

药物-放射性药物相互作用

中国药品生物制品检定所(北京,100050) 钟建国节译 夏振民审校

摘要:药物的药代动力学效应可能改变放射性药物的生物学行为,这种药物-放射性药物相互作用可能是临床所希望的,也可能是不希望的。本文节译自Owunwanne A, Patel M, Sadek S等三位科威特学者编著的《放射性药物手册》中的一个章节。

关键词:药物 放射性药物 相互作用

放射性药物对正常受试者有特定的生物学分布和清除方式。当发生生化或病理变化时,正常的生物学分布和清除也随之改变。正是这种生物学行为的改变,帮助医生做出诊断;药物的药代动力学效应造成的干预,也可能改变放射性药物的生物学行为。因此,药物-放射性药物相互作用,可以定义为:其他给药引起的组织学反应造成的放射性药物的生物学行为发生改变。如果这种生物学行为的

变化正是所希望的,则这种改变可用于诊断干预或药物治疗监测;如果是不希望的,它可能是由于毒性或直接发生化学反应。尽管有各式各样的药物-放射性药物相互作用,图1是最实际的总结。

注意:不希望的药物-放射性药物相互作用造成的生物学行为改变可能导致误诊或漏诊。

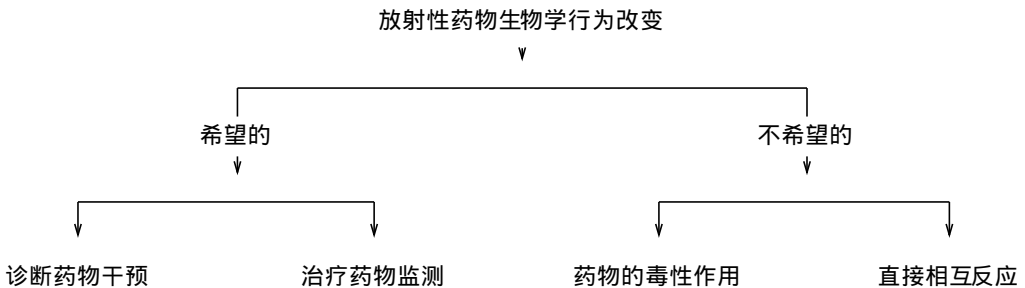


图 1 药物-放射性药物相互作用分类

1 希望的药物-放射性药物相互作用

可用药物诱发药理学反应,从而影响到某器官的功能行为,造成放射性药物生物学行为的改变,用于增加诊断的灵敏度或监测治疗药物的疗效。

1.1 诊断药物干预

生物学行为改变可用于鉴别生理功能障碍。例如,用²⁰¹Tl或^{99m}Tc-MIBI进行心肌灌注显像出现心肌缺血,肾显像时事前给予呋塞米,尿液在骨盆内潴留。下面描述心、脑、

肾、甲状腺和肝胆研究所使用的药物干预。

1.1.1 心肌灌注研究

双嘧达莫(Dipyridamole,即潘生丁)腺苷和多巴酚丁胺在心肌灌注研究中被用于药物干预,作为对不能运动的病人替代运动的方法,进行放射性药物(²⁰¹Tl-^{99m}Tc-MIBI-^{99m}Tc-tetroxamine)心肌灌注研究,诊断冠状动脉疾病。

1.1.1.1 双嘧达莫

作用方式:双嘧达莫是一种很强的冠状动脉血管舒张剂。其作用是通过阻断转运腺

苷进入心肌细胞(腺苷受体)的重新摄取过程,造成内源性腺苷升高,致使正常的而不是明显狭窄的冠状动脉血管舒张,因此正常冠状动脉提供的心肌灌注得到加强。双嘧达莫的血浆半寿期为 15~30分钟,其副作用可用静脉给予氨茶碱阻断腺苷受体加以抑制。

过程:研究前,病人必须空腹至少 3小时,禁食咖啡、茶、巧克力以及其它含咖啡因的药物至少 12小时,停止服用所有黄嘌呤类药物 24~36小时,以 $0.142\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 注射双嘧达莫 4分钟,在双嘧达莫注射停止 2~5分钟后,再注射适当的放射性药物。

1. 1. 1. 2 腺苷

作用方式:腺苷的作用是直接活化腺苷 A受体,松弛平滑肌,导致血管舒张,造成流向正常冠状动脉而不是明显狭窄的冠状动脉的血流量增大。腺苷的血浆半寿期小于 10秒钟,由于它的超短期存在方式,其副作用在停止注射后 2分钟内就消失,因此很少需要氨茶碱。

过程:病人应像前面提到的停止服药和食用咖啡因物质,以及口服双嘧达莫。以 $0.142\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 剂量静脉注射腺苷 6分钟,并在开始注射腺苷 2~3分钟以后,同时注射适当的放射性药物。

1. 1. 1. 3 多巴酚丁胺

作用方式:多巴酚丁胺是一种交感神经胺,其作用是直接刺激心肌 $\beta-1$ 受体,增加心肌收缩和左心室耗氧量。其血浆半寿期为 2分钟。其作用可用静脉注射 Esmolol β 阻断剂抑制。

过程:病人必须空腹 3小时以上,停用 β -阻断剂 24~48小时,以 $5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 剂量静脉注射多巴酚丁胺 3分钟,以后每 3分钟分别将剂量增为 10、20、30和 $40\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,再注射适当的放射性药物,并仍以 $40\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 剂量继续注射多巴酚丁胺 2分钟。

1. 1. 2 脑灌注研究

乙酰唑胺 (Diamox) 在脑显像中被用作药物干预。作为一种脑血管舒张剂,它增加正常脑组织的脑灌注,而明显狭窄血管的供血区域脑灌注很少或不增加。因此,在脑显像中使用乙酰唑胺将增加检测脑血管疾病的灵敏度,并帮助鉴别病人是否有利于实施内外颈动脉分流术(动脉内膜切除术)。

作用方式:虽然乙酰唑胺的作用机理尚未完全了解,但认为是由于:①抑制脑实质和脑血管中的碳酸酐酶,导致脑血管舒张;或者②乙酰唑胺作用于脑血管平滑肌的直接影响。它对脑灌注的影响,在注射的 2分钟内就能检测到,在 25分钟有最大响应,而半寿期为 90分钟。

过程:在注射放射性药物 ($^{99\text{m}}\text{Tc-d}$, 1-HMPAO , $^{99\text{m}}\text{Tc-l}$, 1-ECD , $^{131}\text{I-IMP}$ 或 $^{123}\text{I-HIPDM}$) 20分钟前,静脉注射 500~1000mg 剂量的乙酰唑胺。

1. 1. 3 肾研究

呋塞米或血管紧张素转换酶抑制剂(卡托普利、赖诺普利或依那普利)被用于肾研究。

1. 1. 3. 1 呋塞米

呋塞米被用于评估泌尿阻塞(尿外流障碍)。

作用方式:据认为,呋塞米是通过抑制 Henle 氏攀上枝对 Cl 再吸收的活性,导致 Na^+ 和水的损失而起作用。因此,在肾研究中,呋塞米给药诱发多尿,用于区分功能性和机械性尿路梗塞。

过程:病人适当饮用 2~3杯液体,在注射放射性药物 ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$, $^{123}\text{I-O-4H}$ 或 $^{131}\text{I-O-4H}$) 前后 15分钟注射 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 的呋塞米。

1. 1. 3. 2 卡托普利

卡托普利被用于评估肾血管高血压。

作用方式:据认为,卡托普利是通过抑制血管紧张素 I 型转换为血管紧张素 II 型,从而降低肾血管高血压病人的血压而起作用。

这种抑制也加剧 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ $^{123}\text{I-OIH}$ $^{131}\text{I-OIH}$ 在患单侧肾动脉狭窄病人中正常肾和异常肾摄取和排泄的不对称性,据报道,肾动脉狭窄的病人肾小球滤过率(GFR)会降低,而有效肾血浆流量(ERPF)仍保持不变甚至升高。

过程: 可以进行给或不给卡托普利两种研究。研究前 30 分钟,要求病人适当饮用 2~3 杯液体,如果病人已服用卡托普利,不用再给药,否则,在注射放射性药物前 1 小时,让病人口服 25mg 卡托普利,接着进行肾常规研究。

1. 1. 4 甲状腺研究

在甲状腺研究中,用促甲状腺激素(TSH)、3-5-3'三碘甲腺氨酸(T_3)抑制以及高氯酸根离子释放试验作为药物干预。

1. 1. 4. 1 TSH 试验

TSH 刺激试验配合放射性碘甲状腺摄取或显像,被用于诊断甲状腺疾病,特别是对临界(borderline)甲状腺功能病人,或用于确定是否为冷结节(被自主性毒性结节所抑制)。

作用方式: 在给药进行碘离子摄取和显像研究中,尽管 TSH 加强所有导致甲状腺激素合成和分泌的过程(碘离子运输、有机化、甲状腺球蛋白的偶联与水解及甲状腺素的释放),但其效应最可能是反映运输机理。因此,它被用于区分正常和不正常临界甲状腺功能以及鉴别由自主性毒性结节所抑制的冷区和不正常冷区。

过程: TSH 给药前测定放射性碘在甲状腺的摄取或显像,再以 5~10U/d 的剂量,肌肉注射 TSH 1~3 天,重新测定放射性碘在甲状腺摄取或重新进行显像研究,如比给 TSH 前摄取增加 50%,则认为甲状腺功能正常。

1. 1. 4. 2 T_3 抑制试验

本试验涉及到通过 T_3 给药,抑制 TSH 作用方式: 血流中 T_3 浓度升高抑制垂体

分泌 TSH,这将导致甲状腺对放射性碘摄取降低。本试验可用于检测自主性甲状腺功能和患有 Graves 症而甲状腺功能正常的病人。

过程: 首先测定甲状腺对放射性碘的摄取,再以 75 $\mu\text{g/d}$ 的剂量口服 T_3 3 天,重新测定摄取量。 T_3 给药后,摄取量降低 50%,则认为正常的。

1. 1. 4. 3 高氯酸根离子释放试验

用于检测甲状腺碘离子有机化的缺陷。

作用方式: 由于碘离子与高氯酸根离子分子形状的相似性,它们共享相同的运输机理。因此,高氯酸根离子作为碘离子运输的竞争性抑制剂。

过程: 口服给药放射性碘,每隔 30 分钟测定甲状腺摄取量,2 小时后再口服 500mg 高氯酸钾,再每隔 30 分钟继续测定摄取量 2 小时,如果测定表明 2 小时摄取量至少降低 20%,则可推断有机化过程受损,因为高氯钾可以取代放射性碘。

1. 1. 5 肝胆研究

缩胆囊素(CCK)或辛卡利特、吗啡和苯巴比妥在肝胆研究中被用于药物干预。

1. 1. 5. 1 CCK 或辛卡利特

CCK 或辛卡利特被用于肝胆研究,通过测定排胆分数确定胆囊对外源性 CCK 的最大响应,确诊慢性结石性胆病。患有部分阻塞、慢性炎症或胆囊功能性损伤的患者排胆分数减少(35%)。

进行 CCK 或辛卡利特肝胆显像前,病人应禁食至少 3~4 小时。为了确定胆囊排胆分数,在给 $^{99m}\text{Tc-IDA}$ 后 1 小时或发现胆囊中放射性聚集最高(很少或没有放射性滞留在主要肝胆血管中)后,静脉注射 CCK 或辛卡利特(0.02 $\mu\text{g/kg}$)3 分钟。CCK 或辛卡利特不能以“弹丸”注射给药,因为这将造成胆囊颈的痉挛,导致假性胆囊分数低。

辛卡利特或 CCK 也用于预先已至少禁食 24~48 小时以上的患者,作为一种方法,可将确诊急性胆囊炎临床印象所需时间从 4

小时缩短到 1.5小时。禁食至少 24~ 48小时的病人,管腔内胆囊压升高,减少胆汁流向胆囊,如果进行辛卡利特或 CCK 给药,会导致胆囊收缩和排出,清除胆囊内的淤积物,因而

消除腔管压升高,如果胆管是开放的,将允许更多的胆汁流向胆囊

1. 1. 5. 2 吗啡(从略)

表 1 有关治疗药物监测的药物 放射性药物相互作用的例子

药物	放射性药物	生物学行为的影响
抗癌药物 博莱霉素 环磷酰胺 阿霉素 长春新碱	^{99m} Tc-磷络合物 (^{99m} Tc-PYR ^{99m} Tc-M DR ^{99m} Tc-HMDP)	早期(3个月)治疗阶段增加骨摄取(闪耀现象)
抗甲状腺药物 卡比吗唑,甲巯咪唑,PTU	¹⁸ F-DG ⁶⁷ Ga ¹²³ I或 ¹³¹ I	治疗后期(~6个月)骨摄取降低 在某些肿瘤特别是 CNS癌中摄取降低 肿瘤部位摄取降低 降低 24小时甲状腺摄取和滞留时间
二氯亚甲二膦酸盐,羟乙膦酸盐 丙种球蛋白 激素药物	^{99m} Tc-磷络合物 ^{99m} Tc-HMPAO 白细胞 ^{99m} Tc-磷络合物	一般降低 Paget's病骨摄取 显著降低心肌摄取 早期(2~3个月)治疗阶段骨摄取急剧上升; 后期(6个月)治疗阶段骨摄取急剧下降,趋于正常模型 在纤维化和类肉瘤肺中摄取降低 降低在嗜铬细胞瘤部位摄取 减少胃排空时间
激素药物 拉贝洛尔 甲氧氯普胺 溶解血栓药物 碘 [¹³¹ I]化钠 ¹⁵³ Sm-EDTMP ¹⁸⁶ Re-HEDP ¹³¹ I-m IBG	⁶⁷ Ga-Citrate ¹³¹ I-mIBG ^{99m} Tc-金属胶体 ^{99m} Tc-MIBI, ²⁰¹ Tl ¹²³ I或 ¹³¹ I ^{99m} Tc-磷络合物 ^{99m} Tc-磷络合物 ¹³¹ I-mIBG	增加灌注 降低摄取量或减少转移部位数目 降低摄取量或减少转移部位聚集和数目 降低摄取量或减少转移部位聚集和数目 部分降低嗜铬细胞瘤摄取如同肿瘤大小减少 50% 以上的摄取

1. 1. 5. 3 苯巴比妥

苯巴比妥被用于提高区分初期肝炎和胆管闭锁的精确性。它增强通过肝运输系统的有机阴离子诸如 BSP(磺溴肽钠)、胆红素及 ^{99m}Tc-IDA 衍生物的摄取和排泄。

在静脉给 ^{99m}Tc-IDA 前,病人分两剂服苯巴比妥 5mg/kg,连续 5天。如果肝胆显像证明放射性进入肠内,可诊断排除胆管闭锁。

1. 2 治疗药物监测

放射性药物生物学行为改变被用于测定对治疗药物产生所希望的药理学效应的组织反应。治疗药物可以是非放射性的,也可以是放射性的,如 ¹³¹I 治疗甲状腺癌及其转移癌

在治疗药物给药前,所得到的异常结果可作为后续研究比较的参考点。用药物治疗后,放射性生物学行为或模型的变化,反映了组织对治疗药物药理学疗效的反应。用羟乙酸钠治疗 Paget's 病,监测预后就是一个例证。药物-放射性药物相互作用监测治疗药物的例子如表 1 所示

2 不希望的药物-放射性药物相互作用

不希望的药物-放射性药物相互作用是由于药物诱发的药理学效应超过了它的治疗价值,或是由于在体内药物与放射性药物直接化学反应的结果。这些被分别称为毒性作用

和直接相互作用 无论哪种情况造成的生物学改变,或许会干扰放射性核素研究的解释

表 2 药物-放射性药物相互作用涉及药物毒性作用的例子

药物	放射性药物	生物学行为的影响
安非他明	¹²³ IM P ^{99m} Tc-PYP	主要对枕部、顶叶以及小脑造成多种缺损 增加软组织摄取
抗癌药物 阿霉素	^{99m} Tc-PYP、 ¹¹¹ In-antimycin ⁶⁷ Ga-citrate ^{99m} Tc-MIBI	在阿霉素损伤的心肌中摄取 减少心肌摄取和滞留
	^{99m} Tc-RBC	降低标记率
	¹²³ I-mIBG	降低心肌滞留
	²⁰¹ Tl	减少洗出
放线菌素 D 和美法仑 博莱霉素,环磷酰胺 和亚硝基尿	^{99m} Tc-磷络合物 ⁶⁷ Ga-citrate	在骨和软组织中扩散摄取增加 由于肺间炎症在肺中单侧扩散摄取
阿霉素、环磷酰胺、 长春新碱、氨甲蝶呤 和庆大霉素	^{99m} Tc-DTPA 气溶胶 ^{99m} Tc-磷酸络合物	肝中斑状摄取 肾实质强烈摄取
顺铂, isostamide	^{99m} Tc-DM SA	降低肾摄取
氨甲蝶呤, 6-巯嘌呤	^{99m} Tc-胶体	肝中块状摄取
白细胞介素 2	^{99m} Tc-HMPAO	减少前部和枕皮质灌注,增加基底神经节灌注
乙醇(长期)	^{99m} Tc-HMPAO	前部血流降低而左半球灌注大于右半球
氟烷	^{99m} Tc-硫胶体	正常肝脾胶体分布颠倒
抗高血压药, 哌唑嗪	^{99m} Tc-RBC	降低标记率
氯喹	⁶⁷ Ga-citrate	心肌和肾摄取
Cyclosporin A	^{99m} Tc-IDAs ^{99m} Tc-PYP, ¹¹¹ In-antimycin ^{99m} Tc-DTPA, ¹³¹ I-hippuran	延长胆囊排泄 心肌中摄取 降低肾实质摄取
	¹²⁵ I-HIPDM	延长在肝和肾中滞留,增加脾摄取
	¹¹¹ In-血小板	在肾皮质动脉中沉积
可卡因	^{99m} Tc-磷络合物	明显的软组织摄取
	¹²³ IM P	降低脑灌注率
己烯雌酚	^{99m} Tc-PYP	前列腺癌病人单侧摄取升高
雌激素	⁶⁷ Ga-citrate	男性乳腺摄取
碘化对照剂	¹²³ I或 ¹³¹ I	降低甲状腺摄取
类固醇	^{99m} Tc-磷络合物	由于耗尽骨矿物质,一般降低骨摄取
维生素 D ₃	^{99m} Tc-PYP	降低骨摄取

2.1 药物的毒性作用

这种生物学行为改变用于测定组织对药物诱发的副作用产生的不希望的反应。

毒性程度取决于器官/组织的血流量,药物穿过毛细管/组织膜的穿透性(药物的脂溶

性)以及组织/血浆的蛋白结合。因此,一种药物可能产生多器官毒性。免疫抑制剂 Cyclosporin A 就是一个例子。由于利用生物学分布技术或直接使用外部监测装置(γ相机或探测器)可分别测定每个器官中的放射性

剂量,放射性药物对研究药物在动物或人体中的毒性是很有用的试剂。除使用器官专一性放射性药物外,能自由扩散到各种生物组织的放射性示踪剂(如 ^{125}I -HIPDM)也用作体检诊断试剂。与毒性作用有关的药物放射性药物相互作用例子如表 2所示。

2.2 直接相互作用

表 3 直接反应的药物 放射性药物相互作用的例子

药物	放射性药物	生物学行为的影响
氢氧化铝	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -胶体	胶体在肺中聚集
铁葡聚糖(肌注)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -磷络合物	在注射部位聚集
铁胶体溶液(静注)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -磷络合物	肝扩散摄取
地高辛	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC	降低标记率
肝素	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC	降低标记率,增加肾摄取排泄

(收稿日期: 1997-03-03)

准直器的选用对图像的影响

佛山市第一人民医院影像科(广东, 528000) 贺小红综述 李小华* 审校

摘要: 简述了准直器的分类、性能指标和准直器的制造工艺对图像的影响; 详细介绍了临床实践中各类准直器的选用及其优缺点。

关键词: 准直器 SPECT 分辨率 灵敏度

放射性核素显像设备中,准直器的作用在于规定从病人体内发射出来的射线入射探头的方向。准直器的种类和性能限定了它们的使用范围,因此其选用正确与否,将直接影响最终图像的质量。

1 准直器的分类

根据准直孔排列的几何形状、适用的射线能量以及分辨率和灵敏度三种情况,准直器可分为: 平行孔型、针孔型、聚焦型和发散型; 低能型、中能型和高能型或超高能型; 通用型、高分辨型和超高分辨型; 高灵敏型和超高灵敏型。

此外,澳大利亚 R & D 公司推出了一种环形准直器。这种准直器内部由不同结构的准直段组成,在环内形成不同形式的视野,供不同显像目的用。环内还有穿透源,用作穿透衰减校正。Koss 等^[1]介绍了一种由针孔型改造而成的混合型准直器,并用心脏模型证明其断层性能是可以接受的(FWHM = 12mm)。

2 准直器的性能指标

良好的准直器性能是获得高质量图像的必要条件之一。其评价指标主要包括: 准直器的分辨率、灵敏度、视野和适用的能量范围。

* 广州军区广州总医院(广东, 510010)