

肝胆道闪烁像——放射药物的特征

佐佐木康人, 最新医学 36(2), 303, 1981(日文)

一、前言

核医学显像检查是把 γ 射线核素标记的放射性药物作为示踪剂, 通过体外测定体内分布及其各时期的变化, 以显像表示的一种检查。自1955年由Taplin等引入 ^{131}I -玫瑰红(RB)以来, 主要是以肝外胆道阻塞诊断为目的而进行的检查。测定装置的主体从闪烁扫描机变成闪烁照相, 所使用的放射性核素也从 ^{131}I 向 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 变迁, 而且 ^{131}I 、 ^{97}Ru 等也正被试用。现在在使用许多标记化合物的同时, 主要是推动制备更好的放射药物的新产品。这是因为现在使用的药物还有各种缺点。本文主要想从放射性核素和标记化合物方面, 概述肝胆道闪烁像的变迁、现状和存在的问题。

二、检查法原理

静注后迅速被肝细胞摄取, 经胆管、胆囊 排入肠

表1

使用标记示踪剂的肝胆道功能核医学检查

检查法

1. 肝胆道扫描剂静注
- ↓
2. 由肝细胞摄取——肝功能
- ↓
3. 经胆道系统排出——肝内胆管的疏通性
- ↓
4. 胆囊内浓集——胆囊功能
- ↓
5. 经总胆管向肠内排出——总胆管的疏通性

- A. 血中残留率
- B. 体外测定(肝像)
- C. 用扫描法各时期摄像
- D. 用闪烁照相进行动态显像
- E. 用小孔准直仪进行动态显像

三、放射药物的变迁

^{131}I -RB作为肝胆道闪烁剂最早被引入以来, 已经广泛长期使用。此后, 在日本研制并广泛应用了 ^{131}I -BSP, 其最大特点是能用于器质性黄疸的诊断, 在Dubin Johnson症候群中肝的摄取迅速, 但从肝向肠的排泄显著地延缓。在 ^{131}I -RB中不能看到这一特点。不过 ^{131}I 半衰期长(8天), 有 β 射线, 由于 ^{131}I -RB及 ^{131}I -BSP在肠内的长期逗留, 辐射量较多, 因此必须把给药量限制在 $200\mu\text{Ci}$ 以下, 这样就不易得到分辨力好的显像。弥补这一缺点的方法之一, 是使用半衰期13小时的 ^{123}I 。 ^{123}I 是由回旋加速器产生的核素, 价贵, 而且不普及。其广泛使用的可能性

内的物质, 用 γ 射线核素标记、给药, 观察其体内分布的各时期变化, 就能检查肝功能、肝的形态、胆囊机能、胆道的疏通性。即若是肝功能障碍者, 示踪剂的肝摄取就差, 血中清除就延缓。初期的显影, 对评价肝的位置、形状、大小、肝内局部病变(占位性损伤)起作用。胆囊如有机能障碍则不能描出。在胆道系统中有阻塞机制的话, 向肠内排泄就延缓。以前采用各种检查法, 但最近用闪烁照相拍摄腹部各时期的显像已很普通(表1)。用于此目的的示踪剂有如下特点: 1) 从血浆中迅速摄入肝细胞内; 2) 不在肝细胞内长期逗留; 3) 迅速而且高浓度地排泄到胆汁中; 4) 不被肠管吸收; 5) 从肾排泄少; 6) 存在肝功能障碍、黄疸时特性不变; 7) 能简单地用适宜的 γ 射线核素标记等。

还有待于将来。

迨至60年代后半期, 随着闪烁照相机的普及, 和其他闪烁剂一样, 肝胆道闪烁像用的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记化合物的研制也盛行起来(表2)。

1973年, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -青霉素用于肝胆道闪烁像时, 曾寄予很大希望, 但由于标记繁琐, 不能广泛普及。以后研制了双氢硫辛酸(DHT)、四环素、巯基异丁酸(MIBA)等, 但肝的摄取, 向肠的排泄等方面都不如 ^{131}I -RB。特别是肝的吸收及向肠的排泄必须迅速才能在短时间内结束检查, 这不仅是为减轻患者的负担, 而且也是使用短半衰期 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 所必要的条件。

一. 碘标记化合物

1. ^{131}I -玫瑰红(RB)	1955
^{123}I -RB	1975
2. ^{131}I -溴碘酞(BSP)	1971
3. ^{131}I -碘代花青绿(ICG)	1976
4. ^{131}I -唾液 α_1 -糖蛋白	1975

二. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -标记化合物

1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -青霉胺	1972
2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二氢硫辛酸(DHT)	1974
3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -巯基异丁酸(MIBA)	1974
4. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -四环素	1974
5. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bioquin-7CA	1976
6. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Kethoxal-bis (thiosemicarbazone)	1976
7. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆醛-氨基酸络合物	
① $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆叉谷亮氨酸(PyG)	1976
② $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆叉异亮氨酸(PI)	
③ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆叉-缬氨酸、亮氨酸、天冬酸、甘氨酸、酪氨酸、赖氨酸	
8. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚氨二乙酸(IDA)衍生物	
① $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimethyl-IDA (HIDA)	1976
② $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethyl-IDA	
③ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Parabutyl, Paraisopropyl (PIPIDA), diisopropyl-IDA	

三. 其它

1. ^{87}Ru -HIDA四. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆醛-氨基酸络合物

通过使 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 与有机物分子结合成复合体或螯合物,以改变 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的体内分布,在放射药物研制工作中是较普遍的。Baker等把属于维生素B₆族的吡哆醛和谷氨酸单水合物及 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 混和,120℃、30分钟高压消毒,制成 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆醛-谷氨酸西味碱(PyG)。小白鼠静注 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PyG后,与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆醛不同,迅速被肝吸收,30分钟内约40%排入肠内。随后对正常人及患者给予 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PyG,发现能摄取肝胆道闪烁像。正常人在静注10~15分钟后,描出胆囊,20分钟后能看到向肠内排泄。

Jansholt等研究了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PyG及其它 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆醛-氨基酸络合物的体内动态。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PyG的血中清除曲线由三相组成:第一相的半衰期平均为2分钟,比 ^{131}I -RB的4分钟短。而且60分钟尿中排泄率平均是20%(家兔),比 ^{131}I -RB的2.6%多,而 ^{131}I -RB几乎100%与血浆蛋白结合。与此相比静注4~5mg/kg $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PyG时,2分钟后和血浆蛋白的结合不超过17%,且在肝内不成为化合物,也不进行代谢而原物排出。

和吡哆醛结合的氨基酸为谷酰胺、亮氨酸、天冬酸、甘氨酸时,血中清除与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PyG相等,但 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -赖氨酸、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆醛-酪氨酸西味碱的血清除比 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PyG慢。

日本医学物理学家加藤等研制了用二价锡为还原剂,合成 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆醛-氨基酸西味碱的方法。用家兔和大鼠研究了结合缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、精氨酸、甘氨酸和谷酰胺时的体内分布。其结果 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆叉异亮氨酸(PI)(图左)作为肝胆道闪烁剂是最有希望的,即在大白鼠中静注1小时后,平均96.4%排出到小肠内;尿中排泄是12%。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PI在日本进行了许多临床试验,广泛地应用于肝胆道闪烁照相。

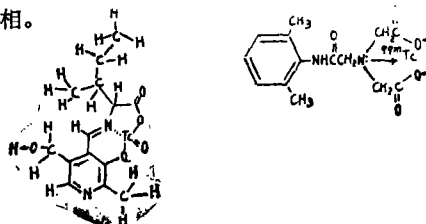


图 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -吡哆叉异亮氨酸(左)和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA的化学结构

五、 ^{99m}Tc -亚氨基二乙酸 (IDA) 衍生物

正在研制具有药物或生化作用和牢固结合放射性金属的螯合作用的双功能放射药物, 亚氨基二乙酸是其中之一。Loberg等合成了 ^{99m}Tc -N-(2, 6-二甲苯基氨基甲酰甲基)亚氨基二乙酸(^{99m}Tc -HIDA) (见图右)和 ^{99m}Tc -甲基亚氨基二乙酸(^{99m}Tc -MIDA), 并探讨了体内分布。 ^{99m}Tc -MIDA静注后, 迅速经肾排泄, 而 ^{99m}Tc -HIDA浓集于肝和胆囊后, 排入肠内。小鼠静注1小时后的脏器分布为: 肠内73%; 肝1%; 肾0.6%。狗的血清除极快, 30分钟后血中残留率为3%。尿中排泄率在5小时内为17%。作者用大白鼠试验, 60分钟内77%被排泄到胆汁中。肝功能正常病人的血清除曲线是三相, 半衰期3~5分钟, 30分钟后的血中残留率为10~20%。 ^{14}C -HIDA主要从肾(60分钟内74%)排出, 与 ^{99m}Tc 的结合对脏器分布有很大的影响。 ^{99m}Tc -HIDA在体内是稳定的化合物, 不经代谢, 原样排泄到粪便与尿中。

正常人静注 ^{99m}Tc -HIDA后各时期所摄肝胆道闪烁像中, 观察到6分钟内大部分被肝摄取, 10分钟后向胆管起始部排泄, 38分钟后的显像能描出胆囊,

15分钟后开始可见向肠内排泄, 到2小时从肝向肠排出结束。在2小时后的显像中, 肝中的放射性浓集消失, 可看到放射性浓集于胆囊和肠内。

六、 ^{99m}Tc -标记化合物的相互比较

上述各种放射药物的血清除、脏器分布、胆汁中排泄方面有所差异。Wistow等使用最接近于人的狒狒, 研究了各种吡哆醛-氨基酸络合物、IDA衍生物及DHT、MIBA的体内动态与RB作了比较。除DHT、MIBA外, 所有化合物的血清除, 最初3~5分钟从血中消失比RB快。但是以后除Diethyl-IDA外, 所有放射药物的血清除都比RB慢。胆汁中排出率在60分钟左右达到高峰, 比RB的峰值(6.1%)高, HIDA(14.1%), Diethyl-IDA(11.9%)和(p-iodoacetoanilido)IDA(8.6%), 其它的峰值都比RB低。HIDA、Diethyl-IDA的胆汁中浓度下降比RB急剧, 3小时胆汁中累积排泄率和RB的67%相比, HIDA为75%, Diethyl-IDA为80%, 其它都比RB低。另外尿中排泄率RB最少, 3小时为2%, 而HIDA为20%、PyG28%、MIBA16%, 比较少的是DHT(8%)和Diethyl-IDA(5%)。(表3)

表3. ^{99m}Tc 标记化合物的相互比较

	血中残留率 60分钟后(%)	胆汁中排出率		尿中排出率 到180分钟(%)
		峰值(%)	到180分钟(%)	
RB(^{131}I) (狒狒)	2.5	6.1	67	2
(家兔)			96(24小时)	4(48小时)
HIDA (狒狒)	3.5	11.9	75	20
(大鼠)			77	
(家兔)			62(24小时)	34.6(48小时)
DiethylIDA(狒狒)	0	14.1	80	5
Iodo IDA (狒狒)	4.5	8.6	62	15
EthoxyIDA(狒狒)	4.5	4.6	36	34
PyG (狒狒)	4	3.2	31	28
(狗)				32(60分钟)
(家兔)				20(60分钟)
(猿)				17(60分钟)
(小鼠)	0.3		39.3	46(120分钟)
PyL (狒狒)	4.2	3.4	33	27
PyA (狒狒)	4.5	2.3	19	26
PI (大鼠)	0.03		78	12.6(120分钟)
(大鼠)			78	
DHT (狒狒)	20	1.8	27	8
MIBA (狒狒)	13	1.1	24	16

Smith等用大鼠的试验表明,血清除快慢顺序是HIDA<PyG<RB,经胆汁中排泄,尤其在最初15分钟,HIDA比PyG多。Kato等在大鼠试验中,观察到PI的血清除和胆汁中排泄率与Diethyl-IDA相当,但是尿中排泄率12.6%(2小时)比Diethyl-IDA多,近似于HIDA(表3)。比较Diethyl-IDA与HIDA在同一病例中的肝胆闪烁像,可看到Diethyl-IDA胆囊描出(10分钟)早,经肠排泄也快,45分钟后肝的放射性消失。

^{99m}Tc 标记化合物中,尤以Diethyl-IDA、PI血中清除快,胆汁排泄也迅速,所以短时间内可结束检查。同时可比 ^{131}I -RB多量给药,所以能得到良好的画像。但是,尿中排泄比RB多,特别在黄疸、肝功能障碍严重时,肝的摄取减少,尿中排泄显著增加,因而临床体检肝胆道的显像极差。

作者用大鼠做试验,使胆汁内BSP排泄最大,成为所谓“最大转运值”(Tm)的状态,使它的排泄途径处于饱和状态。与对照大鼠比较了 ^{99m}Tc -HIDA、 ^{99m}Tc -PI的血清除,胆汁中排泄,脏器分布。与HIDA、PI一起静注BSP的大鼠,血中清除延缓、胆汁中排泄减少。发现BSP的存在对HIDA、PI的肝摄取、排泄二过程有阻碍作用。在肝摄取上对PI的作用强,在胆汁排泄上对HIDA的作用强。Harvey等报告在狗的实验中,HIDA的胆汁排泄被BSP所阻碍,但不受羟苯乙胺(oxyphenonium)影响。胆红素也和BSP一样,是利用肝的阴离子清除的途径。这些实验结果提示高胆红素血症与BSP的机制相同,阻碍HIDA及PI的胆吸收和胆汁排泄。

在临床上进行肝胆道闪烁像的病人,很多呈黄疸性。此外,在患有不能进行胆囊造影的高胆红素血症的病人中能发挥其真正的价值。因此,正在研制一种即使黄疸、肝功能损害严重,肝吸收仍良好,并能得到分辨力良好的显像的放射药物。 ^{99m}Tc -Parabutyl-IDA肝吸收比Diethyl-IDA好,肾排泄少,但经肠排泄比较慢。diisopropyl-IDA肝吸收也好,肠排泄也早。在黄疸患者中,肝摄取延缓,肠排泄也被延缓。但若胆道疏通,18小时以后进行追踪,可证

明向肠道排泄。但半衰期6小时的 ^{99m}Tc 标记对此已不适用。 ^{99}Ru -HIDA则是一种有利于长时间追踪的肝胆道扫描剂。

分子量和分子的大小、极性、分子结构与蛋白的结合等是影响化合物在胆汁中排泄的因素。分子量300~1000的物质易于被排泄到胆汁中。在这个范围内,分子量越大排泄越多,脂溶性物质易被排入胆汁中。脂溶性基团和水溶性基团在分子内的位置关系也影响着胆汁中的转运。与蛋白质的结合阻碍从肾脏排泄,可能影响向肝细胞内的运行。如能在从肝向胆汁清除中与胆红素进行竞争,即可望研制比现在所使用的化合物效率更好的阴离子及脂溶性物质。

七、临床意义

关于肝胆道扫描应用于临床诊断以及它的意义、范围等已有许多报告。本检查的主要适应症列于表4。其中多数用于外科黄疸和内科黄疸的鉴别,但对肝胆道不完全阻塞和肝内胆汁停滞的鉴别不一定容易。最近有报告能用于急性胆囊炎的诊断,作为急腹症的鉴别诊断, ^{131}I -BSP的肝胆道闪烁像可用于器质性黄疸的鉴别诊断,并报道了 ^{99m}Tc -HIDA显示与 ^{131}I -BSP同样的特点。用 ^{99m}Tc -PI能得到正常相近的闪烁像,在这点上大概可以说 ^{99m}Tc -HIDA类似于 ^{131}I -BSP, ^{99m}Tc -PI类似于 ^{131}I -RB。

表4 肝胆道闪烁像的主要适应症

1. 阻塞性(外科)黄疸和肝细胞性(内科)黄疸的鉴别诊断
2. 先天性胆管阻塞症和乳儿肝炎的鉴别诊断
3. 器质性黄疸的鉴别诊断
4. 总胆管囊肿的诊断
5. 胆囊功能的评价
6. 肝内胆石的检测
7. 胆汁性腹膜炎的诊断
8. 肝功能的评价
9. 功能性肝细胞癌的诊断
10. 偶而能检出心脏扩大、心囊液贮溜、肝内SOL等

(胡玉麟译 谢毓元 赵 衡审校)