

- 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。

一、心脏植物神经的分布和功能

心脏在体内是不随意器官,是不随人的意志而变化的。心血管系统活动受神经内分泌的调节。这种调节的目的是使心脏按照需要作功,并且可以预防发生血液动力学的改变。高级神经中枢通过交感神经和副交感神经组成的植物神经系统调节心血管系统的正常活动,而植物神经末梢兴奋的传递又依赖于神经末梢释放某些化学介质来实现。其中交感神经系统的肾上腺素能神经释放去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E),它们对于心脏收缩有刺激作用,是主要的心脏支持系统。神经介质并非直接作用于效应器细胞,而是先与效应器细胞所含的受体的特殊物质结合,一经结合,效应器细胞就产生一系列变化(如细胞膜离子通透性的改变,细胞膜电位改变等)从而表现为细胞与组织的兴奋或抑制。NE由心脏神经末梢重新摄取,小部分被位于突触后膜的儿茶酚氧位甲基转移酶所破坏。心脏主要含有肾上腺素能 β 受体,其占心脏受体总数的80%,所以心脏以 β 受体占优势。

二、MIBG的药代动力学

心脏是富含肾上腺素能神经的器官,心肌所含的NE主要动态地存在3个分隔的部位:转运入神经轴浆、储存在神经末梢的囊泡及转运到神经外组织。NE又是选择性 β 受体激动剂,与 β 受体亲和力高,可反映 β 受体的敏感性^[1]。尽管MIBG在心肌各分隔部位的比例分布不完全相同于NE,但是其与NE有相同的摄取、聚集和释放机制^[2]。MIBG通过饱和携带的特异性膜转运方式进入神经末梢,这一过程可以反映NE的摄入,并且像NE一样聚集在肾上腺素能神经末梢的颗粒,与血液及心肌的NE发生竞争性摄取作用,以至最终取代NE,当受到神经刺激时被释放入血液中。正因为如此,胍乙啶往往被认为是一种“错误递质”,它可以降低中间物质从肾上腺素能神经末梢的释放,并且提高效应细胞的敏感性^[3]。MIBG的代谢不通过单胺氧化酶及邻苯二酚甲基转换酶,而

是作为不能代谢的NE被显像^[4]。

三、MIBG心肌显像的研究概况

Wieland等在80年代初首次报告了在硫酸铈存在下,通过固相交换反应完成的放射性碘标记MIBG,并用于犬、恒河猴的心肌显像^[4]。接着又有人用¹²³I-MIBG(2mCi静注)观察了5个正常人心肌的聚集和心肌显像情况,发现注射5分钟后心肌可显像,但最佳显像时间是2小时的时候,显像示室间隔上部和基底部摄入少于其他壁,心尖摄取也较少^[5]。Nakai等观察了鼠心脏突触囊泡内外MIBG摄取的时间,发现心肌的囊泡内MIBG聚集相对稳定,在注射MIBG4小时的时候囊泡内MIBG的浓度达高峰,认为¹²³I-MIBG心肌显像最佳时间是注药后第4小时^[6]。MIBG的组织学分布决定于组织对NE的摄取能力。正常人体MIBG分布于唾液腺、肝、脾、膀胱,而心脏、肺中下叶及大肠显像略低,肺上叶和肾则几乎不显影。甲状腺在封闭不当时可显影。正常情况下肾上腺一般不显影,只有大约2%隐约可见^[2]。为了证明MIBG与内源性NE的同步转运,Sisson对6名正常人注射MIBG后作运动试验,结果中度运动后MIBG和NE血浓度明显升高,认为MIBG的定量摄取是心脏内神经元功能完善的指标之一^[7]。但是心脏中MIBG的聚集与血浆中儿茶酚胺浓度呈负相关,因此提示MIBG与心脏和循环中的儿茶酚胺呈竞争性摄取^[6]。

四、碘标记MIBG在心血管疾病中的应用 心力衰竭

某些疾病的心脏局部肾上腺素能神经很容易受到侵袭,导致自主神经系统的完整和功能以整体方式被破坏。如心衰往往伴有心肌的肾上腺素能神经的活性下降。Merlet等观察了90例缺血性心肌病和特发性心肌病(ICC)患者心肌摄取¹²³I-MIBG的情况,并且比较了放射性核素射血分数(EF),X线心胸比例,超声心动图(UCG),评价了静注后4小时前位显像心/膈肌活性的比值。随访1~27个月,此期间10例心脏

做了移植,22例死亡,58例仍然存活。经多因素回归判别分析,MIBG 心肌摄取在预测生存方面优于其它指标^[9]。ICC 组的肝脏内示踪剂半衰期及心/肺比值明显低于正常组,而肺、肝、胸腺、脾的摄取两组相似^[10]。一组严重扩张型心肌病患者行¹²³I-MIBG SPECT 15min, 85min, 4h 显像,开始显像时患者与正常人的 MIBG 浓度没有明显变化。延迟显像中,患者的 MIBG 在心脏的滞留明显短于正常人。以清除百分率计算,患者是 $5\% \pm 1.2\%$,正常人是 $6\% \pm 0.8\%$,并且 MIBG 的摄取与 EF 相关性好^[11]。MIBG 含量与心肌 NE 含量(活性)相关显著^[12]。

另有一些学者通过 MIBG 心肌显像观察了抗肿瘤药物引起的心肌病变,发现一组服用阿霉素的大鼠心脏肾上腺能活性异常与阿霉素心肌损害有关。他们对比了心肌细胞空泡变性程度和使用阿霉素的关系,认为心肌摄取 MIBG 呈阿霉素剂量依赖方式下降^[13]。接着他们又观察了服用阿霉素发生心肌病大鼠的心脏肾上腺素能活性与左室功能改变的关系。大鼠服阿霉素 2mg/Kg ,1次/周,服6,7,8周,作门电路血池扫描和静注¹²³I-MIBG,4小时后测定大鼠摄取 MIBG 的情况,发现6周时大鼠 MIBG 摄取就开始明显减少,而血池像与对照组比较无变化。到第7,8周 EF 才开始下降^[14]。心力衰竭时,由于儿茶酚胺分泌增高的影响,心肌的 β 受体降调, β 受体可减少到受体总量的50%。Merlet 给予18例充血性心衰患者冠状动脉内灌注多巴胺,当左心室的 dp/dt 明显增高时,心衰患者心肌 MIBG 摄取明显低于对照组,这种降低与以血液动力学指数所测定的疾病严重程度有关。心衰患者冠状动脉内注入多巴胺所致的变力作用与血浆 NE 浓度和心肌 MIBG 摄取相关,分别是 $r = -0.63$ ($P < 0.01$)和 $r = 0.73$ ($P < 0.001$),说明 NE 摄入功能的损坏是心肌病变脱敏感的早期机制,心脏 MIBG 显像可以成为评价心力衰竭病情严重程度的非介入性检查方法之一,也可以用于评价肾上腺素能神经通

路改变的情况^[1]。

心肌梗塞

心肌梗塞(MI)除能引起局部心肌缺血坏死、心功能不全外,也可以引起心脏肾上腺素能神经的损害。有人发现 MI 后早期,心肌对 MIBG 的摄取被完全抑制,经两个月后可以恢复,但是梗塞局部摄取缺失仍然存在。给予多巴胺和切除左右星状神经节可导致整个心肌 MIBG 或局部心肌 MIBG 摄取降低。冠状动脉阻塞亦可以引起与切除星状神经节一样的作用,可以反映梗塞心肌的部位^[15-17]和心脏肾上腺素功能区域性差异,其中以前壁差异更为明显。MIBG 的 SPECT 显像的异常范围比²⁰¹Tl 灌注显像范围广泛^[18]。MI 后心肌局部低灌注区 MIBG 摄取相对降低,并且伴有心肌组织 NE 浓度降低,可能是因为节后肾上腺素能神经的丧失或降低。MIBG/Tl 的功能显像可精确检测心肌梗后去神经的部位,这有助于阐明梗后因自主神经失衡引起的恶性室性心律失常和猝死^[19]。

心脏移植前后 MIBG 心肌显像

目前,运动试验中的氧的最大摄入量是决定病人是否进行心脏移植的最有价值的非介入性检测手段,并且可以在心脏移植后作为观察移植效果的可靠指标^[20]。Glowniak 等观察了4例心脏移植者的¹²³I-MIBG 心肌显像,目的是了解心脏有无摄取 MIBG 的神经。心脏移植组在前2小时摄取 MIBG 少于正常组,16小时以后几乎测不出来,提示 MIBG 摄取下降与心脏交感神经功能不全有关^[10]。一些实验显示放射性标记 NE 通过两种方式被心脏组织摄取,一种是高亲和力的节后交感神经节的神经摄取机制,另一种是低亲和力、低能的非神经摄取机制。NE 在非神经部位的清除率明显快于神经部位。Dae 检测了正常人和完全去神经的人的心脏(心脏移植者)早期和晚期 MIBG 分布,并比较了正常与完全去神经的犬的心脏(静注多巴胺),结果示正常犬和人在5分钟和3小时延迟显像显影清晰,去神经犬的 MIBG 心肌显像5

分钟显影清晰,延迟显像示局限性缺乏。人移植的心脏不管早期或延迟显像均无 MIBG 聚集,说明人的心脏无非神经摄取机制^[21]。

五、其他疾病及药物影响

人们除了探讨了心衰、冠心病及心脏移植状态下心肌 MIBG 的变化,还涉及其它疾病及药物对 MIBG 心肌显像的影响。一例糖尿病引起的自主性神经病变者伴 Q-T 间期延长,经²⁰¹Tl 的 SPECT 和 MIBG 心肌显像示²⁰¹Tl 显像正常,而 MIBG 显像示局限性放射性缺损,随后由于心源性猝死而死亡,从而可以推测¹²³I-MIBG 显示交感神经支配失调在心律失常发病机理中有一定作用^[22]。利血平可以阻滞肾上腺神经囊泡对 NE 的摄取,引起犬心肌 MIBG 浓度的降低。¹²³I-MIBG 的摄入可被三环类抗抑郁药所抑制,这类药物可加速¹²³I-MIBG 的丢失。Phenlpropanolamine 是一拟交感神经的药物,可以增加 MIBG 的丢失,并随 MIBG 进入血液和尿中。6-羟基多巴胺可均匀地降低心肌摄取 MIBG。

六、面临的问题

就像大多数新生成的临床研究一样,尽管 MIBG 用于心肌显像已经十几年,但是由于种种原因一直未广泛应用于临床,并仍有许多问题不甚清楚。如 MIBG 的摄取是否可以预测严重心衰病人的恢复和心脏收缩功能的存留;MIBG 显像在预测突然死亡或进展型心衰方面是否更有价值;MIBG 摄取是否可以连续独立预测疾病的转归;MIBG 心肌显像在诊断哪种疾病中较其他检查有明显优势等,这些均有待于进一步观察和探讨。目前核医学专家们仍然认为碘标记 MIBG 是一个理想的有前途的心肌受体显像剂^[23]。

放射性核素和放射性药理学在心肌显像领域的发展令人鼓舞,并且为心血管核医学的发展展示了一个美好的前景。一个有效的放射性标记技术和新的类似物的合成已经用作物质代

谢和受体显像的研究,并且将在非介入性评价健康和疾病的生理病理和代谢方面起到更为重要的作用。

参 考 文 献

- 1 Merlet P et al. J Cardiovasc Pharmacol, 1992;19: 6-10
- 2 Nakajo M et al. J Nucl Med, 1983;24:672-682
- 3 Obianwu HO et al. J Pharm Pharmacol, 1968;20: 585-594
- 4 Wieland DM et al. J Nucl Med, 1981;22:22-31
- 5 Kline RC et al. J Nucl Med, 1981;22:129-132
- 6 Nakajo M et al. J Nucl Med, 1986;27:84-89
- 7 Sisson JC et al. J Nucl Med, 1987;28:1625-1636
- 8 Nakajo M et al. J Nucl Med, 1983;24:1127-1134
- 9 Metlet P et al. J Nucl Med, 1992;33:471-477
- 10 Glowinski JV. J Nucl Med, 1989;30:1182-1191
- 11 Henderson EB et al. Circulation, 1988;78:1192-1199
- 12 Schofer J et al. J Am Coll Cardiol, 1988;12: 1252-1258
- 13 Wakasugi S et al. J Nucl Med, 1992;33:208-214
- 14 Wakasugi S et al. J Nucl Med, 1992;33:935
- 15 Dae MW et al. Circulation, 1985;72: 111-144
- 16 Dae MW et al. J Nucl Med, 1986;27: 949 (abstr)
- 17 Shen SW et al. J Nucl Med, 1986;27:949-950 (abstr)
- 18 Kulkarni PV et al. Semin In Nucl Med, 1990; X X (2):125
- 19 Dae MW et al. Circulation, 1986;74(supp12): 11-297(abstr)
- 20 Mancini DM et al. Circulation, 1991;83:778-786
- 21 Dae MW et al. J Nucl Med, 1992;33:1444-1450
- 22 Kahn JK et al. J Nucl Med, 1988;29:1605-1606
- 23 Shelbert HR. Semin In Nucl Med, 1987; X VII (2):145-181