

# 核医学炎症显像对临床炎症性疾病的评价

中国医科大学附一院核医学科 (沈阳, 110001) 赵春雷综述 栗维国 罗锡圭 李亚明审校

**摘要:** 各种炎症和感染性疾病的诊断和定位乃是困扰临床多年的难题, 各种核医学炎症显像剂用于探查炎症的有无和部位对临床诊断、指导治疗和疗效评价很有帮助, 但也有各自的局限之处。经研究表明, 核素标记的小分子化合物、WBC及趋化肽类等都有可能成为炎症显像研究的新热点。

**关键词:** 炎症 放射性核素显像

炎症是具有血管系统的活体组织对局部损伤的非特异反应, 可由致炎物质(微生物、物理、化学因素)及免疫反应引发。炎症的主要表现是患病部位的红肿热痛和功能障碍, 此过程中, 血管反应为主要特征, 免疫、血凝、纤溶三个系统及炎症介质的作用也是炎症发生的重要因素<sup>[1]</sup>。

利用放射性药物进行炎症显像是诊断炎症性疾病的有效手段, 可提供很多有价值的信息。自 Lavender发现<sup>67</sup>Ga在感染病人的炎症部位浓聚以来, 炎症显像得到了迅速发展, 示踪剂和方法学不断更新、改进。下面按炎症显像剂的种类、原理及应用价值作一回顾

## 1 <sup>67</sup>Ga

<sup>67</sup>Ga是一种亲肿瘤核素, 最初用于肿瘤显像。其在急性炎症中的聚集是一个复杂的、多因素参与的过程: 主要以<sup>67</sup>Ga-运铁蛋白复合物形式通过炎症时通透性增高的毛细血管壁进入炎症损伤部位; 但也有观点认为, 即使毛细血管通透性增高, <sup>67</sup>Ga-运铁蛋白复合物也不易通过毛细血管, 充分的血供也是必要的; 在炎症部位如果存在白细胞尤其是失活的白细胞或细菌, 它们可摄取部分<sup>67</sup>Ga; 另外, <sup>67</sup>Ga还可与细胞间隙中白细胞溶解释放出的乳铁蛋白及细菌产生的含铁血黄素颗粒结合。上述各因素共同作用使<sup>67</sup>Ga在炎症中聚集, 但何种原因为主不清, 且炎症的强度和性质也影响它们在<sup>67</sup>Ga的炎症积聚机制中的

相对作用<sup>[2]</sup>。慢性炎症中<sup>67</sup>Ga积聚机制不明。<sup>67</sup>Ga用于探测炎症的灵敏度很高, 假阴性率低, 若扫描结果为阴性, 排除炎症的可能性很大, 在临床低等级的慢性感染, 如隐匿感染灶及肿瘤和免疫缺陷患者所伴发的炎症中尤有价值。但是, 肿瘤及正常肝、脾、胃肠甚至是愈合组织也可摄取<sup>67</sup>Ga, 使其缺乏特异性<sup>[3]</sup>。

由于<sup>67</sup>Ga经胃肠道排泄而影响腹内炎症探查, 发射的 $\gamma$ 光子能量非单一, 显像分辨率差, 半衰期长(78小时), 经常需给药后48小时或更长时间才能获取结果以及辐射剂量不容忽视等缺陷, 在临床上应用受限<sup>[4, 5]</sup>。

## 2 <sup>111</sup>InCl<sub>3</sub>

<sup>111</sup>InCl<sub>3</sub>在1976年被Hussein等介绍用于炎症显像, 其在炎症定位的机制不明, 可能是以蛋白复合物形式被转运到脓肿部位的细胞间隙, 也有观点认为<sup>111</sup>InCl<sub>3</sub>与<sup>67</sup>Ga相似, 毛细血管通透性的增高造成了离子结合蛋白在炎症局部的集聚。

Sayle等的研究认为, <sup>111</sup>InCl<sub>3</sub>较<sup>67</sup>Ga和<sup>111</sup>In-白细胞具有优势, 用于可疑脓肿诊断的灵敏度为92%, 特异性为96%。<sup>111</sup>InCl<sub>3</sub>可在正常红骨髓、肝、脾积聚, 也可定位于肿瘤, 这是假阳性原因之一。对已形成脓肿壁的脓肿, 应用<sup>111</sup>InCl<sub>3</sub>检查常为阴性<sup>[6]</sup>。

## 3 标记白细胞(WBC)类

WBC经标记后仍保持正常状态时所具

有的活性,放射性核素可由于WBC的固有功能(聚集、粘着、变形、定向和趋化作用)而被携带至感染部位。脱标记的游离核素及其他标记成分(如红细胞)对WBC在炎症定位的影响不大。标记WBC用于炎症显像的灵敏度和特异性都很高,尤其是其高特异性为其他炎症显像剂所无法比拟<sup>[7]</sup>。部分肿瘤也摄取标记的WBC,这可能与肿瘤炎症反应或其周围的炎症有关<sup>[8]</sup>。

标记WBC可分为体外和体内标记两种,下面分别介绍。

### 3.1 体外标记的WBC

最初曾用<sup>3</sup>H-<sup>32</sup>P-<sup>51</sup>Cr-<sup>67</sup>Ga-<sup>99m</sup>Tc-硫酸胶体等标记WBC,但因核素的物理性质不合适或标记效果不好而未能获得推广。1976年McAfee等首先用<sup>111</sup>In-oxine(8-羟喹啉)标记WBC,效果令人满意。<sup>111</sup>In-oxine具有脂溶性,可扩散通过细胞膜并与胞质成分结合滞留在细胞内而不易被洗脱。<sup>99m</sup>Tc-HMPAO于1986年开始用于WBC的标记,并因其比<sup>111</sup>In-WBC具有成像质量高、采集时间短、患者剂量负担小等优点<sup>[9]</sup>,在临床上应用较广泛。

<sup>111</sup>In-WBC在急性炎症中的显像优于陈旧性炎症。与<sup>67</sup>Ga相比,<sup>111</sup>In-WBC在脓肿早期(<7天)成像明显优于<sup>67</sup>Ga,而在陈旧脓肿(>7天)中差于<sup>67</sup>Ga。应用抗生素无明显影响<sup>111</sup>In-WBC探查炎症的灵敏度。<sup>111</sup>In-WBC探查由细菌引起的不明原因发热的灵敏度和特异性均相当高,但对其他原因所引起的则缺乏功效<sup>[10]</sup>。正常情况下,<sup>111</sup>In-WBC无腹内活性,可用于盆腹腔炎症探查,Mountford等<sup>[11]</sup>报告对腹内脓肿探查的灵敏度为100%,特异性为86%;Seabold等<sup>[12]</sup>报告对盆腹腔感染探查的灵敏度为88%,特异性为90%;联合应用<sup>111</sup>In-WBC和<sup>99m</sup>Tc-硫酸胶体肝脾显像可提高对上腹部炎症的诊断价值。用<sup>111</sup>In-WBC显像炎性肠病的范围和活动情况与内窥镜及组织学检查所见相关极好,但因

标记的WBC可从肠腔脱落移动到远离炎症的部位,显像应在给药后2~4小时进行。

<sup>111</sup>In-WBC对急性骨髓炎的诊断价值优于慢性者,灵敏度可达90%~100%,而慢性者总灵敏度仅60%,临床骨扫描探查急性骨髓炎阴性时可行<sup>111</sup>In-WBC显像<sup>[13]</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC对可疑炎症诊断的灵敏度和特异性均很高,分别为92%~100%和95%~100%<sup>[14,15]</sup>,并且与<sup>111</sup>In标记者相比,成像质量更佳,患者受辐射剂量小。但是,<sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC有胃肠道排泄,不适宜用于炎性肠病的诊断。

体外标记WBC进行炎症显像有很多不足之处:复杂费时;难以避免细胞损伤和达到满意的标记率;容易造成污染;异体WBC标记后给药可能诱发溶血、人白细胞抗原免疫反应、移植物抗宿主病等副反应<sup>[16]</sup>,以上原因使得体外标记WBC用于炎症显像难以广泛推广。

### 3.2 体内标记WBC

所用的放射性药物有放射性核素(<sup>123</sup>I-<sup>99m</sup>Tc)标记的抗颗粒细胞抗体、趋化肽类似物及细菌源性成分。

BW250/183及MAb47是完整的鼠抗CEA单克隆抗体,可与中性粒细胞表面的单一抗原决定簇NCA(一种非特异的交叉反应抗原)反应,并与细胞膜紧密结合,但并不引起抗体或补体介导的细胞溶解<sup>[17]</sup>。WBC结合单抗后活力和功能不受影响,从而使标记在单抗上的放射性由于WBC的生理活动而积聚于炎症灶内,并且在局部滞留。游离的单抗与已存在于炎症灶内的失活颗粒细胞或炎性肠病时表达增加的癌胚抗原结合,也能直接特异地在炎症灶定位。MAb47与BW250/183的功能行为基本相同,二者在方法学上的准确率亦相似,<sup>99m</sup>Tc标记的McAb比<sup>123</sup>I标记者在肝肾摄取高。McAb与骨髓系列细胞结合,在骨髓内的标记量大,游离McAb与全部的结合McAb(绝大多数在骨髓内)平

衡,造成外周血中有大量游离抗体存在,这就要求必须等骨髓中标记的前体颗粒细胞释放后才能在炎症部位有充分的放射性积聚<sup>[18]</sup>。因此,McAb在炎症灶内的积聚一般于4~24小时增加,多在给药后4~6小时可获诊断。断层显像可明显提高诊断的灵敏度<sup>[17]</sup>,但伴随WBC数增高的非炎性过程如血肿、周围骨髓扩张及体内植入假体表面聚乙烯破坏时也会出现阳性结果,降低特异性;低等级慢性感染和包裹的脓肿可出现假阴性<sup>[17,19]</sup>。手术导致的骨髓破坏或骨髓切除可出现“冷区”,但只能显示骨髓抑制而无特异性和诊断价值<sup>[19,20]</sup>。应用抗颗粒细胞抗体进行炎症显像只需静脉注射小剂量蛋白,再次给药时只有短期反应而无副作用及变态反应,但诱导人抗鼠抗体(HAMA)的产生仍是临床需要考虑的重要问题,并且对于WBC数低的颗粒细胞缺乏的患者也不适用<sup>[21]</sup>。另外,这些McAb的分子量大,清除较慢<sup>[22]</sup>。

趋化肽类为提纯的细菌产物,也可人工合成,分子量小,主要经肾排泄,具有与中性WBC巨噬细胞亲和的能力,它们通过与吞噬细胞膜上的高亲和力受体(寡肽趋化物受体)结合刺激WBC的趋化性,其生物活性与受体结合能力高度相关。但是,给予标记趋化肽后,只有25%的放射性是与细胞结合的,提示在定位机制中可能还有其他因素<sup>[23]</sup>。趋化肽类的半寿期短,用<sup>111</sup>In标记不适合,采用<sup>99m</sup>Tc可获得高比活性,<sup>111</sup>In及<sup>99m</sup>Tc标记的趋化肽类已在动物感染模型中证实为有效,其在本底器官(如心、肺、肝、脾、胃肠等)积聚水平低,并且显像强度在早期就减弱,使其在监测治疗反应而重复检查时不易受前次显像的干扰。体内给予趋化肽类后在有菌和无菌性炎症的实验动物中的靶/本底比值的变化趋势不同,此种差异可期望用于鉴别感染性和无菌性炎症,但趋化肽类标记的比活度低,需达到药理剂量才能用于显像<sup>[23]</sup>。趋化肽类已日益引起关注,提高标记的比活度,避免导致

外周血中WBC水平下降的副作用,可使<sup>99m</sup>Tc标记的趋化肽类有望成为快速、准确探查各种炎症的理想放射性药物。

细菌源性成分如多糖肽、糖脂肽、脂肽及胞壁酰二肽都可与巨噬细胞配体结合并激活细胞<sup>[20]</sup>。J001X是从肺炎克雷白杆菌分离出的乙酰化多聚1,3-半乳糖苷,可与巨噬细胞上的CD11b/CD18及CD14分子相互作用,J001X适合探测巨噬细胞聚集的损害灶,但炎症所处时期和肾上腺皮质激素的应用均可影响其对炎灶的显像能力<sup>[22]</sup>。

#### 4 标记蛋白质类

主要有人免疫球蛋白(HIG)、人血清白蛋白(HSA)、抗生物素蛋白(STAV)等。

用标记蛋白质定位炎症灶是一个多因素共同作用的复杂过程,观点尚不统一,主要有以下方面:①炎症部位毛细血管通透性增大,蛋白质渗漏入细胞间隙<sup>[4,5]</sup>,多数观点认为这是主要的定位机制,已为放射自显影所证实,但不能单独解释HIG的行为方式;②HIG与循环中和炎症部位受损的WBC细菌或组织碎片上的Fc受体结合<sup>[24,25]</sup>;③HIG具有特异的抗原识别的分子基团,但由于致炎原因极其广泛,推测其只是血池显像剂,在炎症部位的摄取也是非特异的,但这又与绝大多数HIG显像4~24小时靶/非靶比值增加,同时血池放射性下降的事实矛盾<sup>[20]</sup>;④有人认为,HIG探测炎症的重要机制是其与细菌微生物结合,Calame等<sup>[26]</sup>发现细菌数的对数与HIG定位炎症的能力密切相关( $P < 0.001$ ),支持此观点;⑤Oyen等<sup>[28]</sup>认为,放射性核素和蛋白质在定位机制中均有重要作用,放射性核素是决定在感染灶积聚的主要因素,特异的Fc受体是次要的(HSA无此机制),蛋白质的种类决定血液清除的方式和体内分布。

无论是<sup>111</sup>In还是<sup>99m</sup>Tc标记的HIG均可在炎灶内积聚,但<sup>111</sup>In-HIG亦可使很大一部

分肿瘤显像<sup>[29]</sup>。标记的 HIG在探查不同类型感染病人中的灵敏度为 92%~98%,特异性为 76%~95%<sup>[21,30,31]</sup>,应用抗体治疗,给予抗炎剂或免疫抑制剂及伴发其他疾病如糖尿病、心血管疾病时均不明显影响显像结果,但尿毒症时因改变了药物的生物学分布而使探查病灶的灵敏度受限<sup>[25]</sup>。HIG在骨髓中生理摄取低,而在中央型骨感染灶中能持续积聚,故可用于中央型骨髓炎的鉴别诊断,但脊柱部位因缺乏解剖分辨力并且血本底较高而不宜应用标记 HIG。由于肝、脾、肾积聚 HIG水平高,因此对上腹部的炎症探测影响较大<sup>[29]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-HIG对非化脓性炎症和反应性关节炎病的探查效果较好,在风湿性关节炎中,应用标记 HIG测评滑膜炎已有令人满意的结果<sup>[32]</sup>。Morrel等<sup>[33]</sup>的实验动物研究发现,给予<sup>99m</sup>Tc-HSA后4小时的脓肿肌肉比值高于<sup>99m</sup>Tc-HIG、<sup>111</sup>In-HIG及<sup>111</sup>In-HSA,表明用<sup>99m</sup>Tc-HSA也能获得合适的显像质量。标记的 HIG无致热原,易制备,无副作用,但不能区分无菌性炎症和局部感染<sup>[21,29]</sup>。<sup>99m</sup>Tc标记者比<sup>111</sup>In标记的物理特性更为合适,并可减少应用<sup>111</sup>In-HIG时由肿瘤引起的假阳性。

STAV可在炎症灶非特异定位,定位后又可特异地与核素标记的生物素结合。Ruszkowski等<sup>[34]</sup>和Samuel等<sup>[35]</sup>分别在鼠感染模型炎症及血管移植物感染病人显像中发现,STAV生物素法可比HIG法更早期定位炎症。先行注射STAV后再用<sup>111</sup>In或<sup>99m</sup>Tc标记的生物素的显像效果要优于直接应用标记的STAV,可提高脓肿血液和脓肿肝脏的比值<sup>[34]</sup>。

## 5 标记抗生素

抗生素可由于炎症时毛细血管通透性升高而渗入细胞间液。Ercan等<sup>[35]</sup>将<sup>99m</sup>Tc标记的红霉素(E)和硫酸链霉素(SS)用于炎症显像,但所获结果并不优于<sup>67</sup>Ga标记的柠檬酸

盐(Cit),<sup>99m</sup>Tc-SS在肝脏及<sup>99m</sup>Tc-E在肝肾摄取均较高,应用它们探测腹内脓肿均不合适<sup>[34]</sup>。其他抗生素若能提供腹部低活性,并迅速从血液清除及经肾排泄,可尝试用于炎症显像。

## 6 <sup>99m</sup>Tc标记的小分子化合物

小分子化合物可通过炎症部位通透性增加的毛细血管壁而渗入细胞间液中<sup>[37,38]</sup>,某些(尤其是葡萄糖类似物如葡萄糖酸盐、葡庚糖酸盐(GH)等还可与炎灶内的蛋白特异或非特异结合,导致反向入血的过程受阻,从而使炎灶内的放射性随时间延长而逐渐升高,小分子化合物只有少部分与血浆蛋白结合,残留于血液中的放射性迅速经肾清除<sup>[38]</sup>。

GH、DTPA、Cit、磷酸葡萄糖等小分子化合物在炎症部位早期就有充分的积聚,并且均快速经肾清除,无明显胆道排泄,同时在其他器官摄取不显著。<sup>99m</sup>Tc标记的小分子化合物尽管不够特异,但灵敏度很高。Ercan等经综合比较后认为,<sup>99m</sup>Tc-Cit和<sup>99m</sup>Tc-DTPA更为优越<sup>[38]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-Cit已用于定位腹部脓肿,显示风湿性关节炎患者的受累关节,并在兔关节炎模型中显示了滑膜结构<sup>[37]</sup>。Roizenblatt等<sup>[39]</sup>将GH用于兔眼部炎症模型,发现GH的摄取与炎症反应的强度具有比例关系,并认为此结论适用于人体。GH在炎症中的积聚是非特异的,肿瘤和缺血细胞也可活跃地积聚GH,并把其作为能源物质。

<sup>99m</sup>Tc标记的小分子化合物具有①在炎灶定位早,②血清清除快,经肾排泄;③价廉及<sup>99m</sup>Tc物理特性合适等优点,但特异性欠佳,并且这些小分子化合物在实验动物和人体内的生物学行为是否一致尚需进一步证实。

## 7 小结

炎症显像剂种类繁多,但没有一种核医学诊断手段单独即可提供可靠的特异性。从制备难度、代价、诊断的灵敏度和特异性成

像质量及对受检者的危害等多方面综合评价,尚未获得十分满意的炎症显像剂。各种炎症显像剂由于定位炎症的机制及代谢上的差异,在临床上的价值和适用情况也不尽相同,有些时候往往需要联合应用其他影像学手段(CT 超声、核磁共振等)或其他核医学显像方法(如骨扫描、胶体显像等)来提高诊断的准确率。但是,核医学炎症显像在脓肿形成达到 CT 超声可探测到的程度前即可显示,有助于早期诊断和治疗。对于隐匿炎症、假体感染、不明原因发热等应用炎症显像探查也要优于其他显像手段。理想的炎症显像剂应具备以下特点:①灵敏度高,特异性好;②无毒副作用;③血液清除快,最好经肾排泄;④与蛋白结合量少;⑤给药后早期(几小时)即可获得高靶/非靶比值,并且其他器官无明显摄取;⑥制备简便、价廉;⑦标记核素的物理性质适合于显像等。符合上述要求的炎症显像剂的开发和利用,将能更好地服务于炎症疾病患者。

#### 参 考 文 献

- 1 席与萍等. 病理学,北京:人民卫生出版社,1990;100
- 2 Tsan M F et al. J Nucl Med, 1985; 26 88-92
- 3 Macapinlae HA et al. Nucl Med Biol, 1994; 21 731-738
- 4 Thakur M L et al. Nucl Med Biol, 1991; 18 605-612
- 5 Oster ZH et al. Nucl Med Biol, 1993; 20 225-230
- 6 Sayle BA et al. J Nucl Med, 1983; 24 1114-1118
- 7 McAfee JG et al. J Nucl Med, 1991; 32 2126-2131
- 8 Fortner A et al. Am J Roentgenol, 1986; 146 621-662
- 9 Hovi I et al. J Nucl Med, 1993; 34 1428-1434
- 10 Scanlan DR et al. J Nucl Med, 1996; 37(5) suppl 161-162
- 11 Mountford PJ et al. J Nucl Med, 1990; 31:

- 311-315
- 12 Seabold JE et al. Radiology, 1984; 151: 213
- 13 潘中允. 临床核医学,北京:原子能出版社,1994; 286
- 14 Vorne M et al. J Nucl Med, 1989; 30 1332-1336
- 15 Roddie ME et al. Radiology, 1988; 166 767-772
- 16 Alazarki PN. J Nucl Med, 1990; 31 1955-1957
- 17 Lind P et al. J Nucl Med, 1990; 31: 417-423
- 18 Peters AM et al. J Nucl Med, 1992; 33 65-67
- 19 Sciuk J et al. Eur J Nucl Med, 1992; 19 497-502
- 20 Sciuk J et al. Eur J Nucl Med, 1991; 18 401-407
- 21 Oyen W JG et al. J Clin Oncology, 1992; 10 61-68
- 22 Perin F et al. Nucl Med Biol, 1993; 20 963-971
- 23 Fischman AJ et al. J Nucl Med, 1993; 34 2130-2134
- 24 Fischman AJ et al. J Nucl Med, 1990; 31 1199
- 25 Strauss HW et al. Nucl Med Biol, 1991; 18 127-136
- 26 Calame W et al. J Nucl Med, 1991; 32 468-474
- 27 Oyen W JG et al. J Nucl Med, 1992; 33 388-394
- 28 Rubin RH et al. N Engl J Med, 1990; 16 303-305
- 29 Oyen W JG et al. Radiology, 1992; 182 195-199
- 30 Zwas ST, et al. J Nucl Med, 1996; 37(5) suppl 127-128
- 31 Vander Labbe PAHM et al. Eur J Nucl Med, 1991; 18 119-123
- 32 Morrel Ec et al. J Nucl Med, 1989; 30 1538-1545
- 33 Ruszkowski M et al. J Nucl Med, 1991; 32 1014
- 34 Samuel A et al. J Nucl Med, 1996; 37 55-61
- 35 Ercan M T et al. Eur J Nucl Med, 1992; 19 803-806
- 36 Ercan M T et al. Eur J Nucl Med, 1993; 20 881-887
- 37 Ercan M T et al. Nucl Med Biol, 1994; 21 143-149
- 38 Roizenblatt J et al. Eur J Nucl Med, 1991; 18 955-958

(收稿日期:1996-09-27)