Clinical status and prospective of brain receptor imaging

WANG Rong-fu *

(*Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing* 100034, *China*)

[**Abstract**] The receptor imaging has applied in clinical instead of merely laboratory research, and the cerebral receptor imaging has improved rapidly. The cerebral receptor imaging in vivo using radioligand is a new molecular medicine of medical tracing technique combined with molecular biology and nuclear medicine, i. e. the molecular nuclear medicine will be a new means applied for detecting functional brain abnormalities in brain science. It is very important for us to investigate and apply in the domain of neuroscience using molecular imaging technology, and there has a promising prospective.

[**Key words**] Receptor; Ligand; Brain; Radionulide imaging; Molecular nuclear medicine; Molecular imaging

脑受体显像临床研究现状与进展

王荣福*

(北京大学第一医院核医学科,北京 100034)

[**摘 要**] 目前受体显像已从长期实验室基础研究进入临床应用研究阶段,脑受体显像更是得到了长足的发展。利用放射性核素进行人脑受体显像,是分子生物学和核医学结合产生的新医学示踪技术的分子医学,即分子核医学将用于脑科学研究的新技术,是分子影像学技术在脑科学研究及应用的一个重要组成部分,具有广阔的应用前景。

[**关键词**] 受体; 配体; 脑; 放射性核素显像; 分子核医学; 分子影像学

[**中图分类号**] R817.4 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2005)05-0663-03

随着新的放射性配体(高达 1000 多种)和新一代核医学显像仪器不断研制开发应用,核医学神经递质和受体显像取得了很大进展,引起了人们极大关注。1998 年美国核医学年会有关多巴胺受体显像论文约 100 篇。据统计目前神经递质和受体显像的论文数约占核医学显像论文总数的 5%,预计本世纪初将达 20%。这个分析基本与大多数学者分析的前景相一致,即神经递质和受体显像将是 21 世纪热门研究课题。此外,美国 FDA 已批准^{18}F-dopa,^{11}C-NMSP 和^{11}C-raclopride(雷氯必利)这 3 个放射性配基上市使用。上述种种迹象表明神经递质和受体显像已从长期实验室基础研究进入临床应用研究阶段,国外已有较多成功经验报道。国内这方面工作也取得了长足的进展。

1 脑受体显像临床应用研究

目前神经递质和受体显像主要临床应用与研究见表 1。

1.1 多巴胺能神经递质和受体显像 神经递质和受体显像中,尤其多巴胺 D_2 受体显像诊断 PD 和 PD 综合征以及 HD 是最为熟悉和比较广泛应用于临床者[1]。PD 是一种多巴胺受体性疾病,基本病因是黑质神经元变性脱失,纹状体的多巴胺含量明显减少,导致多巴胺与乙酰胆碱抗衡失调,从而表现出以震颤、少动和肌强直为典型的系列临床症状,用多巴胺类药物治疗有效,不同于由其他疾患引起的类帕金森病症候群(PD 综合征)。由于 PD 的症状前期较长和较隐蔽,临床或临床辅助诊断(血清学或尿液检查)对本病早期诊断存在一定困难。即使有些 PD 患者临床症状明显,但 CT 和 MRI 检查无特异性改变,而核医学脑受体显像就具有独特优势。用中枢多巴胺能神经递质功能显像、多巴胺受体显像和多巴胺转运蛋白显像等就可显示病变部位异常。

表 1 神经递质和受体显像主要研究和应用

受体	受体亚型	应用
多巴胺	D_1,D_2 DAT(多巴胺转运蛋白)	PD,HD(亨廷顿病) PD,成瘾
乙酰胆碱	M(毒蕈碱) N(烟碱)	早老性痴呆 PD,酗酒
苯二氮杂	GABA PBZ NMDA	EP(癫痫) 胶质瘤 EP
5-羟色胺	5-$HT_{1A,B,C}$,5-$HT_{2,3}$ 5-HTT(5-羟色胺转运蛋白)	焦虑,狂躁/抑郁精神病 PD
阿片	μ,δ,κ	EP,精神病,抗痛作用,药物成瘾性和依赖性研究以及戒毒作用

[**作者简介**] 王荣福(1955—),男, 福建南平浦城人,医学和理学博士,教授,博士生导师。研究方向:临床核医学和分子核医学应用与研究。

[**通讯作者**] 王荣福,北京大学第一医院核医学科,100034。

E-mail: Rongfu_wang2003@yahoo.com.cn

[**收稿日期**] 2005-01-24 [**修回日期**] 2005-02-05

1.1.1 多巴胺能神经递质功能显像 静脉注射^{18}F-dopa 90～120 min 后进行 PET 显像，观察到正常对照纹状体放射性浓聚，影像结构清晰，而 PD、HD 患者早期纹状体无明显特征性变化，随着患者年龄增大或患病时间长，可见纹状体呈不同程度的放射性减低甚至缺损，经积极治疗至临床症状改善或明显好转者，再次显像示纹状体放射性呈不同程度增高或分布正常。PET ^{18}F-dopa 多巴胺能神经递质功能显像则反映了突触前多巴胺能系统功能，其与在外周血代谢状况、进入血脑屏障的代谢速率和其在脑内代谢途径的各种酶（例如多巴胺脱羧酶）活力有关，有作者认为多巴胺脱羧酶的反馈调节可维持^{18}F-dopa 的摄取，它不能完全反映早期 PD 的多巴胺丢失情况[2]。

1.1.2 多巴胺受体显像 多巴胺受体显像发展迅速，尤其 D_2 受体显像研究结果令人瞩目。^{18}F 或^{11}C-NMSP、^{11}C-raclopride 等多巴胺 D_2 受体显像见 PD 患者黑质和纹状体（特别是豆状核）D_2 受体数目轻度甚至明显减少，效力明显减低，HD 患者基底节（特别是尾状核）多巴胺 D_2 受体密度和活性明显减低，用 L-多巴治疗 PD 患者的纹状体/小脑放射性摄取比值增高，同时发现临床症状得到改善。PET ^{11}C-NMSP 显像在监测氯丙嗪治疗精神分裂症患者时对 D_2 受体阻断作用，并研究麻醉患者脑化学变化具有重要临床价值。碘标 IBZM SPECT D_2 受体显像，发现 PD 症状初期病损侧纹状体 D_2 受体活性无明显变化，PD 中、晚期，即 PD 症状明显时纹状体受体增强，分析认为 D_2 受体超敏与多巴胺神经元失神经支配严重程度有关。D_2 受体显像能鉴别原发性 PD（纹状体浓聚 IBZM）和 PD 综合征（摄取减少），前者经多巴胺治疗效果明显，后者无效。这对 PD 和 PD 综合征诊断和鉴别诊断以及制定合理化个体治疗方案具有重要临床意义。^{123}I-IBZM 对垂体瘤患者作 SPECT 显像，结果表明能鉴别泌乳素、生长激素等垂体腺瘤的病理类型，实现神经系统肿瘤受体显像，并使之得以较早期地诊断和监测用多巴胺受体激动剂嗅隐宁药物治疗和评价疗效。多巴胺有关受体显像是反映 D_2 受体突触后的膜变化，尽管各种配体对 D_2 受体具有很高的特异性和亲和力，但 D_2 受体与配体的特异结合受到受体密度的影响，而且与内源性多巴胺对 D_2 受体的调节作用有关。

1.1.3 多巴胺蛋白转运体显像 多巴胺转运蛋白体（dopamine transfer，DAT）显像是反映突触前膜变化，故利用^{99}Tc^{m}-TRODAT-1 或可卡因类衍生物 β-CIT 对 DAT 有很高的亲和力进行 DAT 显像早期诊断 PD。Laihinen 等对 9 例 PD 综合征和 3 例正常对照进行了^{11}C-β-CIT 显像，发现 PD 综合征组壳核对^{11}C-β-CIT 的摄取较正常对照组明显降低，而两组间尾核对^{11}C-β-CIT 摄取无明显差异。Seibyl 等[3]对 15 例 PD 患者和 12 例正常对照注射^{123}I-β-CIT 后行 SPECT DAT 显像，发现 PD 组较对照组的纹状体/非纹状体摄取比值降低 55%，15 例 PD 患者中的 14 例与对照组或偏侧 PD 的正常侧脑区对比，其壳核区域放射性明显减低，而 15 例 PD 患者中的 1 例 NDR（对多巴胺替代治疗无反应）患者壳核的放射性浓聚与对照组无明显差异，研究结果提示^{123}I-β-CIT SPECT DAT 显像可用于 PD 的诊断及与其他 PD 综合征鉴别诊断，同时评价疗效和对神经精神药物的药理学研究和指导用药及研究影响多巴胺受体的生理性因素都具有重要意义。值得注意的是不同年龄组纹状体的多巴胺能神经元存在差异，尤其是老年者，研究发现每增加 10 岁脑内纹状体的多巴胺能神经元丢失 3%～4%左右，并被尸体解剖结果证明。因此，结果分析要考虑年龄影响因素。此外，用可卡因类衍生物对神经毒素引起的帕金森综合征大鼠经胚胎中脑细胞移植成功的模型显像，观察到纹状体放射性随时间而渐增加，并与移植细胞终末 DAT mRNA 的表达增高相一致的。因此，DAT 显像有望于胚胎中脑移植治疗 PD 的移植物存活监测的无创性新技术[4]。

1.2 乙酰胆碱受体显像 乙酰胆碱受体显像在探讨阿尔兹海默病（AD）的病因与病理有重要意义。用^{11}C 和^{123}I-标记二苯乙醇酸奎宁环脂（QNB）脑受体显像观察到纹状体乙酰胆碱与多巴胺神经功能相拮抗，有助于阐明 PD 发病机制。Weiberger 等[5]对一组 AD 患者注射^{123}I-4-IQNB 后 21 h 显像，观察到配体-受体特异结合浓度明显变化，研究认为用^{123}I-4-QNB 进行乙酰胆碱受体显像对检出和监测与受体系统变化相关的疾病诸如 AD 或痴呆患者研究具有实用意义。Kuhl 等报道对正常年龄对照组、AD 和 PD 患者组分别进行了^{123}I-IBVM（囊泡乙酰胆碱转运体标志物）SPECT 显像和^{18}F-FDG 代谢显像，发现对照组每增加 10 岁脑皮质 IBVM 结合降低 3.7%，AD 患者皮质的 IBVM 结合与痴呆严重性呈负相关，无痴呆 PD 患者可见顶叶和枕叶皮质乙酰胆碱转运体结合减低，有痴呆症状的 PD 患者如同早期发作 AD 患者表现为广泛皮质减低。Shinotoh 等[6]用 PET N-methyl-4-[^{11}C]piperidyl acetate 通过对 PD 和进行性核上瘫患者测定乙酰胆碱脂酶活性，观察到 PD 患者皮质乙酰胆碱脂酶活性（－17%）明显低于正常人，PSP（－10%）无明显差异，而 PSP（－38%）患者丘脑乙酰胆碱脂酶活性明显低于正常人，PD（－13%）降低不明显，研究结果提示 PET 乙酰胆碱脂酶活性测定能区别 PA 和 PSP 这两个相类似疾患。

1.3 苯氮杂▮受体显像 苯氮杂▮受体是脑内最主要的抑制性神经递质受体，目前研究结果表明诸如 HD、AD、狂躁症和原发性 EP 等神经精神疾病均与它的活性减低有关。1979 年法国 Comar 等用^{11}C 标记 Flunitrapane 成功地进行了猴子苯二氮杂▮人脑受体 PET 显像，观察到放射性浓聚分布与苯二氮杂▮受体的脑内分布相一致。接之^{11}C-Ro-151788 也用于活体 PET 显像并取得了较大成功。随后许多碘标的苯二氮杂▮类衍生物先后合成，并用于 SPECT 苯二氮杂▮受体显像。^{123}I-Ro-160154 对苯二氮杂▮受体具有高亲和力，脑内摄取比较稳定，且特异性/非特异性比率较高，影像清晰。Schubiger 等[7]用 ^{123}I-Ro-160154 对正常人、EP 患者进行 SPECT 显像，利用计算机技术勾画出受体影像中左右感兴趣区，并计算摄取比值，可较直观地进行半定量测定。临床上苯二氮杂▮受体研究对 EP 灶的早期诊断、定位和监测疗效有实用意义。

1.4 5-羟色胺受体显像 5-羟色胺受体分为 5-$HT_{1A,B,C}$和 5-$HT_{2,3}$亚型，其与狂躁/郁抑精神病有关。D'haenen 等[8]人用

2-^{123}I-ketansern 分别对抑郁症和正常对照进行脑 5-羟色胺受体显像，发现抑郁症患者顶叶皮层放射性摄取增高，额叶下部右侧较左侧增高。总之重度抑郁症患者存在 5-羟色胺受体密度和效力变化。^{123}I-β-CIT 脑 SPECT 可同时显示 DA 和 5-羟色胺再摄取抑制剂类(SSRI)抗抑郁症 citalopram 对脑内 5-羟色胺再摄取部位的阻断作用。他们对 12 例服用不同剂量 citalopram 的抑郁症患者，1 例未经治疗的抑郁症患者和 11 例正常对照进行^{123}I-β-CIT 脑 SPECT 显像，与正常对照组相比，服用 citalopram 的抑郁症患者其内侧丘脑、下丘脑、中脑和延髓^{123}I-β-CIT 摄取显著减少，但未发现纹状体部位^{123}I-β-CIT 摄取的变化。这是第 1 例在活体人脑中直接观察选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂效应的研究。

1.5 阿片受体显像　对阿片受体的认识是长期以来多学科相互渗透的研究结果。国外已成功地用 PET/^{11}C-DPN 对 EP、抑郁症患者进行诊断和治疗评价。Frost 等[9]报告比较了^{11}C-DPN 和^{11}C-CFN 在活体人脑中枢阿片受体显像，发现前者在富有阿片受体基底节分布较后者均匀，同时发现间歇期 EP 的颞叶和海马区^{11}C-CFN 特异性结合明显增高，^{11}C-DPN 摄取稍增高，^{18}F-FDG 呈低代谢。Tafani 等[10]首次报告用^{123}I-阿片受体显像用于麻醉药成瘾患者或戒断药物治疗的观察和评价也具有重要意义。近年来还发现阿片受体与其他中枢神经递质之间的相互调节有密切关系。

2 前景及展望

综上所述，神经递质和受体显像是一种无创的能在活体内从受体分子水平上研究神经生物学的新方法，并对与脑功能活动有关的疾患的病因学探讨、早期诊断和指导治疗具有重要的临床价值。然而，脑受体显像是一个复杂过程，涉及到多学科知识，有待于解决如何研制合成理想的放射性配体直到真正能为临床诊疗解决问题等一系列问题，还要做相当大量的工作。随着特异性的放射性配体和显像仪器发展，神经递质受体显像必将在我国取得很大进展[11]。

[参考文献]

[1] Wang RF. Development of clinical study and application in dopaminegeric neurotransmitter and nueroreceptor imaging [J]. Foreign Med Scien Section Radiation Med & Nucl Med, 2000, 24(2): 59-61.
王荣福. 多巴胺能神经递质及受体显像的临床研究和应用进展[J]. 国外医学放射医学核医学分册, 2000, 24(2): 59-61.

[2] Wang RF, Loc'h C, Maziere B. Determination of unchanged [^{18}F] DOPA in human and non-human primate plasma during PET studies: a new solid-phase extraction method comparable to radio-thin-layer chromatography analysis[J]. J Chromatography B: Biomedical Application, 1997, 69(4): 265-270.

[3] Seibyl JP, Woods SW, Zoghbi SS, et al. Dynamic SPECT imaging of dopamine D_2 receptors in human subjects with iodine-123-IBZM [J]. J Nucl Med, 1992, 33(11): 1964-1971.

[4] Volkow ND, Fowler JS, Gatley SJ, et al. PET evaluation of the dopamine system of the human brain[J]. J Nucl Med, 1996, 37(7): 1242-1256.

[5] Weinberger DR, Gibson R, Coppola R, et al. The distribution of cerebral muscarinic acetylcholine receptors in vivo in patients with dementia[J]. Arch Neurol, 1991, 48(2): 169-176.

[6] Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, et al. Positron emission tomography measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in parkinson's disease and progressive supranuclear palsy[J]. Ann Neurol, 1999, 46(1): 62-69.

[7] Schubiger PA, Hasler PH, Beer-Wohlfahrt H, et al. Evaluation of a multicentre study with iomazenil-a benzodiazepine receptor ligand [J]. Nucl Med Commun, 1991, 12(7): 569-582.

[8] D'haenen H, Bossuyt A, Mertens J, et al. SPECT imaging of serotonin 2 receptors in depression[J]. Psychiatry Research Neuroimaging, 1993, 45(3): 227-235.

[9] Frost JJ, Mayberg HS, Sadzot B, et al. Comparison of [^{11}C]diprenorphine and [^{11}C]carfentanil binding to opiate receptors in humans by positron emission tomography[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1990, 10(4): 484-492.

[10] Tafani JAM, Lazorthes Y, Danet B, et al. Human brain and spinal cord scans after intracerebroventricular administration of ^{123}I-morphine[J]. Int J Rsd Appt Instrum-B, 1989, 16(5): 505-509.

[11] Wang RF. Clinical and Positron imaging with coincidence detection[M]. Beijing: Peking Univ Med Press, 2004. 221-237.
王荣福. 符合线路探测正电子成像与临床[M]. 北京：北京大学医学出版社, 2004. 221-237.