

肝脏,在胆汁淤积和 TR突变的大鼠,自血液清除的比较晚;与正常大鼠相比,TR突变大鼠的肝脏 N-乙酰基-LTE<sub>4</sub>延迟相聚集量增多,肠道放射性低至可以忽略。

#### 4 存在的问题和展望

就参与 MDR发生的多种机制而言,初步研究结果显示,PET和 SPECT研究可以加深对药物洗脱的功能状态的认识。进行 P-gp和 MRP的精确测量要考虑一些综合因素,如血液清除比较快,血液本底变化大,显像剂的脂溶性也非常重要,如果脂溶性过低,跨膜扩散和细胞内摄取也较低,仅有部分底物经药物洗脱泵洗脱清除;如果脂溶性过高,跨膜双向扩散也较快,此时仅仅以被动扩散来定义药物的膜转运,跨膜药物洗脱的功能转运的测定就比较困难了。再加之多种机制参与多药耐药的形成,因此,开发满足上述条件的特异性较高的放射性显像剂非常必要。

综上所述,药物洗脱在人体正常组织与肿瘤中广泛分布,对其功能状态的了解在医学的各个方面特别是临床肿瘤的治疗方面有着重要的意义。随着该项研究的不断深入,围绕人类多年的耐药机制可能会更加清楚,合

理有效的耐药机制调节有望得到解决。

#### 参考文献

- 1 Almquist KC et al. Cancer Res, 1995; 55: 102-110
- 2 Bailly JD et al. Leukemia, 1995; 9: 799-807
- 3 Ballinger JR et al. Nucl Med Commun, 1995; 16: 253-257
- 4 Barbaris E et al. Cancer Res, 1998; 58: 276-282
- 5 Del Vecchio S et al. Eur Nucl Med, 1997; 24: 150-159
- 6 Ciarmello A et al. J Clin Oncol, 1998; 16: 1677-1683
- 7 Kostakoglu L et al. J Nucl Med, 1998; 39: 228-234
- 8 Nakamura K et al. Eur J Nucl Med, 1996; 23: 1142
- 9 Crankshaw CL et al. J Nucl Med, 1998; 39: 77-86
- 10 Luker GD et al. Biochemistry, 1997; 36: 14218-14227
- 11 Hendrikse NH et al. Br J Cancer, 1998; 77: 353-358
- 12 Kabasakal L. Eur J Nucl Med, 1996; 23: 568-570
- 13 Elsinga PH et al. J Nucl Med, 1996; 37: 1571-1575
- 14 Hendrikse PH et al. Proc Am Assoc Cancer Res, 1998; 39: 488

(收稿日期: 1999-03-25)

## 动脉粥样硬化斑块核素显像研究进展

同济医科大学附属协和医院核医学科(武汉, 430022) 曹卫综述 张永学审核

**摘要:** 阐明了动脉粥样硬化斑块放射性核素显像的意义及理想的动脉粥样硬化斑块显像剂应具备的条件,简述了动脉粥样硬化斑块显像剂的研究概况及临床应用前景。

**关键词:** 动脉粥样硬化斑块 放射性核素显像

随着对冠心病研究的深入和认识观念的改变,现在认为心肌梗塞及不稳定性心绞痛的发生主要是由于富含脂质的斑块破溃而不是冠状动脉堵塞<sup>[1]</sup>。因此,寻找一种无创伤性的早期检测动脉粥样硬化的手段,以便早期采取必要措施来控制动脉粥样硬化的进一步发展已成为现代医学亟待解决的重大问题。

现有手段如血管造影、磁共振血管造影、CT血管造影等对动脉粥样硬化有一定的诊断价值。血管内超声可以判断斑块的大致成分,但为创伤性检查,应用受限,新近发展的电子束CT(ultrafast electron beam CT)能探测粥样斑块的钙质成分。上述这些仅依靠形态学改变的诊断手段在粥样斑块足够大、

血管狭窄达到一定程度时才能发挥作用,对早期发现以代谢紊乱为特征的动脉粥样硬化有其固有的局限性<sup>[2]</sup>。核医学显像是目前唯一能定性、定量反映组织器官血流、代谢及功能改变的影像学方法,因而,利用核素标记参与动脉粥样硬化形成的中间物质来进行显像为早期发现动脉粥样硬化提供了可能。如能研制出经济有效的显像剂,无创伤性地检测斑块的数量、进展程度、分布和组成(如泡沫细胞密度、脂质沉积和平滑肌细胞增殖程度),从而区分稳定性斑块与即将破溃和侵占血管腔的斑块,早期预测心脑血管事件的发生,为血管再通治疗提供最直接的依据。

动脉粥样硬化形成的主要环节包括脂质渗透、细胞侵入与增殖、血栓形成。动脉粥样硬化斑块的主要成分有三种:一是细胞成分包括平滑肌细胞、巨噬细胞和淋巴细胞;二是结缔组织包括胶原、弹力纤维和糖蛋白;三是细胞内外沉积的脂质,主要为低密度脂蛋白(LDL)。冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定性程度主要取决于巨噬细胞的含量<sup>[1]</sup>。近20年来,国内外许多学者已根据动脉粥样硬化形成过程的某些分子和细胞进行了放射性核素显像剂的研究(表1)。

理想的动脉粥样硬化斑块显像剂应具备

表1 主要动脉粥样硬化斑块显像剂

分类	显像剂	结合斑块成分
LDL	<sup>125</sup> I或 <sup>123</sup> I-LDL, <sup>111</sup> In-LDL, <sup>99m</sup> Tc-LDL <sup>99m</sup> Tc-ox-LDL	LDL受体 巨噬细胞清道夫受体
免疫球蛋白		
非特异性	<sup>111</sup> In-DTPA-人多克隆 IgG	巨噬细胞 Fc受体
特异性单克隆	<sup>111</sup> In-(DTPA-PL)-Z <sub>2</sub> D <sub>3</sub> F(ab') <sub>2</sub> IgM	平滑肌细胞
多肽	<sup>123</sup> I-SP-4, <sup>99m</sup> Tc-P199, <sup>99m</sup> Tc-P215 (基于 Apo-B) <sup>99m</sup> Tc-内皮素衍生多肽	泡沫细胞 平滑肌细胞内皮素 A B受体
代谢示踪剂	<sup>18</sup> F-FDG	巨噬细胞
ADP类似物	<sup>99m</sup> Tc-AP4A, <sup>99m</sup> Tc-AppCHClppA	血小板、巨噬细胞、平滑肌细胞、单核细胞 P2受体

以下特点:

(1)能探测到动脉粥样硬化的存在并对脂质核、巨噬细胞密度和血栓有特异性;

(2)能探测到冠状动脉、颈动脉、腹主动脉和股腘动脉的病变;

(3)能判断粥样硬化的进展与消退;

(4)能预测显著的临床事件;

(5)能在人群调查中提供预后指征;

(6)能提供制备方便的试剂盒,高度特异性和敏感性,血液清除快,靶/血液比值高。

显然,以上述标准,单一显像剂无法完全满足要求,但从临床需要和现有影像手段的不足来看,了解脆弱斑块的细胞和生化成分及其破溃机制则更为迫切,如有一种显像剂能满足这一要求,即有可能成为核医学显像诊断动脉粥样硬化的重大突破口。因而,动脉粥样硬化斑块显像剂应首先满足:

(1)能诊断与临床有关的“不稳定性脆弱斑块”;

(2)能对动脉粥样硬化疾病的自然进程定量分期;

(3)能评价药物对斑块的治疗效果

现将各种动脉粥样硬化斑块显像剂的研究概况及特点讨论如下。

## 1 低密度脂蛋白

LDL在粥样斑块沉积是粥样硬化形成的重要环节,已有人利用核素标记血浆 LDL在家兔及人进行了斑块显像研究,标记核素包括不同物理半衰期的 $^{123}\text{I}$   $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和 $^{111}\text{In}$ 。因 LDL受体在体内分布广泛,且显像剂斑块摄取率低( $< 0.1\% \text{ ID}$ )。在斑块聚集缓慢、血液清除慢、靶/非靶比值低等原因,显像效果并不理想。粥样硬化斑块内的单核细胞来源的巨噬细胞摄取氧化 LDL( $\text{ox-LDL}$ )的能力比摄取 LDL的能力要强, Luliano 等人<sup>[3]</sup>进行了 $^{99\text{m}}\text{Tc-ox-LDL}$ 显示家兔及人粥样斑块的研究,与 $^{99\text{m}}\text{Tc-LDL}$ 相比,血液清除加快,但斑块摄取率没有差异。因而,核素标记低密度脂蛋白用于动脉粥样硬化斑块显像的价值有限。

## 2 免疫球蛋白

动脉壁的脂纹和脆弱斑块富含大量巨噬细胞来源的泡沫细胞,这些细胞表面表达特异性的 Fc 受体,能与 IgG 的 Fc 亚单位结合。由于 IgG 为大分子物质,血液清除非常缓慢,通常注药后 4~5 天也不能达到成像所需的靶/非靶比值。临床及动物实验结果提示, IgG 与粥样硬化病变部位的结合可能是非特异性的,所以核素标记 IgG 并不适宜动脉粥样硬化。

为了解决 IgG 非特异性结合的问题,针对动脉粥样硬化斑块成分中各种细胞和抗原的单克隆抗体被开发出来。平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化疾病形成的重要环节之一,抗人动脉粥样硬化斑块中增殖的平滑肌细胞抗原的单克隆抗体片段——鼠人嵌合型抗体  $Z_2\text{D}_3\text{F}(\text{ab}')_2$ ,经 $^{111}\text{In}$ 标记后可在动物模型上迅速定位于动脉粥样硬化斑块<sup>[4]</sup>。Carrio 等人<sup>[5]</sup>进一步发展出经负电荷修饰的 $^{111}\text{In}-(\text{DTPA-PL})-Z_2\text{D}_3\text{F}(\text{ab}')_2$ 也在动物模型上显示出潜在的应用价值,但单抗的来源及过

敏反应问题,使得用于临床仍有一定困难。

## 3 多肽

IgG 和脂蛋白是大分子物质,所以从血液清除缓慢。与此相反,多肽是小分子(通常只有 10~20 个氨基酸序列),血液清除快,靶/非靶比值高,注射药物后数分钟即可成像。现已有两类多肽表现出良好的动脉粥样硬化斑块显像应用前景:基于 LDL 上 Apo-B 的多肽和血管内皮素衍生物。

SP-4 是 LDL Apo-B 上的一段 18 个氨基酸的多肽,在参与调节细胞内胆固醇水平方面起重要作用,且与斑块结合而不通过 LDL 受体途径,因而与斑块结合特异性比 LDL 高。SP-4 具有分子量小、血液清除快、穿透力强的特点。碘标 SP-4 的动物模型研究已显示良好的结果<sup>[6]</sup>,在体内有较高的靶/非靶比值,成像迅速,经微观放射自显影证实, SP-4 与斑块内的泡沫细胞结合。

在 SP-4 的基础上, Vallabhajosula 等人<sup>[7]</sup>又研究出 $^{99\text{m}}\text{Tc-p199}$ 和 $^{99\text{m}}\text{Tc-p215}$ 等钨标多肽,并利用其进行了颈动脉粥样斑块的 SPECT 显像与超声检查的临床对比研究。

内皮素是来源于内皮细胞的一种生长因子,能刺激平滑肌细胞分裂、增殖,其释放激活可能继发于内皮损伤。放射性碘标内皮素-1 可聚集于实验性动脉粥样硬化病变部位,但内皮素-1 是一种血管活性肽,超过生理浓度时有明显的血管毒性作用,并且碘标内皮素-1 在动物实验中靶/非靶比值低,所以并不适宜动脉粥样硬化斑块显像。内皮素衍生物 $^{99\text{m}}\text{Tc-ZK 167054}$ 是内皮素上的一段与内皮素 A/B 受体结合的多肽经修饰而来,在实验动脉粥样硬化模型上 15 分钟即可清晰成像,靶/非靶比值达 6.8 左右,并且其聚集量与平滑肌细胞数量有良好的相关性<sup>[8]</sup>。内皮素衍生多肽 ZK 167054 不仅分子量小、血液清除快,而且多肽序列中含有能螯合 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的半胱氨酸,所以用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记方便、迅速,有良

好的应用前景。

#### 4 FDG

传统的 SPECT显像的分辨率只有 1.0 ~ 1.5cm,而 PET的分辨率则可达 4~ 5mm,为动脉粥样硬化斑块显像提供了更好的技术条件。肿瘤内巨噬细胞对脱氧葡萄糖的摄取率远高于肿瘤细胞本身,而动脉粥样硬化斑块富含巨噬细胞,所以 FDG PET显像可用于动脉粥样硬化斑块的诊断。Vallabhajosula 等人<sup>[9]</sup>的研究显示,<sup>18</sup>F-FDG在实验性动脉粥样硬化斑块有显著的浓聚,并且组织病理数据显示斑块内<sup>18</sup>F-FDG摄取量与巨噬细胞数量有良好的相关性。<sup>18</sup>F-FDG血液清除快,注射 30分钟后即有很高的靶/非靶比值,从而可获得高质量的<sup>18</sup>F-FDG PET像。

#### 5 ADP类似物

ADP介导的血小板聚集,在动脉粥样硬化斑块和动脉血栓的形成过程中起着重要作用。<sup>99m</sup>Tc标记的 ADP竞争性类似物四磷酸二腺苷(Ap4A) AppCHClppA能与粥样硬化斑块中的 P2嘌呤受体特异性结合,斑块中大量存在的巨噬细胞、单核细胞、平滑肌细胞表面都有 P2嘌呤受体,实验动物模型注药后 15~ 30分钟即可显示斑块,靶/非靶比值达到 7.4,且具有制备方便、产出率及纯度高等优点<sup>[10]</sup>。Ap4A是 ADP的竞争性抑制剂,同时也是抑制和治疗动脉粥样硬化的一种药物。

综上所述,放射性核素标记 LDL<sub>ox</sub>-LDL IgG 内皮素-1等由于血液清除慢、靶/非靶及靶/血液比值低,作为动脉粥样硬化斑块显像剂并不理想。重组鼠/人嵌合型单抗片段制备不便且有过敏反应问题,尚难以应用于临床。放射性核素标记多肽如 SP-4 P-199 P-215和 内皮素衍生物 ADP类似物 Ap4A等钨标 SPECT显像剂及代谢显像剂<sup>18</sup>F-FDG为核医学无创伤性探测动脉粥样硬化斑块带来了新的希望。尤其<sup>18</sup>F-FDG PET显像可高分辨地显示粥样硬化斑块,反映巨噬细胞含量即斑块的脆弱程度,有望在 PET广泛应用后成为心血管病高危人群评估预后与治疗策略选择的主要手段。

#### 参 考 文 献

- 1 Gould KL. Am J Med, 1998; 104(6A): 2S~ 17S
- 2 Vallabhajosula S et al. J Nucl Med, 1997; 38: 1788~ 1796
- 3 Luliano L et al. Atherosclerosis, 1996; 126: 131~ 134
- 4 Narula J et al. Circulation, 1995; 92: 474
- 5 Carrio I et al. J Nucl Med, 1995; 36: 133P
- 6 Lu P et al. J Nucl Med, 1995; 36: 25P
- 7 Vallabhajosula S et al. J Nucl Med, 1993; 34: 66P
- 8 Dinkelborg L M et al. J Nucl Med, 1998; 39: 1819~ 1822
- 9 Vallabhajosula S et al. J Nucl Med, 1996; 37: 38P
- 10 Elmaleh DR et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95: 691~ 695

(收稿日期: 1999-01-20)