

## 用于血栓检测的放射性药物(续)

Knight LC

(上接第1期第42页)

### 血纤维蛋白溶酶

血中血纤维蛋白溶酶的主要作用是溶解新生栓塞。Back等的一项研究表明血纤维蛋白溶酶的血栓亲和力在纤维蛋白分解系统各组分中是最高的一个。自从Alkjaersig等发现被网着的纤维蛋白溶酶原被激活为血纤维蛋白溶酶,并在血栓中溶解纤维蛋白。对于其作用机理仍有争议。因此,人们怀疑外源的标记由纤维蛋白溶酶与血栓结合的量是否足以能得到外部显像结果。此外,血液中含有高浓度的血纤维蛋白溶酶抑制物,它会在血纤维蛋白溶酶刚注入体内就与其形成复合物,阻止其与血栓结合。

一些临床试验报告了应用 $^{99m}\text{Tc}$ -血纤维蛋白溶酶的闪烁测量法(在腿部用握式探测器计数)。文章没有解释为什么没有尝试进行显像。血纤维蛋白溶酶闪烁测定的步骤与FUT相似,但此法仅在两个时间进行计数:注射后5~15分钟时和30分钟时。Edenbrandt等研究的105例病人中, $^{99m}\text{Tc}$ -血纤维蛋白溶酶闪烁测量法与对比静脉造影比较,灵敏度为100%、特异性为51%。Deacon等研究发现,同时应用 $^{99m}\text{Tc}$ -血纤维蛋白溶酶闪烁测量法与 $^{125}\text{I}$ -FUT于有血栓形成危险的病人,结果完全一致。不过在给予 $^{99m}\text{Tc}$ -血纤维蛋白溶酶前已有DVT临床症状的病人中, $^{99m}\text{Tc}$ -血纤维蛋白溶酶产生了一些假阴性和假阳性结果。Adolfsson等用对比静脉造影研究了110例病人,发现灵敏度为91%,特异性为33%。其他人同意:血纤维蛋白溶酶作为一个普查方法很有用途,因为它很少漏诊血栓,但却有产生假阳性结果的可能。

最近,Christensen等评价了 $^{99m}\text{Tc}$ -血

纤维蛋白溶酶对血栓显像的有效性。用对比静脉造影作为参考方法,闪烁造影的灵敏度和特异性分别为50%和91%,用闪烁测量法为33%和75%。对于假阳性结果的解释是由于血肿、水肿和浅层血栓性静脉炎的存在。假阴性结果则是由两侧栓塞的存在,此时阳性标准是一条腿的吸收要高于对侧腿的吸收。研究者得出结论: $^{99m}\text{Tc}$ -血纤维蛋白溶酶闪烁造影法和闪烁测量法作为DVT普查试验毫无价值。

为了提高血栓对 $^{99m}\text{Tc}$ -血纤维蛋白溶酶的吸收,使血浆中抑制物对其结合降至最小,Baker等用酰化作用修饰了血纤维蛋白溶酶。结果发现用不同种类的酰化试剂进行修饰,可以有效地阻止 $\alpha_2$ -抗血纤维蛋白溶酶的结合,而不影响血纤维蛋白溶酶对纤维蛋白的亲和力。在动物模型试验中发现, $^{99m}\text{Tc}$ -酰化血纤维蛋白溶酶在血栓中的绝对吸收是 $^{99m}\text{Tc}$ -血纤维蛋白溶酶的2~3倍。该药注射后3小时的血栓/血液比率与 $^{125}\text{I}$ -纤维蛋白原注射后18小时得到的比率和一致,这是由于该药的血液清除率较快,但其在血栓中的绝对吸收大约为纤维蛋白原的1/3。

### 血纤维蛋白溶酶原激活剂

以前人们讨论过放射标记的尿激酶和链激酶在体内进行血栓显像的能力。人们不相信这些药剂有任何纤维蛋白特异性,由于缺乏临床血栓显像中的成功病例,因此迄今未见报道进一步的研究工作。

人们发现,与尿激酶、链激酶相比,组织血纤维蛋白溶酶原激活剂(t-PA)对纤维蛋白有亲和力。Hnatowich等用 $^{111}\text{In}$ 标记重组t-PA进行血栓检测,在动物体内的结果表明标记的t-PA的血液清除率非常快,

估计最初 $1/2$ 清除时间为4.9分钟。在一项动物研究中,血栓/血液比率仅在注射后31分钟就达到6:1。Uehara等也用 $^{131}\text{I}$ t-PA进行了动物实验,结论是病灶/血液比率低于2:1,不能使放射性药物有效地用于临床显像。t-PA的吸收率很低,因为其抑制物存在于血浆中,可以迅速结合诊断剂量的t-PA。Uehara等在血栓显像与Hnatowich相比不很成功,因为他们使用的每单位体重t-PA量大大低于Hnatowich等的用量。解决血浆中抑制物的问题是设法成功的关键。

### 肝素

一些研究人员已经观察到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -肝素可结合到受损伤的心肌和血管。Esquerre等在一项临床研究中探讨了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -肝素检测DVT的可行性,发现16例DVT病人中的12例血栓活性增加。Utne等将 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -肝素经足背静脉注射进行放射性核素静脉造影试验,观察最初的填充方式和延迟检测热点。其结果与对比静脉造影有高度的一致性,但由于只有50%的血栓表现出热点,因此放射性核素静脉造影研究被认为更有价值。

### 纤维粘连蛋白

这是一种分子量为450 000的血浆糖蛋白,是一种可能参与纤维蛋白与细胞联结的粘附性蛋白。肝素的存在对于纤维粘连蛋白与纤维蛋白的结合与其说是抑制,不如说是促进。Zoghbi等利用DTPA双功能螯合作用将 $^{131}\text{I}$ 或 $^{111}\text{In}$ 标记到人和狗的纤维粘连蛋白上。在新生肺部栓塞(PE)的狗模型上,标记的纤维粘连蛋白用来显像病灶。 $^{111}\text{In}$ 在血栓位点的吸收在切除的肺标本中显示,不能得到体内显像。每克血栓注射剂量的绝对百分比很低( $<0.03\%$ , 24小时),肝素的摄入不能提高体内血栓显像能力。人们得出结论:标记的纤维粘连蛋白对于肺部栓塞的显像是不适用的,这可能是由于血液中内源的、非标记纤维粘连蛋白的竞争之故。

## 针对血小板的放射性药物

### 标记的血小板

$^{111}\text{In}$ -8-羟基喹啉。用弱脂溶性的 $^{111}\text{In}$ -8-羟基喹啉标记自体血小板时要求将血小板与其他类型的细胞及大部分血浆分离开来,因其可标记其他类型细胞,并与血浆中的金属相结合。另外,还要求保持细胞无菌、无热原,并避免损伤细胞。

由于血小板在血液中存活期很长,因此用血小板显像血栓要延迟24~72小时才能得到适宜的血小板沉积、血液本底清除。Seabold等声称,大多数病人在注射后4小时可进行DVT诊断,但在血液本底适当清除之前可能将显像误认为阳性。除了诊断DVT,标记的血小板还用于临床的血栓显像,以及某些部位血小板沉积的显像,如冠状动脉、左心室、左心房、颈动脉、血管移植和肺栓塞。用血小板显像高浓度血池部位时,应减去血池中 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -红细胞的显像。

临床上可看到一些很显著的血栓显像,但人体中 $^{111}\text{In}$ -血小板在血栓中的吸收大部分不如在动物体中显著。原因可能是当腓肠肌疼痛的病人被接受住院并准备试验的时候,血栓可能已经减慢了它的生长,因此血小板沉积不够活跃,以致无足够积累导致明显显像。

一般认为血小板显像的血栓是新生的。Knight等用动物模型试验时发现,标记的纤维蛋白原和血小板的结合在新生血栓中均比超过1天的血栓好,虽然血小板的靶/本底比率比纤维蛋白原高一些。Moser等发现10小时之内的血栓可被显像。此外,抗凝剂会干扰标记血小板向血栓内参入。Seabold等发现,标记血小板显像的研究过程中服用肝素或华法令的病人,将得到假阴性结果。在其他病人中,如果注射标记血小板前至少四小时不连续服用抗凝剂,则血小板显像可能会变为阳性;但获得阳性显像的时间

要比未服用抗凝剂的病人长。研究人员发现腹股沟部位的活性失常引致假阳性结果。

Ezekowitz等进行了两组血小板闪烁造影的研究。组Ⅰ是无症状的,时间为大整形外科手术后1.1天,进行数天的显像。组Ⅱ是有症状的,大部分服用抗凝剂,显像在48小时完成。与对比静脉造影相比, $^{111}\text{In}$ -血小板闪烁造影的灵敏度和特异性:组Ⅰ分别为93%和97%;组Ⅱ为42%和67%。该研究表明,抗凝剂对血小板的沉积作用确实有不利影响,血小板在急性形成血栓中比在老血栓中沉积多一些。 $^{111}\text{In}$ 的半衰期为2.8天,血小板的生物存活期为8~10天,两者联系起来意味着显像可以进行5天。因此,血小板闪烁造影法可以作为外科手术后病人的一个监视程序,在同样的病人群体中会提供比 $^{125}\text{IFUT}$ 法更为全面的信息。

其它亲脂性 $^{111}\text{In}$ 标记物。考虑到在 $^{111}\text{In}$ -8-羟基喹啉法中血小板暴露在含有酒精或没有血浆及其营养物的环境中会受到破坏,又开发了另一种脂溶性 $^{111}\text{In}$ 复合物的制备方法, $^{111}\text{In}$ -托酚酮比 $^{111}\text{In}$ -8-羟基喹啉在水中的溶解性大,但其油脂/缓冲液分配系数却比 $^{111}\text{In}$ -8-羟基喹啉要高。避开了使用酒精,但血浆似乎会降低其标记效率。Sinn等用乙酰丙酮去螯合 $^{111}\text{In}$ 来标记血小板,得到类似结果。还研究了另一种钼复合物, $^{111}\text{In}$ -巯基吡啶-N-氧化物(Merc)。看起来Merc在血浆环境中标记血小板比其他标记物好一些,Thakur等在人血浆中得到80%的标记率。所有这些标记法都得到活体的标记血小板,但是,分离血小板的操作和研究时间较长仍是这些技术中的主要缺点。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -exametazime,这是一种用于大脑灌注显像的脂溶性 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 复合物,也能用来标记细胞,如标记血小板和白细胞,因此血小板必须与其它类型细胞分离开。在标记介质中少量血浆的存在是允许的,其缺点在于细胞上标记物的脱落比 $^{111}\text{In}$ -血小板要快得

多(8%/小时)。Becker等在一个初步临床研究中对三个病人进行血栓显像,在4小时便可见到血池的阳性吸收。 $\text{Tc}$ 标记物的一个主要优点在于其较高的计数率;但如果在开始不能超过血液本底而观察到血栓,那么由于 $\text{Tc}$ 的物理半衰期很短,在24~48小时其计数率会相当低。

#### 抗血小板单克隆抗体

一种能够特异识别血小板的放射性标记抗体可以直接标记血小板,而免除将血小板与其它细胞及血浆分离的复杂过程。用该特异性的标记抗体可简单地由静脉注入体内,而不必抽出血液在体外标记血小板。

已经检验了一些结合人血小板的单克隆抗体在体内显像血栓的能力(表2)。抗体7E3识别纤维蛋白原结合位点,即在人血小板表面上的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物。抗体(IgG)已用 $^{125}\text{I}$ 和 $^{111}\text{In}$ 进行了放射性标记,并在柠檬酸盐全血中或在体内用来标记血小板。该技术比用 $^{111}\text{In}$ -8-羟基喹啉技术标记血小板所要求的艰巨的细胞分离和清洗程序有重要进展。该法标记的血小板已用于犬体内新生血栓的定位。但由于抗体7E3阻断了血小板上纤维蛋白原的结合位点,因而阻止了血小板的聚集,所以用于显像的抗体量决不应该影响血小板的定位能力。另一种单克隆抗体P256针对同样的抗原位点,若用 $^{111}\text{In}$ 标记其Fab'片段则对于血小板的聚集没有不良影响。它能够显像灵长类体内的血栓,也可显像病人体内的DVT。P256的 $^{111}\text{In}$ -DTPA-(Fab')<sub>2</sub>注射后5分钟,便有75%的注射剂量被细胞吸收。

单克隆抗体B59.2与7E3和P256均针对同一抗原决定簇。向犬体内注射 $^{111}\text{In}$ -B59.2后2小时内可显像血栓,其血栓/血液比率为15:8。单克隆抗体PAC-1的作用方式与以上所述相似,但对其在体内研究尚未见报道。

抗体50H.19是抗人黑色素瘤细胞的,

表2 识别血小板的单克隆抗体

抗体	识别决定簇
7E3	糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物(在血小板表面的纤维蛋白原结合区)
50H.19	血小板表面的低分子量抗原
P256	糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物
PAC-1	糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物
B59.2	糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物
KC4	GMP140(血小板-活化-相关颗粒-外膜蛋白)

也可识别人血小板表面上三个低分子量抗原。它不能识别人红细胞、外周淋巴细胞、成纤维细胞、血清或血浆,因此它可用来在全血中选择性地标记血小板。抗体50H.19的F(ab')<sub>2</sub>和Fab'混合物可用<sup>99m</sup>Tc进行放射性标记,直接注入这种标记抗体时可标记血小板。在犬体内注入的抗体仅有大约一半结合到循环的血小板上,但未结合的抗体会很快从循环中清除出去。在犬体内,末梢静脉和动脉内的新生血栓在1小时内显示,躯干内的血栓(包括肺部)在2~4小时内显示,血栓/血液比率在注射后三小时平均为15:1。

肝素会干扰血栓对抗体7E3的吸收,还可能影响上述所有的抗血小板抗体的血栓沉积作用。

虽然识别糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物的抗体不应当结合到循环(休止态)血小板上,但是抗体7E3、P256和B59.2似乎可以。最近报道的一种抗体KC4可以识别血小板活化后暴露在其表面上的一个位点。这个标记抗体理论上以非结合细胞的状态进行循环,然后与血栓表面活化的血小板结合。由于血小板在循环中的长存活期是<sup>111</sup>In-血小板显像中本底活性的主要来源,因此不与循环中休止态血小板结合的抗体可能会离开血液快一些,从而在注射后早期的靶/本底比率很高。<sup>123</sup>I-KC4抗体在灵长类动物体内进行了试

验,它能够在注射后15~60分钟内对位于一肢的血栓进行显示。尽管它在体外的吸收率很高,但它在体内的血栓/血液比率在60分钟时仅为3:1。

### 放射性核素静脉造影

放射性核素静脉造影技术系使用非特异性示踪剂注入足背静脉以检查腿部静脉的不正常充盈状态和因示踪剂附于血栓而形成的残留热点。该试验通常使用易得到的放射性药物进行,如<sup>99m</sup>Tc-大颗粒聚白蛋白(MAA)、胶体硫、铊和氟。这是一种快速试验,并且可以给病人进行对照的过敏试验以便安全地进行上行静脉造影。若用MAA做这项试验,则还可在腿部显像后立即进行肺扫描。因为试验中的热点经常造成假阳性结果,所以有人批评这项试验缺乏特异性。

Zorba等研究了50例病人的198节脉管,他发现放射性核素静脉造影和对比静脉造影的高度一致性(灵敏度为96%、特异性93%)。由于这项研究的分辨率相对较低,因此如能把腓肠肌部分从分析中剔除掉,那么得到的准确度会更高。Oster等发现当细胞在体外标记,然后再注入足背静脉进行初期流量研究时,可以得到新的有用信息,即可以对深层静脉进行选择性的显示。Leclerc等在100例病人中比较了腿部平衡红细胞显像与阻抗体描记法。对于近端的DVT,红细胞静脉造影法的灵敏度为68%、特异性为88%。这表明异常的红细胞静脉造影图应当用其它的诊断方法加以证实。Silverstein和Turbiner利用该试验显示了肺栓塞病人在上肢的一个梗阻。

许多机构应用放射性核素静脉造影术,因为唯有这种静脉血栓显像法使用了被批准而又易于制备的放射性药物,人们希望更多的特异性血栓探测用放射性药物能够被批准临床应用以满足需求。

(续完)

[Semin Nucl Med 1990, 20(1): 52~67 (英文)]

周 浩节译 林 汉校