

Nghiên cứu độc tính của ^{18}F -NaF trên động vật thực nghiệm

Acute toxicity of ^{18}F -NaF in mice

Nguyễn Khắc Thắt*, Nguyễn Thị Kim Dung*,
Nguyễn Trần Linh*, Lê Ngọc Hà*,
Nguyễn Thùy Dương**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp của ^{18}F -NaF được điều chế trên module tự thiết kế và chế tạo tại Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Đối tượng nghiên cứu là ^{18}F -NaF được sản xuất tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Thực nghiệm được tiến hành trên chuột nhắt trắng chủng Swiss, liều tiêm cao gấp 100 lần quy đổi từ người theo phương pháp thử độc tính đơn liều dành cho các hoạt chất dùng liều rất nhỏ theo hướng dẫn của Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA), kết hợp với các nguyên tắc chung trong nghiên cứu độc tính cấp theo hướng dẫn của OECD. **Kết quả:** Sau 24 giờ và 14 ngày tiêm ^{18}F -NaF với liều 17,1mCi/kg, cân nặng và các chỉ số huyết học, sinh hóa máu của chuột như hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu, men gan... không bị ảnh hưởng bởi ^{18}F -NaF. Kết quả giải phẫu vi thể và đại thể chuột sau 14 ngày cũng cho thấy không có sự thay đổi khác biệt rõ rệt và bị ảnh hưởng bởi ^{18}F -NaF. **Kết luận:** ^{18}F -NaF được điều chế trên module tự chế tạo tại Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 không gây độc tính cấp trên mô hình chuột nhắt.

Từ khóa: ^{18}F -NaF, độc tính cấp, chuột nhắt.

Summary

Objective: To evaluate the acute toxicity of ^{18}F -NaF produced on self-manufactured module of Cyclotron Center at 108 Military Central Hospital. The experiments were conducted on Swiss white mice with 100 times of human dose according to the single-dose toxicity test method for the active ingredients at very small doses in the guidance of the European Pharmaceutical Administration (EMA), incorporating general principles in acute toxicity studies following OECD guidelines. **Result:** After 24 hours and 14 days of 17.1mCi/kg ^{18}F -NaF injection, the weight, blood tests such as WBC, RBC, HGB, PLT, AST, ALT... of mice did not affect by the ^{18}F -NaF and the histopathologic features of mice were not also affected by ^{18}F -NaF. **Conclusion:** ^{18}F -NaF radiopharmaceutical prepared by the self-manufactured module of Cyclotron Center at 108 Military Central Hospital had no acute toxicity in the mice model.

Keywords: ^{18}F -NaF, acute toxicity, mice.

Ngày nhận bài: 2/2/2021, ngày chấp nhận đăng: 15/2/2021

Người phản hồi: Nguyễn Khắc Thắt, Email: baynguyen7273@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

^{18}F -NaF là dược chất phóng xạ (DCPX) có thể được lựa chọn sử dụng để chụp xạ hình xương bằng PET do có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với kỹ thuật xạ hình xương thông thường bằng $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP.

^{18}F -NaF PET/CT là phương pháp chụp xạ hình xương sử dụng kỹ thuật ghi hình cắt lớp phát positron (PET) cung cấp thông tin hình ảnh chuyển hóa có độ nhạy, độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán [1]. Tổng liều hiệu dụng một bệnh nhân nhận được sau một lần ghi hình PET/CT khoảng 15mSv [2, 3, 4], do đó, liều bức xạ mà bệnh nhân nhận được cần phải được quan tâm. Một liều ^{18}F -NaF trên người lớn từ 8 - 12mCi (300 - 450MBq) theo khuyến cáo của FDA. Một số nghiên cứu cho thấy ^{18}F -FDG, dược chất phóng xạ (DCPX) phổ biến cho PET hiện nay có thể gây ra phá hủy DNA và những tác động sinh học trên mô hình chuột thí nghiệm [2]. Các nghiên cứu cho thấy có sự phá hủy DNA liên quan đến bức xạ ở bệnh nhân sau khi được chụp hình CT và chụp hình có can thiệp. Tuy nhiên, rất ít báo cáo nghiên cứu về ảnh hưởng của tia bức xạ do các DCPX cho PET gây ra và chưa thấy có báo cáo nào về độc tính của ^{18}F -NaF. Tuy nhiên, việc đánh giá tác động sinh học với các liều thấp gây ra bởi bức xạ ion hóa cũng cần được nghiên cứu để tối ưu hóa liều lượng và quy trình ghi hình PET.

Hiện nay, tại Việt Nam, phương pháp ghi hình ^{18}F -FDG PET/CT đã được thực hiện trong 10 năm qua với hàng nghìn lượt bệnh nhân và chưa có báo cáo về độc tính phóng xạ gây ra bởi ^{18}F -FDG. Một số nghiên cứu ở nước ta đang được tiến hành điều chế các DCPX khác ngoài ^{18}F -FDG, trong đó có ^{18}F -NaF cho chẩn đoán ung thư xương nguyên phát, di căn xương và một số bệnh lý khác. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá độc tính cấp của ^{18}F -NaF được điều chế trên bộ kit và module tự sản xuất do nhóm nghiên cứu phát triển trên chuột thí nghiệm nhằm đảm bảo an toàn cho người tình nguyện trước khi đưa kỹ thuật ^{18}F -NaF-PET/CT vào thử nghiệm trên lâm sàng.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Nguyên vật liệu

Mẫu nghiên cứu là thuốc phóng xạ ^{18}F -NaF được điều chế trên module tổng hợp tự sản xuất tại Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cung cấp. Liều qui đổi trên chuột nhất trắng là 17,1mCi ^{18}F -NaF/kg, tương đương 0,34mCi ^{18}F -NaF/20g chuột (mức liều cao gấp 100 lần liều quy đổi trên người: 1200mCi/người lớn 70kg). Thuốc được đưa theo đường tiêm tĩnh mạch đuôi chuột.

Phương tiện: Chuột nhất trắng cả hai giống, chủng Swiss, trưởng thành, cân nặng từ 18 - 20g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi ổn định trong điều kiện phòng thí nghiệm 5 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu, được cho ăn bằng thức ăn chuẩn do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp, uống nước tự do, chu kỳ sáng tối 12 giờ.

Thiết bị, dụng cụ nghiên cứu: Bao gồm máy sinh hóa TC 3300 plus (Teco Diagnostics), máy phân tích huyết học tự động dành cho động vật thí nghiệm Autohematology analyser URIT-3000 VET Plus, máy ly tâm HERMLE Z300, thiết bị đo liều phóng xạ Curimenter của Đức).

2.2. Phương pháp

Thử nghiệm được tiến hành dựa theo phương pháp thử độc tính đơn liều dành cho các hoạt chất dùng liều rất nhỏ theo hướng dẫn của Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) [8], kết hợp với các nguyên tắc chung trong nghiên cứu độc tính cấp theo hướng dẫn của OECD [9, 10, 11].

Thiết kế thí nghiệm: Chuột nhất trắng mỗi giống (đực hoặc cái) chia ngẫu nhiên thành 2 lô, mỗi lô 16 động vật; lô chứng được tiêm tĩnh mạch đuôi nước muối sinh lý liều 0,1ml/10g chuột; Lô thử nghiệm được tiêm tĩnh mạch đuôi ^{18}F -NaF liều 0,34mCi/20g chuột). Chuột được nhịn ăn 3 giờ trước khi thí nghiệm, nước uống theo nhu cầu. Kiểm tra cân nặng trước khi thử nghiệm. Thuốc thử ^{18}F -NaF hoặc nước muối sinh lý được tiêm tĩnh mạch đuôi chuột liều duy nhất. Sau khi cho dùng ^{18}F -NaF, chuột được cho ăn

trở lại và được theo dõi tình trạng chung trong vòng 14 ngày. Vào ngày thứ 2 của thử nghiệm (24 giờ sau khi tiêm chất thử), chọn ngẫu nhiên 10 động vật/lô/giống để lấy máu làm các xét nghiệm sinh hóa và huyết học, mổ quan sát đại thể các cơ quan và lấy ngẫu nhiên 3 chuột trong mỗi lô để làm tiêu bản vi thể gan và thận. Các động vật còn lại mỗi lô nuôi thêm 2 tuần để theo dõi sự hồi phục của các cơ quan, chức phận sau thời gian ngừng dùng thuốc. Quy trình tương tự cũng được áp dụng với các động vật còn lại của mỗi lô (6 động vật/lô/giống) vào ngày thứ 14 của thử nghiệm.

Thí nghiệm được thực hiện tại các labo của Trường Đại học Dược Hà Nội.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được lưu trữ và phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 22.0. Kết quả được biểu diễn dưới dạng $M \pm SE$ (M: Giá trị trung bình

từng lô, SE: Sai số chuẩn). So sánh giá trị trung bình giữa lô dùng mẫu thử với lô chứng bằng t-test Student. Sự khác biệt giữa các lô được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Ảnh hưởng của $^{18}\text{F-NaF}$ đến tình trạng toàn thân của chuột

Trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột ở các lô đều ăn uống, hoạt động bình thường, phản xạ nhanh, mắt sáng, không tiết chất nhầy mũi, miệng, lông mượt, đuôi không hoại tử, phân khô, nước tiểu không có biểu hiện bất thường. Các biểu hiện hô hấp và tuần hoàn bình thường. Chuột được cân 1 lần trước khi tiêm thuốc thử, 1 lần sau khi tiêm 24 giờ (10 động vật ngẫu nhiên/lô) và 1 lần sau khi tiêm 14 ngày (các động vật còn lại ở mỗi lô). Kết quả thay đổi cân nặng của chuột được thể hiện ở Bảng 1 và 2.

Bảng 1. Khối lượng chuột 24 giờ sau khi tiêm $^{18}\text{F-NaF}$

Giống	Lô	n	Cân nặng trước tiêm (g)	Cân nặng sau tiêm 24 giờ (g)	p
Cái	Lô chứng	10	$22,51 \pm 0,81$	$22,23 \pm 0,74$	$>0,05$
	Lô thử ($^{18}\text{F-NaF}$)	10	$20,43 \pm 0,70$	$20,31 \pm 0,74$	$>0,05$
Đực	Lô chứng	10	$23,27 \pm 0,75$	$23,17 \pm 0,71$	$>0,05$
	Lô thử ($^{18}\text{F-NaF}$)	10	$23,55 \pm 0,70$	$23,55 \pm 0,64$	$>0,05$

Sau khi tiêm thuốc thử $^{18}\text{F-NaF}$ liều $17,1\text{mCi/kg}$ 24 giờ, cân nặng chuột nhất ở mỗi lô mỗi giống (cái và đực) không thay đổi so với trước khi tiêm thuốc $^{18}\text{F-NaF}$, cũng như không có sự khác biệt về cân nặng chuột giữa lô tiêm $^{18}\text{F-NaF}$ liều $17,1\text{mCi/kg}$ với lô chứng tiêm nước muối sinh lý ở cả 2 thời điểm ở mỗi lô ($p > 0,05$).

Bảng 2. Khối lượng chuột tại thời điểm 14 ngày sau khi tiêm $^{18}\text{F-NaF}$

Giống	Lô	n	Cân nặng trước tiêm (g)	Cân nặng sau tiêm 14 ngày (g)	p
Cái	Lô chứng	6	$19,02 \pm 0,89$	$31,62 \pm 1,88$	$>0,05$
	Lô thử ($^{18}\text{F-NaF}$)	6	$19,9 \pm 0,57$	$32,12 \pm 1,86$	$>0,05$

Đực	Lô chứng	6	20,00 ± 1,07	35,06 ± 0,99	>0,05
	Lô thử (^{18}F -NaF)	6	23,32 ± 1,00	38,04 ± 2,62	>0,05

Sau khi tiêm thuốc và theo dõi 14 ngày, cân nặng chuột nhắt mỗi giống ở cả lô chứng và lô thử ^{18}F -NaF liều 17,1mCi/kg đều tăng lên rõ, tuy nhiên không có sự khác biệt về cân nặng của chuột giữa 2 lô mỗi giống tại mỗi thời điểm nghiên cứu ($p>0,05$). Như vậy, thuốc thử ^{18}F -NaF liều 17,1mCi/kg không ảnh hưởng đến cân nặng của chuột sau khi tiêm thuốc.

3.2. Ảnh hưởng của ^{18}F -NaF đến các thông số huyết học của chuột

Ảnh hưởng của ^{18}F -NaF liều 17,1mCi/kg lên chức năng tạo máu của chuột nhắt trắng được thể hiện qua các thông số: Số lượng bạch cầu (WBC), số lượng hồng cầu (RBC), nồng độ hemoglobin (HGB), tỷ lệ hematocrit (HCT), thể tích trung bình hồng cầu (MCV) và số lượng tiểu cầu (PLT). Tại thời điểm sau tiêm mẫu thử 24 giờ và 14 ngày, không có sự khác biệt về các thông số huyết học giữa lô tiêm chế phẩm thử ^{18}F -NaF liều 17,1mCi/kg so với lô chứng ($p>0,05$) ở cả hai giống (Bảng 3 và Bảng 4).

Bảng 3. Các thông số huyết học của chuột tiêm ^{18}F -NaF liều 17,1mCi/kg sau 24 giờ (n = 10)

Giống	Lô	WBC ($10^9/\text{L}$)	RBC ($10^{12}/\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	PLT ($10^9/\text{L}$)
Cái	Lô chứng	5,09 ± 0,82	7,40 ± 0,24	10,86 ± 0,41	39,69 ± 1,31	53,74 ± 1,01	1249,8 ± 62,14
	Lô thử	3,64 ± 0,31	7,15 ± 0,40	11,20 ± 0,69	40,25 ± 2,44	40,25 ± 2,44	40,25 ± 2,44
Đực	Lô chứng	4,43 ± 0,42	7,50 ± 0,13	10,88 ± 0,41	38,91 ± 1,14	53,02 ± 0,84	1267,30 ± 137,06
	Lô thử	4,41 ± 0,28	7,28 ± 0,18	11,02 ± 0,28	40,89 ± 0,98	55,45 ± 0,78	1075,60 ± 46,87

Bảng 4. Các thông số huyết học của chuột nhắt trắng tiêm ^{18}F -NaF liều 300mCi/kg sau 14 ngày (n = 6)

Giống	Lô	WBC ($10^9/\text{L}$)	RBC ($10^{12}/\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	PLT ($10^9/\text{L}$)
Cái	Lô chứng	6,94 ± 1,01	8,77 ± 0,19	12,56 ± 0,20	46,50 ± 0,83	53,10 ± 1,27	1266,60 ± 85,09
	Lô thử	4,50 ± 0,51	7,95 ± 0,31	11,02 ± 0,67	41,68 ± 1,65	51,04 ± 1,49	1457,00 ± 167,34
Đực	Lô chứng	5,58 ± 0,81	8,99 ± 0,33	12,16 ± 0,27	45,18 ± 1,18	50,34 ± 0,99	1464,60 ± 104,28
	Lô thử	5,40 ± 0,79	8,07 ± 0,24	11,24 ± 0,65	42,28 ± 1,83	52,30 ± 0,90	1557,30 ± 168,99

3.3. Ảnh hưởng của ^{18}F -NaF đến các thông số sinh hóa của chuột

Ảnh hưởng của chế phẩm ^{18}F -NaF lên các thông số sinh hóa của chuột được thể hiện qua các thông số đặc trưng: Mức độ hủy hoại tế bào

gan (AST, ALT), chức năng gan (cholesterol toàn phần, protein toàn phần, albumin huyết thanh), chức năng thận (creatinin) và glucose máu. Tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm thuốc, các thông số AST, ALT, protein huyết thanh, cholesterol toàn phần, glucose huyết thanh không có sự khác biệt

giữa các lô tiêm chế phẩm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 17,1mCi/kg so với lô chứng ($p>0,05$) ở mỗi giống. Riêng nồng độ creatinin huyết thanh ở lô chuột đực tiêm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 17,1mCi/kg cao hơn so với lô chứng ($p<0,05$). Tại thời điểm 14 ngày sau khi tiêm thuốc, các thông số AST, ALT,

protein huyết thanh, cholesterol toàn phần, creatinin và glucose huyết thanh không có sự khác biệt giữa các lô tiêm chế phẩm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 17,1mCi/kg so với lô chứng ($p>0,05$) ở mỗi giống (Bảng 5, Bảng 6).

Bảng 5. Các thông số sinh hóa của chuột nhắt trắng tiêm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 300mCi/kg sau 24 giờ ($n = 10$, *: $p>0,05$)

Giống	Lô	ALT (U/L)	AST (U/L)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Protein (g/L)	Cholesterol (mmol/L)	Glucose (mmol/L)
Cái	Lô chứng	51,04 $\pm$ 4,17	145,01 $\pm$ 14,61	30,06 $\pm$ 0,20	30,96 $\pm$ 1,62	2,26 $\pm$ 0,07	4,82 $\pm$ 0,42
	Lô thử	49,26 $\pm$ 5,76	155,06 $\pm$ 18,42	32,96 $\pm$ 1,33	26,72 $\pm$ 1,53	2,50 $\pm$ 0,14	5,69 $\pm$ 0,32
Đực	Lô chứng	49,03 $\pm$ 3,44	130,59 $\pm$ 11,85	21,82 $\pm$ 1,35	30,86 $\pm$ 1,23	2,59 $\pm$ 0,11	4,35 $\pm$ 0,50
	Lô thử	52,90 $\pm$ 4,61	132,70 $\pm$ 8,88	27,97 $\pm$ 1,97*	31,18 $\pm$ 1,27	2,68 $\pm$ 0,07	5,35 $\pm$ 0,23

Bảng 6. Các thông số sinh hóa của chuột nhắt trắng tiêm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 300mCi/kg sau 14 ngày ($n = 6$)

Giống	Lô	ALT (U/L)	AST (U/L)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Protein (g/L)	Cholesterol (mmol/L)	Glucose (mmol/L)
Cái	Lô chứng	57,88 $\pm$ 5,72	109,10 $\pm$ 13,88	31,36 $\pm$ 1,95	47,14 $\pm$ 0,70	2,93 $\pm$ 0,21	7,58 $\pm$ 0,35
	Lô thử	56,16 $\pm$ 6,14	119,66 $\pm$ 11,48	33,68 $\pm$ 1,78	49,00 $\pm$ 2,22	2,54 $\pm$ 0,13	7,45 $\pm$ 0,50
Đực	Lô chứng	51,18 $\pm$ 6,80	123,80 $\pm$ 7,22	39,34 $\pm$ 3,54	52,14 $\pm$ 1,49	2,95 $\pm$ 0,15	7,57 $\pm$ 0,47
	Lô thử	54,48 $\pm$ 6,81	105,42 $\pm$ 15,78	36,70 $\pm$ 1,71	51,00 $\pm$ 1,69	2,78 $\pm$ 0,12	8,42 $\pm$ 0,52

3.4. Thay đổi về mô bệnh học trên chuột nhắt trắng

Để đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm thử đến các cơ quan tại thời điểm sau khi tiêm thuốc 24 giờ và 14 ngày, 10 động vật mỗi lô được mổ vào 24 giờ sau tiêm thuốc và 6 động vật còn lại được mổ vào ngày thứ 14 sau tiêm để quan sát đại thể các cơ quan. Lấy ngẫu nhiên 3 chuột ở mỗi lô để làm tiêu bản vi thể gan và thận. Ảnh hưởng của chế phẩm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 300mCi/kg lên sự thay đổi tỷ lệ khối lượng các cơ quan so với khối lượng cơ thể được trình bày ở Bảng 7 và Bảng 8.

Bảng 7. Tỷ lệ khối lượng các cơ quan so với khối lượng cơ thể của chuột tiêm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 300mCi/kg sau 24 giờ ($n=10$, *: $p>0,05$)

Giống/lô	Tim	Gan	Thận	Phổi	Lách	Thượng thận	Buồng trứng	Tử cung	Tinh hoàn
Cái (chứng)	0,63	5,09 $\pm$	1,33	0,89	0,80	0,064	0,10	0,17	

	$\pm$ 0,03	0,22	$\pm$ 0,05	$\pm$ 0,04	$\pm$ 0,05	$\pm$ 0,016	$\pm$ 0,02	$\pm$ 0,02	
Cái (thử)	0,64 $\pm$ 0,03	5,51 $\pm$ 0,33	1,45 $\pm$ 0,05	0,91 $\pm$ 0,06	0,69 $\pm$ 0,07	0,050 $\pm$ 0,005	0,09 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,02	
Đực (chứng)	0,57 $\pm$ 0,03	4,74 $\pm$ 0,18	1,31 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,04	0,71 $\pm$ 0,06	0,051 $\pm$ 0,006			0,61 $\pm$ 0,04
Đực (thử)	0,61 $\pm$ 0,02	6,08 $\pm$ 0,13*	1,41 $\pm$ 0,05	0,94 $\pm$ 0,03	0,71 $\pm$ 0,06	0,045 $\pm$ 0,003			0,55 $\pm$ 0,04

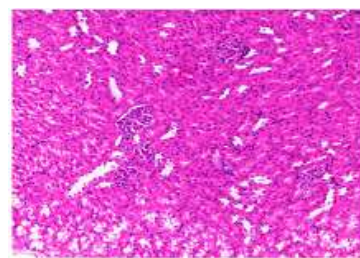
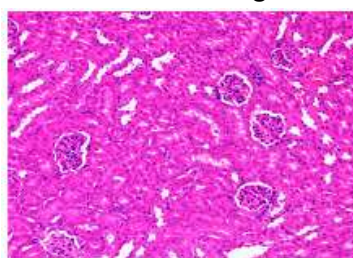
Bảng 8. Tỷ lệ khối lượng các cơ quan so với khối lượng cơ thể của chuột tiêm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 300mCi/kg sau 14 ngày (n = 6)

Giống/lô	Tim	Gan	Thận	Phổi	Lách	Thượng thận	Buồng trứng	Tử cung	Tinh hoàn
Cái (chứng)	0,56 $\pm$ 0,02	5,19 $\pm$ 0,18	1,09 $\pm$ 0,08	0,69 $\pm$ 0,04	0,83 $\pm$ 0,06	0,046 $\pm$ 0,002	0,09 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,02	
Cái (thử)	0,52 $\pm$ 0,03	4,92 $\pm$ 0,34	1,11 $\pm$ 0,04	0,87 $\pm$ 0,12	0,95 $\pm$ 0,05	0,048 $\pm$ 0,007	0,04 $\pm$ 0,003	0,12 $\pm$ 0,01	
Đực (chứng)	0,46 $\pm$ 0,03	4,74 $\pm$ 0,25	1,16 $\pm$ 0,04	0,77 $\pm$ 0,06	0,68 $\pm$ 0,07	0,038 $\pm$ 0,005			0,52 $\pm$ 0,03
Đực (thử)	0,51 $\pm$ 0,04	5,39 $\pm$ 0,3	1,30 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,02	0,84 $\pm$ 0,11	0,033 $\pm$ 0,004			0,60 $\pm$ 0,07

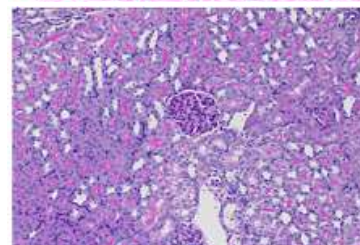
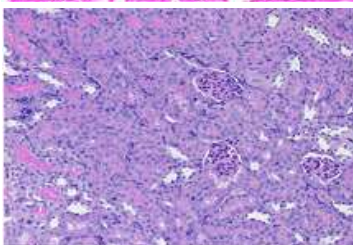
Nhóm chứng

Nhóm thử

Nhuộm HE x 200



Nhuộm PAS x 200



Hình 1. Mô bệnh học thận chuột nhất 14 ngày sau tiêm 17,1mCi/kg $^{18}\text{F-NaF}$

Về đại thể: Ảnh hưởng của chế phẩm lên sự thay đổi tỷ lệ khối lượng các cơ quan so với khối lượng cơ thể tại thời điểm sau khi tiêm thuốc thử 24 giờ, tỷ lệ khối lượng các cơ quan so với khối

lượng cơ thể của tim, thận, phổi, lách, thượng thận, buồng trứng và tử cung (với giống cái), tinh hoàn (với giống đực) của các động vật ở các lô tiêm chế phẩm thử $^{18}\text{F-NaF}$ liều 17,1mCi/kg và lô

chứng nhìn chung không có sự khác biệt rõ rệt ($p>0,05$). Riêng tỷ lệ khối lượng gan ở lô tiêm $^{18}\text{F-NaF}$ liều 17,1mCi/kg của giống đực cao hơn so với lô chứng tiêm nước muối sinh lý ($p<0,05$). Tại thời điểm sau khi tiêm thuốc 14 ngày, tỷ lệ khối lượng các cơ quan so với khối lượng cơ thể của tim, gan, thận, phổi, lách, thượng thận, buồng trứng và tử cung (với giống cái), tinh hoàn (với giống đực) của các động vật ở các lô tiêm chế phẩm thử $^{18}\text{F-NaF}$ liều 17,1mCi/kg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p>0,05$).

Về vi thể: Tiêu bản vi thể gan tại thời điểm sau khi tiêm thuốc 24 giờ và 14 ngày, cấu trúc vi thể gan và thận của chuột ở các lô dùng chế phẩm với liều $^{18}\text{F-NaF}$ liều 17,1mCi/kg chưa thấy sự khác biệt so với lô chứng tương ứng. Một số mẫu gan có xâm nhập các tế bào viêm mạn tính hoặc hoại tử ổ nhỏ có thể do nguyên nhân khác như môi trường, thức ăn, nước uống. Với cả 2 giống và trên các lô chứng và lô thử kết quả giải phẫu thận đều cho thấy cấu trúc thận bình thường, không hoại tử, không tăng sinh xơ, không xâm nhập viêm, không lắng đọng glycogen. Như vậy, mô thận của chuột cả 2 giống không thấy tổn thương sau 24 giờ và sau 14 ngày với liều $^{18}\text{F-NaF}$ liều 17,1mCi/kg.

4. Bàn luận

Flor là một chất phổ biến trong tự nhiên, nó có thể tồn tại ngay cả trong nước uống, thức ăn và có mặt trong nhiều sản phẩm gia dụng, thậm chí là thuốc đánh răng. Tuy nhiên flor cũng là một chất gây độc nếu sử dụng quá liều. Ngộ độc flor cấp tính mặc dù đôi khi được báo cáo, có thể gây tử vong. Ngộ độc flor cấp tính thường xảy ra do vô tình nuốt phải dung dịch florua hoặc muối florua bị hiểu nhầm là dung dịch đường hoặc trứng bột [20]. Các triệu chứng của ngộ độc flor cấp tính phụ thuộc vào loại và bản chất hóa học của hợp chất ăn vào, tuổi và thời gian từ khi tiếp xúc đến khi bắt đầu xử trí [21]. Ví dụ, NaF độc hơn vì nó dễ hòa tan hơn và giải phóng nhiều florua hơn so với canxi florua (CaF) là một hợp chất ít hòa tan hơn [18]. Phạm vi liều độc cấp tính là 5 - 8mg/kg thể trọng liều này cao hơn gấp

rất nhiều lần so với lượng flor có trong $^{18}\text{F-NaF}$ (cỡ nanomol) trong 1 lần tiêm. Độc tính mãn tính của flor phổ biến hơn độc tính cấp tính. Các tác động mạn tính không chỉ phụ thuộc vào thời gian và liều lượng mà còn phụ thuộc vào một số yếu tố khác như tình trạng dinh dưỡng, chức năng thận và tương tác với các nguyên tố vi lượng khác [17, 18]. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi không nghiên cứu về độc tính hóa học của $^{18}\text{F-NaF}$ mà chỉ nghiên cứu về độc tính cấp về liều chiếu phóng xạ của thuốc. Trên thế giới, $^{18}\text{F-NaF}$ đã được ứng dụng từ thập niên 60 bởi Blau và cộng sự (CS) để chụp hình xương toàn thân do hấp thu nhanh và có độ tập trung cao ở xương [12]. Ngay từ năm 1972, $^{18}\text{F-NaF}$ đã được Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ cho phép sử dụng. Tuy nhiên $^{18}\text{F-FDG}$ vẫn là một DCPX phổ biến nhất cho ghi hình PET trên thế giới hiện nay (chiếm > 90% ca PET). Số lượng bệnh nhân được chỉ định ghi hình PET là rất lớn trong vài thập kỷ qua, nhưng chưa thấy có báo cáo mất an toàn nào và chỉ có rất ít nghiên cứu về độc tính của các dược chất phóng xạ dùng cho PET kể cả $^{18}\text{F-FDG}$ [15, 16]. Trong nghiên cứu độc tính cấp của $^{18}\text{F-FDG}$ với liều gấp 100 lần liều người lớn (15mCi), Danielle và CS đã thiết kế nghiên cứu để đánh giá các thông số như cân nặng, mức tiêu thụ thức ăn, nước uống và các dấu hiệu lâm sàng cũng như giải phẫu bệnh các tổ chức chính của chuột trong vòng 14 ngày và cho thấy không xuất hiện độc tính cấp trên chuột [16]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng đánh giá các thông số tương tự về thay đổi cân nặng, theo dõi hoạt động của chuột và các dấu hiệu hiệu lâm sàng, một số các thông số chính về huyết học, sinh hóa và giải phẫu bệnh mô gan, thận của chuột 14 ngày sau khi tiêm liều $^{18}\text{F-NaF}$ gấp 100 lần quy đổi từ người sang chuột đều cho thấy không có thay đổi đáng kể, kết quả này tương tự như của nhóm tác giả Danielle [16].

5. Kết luận

Kết quả thử độc tính cấp bước đầu trên chuột nhắt trắng của DCPX $^{18}\text{F-NaF}$ với liều duy

nhất 17,1mCi/kg đường tiêm tĩnh mạch và được theo dõi trong 14 ngày cho thấy DCPX ^{18}F -NaF không ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, cân nặng của chuột sau 14 ngày. DCPX ^{18}F -NaF không làm thay đổi đa số các chỉ số huyết học và sinh hóa ở chuột so với lô chứng sau 14 ngày. Thử nghiệm trung bình hồng cầu và nồng độ creatinin huyết thanh ở lô chuột được tiêm ^{18}F -NaF liều 17,1mCi/kg cao hơn so với lô chứng tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm thuốc ($p < 0,05$). DCPX ^{18}F -NaF không làm thay đổi hình ảnh đại thể và tỷ lệ cân nặng của các cơ quan, cũng như mô bệnh học gan, thận chuột nhất so với lô chứng sau 14 ngày.

Tài liệu tham khảo

- Shukla AK, Kumar U (2006) *Positron emission tomography: An overview*. J. Med. Phys 31: 13-21.
- Taylor K, Jenifer AL, Douglas RB (2014) *Radiation-induced DNA damage and the relative biological effectiveness of ^{18}F -FDG in wild-type mice*. Mutagenesis 29: 279-287.
- Frush DP, Perez MDR (2017) *Children, medical radiation and the environment: An important dialogue*. Environ. Res. 156: 358-363.
- Prasad A, Visweswaran S, Kanagaraj K et al (2019) *^{18}F -FDG PET/CT scanning: Biological effects on patients: Entrance surface dose, DNA damage, and chromosome aberrations in lymphocytes*. Mutat. Res 838: 59-66.
- Chen YK, Ding HJ, Su CT, Shen YY, Liao AC, Hung TZ, Hu FL, Kao CH (2004) *Application of PET and PET/CT imaging for cancer screening*. Anticancer. Res 24: 4103-4108.
- Gilbert ES (2009) *Ionising radiation and cancer risks: What have we learned from epidemiology?* Int. J. Radiat. Biol 85: 467-482.
- Mullenders L, Atkinson M, Paretzke H, Sabatier L, Bouffler S (2009) *Assessing cancer risks of low-dose radiation*. Nat. Rev. Cancer 9: 596-604.
- European Medicines Agency (2009) *Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals*. ICH guideline M3(R2).
- OECD (2002) *Test no. 420: Acute oral toxicity - fixed dose procedure*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264070943-en>.
- OECD (2002) *Test no. 423: Acute oral toxicity-acute toxic class method*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264071001-en>.
- OECD (2008) *Test no. 425: Acute oral toxicity: Up-and-down procedure*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264071049-en>.
- Ziessman HA, O'Malley JP (2014) *Nuclear medicine: The requisites. 4th Edition*. Fourth ed. New York: Saunders: 412.
- WHO (2016) *The international pharmacopoeia*. Sixth Edition.
- Bastawrous S, Bhargava P, Behnia F, Djang DSW, Haseley DR (2014) *Newer PET application with an old tracer: Role of ^{18}F -NaF Skeletal PET/CT in Oncologic Practice*. RadioGraphics 34(5): 1295-1316.
- Tanmoy M, Amit N (2019) *^{18}F -FDG-induced DNA damage, chromosomal aberrations, and toxicity in V79 lung fibroblast cells*. Elsevier 847: 503105.
- Danielle MD, João AO (2013) *Acute and subacute toxicity of ^{18}F -FDG*. International Nuclear Atlantic Conference-INAC 2013.
- Jha SK, Mishra VK, Sharma DK, Damodaran T (2011) *Fluoride in the environment and its metabolism in humans anonymous reviews of environmental contamination and toxicology*. New York: Springer: 121-142.
- Ponikvar M (2008) *Exposure of humans to fluorine and its assessment*. Fluorine Health 7: 487-549.

19. Martínez-Mier EA (2012) *Fluoride: Its metabolism, toxicity, and role in dental health*. J Evid Based Complement Alternat Med 17: 28-32.
20. Smith FA (2012) *Fluoride toxicity*. New York: Handbook of Hazardous Materials: 277-283.
21. Whitford GM (2011) *Acute toxicity of ingested fluoride*. Monogr Oral Sci 22: 66-80.