

文章编号: 1001-098X(2003)03-0107-04

核素炎症显像的研究进展

陈琛, 吴华

摘要: 核素炎症显像是早期检测炎症病灶的一项重要手段。核素标记白细胞显像探测急、慢性炎症病灶灵敏度高, 特异性强, 素有“金标准”之称, 但其标记过程复杂, 又易发生交叉感染。一些替代性炎症显像的研究已获发展。本文简述了目前主要的核素炎症显像的特点和研究进展。

关键词: 核素显像; 感染与炎症; 放射性药物

中图分类号: R817.4 **文献标识码:** A

The development of radionuclide imaging of infection and inflammation

CHEN Jing, WU Hua

(Department of Nuclear Medicine, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China)

Abstract: Radionuclide imaging of infection and inflammation is a powerful diagnostic tool in the management of patients with infectious or inflammatory disease. Because of the excellent performance, radiolabeled leukocytes have become a gold standard nuclear medicine technique to image infection and inflammation. However, the preparation of this radiopharmaceutical is laborious and requires the handling of potentially contaminated blood. A few other methods are available that could be used instead of radiolabeled leukocytes imaging. In this article, the characteristics and diagnostic potential of established and experimental scintigraphic methods of infection and inflammation are reviewed.

Key words: scintigraphic imaging; infection and inflammation; radiopharmaceuticals

炎症发生后, 病灶局部变化如下: (1)血流量增加, (2)由于炎症介质的作用, 血管通透性升高, (3)WBC(白细胞)在趋化因子和粘附分子的作用下穿过血管壁到达炎症灶。核素炎症显像正是基于此特征, 在炎症形态学改变之前的早期阶段, 定位炎症病灶。

1 ^{67}Ga 显像

^{67}Ga 的生物学特性与三价铁离子相似, 与激活的 WBC 内的转铁蛋白和乳铁蛋白及细菌的铁载体结合, 经血液运达炎症病灶, 通过血管渗漏沉积在炎症病灶, 使其显像。 ^{67}Ga 物理半衰期长 ($T_{1/2}=78\text{h}$), 能量较高, 注射与显像的间隔时间长 (常需

延迟至 72h), 且在正常肠道组织、恶性肿瘤组织及骨造血区域有放射性沉积, 特异性差, 使该显像的应用范围明显受限。但是, 由于其敏感性高, 且价廉, 所以现仍运用于肺部感染和慢性骨髓炎显像。

2 核素标记 WBC 显像

WBC 是体内的主要防卫系统。放射性核素标记 WBC 具有天然 WBC 相同的特性, 故能特异性地示踪体内 WBC 活动。目前, 常用 ^{111}In -Oxine (^{111}In -8-羟基喹啉) 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -6-甲基丙二胺胍) 标记 WBC 进行显像。由于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的物理特性优于 ^{111}In , 所以在大多数情况下, ^{111}In -Oxine-WBC 显像已被 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC 显像取代, 但是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC 稳定性较差, 会非特异性沉积于肾脏、膀胱及胆囊, 故对上述部位的炎症显像应首选 ^{111}In -Oxine-WBC 显像。因核素标记 WBC 显像探测急、慢性炎症病灶灵敏度高, 特异性强, 素有“金标准”之称。但是, 核素标记 WBC 费

收稿日期: 2002-04-15

作者简介: ①陈琛(1973-), 女, 华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科(武汉, 430030)主治医师, 博士研究生, 主要从事临床核医学研究。

②吴华(1958-), 男, 华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科(武汉, 430030)主任医师、教授, 博士生导师。

时,标记过程复杂,又易发生交叉感染,故其在推广应用上受限。

3 核素标记大分子蛋白显像

3.1 核素标记抗粒细胞抗体显像

核素标记抗粒细胞抗体沉积炎症病灶,主要是血管通透性升高而造成非特异性外渗的结果。核素标记抗粒细胞抗体显像探测炎症病灶的灵敏度为80%~90%。现有的临床和实验研究显示: ^{99m}Tc -BW250/183显像能有效用于血管支架和人工瓣膜感染的评价,对炎性肠道疾病的诊断准确性则低于核素标记WBC显像,并且不能用于肺部感染的评价; ^{99m}Tc -BW250/183为鼠源性的单克隆抗体,进入人体后易形成人抗鼠抗体,且其血液清除慢,静脉注射后24h才能显像,从而改变该显像剂的体内分布,限制了此法的广泛应用; ^{99m}Tc -抗NCA-90Fab'的免疫源性减低,血液清除加快,用于显像似乎更具优势。 ^{99m}Tc -抗CD15为一种IgM型单克隆抗体,具有理想的显像性能(在炎症病灶大量沉积,在血液中快速清除,无副反应),对阑尾炎诊断的灵敏度为100%,特异性为83%^[1]。

3.2 核素标记hIgG(人免疫球蛋白G)显像

炎症部位血管通透性升高导致IgG外泄,并滞留在血管外,是IgG沉积于炎症部位的主要原因。hIgG可用 ^{111}In 或 ^{99m}Tc 来标记,由于 ^{99m}Tc 的物理特性优于 ^{111}In ,故 ^{99m}Tc -hIgG比 ^{111}In -hIgG有更多的优越性。二者的共同缺点是:(1)不能用于探测血管病变;(2)不同炎症病灶的探测灵敏度有差异;(3)注射与显像的间隔时间较长。

3.3 核素标记抗细胞粘附分子抗体显像

炎症时,细胞因子会促使E-选择素(一种血管内皮粘附分子,能与WBC结合)的表达,从而导致WBC向病灶部位聚集。核素标记抗E-选择素单克隆抗体或抗E-选择素F(ab')₂显像已成功用于关节炎和慢性肠炎的定位诊断^[2]。同时,由于生物工程单链抗体技术的发展,使克服人抗鼠抗体的产生成为可能。

4 核素标记脂质体显像

脂质体是由双层液态脂质组成的微观液泡,内部为独立的水相。核素标记脂质体注入体内后,很容易被单核巨噬系统识别并吞噬,在富含吞噬

细胞的器官(如肝、脾和骨髓)亦会有大量放射性沉积,从而导致血液清除迅速,但若用PEG(聚乙二醇)包裹脂质体后,可逃避巨噬细胞的识别,提高血液循环中的稳定性。 ^{111}In -PEG-脂质体和 ^{99m}Tc -PEG-脂质体已用于鼠和兔的各种炎症模型显像,其诊断功效与核素标记的WBC和IgG的炎症显像相似^[3]。对骨肌肉炎症患者进行 ^{99m}Tc -PEG-脂质体显像,其诊断灵敏度和特异性分别为94%和89%,有1例患者在注射过程中出现脸红和胸闷^[4],类似情况也出现在肠炎患者(3/9)显像中^[5]。因此,核素标记脂质体显像虽然能方便、有效地探测炎症病灶,但仍需进一步修改显像剂的构型以减少其副反应。

5 核素标记纳米胶体显像

由血清白蛋白微粒组成的纳米胶体在炎症部位渗漏出血管后被巨噬细胞吞噬,沉积在炎症部位。 ^{99m}Tc 标记该纳米胶体价格便宜、易制备,用于检测外科整形感染的灵敏度(94%)、特异性(84%)和准确率(87%)均高。但是,由于显像剂血液清除快,肠道、骨髓和膀胱内明显放射性沉积,所以在进一步改进前不适用于腹部炎症显像。

6 核素标记受体特异小分子蛋白和肽显像

6.1 核素标记趋化肽及其受体拮抗剂显像

趋化肽(formyl-Met-Leu-Phe)是一种细菌产生的三肽,其受体在PMN(多形核白细胞)和单核细胞中表达。 ^{99m}Tc -趋化肽与受体亲和力高,血液清除快,用于大肠杆菌感染的动物模型炎症显像,其诊断准确性甚至高于 ^{111}In -WBC。但是,即使注射很低剂量的趋化肽(10ng/kg),实验动物也会出现短暂WBC减少,换用改进的趋化肽类似物,却发现副反应的减少常伴随受体亲和力的减低^[6],这最终限制了该显像的发展。

促吞噬肽(tuftsins)是一种IgG上Fc区段的衍生物,为四肽,与中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞上的受体结合,能促进这些细胞的趋化作用和吞噬作用。RP128(一种tuftsins的受体拮抗剂)同样可与受体结合,而且在体内无副反应。 ^{99m}Tc -RP128显像用于类风湿关节炎的定位诊断,灵敏度和特异性分别为76%和69%^[7]。

6.2 核素标记IL-1(白细胞介素1)显像

IL-1能与粒细胞、单核细胞和淋巴细胞表面高

亲和力和受体相结合,从而在炎症部位沉积。不幸的是,即使注射很低剂量的 IL-1 (10ng/kg),也会出现副反应,如低血压、头痛。IL-1ra (IL-1 受体拮抗蛋白) 作为 IL-1 替代物,具有与 IL-1 相似的分子质量和受体亲和力,却减少了副反应的发生。对类风湿关节炎患者进行 ^{125}I -IL-1ra 显像,发现除了关节炎病灶放射性沉积,肠道内也有大量放射性滞留,暗示该显像不能用于腹部感染和无菌性炎症的定位诊断^[8]。

6.3 核素标记 IL-2 (白细胞介素 2) 显像

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。注射 ^{125}I -IL-2 或 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -IL-2 后,很快到达炎症部位,从血和非靶组织清除快,无毒副作用,可用于慢性炎症和自身免疫性疾病的显像。

6.4 核素标记 IL-8 (白细胞介素 8) 显像

IL-8 的受体在中性粒细胞中表达。 ^{125}I -IL-8 的标记方法影响其体内生物学分布。Bolton-Hunter 法与氯胺-T 法标记的 IL-8 具有相同的受体亲和力,但前者的显像特性明显优于后者^[9]。 ^{125}I -IL-8 比活度低,静脉注射后常引起外周 WBC 数日较大波动。近来运用 HYNIC (胍基烟酸盐) 作为螯合剂用于 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ 标记 IL-8,对兔结肠炎模型进行显像,显示其比活度明显高于 ^{125}I -IL-8,炎症病灶的放射性沉积亦较 ^{125}I -IL-8 高,而且对外周 WBC 数目的影响减低^[10]。

6.5 核素标记 PF4 (血小板因子 4) 显像

PF4 和 IL-8 一样,其受体表达在 PMN 和单核细胞表面。P483H 是富含赖氨酸的合成肽,含有 PF4 与肝素复合物的肝素结合区。 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -P483H 显像定位炎症病灶的灵敏度和特异性分别为 82% 和 77%,同时发现某些患者的甲状腺和肺部有放射性沉积,后者提示该显像剂进入体内有核素标记脱落^[11]。近期研究指出,减少肝素/肽的比率可对抗体内核素标记脱落。

7 核素标记抗微生物显像

7.1 核素标记抗微生物药物显像

环丙沙星 (ciprofloxacin) 属吡酮酸-氟化喹诺酮类抗生素,能与各种存活细菌的 DNA 旋转酶结合,故可在有细菌存活的感染病灶沉积。 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -ciprofloxacin 因此被认为能鉴别感染和无菌性炎症

病灶。多中心临床研究资料显示, $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -ciprofloxacin 显像探测细菌感染的灵敏度为 70%,特异性为 93%^[12]。

7.2 核素标记抗微生物肽显像

HNP (人粒细胞肽) 存在于中性粒细胞的颗粒中,它具有抗微生物活性,并对单核细胞和淋巴细胞有化学粘附活性。动物体内实验显示, $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -HNP-1 优于与细菌结合。股部感染小鼠模型的 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -HNP-1 显像表明,感染病灶与本底的放射性计数 (T/B) 值大于无菌性炎症病灶^[13]。随后的研究发现,人 ubiquicidin 和 lactoferrin 衍生肽亦能在炎症病灶沉积^[14],但均缺乏临床资料来确认其诊断效能。

8 ^{18}F -FDG (^{18}F -氟代脱氧葡萄糖) PET

由于炎症病灶局部的粒细胞和巨噬细胞的葡萄糖代谢相当高,所以 ^{18}F -FDG 可沉积炎症病灶。 ^{18}F -FDG PET 现已被用于多种感染病灶的研究,其诊断灵敏度和特异性均超过 90%^[15-17],尤其在骨髓炎的定位诊断中, ^{18}F -FDG PET 能鉴别出骨髓炎、脊椎炎和骨周围软组织感染^[15]。PET 具有较高分辨率, ^{18}F -FDG 能在感染病灶快速沉积, ^{18}F -FDG PET 无疑明显优于现有的其他炎症显像技术。

综上所述,理想的炎症显像剂应既能在炎症病灶大量沉积,又能在血液中快速清除;能使用物理特性较理想的核素如 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ 标记,且标记方法简便,进入体内无副反应;其探测炎症病灶的准确性不亚于核素标记 WBC 显像。今后,利用炎症病灶活动期抗原特异性的表达,从分子水平进行放射免疫显像仍是努力方向。

参考文献:

- [1] Kipper SL, Rypins EB, Evans DG, et al. Neutrophil-specific $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -anti-CD15 monoclonal antibody imaging for diagnosis of equivocal appendicitis [J]. J Nucl Med, 2000, 41 (3): 449-455.
- [2] Jamar F, Chapman PT, Manicourt DH, et al. A comparison between ^{111}In -anti-E-selection mAb and $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -labelled human non-specific immunoglobulin in radionuclide imaging of rheumatoid arthritis [J]. Br J Radiol, 1997, 70(833): 473-481.
- [3] Dams ET, Nijhof MW, Oyen WJG, et al. Scintigraphic evaluation of experimental chronic osteomyelitis [J]. J Nucl Med, 2000, 41 (5): 896-902.
- [4] Dams ET, Oyen WJG, Boeman OC, et al. $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -PEG-lipo-

- somes for the scintigraphic detection of infection and inflammation: Clinical evaluation[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(4): 622-630.
- [5] Brouwers AH, De Jong DJ, Dams ETM, et al. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PEG-liposomes for the evaluation of colitis in Crohn's disease [J]. *J Drug Targeting*, 2000, 8(4): 225-233.
- [6] Babich JW, Dong Q, Graham W, et al. A novel high affinity chemotactic peptide antagonist for infection imaging[J]. *J Nucl Med*, 1997, 38(2): 268.
- [7] Cavelliers V, Goodbody AE, Tran LL, et al. Evaluation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RP128 as a potential inflammation imaging agent; Human dosimetry and first clinical results[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(1): 154-161.
- [8] Barrera P, Van der Laken CJ, Boerman OC, et al. Localization of ^{125}I -IL-1ra in affected joints in patients with rheumatic arthritis[J]. *Rheumatology*, 2000, 39(8): 870-874.
- [9] Van der Laken CJ, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Radio-labeled Interleukin-8: Scintigraphic detection of infection within a few hours [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(3): 463-469.
- [10] Rennen HJMM, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Specific and rapid scintigraphic detection of infection with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Interleukin-8[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(1): 117-123.
- [11] Palestro CJ, Tomas MB, Bhargava KK, et al. Tc-99m P483H for imaging infection: phase 2 multicenter trial results [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(5 suppl): 15p.
- [12] Hall AV, Solanki KK, Vinjamuri S, et al. Evaluation of the efficacy of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -infection a novel agent detecting sites of infection[J]. *J Clin Pathol*, 1998, 51(3): 215-219.
- [13] Welling MM, Nibbering PH, Paulusma-Annema A, et al. Imaging of bacterial infections with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -labeled human neutrophil peptide-1[J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(12): 2073-2080.
- [14] Welling MM, Paulusma-Annema A, Balter HS, et al. Technetium-99m labeled antimicrobial peptides discriminate between bacterial infections and sterile inflammations[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(3): 292-301.
- [15] Kalicke T, Schmitz A, Risse JH, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in infections bone diseases. Results of histologically confirmed cases[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(5): 524-528.
- [16] Stumpe KD, Dazzi H, Schaffner A, et al. Infection imaging using whole-body FDG-PET[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(7): 822-832.
- [17] Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, et al. The promising role of ^{18}F -FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(1): 44-47.

(上接第 106 页)

参考文献:

- [1] Frans J, Wackers TH, Soufer R, et al. *Heart Disease* [M]. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001. 273-322.
- [2] Batista JF, Perezot O, Valdes JA, et al. Improved detection of myocardial perfusion reversibility by rest-nitroglycerin Tc-99m-MIBI: comparison with Tl-201 reinjection [J]. *J Nucl Cardiol*, 1999, 6: 480-486.
- [3] Khouri F, Narula J. Radionuclide imaging for the assessment of myocardial viability in chronic LV dysfunction [J]. *Echocardiography*, 2000, 17: 605-612.
- [4] Sciagra R, Bist G, Santoro GM, et al. Comparison of baseline-nitrate technetium-99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating myocardium and predicting post-revascularization recovery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30: 384-391.
- [5] Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Sensitivity, specificity and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2001, 27: 114-173.
- [6] Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ, et al. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine[J]. *J Nucl Cardiol*, 2002, 9(1): 135-143.
- [7] Sharif T, Bacher-Stier C, Dhar S, et al. Post exercise regional wall motion abnormalities detected by Tc-99m sestamibi gated SPECT: a marker of severe coronary artery disease [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39: 87P-88P.
- [8] Depuey EG. Major advances in single-photon emission computed tomography perfusion imaging[J]. *Cardiol Rev*, 2000, 8(1): 40-48.
- [9] Kloner RA. Stunned and hibernating myocardium[J]. *Coro Art Dis*, 2001, 12: 341-360.
- [10] Bonow RO. Myocardial viability and prognosis in patients with ischemic left ventricular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1159-1162.
- [11] He Z, Verani M. Evaluation of myocardial perfusion imaging: should nitrates be used[J]. *J Nucl Cardiol*, 1998, 5: 527-532.
- [12] Danias PG, Ahlberg AW, Clark BA, et al. Combined assessment of myocardial perfusion and left ventricular function with exercise technetium-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography can differentiate between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82: 1253-1258.
- [13] Matsunari I, Yoneyama T, Kanayama S, et al. Phantom studies for estimation of defect size on cardiac ^{18}F SPECT and PET: implications for myocardial viability assessment [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(10): 1579-1585.
- [14] Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(1): 79-86.
- [15] Berman DS, Hayes SW, Shaw LJ, et al. Recent advances in myocardial perfusion imaging[J]. *Curr Pro Cardiol*, 2001, 26:86-94.