

动脉粥样硬化斑块核素显像研究进展

万建美 范我

【摘要】 核素显像是一种较为理想和具有广泛用途的无创伤性检查技术,是目前惟一能定性、定量反映器官组织血流、代谢及功能改变的影像学方法。利用放射性核素标记参与动脉粥样硬化的中间物质进行显像,可发现早期病变。

【关键词】 动脉粥样硬化斑块;放射性核素;显像剂

【中图分类号】 R543.5,R817 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)01-0017-04

The progress of research on atherosclerotic plaque nuclear imaging

WAN Jian-mei, FAN Wo

(Department of Basic Nuclear Medicine, School of Radiation Medicine and Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China)

【Abstract】 Nuclear imaging is an ideal and useful noninvasive detection technology, is the unique imageology method reflecting the changes of tissue and organ blood flow, metabolism and function qualitatively and quantitatively. Atherosclerotic plaque nuclear imaging using the radioisotope labeled intermediate materials participating in atherosclerosis can discover the early stage lesion. This article focuses on studying the recent developments of the atherosclerosis imaging agents and assessing their clinical prospects.

【Key words】 Atherosclerotic plaque; Radionuclide; Imaging agents

近年来,国内外许多学者已根据动脉粥样硬化形成过程中某些相关分子和细胞,进行了放射性核素显像剂的研究。动脉粥样硬化核素显像是利用放射性核素标记参与动脉粥样硬化的中间物质进行显像,可发现早期动脉粥样硬化病变。

动脉粥样硬化形成的主要环节包括脂质渗透、细胞侵入、增殖和血栓形成。动脉粥样硬化斑块的破裂和血栓形成的危险性与其组成的3种成分有关:①细胞成分,包括平滑肌细胞、巨噬细胞和淋巴细胞;②结缔组织,包括胶原、弹力纤维和糖蛋白;③细胞内外沉积的脂质,主要为低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)。

1 LDL 及其抗体显像

LDL在粥样斑块沉积是粥样硬化形成的重要环节。Lipovsky等^[1]研究发现,在高胆固醇血症的家兔模型中,^{99m}Tc-低密度脂蛋白(^{99m}Tc-low density

lipoprotein, ^{99m}Tc-LDL)可在动脉粥样硬化病变处浓聚,用来测定LDL在体内的分布。同时,粥样斑块脂质池内的氧化型LDL容易形成炎症环境,氧化型LDL抗体摄取减少说明斑块稳定。Terzewski等^[2]实验表明,斑块内氧化型LDL和巨噬细胞减少而平滑肌细胞和胶原增多时,放射性标记的氧化型LDL抗体摄取减少。Tsimikas等^[3]研究表明,斑块对氧化型LDL抗体的摄取与粥样硬化病变程度相关,可用于早期发现富含脂质的病变、鉴别不稳定斑块以及评价治疗动脉粥样硬化病变新药的疗效。

2 抗平滑肌细胞抗体显像

平滑肌细胞增殖可导致动脉粥样硬化疾病形成,鼠/人嵌合型抗体Z₂D₃能特异地识别增殖的平滑肌细胞并与其进行交叉反应,其片段Z₂D₃F(ab')₂经¹¹¹In标记后可在动物模型上迅速定位于动脉粥样斑块。而经负电荷聚合物修饰的¹¹¹In-二亚乙基三氨基五醋酸-多聚赖氨酸-Z₂D₃F(ab')₂(¹¹¹In-diethylene triamine pentaacetic acid-polymer

作者单位:215123,苏州大学放射医学与公共卫生学院
基础核医学教研室

通讯作者:范我(E-mail: fanwo@public1.sz.js.cn)

polylysine-Z₂D₃F(ab')₂, ¹¹¹In-(DTPA-PL)-Z₂D₃F(ab')₂)较常规的 ¹¹¹In-Z₂D₃F(ab')₂ 血液清除更快, 靶/非靶放射性摄取比值高, 显像时抗体用量少^[4]。

3 肽类显像

多肽是小分子物质, 血液清除快, 靶/非靶放射性摄取比值高, 注射药物数分钟后即可成像。放射性碘标记的合成肽-4(synthetic peptide-4, SP-4)对动脉粥样病变部位有高度的亲和力, 可定位在病变部位且与泡沫细胞结合, 显像清晰, 靶/非靶和靶/血放射性摄取比值较高, 放射自显影证实了其特异性。放射性核素标记的 SP-4 有望成为一种较理想的动脉粥样硬化显像剂^[5]。

内皮素是来源于内皮细胞的一种生长因子, 能刺激平滑肌细胞分裂、增殖。放射性核素标记内皮素衍生物用于新西兰白兔动脉粥样硬化模型 15 min 即可清晰显像, 靶/非靶放射性摄取比值达 6.8±1.4, 且放射性浓聚量与平滑肌细胞数量有良好的相关性 ($r=0.924$), 但与巨噬细胞的数量、斑块的面积和厚度无关^[6]。

DMP-444 新型环 5 肽[cyclo(D-Val-NmeArg-Gly-Asp-Mamb)], 是蛋白酶抗性的、血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂。Mitchel 等^[7]报道, 在注射 ^{99m}Tc-DMP-444 后 15 min 可在犬动脉损伤模型的动脉血栓中探测到; 核素显像阳性结果与尸解后取出含损伤部位的动脉进行的电子显微镜观察结果一致, 放射性计数高的部分可见血栓和大量血小板。

4 二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)类似物显像

ADP 介导的血小板聚集可引起动脉粥样硬化斑块和动脉血栓的形成。动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞、单核细胞和平滑肌细胞大量表达 P2 嘌呤受体, ADP 竞争性类似物能与这些 P2 嘌呤受体特异性结合。曹卫等^[8]的研究发现, 在新西兰白兔动脉粥样硬化斑块的模型上注射 ^{99m}Tc-四磷酸二腺苷(diadenosine tetraphosphate, ^{99m}Tc-Ap4A)后 30 min, 靶/血放射性摄取比值可达 3.17±1.27, 靶/非靶放射性摄取比值为 5.23±1.87, 最高可达 7.10。动脉粥样硬化斑块中泡沫细胞的含量越高, 越易发生斑块溃破。泡沫细胞主要来源于增殖平滑肌细胞和大量吞噬脂质的巨噬细胞, 而这两种细胞可被 ^{99m}Tc-

Ap4A 所显示, 因此 ^{99m}Tc-Ap4A 高摄取的斑块提示其不稳定和易溃破。

5 ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖代谢显像

目前, PET 为动脉粥样硬化斑块影像提供了良好的技术条件。Lederman 等^[9]研究表明, ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)在实验性动脉粥样硬化斑块中有显著的浓聚, 靶/非靶放射性摄取比值约为 4.83:1; 组织病理数据表明, 斑块内放射性浓聚部位巨噬细胞和血管平滑肌细胞密集。Ogawa 等^[10]研究发现, 在遗传性高血脂症兔模型的动脉粥样硬化斑块处, ¹⁸F-FDG 的摄取与巨噬细胞的数量有着高度的相关性。不稳定斑块内含有丰富的巨噬细胞, 因此 ¹⁸F-FDG PET 可用于不稳定斑块的选择性探查。Tawakol 等^[11]研究显示, ¹⁸F-FDG 聚集在巨噬细胞丰富的动脉粥样硬化部位, 可以通过 ¹⁸F-FDG PET 对血管内的巨噬细胞的活力进行定量分析。

6 细胞凋亡显像

在动脉粥样硬化斑块中普遍存在凋亡细胞, 凋亡主要发生在巨噬细胞群, 可加速斑块的溃破。^{99m}Tc-annexin V 是一种细胞凋亡显像剂, 可用于不稳定动脉粥样硬化斑块的显像以及心肌梗死和炎性心肌疾病中凋亡细胞的无创伤检查。体外放射性核素显像表明, 在主动脉损伤部位 ^{99m}Tc-annexinV 的摄取量比非损伤部位高 9.3 倍, 靶/血放射性摄取比值为 3.0, 放射性的摄取量与主动脉损伤的严重程度、巨噬细胞的数量一致。与其他低级别损伤比较, IV 型主动脉损伤优先摄取放射性示踪剂, 因为其含有更多的巨噬细胞, 有细胞凋亡上升的趋势^[12]。

7 抗人纤维结合蛋白 B-外区(extradomain B of fibronectin, ED-B)抗体显像

在动脉粥样硬化斑块形成的过程中, 血管再生和组织修复标志着斑块的发展。实验表明, ED-B 是血管再生和组织修复的最具特征性标志之一, 正常情况下纤维结合蛋白上缺乏 ED-B, 但可通过原始转录本选择剪接方式将 ED-B 插入纤维结合蛋白分子上。在进行动脉粥样硬化斑显像时, ¹²⁵I 标记人抗体 L19(一种特异性抗 ED-B 抗体)静脉注入载脂蛋白 E^{-/-}型小鼠或正常野生型小鼠后 9 h、24 h

和3 d取出主动脉,通过放射自显影和荧光显微镜观察发现¹²⁵I-L19被选择性的摄取,通过荧光染色确定¹²⁵I-L19结合在斑块部位;注射后24 h,¹²⁵I-L19的放射自显影结果与其荧光染色结果有显著的相关性($r=0.89$, $P<0.0001$);免疫组化研究发现,ED-B表达增强出现在鼠和人的动脉粥样硬化斑块上^[13]。

8 糖蛋白VI(glycoprotein VI, GPVI)显像

GP VI是血小板胶原的主要受体,在动脉粥样硬化损伤部位对血栓的形成起着重要作用。Gawaz等^[14]研究发现,在野生型和载脂蛋白E^{-/-}型的鼠动脉损伤形成后,立刻静脉注入¹²⁵I-标记的GP VI,体内显像及取出一段损伤的颈动脉进行放射自显影均表明,¹²⁵I标记的GP VI在损伤的动脉壁上聚集,靶/非靶放射性摄取比值分别为3:1和7:1。因此,放射性核素标记的GP VI可以作为检测血栓和不稳定动脉粥样硬化斑块形成时的无创伤显像剂。

9 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASONs)显像

ASONs是一段与mRNA或DNA特异结合并阻断其基因表达的人工合成的DNA分子。Qin等^[15]研究表明,在动脉粥样硬化的早期,不同的信号路径和不同的细胞转录因子被激活,包括原癌基因c-fos、c-myc等。由于细胞转录因子调控细胞增殖因子的表达,因而导致一系列复杂的发病机制包括内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖和凋亡等发生,进而发生动脉粥样硬化。因此,可以通过放射性核素标记特定的ASONs检测动脉粥样硬化早期病变。研究发现,在高脂血症新西兰白兔动脉粥样硬化模型上,^{99m}Tc标记的c-myc ASONs在动脉粥样硬化灶快速聚集,并且至少滞留4 h,注射后4 h病灶与正常动脉放射性活度比为4.2:1;取出一段损伤动脉进行体外放射性核素显像,也说明了^{99m}Tc标记的c-myc ASONs浓聚在动脉粥样硬化斑块上^[15]。^{99m}Tc标记的c-myc ASONs分子显像为早期发现动脉粥样硬化病变提供了依据。

10 白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)显像

IL-2是一种细胞因子,与其受体IL-2R结

合。IL-2R主要由激活的T淋巴细胞表达。流式细胞仪研究结果表明,在动脉粥样硬化斑块内,不仅炎症细胞(淋巴细胞和单核细胞),而且平滑肌细胞(主要来自斑块消化时所得细胞群)都表达IL-2R,其阳性细胞表达CD25,它的存在是斑块不稳定的标志。Alessio等^[16]研究发现,^{99m}Tc-IL-2在不稳定性斑块内聚集,并且体内斑块对^{99m}Tc-IL-2的摄取与体外组织学检测的斑块内IL-2R阳性细胞数一致;使用他汀类药物进行低脂治疗前后,也可通过^{99m}Tc-IL-2摄取的变化评价动脉粥样硬化斑块的治疗效果。

11 结语

综上所述,利用放射性核素标记参与动脉粥样硬化形成的中间物质来进行显像,能够定量反映斑块的组成、代谢及发展趋势,可以早期发现动脉粥样硬化的发生,以便积极采取措施控制动脉粥样硬化的进一步发展,减少临床事件的发生。近年来,在核医学显像中应用于动脉粥样硬化的显像剂明显增加,为在疾病筛选、治疗决策、疗效观察及随访研究中提供了可靠的依据。

参 考 文 献

- 1 Bozoky Z, Balogh L, Mathe D, et al. Preparation and investigation of 99m technetium-labeled low-density lipoproteins in rabbits with experimentally induced hypercholesterolemia. *Eur Biophys J*, 2004, 33(2): 140-145.
- 2 Torzewski M, Shaw PX, Han KR, et al. Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflects changes in plaque composition consistent with plaque stabilization. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(12): 2307-2312.
- 3 Tsimikas S. Noninvasive imaging of oxidized low-density lipoprotein in atherosclerotic plaques with tagged oxidation-specific antibodies. *Am J Cardiol*, 2002, 90(10C): 22L-27L.
- 4 Dinkelborg LM, Duda SH, Hanke H, et al. Molecular imaging of atherosclerosis using a technetium-99m-labeled endothelin derivative. *J Nucl Med*, 1998, 39(10): 1819-1822.
- 5 吴志坚, 张永学, 高再荣等. ApoB100 SP-4 动脉粥样硬化显像可行性实验研究. *华中科技大学学报(医学版)*, 2002, 31(6): 694-697.
- 6 Narula J, Petrov A, Bianchi C, et al. Noninvasive localization of experimental atherosclerotic lesions with mouse/human chimeric Z2D3 F(ab')₂ specific for the proliferating smooth muscle cells of human atheroma. *Circulation*, 1995, 92(3): 474-484.

7 Mitchel J, Waters D, Lai T, et al. Identification of coronary thrombus with a IIb/IIIa platelet inhibitor radiopharmaceutical, technetium-99m DMP-444: A canine model. *Circulation*, 2000, 101(14): 1643-1646.

8 曹卫, 张永学, 安锐. ^{99m}Tc-Ap4A 显像探测动脉粥样硬化斑块的动物实验研究. *中华核医学杂志*, 2001, 21(6): 325-328.

9 Lederman RJ, Raylman RR, Fisher SJ, et al. Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose(FDG). *Nucl Med Commun*, 2001, 22(7): 747-753.

10 Ogawa M, Ishino S, Mukai T, et al. (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med*, 2004, 45(7): 1245-1250.

11 Tawakol A, Migrino RQ, Hoffmann U, et al. Noninvasive in vivo measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*, 2005, 12(3): 294-301.

12 Kolodgie FD, Petrov A, Virmani R, et al. Targeting of apoptotic

macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V. *Circulation*, 2003, 108(25): 3134-3139.

13 Matter CM, Schuler PK, Alessi P, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extracellular domain B of fibronectin. *Am Heart Assoc, Circ Res*, 2004, 95(12): 1225-1233.

14 Gawaz M, Konrad I, Hauer AI, et al. Non-invasive imaging of glycoprotein VI binding to injured arterial lesions. *Thromb Haemost*, 2005, 93(5): 910-913.

15 Qin G, Zhang Y, Cao W, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques with technetium-99m labelled antisense oligonucleotides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(1): 6-14.

16 Amnovazzi A, Bonanno E, Arca M, et al. ^{99m}Tc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(2): 117-126.

(收稿日期: 2006-05-03)

(上接第8页)

62(12): 3331-3334.

9 Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, et al. Imaging proliferation in brain tumors with ¹⁸F-FLT PET: Comparison with ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med*, 2005, 46(6): 945-952.

10 Nitzsche EU, Walter M, Schirp U, et al. Combined PET imaging of proliferation and glycolysis for follow up of brachytherapy in brain tumors. In: SNM 50th annual meeting. *J Nucl Med*, 2003, 44(7): 24N-26N.

11 Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al. The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(3): 861-866.

12 Buck AK, Halter G, Schirmeister H, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: ¹⁸F-FLT versus ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med*, 2003, 44(9): 1426-1431.

13 Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation in vivo with ¹⁸F-FLT and positron emission tomography. *Nat Med*, 1998, 4(11): 1334-1336.

14 Silverman DH, Pio BS, Satyamurthy N, et al. Monitoring effects of breast cancer chemotherapy with fluorodeoxyglucose and fluoro-L-thymidine. *J Nucl Med*, 2002, 43(6): 308-311.

15 Pio BS, Park CK, Satyamurthy N, et al. Monitoring early and long-term effects of breast cancer chemotherapy with fluorodeoxyglucose and fluoro-L-thymidine. In: ASCO Conference, 2003.

16 Buck AK, Pitterle K, Schirmeister H, et al. [¹⁸F] FLT positron emission tomography for imaging non-Hodgkin's lymphoma and

assessment of proliferative activity. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 188-189.

17 Cobben DC, Elsinga PH, Suurmeijer AJ, et al. Detection and grading of soft tissue sarcomas of the extremities with ¹⁸F-3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5): 1685-1690.

18 Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(1): 83-101.

19 Ham SJ, van der Graaf WT, Pras E, et al. Soft tissue sarcoma of the extremities: A multimodality diagnostic and therapeutic approach. *Cancer Treat Rev*, 1998, 24(6): 373-391.

20 Dittmann H, McBride W, Stout D, et al. Post-irradiation temporal changes in glucose metabolism and cell proliferation in implanted murine tumors as measured by FDG and FLT PET. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 25.

21 Barthel H, Cleij MC, Collingridge DR, et al. ¹⁸F-3'-Fluoro-3'-Deoxy-L-Thymidine as a new marker for monitoring tumor response to antiproliferative therapy in vivo with PET. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3791-3798.

22 Seitz U, Wagner M, Neumaier B, et al. Evaluation of pyrimidine metabolizing enzymes and in vitro uptake of 3' [¹⁸F]fluoro-3'-deoxythymidine ([¹⁸F] FLT) in pancreatic cancer cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(9): 1174-1181.

(收稿日期: 2006-07-19)