

## 。 综述与编译。

## 中枢多巴胺转运蛋白显像剂研究进展

上海医科大学附属华山医院核医学科(上海, 200040) 林岩松综述 林祥通审核

摘要: 中枢多巴胺转运蛋白在多巴胺递质系统中的作用已日益为学者们所重视, 本文从其生理功能、示踪剂的种类及显像研究状况三方面对其加以简要综述

关键词: 多巴胺转运蛋白 帕金森氏病

## 1 生理研究状况

脑内单胺类递质 DA(多巴胺)、NE(去甲肾上腺素)、5-HT(5羟色胺)等在各自神经元终末细胞膜上都有其相应的选择性重摄取转运蛋白(Transporter)或称重摄取位点。当 DA能神经元末梢受到刺激而引起 DA自突触前膜的囊泡内释出至突触间隙,并作用于突触后膜相应的 DA受体时,这些 DA递质也随即向位于突触前膜的 DAT(DA转运蛋白)发出将其运回突触前膜的信号,这样,在失活的过程中,约有四分之三的 DA由 DAT运回突触前膜,以待重新利用或进一步分解

目前, DAT NET(NE转运蛋白)、5-HTT(5-HT转运蛋白)均已被克隆出来,它们具有高度相似的氨基酸序列<sup>[1]</sup>。转运蛋白在单胺能神经元之间信息传递中的重要作用已为大量研究所证实,若转运蛋白的重摄取功能异常,将导致相应的递质在突触间隙的浓度增高或降低,从而引起相应递质系统功能活动的改变;相反,在某些病理生理状态下如神经元退行性变等,突触前递质量发生改变,那么不仅在突触后膜的相应受体会出现上调或下调性变化,而且在突触前膜的转运蛋白也会发生一系列相应的代偿性变化,并且这种转运蛋白的变化要比受体的变化更为敏感。直接因此, DAT的功能活动密度变化无疑是反映 DA递质系统功能的又一重要

## 指标

近十年来,应用放射性核素标记化合物对 DAT已进行了一系列研究。Anderson等人<sup>[2]</sup>报道,哌嗪(Piperazine)类示踪剂和<sup>3</sup>H-GBR12909、<sup>3</sup>H-GBR12935等,在较低浓度(nmol/L)时对单胺类转运蛋白即可产生抑制作用。由于它们对 NET或 5-HTT的抑制作用较其对 DAT的抑制作用要弱得多,因此它们对 DAT具有一定的选择性。但是,应用<sup>18</sup>F-GBR 13119(GBR-12935的类似物)进行体内分布研究表明,其进脑量仅占静脉注射量的 0.5%,在脑内 DAT丰富的区域无明显放射性浓聚,因而达不到显像要求<sup>[3]</sup>。为了获得较高的脑摄取并对 DAT有高亲和力的示踪剂,有人又研制了哌嗪类的二苯基衍生物如 NNC-12-0722等,它的脂溶性较差,这样可使其对脑内脂溶性区域的非特异性结合减低<sup>[4]</sup>,对猴进行放射自显影及 PET显像研究表明,其在脑内主要分布于 DAT丰富的尾、壳核区域,于静脉注射后 15分钟即可达到结合平衡,有利于对纹状体 DAT的定量分析,但其纹状体/小脑摄取比值较下述可卡因系列示踪剂要低。

目前,研制得比较成功的 DAT示踪剂前体是可卡因(Cocaine)系列衍生物(其结构见图 1),如 IPCIT(又称 RTI-121)、 $\beta$ -CIT(又称 RTI-55)及其 N-*k*-氟烷基-CIT(F-CIT)同系物(图 1)以及 IPT等<sup>[5]</sup>(见表 1)。

表 1 可卡因系列衍生物结构示意图及它们与<sup>3</sup>H-CFT(WIN35428)对 DAT的竞争性结合反应和它们与<sup>3</sup>H-Citalopram对 5-HTT的竞争性结合反应数据

复合物*	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> ** (nmol/L)		DA/5-HT 选择性
				DA	5-HT	
a CFT	H	F	CH <sub>3</sub>	11.0 ± 1.0	160 ± 20	15
b	H	Cl	CH <sub>3</sub>	1.40 ± 0.04	5.87 ± 2.8	4
c	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	1.09 ± 0.02	2.47 ± 0.14	2
d	Br	H	CH <sub>3</sub>	7.93 ± 0.08	20.4 ± 1.1	3
e	I	H	CH <sub>3</sub>	27.8 ± 3.1	9.88 ± 1.1	0.4
f	Sn(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1100 ± 170		
g	H	H	CH <sub>3</sub>	65 ± 12**		
h(RTI55 or CIT)	H	I	CH <sub>3</sub>	1.08 ± 0.06	2.53 ± 0.02	2
(-) <sup>o</sup> cocaine			CH <sub>3</sub>	95.6 ± 14.4	270 ± 120	3
a	H	F	H	33.7 ± 6.6		
b	H	Cl	H	1.43 ± 0.04	1.63 ± 0.7	1
c	Cl	Cl	H	0.66 ± 0.24	1.4****	2

\* : 放射性配基与每一可卡因系列衍生物 7~14 个不同浓度与靶组织温育  
NSB(非特异结合组): <sup>3</sup>H-CFT加入 30 μmol/L(-)cocaine(消旋可卡因)  
<sup>3</sup>H-Citalopram加入 1 μmol/L Fluoxetine

\*\* : IC<sub>50</sub>值由 EBDA 计算机程序计算

\*\*\* : 此数据来源于 Madras 等人<sup>[6]</sup>的实验

\*\*\*\* : n=1

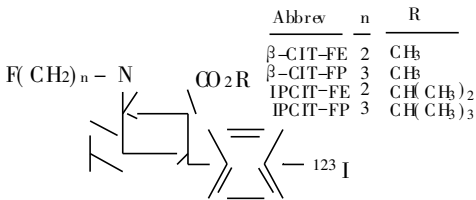


图 1 F-CIT类结构示意图

上述可卡因类衍生物对中枢 DAT具有抑制作用,它们对 DAT具有较高的亲和力(kd),如体外结合分析:<sup>125</sup>Iβ-CIT对大鼠脑 DAT的 kd为 0.39nmol/L<sup>[7]</sup>,<sup>125</sup>I-IPT的 kd为 0.7nmol/L<sup>[8]</sup>。Seiby 等人<sup>[9]</sup>应用<sup>123</sup>Iβ-CIT(92.5 ± 22.2MBq)对猴进行 SPECT 显像,其体内分布及代谢动力学方面的研究显

示:脑高峰摄取量为注射量的 14%,肺、肝和低位大肠的最高辐射吸收剂量分别为:0.10.087和 0.053mGy/M Bq 由于 β-CIT除了对 DAT具有很高亲和力外,对 5-HTT也具有较高的亲和力(kd为 0.47nmol/L)<sup>[10]</sup>,因此有人对活体人脑进行了 5-HTT/DAT 显像研究:<sup>123</sup>Iβ-CIT在 5-HTT丰富的额叶中部皮质、下丘脑、中脑、枕叶皮质有明显的浓聚,其与额叶中部皮质 5-HTT的特异性结合为 0.377 ± 0.031;<sup>123</sup>Iβ-CIT在 DAT丰富的基底节区域亦呈显著的放射性浓聚,与 DAT的特异性结合为 0.916 ± 0.007<sup>[11]</sup>,这在活体同时检测与 DAT/5-HTT有关的神经系统疾病提供了有利条件。

Al-Tikriti 等人从体外结合分析、放射自显影和全身 SPECT 显像三个方面比较了  $\beta$ -CIT 与 IPCIT 体外结合试验证实 IPCIT 比  $\beta$ -CIT 对 DAT 的选择性更高; 将 74~111 MBq  $^{123}\text{I}$  标记的 IPCIT  $\beta$ -CIT 分别静脉注入猕猴体内, 然后对它们进行 24~30 小时的动态 SPECT 显像观察, 发现这两类示踪剂的体内分布相似: 静脉注射后 1 小时脑最高摄取量为 5%~10%, 其余大部分经肝胆系统清除; 将两类示踪剂静脉注入猴体内后 90~120 分钟行放射自显影, 研究它们在脑内局部放射性分布情况 (经图像分析处理后, 放射性分布以 kBq/g 组织表示): 尾、壳核对  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT 的摄取分别为 370 和 444, 而对  $^{123}\text{I}$ -IPCIT 的摄取则为 185 和 259, 故  $^{123}\text{I}$ -IPCIT 在体内研究中显示的相对较低的靶/本底比值是其作为显像剂的一个严重不足之处<sup>[10]</sup>。与此同时, 应用 SPECT 动态研究也发现,  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT 与 DAT 结合后的解离速度要远慢于其与 5-HTT 结合后的解离速度<sup>[7]</sup>, 故  $\beta$ -CIT 以其对 DAT 的高亲和力、高脑代谢稳定性和相对低的非特异性结合得到公认。

Baldwin 等人<sup>[12]</sup> 将  $\beta$ -CIT 和 IPCIT 修饰上氟烷基使其成酯, 经  $^{123}\text{I}$  标记后对猕猴进行了  $^{123}\text{I}$  标记的  $\beta$ -CIT-FE  $\beta$ -CIT-FP IPCIT-FP 和 IPCIT-FE 的 SPECT 显像观察, 结果表明  $^{123}\text{I}$  标记的  $\beta$ -CIT-FP 和  $\beta$ -CIT-FE 在纹状体区域的放射性浓聚是  $^{123}\text{I}$  标记的 IPCIT-FP 和 IPCIT-FE 的 1.4 倍。有学者对  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT 和  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT-FP 进行了人脑 DAT 显像对比研究, 发现  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT-FP 在纹状体的高峰摄取时间出现于注射后约 3~4 小时, 而纹状体对  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT 的高峰摄取时间要大于 8 小时, 但  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT-FP 对纹状体 DAT 的特异结合为  $0.813 \pm 0.047$ , 稍低于  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT ( $0.922 \pm 0.004$ )<sup>[13]</sup>。因此,  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT-FP 因其最佳显像时间较早、特异性较高而有望用于多种神经、精神疾病的脑 DAT 显像研究。

此外, 由 Moadley 等<sup>[8]</sup> 推出的 IPT 因其

对 DAT 具有较高亲和力 ( $k_d$  为  $0.7\text{nmol/L}$ ), 也被试用于 DAT 显像研究, 结果表明, 于静脉注射后 2 分钟和 60 分钟其进脑量分别为 3.1% 和 3.4%, 且在基底节区域有较高的放射性浓聚。

### 3 临床应用研究

目前, 应用 DAT 显像研究最多的神经系统疾病主要是与基底节功能异常有关的运动系统疾病, 比较有代表性的就是原发性帕金森氏病 (PD) 以及其它病因引起的继发性帕金森氏病 (又称帕金森综合征)。Laihininen 等人<sup>[14]</sup> 对 3 名正常人和 9 名帕金森综合征进行了  $^{11}\text{C}\beta$ -CIT PET 显像, 发现与正常组相比, 帕金森综合征组壳核对  $^{11}\text{C}\beta$ -CIT 的摄取明显下降, 壳核/小脑摄取比值在病人组和正常组分别为  $1.59 \pm 0.14$  和  $1.80 \pm 0.20$ , 二者差异显著 ( $P < 0.01$ ); 尾核对  $^{11}\text{C}\beta$ -CIT 的摄取两组间则无明显差异。Seibyl 等应用  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT 对 15 名 PD 病人根据其临床症状所进行的 Hoehn-Yahr 分级为 I~III 级, 其中一名对多巴类替代治疗无反应 (NDR) 和 12 名健康对照者于静脉注射显像剂后 18~24 小时进行 SPECT DAT 显像, 结果表明: PD 组与对照组纹状体/非纹状体摄取  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT 比值分别为  $3.0 \pm 1.14$  和  $6.7 \pm 1.89$ , PD 组较对照组摄取比值下降 55%; 以占注射剂量的百分数计算, PD 组比对照组下降 54%, 15 名 PD 病人中的 14 名与对照组或偏侧 PD 的正常侧脑区对比, 其壳核区域放射性明显下降, 而 15 名 PD 病人中的一名 NDR 病人壳核的放射性浓聚与对照组无明显差异<sup>[15]</sup>。这一结果提示,  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT DAT 显像可用于 PD 的诊断及与其它帕金森综合征的鉴别诊断。也有学者应用  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT 对 PD 及正常受试者于静脉注射  $^{123}\text{I}\beta$ -CIT 后 2 4 6 20 24 小时进行动态显像观察, 发现于 20 小时时显像剂与纹状体区 DAT 呈最大特异性结合; 同时他们还发现与正常组相

比, PD病人 Hohen-Yahr分级的临床症状轻重与示踪剂对纹状体区 DAT的特异性结合下降程度呈良好的相关性<sup>[16]</sup>。

Brownell等人<sup>[17]</sup>应用<sup>11</sup>C-CFT对神经毒素 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP)所引起的动物帕金森综合征研究发现, 当动物出现明显症状时, PET DAT显像显示其纹状体对示踪剂的摄取较给予MPTP前降低 30%, 对其进行胚胎中脑细胞悬液移植治疗后 5 9 14个月的 PET DAT显像发现: 对于给予免疫抑制剂一组, 动物患侧纹状体对示踪剂的摄取持续、稳定地回升, 而未给予免疫抑制剂一组其纹状体对示踪剂的摄取很快降至移植前水平。Fujiita等人<sup>[18]</sup>也发现, 对于神经毒素 6-羟基多巴胺 (6-OH-DA)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, 其纹状体对<sup>125</sup>Iβ-CIT的摄取随时间而渐回升, 并且这种回升与移植细胞终末 DAT mRNA的表达增高是一致的。因此, DAT显像有望用于胚胎中脑移植治疗 PD的移植体存活情况的无创性监测。

综上所述可知, DAT显像剂的研制为人们从分子水平评价 DA递质系统功能的完整性提供了更为可靠的手段; DAT显像对于评价 DA能神经元突触前膜的功能, 阐明神经、精神疾病的发病机理有其明显的价值; 并且应用 DAT显像所反映的 DA递质系统的变

化较 DA受体显像更为敏感、直接; 由于 DAT显像所反映的是突触前膜的变化, DA受体显像所反映的是突触后膜的变化, 因此, 两者在临床研究及应用过程中将会起到相互补充、相互印证的作用。

#### 参 考 文 献

- 1 Uhl GR et al. Trends Neurosci, 1992; 15: 256
- 2 Anderson PH et al. Eur J Pharmacol, 1989; 166: 493
- 3 Kilbourn MR et al. Nucl Med Biol, 1989; 16: 569
- 4 Müller L et al. Eur J Nucl Med, 1994; 21: 131
- 5 Meltzer PC et al. J Med Chem, 1993; 36: 855
- 6 Madras BK et al. Mol Pharmacol, 1989; 36: 518
- 7 Laruelle M et al. J Neurochem, 1994; 3: 979
- 8 Mozley PD et al. J Nucl Med, 1994; 5: 129p
- 9 Seibyl JP et al. J Nucl Med, 1994; 5: 764-770
- 10 Al-Tikriti MS et al. J Nucl Med, 1994; 5: 129p
- 11 Kuikka JT et al. Eur J Nucl Med, 1995; 22 (4): 346
- 12 Boldin RM et al. J Nucl Med, 1994; 5: 128p
- 13 Scanley BE et al. Eur J Nucl Med, 1995; 22 (1): 4
- 14 Laihinen A et al. J Neurol, 1994; Suppl 1: S23
- 15 Seibyl JP et al. J Nucl Med, 1994; 5: 10p
- 16 Bruke T et al. J Nucl Med, 1994; 5: 10p
- 17 Brownell AL et al. Eur J Nucl Med, 1995; Proceedings of the 42nd Annual Meeting: 86p
- 18 Fujiita M et al. Eur J Nucl Med, 1995; Proceedings of the 42nd Annual Meeting: 87p

(收稿日期: 1995-12-26)

## 脑功能显像在急性脑梗塞介入治疗中的作用

天津医科大学总医院核医学科(天津, 300052) 高 硕综述 卢佃章审校

**摘 要:** 急性缺血性脑卒中(急性脑梗塞)的早期介入治疗越来越引起临床的重视。随着核素显像以及磁共振成像技术的发展, 不但能够在早期显示脑缺血的范围, 而且能够进行脑细胞活力的估测。本文主要介绍 PET、SPECT、功能性 MRI 方法学的进展及其在急性脑梗塞介入治疗中的作用, 指出功能性脑显像对于早期介入治疗方案的确定、疗效的预测和随访均有很高的价值。由于 SPECT 应用范围广, 价格便宜, 不但能进行 rCBF 的定量研究, 而且 FDG-SPECT 也可进行脑代谢的研究, 故应用前景好。

**关键词:** 脑卒中 PET SPECT MRI 对比研究