

## $^{99m}\text{Tc}$ -TBI、CPI及MIBI的实验及临床研究进展

山东潍坊医学院核医学室 李胜亭综述 孝延龄\* 蒋茂松\*\*审

**提 要** 心肌灌注显像剂的研制对心脏病学的发展具有重要作用。本文介绍了三种异腈类显像剂的实验及临床研究进展,三者结构的不同决定了其生物学特性的差异。在培养心肌细胞、整体动物及人体的研究表明,TBI肺浓聚早且量多,心肌浓聚少,不适合临床应用;CPI心肌浓聚较多,但肺浓聚仍高,且不能制成稳定药盒,也不适合临床应用;MIBI具有较多的心肌浓聚且肺浓聚少清除快,其理化及生物学特性优良,有较大的临床应用价值。

$^{201}\text{Tl}$ 自1973年问世以来,由于能无创性评价局部心肌血流量,区分心肌缺血和梗塞,在心血管核医学中成为重要的心肌显像剂<sup>[1]</sup>。 $^{201}\text{Tl}$ 自血液清除迅速( $2.9\text{min}$ ),心肌浓聚快( $5\sim 15\text{min}$ ),摄取量多(首次通过时摄取达88%,由心肌清除较快( $T_{1/2} 4.4\text{min}$ ))<sup>[2]</sup>。但由于其不适的物理特性:射线能量低( $69\sim 83\text{keV}$   $^{201}\text{Tl}$ 特征X射线),经明显的软组织散射和衰减,降低了空间分辨率,较长半衰期( $73\text{h}$ ),使病人吸收剂量大,故注射剂量不能超过 $111\sim 148\text{MBq}$ ,致使计数密度过低,采集时间过长,影响图像质量, $^{201}\text{Tl}$ 由加速器生产,价格昂贵,限制了它的广泛应用<sup>[2~4]</sup>,所以 $^{201}\text{Tl}$ 并不是理想的心肌灌注显像剂。因此,人们一直在寻找更理想的心肌灌注显像剂。

1980年,Deutsch<sup>[5]</sup>等人先后研制成功 $^{99m}\text{Tc}$ -阳离子复合物,如 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_2\text{Cl}_2]^+$ 、 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_3]^+$ 、 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{TMP})_6]^+$ 等,动物实验证明,有明显的心肌浓聚。但是,由于静脉注射后,它们与血浆蛋白结合牢固,血液清除缓慢,肝脏浓聚过多,心/肝及心/肺比值低,故难以得到理想的心肌显像图。1984年,Holman等人<sup>[6]</sup>研制成功了一类新的 $^{99m}\text{Tc}$ (I)异腈类化合物——特丁基异腈(TBI)。1986年又合成了两种生化及生物学性质更优良的异腈类化合物

——甲酯异丙基异腈(CPI)<sup>[7~9]</sup>及甲氧异丁基异腈(MIBI)<sup>[10]</sup>。我国刘秀杰等人也于1986~1988年合成了TBI<sup>[11]</sup>、CPI<sup>[12]</sup>及MIBI<sup>[13]</sup>,并用于临床。

### 一、 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI、CPI及MIBI的化学结构

异腈类化合物的基本结构为烷基异腈( $\text{C}\equiv\text{N}-\text{CH}_3$ )。 $^{99m}\text{Tc}$ -异腈类化合物是由六个异腈配基的腈基C与Tc相连形成八面体型正一价阳离子,即 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{isonitrile})_6]^+$ (见图1)<sup>[14]</sup>。不同配基的大小、形状、电荷密度、亲脂性及其生物学特性各不相同。三者的配基见表1。化学结构的差异决定了三者生物学过程的不同。

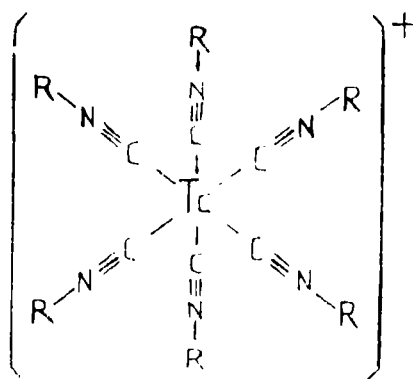


图1 异腈类化合物的基本结构

表1.  $^{99m}\text{Tc}$ -TBI、CPI及MIBI的配基结构

配基	化学结构式	化学名称
TBI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	特(叔)丁基异腈
CPI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\   \quad    \\ \text{C}\equiv\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	甲酯异丙基异腈
MIBI	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{C}\equiv\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	甲氧异丁基异腈

## 二、 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI、CPI及MIBI的实验研究进展

Sands等<sup>[15]</sup>用培养乳鼠心肌细胞及人红细胞研究了 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI的浓聚动力学。 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI大部分结合在细胞膜上(心肌细胞膜为80%,红细胞膜为50%)。哇巴因及胞外高浓度的 $\text{K}^+$ 并不影响其浓聚量及浓聚速度,故认为 $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATP}$ 酶不参与心肌细胞的浓聚过程。 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI与 $^{99m}\text{Tc}$ -DMPE的心肌浓聚亦不相同,它结合速度快,结合量多,与细胞膜结合得更牢固。薄层层析(展开剂为辛烷:水)及高效液相层析(HPLC)证明,TBI的亲脂性比DMPE高。由于细胞膜的主要成分为脂质,故TBI的亲脂性是其与细胞膜结合的主要原因。 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI与心肌细胞膜及红细胞膜的快速、牢固及多量的结合,可能只是简单地结合在胞膜上,而不是象 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{42}\text{K}$ 及 $^{99m}\text{Tc}$ -DMPE那样经跨膜转运进入细胞内<sup>[16]</sup>。

$^{99m}\text{Tc}$ -TBI在CD-1小鼠体内分布的研究表明, $^{99m}\text{Tc}$ -TBI的肝脏浓聚快且量多,注射后120min内约为注射量的30%,且在前120min内无明显清除;肠道清除非常缓慢,前120min内清除量为注射量的8%;肾脏排泄慢,120min时只排出初期浓聚量的36%;

肺脏初期摄取量为注射量的6%,60min后降至1%;心肌浓聚量较少,约为注射量的1.5%,但存留时间长,前120min内无明显减少<sup>[14]</sup>。在豚鼠体内, $^{99m}\text{Tc}$ -TBI的高峰浓聚时间为2min(浓聚量为注射量的 $1.6 \pm 0.3\%$ ),半排时间为9h,存留时间相当长;肝脏高峰浓聚时间为2min(占注射量的 $24.9 \pm 0.1\%$ );肺脏高峰浓聚时间为0.5min(占注射量的 $43.5 \pm 7.6\%$ )。故其心肌浓聚量少,心/肝、心/肺比值低,1h后心/肺比值有较大升高,可得到较好的心肌图像<sup>[10, 17]</sup>。

$^{99m}\text{Tc}$ -CPI在培养鸡胚心肌细胞中的动力学过程表明,其浓聚于20min达坪值,胞外示踪剂浓度升高,其坪值增大,但达坪值所需时间并无改变。非放射性标记的 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI并不改变 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI的心肌细胞浓聚过程,说明 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI的浓聚无高亲和力受体的参与<sup>[8]</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI的心肌浓聚对温度变化非常敏感,与37℃时的浓聚量相比,22℃及4℃时分别降至30%及27%。阳离子转运抑制剂哇巴因( $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATP}$ 酶抑制剂)、丁苯氧酸( $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ 交换抑制剂)对其浓聚无影响,但氨氯吡啶( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换抑制剂)可使1min的 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI浓聚降至76%。这说明 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI的浓聚是一种非特异性过程<sup>[7]</sup>。Piwnicka-Worms等人<sup>[8]</sup>用初生鸡研究了 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI在各细胞组分中的分布,其中 $61.2 \pm 3.4\%$ 存在于心肌细胞膜上。由于 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI是一种高亲脂性化合物,推测其亲脂性是心肌浓聚的主要原因。胞外pH值变化可引起 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI浓聚显著减少,可能与pH值引起细胞膜结构和功能改变有关。

在豚鼠体内, $^{99m}\text{Tc}$ -CPI的心肌浓聚于注射后0.5min达高峰(占注射量的 $2.1 \pm 0.2\%$ ),半排时间为90min;肝中浓聚高峰时间为2min(占注射量的 $17.4 \pm 0.8\%$ ),半排时间为35min;0.5min时肺中浓聚量为

注射量的 $2.3 \pm 0.4\%$ [17]。注射后30min, 兔的心/肝比值为1.7, 心/肺比值为3.4。说明 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI生物学特性优于 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI[18]。

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI在培养心肌细胞中于40min左右浓聚达坪值, 胞外pH值变化及能量代谢抑制剂碘乙酸、鱼藤酮作用60min, 均不能改变其心肌浓聚速度及浓聚量。但作用2.5h时其浓聚量显著降低, 虽无明显的LDH释放, 却有细胞内ATP含量明显减少。离子转运抑制剂哇巴因和维拉帕米可使 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的心肌细胞浓聚显著增加, 而氮氟吡嗪和丁苯氧酸则无作用[19]。用培养CD-1小鼠心肌细胞研究表明, 心肌细胞膜去极化后,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的心肌细胞浓聚量及存留量均显著降低, 而超极化状态时则相反。说明阴性膜电势的存在是 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI心肌浓聚的重要原因。从而提示 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的阳电荷性质是其心肌浓聚的重要原因[20]。

在大鼠心肌中,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI在前2h内浓聚持续增加, 表明有较大的细胞分布容积。心肌浓聚量多且存留时间长, 注射后1h内心肌中的浓聚量一直保持在注射量的2%左右, 至4h心肌中仅清除初始量的23%左右, 肝、肺清除迅速, 注射后1h分别清除初始量的50%和60%, 4h后的残留量少于10%。心/肝、心/肺比值2min时分别为2.78、2.02; 30min时分别为3.29、5.16; 1h时分别为5.53、4.64[21]。兔静脉注射30min后, 其心/肝比为1.1:1, 心/肺比为2.2:1, 均低于 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI, 但心肌内的浓聚量约为 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI的1.5倍[18]。轻度缺血时, 离体兔心的 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI浓聚与血流量呈负相关( $r = -0.80$ ), 由于 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的心肌内分布容积大, 故在心肌内可存留较长时间[22]。用犬进行的研究发现, 静脉注射后 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的首次通过摄取量缺血区为正常心肌的1.2倍(分别为50%及40%), 说明 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的心肌浓聚与血流量呈负相关[23]。

### 三、 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI、CPI及MIBI的临床应用进展

人体静脉注射 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI后1h的平面像及断层像均可见清楚的心肌像, 心/肺比为1.5:1, 心/肝比为1:3.4[6]; 45min时, 心/肺比为1:0.9, 心/肝比为1:2.49[24]。对冠心病的诊断,  $^{99m}\text{Tc}$ -TBI与 $^{201}\text{Tl}$ 的符合率良好(分别为91.7%, 93%)[11], 缺血区诊断符合率为77%[25]。取LAO45°并向颅侧斜20°或LAO30°、RAO30°均可得到较清晰的心肌图像[11]。静息显像及潘生丁负荷试验显像的心肌/非靶器官比值见表2[26]。 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI的血液清除迅速, 与血浆蛋白结合量少, 且于早期(再灌注后10min)出现再分布现象, 可用于缺血及梗塞的鉴别。由于 $^{99m}\text{Tc}$ -TBI在肺脏浓聚快且多, 造成心影模糊, 同时肝脏浓聚多清除慢, 造成下壁、心尖部与肝影的重叠, 使该区的缺血诊断非常困难, 因而难以用于临床[27]。

表2  $^{99m}\text{Tc}$ -TBI注射后1h的心肌/非靶器官比值

参数	静 息	潘生丁负荷试验后
心肌/肺	$1.76 \pm 0.42$	$2.05 \pm 0.34$
心肌/肝	$0.39 \pm 0.07$	$0.43 \pm 0.12$
心肌/纵隔	$2.47 \pm 0.65$	$2.76 \pm 0.53$

$^{99m}\text{Tc}$ -CPI在正常人血中清除迅速, 肺中浓聚少, 注射后10、30、60min时, 心/肺比分别为1.7:1、2.2:1、2.0:1。10~15min肝中浓聚达高峰, 并由肝胆系统清除; 心肌中半清除时间为87min[9]。注射后5min即可见清晰的左室心肌像, 肺部几乎不显影, 而肝中放射性高; 30min后心影更明显, 胸腔内无放射性出现, 说明血液内药物基本清除; 90min后肝影明显消退[28]。单次注射 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI可测定EF值等左室功能指标, 因此可同时评价左室功能及心肌灌注状态[29]。 $^{99m}\text{Tc}$ -CPI对缺血性心脏病诊断的阳性率与

$^{201}\text{Tl}$ 相似,且与冠脉造影结果较一致<sup>[28]</sup>。与 $^{99\text{m}}\text{Tc-TBI}$ 相比, $^{99\text{m}}\text{Tc-CPI}$ 在心肌中清除较快,10~60min的心肌时间-放射性曲线呈现逐渐降低的趋势,这可能是由于其水溶性酯功能基在心肌中代谢所致。 $^{99\text{m}}\text{Tc-CPI}$ 是一种较好的心肌显像剂,但由于水溶性酯基的存在,使其难以制成稳定的药盒,临床使用不便,难以常规应用<sup>[9]</sup>。

$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 的血液清除迅速,静息时清除的快相 $T_{1/2}$ 为69.3秒,运动时为60.3秒。不同时间的心/非靶器官比值见表3。可见,注射后1h的心/肺比值已相当高,心肌可清晰显示。一般于注射后60~90min显像即可得到较好的显像图。在静息状态下,注射 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$  30min后心肌的浓聚量为注射量的3.4%,运动后为5.2%;90min时静息状态下为4.4%,运动后为6.5%。 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 在心肌中的半清除时间大于5h,因此对急症入院病人先期注射 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ,经治疗病情稳定后再行显像检查,仍可得到较好的显像图,故 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 是心肌缺血及梗塞诊断的较好显像剂<sup>[30]</sup>。 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 在人体内的吸收剂量见表4,运动后48h内,注射量的24%由肾脏清除,29%由肝脏清除,21%滞留于骨骼肌中。静息时21%由肾脏清除,而肝胆系统清除增加到43%,肌肉中滞留量仅9%。所以,临床上可给予较大剂量(740~1110MBq)<sup>[31]</sup>。同时,因 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的优良物理学特性,临床上可用多种方法进行显像,包括心肌平面显像、断层显像、各种定量显像方法、心脏功能显像、心功能测定(首次通过法和门控血池法)等<sup>[32]</sup>。断层显像可获得更清晰的心肌缺血、心肌梗塞的立体定位及更准确的局部血供信息<sup>[2]</sup>。 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 诊断心肌缺血的敏感性、特异性及准确性均与 $^{201}\text{Tl}$ 相似<sup>[4, 33]</sup>,另外,它还可用于评价栓塞再通术后心肌细胞的存活状态<sup>[24]</sup>。 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 的优良生物学特性和理化特性,说明它是一种较理想的心肌灌注显像剂,但由于

表3  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 注射后不同时间的心/非靶器官比值

时间	心/肝		心/肺	
	静息	运动	静息	运动
5min	0.5	1.2	1.8	2.7
30min	0.4	1.2	2.2	2.8
1.0h	0.5	1.3	2.5	3.1
2.0h	1.7	1.6	2.6	3.4
3.0h	2.4	2.3	3.2	3.5
4.0h	2.3	2.9	3.5	3.8
5.0h	2.9	2.9	3.4	4.4
6.0h	2.9	2.7	3.2	4.0

表4 注射 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 48h后各主要器官的吸收剂量(Gy/GBq)

器官	静息	运动后
胆囊	0.026	0.023
肾脏	0.015	0.018
心脏	0.005	0.004
肝脏	0.004	0.005
大肠	0.030	0.037
小肠	0.025	0.027

无再分布现象,故鉴别缺血及栓塞(行运动试验或潘生丁负荷)需两次给药,临床应用受到限制。

## 结 语

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -异腈类化合物 $^{99\text{m}}\text{Tc-TBI}$ 、CPI及MIBI的研制成功,尤其是 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 的问世,使核医学在心血管疾病中的应用具有更重要的意义,为核心脏病学的发展开辟了更广阔的前景。 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 是临床试用证明具有优良特性的锝标记阳离子复合物,在心肌缺血及梗塞中具有重要应用价值。但其药理学特性还不十分理想(如首次通过时心肌摄取量明显低于 $^{201}\text{Tl}$ 等)。随着核药理学及核医学的发展,必将会有更理想的心肌显像剂问世,推动临床核心脏病学的不断发展。

## 参 考 文 献

1. Bodenheimer MM, et al, Am J Cardiol 1980, 45:674
2. Gerundini P, et al, J Nucl Med 1989, 30 :1415
3. Piwnica-Worms D, et al, J Nucl Med 1988, 29:55
4. Flynn B, et al, J Nucl Med 1989, 30: 1176
5. Deutsch E, et al, J Nucl Med 1980, 21: 56
6. Holman BL, et al, J Nucl Med 1984, 25 :1350
7. Piwnica-Worms D, et al, J Nucl Med 1986, 27:967
8. Holman BL, et al, J Nucl Med 1987, 28 :13
9. Sporn V, et al, J Nucl Med 1986, 27: 878
10. Williams SJ, et al, J Nucl Med 1986, 27 :877
11. 刘秀杰, 等: 中华核医学杂志 1986, 6 : 249
12. 刘秀杰, 等: 中国循环杂志 1987, 2 :417
13. 刘秀杰, 等: 中华核医学杂志 1988, 9 : 129
14. Jones AG, et al, Int J Nucl Med Biol 1984, 11:225
15. Sands H, et al, J Nucl Med 1986, 27: 404
16. Delano ML, et al, Biochem Pharmacol 1985, 34:3377
17. Kronauge JF, et al, J Nucl Med 1986, 27:894
18. Piwnica-Worms D, et al, Invest Radiol 1989, 24:25
19. Piwnica-Worms D, et al, J Nucl Med 1990, 31:464
20. Chiu ML, et al, J Gen Physiol 1989, 94 :41a
21. 国疏智, 等: 中华核医学杂志 1990, 10: 154
22. Leppo JA, et al, J Nucl Med 1987, 28: 405
23. Okada RD, et al, Circulation 1988, 77: 491
24. 唐 谨, 等: 中华核医学杂志 1986, 6 :6
25. Sia STB, et al, Eur J Nucl Med 1986, 12:333
26. Vickydal R, et al, J Nucl Med 1986, 27: 878
27. Gerundini P, et al, J Nucl Med 1989, 27:409
28. 刘秀杰, 等: 中华核医学杂志 1988, 8 : 193
29. Perez-Balino N, et al, J Nucl Med 1986, 27:878
30. Savi A, et al, Eur J Nucl Med 1989, 15 : 597
31. Picard M, et al, J Nucl Med 1988, 29: 874
32. Marcassa C, et al, J Nucl Med 1990, 30 :173
33. Maissey MN, et al, Eur J Nucl Med 1990, 16:869
34. Pellikka PA, et al, J Nucl Med 1990, 31:1269