

MAG₃与生物素酰聚赖氨酸螯合后用^{99m}Tc标记,并用于肿瘤三步法预定位,但易被肝脏迅速积聚〔大于85% ID/(g·5min)〕,并经胆系排泄。Koch等^[25]将PnAO(丙二胺胍)用于生物素的^{99m}Tc标记取得成功,并在临床肿瘤预定位RIT中良好的显像效果^[19,26],因而该标记化合物在预定位中应用潜力巨大。

目前在通用标记化合物中使用的放射性核素仅限于单光子放射性核素如¹¹¹In ¹²⁵I ^{99m}Tc等。若使用短寿命正电子发射型核素及PET则将大大改善其分辨率和灵敏度。Shoup等^[27]合成了一种¹⁸F标记生物素衍生物,获得高比活度放射性氟标记物,并实现了动物感染模型的两步预定位显像,为ABS预定位技术应用于PET奠定了基础。最近Zweit等^[28]通过^{13N}4大环配体标记法制备出⁶⁴Cu标记生物素偶合物,并进行了初步示踪动力学研究,结果⁶⁴Cu标记生物素在体内高度稳定,24小时内70% ID经肾脏排泄。⁶⁴Cu系正电子、β和俄歇辐射体,是目前唯一可同时作治疗和PET显像的放射性核素。因此,它具有不可低估的应用前景。

参 考 文 献

- 1 Paganelli G et al. Cancer Res, 1991; 51: 5960
- 2 Klibanov AL et al. J Nucl Med, 1988; 29: 1951
- 3 Marshall D et al. Br J Cancer, 1994; 69: 502
- 4 Norrgren K et al. J Nucl Med, 1993; 34: 448
- 5 Paganelli G et al. J Nucl Med, 1994; 35: 1970

- 6 Kobayashi H et al. J Nucl Med, 1994; 35: 1677
- 7 Kobayashi H et al. Eur J Cancer, 1995; 31A: 1689
- 8 Kobayashi H et al. Jpn J Cancer Res, 1995; 86: 310
- 9 Saga T et al. Cancer Res, 1994; 54: 2160
- 10 Yao Z S et al. J Nucl Med, 1995; 36: 837
- 11 Zhang M et al. Nucl Med Biol, 1997; 24: 61
- 12 Rosebrough SF et al. Nucl Med Biol, 1993; 20: 663
- 13 Schechter B et al. Eur J Biochem, 1990; 189: 327
- 14 Rosebrough SF, Hartley DM. J Nucl Med, 1996; 37: 1380
- 15 Jeong JM et al. Nucl Med Biol, 1994; 21: 935
- 16 Marshall D et al. Br J Cancer, 1995; 71: 18
- 17 Kalofonos HP et al. J Nucl Med, 1990; 31: 1791
- 18 Paganelli G et al. Eur J Nucl Med, 1992; 19: 322
- 19 Paganelli G et al. Eur J Nucl Med, 1994; 21: 314
- 20 Magnani P et al. Br J Cancer, 1996; 74: 825
- 21 Paganelli G et al. Eur J Nucl Med, 1997; 24: 350
- 22 Khawli LA, Kassis AI. Nucl Med Biol, 1992; 19: 297
- 23 Rosario DB, Wahl RL. J Nucl Med, 1993; 34: 1147
- 24 Rosebrough SF. J Pharmacol Experimental Therapeutics, 1993; 265: 408
- 25 Koch P and Make HR. Angew Chem, 1992; 31: 1506
- 26 Magnani P et al. J Nucl Med, 1996; 37: 967
- 27 Shoup T M et al. J Nucl Med, 1994; 35: 1685
- 28 Zweit J et al. J Nucl Med, 1996; 37: 166p

(收稿日期: 1997-09-30)

I型骨质疏松症病因学和早期诊断的核医学研究

中国医科大学第二临床学院核医学科(沈阳, 110003)张 杰综述 裴著果审校

摘 要: 从三个方面阐述了核医学在I型骨质疏松症病因学研究和早期诊断中的作用: ① 针对病因学研究, 主要介绍放射免疫分析方法所测定的血中一些激素(性激素等)、细胞因子(白细胞介素-1等)对骨量的影响; ② 分析比较了各种骨矿含量测定方法的优缺点; ③ 介绍了几种定量骨显像方法在代谢性骨病中的应用情况, 从而为I型骨质疏松症的早期诊断提供新的方法。

关键词: 骨质疏松症 激素 细胞因子 骨密度 定量骨显像

骨质疏松是一种以低骨量和骨组织显微结构退化为特征的疾病。它导致骨脆性增大,从而增加骨折危险性。骨质疏松是导致老年性骨折发生的最常见、最主要的原因,尤其是对绝经后妇女的危害更严重。据统计,在美国65岁以上女性中,有1/3将发生椎体和髌部骨折,其多数由骨质疏松所致。因此,骨质疏松症引起全社会学者的关注。

骨质疏松分为原发性和继发性两种类型,前者又分为“I型”和“II型”。I型骨质疏松特点是绝大部分为绝经后15~20年女性,以松质骨受累为主,骨吸收增加,骨量呈加速度丢失,常导致椎体压缩性骨折和前臂远端的克雷氏骨折^[1]。

以往认为,I型骨质疏松主要同绝经后雌激素缺乏和钙不足两个因素有关。目前研究表明,免疫细胞也参与骨的再建活动,即成骨细胞、破骨细胞和免疫细胞三者在全身或局部因子调控下使骨吸收和骨形成这一偶联处于动态平衡,骨量维持稳定。如果这一偶联被打破,骨吸收超过骨形成,导致净骨吸收,乃发生骨质疏松。目前对骨质疏松症尚无十分有效的治疗,故对其早期诊断一直是学者关注的热点。核医学以其独特的方式在骨质疏松症的病因学研究和早期诊断中起重要作用:放射免疫分析方法准确测定体内微量生物活性物质的含量,同其他生物化学分析方法相辅相承;骨矿含量的测定直接提供诊断依据;核素骨显像的定量分析直接反映骨转换,是测定骨丢失率的一种潜能方法。这些非创伤性的核医学检测手段以其无比的优势广泛用于骨质疏松症研究中。

1 放射免疫分析

应用放射免疫分析(简称放免)方法测定血中一些激素、细胞因子或骨代谢产物的含量可直接反映与骨质疏松有关的内分泌因素、免疫因素和骨代谢情况。

1.1 性激素

循环血液中性激素含量的多少直接影响个体对骨质疏松的易感性。Turner综合征患者由于性腺低功,性激素缺乏,均有不同程度的低骨量和骨质疏松的发生^[2]。雌激素缺乏是I型骨质疏松发生的主要因素,近年来研究表明其他性类固醇激素也影响骨代谢,如孕激素和雄性激素能够促进骨形成。国内最近亦有报道(1996年)女性骨密度与雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)、睾酮(T)呈正相关,与促卵泡素(FSH)、黄体生成素(LH)呈负相关,肯定了垂体——性腺功能状态对骨代谢的影响。

1.2 甲状旁腺激素和降钙素

甲状旁腺激素(PTH)和降钙素(CT)是一对维持血钙平衡的重要因素,PTH促进骨吸收,CT可降低骨转换,抑制骨吸收,两者间有很强的拮抗作用。随年龄增加,CT分泌减少,PTH分泌增多^[3]。Fujiyama等^[4]研究发现,甲状旁腺低功组在绝经早期骨丢失率较功能正常组明显减低,肯定了PTH在绝经后骨量减少中的作用。

1.3 甲状腺激素

甲亢患者和长期进行甲状腺素替代疗法的患者骨密度明显减少,尤其对绝经后女性影响更大。甲亢时,成骨细胞和破骨细胞活性均升高,骨转换加快,但是破骨细胞更加活跃,骨吸收大于骨形成,最终导致骨质疏松的发生^[5]。

1.4 肾上腺皮质激素和生长激素

肾上腺皮质可以合成和分泌许多类固醇,但只有糖皮质激素对骨质疏松的发生起作用,它可同时抑制骨吸收和骨形成,最终出现矿化缺损^[3]。生长激素(GH)缺乏会导致骨峰值下降,最后发生低骨量和骨质疏松,其对女性作用更显著^[6]。Rosen等^[7]研究发现,GH和雌激素间存在一定关系,两者都对松质骨作用显著,而且雌激素对骨量的影响需要GH同时存在才能达到全效。

1.5 细胞因子

许多细胞因子是强有力的骨吸收刺激剂,在骨吸收和骨形成偶联的信息交换过程中起重要作用。目前研究较多的主要有白细胞介素-1 β 和 11 β 白细胞介素-1(IL-1)刺激骨吸收,抑制骨形成,并诱发骨细胞分泌白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)和单核细胞集落刺激因子(M-CSF),这些调控破骨细胞前体增殖和分化成活跃的破骨细胞的细胞因子^[8]。IL-6和 IL-11的生物学功能有许多重叠之处,在成骨细胞和破骨细胞解偶联过程中起重要作用。关于 IL-2的研究较少,但也有人证实同骨吸收有关^[9]。

1.6 骨细胞代谢产物

反映成骨细胞活性目前广泛采纳的主要是骨钙素(BGP),这是由成骨细胞分泌的一种非胶原蛋白,能直接反映成骨细胞的功能状态,较总碱性磷酸酶(ALP)灵敏、特异性强。I型前胶原羧基端前肽(PICP)和I型胶原交联羧基末端肽(ICTP)是由放免法测定的,分别反映骨形成和骨吸收的两个崭新的指标。PICP是I型前胶原分子参与胶原形成时羧基端裂解下来的伸展肽,而裂解过程是胶原形成的必经过程^[10],因此,在骨合成过程中所释放的 PICP的量与所合成的胶原分子的量直接相关,测定血清中 PICP含量可准确评价骨形成速率。ICTP是I型胶原降解过程中的特异性产物,放免法测定血清中 ICTP水平在反映骨吸收率时同目前认为最敏感指标尿吡啶交联(PYR)和尿脱氧吡啶交联(DPYR)具有相同作用^[11]。

2 骨矿含量测定

骨量和骨密度是影响骨强度的两个重要因素^[1]。测定骨无机质含量对预测骨折危险性有十分重要意义。目前检测骨矿含量的方法有许多种,主要有单光子吸收测定(SPA)、双光子吸收测定(DPA)、双能 X线吸收测定(DEXA)、定量 CT(QCT)和定量超声(QUS)等技术。

2.1 SPA

SPA仅用于测定周围软组织较少的骨骼,例如前臂远端尺、桡骨和跟骨,不适合测定小梁骨成份较多或软组织不恒定的部位,而骨质疏松早期主要是松质骨受累,故其并非骨质疏松早期诊断的可靠方法。

2.2 DPA

DPA可检查周围软组织较多的骨骼,如腰椎和股骨近端,较 SPA有很大改进,但由于检测时间长(20~40分钟),计算时需考虑本底、死时间、人体散射光子等因素,故应用受限,目前已被 DEXA 取代。

2.3 DEXA

DEXA是最近几年发展起来的,但以其无比的优越性已成为临床常规检查的项目^[12]。同 DPA相比,它具有光子流大、精确性好、扫描时间短(5~10分钟)、辐射剂量小、可以检测任意骨和小动物等特点。DEXA的常规检查部位是富含松质骨的腰椎和股骨近端。腰椎检测又分为前后位腰椎和侧位腰椎检测,前者方法简便,广泛应用于临床,但有时由于受腰椎骨折、腹主动脉钙化、椎体骨赘及皮质成份较多的后方附件影响,不能准确反映骨密度。侧位腰椎检查可以减少以上因素的影响,故一般认为侧位较前后位更准确^[13,14],但也有人经临床测定比较认为侧位不如前后位^[15]。实际上,侧位腰椎由于受体位和采集时间长的影响,不适合作为临床常规检查项目。DEXA的股骨近端检查能提供大转子、股骨颈和沃氏三角区骨密度值,沃氏三角区是探测松质骨密度最敏感的部位^[12]。骨质疏松是一种全身性疾病,松质骨和皮质骨均受累,故运用 DEXA测定全身骨密度对骨质疏松症诊断亦有一定意义。

2.4 QCT

QCT是唯一可分别测定脊柱皮质骨和松质骨的骨矿含量方法,能将椎体同后方附件及椎体旁钙化分开,明显优于 DEXA。缺点是辐射量大,不能进行全身骨的测定^[1]。

2.5 QUS

QUS是无辐射的骨矿含量测定法,以声速和声幅衰减反映骨量和骨质变化^[16]。因为声速受骨密度和骨弹性影响,所以超声在测量骨强度方面优于单纯的骨矿测定。关于QUS的应用,尚在探索中。

3 骨显像的定量分析

骨显像是探测病灶骨的极其灵敏的方法,尤其对骨转移瘤、骨髓炎、隐匿性骨折的早期诊断,使得骨显像成为临床常规检查项目。其显像特征是受累局部出现异常核素浓聚区,但对全身骨受累的代谢性骨病(反应剧烈的甲状旁腺机能亢进性代谢性骨病、Paget's病等几种疾病除外)尤其是对骨质疏松的诊断却很少应用,其灵敏度尚不及X光片,因为这些疾病的特点是骨的活性(骨摄取率)普遍增高,用主观判断十分困难,而且易产生错误,尤其对那些较轻度改变的病例。因此,准确定量骨骼摄取示踪剂对代谢性骨病的诊断以及观察放疗或化疗的疗效具有十分重要的意义^[17]。

^{99m}Tc-MDP和^{99m}Tc-HMDP是理想的骨显像剂,被骨骼摄取的多少与成骨细胞活性有关,反映骨的形成。骨转换表示骨组织更新代谢,故骨骼摄取骨显像剂的多少是骨转换的一个标志。经研究证实,骨转换与骨质疏松有直接关系,目前基本认为I型骨质疏松属于高转换型,II型骨质疏松属于低转换型^[18]。故定量测定骨转换对骨质疏松的早期诊断有十分重要意义。

防止骨质疏松发生的有效措施是发现有骨量丢失倾向的危险人群,在明显骨量丢失前给予预防性治疗。用骨密度测定骨量丢失很难达到,至少在不定期内做两次或两次以上的检测才知道骨丢失率的多少,而测定骨转换能在骨量大量丢失前决定出骨丢失率。所以,骨转换的测定方法一直是学者关注的热点,到目前为止主要方法有WBR法、B/S

法、24h/4h比值法、GUS法和QBS法

3.1 WBR(Whole Body Retention)法

即24小时全身骨贮留骨显像剂的多少。该方法被认为是反映骨代谢的一种灵敏方法。Fogelman等^[19]对250名健康人群调查表明,WBR值在20~35岁是减低的,以后呈直线上升,特别在女性绝经年龄(46~55岁)阶段,明显升高。该结果支持骨转换随年龄而升高这一理论,尤其在绝经期,该方法需要有特殊的装置,并需测定两次方可完成。

3.2 B/S(Bone/Soft tissue)法

即骨和周围软组织摄取骨显像剂多少的比值。Fogelman等^[20]认为,B/S比值是反映骨代谢的一个很好指标,在骨软化、肾性骨营养不良和Paget's病中升高十分显著。但此方法对骨质疏松这样骨代谢改变不很明显的骨病同对照人群相比差别无意义,故B/S法对骨质疏松症可能不适用。

3.3 24h/4h法

Israel等^[21]根据骨结构不同,运用正常骨和受损骨在24小时和4小时摄取骨显像剂多少的比值方法(即 $TF = \frac{L/N(24h)}{L/N(4h)}$,L为受损骨,N为正常骨)评价骨代谢功能状态。因为转移瘤骨、骨髓炎骨主要由交织骨构成,能够较长时间摄取骨显像剂,当由板层骨构成的正常骨在4小时停止对骨显像剂摄取时,交织骨可继续摄取达24小时,故24h/4h摄取比值明显升高,这对于单发椎体病变性质的鉴别以及骨髓炎和蜂窝组织炎的鉴别十分有意义,但对骨质疏松的改变尚未见报道。

3.4 GSU(Global Skeletal Uptake)法

即注射骨显像剂4小时后,全身骨摄取量占注药后30秒全身摄取显像剂量的比值。Addabbo等^[22]发现,GSU法的比值同WBR值有良好相关性,故GSU值可作为骨代谢疾病的一个诊断指标。

3.5 QBS(Quantitative Bone Scintigraphy)法

即单位体积骨组织摄取^{99m}Tc-MDP占总注射剂量的百分比。QBS值是反映骨代谢的一个灵敏指标,对正常人群测定发现,不论是髌骨、髌髌区还是腰椎,QBS值均随年龄增加而减低,与骨密度随年龄变化相似^[23]。Israel等^[24]用QBS法对111例骨质疏松妇女和54例年龄相配比的正常女性进行研究结果表明,骨质疏松组皮质骨(股骨干和股骨颈)骨转换明显高于正常女性,腰椎也有增高,但差别无显著性意义,皮质骨的这种变化同甲状旁腺对皮质骨作用随年龄增加致使骨重建单位和骨转换增高相一致。对于腰椎的变化作者没有作出满意解释,可能同样本量较少有关。

骨质疏松的形成过程极其缓慢,并呈渐进性发展,没有明确起点,最后则以骨折告终,尤其对绝经后妇女的危害更严重。核医学技术在I型骨质疏松症病因学研究和早期诊断中具有举足轻重的地位。DEXA为骨质疏松症的早期诊断提供了简便可靠的方法,骨密度测定同时结合放免指标可以代替骨组织活检^[25],骨SPECT定量测定为骨密度和骨无机质含量测定的传统方法增添了一个新参数,进一步提高了骨丢失率的早期预测。随着计算机等相关学科的发展,核医学在骨质疏松症的研究中将发挥越来越大的作用。

参 考 文 献

- 1 Ganbert SR et al. *Endocrinol Metab Clin Nor Am*, 1995; 24(2): 317-371
- 2 Sylven L et al. *Eur J Endocrinol*, 1995; 132: 47-52
- 3 朱宪彝主编. 代谢性骨病学,天津科学技术出

版社,天津,1989; 266-275

- 4 Fujiyama K et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80(7): 2135-2139
- 5 Allian T J et al. *J Endocrinol*, 1993; 139: 9-18
- 6 Degerblad M et al. *Eur J Endocrinol*, 1995; 133: 180-188
- 7 Rosen T et al. *Acta Endocrinol*, 1993; 129: 201-206
- 8 Kimble RB et al. *J Clin Invest*, 1994; 93: 1959-1967
- 9 Schneider GB et al. *Lymphokine Cytokine Res*, 1994; 13(6): 335-341
- 10 Miyahara M et al. *J Biol Chem*, 1982; 257: 8442-8448
- 11 Risteli J et al. *Clin Chem*, 1993; 39(4): 635-640
- 12 Fogelman I et al. *J Nucl Med*, 1993; 34: 2247-2252
- 13 Rupich R et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70(6): 1768-1770
- 14 Finkelstein J et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78(3): 724-730
- 15 Luis DR et al. *Eur J Nucl Med*, 1995; 22(5): 407-412
- 16 Resentau L et al. *Eur J Nucl Med*, 1995; 22(5): 402-406
- 17 Israel O et al. *J Nucl Med*, 1992; 33(10): 1774-1780
- 18 Wahner HW. *J Nucl Med*, 1994; 35(7): 1159-1161
- 19 Fogelman I et al. *J Nucl Med*, 1982; 23: 296-300
- 20 Fogelman I et al. *Eur J Nucl Med*, 1981; 6: 93-97
- 21 Israel O et al. *Radiology*, 1987; 163: 725-726
- 22 Addabbo AD et al. *Nucl Med Commun*, 1992; 13: 55-60
- 23 Front D et al. *J Nucl Med*, 1989; 30: 240-245
- 24 Israel O et al. *J Nucl Med*, 1994; 35: 1155-1158
- 25 山本逸雄. 核医学, 1995; 32: 523-529

(收稿日期: 1997-07-11)

SPECT在腰背痛中的应用

上海医科大学华山医院核医学科(上海, 200040) 刘兴党综述 林祥通审校

摘 要: X线平片、SPECT、CT、MRI是探讨腰背痛疾病不可缺少的手段,但SPECT能独特提供功能变化的信息,尤其对于脊柱关节平面、肿瘤、骨质疏松所致骨折、感染、非感染炎症性疾病等,