

·临床核医学·

^{99m}Tc -二亚乙基三胺五乙酸与 ^{99m}Tc -奥曲肽眼眶显像在甲状腺相关性眼病中的对比研究

杨宝军 李险峰 陆克义 赵德善 李思进

【摘要】目的 通过对比 ^{99m}Tc -二亚乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc -DTPA)与 ^{99m}Tc -奥曲肽(^{99m}Tc -OCT)眼眶显像,比较两种显像方法在评估甲状腺相关眼病(TAO)患者眼部炎性反应活动度中的临床价值。**方法** 26例TAO患者依据临床活动度评分(CAS)标准分为炎性反应活动组16例、非炎性活动组10例,另有14名正常志愿者作为对照组。静脉注射 ^{99m}Tc -DTPA 740 MBq,0.5 h后行眼眶平面及体层显像,隔日同一患者静脉注射 ^{99m}Tc -OCT 740 MBq,1~2 h后行眼眶平面及体层显像。获取两组两种眼眶显像剂的摄取率。对两种显像方法获得的半定量指标 UR_{OCT} 和 UR_{DTPA} 进行配对 t 检验并分别与CAS评分进行Spearman相关性分析。**结果** 两种显像剂的眼眶摄取率未见明显差异($t=0.075$, $P>0.05$)。两种显像剂的眼眶摄取率(UR_{OCT} 、 UR_{DTPA})与患者CAS评分之间具有很好的相关性(^{99m}Tc -DTPA: $r=0.835$, $P<0.001$; ^{99m}Tc -OCT: $r=0.912$, $P<0.001$)。**结论** ^{99m}Tc -DTPA与 ^{99m}Tc -OCT的眼眶显像有较好的一致性,证明 ^{99m}Tc -DTPA眼眶显像是一种可行的、并可能成为一种很有发展前景的评价TAO炎性反应活动度的新方法。

【关键词】 ^{99m}Tc -五乙酸盐; ^{99m}Tc -奥曲肽; 体层摄影术,发射型计算机,单光子; Graves眼病; 眼眶

A comparative study of ^{99m}Tc -diethylene triaminepentaacetic acid and ^{99m}Tc -octreotide orbital scan in thyroid associated ophthalmopathy

YANG Bao-jun, LI Xian-feng, LU Ke-yi, ZHAO De-shan, LI Si-jin

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

【Abstract】Objective Through a comparative study of ^{99m}Tc -diethylenetriaminepentaacetic acid (^{99m}Tc -DTPA) and ^{99m}Tc -octreotide (^{99m}Tc -OCT) SPECT orbital scan, evaluated the clinic significance of two imaging of estimation activity in thyroid associated ophthalmopathy (TAO). **Methods** According to the clinic activity score (CAS), 26 TAO patients were divided into two groups: active group (CAS ≥ 3) and inactive group (CAS < 3), 14 volunteers (control group) participates this study. Orbit scan were completed after intravenously injection with ^{99m}Tc -DTPA 740 MBq and ^{99m}Tc -OCT (every other day). Obtaining the uptake ratio (UR) of two kinds of orbit scans. The statistical analyses included Paired-samples t test analysis of variance and Spearman regression analysis. **Results** There is no statistically significance between the two methods in UR ($t=0.075$, $P>0.05$). There is a statistically significant correlation was found between CAS and the uptake ratios (^{99m}Tc -DTPA: $r=0.835$, $P<0.001$; ^{99m}Tc -OCT: $r=0.912$, $P<0.001$). **Conclusions** There is a good uniformity between ^{99m}Tc -DTPA and ^{99m}Tc -OCT orbital scan; ^{99m}Tc -DTPA is a feasible and maybe a new promising estimation method of activity in the patients with TAO.

【Key words】 Technetium Tc 99m pentetate; Technetium Tc 99m octreotide; Tomography, emission-computed, single-photon; Graves ophthalmopathy; Orbit

甲状腺相关性眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 是以眼后及眶周眼组织的浸

润性病变为特征的自身免疫性疾病。许多研究表明, TAO 是一种器官特异性自身免疫性疾病^[1]。在某种免疫环境下, 患者体内分泌多种细胞因子及趋化因子, 并促使 T 细胞向眼眶组织聚集, 分泌大量的葡糖胺聚糖, 葡糖胺聚糖可提高渗透压并结合

大量的水分,从而使眼眶组织及眼外肌间质水肿;前脂肪细胞转化为脂肪细胞,致眶内容物增加,眶压增高、眼球前突;T细胞分泌的前炎性因子可以引起眼眶组织的炎症,从而导致眶周组织毛细血管通透性增高。处于不同阶段的TAO其活动性不同^[2]。一般,处于炎症反应活动期的TAO患者对药物治疗反应较好,一旦进入晚期,则对内科治疗或放疗的反应都很差,常需眼眶减压术治疗。因此,判断TAO是否处于炎症反应活动期十分重要。

目前,用于评价TAO眶周炎性活动度的核医学方法主要是放射性核素¹¹¹In或^{99m}Tc标记的生长抑素类似物奥曲肽眼眶显像^[3-4],但由于其药盒价格昂贵,显像时间较长,给临床应用带来许多不便。本研究采用^{99m}Tc-二亚乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid, ^{99m}Tc-DTPA)进行眼眶显像并与^{99m}Tc-奥曲肽(^{99m}Tc-octreotide, ^{99m}Tc-OCT)眼眶显像进行比较,研究^{99m}Tc-DTPA反映TAO患者眶周炎性程度的价值,旨在探索一种既经济又迅速,同时显像效果令人满意的眼眶显像方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择TAO患者的标准:眼睑肿胀,上睑退缩,下落迟缓,瞬目反射减少,单眼或双眼进行性向前突出(≥ 16 mm);眼外肌受累,活动受限,出现复视或斜视;B超检查示眼外肌肥大。同时伴有游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素升高,促甲状腺激素降低。每例患者在治疗前均根据Moncayo等^[5]推荐的临床活动度评分(clinical activity score, CAS)方案进行活动度评分并依此分组。

26例TAO患者中,16例处于炎症反应活动期(CAS ≥ 3 分),其中男性7例、女性9例,年龄21~49岁,平均33.0岁,平均病程17.6月;10例处于非炎症活动期(CAS < 3 分),其中男性5例、女性5例,年龄23~48岁,平均36.4岁,平均病程42.6月。另外,14名健康志愿者(无眼部疾患、甲状腺病史或家族史)被列为对照组,其中男性6名、女性8名,年龄20~50岁,平均28.9岁,均签署了知情同意书。TAO患者均接受了必要的临床检查,眼压在正常范围(8~22 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa),而眼突出度均超出正常范围(≥ 16 mm)。

1.2 方法

1.2.1 显像剂的制备

(1)^{99m}Tc-DTPA药盒由北京师宏药物研制中心提供,每支内含DTPA冻干粉2.1 mg。在室温下放置5 min后,将1.48 GBq ^{99m}TcO₄溶液加入含DTPA瓶中,摇匀,放置5 min,注意最后的总体积 ≤ 2 ml。采用纸色谱法测定放化纯,测得标记物的放化纯 $\geq 90\%$ 。

(2)^{99m}Tc-OCT药盒由北京欣科思达医药有限公司提供,每支内含OCT冻干粉50 μ g。在室温下放置5 min后,将1.48 GBq ^{99m}TcO₄溶液加入含OCT瓶中,摇匀,放置5 min,加入维生素C 0.1 ml (1 mg)即可,注意最后总体积 ≤ 1 ml。采用薄层双层析法测定放化纯,测得标记物的放化纯 $\geq 90\%$ 。

1.2.2 显像设备、图像的采集和处理

显像设备为美国GE公司生产的带符合线路的Infinia双探头SPECT,配低能高分辨率平行孔准直器,能峰140 keV,窗宽 $\pm 20\%$ 。^{99m}Tc-DTPA静脉注射后30~60 min完成眼眶平面及Hawkeye头颅体层显像;^{99m}Tc-OCT注射后1~2 h后行眼眶平面及Hawkeye头颅体层显像。两种显像方法在平面图像时要求矩阵256 \times 256, 5 $\times 10^5$ 计数/帧;Hawkeye头颅体层显像:矩阵128 \times 128,旋转360°, 6°/帧, 40s/帧。

采用双盲法,由两名经验丰富的核医学技师分别对图像进行分析处理。本研究采用GE公司处理软件Volmetrix程序中的体层显像定位功能,观察横断面、冠状面及矢状面三个断面的眼眶图像,选择显示眼眶最佳的1帧图像,在横断面图上分别画出右眼眶(R)、左眼眶(L)及枕部颅骨(O)的兴趣区(region of interest, ROI),勾画时注意避开鼻咽部(图1),获取每个ROI内的显像剂平均摄取计数,本研究采用三点(眼球外侧、球后及眼球内侧)勾画法(图1),取三点ROI平均值分别得出左右眼摄取计数,最后以枕部颅骨(O)为校正因子计算出(R+L)/2O的摄取率。

1.3 统计学分析方法

用SPSS11.5软件进行分析,对两种显像获得的摄取率UR_{OCT}和UR_{DTPA}进行配对t检验、方差分析,并分别与CAS进行Sperman秩相关分析。以P < 0.05 作为差异有统计学意义。

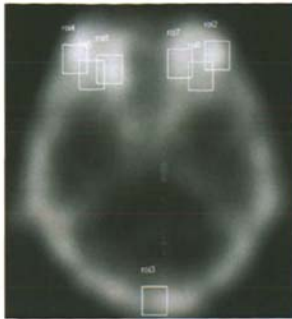


图1 ⁹⁹Tc^m-OCT和⁹⁹Tc^m-DTPA两种眼眶显像中勾画感兴趣区的示意图。首先利用GE公司处理软件Volmetrix程序中的定位功能选定一副显像最清晰的横断面,依次勾画右、左眼眶(分别包括眼球内侧、眼球外侧及球后三个区域,三者平均数作为每侧眼眶的放射性计数)及枕部感兴趣区。

2 结果

2.1 两种眼眶显像图像分析

⁹⁹Tc^m-OCT和⁹⁹Tc^m-DTPA在图像显示方面基本一致。炎症反应活动期TAO患者在两种显像图中均可见双眼球周围间隙显像剂分布呈异常增高,在冠状面体层像呈现“猴眼”症(图2A);非炎症活动期患者双眼球周围间隙仅见少量显像剂摄取,呈不典型增高;正常对照者眼眶图像示双眼球周围间隙显像剂摄取不明显,球后及眶周组织在图像上表现为“冷区”(图2C)。

2.2 两种眼眶显像的定量分析

对⁹⁹Tc^m-OCT和⁹⁹Tc^m-DTPA两种显像方法获得的半定量指标UR_{OCT}和UR_{DTPA}进行配对t检验,结果显示两种显像方法在获取眼眶摄取率方面未见明显差异($t=0.075, P>0.05$)。对两种眼眶显像获得的眼眶摄取率(表1)分别进行方差分析,经均数两两比较,炎症反应活动组TAO患者眼眶摄取率均高于非炎症活动组和正常对照组,非炎症活动组与炎症反应活动组之间的差异均有统计学意义(⁹⁹Tc^m-DTPA: $F=53.542, P<0.001$; ⁹⁹Tc^m-OCT: $F=67.175, P<0.001$)。

2.3 两种显像获得的球后间隙摄取率与CAS评分相关性分析

经Spearman秩相关分析,TAO患者的CAS评分与两种显像眼眶摄取率之间具有很好的相关性(⁹⁹Tc^m-DTPA: $r=0.835, P<0.001$; ⁹⁹Tc^m-OCT: $r=0.912, P<0.001$)。

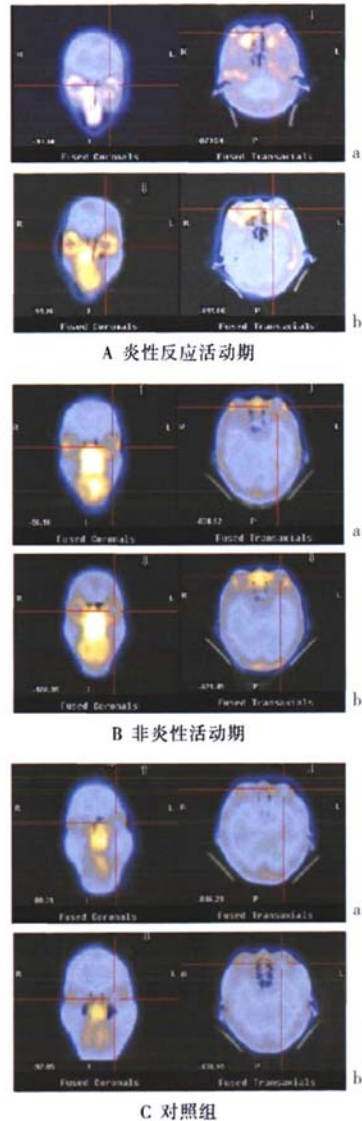


图2 ⁹⁹Tc^m-OCT和⁹⁹Tc^m-DTPA两种显像方法的甲状腺相关性眼病图像对比。眼眶显像图每幅分别用冠状位+横断面显示, a为⁹⁹Tc^m-OCT显像, b为⁹⁹Tc^m-DTPA显像; A图对应为炎症反应活动期显像, B图为非炎症活动期患者显像, C图为对照组显像。

表1 甲状腺相关性眼病患者⁹⁹Tc^m-DTPA和⁹⁹Tc^m-OCT摄取率之间的比较

组别	人数 (男/女)	平均年龄 (岁)	摄取率	
			⁹⁹ Tc ^m -DTPA	⁹⁹ Tc ^m -OCT
对照组	14(6/8)	28.9	0.98±0.26	1.04±0.17
炎症反应活动组	16(7/9)	33.0	1.43±0.11	1.52±0.31
非炎症活动组	10(5/5)	36.4	1.08±0.23	1.17±0.19

注: ⁹⁹Tc^m-DTPA: ⁹⁹Tc^m-二亚乙基三胺五乙酸; ⁹⁹Tc^m-OCT: ⁹⁹Tc^m-奥曲肽

3 讨论

通过TAO患者的临床资料和体征判断炎性活动程度存在一定的主观性,人们一直在寻找一种客观的评价方法。现代影像学中,用于评价TAO眶周炎性活动程度的影像学方法主要包括两条途径:①B超(测量眼外肌直径)、CT(通过观察眼外肌是否肥厚、视神经有无受累)及MRI(通过T2弛豫时间的变化测定球周眼外肌中的含水量)等显示局部解剖学改变的影像学检查,主要用于患者的筛查和鉴别诊断;②核医学功能显像:在探测TAO炎性活动中, ^{99m}Tc -OCT眼眶显像是最合适的一种,据大量文献报道,此方法通过观察球周组织有无显像剂异常集聚,比较球周组织与枕部之间的摄取率,依此来评价TAO患者眼眶周围炎性活动程度^[6]。但由于其价格昂贵,显像时间要求长,不宜成为一种普及流行的检查方法^[7-9]。因此,迫切需要探索一种既经济又可靠、显像时间要求短、结果较为客观的核医学显像方法。本研究采用 ^{99m}Tc -DTPA进行TAO患者眶周炎性显像,静脉注射 ^{99m}Tc -DTPA后,因脂不溶性和静负电荷,不能进入细胞而穿过毛细血管壁、扩散分布细胞外液,然后经过肾脏从血液循环中清除,大部分通过细胞外液的时间为4 min,如有水肿时则需要2 h,甚至更长时间。它从血浆的清除呈多指数式,其生物半排期分别为3.8 min (58%)、15.6 min (24%)、118 min (16%)和13.6 h (2%)。因此, ^{99m}Tc -DTPA显像的机制可能为:①TAO患者眶周炎症区域毛细血管通透性增高, ^{99m}Tc -DTPA离开毛细血管床,通过损坏的血管壁渗入组织间液中,并与炎症部位细胞外液中的多肽结合;② ^{99m}Tc -DTPA是一种敏感的炎性活动标志物,它在眶周的集聚没有 ^{99m}Tc -OCT与SSTR结合特异,可能是一种“过程-特异”显像,这与眶周活动期炎症有直接关系。

本研究采用美国GE公司最新生产的Infinia SPECT,对TAO患者进行 ^{99m}Tc -DTPA与 ^{99m}Tc -OCT眼眶对比显像,通过本研究发现:①两种方法在图像显示方面基本一致,通过不同的体层面观察都可以获得眶周炎性活动的有力证据;②通过定量资料

研究发现,两种显像在三组患者中的任意一组摄取率之间没有统计学意义;③在显像原理方面,两种显像方法存在较大差别, ^{99m}Tc -DTPA的显像原理可能主要是一种“过程-特异”显像,与眶周活动期炎症有直接关系;而 ^{99m}Tc -OCT的显像原理主要是受体与配体之间的一种特异显像,显像原理较为确切。本研究采用 ^{99m}Tc -DTPA进行眼眶显像,并与同一患者 ^{99m}Tc -OCT显像进行对比研究,证明 ^{99m}Tc -DTPA眼眶显像是可行的。可以推测,随着 ^{99m}Tc -DTPA显像的进一步研究,特别是其显像原理的逐步明了,作为一种经济、高效、临床效果尚满意的眼眶显像势必会有更为广阔的应用前景^[9]。

参 考 文 献

- [1] Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*, 2000, 343(17): 1236-1248.
- [2] Pappa A, Lawson JM, Calder V, et al. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(5): 517-522.
- [3] 李险峰,段炼,陆克义,等. 甲状腺功能亢进突眼患者 ^{99m}Tc -奥曲肽显像一例. *放射学实践*, 2005, 20(5): 465-466.
- [4] 段炼,李险峰,陆克义,等. ^{99m}Tc -奥曲肽眼眶显像在甲状腺相关眼病中的临床应用. *中华眼科杂志*, 2006, 42(12): 1068-1072.
- [5] Moncayo R, Baldassera I, Decristoforo C, et al. Evaluation of immunological mechanisms mediating thyroid-associated ophthalmopathy by radionuclide imaging using the somatostatin analog ^{111}In -octreotide. *Thyroid*, 1997, 7(1): 21-29.
- [6] Burggasser G, Hurl I, Hauff W, et al. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer ^{99m}Tc -P829 in patients with Graves' disease. *J Nucl Med*, 2003, 44(10): 1547-1555.
- [7] 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 orbitopathy: the importance of the lacrimal gland. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(8): 1155-1159.
- [8] Krassas GE, Doumas A, Kaltsas T, et al. Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease. *Thyroid*, 1999, 9(1): 47-52.
- [9] Galuska L, Leovey A, Szucs-Farkas Z, et al. SPECT using ^{99m}Tc -DTPA for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a comparison with the results from MRI. *Nucl Med Commun*, 2002, 23(12): 1211-1216.