

## $^{51}\text{Cr}$ -和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -生物微球测量动物器官局部血流量

王景贤 于占久 靳怀真 王勤兴 王辅才 杨鸣岗 曹 军 周锡英

(河北省医学科学院基础部, 石家庄 050021)

**提要** 我们用  $^{51}\text{Cr}$ -和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -标记蛙 rbc, 并经甲醛固定, 制成不易破损的失去血清凝集反应的放射性生物微球, 其规格符合微球技术的要求。用此种微球测量了兔心肌、脑和肾等组织局部血流量, 观察了缺氧对兔心肌局部血流量和硝酸甘油对犬缺血心肌局部血流量的影响。初步证明此种微球是研究微循环的可用工具。

**关键词** 放射性生物微球; 局部血流; 缺氧; 缺血; 铬放射性同位素 ( $^{51}\text{Cr}$ ); 锝放射性同位素 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

放射性微球技术是用之广泛的研究微循环的现代方法之一, 它可以测量心肌、脑和肾等组织局部血流量。微球为塑料微球<sup>(1)</sup>。我们的实验证明  $^{51}\text{Cr}$ -和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -标记蛙 (*Bufo arenarum*) rbc 和抗免疫处理后, 成为不易破损的放射性生物微球, 迄今尚未见放射性生物微球的报道。为此, 本文介绍此种放射性生物微球的制备和器官局部血流量的测量。

### 材 料 和 方 法

**生物微球理化性质的鉴定** 取蛙抗凝血 30 ml, 加等量的 20% 甲醛生理盐水溶液, 经 3 h, 为消除它的抗原性, 不与异种动物血清凝集, 成为不易破损的微球。用盐水洗 2 次后并稀释, 测量 rbc 的直径、比重、脆性试验(取 rbc 悬液  $1\text{g}^{11}$  加到 10 ml 蒸馏水中, 观察溶血情况)、血清凝集试验(取蛙 rbc 悬液  $1\text{g}^{11}$  置于玻璃片上, 再加兔血清  $1\text{g}^{11}$  混合, 在镜下观察凝血现象)和振荡试验(取蛙 rbc 悬液 10 ml 放入试管中密封, 测量振动 500 次前后 rbc 数量。

### 放射性生物微球的制备

1.  $^{51}\text{Cr}$  生物微球 取肝素抗凝的蛙全血 1 ml, 加生理盐水 40 ml, 离心去上清液, 加生理盐水 2 ml 和 0.1mCi 的  $^{51}\text{Cr}$  铬酸钠溶液, 在 38℃ 保温 45 min 并振动, 而后加入等量的 20% 甲醛生理盐水溶液, 固定 3 h。用生理盐水稀释, 离心去上清液, 重复 4 次, 直至放射性离

解率低于2%为止, 测量放射性标记率, 保存在冰箱中备用。

2.  $^{99m}\text{Tc}$  生物微球 取抗凝蛙全血 1 ml, 用生理盐水洗 1 次, 加生理盐水 2 ml, 加氯化乙酰-焦磷酸钠溶液(氯化乙酰 75 mg, 焦磷酸钠 750 mg, 充盈氮气的蒸馏水 50 ml) 60  $\mu\text{l}$ 。在 38°C 保温 45 min, 并振动。用盐水洗 3 次, 去上清液, 加盐水 2 ml,  $^{99m}\text{Tc}$  溶液 0.1 mCi, 在 38°C 保温 45 min 并振动, 以后的处理方法与  $^{51}\text{Cr}$  标记相同。 $^{99m}\text{Tc}$  半衰期仅 6 h, 故需新鲜制备。

$^{51}\text{Cr}$  和  $^{99m}\text{Tc}$  与 rbc 中的血红蛋白呈化学结合, 不易脱落。

**测量器官局部血流量** 青紫兰种兔(♀♂均用), 体重  $2.25 \pm 0.25$  kg。麻醉后, 颈部正中切开, 气管插管, 人工呼吸。左颈总动脉插入塑料导管, 经三通管连接水银血压计。胸骨正中开胸, 切开心包, 自左心耳插入塑料导管。将  $^{51}\text{Cr}$  微球和  $^{99m}\text{Tc}$  微球混合在一起, 同时输入动物体内。具体操作方法如下, 将  $^{51}\text{Cr}$  和  $^{99m}\text{Tc}$  微球混合液 1 ml (含微球各 1 million) 加温至 37°C 混匀, 从左心耳导管在 30 s 内注入。开始注入时, 从左颈总动脉匀速抽血 2 min, 共 4 ml, 即参考血标本, 每计数杯置入全血 2 ml, 肝素抗凝离心去血浆, 待测放射性。15 min 后, 取心脏左室壁、室中隔, 左和右侧肾皮质, 左和右侧大脑半球, 用生理盐水洗去凝血块, 滤纸吸干表面水份, 称重, 放计数杯内。用单道井型  $\gamma$  计数器测量放射性。

局部血流量( $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{g}$ ) = 参考血标本流量( $\text{ml}/\text{min}$ )  $\times$  1 g 组织放射性/平均 2 ml 参考血标本去血浆后的放射性

输入前后测量动脉压, 记录 ECG。

本实验分两组: 正常组 19 兔和缺氧组 9 兔。缺氧是将呼吸器的回路导管造成部分呼吸障碍, 动脉血 pH 和  $\text{pO}_2$  均低于正常范围。

**测量缺血心肌血流量梯度** 5 犬(♀♂均用), 体重  $9 \pm 1$  kg, iv 戊巴比妥钠麻醉, 气管插管, 人工呼吸, 左第 4 肋间开胸, 结扎冠脉

左前降支中点处, 左心耳和左侧股动脉插入导管。监测血压和 ECG。将  $^{51}\text{Cr}$  微球( $4 \times 10^6/2$  ml) 在 30 s 内匀速注入左心耳, 开始注入时, 从左股动脉匀速抽血 2 min, 共 15 ml, 肝素抗凝, 每计数杯置入全血 3 ml, 离心去血浆, 测放射性。取硝酸甘油 1 mg, 加生理盐水 20 ml, 从左股静脉输入。其中 2 犬输入 60  $\text{g}^{\text{tt}}/\text{min}$  使血压维持在 90 mm Hg 以上。另 3 犬输入 120  $\text{g}^{\text{tt}}/\text{min}$  造成血压 70-80 mm Hg。再从左心耳输入  $^{99m}\text{Tc}$  微球( $4 \times 10^6/2$  ml), 方法与上述相同。15 min 后, 取出心脏, 从冠脉左前降支缺血中心区到左旋支供血区, 连续贯壁切取心肌组织, 每个组织块重 2 g, 共 5 块。分别测量各组织块和参考血标本的放射性。

## 结 果

**生物微球理化性质** 经甲醛处理的蛙 rbc 直径为  $22 \times 15 \mu\text{m}$ , 其比重(1.06) 接近兔全血比重(1.05)。经震荡试验、低渗试验, 蛙 rbc 不发生破损, 与兔血清作用不发生凝集反应, 因此, 如果将蛙 rbc 输入异种动物体内, 由于其直径较大, 不易通过毛细血管, 也不会发生

Tab 1. Regional blood flows in 19 normal and 9 hypoxic rabbits ( $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{g}$ ). LV = Left ventricle, IVS = Interventricular septum.  $\bar{x} \pm \text{SD}$

	$^{51}\text{Cr-rbc}$	$^{99m}\text{Tc-rbc}$
Normal		
Heart		
LV wall	$2.55 \pm 1.35$	$2.50 \pm 1.38^*$
IVS	$2.35 \pm 1.40$	$2.35 \pm 1.34^*$
Kidney		
Left	$5.98 \pm 2.48$	$6.46 \pm 3.16^*$
Right	$6.11 \pm 2.55$	$6.59 \pm 3.24^*$
Brain		
Left	$0.40 \pm 0.20$	$0.38 \pm 0.23^*$
Right	$0.41 \pm 0.17$	$0.36 \pm 0.17^*$
Hypoxic		
Heart		
LV wall	$5.91 \pm 2.06^{\Delta}$	$6.17 \pm 2.57^{\Delta}$
IVS	$5.71 \pm 2.55^{\Delta}$	$5.88 \pm 3.45^{\Delta}$

\* $p > 0.05$  as compared to  $^{51}\text{Cr-rbc}$

$\Delta p < 0.001$  as compared to the normal heart

凝血反应和破损。

### 兔心、脑、肾局部血流量

1. 正常组 兔动脉血压在 85 mm Hg 以上, 血流量以肾皮质最大, 心肌左室壁和室间隔次之, 脑组织较小。成对器官血流量接近。虽然结扎了左颈总动脉, 但左、右侧大脑半球血流量接近。用  $^{51}\text{Cr}$  和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  微球测得的心、脑和肾血流量是一致的(表 1)。

2. 缺氧组 注入微球前, 兔动脉  $\text{pO}_2$  为  $50 \pm 10$  mmHg,  $\text{pH}$   $7.29 \pm 0.05$ 。两种微球测得的心脏左室壁和室间隔血流量是接近的(P 值均  $> 0.05$ )。与正常组比较, 左室壁和室间隔血流量明显增加(P 值均  $< 0.001$ , 表 1)。

血压或 ECG 无明显变化。

犬缺血心肌血流量梯度 从心肌缺血中心区到正常供血区, 血流量逐渐升高, 呈梯度变化。当血压在正常范围内时, 硝酸甘油可以增加心肌血流量, 以外周缺血区和与其相邻的正常供血区的血流量增加更明显。而在快速输入硝酸甘油造成低血压的情况下, 则心肌血流量减少(图 1)。

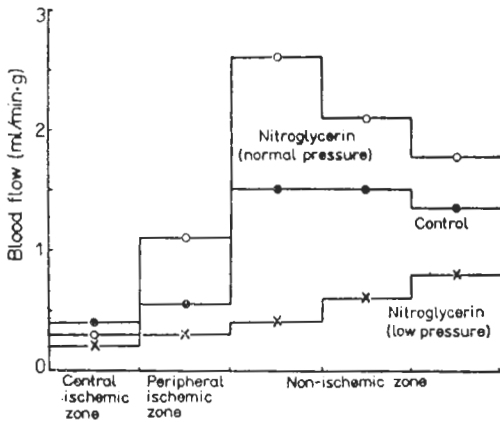


Fig 1. Effect of glyceryl trinitrate on ischemic myocardium in dogs. (Control  $n = 5$ , Normal pressure  $n = 2$ , Low pressure  $n = 3$ ).

### 讨 论

1. 用放射性塑料微球测量了兔器官血流量, 心脏为  $2.12(1.16-2.91)$ 、肾脏为  $3.49(2.64-4.32)$  和脑组织为  $1.02(0.51-2.62)$  ml/min·g<sup>(2)</sup>。我们测量的是心肌左室壁、室间隔和肾皮质血流量, 因为左室壁和室间隔血流量比右室壁血流量大; 肾皮质血流量比髓质血流量大, 所以测量的数值偏大, 看来是合理的。再者我们测量的脑组织血流量明显减少, 这可能与结扎一侧颈总动脉有关。

2. 曾给 12 兔输入 4 million 生物微球, 除 1 兔血压下降外, 其余兔均未发生血压和心外膜电图变化。5 h 后取心肌组织切片, 镜下可以找到少量生物微球, 其形状完整。未发现心肌缺血性病灶。说明该微球在体内不会很快被清除, 也没有明显的损害作用。

3. 应用此方法应注意以下问题: 制备微球过程必须应用等渗溶液, 防止微球变形; 微球放射性离解率控制在 2% 以下, 否则重新洗之; 参考血标本数量和抽血速度必须准确<sup>(3)</sup>。如果注意上述条件, 用该方法测量局部血流量是准确的。当然, 此方法尚存在某些缺点, 如标记同位素种类较少, 放射性能量较低, 需要改进。

致谢 病理研究室孙仁俊主任和梁荣桂同志曾给予帮助。

### 参 考 文 献

- 1 Heymann MA, Payne BD, Hoffman JIE, Rudolph AM. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 20: 55
- 2 Neutze JM, Wyler F, Rudolph AM. *Am J Physiol* 1968; 215: 486
- 3 Warren DJ, Ledingham JGG. *Cardiovasc Res* 1974; 8: 570

## ESTIMATION OF REGIONAL BLOOD FLOW IN ANIMALS USING $^{51}\text{Cr}$ - AND $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BIOMICROSPHERES

WANG Jing-xian, YU Zhan-jiu, JIN Huai-zhen, WANG Qin-xing, WANG Fu-cai, YANG Ming-gang, CAO Jun, ZHOU Xi-ying

(Dept Basic Medicine, Hebei Academy of Medical Sciences, Shijiazhuang 050021)

**ABSTRACT** We report a method of radioactive biomicrospheres with suitable diameter and specific gravity for character of the microsphere method, so it may be used determining the regional blood flow of the heart, brain and kidney in normal, pathological conditions and after medication. Since there is no significant difference between the data obtained from  $^{51}\text{Cr}$ -biomicrosphere and that from  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -biomicrosphere, we may obtain both data of blood flow

before and after the administration of drug. This method may be used to study the influence of a drug on the regional blood flow of heart, brain and kidney.

**KEY WORDS** radio-biomicrospheres; regional blood flow anoxemia; ischemia; chromium radioisotopes ( $^{51}\text{Cr}$ ); technetium radioisotopes ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )