

^{99m}Tc 标记血细胞：进展和展望

Srivastava SC and Straub RF

近3年来， ^{99m}Tc 标记血细胞取得了有目共睹的进展，本文就1986年以来有关 ^{99m}Tc 标记血细胞的成就作一综述。

^{99m}Tc -RBC

用 ^{99m}Tc 标记RBC是一种近乎成熟的技术，其体内外标记在临床上均获得了广泛应用，大多数近期文献已涉及到诊断的经验，特别是有关SPECT的应用技术。体外标记效率高，在体内稳定性好，显像清晰，体内标记较方便，因而也获得广泛应用。然而，由于体内标记存在固有的缺点，人们正趋向于更多地应用体外标记法。

最近提出了一种新的体外标记药盒，它和体内标记一样方便、简单。此法只用一个密闭瓶操作，用少量（ $\sim 1\text{ml}$ ）全血选择性地并接近定量地（ $>95\%$ ）标记RBC。药盒是一稳定的冷冻干燥的混合物，内含枸橼酸亚锡（ $50\mu\text{g}$ 锡）、 3.7mg 二水合枸橼酸钠、 5.5mg 无水右旋糖、 $\leq 2\text{mg}$ 氯化钠。标记步骤如下：①用肝素化的注射器抽取 $1\sim 3\text{ml}$ 全血加入药盒提供的小瓶中；②温育5分钟并不断轻轻摇动；③加 0.6ml 0.1% 次氯酸钠，混匀；④加 1ml ACD（枸橼酸葡萄糖）液，混匀；⑤加 $0.5\sim 3.0\text{ml}$ 含所需 ^{99m}Tc -过锝酸盐的生理盐水；⑥温育15分钟，其间轻轻摇动几次；⑦检查标记效率并注射。如需要，步骤⑥改为在 49°C 中温育15分钟则形成脾扫描剂（热变性 ^{99m}Tc -RBC）。对犬的研究表明，这种全血标记RBC的稳定性优于用分离的RBC标记的稳定性。

上述新的Brookhaven（BNL）药盒已应用于临床，标记率为 $97.4\pm 1.6\%$ ，注射后3小时血内放射性水平基本上保持不变。血

半廓清期慢组份（主要的）为26.9小时，血浆活性为全血活性的 $5.7\sim 8.0\%$ 。在注射后0.5、3.0、24小时尿中累计排出分别为1.3、5.8、24.3%，没有明显不良反应和毒性反应。548例病人的研究表明， ^{99m}Tc -RBC作为常规临床应用是非常满意的。

除了心血池显像和其它核心脏病学中的应用外，目前还用 ^{99m}Tc -RBC诊断深静脉栓塞，内脏出血，成人及婴儿、儿童肝血管瘤，脾网状内皮系统受损（如镰状细胞贫血）用热变性RBC进行脾显像等。随着 γ 相机和SPECT显像技术的发展，可以预期， ^{99m}Tc -RBC还将应用于脑血流测定、硬膜下出血和中风等病的诊断及其它显像。

^{99m}Tc -WBC

用 ^{99m}Tc 标记WBC，相对来说是一种新兴的技术，前景是好的。就其标记方法而言，大多数报告均是在介质中体外标记分离的混合白细胞或某类白细胞，而不是在自然血浆或全血中进行。唯一的在体外用全血标记WBC的方法是以中性和单核细胞对 SnF_2 的吞噬作用为基础，用以标记这些白细胞。该法首先用 ^{99m}Tc 标记胶体，对胶体颗粒的性质和大小要求严格，总标记率约为80%，其中中性粒细胞约为60%，单核细胞约为20%。据报道，其体内分布是好的，类似 ^{111}In -8羟基喹啉标记的WBC，但胶体必须新鲜制备，前后要花费2个多小时。最近对 SnF_2 胶体药盒标记（全血或分离的白细胞）的研究表明，白细胞的活力在体外保持不变，体内分布也是满意的。但资料显示：其标记机制是表面吸附而不是吞噬。

Marcus等提出了一种使用商品白蛋白

胶体药盒的方法,从40ml肝素化的全血中分离WBC,用以制备 ^{99m}Tc -WBC。结果约有20~30%的标记胶体没有同细胞结合。急性感染注射后约30分钟显像,而慢性低水平感染和/或炎症需几个小时。

所有其它体外标记WBC的方法都存在一个共同的缺点,即至少需某些分离白细胞步骤,最为熟知的是细胞预锡化(Pretinning of Cell)、除去细胞外的锡,再在细胞内还原过锡酸盐。

在智利,用葡庚糖标记WBC获得成功,标记率达90%,但是必需十分留意标记过程中的细节,这对保证细胞的活性和功能是十分重要的。

近来, ^{99m}Tc 标记WBC的工作集中于用亲脂肪螯合剂(^{99m}Tc -HMPAO)法。此法的机理类同于普遍应用的 ^{111}In -8羟基喹啉法,推测复合物通过亲脂肪的机制进入细胞内,但在细胞内的蓄积较 ^{111}In -8羟基喹啉低,此种差异可能是由于细胞内的结合和配体交换反应不同。通常,将50~100ml血中得到的混合WBC悬浮在20%血浆/ACD,与商品药盒的 ^{99m}Tc -HMPAO(新鲜制备)混合,室温温育10分钟,用血浆清洗,再悬浮于血浆中即可注射。其标记率达50~60%,其中结合于粒细胞的放射性约为80%。体外稳定性:在血浆中1小时为90%。动物和人的实验证明,其在体内的分布和功能可与 ^{111}In -草酚酸盐-WBC相媲美。

最近报道, ^{99m}Tc -HMPAO-WBC已成功用于诊断炎症,包括局限性回肠炎、骨髓炎、矫形植入物的感染等。

其它被认为可用于白细胞标记的亲脂性 ^{99m}Tc 试剂尚有二羟基苯甲酸、DDC、DPO等。据报道,后两者的标记效率为70%以上,但临床效果尚待证实。

人们还试图用标记抗粒细胞McAb来实现在体内以 ^{99m}Tc 标记粒细胞的目标,这一目标正随着制备出合格的抗体和 ^{99m}Tc 标记抗

体方法的改善而逐步实现。初步的临床试验证明,就探测炎性疾病而言,与 ^{99m}Tc -HM-PAO-WBC相比较, ^{99m}Tc -抗粒细胞抗体取得的结果是令人鼓舞的。最近,在15例疑有感染性疾病的病人身上获得了用 ^{99m}Tc 标记鼠抗粒细胞抗体。BW250/183的动力学资料表明,它在体内保存了对粒细胞结合的特异性,然而与骨髓和脾粒细胞库的结合较快。总体上,其动力学模式与 ^{111}In -8羟基喹啉-粒细胞, ^{99m}Tc -HMPAO-粒细胞相仿。

最终还需用最好的McAb和最好的标记方法,在大量的病人中进行试验,才能确定 ^{99m}Tc -McAb的临床效果。

^{99m}Tc -血小板

用 ^{99m}Tc 标记血小板尚处在初期阶段,目前正在发展和研究中的标记方法大多采用标记WBC和RBC的程序,包括用葡庚酸锡作预锡化剂的预锡化药盒法。用此法标记血小板,其标记率为90%,体外测定表明,对血小板的凝集性影响很小,在体外血浆中的稳定性24小时为90%。亚锡化硫醇吡啶N-氧化物被认为是中性化合物。最近报道,用该试剂的预锡化方法标记的血小板,经动物实验证明,其标记率和体内动力学与 ^{99m}Tc -HMPAO-血小板相类似。

目前也有人致力于用 ^{99m}Tc -HMPAO标记血小板,和用预锡化法一样,血小板也必须从所有其它血细胞中分离出来,其标记率为55%,在体外血浆中温育1小时的稳定性为85%。初步的临床结果表明是有前途的。

最近有人以 ^{99m}Tc 标记抗血小板抗体的片段,用以显示犬的实验性栓塞,即先将与血小板起反应并与犬血小板起交叉反应的McAb50H·19制成片段、预锡化且冷冻干燥制成药盒,使用时把 ^{99m}Tc 过锡酸盐加入药盒中混合且温育1小时,注射前先过滤以除去没有结合的过锡酸盐,标记成份主要由

^{99m}Tc 标记六配位脂肪族异腈的非心肌应用

Piwnica-Worms D, Holman BL

提 要: ^{99m}Tc 标记六配位脂肪族异腈配合物通常作为心肌灌注显像剂,本文介绍了它们在甲状腺、肺等器官显像中的应用,并用体外人红细胞、鸡胚心脏非收缩性纤维细胞对其吸收作了评价,同时提出了这类试剂定位的细胞学机理。

^{99m}Tc 标记六配位脂肪族异腈配合物,特别是 ^{99m}Tc -MIBI,是极有希望的临床心肌灌注显像剂,迄今实验室和临床已着重研究了其在心肌方面的不同应用。但在这些药物的发展过程中,早已表明心脏并不是其唯一的靶器官,动物和人的生物学分布证实了它们在肝脏、骨骼肌、肺、甲状腺和肾等许多器官中有较多的吸收,并在不同程度上随配合物的电荷、脂溶性、异腈基团作用大小而变化。这些金属有机配合物缺乏对组织的专一性,这预示了它们可能有不同的用途。

目前,许多临床和实验室在探讨 ^{99m}Tc -异腈配合物在非心肌方面的应用,Ramanaathan等报道用 ^{99m}Tc -TBI作抑制甲状腺组织显像就是一个很有趣的例子。再如,14名用 ^{99m}Tc -MIBI作SPECT显像病人中,有13人被成功地确定为甲状腺癌发生纵隔和肺转

移。这些研究者还报道了 ^{99m}Tc -MIBI在甲状腺癌中的吸收并不依赖于促甲状腺激素(TSH)的刺激,初步结果还表明, ^{99m}Tc -MIBI能成功地定位于甲状旁腺腺瘤。在此研究中,由 ^{99m}Tc -MIBI进入甲状旁腺腺瘤造成一例假阳性显像,该例用 ^{201}Tl 得以鉴别。

Hassan等报道了11名未经治疗的肺恶性肿瘤患者,其中10人对 ^{99m}Tc -MIBI有定位吸收,这些研究者还报道了对1名未经治疗的未分化鳞状细胞癌患者、2名已治愈的肺癌患者、4名非恶性肺病变病人都没有 ^{99m}Tc -MIBI的定位吸收现象,2名纤维性肺肺炎病人显示有弥漫性肺吸收。另一研究中,对已知患支气管癌的患者,用 ^{99m}Tc -MIBI作SPECT显像,22个肿瘤中测得20个,与 ^{201}Tl 的SPECT显像有相似的检测率。

F(ab')_1 (85%)和 F(ab')_2 (15%)片段组成。当给患新栓塞(1~3小时)的犬注射后1~2小时,即获得阳性结果,用非特异性抗体作对照并未显示栓塞。此法也曾用于探测犬的急性肠系膜缺血。

结 论

核医学界所需要的 ^{99m}Tc 标记RBC的简便而高效的药盒现在已有供应,有的即将问世。 ^{99m}Tc 标记WBC和血小板较为复杂,尚处在发展阶段,需进一步完善和提高。不同的实验方法中,哪一种能提供最好的结果尚不可预料,但最简便、最方便、最经济又

能得到精确的临床结果的方法,将获得最广泛的应用。目前,对标记粒细胞来说, ^{99m}Tc 胶体的方法似稍好些,但亲脂性 ^{99m}Tc 螯合剂最终对于标记WBC和血小板可能同样好或甚至更好。最后,如果能找到并提供更有效的McAb,则它们对体内用 ^{99m}Tc 标记各种血细胞,其特异性可能是最好的。目前虽然还存在许多问题,但这方面的发展很可能在不久的将来就可以免去复杂而且有损伤性的细胞分离步骤。

[Semin Nucl Med 1990, 20(1): 41~51 (英文)张继和节译 夏宗勤校]