

能较好地反映 PTCA 后心肌缺血的改善,也能较好地反映冠状动脉狭窄的改善情况。本组  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 心肌灌注显像显示缺血心肌节段的缺血消失率与 CAG 有效率不一致的可能原因为: CAG 时狭窄的血管管腔 <50% 即为治疗成功,而本组患者的心肌灌注显像则以心肌节段的缺血消失为判断标准,对部分 PTCA 后冠状动脉狭窄已经明显改善的患者,心肌显像可能仍存在可疑性的缺损即认为是缺血有明显改善但未能彻底消除,或有部分缺血心肌节段可能为瘢痕或冬眠心肌<sup>[6]</sup>。对于冠状动脉再狭窄的发生,是 PTCA 治疗所面临的难题,有文献报告,术后 6 个月左右行 SPECT 探测再狭窄的阳性预期值为 73%,阴性预测值为 96%,如果 SPECT 结果阴性可认为无再狭窄而不需进行 CAG<sup>[6]</sup>。根据缺血部位还可为判别心肌缺血是再狭窄所致还是新发生的狭窄所致。本组病例中的 8 例于术后 6 个月进行第三次  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 心肌灌注显像,其中 3 例患者显示在原基本消失的缺血部位又呈缺血表现,经再次

CAG 复查证实出现再狭窄,说明心肌灌注显像对 PTCA 后再狭窄也有较好的诊断价值。

本研究的局限性为选用的病例数较少,没有人选有心肌梗死病史的患者进行研究。由于我院 SPECT 设备原因,本文未能对心肌灌注显像结果进行精确定量分析,也未能同时进行耐力测定及计算,需进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Dobrucki LW, Sinusas AJ. Molecular cardiovascular imaging. *Curr Cardiol Rep*, 2005, 7 (2): 130-135.
- [2] 黄钢. 核医学. 北京: 高等教育出版社, 2003: 114.
- [3] 张永学. 核医学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 144.
- [4] 魏宏英, 史蓉芳.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 运动-静息心肌断层显像检测 PTCA 治疗后狭窄临床价值. *中国心血管杂志*, 2004, 9(3): 199-201.
- [5] 杨伟, 尚孝堂, 陈万春, 等. 急性心肌梗死存活心肌对延迟性经皮冠状动脉成形术疗效的影响. *上海医学*, 2002, 25 (10): 645-647.
- [6] 胡斌, 魏月芳, 刘艳, 等. 冠心病 PTCA 术前术后心肌显像结果对比. *第四军医大学学报*, 2006, 27(16): 1468.

(收稿日期: 2008-06-02)

## 核医学影像技术在心肌炎诊断中的应用

邓惠兴 马爱群

**【摘要】**核医学影像技术是一类无创性诊断心肌炎的方法。该文对各种核医学影像技术在心肌炎的实验研究结果和临床应用进行分析和评价,从心肌组织炎症、细胞坏死、细胞凋亡三个不同显像角度,比较了不同放射性核素、核素标记化合物的优势和不足。

**【关键词】**心肌炎; 放射性核素显像; 细胞凋亡

### The application of radionuclide imaging technology in myocarditis

DENG Hui-xing<sup>1</sup>, MA Ai-qun<sup>2</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, the 1st Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi' an 710061, China; 2. Department of Cardiology, the 1st Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi' an 710061, China)

**【Abstract】** Radionuclide imaging is a sort of non-invasive diagnostic technology in myocarditis. This paper is to make a view of these methods diagnosing myocarditis on clinical application and the results of experiment in vivo. From three different aspects: cell death, cell apoptosis and myocardium inflammatory, different radionuclides and labelled compounds were compared.

**【Key words】** Myocarditis; Radionuclide imaging; Apoptosis

右室心内膜活检是诊断心肌炎的最重要手段,

但由于病变的局灶性或多发灶状的本质,右室心内膜活检的灵敏度仍不确定。虽然我国于 1999 年制定了成年人急性心肌炎的诊断标准,但目前对于心肌炎尚缺乏敏感而特异的临床常规检查,因此寻找

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.01.039

作者单位: 710061, 西安交通大学第一附属医院核医学科 (邓惠兴); 710061, 西安交通大学第一附属医院心内科 (马爱群)  
通信作者: 邓惠兴 (E-mail: denghixing@126.com)

具有高度敏感和特异性的检验和影像诊断方法仍是临床致力研究的目标,核医学显像是其中非常重要的无创性影像技术之一。

炎症和坏死是心肌炎的主要病理学改变,随后造成心室收缩和舒张功能的障碍,甚至于心室扩大。核医学影像技术主要依据上述病理生理改变,对心肌炎提供辅助诊断信息,显像可分为如下4大类:①组织炎症显像;②细胞坏死显像;③细胞凋亡显像;④心脏功能评价。现将近年来这几种核素显像技术在心肌炎诊断中的应用作一综述。

## 1 组织炎症显像

### 1.1 $^{67}\text{Ga}$ 显像

$^{67}\text{Ga}$  被公认为一种很好的检测慢性炎症的显像剂,已被广泛用于许多自身免疫性慢性炎症性疾病的诊断。临床和动物实验证实, $^{67}\text{Ga}$  显像在心肌炎的检测中灵敏度较高。

O'Connell 等<sup>[1]</sup> 通过对 68 例扩张型心肌病患者进行  $^{67}\text{Ga}$  显像和心内膜活检的平行对照研究,评价  $^{67}\text{Ga}$  心肌显像在心肌炎诊断中的应用价值:6 例心肌炎活检阳性标本中的 5 例显示  $^{67}\text{Ga}$  浓聚(87%),而在 65 例活检阴性标本中仅有 9 例显示为可疑阳性(14%);1 例没有  $^{67}\text{Ga}$  摄取的心肌炎患者,其纵隔淋巴结有高浓度的  $^{67}\text{Ga}$  摄取,这可能使心脏的摄取被掩盖;在所有  $^{67}\text{Ga}$  显像阳性的患者中,活检证实为心肌炎的发生率为 36%(5/14),而在  $^{67}\text{Ga}$  显像阴性的患者中,心肌炎的比例仅为 1.8%(1/57),3 例患者进行定期连续的  $^{67}\text{Ga}$  显像,提示  $^{67}\text{Ga}$  的摄取和心肌炎活检具有高度的相关性。作者认为, $^{67}\text{Ga}$  是一种筛查心肌炎活检患者的非常有用的方法,可提高活检的阳性检出率,在已经确诊的心肌炎患者的随访中,连续的显像可减少患者接受频繁的活检。

Matsuura 等<sup>[2]</sup> 对 46 例儿童急性期川崎病进行  $^{67}\text{Ga}$  显像:平面和体层显像的阳性率分别为 41%和 64%,其中临床疑诊心肌炎的患儿中,阳性率分别达到 63%和 80%。但由于  $^{67}\text{Ga}$  显像缺乏特异性,近年来在心肌炎诊断中的应用已逐渐减少。

### 1.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -白三烯 B4 拮抗剂 1( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -leukotriene B4 antagonist 1, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP517) 显像

白三烯 B4 是一种作用很强的致炎因子和细胞趋化因子,对中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及单核细

胞均有强烈的趋化作用,可以使白细胞向炎症部位聚集并诱导白细胞脱颗粒和产生超氧离子,直接造成组织损伤,在炎症、免疫系统和变态反应中发挥着重要的作用。使用放射性核素如  $^{111}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{18}\text{F}$  等对白三烯 B4 拮抗剂 RP517 进行核素标记,可以特异性结合到炎症部位,进行体外显像。基础研究证实,亲脂性的  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP517 在兔感染灶明显聚集,但是肝胆清除较慢,妨碍了腹部病变的影像<sup>[3]</sup>。Broekema 等<sup>[4]</sup> 通过使用巯基丙酸作为药代动力学调节物来增进药物的水溶性,得到三种从肾脏清除的亲水性 RP517 类似物:二价的白三烯 B4 拮抗剂 17(DPC11870-11),是一种 DTPA 的共轭体,可用  $^{111}\text{In}$  标记;单价的白三烯 B4 拮抗剂 15(BMS57868-88)和二价的白三烯 B4 拮抗剂 18(BMS57868-81),可与双功能螯合剂联胍尼克酰胺衍生物结合,进行  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记,并具有很高的放化纯和稳定性。对肌内急性感染大肠杆菌的新西兰大白兔进行的核素显像证实,后两种药物能清楚地显示脓肿,并专一地从肾脏清除,药物注射后 2 h,脓肿明显摄取这两种显像剂,注射后 8 h,每克组织百分注射剂量分别为  $0.36\pm 0.13$  和  $0.22\pm 0.08$ ,其中, BMS57868-88 能更快速地从非靶组织中清除,成像质量高、应用前景最为看好,最有可能成为评价炎症和感染的新的显像剂。

除此之外,由于组织炎症所致淋巴细胞浸润中可检测到生长抑素受体表达上调,故生长抑素受体显像亦有可能对心肌炎的诊断有所帮助,国外已见到应用  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 检测由心脏移植排异引起的间质淋巴细胞浸润<sup>[5]</sup>。

## 2 细胞代谢损伤及坏死显像

### 2.1 $^{111}\text{In}$ -抗肌凝蛋白抗体 ( $^{111}\text{In}$ -antimyosin antibody, $^{111}\text{In}$ -AM) 显像

动物模型和人心肌炎患者显像证实,  $^{111}\text{In}$ -AM 能用于检测心肌坏死。Dec 等<sup>[7]</sup> 应用  $^{111}\text{In}$ -AM 显像对 82 例可疑心肌炎患者进行评价:74 例存在扩张性心肌病,平均左室射血分数(left ventricle ejection fraction, LVEF)为  $0.30\pm 0.02$ ,8 例左室功能正常(平均 LVEF 为  $0.59\pm 0.03$ ),症状包括充血性心力衰竭(92%)、类似于心肌梗死的胸痛(6%)以及高危性室性心动过速(2%);所有患者在注射  $^{111}\text{In}$ -AM 后进行平面和体层显像,并在显像后 48 h 内接受右

室心内膜活检,以右室活检病理学结果为对照:<sup>111</sup>In-AM 显像的灵敏度为 83%,特异度为 53%,阴性预测值为 92%;54%<sup>111</sup>In-AM 显像阳性者在接受治疗 6 个月后复查左室功能有所改善,而显像阴性者仅为 18% ( $\chi^2=9.07, P<0.01$ )。结果表明,<sup>111</sup>In-AM 心肌显像对于初次评价扩张性/非扩张性心肌病和临床疑诊心肌炎可能有一定作用;<sup>111</sup>In-AM 显像阴性的患者中,心内膜活检检出心肌炎的比例很低,仅为 8%,对于这类患者,可及时提示我们重新评价患者接受活检的必要性。

Martin 等<sup>[7]</sup>报道,40 例临床疑诊心肌炎的儿童患者(年龄 2 个月~14 岁)接受<sup>111</sup>In-AM 显像,所有患者临床随访(29±17)月,其中 21 例患者在随诊中进行了连续的<sup>111</sup>In-AM 显像 [(3.8±1.7)次/例],22 例患者扫描结果与心内膜活检结果进行对比,结果:40 例中的 35 例患者<sup>111</sup>In-AM 显像阳性,17 例患者显示高度的心肌<sup>111</sup>In-AM 摄取,心肺摄取比值(heart-to-lung ratio, HLR) >2,在患者发病的最初 2 个月 HLR 较高(2.09±0.43 和 1.74±0.34,  $P=0.01$ );22 例心内膜活检病例中的 17 例证实为心肌炎,其中 9 例 HLR>2 的患者其活检病理均证实为心肌炎,其余 13 例 HLR<2 的患者中,8 例活检结果阳性(62%);<sup>111</sup>In-AM 摄取的强度是患儿存活的重要决定因子,其相对风险为 18(可信区间 1.34~242,  $P=0.027$ ),高<sup>111</sup>In-AM 摄取(HLR>2)在发病的 2 个月内可见,并与高的疾病死亡率相关;那些 HLR>2 的幸存者和 HLR<2 的患者,其功能基本可完全恢复;那些连续<sup>111</sup>In-AM 显像为持续重复阳性的患者,其临床预后也较差。结论:<sup>111</sup>In-AM 的心肌高度摄取是婴幼儿心肌炎诊断的可靠预测指标;在疾病早期,探测的严重心肌损伤提示较高的病死率,持续的 AM 摄取提示较差的临床预后。

<sup>111</sup>In-AM 显像对于诊断心肌炎是一种非常有用的筛选方法,具有高的诊断灵敏度(91%~100%)和阴性预测值(93%~100%)<sup>[8]</sup>,并可用来鉴别局灶性和弥漫性心肌损伤。但是该方法受到显像时间、血液本底及射线辐射等原因的限制,其在国外的临床应用较为局限,国内罕见报道。

## 2.2 <sup>99m</sup>Tc-甲氧基异丁基异腈(<sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutylisonitrile, <sup>99m</sup>Tc-MIBI) 心肌灌注显像

<sup>99m</sup>Tc-MIBI 被心肌细胞摄取和清除受到细胞活性和细胞膜完整性的影响,所以感染性疾病,比如心肌

炎,由于其局部的炎症和坏死,也会影响心肌灌注。

Sun 等<sup>[10]</sup>将<sup>99m</sup>Tc-MIBI 心肌灌注显像与其他心脏检查方法作比较,评价该方法在儿童科萨奇病毒感染性心肌炎诊断中的价值:46 例科萨奇病毒感染性心肌炎患者(年龄 3~12 岁)接受了<sup>99m</sup>Tc-MIBI 心肌灌注显像,同时行心电图、心脏 B 超及心肌酶谱检查,所有患者均发现局灶性的<sup>99m</sup>Tc-MIBI 低灌注区域,其中 17 例(37%)检测出 2 个或以上的灌注缺损区,轻中度低灌注(<30%)比例为 72%(33/46),重度低灌注(>30%)比例为 28%(13/46);心肌灌注减低与心肌肌酸激酶的增高、ST-T 段改变及心脏功能减低呈显著相关( $P<0.05$ )。该研究结果提示,<sup>99m</sup>Tc-MIBI 摄取的高低是心肌炎症和坏死的一项有用的指标。

<sup>99m</sup>Tc-MIBI 药物制备简单、技术成熟,国内在冠心病、心肌病中广泛应用,加之该方法通过探测心肌损伤和心肌坏死从而对心肌炎的诊断和治疗随访具有一定临床价值,故国内应用较为普遍。但由于该方法对不同病因引起的心肌损伤缺乏特异性,确切的病因诊断仍须密切结合临床及其他实验室检查,国内文献报道该检查诊断心肌炎的灵敏度和特异度虽都在 70%左右,但由于国内未开展心内膜活检技术,缺乏相关临床对比研究,其诊断价值尚待研究。但可以肯定的是,该方法在心肌炎患者治疗随访,尤其是检测心肌炎后心肌病,具有较大的临床应用价值。

此外,<sup>201</sup>Tl 心肌灌注显像、<sup>123</sup>I-β-甲基碘苯脂十五烷酸脂肪酸代谢显像等技术也被用于检测心肌细胞的坏死和代谢损伤。

## 3 <sup>99m</sup>Tc-annexin V 心肌细胞凋亡显像

炎症和细胞死亡是心肌炎的两个重要病理改变,凋亡是细胞死亡的重要形式,这种形式的细胞死亡通过凋亡自溶解 DNA 及核蛋白,改变细胞膜外部磷脂的构成,细胞膜磷脂成分的改变伴发细胞凋亡开始的显著标志是即刻表达磷脂酰丝氨酸,磷脂酰丝氨酸通常在细胞膜的内层和外层均有表达,其在细胞凋亡期间的持续暴露而成为放射性显像药物的重要结合靶点。Annexin V 是一种人类的内源性蛋白,与磷脂酰丝氨酸有很高的亲和力( $K_d=7$  nmol/L),并结合到细胞膜上。<sup>99m</sup>Tc-annexin V 已成功地被用来探测急性心肌梗死、急性心肌缺血、

急性心脏移植排斥和病毒性心肌炎所致的细胞凋亡显像。

Peker 等<sup>[10]</sup>对 14 只 Wistar Bonn/Kobori (WBN/Kob) 大鼠(一种亚急性心肌炎模型)及 12 只正常对照的 Wistar 大鼠体内注射  $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V 后 1 h、4 h 分别进行前位胸部平面显像,同时计算心/肺放射性比值, $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V 注射后 4 h 进行心脏切片的定量放射免疫自显影,同时进行苏木精-伊红的免疫组化研究,定量分析凋亡细胞,结果:WBN/Kob 大鼠心/肺放射性比值明显高于对照组( $2.07 \pm 0.07$  vs.  $1.66 \pm 0.06$ ,  $P < 0.01$ );放射自显影结果可见中等弥漫性摄取,WBN/Kob 大鼠组明显高于对照组 [( $54 \pm 4$ ) 计数/ $\text{mm}^2$  和 ( $37 \pm 3$ ) 计数/ $\text{mm}^2$ ,  $P < 0.01$ ];经凋亡细胞染色分析凋亡细胞比例,WBN/Kob 大鼠组为  $0.51\% \pm 0.14\%$ ,对照组为  $0.0042\% \pm 0.0008\%$  ( $P < 0.01$ )。

Tokita 等<sup>[11]</sup>对自主免疫性心肌炎大鼠[应用猪心肌肌凝蛋白进行自主免疫后 3 周、7 周及 14 周(分别代表急性、亚急性期和慢性期)]用  $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V (作为细胞凋亡示踪剂)和  $^{14}\text{C}$ -脱氧葡萄糖( $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose,  $^{14}\text{C}$ -DG) (作为炎症的示踪剂)显像评价炎症和细胞凋亡的分布,并与病理进行对照,结果:心肌炎急性期心肌对  $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V 的摄取明显高于正常大鼠( $1.28\% \pm 0.30\%$  和  $0.46\% \pm 0.01\%$ ,  $P < 0.01$ ),在亚急性期的降低接近正常( $0.56\% \pm 0.08\%$  和  $0.60\% \pm 0.08\%$ ,  $P > 0.05$ );心肌炎急性期心肌对  $^{14}\text{C}$ -DG 的摄取也明显高于正常大鼠( $2.78\% \pm 0.95\%$  和  $1.02\% \pm 0.25\%$ ,  $P < 0.01$ ),在亚急性期的摄取有所降低,但仍高于对照组( $2.06\% \pm 0.52\%$  和  $1.37\% \pm 0.46\%$ ,  $P < 0.05$ );放射自显影和组织标本染色方法发现,大多数组织炎症病灶相应地有  $^{14}\text{C}$ -DG 的高摄取,急性期也会看到一些区域有  $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V 的高摄取,而  $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V 的浓聚与原位末端标记染色的阳性细胞的数量呈明显相关( $r = 0.83$ ,  $P < 0.01$ ),但  $^{14}\text{C}$ -DG 的摄取与其没有明显关系。结果表明,心肌炎组大鼠心肌  $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V 摄取明显增高,提示  $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V 显像在诊断心肌炎中有一定潜能,是一种有希望的、诊断心肌炎的无创性诊断方法。

#### 4 心脏功能显像

核医学评价心脏功能的方法,比如: $^{99m}\text{Tc}$ 标

记红细胞平衡法门控心血池显像、门控心肌灌注显像等,对于心肌炎的诊断无特异性,其作用类似于超声心动图,但其结果准确、客观,干扰因素少,重复性好,在心肌炎患者的治疗和随访观察中有一定的应用价值,国内应用较多,本文不做重点叙述。

综上所述,目前的影像技术手段,包括核医学、心脏超声和心脏磁共振影像在内,对心肌炎诊断的敏感性和特异性都亟待提高,核医学影像技术随着药物和仪器的发展,如: $^{99m}\text{Tc}$ -RP517 显像、 $^{99m}\text{Tc}$ -annexin V 心肌细胞凋亡显像等,在心肌炎非侵入性影像诊断技术中具有良好的应用前景。

#### 参 考 文 献

- [1] O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation*, 1984, 70(1): 58-62.
- [2] Matsuura H, Ishikita T, Yamamoto S, et al. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome): the usefulness of single photon emission computed tomography. *Br Heart J*, 1987, 58(4): 385-392.
- [3] van Eerd JE, Broekema M, Harris TD. Imaging of infection and inflammation with an improved  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled LTB4 antagonist. *J Nucl Med*, 2005, 46(9): 1546-1551.
- [4] Broekema M, van Eerd JJ, Oyen WJ, et al. Synthesis of leukotriene B4 antagonists labeled with In-111 or Tc-99m to image infectious and inflammatory foci. *J Med Chem*, 2005, 48(20): 6442-6453.
- [5] Aparici CM, Narula J, Puig M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy predicts impending cardiac allograft rejection before endomyocardial biopsy. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(12): 1754-1759.
- [6] Dec GW, Palacios I, Yasuda T, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 16(1): 97-104.
- [7] Martin ME, Moya-Mur JL, Casanova M, et al. Role of noninvasive antimyosin imaging in infants and children with clinically suspected myocarditis. *J Nucl Med*, 2004, 45(3): 429-437.
- [8] Flotats A, Carrió I. Non-invasive in vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(4): 615-630.
- [9] Sun Y, Ma P, Bax JJ, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI myocardial perfusion imaging in myocarditis. *Nucl Med Commun*, 2003, 24(7): 779-783.
- [10] Peker C, Sarda-Mantel L, Loiseau P, et al. Imaging apoptosis with  $^{99m}\text{Tc}$ -annexin-V in experimental subacute myocarditis. *J Nucl Med*, 2004, 45(6): 1081-1086.
- [11] Tokita N, Hasegawa S, Maruyama K, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -Hynic-annexin V imaging to evaluate inflammation and apoptosis in rats with autoimmune myocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(2): 232-238.

(收稿日期: 2008-08-13)