

# 心肌代谢显像的进展及其临床应用

上海中山医院 黄 钢综述 赵惠扬 刘秀杰\*审校

过去的十年, 心肌代谢显像出现了飞速的发展, 心肌的脂肪酸显像及 $^{201}\text{Tl}$ 的临床应用、 $\gamma$ 照相机及SPECT的日益普及, 推动了这一发展的进程;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记心肌显像剂的探索, PECT的改进及正电子核素发生器的研制, 使具有良好的理化性质和生物学特性的心肌代谢显像剂出现及定量研究心肌代谢、血流及功能有了可能; 而磁共振成像(MRI)的试用, 从细胞分子水平上, 揭示了心肌代谢的生理生化机制, 将心肌代谢研究提高到新的水平。下面将近年来心肌代谢显像的进展作一概述。

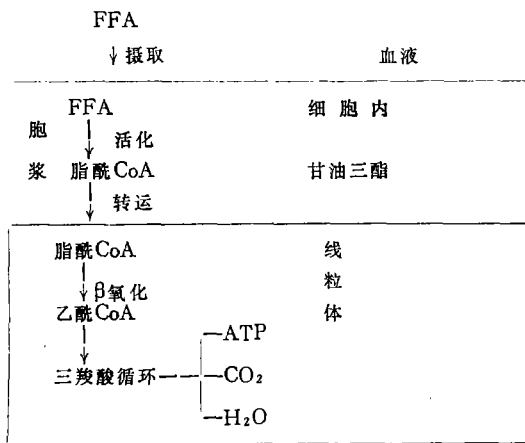
## 一、心肌代谢及心血管显像

心脏活动是由一系列复杂的生理机制、生化反应及细胞功能状态所决定。ATP是维持心脏节律性活动的能量基础, 而ATP的产生则需要葡萄糖、脂肪酸及蛋白质等物质作原料及多种金属离子的协作。由于心肌能源储备有限, 其能源物质及氧耗依赖血流不断补充, 因此, 心肌血流量的多少, 直接影响心肌细胞能量产生及生存能力。此外, 心肌细胞的完整性尚取决于细胞内外 $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 等无机离子的分布及 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶的功能<sup>[1]</sup>。虽然这些概念早已为人们所熟知, 但其具体环节及心肌代谢功能在活体的显示, 至今未能较好地解决。X线CT及各种B型超声显像等能清楚地显示心脏形态及结构, 但不能反映心肌功能及代谢水平。而核素显像可利用核素本身或类似于体内各种元素的性质, 或用其标记特异化合物参与心肌代谢, 显示心肌功能及代谢的各个环节, 成

为解决心肌代谢活体显像的有效方法之一。

## 二、心肌的脂肪酸代谢显像

1965年, Evans等试用 $^{131}\text{I}$ -FFA ( $^{131}\text{I}$ -游离脂肪酸) 进行心肌代谢显像。虽然显像效果不理想, 辐射剂量较高, 但首先观察了活体心肌代谢的变化。以后, 随着核医学仪器的改进, 较理想核素的发现及其应用, 明显提高了核素标记脂肪酸的显像质量及准确性。目前常用的放射性核素有 $^{123}\text{I}$ 、 $^{123\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$ 等, 后三种需PECT检测。用上述核素标记FFA, 其生物特性与自然FFA相同, 共同参与机体的FFA代谢, 其基本代谢过程见图示:



在正常情况下, FFA是心肌供能的主要来源, 约占总能量来源的60~80%, 而心肌对FFA的摄取及利用主要受下列因素的影响: ①FFA的链长; ②白蛋白与FFA的比值; ③FFA在动脉血中的浓度; ④细胞内代谢的完整性及协调性; ⑤局部血流灌注及细胞能量的需求。当心肌发生缺血及缺氧

\*北京阜外医院

时,  $\beta$ -氧化及三羧酸循环障碍, 中间产物蓄积, 反馈性地抑制FFA的分解, 导致FFA利用的明显下降。因此, 核素标记FFA在心肌代谢时的变化, 可定位诊断心肌缺血及坏死部位、范围及程度, 有利于临床评价疗效及预后。

在核素标记FFA中, 以 $^{123}\text{I}$ -FFA(十六烷酸及十七烷酸)和 $^{11}\text{C}$ -棕榈酸较常用, 其在血液中的动力学变化表现为三个时相[2、3]: I相为细胞摄取血中FFA的速度; II相为FFA在细胞内的 $\beta$ 氧化过程; III相为甘油三酯中脂肪酸的再释放。其中以II相即FFA的 $\beta$ 氧化过程最重要。有人观察到: $^{11}\text{C}$ -棕榈酸II相(即正常清除速率) $T_{1/2}$ 时间为 $20.0 \pm 5.6$ 分, 心肌缺血时则大于23分, 提示心肌缺血时, FFA的 $\beta$ 氧化降低。由于受损心肌FFA代谢明显下降, 局部放射性分布减少, 显像时表现出局部放射性稀疏及缺损区。因此, FFA心肌代谢显像, 不仅可较好地反映心肌形态及代谢分布, 而且可评价正常或异常部位代谢速率及功能状态。然而,  $^{123}\text{I}$ -FFA在体内代谢时, 易产生 $^{123}\text{I}$ 的脱落, 造成本底放射性的增加, 严重影响显像质量。1930年, Machulla等[10]应用 $^{123}\text{I}$ -PPA( $^{123}\text{I}$ -碘化苯基十五烷酸)进行心肌显像, 较好地解决了脱碘问题, 其将 $^{123}\text{I}$ 标记在苯环上, 并将碘化的苯环联在FFA的末端, 经过 $\beta$ 氧化后, 残存的 $^{123}\text{I}$ -苯甲酸滞留在细胞内, 无游离 $^{123}\text{I}$ 释放, 本底放射性较低, 提高了显像质量。虽然 $^{123}\text{I}$ -PPA提高了显像质量, 但不能反映心肌清除FFA的速率, 因为 $^{123}\text{I}$ -苯甲酸较长时间地滞留于细胞内, II相下降的速度明显减慢, 与 $\beta$ 氧化的过程无明显关系。

FFA心肌代谢显像除用于冠心病诊断外, 还用于原发性心肌病等诊断及药理学研究, 前者表现为清除速率的降低及心肌放射性分布的不均匀。提示心肌病在生化代谢及细胞功能状态中的变化, 为进一步认识原发

性心肌病的发病机制提供了新的方法[11]。在药理学研究方面, Wall[12~13]观察了 $\beta$ -受体拮抗剂对心肌摄取FFA的影响, 发现 $\beta$ -受体拮抗剂的作用效果类似于急性心肌缺血时的变化, 表现为心肌摄取FFA的下降。

最近, OKada用 $^{123m}\text{Te}$ 标记脂肪酸类似物进行了狗的心肌显像。并探讨了 $^{123m}\text{Te}$ 标记十七烷酸的不同部位在心肌显像中的动力学问题及每一种 $^{123m}\text{Te}$ -十七烷酸在缺血及正常心肌中的清除率, 为心肌代谢研究及显像剂结构在代谢中的影响提供了理论依据[14]。但 $^{123m}\text{Te}$ 物理半衰期较长, 辐射剂量较高, 而且毒性较大, 因此, 在应用于人体时必须进行严格的毒性试验[15]。

### 三、PECT在心肌代谢显像中的应用

人们普遍认为, 评价心肌代谢的最重要手段可能是正电子发射断层显像(PECT)[1]。因其具有以下优点: ①能有效地进行图像重建, 分辨率较SPECT高; ②能进行心肌代谢及血流的绝对测定; ③使用的示踪剂为体内天然元素的同位素, 能准确反映机体功能; ④使用的多为短半衰期同位素, 辐射剂量低, 在短期内可重复使用。PECT进行心肌显像时常用的示踪剂分两大类: 一类为发射正电子核素如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 及 $^{15}\text{O}$ 等, 其进入体内, 参与机体物质代谢, 转运及代谢与体内正常元素相同。另一类为正电子核素标记的特定化合物, 能被组织特异性摄取, 参与或不参与代谢, 如上节叙述的 $^{11}\text{C}$ -FFA,  $^{18}\text{F}$ -去氧葡萄糖及 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 等标记的其他葡萄糖、氨基酸及胺类物质, 这些均为心肌代谢的能量物质, 当局部心肌摄取及利用能量减少时, 该区出现放射缺损区[16]。有人认为, 缺血心肌对脂肪酸 $\beta$ 氧化的速率降低, 致使心肌转为利用葡萄糖产生能量。当静注 $^{18}\text{F}$ -2-脱氧葡萄糖(FDG)后, 其快速为细胞摄取, 经己糖激酶作用, 转变为FDG-6-磷

酸,因不能继续氧化而贮存于细胞内。PECT定量测定FDG的转运及磷酸化过程,对确定心肌代谢功能及缺血心肌的活力有一定意义<sup>[17]</sup>。此外,人们还试用了<sup>11</sup>C-辅酶Q等呼吸链中氧化还原传递因子进行心肌显像,为全面了解心肌代谢功能提供了新的方法<sup>[18]</sup>。

PECT具有灵敏、准确、特异等优点,且能反映机体功能、代谢、血流及生理病理特点,但尚未广泛应用于临床,因为PECT价格昂贵,实验室设施要求很高,需配备加速器,并要整套快速、简便、有效的放射性药物制备方法,这些在短时间内均难以解决。不过,近年公布的PECT价格,提示有可能应用于临床<sup>[19]</sup>。目前许多放射性药物制作部门已试图研制有利于临床应用的正电子核素发生器(见表)。其中<sup>82</sup>Rb第一个用

表 潜在的短半衰期正电子核素发生器

正电子核素	物理半衰期	发生器	母体半衰期
<sup>82</sup> Rb	75s	<sup>82</sup> Sr→ <sup>82</sup> Rb	25.0d
<sup>128</sup> Cs	3.8min	<sup>128</sup> Br→ <sup>128</sup> Cs	2.4d
<sup>52</sup> Mn	21.1min	<sup>52</sup> Fe→ <sup>52</sup> Mn	8.3h
<sup>68</sup> Ga	68.3min	<sup>68</sup> Ge→ <sup>68</sup> Ga	275d
<sup>62</sup> Cu	9.8min	<sup>62</sup> Zn→ <sup>62</sup> Cu	9.2h
<sup>122</sup> I	3.6min	<sup>122</sup> Xe→ <sup>122</sup> I	20.1h

于临床。有人用<sup>82</sup>Rb进行心肌血流测定,并提出一个简单的模型,确定<sup>82</sup>Rb在心肌的相对灌注量与冠脉狭窄程度的关系,为定量诊断冠脉狭窄作了有益的尝试<sup>[20]</sup>。另外,<sup>68</sup>Ga(5-MeOsal)<sub>3</sub>TAME在动物体内应用,其测定局部心肌血流量的结果与H<sub>2</sub><sup>15</sup>O比较,有极显著相关<sup>[21]</sup>。

#### 四、心肌灌注显像剂

<sup>201</sup>Tl作为心肌灌注显像剂已在临床中广泛应用。其生物特性与K<sup>+</sup>相似,静注后为多种组织摄取,聚积于细胞内,心肌摄取率为3~5%,<sup>201</sup>Tl在心肌内分布取决于局部

心肌血流量、心肌细胞数、完整性及其摄取和清除<sup>201</sup>Tl的能力。正常心肌细胞能迅速摄取血中<sup>201</sup>Tl,而坏死及缺血心肌无摄取或明显减低,表现为显像中的稀疏及缺损区。在运动后短时间内,心肌细胞与血液及心脏外组织间不断进行<sup>201</sup>Tl的交换,处于动态平衡,表现出再分布现象<sup>[22]</sup>。临床根据心肌显像图中缺损表现及再分布现象,对心肌功能进行评价。常见的异常显像图表现为:①可逆性缺损;②部分可逆性缺损;③不可逆性缺损;④反转性缺损<sup>[23~25]</sup>。对冠心病诊断的灵敏性为80~90%,特异性为85~95%,高于运动心电图结果。并可估计心肌功能,准确判断病变大小、范围,有利于临床疗效观察及预后判定。然而,<sup>201</sup>Tl能量低,分辨率差,来源困难。因此,人们开始探索新的<sup>99m</sup>Tc标记心肌显像剂。1981年,Deutsch等<sup>[26]</sup>对19种<sup>99m</sup>Tc标记化合物进行筛选,认为Diars的四种卤属衍生物可进行心肌显像,以Br衍生物心肌显像效果最佳,但与<sup>201</sup>Tl相比,差距较大,随后人们又试用了DMPE及其衍生物进行心肌显像并与Diars类比较,结果在心肌聚积量及血浆清除率等方面均优于Diars类<sup>[27~28]</sup>。1984年, Jones试用了异腈类化合物进行心肌显像,并分别研究了其甲基、乙基、丙基及丁基等衍生物的生物特性,认为TBI(特丁基异腈)心肌聚积量较多,并有肝、肺、肾等多器官摄取,清除时间较慢,表现出复杂的多室分布,但心肌/本底比可满足显像要求<sup>[29]</sup>。近年来,人们对<sup>99m</sup>Tc-TBI制备及标记方法做了改进,使标记率由30~60%提高到90%以上<sup>[30~32]</sup>。临床初步试用结果表明:心肌显像在静注后60分钟左右开始,无明显再分布现象,运动及静态显像需二次注射,不过,<sup>99m</sup>Tc半衰期较短,隔天可行再次显像,此对于临床短期动态观察病灶变化,提供了形态及功能依据。此外,<sup>99m</sup>Tc标记显像剂辐射剂量低,能量适宜,与<sup>201</sup>Tl相比,使用剂

量可提高四倍,分辨率可提高2倍,并能持续使用,费用较低。因此,探索<sup>99m</sup>Tc标记心肌显像剂是未来发展的一个重要方面。

### 五、MRI在心肌代谢显像中的应用

MRI可能是未来心肌代谢研究最有意义的手段。目前常用的MRI主要是限于氢质子,其是机体最丰富而灵敏的核,可清楚地显示心肌梗塞区域发出的较正常心肌强的信号<sup>[33]</sup>。MRI还可观察及研究<sup>15</sup>N、<sup>23</sup>Na、<sup>31</sup>P等元素在生物体中的代谢,更有效地反映心肌细胞的功能及代谢水平<sup>[34]</sup>。MRI研究<sup>15</sup>N葡萄糖及脂肪酸代谢,与质子相比,相对灵敏度为 $1.6 \times 10^{-2}$ ,测定<sup>15</sup>N峰强度可显示心肌脂肪酸、乳酸的相对浓度及细胞功能<sup>[35]</sup>。<sup>31</sup>P相对灵敏度为 $6.7 \times 10^{-2}$ ,其磁共振分光谱仪能较好地确定磷酸肌酸及ATP等含磷物质的峰值,每个峰下面积代表其化合物的相对比例浓度。MRI活体测定ATP浓度及其在收缩舒张和生理病理情况下的变化,能准确地反映代谢及功能水平<sup>[36]</sup>,对于心脏疾患的诊断、治疗及预后判断有决定性作用。

### 六、结束语

未来的心肌代谢显像,将可能在以下方面发展:(1)放射性药物探索及改进;(2)放射性同位素的发现及应用;(3)标记技术的提高及方法的简化;(4)电子计算机的普及及显像仪器的改进;(5)计算机软件的开发利用,复杂三维图像的重建以及(6)SPECT、PECT、MRI等心肌显像的三维数据的对比、分析和判断等,将促进心肌显像达到更完善的水平。

### 参考文献

1. Berger HJ et al; J Am Coll Cardiol 1985, 5 : 750
2. Machulla HJ et al; J Nucl Med 1978, 19 : 298
3. Schelbert HR et al; J Nucl Med 1981, 22 : 10

4. Schelbert HR et al; Circulation 1982, 66 (Suppl) : 126
5. Lerch RA et al; Circulation 1981, 64 : 689
6. Poe ND et al; Radiology 1977, 124 : 419
7. Freundlieb C et al; J Nucl Med 1980, 21 : 1043
8. Vyskak et al; J Nucl Med 1979, 20 : 650
9. Dudeczak R et al; J Nucl Med 1982, 23 : 35
10. Machulla HJ et al; Eur J Nucl Med 1980, 5 : 171
11. Hoeck A et al; J Nucl Med 1983, 24 : 22
12. Wall EEvan der et al; Curr Ther Res 1982, 32 : 653
13. Wall EEvan der et al; Curr Ther Res 1983, 33 : 591
14. Okada RP et al; Eur J Nucl Med 1985, 11 : 156
15. Elmaleh OR et al; J Nucl Med 1980, 10 : 355
16. Gould KI; Circulation 1982, 66 : 1141
17. Schelbert HR et al; Semin Nucl Med 1983, 10 : 355
18. Ishiwata K et al; J Nucl Med 1985, 11 : 167
19. Evans RG et al; Am J Roentgenol 1983, 141 : 1073
20. Mullani NA et al; J Nucl Med 1984, 25 : 1190
21. Green MA et al; J Nucl Med 1985, 26 : 170
22. Okada RD et al; Circulation 1982, 65 : 70
23. Hakki AH et al; Am Heart J 1984, 108 : 326
24. Iskandrian AS et al; Am Heart J 1985, 109 : 125
25. Siberstein EB et al; J Nucl Med 1985, 26 : 707

27. Sullivan FL et al; Int J Nucl Biol 1984, 11: 3
28. 李松生等; 中华核医学杂志 1985, 5: 103
29. Jones AG et al; Int J Nucl Med Biol 1984, 11: 225
30. 上海医科大学中山医院核医学科: 会议资料 北京, 1986, 3
31. 刘秀杰等; 中华核医学杂志 1986, 6: 4
32. 唐 遵等; 中华核医学杂志 1986, 6: 6
33. Osbakken M et al; Am Heart J 1984, 108: 574
34. Burt CT et al; J Nucl Med 1984, 25: 1237
35. Bottomley PA et al; Lancet 1983, 1: 273
36. Pernot AC et al; Circulation 1983, 67: 1296

## 放射性核素体外显像早期检测动脉粥样硬化

华西医科大学附一院核医学科 郭正平综述 谭天秩 卢调章\*审校

动脉粥样硬化的早期病变主要侵犯血管壁而较少累及管腔。现行的以X线为代表的 所有影像学诊断检查, 都要在血管腔狭窄达到一定程度时, 才能发现形态学的影像改变。此时病变发展往往已处于临床晚期阶段, 血流动力学明显受损, 病变几乎不可逆转。所以, 现行的依赖于血管壁组织结构异常而进行诊断的所有影像学检查, 对发现早期以代谢紊乱为特征的动脉粥样硬化, 存在固有的局限性, 且X线血管造影价格昂贵, 对病人有创伤和一定危险性, 不适于治疗病人的疗效观察和随访。针对该病发展具有隐匿性、慢性、进行性的特点, 寻找新的检查手段, 以便在病变发展可以逆转和恢复的早期进行诊断, 对降低动脉粥样硬化所致的心脑缺血疾病的发生率和死亡率都具有重要意义。本文介绍用放射性核素标记的血浆低密度脂蛋白 (Low Density Lipoprotein, LDL) 进行动脉粥样硬化显像的理论基础、实验研究和人体的初步应用。

### 理论基础

脂质在动脉内沉积和浸润是动脉粥样硬

化最典型和共有的病理特征, 目前还不能回答脂质沉积和积聚的确切机制, 但已经肯定: 沉积的脂质来源于血浆LDL, 且LDL是以巨分子的完整形式透过血管内皮细胞进入血管壁<sup>[1]</sup>。LDL是人体内转运胆固醇的主要载体, 由脱辅基脂蛋白B (Apolipoprotein B)、胆固醇及脂、少许甘油三酯和磷脂组成, 是血浆中含胆固醇最高的脂蛋白 (胆固醇占该分子复合物总量的45%)。正常情况下, 其主要由血浆中极低密度脂蛋白 (VLDL) 转化而来。LDL的代谢有两种途径, 其一, LDL受体依赖途径: 1974年, Goldstein等在培养的成纤维细胞上发现了LDL受体, 以后研究发现, LDL受体在体内许多器官广泛存在, 以肝脏最多<sup>[2]</sup>, LDL上的脱辅基脂蛋白B识别细胞膜上的LDL受体, 然后与之结合, 内化, 被溶酶体降解, 其二, LDL受体非依赖途径: 目前对这一途径的认识还不完全, 血管内皮细胞, 动脉壁中层平滑肌细胞和巨噬细胞等都可能参与这一代谢途径, 这一途径中比较肯定的一点是, 巨噬细胞膜上的清道细胞受体 (Scavenger Cell Receptor) 结合摄取LDL进行代谢

\* 天津医学院附院