

肌的范围。目前认为,再注射 ^{201}Tl 心肌显像是一种比较可靠的估价心肌活力的方法。

PET 代谢显像是目前被认为估价心肌活力的最可靠的无创伤性方法,特别是对于心肌梗塞、心室功能严重受损的患者,PET 代谢显像估价心肌活力对于治疗方案的选择是非常重要的。但由于它的费用昂贵,技术相对复杂,目前还不适合于常规临床应用。

静态、负荷试验 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 心肌显像对于心肌活力估价的价值似乎是有限的,应用亚硝酸异山梨醇的 ^{201}Tl 心肌显像可能是实用的、比较理想的方法,但尚待进一步的临床研究来证实。

参 考 文 献

- 1 Rabimtoola SH. Circulation, 1985;72(Suppl V): V123-V135
- 2 Marshall RC et al. Circulation, 1983;67:766-778
- 3 Brunken RC et al. Circulation, 1986;73:951-963
- 4 Tillisch JH et al. N Engl J Med. 1986;314:884-888
- 5 Tamaki N et al. Am J Cardiol, 1989;64:860-865
- 6 Marwick TH et al. Circulation, 1992;85:1347-1353
- 7 Schwaiger M, Hick R. J Nucl Med, 1991;32: 565-578
- 8 Tamaki N et al. J Nucl Med. 1989;30:1302-1310
- 9 Gould KL et al. J Nucl Med, 1991;32:1-9
- 10 Cook SA et al. J Nucl Med, 1991;32:968
- 11 Liu P et al. Am Heart J, 1985;110:996-1001
- 12 Manyari DE et al. Circulation, 1988;77:86-95
- 13 Cloninger KG et al. J Am Coll Cardiol, 1988; 12:955-963
- 14 Gutman J et al. Am Heart J, 1983;106:989-995
- 15 Kiat H et al. J Am Coll Cardiol, 1988;12:1456-

1463

- 16 Yang DL et al. J Am Coll Cardiol, 1990;15: 334-340
- 17 Kayden DS et al. J Am Coll Cardiol, 1991;18: 1480-1486
- 18 Dilsizian V et al. N Engl J Med, 1990;323:141-146
- 19 Rigo P et al. Am J Cardiol, 1990;66:158-163
- 20 Ohtani H et al. Am J Cardiol, 1990;66:394-399
- 21 Tamaki N et al. J Nucl Med, 1990;31:1617-1623
- 22 He ZX et al. Clin Nucl Med, 1992;17:765
- 23 Gewirtz H et al. Circulation, 1979;59:707-713
- 24 Berger BC et al. Circulation, 1979;60:1114-1125
- 25 Iskandrian AS et al. Am J Cardiol, 1983;51: 1312-1316
- 26 Mori T et al. J Nucl Med, 1991;32:1718-1724
- 27 Ragosta M et al. Circulation, 1991;84:89
- 28 Maublant JC et al. Am Heart J, 1993;125:330-335
- 29 Cuocolo A et al. J Nucl Med, 1992;33:505-511
- 30 Brunken RC et al. J Am Coll Cardiol, 1987;10: 557-567
- 31 Brunken RC et al. Radiology, 1989;172:65-73
- 32 Tamaki N et al. Am J Cardiol, 1988;62:202-208
- 33 Tamaki N et al. Am J Cardiac. Imaging, 1989; 3:3-9
- 34 Brunken RC et al. Circulation, 1992;86:1357-1469
- 35 Bonow RO et al. Circulation, 1991;83:26-27
- 36 Tamaki N et al. J Nucl Med, 1991;32:673-678
- 37 Pieri P et al. J Nucl Med, 1990;31:1390-1396
- 38 Medrano R et al. J Am Coll Cardiol, 1993;21 (2):221A

心脏神经受体显像的实验及临床研究进展

中国医学科学院阜外医院 李胜亭综述 刘秀杰审核

摘 要:论述了心脏神经受体显像的原理,实验研究及临床应用。在体外实验中,神经显像剂 $^{123}\text{I-MIBG}$ 可明显浓聚于正常心肌组织,心肌梗塞、心衰及心肌肥厚时其浓聚明显降低,且显示的缺损区大

于 ^{201}Tl 心肌显像所显示的缺损区。受体显像剂 ^{123}I -PIN亦可明显浓聚于正常心肌组织,并清晰显示心肌梗的范围。临床研究表明, ^{123}I -MIBG在正常心肌中浓聚均匀,心肌梗塞等去神经元的疾病时,病变区浓聚显著降低,受体显像相应区也呈缺损。心脏神经受体显像为引起心脏神经受体结构和功能改变的疾病诊断,提供了很有价值的信息。

许多疾病会造成自主神经系统完整性的破坏或功能的紊乱,这种异常是局部的,心脏的肾上腺素能神经系统较易受累。肾上腺素能神经系统在调节心脏功能中具有重要作用,是心脏功能的主要支持系统^[1]。神经系统通过神经递质作用于位于心肌细胞膜上的受体而发挥作用。心脏疾患如心肌缺血、心肌梗塞、充血性心力衰竭及原发性肥厚型心肌病等引起交感神经功能的降低,或受体功能或密度的改变^[2]。体内心脏神经系统功能的改变,对于疾病的诊断及治疗均具有重要价值。放射性核素神经受体显像为此提供了一种有效的诊断方法。

一、原理

心脏神经分布丰富,受交感神经和副交感神经的双重支配。两者均通过末梢释放神经递质作用于心肌细胞浆膜中的受体而发挥调节心肌功能的作用。交感神经末梢释放去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素,作用于心肌细胞中占主位的 β -肾上腺素能受体(β_1 -受体);副交感神经末梢释放乙酰胆碱(Ach)作用于心肌中的毒蕈碱受体(M-受体)。NE、Ach均可作为神经末梢重摄取^[3,25]。用放射性核素标记的NE类似物间碘苄胍(MIBG),可通过与NE摄取的相似途径一钠依赖性摄取进入神经末梢并贮存于囊泡中^[4,5];拟交感神经药物羟基麻黄素(HED)^[6]、氟间羟胺(FMR)^[7]均可用于心脏神经显像。核素标记的 β_1 -受体或M-受体的配体,可通过特异的受体-配体结合反应用于心脏受体显像。

二、显像剂

心脏神经显像剂的要求:1. 对心脏神经具有较高的亲和力;2. 对心脏神经具有较高的特异性;3. 房/室浓度比随时间增大(心房神经支

配比心室高20%~30%)^[8]。常用的有 ^{123}I -MIBG,为交感神经末梢摄取,用于SPECT显像; ^{11}C -HED, ^{18}F -FMR,用于PET显像。

心脏受体显像剂的要求:与受体结合应具有1. 高度亲和力;2. 高度特异性;3. 可饱和性、可逆性及立体结构特异性^[9]。常用的有 β_1 -受体显像剂: ^{123}I -I-PIN(心得静), ^{123}I -ICP(碘替心得静),用于SPECT显像; ^{11}C -CGP-12177,用于PET显像。M-受体显像剂: ^{11}C -MTRB及 ^{11}C -MQNB,用于PET显像。

三、实验研究

(一)神经显像的实验研究

在犬体内的研究证明:静脉注射 ^{123}I -MIBG后,心脏摄取迅速,给药后30分钟~2小时,MIBG从心肌中洗出最快(13.7%/h),随后的两小时洗出也很快(12.5%/h),4~13小时减慢为5.7%/h;心脏显像初期心肌浓聚较好,30分钟时与肝相似,4~13小时心肌中的存留量多于肝脏,且心房和脾脏均清晰显影。30分钟时LV/H(左室/肝)=0.93,2小时LV/H=0.99,4小时LV/H=1.10,13小时LV/H=1.23。在去神经元的心脏中,MIBG的浓聚量明显减少,30分钟LV/H=0.74,30分钟~2小时的洗出率明显加快(20.3%),2小时及4小时的LV/H明显降低,分别为0.67和0.65,左室浓积指数比正常降低37%和39%。显像初期,心脏显影不清,13小时方可明显显示,脾脏浓积明显。左室衰竭时,心室初期摄取量高,30分钟时LV/H=1.42,但其洗出快,为26%/h,4~13小时的LV/H明显降低,分别为0.95和0.96;显像图上,初期心脏浓积高于肝脏,13小时则显影不清,但脾脏非常清晰。代偿性心肌肥厚时,初期心脏摄取较高,LV/H=1.24,左室洗出率与正常的相

似,随后2~13小时LV/H无明显变化;心脏初期显影很清晰,24小时心房及脾脏显影仍很清晰^[10]。在大鼠实验中,用药物破坏交感神经末梢后,心脏中MIBG的浓聚量明显降低,仅为对照的31%^[14]。这说明,MIBG是体内检测心脏交感神经完整性及功能状态的良好示踪剂。结扎犬冠状动脉的左回旋支(Lcx)后分别于1天,5天及4~6周进行¹²³I-MIBG和²⁰¹Tl双核素显像;1天时,两者所显示的缺损区大小基本一致;5天时,MIBG所显示的缺损区明显大于²⁰¹Tl的;4~6周时两者所显示的缺损区均缩小,但前者的仍比后者的大。说明心脏神经系统较心肌更易受到缺血的损害,且更难恢复。这种双核素显像方法对于心肌梗塞后室性心动过速的诊断,提供了有价值的信息^[11]。用于PET显像的¹¹C-HED静脉注射后,心脏提取迅速,1小时H/B(心/血)为42,其心脏神经选择性为93%^[16];用药物造成心肌去神经元后,局部¹¹C-HED的摄取显著降低,减少77%,注射后30分钟时,心肌的摄取量为2.6%ID(注射量),说明¹¹C-HED是心脏神经显像的良好示踪剂^[12]。¹⁸F-FMR在缺血30分钟再灌注60分钟后,心肌损伤局部的浓聚量明显降低;用酚处理后,心肌局部的浓聚量明显减少,说明¹⁸F-FMR亦可用于显示心脏交感神经的完整性和功能^[7]。

(二)受体显像的实验研究

¹²³I-PIN经静脉注入大鼠体内,5分钟时心肌浓聚达高峰,肺脏中的浓聚量显著高于心肌,在头一个小时内,PIN在脏器中的存贮量明显降低,3小时后几乎完全清除。在血液中,头2小时内逐渐升高,然后迅速降低,并保持在相对稳定的低水平,5分钟心/血为1.6,肺/血为10。经心得安预处理后,心肌中的PIN量明显降低,心/血为1.0。在兔体内,5分钟时的心/血为2.2,肺/血为11.3^[9]。¹²⁵I-ICP在大鼠体内的研究表明,心肌的摄取可为心得安明显抑制^[13]。用于PET显像的¹¹C-CGP-12177注入大鼠体内后,前2分钟内血中清除迅速($T_{1/2}=0.5\text{min}$),5~

20分钟变化极小($T_{1/2}=40\text{min}$)。心、肺中的摄取于5分钟达高峰,持续20分钟,心/血为5.82;预注射未标记的CGP-12177可竞争性抑制¹¹C-CGP-12177的心肺摄取,¹¹C-CGP-12177的非特异结合率为18%(16%~19%)^[14]。M-受体显像剂¹¹C-MTRB被注射后,15分钟心肌的摄取量为3%ID注射量,心/血为51,20分钟时心/肺为5.5,60分钟心肌中的存留量为2.3%ID,QNB可使心肌摄取MTRB减少95%以上^[15],说明这些受体显像剂均可用于体内检测心肌受体功能和密度的改变。

四、临床研究

(一)显像方法

1. 心脏神经显像:静脉注射¹²³I-MIBG 74~370MBq(2~10mCi),4~24小时后用配以低能通用型准直器的大视野照相机显像。取ANT、30°LAO、70°LAO三个体位行平面显像或从RAO45°~LPO45°行180°的断层显像,能峰为159keV,窗宽为20%。结果分析一般分为四级:“-”心脏位置无明显放射性浓聚;“+”心脏位置有放射性浓聚但低于肝左叶;“++”心脏的放射性与肝左叶的相似;“+++”心脏的放射性与肝右叶的相似^[16]。或用半定量的方法,即在心脏部位(H),肺(L)或间隔部位(S),上纵膈(M)设置感兴趣区,计算出H/L或S/M值,估价其在心脏中的浓聚量^[17]。

2. 心脏受体显像:不同的显像剂用量不同。一般用于PET显像剂为185~370MBq(5~10mCi),静脉注射后即刻行动态显像,共20分钟;SPECT的显像剂用量一般为111~370MBq(3~10mCi),静脉注射后一般4~20分钟内进行显像,用半定量方法即设置H或S、L的感兴趣区,计算出H(S)/L值。

(二)临床意义

在正常人体中,¹²³I-MIBG静脉注射后1~2分钟,左室心肌即可显影,除间隔上部及基底部稍稀疏外,左、右心室显影均与心肌灌注显影相似。5分钟心肌摄取量为注射量的0.63%ID,心

/肺为1.17,心/肝为0.78;2小时心肌摄取量为0.75%ID,心/肺为1.44,心/肝为0.60。¹²³I-MIBG在血液中清除迅速,20分钟可清除50%,2小时清除80%以上;24小时尿中清除达64%^[17]。2~24小时心肌清除较快,约为2.3%/h,肺中清除更快,为3.1%/h。4~24小时内心脏中的浓聚量(几乎全部贮存于交感神经系统中),反映了心脏神经功能的完整性,而其放射性清除则反映了神经元的分泌功能即神经元的活性。神经元中MIBG的浓聚异常主要反映了心脏神经元功能的改变。正常¹²³I-MIBG图像上左、右心室显影清晰,放射性分布均匀,心尖部稍稀疏^[2]。受体显像剂注射后4分钟左右,心脏中浓聚即达高峰,持续20分钟左右,反映了心脏受体的可饱和性和配体的特异性,正常显像图上放射性分布均匀,左、右心室可清晰显影^[9]。

急性心肌梗塞早期,交感神经(SN)受损的程度(去神经元)与心肌血流受损的程度相似;梗塞数天后,血流有所恢复,而去神经元的SN仍未恢复,这期间由于神经支配的不平衡,易发生严重的室性心律失常,严重者可引起猝死;在梗塞的恢复期,缺血区的神经支配有所恢复,而受体分布在梗塞初期无明显受损;稳定期后,梗塞区心肌细胞膜上的受体才出现明显损害。AMI的这种病理生理过程可以用¹²³I-MIBG/²⁰¹Tl受体显像来监测,初期前两者的分布一致,显示的缺损大小基本相等,而受体显像无明显异常;数天后,¹²³I-MIBG显示的缺损区明显大于²⁰¹Tl的缺损区,受体显像的缺损区与²⁰¹Tl相似,说明SN受损的范围大于心肌细胞受损的范围,即SN对缺血的敏感性比心肌细胞的敏感;恢复期三者显示的缺损区均缩小,但MIBG显像图上的缺损区仍大,说明SN功能有所恢复^[11];梗塞后2个月进行的MIBG/Tl显像所显示的缺损大小相似,说明SN功能基本恢复^[18]。

在充血性心衰病人中,SN末梢的合成功能受损,转运功能降低,受体密度降低(β_1 , M),

因而¹²³I-MIBG的浓聚量显著降低,且清除加快,显像图上心脏的放射性浓聚可有增加,清除也减少,有助于诊断^[19]。受体显像图上,心脏部位放射性也明显降低(约减少20%~30%),因而图像中心脏放射性明显稀疏^[20]。长效肾素转换酶抑制剂benzazepine能提高受体密度,心脏放射性增加^[21]。

在原发性肥厚型心肌病患者中,肾上腺素能神经支配异常,交感神经元处于无功能状态,但交感冲动增加,其¹²³I-MIBG摄取仍显著低于正常人,心肌中MIBG清除亦加快。因此,心脏神经显像可以无创伤地评价心脏的交感神经支配状态^[22,23,26]。¹¹C-HED、¹⁸F-FMR在去神经元区的分布明显减少,是PET评价心脏神经支配及其病理生理变化的良好示踪剂^[6,7]。心脏受体显像还可用于评价某些内分泌疾病引起的心脏功能改变,如在甲状腺功能低下病人,心脏中¹¹C-MQNB的摄取量显著低于正常人,说明心肌中M-受体密度降低^[22]。另外可用于评价某些药物的作用机理:麻醉剂氟烷引起交感反应性降低是由于 β_1 受体密度改变和/或亲和力降低,¹¹C-CGP-12177显像可见心肌中的放射性显著降低^[24];长效肾素转换酶抑制剂Benzazepine对扩张型心肌病患者心肌的保护作用与提高 β_1 受体密度有关,用药后心肌中浓聚显像剂的量明显增加^[21]。

迄今心脏的神经受体显像尚处于研究阶段,从应用结果及显像原理可以看出,这两种显像方法对于无创伤评价心脏功能状态、病理生理过程及心脏疾病的诊断和治疗等均可提供极有价值的依据。随着显像剂的不断更新及显像技术的改进,将对心脏疾病的诊治提供更有价值的信息。

参考文献

- 1 Glowinski JV et al. J Nucl Med, 1989; 30(7): 1182-1191
- 2 Sisson JC et al. J Nucl Med, 1987; 28(10): 1625-1636
- 3 Sparks HV. Essentials of Cardiovascular Physiolo-

- gy, Minneapolis: University of Minnesota Press
1987;105-116
- 4 Sisson JC et al. J Nucl Med, 1987; 28(10): 1620-1624
 - 5 Tobes MC et al. J Nucl Med, 1985; 26(3): 397-907
 - 6 Wieland DM. J Nucl Med, 1989; 30(5): 767-768 (Ab)
 - 7 Guibourg H et al. J Nucl Med, 1988; 29(5): 938 (Ab)
 - 8 Inhaskera M et al. J Nucl Med, 1983; 24(5): 42 (Ab)
 - 9 Hughes B et al. J Nucl Med, 1986; 27(5): 660-667
 - 10 Rabinovitch MA et al. Cir Res, 1987; 61(6): 797-804
 - 11 Nishimura T et al. Eur J Nucl Med, 1992; 19(1): 25-29
 - 12 Haka MS. J Nucl Med, 1989; 30(5): 783 (Ab)
 - 13 Tewson TJ et al. J Nucl Med, 1986; 27(6): 971 (Ab)
 - 14 Law MP et al. J Nucl Med, 1989; 30(5): 766-767 (Ab)
 - 15 Mulholland GK et al. J Nucl Med, 1989; 30(5): 930
 - 16 Nakajo M et al. J Nucl Med, 1983; 24(12): 1127-1134
 - 17 Kline RC et al. J Nucl Med, 1981; 22(2): 129-132
 - 18 Feldman RD et al. Circulation, 1985; 72(3): 547-554
 - 19 Rabinovitch M et al. J Nucl Med, 1989; 30(5): 810 (Ab)
 - 20 Bristow MR et al. New Engl J Med, 1982; 307(4): 205-211
 - 21 Blend MJ et al. J Nucl Med, 1987; 28(4): 666 (Ab)
 - 22 Syrota A et al. J Nucl Med, 1988; 29(5): 808 (Ab)
 - 23 Fagret D et al. J Nucl Med, 1993; 34(1): 57-60
 - 24 Syrota A et al. J Nucl Med, 1988; 29(5): 940
 - 25 尉挺. 现代临床心脏病学, 北京: 人民卫生出版社, 1991: 10-11
 - 26 Nakajima K et al. J Nucl Med, 1990; 31(5): 792

碘标记 MIBG 的心肌显像在心血管疾病诊断中的应用

海军总医院核医学科 川 玲综述
解放军总医院核医学科 田嘉禾审校

摘 要: 间碘苄胍(MIBG)与去甲肾上腺素(NE)具有相同的摄取聚集和释放机制, MIBG 通过饱和携带的特异性膜转运方式进入神经末梢, 并聚集在肾上腺素能神经末梢的颗粒里, 与血液及心肌的 NE 发生竞争性摄取作用。各种原因引起的心衰、药物中毒性心肌病、急性心肌梗塞及心脏移植均可引起心脏局部肾上腺素能神经受侵犯, 造成自主神经的完整性和功能受损。碘标记 MIBG 心肌显像可以反应这种损害, 因此可以用作临床观察病情变化和治疗效果以及预测后果的重要手段。

MIBG(Metaiodobenzylguanidine)是胍乙啶(肾上腺素能阻滞剂)的类似物。近10年来, 放射性碘标记的 MIBG 除用于诊断和治疗嗜铬细胞瘤和肾上腺髓质增生外, 也已广泛用于心肌显像, 并且已在放射药理学、动物实验、临床应用等领域里进行了广泛研究, 这对于深入认识

理解各种原因所致的心功能受损、急性心肌梗塞(AMI)后由于心肌坏死伴随交感神经损伤及严重心律失常时神经内分泌失衡的病理机制具有很大的帮助, 并且可以作为对以上疾病诊断和判断预后的方法之一。