;254(3):120-129.
2. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S38-53.
3. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod Pathol*. Jun 2000;13(6):679-704.
4. Herholz K, Coope D, Jackson A. Metabolic and molecular imaging in neuro-oncology. *Lancet Neurol*. Aug 2007;6(8):711-724.
5. Rudin M, Weissleder R. Molecular imaging in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. Feb 2003;2(2):123-131.
6. Bybel B, Brunken RC, Shah SN, Wu G, Turbiner E, Neumann DR. PET and PET/CT imaging: what clinicians need to know. *Cleve Clin J Med*. Dec 2006;73(12):1075-1087.
7. Franc BL, Acton PD, Mari C, Hasegawa BH. Small-animal SPECT and SPECT/CT: important tools for preclinical investigation. *J Nucl Med*. Oct 2008;49(10):1651-1663.
8. Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y, Sameshima Y, Nakada H, Tashiro Y. Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. *Gastroenterology*. Sep 1981;81(3):527-533.
9. Stadalnik RC, Vera DR. The evolution of (99m)Tc-NGA as a clinically useful receptor-binding radiopharmaceutical. *Nucl Med Biol*. Jul 2001;28(5):499-503.
10. Virgolini I, Muller C, Angelberger P, Hobart J, Bergmann H, Sinzinger H. Functional liver imaging with <sup>99</sup>Tcm-galactosyl-neoglycoalbumin (NGA) in alcoholic liver cirrhosis and liver fibrosis. *Nucl Med Commun*. Jun 1991;12(6):507-517.
11. Yang W, Mou T, Zhang X, Wang X. Synthesis and biological evaluation of (99m)Tc-DMP-NGA as a novel hepatic

asialoglycoprotein receptor imaging agent. *Appl Radiat Isot.* Jan;68(1):105-109.

12. Sasaki N, Shiomi S, Iwata Y, et al. Clinical usefulness of scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl-human serum albumin for prognosis of cirrhosis of the liver. *J Nucl Med.* Oct 1999;40(10):1652-1656.
13. Woodle ES, Vera DR, Stadalnik RC, Ward RE. Tc-NGA imaging in liver transplantation: preclinical studies. *Surgery.* Jul 1987;102(1):55-62.