DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2015.01.028

^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像联合尿 β_2-MG 测定评估妇科肿瘤患者化疗肾功能损伤的应用价值

胡永全[1,2],徐慧琴[1],赵学峰[1],汪 会[1],余永强[3]

摘要 **目的** 探讨应用^{99m}Tc-亚锡喷替酸(^{99m}Tc-DTPA)肾动态显像测定肾小球滤过率(GFR)、高峰时间(T_b)和半排时间($C_{1/2}$)联合尿 β_2-微球蛋白(β_2-MG)含量测定,评估其在妇科肿瘤顺铂(DDP)化疗时肾功能早期损伤的诊断价值。**方法** 用自身对照法对98例妇科肿瘤患者在首次化疗前与化疗2周期后行^{99m}Tc-DTPA肾动态显像,测定GFR、T_b、$C_{1/2}$,同期测定血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)以及血、尿 β_2-MG 含量。应用配对 t 检验对比观察。**结果** 98例患者化疗2周期后较化疗前GFR明显下降($P<0.05$),而 T_b、$C_{1/2}$显著延长($P<0.01$);尿 β_2-MG 含量明显升高($P<0.01$),而血中BUN、SCr、β_2-MG变化均不明显。**结论** 与测定血BUN、SCr、β_2-MG含量比较,^{99m}Tc-DTPA肾动态显像测定GFR、T_b、$C_{1/2}$及尿 β_2-MG 含量,能发现含DDP化疗患者肾功能早期的损伤,对于临床合理用药、观察和保护肾功能有一定的参考价值。

关键词 ^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像;妇科肿瘤;顺铂化疗;肾功能;β_2-微球蛋白

中图分类号 R 814.7;R 446.11;R 446.12

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)01-0108-04

2014-09-23 接收

基金项目:卫生部核医学重点实验室江苏省分子核医学重点实验室开放课题(编号:KF201301)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院[1]核医学科、[3]放射科,合肥 230022

[2]蚌埠医学院第一附属医院核医学科,蚌埠 233004

作者简介:胡永全,男,主治医师,硕士研究生;

徐慧琴,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:hfxuhuiqin@163.com;

余永强,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:shenyuxi@mail.hf.ah.cn

妇科肿瘤患者术后进行化学治疗是一种非常重要的治疗手段,由于化疗对血管损伤很大,从而影响肾小球及肾小管功能。顺铂(cis-diaminodichloroplatinum,DDP)为最常用而有效的化疗药物。但限制其疗效和剂量的主要因素为肾毒性,有研究[1]显示其肾毒性发生率为28%~36%。DDP化疗患者肾功能损伤的早期监测是近年来研究热点,如何能及时了解化疗后肾功能损伤情况对进一步的治疗有很重要的临床意义。^{99m}Tc-亚锡喷替酸(^{99m}Technetium-diethyene triaminepentaacetic acid,^{99m}Tc-DTPA)肾动态显像是通过观察肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)、高峰时间(apex time,T_b)、半排时间(half excretion time,$C_{1/2}$)等指标了解肾损伤情况,是早期评价肾损伤的灵敏方法。尿 β_2-微球蛋白(β_2-microglobulin,β_2-MG)是反映肾小管功能损伤的检测指标。该研究通过对妇科肿瘤患者术后在DDP化疗前及化疗2周期后患者采用^{99m}Tc-DTPA肾动态显像联合尿 β_2-MG 测定,探讨其对妇科肿瘤患者化疗早期肾功能损伤的应用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2011年7月~2013年9月在安徽医科大学第一附属医院核医学科行^{99m}Tc-DTPA肾动态显像的妇科肿瘤术后患者,且为首次化疗的患者98例,患者临床诊断均通过术后病理证实。年龄20~50(32.0±10.2)岁,卵巢癌57例、子宫颈癌24例、子宫内膜癌9例、子宫肉瘤6例、卵巢颗粒细胞瘤2例。化疗前进行^{99m}Tc-DTPA肾动态显像测定

---

nohistochemistry. Meanwhile, the results from Western blot also showed increased DNMT3A ($P<0.05$) and reduced Kv1.5 ($P<0.05$) in the group of AF. And negative correlation between the expression of DNMT3A and Kv1.5 was shown with correlation analysis ($r=-0.64$, $P<0.01$). ***Conclusion*** The negative correlation exists in the expression of DNMT3A and Kv1.5, which indicates that DNMT3A can regulate the expression of Kv1.5.

Key words rheumatic heart disease; atrial fibrillation; DNA methyltransferase; rapid delayed rectifier potassium channel

GFR、T_b、$C_{1/2}$，同期测定血尿素氮(blood urea nitrogen，BUN)、肌酐(serum creatinine，SCr)及血、尿 β_2-MG 等，上述结果为正常者。患者无肾脏疾病史，无糖尿病史，无化疗禁忌症，化疗方案为紫杉醇+DDP、平阳霉素+依托泊苷+DDP。化疗过程中未使用其他引起肾脏毒性的药物。

1.2 主要仪器 SPECT 显像仪器为 E. CAM Dual SPECT 低能通用型准直器，购自德国西门子公司；肾功能处理软件包购自德国西门子公司；青盾放射性药品分装台购自中国青岛青盾放射性防护公司；活度仪 Capintec. Inc. CRC-25R 购自北京京城普祥科技有限公司；Olympus AU 5400 生化分析仪购自日本 Olympus 光学株式会社；Abbott AXSYM 化学发光分析仪购自美国雅培公司。

1.3 主要试剂 放射性核素(显像剂)^{99m}Tc，放化纯度>95%，购自中国原子高科股份有限公司；DTPA 购自中国江苏省原子医学研究所江原制药厂；Olympus AU 5400 生化分析仪试剂购自中国宁波瑞源生物科技股份有限公司；Abbott AXSYM 化学发光分析仪试剂为 Abbott AXSYM 原装试剂，购自美国雅培公司。

1.4 方法

1.4.1 ^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像测定 GFR、T_b、$C_{1/2}$ 检查前停服利尿剂，2 d 内不得行静脉肾盂造影。患者正常饮食，在检查前 30 min 饮水 500 ml，检查前排空尿液。患者取仰卧后位，每例注射^{99m}Tc-DTPA 量 185 MBq，体积 0.5～0.7 ml。检查过程中不得移位。肘静脉弹丸式注射显像剂后动态采集：灌注相 1 帧/s，共 60 s，功能相 1 帧/30 s，共 20 min。肾功能处理软件 Gates 法计算 GFR，并对生成的肾图进行定量分析，分别测定左、右肾 T_b 及 $C_{1/2}$。图像判读：左、右肾及本底感兴趣区(rigion of interest，ROI)的勾画由两位有经验的核医学医师分别完成，计算 GFR、T_b、$C_{1/2}$，取两者的平均值。

1.4.2 血 BUN、SCr 及血、尿 β_2-MG 测定 化疗前及化疗 2 周期后在行^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像前当日抽取血液及留取尿液。采用日本 Olympus AU 5400 生化分析仪检测血清学指标 BUN、SCr；美国 Abbott AXSYM 化学发光分析仪检测血、尿 β_2-MG。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，经单样本 K-S 检验后，采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 化疗 2 周期后^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像功能指标 GFR、T_b、$C_{1/2}$及尿 β_2-MG 的特征分析 98 例患者化疗 2 周期后 GFR 较化疗前下降，患者肾图均表明化疗 2 周期后左、右肾 T_b、$C_{1/2}$较化疗前延长，尿 β_2-MG 较化疗前升高。卵巢癌患者化疗前肾动态显像功能指标：GFR=86.2 ml/min，左肾 T_b=2.83 min，右肾 T_b=2.48 min，左肾 $C_{1/2}$=5.67 min，右肾 $C_{1/2}$=5.38 min；化疗 2 周期后肾动态显像指标：GFR=75.7 ml/min，左肾 T_b=4.30 min，右肾 T_b=3.93 min，左肾 $C_{1/2}$=9.17 min，右肾 $C_{1/2}$=8.90 min。见图 1。

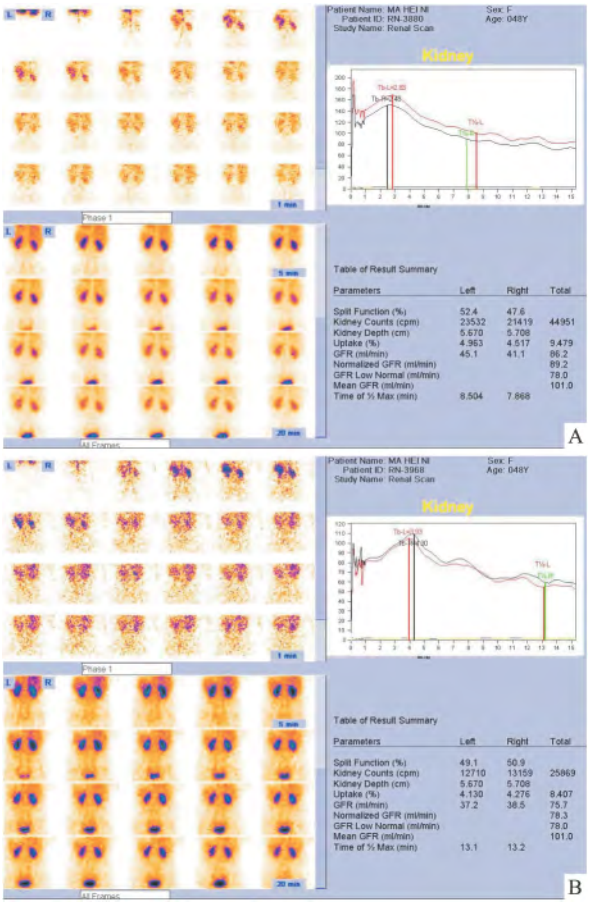

图 1 卵巢癌患者化疗前与化疗 2 周期后肾动态显像
A：化疗前；B：化疗 2 周期后

2.2 化疗前与化疗 2 周期后^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像功能指标 GFR、T_b、$C_{1/2}$水平比较 与化疗前比较，98 例患者化疗 2 周期后 GFR 明显下降，差异有统计学意义($P<0.05$)；左、右肾 T_b、$C_{1/2}$均延长，差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 化疗前与化疗 2 周期后 GFR 及左、右肾 T_b、$C_{1/2}$ 水平比较($n=98$, $\bar{x}\pm s$)

项目	化疗前	化疗 2 周期后	t 值	P 值
GFR(ml/min)	97.33 ± 15.31	74.50 ± 4.09	3.480	0.018
T_b(min)				
左肾	3.83 ± 0.99	5.80 ± 1.12	4.424	0.007
右肾	3.85 ± 1.23	6.80 ± 1.02	4.198	0.009
$C_{1/2}$(min)				
左肾	12.07 ± 3.30	18.39 ± 2.90	5.170	0.004
右肾	11.57 ± 3.11	19.89 ± 2.45	5.013	0.004

2.3 化疗前与化疗 2 周期后血 BUN、SCr、β_2-MG 及尿 β_2-MG 水平比较 98 例患者血 BUN、SCr、β_2-MG 水平化疗前与化疗 2 周期后比较，变化不明显，差异无统计学意义；而化疗 2 周期后尿 β_2-MG 较化疗前明显升高，差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 化疗前与化疗 2 周期后 BUN、SCr、β_2-MG 水平比较分析($n=98$, $\bar{x}\pm s$)

项目	化疗前	化疗 2 周期后	t 值	P 值
Scr(μmol/L)	64.17 ± 23.22	68.50 ± 24.54	0.238	0.821
BUN(μmol/L)	4.38 ± 1.09	4.99 ± 1.06	0.638	0.525
血 β_2-MG(μmg/L)	1.54 ± 0.59	1.89 ± 0.43	1.615	0.167
尿 β_2-MG(μmg/L)	0.16 ± 0.05	0.30 ± 0.04	6.224	0.001

3 讨论

肿瘤化疗中出现副作用被临床所广泛认识，其中肾功能损伤较为常见[2]。妇科肿瘤含 DDP 化疗时，必须注意肾功能变化。近年来研究[3]表明 DDP 肾毒性的病理机制有两种：一是引起肾血管收缩，使肾血流量及肾小球滤过率下降，从而引起蛋白尿、肾功能损伤等症状；二是引起近端肾小管上皮细胞缺血、缺氧甚至坏死，导致肾小管细胞结构和功能紊乱，表现为肾小管重吸收功能与尿浓缩稀释能力降低，尿钠排出增多及对抗利尿激素的反应异常等，表现为肾小管局部急性、灶性坏死。

^{99m}Tc-DTPA 生物学性质类似于菊粉，临床操作简便，已经成为临床评价肾功能的常规检查方法[4]。^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像能提供观察定量指标 GFR、T_b、$C_{1/2}$，可用于肾功能损伤的早期监测[5]。本研究显示，化疗 2 周期后的患者 GFR 测定值均低于化疗前且 T_b、$C_{1/2}$延长，表明肾脏摄取及排泄功能均受到损伤。GFR 是临床上评价肾脏滤过功能的重要指标，直接反映肾脏的滤过功能。GFR 下降反映早期肾损伤，其下降的幅度反映肾小球受损的程度。T_b 主要反映肾脏摄取、分泌功能，其延长表明动脉向肾内毛细血管血流时间延长。$C_{1/2}$是指从肾图放射性最高峰值下降到峰值一半的时间，是反映肾脏排泄功能的重要参数，$C_{1/2}$的变化间接反映了肾小管损伤。王美鉴 等[6]也发现 22 例肺癌化疗 2 周期后 GFR 值均降低且 T_b、$C_{1/2}$延长，说明^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像能早期发现化疗患者早期肾功能损伤。研究[7]显示当肾脏排泄功能下降时，势必导致 DDP 在肾脏中蓄积时间延长，肾组织中 DDP 的蓄积是引起肾损伤的决定性因素。随着化疗次数的增加，将导致肾功能损害加重，需引起临床医师重视。

β_2-MG 是一种小分子蛋白质，血液循环的 β_2-MG 由肾小球滤过，不受年龄、饮食、身高及肌肉含量的影响[8]。血清 β_2-MG 浓度升高，表明肾小球滤过功能降低，尿中浓度升高表明肾小管再吸收功能降低。有文献[9]报道当 GFR 中度降低时，血清 β_2-MG 才升高。因此采用血清 β_2-MG 来反映早期肾功能损伤，其灵敏度较低。本研究显示化疗前及化疗 2 周期后尿 β_2-MG 明显升高，但血 β_2-MG 仍在正常参考值范围内，无明显变化，表明尿 β_2-MG 的监测敏感性较血 β_2-MG 好。尿中 β_2-MG 排出量一般很少，当重吸收功能损伤时，尿中 β_2-MG 明显升高，其升高的程度与肾小管损伤程度相一致。临床常以 BUN、SCr 作为肾功能损伤的监测指标，因肾脏有强大的储备和代偿能力，BUN、SCr 常无异常改变。本研究中化疗前与化疗 2 周期后 BUN、SCr 仍在正常参考值范围内，无明显变化，说明 BUN、SCr 作为肾功能早期损伤的敏感性差，因此很难早期反映 DDP 化疗患者的肾毒性。毛夕保 等[10]研究 46 例肺癌和胃癌化疗 2 周期后与化疗前 BUN、SCr 无明显变化，本实验研究结果与其一致。麦志周 等[11]认为以 BUN、SCr 作为肿瘤化疗肾功能损伤的敏感性差，依靠 BUN、SCr 检测不能作为肾功能早期损伤的理想指标。有研究[12]表明当 GFR 下降 50% 以下时 BUN、SCr 才会显著增高，BUN、SCr 出现明显异常往往表明肾功能损伤严重。Fawaz et al[13]指出 BUN、SCr 还会受多种因素影响，如感染、摄入蛋白质量、肌肉质量、饮食、年龄、肾小球分泌等，从而影响其检测的敏感性。

综上所述，^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像各项指标能准确、客观地反映肾脏滤过和排泄功能，联合尿 β_2-MG 检测能发现早期肾功能的异常改变，对妇科肿瘤患者 DDP 化疗肾功能早期损伤有较高应用价值。

参考文献

[1] 邓庆梅,李 飞,刘秀霞,等. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂C肾小球滤过公式在妇科肿瘤化疗患者中的应用评价[J]. 安徽医科大学学报,2013,48(10):1232-6.

[2] Kleber M,Cybulla M,Bauchmuller K,et al. Monitoring of renal function in cancer patient: an ongoing challeng for clinical practice[J]. Ann Oncol,2007,18(5):950-8.

[3] 周 栋,孙 伟. 顺铂肾毒性发病机制及其防治的研究近况[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2004,10(5):617-8.

[4] Levey A S,Coresh J,Greene T,et al. Expressing the modifition of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values[J]. Clin Chem,2007,53(4):766-72.

[5] Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests[J]. Semin Nucl Med,2008,38(1):32-46.

[6] 王美鉴,王雅琦,张 宾,等. 核素肾动态显像对非小细胞肺癌化疗后早期肾损害的评价[J]. 实用癌症杂志,2009,6(24):624-6.

[7] 周云丽,张 鹏,张 伟,等. 恶性肿瘤患者肾功能指标的临床应用评价[J]. 中国肿瘤临床,2012,4(39):212-6.

[8] Bökenkamp A,Laarman C A,Braam K I,et al. Effect of corticosteroid therapy on low-molecular weight protein markers of kidney function[J]. Clin Chem,2007,53(12):2219-21.

[9] 谭维琴,崔建和,杨士军. ^{99m}Tc-DTPA肾小球滤过率测定评估肿瘤患者化疗后肾功能损伤的价值[J]. 江苏医药,2013,1(39):83-4.

[10] 毛夕保,盛桂凤,宋红蕾,等. 核素肾动态显像联合实验室检查评估含顺铂化疗患者早期肾损害临床价值[J]. 中国保健营养,2012,5(3):749-50.

[11] 麦志周,蔡琳琳,甘广芳. 血清胱抑素C与血清肌酐、尿素氮在老年人肾功能评价中的对比[J]. 医学检验与临床,2010,2(21):27-9.

[12] 曾 健,劳 山. 顺铂肾毒性机制及其防护的研究进展[J]. 中国实用医药,2008,10(3):194-5.

[13] Fawaz A,Badr K F. Measuring filtration function in clinical pratice[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens,2006,15(6):643-7.

The application of ^{99m}Tc-DTPA renal dynamic imaging and determination of β_2-microglobulin level in urine in the evaluation of early renal function damage of patients with gynecological tumor

Hu Yongquan[1,2],Xu Huiqin[1],Zhao Xuefeng[1],et al

([1]*Dept of Nuclear Medicine,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,Hefei* 230022;
[2]*Dept of Nuclear Medicine,The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College,Bengbu* 230004)

Abstract ***Objective*** To explore the significance of ^{99m}Technetium-diethyene triaminepentaacetic acid(^{99m}Tc-DTPA) renal dynamic imaging of glomerular filtration rate (GFR), apex time(Tb), half excretion time($C_{1/2}$) and urine β_2-microglobulin(β_2-MG) determination in the evaluation of early renal function damage of patients with gynecological tumor after cis-diaminodichloroplatinum(DDP) chemotherapy. ***Methods*** 98 cases of patients with gynecological tumor were enrolled in this study. Self-contrasted method was used. The data of GFR,T_b,$C_{1/2}$ by ^{99m}Tc-DTPA renal dynamic imaging and blood urea nitrogen (BUN),serum creatinine (SCr) levels in blood,β_2-MG level in blood & urine from pre-chemotherapy and post-two-period-chemotherapy were compared by paired *t* test. ***Results*** All cases showed a significant decrease in GFR($P<0.05$) and a significant increase of Tb and $C_{1/2}$($P<0.01$) after two periods of chemotherapy and β_2-MG in urine($P<0.01$),the changes of BUN,SCr and β_2-MG levels in blood were not singnificant. ***Conclusion*** The changes of GFR,T_b, $C_{1/2}$ by ^{99m}Tc-DTPA renal dynamic imaging and β_2-MG level in urine precede those of BUN,SCr and β_2-MG levels in blood, which will be helpful to evaluate the early renal function damage caused by DDP chemotherapy in patients with gynecologic tumors, and rational administration and the observation and protection of renal function.

Key words ^{99m}Tc-DTPA renal dynamic imaging; gynecological tumor; DDP chemotherapy; renal function; β_2-microglobulin