

•综述与译文•

放射性核素测定门静脉分流的方法学进展

上海医科大学中山医院核医学科 陈绍亮综述 赵惠扬审

摘 要 探索门静脉分流测定方法的历史已有三十余年。自1976年采用直肠注入 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 的方法后,该项测定被临床所接受。该方法提供了门静脉状况的参数和影像。1982年, Tonami用 ^{201}Tl 作门静脉显像,使检测结果更准确、更直观,方法也更简便,影像质量更好。用 ^{99m}Tc -MIBI替代 ^{201}Tl ,有可能使这一方法被我国多数临床单位所采用。

一、概 述

无创伤性探测门静脉分流的方法学探索,最早可追溯到1949年。Newman和Cohen用直肠内注入乙醚的方法,通过测定病人呼出气体中乙醚出现时间来计算“直肠-肺循环时间”〔1〕。他们认为肝硬化病人的直肠-肺循环时间较正常人短。然而, Giges(1952年)和Waldstein(1954年)在用这一方法时发现在正常人和肝硬化病人间无显著性差异,因而是不可实用的。

50年代中期,开始应用放射性核素测定门静脉分流。Deterling等在1954年描述了经直肠给予 ^{24}Na 后测定臂动脉中放射性出现时间以评价门静脉循环时间的方法。1958年, Blondein等通过直肠施与 ^{131}I 后作出肝脏的时间-放射性曲线,根据其平衡相时间来判断门静脉压力。但由于该平衡曲线经过多次循环往复,分析判断较为含糊和困难。

Reichman等(1958年)采用经脾注射 ^{131}I -人血清白蛋白测定门静脉循环。Nakamura等(1962年)用同样的示踪剂来计算肝外分流。Kashiwagi等(1980年)则用经脾注射 ^{133}Xe 来测定门静脉循环。经脾注射能使所用放射性药物准确地到达脾和门静脉,但需作脾穿刺,严格说不能算作无创伤性诊断手段,临床应用受到限制。

Castell于1969年经直肠给予 ^{133}Xe 后测

定心前区放射性,根据心前区的时间-放射性曲线在半对数纸上作图,求出门静脉循环时间及心前区放射性增长的斜率,反映门静脉循环状况。可惜,这些参数因直肠吸收部位的不同而有很明显差异。 ^{133}Xe 弥散到降结肠,横结肠和直肠下端的速度很快,从而造成循环途径的多样化,干扰了对门静脉循环的观察。 ^{13}N -氨水也曾被列入使用(Hazenbery),该示踪剂能够被肝脏和心脏集聚并滞留一段时间,从而为研究门静脉循环提供了较准确的肝脏-心脏摄取比值,但其来源颇为困难。

直至近10年,由于 $^{99m}\text{TcO}_4^-$, $^{201}\text{TlCl}$, ^{123}I -IMP和 ^{99m}Tc -MIBI等引入直肠-门静脉显像,方使这种方法具有临床实用价值。

二、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 直肠-门静脉显像〔2-8〕

受检者隔夜禁食并灌肠后,经导管自直肠上端注入370MBq(10mCi) $^{99m}\text{TcO}_4^-$,立即以每秒2帧的速度动态收集资料,并输入计算机系统。计算每4秒钟计数并作出心脏和肝脏的时间-放射性曲线。自该曲线读取肝脏和心脏放射性出现时间AT(L)和AT(h),并计算两者之差,以及肝、心曲线各自的上升斜率。按心前区与肝区放射性出现之先后,对各患者的时间-放射性曲线进行分型,以选择公式计算门静脉分流指数(SI)。肝脏放射性较心脏早出现者为I型,反之则为II型。从迭加影像中也可反映此分

型, I型者肝和门静脉影像清晰可见而无心影, II型则相反, 心影明显而肝和门静脉影模糊不清。健康志愿者心脏放射性在肝脏出现放射性后 22.0 ± 3.8 秒出现, 表明从肝脏至心脏的循环时间约为22秒。由此证明, 心脏部位放射性提前出现, 有可能系门静脉分流所致。选择自放射性开始上升到其后24秒的计数计算SI。I型和II型分别用公式(1)、(2):

$$SI = \frac{(n+24)/\sum_{i=1}^4 x_i(H)}{(n+24)/\sum_{i=1}^4 x_i(L) + (n+24)/\sum_{i=1}^4 x_i(H)} \times 100\% \quad (1)$$

$$SI = \frac{(n'+24)/\sum_{i=1}^4 x_i(H)}{(n'+24)/\sum_{i=1}^4 x_i(L) + (n'+24)/\sum_{i=1}^4 x_i(H)} \times 100\% \quad (2)$$

式中 n 和 n' 分别为肝脏和心脏出现放射性的时间, $x_i(L)$ 和 $x_i(H)$ 分别为肝脏和心脏每4秒计数。

正常者与肝炎患者的时间-放射性曲线均呈I型, 特发性门脉高压症均为II型, 而肝硬化者可表现为I或II型。健康对照者的SI值为4.1% (范围1.9%~5.2%)。慢性肝炎、慢性活动性肝炎及肝硬化者SI值依次升高。肝硬化病例SI值明显高于健康组及慢性肝炎、慢性活动性肝炎组。伴有食道静脉曲张的肝硬化患者的SI值, 较无食道静脉曲张者高。肝硬化伴有脑病变者的SI值, 较无脑病变者为高。在一组28例病例中, SI值与导管或手术测压的相关系数为0.694。

应用 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 作门静脉显像的优点, 在于其具有合适的物理特性, 直肠粘膜对其吸收较为迅速, 从门静脉首次灌注的放射性变化反映门静脉血流, 方法学较为合理等。但由于该方法对SI值的影响因素很多, 部分病人由于直肠吸收能力低下影响检查结果, 所以这一常数并非在任何情况下都可靠。加之, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 在主要有关脏器如心、肝等均为“通过型”的, 相反在胃粘膜等脏器却被大量吸收, 从而引起干扰。Caride等研究犬直肠吸收 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 的动力学后认为, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 并非理

想的经直肠给药的门静脉循环示踪剂, 其主要原因在于腹部无关脏器滞留大量放射性, 从而对计算引起干扰和错误[9]。

我国核医学工作者也曾用 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 进行直肠-门静脉显像研究, 可惜迄今未见有关的正式报道[10]。

三、 ^{201}Tl 直肠-门静脉显像 [11-14]

广泛用于心肌和肿瘤显像的 $^{201}\text{TlCl}$, 由Tonami成功地引入门静脉循环研究。病人准备同 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 直肠-门静脉显像。通过导管向直肠上端注入 ^{201}Tl 18.5~74MBq (0.5~2.0mCi)后, 以每5分钟一帧的速度连续收集25分钟。在心、肝、脾、右肺分别设置感兴趣区, 并经面积校正作出时间-放射性曲线, 以给药后20分钟时的心脏放射性 with 肝脏放射性之比(H/L值)来定量门静脉分流。在划定肝脏感兴趣区时, 注意不选用较薄的肝左叶。

正常对照者在0~5分钟影像中, 肝影已显示并随时间推移而越来越清晰, 其它器官如心、脾、肺等集聚的放射性极少。肝脏的时间-放射性曲线上升迅速, 而其它器官很少上升。相反, 门静脉高压患者肝脏放射性较弱, 而心、脾、肺等呈现较强放射性。时间-放射性曲线上心、脾、肺的放射性明显上升。肝硬化患者H/L值明显高于正常人和慢性肝炎者($P < 0.001$)。食道静脉曲张病人H/L值明显高于无食道静脉曲张之肝硬化患者($P < 0.001$)。食道静脉曲张I期和III期患者之间, H/L值亦有显著差异($P < 0.01$)。H/L值与胆红素、白蛋白等之间没有相关性, 而与茛菪绿(ICG)试验之间相关良好($r = 0.71$, $P < 0.001$)。

基于给药后10分钟H/L比值基本稳定, 采集时间与采集方法改进简化为给药后60分钟作静态收集。

^{201}Tl 的主要优点在于能较长时间停留在细胞内, 并能使心肌显像。Bradley-Moore

等报道静脉注射后 ^{201}Tl 主要集聚在肾脏、心脏和肝脏,并在最初二小时内保持高浓度。这些特性为取得较可靠的门静脉分流参数提供了可能。 ^{201}Tl 较 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 更适用于直肠-门静脉显像,已为其他作者^[13, 14]所证实。但限制 ^{201}Tl 作为门静脉显像常规药物的最大障碍是在一些肠道吸收不良病例中, ^{201}Tl 的吸收低下^[14]以及价格昂贵。

四、 ^{123}I -IMP直肠门静脉显像^[8, 15-18]

病人准备同前, 74~111 MBq (2~3 mCi) ^{123}I -IMP自导管注入, 于0, 5, 10, 15, 25, 35, 45和55分钟分别摄取每帧5分钟的影像。划出肝脏和肺的轮廓作为感兴趣区, 并作出时间-放射性曲线, 按公式 $\text{SI} =$

$$\frac{\text{肺部计数}}{\text{肝脏计数} + \text{肺部计数}} \times 100\% \text{ 计算门}$$

静脉分流指数(SI)。如果至60分钟肝影或肺影仍未显示, 则将SI值分别定为100%或0%。无肝病者表现为后一类型, 即仅有肝影而肺影不显示。肝硬化者肝影和肺影均可显示, 或表现为仅显示肺脏。分流指数在给药后20~30分钟基本稳定。肝硬化患者, 尤其是失代偿患者分流指数明显上升($P < 0.001$)。在代偿和失代偿肝硬化病人间, 分流指数值差异亦有非常显著意义($P < 0.001$)。该方法的重复性强, 一周内重复测定的分流指数值变化小于5%。

Yen等证实 ^{123}I -IMP迅速被犬肠道吸收, 并几乎全部进入肝脏。他们推测直肠给予IMP能定量门静脉分流, 并在结扎胆总管造成肝硬化的动物模型中证实了这一设想。此特性保证临床应用中能获得肝脏和肺的良好影像。除了肝、肺以外, 腹部脏器不浓聚 ^{123}I -IMP, 且IMP在肝和肺内滞留较长时间且相当稳定。这些特点使分流指数的计算简单和准确, 尤其是不必考虑再循环对肝脏摄取的影响。

Kashiwagi等认为, ^{123}I -IMP作门静脉

显像的最大缺点是其价格太昂贵。笔者认为, 除了价格问题, 需加速器生产等因素使 ^{123}I -IMP难以在发展中国家常规应用外, IMP作为通用的脑显像剂分流入体循环后, 仅有小部分进入肺, 与心肌没有亲合力, 以及部分病例肝和肺的边界难以精确划分, 而影响计算结果等方面为其欠缺之处。

五、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI直肠-门静脉显像^[19, 20]

笔者用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI(甲氧异腈)作为示踪剂, 在直肠给药后90分钟拍摄静态影像, 根据心前区、肝区以及肺和脾的放射性, 可计算出心/肝摄取比值(H/L值), 心脏分流指数(SIh)和总体分流指数(SIw)等参数。这些参数与手术直接测压结果具有很好相关性($r = 0.9$)。肝病各组与正常对照组、肝硬化组与急性肝炎组、肝脑病变组与肝硬化组之间差异, 都有非常显著意义($P < 0.01$)。使用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI作门静脉显像, 综合了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 物理特性好, 又有能直接通过分流进入心肌细胞反映分流程度的优点, 较适合在我国现有条件下推行作为常规应用。缺点是MIBI的肠道吸收较为缓慢, 以及肝脏所摄取的部分放射性经胆道系统排出。

参考文献

- 1 Newman HF et al. J Lab Clin Med, 1949; 34:674-676
- 2 Kuroki T et al. Jpn J Nucl Med, 1976; 13:354
- 3 黑木哲夫·他. 肝脏, 1978; 19:669
- 4 盐见 进·他. 核医学, 1987; 25:407
- 5 Maliska C et al. Braz J Med Biol Res, 1987; 20:615-617
- 6 Shiomi S et al. J Nucl Med, 1988; 29: 460-465
- 7 Samejima N et al. Jpn J Surg, 1989; 19: 269-277
- 8 Koblik PD et al. J Nucl Med, 1991; 32: 124-129
- 9 Caride VJ. J Nucl Med, 1973; 14:600-

- 603
- 10 赵松吉.^{99m}TcO₄⁻直肠-门静脉显像对慢性肝病门静脉分流评价的研究.中华医学会第三届全国核医学学术会论文交流目录, 1989;8
 - 11 利波纪久.核医学イメージングハンドブック 第一版,大阪:企画/あり出版株式会社, 1986; 92-93
 - 12 Tonami N et al. J Nucl Med, 1982; 23: 965-972
 - 13 Urbain D et al. Eur J Nucl Med, 1986; 12:267-270
 - 14 Urbain D et al. Nucl Med Commun, 1986; 7:25-32
 - 15 Kashiwagi T et al. Radiology, 1988; 169 (1):137-140
 - 16 Yen CK et al. J Nucl Med, 1989; 30: 1702-1707
 - 17 柏木 澈・他.日本消化器病雑誌,1990, 87:816-821
 - 18 Yen CK et al. J Nucl Med, 1986; 27: 1321-1326
 - 19 陈绍亮 等.上海医科大学学报, 1992; 19(5):321
 - 20 陈绍亮 等.核技术, 1992; 15:641

毒蕈碱受体亚型定量分布研究进展

上海第二医科大学 陆 敏综述 夏宗勤审

摘 要:随着毒蕈碱(M)受体异质性的确定及分子生物学基础的阐明,亚型的定量分布研究取得了一系列的进展。本文介绍这方面的研究现状,放射配基结合分析、分子生物学技术、免疫沉淀分析等方法的特点,应用及今后的发展方向。

毒蕈碱(M)受体是一类位于细胞膜上的糖蛋白,分子量约为50kD,结构同所有与G蛋白偶联的受体结构相似,其氨基酸序列形成7个跨膜区及连接这些跨膜区的3个胞浆环(i1~i3)和3个细胞外环(o2~o4)氨基端位于细胞外,羧基端位于细胞内^[1]。80年代初,发现了M受体拮抗剂哌仑西平(PZ),提出了至少有两个亚型即M₁,M₂,而近来分子克隆研究证明至少有五种不同的M受体亚型,即m₁, m₂, m₃, m₄, m₅^[2]。各亚型在不同的组织有不同分布和含量,并与其各自的生理功能有关。测定各组织M受体各亚型的含量和分布,对阐明M受体的结构、功能、代谢调节、亚型分类和疾病状态及各年龄期M受体含量变化有重要的意义^[3]。有多种方法可用于M受体亚型的定量分布研究,本文就目前常用的几种方法的特点及研究现状作一概述。

一、放射配基结合分析

受体的放射配基结合分析

用放射性核素标记M受体的配基与相应的M受体进行特异性的结合反应,从而对M受体进行定性和定量研究。在此之前,对受体的研究主要靠观察受体激动剂和拮抗剂的生理或药理效应,对受体与配基相互作用的观察基本停留在宏观水平,不能对受体在组织细胞的分布进行定位,更无法从分子水平上认识受体及其与配基相互作用的本质和意义。从60年代开始,对M受体的放射配基结合反应进行了大量的研究,理论上和方法上都取得了重大突破。

80年代以后,随着M受体亚型特异性配基的发现,利用氘标记的配基测定各组织中的M受体亚型含量成为可能。到目前为止已有数十种配基发现,较有用的配基有PZ,化