

含磺胺嘧啶基团的葡聚糖钆配合物的研究*

李 倩¹ 韩 林¹ 鄢国平^{1**} 涂园园¹ 袁 辉²
邹头君¹ 邵春桃¹ 刘慧芳¹

(¹ 武汉工程大学材料科学与工程学院 武汉 430074)

(² 华中科技大学同济医学院附属协和医院 PET 中心 武汉 430022)

摘 要 将具有肿瘤靶向性的磺胺嘧啶(SD)、二乙三胺五乙酸(DTPA)与葡聚糖(dextran)大分子侧链羟基偶联,合成葡聚糖大分子配体(SD-Dextran-DTPA),再与金属钆离子 Gd^{3+} 配合,从而制备肿瘤靶向性葡聚糖大分子钆配合物(SD-Dextran-DTPA-Gd).对所合成的配体及钆配合物进行 FTIR、UV 和 ^1H -NMR 等结构表征,测试了配体及钆配合物在水溶液中的粒径分布和 zeta 电位、钆配合物的体外弛豫率、细胞摄取与 T1 加权磁共振成像性能.与小分子钆-二乙三胺五乙酸(Gd -DTPA)相比,SD-Dextran-DTPA-Gd 具有较高的弛豫率,对肺癌细胞系 H460、乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 T40D 均有较好的亲和性,可被肿瘤细胞较好地摄取,并能获得较好的肿瘤细胞磁共振成像.

关键词 磁共振成像,造影剂,肿瘤靶向,葡聚糖,磺胺嘧啶,细胞摄取,二乙三胺五乙酸

近年来,磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)作为一项先进的影像诊断技术,已在医学、生物科学、材料科学等领域得到越来越广泛的应用^[1, 2].磁共振成像造影剂是一类用于增强正常组织与病变部位成像对比度的试剂.目前,临床广泛使用的小分子钆造影剂钆-二乙三胺五乙酸(Gd -DTPA),虽能缩短纵向弛豫时间(T_1),提高成像对比度和清晰度,但在体内停留时间短,不具有组织或器官靶向性,尤其对肿瘤组织的成像效果较差^[3-6].因此,研发具有高弛豫率、在体内有适当停留时间的肿瘤靶向大分子造影剂具有重要意义^[7-11].

磺胺类化合物是一种具有广谱生物活性的物质,在生物体内能在肿瘤中选择性富集,具有明显的抗病毒和抑制癌细胞的生理活性^[12].Bartulin 等^[13, 14]发现磺胺嘧啶及其衍生物富集于 Walker 癌或 Yoshida 癌中的浓度是肝脏中浓度的 2~3 倍.黄骏廉等^[15]合成含有磺胺嘧啶与二乙三胺五乙酸端基团的聚氧化乙烯,分别用⁹⁹Tc 和¹⁵³Sm 标记后,发现标记物能选择性地富集在小白鼠体内

的肉瘤组织内.鄢国平等^[16]将抗癌药物 5-氟尿嘧啶与肿瘤靶向基团磺胺嘧啶引入两亲性聚碳酸酯共聚物中,制备了肿瘤靶向性高分子纳米或微球抗癌药物.与 5-氟尿嘧啶相比,这种智能纳米抗癌药物具有良好的肿瘤靶向性与控制释放性能,对正常人体肾胚 HEK 293 细胞具有较低的细胞毒性,能有效地杀死人宫颈癌 HeLa 细胞,并能诱导肿瘤细胞凋亡.因此磺胺嘧啶能被肿瘤组织或细胞选择性摄取,可被用作药物的肿瘤靶向基团.

葡聚糖是一类低毒性、良好生物相容性、良好药理和生物活性的免疫性多糖,具有抗血脂、抗血栓、抑制肿瘤增长、增强机体免疫力的功能.其侧链含有丰富的羟基,较易进行化学修饰.在体内可降解,且降解产物对人体无害,已被广泛地用作许多药物的载体^[17-19].

根据磺胺嘧啶对肿瘤细胞具有较强的亲和性,能被肿瘤选择性摄取的特点,本文将磺胺嘧啶与 DTPA 分别键连在葡聚糖大分子载体的侧链上,再与氯化钆进行配合反应,从而制备肿瘤靶向

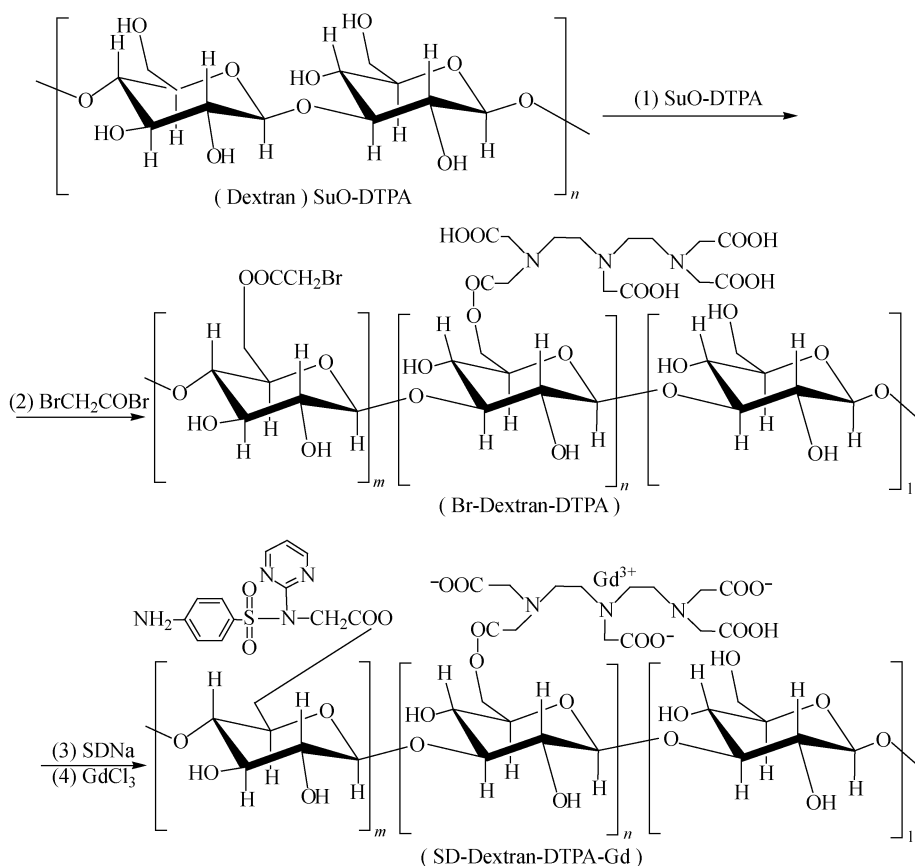
* 2013-08-05 收稿,2013-10-10 修稿;国家自然科学基金面上项目(基金号 51173140, 51373128)、武汉市科技计划项目(基金号 2013010501010131)、湖北省自然科学基金重点基金-创新群体项目(基金号 2009CDA052)、武汉工程大学第三届研究生创新基金(基金号 CX201231).

** 通讯联系人, E-mail: guopyan2006@163.com

doi:10.3724/SP.J.1105.2014.13288

性大分子钆配合物(示意图 1). 对所合成的配体及钆配合物进行了 UV, IR 等结构表征和 zeta 电

位及粒径分析,并测定了钆配合物的体外弛豫率、细胞摄取及 T1 加权磁共振成像实验.



Scheme 1 Synthetic route to dextran gadolinium complex SD-Dextran-DTPA-Gd

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Nicolet Impact 420 型傅立叶红外分析仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); UNIC-2802H UV/Vis Spectrophotometer 紫外光谱仪(中国上海 UNIC 公司); Varian Mercury Vx-300 型核磁共振波谱仪(美国 Varian 公司); PSS NICOMP380 型粒径仪(美国 PSS 公司); 电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-AES, IRIS Intrepid II, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司). 3.0 T 磁共振成像仪(德国 Trio Tim, 协和医院); 细胞培养箱(5% CO₂, 37 °C, 饱和湿度, 美国 Thermo forma 公司).

葡聚糖(dextran, 分子量为 4×10^4), 磺胺嘧啶(SD), 氯化钆(GdCl₃), 二乙三胺五乙酸(DTPA), *N*-羧基琥珀酰亚胺(SuOH), 二环己基碳亚胺(DCC), 氢氧化钠(NaOH), *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 二甲亚砜(DMSO), 三乙胺, 吡啶均为分析纯. 胎牛血清, RPMI-1640 培养基, 胰蛋白

酶为生化试剂. 对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)高表达的肺癌细胞系 H460, 乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 T40D, 由武汉大学中国典型培养物保藏中心提供. 磺胺嘧啶钠(SDNa)^[19]、二乙三胺五乙酸单 *N*-羧基琥珀酰亚胺活性酯(SuO-DTPA)^[19]分别按文献报道的方法制备.

1.2 配体及钆配合物的制备

葡聚糖(dextran, 0.823 g, 5.08 mmol)溶于 30 mL DMSO 中, 在 60 °C 搅拌溶解, 过滤, 在室温磁力搅拌下加入二乙三胺五乙酸单琥珀酰亚胺活性酯(DTPA-OSu, 2.438 g, 5.08 mmol)的 DMF 溶液, 室温反应 2 h, 油浴(60 °C)继续反应 7 天. 将反应液浓缩, 残留液缓慢倒入无水乙醇/无水乙醚的混合溶剂(V/V, 1:2)中沉淀, 抽滤, 得浅黄色固体. 再将固体溶于少量 DMF 中, 用无水乙醇重沉淀. 真空干燥后, 再将固体溶于蒸馏水中, 用蒸馏水透析, 将透析液过滤, 减压蒸干, 真空干燥, 得 0.850 g 浅黄色固体 Dextran-DTPA, 产率 30.1%.

Dextran-DTPA (2.0 g, 12.35 mmol) 溶于 20 mL 二甲亚砜中, 室温搅拌下加入 0.43 mL 溴乙酰溴 (4.94 mmol, 占葡聚糖单元摩尔数的 40%) 与吡啶 (0.977 g, 12.35 mmol), 室温反应 3 天. 过滤, 溶液用无水乙醇沉淀, 过滤得淡黄色固体, 真空干燥后, 将固体溶于少量蒸馏水中, 用二次蒸馏水透析除去未反应的小分子, 再将透析液减压蒸干, 真空干燥, 得 2.126 g 黄色固体 Br-Dextran-DTPA, 产率 85.42%. 将溴代产物 (2.0 g, 12.35 mmol) 溶于 20 mL 二甲亚砜中, 加入占葡聚糖单元摩尔数为 40% 的磺胺嘧啶钠 (1.34 g, 4.94 mmol) 水溶液与少量 25% 四丁基氢氧化铵, 室温搅拌反应 2 天. 反应液用无水乙醇沉淀, 抽滤, 干燥. 再将固体溶于二次蒸馏水后透析, 透析液减压蒸干至恒重, 得 1.832 g 黄色固体 SD-Dextran-DTPA, 产率 88.6%. SD-Dextran-DTPA: IR (KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3450 (OH), 3008, 2930 (CH, CH_2), 1725, 1640 (COO), 1420 (C—N), 1231, 1018 (COOC), 1109 (S = O), 915, 695, 668 (C_6H_4); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 9.0, 8.49, 8.3 (m, —CN—C $\underline{\text{H}}$ =C $\underline{\text{H}}$ —C $\underline{\text{H}}$ =N—), 8.15, 7.63, 7.01 (m, C_6H_4 —), 6.58 (s, NH_2 —), 4.69 (d, OCH_2O), 3.93 (d, OCH), 3.41 (m, CCH), 3.11 ~ 3.06 (s, NCH_2CO), 2.87 (m, CHC), 2.55 ~ 2.51 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); UV (H_2O , $\lambda_{\max}$, nm): 267.

将 2.0 g 配体 SD-Dextran-DTPA 溶于 30 mL 二次蒸馏水中, 加入 GdCl_3 (6.5 g, 24.69 mmol), 室温搅拌反应 12 h. 抽滤, 得棕色溶液, 将溶液透析, 直到透析外液检测不到 Gd^{3+} . 将透析液减压蒸干, 制得 2.15 g 大分子钆配合物 (SD-Dextran-DTPA-Gd), 产率 36.2%. Dextran-DTPA-Gd: IR (KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3421 (OH), 2924 (C—H), 1640, 1450 (COO), 1322 (C—N), 1010 (C—O), 1109 (S = O), 915, 695, 668 (C_6H_4); UV (H_2O , $\lambda_{\max}$, nm): 267.

1.3 大分子配体及钆配合物在水溶液中的粒径和 zeta 电位测定

用二次蒸馏水将配体 SD-Dextran-DTPA 和钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd 分别配成 0.02、0.01 g/mL 两种不同浓度的稀溶液, 然后在 PSS NICOMP380 型粒径仪上测定其粒径和 zeta 电位.

1.4 钆配合物弛豫率的测定

将配制钆浓度为 100 mg/L 溶液所需钆配合

物 SD-Dextran-DTPA-Gd 用王水进行降解, 再定容, 用电感耦合等离子体发射光谱仪 (ICP-AES, IRIS Intrepid II) 测定钆配合物分子中钆的摩尔含量. 再将钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd 溶于二次蒸馏水配成 0.1 ~ 1.6 mmolGd/L 的稀溶液, 再配制一组浓度为 0.15 mmol/L 的 Gd-DTPA 水溶液. 以反转恢复法在 Varian Mercury-Vx300 NMR (300 MHz) 磁共振仪上测定溶液中质子的自旋-晶格弛豫时间 T_1 , 并计算弛豫率 R_1 .

1.5 细胞摄取实验

取对数生长期 H460, MDA-MB-231 和 T40D 细胞, 用含双抗及 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基调细胞浓度为 5×10^4 个/mL, 接种于 12 孔培养板, 将体系置于 5% CO_2 培养箱在 37 °C 下培养 48 h. 吸去 12 孔板中的原培养液, 在培养孔中分别加入钆浓度为 0.002 mmol/mL 的钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd 或者纯培养基 (1 mL/孔), 将体系置于 5% CO_2 培养箱在 37 °C 下培养 2 h. 再分别吸去 12 孔板中的培养液, 用 PBS 洗涤 3 次, 洗涤后在倒置相差显微镜下观察细胞形态及密度. 用胰酶消化, 移入离心管中, 计数, 离心, PBS 连续洗 2 遍, 细胞悬液移入 1.5 mL 离心管内, 送 MRI 检测.

1.6 磁共振成像分析

细胞悬液用 3.0 T 磁共振成像仪进行磁共振成像试验. 测量的具体参数为表面线圈内径 12.7 cm; 视野 (FOV) 14 cm $\times$ 14 cm; 激励次数 2 ~ 4; 层厚 5 mm; 扫描矩阵 332 $\times$ 332; 测量信号强度感兴趣区 (ROI) 取 20 mm^2 . 成像序列, 自旋回波 (SE) 脉冲序列 $T_1\text{WI}$, 重复时间 (TR) 400.0 ms, 回波时间 (TE) 17.9 ms, 反转角 90°.

钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd 溶于 RPMI-1640 培养基溶液配成 Gd 浓度为 20 mmol/L 的溶液. 按照上述成像参数与 RPMI-1640 培养基溶液对照进行 MRI 扫描实验.

2 结果与讨论

2.1 合成与结构表征

将磺胺嘧啶 SD 与 DPTA 分别键连在葡聚糖大分子载体的侧链上合成了大分子配体 SD-Dextran-DTPA, 再与氯化钆进行配合反应, 从而制备肿瘤靶向性大分子钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd. 配制浓度为 100×10^{-6} mol/L 的大分子钆配合物溶液, 然后用等离子体发射光谱测定溶液中 Gd^{3+} 的含量, 再通过 Gd^{3+} 与 DTPA 以摩尔比 1:1

配合作用的关系计算出 DTPA 在葡聚糖大分子载体侧链中的摩尔接枝率为 11.94%。在大分子配体的¹H-NMR 图谱中出现了 SD 嘧啶环的特征吸收峰(δ=9.0, 8.49, 8.3),根据葡聚糖氢的吸收峰积分面积与 SD 嘧啶环上氢的吸收峰积分面积之比,得到磺胺嘧啶的在葡聚糖大分子载体上的摩尔接枝率为 7.3%。

与葡聚糖(dextran)相比,SD-Dextran-DTPA 的 IR 图谱上出现了 1725,1398,1231 cm⁻¹ 3 处吸收峰,分别对应为 COO—,C—N,—C—O—C 的特征吸收峰,证明小分子 DTPA 成功键接到葡聚糖侧链上。同时在 1109,695,668 cm⁻¹处分别出现了磺胺嘧啶的 S=O 与苯环基团的特征吸收峰;而且大分子配体与钆配合物的紫外光谱均出现了波长为 267 nm 的磺胺嘧啶基团强紫外特征吸收峰,从而可证明磺胺嘧啶已成功键接到葡聚糖侧链上。

2.2 配合物及钆配合物粒径和 zeta 电位的测定

将 SD-Dextran-DTPA 和 SD-Dextran-DTPA-Gd 分别配成 0.01 g/mL,0.02 g/mL 的水溶液,于 PSS NICOMP380 型粒径仪上测定其粒径和 zeta 电位如表 1 所示。配体 SD-Dextran-DTPA 溶液的浓度为 0.02 g/mL 时,SD-Dextran-DTPA 平均粒径为 470.3 nm;浓度为 0.01 g/mL 时,平均粒径为 616.8 nm;zeta 电位为 -20 mV。钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd 溶液的浓度为 0.02 g/mL,SD-Dextran-DTPA-Gd 平均粒径为 467.3 nm;浓度为 0.01 g/mL 平均粒径 773.0 nm;zeta 电位呈电中

性。从粒径分析可发现,在水溶液中,配合物及钆配合物粒径分布均匀,且随着配合物和钆配合物浓度的减小,配合物及钆配合物在水溶液中的粒径呈增大的趋势。Zeta 电位数据表明配体带负电,与 Gd³⁺ 配合后得到的钆配合物呈电中性。

Table 1 Particle size and zeta potential of dextran ligand and complex solutions

Sample solution	Particle size (nm)		Zeta potential (mV)
	0.01 (g/mL)	0.02 (g/mL)	
SD-Dextran-DTPA	616.8	470.3	-20
SD-Dextran-DTPA-Gd	773.0	467.3	0

2.3 钆配合物弛豫率的测定

配合物对水质子的弛豫能力影响其在体内对磁共振成像的增强效果,本实验表现为增强其对溶剂中水质子的弛豫率。弛豫能力用弛豫率 R₁ 表示,R₁ 值越大,其弛豫能力越强,成像效果也越好,可以用以下公式计算:

(1/T₁)_{obsd} = (1/T₁)_d + R₁[M] (1)

式中,(1/T₁)_{obsd} 表示造影剂溶液中溶剂的纵向弛豫速率;(1/T₁)_d 为纯溶剂的纵向弛豫速率;[M] 为溶液中顺磁性物质的摩尔浓度。表 2 为钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd 在不同溶度(0~1.6 mmol/L)的水溶液中所测得的溶剂水分子氢核的纵向弛豫时间 T₁,以及所计算出相应的弛豫速率 A,即 1/T₁。根据公式(1)可计算出钆配合物的弛豫率 R₁ 值(表 2)。

Table 2 Relaxivity of Gd complexes

Gd complex ^a	[M] (mmol/L)	(T ₁) _{obsd} (s)	(1/T ₁) _{obsd} (s ⁻¹)	R ₁ (mmol ⁻¹ ·L·s ⁻¹)
SD-Dextran-DTPA-Gd	1.6	0.082 ± 0.0016	12.200 ± 0.244	7.438 ± 0.152
SD-Dextran-DTPA-Gd	1.2	0.111 ± 0.0020	9.092 ± 0.083	7.258 ± 0.145
SD-Dextran-DTPA-Gd	0.8	0.171 ± 0.0051	5.853 ± 0.175	6.943 ± 0.219
SD-Dextran-DTPA-Gd	0.4	0.323 ± 0.0060	3.099 ± 0.062	7.001 ± 0.155
SD-Dextran-DTPA-Gd	0.15	0.673 ± 0.0134	1.486 ± 0.029	7.920 ± 0.193
Gd-DTPA	0.15	1.186 ± 0.023	0.843 ± 0.016	3.633 ± 0.109

^aTemperature = 19 °C, Frequency: 300 MHz, Distilled water: T_{1d} = (2.89 ± 0.017) s, 1/T_{1d} = (0.346 ± 0.021) s⁻¹

根据表 2 数据作图得图 1,x 轴为水溶液中配合物的摩尔浓度,y 轴为弛豫时间 T₁ 的倒数,即弛豫速率。从图 1 中可以看出随着配合物溶度 c 的变化,溶剂水分子中质子的弛豫率 A 变化显著。对图中趋势做线性拟合,根据公式求得线性相关系数 r 为 0.9983,得

(1/T₁)_{obsd} = 7.4306 [M] - 0.1674 (2)

由式(1)、(2)可见,SD-Dextran-DTPA-Gd 的弛豫

率为 7.43 mmol⁻¹·L·s⁻¹,该值高于 Gd-DTPA 的弛豫率(3.633 mmol⁻¹·L·s⁻¹)。大分子葡聚糖的引入增加了羟基的含量,其通过与水作用形成分子间氢键,可在配合物周围束缚较多的水分子;同时大分子配合物具有较大的分子尺寸与体积,其分子旋转速率较慢,从而使弛豫率明显提高。

2.4 钆配合物溶液 MRI 实验

钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd 溶于 RPMI-

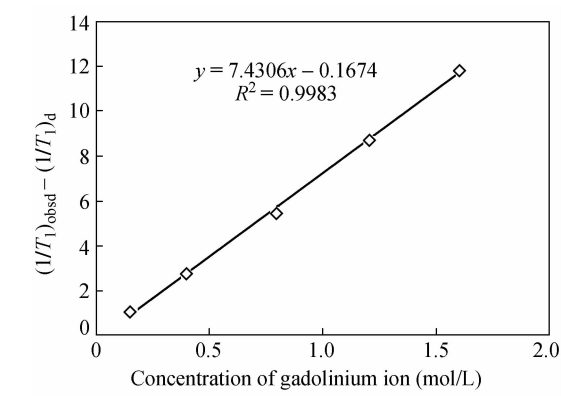


Fig. 1 Relaxivity of gadolinium ions in SD-Dextran-DTPA-Gd solution

1640 培养基溶液配成 Gd 浓度为 20 mmol/L 的溶液. 与 RPMI-1640 培养基溶液对照进行 MRI 扫描实验. 从图 2 可以看出, 与 RPMI-1640 培养基溶液相比, SD-Dextran-DTPA-Gd 的 RPMI-1640 溶液 T_1 值明显缩短, 可得到良好的 T_1 加权 MRI 增强图像, 且信号增强均匀.

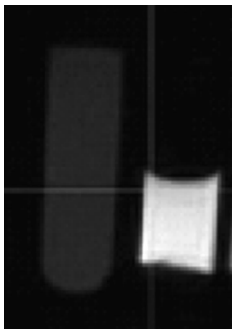


Fig. 2 MR imaging of SD-Dextran-DTPA-Gd in the RPMI-1640 solution
(Left: RPMI-1640 solution; Right: SD-Dextran-DTPA-Gd in RPMI-1640 solution)

2.5 细胞摄取与 MRI 实验

图 3 为与采用倒置相差显微镜观察 SD-Dextran-DTPA-Gd 共孵育后的肺癌细胞 H460 的图像. 从图可看出, 与 SD-Dextran-DTPA-Gd 共孵育后的肺癌细胞 H460 生长良好, 形态一致, 折光性良好. 将如表 3 所示孵育后的细胞进行 MRI 检测, 并测试细胞磁共振成像的 T_1 加权成像信号增强对比度, 如图 4、图 5 所示.

图 4 为 SD-Dextran-DTPA-Gd 分别与对表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 高表达的肺癌 H460 细胞株, 乳腺癌 MDA-MB-231 与 T40D 细胞株共培养组的磁共振成像图像. 从图中可以看出, 分别与没有加 SD-

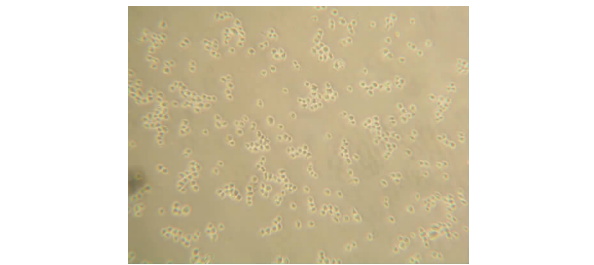


Fig. 3 Photo of the H460 lung carcinoma cells incubated with SD-Dextran-DTPA-Gd under the inverted microscope

Table 3 Positional distribution of cells in cellular uptaking assay in MRI

trypsin + PBS			trypsin + PBS
H-4	M-4	T-4	trypsin + PBS
H-3	M-3	T-3	
H-2	M-2	T-2	
H-1	M-1	T-1	

Tumors cells; H: H460 lung carcinoma cells; M: MDA-MB-231 breast carcinoma cells; T: T40D breast carcinoma cells. 1, 2, 3, 4: group number. H-1, M-1, T-1: H460, MDA-MB-231, and T40D carcinoma cells without incubation using the SD-Dextran-DTPA-Gd solution; H-2, 3, 4, M-2, 3, 4, T-2, 3, 4: H460, MDA-MB-231, and T40D carcinoma cells with incubation using the SD-Dextran-DTPA-Gd solution, respectively.

Dextran-DTPA-Gd 培养的细胞 (H-1, M-1, T-1) 相比, 3 种细胞株与 SD-Dextran-DTPA-Gd 共孵育后, MRI 图像亮度与清晰度均增大, 信号强度增大.

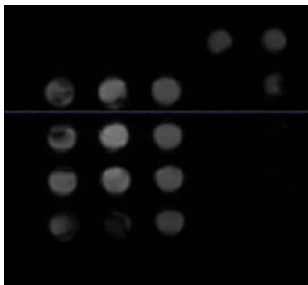


Fig. 4 MR imaging of tumor cells
Positional distribution of cells as Table 3. Tumors cells: H: H460 lung carcinoma cells; M: MDA-MB-231 breast carcinoma cells; T: T40D breast carcinoma cells. 1, 2, 3, 4: group number. H-1, M-1, T-1: H460, MDA-MB-231, and T40D carcinoma cells without incubation using the SD-Dextran-DTPA-Gd solution; H-2, 3, 4, M-2, 3, 4, T-2, 3, 4: H460, MDA-MB-231, and T40D carcinoma cells with incubation using the SD-Dextran-DTPA-Gd solution, respectively.

图 5 为 SD-Dextran-DTPA-Gd 分别与肺癌 H460 细胞株, 乳腺癌 MDA-MB-231 与 T40D 细胞

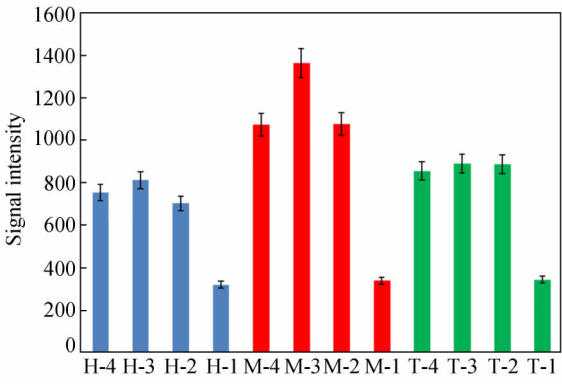


Fig. 5 MRI signal intensity of tumor cells
Tumors cells: H: H460 lung carcinoma cells; M: MDA-MB-231 breast carcinoma cells; T: T40D breast carcinoma cells. 1, 2, 3, 4: group number. H-1, M-1, T-1: H460, MDA-MB-231, and T40D carcinoma cells without incubation using the SD-Dextran-DTPA-Gd solution; H-2, 3, 4, M-2, 3, 4, T-2, 3, 4: H460, MDA-MB-231, and T40D carcinoma cells with incubation using the SD-Dextran-DTPA-Gd solution, respectively.

株共培养组的磁共振成像信号增强强度的统计图.从图可以看出,分别与没有加 SD-Dextran-DTPA-Gd 培养的细胞(H-1, M-1, T-1)相比,3 种细胞株对 SD-Dextran-DTPA-Gd 均有较好的摄取,

其磁共振成像信号增强强度较高.其中 SD-Dextran-DTPA-Gd 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 具有较高的亲和力,磁共振成像信号增强强度最高,成像效果最好.

3 结论

以葡聚糖为大分子载体,以磺胺嘧啶为肿瘤靶向基团,合成了侧链含有磺胺嘧啶与 Gd-DTPA 的肿瘤靶向性大分子钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd.实验结果表明,大分子钆配合物具有较高的弛豫率,且在水溶液中分散均匀. SD-Dextran-DTPA-Gd 对肺癌细胞系 H460,乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 与 T40D 均有较好的亲和性,能被这些肿瘤细胞选择性摄取,并能获得较好的肿瘤细胞 T₁ 加权磁共振成像.且不同细胞系对大分子钆配合物的摄取量不同,其中 SD-Dextran-DTPA-Gd 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 具有较高的亲和力,磁共振成像信号增强强度最高,成像效果最好.因此含磺胺嘧啶基团的大分子葡聚糖钆配合物 SD-Dextran-DTPA-Gd 有望成为肿瘤靶向性磁共振成像造影剂.

REFERENCES

1 Lauffer R B. Chem Rev,1987,87:901 ~ 907
2 Caravan P, Ellison J J, McMurry T J, Lauffer R B. Chem Rev,1999,99:2293 ~ 2352
3 Weinmann H J, Brash R C, Press W R, Wesby G E. Am J Radiology,1984,142:619 ~ 624
4 Laurent S. Eur J Inorg Chem,2007:2061 ~ 2067
5 Villaraza A J L, Bumb A, Brechbiel M W. Chem Rev,2010,110:2921 ~ 2959
6 Driksen A, Langereis S, de Waal B F M, van Genderen M H P, Meijer E W, de Lussanet Q G, Hackeng T M. Organic Letters,2004,6(26): 4857 ~ 4860
7 Comblin V, Gilsoul D, Hermann M, Humblet V, Jacques V. Coord Chem Rev,1999,185:451 ~ 470
8 Yan G P, Robinsonand L, Hogg P. Radiography,2007,13:e5 ~ e19
9 Yan G P, Ai C W, Zong R F, Liu F. Chinese Sci Bull,2010,55(27-28):3085 ~ 3093
10 Yan G P, Zhuo R X. Chinese Sci Bull,2001,46(15):1233 ~ 1237
11 Yan G P, Li Z, Xu W, Zhang Q, Li L, Liu F, Han L, Ge Y X, Guo J F. Int J Pharm,2011,407:119 ~ 125
12 Yan G P, Liu M L, Li L Y. Bioconjugate Chem,2005,16:967 ~ 971
13 Bartulin J, Przybylski M, Ringsdorf H, Ritter H. Makromol Chem,1974,175:1007 ~ 1010
14 Abel G, Connors T A, Ross W C J, Nguyen-Hoang-Nam Hoellinger H, Pichat L. Eur J Cancer,1973,9:49 ~ 54
15 Huang J L, Wang H Y, Zhou C L. J Appl Polym Sci,1995,58:8 ~ 11
16 Yan G P, Zong R F, Li L, Fu T, Liu F, Yu X H. Pharm Res,2010,27:2743 ~ 2754
17 Rinaudo M. Macromol Symp,2007,245-246:549 ~ 557
18 Rinaudo M. Polym Int,2008,57(3):397 ~ 430
19 Yan G P, Xu W, Yang L, Li L, Liu F, Guo Q Z. Pharm Res,2010,27(9):1884 ~ 1892

Studies on Dextran Gadolinium Complex Containing Sulfadiazine Groups

Qian Li¹, Lin Han¹, Guo-ping Yan^{1*}, Yuan-yuan Tu¹, Hui Yuan²,
Tou-jun Zou¹, Chun-tao Shao¹, Hui-fang Liu¹

(¹ School of Material Science and Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074)

(² Center for PET of Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022)

Abstract Sulfadiazine-containing dextran ligand (SD-Dextran-DTPA) was synthesized by the incorporation of diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) and sulfadiazine (SD) as a tumor-targeting group into dextran. This ligand was further reacted with gadolinium chloride to produce tumor-targeting macromolecule gadolinium complex (SD-Dextran-DTPA-Gd). Experimental data of ¹H-NMR, IR, UV, average particle sizes and zeta potential evidenced the formation of the dextran ligand and gadolinium complex. *In vitro* properties including the relaxivity, cell uptake assay and magnetic resonance imaging were also evaluated. In the aqueous solutions, the average diameter of the dextran ligand SD-Dextran-DTPA and complex SD-Dextran-DTPA-Gd increased when the concentration of their solutions decreased. Compared with Gd-DTPA, this tumor-targeting dextran gadolinium complex SD-Dextran-DTPA-Gd possessed obviously higher relaxation effectiveness due to a slowly tumbling system and an increase in rotational correlation time. The cell uptake assay indicated that SD-Dextran-DTPA-Gd had a high affinity to the H460, MDA-MB-231 and T40D tumor cells and can be taken up selectively by these tumor cells. Magnetic resonance imaging (MRI) tests showed that SD-Dextran-DTPA-Gd possessed the relaxation effectiveness higher than that of Gd-DTPA and can enhance the contrast of MR images of the tumor cells. Moreover, the T_1 signal intensities of the MDA-MB-231 cell suspensions were obviously higher than those of the H460 and T40D cell suspensions. Therefore SD-Dextran-DTPA-Gd has shown the potential as a tumor-targeting contrast agent in MRI.

Keywords Magnetic resonance imaging, Contrast agent, Tumor-targeting, Dextran, Sulfadiazine, Diethylenetriaminepentaacetic acid

* Corresponding author: Guo-ping Yan, E-mail: guopyan2006@163.com