

- [15] Liang Q, Satyamurthy N, Barrio JR, et al. Noninvasive, quantitative imaging, in living animals, of a mutant dopamine receptor receptor gene in which ligand binding is uncoupled from signal transduction[J]. *Gene Ther*, 2001, 8 (19): 1490-1498.
- [16] Chaudhuri TR, Rogers BE, Buchsbaum DJ, et al. A noninvasive reporter system to image adenoviral-mediated gene transfer to ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(2): 432-438.
- [17] Zinn KR, Buchsbaum DJ, Chaudhuri TR, et al. Noninvasive monitoring of gene transfer using a reporter receptor imaged with a high-affinity peptide radiolabeled with $^{99}\text{Tc}^m$ or ^{188}Re [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(5): 887-895.
- [18] Rogers BE, Zinn KR, Lin CY, et al. Targeted radiotherapy with ^{90}Y -SMT487 in mice bearing human nonsmall cell lung tumor xenografts induced to express human somatostatin receptor subtype 2 with an adenoviral vector[J]. *Cancer*, 2002, 94(4 Suppl): 1298-1305.
- [19] Yaghoubi SS, Barrio JR, Dahlbom, et al. Human pharmacokinetic and dosimetry of ^{18}F FHBG: a reporter probe for imaging herpes simplex virus type 1 thymidine kinase (HSV1-tk) reporter gene expression [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(8): 1235-1237.
- [20] Jacobs A, Braunlich I, Graf R, et al. Quantitative kinetics of ^{124}I -FIAU in cat and human[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42 (3): 467-474.

文章编号 : 1001 - 098X(2003)01 - 0008 - 03

乏氧显像确认脑缺血半暗带的研究进展

王艺东

摘要 : 乏氧显像能显示器官中有功能障碍但仍存活的组织。应用乏氧显像剂的放射自显影方法已能较好地确认缺血半暗带,急性脑梗死患者PET脑显像显示的乏氧组织亦可代表缺血半暗带,而且乏氧组织的体积与患者的临床转归存在一定关系。介绍了近年来用乏氧显像确认缺血半暗带的实验与临床研究,并提出一些展望。

关键词 : 脑缺血;缺血半暗带;乏氧显像

中图分类号: R817.4 文献标识码: A

Advances in identifying the ischemic penumbra with hypoxic imaging

WANG Yi-dong

(*Neurology Department of the Second Affiliated Hospital of Zhong Shan University, Guangzhou 510120, China*)

Abstract : Hypoxic imaging can exhibit dysfunctional but viable tissues in organs. Autoradiographic imaging using hypoxic marker can identify ischemic penumbra. Hypoxic tissue revealed by PET may represent the ischemic penumbra in patients presenting with acute cerebral infarction, and there are some correlation between hypoxic tissue volume and neurological and functional outcome.

Key words : cerebral ischemia ; ischemic penumbra ; hypoxic imaging

自从1977年提出缺血半暗带的概念以来,大量的动物实验研究从rCBF(局部脑血流)测定至分子标记等不同水平来观察缺血半暗带^[1],而急性脑梗死患者缺血半暗带的存在近几年才通过影像学的方法得到证实。尽管有多种影像技术应用于观察缺

血半暗带的研究,但这些技术或者还不能在临床上得到广泛应用,或者还不能很好地确定半暗带^[2,3]。乏氧显像作为一种新兴的显像技术,正逐渐引起人们的关注,并开始应用于缺血半暗带的观察。

1 确认缺血半暗带的意义

急性脑梗死病灶由中心坏死区(不可逆损伤区)及其周围的缺血半暗带(基本上可逆的缺血组织^[4])组成。半暗带组织的血流低于维持正常脑功能的水

收稿日期: 2002-05-30

作者简介: 王艺东(1967-),男,中山大学附属第二医院神经科(广州,510120)博士研究生,主要从事脑血管研究。

审校者: 中山大学附属第一医院神经科 黄如训

平,但高于引起脑组织形态结构改变的水平。半暗带处于缺血缺氧状态(又称乏氧状态),在起病一定时间内仍具有活力,如及时回复血流或进行脑保护,该组织可能存活下来,否则将演变成坏死组织,所以急性脑梗死治疗的关键就是及时挽救缺血半暗带。明确不可逆损伤区和缺血半暗带有助于指导积极的治疗手段(如溶栓)的采用,并提高各种治疗策略的潜在效能^[5]。

2 乏氧组织显像剂

乏氧显像是以乏氧组织显像剂作为示踪剂探测机体内缺血、缺氧组织的显像过程,能直接提供任何器官中有功能障碍但组织存活的依据^[6]。乏氧组织显像剂是一类阳性显像剂,能选择性地滞留于乏氧组织或细胞中,而不在正常组织、细胞及坏死组织中滞留。所以,乏氧组织显像剂经放射性核素标记后能进行组织乏氧显像,判断组织的活力。乏氧显像剂可分两大类:硝基咪唑类和非硝基咪唑类。

理想的乏氧显像剂应具有高渗透性和低氧化还原电位。前者便于它到达细胞内线粒体,在酶作用下被还原;后者利于它在正常细胞稳定而在乏氧的细胞中被异常高浓度的电子还原。在正常细胞内的稳定状态使它扩散到细胞外,不滞留于正常组织,而在乏氧细胞内的还原产物与细胞内组份结合,滞留于细胞内。硝基咪唑基团并非乏氧显像必需的基团,新开发的非硝基咪唑类显像剂具有更强的乏氧显像能力。

3 实验研究

应用放射自显影的方法已表明,乏氧显像能较好地用于确认缺血半暗带。

Lythgoe MF等^[7]采用同时显示脑血流和乏氧组织的方法观察缺血半暗带。他们在大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)后2h同时注入两种显示剂:一种为显示脑血流的⁹⁹Tc^m-HMPAO(⁹⁹Tc^m-6-甲基丙二胺胍),另一种为碘标记的¹²⁵I-IAZA(¹²⁵I-碘化2-硝基咪唑阿拉伯糖苷)。注射后5h取鼠脑进行放射自显影,将血流下降区域分为三个不同区:①轻度血流下降而无乏氧标记物摄入,提示为低灌注(misery perfusion)区域;②中度血流下降,同时伴随乏氧标记物的摄入,提示乏氧区域;③重度血流下降,亦无乏氧标记物摄入,提示为坏死区域。乏氧显示剂¹²⁵I-IAZA

与⁹⁹Tc^m-HMPAO结合,能将半暗带分为低灌注区和乏氧区,提示这种方法可能具有重要的临床应用价值。但其他研究显示,¹²⁵I-IAZA在体内易脱碘,并浓集于甲状腺,这将影响脑显像的观察。

于MCAO 2h后注射乏氧显像剂,能获得乏氧显像图像,此时血脑屏障尚未受破坏,说明这些乏氧标记物的摄入并不依赖于血脑屏障的破坏,这是乏氧显像剂应用于急性脑缺血的首选条件。此外,¹²⁵I-IAZA能大量分布于无血脑屏障破坏的脑转移瘤乏氧区,也说明它能在血脑屏障完好的情况下进入脑组织。

4 临床研究

目前应用乏氧显像检测缺血半暗带的临床研究仅见于PET进行观察的报道。Yeh SH等^[8]最早在脑梗死患者中进行乏氧显像观察。他们采用的乏氧显像剂是¹⁸F-FMISO(¹⁸F-2-硝基咪唑类化合物),PET显像发现6例急性脑梗死患者中有3例显示在一个无¹⁸F-FMISO放射活性的区域周围存在一个高放射活性的区域(假设代表缺血半暗带),1个月后复查,这个高放射活性区域消失,表明乏氧组织或者已经坏死或者康复。

Read SJ等^[9,10]进行了更大样本的系列研究。他们同样采用¹⁸F-FMISO PET图像收集至少到静脉注射¹⁸F-FMISO后2h。所观察的25例起病51h内(实为起病至静注¹⁸F-FMISO的时间)的急性大脑半球脑梗死患者,有15例呈阳性显像(显示乏氧组织),最长者为起病42.5h;阴性显像的病例中最短时间为起病13h。上述阳性显像的部分患者在6~9d内复查¹⁸F-FMISO PET脑显像,未获阳性显像。通过与头颅CT确定的梗死灶比较,发现乏氧组织通常位于梗死灶边缘和梗死灶周围的邻近组织(正常组织),表明部分乏氧组织没有得到及时的再灌注或保护而最终坏死,而部分乏氧组织可能经及时治疗或血流自行再通得以存活下来。不同患者乏氧组织存在的持续时间和体积可不同。结果表明,¹⁸F-FMISO PET脑显像显示的乏氧组织可代表缺血半暗带。

Read SJ等同时观察了乏氧组织的演变及与病情、预后的关系,发现随着起病时间的延长,存在乏氧组织的患者比例下降,如起病12h内,100%病人呈阳性显像;起病12~24h,有83%病人呈阳

性显像;起病 24 h 后,仅 33%病人呈阳性显像。所检测的乏氧组织体积亦随起病时间的延长而逐渐减少,平均而言,占乏氧组织平均总体积的 45%可存活下来,55%梗死,这部分梗死体积占总梗死体积的比例,平均为 17.5%,最高达 68%。研究设定最初受缺血影响的组织体积包括梗死体积和存活的乏氧组织体积,平均所占比例分别为 87.3%和 12.7%,而发展为梗死的乏氧组织和总乏氧组织占最初受缺血影响组织的平均体积比分别为 15.2%和 27.9%,所以最初受缺血影响的组织大部分成为梗死灶,乏氧组织有一部分亦发展为梗死灶,另一部分则存活下来。最初病情的严重性与最初受缺血影响组织体积之间、起病第一周神经功能状态的变化与梗死体积之间均存在有意义的相关性,而存活的乏氧组织体积与最初病情的严重性之间、发展为梗死的乏氧组织体积/总缺血组织体积的百分比与起病第一周。神经功能评分的变化之间没有发现相关性。所以,如果能及时挽救乏氧组织,那么可有意义地减少梗死范围,改善临床预后。

Hirano T 等^[11]还利用 ¹⁸F-FMISO PET 脑显像观察了起病 24~43 h 的脑出血患者,并没有获得阳性显像,即血肿周围不存在可能代表“半暗带”组织的乏氧组织,这与既往认为血肿周围存在类似半暗带区域的观点不一致。

5 展望

乏氧显像可改善缺血半暗带的确认^[2],为无创伤地显示人体缺血半暗带提供了一种新的方法,但要得到临床广泛应用还有一段距离。目前已有的乏氧显像临床应用报告仅见于 PET 检查,由于 PET 价格昂贵,操作复杂,难于在临床上特别是脑梗死急性期得到方便使用,所以目前在临床上得到广泛应用的 SPECT 也许可以成为乏氧显像应用于临床的最佳手段。在肿瘤等研究已显示,乏氧显像剂如 HL91(4,9-二氮-2,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟)对人体是安全的^[12],但从乏氧显像剂注射至获得最佳影像所需时间较长,可能是妨碍 SPECT 乏氧显像在急性脑梗死患者中应用的最大障碍。SPECT 乏氧显像用于选择急性脑梗死溶栓治疗的病例似乎不太可能,但既往溶栓治疗时间窗的确定

仅是依据临床疗效的结果,所以半暗带的确定有可能为个体化治疗提供依据,可根据半暗带的存在与否、起病时间等选择溶栓治疗、脑保护等治疗手段。总之,SPECT 乏氧显像应用于急性脑梗死具有较好的前景,开发出安全性高、显像迅速的乏氧显像剂是决定其能否在临床上广泛应用的重要因素。

参考文献:

- [1] Sharp FR, Lu A, Tang Y, et al. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(7) : 1011-1032.
- [2] Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(9) : 1276-1293.
- [3] Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications [J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 11(Suppl 1) : s2-s8.
- [4] Hakim AM. Ischemic penumbra: the therapeutic window[J]. Neurology, 1998, 51(3 suppl 3) : s44-s46.
- [5] Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, et al. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia[J]. Brain, 2001, 124(1) : 20-29.
- [6] Numm A, Linder K, Strauss HW. Nitroimidazoles and imaging hypoxia[J]. Eur J Nucl Med, 1995, 22(3) : 265-280.
- [7] Lythgoe MF, Williams SR, Wiebe LI, et al. Autoradiographic imaging of cerebral ischaemia using a combination of blood flow and hypoxic markers in an animal model [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24(1) : 16-20.
- [8] Yeh SH, Liu RS, Hu HH, et al. Ischemic penumbra in acute stroke: demonstration by PET with fluorine-18 fluoromisonidazole[J]. J Nucl Med, 1994, 35: 205p.
- [9] Read SJ, Hirano T, Abbott DF, et al. Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and ¹⁸F-fluoromisonidazole[J]. Neurology, 1998, 51(6) : 1619-1621.
- [10] Read SJ, Hirano T, Abbott DF, et al. The fate of hypoxic tissue on ¹⁸F-fluoromisonidazole positron emission tomography after ischemia[J]. Ann Neurol, 2000, 48(2) : 228-235.
- [11] Hirano T, Read SJ, Abbott DF, et al. No evidence of hypoxic tissue on ¹⁸F-fluoromisonidazole PET after intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 1999, 53(9) : 2179-2182.
- [12] Van De Wiele C, Versijpt J, Dierckx RA, et al. ⁹⁹Tc^m labeled HL91 versus computed tomography and biopsy for the visualization of tumour recurrence of squamous head and neck carcinoma[J]. Nucl Med Commun, 2001, 22(3) : 269-275.