

核素骨显像与骨密度关系的动物试验探讨

高克加 叶智卫 李伟 王建华 梅小刚

中图分类号: R817-33 文献标识码: B 文章编号: 1006-7108(2009)08-0606-04

摘要:目的 探讨核素^{99m}Tc-MDP骨显像对兔骨质疏松模型半定量测定与骨密度的关系。方法 实验中使用健康雌性新西兰兔,用肌肉注射地塞米松磷酸钠针剂(DX)诱导制作骨质疏松模型。研究设立正常对照组(A组)、骨质疏松对照组(B组)和“云克”治疗组(C组),每组各8只。“云克”治疗方法:1 mg/kg·3ml行兔耳静脉推注,每周1次,总疗程为16周。6周后取各组实验兔腰椎、股骨头行骨密度、骨力学试验、病理细胞学、骨形态计量以及X线、CT摄片和核素骨骼扫描(ROI比值)、血清骨ALP、BGP测定,分析检测数据与骨密度的关系。结果 骨质疏松动物模型的骨病理切片显示股骨头关节表面软骨破坏,骨小梁稀疏、断裂等骨破坏表现。核素骨骼显像、骨密度、骨力学、骨形态计量、骨ALP、BGP结果在正常对照组和骨质疏松对照组间差异存在显著性($P < 0.01$),表明骨质疏松模型建立。A、B、C组进行实验室相同的检测指标比较,显示腰椎、股骨头和膝关节的放射性摄取量的改变与骨密度、骨力学、骨计量、骨ALP和BGP的改变与3组实际情况基本相匹配。各实验数据和细胞学、骨骼显像的变化存在相应的同步性。结论 核素骨骼显像的半定量测定可以结合骨密度对不同个体的真实骨代谢变化进行互补分析。分析正常对照组、骨质疏松对照组的骨扫描图像,进行半定量分析,第3腰椎/尾椎 > 1.78 为骨质疏松, < 1.32 为骨代谢正常;股骨头/尾椎 > 1.76 为骨质疏松, < 1.17 为骨代谢正常。“云克”治疗的C组的检测结果均在正常范围内。

关键词:核素骨显像;骨密度;骨质疏松模型;治疗

doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2009.08.015

The investigation of the relationship between radionuclide bone scintigraphy and bone mineral density by animal study GAO Kejia, YE Zhiwei, LI Wei, et al. Shanghai Huangpu District Central Hospital, Nuclear Medicine Department, Shanghai 200002, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between hemi-quantitation “^{99m}Tc-MDP” bone scan and bone mineral density in rabbit bone osteoporosis model. **Methods** Healthy female New Zealand rabbits were used in this experiment. Osteoporosis model was induced by dexamethasone sodium phosphate intramuscular injection. Normal control group(A), osteoporosis group(B) and “YUNKE” therapy group(C) was set up in the study. Each group contained 8 rabbits. “YUNKE” injection was administrated i. v. to the left-ear at the dose of $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 3 \text{ ml}^{-1}$, once a week and totally for 16 weeks. After 6 weeks, lumbar and femoral head underwent serial essays, including bone mineral density, bone mechanics, pathology, Bone histomorphometry, X-ray, CT and “^{99m}Tc-MDP” bone scan region of interest(ROI) ration. Serum bone-alkaline phosphatase(B-ALP), and bone gla protein(BGP) were measured as well. **Results** The pathology test showed significant osteoclasts, cartilage disrupt of femoral head and bone trabecula of rarefaction in the osteoporosis group. Significant differences exist in normal control group and osteoporosis group, appearing in ROI ration of bone scan, bone mineral density, mechanics, norphometry and serum B-ALP, BGP concentrations($P < 0.01$). This proved the successful establishment of osteoporosis animal model. we compared series of tests in Normal control Group, osteoporosis Group, and “YUNKE” therapy Group. The results showed that the radioactive uptake value in lumbar, femoral head and articular genu consist with bone mineral density, mechanics, norphometry and serum B-ALP, BGP concentrations. **Conclusion** Hemi-quantitation “^{99m}Tc-MDP” bone scan assisted with bone mineral density can provide important information on actual bone

metabolism. Using hemi-quantitation technics, we suggested that the third lumbar to coccyx vertebra radioactive uptake ratio (L3/C ratio) > 1.78, osteoporosis; L3/C ratio < 1.32, normal. the femoral head to coccyx vertebra radioactive uptake ratio (FH/C ratio) > 1.76, osteoporosis; FH/C ratio < 1.17, normal. The radioactive uptake ratio of Yunke therapy group falls in the normal range.

Key words: Radionuclide bone scan; Bone mineral density; Osteoporosis model; Therapy

骨质疏松症在中老年人群中是一种常见病^[1-4], 由于各种因素, 使骨质代谢发生平衡改变, 可以导致疼痛或骨折等并发症, 生活质量降低。骨质疏松症的有效治疗与明确诊断存在密切的关系^[5], 目前诊断骨质疏松症相对最能精确反映骨形态结构的依据及主要方法是骨密度检测。核素骨骼显像是一种反映骨组织功能代谢的一种显像^[6,7], 采用骨骼显像剂“^{99m}Tc-MDP”对正常对照组、骨质疏松模型组和骨质疏松模型组治疗后在大关节、腰椎骨与长骨的半定量测定显示中, 骨骼组织代谢正常与否的变化与骨密度关系研究分析如下。

1 材料和方法

1.1 动物、药物和材料

购健康的实验动物新西兰雌性白兔 40 只, 平均体重 3.0 ± 0.24 kg, 由上海宝牧实验动物养殖场提供。核素显像剂“^{99m}Tc-MDP”由上海欣科药业有限公司提供。核素治疗药物“⁹⁹Tc-MDP”(简称“云克”)由成都云克药业责任有限公司提供。其中 A 瓶为⁹⁹Tc 液 $5.5 \mu\text{g}/5 \text{ ml}$, B 瓶为 MDP 粉剂(冻干粉) 5 mg 。地塞米松磷酸钠针剂(简称 DX)每支 $5 \text{ mg}/1 \text{ ml}$, 由上海信谊药厂购置。动物实验场所为上海市交通大学第六人民医院动物实验室; 核素骨骼显像仪 SPECT, SOPHA.5X(法国生产)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物模型制作与分组 新西兰实验兔先适应性饲养 2 周, 试验分成两个阶段。第一阶段: 采用肌肉注射 DX 方法制作兔骨质疏松动物模型^[8]。设 16 只实验兔为正常组, 24 只为骨质疏松模型组, 模型组行肌肉注射 DX 量为 $2 \text{ mg}/\text{kg}$, 每周 2 次, 造模时间为 6 周。第 6 周将正常组与骨质疏松模型组各 8 只处死, 观察正常组与骨质疏松模型组之间的差别, 以证实制作兔骨质疏松模型的成立。第二阶段: 对余下的正常组设为 A 组(正常对照组, 8 只), 将原来的骨质疏松模型组分为 B 组(骨质疏松对照组, 8 只)和 C 组“云克”治疗组, 8 只; “云克”与骨骼显像剂的区别是: “云克”为“⁹⁹Tc-MDP”, 是核素治疗药, 而核素骨骼显像剂英文缩写为“^{99m}Tc-MDP”, 多一个小

写的 m, 不能用于治疗)。B 组和 C 组继续维持 DX 用量 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 肌肉注射, 但剂量改为每周 1 次。

1.2.2 “云克”治疗和核素骨骼显像方法 将“云克”A 瓶中⁹⁹Tc 液 5ml 注入 B 瓶内, 摇匀 2 分钟后, 参考与成人相同治疗用量 $1 \text{ mg}/\text{kg}$ 每 3 ml 用 0.9% 注射生理盐水稀释后, 经兔耳静脉推注对“云克”治疗组进行治疗。每周 1 次, 总疗程为 16 周。每只实验兔骨骼显像注射核素显像剂 74MBq, 采用低能高分辨平行孔准直器, 矩阵 128×128 , 采集时间 10 分钟。

1.3 检测与分析

1.3.1 检测项目 核素骨骼显像取感兴趣区(ROI)对正常与骨质疏松之间变化明显部位的骨骼组织(第 3 腰椎、股骨头、膝关节、股骨中段和尾椎)进行比较以及进行 X、CT 摄片、骨密度、骨力学、骨细胞学、骨骼形态计量、血清骨 ALP、BGP 等检测。

1.3.2 实验方法 第一阶段: 实验兔注射 DX 6 周时, 取正常组和骨质疏松模型组第 3 腰椎(L₃)左侧股骨头行骨密度和生物力学试验, 第 4 腰椎(L₄)和右侧股骨头行病理切片细胞学以及骨形态计量, 骨盆 X 线、CT 摄片和核素骨骼扫描(注射核素骨骼显像剂 4 小时后扫描), 血清骨 ALP(BALP)指标(血清经 56°C 的水浴中处理 20 分钟后进行检测), BGP 测定, 分析数据结果差异, 以证实骨质疏松模型成立。

第二阶段: 采用与第一阶段相同的检测方法, 对 A、B、C 组进行核素骨骼显像、实验室相关检测结果与骨密度比较, 予以证实核素骨骼显像和骨密度之间存在相匹配的互补性。

1.4 统计学处理

组间比较 *t* 检验和方差分析。

2 结果

第一阶段试验: 骨质疏松模型组经肌肉注射 DX ($2 \text{ mg}/\text{kg}$) 6 周后与正常组进行实验室检测, 结果提示两组之间存在较大的差异。骨细胞学病理切片显示: 正常组股骨头的骨细胞和骨小梁排列规则, 骨组织和关节表面没有骨质破坏。而骨质疏松动物模型组则表现为股骨头关节表面软骨破坏, 骨小梁稀疏、断裂, 骨母细胞消失等明显骨破坏现象, 但骨盆、腰

椎 X 线、CT 摄片所示骨质破坏不明显。核素骨骼显像(取第 3 腰椎、股骨头、膝关节、股骨中段和尾椎骨组织 ROI 进行比较)骨密度、骨力学、骨形态计量、BALP、BGP 等试验结果进行两组间比较,正常组与骨质疏松模型组存在明显的差异(见表 1)。同时可见,各实验数据的变化存在同步性与骨骼显像结果相似(见图 1、2)。由此证实经皮质激素 DX 诱导动物兔骨质疏松模型成立。分析核素骨骼显像数据,认为骨组织对放射性摄取相对稳定部位(两组均变化不大的部位)是兔的尾骶部(相等于第 1 骶椎),因此可以作为骨显像 ROI 相对的基础参照点。

表 1 正常组和骨质疏松模型组的实验室相关指标

项目	正常组(N=8)	骨质疏松组(N=8)
左股骨头骨密度(g/cm^3)	$0.294 \pm 0.017^*$	$0.238 \pm 0.016^*$
L ₄ 骨密度(g/cm^3)	$0.302 \pm 0.023^*$	$0.236 \pm 0.026^*$
左股骨头骨生物力学	$405.343 \pm 55.410^*$	$265.914 \pm 52.773^*$
L ₄ 骨生物力学	$750.870 \pm 53.718^*$	$369.671 \pm 94.919^*$
骨形态计量(%)	$131.500 \pm 21.846^*$	$66.230 \pm 10.848^*$
血清 BALP	$12.485 \pm 1.512^*$	$45.00 \pm 7.303^*$
血清 BGP	$115.296 \pm 16.786^*$	$168.08 \pm 17.433^*$
第 3 腰椎摄取放射性计数	$5598.875 \pm 531.779^*$	$6848.375 \pm 993.546^*$
股骨头摄取放射性计数	$4400.000 \pm 518.635^*$	$7172.875 \pm 1135.608^*$
膝关节摄取放射性计数	$4450.000 \pm 713.727^*$	$7062.750 \pm 1416.532^*$
第 1 尾椎摄取放射性计数	4020.500 ± 222.664	4066.250 ± 166.399
股骨中段摄取放射性计数	$1802.750 \pm 364.411^*$	$2252.375 \pm 178.918^*$

注: t 检验方法, * $t > 2.145, P < 0.01$

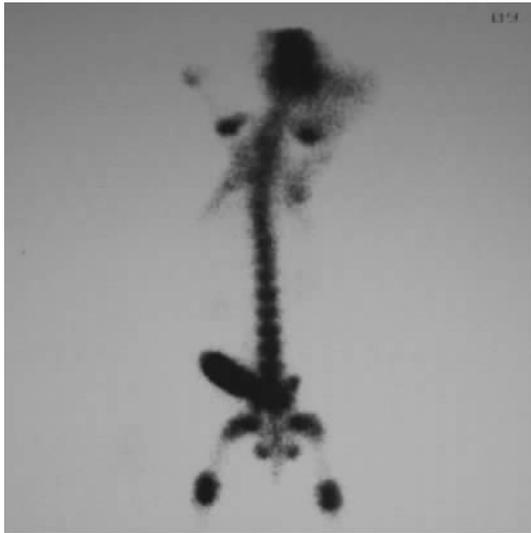


图 1 兔骨质疏松模型骨骼显像显示,骨骼显像模糊,大关节摄取放射性增强, L₃/骶椎为 1.726, 股骨头/骶椎为 1.783, 膝关节/骶椎为 1.892

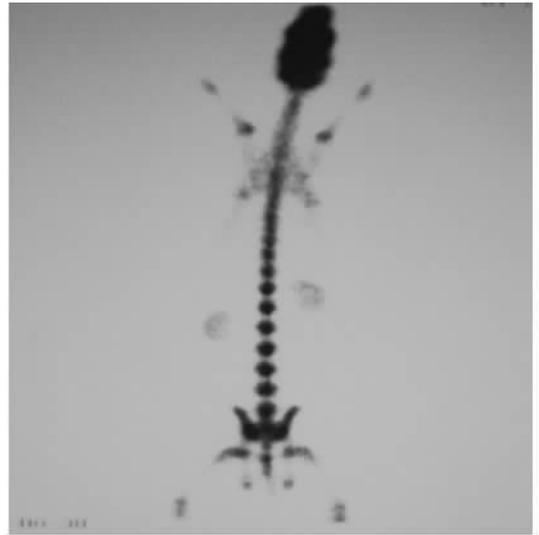


图 2 正常兔骨骼显像显示,骨骼显像清晰,关节间隙清楚, L₃/骶椎为 1.367, 股骨头/骶椎为 1.201, 膝关节/骶椎为 1.136

较差异明显($P < 0.01$),但第 1 尾椎摄取放射性计数相对变化较小($P > 0.05$)。第二阶段试验 C 组经治疗 16 周后,比较 A、B、C 组进行实验室指标:第 3 腰椎、股骨头、膝关节和股骨中段所摄取放射性强度的改变与骨密度、骨力学、骨计量 BALP 和 BGP 的改变基本相匹配。在试验中实验兔 10-12 胸椎和 1-5 腰椎骨骼显像所摄取的放射性 ROI 比基本相似,因此我们取骨密度检测相同部位以第 3 腰椎、股骨头、膝关节、股骨中段作 ROI 比(见表 2)。

表 2 正常对照组、骨质疏松对照组和“云克”治疗组实验室相关指标

项目	A 组(N=8)	B 组(N=7)	C 组(N=8)
左股骨头骨密度(g/cm^3)	$0.304 \pm 0.058^*$	$0.238 \pm 0.017^{* \#}$	$0.285 \pm 0.053^{\#}$
L ₄ 骨密度(g/cm^3)	$0.298 \pm 0.017^*$	$0.233 \pm 0.013^{* \#}$	$0.295 \pm 0.192^{\#}$
左股骨头骨生物力学	$404.434 \pm 37.151^*$	$269.433 \pm 37.021^{* \#}$	$386.457 \pm 70.664^{\#}$
L ₄ 骨生物力学	$698.380 \pm 74.193^*$	$349.350 \pm 62.323^{* \#}$	$649.500 \pm 116.944^{\#}$
骨形态计量(%)	$121.595 \pm 28.448^*$	$63.119 \pm 18.719^{* \#}$	$133.556 \pm 6.444^{\#}$
血清 BALP	$9.00 \pm 2.619^*$	$43.429 \pm 13.377^{* \#}$	$12.625 \pm 4.033^{\#}$
血清 BGP	$104.463 \pm 12.742^*$	$174.989 \pm 24.255^{* \#}$	$135.175 \pm 12.211^{\#}$
L ₃ 放射性/尾椎	$1.322 \pm 0.110^*$	$1.777 \pm 0.123^{* \#}$	$1.573 \pm 0.088^{\#}$
股骨头放射性/尾椎	$1.168 \pm 0.086^*$	$1.761 \pm 0.147^{* \#}$	$1.326 \pm 0.235^{\#}$
膝关节放射性/尾椎	$1.200 \pm 0.139^*$	$1.832 \pm 0.165^{* \#}$	$1.424 \pm 0.085^{\#}$
股骨中段放射性/尾椎	0.502 ± 0.039	0.520 ± 0.040	0.507 ± 0.039

注:采用方差分析方法, * F 均 $> 4.546, P < 0.05, ^{\#} P < 0.05$

从表 2 中显示,骨组织对摄取骨骼显像剂^{99m}Tc-MDP 的量能够反映骨骼代谢的变化,经^{99m}Tc-MDP 治疗后,骨组织对核素骨骼显像剂的摄取明显降低。股骨中段放射性/尾椎 ROI 比较 P 值 > 0.05 ,但 B 组比 A 组升高 3.59%, C 组比 B 组降低 2.56%。

检测结果显示,骨质疏松模型组的骨密度、骨力学、骨形态计量均降低,血清 BALP、BGP 升高,而椎体、股骨头、膝关节和股骨中段的骨组织在摄取骨骼显像剂也相应的升高,正常组与骨质疏松模型组比

3 讨论

骨密度是测定骨形态结构定量的一种目前最有临床价值的方法^[9,10],但单独采用骨密度检测难以区别不同个体在一定的骨密度状态下,是否属于异常或正常的骨结构密度^[11],同时也影响制定早期治疗的方案,应用核素骨骼显像进行半定量测定可以互补不同个体的真实骨代谢变化^[12-14]。

骨密度检测原理是采用 X 线或同位素或超声波等对骨骼组织的骨量进行探测的一种方法^[15],对骨组织的当前的骨量测定正确性高,但不能提示被检测者当前的骨代谢正处在旺盛期或者平衡期。而双膦酸盐类物质与骨骼组织的功能代谢存在着特异、密切的亲合关系,是一种固有的正常生理功能的过程,核素骨骼显像剂^{99m}Tc-MDP(其中 MDP 即为亚甲基二磷酸钠)就是一种双膦酸盐类物质的成骨性的功能显像剂,当显像剂^{99m}Tc-MDP 进入机体后在 1~2 小时内将有 50% 左右吸附在骨的羟基磷灰石表面^[6],能够直接、及时反映双膦酸盐与骨组织的功能代谢的动态变化,也是一种未予重视的检测阶段性骨代谢的方法。“^{99m}Tc-MDP”的骨骼显像直观地在显示仪上反映骨骼代谢的强弱程度,而骨质疏松症的变化与骨组织代谢存在密切的相互关系,所以也恰好反映当时骨质疏松的状态^[7,16],尤其以扁平骨或不规则骨的代谢发生改变时对骨骼显像剂“^{99m}Tc-MDP”摄取变化更明显,但密质骨部位对“^{99m}Tc-MDP”摄取量变化相对比较稳定。本试验以放射性 ROI 方法检测结果显示,在实验兔的椎体、股骨头和膝关节等处放射性摄取与骨质疏松程度的变化存在一定的共性。经抗骨质疏松药物“云克”治疗后,C 组实验兔骨骼对“^{99m}Tc-MDP”摄取量的改变与相关数据存在相对的一致性。而股骨中段(密质骨)对放射性摄取的变化幅度比较小,可能与肌肉注射 DX 诱导的骨质疏松模型在 16 周时尚未达到明显变化的程度,虽然没有统计意义,但摄取“^{99m}Tc-MDP”已经有所改变。经核素骨骼显像 ROI 方法分析正常对照组、骨质疏松对照组和“^{99m}Tc-MDP”治疗组对“^{99m}Tc-MDP”摄取的半定量变化的相对规律显示:第 3 腰椎/尾椎 > 1.78 为骨质疏松, < 1.32 为骨代谢正常;股骨头/尾椎 > 1.76 为骨质疏松, < 1.17 为骨代谢正常;膝关节/尾椎 > 1.83 为骨质疏松, < 1.20 为骨代谢正常。经抗骨质疏松药物“云克”治疗后,实验室相关数据得到改善,第 3 腰椎/尾椎为 1.57;股骨头/尾椎为 1.32;膝关节/尾椎为 1.42,与实验室相关数

据检测结果有同步性改变。

骨密度检测能够精确地测定当前的骨量,而核素骨骼显像半定量检测能够测定当前骨组织代谢状态的变化,本试验在对正常对照组、骨质疏松模型组和“云克”治疗组的核素骨骼显像检测第 3 腰椎、股骨头、膝关节等的骨代谢变化的观察与骨密度之间存在规律的匹配关系,相对可作为骨质变化的功能状态检测、早期诊断骨质变化的互补指标。核素骨骼显像与骨密度联合分析有助于区别早期骨质疏松、个体间的差异、仪器操作误差^[11]和对骨质疏松症的防治起到指导价值。

【参 考 文 献】

- [1] 章坦君,张宗玉,主编. 医学老年学. 北京:人民卫生出版社, 1995:421-427.
- [2] Hanley DA, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the scientific Advisory Board of the osteoporosis of Canada:1. Introductiog. CMAJ, 1996, 155: 921-923.
- [3] Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteopor Int, 1992, 2: 285-289.
- [4] Brown JP, Joss RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ, 2002, 167(10suppl): S1-S34.
- [5] 郭世绂,罗先正,邱贵兴,主编. 骨质疏松基础与临床. 天津:科学技术出版社, 2001:427-432.
- [6] 潘中允,主编. 临床核医学. 北京:原子能出版社, 1994:271-272.
- [7] Fogelman I, Bessent RG, Cohen HN, et al. Skeletal uptake of diphosphonate method for prediction of post-menopausal osteoporosis. Lancet, 1980, 2(8196): 667-670.
- [8] 周强,李起鸿,杨柳,等. 糖皮质激素诱导性股骨头坏死模型的血管改变. 中华外科杂志, 2000, 38: 212-215.
- [9] 陶国枢,吴青,张京立,等. 老年骨质疏松症诊断标准探讨. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3(3): 6.
- [10] 李平生,韦兴,殷亚昕,等. 骨质疏松症代谢生化指标与骨密度测量分析. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(1): 23-24.
- [11] 肖建德,主编. 实用骨质疏松学. 北京:科学出版社, 2004:178-179.
- [12] 孙达,主编. 放射性核素骨显像. 浙江:浙江大学出版社, 2000:234-239.
- [13] Citrin DL, Bessent RG, Greig WR. A comparison of the sensitivity and accuracy of the 99Tcm-phosphate bone scan skeletal radiograph in the diagnosis of boen metastasis. Clin Radiol, 1977, 28(1):107-117.
- [14] D'Addabbo A, Rubini G, Mde M, et al. A new method for assessing 99Tcm-MDP bone uptake from a bone scan image: quantitative measurement of radioactivity in global skeletal regions of interest. Nucl Med Commun, 1992, 13(1): 55-60.
- [15] 马寄晓,刘秀杰,主编. 实用临床核医学. 北京:原子能出版社, 1990:350-353.
- [16] Blake GM, Park-Holohan SJ, Fogelman I, et al. Quantitative studies of bone in postmenopausal women using (18 F)-fluoride and (99m Tc)-methylene diphosphonate. J Nucl Med, 2002, 43(3): 338-345.

(收稿日期:2009-02-10)