

心肌显像剂——放射性药物 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液 在生命科学中的应用研究*

周德海 谢德高 廖福泉

(四川大学原子核科学技术研究所, 成都)

谭天秩 管昌田 匡安仁

(华西医科大学)

摘 要

通过 $^{197}\text{Au}(\alpha, 2n)^{199}\text{Tl}$ 核反应制得了心肌显像剂放射性药物 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液,并用于生命科学的应用研究。在动物体内完成了分布、热原、无菌、毒性、安全实验及心肌显像实验、均获得满意的结果。又进一步地把 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液,对20余例心肌病患者进行了临床应用研究与临床基础研究的试验工作。试验中得到了清晰的、满意的和各种类型的心肌显影图像。试验结果表明:研制与生产的心肌显像剂——放射性药物 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液能够满足核医学临床应用、临床应用研究与临床基础研究工作的需要。

**Applicable Studies of $^{199}\text{TlCl}$ Injection Solution
of Radiopharmaceutical of Myocardial
Visualization Agent in the Life Science**
(*In Chinese*)

ZHUO Dehai XIE Degao LIAO Fuquan

(Institute of Nuclear Science and Technology, Sichuan University)

TAN Tianci GUAN Changtian KUANG Anren

(West-China University of Medical Sciences)

ABSTRACT

Radiopharmaceutical $^{199}\text{TlCl}$ injection solution of myocardial visualization agent have been prepared via the nuclear reaction $^{197}\text{Au} (\alpha, 2n) ^{199}\text{Tl}$, and have been used in the life science studies. The tests on the distribution, pyrogen, toxicity, abacterial, safety and myocardial visualization in animal's bodies have been carried out with $^{199}\text{TlCl}$ injection solution. The experimental results are very satisfactory. The tests of the clinical application and clinical base studies have been carried out with $^{199}\text{TlCl}$ injection solution for the patients of twenty myocardiosis. The pictures of obtained myocardial visualication of all the patients are very clear and satisfactory. The results show that $^{199}\text{TlCl}$ injection solution can satisfies the need of the clinical application, clinical application investigative and clinical base investigative of the nuclear medicine.

前言

心肌疾病的诊断与治疗是目前国际医学界遇到的三大难题之一。钾及其类似物具有亲心肌的性质,可作心肌显像剂和诊断心肌疾病的关键药物,本世纪60年代制备了多种此类的放射性核素作为心肌显像剂,如 $^{42,43}\text{K}$, $^{81,82,84}\text{Rb}$, $^{129,131,134}\text{mCs}$, $^{13}\text{NH}_4^+$ 。 ^{201}Tl 较上述核素具有更为优良的核物理性质和生物行为。1975年美国布鲁克海汶实验室,首先用间接法生产高纯度的 ^{201}Tl 。铊的放射性同位素是诊断心肌疾病中最常用的核素之一,是诊断心肌缺血和心肌梗塞敏感而准确的放射性药物^[1,2]。Kawana 等人^[3]推荐用 ^{199}Tl 进行心肌显像。Yuichiro Nagame 等人^[4]提出 ^{199}Tl 是比 ^{201}Tl 更有希望的放射性核素,他们极力主张用 ^{199}Tl 作为心肌显像剂。我们对 ^{199}Tl 进行了较长时间的研究,结果表明, ^{199}Tl 具有较 ^{201}Tl 更为突出的优点,已发表过几篇文章^[5~7]。我们制备的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液,在制备工艺、核素纯度、放射化学纯度和放射性杂质元素含量等方面较文献^[8, 9]报道的 ^{201}Tl 的数据好一些。我们的前期工作,于1991年获中国核工业总公司部级科技进步二等奖。在上述研究工作的基础上,我们进行了第二阶段的研究工作,完成了 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液临床应用、临床应用研究工作和临床基础研究工作。本文报道的是:心肌显像剂——放射性药物 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液在生命科学中的应用研究。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器设备

1.1.1 试剂

盐酸和硝酸为优级纯。磷酸氢二钠、丙酮、异丙醚、亚硫酸钠和硫酸为分析纯。金为光谱纯(纯度为99.99%)。

1.1.2 仪器

WXY-401型原子吸收分光光度计、Jarrell-Ash等离子体直读光谱仪、HPGe-ADCAM™-IBM8192道γ谱仪系统、FJ-2109自动色层描系统、NP-1型光电子能谱仪、1.2m回旋加速器、自动上卸内靶装置、ZLC DIGITRAC大视野γ相机和Micro DELTA微处理机。

2 实验结果和讨论

2.1 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液的制备

$^{199}\text{TlCl}$ 注射液的制备方法^[5~7]已报道。

$^{199}\text{TlCl}$ 注射液的制备流程图如图1所示。

2.2 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液理化指标的测定

分别用WXY-401型原子吸收分光光度计、Jarrell-Ash等离子体直读光谱仪和

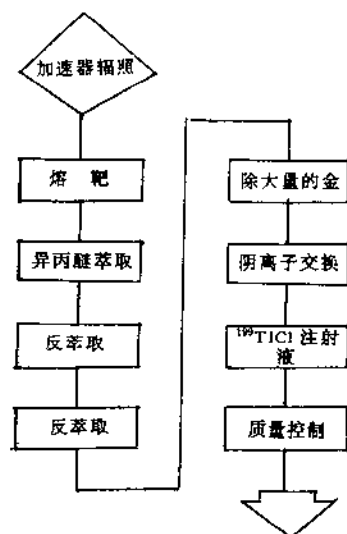


图1 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液的制备流程图

HPGe-ADCAM™-IBM8192道γ谱仪系统对 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液理化指标进行测量。测定方法如文献^[6, 7]所示。测定结果表示如下: $^{199}\text{TlCl}$ 注射液的化学形式为稀盐酸溶液中含有 $^{199}\text{TlCl}$ 。溶液的pH值为5。溶液的浓度为2mCi/mL。溶液的放射化学纯度>99%。放射性核素纯度

99.7%。溶液中非放射性杂质元素的含量为：Au $0.33\mu\text{g/mL}$ 、Fe $0.166\mu\text{g/mL}$ 、Cu $<0.040\mu\text{g/mL}$ 、Tl $<0.114\mu\text{g/mL}$ 。

我们制得的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液的放射化学纯度与非放射性杂质元素的含量均较文献[8,9]报道的 $^{201}\text{TlCl}$ 的值好一些。由于 ^{199}Tl 有两种化学价态。即 ^{199}Tl 具有一价和三价两种化学价态存在，在核医学应用中只有一价化学态的 ^{199}Tl (I) 才具有亲心肌性质，所以下面着重讲一下 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液化学价态的测定是十分必要的。

2.3 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液化学价态的测定

把 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液浓度集在 $\phi 5\sim 7\text{ mm}$ 的有机玻璃上，分别用XSAM800型和NP-1型光电子能谱仪测定。两种仪器测量所得到的结果是完全一致的。Tl与Cl的光电子能谱图(xps)如图2~3所示。

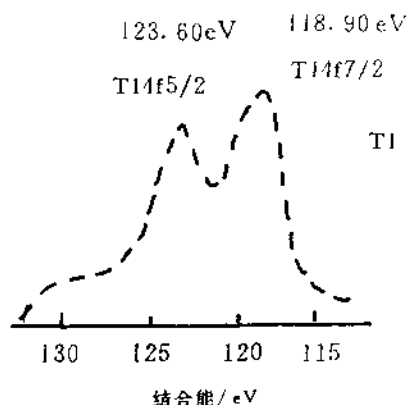


图2 元素Tl化合价的分析(xps)

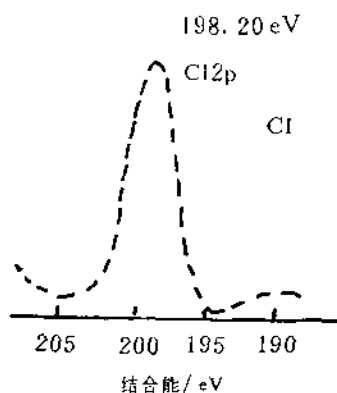


图3 元素Cl化合价的分析(xps)

由图2可知Tl4f7/2峰位于118.90 eV，Tl4f5/2峰位于123.60 eV。由图3可知Cl2p峰位于198.20 eV处。用Tl4f7/2峰的结合能值118.90 eV与Cl2p峰位的结合能值198.20 eV，从光电子能谱手册(xps)查得Tl为一价的化学价态。所以Tl与Cl结合的化学形式应为 TlCl 或 $^{199}\text{TlCl}$ 。这样就保证了 $^{199}\text{TlCl}$ 溶液具有亲心肌的性质。

2.4 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液在小白鼠体内的分布试验

用pH值为5和7的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液进行小鼠体内的分布试验，实验用的动物为健康昆明种小鼠，小鼠的体重为18~20 g，实验结果由表1所示。由于pH值为7的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液较pH值为5的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液实验效果差。所以此处尚未列表。

由表1可知， $^{199}\text{TlCl}$ 在心肌中的浓聚明显高于相邻器官和组织，pH值为5的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液在心肌中滞留的时间较长，心/器官比值较高。由实验可知pH为5的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液在心肌中的滞留时间与心/器官比值都明显优于其他pH值的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液。

2.5 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液的热原试验与安全试验

2.5.1 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液的热原试验

取健康的日本大耳兔3只，体重2.5~3 kg、单独饲养、测温前三天详细观察其精神、食欲和排泄情况，所有参与该实验的一切用具均作去热原处理。测试当天，量家兔肛温3次，取其平均值作基础体温，然后，分别从耳缘静脉注入 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液(18.5 MBq/mL, 500 μCi /

mL), 于注射后 1, 2 和 4 h 各量肛温一次, 温度变化与注射前比较, 温差不超过 0.2 °C, 证实¹⁹⁹TiCl 注射液符合药典要求^[10]。

表 1 pH 为 5 的¹⁹⁹TiCl 注射液在小鼠体内分布及心/器官比值

器官名称	5 min %/gm 心/器官	10 min %/gm 心/器官	30 min %/gm 心/器官	60 min %/gm 心/器官	120 min %/gm 心/器官	180 min %/gm 心/器官
血	1.40 ±0.58 41.5	0.88 ±0.09 40.0	0.79 ±0.03 27.7	0.76 ±0.00 17.5	0.6 ±0.08 27.3	1.60 ±1.00 9.8
心	58.23 ±10.67	35.18 ±7.94	21.90 ±2.69	13.66 ±4.42	16.40 ±13.05	15.63 ±0.23
肺	18.60 ±7.05 3.1	17.89 ±4.39 2.0	12.36 ±7.24 1.8	8.38 ±3.79 1.6	5.62 ±1.15 2.3	9.34 ±1.4 1.7
肝	4.48 ±0.94 13.0	4.95 ±1.99 7.1	5.97 ±2.07 3.7	5.07 ±0.55 2.7	5.66 ±0.67 2.9	5.12 ±9.60 3.1
脾	4.80 ±2.16 12.1	4.82 ±2.07 7.3	6.95 ±2.28 3.2	8.95 ±1.97 1.5	14.10 ±6.22 1.2	21.48 ±11.70 0.7
肾	8.97 ±3.65 8.5	19.87 ±1.92 1.8	27.37 ±11.90 0.8	41.10 ±12.13 0.3	57.47 ±7.19 0.3	61.48 ±18.66 0.3
小肠	4.45 ±1.53 13.1	7.25 ±0.89 4.8	10.95 ±1.93 2.0	9.84 ±1.66 1.4	11.50 ±1.73 1.4	10.62 ±2.44 1.5
肌肉	12.94 ±1.84 4.5	12.99 ±0.96 2.7	11.63 ±5.10 1.9	13.41 ±1.07 1.0	12.19 ±1.99 1.3	9.73 ±2.79 1.6

2.5.2 ¹⁹⁹TiCl 注射液的安全试验

昆明种小白鼠 30 只, 分为三组, 每组 10 只、雌雄各 5 只、体重 18~20 g、对照组注射生理盐水。药液由尾静脉注入, 体积为 200 μL, 用量相当于原采样的放射性的人用量 (1.5 mCi/60 kg ≈ 55.5 MBq/60 kg) 的 100~500 倍。药液量放置以衰变后放射性已减少到不致产生明显的辐射生物效应时注射, 以免辐射生物效应影响药物安全试验结果的可靠性。给药后, 小鼠外观表现, 活动情况未发现异常, 体重增长与对照组一致, 雌性和雄性小鼠的反应无明显差别。观察 7 日后处死小鼠, 解剖观察各脏器的形态, 未发现需要做组织切片病理检查的情况。安全试验的结果表明¹⁹⁹TiCl 注射液样品中不含任何致毒副反应量的化学物质。

2.6 ¹⁹⁹TiCl 注射液的无菌试验

¹⁹⁹TiCl 注射液的无菌试验。四批¹⁹⁹TiCl 注射液均按药典要求^[10]进行有氧及厌氧菌培养, 结果均为阴性, 说明¹⁹⁹TiCl 注射液为无菌制剂, 符合临床应用要求。

2.7 动物各脏器对¹⁹⁹TiCl 与²⁰¹TiCl 吸收剂量的比较

表 2 ¹⁹⁹TiCl 与²⁰¹TiCl 在动物各脏器中吸收剂量比较 (×10⁻⁴Gy)^[4]

核素	全身	心	肝	肾
¹⁹⁹ TiCl	0.03	1.48	0.55	3.07
²⁰¹ TiCl	0.10	4.44	1.81	9.21

由表可知动物各脏器吸收¹⁹⁹TiCl 的剂量只是吸收²⁰¹TiCl 剂量的 $\frac{1}{3}$ 。

2.8 ¹⁹⁹TiCl 注射液对大白兔体内的心肌显像

四批¹⁹⁹TiCl 注射液, 每批给 1~3 只大白兔耳缘静脉注入 18.5 MBq/0.5~1mL (500μCi/0.5~1mL), 注射后 2 h 内用 GCA-202 型 γ 相机进行多次动态显像观察。pH 值为 5 的注射液, 注射 10 min 后心肌已清晰显像, 2 h 内均能获得高质量的影像。肺、肝、脾等邻近器官不会干扰心肌显像的识别。显像结果还发现, 能量选择以 80 keV 最好、200 keV 次之, 455 keV 较差。家兔的心肌显像结果如图 5 所示。



(a)



(b)

图4 给家兔静脉注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后的心肌显像

(a) 家兔注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液 10 min 后的心肌显像。

(b) 家兔注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液 120 min 后的心肌显像。

2.9 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液在狗体内的 心肌显像



(a)



(b)

图5 正常狗注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液 180 min 后的心肌显像

(a) 正常狗注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后心肌的平面显像。

(b) 正常狗注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后心肌的断层显像。

选择健康狗 2 只，一只作为正常对照，另一只通过手术结扎冠状动脉左前降支主干，分别从静脉注射 pH 值为 5 的 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液 37 MBq/1mL (1 mCi/1mL)，立即应用 ZLC DIGITRAC 大视野 7 相机，Micro DELTA 微处理机和中能平行孔准直器，采用通用程序进行数据采集分别获得正常狗与试验狗心肌的平面显像与断层显像图。显像结果如图 5~6 所示。



(a)



(b)

图6 试验狗注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液 30 min 后的心肌显像

(a) 试验狗注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后心肌的平面显像。

(b) 试验狗注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后心肌的断层显像。

2.10 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液在病人体内的显像

我们用 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液对20余例心肌病患者进行了临床研究和临床应用基础研究。病人静脉注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后，对病人进行了再分布试验与运动试验。在再分布试验中：对病人进行前位，左前斜45度和左前斜70度的心肌显像。我们又对病人进行了不同方位，不同轴线（斜轴，矢轴），不同断层的心肌显像。在不同方位，不同轴线，不同断层的心肌显像中。所获得的心肌显像是非常清晰的，肺部无放射性，肝区及胃部放射性低于心脏，不会干扰心肌显像的识别。试验的结果表明：心肌病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 后，从5 min到4 h内，均能获得满意的心肌图像，且 $^{199}\text{TlCl}$ 能迅速提供心肌急病的准确部位， $^{199}\text{TlCl}$ 注射液在病人体内的各种类型的心肌显像结果如图7~12所示。

2.11 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后，病人前位，左前位的心肌显像



图7 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后，前位和左前斜的心肌显像图

- (a) 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后，前位的心肌显像。
(b) 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后，左前斜45°的心肌显像。



图8 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后，左前斜70°的心肌显像图

2.12 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后，病人心肌再分布断层与横断显像

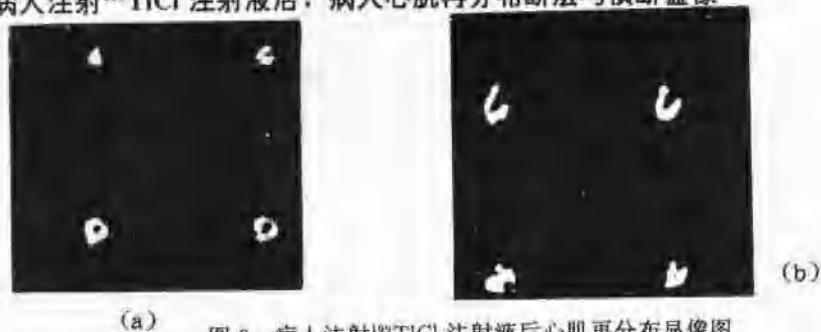


图9 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后心肌再分布显像图
(a) 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 后，心肌再分布断层图像（斜轴）。
(b) 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 后，心肌再分布横断图像。



图 10 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后, 心肌再分布断层图像 (斜轴/矢轴)

2. 13 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后, 病人心肌运动试验断层显像

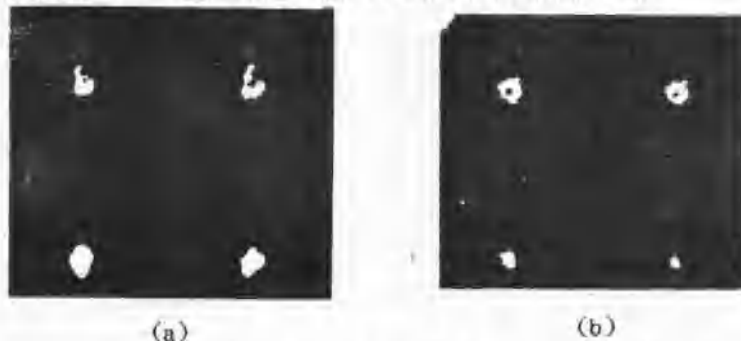


图 11 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后, 心肌运动试验断层显像图

(a) 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 后, 心肌运动试验断层图像 (横断面)。
(b) 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 后, 心肌运动试验断层图像 (斜轴)。



图 12 病人注射 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液后, 心肌运动试验断层图像 (斜轴/矢轴)

3 结论

(1) 四川大学原子核科学技术研究所研制和生产的心肌显像剂——放射性药物 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液理化指标测量结果表明: 该注射液为无色澄清、透明的溶液, 溶液的 pH 值为 5, 放射化学纯度大于 99%, 放射性核素纯度 99.71%, 每 mL $^{199}\text{TlCl}$ 注射液 (放射性浓度 74 MBq/mL) 中非放射性元素的含量为: Au 0.33 μg , Tl < 0.114 μg , Fe 0.166 μg , Cu < 0.040 μg 。 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液中 ^{199}Tl 为一价化合价态。该制剂在制备工艺、放射性核素纯度与放射性杂质元素含量方面较目前国外文献[8, 9]报道的 ^{201}Tl 的值好一些。

(2) 研制的心肌显像剂——放射性药物 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液用于生命科学的研究: 研究了 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液在动物体内的分布、热原、无菌、毒性、安全实验和心肌显像实验均获得满意的

结果。并进一步用于临床应用、临床应用研究和临床基础研究。完成了 20 余例心肌患病者的临床试验、临床应用研究与临床基础研究工作。分别从不同的角度、不同的方位、不同的轴线、不同的横断面进行心肌显像、无论是进行心肌全显像、还是对心肌断层显像均已获得满意的结果。

(3) 试验的结果表明:放射性 $^{199}\text{TlCl}$ 注射液能够满足核医学临床应用、临床应用研究与临床基础研究工作的需要。

参 考 文 献

- 1 Schelberg H. Rigo p, et al. J Nucl Med. 1975, 16: 565
- 2 Salvatore M. Carrtull, et al. Radiology. 1976, 12: 487
- 3 Kawana M, et al. J Nucl Med. 1970. 11: 333
- 4 Yuichiro N. Hiromuchi N, et al. Int J Appl Radiat Isotopes. 1979. 30: 669
- 5 周德海等. 核化学与放射化学, 1989, 11 (1): 49
- 6 周德海等. 核化学与放射化学, 1992, 14 (3): 174
- 7 周德海. 四川大学学报 (自然科学版), 1991, 28: 512
- 8 Malinin A B, et al. Int J Appl Radiat Isotopes 1984, 35: 7
- 9 Bonardi M. Radiochem Radioanal Letters. 1980, 42: 35
- 10 中华人民共和国卫生药典委员会. 中华人民共和国药典. 人民出版社, 1997