

^{125}I -rAncrod 在大鼠体内的组织分布与代谢

于秋菊^{1,2}, 朱晓霞², 王德才¹, 孟志云², 甘 慧²,
顾若兰², 吴卓娜², 郑 颖², 李 俭², 窦桂芳²

(1. 泰山医学院, 山东 泰安 271000; 2. 军事医学科学院 野战输血研究所, 北京 100850)

摘要:为研究 ^{125}I -rAncrod($1.59\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)在 Wistar 大鼠器官和组织分布以及粪尿和胆汁的代谢情况, 采用放射性 ^{125}I 标记重组安克洛酶(^{125}I -rAncrod)结合分子排阻色谱法(size exclusion chromatography, SEC)及 γ -计数法测定不同时间组织及体液样品中 ^{125}I -rAncrod的含量。结果显示,放射性药物浓度主要累积在甲状腺和胃肠道内,肝肾次之,而脑、脊髓、脂肪、肌肉中药物浓度一直处于较低的水平。Wistar 大鼠尾静脉注射 ^{125}I -rAncrod后,SEC 色谱图显示到 48 h 粪尿和胆汁中均检测不到原形药物。结果表明,大鼠尾静脉注射 ^{125}I -rAncrod后在全身各器官和组织分布广泛,代谢较完全。

关键词: ^{125}I 标记重组安克洛酶;组织分布;代谢

中图分类号:TL92+3 **文献标志码:**A **文章编号:**1000-7512(2015)02-0107-06

doi:10.7538/tws.2015.28.02.0107

Tissue Distribution and Metabolism of ^{125}I -rAncrod in Wistar Rats

YU Qiu-ju^{1,2}, ZHU Xiao-xia², WANG De-cai¹, MENG Zhi-yun², GAN Hui²,
GU Ruo-lan², WU Zhuo-na², ZHENG Ying², LI Jian², DOU Gui-fang²

(1. Taishan Medical University, Taian 271000, China;

2. Institute of Transfusion Medicine, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

Abstract: To study the tissue distribution and metabolism of radioactivity in rats after single intravenous administration of ^{125}I -rAncrod($1.59\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). The concentration of ^{125}I -rAncrod in various tissue and body fluids were determined by ^{125}I labeled rAncrod combined with size exclusion chromatography (SEC) and γ -counting methods. The concentration of ^{125}I -rAncrod predominantly accumulated in the thyroid and gastrointestinal and also be found in the kidney and liver in fair amounts, but in brain, spinal cord, muscle and fat was at a very low level. After single intravenous administration (chemical dose $1.59\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) of ^{125}I -rAncrod to Wistar rats, the samples of feces, urine and bile were analyzed by SEC. The result was that parent drug was not existed in feces, urine and bile in 48 h. The results showed that ^{125}I -rAncrod was distributed widely in rats, metabolic process was complete.

Key words: ^{125}I -rAncrod; tissue distribution; metabolism

收稿日期:2014-12-23;修回日期:2015-01-29

作者简介:于秋菊(1990—),女,黑龙江齐齐哈尔人,药理学专业

通信作者:窦桂芳,博士,研究员,E-mail: douguifang@vip.163.com;王德才,教授,E-mail: dcwang@tsmc.edu.cn

安克洛酶特指从马来西亚红口蝮蛇(Malayan pit viper)蛇毒中分离纯化出的类凝血酶^[1],为丝氨酸蛋白水解酶。重组安克洛酶(recombinant Ancrod, rAncrod)是采用基因工程技术将安克洛酶的基因在CHO细胞中表达出来的糖蛋白,活性中心为丝氨酸,具有类凝血酶活性^[2]。其相对分子质量为38 000~44 000 D,碳水化合物含量约30%。重组安克洛酶为蛇毒类凝血酶制剂,特异性作用底物是纤维蛋白原,与凝血酶不同的是,只切割纤维蛋白原的 α 链,而不作用于 β 链。当水解血浆纤维蛋白原 α 链中的Arg16-Gly位键时,能够释放出纤维蛋白肽A,从而快速地将血液中的纤维蛋白原转变成纤维蛋白,由于蛇毒类凝血酶不激活凝血因子XIII,生成的纤维蛋白单体不交联形成坚固的纤维蛋白网状结构,易于被体内的纤维蛋白水解酶所水解^[3-4],因此可以抑制血栓形成,具有降低血粘度、抑制红细胞凝集、沉降、增强红细胞的血管通过性及变形能力、降低血管阻力以及改善微循环等作用,使溶栓作用快速,缺血部位功能恢复,从而达到治疗和防止复发的效果^[5]。

安克洛酶自1966年上市,由于安克洛酶具有良好的溶栓作用^[6,10-11],因此各国曾多次开展临床试验来研究安克洛酶对于缺血性卒中的疗效。据报道,在北美开展的安克洛酶卒中治疗试验(the stroke treatment with Ancrod trial, STAT)表明安克洛酶对发病3 h内的急性缺血性卒中患者治疗有效但会增加颅内出血的风险^[7]。安克洛酶在临床试验中存在某些副作用,采用基因工程技术获得了糖基化水平高、稳定性好、毒性低的重组安克洛酶,可降低血中纤维蛋白原的含量,其作用机制与巴曲酶类似^[8]。重组安克洛酶为大分子蛋白药物,本实验拟采用放射性同位素示踪法将¹²⁵I标记到重组安克洛酶的酪氨酸残基上,并结合分子排阻色谱法来研究放射性药物在大鼠体内的组织分布情况,以及重组安克洛酶在尿样及粪样中可能的代谢产物,为临床试验提供参考。

1 实验材料

1.1 主要仪器

凝胶过滤柱:ShodexOHpak SB-803 HQ,

68 $\mu\text{m} \times 300 \text{ mm}$,日本Shodex公司;高效液相色谱仪:LC-20T,SPD-20A,日本岛津公司;自动部分收集器:BS-100A,上海沪西分析仪器厂; γ 计数器:Wallac 1470,PerkinElmerTM公司;旋涡混悬器:GL-88B,海门其林贝尔仪器制造有限公司;电热恒温水浴锅:HW·SY11-k(P1),北京市长风仪器仪表公司。

1.2 药品和试剂

rAncrod注射液:纯度为100%,批号20140104-H3;Iodogen试剂:货号T0656-250MG,批号101M4065,SIGMA-ALORICH公司;¹²⁵I-rAncrod:放射性比活度为196.3 kBq $\cdot \mu\text{g}^{-1}$,放化纯度为99.1%,北京北方生物技术研究所以标记和纯化;三氯醋酸(TCA):纯度99%,批号20110913,国药集团化学试剂有限公司。

1.3 实验动物

Wistar大鼠:42只,雌雄各半,体重150~200 g,购自军事学科学院实验动物中心。实验动物生产许可证号:SCXK(军)2012-0004。动物使用许可证号:SYXK(军)2012-0021。

2 实验方法

2.1 ¹²⁵I-rAncrod的标记

采用Iodogen法标记rAncrod,碘同位素在Iodogen试剂的催化作用下,将放射性碘标记到rAncrod的酪氨酸残基上。首先称取Iodogen试剂1 mg溶于0.5 mL氯仿中,取50 μL (100 μg)加至试管底部,用氮气吹干,然后加rAncrod原液(蛋白含量为516 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)0.5 mL,再加入74 MBq的Na¹²⁵I,室温反应10 min,反应过程不断摇动,使反应充分后分离纯化。

将标记反应混合物通过1 cm \times 50 cm的Sephadex-G50凝胶柱上分离纯化,洗脱液为0.2 mol $\cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸盐缓冲液(pH 6.8),流速为1.0 mL $\cdot \text{min}^{-1}$ 。用部分收集器收集各时间段的洗脱液,采用 γ 计数器测定 γ 放射性。

2.2 ¹²⁵I-rAncrod放化纯度

用分子排阻色谱法(SEC)鉴定标记物的纯度。液相条件为:ShodexOHpak SB-803 HQ凝胶过滤柱(68 $\mu\text{m} \times 300 \text{ mm}$),洗脱液为0.2 mol $\cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸钠缓冲液(pH 6.8),流速1.0 mL $\cdot \text{min}^{-1}$ 。取10 μL ¹²⁵I-rAncrod手动进样后用部分收集器每1 min收集一管,测定每管的 γ 放

射性,计算色谱峰所占的总放射性百分比,即纯化纯度。

2.3 测定¹²⁵I-rAncrod 的方法学

取正常大鼠(4只)脑、胃、小肠、肝、脂肪、肾、心、胆汁、粪、尿等组织或体液,制成匀浆。加入4个不同浓度(1 511.7、151.2、30.2、6.0 ng/mL)的¹²⁵I-rAncrod,每个浓度三个平行样,样品混匀后,加入等体积的20% TCA 沉淀蛋白,测定各组织总放射性。5 000 r·min⁻¹,离心5 min后取出上清,测定酸沉部分放射性。

2.4 ¹²⁵I-rAncrod 在大鼠体内的组织分布

受试品为¹²⁵I-rAncrod,尾静脉注射前用非标记的 rAncrod 稀释至 2.75 μg·mL⁻¹,药物比活 269.9 kBq·μg⁻¹。Wistar 大鼠 24 只,雌雄各半,每个性别随机分为 3 组。组织分布研究采用尾静脉注射给药,给药后化学剂量 1.59 μg·kg⁻¹(放射性比活度 406.6 kBq·kg⁻¹)。分别于静脉注射 0.25、2、6 h 后取眼眶静脉血处死一组动物,取血浆、血清、肝、肾、脾、肺、肾上腺、睾丸、卵巢、心脏、胰腺、胸腺、小肠、小肠内容物、脂肪、膀胱、胃、胃内容物、大肠、大肠内容物、皮肤、脊髓、脑、肌肉及甲状腺,共 25 种组织或体液。每种组织称重、剪碎后,再加入 1 倍体积的 20% 的三氯醋酸(终浓度为 10%)沉淀蛋白,测定总活度,5 000 r·min⁻¹离心 5 min(血清、血浆 8 000 r·min⁻¹离心 5 min),吸弃上清,测定酸沉部分的活度^[12-14]。

2.5 ¹²⁵I-rAncrod 在大鼠体内代谢

Wistar 大鼠 6 只,雌雄各半,尾静脉注射给药¹²⁵I-rAncrod 化学剂量 1.59 μg·kg⁻¹(放射性比活度 229.0 kBq·kg⁻¹)后单独饲养在代谢笼内,饲以标准大鼠饲料,自由饮水。收集给药前和给药后 2、4、8、12、24、36、48 h 的尿液及粪便,尿样记录总体积,粪便要称重记录总重量,所有采集的样品于 4℃下保存^[9]。

Wistar 大鼠 8 只,雌雄各半,戊巴比妥麻醉后做胆管插管,胆汁引流。待大鼠清醒后,尾静脉推注给药 1.59 μg·kg⁻¹(放射性比活度 407.8 kBq·kg⁻¹)后,收集不同时间段胆汁于 4℃下保存。

取 20 μL 粪尿或胆汁样品手动进样后用部

分收集器每 1 min 收集一管,共收集 25 管,测定每管的 γ 放射性,用放射性对洗脱体积作图分析,洗脱液为 0.2 mol·L⁻¹ 磷酸钠缓冲液(pH6.8),流速 1.0 mL·min⁻¹,测定¹²⁵I-rAncrod 的含量。

2.6 数据处理

在组织分布的研究过程中,用配对 *t* 检验比较雌雄个体间是否存在显著性差异。其他实验结果使用 Microsoft Excel 2010 及 origin 7.5 进行分析。

3 结果与讨论

3.1 ¹²⁵I-rAncrod 的纯度鉴定

标记混合物经凝胶过滤层析后得到一个放射性主峰,放射性主峰与非标记 rAncrod 经 SEC 分析,非标记 rAncrod 的保留时间为 7.057 min,¹²⁵I-rAncrod 的放射性主峰为第 7 管,即出峰时间为 7.0 min,标记物色谱图示于图 1,图 1 结果表明,洗脱出的放射性主峰为标记蛋白,即¹²⁵I-rAncrod。¹²⁵I-rAncrod 的纯化纯度为 99.1%。

3.2 ¹²⁵I-rAncrod 的方法学确证

不同组织中加入标准的¹²⁵I-rAncrod 后各组织参数值及酸沉率列于表 1。

3.2.1 检测方法的原理和特异性 标准¹²⁵I-rAncrod 是蛋白质,相对分子质量为 38 000~44 000 Da 的标记蛋白,在 10% TCA 中原形¹²⁵I-rAncrod 的放射性主要存在于酸沉部分,¹²⁵I-rAncrod 在 TCA 酸沉淀部分的放射性酸沉率为加入放射性的(87.0±6.6)% (表 1)。

3.2.2 灵敏度及可靠定量下限 方法灵敏度取决于¹²⁵I-rAncrod 的比活度、每次测定的样品量和放射性测量时间,对低放射性样品的测量时间适当延长。该方法灵敏可靠,最低定量下限为 6.0 ng/mL。

3.2.3 线性 不同组织或体液中加入¹²⁵I-rAncrod,在 1 511.7~6.0 ng/mL 范围内加入量与总放射性和 TCA 沉淀放射性的线性关系良好,相关系数 *R* 均大于 0.999 (表 1)。

3.2.4 酸沉率 不同组织或体液加入 TCA 后¹²⁵I-rAncrod 在 TCA 酸沉部分的放射性即酸沉率大于加入放射性的 80%。提示在实验条件下¹²⁵I-rAncrod 主要存在于酸沉部分。

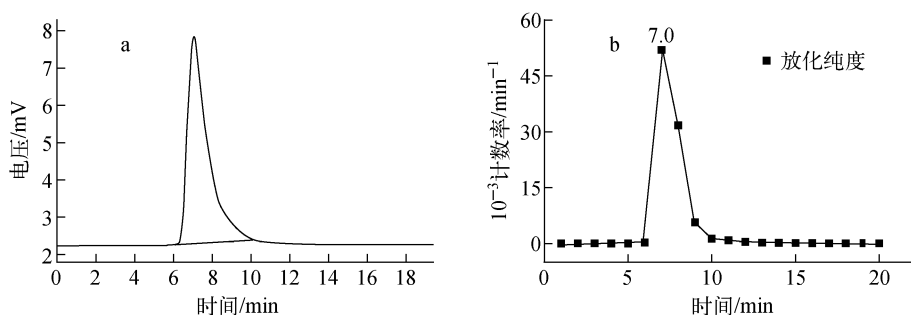
图1 rAncrod(a)与¹²⁵I-rAncrod(b)的色谱图Fig. 1 Chromatograms of rAncrod (a) and ¹²⁵I-rAncrod (b)

表1 不同组织中加入标准的

¹²⁵I-rAncrod 后各组织参数值及酸沉率Table 1 Parameter values and acid precipitation rate of different tissue after adding the standard ¹²⁵I-rAncrod

组织	Y=A+B * X	总活度 时数值	酸沉活度 时数值	酸沉率/%
脑	A	37.13	20.41	87.1±0.08
	B	0.74	0.72	
	R	0.999 5	0.999 8	
胃	A	36.00	23.32	88.4±0.07
	B	0.76	0.74	
	R	0.999 6	0.999 8	
小肠	A	27.39	18.88	88.2±0.05
	B	0.76	0.71	
	R	0.999 8	0.999 9	
肝	A	13.02	3.80	90.8±0.05
	B	0.80	0.78	
	R	0.999 7	0.999 9	
脂肪	A	22.02	9.49	87.5±0.08
	B	0.72	0.70	
	R	0.999 9	0.999 7	
肾	A	25.06	15.47	89.7±0.06
	B	0.72	0.70	
	R	0.999 8	0.999 9	
心	A	-4.85	-19.72	86.7±0.07
	B	0.86	0.83	
	R	0.999 9	0.999 92	
胆汁	A	7.68	-6.24	86.5±0.09
	B	0.80	0.78	
	R	0.999 99	0.999 99	
粪	A	15.28	9.68	82.2±0.04
	B	0.74	0.64	
	R	0.999 96	0.999 97	
尿	A	1.55	-17.84	83.2±0.07
	B	0.84	0.79	
	R	0.999 9	0.999 9	

注: X 指不同组织的理论活度, Y 指各组织测得的总活度或者酸沉后的活度

3.3 ¹²⁵I-rAncrod 在大鼠体内的组织分布

Wistar 大鼠尾静脉注射 $1.59 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{125}\text{I-rAncrod}$ 后不同时间各组织和体液内的药物浓度见表 2。由表 2 可以看出, 给药后 0.25 h 各个组织中均能检测到 ¹²⁵I-rAncrod, 说明该药物能在大鼠体内快速广泛的分布; 而且放射性主要集中在血液和肝脏中, 甲状腺和肾脏次之, 肾脏内放射性较高说明 ¹²⁵I-rAncrod 主要通过尿液排出体外。给药 2 h 后甲状腺的放射性达到最高, 胃内容物次之; 胃肠内容物中的药物浓度较高, 可能是由于药物的碱性和酸性片段通过胃肠壁分泌入胃肠道。给药后 6 h 除了甲状腺以外, 其他组织中的药物浓度均已下降至较低的水平。此外, 脑、脊髓、脂肪、肌肉中的药物浓度一直较低, 提示药物不易进入脂肪和肌肉, 不易透过血脑屏障。

对相同组织性别间差异进行 *t* 检验, 结果发现绝大部分组织的 *P* 大于 0.05, 表明 ¹²⁵I-rAncrod 在大鼠体内的组织分布基本不存在性别差异。

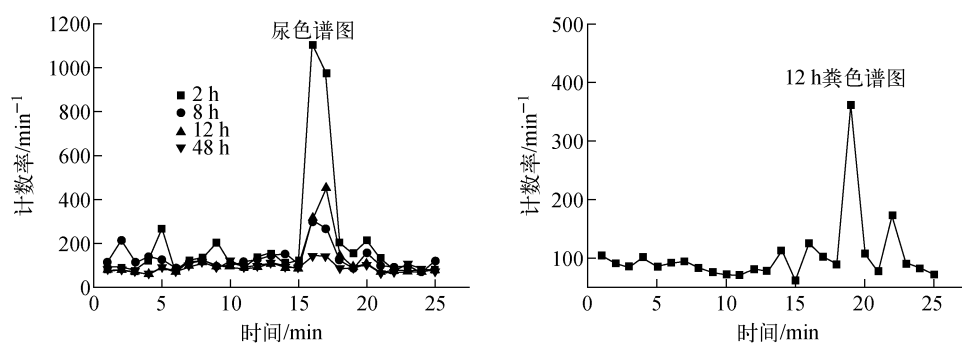
3.4 ¹²⁵I-rAncrod 在大鼠体内的代谢

Wistar 大鼠尾静脉注射给药后的色谱图示于图 2, 由不同时间点尿样的色谱图可以看出, 主要是保留时间在 16 min 的小分子代谢产物, 而且随着时间的增长代谢物越来越少, 到 48 h 尿样基本已代谢完毕。12 h 粪样的色谱图主要是在 19 min 出峰的小分子代谢产物。由图 3 不同时间点胆汁的色谱图看出, 给药后 2 h, 既有在 7 min 出峰的原形 ¹²⁵I-rAncrod 峰又有两个小分子代谢产物峰, 到 48 h 胆汁中的放射性基本已经代谢完毕。

表 2 Wistar 大鼠尾静脉注射 $1.59 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} {}^{125}\text{I-rAncrod}$ 后各组织中的¹²⁵I-rAncrod 浓度 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组织名称	0.25 h		2 h		6 h		AUC _{0-6h} / (ng · h · g ⁻¹ (mL ⁻¹))
	$\bar{x} \pm s$	<i>P</i> (♀ vs ♂)	$\bar{x} \pm s$	<i>P</i> (♀ vs ♂)	$\bar{x} \pm s$	<i>P</i> (♀ vs ♂)	
脑	0.11±0.04	0.61	0.07±0.02	0.80	0.05±0.01	0.73	0.41
脂肪	0.08±0.05	0.18	0.12±0.04	0.29	0.06±0.02	0.38	0.53
肌肉	0.15±0.10	0.19	0.15±0.04	0.18	0.10±0.03	0.81	0.77
脊髓	0.21±0.17	0.77	0.17±0.06	0.35	0.09±0.03	0.17	0.84
胸腺	0.17±0.04	0.20	0.24±0.09	0.27	0.13±0.04	0.15	1.11
大肠内容	0.15±0.18	0.45	0.14±0.07	0.14	0.38±0.27	0.90	1.30
胰腺	0.26±0.10	0.11	0.30±0.09	0.81	0.18±0.04	0.90	1.43
大肠	0.19±0.06	0.56	0.31±0.10	0.33	0.25±0.08	0.37	1.56
睾丸	0.20±0.02	—	0.42±0.19	—	0.35±0.09	—	2.09
脾	0.65±0.17	0.70	0.44±0.07	0.83	0.26±0.06	0.53	2.34
心脏	0.63±0.23	0.03	0.57±0.15	0.49	0.34±0.09	0.43	2.85
膀胱	0.32±0.13	0.09	0.61±0.17	0.23	0.57±0.25	0.80	3.18
小肠	0.36±0.16	0.11	0.59±0.26	0.12	0.59±0.29	0.29	3.21
肾上腺	0.87±0.33	0.76	0.62±0.19	0.91	0.39±0.10	0.90	3.31
卵巢	0.61±0.30	—	0.76±0.20	—	0.51±0.15	—	3.74
皮肤	0.24±0.15	0.02	0.97±0.28	0.35	0.67±0.40	0.41	4.34
肺	1.01±0.45	0.65	0.90±0.18	0.65	0.55±0.13	0.99	4.56
肾	1.45±0.37	0.50	0.92±0.14	0.61	0.53±0.13	0.93	4.98
小肠内容	0.50±0.35	0.09	0.77±0.21	0.72	1.79±1.33	0.11	6.22
肝	4.35±1.86	0.99	0.70±0.13	0.76	0.36±0.08	0.97	6.54
胃	0.31±0.12	0.31	2.22±1.08	0.04	0.86±0.36	0.87	8.39
血浆	7.11±2.00	0.24	4.25±0.94	0.45	2.62±0.56	0.86	23.68
血清	8.91±2.79	0.29	5.00±0.98	0.50	3.08±0.69	0.90	28.34
胃内容	0.95±1.41	0.20	14.92±2.89	0.86	5.10±4.07	0.07	53.92
甲状腺	1.92±0.65	0.19	37.40±22.44	0.80	213.85±149.51	0.15	536.90

注:雌雄个体间不存在性别差异,*P*值绝大部分大于0.05。

图 2 Wistar 大鼠尾静脉注射 $1.59 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} {}^{125}\text{I-rAncrod}$ 后不同时间点尿液和粪便的色谱图Fig. 2 Chromatograms of urine and feces after intravenous administration with $1.59 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} {}^{125}\text{I-rAncrod}$ to Wistar rats at different times

4 结论

Wistar 大鼠尾静脉推注¹²⁵I-rAncrod 后,组织分布结果表明,药物在大鼠体内迅速广泛分布,甲状腺、肝脏、肾脏和胃肠道及其内容物的放射性浓度比较高,经过 6 h 各组织的放射

性浓度明显下降到较低的水平。代谢结果表明,大鼠给药后粪尿中的放射性主要来源于原形¹²⁵I-rAncrod 的小分子代谢产物,胆汁中存在原形药物和小分子代谢产物,到 48 h 粪尿和胆汁均已代谢完毕。

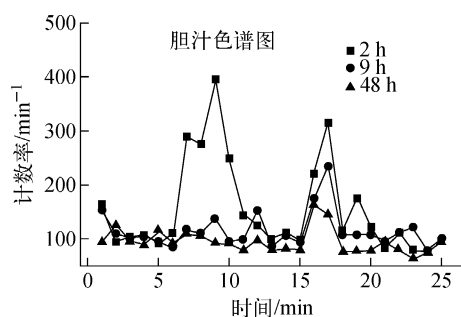


图3 Wistar大鼠尾静脉注射 $1.59 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
 ^{125}I -rAncrod后不同时间点胆汁的色谱图

Fig. 3 Chromatograms of bile after intravenous
administration with $1.59 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^{125}I -rAncrod
to Wistar rats at different times

胃肠道中的药物浓度较高,分析可能与标记方法有关,酪氨酸是碱性氨基酸,胃液为酸性环境,代谢后的 ^{125}I -酪氨酸或蛋白片断可能通过胃壁分泌,导致胃肠道较高的放射性分布。

本研究建立了灵敏、准确和简便的同位素示踪法来定量检测重组安克洛酶在Wistar大鼠体内的分布和代谢情况,为临床试验的设计和给药方案的制定提供了参考。

参考文献:

- [1] Elger B, Hornberger W, Schwarz M, et al. Ancrod reduces intracerebral hemorrhage quantified in vivo by magnetic resonance imaging in rats[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 1998, 7(1): 10-16.
- [2] Yu X, Li Z, Xia X, et al. Expression and purification of ancrod, an anticoagulant drug, in *Pichia pastoris*[J]. Protein Expr Purif, 2007, 55(2): 257-261.
- [3] Tan N H. Isolation and characterization of the thrombin-like enzyme from cryptelytrops purpureo-maculatus venom[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2010, 151(1): 131-136.
- [4] Levy D E, Trammel J, Wasiewski W W, et al. Ancrod for acute ischemic stroke: a new dosing regimen derived from analysis of prior ancrod stroke studies[J]. J Stroke and Cerebrovasc Dis, 2009, 18(1): 23-27.
- [5] 高晶,刘秀琴,郭玉璞. 降纤制剂的研究和临床应用新进展[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(5): 305-307.
Gao Jing, Liu Xiuqin, Guo Yupu, et al. The progress of research and clinical application of di-

fibrin preparation[J]. Chinese Journal of Neurology, 2001, 34(5): 305-307(in Chinese).

- [6] Burkhardt W, Smith G F, Su J L, et al. Amino acid sequence determination of ancrod, the Thrombin-like α -fibrinogenase from the venom of *akistrodon rhodostoma* [J]. FEBS Lett, 1992, 297(3): 297-301.
- [7] Liu S, Marder V J, Levy D E, et al. Ancrod and fibrin formation: perspectives on mechanisms of action[J]. Stroke, 2011, 42(11): 3 277-3 280.
- [8] Suqai K, Imamura Y, Mihashi S, et al. Plasma levels and urinary excretion of batroxobin and its defibrinogenating effects in various animal species [J]. J Toxicol Sci, 1986, 11(2): 135-143.
- [9] Suqai K, Imamura Y, Mihashi S, et al. Metabolic fate of ^{125}I -labeled Batroxobin in rats and dogs[J]. J Toxicol Sci, 1986, 11(3): 155-167.
- [10] 卢海波,戴德银,刘立立. 五种蛇毒制剂的临床应用与警示[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(16): 2 495-2 496.
Lu Haibo, Dai Deyin, Liu Lili, et al. The clinical application and caution of five preparation of snake [J]. Journal of Modern Medicine and Health, 2012, 28(16): 2 495-2 496(in Chinese).
- [11] Liu M, Wu B, Wang W Z, et al. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(5): 456-464.
- [12] 王俊虎,蒋翠花,江骁. ^{131}I 标记番泻苷A在正常小鼠体内分布和评价心肌活性研究[J]. 同位素, 2013, 26(2): 98-103.
Wang Junhu, Jiang Cuihua, Jiang Xiao, et al. Distribution and evaluation of myocardial viability studies of ^{131}I -labeled Sennoside A in normal mice [J]. Isotope, 2013, 26(2): 98-103(in Chinese).
- [13] 梁积新,李洪玉,向学琴. 神经肽类似物 DOTA-Substance P的 ^{177}Lu 标记及其生物分布[J]. 同位素, 2012, 25(2): 65-70.
Liang Jixin, Li Hongyu, Xiang Xueqin, et al. ^{177}Lu -labeled DOTA-Substance P of neuropeptide analogues and its distribution[J]. Isotope, 2012, 25(2): 65-70(in Chinese).
- [14] 姜国华,刘忠敏. 同位素示踪法研究 ^{125}I -NGF在小鼠体内的吸收、分布及排泄[J]. 现代仪器, 2012, 18(1): 10-13.
Jiang Guohua, Liu Zhongmin. The absorption, distribution, and excretion studies of ^{125}I -NGF by using isotopic tracer method in mice [J]. 2012, 18(1): 10-13(in Chinese).