

- [17] Zhang YX, Cao W, Wu ZJ. Radioiodine labeled SP-4 as an imaging agent for atherosclerotic plaques[J]. Nucl Scien Tech, 2000, 11(4): 234-237.
- [18] Dinkelborg LM, Duda SH, Hanke H, et al. Molecular imaging of atherosclerosis using a technetium-99m-labeled endothelin derivative[J]. J Nucl Med, 1998, 39: 1819-1822.
- [19] Lederman RJ, Raylman RR, Fisher SJ, et al. Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose (FDG)[J]. Nucl Med Commun, 2001, 22(7): 747-753.
- [20] Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. Circulation, 2002, 105(23): 2708-2711.
- [21] Elmaleh DR, Narula J, Babich JW, et al. Rapid noninvasive detection of experimental atherosclerotic lesion with novel 99mTc-labeled diadenosine tetraphosphates[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95: 691-695.

(收稿日期: 2003-09-24)

文章编号: 1001-098X(2004)03-0113-05

心肌乏氧显像及其临床应用

张弘 蒋宁一

摘要 心肌乏氧显像是通过评价心肌氧供与氧耗平衡而提供检测缺血但存活心肌的一种非侵入性检查方法, 而且是评价血管生成及心肌病的发生和发展的有用指标。动物实验和已有的临床研究表明, ¹⁸F 标记的硝基咪唑类化合物、有广泛应用前景的 ⁹⁹Tc^m 标记的咪唑类化合物以及其他新的乏氧显像剂已用于评价缺血存活心肌。广泛的临床应用有待于进一步实验及临床研究。

关键词 心肌乏氧显像; 乏氧显像剂; 临床应用

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

Myocardial hypoxia imaging and clinical application

ZHANG Hong, JIANG Ning-yi

(Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliate Hospital of Sun Yat-sun University, Guangzhou 510120, China)

Abstract Myocardial hypoxia imagings provide noninvasive approaches for the detection of myocardial ischemia, dedication of the potential role of hypoxia in development of angiogenesis and cardiomyopathy by the detection of balance of flow and oxygen consumption. Animal experiments and clinical trials show fluoromisonidazole and technetium-99m labeled nitroimidazoles and novel class hypoxia imaging markers have been developed for imaging of regional myocardial ischemia. The true clinical applications rely on future experimental and clinical studies.

Key words myocardium; hypoxia imaging; clinical application

1 心肌的乏氧显像

目前, 心肌梗死发生率逐年增高, 有效的溶栓或血管成形术治疗对于降低死亡率、改善预后十分重要, 因此准确地探测存活心肌具有极为重要的临床意义, 近年来已成为冠心病研究的重要课题之一, 其中核素心肌显像对存活心肌的检测取得了重要进展。但是, 进一步研究发现, 临床所用的心肌灌注显像剂和探测心肌急性坏死的显像剂都不能十

分可靠地判断缺血但存活的心肌, 因为灌注显像显示的是氧与组织间的相对输送, 尽管这种输送的测定非常有用, 但不能说明此输送是否能满足这一区域内存活心肌细胞的需求, 特别是在非穿壁梗死中更是如此; 诊断心肌坏死的阳性显像剂对急性心肌梗死患者无法确诊, 其原因有: 目前所用的显像剂显像大多数需在梗死发生至得到阳性显像结果之间间隔数小时, 即使灌注迅速恢复, 患者心肌组织很可能还存在一定坏死, 使显像仍呈阳性, 无法确定是否为存活而缺血的组织。

作者单位: 510120 广州, 中山大学附属第二医院核医学科

心肌乏氧显像是一种阳性显像,能迅速准确地选择性滞留在乏氧组织或细胞中,直接反映组织血供与耗氧之间的平衡状态,能识别缺血但存活心肌,提供评价心肌缺血的新方法^[1,3,4];还可提供一种新的评价血管生成的非侵入检查方法^[5]:血管生成是由微血管通过细胞生长而形成新的毛细血管,由于缺乏血管的供应而产生的乏氧被认为是促进血管生成的重要因素;此外,乏氧显像可以对心肌冬眠的病理生理学、心肌病的发生发展等进行进一步研究^[6,7]。

2 常用的心肌乏氧显像剂

人们发现,心肌缺血可以通过直接检测组织中氧含量的减少来证实。乏氧组织显像剂能够在组织坏死前发现处于缺血、缺氧高危状态的病变组织,为临床诊断提供有用的信息,因此已成为放射性新药研究热点之一。目前合成的乏氧显像剂很多,大致分为硝基咪唑类和非硝基咪唑类两大类。

2.1 硝基咪唑类乏氧显像剂

硝基咪唑类药物是由乏氧细胞的辐射增敏剂和对肿瘤进行放射治疗时的辅助用药而发展起来的。实验表明,标记的硝基咪唑在组织中的蓄积量与乏氧组织中存活细胞氧含量的多少成比例,但不蓄积在坏死细胞中,因而可用于乏氧组织的显像。

硝基咪唑类化合物作为乏氧显像剂的原理是:硝基咪唑类化合物通过弥散进入细胞内,其进入细胞内的能力决定于配体的亲脂性。一旦进入到存活细胞内后,在细胞内酶(主要是黄嘌呤氧化酶)的作用下发生单电子还原,产生自由基阴离子,在正常细胞中,由于氧化硝基有更高的电子亲和力,自由基阴离子又能被迅速再氧化成原化合物,扩散到细胞外,其再氧化率依赖于细胞内的氧含量。当缺乏足够的氧时,自由基阴离子被进一步还原,产物与细胞内组分结合,滞留于细胞内。

2.1.1 卤素标记的硝基咪唑类化合物及其衍生物

含硝基咪唑成分的药物最初是用放射性卤素标记的MISO(misonidazole)及其衍生物^[8]。实验研究^[4,9,10]发现,离体心肌在乏氧及缺血的状态下可高度浓集¹⁸F标记的硝基咪唑药物,而正常心肌较少

浓集;同时发现乏氧状态下的高浓集不受血流减少的影响,在离体灌注的兔心脏中,硝基咪唑蓄积并没受再灌注氧的影响,表明药物结合是非可逆的;¹⁸F标记的硝基咪唑在心肌中的蓄积与组织的乏氧水平成比例,在出现冠脉闭塞时犬的心肌仍有高浓集,鼠冠脉闭塞时¹⁸F标记的硝基咪唑在血流中度减少的区域有显著蓄积,随着冠脉闭塞时间的延长,缺血心肌的蓄积量才逐渐减少,而在梗死区域由于坏死心肌细胞内酶的减少而出现较少的摄取,此外由于肌膜的不完整亦影响药物的蓄积,因而未见明显蓄积。

总之,¹⁸F标记的硝基咪唑类药物可直接用于检测缺血但存活的心肌。但是,由于临床中PET技术较难普及以及标记药物从血中的清除较慢而影响了其临床显像的应用。

2.1.2 ⁹⁹Tc^m标记的硝基咪唑类化合物

⁹⁹Tc^m具有优良的核性质,是当前核医学显像的常用核素,同时由于SPECT的广泛应用,⁹⁹Tc^m标记的硝基咪唑类化合物的发展可能提供另一种可供选择的反映局部心肌缺血的阳性显像方法。⁹⁹Tc^m标记的硝基咪唑类化合物有数十种之多,目前多处于实验研究阶段,体内和体外实验均表明其可以直接评价缺血心肌^[11-13]。

Ng C等^[14]利用鼠心肌体外在不受血流影响下观察乏氧状态对⁹⁹Tc^m-BMS181321(nitroimidazole)动力学影响,结果发现BMS181321的滞留量与灌注液的氧含量成反比关系;在兔冠脉狭窄模型中利用放射自显影技术发现,BMS181321选择性浓集于缺血梗死灶周围有活力的心肌细胞,而坏死区域未见明显浓集。Shi CQ等^[15]利用犬的部分冠脉缺血狭窄模型研究发现,⁹⁹Tc^m-BMS181321优先滞留于缺血但仍存活的心肌,体内试验表明⁹⁹Tc^m-BMS181321滞留量与心肌的血流量呈反比关系,通过SPECT显像及心肌组织的放射性计数发现,缺血区的⁹⁹Tc^m-BMS181321滞留量显著增高。同时发现,血中的⁹⁹Tc^m-BMS181321清除较快,但其在肝中的滞留较迅速,因而在静脉注射后出现较差的靶器官与本底的比值。因此,⁹⁹Tc^m-BMS181321的相对较低的非特异性心肌摄取影响了其作为显像剂的临床应用。

Hoffend J等^[11]在鼠的心肌缺血模型中评价了新的硝基咪唑显像剂⁹⁹Tc^mO(BAT-NI)作为SPECT显

像检测心肌缺血的可行性:在试验中通过减少冠脉血流 50%~60%后约 15min 注射显像剂, 90min 后通过放射自显影发现, 缺血灶部位的浓集较正常非缺血部位高 3.5~4.5 倍, 同时发现如前所述可见到明显的肝摄取。

另有研究^[16]表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -BMS194796(一种含更多亲水硝基咪唑的 BMS181321 衍生物)相对于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -BMS181321 而言在缺血灶具有更高的心肌滞留, 而且其肝的摄取量也较少。

所有这些研究均表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的硝基咪唑化合物可探测心肌缺血, 进一步改变其基团成分可能对提高乏氧组织的滞留量及理想的靶器官与本底的比值有价值。

2.2 非硝基咪唑类乏氧显像剂

2.2.1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91

HL91 的化学名为 4,9-二氮-3,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟, 又称 BnAO。其合成简单, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的标记率高, 具有较其他化合物更高的乏氧/正常组织摄取比值, 不具细胞毒性, 肝脏摄取相对低。虽然目前对其研究尚不多, 但是已经预示着较好的开发前景和临床应用价值^[3,17]。Okada RD 等^[18]通过离体鼠心肌灌注研究发现, 低血流的缺血心肌比正常血流的乏氧出现更早的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 滞留, 随后研究发现, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 在缺血区有明显滞留, 而在坏死区域未见明显滞留。

通过对大鼠急性心肌梗死、亚急性心肌梗死模型进行的研究, 以心肌葡萄糖代谢和病理分析为标准检测心肌是否存活, 结果发现 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 在梗死心肌组织中的摄取不增加, 只在缺血而未发生坏死的心肌组织中显著增加。尽管许多研究证实 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 具有乏氧显像能力, 但其选择性滞留于乏氧组织的机制尚无明确解释, 有研究认为其乏氧性可能与其特殊性的配合物结构和理化性质有关^[18]。

2.2.2 Cu 标记的 BTS(bisthiosemicarbazone)衍生物

铜自身也是一种乏氧细胞增敏剂, 它有许多放射性同位素, 其中 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 可用于 PET 显像。 ^{62}Cu -BTS 衍生物分子小, 脂溶性高, 不需纯化即可使用, 易于穿透细胞膜。此外, BTS 的衍生物 diacetylbis (N4-methylthiosemicarbazone, ATSM)也能快速进入心肌, 其可能通过异常功能的线粒体还原机制在乏氧细胞中滞留。Fujibayashi Y 等^[19]报道, 对离体灌注大鼠心脏注射 ^{64}Cu -ATSM

15min 后, 在正常心肌 (95% O_2 +5% CO_2) 和再供氧 (95% O_2 +5% CO_2) 心肌放射性的滞留率低, 分别为 23.77%和 22.88%; 但是在乏氧心肌 (95% N_2 +5% CO_2) 滞留率明显增加, 为 81.10%; 另外, 左前降支冠状动脉阻塞大鼠心脏模型对 ^{64}Cu -ATSM 的滞留率与心肌血流灌注标志物的摄取呈负相关。

有学者通过对 7 例冠心病患者进行 ^{62}Cu -ATSM 的 PET 显像发现, 其中 1 例有不稳定心绞痛患者出现心肌摄取 ^{62}Cu -ATSM 明显增加, 同时亦出现相应心肌摄取 ^{18}F -FDG 增加; 而在另 6 例临床稳定期的患者中, 无 1 例出现心肌摄取 ^{62}Cu -ATSM, 虽然其有 4 例出现心肌 ^{18}F -FDG 摄取增加, 因此认为 ^{62}Cu -ATSM 对急性缺血的诊断是有发展前景的 PET 乏氧显像剂^[1]。

3 心肌乏氧显像的临床应用

3.1 检测心肌缺血

硝基咪唑类化合物能提供有潜力的诊断心肌缺血从而诊断冠心病的方法, 迅速、准确地区分缺血但存活或坏死的心肌用于临床诊断, 能极大地改善心血管患者的治疗效果, 降低其死亡率。初期研究表明, 硝基咪唑类化合物在急性心肌梗死或在再灌注后并不能有效区分有活力和无活力心肌细胞, 主要是因为在这种情况下, 细胞迅速经历了从可逆性到不可逆性缺血性损伤的过程, 从而影响了对于心肌梗死的判断。因此, 较合适使用硝基咪唑乏氧显像的情况为: 在急性心梗死恢复灌注前探查可挽救心肌; 检测较长期的心梗死后的持续性心肌缺血; 慢性持续性缺血患者在心脏移植或冠脉旁路手术前探查“冬眠心肌”的检测。进一步临床研究证实, 乏氧显像对心肌急性缺血亦有较高的诊断价值, 具有较好的临床应用前景^[1]。

3.2 评价血管发生

乏氧及与低氧状态相关的因素如细胞内 pH 值、乳酸盐含量等能促使血管多肽因子的释放, 同时乏氧能诱导某些血管因子包括 VEGF (血管内皮生长因子)、PDGF(血小板源性生长因子)及 TGF- β_1 (转移生长因子 β_1)等的表达, 尽管其确切机制尚不十分清楚, 但已知其促使不同血管生成因子表达的方式不同, 比如通过转录过程的激活刺激 VEGF 和 PDGF 的产生; 而通过影响转录后的分子修饰刺激 TGF- β_1 的表达。这些因子均参与了正常血管的

发生与发展^[6,7]。目前研究表明, 这些血管活性肽因子可能成为对不能通过常规方法进行再血管化的心肌缺血患者的一种可选择的治疗方法。已有实验通过直接冠脉内应用 VEGF 或肌内血管生成因子(如 VEGF)基因编码转移 RNA 技术而促进血管的生成。上述方法均是通过提高循环生长因素而促进血管的生成与发生, 因此, 通过乏氧显像检测持续性的心肌缺血, 可以为客观评价这种治疗方法提供有用的依据。

3.3 确定乏氧在心肌病的发生发展中的潜在作用

目前认为, 心肌病的发展与异常的微血管循环及代谢过程有关。Watanabe X 等^[20]通过动物实验发现, 心肌病者的 BMS181321 摄取明显高于对照组, 且通过动态观察发现其对 BMS181321 的摄取与心肌病的发生过程相对应。另有研究证实, 乏氧引起的一些细胞因子及血管因子的释放可引起血管生成的不平衡而促使心肌病的发展^[6,7]。这些结果均支持乏氧在心肌病的发生中的潜在作用。这也为乏氧显像诊断易发展为心衰的心肌病前状态成为可能。

4 乏氧显像的潜在不足

体内研究表明, 明显减少灌注液的氧含量仅稍提高乏氧示踪剂的滞留, 因此只有在心肌内的氧含量减少到明显低的水平才可能出现乏氧显像剂的明显滞留; 同时发现较新的显像剂如 HL91 也只有氧水平明显减低时才滞留于心肌。

这一方法的主要不足是短暂的心肌缺血时心肌内仍有相当高的组织氧水平, 使这些显像剂对心肌顿抑不敏感, 因为在心肌顿抑时心肌的氧含量可能是正常的。因此, 这些显像剂对持续的慢性缺血组织可能较为合适。

综上所述, 乏氧显像剂作为一种新型的表现代谢状况的显像剂, 通过 SPECT 和 PET 能检测乏氧、功能障碍但又存活的心肌, 评价预后, 预示着有较好的临床应用价值和广泛的应用前景。但是, 由于药物自身所带来的不足之处, 如乏氧与正常组织间的放射性比值不够高、肝脏摄取多等, 有待于在以后的研究中进一步改进。

参 考 文 献

[1] Takahashi N, Fujibayashi Y, Yonekura Y, et al. Copper-62 ATSM as a hypoxic tissue tracer in myocardial ischemia [J]. *Ann Nucl Med*, 2001, 15: 293-296.

[2] Koch CJ and Evans SM. Non-invasive PET and SPECT imaging of tissue hypoxia using isotopically labeled 2-nitroimidazoles[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 510: 285-292.

[3] Imahashi K, Morishita K, Kusuoka H, et al. Kinetics of a putative hypoxic tracer, ^{99m}Tc-HL91, in normoxic, hypoxic, is-chemic, and stunned myocardium[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41: 1102-1107.

[4] Kaneta T, Takai Y, Kagaya Y, et al. Imaging of ischemic but viable myocardium using a new F-labeled 2-nitroimidazole analog, F-FRP170[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43: 109-116.

[5] Yue X and Tomanek RJ. Effects of VEGF (165) and VEGF (121) on vasculogenesis and angiogenesis in cultured embryonic quail hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280: 2240-2247.

[6] Tham E, Wang J, Piehl F, et al. Up regulation of VEGF-A without angiogenesis in a mouse model of dilated cardiomyopathy caused by mitochondrial dysfunction [J]. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50: 935-944.

[7] El-Omar MM, Lord R, Draper NJ, et al. Role of nitric oxide in post hypoxic contractile dysfunction of diabetic cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5: 229-239.

[8] Patt M, Sorger D, Scheunemann M. Adduct of 2-[¹⁸F] FDG and 2-nitroimidazole as a putative radiotracer for the detection of hypoxia with PET: synthesis, in vitro- and in vivo-characterization [J]. *Appl Radiat Isot*, 2002, 57: 705-712.

[9] Josse O, Labar D, Georges B, et al. Synthesis of [¹⁸F] labeled EF3 [2-(2-nitroimidazol-1-yl)-N-(3, 3, 3-trifluoropropyl)-acetamide], a marker for PET detection of hypoxia[J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9: 665-675.

[10] Koch CJ and Evans SM. Non-invasive PET and SPECT imaging of tissue hypoxia using isotopically labeled 2-nitroimidazoles[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 510: 285-292.

[11] Hoffend J, Linke G, Mohammed A, et al. ^{99m}TcO (BAT-NI), a novel nitroimidazole tracer: in vivo uptake studies in ischemic myocardium [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2003, 30: 494-501.

[12] Johnson LL, Schofield L, Donahay T, et al. Myocardial uptake of a (^{99m}Tc)-nitroheterocycle in a swine model of occlusion and reperfusion [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41:1237-1243.

[13] Su ZF, Ballinger JR, Rauth AM, et al. A novel amine-dioxide chelator for technetium-99m: synthesis and evaluation of 2-nitroimidazole-containing analogues as markers for hypoxic cells[J]. *Bioconjug Chem*, 2000, 11: 652-663.

[14] Ng C, Sinusas A, Zaret B, et al. Kinetic analysis of technetium-99m-labeled nitroimidazole (BMS181321), as a tracer for myocardial hypoxia[J]. *Circulation*, 1995, 92: 1261-1268.

[15] Shi CQ, Sinusas AJ, Dione DP, et al. Technetium-99m-ni-

troimidazole (BMS181321): A positive imaging agent for detecting myocardial ischemia [J]. J Nucl Med, 1995, 36: 1078-1086.

- [16] Melo T, Duncan J, Ballinger JR, et al. BRU59-21, a second-generation ^{99m}Tc-labeled 2-nitroimidazole for imaging hypoxia in tumors[J]. J Nucl Med, 2000, 41: 169-176.
- [17] Suzuki T, Nakamura K, Kawase T, et al. Biodistribution of hypoxic marker, ^{99m}Tc-HL91[J]. Kaku Igaku, 2001, 38: 333-341.
- [18] Okada RD, Johnson G, Nguyen KN, et al. HL-91-technetium-99m: a new marker of viability in ischemic myocardium[J]. J Nucl Cardiol, 1999, 6: 306-315.

- [19] Fujibayashi Y, Cutler CS, Anderson CJ, et al. Comparative studies of Cu-64-ATSM and C-11-acetate in a acute myocardial infarction model: ex vivo imaging of hypoxia in rats [J]. Nucl Med Biol, 1999, 26: 117-121.
- [20] Watanabe Y, Kusuoka H, Fukuchi K, et al. Contribution of hypoxia to the development of cardiomyopathy in hamsters[J]. Cardiovasc Res, 1997, 35: 217-222.

(收稿日期: 2003-09-22)

文章编号: 1001-098X(2004)03-0117-04

心肌灌注显像常见伪影分析

程旭

摘要 伪影是造成心肌灌注显像出现假阳性的主要原因之一, 有必要对造成伪影的因素、伪影的表现形式和校正方法进行系统、全面的认识。心肌灌注显像中的伪影主要可归结为: 与检测仪器有关的伪影, 与病人因素有关的伪影, 与图像处理有关的伪影, 以及与非冠状动脉疾病有关的伪影等。

关键词 心肌; 灌注显像; 伪影

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

Artifacts of myocardial perfusion imaging

CHENG Xu

(Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China)

Abstract Artifacts are a significant source of false positive of myocardial perfusion imaging. It is essential to recognize and understand various reasons of artifacts in myocardial perfusion imaging. The main artifacts of SPECT myocardial perfusion imaging include artifacts associated with instrumentation, artifacts caused by patient, artifacts due to image process and artifacts related to non-coronary artery disease.

Key words myocardium; perfusion imaging; artifacts

伪影是造成心肌 SPECT 灌注显像出现假阳性的主要原因之一。造成心肌灌注显像伪影的因素有许多, 主要可归结为: 与检测仪器有关的伪影, 与病人因素有关的伪影, 与图像处理有关的伪影, 与非冠状动脉疾病有关的伪影等。

1 与检测仪器有关的伪影

1.1 泛源视野(flood field)的不均匀性

多种情况可以造成泛源视野出现均匀性不一

作者单位: 200001 上海第二医科大学附属仁济医院核医学科

致, 例如光电倍增管受损、准直器受损、相关的电子设备或碘化钠晶体存在缺陷等。进行 SPECT 时, 泛源视野的缺损将导致“环行伪影”的产生^[1]。应定期对固有泛源视野进行常规检测, 并定期进行带准直器的非固有泛源视野检测, 对所得图像进行视觉判断或定量分析。

1.2 旋转中心偏离

旋转中心是 SPECT 的数据反投影到容积矩阵的中心点, 数据重建中, 中心的定位是否准确对于重现解剖结构和记数率的分布是至关重要的。旋转