

## 张剂的开发研制

## 参 考 文 献

- 1 周衍椒等. 生理学(第三版), 人民卫生出版社, 北京. 1989; 184
- 2 Machac J Cerebral versus myocardial stress perfusion imaging: role of pharmacological intervention in the diagnostic assessment of flow reserve. 1994; 35(1): 41-43
- 3 Levine RL et al. Stroke, 1988; 19: 19-27
- 4 Ringelstein EB. J Cerebral Blood Flow Meta, 1992; 12: 162-168
- 5 Furst H et al. Stroke, 1994; 25: 1193-1200
- 6 Bonte F et al. Invest Radiol, 1988; 23: 564-568
- 7 Matsuda H et al. Clin Nucl Med, 1991; 16: 572-579
- 8 Rurt RW et al. Radiology, 1992; 182: 461-466
- 9 Yudd AP et al. Semin Nucl Med, 1991; 21: 153-158
- 10 Humbert G et al. J Neurosurg, 1987; 67: 525-534
- 11 Chollet F et al. Stroke, 1989; 20(4): 458-464
- 12 Hauge A et al. Acta Physiol Scand, 1983; 117: 233-239
- 13 Hayashida K et al. J Nucl Med, 1993; 34(11): 1931-1935

(收稿日期: 1996-03-26)

 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 用于肿瘤阳性显像

杨爱民\* 彭志远\*\* 综述 胡国瑛\* 孟宪文\* 审校

**摘 要:**  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 主要通过细胞和线粒体跨膜电位浓集于肿瘤细胞内, 并与细胞代谢密切相关, 作为一种肿瘤阳性显像剂, 它可用于甲状腺癌、肺癌和骨肿瘤的定性诊断, 具有较好的临床应用价值。

**关键词:**  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 甲状腺肿瘤 肺肿瘤 骨肿瘤

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI ( $^{99m}\text{Tc}$  钼-甲氧基异丁基异腈) 作为一种心肌灌注显像剂已广泛应用于临床。1987年, Muller<sup>[1]</sup>对 1例甲状腺癌切除术后的患者行心肌显像时无意中发现, 其肺部转移灶有  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 浓集, 引起了国内外学者的广泛关注。1988年, Hassan<sup>[2,3]</sup>报道了  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 具有亲肺癌的特性, 并对其摄取动力学进行了研究。1991年, Caner 等<sup>[4]</sup>报道了 1例骨肉瘤患者的原发灶及其转移淋巴结有  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 高度浓集, 继之又对恶性骨肿瘤的  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像与  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 显像进行了详细的对比研究<sup>[5]</sup>。此后,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 作为肿瘤阳性显像剂, 广泛应用于鼻咽癌、乳癌、恶性淋巴瘤、甲状腺癌等原发和转移灶的

诊断<sup>[6-11]</sup>, 而  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 临床应用的良好前景也引起了对其摄取机理研究的兴趣。

1 肿瘤细胞摄取  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 的机理

MIBI 是正一价的脂溶性化合物, 尽管它在肿瘤细胞中浓集的确切机制尚不十分清楚, 但有人对鸡和大鼠心肌细胞的研究表明,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 进入心肌细胞是一个被动的转运过程, 在细胞水平上它主要依赖于细胞膜电位, 通过其跨膜电位差而进入细胞内; 在亚细胞水平上主要依赖于线粒体的内膜负电位浓集于其中, 而且进入细胞内的 MIBI 大约有 90% 最终浓集于线粒体中<sup>[5]</sup>, 提示  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 的摄取不像  $^{201}\text{Tl}$  依赖于  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP

\* 西安医科大学一附院核医学科 (710061)

\*\* 同济医科大学同济医院 (430030)

酶主动转运于细胞内并浓聚于溶酶体中,而是依赖于细胞膜性结构两侧的电位差,与  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP酶无关<sup>[12]</sup>。

Delmon-Moingeon等<sup>[13]</sup>证明,人癌细胞对  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI的摄取较正常细胞显著升高,而且在高  $\text{K}^+$  环境细胞膜去极化时其摄取率显著减低,低  $\text{K}^+$  环境细胞膜超极化时则显著升高,说明在细胞水平上人癌细胞摄取  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI具有与心肌细胞相似的机制。同时,他们用放射性自显影的方法证实,大约 90% 的 MIBI主要浓集在细胞核周围,细胞膜和核膜上几乎没有  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI分布,这与线粒体在细胞内分布高度一致。当用离子通道干扰剂改变线粒体电位时,线粒体电位变化与  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI的摄取呈正相关,说明  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI在人癌细胞中最终主要浓集于线粒体中,并与其电位密切相关。Grane等<sup>[12]</sup>进一步证实,  $\text{Ca}^{2+}$  能加速  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI从细胞内释放,  $\text{NaCl}$  能增强这种作用而  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞剂能抑制这种作用,这可能是由于  $\text{Ca}^{2+}$  的内流降低了细胞膜电位进而引起  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI摄取减低。以上研究均提示,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI在人癌细胞中的摄取与细胞膜和线粒体电位密切相关,而线粒体电位的产生和维持是依赖于线粒体内细胞代谢的电子传递过程,即细胞代谢<sup>[12, 14, 15]</sup>,所以可推测恶性肿瘤细胞具有较高的代谢状态是促使  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI浓集的原因。杨爱民等<sup>[16]</sup>用丙二酸抑制人癌细胞代谢过程,结果引起  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI摄取显著减低,也证明了上述推断。

总之,目前有限的基础研究资料表明,人癌细胞摄取  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI①属被动跨膜转运,与  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP酶无关;②不与细胞的膜性成份结合;③与细胞膜和线粒体电位密切相关;④人癌细胞具有较高的代谢水平可能是其浓集  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI的原因。

## 2 临床应用

### $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI肿瘤阳性显像的临床应用

已有众多报道,它几乎可用于各种肿瘤,但目前临床应用主要集中在甲状腺癌、骨肿瘤、肺癌。

#### 2.1 甲状腺癌

甲状腺癌的显像以往多用  $^{131}\text{I}$ ,但其仅适用于分化型甲状腺癌转移灶的定性、定位诊断,且其灵敏度和排除转移灶的作用并不令人满意。Brielle等<sup>[17]</sup>研究发现,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI和  $^{201}\text{Tl}$ 对确定甲状腺的原发和转移灶具有相同的价值,通过对 19例甲状腺癌患者显像表明,二者均阳性的 14例,仅  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI或  $^{201}\text{Tl}$ 阳性的各 1例,总阳性数为 16/19,而  $^{131}\text{I}$ 显像则多为阴性(17/19),MRI显像也不能令人满意。另外有资料表明,由于甲状腺 Hurthle细胞瘤富含线粒体,用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI可以良好地显示其存在,而用  $^{131}\text{I}$ 则难以显示<sup>[18]</sup>。此外,无摄取  $^{131}\text{I}$ 功能的甲状腺髓样癌也可用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI检出<sup>[19]</sup>。从图像上来说,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI比  $^{201}\text{Tl}$ 具有更佳的图像对比<sup>[4]</sup>,说明  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI对甲状腺癌及其转移灶的定性、定位诊断具有较高价值。

#### 2.2 骨肿瘤

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP均可显示原发和转移骨肿瘤,Caner等<sup>[5]</sup>研究发现,同一瘤体用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI显示的病变范围要比  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP大,这可能是由于  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP仅显示骨质代谢活跃特别是成骨活跃的部位,而  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI不但可以显示瘤体部位,还可显示周围被侵及的组织,这与术后病理结果一致,提示它的图像对确定手术或放疗野的范围具有帮助。由于  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP能在骨外伤、创伤、代谢性骨病等良性病灶中浓集,而一些恶性破骨性病灶又不易显示,因此定性诊断的特异性较低,而  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI只要存在细胞代谢旺盛致细胞膜和线粒体电位增高,就可以浓集成像,所以它对于骨原发及转移性恶性肿瘤的定性诊断具有特殊价值,结合疗后检查,对观察疗效、判断预后和评价复发与否都具有实际意义。

### 2.3 肺癌

以往的肺癌定性诊断主要依赖于纤维支气管镜,但它属于一种创伤性的诊断方法,特别对于周围性肺癌或者瘤体粘连的病例很难作出判断,CT尽管克服了X线片的不足,能够精确定位和判定病灶的大小,但定性诊断仍显困难,特别对于术后病灶如何区分瘢痕与复发,更显不易。有人把CT纤维支气管镜和 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 进行对比研究后发现,三者对肺癌的检出率分别为87.5%、76.9%和92.3%<sup>[20]</sup>,说明 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 对肺癌具有较高的诊断价值,特别是在SPECT水平上进行断层显像更有利于肺部深层次病灶的检出和纵膈淋巴结转移与否的判定。

### 3 临床价值及不足

#### 3.1 临床价值

① 由于 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 的T/N比值高,故易于对肿瘤的原发、复发以及转移作出初步的定性、定位诊断。

② 由于放、化疗能迅速改变细胞代谢进而通过膜电位降低,抑制 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 的摄取<sup>[5,21]</sup>,所以它是观察疗效、估计预后和鉴别复发与否的有效手段。

③ 可以同时显示瘤体周围侵及的组织,对确定手术范围和放疗野很有帮助。

④ 用 $^{99m}\text{Tc}$ 做标记的操作简便,产品稳定,放化纯度高,图像质量好,易于常规操作应用。

#### 3.2 不足之处

① 由于 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 主要分布于线粒体内,所以在心肌、唾液腺、甲状腺等富含线粒体的组织中浓集,在一定程度上干扰了对其邻近部位肿瘤的影像学分辨。

② 它主要通过肝胆系统经肠道排泄,限制了其在腹腔肿瘤诊断中的应用。

③ 不同组织类型细胞基于类似的机制摄取 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ,所以它是否具有区分细胞组织类型的特性尚难定论。

④ 由于临床应用时间尚短,其对恶性肿瘤诊断的灵敏度、特异性和准确度尚需积累大量临床资料后方可确定。

#### 参考文献

- Muller ST et al. J Nucl Med, 1987; 28: 562
- Hassan IM et al. J Nucl Med, 1988; 29: 985
- Hassan IM et al. Clin Med, 1989; 14: 333
- Caner B et al. J Nucl Med, 1991; 32(10): 197
- Caner B et al. J Nucl Med, 1992; 33: 319-324
- Aktolun C et al. Clin Nucl Med, 1992; 14: 171
- Khalkhali I et al. Clin Nucl Med, 1992; 17: 768
- Kao CH et al. Nucl Med Commun, 1993; 14: 41
- O Tuama LA et al. J Nucl Med, 1990; 30: 2040-2041
- O Tuama LA et al. J Nucl Med, 1992; 33(5): 844
- Scott AM et al. J Nucl Med, 1992; 33: 1396
- Crane P et al. Eur J Nucl Med, 1993; 20: 20-25
- Delmon-Molingeon LI et al. Caner Res, 1990; 50: 2198-2202
- 周爱儒等. 生物化学, 化学工业出版社, 1989; 90-99
- 湖南医学院主编. 生理学, 人民卫生出版社, 1987; 20-28
- 杨爱民等. 中华核医学杂志, 1996; 16(1): 63-64
- Briele B et al. J Nucl Med, 1991; 32: 920
- Balon HR et al. J Nucl Med, 1992; 33: 1393
- O Driscon CM et al. J Nucl Med, 1991; 32: 2281
- 莫耀傅等. 中华核医学杂志, 1993; 13: 94-95
- 刘树铮. 医学放射生物学, 北京: 原子能出版社, 1985; 68-74

(收稿日期: 1995-10-04)