

呋塞米介入及增加核素活度对肝癌和肝硬化患者骨显像的改善

冯学民 尹乐 王俊起 秦岚

【摘要】目的 探讨肝癌、肝硬化患者核素骨显像的影响因素及如何提高显像质量。方法 对90例肝癌、肝硬化患者行常规、呋塞米介入和增加核素活度三项核素骨显像,比较三者的显像结果。**结果** 通过呋塞米介入,肝癌组骨/软组织(B/S/T)摄取比值增加15%,有显著性差异($t=2.39, P<0.05$),肝硬化组和肝癌伴肝硬化组增加16%和20%($t=2.52, t=2.96, P<0.01$)。增加活度后各组B/S/T分别增加26%、30%、31%($t=3.08, t=3.36, t=3.39, P<0.01$)。**结论** 肝癌、肝硬化患者骨显像的影响因素主要是肾功能、腹水、化疗、贫血等,建议使用上述两种方法以提高显像质量。

【关键词】 肝肿瘤;肝硬化;放射性核素显像;呋塞米;辐射剂量

The influence of bone scintigraphy in hepatic carcinoma and hepatocirrhosis with furosemide interventional test and increase radioactivity

FENG Xue-min, YIN Le, WANG Jun-qi, QIN Lan

(Department of Nuclear Medicine, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

【Abstract】 Objective To investigate the influence factors of bone scintigraphy in hepatic carcinoma and hepatocirrhosis patients and how to improve image quality. **Methods** The routine bone scintigraphy, furosemide interventional test and increase radioactivity test were performed on 90 hepatic carcinoma and hepatocirrhosis. **Results** Bone-to-soft tissue ratio of hepatic carcinoma group was increased 15% after furosemide interventional test. There was significant difference ($t=2.39, P<0.05$). Hepatocirrhosis without hepatic carcinoma and hepatic carcinoma followed hepatocirrhosis group were increased 16% and 20% ($t=2.52, t=2.96, P<0.01$). The B/S/T ratio of three groups were increased 26%, 30%, 31% respectively after increase radioactivity test ($t=3.08, t=3.36, t=3.39, P<0.01$). **Conclusion** Influence factors of bone scintigraphy in hepatic carcinoma and hepatocirrhosis are renal function, ascites, chemotherapy, anaemia et al. We suggest that use mentioned methods in order to improve image quality.

【Key words】 Liver neoplasms; Hepatocirrhosis; Radionuclide imaging; Furosemide; Radiation dosage

放射性核素骨显像是筛查癌症骨转移的早期、灵敏指标。其显像的机理主要是由于转移灶血流量和骨代谢的变化,相应部位出现“热区”或“冷区”。肝癌骨转移发生概率仅次于肺和淋巴结^[1],近年来随着肝移植术的越来越普及,术前^{99m}Tc-亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-methylene diphosphonate, ^{99m}Tc-MDP)骨显像作为常规项目来筛查骨转移灶显得尤为重要。由于肝癌、肝硬化病程长,机体的代谢、肾功能、用药等情况比较复杂,致使骨显像呈现软组织和肾的本底高、显像质量差等情况,对结果的

判断产生诸多不利。因此,分析肝癌、肝硬化患者^{99m}Tc-MDP骨显像时影响骨摄取核素的因素及如何提高显像质量成为临床工作迫切需要解决的问题。本研究探讨呋塞米介入及增加核素活度对肝癌和肝硬化患者肾显像的影响。

1 材料与方 法

1.1 材料

^{99m}Tc-MDP由中国原子能科学院提供,放化纯>95%。呋塞米片剂购自天津力生制药股份有限公司。仪器采用PHILIPS AXIS双探头SPECT,配以低能通用型准直器,采集矩阵128×512,能峰140 keV,窗宽20%。

1.2 研究对象

选择本院 2005~2006 年经 CT、超声及术后病理诊断证实的 90 例肝病患者, 分为肝癌组 30 例、肝癌伴肝硬化组 30 例、肝硬化组 30 例, 其中的 60 例肝癌患者(肝癌组+肝癌伴肝硬化组)包括肝细胞肝癌 40 例, 结节型肝癌 13 例, 大块型肝癌 4 例, 胆管细胞癌 2 例, 肝转移癌 1 例。所有患者中男性 72 例、女性 18 例, 年龄 30~74 岁, 平均年龄 54 岁。

1.3 方法

各组均行常规骨显像、呋塞米介入试验及增加核素活度三项骨显像。具体方法如下:

(1) 常规骨显像: 受检者未做特殊准备, 静脉注射 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 925 MBq (25 mCi), 于给药后 30 min 开始饮水, 显像前 1 h 停止饮水, 给药后 3~4 h 开始显像, 显像前排尽尿液。对于肝硬化腹水患者, 饮水量控制在 300~1000 ml, 无腹水患者则控制饮水量在 1500 ml 左右。患者取仰卧位, 从头到脚一次显像持续完成, 采集速度为 12.27 cm/min, 常规加做胸廓左右侧位, 对可疑病变部位再加做局部或体层显像。

(2) 呋塞米介入试验: 静脉注射 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 925 MBq 后 30 min 口服呋塞米 40 mg, 饮水量及其他方法同常规骨显像。

(3) 增加核素活度试验: 加大 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 活度至 1850 MBq (50mCi), 显像时间为给药后 5 h, 饮水量及其他方法同常规骨显像。

1.4 统计学处理

利用计算机感兴趣区技术, 分别计算髌骨、腰椎 4-5、胸椎 8-10、后肋、肱骨中上段、股骨中上段和肾脏的 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 摄取值, 并分别计算与髌骨上 2 cm 处软组织摄取 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 的比值, 即骨/软组织 (bone/soft tissue, B/ST) 比值, 以及腰椎 4-5/肾的摄取比值。由转移灶、骨折等所造成的明显“热区”或“冷区”不计入感兴趣区。用 SPSS12.0 统计软件包处理, 分别计算均值±标准差 ($\bar{x}\pm s$)、 t 值、 P 值。

2 结果

从表 1 可以看出, 全身主要骨骼的 B/ST 比值由高到低依次为胸椎、髌骨、腰椎、后肋、股骨、

肱骨, 各组平均 B/ST 比值肝癌组为 4.03、肝硬化组为 3.36、肝癌伴肝硬化组为 3.10。经统计学分析, 肝癌组与肝癌伴肝硬化组之间有显著性差异 ($t=2.28, P<0.05$), 肝癌伴肝硬化组与肝硬化组之间无显著性差异 ($t=1.86, P>0.05$)。

表 1 常规显像各组主要骨/软组织摄取 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 比值 (B/ST, $\bar{x}\pm s$)

	肝癌组	肝癌伴肝硬化组	肝硬化组
髌骨/软组织	5.97±2.25	4.59±1.53	5.22±2.44
腰椎 4-5/软组织	5.99±2.14	4.41±1.58	4.71±2.20
胸椎 8-10/软组织	6.78±2.43	5.03±1.67	5.65±2.31
后肋/软组织	2.51±0.60	2.25±0.57	2.11±0.58
肱骨/软组织	1.34±0.30	1.12±0.33	1.17±0.29
股骨/软组织	1.56±0.34	1.21±0.33	1.30±0.32

呋塞米介入的试验: 从表 2 可见, 呋塞米介入前后, 肝癌组有显著性差异 ($t=2.39, P<0.05$), 肝硬化组和肝癌伴肝硬化组有显著性差异 ($t=2.52, t=2.96, P<0.01$)。肝癌组、肝硬化组、肝癌伴肝硬化组呋塞米介入后 B/ST 比值依次增加 15%、16%、20%, 腰椎 4-5/肾增加 18%, 肾影明显变浅, 膀胱影减小, 可使骨盆骨组织显示更加清晰。

表 2 呋塞米介入对各组平均骨/软组织摄取 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 比值 (B/ST, $\bar{x}\pm s$) 的影响

	常规显像	呋塞米介入	t 值	比值增加(%)
肝癌组	4.03±1.06	4.63±1.11	2.39*	15
肝硬化组	3.36±0.83	3.90±0.89	2.52*	16
肝癌伴肝硬化组	3.10±0.40	3.72±0.45	2.96**	20

*: 与常规 (925 MBq $^{99m}\text{Tc-MDP}$) 显像比较, $P<0.05$; **: 与常规 (925 MBq $^{99m}\text{Tc-MDP}$) 显像比较, $P<0.01$

增加核素活度试验: 从表 3 可见, 将 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 活度增加至 1850 MBq 后, 各组 B/ST 比值均较常规骨显像有显著性差异 ($t=3.08, t=3.36, t=3.39, P<0.01$), 肝癌组、肝硬化组、肝癌伴肝硬化组 B/ST 比值分别增加 26%、30%、31%, 腰椎 4-5/肾增加 6%, 影像质量明显改善 (见图 1)。

3 讨论

造成肝癌、肝硬化患者骨显像质量欠佳的因素是多方面的, 主要包括肾功能、腹水、化疗及药物、贫血等, 并且同一患者多种因素相互累加使显像更差。其中, ①肾功能: 静脉注射 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 后 2~3 h 有 50%~60% 的放射性聚集在骨骼中, 余下的由肾脏排出, 肾功能减退导致肾清除率下降。 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 清除延迟和软组织摄取增高被认为是肾

表 3 增加核素活度对各组平均骨 / 软组织比值 (B/ST, $\bar{x} \pm s$) 的影响

	925 MBq	1850 MBq	t 值	比值增加 (%)
肝癌组	4.03±1.06	5.09±1.21	3.08*	26
肝硬化组	3.36±0.83	4.36±0.97	3.36*	30
肝癌伴肝硬化组	3.10±0.40	4.06±0.51	3.39*	31

*: 与常规 (925 MBq ^{99m}Tc-MDP) 显像比较, P<0.01

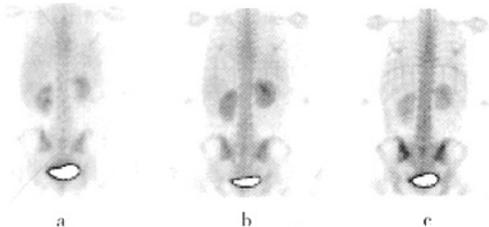


图 1 呋塞米介入及增加核素活度对肝癌伴肝硬化患者 (女, 56 岁) 骨显像的改善

a: 常规 (925 MBq ^{99m}Tc-MDP) 显像; b: 呋塞米介入+925 MBq ^{99m}Tc-MDP 显像; c: 增加活度 (1850 MBq ^{99m}Tc-MDP) 5 h 显像

功能不良的表现。引起肝癌、肝硬化患者骨显像质量不佳的因素主要是肝病导致转氨酶升高、黄疸、腹水, 这些因素会通过减少有效循环血量、收缩肾血管及损害肾小管上皮细胞等对肾脏造成损害, 严重肝硬化出现失代偿可发生肝肾综合征, 肾功能进一步减退。②腹水: 由于肝癌伴肝硬化和肝硬化两组中超过半数患者有不同程度的腹水, 造成腹部隆起, 增加了探头与骨骼的距离, 组织对射线的吸收增加, 此外少量放射性药物可渗入腹水, 增加本底记数, 降低 B/ST 比值。③化疗及药物: 肝癌化疗主要以肝动脉化疗栓塞为主, 常用的化疗药物如表阿霉素、丝裂霉素、顺铂、10-羟基喜树碱等可产生药物毒性反应而损害肾功能。此外, 肝硬化、慢性肝炎长期糖皮质激素和干扰素的应用, 使骨矿物含量减少, 导致骨摄取 ^{99m}Tc-MDP 减低。④贫血: 各种原因引起的贫血可导致肌肉摄取 ^{99m}Tc-MDP 增多, 使软组织摄取增加。肝癌、肝硬化由于营养状况较差, 肠道吸收障碍、胃肠失血和脾功能亢进, 可有不同程度的贫血, 因此肌肉组织摄取 ^{99m}Tc-MDP 增加, B/ST 比值降低。

对于腹水患者, 严格限制饮水量很有必要的, 大多数学者认为检查前是否大量饮水对骨显像质量的影响不大。Cronhjort 等^[2] 认为, 饮水量的多少不直接影响骨显像质量, 但可促进排尿, 减少对膀

胱壁和骨盆等重要器官的辐射剂量, 建议年轻患者行骨显像时多喝水。高文萍等^[3] 报道, 骨显像时患者不大量饮水是可行的, 特别适于不能大量饮水和排尿困难的患者, 不能大量饮水的患者采集影像的最佳时间后延, 以注药后 4 h 为宜。因此, 在常规骨显像时我们将肝硬化腹水患者的饮水量控制在 300~1000 ml, 通过呋塞米介入来改善影像质量。

我们采取呋塞米介入来提高骨显像质量, 主要依据是呋塞米可以抑制肾小管髓祥对 NaCl 的重吸收, 从而导致水、Na⁺、Cl⁻ 排泄增多, 口服吸收率为 60%~70%, 起效时间为 30~60 min, 血药浓度峰值时间为 1~2 h, 且较静脉给药作用时间更长, 因此有利于骨显像。结果显示: 通过呋塞米介入, 肝硬化组和肝癌伴肝硬化组 B/ST 比值均较常规骨显像增加明显 ($t=2.52, t=2.96, P<0.01$), 肝癌组在呋塞米介入前后 B/ST 比值增加 15% ($t=2.39, P<0.05$)。各组全身主要骨组织 B/ST 摄取比值平均增加 17%, 腰椎 4-5/肾增加 18%, 肾影明显变浅, 膀胱影减小, 骨盆骨组织显示更加清晰。

增加显像剂的活度是否会增加患者的辐射剂量? 文献报道, 对红骨髓和膀胱壁对 ^{99m}Tc-MDP 的吸收剂量分别为 0.0093 mGy/MBq 和 0.034 mGy/MBq, 注射 1850 MBq ^{99m}Tc-MDP 实际吸收剂量约为 1.7 cGy 和 6.3 cGy, 且对于肿瘤患者可适当放宽计量限值, 因此为提高显像质量而适当增加活度是可行的^[4]。增加活度 (1850 MBq ^{99m}Tc-MDP) 后, 肝癌组、肝硬化组、肝癌伴肝硬化组 B/ST 比值均较常规 (925 MBq ^{99m}Tc-MDP) 骨显像有显著性差异 ($t=3.08, t=3.36, t=3.39, P<0.01$), 各组 B/ST 比值分别增加 26%、30%、31%, 腰椎 4-5/肾增加 6%, 影像质量明显改善。

呋塞米介入和增加核素活度两种方法各有其侧重点, 临床工作中增加活度会提高成本, 加大患者的辐射剂量, 而呋塞米介入安全、简便、经济, 全身主要骨与软组织和肾脏摄取比值虽不如前者增加明显, 但可减小膀胱辐射剂量, 有利于髌骨、坐骨、耻骨等病变的判断。

综上所述, 肝癌、肝硬化患者常规核素骨显像影像质量较差, 对阅片分析带来很大影响, 为提高骨显像影像质量, 建议根据实际情况采用呋塞米介入和增加核素活度的方法加以改善。

参 考 文 献

- [1] 但汉雷, 赵燕, 张积仁. 肝细胞癌骨转移的诊断和治疗[J]. 国外医学外科学分册, 2000, 27(5): 261-263.
- [2] Cronhjort M, Johansson L, Jacobsson H, et al. Hydration does not influence the image quality in bone scintigraphy: an investigation using ^{99m}Tc -HDP[J]. Nucl Med Commun, 1997, 18(10): 932-936.
- [3] 高文萍, 屈婉莹, 姚稚明, 等. 检查前未大量饮水对骨显像图像质量的影响[J]. 中国临床医学影像杂志, 2003, 14(3): 195-196.
- [4] 孙达. 放射性核素骨显像[M]. 浙江: 浙江大学出版社, 2000: 12-13.

(收稿日期: 2007-08-14)

以血管内皮生长因子及其受体为靶向的肺癌放射性核素显像

夏俊勇 王火强

【摘要】 肺癌的持续生长、侵袭转移与新生血管生成密切相关, 在新生血管生成过程中, 血管内皮生长因子(VEGF)是作用最强、特异性最高的调控因子。因此, 通过对其表达、活性及效应等方面进行有效抑制而达到治疗肺癌的目的, 是近年来抗肺癌治疗的新方法和手段之一。同时, 以VEGF及其受体为靶向的放射性核素显像, 不仅可以显示肺癌的血管生成, 而且在肺癌的早期诊断、正确分期及预后等方面均具有重要意义。

【关键词】 新生化血管, 病理性; 肺肿瘤; 放射性核素显像; 内皮生长因子; 受体, 血管内皮生长因子

Lung cancer radionuclide imaging targeting at vascular endothelial growth factor and its receptor

XIA Jun-yong¹, WANG Huo-qiang²

(1. Master of Nuclear Medicine, Clinical Medicine College of Soochow University, Suzhou 215006, China;
2. Department of Nuclear Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 The lung cancer must establish an angiogenesis to grow, to invade, and to metastasize, in which vascular endothelial factor (VEGF) is the most functional and special adjusting factor and play an important role. So anticancer by inhibiting the expression, activity and signal conduction of VEGF become one of the new and effective methods. Meanwhile, radionuclide imaging targeting at VEGF and its receptor not only can display the angiogenesis of lung cancer, but also has profound meaning in the early diagnosis, the correct staging, and the prognosis of lung cancer.

【Key words】 Neovascularization, pathologic; Lung neoplasms; Radionuclide imaging; Endothelial growth factor; Receptor, vascular endothelial growth factor

肺癌的发病率和死亡率居高不下, 是严重危害人类生命的常见多发病, 多数患者就诊时已属晚期, 从而丧失了手术根治的机会。近年来, 以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGF receptor, VEGFR)为靶向的肿瘤血管生成核素显像, 为肺癌的分子诊断开辟

了新的途径。

1 VEGF 和 VEGFR 概述

1.1 VEGF 和 VEGFR 的结构

人类 VEGF 基因位于染色体的 6p21.3, 全长 28 kb, 是一种同型二聚体, 由 8 个外显子和 7 个内含子构成, 其编码分子质量为 $35 \times 10^3 \sim 45 \times 10^3$ 的糖蛋白。现已发现的 VEGF 家族成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘

作者单位: 1. 215006, 苏州大学临床医学院核医学专业(夏俊勇); 2. 200433 上海, 同济大学附属肺科医院核医学科(王火强)

通讯作者: 王火强 (E-mail: whq2216@163.com)