

- Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(3): 417-422.
- 16 Markwalder R, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in the human prostate: relation to neoplastic transformation[J]. Cancer Res, 1999, 59(5): 1152-1159.
- 17 Gugger M, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in non-neoplastic and neoplastic human breast[J]. Am J Pathol, 1999, 155(6): 2067-2076.
- 18 De Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. Tumor Response After [(90)Y-DOTA(0), Thy(3)] octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 42(12): 1841-1846.
- 19 De Jong M, Bernard BF, Breeman WAP, et al. Combination of ⁹⁰Y- and ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin analogs is superior for radionuclide therapy compared to ⁹⁰Y- or ¹⁷⁷Lu-labelled analogs only[J]. J Nucl Med, 2002, 43(Suppl): 123P-124P.

(收稿日期: 2004-08-19)

文章编号: 1001-098X(2005)03-0108-04

甲状腺相关眼病与生长抑素受体显像

段炼 李险峰

摘要 甲状腺相关眼病是眼眶最常见的疾病之一, 是一种自身免疫性疾病。目前, 临床证实免疫抑制剂和眼眶局部放疗对活动期的患者有显著疗效, 而对于静止期的患者基本无效。因此, 对甲状腺相关眼病患者活动度评定的准确性和客观性关系到患者的治疗方案、疗效及预后, 眼眶生长抑素受体显像在判断其活动度及评价治疗效果方面有重要的意义。

关键词 甲状腺相关眼病; 生长抑素受体; 受体显像; 奥曲肽

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

Thyroid associated ophthalmopathy and somatostatin receptor scintigraphy

DUAN Lian, LI Xian-feng

(Department of Nuclear Medicine, the First Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is one of the most familiar disease in orbit and an autoimmune disorder. At present, it was proved that the patients with active TAO would benefit from immuno-suppressive therapy or retrobulbar radiotherapy, but inactive TAO. The veracity and objectivity of TAO activity degree assessment determine patient's treatment project, curative effect and prognosis. There is important significance of jugging activity and evaluating curative effect by somatostatin receptor scintigraphy in TAO.

Key Words thyroid associated ophthalmopathy; somatostatin receptor; receptor scintigraphy; octreotide

甲状腺相关眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 是眼眶最常见的疾病之一, 又称“Graves' 眼病 (Graves ophthalmopathy, GO)”、“甲亢性突眼”、“内分泌性突眼”、“浸润性眼病”等。为强调该病除具有眼部体征外还伴有不同程度的甲状腺症状, Weetman AP^[1] 认为, 命名为“甲状腺相关眼病”最好。目前, 临床证实免疫抑制剂和眼眶局

部放疗对活动期的患者有显著疗效, 而对于静止期的患者基本无效。因此, 对 TAO 患者眼病活动度准确、客观的评定与患者的治疗方案、疗效及预后有着密切的联系。

1 TAO 的发病机制及病理学改变

1.1 细胞免疫

目前普遍认为, 细胞免疫是 TAO 的主要发病机制^[2]。TAO 患者眼外肌间质和球后结缔组织中有

淋巴细胞浸润, 大多数是 T 淋巴细胞, 少数是 B 淋巴细胞。Anastasia P 等^[3] 研究认为, 仅在 TAO 疾病活动期有球后 T 淋巴细胞浸润, 而在非活动期淋巴细胞浸润不明显。同时发现疾病各阶段均有人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 在成纤维细胞上表达, 说明疾病的早期阶段就有眼外肌的纤维化。因此, 活动期应用免疫抑制剂治疗可以抑制 T 细胞产生细胞素, 从而抑制眼外肌纤维化。成纤维细胞在 TAO 发病机制中起重要作用, 它是 TAO 自身免疫反应的靶细胞和效应细胞。实验显示, 培养的正常球后成纤维细胞能产生和分泌糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG), 当成纤维细胞和正常淋巴细胞共同培养时, GAG 产生增多, 刺激 T 细胞, 可进一步增强这种作用。大量具有亲水性的 GAG 可引起组织间隙水肿, 这是造成突眼的主要原因。另外, 成纤维细胞具有细胞增殖的能力。

1.2 体液免疫

甲亢患者可检出甲状腺刺激抗体 (thyroid-stimulating antibody, TSAb), 在伴发眼病患者中 TSAb 阳性率较不伴眼病患者高, 严重的 TAO 患者常有较高滴度的 TSAb, 其 TSAb 的改变程度可反映眼部病变程度。研究表明^[4], TAO 患者眼外肌的改变与甲状腺刺激激素受体 (thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR) 密切相关, 在 TAO 中 TSHR 是自身抗原, 而 TAO 患者眼眶脂肪和纤维结缔组织中有 TSHR 表达, 可能 TSHR 是 T 细胞的甲状腺外的攻击目标。用逆转录-聚合酶链反应在 TAO 患者球后组织中扩增出免疫球蛋白 G1 重链和轻链的 DNA, 进一步证明眼球局部浸润的淋巴细胞可产生自身抗体。TAO 患者眼球后组织活检可检测到免疫调节蛋白, 包括 HLA、细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM) 和热休克蛋白-72, 而在眼外肌或正常人眼球后则检测不到, 这些蛋白的表达一般都伴随自身免疫反应^[4]。TAO 患者的血清中抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 和抗甲状腺微粒体抗体 (TmAb) 滴度增高, 相对分子质量为 55 000、64 000、95 000 的眼外肌膜抗原的抗体在 TAO 发病中也起重要作用。

1.3 遗传及其他因素

Tomer Y 等^[5] 证实, 在染色体 2q33 上有甲状腺自身抗体的遗传基因, 并且通过对家族性相关分析

发现, CTLA-4 基因是甲状腺抗体的易感基因。CTLA-4 是在 T 细胞表面表达的关键免疫调节分子, 可使 T 细胞无反应或终止反应, CTLA-4 的多肽性与 Graves' 病密切相关^[6]。另外, 怀孕也是一个高风险因子, 并且 TAO 与年龄、性别及抽烟有关。

1.4 病理改变

眼外肌肥大是 TAO 的主要病理改变。大体检查发现, 眼外肌增粗肿大, 体积可为正常的 2~5 倍; 光镜下肌细胞间隙增大, 轻者肌纤维肿胀, 条纹消失, 重者肌纤维破坏, 间质特别是围绕血管部位明显水肿, 炎细胞浸润, GAG 沉积; 电镜下证实细胞间有单核细胞浸润及肌纤维损害, 主要有肌纤维 Z 带溶解、线粒体异常、核增大消失、泡质空泡形成, 程度从轻度损害到大片坏死继而胶原填充。眼外肌受累常常是不对称的, 下直肌最易受累, 其次是内直肌, 而斜肌较少受累。眼眶部结缔组织异常包括炎症细胞大量浸润, 成纤维细胞增生, 大量 GAG 沉积, 组织水肿。

2 TAO 的临床诊断及治疗原则

依据 TAO 的眼部症状和体征、影像学资料及相关的实验室血清学检查, 并结合部分患者典型的甲亢症状可以明确诊断。

TAO 为自身免疫性疾病, 糖皮质激素药物不仅具有抑制自身免疫和非特异抗炎作用, 还能抑制成纤维细胞合成和释放 GAG, 对于活动期的 TAO 可明显改善临床体征, 所以常作为活动期 TAO 的首选药物。

眼眶局部放疗的主要机制是其非特异抗炎作用和淋巴细胞对射线高敏感性, 低剂量即可抑制淋巴细胞, 改变辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞 (Th / Ts) 比例, 还可使眶内成纤维细胞分泌 GAG 减少, 抑制其增生。当病变已纤维化, 则对射线不敏感, 因此该方法仅对早期和活动期的 TAO 患者疗效显著。

因此, TAO 治疗的一般原则: 对于轻度 TAO, 给予局部保护治疗; 对于严重 TAO, 需先确定其活动度, 若为活动期应给予糖皮质激素和 (或) 放射治疗等特殊治疗, 若为静止期由于给予特殊治疗无明显益处, 故应考虑手术治疗。TAO 活动度的判断对疾病分期、治疗方案的正确选择及疗效的预测有重要的意义。

3 生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)显像

3.1 显像原理

受体显像属于分子核医学的领域,它是选择合适的放射性配基与细胞内的受体结合而显示其所在部位的影像,可以为观察细胞间和细胞内的生物学过程提供窗口,特别是观察执行基因编码指令的蛋白质生化过程。

在过去的10年,有5种不同亚型的hSSTR被克隆和在细节上特征化,它们有相似的氨基酸序列,但细胞外的氨基末端和细胞内羧基末端不同,用于显像的放射性标记的生长抑素类似物对这些hSSTR亚型有不同的亲和力,并证实hSSTR亚型被淋巴细胞、内皮细胞及成纤维细胞表达,活化的T淋巴细胞已显示有hSSTR2表达,并在淋巴细胞和肿瘤基因的发展中起重要作用^[7,8]。

有文献报道,眼眶部位的T淋巴细胞表达hSSTR,而且活动性的成纤维细胞也有hSSTR的表达^[9]。因此,TAO的SSTR显像是利用放射性核素标记的生长抑素类似物对TAO患者的眶间隙组织淋巴细胞进行显像,从而区分疾病的活动期和静止期,为临床的治疗提供客观的依据。

3.2 SSTR显像剂及其性能

理想的SSTR显像要求SSTR配体具有稳定性高、血液清除时间短、选择性强等特点,不同的药物需根据生长抑素类似物、放射性核素及螯合剂的性质来选用不同的标记方法、采集条件及处理程序。目前,文献报道的用于TAO显像的生长抑素类似物及其标记核素主要有以下几种:

3.2.1 ¹¹¹In-奥曲肽

奥曲肽(Phe-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr)是由Baner W等在1982年合成。它对生长激素的抑制作用是天然激素的3倍,对酶的分解作用有很好的抵抗性,¹¹¹In-奥曲肽对hSSTR2、hSSTR5有高的亲和力,并且人体对它有很好的耐受性。有文献报道,TAO患者的眼眶对¹¹¹In-奥曲肽摄取增加,可用来评价疾病的活动度^[10]。

¹¹¹In-奥曲肽注入后4~6h全身软组织有浅淡的显像剂分布,颅内大、小半球和双侧眼眶为显像剂缺损区,甲状腺不显影或隐约显影,肝、肾和膀胱显影清晰;24h后,除肝、肾和膀胱显影比较明显

外,其余器官显像剂摄取明显减低。该显像剂主要通过泌尿系统排泄^[10]。其缺点:患者接受¹¹¹In的放射性剂量较高和显像时间较长。

3.2.2 ⁹⁹Tc^m-P829

P829(L-Tyr-D-Try-L-Lys-L-Val)是一种合成的含有生长抑素生物活性的类似物,包含一个可结合于生长抑素区域的序列,它已被证明是合适的hSSTR配体,可结合于hSSTR2、hSSTR5和hSSTR3亚型,并且可被⁹⁹Tc^m稳定地标记。⁹⁹Tc^m-P829是已成功用于肿瘤诊断和转移灶监测的广谱肿瘤示踪剂。Burgasser G等^[7]于2003年首先将⁹⁹Tc^m-P829应用于TAO眼眶显像,发现⁹⁹Tc^m-P829具有血液清除快和聚集于病灶眼眶时间短等优点,⁹⁹Tc^m-P829的眼眶图像质量优于¹¹¹In-奥曲肽,可区分眼球和球后组织,可替代¹¹¹In-奥曲肽并有望成为主流显像剂。

3.2.3 ⁹⁹Tc^m-HYNIC-奥曲肽

该显像剂是通过HYNIC(一种螯合剂)将⁹⁹Tc^m与奥曲肽结合在一起。注入显像剂后0.5h全身轮廓清晰,可见四肢大血管显影,心肾影较浓,肝肺影可见。1~2h,心肺影很淡,肝影清晰可见;0.5~2h肾和膀胱均清晰显影,显像剂主要通过泌尿系统排泄。Kainz H等^[11]用⁹⁹Tc^m-HYNIC-奥曲肽对TAO进行显像,并采用了SPECT与CT图像融合技术,解决了核医学显像解剖结构显示不清晰的问题。

另外,Doumas AS等^[12]尝试用⁹⁹Tc^m-depreotide对活动期TAO患者显像,结果显示球后组织摄取大量显像剂。⁹⁹Tc^m-depreotide是另一种生长抑素类似物显像剂,具有结合稳定、血液清除时间短、易于标记等优点。

4 SSTR核素显像对临床治疗TAO的价值

TAO是一种自身免疫性疾病,具有炎症、浮肿、眼眶组织的纤维化等特征,眼睑浮肿是由于活化的成纤维细胞分泌GAG发生的亲水性反应所致,同时有淋巴细胞特别是T淋巴细胞、巨噬细胞浸润引起眼外肌和眼眶结缔组织的炎症反应。糖皮质激素治疗TAO的机制是减少炎症细胞浸润,抑制免疫活性细胞功能,减少细胞因子免疫介导物的释放,使眶内成纤维细胞合成、分泌GAG减少。然而,临床上区分TAO的活动期和静止期比较困难,

目前主要是依据活动度评分和临床体征来判断,其主观性较强,漏诊率、误诊率均较高。

SSTR核素显像正是依据TAO的免疫学发病机制和核医学示踪技术进行显像,放射性核素标记的生长抑素类似物可结合到眼眶间隙表达SSTR的淋巴细胞上,眼眶局部放射性显像剂摄取的多少反映了眼部淋巴细胞浸润和成纤维细胞分布情况,可推断病情的活动度及治疗效果,从而为临床提供客观的诊疗依据。奥曲肽显像对辨认患者眼部的活动炎症反应是一个客观的方法,即在球后间隙有明显的显像剂摄取,这反映了局部的免疫学过程。因此,接受免疫抑制治疗者球后间隙摄取显像剂明显减少。在检测TAO的同时,还可能发现其他自身免疫性疾病,如类肉瘤病、风湿性疾病等^[8]。

相比而言,SSTR眼眶显像和MRI均可判断病情的活动度,但二者的原理不同,前者是利用核医学示踪技术和分子免疫学机制对炎症期的淋巴细胞和成纤维细胞上的SSTR进行显像,从而显示眼眶软组织的炎症反应程度;后者是利用原子核在磁场内共振而产生信号,根据炎症期和纤维化期组织的信号差异来区分病变的活动度,组织的信号差异不能准确反映其炎症改变。Prumme MF等^[13]通过对患者放疗结果的观察发现,定量MRI对TAO活动度的预测准确率低。MRI对眼眶骨质改变的显示不如CT,且价格较高。超声波和CT从形态学和解剖学上可显示TAO的病理状态,但无法区分活动期和静止期。超声波以其简便、经济、无辐射损伤及眶内占位性病变检出率高等优点,常用于TAO患者的筛选、鉴别诊断及疗效的观察等方面。CT扫描分辨率高,在检测TAO眼外肌是否肥厚、视神经有无受累、准确测量眼球突出度及进行疗效判断方面有重要价值。

Virgolini I等^[14]比较不同类型的生长抑素类似物在肿瘤显像中的差异,发现lanreotide和奥曲肽在相同患者显像的结果不一致,这表明在肿瘤部位可能有不同亚型的SSTR表达或者是结合方式不同。鉴于目前SSTR显像剂尚处于科研试制阶段,临床应用研究数量也十分有限,致使无成熟的经验及明确的检查规程,因此尚不能推广,但我们相

信,随着性能更稳定、标记更方便、血液清除快、显影清晰的显像剂的研发,SSTR显像将会被更多的人所重视,必将有利于TAO的诊断与治疗。

参 考 文 献

- 1 Weetman AP. Thyroid-associated disease pathophysiology [J]. *Lancet*, 1991, 338: 25.
- 2 Weetman AP. Graves' disease[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1236-1248.
- 3 Anastaia P, Joanna ML, Virginia C, et al. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy[J]. *J Br Ophthalmol*, 2000, 84: 517-522.
- 4 Bahn RS. Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? [J]. *J Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29(2): 287-296.
- 5 Tomer Y, Greenberg D, Barbesino G, et al. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 1687-1693.
- 6 Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progress[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(1): 1-9.
- 7 Burggasser G, Hurlt I, Hauff W, et al. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer ^{99m}Tc-P829 in patients with Graves' disease[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(10): 1547-1555.
- 8 Cascini GL, Cuccurullo V, Rambaldi PF, et al. Immunological imaging using tagged octreotide[J]. *Minerva Endocrinol*, 2001, 26(3): 129-133.
- 9 Pasquali D, Vassallo P, Esposito D, et al. Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy[J]. *J Mol Endocrinol*, 2000, 25(1): 63-71.
- 10 Gerding MN, Zant FM, Royent EA, et al. Octreotide- scintigraphy is a disease activity parameter in Graves' ophthalmopathy[J]. *Clin Endocrinol*, 2002, 50(3): 373-379.
- 11 Kainz H, Bale R, Donnemiller E, et al. Image fusion analysis of ^{99m}Tc-HYNIC-Octreotide scintigraphy and CT/MRI in patients with thyroid-associated ophthalmopathy: the importance of the lacrimal gland[J]. *Eur J Nucl Med*, 2003, 30: 1155-1159.
- 12 Doumas AS, Krassas G, Kaltsas T, et al. Imaging somatostatin receptor activity in patients with active thyroid eye disease using Tc-99m depreotide[J]. *Clin Nucl Med*, 2003, 28(5): 439-440.
- 13 Prumme MF, Gerding MN, Zonneveld FW, et al. The usefulness of quantitative orbital MRI in Graves' ophthalmopathy[J]. *Clin Endocrinol*, 2001, 54: 205-209.
- 14 Virgolini I, Traub T, Novotny C, et al. Radiolabeled peptides in oncology[J]. *Nucl Med Commun*, 2000, 21: 562-563.

(收稿日期: 2004-08-20)