

放射性核素肺显影国内外的新进展

一、肺显影剂的分类

目前在扫描机及γ闪烁照相机上使用的肺显影剂,可分为三大类,即放射性大颗粒聚合白蛋白(或白蛋白微球)、放射性气溶胶、放射性气体。

1. 放射性大颗粒聚合白蛋白或白蛋白微球^[1,2]:目前临床上常用的灌注肺扫描药物为标记的大颗粒聚合白蛋白或白蛋白微球(microsphere)。经常使用的放射性核素为¹³¹碘、^{99m}锝、^{113m}铟。大颗粒聚合白蛋白(以下简称MAA)的颗粒大小范围在10~90微米,而白蛋白微球的大小范围在10~30微米,国外目前都是预制好的锡-MAA或锡-微球,贮存于灭菌小瓶中,只要加入适量的^{99m}锝洗脱液加以震荡,并在室温下静置一定时间,即可得到标记率在97%以上的^{99m}锝-MAA,而^{99m}锝-微球的标记率则较低,为64%,这是目前大颗粒聚合白蛋白较微球使用多的原因之一。¹³¹碘标记的MAA进入人体后,由于¹³¹碘的脱落增加对甲状腺的辐射剂量,已经基本淘汰。而^{113m}铟-MAA因其γ射线能量不适用于γ相机,也少应用。

国外供应的MAA药盒,在灭菌小瓶中贮藏的蛋白颗粒数目是已知的,因此,在使用时可按临床需要投给。

将^{99m}锝-(锡)MAA自小鼠静脉注射后一分钟肺内分布占注入量的96.5%。它在肺内的半减期为三小时左右。肺脏受辐射剂量(按Richter直接测量法)为189±16毫拉德/毫居里,而Monreo推算约为0.23~0.33拉德/毫居里。

2. 放射性气溶胶^[3,4]:在灌注肺显影出现肺局部灶性放射性缺损时,并不能鉴别是肺血管栓塞抑或气道阻塞性疾病所致,因此,有做放射性气溶胶喷雾肺扫描的必要。特别是对肺癌的定位诊断更具有临床意义。

临床使用的气溶胶计有:¹⁹⁸金-胶体、^{99m}锝-人血清白蛋白及^{99m}锝-硫胶体。Taplin等则使用^{99m}锝-(锡)乳糖粉剂颗粒,其直径为2微米。Lin等应用^{99m}锝-(锡)胶体或^{99m}锝-(锡)植酸做吸入肺显影。它们都是在超声雾化的情况下,借助氧气的压力,将气溶胶喷入患者的气道内,在正常人则使气溶胶在肺内呈均匀的分布,而使肺显影。

根据Quinn^[5]的观察,直径10微米以上的颗粒主要沉积于细支气管以上部位,颗粒愈大沉积越靠近大气管。3微米以下的颗粒都沉积于肺泡中。颗粒在肺内遗留24小时的剩余量,^{99m}锝、¹⁹⁸金标记的氧化铁颗粒平均为67%左右。当颗粒直径小于3微米时24小时平均遗留78%。而^{99m}锝-(锡)乳糖粉剂气溶胶颗粒,在气道内被粘液包围,在吸入后18小时,大约有60%遗留在肺内。它的生物半减期接近胶体¹⁹⁸金,为14天,最后由气管纤毛上皮移除。

3. 放射性气体^[5~8]:随着小型医用回旋加速器的发展,超短寿命放射性核素应用日广,如¹¹碳、¹⁵氧、^{81m}氩以及它们的化合物,如C¹⁵O₂、¹¹CO及C¹⁵O₂、¹¹CO₂标记的红细胞的血红蛋白。1977年报导应用的¹²⁷氙有独到的优点。此外,临床应用时间较久的有¹³³氙等。以上的放射性气体或它们的标记物,可以分别用吸入或静脉注射的方法引入肺脏,使之在γ闪烁照相机上成影,做形态学的动态诊断,也可以和^{99m}锝-(锡)MAA灌注肺显影联合应用。

¹¹碳、¹⁵氧、^{81m}氩因半衰期极短,故可以一次使用大剂量,得到清晰的肺影,而又使病人所受辐射剂量极低。¹²⁷氙和¹³³氙都是放射性惰性气体,而¹²⁷氙则较¹³³氙有着明显的优点。¹²⁷氙的物理半衰期长达34.6天,蜕变时产生的γ射线计有172千电子伏(25%)、203千电子伏(68%)等组分。它与¹³³氙物理半衰期5.3天,γ射线81千电子伏(37%)相比,不但使用方便,更适合γ闪烁相机成相,也不受胸部骨骼的干扰。Coates报导,¹²⁷氙对人体肺脏、血液、性腺和主支气管粘膜的辐射剂量分别为39、3.7、3.7和642毫拉德/毫居里,而¹³³氙则分别为17、3.7、4.7和79毫拉德/毫居里。

应用¹³³氙灭菌生理盐水自肘静脉注入后,经右心,顺肺动脉血流灌满肺脏。当¹³³氙灭菌生理盐水经过肺毛细血管时,约有95%自肺泡内逸出。用γ闪烁照相使肺显影,它与灌注肺扫描有同等意义。也可以联合应用¹³³氙吸入和^{99m}锝-MAA灌注求其比值测定肺局部分流。

二、灌注肺显影的原理、毒性及注意事项

肺野内约有2800亿毛细血管,其管径大约为7~9微米。如果自静脉注入直径10微米以上的放射性颗粒时,它就无法通过肺毛细血管,而造成暂时性的均匀性栓塞,由于放射性颗粒在肺内的分布方式与红细胞相似,所以凡有血运不同的区域或血运减少的区域,就没有或减少放射性颗粒的进入,而造成局部的放射性缺损或稀疏,从而了解肺部疾病对血运影响的程度,帮助临床做出相应的诊断。

一次满意的肺显影并不需要注射上百万的标记颗粒^[9,10]。Dworkin给12条正常狗注射^{99m}钼-MAA,在不断增加注入颗粒数的同时,使用γ闪烁相机做肺显影,结果是一个高质量的肺显影所需放射性颗粒的下限为,每克肺组织约需60个标记颗粒。正常人肺按1千克计算,六万颗粒就够用。Rhodes认为肺显影注入颗粒数,以五万至十五万为好,低于3万时肺显影可出现“斑片”状缺损。对于肺血管床有大量破坏的病人做肺显影时应尽量减少注入人体的标记颗粒数。它可以减轻病肺由阻塞过多而造成的负担。但是应该看到本法的安全性是很大的,即使一次注入250万放射性颗粒,它所阻塞的肺毛细血管仍不足总数的千分之一。肺显影能否成功,关键在于标记颗粒的质量是否符合要求。成功的肺显影要求颗粒在10~90微米之间,颗粒质地要紧密,如果颗粒呈大片的松散状态,当它通过注射器针头时,也会破碎为10微米以下的碎块,迅速通过小循环而进入肝脏等网状内皮系统,使肺显影失败。

当自己制备标记颗粒时,1毫克白蛋白大约可以制备 2×10^5 颗粒。因此,蛋白的用量也是可以控制的。蛋白用量的原则是,在保证肺显影满意的前提下,尽量减少注入的颗粒数,使病人少受不必要的肺血管堵塞和辐射剂量。

关于灌注肺扫描的毒性问题,众说不一^[11~14]。自1964年以来就不断有关于肺扫描副反应的报导。1967至1975年间美国核医学协会统计的灌注肺扫描不良反应91例,其中^{113m}钼-氢氧化铁大颗粒34例,^{99m}钼-氢氧化铁大颗粒32例。但Goodwin应用铁100~300微克做大颗粒,临床观察600例未见毒性反应。Tnow则认为多少有些毒性。

一般认为,Fe³⁺对人或动物的肺血管有收缩作用,加上机械阻塞可以引起急性右心衰竭造成死亡。但临床常见的副反应多为颜面潮红、心悸、憋

气,个别患者表现为腰骶部痛、发绀、大汗淋漓。但是,一般病人休息后不经处理可以在数分钟内自行缓解。目前对铁引致的过敏反应机理尚不清楚。

为了预防副反应的发生,有人主张不用铁做大颗粒的核心载体。但是Rhodes的实验证明,不加铁的^{99m}钼-微球的标记率,比加铁的约低10%。大颗粒加微量铁时标记率高,且生成MAA的效果好。我们的经验是用^{113m}钼标记MAA时加200微克铁是不会有副反应发生的。用硫胶体做核心载体制备的^{99m}Tc-MAA做肺扫描也未见副反应发生。

因做灌注肺扫描致死的病例,国外确有报告。Child 1975年报告的四例死亡病例,其死因都是与快速注入大量颗粒,造成肺血管的急速堵塞,引起肺动脉高压,造成急性肺心病使心搏出量下降和休克。因此,在注射MAA时要非常缓慢,并且把颗粒数目控制在满足肺显影要求即可。对有慢性肺部阻塞性疾病的患者尤应注意。对有右到左分流的先天性心脏病患者,使用MAA时也应注意,以免引起大脑血管的栓塞,引致大脑的灶性坏死。

肺显影的体位除采用正、后、左侧、右侧四个常规体位外,为了全面观察肺脏各部位的病变,Nielsen^[15]建议在使用γ相机时,加用左前斜、左后斜、右前斜和右后斜四个体位。在300多例灌注肺显影,斜位显示灶性缺损的占70%,其中后斜位占55%,它比前斜位更有用。因为它可以观察到下叶异常的影像。而前斜位则对观察上叶变化有用。但在后斜位观察时,由于肩胛骨及肩部肌肉群的干扰,在90%的正常人可以看到该区域的放射性减低。

放射性气溶胶和放射性气体吸入,对病人是安全的。但如果防护条件不好,或对从病人气道呼出的废气及放射性微粒收集不良,将造成对环境的污染。应予以足够的重视。

¹³³氙灭菌生理盐水做灌注肺显影时,如果不采用密闭的呼吸系统,¹³³氙气同样可以自肺泡逸出,呼出体外而污染环境。

三、临床应用及其意义

1. 肺栓塞的诊断^[16~20]。肺栓塞是指因肺血管阻塞造成局部肺组织供血中断或异常减少,而使放射性药物无法进入该血流支配区域,造成该区域的放射性缺损,但放射性气溶胶或放射性气体吸入可正常。应用放射性药物做肺显影,或联合应用通气/灌注肺显影对诊断肺栓塞具有很高的临床价值。

早在1963年Haynie给狗做肺动脉结扎后,立即做灌注肺扫描,证实被结扎血管支配的区域产生放射性缺损。1978年Alderson用23条狗做实验性肺动脉栓塞术后,证实了通气/灌注肺显影的临床实用价值。通气/灌注肺显影在肺动脉结扎后, ^{133}I 氙通气肺显影呈立即异常的仅占8.7%(2/23)。而灌注肺显影呈立即异常的占83%,在血管部分栓塞的占26%。但在结扎2毫米以上管径的大血管时,有97%呈局部灌注缺损。而结扎小血管时有66%呈局部缺损。说明在肺栓塞时通气/灌注肺显影的不一致性具有诊断意义。

近年来临床使用通气/灌注肺显影法和通气/灌注比值来诊断肺栓塞的报告很多。其方法是先用一密闭通路的肺活量计,令病人吸入3~5毫居里的 ^{133}I 氙气,屏住呼吸在 γ 闪烁照相机下拍摄肺闪烁图,再令患者平卧,注入1毫居 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA,坐位拍摄灌注肺闪烁图。对比其异同做出诊断。

Moniel对肺栓塞的研究证明,单纯使用MAA灌注肺显影,诊断率只80%。如联合应用通气/灌注法,对大的灌注缺损,诊断率可达100%。对小的灌注缺损而有正常通气者,肺栓塞的可能性只为50%。

气道阻塞病人同样可出现肺局部灌注缺损,这是由于局部通气量低,使血管收缩引起的假阳性结果。Moses对13例疑为肺栓塞的病人做通气/灌注肺显影,其中6例通气/灌注都异常的仅一例是肺栓塞,另7例通气肺显影正常而灌注异常的有5例是肺栓塞。因此,他认为正常通气和局部低灌注的肺显影有助于诊断肺栓塞。Moser认为肺栓塞时肺的生理解剖因素支持联合使用通气/灌注肺显影,它可以获得本病的特异诊断结果。因而认为不能单独使用灌注显影来诊断肺栓塞。

Quinn^[1]用实验证明灌注肺显影对诊断早期肺栓塞的灵敏性。在肺栓塞形成后灌注肺扫描呈立即阳性表现,显微镜下的变化则出现在一小时以后,大体解剖变化在四小时以上,而胸部X线阳性表现则在24~48小时出现。心电图可无特殊表现,甚至给出错误的结论。他还认为使用本法观察肺血流的改变,先于血管造影。

总之,一个正常灌注的肺显影可以排除肺栓塞,但绝对不能认为一个有局部放射性缺损的肺显影就是肺栓塞,因为其它肺实质性疾患也可引致肺局部的灌注缺损。因此,做通气/灌注肺显影具有重要的鉴别诊断意义。

2. 肺癌^[21~25],它绝大部分起源于支气管上

皮组织。既往使用MAA做灌注肺显影提示病变部位有放射性缺损。当肿瘤直接侵犯压迫肺门大血管时,可以造成一侧或一叶肺血运消失。

使用放射性气溶胶做吸入性肺显影,则可以在气道梗阻部位产生一个清楚的放射性浓集区(“热点”)。同时有周围气溶胶沉淀减少,这一“热点”区域提示为肺癌所在部位。

Cook和Jones在1971年曾对肺癌患者气溶胶吸入肺显影和 ^{133}I 氙通气功能状态进行了研究。发现病变部位对MAA灌注、吸入肺显影和 ^{133}I 氙局部换气结果是一致的。而Harumi则认为吸入肺显影在诊断早期支气管癌则更重要。但在肺部慢性阻塞性疾病时,很难与支气管癌鉴别。

正是因为MAA灌注和气溶胶吸入肺显影在诊断肺癌上的非特异性,才应用亲肿瘤放射性核素来诊断肺癌。

Demeester于1976年报导55例应用枸橼酸 ^{67}Ga 检查的原发性肺癌,有组织学诊断对照结果的47例,其中44例(94%)为阳性结果,3例阴性,其它8例良性病变均为阴性结果。上海第一人民医院等报告用 ^{67}Ga 诊断肺癌41例,其中阳性37例(90.3%),与国外报导相近。但枸橼酸 ^{67}Ga 同样为炎症组织所吸收而呈阳性表现。

Lilker等于1977年报告应用 ^{75}Se -蛋氨酸诊断原发性肺癌42例,阳性率达100%。但是 ^{75}Se 同样为炎症病灶所吸收。

应用 ^{57}Co -博莱霉素诊断肺癌,铃木等报告20例扫描结果,阳性15例(75%),而Poulos的诊断阳性率为95%。Rasker的132例原发性肺癌对 ^{57}Co -博莱霉素都有清楚的积聚。

国内试用 ^{57}Co 标记国产争光霉素 $\text{A}_2 + \text{B}$ 做肺显影,注射4小时后两例肺癌患者都发现病变处有放射性积聚。在动物试验可见到 ^{57}Co -争光霉素 $\text{A}_2 + \text{B}$ 主要积聚在细胞核中,而Taylor等看到 ^{57}Co -博莱霉素积聚在肿瘤细胞的溶酶粒体和核部分。所以它的亲肿瘤机制尚不清楚。

国内应用 ^{109}Cd -枸橼酸诊断肺癌经病理证实的阳性率为80.9~82.2%,假阳性率为19.1%。 ^{109}Cd -枸橼酸在骨骼中大量积聚,使胸骨后病变不易被发现。另外它也被炎症病变所积聚而产生假阳性。 ^{109}Cd -枸橼酸对骨的辐照剂量高,不如 ^{67}Ga 理想。

1977年Utzler等报告一例肺癌,自静脉注入过 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 酸钠后,用 γ 闪烁相机观察肺癌的肺动脉和肺循环系统。应用计算机程序对血管动力显影和

局部感兴趣区的观察证明,在肿瘤局部和正常区域的肺和系统血液供应不同,为肺癌的诊断提供了新的途径。

核素肺显影对拟定肺癌的治疗方案有参考价值。肺影灌注缺损越大,提示肿瘤侵及肺门结构就越严重,手术机会越小。化疗药物到达病变部位的可能性也越小。应考虑其它治疗途径。

3. 慢性气管炎、肺气肿、肺心病^(26~29):国内自1972年起将MAA肺扫描应用于慢性肺部阻塞性疾病的研究。近年来又使用¹³³氙做灌注/通气肺显影取得了一定的进展。

朝阳医院五年内观察了正常老年妇女22例、慢性气管炎194例、肺心病37例,共做MAA肺扫描450余例次。

在慢性气管炎及肺气肿组的194例中,有76.9%血运异常。其中14.4%有放射性缺损,45.2%有肺外带三角形(或新月形)稀疏或缺损,33.0%有肺动脉高压表现(此时肺脏血运肺尖增多,肺底减少)。阜外医院16例中,有68.8%血运异常,12.5%合并有肺动脉高压。首都医院29例慢性喘息性气管炎中,有93.1%血运异常。Poulse等看到慢性肺部阻塞性疾病患者的肺扫描,有77%发生弥漫性放射性减低。

在肺心病组中朝阳医院37例,有98%血运异常。其中放射性缺损占65%,86.2%肺动脉高压改变。阜外医院50例,血运异常为98%,肺动脉高压为70%。说明肺心病患者有严重的肺血流灌注不良。

上述结果说明慢性气管炎、肺气肿、肺心病三者在肺血运改变上的关系。肺血运损害的程度随病情严重而加重。随着肺血管阻力增高,而使肺血流发生重新再分布。因此,肺动脉高压在肺扫描图上的出现率,肺心病组明显高出慢性气管炎、肺气肿组,两者的比率是25:1。故在全国第二次肺心病会议上,把灌注肺扫描列为肺动脉高压诊断参考资料之一。

肺显影与X线胸片的符合率约为72.8~81.2%。Lopez-Majano等在观察肺气肿的MAA灌注肺扫描与X线胸片改变的关系时指出:在X线胸片上可以看到血管相显著减少,但从部位上与肺显影异常区域不全一致。其本质尚有待进一步探讨。

慢性肺部阻塞性疾病的放射性气溶胶吸入肺显影,Lin等发现随着阻塞部位的不同而产生不同的放射性沉积。肺气肿时肺门或其周围有高沉积,是为

“中心型热点”。当支气管狭窄时,则在其周围发生气溶胶沉积,形成不均匀的放射性分布的肺显影。本法不能鉴别气道阻塞是否由肺癌或慢性肺部阻塞性疾病引致。

应用放射性惰性气体¹³³氙研究慢性肺部阻塞性疾病。将¹³³氙-灭菌生理盐水自肘静脉注入人体后,因其不溶于血液,一次通过肺动脉后约有95%自肺泡逸出。由于¹³³氙-生理盐水是呈“弹丸”式注入静脉,故采用γ闪烁相机做连续摄影,既可获得肺动脉灌注相又可获得肺通气相。还可以采用磁带录相后进行重放,也可以获得局部肺功能曲线及感兴趣区的定量分析。同时还可以获得¹³³氙自上腔静脉至肺总动脉的循环时间,以了解肺动脉压力的变化。

国内对正常人¹³³氙生理盐水注射肺闪烁照相结果,注射后5~8秒以内右心相显示完毕,其后两肺显影是为灌注相,30秒以后¹³³氙以气体形式逸出肺泡,此时的肺影为通气相,一分钟以后肺影逐渐变淡消失。各肺段无放射性积聚及异常增高区。

在慢性阻塞性肺部疾患,如慢性支气管炎部分病例可见肺动脉轻度扩张。灌注相大多正常,通气相多数延缓。肺气肿及肺心病,在右心相显示有右心室扩大、肺动脉增粗、右心下移。灌注相两肺放射性分布不均匀,受累肺野放射性分布明显稀疏或逆转(即肺尖部血流多于肺底部)。通气相呈持续性滞留,累积相滞留。

应用磁带录相重放,采用Polaroid相机连续照相,记录“弹丸”由上腔到肺总动脉的循环时间,在肺心病时明显延缓,提示病人有肺动脉压力增加;此点是诊断早期肺心病的一项灵敏的参考指标。

在慢性阻塞性肺部疾病的患者,应用^{99m}锝-MAA做灌注肺显影,可见局部放射性缺损,再用¹³³氙生理盐水灌注观察通气相,则发现MAA灌注缺损部位有明显的¹³³氙气滞留,说明局部有肺气肿的变化。而X线胸片则未见到相应的改变。说明应用MAA灌注与通气联合检查是有意义的。

慢性支气管炎患者,中医一般分为肺虚型、脾虚型及肾虚型三种,三者肺显像有明显的不同。肾虚型者肺血运损害程度最重,相当于早期肺心病的改变。脾虚型次之。肺虚型则接近正常肺扫描图像。本法可为中西医结合分型提供参考,也为中医“活血化瘀”治则提供依据。

4. 其它肺实质性疾病:肺结核瘢痕可引致局部

放射性MAA灌注减少。肺不张、肺炎都是缺血性表现。尘肺无特殊改变。青少年患者的肺部纤维束性病时，灌注肺显影可用来判断预后，如缓解期图相无好转则提示预后不理想。1978年Kenji 报告肺内肺段隔离症的放射性核素动力学研究的结果⁽³⁰⁾，认为对本病的变态血液供应有诊断意义。对这样的患者先做MAA灌注肺显影，可见病变部位灌注显影不良，随后注入^{99m}锝-白蛋白，可见病变部位显影时间，较健侧相应区域迟8至10秒。这一时间的延缓是由于该肺段隔离区的血液供应，是来自系统动脉而不是由肺动脉供给。

5. 肺显影的其它应用，主要用于诊断先天性心脏病，有无心内分流。测定肺动脉高压做为心脏手术指征。观察心功能不全的肺水肿。外科手术前后肺机能状态的监护，了解有无肺栓塞的产生。也有人应用放射性气溶胶的吸入肺显影，对移植肺存活状态进行监测，并认为它比灌注肺显影更有用。

总之，放射性核素肺显影已由单纯的MAA 肺灌注显影，发展成为与气溶胶吸入肺显影、或放射性气体吸入、以及它们的化合物灌注肺显影并用。并使用了回旋加速器生产的短半衰期或超短半衰期的核素。随着电子计算机在核医学领域的广泛应用，对肺部疾病的诊断和研究正在发生非常明显的变革，今后将会取得更加令人满意的进度。

参 考 文 献

1. 菱田 丰彦等, *Radioisotopes* 24: 47, 1975.
2. Heck LL, et al, *Radiology* 113: 675, 1974.
3. Lin Ms, et al, *Radiology* 112: 443, 1974.
4. Taplin Gv, et al, *Radiology* 112: 431, 1974.
5. Guter M, et al, *Am Rev Respir Dis* 115: 115, 1977.
6. Atkins HL, et al, *J Nucl Med* 18: 653, 1977.
7. Jacobstein J G, et al, *J Nucl Med* 15: 964, 1974.
8. Coates G, et al, *J Nucl Med* 18: 221, 1977.

9. Dworkin H J, et al, *J Nucl Med* 18: 260, 1977.
10. RHodes B A, et al, *Radiology* 99: 613, 1971.
11. 夏振民: 内部交流 1977.
12. Goodwin D A, et al, *J Nucl Med* 12: 580, 1971.
13. Trow R S, et al, *Radiology* 93: 611, 1969.
14. 国外医学参考资料内科学分册 4: (9), 1977.
15. Nielsen P E, et al, *J Nucl Med* 18: 967, 1977.
16. Alderson P O, et al, *J Nucl Med* 19: 169, 1978.
17. Moneil B J, et al, *J Nucl Med* 17: 613, 1976.
18. Moses D C, et al, *Circulation* 49: 179, 1974.
19. Moser K M, et al, *Am Intern Med* 75: 597, 1971.
20. Quinn L T, et al, *J Nucl Med* 7: 1, 1966.
21. Cook D J, et al, *Am J Rentgenol* 113: 682, 1971.
22. Harumi Ltoh, et al, *Radiology* 119: 623, 1976.
23. Demcesten at al, *J Thorac Cardiovasc Surg* 72: 699, 1976.
24. 中国科学院原子能所同位素处等: 内部资料 1977.
25. Uszler J M, et al, *J Nucl Med* 18: 36, 1977.
26. 朝阳医院同位素室等: 全国同位素会议资料(哈尔滨) 1977.
27. 阜外医院同位素室等: 内部资料 1976.
28. 山东医学院核医学教研室: 内部资料 1978.
29. 北京721医院Y相机室等: 内部资料 1978.
30. Kenji Kawakami et al, *J Nucl Med* 19: 287, 1978.

(北京朝阳医院同位素室 张金谷综述 马寄晓审)