

## 核医学在代谢性骨病中的应用

天津医学院附属医院核医学科 高 硕综述

上海第六人民医院核医学科 马寄晓审

**提 要:**在代谢性骨病的无创性检查手段中,只有SPA和DPA才得到临床广泛应用。其它一些方法,如中子活化分析、康普顿散射大多处在研究阶段,骨二膦酸盐摄取法(闪烁骨显像)对于大多数代谢性骨病可做到早期诊断及疗效评价。但骨显像及定量分析对原发性骨质疏松诊断意义不大,其价值不如普通X线检查。相信,随着 $\gamma$ 相机与SPECT的广泛应用,骨显像及定量分析会在原发性骨质疏松诊断中发挥作用。

近年来,单光子吸收测定法(SPA)及双光子吸收测定法(DPA)在骨质疏松症中得到越来越广泛的应用<sup>[1, 2]</sup>,其临床实用价值已得到了充分的肯定。其它一些手段在骨质疏松症中的应用,虽然有的目前尚处于实验室阶段,有的临床价值仍不十分肯定,但也引起了人们的兴趣和重视。现将中子活化分析法、康普顿散射分析法、核素骨摄取法(核素骨显像)的应用进展情况综述如下。

### 中子活化分析法

七十年代初,中子活化分析法(NAA)开始用于人体内钙的测定<sup>[3]</sup>,这种手段通常是将无活性的 $^{48}\text{Ca}$ 活化为 $^{49}\text{Ca}$ 。 $^{49}\text{Ca}$ 发出高能 $\gamma$ 射线,其半衰期仅为8.8分钟,故活化后需要立即进行测定,此外,为了使病人在吸收剂量最小的情况下获得最好的测量准确性和精确性,还需要使用高效率的闪烁探测器。另一种手段是将普通的 $^{40}\text{Ca}$ 活化产生 $^{87}\text{Ar}$ <sup>[4]</sup>,后者为气体,经呼吸道排出,收集后进行测定,以反映Ca含量,尽管此法是可行的,但目前尚未证实它的可靠性。

中子活化分析可在整体水平进行全身钙(TBCa)含量的测定,也可以仅限于在某些部位进行,如手骨、脊柱骨或躯干骨。手的活化分析主要反映皮质骨的钙含量。通过与髌嵴活检结果的对比研究表明,手的活化分析

所得结果与骨小梁体积(TBV)相关很差( $r=0.3$ )<sup>[5]</sup>。脊柱的活化分析精确度较好,变异系数为2~3%<sup>[6]</sup>,但此方法也存在一些问题:一是辐照的均匀性及特异性均不高;二是计数效率低,致使病人辐射吸收剂量高达50mSv(5000mrem)。躯干骨的活化分析尽管对病人辐射量小,吸收剂量约3mSv(300mrem),但精确度差,误差为5%,其诊断灵敏度不如脊柱骨活化法。另外,躯干骨活化分析所得结果与用骨密度仪所测得的脊椎骨密度以及外周骨骨密度结果的相关程度无明显区别。因为躯干骨包括了脊柱骨,所以由NaF引起的脊柱骨密度的变化也可用躯干骨活化分析法进行测定<sup>[7]</sup>。

全身活化分析测定TBCa虽然很困难,但较局部活化法理想<sup>[8]</sup>。由于对人的辐照及计数效率等技术问题复杂,故成本较高,限制了它的应用。通常对病人辐射引起的吸收剂量当量为20~50mSv(2000~5000mrem),用常规的屏蔽型全身计数器,精确度误差为4~5%,如使用小视野的探测器及简单的计数仪器将阻碍精确性校正,此时准确性误差为5~10%<sup>[8]</sup>,只有在Brookhaven国家实验室所使用的高级设备,经NAA所测的TBCa才被认为是“金本位”。这种高级设备具有大视野探测器及复杂的电子装置,不但使病人吸收剂量减少到3mSv(300mrem),而且提供了良好的精确性和准确性。

多年来, Brookhaven实验室工作人员一直在进行TBCa测定的临床研究,最近的研究结果令人满意<sup>[9]</sup>,这是由于他们在设备上应用了标准化技术,使人群结果的变异系数由15%降到8%,从而提高了诊断的灵敏性<sup>[9]</sup>。他们还进行了连续随访观察,发现钙剂治疗及运动锻炼时对TBCa影响甚小,同时还发现桡骨骨量随年龄的变化与全身骨量随年龄变化的相关性不高。

### 康普顿散射法

在核医学显像领域内,康普顿散射现象是人们所不希望的,所以人们采取了许多措施加以控制和校正,以提高图像的质量<sup>[10]</sup>。但另一方面,人们可以利用康普顿散射进行骨密度测量,其方法有多种,通常是测量体内某个小体积范围内(约2~10cm<sup>3</sup>)所产生的康普顿射线,其强度取决于原子核外电子的密度。

康普顿散射法是在七十年代初开始应用的<sup>[11]</sup>,此法造成病人的吸收剂量很高,约20mSv(2000mrem),另外,由于同时产生了多种能量的散射线及散射线几何角度不确定,致使方法存在多种因素引起的误差。

近来,改用了低能核素或X线作为辐照源,并取一个较小的角度进行康普顿散射探测,使方法得到改进,这样,几何角度不确定能被较好地控制,同时,病人的吸收剂量也大大减少。

另一种方法是使用核素<sup>241</sup>Am、<sup>153</sup>Gd或<sup>152</sup>Sm<sup>[12]</sup>,计算出干涉/散射比值,这种比值不仅反应辐照部位的电子密度,而且反应原子数目。但由于干涉及散射的能量十分接近,用普通探头进行探测不能将两者区别,故需使用高纯度的Ge(Li)所制造的探头,当病人吸收剂量为5mSv(500mrem)时,测量精度可达3%<sup>[13]</sup>。最近又有报道使用X线作为辐照源<sup>[14]</sup>,不仅测量速度快,而且具有更好的测量精度。

目前这些方法都是测量人体外周骨部位,如桡骨远端或跟骨,那么即使操作上合理完善,也难免受方法本身缺陷的影响,因为所选部位在临床上不具有重要价值。现已证实,康普顿散射法测跟骨密度很大程度受体重及体育锻炼的影响,用此法进行随访,所观察到的结果变化太大,以致与相应生理上的变化不相符合。由于方法本身存在不足、对病人高辐射剂量、与理想方法缺少相关性、仪器不能普及,故近年来该法在技术及临床应用上尚未取得重大进展。

### 核素骨摄取法(核素骨显像)

骨显像对骨肿瘤尤其是转移性骨肿瘤早期发现的价值,已为大家所公认<sup>[5]</sup>。近二十年来,核素骨摄取(骨显像)方法在代谢性骨病中的应用也有大量报道<sup>[16]</sup>,而且方法的精确性及准确性也是令人满意的,对于晚期代谢性骨病,核素骨显像具有诊断价值。通过核素摄取的定量分析,可将代谢性骨病组与正常对照组加以区别。然而,将核素骨摄取法做常规的临床应用仍有争议,这主要是因为骨显像剂摄取机制十分复杂,这种机制不是反应某一种诊断上重要的骨参数,例如骨吸收或骨形成参数,另外,摄取的变异也不象骨活检所得到的骨组织形态学参数那样已被清楚地描述。现将摄取机制及骨摄取法在诊断上及在代谢性骨病中的应用简述如下。

目前用于评价代谢性骨病所感兴趣的骨摄取药物是二膦酸盐类,特别是亚甲基二膦酸(MDP),羟亚甲基二膦酸(HMDP)、1-羟基-亚乙基-1,1-二膦酸(HEDP)。这三种药物在血中清除、软组织滞留、骨摄取率及肾脏清除情况是不同的,文献已对这三种药物作了比较分析<sup>[17]</sup>,其中,HMDP的体内滞留量最高,而HEDP最低。使用不同药物,整个骨骼系统摄取率将发生变化,但不同部位骨摄取的变化程度有所不同。因此,当进行局部定量分析,选择骨骼部位时

应加以注意。

用于标记的放射性 $^{99m}\text{Tc}$ 是从 $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$ 发生器淋洗下来的,以 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 形式存在。标记前要用亚锡将其还原,但这要在静脉注射前完成,因为骨骼对标记化合物的摄取程度随时间而变化。一般来说,标记后的药物在4~6小时内是稳定的,对于肾功能正常的人来说,注射后6小时内,70%的药物经肾脏排出,24小时后,体内的药物几乎全在骨骼内<sup>[18]</sup>。在骨组织内,血流情况、骨代谢的活跃程度、骨组织表面积等因素都对摄取产生影响。骨最大摄取时间是在2~4小时之间,而骨肿瘤最大摄取时间可能要高于4小时。

$^{99m}\text{Tc}$ 标记的化合物在骨中的摄取与以下几种因素有关:①骨血流情况;②药物由血管到组织间隙的弥散情况;③骨表面的化学吸附作用;④化合物在骨表面的寿命。目前,关于最后一个因素了解甚少。

虽然血液供应是骨对二磷酸盐摄取的必要条件,但即使在血液灌注期进行测量,其它因素的作用也已经包括在内。所以,不能用这种方法精确反应血流情况。因此,对于一些早期摄取对象(如骨折后愈合期、骨骺板的生长以及骨肿瘤),决不能认为单纯由于血流增加而引起<sup>[19]</sup>。

放射自显影表明, $^{99m}\text{Tc}$ 标记的二磷酸盐对于骨矿物质成分有显著的选择性亲合。Francis等<sup>[20]</sup>发现放射性药物在未成熟的羟基磷灰石晶体上的沉积高于成熟的晶体。但是,骨软化症所见骨摄取增高不能单用这种机制解释,一些目前还不很清楚的因素也可能起到一定作用。

核医学方法在代谢性骨病中的应用大致分两类:一类是进行骨矿物质含量的分析,如SPA、DPA、NAA等,而核素骨显象能得到有关骨形成(成骨细胞活性)及骨血流情况,广义地说,反映了骨代谢。正常骨显像图上可见摄取最高的部位一般是骺髌关节,依次为胸椎、腰椎、胸骨、髌骨、肾脏、

坐骨、上颌骨、颅骨、股骨二端及胫骨<sup>[21]</sup>。对于高转换率代谢骨病引起的骨丢失,骨闪烁显像可见到具有特征的异常图像。这对于疾病的鉴别诊断是有用处的。

对正常人,由于年龄、肾功能、检查前饮水多少以及一些影响软组织滞留的因素,使骨摄取有所变异,故在分析图像时必须考虑这些因素。正因如此,对于重型代谢骨病,骨闪烁显像可表现出明显异常,但对于中等程度以下的代谢骨病,单凭肉眼直观判断,难免受主观印象的影响,致使诊断出现错误<sup>[22]</sup>。

Fogelman等<sup>[23]</sup>曾描述了代谢性骨病骨显像的七个特点,指出如果病人有三个或三个以上特点出现的话,就应怀疑为代谢性骨病。但这些特点不具有特异性,不能诊断是哪一种代谢性骨病,实质上只提示骨再建过程增强,骨摄取增强可在青春发育期见到,此为正常现象,受检者为青少年时应考虑到这一点。但代谢性骨病在弥漫摄取增强的同时往往伴随有局部病变引起的摄取正常(如假性骨折),这一特点在正常青少年见不到。

文献报道,二磷酸盐骨摄取法适用于多种代谢性骨病,但对于原发骨质疏松的诊断价值不大<sup>[18, 24]</sup>,其可靠性不如普通X线平片检查。骨组织形态计量学研究结果提示:在男性,骨质疏松是由于骨形成减少或伴有骨吸收增加;在女性,是由于骨吸收增加或伴有轻度骨形成减少<sup>[25]</sup>。但总的看来,成骨细胞活性相对或绝对低下,这也许就是骨摄取法对原发性骨质疏松诊断不理想的原因所在。骨质疏松晚期,由于骨量少,骨转换明显低下,骨显像图十分模糊。Sy观察到有72%的原发性骨质疏松病人具有此显像特点,与Fogelman的报道近似<sup>[24]</sup>。仅有少数原发性骨质疏松病人表现为摄取增加,一般认为,这些病人骨转换高或存在一些其它导致骨丢失的病因,但这一论点有待进一步证实。发生时间较短的脊柱压缩骨折骨显像特点为

骨折局部摄取增加,有时,对于X线检查发现的无症状脊柱压缩骨折,利用骨显像有助于判断骨折发生的时间。据Matin<sup>[26]</sup>报道,骨折发生后,骨显像恢复正常至少要七个月,59%患者一年内恢复正常,31%患者二年内恢复正常,而三年后仍有10%骨折病人表现出示踪剂摄取异常。

Schultz等<sup>[27]</sup>报道,用NaF或Ca治疗后六个月的骨质疏松妇女,其骨显像可见到在外周骨部位(如干骺端)出现新的示踪剂浓集,这种现象被解释为NaF治疗引起的骨再建反应,并认为是NaF及Ca治疗有效的征象。O'Duffy等<sup>[28]</sup>也得出近似的结果。用NaF治疗的病人,其核素骨显像出现的浓集点数目较用Ca治疗病人的多。另外,骨质疏松病人在其疼痛部位均可出现示踪剂异常摄取。除此之外,在一些无症状部位也可见到异常浓集征象。而X线检查仅有一半疼痛病人能够发现压缩性骨折。

在代谢性骨病初期,普通核素摄取法定性检查缺乏特性,为了能做到早期诊断,许多定量法相继产生<sup>[29]</sup>。利用骨组织计数/软组织计数比值法(B/st)所得结果是粗糙的,因为高钙血症、检查时饮水量少及受检者肾功能不良均可引起本底计数增高,导致B/st结果出现假低值<sup>[29]</sup>。一些骨外恶性肿瘤可以使B/st结果偏高。目前,24小时全身滞留量法(WBR)最受人们重视<sup>[30]</sup>,但此法技术要求高,全身计数器复杂,仅在一些专门的实验室才开展此项检查。另外,如果一些因素引起示踪剂在软组织内过多或局部骨病变引起示踪剂浓集,均使WBR结果偏高而出现假阳性。近来有报道用甲状腺计数器<sup>[21]</sup>或 $\gamma$ 相机<sup>[32]</sup>代替全身计数器,这种改变使WBR方法简便易行。

用SPECT或普通闪烁探头测量颅骨的示踪剂摄取并进行定量分析,被认为是一种评价骨再建活跃程度的灵敏方法<sup>[33]</sup>。还有学者提出在测量骨摄取同时,进行肾小球滤

过率测定,了解二磷酸盐在血中清除情况,以便对骨摄取结果加以校正<sup>[34]</sup>。

以上研究结果表明,对某些代谢骨病,如肾性骨病、Paget's病、骨软化症、原发甲状旁腺亢进等,通过定量分析,可将他们与正常对照组加以区别,但定量分析不能把原发骨质疏松组与正常对照组相区分。目前,用骨摄取定量分析法来判断骨量丢失情况是困难的,这还是因为放射性药物的摄取不仅取决于成骨细胞活性,而且受血流、肾功能及其它一些因素的影响。

### 参 考 文 献

1. Gordon LB, et al; Clin Nucl Med 1988, 13: 7
2. Anders G, et al; J Nucl Med 1988, 29: 248
3. Nelp WB, et al; J Lab Clin Med 1972, 79: 430
4. Palmer HE; J Nucl Med 1973, 14: 522
5. Maziere B, et al; J Nucl Med 1979, 20: 85
6. Smith MA, et al; Clin Phys Physiol Meas 1981, 2: 45
7. Harrison JE, et al; Bone Miner 1986, 1: 321
8. Reid DM, et al; J R Soc Med 1986, 79: 33
9. Cohn SH, et al; Calcif Tissue Int 1986, 38: 9
10. Koral FK, et al; J Nucl Med 1988, 29: 195
11. Garnett EE, et al; Radiology 1973, 106: 209
12. Gigante GE, et al; Med Phys 1985, 12: 321
13. Shukla SS, et al; Radiology 1986, 158: 695
14. Webster DJ, et al; Phys Med Biol 1986, 31: 651
15. 马寄晓; 国外医学 放射医学核医学分册 1989, 13(4/5): 179
16. McAfee JG; Semin Nucl Med 1987, 17: 334
17. Fogelman I; Eur J Nucl Med 1982, 7: 506
18. Abendeschin W, et al; Clin Orthop 1970,

(下转第260页)

hormesis。以平均寿命为指标所显示的 hormesis 现象,看来与辐射对动物和人的免疫的影响有密切联系。机体水平的免疫明显降低同样见于急性照射1Gy及更高,慢性照射累积2Gy及更高时。许多实验也证明,低得多的剂量和剂量率照射可激活免疫。用生殖力、生长发育强度及细胞周期进行速度作指标,同样可见到大、小剂量辐射对生物群体截然相反的作用。

自然,对引起正常细胞向恶性转变和造成后代遗传缺陷的单个细胞突变来说,辐射损伤作用无阈理论无疑是有根据的。但运用线性无阈假说计算低剂量时产生恶性肿瘤,和后代遗传损害危险度则是完全不容许的。其不合理在于:1.从已发表的文章可知,低剂量照射(1Bq以上)明显活化DNA修复酶,可导致突变细胞的天然发生率水平下降而不是上升;2.众所周知,在组织的多阶段恶性

转化过程中,将起重要作用的低剂量所致免疫增强亦可导致恶性肿瘤出现的天然机率水平下降而不是上升。这在Frigerio N等人的低剂量实验中已观察到;3.不考虑整个群体的健康状况,而只在计算个体死亡机率的基础上谈论低剂量对群体的危险度是不可能的。低剂量时平均寿命的延长,免疫防御能力的增强,即抵抗引起群体中正常死亡的环境不良因素能力的增强,在群体中可使上百例接受各种导致正常死亡的因素作用后不至于死亡,而与之相比,预计因照射而增加的死亡则为数例。

所引实例表明,放射生物学中hormesis现象涉及本学科的一些重要结论,须进一步深入研究,首先要研究整体对低剂量电离辐射应答反应的主要机理。

[Радиобиология 1991, 31(1):16~21(俄文)于洪臣节译 赵节绪 张卿西审校]

(上接第273页)

- 69:294
19. Lavender JP, et al, J Nucl Med 1979, 20:413
20. Francis MD, et al, J Nucl Med 1980, 21:1185
21. Meindock J, et al, Nucl Med Commun 1985, 6:141
22. Kida T, et al, Eur J Nucl Med 1987, 13:36
23. Fogelman I, et al, Eur J Nucl Med 1979, 4:287
24. Fogelman I, et al, Clin Radiol 1980, 31:321
25. 郭世绂,见朱宪彝主编代谢性骨病学 第一版 天津:天津科学技术出版社 1989,

p.262~314

26. Matin P, J Nucl Med 1979, 20:1227
27. Schultz EE, et al, J Nucl Med 1984, 25:651
28. O'Duffy JD, et al, Am J Med 1986, 80:561
29. 高 硕,国外医学放射医学核医学分册 1989, 13:268
30. Thomsen K, et al, Eur J Nucl Med 1987, 13:32
31. 徐登仁,等,中华核医学杂志 1985, 5(4):18
32. Martin W, et al, J Nucl Med 1981, 22:542
33. 岡村光英,他,核医学 1987,24:933
34. Nisbet AP, et al, Br J Radiol 1984, 57:677