

- ing growth factor-beta signaling in T cells alters atherosclerotic lesion size and composition in mice[J]. *Blood*, 2003, 102(12): 4052-4058.
- 16 Chen X, Ren S, Ma MG, et al. Hirulog-like peptide reduces restenosis and expression of tissue factor and transforming growth factor-beta in carotid artery of atherosclerotic rabbits[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 169(1): 31-40.
- 17 Kintscher U, Lyon C, Wakino S, et al. PPARalpha inhibits TGF-beta-induced beta5 integrin transcription in vascular smooth muscle cells by interacting with Smad4[J]. *Circ Res*, 2002, 91(11): e35-e44.
- 18 Su JZ, Fukuda N, Hu WY, et al. Ribozyme to human TGF-beta1 mRNA inhibits the proliferation of human vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(2): 401-407.
- 19 Yamamoto K, Morishita R, Tomita N, et al. Ribozyme oligonucleotides against transforming growth factor-beta inhibited neointimal formation after vascular injury in rat model: potential application of ribozyme strategy to treat cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1308-1314.
- 20 Saiura A, Sata M, Hirata Y, et al. Tranilast inhibits transplant-associated coronary arteriosclerosis in a murine model of cardiac transplantation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 433(2-3): 163-168.

(收稿日期: 2004-04-25)

文章编号: 1001-098X(2004)06-0259-04

原发性骨质疏松症放射性核素骨显像定量研究

郭兴 李林

摘要 原发性骨质疏松症是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。其骨的转换表现出从高转换到低转换的特点。许多定量骨扫描测量方法被用于研究骨质疏松,放射性核素定量骨扫描是一种评价骨质疏松相当精确和有用的方法。

关键词 骨质疏松;放射性核素成像;定量分析; ^{99m}Tc -亚甲基二膦酸盐

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

Quantitative bone uptake measurement by bone scintigraphy in patients with primary osteoporosis

GUO Xing, LI Lin

(Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract Osteoporosis has many causes and different clinical presentations, all characterized by a loss of bone tissue to a level below that required for mechanical support of every day activities, resulting in nontraumatic fractures. Bone turnover may range from accelerated to severely reduced. Quantification of skeletal uptake of radionuclide have been evaluated to assess bone turnover. Different technical approaches have been described over years. Radionuclide quantitative bone scanning may be reasonably accurate and useful for the assessment of osteoporosis.

Key words osteoporosis; radionuclide imaging; quantitative analysis; ^{99m}Tc -methylene diphosphonate

原发性骨质疏松症是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。早期诊断对骨质疏松的预防、治疗和愈后判断非常重要。放射性核素骨显像的成像原理是基于骨代谢状态的功能与形态相结合的一种显像方法,其敏感性高,便于动态观察及定量分析,对于代谢性骨病的研究甚为有利。

1 原发性骨质疏松症骨转换特征

原发性骨质疏松症骨转换表现为从高转换到低转换的特点,其分为两型: I型为绝经后骨质疏松症,属高转换型; II型为老年性骨质疏松症,属低转换型。

2 骨质疏松症的非核素检查方法

2.1 物理诊断

从最早的 X 线片到更加精密的各种骨密度测

定义, 都可提供骨质疏松诊断的资料。X线片的敏感性和特异性较其他方法差, 不具备早期诊断骨质疏松和预测骨折的能力。双能X线法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) 具有省时、低辐射、检查范围大、敏感性高等优点, 已经取代了以往使用的单光子和双光子骨密度测量, 目前已被公认为诊断骨质疏松的金标准, 但DEXA只有在骨量明显丢失的情况下做出诊断。定量CT、双能定量CT是惟一可选择性测量骨皮质或骨松质矿含量的方法, 但其较高的成本效果比限制了其使用。 μ CT使用微焦点球管可以对10~50 μ m的骨结构进行二维和三维重建, 被称为非创伤性活组织检查, 此技术目前只限于实验室研究。定量核磁共振和定量超声受技术条件的限制, 目前尚不能作为评价和诊断骨质疏松的有效方法。

2.2 骨形态计量学诊断

取活组织标本在脱钙和不脱钙骨组织切片观察并量化成骨细胞和破骨细胞、骨皮质和骨松质及骨小梁的结构或连接性, 可用来定性观察, 也可用来做形态计量分析。但是, 活组织检查为创伤性, 多数患者不能接受, 并且活组织检查只能反映局部的骨变化。

2.3 生化诊断

骨的代谢过程受机体众多激素、酶等体液因子的调节。目前的检测水平可对多种参与骨代谢的激素、酶、矿物质以及代谢产物进行精确的定量。生化指标对骨质疏松的诊断没有特异性, 但可作为辅助手段, 尤其对骨质疏松病因的研究、鉴别诊断和分型有一定的参考作用。

3 放射性核素骨显像定量测量方法

骨对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methylene diphosphate, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP)等示踪剂的摄取反映了骨的形成, 同时也反映了骨的转换^[1]。放射性核素骨显像采用不同的方法可以反映整个骨骼系统或局部的变化。

3.1 全身定量测量

3.1.1 直接定量测量

1980年, Fogelman I等^[1]首次采用测量 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP的24h全身滞留率(whole body retention, WBR)的方法对37例去势妇女进行研究, 指出 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP的24h全身保留量(whole body reserve)与骨量的变化相关。在以后研究骨转换与骨量的变

化所采用的不同核素检查方法中, 大部分学者都把Fogelman I的24hWBR法作为标准加以对照。此法是基于注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 24h后全身软组织内的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP已经基本被清除, 此时测量全身放射性计数与注射剂量(injected dose, ID)的计数(注射后5min扫描图像全身计数)相比得到WBR(用ID%表示), 用WBR推测骨摄取的变化。正常人的24h $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP的WBR为30.3ID% \pm 4.16ID%。

WBR仅仅反映全身的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP的滞留, 而非真正骨的保留率。在注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 1~4h, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP从血浆向骨的转运是不可逆的, 4h后软组织的摄取已较少。D'Addabbo A等^[2]曾用感兴趣区(region of interest, ROI)技术在4h图像上直接得到全身骨的计数, 然后除以ID计数(注射后30s扫描图像全身计数), 得到总体骨摄取率(global skeletal uptake, GSU), 并与24hWBR相对照, 具有明显的相关性。D'Addabbo A的方法不必让患者等24h, 在常规扫描图像上即能完成。该方法同样把一部分软组织包括在测量范围。

上述几种方法因测量结果包括了部分软组织的摄取, 并非是纯的骨摄取率, 因此, 测量结果会高于纯骨的摄取率。Brenner W等^[3,4]用3min时的扫描图像的全身计数作为ID计数, 双侧内收肌和膀胱为ROI, 用以下公式计算任一时刻的骨摄取率:

$$\begin{aligned} \text{Soft}(t) &= \text{Total}(3\text{min}) \times \text{Add}(t) / \text{Add}(3\text{min}) \\ \text{Urine}(t) &= [\text{Total}(3\text{min}) - \text{Total}(t)] + \text{Bladder}(t) \\ \text{Bone}(t) &= \text{Total}(3\text{min}) - \text{Soft}(t) - \text{Urine}(t) \\ \text{骨摄取率} &= \text{Bone}(t) / \text{Total}(3\text{min}) \end{aligned}$$

式中, Soft: 软组织滞留计数; Urine: 尿的计数; Bone: 全身骨骼摄取; Total: 全身计数; Add: 内收肌计数; t : 某一时刻; Bladder: 膀胱计数。

此方法利用常规的骨三相扫描即能测量骨的摄取率, 方法较为简便, 所得结果排除了软组织摄取对结果的影响, 可以认为完全是纯GSU。但是, 由于忽略了肾脏的影响, 其结果可能会有偏差, 添加肾的ROI结果将更精确。

3.1.2 间接定量测量

通过测量尿排泄(urinary excretion)中的计数可间接进一步推测骨的转运^[5]。此方法是把ID计数作为1, 用1减去以后某一时段收集的尿的计数与ID的计数比值即为全身 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP的保留率。此法在各个时段都可以计算WBR, 局限性在于对尿液收

集较麻烦,而且患者尿液不能完全排泄干净而影响计算结果,特别是老年患者。

血浆内的 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 或 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 可以通过肾脏和骨两种方式清除,而 ^{51}Cr -乙二胺四乙酸 (^{51}Cr -ethylene-diamine tetraacetic acid, EDTA) 只通过肾脏清除, ^{51}Cr -EDTA 的肾脏清除可以反映肾脏对 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 或 ^{18}F -FDG 的清除,因此通过测量不同时间血浆中 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 或 ^{18}F -FDG 与 ^{51}Cr -EDTA 的比例变化可以间接了解骨骼对血浆 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 或 ^{18}F -FDG 的清除率^[6-8]。但是,此方法不易于临床常规使用。

3.2 局部定量

3.2.1 平面骨扫描局部定量

放射性核素骨扫描局部骨定量测量的目的在于研究不同部位的骨对示踪剂的保留率反映骨的代谢特征。ROI 技术是实现这一目的的较简便方法,不同的学者采用的具体方法不同,可以选择相同的恰当尺寸的 ROI 对不同部位进行放射性计数测量,也可以选择某个区域进行测量。所得结果与 ID 计数(一般选择血池像全身计数)相比得到不同部位骨的摄取率^[9];也可选择软组织作为对照,得到骨与软组织比,但不如其他方法精确。

3.2.2 SPECT 局部定量

SPECT 测量的骨摄取率与测量手术取骨组织得到的相同部位骨的放射性计数有明显的相关性,SPECT 骨定量被认为是重复性好且较为精确的方法^[10]。其方法与平面骨扫描定量测量基本相同,是在 SPECT 体层图像上采用 ROI 技术进行定量测量,可以消除软组织重叠对测量结果的影响。

3.2.3 ^{18}F -FDG PET 局部定量

应用 ^{18}F -FDG PET,通过计算局部的标准化摄取值进行定量研究,是诊断和评价骨质疏松具有潜在优势的方法^[11]。价格昂贵是限制其临床应用的主要原因。

4 不同性别、年龄和部位的骨定量特征

全身骨骼的骨量随年龄的增长而进行性下降,骨的改建活性也有改变,在不同部位骨的丢失方式也有不同,因此不同部位骨的摄取率也会有不同。女性 WBR、GSU、头颅和四肢骨的摄取随年龄增长而增高,中轴骨、肋骨随年龄增长而摄取降低;绝经前后骨摄取表现出相同的变化;男性的 WBR 随年龄增长而增高,没有明显的部位不同^[2,4,9]。股骨颈

的摄取研究结果却不相同:Israel O 等^[10]认为股骨颈随年龄增长摄取增高,而 Carnevale V 等^[9]的结论是略有降低。造成研究结果不同的原因可能和样本的选择不同有关,正确结论还有待于进一步验证。

5 骨质疏松骨定量测量特征

骨的丢失常伴有骨的形成,骨对 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 的摄取反映了骨的形成,同时也反映了骨的转换。因此 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 摄取增高不仅能够反映局灶性骨丢失,同时也能反映全身骨骼的代谢变化^[1]。经 DEXA 确诊的 I 型骨质疏松患者的 WBR、GBU、股骨颈、中轴骨摄取明显增高^[1,8,11]。在骨质疏松的早期,股骨颈的变化更为明显,能为早期采用预防性措施提供有价值的参考^[9]。

6 骨质疏松治疗效果评价

骨质疏松患者治疗过程中,随骨质丢失的减慢,骨的转换率降低,骨摄取会有明显的变化,根据骨定量特征的变化可以观察药物治疗的有效性,为疗效的评价及治疗提供依据^[12,13]。

放射性核素骨显像定量研究骨质疏松的目的在于能在骨量明显丢失前做出风险预测。目前已经有较为简单、实用、能在临床常规中使用的方法供参考,不少学者已经对不同年龄、性别和部位以及 I 型骨质疏松的定量特征有部分总结,在对骨质疏松治疗方案的确立和疗效评价方面显示出其一定的价值,从其高灵敏和能一次得到全身图像的特点看,具有其他方法不能比拟的优势。但是,目前都集中在方法学和 I 型骨质疏松的研究,并以 DEXA 为金标准,而 DEXA 本身是在骨量明显丢失的情况下才能做出诊断,而且 II 型骨质疏松的定量特征总结很少。因此,从真正意义上讲,上述目的并未达到,需要进行大样本、前瞻性研究做出系统总结,才能真正达到早期诊断的目的。

参 考 文 献

- 1 Fogelman I, Bessent RG, Cohen HN, et al. Skeletal uptake of diphosphonate method for prediction of post-menopausal osteoporosis[J]. Lancet, 1980, 2(8196): 667-670.
- 2 D'Addabbo A, Rubini G, Mele M, et al. A new method for assessing $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ bone uptake from a bone scan image: quantitative measurement of radioactivity in global skeletal regions of interest[J]. Nucl Med Commun, 1992, 13(1): 55-60.
- 3 Brenner W, Bohuslavizki KH, Sieweke N, et al. Quantification of diphosphonate uptake based on conventional bone scanning[J].

Eur J Nucl Med, 1997, 24(10): 1284-1290.

- 4 Brenner W, Sieweke N, Bohuslavizki KH, et al. Age- and sex-related bone uptake of Tc-99m-HDP measured by whole-body bone scanning[J]. Nuklearmedizin, 2000, 39(5):127-132.
- 5 Thomsen K, Nilas L, Mogensen T, et al. Determination of bone turnover by urinary excretion of 99mTc-MDP[J]. Eur J Nucl Med, 1986, 12(7): 342-345.
- 6 Blake GM, Moore AE, Park-Holohan SJ, et al. A direct in vivo measurement of 99mTc-methylene diphosphonate protein binding [J]. Nucl Med Commun, 2003, 24(7): 829-835.
- 7 Li WP, Ma DS, Higginbotham C, et al. Development of an in vitro model for assessing the in vivo stability of lanthanide chelates [J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(2): 145-154.
- 8 Blake GM, Park-Holohan SJ, Fogelman I, et al. Quantitative studies of bone in postmenopausal women using (18)F-fluoride and (99m)Tc-methylene diphosphonate[J]. J Nucl Med, 2002, 43(3): 338-345.
- 9 Carnevale V, Dicembrino F, Frusciante V, et al. Different patterns of global and regional skeletal uptake of 99mTc-methylene diphosphonate with age: relevance to the pathogenesis of bone loss[J]. J Nucl Med, 2000, 41(9): 1478-1483.
- 10 Israel O, Gips S, Lubushitzky R, et al. Prediction of bone loss in patients with primary hyperparathyroidism using quantitative bone SPECT[J]. J Nucl Med, 1998, 39(9): 1614-1617.
- 11 Schmitz A, Risse JH, Textor J, et al. FDG-PET findings of vertebral compression fractures in osteoporosis: preliminary results[J]. Osteopor Int, 2002, 13(9): 755-761.
- 12 Sarikaya A, Sen S, Hacimahmutoglu S, et al. ^{99m}Tc(V)-DMSA scintigraphy in monitoring the response of bone disease to vitamin D3 therapy in renal osteodystrophy[J]. Ann Nucl Med, 2002 16(1): 19-23.
- 13 Rymer J, Robinson J, Fogelman I, et al. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss[J]. Osteopor Int, 2001, 12(6): 478-483.

(收稿日期: 2004-10-18)

文章编号: 1001-098X(2004)06-0262-03

⁹⁹Tc^m-MIBI 显像检测乳腺癌 P-糖蛋白

赵韬

摘要 探讨了乳腺癌多药耐药的主要机制和 ⁹⁹Tc^m-MIBI SPECT 检测 P-糖蛋白在多药耐药中的研究进展。作为一种功能显像技术, ⁹⁹Tc^m-MIBI SPECT 能够无创伤性检测乳腺癌多药耐药, 为临床治疗提供参考。

关键词 ⁹⁹Tc^m-甲氧异丁基异腈; 多药耐药; P-糖蛋白

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

Application of ⁹⁹Tc^m-MIBI scintimammography to diagnose P-gP of breast cancer

ZHAO Tao

(Department of Medical Oncology, Jiangyin Hospital, Southeast University, Jiangyin Jiangsu, 214400, China)

Abstract The article discuss the advances in ⁹⁹Tc^m-sestamibi scintimammography to diagnose P-glycoprotein of breast cancer in multidrug resistance. As a kind of noninvasive functional test imaging technology, SPECT can be used to diagnose P-glycoprotein expression in breast cancer and can make decision for clinical treatment.

Key words ⁹⁹Tc^m-sestamibi; multidrug resistance; P-glycoprotein

多药耐药(multidrug resistance, MDR)是导致乳腺癌治疗失败的主要原因。肿瘤耐药的机制相当复杂, 涉及药物转运和摄取障碍、药物的活化障碍、药物靶分子改变、DNA 损伤修复功能增强、癌基因扩增等多种机制, 与多种耐药相关基因有关^[1], 近年来研究较为成熟的是 MDR-1 基因以及由该基因编码的 P-

糖蛋白(P-glycoprotein, P-gP)。P-gP 过度表达的肿瘤细胞能将化疗药物泵出肿瘤细胞, 从而导致化疗失败^[2]。目前检测 P-gP 的方法有免疫组化法、多聚酶链分析法、放射自显影法、流式细胞仪检测法、蛋白质印迹法等, 然而这些检测均依赖组织活检或术后病理的检测, 具有创伤性, 且受取材技术、肿瘤样本差异等因素限制, 难以做到对肿瘤化疗前后的动态观察比较。甲氧异丁基异腈(sestamibi, MIBI)被

作者单位: 214400 江苏 江阴, 东南大学医学院附属江阴医院