

闪烁显像评价肝血流动力学的方法及意义

华西医科大学附一院 管昌田综述

北京朝阳医院 张金谷审

提 要: 重点介绍利用 ^{99m}Tc -胶体和 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 显像测定总肝血流量、门静脉和肝动脉相对血流量及门静脉血液绕过肝脏的分流分数的方法,并阐述其临床意义。

肝脏是唯一接受双重血供的器官,流入肝脏的血量20~30%来自肝动脉,70~80%来自门静脉。在许多生理、病理和药物条件下,总肝血流量以及肝动脉和门静脉对肝血流的供应均会发生改变,因而,分别测定总肝、肝动脉和门静脉的血流量以及门静脉血液绕过肝脏的分流分数具有重要意义[1]。早在五十年代初期,就有人在静注放射性胶体之后,采用连续采血法或闪烁探头体表测定法测定总肝血流量[2,3],随着 γ 相机和计算机的广泛应用,现在一般均采用先进的显像方法,并把重点集中在更具临床意义的肝动脉和门静脉循环的研究。许多标记化合物如胶体 $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ 、 ^{188}Au 胶体、 ^{131}I -HSA、 ^{133}Xe 、 ^{131}I -NaI、 ^{201}Tl 、 ^{123}I -碘苯丙胺、 ^{99m}Tc -胶体和 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 等曾先后被用来对肝血流动力学进行研究[4,5],但考虑到经济、辐射剂量、显像质量和易于推广等因素,目前主要采用两类放射性药物,即能为肝脾主动摄取 ^{99m}Tc -胶体和不为肝脾主动摄取的 ^{99m}Tc -过锝酸盐[6]。采用这两类放射性药物又分别有许多具体的方法,现择其主要者予以介绍,并阐述其临床意义。

一、 ^{99m}Tc -胶体法

(一)总肝血流量的评价[5]

总肝血流量可以用放射性胶体的血液清除率来表示,因为胶体清除率虽然在某种程度上依赖于脾和骨髓的有效血流量(血流量 \times 提取效率),但主要取决于有效肝血

量。检查时病人取仰卧位, γ 相机探头对准肝脏,将 ^{99m}Tc -胶体74MBq(2mCi)弹丸式静注,立即以1帧/10秒速度采集数据15分钟,输入计算机处理后获得肝摄取的时间-放射性曲线,通过计算机程序对曲线上的每一点作 ^{99m}Tc 衰变校正,以曲线12~15分钟之间各点的平均放射性作为坪值,分别减去2~5分钟之间各点的放射性,然后将结果以半对数坐标重新标绘,得到胶体清除曲线,经最小二乘方直线回归求得清除速率常数 K (分 $^{-1}$)。肝有效血流量的任何降低均会引起胶体清除率的降低。

(二)肝动脉血化(Arterialization)定性测定[7]

将 ^{99m}Tc 胶体弹丸式静注,立即以1帧/2秒速度连续摄影,在腹主动脉显像之后头8秒为动脉相,正常人此时相的肝床内只有少量放射性,但在某些病理情况下,如原发或继发肝癌,可见肝床内放射性异常增加,称动脉血化,其表现有斑点状、局灶性、多数性和普遍性等类型。

(三)肝动脉和门静脉成分定量测定

肝血流两种成分的定量测定基于如下假设:①在门静脉灌注出现前,经肝动脉的全部胶体已到达肝脏;②在肝动脉再循环出现前,经门静脉的全部胶体已到达肝脏。令 t_a 为动脉相结束和门静脉相开始的时间, t_v 为门静脉相结束和再循环开始的时间,那么,肝时间-放射性曲线从0至 t_a 为肝动脉灌注段;从 t_a 至 t_v 为门静脉灌注段。因而,只要

确定了 t_a 和 t_r ，通过对肝时间-放射性曲线的分析，便可分别对肝动脉和门静脉循环进行评价^[1,8,9]。目前常用下列三种方法：

1. 斜率法^[10,11]： ^{99m}Tc -胶体弹丸式静注，立即以1帧/2秒速度采集数据1分钟并输入计算机处理，选择右肾和肝感兴趣区(ROI)，分别获得时间-放射性曲线。因肾曲线的峰时与 t_a 相当，故以此为分界点，将肝曲线分为前、后两段，即肝动脉和门静脉灌注段，分别求出各段前8秒时间内曲线的斜率 G_1 和 G_2 ，则肝动脉灌注分数 $AF = G_1 / (G_1 + G_2)$ ；门静脉灌注分数 $PF = G_2 / (G_1 + G_2)$ 。

2. 面积法^[8]： ^{99m}Tc -胶体弹丸式静注，立即以1帧/秒速度记录1分钟，以后1帧/分记录14分钟，经计算机处理分别获得肝、脾时间-放射性曲线，脾曲线首次最大值出现时间(t_p)与 t_a 相当，故 t_p 之后肝曲线的放射性代表门静脉对肝血供的贡献。为了获得对肝动脉灌注的估计，将脾曲线按下法重新刻度：首先将 t_p 时脾曲线的高度提高，使其等于 t_p 时肝曲线的高度；然后将脾曲线上的 t_p 至15分钟的各点均乘以 t_p 时的肝/脾比值，从而获得修改的脾曲线。设 L 和 S 分别为 t_p 至15分钟肝曲线和修改脾曲线下的面积，则 $PF = L / (L + S)$ 。同理亦可求得 AF 。

3. 计数法^[1]： ^{99m}Tc -胶体弹丸式静注后立即以1帧/0.5秒速度采集数据40秒钟，在15分钟时获取前位和后位影像，以便利用几何平均影像获得肝、脾内胶体的最终数量。通过计算机处理分别获得心、左肾、肝、脾各ROI的时间-放射性曲线。 t_a 用三种方法求得：①左室曲线峰值下降一半的时间；②脾曲线上升到坪值的时间；③左肾曲线峰值时间。 t_r 亦用三种方法求得：④左肾曲线出现再循环波时间；⑤脾曲线最小值时间；⑥左肾曲线最小值时间(此值常不明显，故将曲线双重微分，得到左肾的二阶导数曲线， t_r 为曲线继正、负和正走行之后到达0

时的时间)。实际分析时， t_a 和 t_r 均采用三种方法的平均值。求得 t_a 和 t_r 后，分别在肝曲线上找到相应点，从而获得 t_a 和 t_r 时的肝区计数 $L(t_a)$ 和 $L(t_r)$ ，最后计算MF(肠系膜静脉灌注分数)和PF。

$$MF = 1 - \frac{L(t_a)}{L(t_r)}$$

$$PF = \frac{B - AB + 1}{1 + B}$$

式中 $A = L(t_a)/L(t_r)$ ， $B = L(\infty)/S(\infty)$ ， $L(\infty)$ 和 $S(\infty)$ 分别为胶体从血中全部清除即15分钟后肝区和脾区计数。

利用 ^{99m}Tc -胶体研究肝动脉和门静脉循环，以斜率法最简单，面积法次之，计数法较复杂，但后者更准确，它不仅提供了总门静脉灌注分数，而且还提供了肠系膜灌注分数，有利于肠系膜血管疾病的评价。Britten等^[12]将肝右叶分为上、中、下三区，分别计算每个区域的 AF 、 HAR (肝动脉比值)和 MF ；或对肝影像中的每个象素的三种参数进行计算，并以参数显像方式显示结果，以期提高对小的局灶性病变的检出率，这无疑是改进方法学的有益尝试。

二、 ^{99m}Tc -过锡酸盐法

(一)首次通过法测定肝动脉和门静脉成分

检查前30分钟口服 KClO_4 200mg，并静息10分钟以保证血压处于基础值。检查时取仰卧位，探头置于背面，以使视野包括心、肺底、肝、脾和双肾。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 弹丸式静脉注入，立即以1帧/秒速度采集100秒，经计算机处理，分别获得肺、肝右叶、脾、左肾、左心以及肺肝交界部ROI时间-放射性曲线。左心曲线被用来确定弹丸质量，如果左室峰的 $\text{FWHM} > 12.5$ 秒，则该次检查作废。为了去除肺中放射性对肝曲线的干扰，使放射性首次进入肝脏的时间(t_0)易于识别，用去本底程序将肺肝交界部曲线从肝曲线中扣

除。如果脾曲线早期部分放射性大于峰值的1%，亦需进行类似校正^[8,14,15]。常用下列两类方法对曲线进行分析。

1. 斜率法。其中又有两种具体方法

斜率法 I^[13]：将弹丸最初到达肝脏的时间 (t_0) 认为是动脉血流开始，脾或左肾最大放射性时间 (t_p) 认为是门静脉相开始，然后通过线性拟合求出肝动脉相 T_0 至 $T_0 + 7$ 秒曲线段的斜率 L_A 和门静脉相 T_P 至 $T_P + 7$ 秒曲线段的斜率 L_P ，最后用下式计算 AF：

$$AF = L_A / (L_A + L_P)$$

斜率法 II^[16]：此法是 I 法的改进。所不同的是，此法先以分析肝曲线相同的方式求得脾曲线 t_0 至 $t_0 + 7$ 秒和 T_P 至 $T_P + 7$ 秒两段的斜率 S_A 和 S_P 。因为 S_A/S_P 比值代表在肝曲线门静脉相中存在的动脉血流分数，故用下式对门静脉相斜率进行校正： $L_{P\text{校正}} = L_P - L_A (S_P/S_A)$ 。最后用下式计算 AF：

$$AF = L_A / (L_{P\text{校正}} + L_A)$$

此外，Rypins^[15]还提议将 S_P 与 T_P 时脾曲线高度（计数）的比值，即脾斜率/高度比值作为定量评价脾血流出阻塞的指标。

2. 面积法。其中又有两种具体方法

面积法 I：在首次通过血流研究中，常因放射性弹丸质量不佳而使器官的时间-放射性曲线畸变，此时利用反卷积分析法 (DCA) 就能对数据进行校正，克服这种畸变^[17, 18]。本法首先采用修改的傅里叶转换技术^[19, 20]，将肝、脾和左肾曲线与肺曲线反卷积，然后让曲线以指数下降方式从 200 向外延伸到 1024 数据点，以消除曲线在 100 秒处突然截止所产生的人为假像，接着参照 ^{99m}Tc -胶体面积法对脾曲线进行修改，经修改的脾曲线可认为等于肝动脉曲线。将肝曲线和修改的脾曲线分别积分，得到曲线下面积 A_L 和 A_S ，按下式计算 AF：

$$AF = A_S / A_L$$

面积法 II^[21]：此法与 I 法不同的是：为了去除反卷积过程，特别是反卷积曲线尾部的人为假像，首先在修改的脾曲线上进行 γ 变量拟合 (gamma variant fit)，并将此 γ 变量曲线从肝曲线中扣除，然后在经扣除的肝曲线上进行第二个 γ 变量拟合，求出第一和第二 γ 变量曲线下的面积 A_A 和 A_P ，按下式计算 AF：

$$AF = A_A / (A_A + A_P)$$

在上述面积法中，用左肾曲线代替脾曲线亦可进行类似分析。

将面积法与斜率法比较，前者重复性和敏感性均较后者为佳，但应用较复杂。面积法 I 和 II 比较，则以 II 法更好，它能在正常人和各种严重程度的肝硬化病人间提供最显著的区分。但对门静脉血栓形成病人，多主张采用面积法 I，因为 II 法此时可能低估动脉血流达 25%。

上述方法虽然均只求出 AF，但 $(1-AF)$ 即为 PF，故实际上肝的两种血供成分均能得到客观反映。

(二) 经直肠门静脉闪烁显像评价门静脉循环^[4]

在慢性肝病中，随着门静脉高压的发展，门腔静脉之间可能有侧支循环形成，这种改变使肝血流减少，引起肝功能不全或脑病。通过对直肠门静脉闪烁显像的分析和直肠门静脉分流指数 (SI，指门静脉系统的血液绕过肝脏进入心脏的百分率) 的计算可对此进行评价。

病人检查前一天禁食并给予轻泻剂排空直肠。检查时将聚乙烯导管插入直肠深部，使顶端距肛门区 20cm，以避免 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 在直肠下部经直肠下静脉吸收入体循环。 γ 相机视野包括心、肝、脾，经导管注入 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 370MBq (10mCi)/2ml，立即以 1 帧/0.5 秒的速度采集 5 分钟，经计算机处理将每 0.5 秒的计数迭加，得到一个合成影像，肝、心的时间-放射性曲线以每 4 秒为一计数点显示。

检查结果分两型。I型：肝曲线的出现早于心曲线，合成影像上肝和门静脉清楚可见，心影不清；II型：与I型相反，心曲线的出现早于肝曲线，心影清楚，门静脉和肝影不清。资料表明，正常人均呈I型表现，一般给予 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 后20秒肝曲线便开始上升，心曲线平均在肝曲线之后 22.0 ± 3.8 秒出现。也就是说，正常人从肝至心的循环时间约为22秒，那么，当出现放射性提前到达心脏这种II型特征时，便提示有分流存在。

上述I型和II型的特征是由各自的放射性核素循环途径所决定的。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 引入直肠后，I型的循环途径为：直肠上静脉→肠系膜下静脉→门静脉→肝→心；II型则为：直肠上静脉→直肠中/下静脉（或肠系膜下静脉末梢处的侧支）→下腔静脉→心→主动脉系统→肝。

I型和II型病人的分流指数(SI)采用从肝曲线开始上升至持续24秒所获得的数据分别按①和②式计算：

$$S.I. = \frac{\frac{\sum_{i=0}^{(n+24)/4} X_i(H)}{\sum_{i=0}^{(n+24)/4} X_i(L)} + \frac{\sum_{i=0}^{(n+24)/4} X_i(H)}{\sum_{i=0}^{(n+24)/4} X_i(H)}}{\times 100(\%)}$$

(适合I型)①

$$S.I. = \frac{\frac{\sum_{i=0}^{(n'+24)/4} X_i(H)}{\sum_{i=0}^{(n'+24)/4} X_i(L)} + \frac{\sum_{i=0}^{(n'+24)/4} X_i(H)}{\sum_{i=0}^{(n'+24)/4} X_i(H)}}{\times 100(\%)}$$

(适合II型)②

式中， n 和 n' 分别为放射性出现于肝和心的时间， $X_i(L)$ 和 $X_i(H)$ 分别为每4秒肝和心的计数。

三、临床应用和评价

(一)对方法学的评价

研究肝血流动力学的现行方法中，内脏

X线血管造影和脾门静脉X线造影是半定量的创伤性方法；药物清除法依赖于肝细胞的摄取，不准确；流量计测定需要麻醉和剖腹手术；脂滴速率法需双平面荧光镜设备和脐静脉插管^[13, 15]。在核医学方法中，直接将放射性核素引入主动脉和肝动脉，由肝静脉取样产生首次通过肝脏的稀释曲线是创伤性的方法，难于常规应用。许多学者曾采用 ^{51}Cr 、 ^{199}Au 、 ^{131}I 、 ^{133}Xe 、 ^{201}Tl 和 ^{123}I 等核素进行研究，但均由于辐射剂量、费用和不易获得等原因使其应用受限^[15, 22, 23]。本文介绍的 ^{99m}Tc -胶体和 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 显像评价肝血流动力学的主要优点是经济、无创伤、敏感、易获得，因而应用最广泛。

^{99m}Tc -胶体和 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 两类方法各有其优缺点。胶体法的优点是既能分别评价肝动脉和门静脉血流，同时能评价总肝血流和进行常规肝显像，弹丸注射质量对结果影响较小，其缺点是该法是以假设肝、脾对胶体有相等的100%提取效率为基础的，这种假设对肝病患者不一定真实，故不能作为肝血流的绝对指标。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 法恰恰相反，它不能同时评价总肝血流和进行常规肝显像，特别强调弹丸注射质量，但不受提取效率影响^[1, 6]。肝循环三泵模型试验证明，DCA计算的门静脉血流与实际血流有很好的相关性($r=0.99$)^[20]。鉴于上述情况，对这两种方法应根据各自条件和临床要求灵活选用。

(二)临床应用

1. 慢性肝病和肝硬化。作为总肝血流指标的胶体清除率，正常人为 0.369分^{-1} ，肝硬化者为 0.281分^{-1} ，可见明显降低，但酒精性肝脏病者为 0.368分^{-1} ，与正常人无显著差异^[5]。因此，总肝血流对肝病的诊断仅具有有限的意义。学者们一致认为。AF和PF对其诊断价值更高，因为许多病人在总肝灌注出现异常之前，AF和PF就有明显改变。Sarper^[13]和Rypine均发现，PF与门静脉X线血管造影的灌注程度明显相关($r=$

0.92)。正常人PF为66%，而相应于血管造影 I、II、III、IV 度的肝硬化病人的PF分别为52、37、15和3%。经直肠门静脉的分流指数(SI)对慢性肝病提供了较好的鉴别，正常人的SI为4.1%，肝炎者为7.1%，肝硬化者为52.9%，有食管静脉曲张者较无曲张者高 ($P < 0.001$)，有脑病者较无脑病者高 ($P < 0.01$)，常能发现无症状的轻度门静脉循环的异常[4]。

2. 门静脉高压：测定总肝血流量，了解AF和PF，对门静脉高压的术前病人筛选、预后估计和术后疗效随访均有重要价值。Biersack[14]测定了115例门静脉高压患者，其PF为 $20.2 \pm 10.9\%$ ，其中行门腔静脉分流术的20例病人中有13例未发现门静脉灌注，与术后门静脉造影有很好的相关性；另外，有手术前、后检查对照的15例行分流术的病人，12例术后可见来自脾脏的血流改善。SI不但能确定门静脉循环的异常程度，甚至可对某些病人显示门静脉侧支循环的部位。脾斜率/高度比值是观察脾血流出阻塞的敏感指标，正常人该比值为 -3.4 ± 0.4 ，未手术的门静脉高压者和术后分流阻塞的病人明显增高(1.1 ± 0.5)，而术后分流通畅者此比值正常[12]。Gianpaolo等[9]认为，肝动脉/门静脉血流比值对肝硬化和门腔静脉分流术后病人的评价有较大价值，该比值的改变与其病理生理变化相一致。

3. 肝移植[8]：常位肝移植术后的主要并发症是急性排斥反应，发病率高达35~71%，与感染、肝动脉阻塞和胆道并发症难以鉴别。酶的测定对其无特异性，组织活检常导致并发症。由于急性排斥反应期的肝门管道、门静脉和肝动脉水肿，单核细胞浸润，出现肝血供特别是门静脉血供减低，其PF明显低于功能性移植术、排斥缓解和肝炎肝功不全的病人，故以PF55%为界值，凡高于此值者则可排除急性排斥反应。

4. 肝新生物：无论原发还是继发性肝

癌，其生长和存活均依赖于动脉血供，因而通过动态闪烁血管显像可显示动脉血化增强的肝内新生物，并确定其部位和范围，增强了常规显像诊断占位性病变的特异性[7]。假若进一步计算AF，则可使敏感性明显增加。Leveson等[11]报告，用AF诊断肝转移癌的敏感性为96%，特异性为70%，对肝转移的栓塞治疗亦有帮助，优于超声和CT。Ballantyne等[10]利用AF对结、直肠癌肝转移病人进行随访，发现86%的病人AF升高伴有临床症状恶化。

5. 其他：闪烁显像评价肝血流动力学还可用于肝生理学的研究，如Fleming等[1]发现，在禁食和进餐条件下，MF和PF分别由0.57和0.64增加到0.80和0.81。此外，对肝再生反应的研究、药理学研究（药物对肝灌注的影响）以及肠系膜血管疾病，特别是肠系膜局部缺血的诊断等均有独特的价值。

参 考 文 献

1. Fleming JS, et al; J Nucl Med 1983, 24:1108
2. Dobson EL, et al; Acta Med Scand 1952, 144(suppl):273
3. Vetter H, et al; J Clin Invest 1954, 33:1594
4. Shiomi S, et al; J Nucl Med 1988, 29:460
5. Miller J, et al; Eur J Nucl Med 1979, 4:1
6. O'Connor MK, et al; J Nucl Med 1988, 29:466
7. Stodalnik RC, et al; J Nucl Med 1975, 16:595
8. Martin-Comin J, et al; J Nucl Med 1988, 29:1776
9. Gianpaolo M, et al; Eur J Nucl Med 1989, 15:211
10. Ballantyne KC, et al; Nucl Med Commun 1990, 11:23

SPECT脑显像标记药物的发展现状和展望

Kung HF et al

编者按:近年来,功能性脑显像放射性药物的发展迅速,现已能用 ^{123}I -碘代苯异丙胺或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO测量人体局部脑血流,另一些脂溶性的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 络合物目前正进行临床试验;用于测定脑神经系统受体的新型 ^{123}I 标记药物已经开发出来,这些药物与SPECT结合,为评价与受体浓度变化有关的脑功能提供了有用的手段。此文前半部分阐述的脑灌注显像剂现状和展望,其基本内容在《Semin Nucl Med》(1990, 20(2):150~158)上已作了详细的报道,本刊也曾于1990年第6期刊出该译文,故在此作了删节。

中枢神经系统受体显像剂

1977年有人提出,与受体相结合的放射性示踪剂可能是放射性药物的潜在来源。在过去的几年中,新型中枢神经系统(CNS)受体显像剂的设计、合成和结构分析取得了重大进展,报道了大量的PET和SPECT受体显像剂。在这些放射性药物中,多巴胺受体显像剂成为深入研究的主题,这不仅是由于多巴胺能系统对日常功能非常重要,而且它可能是抗帕金森氏病药剂或神经分裂症的神经抑制药物的初始作用位点。基于与腺苷酸环化酶活性的关联及促效剂与拮抗剂作用机理的不同,多巴胺受体至少可以分成 D_1 和 D_2 两类,这两类受体对CNS的多巴胺能系统活性产生作用,它们之间相互影响并在生

理学和生物化学方面具有各自独特的功能。

CNS D_2 多巴胺受体显像剂

螺环哌啶酮衍生物。现已报道了基于标记螺环哌啶酮衍生物的一些潜在的SPECT多巴胺受体显像剂。 N - ^{11}C -甲基螺环哌啶酮用于PET成功地进行了人脑的 D_2 多巴胺受体显像,激起了人们制备 ^{123}I 标记螺环哌啶酮的愿望。对2'-碘-螺环哌啶酮(2'-ISP)(图1)的初步研究表明,这种螺环哌啶酮同系物比早先报道的4-碘代螺环哌啶酮呈现更好的 D_2 特异性(鼠纹状体中, $K_d = 0.25 \text{ nmol/L}$)和体内稳定性。最近, Mertens等报道了人2'-ISP的显像研究情况:初期的SPECT显像质量不如用IBZM所得的结果令人满意。此外,螺环哌啶酮的一种新的同系物 N -碘代烯丙基螺环哌啶酮也已被报道。

11. Leveson SH, et al, Br J Surg 1985, 72:128
12. Britten AJ, et al; Nucl Med Commun 1990, 11:29
13. Sarper R, et al; Radiology 1981, 141:179
14. Biersack HJ; Clin Nucl Med 1981, 6:218
15. Rypins EB, et al; Am J Surg 1981, 142:574
16. Sarper R, et al; Radiology 1983, 147:559
17. Williams DL; J Nucl Med 1979, 20:568
18. Reichle R, et al; J Nucl Med 1986, 27:1013
19. Juni JE, et al; IEEE Trans 1982, 4:174
20. Juni JE, et al; J Nucl Med 1986, 27:957
21. Juni JE, et al; Eur J Nucl Med 1985, 11:A9
22. Tonami N, et al; J Nucl Med 1982, 23:965
23. Yen C-K, et al; J Nucl Med 1986, 27:1321