

23 Yamashita K et al. J Nucl Med, 1991; 32: 679-

685

心血管系统显像剂的发展

上海市第六人民医院核医学科 袁志斌综述 马寄晓审校

核心脏病学是核医学的三大热点之一,所以心血管系统显像剂的发展非常迅速。这类显像剂主要分为心肌灌注、心肌代谢、心肌梗塞、心肌神经、心肌受体、冠状动脉血栓、PET 显像剂等几大类^[1],下面分别加以叙述。

1 心肌灌注显像剂

核心脏病学的主要任务之一是应用心肌灌注显像剂来区分缺血和梗塞的组织。²⁰¹Tl ($T_{1/2} = 73\text{h}$, $70 \sim 90\text{keV}$) 被普遍用来进行心肌静息和运动显像^[2],基于原子大小/电荷之比,现在普遍认为 Tl⁺ 是 K⁺ 类似物,并且通过 Na⁺/K⁺-ATP 酶穿越细胞膜。静脉注射 5~10 分钟后,心肌有较高的首次摄取率 (>85%),放射性分布也反应了局部心肌血流情况,既可 3~4 小时后作再分布显像,又可以进行运动试验。然而 ²⁰¹Tl 也有不足之处:γ 射线的能量 (70~90keV) 低,衰减量太大,γ 射线的散射也增加了图像的本底,使得定量分析更加困难,另外物理半衰期也过长,常规检查只能用 37~111MBq 的剂量,其次 ²⁰¹Tl 相当贵。正是由于这些原因,人们才致力于研究具有良好核性质的 ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6\text{h}$, 140keV) 的显像剂,八十年代初便有人合成了大量的镓阳离子络合物^[3],并做了动物试验和临床研究。如 [^{99m}TcL₂X₂]⁺ (其中 L = DIARS, DMPE, X = Cl, Br, I); [^{99m}Tc(DMPE)₃]⁺; [^{99m}Tc(TMP)₆]⁺; [^{99m}Tc(POM-POM)]⁺ 等。虽然动物试验结果呈现较高的心肌摄取,但是临床研究结果不理想,Deutsch 认为络合物在人体血液中会分解,分解产物被肝脏

取。

随后一系列的异腈类络合物——[^{99m}Tc(RNC)₃]⁺ 被用来研究心肌灌注显像,如 CPI, TBI, MIBI 等,其中 MIBI 现已被广泛用于临床。^{99m}Tc-MIBI 是正一价高脂溶性络合物,静脉注射以后, MIBI 以一种简单扩散机理进入细胞^[4],进入细胞后立即与一种蛋白质牢固地结合。MIBI 首次摄取率低于 ²⁰¹Tl (约 60%),注射剂量的 1%~1.5% 被人体心肌所摄取,肝和肺的放射性在 1 小时内清除,由于 MIBI 在心肌内滞留时间较长,所以我们可在注射后 1~2 小时,当心/肺、心/血放射性比值达到最高后显像^[5],^{99m}Tc-MIBI 在心肌中的 $T_{1/2}$ 大于 5 小时,对急症病人可先注射 MIBI,等治疗后再显像,仍可获得清晰图像。临床上可用多种显像方法,如平面、门电路控制显像等^[6],由于断层显像是三维图像,避免了重叠,能清晰显示心肌各节段,可获得更精确的心肌缺血、梗塞的空间位置和局部血供信息。MIBI 还可用于评价栓塞再通术后心肌细胞存活状况,但由于无再分布现象,所以进行运动试验时要二次给药。

^{99m}Tc-BATO 是一类中性亲脂性络合物,在 BATO 家族的众多成员中,只有 SQ30217(CDO)进行了临床研究^[7],它的首次摄取率高(90%),直接与心肌灌注相当,无再分布现象,清除也快, $T_{1/2} = 2$ 分钟,排泄途径主要是肝胆(78%)和肾脏(22%)。基于这一特性,要求显像必须在注射后 2 分钟开始,最好采用连续 SPECT 法。平面图像中由于肝区的浓集使前壁显影不清,同 ²⁰¹Tl 相比灵敏度要低 10%,尤其是当前后壁底部心肌

缺血时,但采用 SPECT 能改善这一状况。静息和运动状态下,与²⁰¹Tl 相比,BATO 所显示的缺血区要大,这一现象的解释是复杂的,可能是由于 BATO 的良好特性,也有可能 BATO 不简单地是²⁰¹Tl 的替代物,它的吸收与清除同血流量有关,而且比²⁰¹Tl 的生物学分布要复杂得多^[8,9]。另外,由于 BATO 的独特性质,使得运动/静息或静息/运动试验能在1.5~2小时内完成,并且能用来研究局部心肌灌注动力学。

最近报道一种新型心肌灌注显像剂 P53,其研究工作多处于实验室和 I, II 期临床试验阶段^[10,11],临床应用的报道不多^[12-14]。P53 的心肌摄取率较高(1.2%),清除率也令人满意,注射后5分钟至数小时血(<5%, 10min)≤肝(<4.5%, 10min)均能获得理想的图像。

2 心肌代谢显像剂

在低血糖情况下,心肌运动的主要(90%)能量来源于自由脂肪酸的氧化,所以一些用¹²³I 和¹³¹I 标记的脂肪酸如16-IHA, 17-IHA, p-IPPA 等被用来研究心肌代谢。由于¹³¹I 的长半衰期,使¹³¹I 标记脂肪酸的应用受到限制,β衰变的结果使病人所受剂量高并有高能光子(360keV)的照射,现在用半衰期短的¹²³I 代替,情况有所改变。

在正常情况下,标记脂肪酸的首次摄取率同心肌血流成正比,心肌代谢情况的改变会引起脂肪酸吸收的变化,心肌梗塞、心肌缺血、心肌病是心肌代谢异常的主要原因。

使用碘标记脂肪酸的主要困难在于脂肪酸分子氧化而引起的脱碘作用,注射后20分钟几乎有70%的碘脱落下来,结果使血本底增高,图像质量差。Frenndlies 等人用双核素法扣去本底值,经校正¹²³I-17-IHA 的平均半排时间为24±4.7min. 为了减少脱碘和增加心肌摄取,Kaiser 等^[15]合成了¹²³I-p-IPPA,碘元素在苯环上要比在烷基上牢固,IPPA

代谢后的产物迅速由肾脏排出体外,心肌摄取与血流量成正比,清除快,然而冠心病人的心肌摄取和清除率均减少。

3 心肌梗塞显像剂

^{99m}Tc-PYP 和¹¹¹In-抗肌凝球蛋白抗体是心肌梗塞显像剂中的代表。

^{99m}Tc-PYP 在临床上应用最为广泛。梗塞发生24~72小时后,其在梗塞区便有最大摄取,在6~10天内均可被检测到。至于梗塞区摄取 PYP 的机理仍然不清,有人假设^{99m}Tc-PYP 被梗塞心肌细胞中线粒体产生的磷酸钙颗粒所吸收,也有人认为示踪剂与梗塞心肌中不同可溶性蛋白质相结合。决定^{99m}Tc-PYP 蓄积的因素是多方面的,一般情况下与心肌血流量成正比,48~72小时最多,心肌组织至少坏死3g 以上才能显影。另外,由于^{99m}Tc-PYP 亦是一种骨显像剂,所以在正常骨骼组织中也会有浓聚,为了减少骨骼图像的影响,可采用 SPECT,这对病变的定位与定量诊断有帮助^[16]。临床上^{99m}Tc-PYP 对急性心肌梗塞的诊断较有价值。特别是对小的穿壁性心肌梗塞、在陈旧性心肌梗塞基础上发生再梗塞、老年人无痛性心肌梗塞、心肌梗塞伴充血性左束枝传导阻滞和冠状动脉搭桥手术后怀疑有急性心梗的病人。

^{99m}Tc-PYP 是一种非特异性的显像剂,而¹¹¹In-抗肌凝球蛋白抗体为急性心肌梗塞热区显像提供了另一途径,这一方法特异性高,定量准,对心肌炎、心脏移植排异的检测也有一定价值^[17]。

4 心肌神经及受体显像剂

MIBG(间碘苄胍硫酸盐)是去甲肾上腺素的类似物,能被用来研究心脏交感神经的分布。心肌缺血、梗塞和其它心脏病会引起心肌分泌儿茶酚胺,这样便可被标记 MIBG 检测出,所有异常区域呈现放射性稀疏,心脏病人和正常人之间图像没有明显的区别,只是

心肌病人放射性滞留时间短且分布不均^[18]。也有人认为¹²³I-MIBG比²⁰¹Tl能更灵敏地查出心肌梗塞。Mock和Tuli等人报道, MIBG的纯度十分重要,否则会严重影响图像质量。

近年来有关受体显像剂的报道很多,但主要是用于脑显像方面的,如多巴胺受体显像剂,而用于心脏方面的则不多,碘标记的QNB是其中的一种。

5 冠状动脉血栓显像剂

由于冠状动脉血栓是冠状动脉疾病的主要原因,所以人们一直在寻求用放射性示踪剂来检测血栓。¹³¹I和¹¹¹In标记的抗体是这类显像剂的代表,前者优于后者,其中¹¹¹In-TPA被用来检查心肌血栓堵塞,Kanke等^[19]成功地应用¹¹¹In标记抗纤维蛋白抗体来检测冠状动脉血栓,他们预先用组织纤维蛋白溶酶原活化剂(TPA)再灌注梗塞的心肌。

6 PET显像剂

PET显像剂所用核素的半衰期一般较短,如¹¹C(20min)、¹³N(10min)、¹⁵O(2min)等,这些核素从加速器中产生后必须立即使用,其主要优点是仅发射 γ 射线或 β^+ 射线,可以大剂量使用,显像时间短,对动态检查有利,提高显像质量,图像分辨率佳,灵敏度高,另外这类核素可制成比度高无载体的来使用,且没有放射性污染的问题。这些元素是组成人体的最基本的元素,它们将直接参与心肌的生理活动,对研究心脏的生理生化、病理及代谢活动极有价值,有利于早期诊断疾病,了解发病机理。

PET心肌灌注显像剂主要有⁸²Rb,¹³NH₃和H₂¹⁵O三种。

⁸²Rb的半衰期为75秒,由⁸²Sr/⁸²Rb发生器产生。由于⁸²Rb类似于K,是正一价离子,采用Na⁺/K⁺-ATP酶,以主动运输方式

被心肌摄取,首次通过摄取率约为65%~75%。Go等^[20]比较了⁸²Rb PET法与²⁰¹Tl SPECT法诊断冠心病的灵敏度和特异性,共202例,均经冠状动脉造影术证实,²⁰¹Tl的灵敏度为76%,特异性为80%,相应⁸²Rb为93%和78%。Nilliam等进行了相似的工作,⁸²Rb诊断灵敏度、特异性分别为98%,93%。最近Gould等^[21]比较了坏死/存活心肌组织对⁸²Rb与¹⁸F-FDG(去氧葡萄糖)的吸收,发现心肌对FDG的吸收与⁸²Rb从梗塞区的清除有密切的关系,这一现象是这样解释的:假设⁸²Rb开始集中于坏死组织内,但随后由于细胞膜完整性的破坏而被清除出去。这样看来,⁸²Rb有可能成为心肌坏死/存活的示踪剂。

NH₃以NH₄⁺离子方式在血液中循环。静脉注射555~740MBq(15~20Ci)后,¹³NH₃迅速从血清中清除而聚集在心肌中,注射5min后,血液中的峰活度小于2%,使其在心肌中有足够的滞留时间而被进行定量显像。心肌首次摄取率几乎高达100%,但清除也很快,心肌吸收¹³NH₃能力基本上与血流量成正比。¹³NH₃以扩散方式进入细胞后,通过谷氨酸-谷氨酰胺代谢途径固定下来。Tamaki和他的同事^[22]用¹³NH₃对冠心病病人进行了研究,他们用测力器代替潘生丁进行运动试验,这一技术诊断冠心病灵敏,准确度比²⁰¹Tl要好,还能确定个别狭窄的动脉,对冠状动脉搭桥术后的随访也有一定作用。

H₂¹⁵O的临床研究不是很多,Lida等用H₂¹⁵O测定了正常人心肌绝对血流量为95±9ml/(min·100g)而心脏病病人血流量明显减少。

PET心肌代谢显像剂主要有三种:¹¹C-棕榈酸(PA),¹⁸F-FDG和标记的氨基酸。

¹¹C-PA是一种烷,心肌摄取率高,是心肌能量的主要来源之一^[23],检查用量555~740MBq。¹¹C-PA是最常用的游离脂肪酸代谢研究示踪剂,可作为心肌能量代谢的指标,

但心肌对自由脂肪酸的利用率受血浆自由脂肪酸浓度的影响,呈反比关系。缺血心肌已丧失根据情况改变利用不同能量底物的正常功能,故扩张型心肌病患者对¹¹C-PA 的摄取和清除已很不均匀。

¹⁸F-FDG 是最常用的葡萄糖代谢示踪剂^[24-26],静脉注射370MBq 后以易化转移机制进入心肌细胞。心肌梗塞和严重缺血在临床症状、心电图和酶学检查等方面,甚至心肌血流灌注影像和室壁运动方面常表现相同,但两者的鉴别诊断对预后,特别是对选择治疗方法有重要意义。动物实验和临床研究均表明,同时进行心肌¹⁸F-FDG 显像和心肌血流灌注显像能够区分两者^[27]。

氨基酸是合成蛋白质的原料,所以可以用来研究蛋白质在心肌中运转的情况。¹³N-谷氨酸是常用的显像剂,心肌和肺均有较多摄取,心肌缺血病人的清除率比正常人要快,且显像剂分布不均。Krivokapich 等最近同时用¹³N-谷氨酸盐、¹³NH₃和¹⁸F-FDG 来区分缺血心肌,¹³N-谷氨酸盐同¹³NH₃结果一致,与¹⁸F-FDG 不同,这一结果表明是以反映心肌血流而不是代谢来划分缺血心肌的。

7 心室造影显像剂

核素心室造影术能提供心功能参数(EF)和心脏室壁运动情况,首次通过法和门电路法是两种常用的技术。

对于首次通过法而言,除 MAA 外任何^{99m}Tc 标记的放射性药物均可使用,因为它们都要通过循环系统来实现首次转运,如^{99m}TcO₄,^{99m}Tc-DTPA,^{99m}Tc-硫胶体等。^{99m}Tc-DTPA 是首选的显像剂,因为它的肾脏清除快,减少了重复负荷试验的本底。如果要进行一系列检查或在同一天内进行静息和负荷试验,第一次在静息时可注射555MBq,第二次运动时则为925MBq。有人建议冠心病病人可同时再用^{99m}Tc-MIBI 来进行首次通过法心室造影和心肌灌注显像,结果与用 DTPA 和

MIBI 分别检查相当一致。Kim 等^[28]比较了用 BATO, MIBI 和 DTPA 进行首次通过法心室造影研究左心室功能的结果,无论在动力学还是临床结果上, MIBI 和 DTPA 之间没有明显差别,而 BATO 在肺部有较高摄取,本底高,左心室边界不清,图像质量差。由此可见,用 BATO 检查时,方法学上要改进,尤其要减少本底才能获得高质量图像,而 MIBI 和 DTPA 之间可相互替代^[29,30]。

在门控血池法中,^{99m}Tc 标记的细胞是广泛使用的显像剂,体外体内标记均可。一般情况下先给病人注射 PYP(100μg/kg),15min 以后再注射约740MBq ^{99m}TcO₄,30min 后即可显像,许多医院里首次通过法和门电路法是同一次完成的,这时通常运用体内标记法,这样可实现“弹丸”注射

8 展望

由于 SPECT 的日益普及,在很长一段时间内^{99m}Tc 标记的放射性药物将仍然是核医学工作者的主要研究方向。

从目前的文献报道来看,有二类化合物是大家研究的焦点,非常有前途成为理想的心肌显像剂:一是以 N₂S₂为核心的衍生物,即 BAT 类似物(bisaminoethanethiol),这类化合物中有的能作心肌显像剂,有的还能当脑显像剂,如 ECD;二是含磷的亲脂性化合物,这里的磷是三价的,亲脂性化合物是心肌显像剂的发展方向,现在已经广泛应用的 MIBI 就是亲脂性化合物,Amersham 公司已经生产出 P53的干冻药盒,实验室和临床研究工作已陆续有报道。

从理论角度分析,虽然每年总有一定数量的络合物合成出来,有的还进行了十分详尽的晶体结构研究,但其中只有一部分显示出良好的生物学分布,或者在络合物合成出来以后很久人们才发现它的临床价值。所以我们有必要在药代动力学和药理学方面对放射性药物的系列衍生物做一些研究,即对

放射性药物的结构与靶组织的关系有所了解,这样对于我们以后合成放射性药物便有了理论上的指导,做到有的放矢。

参 考 文 献

- 1 Saha GB et al. Nucl Med Biol, 1992; 19: 1
- 2 Ohmomo Y et al. J Med Chem, 1992; 35: 157
- 3 Gerundini P et al. J Nucl Med, 1989; 30: 1415
- 4 Beanlands RSB et al. Circulation, 1990; 82: 1802
- 5 Watson DD et al. J Nucl Med, 1990; 31: 1409
- 6 Marcassa C et al. J Nucl Med, 1990; 31: 173
- 7 Watler ED et al. Clin Nucl Med, 1992; 17: 215
- 8 James FK et al. Nucl Med Biol, 1992; 19: 141
- 9 Jean CM et al. J Nucl Med, 1993; 34: 255
- 10 Higley B et al. J Nucl Med, 1993; 34: 30
- 11 Kelly JD et al. J Nucl Med, 1993; 34: 222
- 12 久保敦司 他. 核医学, 1992; 29: 1165
- 13 佐佐木康人 他. 核医学, 1993; 30: 25
- 14 高橋范雄 他. 核医学, 1993; 30: 123
- 15 Kaiser KP et al. J Nucl Med, 1990; 31: 1608
- 16 Jasen DE et al. Circulation, 1987; 75: 611
- 17 Carrio L et al. J Nucl Med, 1988; 29: 1893
- 18 Merlet P et al. J Nucl Med, 1989; 30: 810
- 19 Kanke M et al. J Nucl Med, 1986; 27: 910
- 20 Go RT et al. J Nucl Med, 1990; 31: 1899
- 21 Gould KL et al. J Nucl Med, 1991; 32: 1
- 22 Tamaki N et al. J Nucl Med, 1989; 30: 1302
- 23 Hemes CG et al. J Nucl Med, 1989; 30: 1489
- 24 Gropler RJ et al. J Nucl Med, 1990; 31: 1749
- 25 Berry JJ et al. J Nucl Med, 1990; 31: 840
- 26 Hicks RJ et al. J Nucl Med, 1990; 31: 802
- 27 Cook SA et al. J Nucl Med, 1991; 32: 968
- 28 Kim AW et al. J Nucl Med, 1993; 34: 394
- 29 Melin JA et al. Int J Cardiol, 1990; 27: 235
- 30 Manke CL et al. Am J Med, 1990; 89: 615

临床分子核医学

中国医学科学院阜外医院核医学科 李思进综述 刘秀杰审校

摘 要:核医学对疾病的病因和病理生理过程的诊断和了解已进入分子水平。临床分子核医学是通过用放射性核素标记分子信使或其类似物,在分子水平进行疾病的诊断。本文就神经系统、心脏、肿瘤三方面的一些疾病的发病机理、病理生理作一概述。

自1953年发现DNA的结构与遗传关系以来,细胞就不再被认为是生物学和医学研究的基本单位,随着对分子生物学、分子医学工程研究的深入,将对医学实践带来一场新的革命,从而使疾病的诊断、治疗和疗效监测进入到分子水平时代,核医学也将步入到一个新的领域——分子核医学。我们知道,细胞内和细胞间的信息传递是维持生物体生命的基础,分子核医学研究的主要内容是人体内分子信使的相互作用,这些信使的蛋白受体参加细胞内和细胞间的信息传递过程,许多疾病如癌症现在认为是由于分子信息传递的失调——细胞内和细胞间信息传递过多、缺

乏或错误所致。通过放射性核素标记分子信使或其类似物,用PET或SPECT对体内相应蛋白受体进行定量、半定量测定或对分子信使的体内代谢过程进行分析,从而达到在分子水平诊断疾病的目的。如用¹¹¹In标记分子信使Somatostatin(生长激素抑制素)的类似物Octreotide进行受体显像,可诊断有关的恶性肿瘤^[1];用¹⁸F标记L-dopa,可了解多巴胺的合成、释放、与突触后受体结合及再摄取情况^[2],从而观察到帕金森氏病(PD)患者突触后多巴胺D₁、D₂受体正常,而多巴胺的合成减少;同样,用放射性核素标记去甲肾上腺素的类似物MIBG可了解心脏交感神经