

^{99m}Tc 标记肝胆试剂的药物动力学和应用

Gerbail TK and Fredrick ET

提 要: 自1972年 ^{99m}Tc -D-青霉素胺作为肝胆显像剂以来,五十年代起一直是评价肝胆功能的主要试剂, ^{111}In -玫瑰红逐渐被 ^{99m}Tc 标记化合物所代替。 ^{99m}Tc 标记的肝胆显像剂主要有两类:吡哆醛氨基酸类(PYG)和亚胺基二乙酸类(IDA),二者相比,以后者为好,因芳香基团在苯环上的位置不同,分别具有肾脏排泄少,肝脏摄取多,经肝转运时间短,进入肠腔快等优点。

用 ^{99m}Tc -IDA定量测量肝胆功能

静脉注射 ^{99m}Tc -IDA(亚胺基二乙酸)进入肝脏主要与白蛋白结合,在Disse氏间隙两者分开,蛋白质留在血中, ^{99m}Tc -IDA则进入肝细胞。其在肝脏内的过程可分成三个时相,即摄取、分泌、排泄相。摄取相系指肝细胞选择性地从血中吸收 ^{99m}Tc -IDA。正常人肝脏摄取份数为100%,在肝细胞发生病变时,摄取功能发生改变,但早期胆管病变,一般趋于正常;此后,经肝细胞转输并分泌入胆小管。分泌出来的 ^{99m}Tc -IDA,其化学性质与制备时相同,说明在肝细胞分泌期间 ^{99m}Tc -IDA没有发生生物变性;一旦 ^{99m}Tc -IDA进入胆小管,其流量主要取决于胆管开放和Oddi括约肌的张力。局部异常,是仅涉及摄取、分泌、排泄相,还是全部受累,能特异性诊断影响肝细胞、胆小管或胆管的肝胆疾病。

肝脏时相

资料收集: 根据肝脏的功能状态,研究肝脏所需 ^{99m}Tc -IDA剂量为74~298MBq(2~8mCi)。有的核医学医师依据血清中胆红素的水平作为给予合适剂量的标准,如表1。

表1 血清胆红素水平及建议的 ^{99m}Tc -IDA剂量

胆红素(mg%)	^{99m}Tc -IDA剂量(MBq)
< 2	111
2 ~ 5	185
> 5	296

患者仰卧在配有低能准置器的大视野 γ 照相机之下,要求在 $64 \times 64 \times 16$ 或 $124 \times 124 \times 8$ 矩阵内,在60分钟内每分钟一帧采集数据资料。在注射后的60分钟获右侧位和后位图像,这两个图像能清楚地把其它不同周围组织结构和胆囊及总胆管区别开来。

资料分析: 在Crine版本格式中评述最初60分钟的图像,每2~3分钟组成一组展示在X光片上供硬拷贝贮存。从肝时相研究得两个功能参数,即肝摄取分数(HEF)和半排期($T_{1/2}$)。HEF是测量肝细胞从血中摄取 ^{99m}Tc -IDA的效率,早期胆管梗阻,它也是正常的,但肝细胞病变HEF就减少; $T_{1/2}$ 是测量肝细胞对试剂的廓清和胆汁流经胆道系统的情况,肝、胆疾病时 $T_{1/2}$ 均异常。

弥漫性肝病,最好在肝右上叶描绘一条时间活性曲线,但对肝局部病变,如叶段性的胆管梗阻或硬化性胆管炎,需要测量肝脏2~3个区段的HEF和 $T_{1/2}$,另以心、肝、脾曲线为对照,心、肝用于计算HEF,肝、脾用于计算 $T_{1/2}$ 。HEF用去卷积分析(deconvolution analysis)法计算; $T_{1/2}$ 用非线性最小二乘方拟合(nonlinear least square fit)法计算。13例正常人HEF为100%,9例部分总胆管梗阻的8例、5例总胆管完全梗阻的2例、11例硬化性胆管炎的7例HEF为90%。另一方面,8例儿童C级肝硬化患者HEF低于45%,而A级则正常,B级可正常也可异常。所有肝硬化患者 $T_{1/2}$ 均延长, $T_{1/2}$ 大小与肝脏病变的严重程

度直接相关, 不论其类型如何。

胆囊时相

胆囊时相是肝时相的继续, 在60分钟内胆囊显像可排除急性胆囊炎的诊断。此时, 继续研究胆囊时相能发觉和特征描述与右上腹痛有关的其它肝胆疾病。各种肝病的 ^{99m}Tc -IDA闪烁显像诊断标准请参考原文表5, 此处略。

资料收集: 实现胆囊时相研究, 不需额外增加 ^{99m}Tc -IDA的剂量。经60分钟大多数放射性由肝廓清并蓄积在胆囊、总胆管, 其余的则进入小肠。此时, 将探测器放在胆囊、总肝管和十二指肠近端之上, 用 $64 \times 64 \times 16$ 矩阵, 每分钟一帧条件下收集资料, 共30~60分钟, 视用于收缩胆囊的刺激物而定, 如CCK(胆囊收缩素)为30分钟, 而脂肪餐则最少收集60分钟。CCK开始注射和结束的时间, 胆囊收缩开始和结束时间, 记录在时间活性曲线上。胆囊射胆分数和射胆率是由计数法进行非几何学的计算。胆囊排空的程度可通过控制CCK的注入和注入持续时间限制在任一预期水平。供胆囊显像的CCK-8的适宜剂量是 $3.3\text{ng/kg} \cdot \text{分}$, 而不是包装所提示的 $20 \sim 40\text{ng/kg} \cdot \text{分}$ 。Ceruletid的适宜剂量是 $5\text{ng/kg} \cdot 3\text{分}$, 要得到可重复的结果, 均匀注入CCK是必要的。

在肝(作为本底)、胆囊、总胆管、总肝管和十二指肠近端上得出时间活性曲线, 根据纯胆囊时间活性曲线可算出胆囊射胆分数、射胆周期和射胆率。在CCK-8为 10ng/kg 注入3分钟以上(即 $3.3\text{ng/kg} \cdot \text{分}$), 正常射胆分数大于35%。胆囊对CCK-8的反应取决于CCK注入率和持续时间。例如部分总胆管梗阻的病人, 注入CCK的持续时间为3分钟增加到10分钟, 则射胆分数由27%上升到86%。腹痛发作和持续时间与胆囊排空时相相关, 在胆囊射胆期发生典型的胆道疼痛, 射胆分数仍较低、且部分总胆管梗阻和胆囊运动失调的病人, 常有胆汁返流

入总肝管的可能。大多数用于缓解Oddi括约肌痉挛的药物常引起低的射胆分数, 无症状的胆结石病人射胆分数亦低, 且在胆囊射胆期间病人无疼感。只是单一射胆分数减少, 并不提示为慢性胆囊炎, 在胆囊射胆期间伴疼痛和射胆分数低, 是典型慢性胆囊炎和/或胆囊管综合症的征象。

急性胆囊炎

^{99m}Tc -HIDA肝胆显像是最可靠、最灵敏、最特异的检查方法, 其敏感性为92~100%, 特异性为91~98%、准确性为97.6%。不论有无结石, 急性胆囊炎都呈现同样的图像。排除急性胆囊炎的诊断在开始显像试验后10~15分钟就可做到, 但要确诊急性胆囊炎则需长达3~4小时。在60分钟时注射吗啡并继续显像30分钟可缩短至90分钟完成, 因为某些正常的胆囊可在注射HIDA后50~60分钟显像, 在给予吗啡前坐等60分钟看来是合适的。在60分钟时胆囊仍不显像, 静注吗啡 0.04mg/kg , 再过30分钟显像。对那些在60分钟时放射性从肝脏廓清的病人, 在给予吗啡的同时再给 ^{99m}Tc -HIDA。吗啡引起Oddi括约肌收缩并迫使胆汁进入胆囊。De-drick等发现, 在给人静脉注射 2.5mg 吗啡5分钟内胆管压力(从 $12.7 \pm 1.2 \sim 20 \pm 2.7\text{cm}$ 盐水)增加58%。Choy等采用这种方法使闪烁显像的准确性由88%提高到98%, 特异性由83%提高到100%, 且显像时间可大大减少。吗啡的作用可通过拮抗剂很快地逆转。除胆囊不显像, 还有轮圈征或胆囊周围肝脏摄取放射性, 这些征象常提示急性坏死性胆囊炎。

慢性胆囊炎

有人认为, 所有胆结石病人都有慢性胆囊炎, 因为许多胆结石病人依然没有症状, 所以饭后胆道疼的病人常当作慢性胆囊炎, 无症状的胆结石病人, 射胆分数通常偏低。另一方面, 在射胆期间发生胆绞痛伴射胆分数低($<20\%$), 类似胆囊管综合征或部分

总胆管梗阻所见到的特征。

胆囊的运动功能对胆结石的病因起主要作用。释放到血清里的CCK数量和胆囊壁上CCK受体数量对异常胆囊功能的病因起作用。有研究表明,禁食的胆结石病人血浆CCK水平类似于正常人,但十二指肠脂肪餐后血浆CCK释放峰和60分钟累积数量,胆结石病者较对照组低。60分钟血清CCK累积水平,20例胆结石病人为 105 ± 17 pmol/L;而20例对照组为 191 ± 11 pmol/L。胆结石病人在5、10、40、50分钟胆囊排空稍微减弱。20例对照组,十二指肠内60ml脂肪餐,内源性CCK 10~30分钟达高峰,至60分钟时CCK水平达 191 ± 11 pmol/L,胆囊射胆分数为 $60 \pm 4\%$ 。20例无症状的胆结石病人,内源性CCK释放延迟,60分钟累积CCK为 105 ± 17 pmol/L,射胆分数为 $44 \pm 8\%$ 。

总胆管梗阻

总胆管梗阻,当其压力超过肝细胞分泌压时,胆汁分泌停止伴整个胆管分枝不显影。极少数急性总胆管梗阻的病人,可能有短时间(24小时内)的胆汁分泌,其典型特征就是整个胆管分枝不显影(包括胆囊和小肠)。继完全性总胆管梗阻之后是总胆管和肝胆管扩张,后是直径小的肝内胆管扩张。因此,梗阻后的扩张是肝内小胆管晚期表现,是肝外较大胆管的早期表现。然而较大胆管的扩张并不始终意味着梗阻,如因急、慢性胆囊炎而行胆囊切除时,总胆管常扩张,以作胆汁贮存器之用。胆囊切除后总胆管扩张是常见征象,常使仅依靠胆道扩张作为梗阻指标的B超诊断总胆管发生困难。对这样的病例,可以 ^{99m}Tc -IDA为示踪剂在总胆管上选一兴趣区,在注入CCK后测定射胆分数和射胆率对胆总管排空进行定量。对胆囊切除后没有梗阻而总胆管扩张且扩张的胆管很像胆囊的病人,给 10ng/kg CCK-8,其总胆管排空的射胆分数为 70% ,而射胆率为

14% /分(高于正常值)。类似情况亦可见于先天性胆道扩张的病人。Caroli's病,其胆囊完好,但肝内、外胆管都扩张。核素检查,所有肝内、外胆管均见胆汁淤积,肝HEF和 $T_{1/2}$ 仍可正常。但对那些仅由于先天性扩张而引起排泄改变的病人,注射CCK-8能使总胆管和胆囊廓清加快,胆囊射胆分数为 82% ,射胆率为 11.7% /分。

节段性胆管梗阻

节段性胆管梗阻的功能异常仅局限于梗阻胆管引流的那部分肝脏,其余部分的肝脏功能正常。节段性梗阻通常是由于结石、狭窄或手术后并发症而致。对这样的病人在肝脏选一个以上的兴趣区来区分肝脏的正常和异常节段是必要的。

总胆管囊肿

总胆管囊肿常是位于胆总管的一种先天性异常,囊肿可以取代胆囊的贮存功能,且胆汁可能优先流入囊肿而不流入胆囊。12例外科证实为总胆管囊肿的病人,在60分钟内看到囊肿者有7例,1~24小时有3例,显像模糊和不显像者各1例。在60分钟内胆囊显像的1例,其它的均超过1小时,有2例24小时未见胆囊显像。这是因为大的囊肿取代胆囊的贮存功能致使胆囊不显像。囊肿多见于女性,症状常在20岁以前出现,CT和B超可以在胆总管附近见到囊性病变,但是胆汁进入囊肿的证据只有通过 ^{99m}Tc -IDA显像才能证实。早期放射性稀疏区后来成为高密度区,是典型的总胆管囊肿征象。

胆汁漏

胆汁可从任一胆道结构漏出,常是钝伤和锐利器械刺伤的并发症,车祸和刀伤是主要原因。急性坏疽性胆囊炎伴破裂可出现胆汁漏。急性胆囊炎病人呈现“轮圈”症和胆囊不显像,应高度怀疑胆囊破裂和胆汁漏。偶尔可见胆道系统术后发生胆汁漏。急性坏疽性胆囊炎周围有易破碎组织,在胆囊切除时不可能结扎胆囊管。括约肌切除容许自发

地纤维化并闭合胆囊管。

原发性硬化性胆管炎和原发性胆道硬化

原发性硬化性胆管炎(PSC)和原发性胆道硬化(PBC)都是原因不明的病变,仅根据临床常不能彼此鉴别。PSC涉及肝内、外胆管,而PBC涉及较大的肝内胆管。PBC患者血清中存在微粒体抗体,而PSC在胆囊胆管X射线造影图上表现为多发性肝内、外胆管梗阻。在平面闪烁显像图上,PSC呈现多发性肝外胆管带状收缩,SPECT显像则可见多处肝内胆管胆汁淤积。就检查PSC而言,SPECT较之胆囊胆管造影可见更为广泛的肝脏损伤,这是因为胆囊胆管X射线造影,常不能使所有胆管都被造影剂充盈,结果对病变范围估计不足。Rodman等对13例PSC进行闪烁显像,见典型的念珠状和带状收缩图形,且SPECT见多发性局灶性 ^{99m}Tc -IDA蓄积区,表示肝内胆管胆汁淤积。从肝脏的三个区域进行排泄 $T_{1/2}$ 测量,发现广泛的区域性变异。PBC最常见胆囊管梗阻而肝外胆管正常,肝脏所有区域排泄 $T_{1/2}$ 明显延长, ^{99m}Tc -IDA SPECT显像蓄积均匀。PSC和PBC闪烁显像如此不同,不仅可以彼此而且可与其它肝胆疾病相鉴别。

目前肝胆显像的趋向

用 ^{99m}Tc -IDA进行肝胆显像的敏感性和特异性与血清胆红素水平有关。对426例血清胆红素平均为13mg%的患者研究表明:

^{99m}Tc -IDA的敏感性为58%、B超为84%,303例血清胆红素平均为5.8mg%, ^{99m}Tc -IDA敏感性为95%,B超为62%。这就提示,在肝脏分泌 ^{99m}Tc -IDA进入胆汁的功能未受损时能得到良好的胆道显像,因为早期梗阻的胆管没有扩张,所以此时B超的敏感性低。除形态显像外,目前已进行定量的生理测量,在肝移植、儿科学、评价毒素、药物对肝和胆囊功能的影响等有极广阔的前景。

为进一步缩短肝胆疾病诊断时间,其评价程序可如图所示。

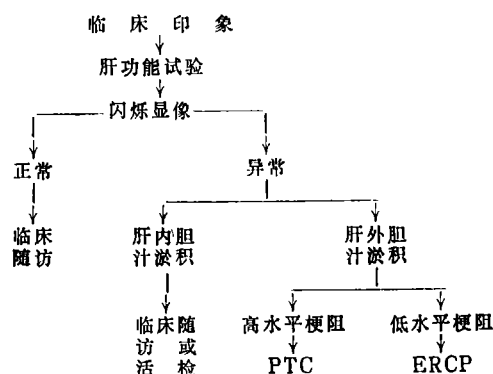


图 评价肝胆疾病程序图

PTC: 经皮肝胆管造影

ERCP: 内窥镜逆行胆管胰腺造影

^{99m}Tc -IDA等复合物是探讨肝脏病学的有效试剂,但其对具有复杂功能的肝脏的研究,远不如 ^{201}Tl 对心脏研究的深入广泛,肝脏病的许多未知领域尚待进一步开发探讨。

[Semin Nucl Med 1990; 20(2): 130~149]

(英文) 张继和节译 谭天秩校