

## $^{99}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐的临床应用研究进展

薛秀青 苏成海

**【摘要】**  $^{99}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐 ( $^{99}\text{Tc}$ -MDP) 可以抑制炎症反应, 发挥抗炎、抗风湿作用; 能抑制前列腺素的合成, 具有明显镇痛作用。此外,  $^{99}\text{Tc}$ -MDP 还可通过调节人体自身免疫及调节骨代谢而发挥作用。临床上  $^{99}\text{Tc}$ -MDP 主治类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、甲亢伴浸润性突眼等自身免疫性疾病, 对癌转移痛、股骨头坏死及骨质疏松也有较好疗效。

**【关键词】** 关节炎, 类风湿; 脊柱炎, 强直性; Graves 眼病;  $^{99}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐

### Progress of $^{99}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate in clinical applications

XUE Xiu-qing, SU Cheng-hai

(Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

**【Abstract】** The main ingredient of  $^{99}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate ( $^{99}\text{Tc}$ -MDP) is chelates which formed by the technetium  $^{99}\text{Tc}$  after stannous reduction and methylene diphosphonate. Studies have shown that  $^{99}\text{Tc}$ -MDP can inhibit the inflammatory response, play anti-inflammatory, anti-rheumatic effect, it also have significant analgesic effect by inhibit prostaglandin synthesis. In addition,  $^{99}\text{Tc}$ -MDP also can regulate the body's own immune and bone metabolism to treat the corresponding diseases. Treating rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Graves' ophthalmopathy and other autoimmune diseases. It also has a good effect on pain which is caused by cancer, femoral head necrosis and osteoporosis. Review progress of  $^{99}\text{Tc}$ -MDP in clinical applications.

**【Key words】** Arthritis, rheumatoid; Spondylitis, ankylosing; Grave ophthalmopathy;  $^{99}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate

$^{99}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐 ( $^{99}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate,  $^{99}\text{Tc}$ -MDP) 注射液也称“云克”, 作为治疗药物能明显抑制巨噬细胞产生白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1), 具有抗炎、抗风湿作用; 能抑制前列腺素的合成, 具有明显镇痛作用。其中, MDP 通过螯合金属离子可降低胶原酶对关节滑膜组织的破坏作用,  $^{99}\text{Tc}$  可以清除人体内的自由基, 保护超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD), 调节人体自身免疫。药代动力学实验表明,  $^{99}\text{Tc}$ -MDP 对骨关节部位有明显的靶向性, 故用药量少, 安全高效。

### 1 $^{99}\text{Tc}$ -MDP 治疗类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)

RA 是一种以慢性进行性关节病变为主的自身免疫病, 可导致骨的侵蚀和破坏, 最终使关节畸形。T 淋巴细胞在 RA 的发病机制中起着非常重要

的作用, 活化的 T 淋巴细胞还表达骨保护素配体, 与 IL-1 一起参与破骨细胞的活化, 造成骨侵蚀<sup>[1]</sup>。有研究表明, RA 患者滑膜或滑液中活化的 T 淋巴细胞可通过细胞与细胞接触的方式活化巨噬细胞、滑膜细胞和破骨细胞<sup>[2]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 是细胞内的一类丝氨酸和 (或) 苏氨酸蛋白激酶, MAPK 是细胞内重要的信号转导分子。已经证实, 在 RA 患者的滑膜中存在 3 条激活 MAPK 的途径, 即①细胞外信号转导激酶途径; ②C-Jun N-终端激酶途径; ③p38 激酶途径<sup>[3]</sup>。MAPK 的激活可活化下游转录因子, 进一步上调肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子的表达<sup>[4]</sup>, 是 RA 局部和全身炎症持续存在的重要机制。研究证实, 一些针对促炎性因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-15 的药物用于治疗 RA 疗效确切, 安全性高<sup>[5]</sup>。

$^{99}\text{Tc}$ -MDP 能抑制炎症介质 IL-1 的产生, 抑制前列腺素 E 和组胺的产生与释放, 降低外周血中

性粒细胞水平,从根本上起到抗炎、抗风湿治疗 RA 等自身免疫性疾病的作用<sup>[6]</sup>。临床观察显示,该药对一些 RA 患者能很快控制症状,减轻疼痛、改善晨僵、恢复关节功能,具有疗效显著、消炎镇痛等作用,且患者无明显恶心、呕吐、肝损伤、水肿、肾功能损害等药物不良反应的发生,优于传统抗风湿药物,是治疗 RA 的安全、有效的药物<sup>[7]</sup>。

研究发现,<sup>99m</sup>Tc-MDP 可以降低异常的类风湿因子水平,对 RA 的疗效为 80%~95%<sup>[8]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-MDP 联合其他抗风湿药物治疗 RA 疗效肯定。李媛等<sup>[9]</sup>将 40 例 RA 患者分为 <sup>99m</sup>Tc-MDP 联合 Leflunomide 治疗组和氨甲蝶呤联合 Leflunomide 对照组,治疗 3 周后,<sup>99m</sup>Tc-MDP 与 Leflunomide 联合治疗活动期 RA 取得了显著疗效,其有效率优于对照组并弥补了后者起效时间慢的缺点,改善了 RA 患者的顺从性和生活质量。胡秀芳等<sup>[10]</sup>用 <sup>99m</sup>Tc-MDP 联合中药(生地、赤芍、知母、黄柏、羌活、防风、防己、生石膏、独活、苍术、桂枝、当归、附子或川乌、山药)治疗 RA,在减轻疼痛、消除肿胀、改善晨僵和关节功能受损等方面疗效显著,总有效率达 93.6%。

## 2 <sup>99m</sup>Tc-MDP 治疗癌转移性骨痛

据报道,75%~95%的晚期癌和转移癌患者有癌症疼痛<sup>[11]</sup>,严重影响患者的生存质量。在骨转移癌骨痛中,成骨细胞和破骨细胞的平衡被打破,激活的破骨细胞可分泌酸和溶解酶,降解骨基质,导致骨吸收,引起疼痛。核因子- $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)信号途径在此过程中起关键作用,RANK 配体、成骨细胞表达产物和集落刺激因子 1 等联合,激活了破骨细胞<sup>[12]</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-MDP 作为一种双磷酸盐,具有稳定的 P-C-P 键,可避免磷酸酶的降解,延缓磷灰石结晶聚成大块晶体,同时也可抑制磷灰石结晶溶解,能直接抑制破骨细胞活性和前列腺素合成的作用,特别是前列腺素 E1、前列腺素 E2 的抑制和修复对肿瘤所致的骨质溶解。另外,<sup>99m</sup>Tc-MDP 分子结构中的 <sup>99m</sup>Tc 可清除人体内自由基,保护体内 SOD 活力,抑制病理复合物的产生,防止自由基对组织的破坏,可对受损的骨滑膜产生修复作用,达到控制骨痛和降低血钙的目的。马丽等<sup>[13]</sup>用 <sup>99m</sup>Tc-MDP 治疗 38 例恶性肿瘤多发性骨转移骨痛患者 1~8 周,治疗 1

周后,完全缓解者 3 例,部分缓解者 10 例,轻微缓解者 16 例,即 76.3%(29/38)患者治疗有效;2~3 周时,完全缓解者 19 例,即 50%患者有明显疗效;4~8 周时疗效已较稳定,总有效率为 81.6%。<sup>99m</sup>Tc-MDP 的放射性极弱,治疗过程中不会抑制骨髓造血功能,使部分血象低的患者得以继续治疗,同时使核素治疗骨转移病灶的辐射损伤得到修补,可提高治疗效果和患者的生存质量。

## 3 <sup>99m</sup>Tc-MDP 治疗强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)

AS 是一种结缔组织病,该病是以脊柱为主要病变的慢性疾病,病变主要累及骶髂关节,引起脊柱强直和纤维化,造成弯腰、行走活动受限,并可有不同程度的眼、肺、肌肉、骨骼的病变,也有自身免疫功能的紊乱,所以又属自身免疫性疾病。在动物模型中研究发现,人白细胞抗原 B27(human leukocyte antigen-B27, HLA-B27)折叠速度缓慢,其原因可能是大量未折叠蛋白集聚在内质网而不能转运至细胞表面所致。未折叠蛋白反应可激活相关致炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-2 等,导致 AS 发病<sup>[14]</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-MDP 中的 <sup>99m</sup>Tc 在人体中的主要作用可能是通过 <sup>99m</sup>Tc 得失电子而不断清除人体内的自由基,保护 SOD 的活力,并可抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等致炎因子的活性及免疫复合物的形成;MDP 可通过螯合金属离子,降低若干基质金属蛋白酶的活性,防止基质金属蛋白酶对软骨组织的分解破坏,并对破坏的软骨有一定的修复作用,而且可能有抑制破骨细胞活性的作用。桑士标等<sup>[15]</sup>报道,<sup>99m</sup>Tc-MDP 治疗 AS 的有效率为 88%,而且未发现明显的不良反应,与其他各种药物比较,是一种低毒、疗效较好的新药。

## 4 <sup>99m</sup>Tc-MDP 治疗甲亢伴浸润性突眼

甲亢伴浸润性突眼与甲亢密切相关,是一种与内分泌和自身免疫有关的疾病。目前认为,眶内组织存在与甲状腺组织共有的抗原,这些抗原刺激淋巴细胞产生大量的抗体,如促甲状腺受体抗体、甲状腺微粒体抗体、甲状腺球蛋白抗体等,这些抗体与抗原形成抗原-抗体复合物,在补体系统的参与下,使眼眶内大量的 T 淋巴细胞浸润,T 淋巴细胞刺激眶内成纤维细胞释放各种细胞因子、氧自由基

及成纤维细胞生长因子,促使细胞再生和氨基葡聚糖合成,造成眶内胶原聚集,结缔组织增加,使眼眶内容物增加,从而产生一系列症状和体征,临床上以突眼、眼部不适、眼球运动障碍为主要表现。此病不仅影响患者的外观,并严重影响患者的生活。其治疗方法有多种,但是目前尚无单一特效的治疗方法。

$^{99}\text{Tc-MDP}$  利用  $^{99}\text{Tc}$  通过价态变化清除人体内自由基,保护 SOD 的活力,防止自由基对人体的破坏。抑制免疫复合物的形成,调节人体免疫功能,特别是能明显降低促甲状腺素受体抗体、甲状腺微粒体抗体和甲状腺球蛋白抗体水平,防止抗原-抗体复合物的产生,从而减少细胞再生和氨基葡聚糖合成,防止眶内胶原聚集,防止结缔组织增加和眼肌肥厚,减少眼眶内容物,使甲亢伴恶性突眼症状和体征消失,从而达到治疗的目的。有研究表明,  $^{99}\text{Tc-MDP}$  与免疫抑制剂联用不仅能获得较满意的效果,还能降低免疫抑制剂的不良反应和停用激素后的反弹<sup>[6]</sup>。桑士标等<sup>[16]</sup>报道,  $^{99}\text{Tc-MDP}$  注射液及其静滴液联合用药疗效明显,优于单纯用  $^{99}\text{Tc-MDP}$  静脉注射液,且对 105 例甲亢伴浸润性突眼患者进行  $^{99}\text{Tc-MDP}$  治疗的总有效率为 91.4%,均未发现明显的不良反应。 $^{99}\text{Tc-MDP}$  配合  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 眼病有较好的疗效,且不影响  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 病的效果,治疗后也未见明显的不良反应<sup>[17]</sup>。

## 5 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗股骨头坏死及骨质疏松

如前所述,  $^{99}\text{Tc-MDP}$  中的 MDP 可通过螯合金属离子(特别是二价金属离子)降低若干基质金属蛋白酶(包括胶原酶)的活性,防止胶原酶对软骨组织的分解破坏,对破坏的软组织和软骨有一定的修复作用,并且  $^{99}\text{Tc-MDP}$  可抑制前列腺素 E 和组胺的产生与释放,抑制白细胞游走,从而抑制急性炎症,缓解疼痛。当  $^{99}\text{Tc-MDP}$  被骨关节吸收后,由于它的 P-C-P 键结构稳定,能抑制磷酸钙结晶的形成,延缓磷灰石结晶聚集成大块晶体,防止骨质增生,同时能抑制破骨细胞的活性,防止羟基磷灰石结晶溶解,减少骨吸收,并能促进成骨细胞分裂和新骨形成,因此可以增加骨的质量和钙水平,对骨质疏松及股骨头坏死可有治疗作用<sup>[18]</sup>。高克加等<sup>[19]</sup>研究发现,  $^{99}\text{Tc-MDP}$  治疗能阻止股骨头坏死病变

区骨组织进一步破坏,病变区甚至有新生骨填充。雌激素缺乏后骨局部过量的细胞因子 IL-1、IL-6 的产生使破骨细胞的数量增加,同时发生细胞功能的异常变化<sup>[20]</sup>,导致骨质疏松的发生。使用  $^{99}\text{Tc-MDP}$  治疗绝经后骨质疏松患者,发现其骨密度增加,IL-1、IL-6 水平降低<sup>[21]</sup>。

综上所述,  $^{99}\text{Tc-MDP}$  可从多种途径发挥其药理作用,在不同的疾病治疗中(如类风湿性关节炎,强直性柱炎等自身免疫性疾病)起不同作用,值得临床推广应用。

## 参 考 文 献

- [1] Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (oxford)*, 2003, 42(Suppl 2): ii11-ii16.
- [2] McInnes IB, Leung BP, Liew FY. Cell-cell interactions in synovitis. Interactions between T lymphocytes and synovial cells. *Arthritis Res*, 2000, 2(5): 374-378.
- [3] Schett G, Tohidast-Akrad M, Smolen JS, et al. Activation, differential localization, and regulation of the stress-activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-JUN N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(11): 2501-2512.
- [4] Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*, 2002, 298(5600): 1911-1912.
- [5] Wolfe F, Rasker JJ, Boers M, et al. Minimal disease activity, remission, and the long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(6): 935-942.
- [6] 潘为民, 谭天秩, 王全林, 等. 云克联合免疫抑制剂治疗活动期 Graves' 眼病患者. *生物医学工程杂志*, 2002, 19(2): 300-301.
- [7] 丁和义. 云克治疗类风湿关节炎的临床应用. *中华现代临床医学杂志*, 2003, 1(1): 37-38.
- [8] Huang A, Yu L, Shen L. Effect of technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate on IgM-RF, IgG-RF and IgA-RF. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2003, 23(3): 266-268.
- [9] 李媛, 齐文成.  $^{99}\text{Tc-MDP}$ 、甲氨蝶呤分别联合爱若华治疗类风湿关节炎疗效比较. *当代医学*, 2009, 15(7): 123-124.
- [10] 胡秀芳, 史素琴, 徐涛.  $^{99}\text{Tc-MDP}$  联合中药治疗类风湿关节炎的疗效观察. *四川中医*, 2005, 23(6): 39-40.
- [11] Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet*, 1999, 353(9165): 1695-1700.
- [12] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003, 423(6937): 337-342.
- [13] 马丽, 陈正福, 张学敏. 云克 ( $^{99}\text{Tc-MDP}$ ) 治疗恶性肿瘤转移性骨痛近期疗效观察. *航空航天医药*, 2007, 18(3): 154-155.
- [14] Kaneko M, Nomura Y. ER signaling in unfolded protein response. *Life Sci*, 2003, 74(2-3): 199-205.

- [15] 桑士标, 吴翼伟, 苏成海, 等. 云克治疗强直性脊柱炎的临床研究. 苏州大学学报(医学版), 2006, 26(6): 1021-1022.
- [16] 桑士标, 李清茹, 吴翼伟, 等. 云克治疗甲亢伴浸润性突眼的疗效分析. 苏州大学学报(医学版), 2005, 25(6): 1106-1107.
- [17] 韦智晓, 李俊红, 覃伟武, 等. 云克配合<sup>131</sup>I治疗Graves病合并Graves眼病的近期疗效. 中国医学影像技术, 2008, 24(10): 1644-1646.
- [18] 潘中允. 放射性核素治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 492-509.
- [19] 高克加, 戚文骥, 毛诚忠, 等. “云克”治疗股骨头无菌性坏死. 中华核医学杂志, 2003, 23(2): 86.
- [20] Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for postnatal osteoblasts and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. J Bone Miner Res, 2000, 15(4): 663-673.
- [21] 张萌萌, 窦宇, 郭忠, 等. <sup>99m</sup>Tc-MDP对绝经后骨质疏松骨吸收、骨生成的影响. 中国实验诊断学, 2005, 9(2): 255-256.

(收稿日期: 2010-06-21)

## 摄碘率与甲状腺显像在无疼痛性甲状腺炎诊断中的应用

张汝森 冯勇 胡颖坚 何红园

**【摘要】目的** 探讨摄碘率与甲状腺显像在无疼痛性甲状腺炎(PT)诊断中的应用价值。**方法** 对2008年1月至2010年6月在我院就诊的70例PT、50例Graves病(GD)患者和50例健康体检者的摄碘率、甲状腺显像和血清学检查进行回顾性对比分析。**结果** PT组3h摄碘率、24h摄碘率明显低于健康对照组, GD组3h摄碘率、24h摄碘率明显高于健康对照组, PT组和GD组比较差异有极显著性意义( $F=64.88, P<0.01$ ); 70例PT患者甲状腺轮廓显示不清晰, 部分患者未见甲状腺显影, 而50例GD患者甲状腺全部显像, 甲状腺轮廓清晰可见。**结论** 摄碘率与甲状腺显像可以准确反映甲状腺病变的受累及范围、程度和功能状态, 在PT诊断中起决定性作用, 是目前鉴别PT与GD不可替代的简便而又有效的方法。

**【关键词】** 无疼痛性甲状腺炎; 放射性核素显像; 摄碘率

### Value of radioactive iodine uptake and thyroid imaging in diagnosis of painless thyroiditis

ZHANG Ru-sen, FENG Yong, HU Ying-jian, HE Hong-yuan.

(Department of Nuclear Medicine, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China)

**【Abstracts】Objective** To evaluate clinical value of radioactive iodine uptake and thyroid imaging in diagnosis of painless thyroiditis(PT). **Methods** Seventy cases of PT patients, 50 cases of GD patients and 50 cases of healthy persons were retrospectively analyzed by using radioactive iodine uptake, thyroid imaging and serological examination. **Results** PT group radioactive iodine uptake rate was significantly lower than the control group, GD group was significantly higher than the control group, PT group and the GD group difference was significant ( $F=64.88, P<0.01$ ). Thyroid image of PT group is not clear, or no to be seen, thyroid image of GD group can be clearly visible. **Conclusion** Radioactive iodine uptake and thyroid imaging play an irreplaceable role in the identification of PT and GD, and the method is simple and effective too.

**【Key words】** Painless thyroiditis; Radionuclide imaging; Iodine uptake rate

无疼痛性甲状腺炎(PT)又称寂静型甲状腺炎(ST), 是亚急性甲状腺炎和桥本病的一种中间型,

兼有亚急性和桥本病两种甲状腺炎的特点, 起病时有典型的甲亢症状, 而缺乏上呼吸道感染症状, 且无特征性甲状腺炎疼痛和压痛, 临床诊断非常困难, 常被误诊为Graves病(Graves disease, GD)<sup>[1]</sup>。摄碘率和甲状腺显像是传统的甲状腺功能测定方法,