毒性的氧化产物或羟基自由基等,从而造成细胞损伤或死亡[10]还未知,所以,对 ASODN 探针进行急性毒理检测十分必要。

急性毒理实验指对受试动物行一次或 24 h 内数次染毒后,观察其中毒表现的一种方法。考虑到染毒方式不同,毒物进入体内后被吸收的速度、吸收率和暴露量不同,可以表现出不同的中毒反应,所以本实验选择液体试剂 3 种常见使用方式,分别进行口服灌胃、静脉注射和腹腔注射染毒,连续观察 14 d[11],尽可能多角度、最大限度地客观评价探针对靶器官的毒性。

有关 SPIO 标记 ASODN 探针的急性毒理实验,国内外少见文献报道。仅有文献记载,SPIO 标记造血干细胞或胚胎干细胞,没有发现短期或长期毒性反应[12,13]。本研究在预实验基础上,采用最大给药量法进行,剂量远远高于临床及常见实验中所需的铁含量[14]。除了观察主要脏器标本并同时进行 2 种方式染色外,还通过检测血清生化指标以了解是否对小鼠脏器功能存在损害;此外,考虑到可能会影响血常规或凝血指标,故也将其纳入观察内容。实验结果显示,实验组仅在早期有部分小鼠出现轻度中毒症状,无 1 例死亡。另外,也将该探针用于体外转染高表达 c-erbB2 癌基因的 SK-Br-3 细胞,发现对细胞形态、生长曲线均无影响[5]。

铁是常见的无机类趋肝毒物,可造成多种多样的肝损害,故除了采用 2 种不同的染色方法重点观察外,还对血清学指标进行测定,期望从形态及代谢两方面了解对肝脏的毒理。同理,选择其他脏器观察是因为毒物容易使肾功能特别是分泌功能障碍,在血液循环中损害心脏、肺组织和生殖器;此外,本探针属于纳米级化合物,有可能在骨髓组织中沉积,故将骨髓也列为观察组织。通过对上述脏器或组织的病理观察,未见明显的损伤性改变,仅见到肝、脾内少量铁颗粒沉积;血常规、凝血指标和血清学指标检测显示各组间差异无显著性($P>0.05$),这一切说明探针对主要脏器功能无明显影响。

参考文献:

[1] Bellin M F. MR contrast agents, the old and the new[J]. Eur J Radiol, 2006, 60(3): 314 – 323.

[2] 文　明,李少林. 磁共振成像用于分子影像学研究[J]. 中国医学影像技术,2007,23(1):147 – 150.

[3] Wen M, Li B B, Bai W, *et al*. Application of atomic force microscopy in morphological observation of antisense probe labeled with magnetism [J]. Mol Vis, 2008, 14: 114 – 117.

[4] 文　明, 柏　玮, 李必波, 等. SPIO 标记的反义探针磁学性能检测[J]. 重庆大学学报, 2008, 31(8):956 – 960.

[5] 文　明, 李必波, 柏　玮, 等. 超顺磁性氧化铁标记反义寡脱氧核苷酸探针在转染细胞磁共振成像中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(5): 554 – 558.

[6] 文　明, 柏　玮, 李少林. 分子影像学中的肿瘤反义基因显像[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(5):554 – 557.

[7] Ozkal S, Ozer E, Canda T, *et al*. Expression of c-erbB-2 gene product and hormone receptor status in phyllodes tumors and fibroadenomas: an immunohistochemical study [J]. Ann Med Sci, 2003, 12(1): 10 – 14.

[8] Talanov V S, Garmestani K, Regino C A, *et al*. Preparation and *in vivo* evaluation of a novel stabilized linker for 211At labeling of protein [J]. Nucl Med Biol, 2006, 33(4): 469 – 480.

[9] Hogemann D, Josephson L, Weissleder R, *et al*. Improvement of MRI probes to allow efficient detection of gene expression [J]. Bioconjug Chem, 2000, 11(6): 941 – 946.

[10] Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury[J]. Biomed Pharmacother, 2001, 55(6):333 – 339.

[11] 国家食品药品监督管理局. 关于发布化学药物稳定性研究等 16 个技术指导原则的通知[S]. 国食药监注[2005]106 号.

[12] Daldrup-Link HE, Rudelius M, Oostendorp R A, *et al*. Targeting of hematopoietic progenitor cells with MR contrast agents[J]. Radiology, 2003, 228(3):760 – 767.

[13] Himes N, Min J Y, Lee R, *et al*. *In vivo* MRI of embryonic stem cells in a mouse model of myocardial infarction[J]. Magn Reson Med, 2004, 52(5): 1214 – 1219.

[14] Metz S, Bonaterra G, Rudelius M, *et al*. Capacity of human monocytes to phagocytose approved iron oxide MR contrast agents *in vitro* [J]. Eur Radiol, 2004, 14(10): 1851 – 1858.

（编辑　吴培红）

《军医大学学报》(英文版)欢迎投稿

Journal of Medical Colleges of PLA 是由 3 所军医大学和南方医科大学共同主办的、国内外公开发行的综合性医学学术类英文期刊,是中国英文版科技论文统计源期刊,并被纳入中文科技期刊数据库、中国期刊网、万方数据库、重庆维普数据库。从 2007 年开始,本刊电子版由全球著名的科技出版集团爱思唯尔(Elsevier)负责海外发行,全文已进入 ScienceDirect 全文数据库,期刊网址 http://www.elsevier.com/locate/jmcpla。国内统一刊号:CN31 – 1002/R,国际标准刊号:ISSN 1000 – 1948。双月刊。设有论著、技术与方法、个案报道、交流等栏目。若无彩图,无需缴纳版面费;亦不收取审稿费;无稿酬。投稿要求:中(或大摘要)、英文稿各 1 份,照片提供 3 份。电子投稿 E-mail:gangela@mail.tmmu.com.cn。照片需以附件形式单独提供 JPG 或 TIF 格式。电子投稿请注明英文版。

联系地址:重庆市沙坪坝区高滩岩第三军医大学学报编辑部(400038)　　**电话**:(023)68752782