

放射性核素标记白细胞显像研究进展

上海华山医院核医学科 顾兆祥综述 林祥通 王世真*审

提 要:放射性核素标记白细胞显像是诊断和估价炎症疾患的有效方法。本文介绍标记白细胞的新方法及其在多种疾病显像应用中的灵敏度、特异性和准确率。

根据白细胞(WBC)的正常生理机能,用发射 γ 射线的核素标记WBC作显像是诊断和估价炎症疾患的特异方法。早期曾用 ^{51}Cr 和 ^{67}Ga 标记WBC,但均有明显的缺点。自McAfee和Thakur(1976年)介绍用 ^{111}In -8-羟基喹啉(oxine)标记WBC以来,标记WBC显像已广泛用于炎症的检查 and 定位。有关WBC的标记方法等,国内已有综述^[1],本文将新的进展综述于下。

WBC的标记

^{111}In -WBC标记法:在用 ^{111}In 标记WBC方法上存在两点争议:①使用纯的粒细胞抑或混合WBC;②配体的选择。 ^{111}In -oxine对淋巴细胞的毒性作用已有报道,其机理与辐射和螯合剂在细胞内的定位有关。它可诱发淋巴细胞染色体畸变和增殖能力降低^[2]。理论上,标记纯粒细胞的优点是显而易见的,但纯的粒细胞需一定的分离过程,从而将损伤中性粒细胞;而且标记用密度梯度分离的“纯”的粒细胞时在肺部的放射性蓄积显著延长;另外,使用纯粒细胞作脓肿显像无明显优点^[6]。然而,纯粒细胞在特殊情况下是有用的,如要定量或进行粒细胞动力学研究常需纯的粒细胞^[8]。未能公认草酚酮是 ^{111}In 的最好配体,但它可能优于乙酰丙酮^[4]。应用最广泛的 ^{111}In 配体是oxine,临床对比表明,其检查感染的效果与草酚酮相同^[5]。另外,用 ^{111}In -2-巯基-N-氧化吡啶和 ^{111}In -oxine标记WBC的显像结果相似,但前者的标记过程较容易^[6]。在血浆中标记的重要临床优点

是加速脓毒症的早期定位,注射在血浆中分离和标记的纯粒细胞后3小时,显像诊断准确率明显高于在盐水中标记的细胞^[4]。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -WBC标记法:考虑到费用、方便、辐射剂量和显像质量,许多人已研究能有效和稳定地标记WBC的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 复合物。该项工作集中于两个目标:首先是用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 代替 ^{111}In ,其次是改进试剂使之能在全血甚至在体内选择性地标记细胞^[3]。标记WBC已用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Oxine、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -草酚酮或亚锡焦磷酸盐等进行^[7]。全血中的吞噬细胞也已用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记^[8]。然而,由于放射性核素很快从细胞上洗脱、标记率低、单个核细胞的标记或细胞生存力的降低等缺点^[7],限制了这些方法的应用。有人用二羟基安息香酸标记粒细胞并已制成药盒使用^[9]。最近报道一个标记WBC的药物是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO,它最初用于脑灌注显像。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO在混合WBC悬液中选择性地标记WBC,在20%血浆中标记效率约50%。它具有一个有趣的特性——仅仅在粒细胞中是稳定的,从而能在血浆中标记混合WBC,相对比标记纯粒细胞简单^[8]。也有人把WBC悬浮于生理盐水中,然后用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO标记,同样获得了满意的效果^[11]。

其它标记方法:放射性核素标记抗细胞表面抗原的单克隆抗体(McAb)也已作为在全血中选择性标记细胞的方法^[3,7]。已有用 ^{125}I -McAb标记的WBC作体外研究的报道^[12],并有用 ^{125}I -抗CEA₄₇McAb体内选择

性地标记人粒细胞显像检查炎症灶的报道〔12、13〕。应用 ^{125}I -McAb有如下优点：①体内标记粒细胞，无需采血和分离细胞，避免了体外标记损伤WBC的危险，能标记较多正常功能的粒细胞；②能更早获得诊断性显像，常在注射后3~4小时，而且图像质量好。由于比 ^{111}In -WBC显像的计数率高，因而缩短了显像时间并能作SPECT检查；③实质性器官的摄取相对低，提供了检查这些器官炎症病变的可能性；④与其它方法比较，对紧要器官的辐射剂量较低，不标记对放射敏感的淋巴细胞；⑤因可体外检查标记化合物的生物学活性，故能在给病人注射标记物之前做质量控制。尽管有这些优点，但 ^{125}I -McAb不适于普遍使用，主要有两个重要因素：首先， ^{125}I 的物理性质限制了 ^{125}I -McAb的广泛应用。为解决此问题，已研究用 ^{111}In 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记McAb；其次，未搞清该抗体的潜在抗原性，有待进一步观察〔13〕。最近已有用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -McAb体内标记WBC作炎症显像〔14、15〕的报道。

临床应用

目前，许多核医学科已把标记WBC显像作为常规检查，这对结合其它诊断方法确定感染灶是有价值的。 ^{111}In -WBC显像检查炎症的灵敏度与 ^{67}Ga 相似，而特异性较高〔16〕。个别假阳性显像发生在血肿或同时存在炎症者，假阴性见于慢性脓毒症。感染灶漏诊发生在免疫功能抑制的患者，特别是应用甾体激素、恶病质或未用标记供体WBC显像的WBC减少病人。但是，甾体激素不影响标记WBC在炎症性肠病(IBD)的定位。炎症灶超过两周后，检查的灵敏度可降低〔17〕。动物实验表明，注射的 ^{111}In -中性粒细胞仅0.71%定位于慢性脓肿，而急性脓肿为1.77% ($P \leq 0.01$)。中性粒细胞在慢性脓肿定位较少与趋化活性或脓肿周围的屏障无关，其机理可能与使注入的粒细胞在慢性感染动物的血管内再率率下的全身因素有关〔18〕。偶而，

阳性显像也会由恶性病变引起，如肿瘤骨转移、肠癌、白血病幼稚细胞浸润和血管外皮细胞瘤等〔19〕。

腹部和盆腔病变

Carroll等〔20〕研究了163例 ^{111}In -WBC显像，腹部脓肿诊断的灵敏度为84%，特异性为95%，准确率达93%。其他作者亦报道了类似的结果〔21〕。超声诊断腹部脓肿的准确率为57~96%，CT是70~100%〔22〕。在170例病人中，CT、超声波和 ^{111}In -WBC显像诊断腹部脓肿的准确率分别为96%、90%和92%〔21〕。超声显像证实腹内积液是有效的非侵入性方法，可很快提供信息和精确定位，而且病人无放射性照射，可反复检查。然而，超声显像只能区分积液腔和实体瘤，不能鉴别血肿和脓肿；手术后或有麻痹性肠梗阻患者，肠腔积气干扰超声诊断，检查时需直接与皮肤接触，术后病人有敷料或引流管时检查困难或不能进行。CT能非常准确地定位并具有很高的分辨率，但由于血肿和脓肿密度相似，CT不能完全区别两者〔22〕。三种方法中，有人建议非危急状态的病人和/或无定位症状者，首先选用标记WBC显像。但是，如存在定位症状，或病情需迅速处理，则应首选CT或超声波检查；为了正确诊断，常需多种检查〔21〕。由于放射性可在正常肝或脾脏积聚，漏诊的腹部脓肿大多与此有关，如小的肝或脾脓肿、位于肝脾部位的浅表脓肿、慢性脓肿、感染性肝囊肿、真菌性肝炎、肝周围脓肿和膈下脓肿等。应用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 硫胶体做减影显像可提高病变检查的灵敏度，但降低特异性〔17〕。

许多学者研究了标记WBC显像诊断IBD，并与钡灌肠和结肠镜检查相对照。在此类疾病中，标记粒细胞显像有助于确定疾病活动程度，这对于监测疗效特别重要〔23〕。盆腔放射性浓聚不仅见于脓肿和IBD，而且见于阴囊脓肿、阴道炎、子宫内膜炎〔17〕和子宫积脓〔24〕等。

骨髓炎

用 ^{111}In -WBC和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP对兔的研究证明,应用 ^{111}In -WBC显像可早期检查骨髓炎:病程第一周, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨扫描在感染部位的阳性率仅22%,而 ^{111}In -WBC为83%;在第二周中,两种方法的灵敏度相似^[7]。临床应用 ^{111}In -WBC检查骨髓炎的灵敏度为80~97%,特异性为83~97%^[17, 25]。诊断慢性骨骼感染,WBC显像并不优于 ^{67}Ga 显像^[26]。应用抗菌素不影响检查的灵敏度。有时,化脓性关节炎的阳性显像会与骨髓炎混淆,真正的骨受损可被其上方的软组织感染隐蔽^[17]。

Datz等回顾性复习了 ^{111}In -WBC骨显像“冷”缺损的发生率及其意义:290例332次扫描中发现40例骨放射性减低,发生率为12%。缺损的原因为骨折(8例)、非创伤性血管性坏死(8例)、实体瘤(6例)、修复和矫形的金属构件(4例)、高龄(4例)、辐射(3例)、白血病(2例)、骨髓炎(2例)、骨髓纤维化(1例)、椎板切除术后(1例)和原因不明(1例)。为了确定骨髓炎中“冷”缺损发生率,复习了全部15例骨髓炎患者:12例表现为放射性增加,2例减少,1例正常。“冷”缺损可发生在WBC骨显像,其原因与已报道的骨和骨髓扫描的相似^[26]。

胸部病变

肺部弥漫性放射性摄取常在注射后1小时内出现,正常的肺部放射性在4小时内消失。无继发感染时,结核病变(包括粟粒性结核)和其他慢性肉芽肿病常无放射性蓄积。一组病人的10%在24小时有持续的弥漫性肺摄取,其中仅一半见有局部肺摄取的病人存在肺感染,其余引起肺放射性增高的原因包括充血性心衰、肺不张、成人急性呼吸窘迫综合征、吸引或慢性肾衰和原因不明。另有报道24小时持续弥漫性肺摄取见于心肺复苏后、放疗后、Wegner肉芽肿病、急性白血

病、肾移植并发巨细胞病毒感染和血液透析后^[17]。

在心脏轮廓内放射性摄取增加可发生在无症状性心肌梗塞。大约60%的急性心肌梗塞病人有局灶或弥漫性放射性积聚,特别是疼痛发作后24~48小时。心肌炎也可见放射性增加,亚急性细菌性心内膜炎显像结果呈阴性^[12]。尽管超声心动图和胸部X线CT检查可诊断心肌脓肿,但因灵敏度差(特别是在瓣膜修复术的病人),故其应用价值有限。有人用 ^{111}In -WBC显像鉴别有否心肌脓肿形成,3例伴瓣膜病变的细菌性心内膜炎患者为阳性,而超声心动图检查则为阴性,经外科处理均证实存在心肌脓肿^[27]。

头和颈部病变

颞炎、牙周脓肿、鼻窦炎作WBC显像常为阳性,口咽炎亦可阳性^[17]。一例病人,其临床和CT检查支持原发或转移性脑肿瘤的诊断,用地塞米松治疗30天后作标记WBC扫描,显像结果阳性,最后证实为诺卡氏菌脑脓肿^[28]。另一组病人(16例),CT检查未能鉴别脑脓肿和脑肿瘤,故作 ^{111}In -WBC显像,结果确诊为脑肿瘤的11例病人中10例无标记WBC蓄积;5例最后确诊为脑脓肿的病人中4例 γ 照相阳性;总正确率为88%^[29]。

近几年来, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO标记WBC显像已成功地诊断了许多炎症病变,其准确率与 ^{111}In -WBC相似,且图像质量较好^[16, 30]。一组(100例)疑有炎症的患者, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -WBC显像检查灵敏度为100%,特异性为95%^[16]。另外,46例用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO标记WBC和 ^{67}Ga 显像对比研究表明:前者的灵敏度为92%,特异性为100%,准确率达95%;而后者分别为96%、63%和81%。总之, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO标记WBC显像是诊断多种感染和炎症病变的有效方法。在许多国家, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和HMPAO药盒均可满足急诊使用。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -WBC显像质量优于 ^{67}Ga 和 ^{111}In -WBC显像,其获取结果较快,对病人辐射剂量低。该方法

对慢性骨髓炎和其它慢性疾病的诊断价值有待进一步评价^[30]。

参 考 文 献

1. 莫延树,等: 国外医学放射医学分册 1986, 10:38
2. Milgram R, Goodwin DA, Clin Nucl Med 1985, 10:30
3. Peters AM, Nucl Med Commun 1987, 8:313
4. Schauwecker DS, et al, J Nucl Med 1986, 27:1675
5. Datz FL, et al, J Nucl Med 1985, 26:469
6. Intenzo CM, et al, J Nucl Med 1987, 28:438
7. McAfee JG, et al, Semin Nucl Med 1984, 14:83
8. Pullman W, et al, Br Med J 1986, 293:171
9. Sundrehgen B, et al, Scand J Clin Lab Invest 1985, 45:717
10. Peters AM, et al, Lancet 1986, 2:946
11. McAfee JG, et al, Eur J Nucl Med 1987, 13:353
12. Danpure HD, Osmas S, Appl Radiat Isot 1986, 37:735
13. Seybold H, et al, Eur J Nucl Med 1988, 13:587
14. Berberich R, et al, Eur J Nucl Med 1988, 14:255
15. Joseph K, et al, Eur J Nucl Med 1988, 14:367
16. Roddie ME, et al, Radiology 1988, 166:3
17. McAfee JG, et al, Radiology 1985, 155:231
18. Dambergerder DM, et al, J Lab Clin Med 1987, 109:389
19. Syrjala MT, et al, Eur J Nucl Med 1987, 13:121
20. Carroll B, et al, Radiology 1981, 140:155
21. Knochel JQ, et al, Radiology 1980, 137:425
22. Simon GL, et al, Am Surg 1985, 51:431
23. Herry JY, et al, Nucl Med Biol 1986, 13:183
24. Rubenstein JB, Clin Nucl Med 1985, 10:128
25. AL-Sheikh W, et al, Radiology 1985, 155:501
26. Datz FL, Thorne DA, J Nucl Med 1987, 28:820
27. Cerqueira MD, Jacobson AF, J Nucl Med 1989, 30:703
28. Bauman JM, et al, J Nucl Med 1986, 27:60
29. Rehnocrna S, et al, Neurosurgery 1985, 16:23
30. Vorne M, et al, J Nucl Med 1989, 30:1332

(上接封四)

放射性沉积。其它关节无明显变化。2例局灶骨转移病人,其肩部始终有轻度弥散性浓聚。3例在治疗期间加用闪烁显像,肩部呈持续性浓聚。1例在疗程后5个月比以前肩部浓聚有所降低。所有患者的肩部X线摄片均正常,未见关节周围侵蚀、骨质稀疏或转移。

作者所观察到的IL-2致肩部疼痛之闪烁显像阳

性,乃属首次报道。并指出药物性肩部疼痛为间歇性、暂时的,疼痛部位为弥散性浓聚,而转移时其浓聚比药物性为低。值得注意的是,受累的双膝、双腕的闪烁显像无异常,故认为与服用IL-2有关的关节疼应怀疑为本药所致的滑膜炎。

[秦如章摘 王绍坤 张金谷校]