

# 核素标记炎症显像剂的研究

中国医学科学院  
中国协和医科大学放射医学研究所(天津, 300192)岳井银 王 芹综述 穆传杰 韩佩珍审校

**摘要:**近10年来,用于炎症病灶定位显像的核素标记显像剂的研究有了长足发展,从无生物活性的化学物质到活细胞,从生物大分子、抗体片段到小分子蛋白、活性肽,涉及范围非常广泛,核医学显像成为了炎症病灶临床诊断的重要方法之一。本文综述了目前主要的炎症显像剂的研究情况

**关键词:**核医学显像 炎症病灶显像剂

## 1 前言

临床上对急性、亚急性以及慢性炎症病灶的定位仍然是个令人头疼的问题,多数情况下,确定炎症病灶的解剖位置比鉴定感染的病原菌种类更重要。很明显,炎症病灶的准确、快速定位有助于解释病因,制定简捷有效的治疗方案。目前,炎症定位诊断的方法主要有两大类,一类方法依赖于病变组织结构的变化,用X线摄片、超声波、CT和MRI等,可以查出病变组织与正常组织之间影像差异,确定病变是否存在,但在炎症发展早期阶段,组织结构变化积累不够明显,应用这类方法难以准确诊断。因此,另一类方法即功能显像发挥了作用,这类方法以组织的病理生理学和生物化学变化为基础,采用核医学方法进行功能显像。如果炎症可以在早期阶段被检测,此时组织坏死还没有发生,积极的抗菌和外科治疗将极大地减少组织损伤范围。近年来,随着炎症病灶显像剂研究的不断深入,核医学显像已成为炎症临床诊断一种主要手段。

## 2 常规炎症病灶定位显像剂

### 2.1 $^{67}\text{Ga}$ -柠檬酸盐( $^{67}\text{Ga}$ -citrate)

$^{67}\text{Ga}$ -citrate是最早应用于炎症定位显像的放射性药物,以其廉价、操作简便而至今仍仍在临床上使用,多用于肺部及四肢炎症显

像。1971年, Lavender JP等首先报道利用 $^{67}\text{Ga}$ -citrate获得了体内炎症显像的图像。随着研究的不断深入,证实了 $^{67}\text{Ga}$ -citrate的显像机理:血液中的 $^{67}\text{Ga}$ 主要以 $^{67}\text{Ga}$ 转铁蛋白复合物的形式存在,经血液运输到达炎症病灶部位时,由于血管通透性增加, $^{67}\text{Ga}$ 能以离子形式或转铁蛋白复合物形式渗出血管,与病灶部位的活性白细胞或细菌结合,从而沉积在炎症部位,达到显像的目的。 $^{67}\text{Ga}$ -citrate显像的缺点是所需时间长(一般为24小时),而且在肝、脾、骨髓以及肠道等部位有滞留,进行腹部显像时容易干扰结果。

### 2.2 核素标记的白细胞(WBC)

核素标记的白细胞因其显像灵敏度高、特异性强,素有“金标准”之称。1977年, Thakur ML等取病人外周血分离粒细胞,采用 $^{111}\text{In}$ -oxine进行标记,得到了稳定性高、细胞活性强的 $^{111}\text{In}$ -WBC,并成功地用于炎症定位显像。在此后的研究中, Peters AM等(1986年)采用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO标记白细胞,由于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 半衰期短(6小时),发射强 $\gamma$ 射线,可以增加给药剂量,得到的图像质量优于 $^{111}\text{In}$ -WBC,而且显像可以重复进行,不足的是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -WBC的稳定性有些降低。Devillers等<sup>[1]</sup>将 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -WBC用于诊断糖尿病患者的足部感染,诊断的灵敏度和特异性很高,分别为84.4%和96.6%,可以区分骨髓炎和软组织感染,并且能够进行抗生素疗效观察。虽然这

种自体白细胞标记方法已广泛应用于炎症定位显像,但也存在着不足,标记过程复杂,所需设备较多,需进行血液处理,对患者和操作人员均有危险,而且操作过程中白细胞容易失活甚至死亡,导致显像失败

### 2.3 核素标记的纳米胶体

纳米胶体由血清白蛋白微粒组成,通常直径小于100nm。由于炎症部位血管通透性增加,纳米胶体容易穿过血管,在血管外空间形成活性浓集区。研究表明,<sup>99m</sup>Tc-纳米胶体可以检测外科整形感染,而且显像剂制备简便,价格便宜,核素对病人辐射剂量小,灵敏度、特异性和准确率高,分别为94%、84%和87%,与<sup>111</sup>In-WBC不相上下。然而,Wheeler J等(1990年)在纳米胶体检测肠道炎症的研究中指出:注射显像剂后2小时内,炎症病灶出现部分活性沉积,但放射性强度达不到显像的要求;2小时以后,由于显像剂血液清除很快,而且肠道、骨髓、膀胱等部位均呈现明显活性沉积,掩盖了病灶部位的显像。这说明标记的纳米胶体在进一步改进之前不适用于腹部炎症的定位显像

### 2.4 核素标记的脂质体

脂质体是由双层液态脂质组成的微观液泡,内部为独立的亲水相,可以进行水相标记。在早期研究中,脂质体多作为导向药物或缓释药物的载体,也曾经做过显像研究的尝试,但是体内研究发现,脂质体很容易被单核吞噬细胞系统(PMS)识别并吞噬,导致血液清除很快( $t_{1/2} < 2h$ ),这一点与标记的纳米胶体相似。因此,在以后的研究中,主要从改变脂质体的组分、电荷等方面入手,来提高其在血液循环中的寿命。新近的研究<sup>[2]</sup>表明,将脂质体用聚乙二醇(PEG)包裹,可以明显提高其在血液循环中的稳定性( $t_{1/2} \approx 20h$ ),增加了在炎症部位的吸收,在肝、脾等非靶器官的沉积降低

### 2.5 核素标记的大分子蛋白

#### 2.5.1 非特异性免疫球蛋白(IgG)

标记的IgG首次用于炎症显像是作为对照实验,研究中发现,IgG与特异性抗体一样可以被炎症病灶吸收,注射后6小时以内即可显像,48小时的显像结果与特异性抗体几乎相同。这引起了研究人员的极大兴趣,说明标记的IgG同样可以用于炎症病灶定位,推断IgG在炎症部位的沉积是通过Fc受体介导的机理。进一步的研究发现,在Fab、Fc $\alpha$ / $\beta$ 、Fc各片段中,Fc具有与IgG相似的显像特性,这似乎证实了上述假说。

近来,大量的研究结果否定了IgG在炎症部位沉积过程中的Fc受体介导机理。显像放射自显影检查表明,放射性标记与渗透到炎症部位的细胞无关,主要存在于病灶的细胞间隙。Wimoyen W JG等(1992年)对<sup>111</sup>In标记的IgG-HSA(人血清白蛋白)和IgA作了对比研究,其中HSA没有Fc受体亲和力,而IgA只有部分Fc $\alpha$ 受体亲和力。结果显示,三种试剂在炎症病灶均有不同程度的吸收,T/B(靶组织/非靶组织)值相似,说明Fc受体亲和力在显像剂沉积过程中不是主要因素,估计是由于炎症部位血管通透性增加导致IgG外泄,并滞留在血管外,是蛋白质本身决定了其在体内的血液清除速度和各器官中放射性的分布。还有,当IgG经内源性糖苷酶处理后,体外Fc受体亲和力显著降低,但其在炎症病灶的积累不受影响。

研究双标记物<sup>99m</sup>Tc-IgG<sup>-14</sup>C时发现,显像剂到达炎症部位以后分解,而且核素<sup>99m</sup>Tc比载体IgG更容易滞留在病灶部位,Claessens等<sup>[3]</sup>在研究中也得出了相同的结果。目前还不能解释给药后<sup>99m</sup>Tc比IgG优先滞留的机理,但有研究发现<sup>[4]</sup>,在兔胸膜炎模型体内纤维蛋白凝块对<sup>111</sup>I的吸收增加,表明与细胞外基质蛋白结合可能是核素在炎症部位非特异性滞留的原因。

尽管标记IgG的显像机理还不完全清楚,但因其制备简单、安全,而且显像的灵敏度和特异性高,已广泛应用于炎症定位显像

研究 其主要缺点是血液、肝、肾、脾等有不同程度的活性积累,  $^{111}\text{In-IgG}$  在大肠内有时也可以看到弱的沉积,但并不影响显像,甚至可以用于肠道炎症患者的诊断,这方面明显优于  $^{67}\text{Ga-citrate}$

### 2.5.2 特异性免疫球蛋白

早期核素标记的特异性抗体多用于肿瘤的定位,随着研究的深入,发现标记的抗体同样适于炎症病灶的定位。对引起炎症反应的细菌、真菌表面抗原或内部组分有特异性的一类抗体,能够渗出血管在炎症部位直接发生抗原-抗体反应。Fischman等利用抗细菌表面多糖抗体成功地进行了炎症显像,但是

前提是必须了解病原菌的种类,这在实际应用中很难达到。大多数革兰氏阴性细菌能产生内毒素,它存在于细菌细胞壁的外层,属于细胞壁的组成部分,当细菌溶解后释放出来,研究人员找到了一种抗脂质-A的抗体,脂质-A为内毒素的组分,标记的这种抗体可以用来检查革兰氏阴性细菌引起的炎症。另一类与嗜中性粒细胞表面糖蛋白受体有抗原-抗体反应,经静脉给药后能在体内与白细胞特异性结合,达到体内标记的作用。在这类抗体中,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的单克隆抗体 ( $^{99\text{m}}\text{Tc-McAb}$ ) 研究得较多,并取得了较好的显像结果(见附表)。

附表 几种用于炎症显像的  $^{99\text{m}}\text{Tc-McAb}$  的性质

McAb	抗原 分化群	结合常数 $K$ ( $\text{mol/L}$ )	受体 嗜中性细胞	体内与白细胞结合率 (%)
CEA-47	NCA-95/67	$K \cdot 10^9$	$7 \cdot K \cdot 10^4$	8~ 17
BW 250/183	NCA-95/67	$K \cdot 10^9$	-	3~ 20
IMM U-MN <sub>3</sub>	NCA-90/66	$K \cdot 10^9$	-	3~ 6
$\alpha$ -SSEA-1	LNFP/15	$K \cdot 10^{12}$	$5 \cdot K \cdot 10^6$	15~ 51

与标记的 WBC相比,标记的 McAb 显像时间短,图像质量高,显像剂制备简便,使用安全,而且没有发现过敏反应,不会引起外周白细胞减少。

## 3 新兴的炎症病灶显像剂

### 3.1 核素标记的趋化肽

这类分子不直接参加免疫应答,与抗体相比具有以下优点:分子量小,因此更容易渗透到血管外空间;血液清除快,可以提供较低的本底干扰;表达受体的细胞种类已知,方便研究;这些肽的类似物可以合成,能够通过其改变分子大小、电荷等性质优化显像特性。

趋化肽 fMet-Leu-Ph<sub>e</sub> 是一种细菌产生的三肽,最早被标记用来进行炎症病灶显像,白细胞表面具有其高亲和力受体,在体内可以与白细胞结合,并沉积在炎症部位。早期的

研究发现,即使注射很低剂量的肽,实验动物都会出现短暂的白细胞减少症。解决这个问题的一条途径是获得高比活性的标记肽。Fischman AJ等(1991年)在研究中合成了四种趋化肽类似物,采用  $^{111}\text{In-DTPA}$  进行标记,保持了趋化肽原有的生物活性和受体亲和力,并获得了较高的比活性。这些小分子肽的主要优点是血液清除快,使快速显像成为可能。动物实验表明,给药后 1 小时内,四种标记肽均可定位炎症病灶。他们经过进一步研究发现,采用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  进行标记可以取得更好的显像结果,甚至可以超过  $^{111}\text{In-WBC}$ ,而且标记肽的比活性更高  $> 370\text{GBq} (10\ 000\text{mCi}) / \mu\text{mol}$ ,大大减少了给药量,很好地克服了肽的生物副反应。当肽的注入量为  $10\text{ng}/\text{kg}$  时,对外周白细胞水平的影响非常小,实验中的给药量小于这个值。另一条途径

是采用趋化肽的受体拮抗剂进行炎症显像。受体拮抗剂同样可与受体结合,而且在体内无副作用。最初的研究显示,拮抗剂在炎症部位的吸收和 T/B 值均很低,估计与其较低的受体亲和力 ( $4.5 \mu\text{mol/L}$ ) 有关,经过不断努力找到了高亲和力受体拮抗剂 ( $2\text{nmol/L}$ )<sup>[8]</sup>,但其在炎症部位的吸收仍然低于趋化肽,推断除了受体亲和力以外,其它因素如亲脂性等同样可以影响受体拮抗剂在炎症部位的摄取。最新的研究结果进一步证实了趋化肽在炎症部位的特异性吸收机理:一种分子量相似而受体亲和力低的对照肽 (fMLP-OMe) 不能在炎症病灶沉积。同时, Babich 等<sup>[9]</sup>发现趋化肽的特异性吸收可以被过量的受体拮抗剂阻断。

吞噬刺激素 (Tuftsin) 是另一种趋化肽,为四肽,是 IgG 上 Fc 区段的衍生物,通过受体白细胞结合,可以促进中性粒细胞、单核吞噬细胞的趋化性和吞噬作用。它的一种受体拮抗剂 (TKPPR) 经过 <sup>99m</sup>Tc 标记,注入动物体内 17 小时后 T/B 值达 16,不足的是在肝和肾发现活性积累。健康志愿者的 I 期试验显示<sup>[10]</sup>,标记受体拮抗剂的全身清除快,没有发现副作用,在主要关节的滑液中有生理性吸收。目前,这种肽已被用于类风湿性关节炎患者的检查。Som<sup>[11]</sup>研究的另一种受体拮抗剂 RMT-1 在多种动物模型取得了与 TKPPR 相似的结果。

### 3.2 核素标记的小分子蛋白

#### 3.2.1 白细胞介素 (ILs)

IL-1 用于炎症显像是近几年的事。在 Van de Laken 等<sup>[12]</sup>的研究中,<sup>125</sup>I-IL-1 注入体内 24 小时后炎症部位可以观察到明显的活性沉积,48 小时的 T/B 值达 44,是肌红蛋白的 4 倍多,证明了其在炎症部位的特异性吸收,而且 IL-1 在血液和正常组织的清除很快。同趋化肽一样,IL-1 具有发热和血液学方面的副反应,因此,IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra) 理所当然地成了最佳替代物,它具有与

IL-1 相似的分子量和受体亲和力,并且克服了 IL-1 的生物效应。鼠体内显像结果显示,IL-1ra 在炎症部位的摄取仅为 IL-1 的十分之一,而在兔子体内的显像结果却完全不同,炎症病灶对二者的摄取基本相同,而且图像质量均优于标记的趋化肽 fMLP,说明不同种类的动物模型可能会影响显像剂的生物学分布。Van der Laken 等<sup>[13]</sup>最近对比研究了标记的 IL- $\alpha$ 、IL- $\beta$ 、IL-1ra 和 MLPK 在兔炎症模型中的生物学分布及显像结果:四种显像剂均具有快速的血液清除速度,给药后 4 小时开始,炎症病灶即可清晰地显像,24 小时的 T/B 值分布为 39.18、7.18、7.29 和 29.9,表明以上四种显像剂均可以成功地进行炎症病灶定位,其中 IL- $\beta$  具有更优秀的显像特性,同时 IL-1ra 在动物实验中没有副作用,更具应用前景。

IL-2 是一种淋巴细胞生长因子,主要与活性 T 细胞表面受体结合。近几年,IL-2 的应用从体外组织培养转移到治疗恶性肿瘤,对其在体内的药物动力学和生物学分布已进行深入研究,它具有血液清除速度快的特性。Signore A 等人 (1992 年) 采用<sup>123</sup>I 标记 IL-2,经静脉注入非肥胖糖尿病 (DON) 小鼠模型,10 分钟后  $\gamma$  照相显示 DON 小鼠的胰腺出现活性沉积,而且对胰腺的放射自显影检查表明放射活性与渗出的淋巴细胞相关。以上结果说明,标记的 IL-2 可能对诊断慢性 IL-2<sup>r</sup> 细胞滤出的疾病具有应用前景,他们在最近的研究中证实了这一点<sup>[14]</sup>。

IL-8 是一种化学因子,能与中性粒细胞表面的受体结合,标记的 IL-8 同样被证明能够应用于炎症病灶定位。1994 年 Hay RV 等报道了<sup>125</sup>I-IL-8 给药后 1~3 小时在炎症部位出现最大吸收 ( $4.8 \pm 0.5\%$  ID), T/B 值在整个显像过程中为 2.5 左右。还有其它急性炎症显像的研究表明,其 T/B 值可以超过<sup>111</sup>In-WBC 和<sup>67</sup>Ga-citrate 标记 IL-8 给药后的副反应:引起外周血液中的白细胞种类和

数量改变,因此,优化标记 IL-8的制备途径,以抑制生物副效应成了研究重点。

### 3.2.2 其它一些小分子蛋白

P483H是一段富含赖氨酸的肽,包含有血小板因子 4(PF4)的肝素结合区, Moyer 等<sup>[15]</sup>采用<sup>99m</sup>Tc对其进行标记,动物实验表明其在体内清除速度快,显像质量优于<sup>111</sup>In-WBC等常规显像剂,而且没有发现副作用。目前<sup>99m</sup>Tc-P483H已用于人的炎症显像研究。奥曲肽是促生长激素抑制素(SMS)的八肽类似物,许多研究结果表明,经过<sup>111</sup>In标记后可以准确诊断肉芽肿和其它一些慢性炎症以及进行疗效观察。另一种小分子蛋白 P物质为中性十一肽,存在于全身的神细胞及肠的特殊内分泌细胞中,可增强平滑肌的收缩并引起血管扩张,为已知的最强的血管活性物质。<sup>111</sup>In-P物质注入兔关节炎模型体内 24小时后,感染的关节即可清晰显像,在炎症部位的吸收远远高于<sup>111</sup>In-奥曲肽<sup>[16]</sup>。同时,标记的 P物质在多种自身免疫疾病患者的显像研究也取得了一定成果,但是它对心血管系统有副作用,计算结果表明,获得最佳显像质量所需蛋白的量要超过安全用量,要克服这一缺点,尝试 P物质受体拮抗剂或许是条好途径。

## 4 结语

纵观炎症病灶核素定位研究,目前尚无一种显像剂是完全理想的,均存在这样或那样的不足,正是由于这些缺点,不断推动了新型显像剂的研究。炎症的核医学显像主要有以下两个方面的作用:

① 对不明原因发热病人(FUO)的炎症病灶定位。有统计数字表明,大约 50%的 FUO患者为炎症所致。在显像过程中,要求放射性药物必须具有极高的显像灵敏度,以便为进一步的活检或形态学显像提供依据,而对显像剂特异性的要求不是很高。

② 对有症状患者的炎症诊断。此时则要

求显像剂既具有高的灵敏度,又要有强的特异性,因为有些情况下活检和 CT MRI等检查不能施行,核医学显像的结果将指导进一步的临床处置。

由此可见,由于不同的临床条件和不同的研究,对“最佳”的炎症显像剂的要求可能会不同,所以我们不能把目光局限于任何一种固定的试剂或化合物,降低显像剂在任一器官的生理吸收和对患者的辐射剂量都是有益的。目前,大多数显像剂仍处于动物研究阶段,对其进一步优化并用于临床研究将极大地推进核医学显像的研究,满足临床的需要。

## 参考文献

- 1 Devillers A et al. Eur J Nucl Med, 1998; 25: 132-138
- 2 Boerman OC et al. J Nucl Med, 1995; 36: 1639-1644
- 3 Claossens RAM J et al. Eur J Nucl Med 1996; 23: 414-421
- 4 Claossens RAM J et al. J Nucl Med, 1996; 31: 241p
- 5 Meller J et al. J Nucl Med, 1998; 39: 1248-1253
- 6 Gratz S et al. Eur J Nucl Med 1998; 25: 386-393
- 7 Thakur ML et al. J Nucl Med, 1996; 37: 1789-1795
- 8 Babich JW et al. J Nucl Med, 1997; 38: 268p
- 9 Babich JW et al. J Nucl Med, 1997; 38: 1316-1326
- 10 Cavaliers V et al. Eur J Nucl Med, 1996; 23: 1131
- 11 Som P et al. J Nucl Med, 1996; 37: 24p
- 12 Van de Laken CJ et al. Eur J Nucl Med, 1995; 22: 1249-1255
- 13 Van de Laken CJ et al. Eur J Nucl Med, 1998; 25: 347-352
- 14 Signore A et al. Nucl Med Commun, 1997; 18: 464
- 15 Moyer BR et al. J Nucl Med, 1996; 37: 673-679
- 16 Breeman WAP et al. J Nucl Med, 1996; 37: 108-117

(收稿日期: 1999-03-27)