

放射性铊在小鼠脏器和瘤内的分布

孙祺薰 王传鹏 钱生宝 王功庆 肖根来 王永川 刘关福 马维多 金永坚 吉倩梅

谢德峰 施锡昌 (中国科学院上海原子核研究所, 上海 201849)

提要 用回旋加速器制备放射性铊(Tl)。TlCl 和 TlCl₃ 经 iv 后, 小鼠脏器和瘤内放射性 Tl 的分布无明显差异, 血、尿和粪中可能呈 Tl⁺ 形式。放射性铊 Tl 在心和甲状腺中浓集较快较多, 在 5 种 sc 移植瘤(肉瘤 180, 黑色素瘤、子宫颈癌 27、脑瘤 22、艾氏癌固体型)中摄取率低于各脏器。肺内艾氏癌摄取率为皮下瘤块的 2-3 倍, 若按单位体积中放射性强度计算瘤和肺的摄取率, 则瘤/肺比率为 2—3。²⁰⁰Tl, ²⁰¹Tl, ²⁰²Tl 3 核素的体内分布未见明显差别。

关键词 放射性铊一氯化物; 放射性铊三氯化物; 移植瘤; 分布; 摄取率; 排泄

铊(Tl)是 IIIA 族元素, 有一价与三价两种。Tl⁺ 化合物的生物行为和 K⁺ 相似。小鼠和狗试验发现 ²⁰¹Tl 浓集于心肌⁽¹⁾, 且较 ⁴³K, ¹²⁹Cs, ⁸⁶Rb 扫描成像清晰⁽²⁾。其它动物实验也得到类似结果⁽³⁾。用于病人的心肌闪烁照相, 成像良好⁽⁴⁾。在临床观察到 ²⁰¹Tl 浓集于肺癌而显像^(5,6)。其它部位的癌也有临床扫描报告。然而 TlCl 的亲癌性在动物实验中却有矛盾的结果, 有人报告癌中摄取率低^(7,8), 有人认为在癌中浓集^(6,9), 但都未提出充分的数据。IIIA 族的另外两个元素 Ga 和 In 的三价化合物已证明有亲癌性。至于 ²⁰¹Tl 三价化合物的实验, 则未见报道。

本文报道放射性铊及其氯化物的制备, 探讨放射性铊的不同价态(Tl⁺ 和 Tl³⁺)氯化物注射后, Tl 在小鼠脏器内分布的动力学变化和血、尿、粪中的价态, 瘤内的浓集和排泄情况, 并比较 ²⁰⁰Tl, ²⁰¹Tl, 和 ²⁰²Tl 在体内的分布。

材料和方法

一、放射性铊及其氯化物的制备 用 ²H 束轰击靶物质高纯 HgO, 通过 Hg(d, xn)Tl 反

应而获得无载体放射性 Tl 的同位素混合物, 经 Ge(Li)γ 谱仪测定为 ²⁰⁰Tl, ²⁰¹Tl, ²⁰²Tl 及少量 ¹⁹⁸Tl 及 ¹⁹⁹Tl, 以下简称放射性 Tl。

TlCl 的制备是以硫酸联胺为还原剂。TlCl₃ 制备是向 TlCl 溶液中通入 Cl₂。二者都用 NaOH 溶液调节 pH 6 左右。

用新华 3 号滤纸层析法进行价态鉴定。参照文献方法⁽¹⁰⁾稍作改变, 展开剂一种是 2N HCl 平衡过的戊醇, 另一种是以体积 9:1 的丙酮与 0.1 N NaH₂PO₄ 平衡过的丙酮。在两种展开剂中 Tl⁺ 的 R_F 值接近于 0。Tl³⁺ 以戊醇为展开剂时 R_F 值为 0.8 左右, 以丙酮为展开剂时 R_F 值为 1。

二、生物试验 ♂小鼠, 体重 20—25 g 尾 iv 0.2 ml 溶液(含放射性 Tl 约 1 μCi)后不同时间切断颈动脉采血, 并取脏器和瘤各约 100—200 mg, 用 NE8312 谱仪 NaI 晶体探头测定 γ 线强度。保留 0.2 ml 注射液作为标准管, 样品测量时间均同时测量, 以校正放射性衰变所带来的误差。计算每 g 组织中放射性占注入总放射性的%, 称为摄取率 D%/g。小鼠 sc 移植瘤试验中是将各种瘤块或艾氏腹水癌(EC)腹水接种于右腋下, 约 1 周, 黑色素瘤(Me)约 3 周后, 瘤直径在 1 cm 以上的小鼠, iv 放射性 Tl 溶液。脏器内移植瘤是先给小鼠 ip 环磷酸胺 200 mg/kg, 第 2 d 经尾 iv EC 腹水稀释液, 2 周后注射放射性 Tl 溶液, 经 10 min 或 20 h 解剖, 取出肺和肝内的肉眼可辨认的全部

异常肿块和部份肝和肺组织,称重并测放射性。

结 果

一、放射性 $TlCl$ 在小鼠脏器内分布 肾摄取率最高,其次是心。心、肺和小肠的摄取率的动态变化和血液相似,30 min 内明显下降,30 min 后降低减慢,肝、胰、脾和骨在给药后30 min 内逐渐升高,以后逐渐降低。肾的摄取率在给放射性 $TlCl$ 后逐渐升高,3 h 后才开始下降,骨骼肌的变化情况与肾相似,见表1。小鼠 iv 后30 min 内心/脏器比率一般为2—5,心/骨骼肌和心/骨比率达6—8,心/血比率为30—45。30 min 已见到心/脏器比率下降。3 h 除心/血比率之外,其它已降到 <2 (表2)。

二、放射性 Tl 在瘤内摄取率 对于 sc 移植的肉瘤180(S-180), Me, 脑瘤22(B22), 子宫颈癌27(U27), EC 固体型(EC-S), 放射性 $TlCl$ 在瘤中摄取率为1—3, 低于各种脏器, 接近于骨、稍低于骨骼肌。注射 $TlCl$ 后24 h 仍未达到较高水平,只近于3。其后43 h, 72 h 在两种瘤内已呈回落趋势(表3)。瘤/血比率约达4—10。

EC 细胞悬液先 iv 接种于经环磷酸胺免疫抑制小鼠, 再 iv 放射性 Tl , 10 min 后肺内瘤表1. 放射性 $TlCl$ 的脏器摄取率($\bar{x} \pm SD$)

时 间	10 min	30 min	90 min	3 h	24 h	43 h
鼠 数	7	2	2	2	5	3
肾	34.9±15.7	42.6±10.4	49.3±2.3	56.5±6.2	44.4±9.3	40.3±11.5
心	22.3± 4.2	12.5± 0.4	8.8±2.4	10.5±0.9	6.2±1.3	4.5± 0.6
胰	10.6± 4.0	16.3± 1.0	12.8±0.6	18.7±0.2	9.9±1.7	8.1± 2.7
小 肠	9.4± 3.7	9.0± 2.0	9.2±4.2	11.1±1.0	7.1±1.0	5.5± 0.8
肺	9.3± 3.0	5.7± 1.1	3.3±0.7	6.9±0.8	4.4±0.7	4.2± 1.4
甲状腺	7.1± 2.1*	7.3**			6.4±1.2	8.1± 1.8 [△]
肝	5.1± 2.0	7.8± 1.1	5.1±0.4	5.8±1.1	3.9±1.3	5.2± 4.0
脾	4.3± 1.8	6.0± 0.6	4.8±1.7	5.5±0.8	4.0±0.9	3.4± 0.6
骨骼肌	3.3± 1.7	4.1± 0.3	5.2±0.2	7.4±0.9	6.0±1.1	4.8± 0.8
头盖骨	2.8± 0.7	4.2± 0.4	3.1±1.0	4.6±0.4	3.3±0.7	2.6± 0.5
血	0.5± 0.1	0.4± 0.0	0.3±0.1	0.5±0.1	0.3±0.1	0.2± 0.1

* 3只小鼠 ** 1只小鼠 Δ 72 h, 4只小鼠

块、肺、肝内瘤块及肝的摄取率分别为8.2, 10.5, 4.4及5.4。小鼠脏器移植瘤的摄取率见表4。

三、放射性 Tl 的排泄 用5只小鼠 iv 放射性 $TlCl$ 后放代谢笼内收集3 d 内尿和粪, 测量放射性。注射后第1 d 内尿中排出注入总量的6.7%, 粪中排出2.5%, 第2和第3 d 尿中排出量分别为5.1%和2.2%; 粪中排出量分别为3.6%和4.7%。尿与粪累计总排出量在1,2,3 d 分别为9.2%, 17.9%, 24.8%。

四、放射性 $TlCl$ 和 $TlCl_3$ 在小鼠脏器中摄取率的比较 此试验分两批: 正常小鼠和 Me 小鼠 iv $TlCl_3$ 后10 min 的心肌摄取率与 iv $TlCl$ 后摄取率相近, 其它脏器和黑色素瘤中 $TlCl$ 和 $TlCl_3$ 在 iv 后摄取率相差不大(表5)。

iv 放射性 $TlCl$ 后, 血中浓度迅速下降, 肾中浓度逐升。放射性 $TlCl_3$ 与此类同。

五、放射性 Tl 在血、尿、粪的价态 小鼠尾 iv 放射性 $TlCl$ 或 $TlCl_3$ 约10 μCi , 收集24 h 内尿和粪, 做成粪水悬液。颈部放血, 称为体内血标本。对照组小鼠采血后加放射性 Tl 称为体外标本。对上述体内血、体外血、尿和粪的水溶物中加入非放射性 $TlCl_3$ 溶液1—2滴作为载体。将各样品在新华3号滤纸上点

表 2. 放射性 $TlCl$ 的心/脏器比率

时 间	10 min	30 min	90 min	3 h	24 h	43 h
鼠 数	7	2	2	2	5	5
血	44.6	31.3	29.3	21.0	20.7	22.5
肺	2.4	2.2	2.7	1.5	1.4	1.1
肝	4.4	1.6	1.7	1.8	1.6	0.9
脾	5.2	2.1	1.8	1.9	1.6	1.3
小 肠	2.4	1.4	1.0	0.9	0.9	0.8
骨骼肌	6.8	3.0	1.7	1.4	1.0	0.9
头盖骨	8.0	3.0	2.8	2.3	1.9	1.7

表 3. 放射性 $TlCl$ 在小鼠皮下移植瘤中的摄取率($\bar{x} \pm SD$)

时 间	10 min	30 min	90 min	3 h	24 h	43 h	72 h
S-180	2.3±0.1	2.9±1.1	3.6±1.5	3.9±0.6	2.9±0.7	2.2±0.4	1.7±1.4
Me	0.5±0.4				1.2±0.5		
U27	2.1±1.1				1.8±0.3		
B22	1.5±0.1	2.8*			2.8±0.2		1.7±0.6
EC-S	1.8±0.3				2.4±0.5		

鼠数一般为 2—7 只小鼠 * 为 1 只小鼠

表 4. 放射性 $TlCl$ 在小鼠脏器移植瘤中的摄取率($\bar{x} \pm SD$)

时 间	10 min	24 h
鼠 数	3	1
肺	10.5±3.1	3.7
肝	5.4±1.0	3.3
肺 癌	8.2±0.7	4.9
肝 癌	4.4(1鼠)	

样, 用饱和 NaH_2PO_4 丙酮溶液作展开剂, 进行放射性纸层析。

体内和体外标本中主要放射性斑点的 R_F 值均为 0.1—0.2。 $TlCl$ 标准品的 R_F 值为 0.1, 而 $TlCl_3$ 的 R_F 值为 1.0。可见不论放射性 $TlCl$ 或 $TlCl_3$, 注入体内后, 血、尿和粪中均呈 Tl^+ 态。将两者加入体外血中, 也都呈同一价态, 可能是 Tl^+ 形式。体内血和粪中远离原点 (R_F 值为 0.6—0.7 处) 曾出现微量放射性。

六、 ^{200}Tl , ^{201}Tl , ^{202}Tl 分布的比较 小鼠接种 S-180 后 6 d, 尾 iv 放射性 $TlCl$, 每鼠

约 100 μCi , 30 min 后杀死, 取血、脏器和瘤。样品置于离探测器表面 10 cm 高度的中心位置, 用分辨率为 2 keV 的同轴型 ($\phi=5.5$ mm) $Ge(Li)$ 探测器及 DIDAC 4000 道和 Multi-8 计算机组成的系统作 γ 能谱分析测量。 ^{200}Tl 的特征峰为 367.97, 579.28, 828.32, 1205.7 keV, ^{201}Tl 为 135.30, 167.40 keV, ^{202}Tl 为 440.20, 509.80 keV。根据峰下面积测得样品中 3 个核素各 γ 线的放射性强度, 计算其脏器摄取率。

在血中 ^{200}Tl , ^{201}Tl , ^{202}Tl 的摄取率相似, 此 3 核素在各脏器和瘤中的摄取率也相似 (表 6)。因此似可认为 3 核素在脏器水平的分布相近似, 其混合物的分布情况基本上可代表其中任一核素。

讨 论

放射性 $TlCl$, 在 iv 后 30 min 内心/脏器比率一般在 2—5, 心/骨骼肌, 心/骨比率更高, 故此期适于做心脏闪烁照相。其后则心/

表 5. 放射性 $TlCl$ 和 $TlCl_3$ iv 后 10 min 脏器摄取率的比较 ($\bar{x} \pm SD$)

	正 常 小 鼠		Me 小 鼠	
	Tl^+	Tl^{3+}	Tl^+	Tl^{3+}
鼠 数	4	5	3	2
肾	39.5 ± 18.3	41.3 ± 7.0	14.3 ± 3.9	16.3 ± 14.0
心	20.9 ± 5.4	22.5 ± 4.2	18.4 ± 3.2	12.5 ± 5.5
胰	10.7 ± 4.8	12.8 ± 0.7	4.3 ± 1.4	4.3 ± 4.2
小 肠	9.9 ± 5.1	11.2 ± 2.0	5.8 ± 1.8	5.0 ± 3.2
肺	8.8 ± 2.6	11.9 ± 1.4	9.1 ± 1.2	6.0 ± 3.1
甲 状 腺			7.0 ± 2.1	5.6 ± 4.5
脾	3.7 ± 2.2	3.2 ± 0.6	2.2 ± 0.3	2.3 ± 1.7
头 盖 骨	2.6 ± 0.7	2.9 ± 0.3	1.7 ± 0.2	1.1 ± 0.6
骨 骼 肌	2.4 ± 0.5	5.2 ± 2.8	5.4 ± 0.9	4.2 ± 1.9
黑色素瘤			0.5 ± 0.4	0.2 ± 0.2
血	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.7 ± 0.5

表 6. ^{200}Tl , ^{201}Tl , ^{202}Tl 在 iv 30 min 后脏器和瘤内摄取率 ($\bar{x} \pm SD$)

	^{200}Tl	^{201}Tl	^{202}Tl
肾	35.1 ± 11.16	35.6 ± 11.39	36.3 ± 11.48
心	13.4 ± 2.79	13.7 ± 2.83	13.8 ± 2.32
胰	8.0 ± 0.56	8.4 ± 0.87	8.1 ± 0.97
小 肠	6.2 ± 0.60	5.9 ± 1.62	6.3 ± 1.05
甲状腺	5.4 ± 0.66	6.1 ± 0.82	5.9 ± 0.75
脾	4.1 ± 1.20	4.3 ± 1.07	4.1 ± 1.52
肺	3.7 ± 1.99	3.8 ± 1.86	3.9 ± 1.69
肝	3.6 ± 0.50	3.4 ± 0.41	3.5 ± 0.57
肌 肉	3.3 ± 0.21	3.5 ± 0.23	3.1 ± 0.95
头盖骨	3.2 ± 1.04	3.4 ± 0.56	3.3 ± 0.46
S-180	1.0 ± 0.15	1.1 ± 0.15	1.1 ± 0.17
脑	0.3 ± 0.05	0.3 ± 0.08	0.3 ± 0.08
血	0.3 ± 0.07	0.4 ± 0.15	0.4 ± 0.18

血, 心/脏器比率明显下降, 成像将趋于不清晰。

本文结果中甲状腺摄取率也较高。临床报告 ^{201}Tl 在甲状腺中浓集, 呈阳性像⁽¹¹⁾。因此放射性 Tl 在甲状腺癌的诊断方面, 也可与放射性碘相互印证和补充。本文结果中胰腺摄取率虽也较高, 但处于腹内, 其摄取率与毗邻的脏器比率只有 2—3, 似无实际意义。

本文选用 5 种不同细胞类型的皮下移植

瘤, 都表明瘤中摄取率低于其它脏器。有人提及 Me 可浓集 Tl^{12} , 但本研究未发现有所浓集。有人报告 EC 中摄取率约为 1, 与各脏器的差别不大, 但认为可用于瘤的临床扫描⁽¹³⁾。本文试验结果, 移植瘤中摄取率达 1—3, 而瘤/血比率约为 4—10, 也说明瘤中有所浓集。不过各脏器摄取率都高于 1, 作瘤扫描时周围脏器的本底对瘤成像的影响可能较大。U27 为鳞状上皮细胞癌, 其细胞类型与临床所见的 ^{201}Tl 显像的肺癌两例^(5,6) 相似, B22 是另一种类型的细胞, 都未见 Tl 的浓集。在影响瘤的摄取率因素中除瘤细胞类型外, 与瘤的生长部位可能有关。本文表明肺内和肝内的癌块中摄取率比皮下瘤高 1 倍以上。不过按重量计算其摄取率不比所在脏器肺或肝高。肺的比重约为癌块的 1/5—1/10, 在按单位体积中的放射性计算, 则瘤为肺的 2—3 倍。这也许有助于解释临床肺癌中 ^{201}Tl 闪烁照相成功的原因。

致谢 李永健付教授校阅, 张家骅教授审阅, 张怡萍同志担任能谱分析, 赵肇懿同志协助测量放射性强度。

参 考 文 献

- 1 Strauss HW, Lebowitz E, Pitt, B. *Circulation* 1974 Aug; 50(Suppl 3):III-26

- 2 Nishiyama H, Sodd VJ, Adolph RJ, Lewis JT, Spaenger EL. *J Nucl Med* 1975 Jun; 16 (6): 553
- 3 Bradley-Moore RR, Lebowitz E, Greene MW, Atkins HL, Ansari AN. *Ibid* 1975 Feb; 16 (2): 156
- 4 Schelbert H, Rigo P, Henning H, Chaune D, Knullar S, O'Rourke R, Ashburn W. *Ibid* 1975 Jun; 16 (6):565
- 5 利波纪己、近岸隆敏、分校久志、杉原政美、二谷立介、久田欣一. *Radioisotopes* 1976 Dec; 25 (12): 829
- 6 Cox PH, Belfer AF, van der Pompe WB. *Br J Radiol* 1976 Jul; 49 (585):767
- 7 Hisada K, Ando A. *J Nucl Med* 1973 Aug; 14 (8):615
- 8 安東 醇、久田欣一、安東逸子. *Radioisotopes* 1977 Oct; 26 (10):689
- 9 伊藤安彦、村中 明、横林常夫、寺島秀彰. 核医学 1977 May; 14 (5):706
- 10 Коренман ИМ. *Аналитическая химия таллия* 1 изд. Москва:Изд-во. АН СССР, 1960:74—6
- 11 竹内 昭、古贺佑彦、岩田重信、江崎俊夫、鸟饲勝隆、丸田守人、鳄部春松、笠原文雄、佐野東谷. *Radioisotopes* 1978 Mar; 27 (3):150
- 12 Lebowitz E, Greene MW, Farichild R, Bradley-Moore PR, Atkins HL, Ansari AN, Richards P, Belgrave E. *J Nucl Med* 1975 Feb; 16 (2):151
- 13 森田敦嘉、原田干诚、池田征一郎、工藤敦嘉、古川保者、大竹 久、矢野 浩. 核医学 1977 May; 14 (5):706

Acta Pharmacoologica Sinica 1981 Sep; 2 (3): 192—196

DISTRIBUTION OF RADIOTHALLIUM IN ORGANS AND TUMORS IN MICE

SUN Qi-xun, WANG Chuan-peng, QIAN Sheng-bao, WANG Gong-qing, XIAO Gen-lai, WANG Yong-chuan, LIU Guan-fu, MA Wie-duo, JIN Yong-jian, JI Qian-mei, XIE De-feng, SHI Xi-chang

(Shanghai Institute of Nuclear Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201849)

ABSTRACT Radioactive thalliums were produced by irradiation of the HgO target in the cyclotron with a 16 MeV deuteron beam through the nuclear reaction $Hg(d, xn)Tl$.

The distribution of Tl in various organs of mice after iv injection of $TlCl$ was determined. The uptake of Tl by heart was greater than 20 D%/g at the end of 10 min after iv.

The uptakes by sarcoma-180, melanoma, uterus carcinoma-27, brain tumor-22, and Ehrlich's carcinoma transplanted sc were 1—3 D%/g. The uptake of Ehrlich's carcinoma transplanted in liver and lung of mice was 2—3 time higher than that trans-

planted sc. The uptake expressed in terms of volume⁻¹ of the tumor would be higher than that of the lung.

No significant difference between the uptake of $TlCl$ and $TlCl_3$ in myocardium and melanoma was observed. After iv of $TlCl$ or $TlCl_3$, only Tl^+ was found in the blood, urine and stool.

No obvious difference between the distribution of ^{200}Tl , ^{201}Tl , ^{202}Tl in mice was seen.

KEY WORDS radiothallium chloride; radiothallium trichloride; transplanted tumor; distribution; uptake rate; excretion