

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^[1]。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^[2], 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

[4]。受体依赖性途径对LDL的代谢有饱和效应,受体非依赖性途径则无。约70%的血浆LDL经肝脏摄取降解,经肝脏代谢的LDL中,约89%左右的LDL经LDL受体途径代谢[2、18]。LDL分子上赖氨酸和精氨酸残基的阳性电荷区是结合LDL受体必须的,将此区域甲基化、乙酰化或糖基化后,LDL失去与受体结合的能力,LDL受体非依赖性途径则不受此化学修饰的影响。

血管壁LDL代谢与粥样硬化显像

血浆LDL是如何通过血管内膜,在动脉壁代谢和沉积的?这是动脉粥样硬化机理的一个主要方面,也是放射性核素标记LDL动脉粥样硬化显像的理论基础。概括起来,目前有以下几种假说:1.内皮细胞受损学说;2.溶酶体异常代谢学说:动脉壁内细胞溶酶体对脂质摄取和分解异常,脂质沉积;3.LDL受体学说:受损内膜区修复增生的内皮细胞通过LDL受体摄取过多的脂质。近年来,较多的研究已把注意力集中在血浆LDL本身的异常和血管壁的异常上。已有大量实验报道了LDL的异质性与动脉粥样硬化的关系。异质性是指:同一个体或不同个体之间,或同一个体不同生理病理条件下,LDL的组成、结构、活性存在差异,某些亚型的LDL可能更易引起动脉粥样硬化。有实验发现[5],家族性高胆固醇血症患者的血浆LDL颗粒大、密度低、脂核内为液晶态(经X线衍射分析,正常为液态),其活性高、代谢快、更易引起实验动物的动脉粥样硬化。也有实验发现[6~7],透过内皮细胞的LDL主要与血管壁的蛋白多糖等基质成分,如粘多糖等结合,平滑肌细胞分泌的基质成分的异常或甲基化的粘多糖与血浆LDL有更强的亲和力。血浆LDL经内皮细胞修饰后,更易在血管沉积。综上所述,动脉粥样硬化病变早期,主要表现为脂质代谢紊乱,血浆LDL透过血管内膜,在血管沉积增多,用放射性

核素标记血浆LDL,在病变血管壁的浓聚增加,就可用γ照像机获得早期动脉粥样硬化的阳性显像。

LDL的制备和标记

LDL的制备已有较成熟的生化方法。目前最常用的是密度梯度超速离心分离法:取病人自体血浆,以溴化钾为密度梯度材料,用密度梯度仪或分层直接铺垫的方法在离心管内制成密度梯度,从管顶缓慢加入血浆,200 000×g离心24小时,收集位于1.025~1.050梯度范围内的脂蛋白,经透析处理,去除分离介质,透析液可选用含有0.2mol/L NaCl和1.0mmol/L EDLA二钠盐的缓冲液, pH8.6,透析24~36小时,LDL标记前用0.22μ微孔膜过滤,分离的LDL可经双相免疫扩散试验鉴定。

用于标记血浆LDL作动脉粥样硬化显像的放射性核素,已从¹²⁵I发展到^{99m}Tc,碘标记蛋白质已有成熟的方法,如常用的单氯化碘法,已用于显像的有¹²⁵I-LDL和¹²³I-LDL。但¹²⁵I的γ射线能量低,显像性能差,¹²³I系加速器产物,价格昂贵,限制了它们的应用。^{99m}Tc是目前广泛使用的显像核素,有优良的物理显像特征。1985年,Robert等完成了^{99m}Tc对LDL的标记。他们的方法是:在制备好的脂蛋白溶液内加入^{99m}TcO₄淋洗液[^{99m}TcO₄/LDL = 3.7×10⁴Bq (1.0μCi) / 2~6 mg蛋白质],再加入即刻溶解的连二亚硫酸钠溶液(10mg连二亚硫酸钠溶于0.1mol/L甘氨酸缓冲液, pH9.8)轻轻摇匀,室温下放置10~45分钟,还原剂与^{99m}TcO₄的克分子比例>10⁴,完成标记。用纸电泳分离鉴定表明,低价态的^{99m}Tc能直接结合到LDL上,且标记LDL在离心、电泳及动物体内稳定。若标记时缓冲液pH<7,LDL发生变性,pH过高,LDL发生凝集[8]。除用^{99m}Tc直接进行标记外,也可用DTPA作双能络合间接标记。

^{125}I -LDL、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -LDL的动物体内分布试验表明,标记物在体内环境条件下结合稳定,且与自体血浆的LDL在反应活性、生物学行为上相同, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -LDL与 ^{125}I -LDL的体内活性相似。标记物在血浆内以双指数形式清除,半消失期约20小时左右,以肝摄取最高,其次为肾上腺、脾、小肠、肾脏。对胆固醇利用较高的器官,LDL的摄取相应较高。

Y照相机体外显像

1983年,Robert用自体血浆分离标记的 ^{125}I -LDL在临床上首次应用于人体动脉粥样硬化显像,也是第一次应用核医学的方法对血管壁进行显像。三例病人,经X线血管造影诊断为动脉粥样硬化伴有颈动脉狭窄。其方法是,经肘静脉注入 $3.7 \times 10^5 \text{Bq}$ ($100 \mu\text{Ci}$) ^{125}I -LDL,分别于注射后6、24、48小时用低能平行孔准直器作颈部前位、双侧位Y显像,6小时血浆本底水平较高,24小时病变局部开始出现放射性浓聚,两天后,三例病人颈动脉病变局部都有明显的放射性核素浓聚影像^[9]。 ^{125}I 能量低,易被组织吸收,颈动脉表浅,显像获得成功,但在深部血管的应用则受到限制。Sinzinger (1986年)用 ^{123}I 标记LDL,更适于临床显像,17例病人,经X线血管造影和多普勒超声证实有粥样硬化狭窄,显像前,用过氯酸钾封闭甲状腺,静注 $2.8 \sim 3.7 \times 10^7 \text{Bq}$ ($700 \sim 10000 \mu\text{Ci}$) ^{123}I -LDL,于注射后60分钟,3、18、24小时作全身前位和后位显像,10例伴有颈动脉粥样硬化病人核素浓聚增加,6例股动脉粥样硬化病人的病变动脉区也有核素浓聚增加。其中三例病人于显像后三周作了手术,取病变血管作脂质染色和形态学的对照观察,结果与显像的核素浓聚区吻合^[10]。但 ^{123}I 系加速器产物,价格昂贵,限制了它的广泛应用。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是目前常用的显像核素,1985年,Robert等完成了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -LDL的制备

和动物实验,且在一只腹主动脉内膜损伤后四周的兔子进行显像,受损动脉局部有清晰的核素浓聚影像。继而将 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -LDL用于人体动脉粥样硬化显像。显像结果已于当年在“美国三十九届动脉粥样硬化年会”和“第七届动脉粥样硬化国际会议”上作了报道^[11、12]。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -LDL除了作动脉粥样硬化显像外,已有作者将其用于实验动物的肾上腺显像,尚未见到在人体应用^[16]。

问题与展望

放射性核素标记的血浆LDL动脉粥样硬化显像,能够在动脉粥样硬化发展的初期,检测出动脉壁的脂质代谢变化,从而对动脉粥样硬化进行早期诊断,比现行依赖于组织结构的改变而进行诊断的影像学检查有无可比拟的优越性及独特性,具有较大的临床应用价值。虽然X线血管造影,数字减影血管造影对动脉粥样硬化具有肯定和可靠的诊断价值,但它们常在血管腔狭窄、产生临床症状以后,而临床上即使狭窄达到50%,血流也不减少,即使狭窄到50-70%之间,血流供应差别也不明显。所以,当狭窄达70%以上出现临床症状时才进行诊断,病人已丧失治疗的有利时机,此时病变常伴发溃疡、钙化、动脉壁毁损。超声波对动脉粥样硬化的检出率除受病程发展阶段、管腔狭窄程度影响较大外,还受病变血管距体表距离的影响。

近年来,核医学技术在心血管疾病中的应用已越来越普遍,但目前主要集中在心脏疾病的诊断上,而在血管疾病中的应用还没有得到应有的重视。本文介绍的动脉粥样硬化早期显像,结合早期病变发展可以逆转的认识,为动脉粥样硬化的诊断治疗展现出可喜的前景。另外,由于LDL受体绝大部分位于肝脏,而血浆LDL绝大部分经LDL受体途径代谢,故有可能用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -LDL对肝脏LDL受体进行显像,为肝脏功能的评价提供一个新的指标,也可为寻找高脂血症病人的发病

原因提供帮助。

这一技术存在下述局限性：（1）动脉粥样硬化不同病程发展阶段，对LDL脂质的摄取、积聚差异较大，所以，不同病程阶段的病人，其显像结果差异也较大；（2）由于肝脏、肾上腺、脾脏等上腹部器官摄取LDL，引起掩盖和重叠，上腹部大血管应用受到限制；（3）LDL在病变血管积聚过程缓慢，要获得足够显像的信息密度，就要求较长的显像时间；（4） ^{99m}Tc -LDL的有效半衰期相对较短， ^{125}I -LDL的射线能量较低；（5）LDL的制备过程冗长、复杂。如能找到能量和半衰期比较合适的 γ 射线发射体，将血浆分离提取的LDL制成商品药盒供应，对此项技术的改进和完善将起到巨大的推动作用，使得此项技术及早成为一项动脉粥样硬化早期诊断，筛选、治疗效应观察随访的简便易行的常用检查。我们相信，会有更多的研究来完善此项技术。

参考文献

1. Wissler R W, In "Regression of Atherosclerotic Lesions: Experimental Studies and Observation in Humans" Ed. M. Rene Malinow. P 5~17, 1984.
2. Robert AB et al; J Lip Res 1983, 24 (9): 1160~7
3. Goldstein JL et al; Annu Rev Biochem 1977, 46: 897~930
4. Richard EM et al; J Lip Res 1986, 27 (11): 1124~1134
5. Rudel LL et al; J Lip Res 1986, 27(5): 465~474
6. Srinivasan SR et al; Atherosclerosis 1986, 62(3): 201~8
7. Hoff HF et al; Atherosclerosis 1986, 61 (3): 231~6
8. Robert L et al; J Nucl Med 1985, 26 (9): 1056~1062
9. Robert L et al; J Nucl Med 1983, 24 (2): 154~6
10. Sinzinger H et al; Eur J Nucl Med 1986, 12(5): 291~2
11. Ginsbers HN et al; In "7th International Symposium on Atherosclerosis" (Abstract) Melbourne, Oct, 1985
12. Roberts L et al; In "39th Annual Meeting of the Council on Arterio Sclerosis of the American Society for the Study of Arteriosclerosis", Washington DC USA Nov. 1985.
13. Haberland ME et al; Am Heart J 1986, 113(2): 573~7
14. Brownzell JD et al; Am Heart J 1986, 113(2) 583~8
15. Van Hingbergh V W et al; Biochim Biophys Acta 1986, 878(1): 49~64
16. Isaacsohn JL et al; Metabolism 1986, 35(4): 364~6
17. Scott LJ et al; Atherosclerosis 1987, 62(3): 185~190
18. Spady DR et al; Proc Natl Acad Sci USA 1983, 80(11): 3499~3503
19. Nilsson J et al; Atherosclerosis 1986, 80(11): 3499~3503
20. Kottke BA et al; Am J Cardiol 1985, 57 (5): 11~7
21. Hennig B et al; Circ Res 1985, 57(5): 776~780
22. Rohcim PS et al; Am J Cardiol 1986, 57(5): 3~10