

·核医学部分·

美、英核医学研究概况

上海第六人民医院临床核医学研究室 马寄晓

我于1987年4月初至5月底去美国和英国进行核医学科学访问,得到美国National Research Council和英国British Council详细安排,在美国先后访问了10个医学院或医院,其中包括哈佛大学所属的Brigham & Women's Hospital, Dana Faber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Children's Hospital, Brockton West Roxbury VA Hospital, Baltimore的Johns Hopkins Hospital, Michigan的Ann Arbor Hospital, 纽约的Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Portland的VA Hospital等单位。在英国,我访问了伦敦的Middlesex Hospital, St. Bartholomew's Hospital, Guy's Hospital, Northwick Park Hospital。现简介如下。

体制和核医学科活动

在美国,较大医院的核医学科属内科或放射科,核医学科的主要技术人员可分为全部时间和部分时间在核医学科工作(另外部分时间在内科或放射科工作)两种。在核医学科里的核医学医师,英国一种职称的称谓为registrar(大学毕业后5年内),以后提升为Senior registrar(3年),优秀者以后提升为Consultant physician,其中可能是科主任、副教授或教授(有教学任务者)。在美国,核医学医师除了作临床诊断以外,在大的医院里,还将轮转到核医学基础研究部门。除了核医学医师外,尚有物理学家、放射性药物学家、技术员(technician, 美)或放射性图象员(radiographer, 英)。技术员的教育如下:

基础教育(basic education)12年
科学教育(Science education)4年
核医学课程(NM program)1年

核医学科里均有晨间读片会(reporting session),一般均由核医学科的主持人在讨论的基础上,将报告录入录音机,由秘书打字成报告,交主持人签字发出。主持人经常由科主任担任,也有先由住院医师读片后,写一初稿,然后交由主持人修改退回,再打字后由主持人签字发出,核医学科内经常的业务活动是科内的讨论会,有时与其他科联合举行,结合病例进行讨论。

放射性药物

美、英两国均很注意 ^{99m}Tc 的标记化合物的研究,用 ^{99m}Tc 标记异腈类化合物希望能代替核素性能并不理想、而且价格昂贵的 ^{201}Tl ,已作了大量的工作。比较成熟的是 ^{99m}Tc -RP-30(hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile),此为一嗜脂性化合物,能很快被肝、肺清除,静脉注射后1小时,心肌显像清晰。已知此化合物作心肌显象的质量优于 ^{201}Tl ,运动试验灌注缺损率与 ^{201}Tl 相似。在可逆性心肌缺血研究中,如用2次注射法,可分别观察运动与静息时的心肌灌注水平,结果认为此化合物与 ^{201}Tl 一样好,但价格要便宜得多。

^{131}I -邻碘马尿酸钠作肾功能检查,对尿路梗阻患者的辐射剂量偏大, γ 照相的分辨率也不佳。应用 ^{99m}Tc 标记的MAG-3(mercapto acetyl triglycine)有可能代替 ^{131}I -或 ^{125}I -邻碘马尿酸钠,英国St. Bartholomew医院的Dr. Britton比较两者后发现,

肾图高峰时间的相关系数 $r = 0.95$, 肾实质通过时间指数的 $r = 0.61$, 全肾的通过时间的 $r = 0.92$, 现在认为 ^{99m}Tc -MAG-3已可代替 ^{131}I -邻碘马尿酸钠, 并有超过 ^{99m}Tc -DTPA的优点。

^{99m}Tc 标记的HM-PAO在英国 Middlesex Hospital核医学科Dr. Ell与Amersham放化中心合作, 作了大量的实验和临床工作, 并专门写了一本图谱。由于本复合物能透过血脑屏障, 与脑各部血流有分布上的一致关系, 对准确显示如脑血管栓塞、局部脑缺血等有时超过X线CT的结果。此外, 对脑内功能异常引起的癫痫病灶的定位诊断有比其他检查优越的优点。

^{111}In 的标记化合物应用也广泛, 比较有意义的是 ^{111}In 标记的抗肌球蛋白抗体(anti-myosin Ab)的应用, 它是美籍华人Dr. Ban An Khaw首先提纯的抗原, 该抗体具有特异亲心肌梗塞部位的心肌的特性。

一些发生器如 ^{195m}Au ($T_{1/2} = 30.6$ 秒)发生器已常规应用, 这是1974年开始用于心肌显象的放射性核素, 其母体为 ^{195m}Hg , 由质子轰击 ^{197}Au 而得 $[^{197}\text{Au}(\text{P}, ^3\text{n})^{195m}\text{Hg}]$, 由于一次用量可很高, 故所得图像清晰。

释放正电子的放射性核素在我访问的几个美国医学中心, 如麻省总医院, Johns Hopkins Hospital, Ann Arbor Hospital等均有能量为6~18 MeV的医用加速器可制备 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 和 ^{18}F , 合成为 ^{11}C -carfentonyl, ^{11}C -dopamine, $^{15}\text{O}_2$ 、 C^{15}O_2 、 ^{18}F -DG等进行医学研究。对中枢神经系统的研究, 美国 Johns Hopkins Hospital开展得非常活跃。Ann Arbor Hospital的Dr. Weiland应用 ^{18}F 标记metaraminol (aramine)用PET作心肌显像。

核医学仪器

在美国的医院核医学科里, 主要的核仪

器为 γ 照相机、单光子释放计算机断层仪, 一些核医学中心置有正电子断层仪。一种测定骨质疏松、反映骨内矿物质含量的扫描仪已广泛应用, 一些老年白人妇女常因骨质疏松而造成骨折, 此仪器在骨折前可提出预告。仪器内装有 ^{153}Gd (钆, Gadolinium), 它的半衰期为242天, 开始时放射性活度为37GBq(1Ci), 有两种 γ 线能量, 一种为44KeV, 另一种为100KeV, 患者处于放射源和测定探头之间, 探头来回扫描40次, 每个病人约检查15~20分钟, 每次扫描资料自动输入计算机。常取第二、第三、第四腰椎及股骨上端作为检查部位, 检查结束, 计算机终端可显示出结果, 并由打印器作出诊断报告。

在英国和美国的心血管研究部门内, 见到由原来生产大型多晶体77型 γ 相机的BAIRD公司制造的一种小型专用于心血管核医学研究的多晶体 γ 相机, 称为Scinticar, 它具有全部心功能检查的参数软件, 其灵敏度可达1百万计数/秒, 使用单位非常满意。在英国Northwick Park Hospital内见到一种小而扁平的探头, 是该院Dr. Lahiri和John Caunt科学公司联合研制的。这种探头不用光电倍增管, 不需铅准直器, 因为重量很轻, 可连接至定标器、计数率仪以及计算机上, 它是用CsI晶体代替NaI(Tl)晶体, 它的灵敏度为常用NaI(Tl)晶体闪烁探头的50%~60%。用此探头由病人携带在胸部, 几何位置容易固定, 不会受病人体位活动的影响, 故是心功能监测的良好仪器。据Dr. Lahiri介绍, 该仪器作左心室射血分数检查, 与一般闪烁探头所得结果基本一致。

计算机的应用

核医学科内计算机的应用十分普遍。病人初到核医学科, 即由专人将资料输入计算机, 以后该病人的所有资料均输入计算机, 查询了解十分方便。在管理上, 计算自动化

技术操作及仪器控制等方面均应用计算机。又如给每个病人多少剂量的放射性药物,由计算机协助打出报告,告诉使用者应给患者多少剂量的放射性药物。除了记录、贮存、计算等功能外,几乎所有核医学功能检查、显像诊断用仪器均联有计算机,并有多种软件协助诊断。放射免疫分析用测定仪,可以同时测定20个样本,同时记录结果,同时计算打出报告。在几个核医学中心内,装置了ADAC计算机(模拟-数字-模拟转换计算机),可同时连接7台Y相机,每台Y相机可同时采集、分析处理各自的信息。在医院里的intensive care unit(ICU),备有一计算机终端,核医学科及各部门将该病房内有关病人的检查结果输入计算机内,该病房的医师随时可了解有关抢救病人的结果,并可查询以前的报告,以便及时进行对症治疗。

质量控制

核医学的“质量控制”表现在许多方面。它涉及到各种环节,有不少单位的医务人员非常重视。质量控制有以下几个方面:

(1)放射性活度测定仪质量控制:经常校验,使数据准确。

(2)放射性药物质量控制:有各种理化测定方法,使给予病人的药物质量可靠。

(3)摄片程序质量控制:对摄片的各种条件进行规范化。

(4)Y相机均匀度、线性和分辨率质量控制:由当日值班技术员晨间检测,每日操作,摄片保留。

(5)ECT质量控制:在每次病人检查前,或一周内虽无病人检查均进行质量控制一次。

各种模型模拟各种病变的测试:常用一套核医学专用模型(如Jaszczak phantom)作事先检测,考核有关仪器的灵敏度、分辨率等性能。正式检查病人,晨间的读报告会 是临床核医学检查的最有效的方法。

临床核医学几个方面

1. 骨显像

骨显像是最常用的检查项目,约占工作量的60%左右(其次是心血管检查、脓肿定位、肝胆检查等,各单位有自己偏重的内容),主要用来对原发性或转移性骨肿瘤进行早期诊断,特别是乳腺癌患者手术前后的诊断占多数。为了与X线摄片进行对比,核医学科医师(给我印象深刻的是波士顿哈佛大学Dana Faber Cancer Institute核医学科主任Dr.Kaplan、纽约Memorial Sloan-Kettering Cancer Center核医学科的Dr.叶大铸)在给出报告前,经常与有关科的医师讨论病案。骨显像是用以对装有人工关节的患者作为测定关节是否松动的方法,同时结合 ^{111}In 标记的白细胞显像来了解假关节部位是否有感染。如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP显像对见到人工关节处放射性异常浓集,则提示假关节有松动,如同时见到 ^{111}In -白细胞显像也为阳性结果,则说明同时有感染存在。许多专家在确定有无病变时,不只是根据全身骨显像图来决定,而是要根据局部比较清晰的图像来判断,因为局部骨显像的分辨率要高于全身骨显像。

2. 放射免疫显像

放射免疫显像在美国称为Radioimmunoimaging,在英国称为Radioimmunoscintigraphy,都采用单克隆抗肿瘤相关抗原抗体以 ^{125}I 或 ^{111}In 标记后进行定位诊断。如B-62、DF-3单克隆抗体诊断乳腺癌, HMFG-2及DC-125诊断卵巢癌, CEA单克隆抗体诊断结肠癌、直肠癌等。英国St. Bartholomew's医院的Dr. Granowska及Dr. Britton所介绍的 ^{125}I 标记的各种单克隆抗体的显像图像十分清晰,即使用手术切除下的肿瘤标本进行Y照相,亦清楚地见到肿瘤能浓集大量的标记抗体。标记抗体时,多采用iodogen作为氧化剂,标记率可达70%以上,并

应用ELISA和直接放免法测定证明iodogen法标记后抗体活性的部位。 ^{123}I 标记的单克隆抗体80~120MBq(2~3mCi)中含有抗体蛋白0.5mg以下。当受检者皮肤试验阴性时,将抗体注入110毫升生理盐水中作静脉滴注,这样非常安全。然后于30~45分钟内每5分钟摄片一帧,接着于4、6、24小时进行摄片。如用 ^{111}In -标记抗体,尚可于48、72小时,必要时注射后6天(此时血内本底低)进行摄片。

3. 关于mIBG

我在密执安大学Ann Arbor Hospital访问了Dr. Shapiro和Dr. Weiland。Dr. Weiland首先从理论上提出苜基和胍基协同产生的神经原阻断剂可用来对含儿茶酚胺肿瘤的显像和治疗,以后又提出间位碘代苜胍(mIBG)比邻位和对位效果更好。迄今,全世界均应用此化合物来诊断嗜铬细胞瘤。后来又提出另一种化合物AIBG(^{123}I -4-amino-3-iodobenzylguanidine),其合成迅速而简单。经动物实验与人体恶性嗜铬细胞瘤转移灶的检查,均证明此化合物与mIBG有相似的浓集,但在肺、肠及脾内摄取高于mIBG。Dr. Shapiro等应用mIBG进行了大量的临床研究和应用,是近年来核医学中的重大成就之一。我们也作了一些工作,交谈非常有益。Ann Arbor Hospital用放射性碘标记mIBG,每半个月向全美及欧洲发货一次,如果用 ^{131}I -mIBG,每例用量为18.5MBq(500 μCi),如用 ^{123}I -mIBG,每例用74MBq(2.0mCi)。由于此化合物不仅能被嗜铬细胞瘤所摄取,而且对恶性嗜铬细胞瘤的转移灶,神经母细胞瘤、类癌、非

分泌性副神经节瘤、单发性或家族性甲状腺样瘤、化学感受器瘤、绒癌、非典型神经鞘瘤、Meskel细胞皮肤癌,均可有不同程度浓集mIBG的能力。现在已知嗜铬细胞的胞浆内的颗粒多少与摄取mIBG的多少有关,颗粒愈多,摄取愈高。Dr. Shapiro等曾应用 ^{131}I -mIBG治疗恶性嗜铬细胞瘤的转移灶,治疗前首先用 ^{123}I -mIBG进行定位诊断。在交谈中,知道他们的病人治疗结果与我们有限病例的治疗结果相似,即治疗后原来的肿瘤缩小不明显,而患者原来不能控制的高血压,却能得到有效地控制。因此,今后 ^{131}I -mIBG治疗恶性嗜铬细胞瘤的指征是控制高血压,而不是缩小肿瘤。 ^{131}I -mIBG治疗用量要求每例每疗程为7400MBq(200mCi)(成人),6个月后继续给7400MBq。此疗法对放疗与化疗无效的患者,价值很高。 ^{131}I -mIBG能有效地控制神经母细胞瘤。儿童神经母细胞瘤每疗程给1800~3700MBq(50~100mCi),据12例神经母细胞瘤患者用 ^{131}I -mIBG治疗,75%的肿瘤有缩小。在注射 ^{131}I -mIBG前应首先给病人量血压,测心率,注射时病人宜平卧,以防止在注射时可能引起的低血压。

结 语

我的访问受到国外同事们的热情接待,他们也希望多了解些我国的核医学现状。我深感美、英医学界对核医学有深刻的认识,应用时有很强的针对性,尽管现在有许多新的诊断技术如CT、DSA、B超、MRI等,但核医学已是一个现代医学中在诊断、科研、治疗中不可缺少的学科,它们均不能替代核医学的作用。