

性。该方法特异性强,但如提高灵敏度,有时尚需与不用疏甲丙脯酸的肾图相比较。

中山医科大学胡平采用靶心图显示 rCBF,将重建前后图像经滤波、校正后利用图像相减技术处理加以分析,在常规 SPECT 诊断的15例可疑病例中,有8例在靶心图上明确显示异常。

中国医科大学刘中林对肝硬化患者门脉分流从三个不同参数值进行定量化研究:肝、心曲线斜率比值 <0.5 ;肝、心放射性出现时间差 >0 ;分流指数 $>35\%$ 。诊断的灵敏度分别为45.6%,94.7%和100%。

同济医院吴华报道了 SPECT 术前定位癫痫病灶并与 CT、EEG 和病理对比研究,提出 SPECT 较为灵敏,有助于术前 EEG 监测和制定合理手术方案。

五、新设备及物理学方面

宾夕法尼亚州的张坚博士把 MRI、CT 的解剖信息与 SPECT 的功能信息借助软件融合,利用 SPECT 的 ROI 观察与 MRI、CT 的信息是否相符。

在仪器及数据处理技术方面,受邀来自北加利福尼亚州的徐明华博士做了关于 SPECT 仪器和图像重建方法的最新进展的报道,同时还介绍了心脏 SPECT 时,因病人解剖结构带来的衰减补偿后行量化重建的方法。

作为核医学界最先进的设备之一,PET 技术近年来已渐趋完善、成熟,已进入临床应用阶段。目前全球已有150个 PET 中心,大部

分集中在美国、加拿大、日本和西欧各国,我国曾自行研制过 PET。美国芝加哥大学陈金渡博士和北京高能物理研究所赵永界教授介绍了中国发展 PET 的情况。1986年,北京高能所建造了我国第一台 PET 实验机,1991年,建成第二台样机,现在又在计划研制第三台,但所造 PET 机较国外差距尚很大。

台湾已有两台 PET。台北荣民总医院叶鑫华教授介绍了台北 PET 计划及分子生物学。他说:PET 基于 ^{11}C 、 ^{18}F 应用,可以确定并量化分子水平的异常变化,包括基因导致的分子间信息改变,使分子生物学研究进入到一个新的纪元。疾病定性、治疗计划和疗效监测均可在分子水平上进行。

荣总 PET 中心于1992年11月23日落成,如今除了临床常规工作外,还进行大量研究工作。主要在于肿瘤方面,特别是鼻咽癌的研究,初步结果十分可观,叶教授说,台湾 PET 的使用将会赶上世界潮流。

美国宾夕法尼亚的邵凌雄作了关于三倍能窗技术在 PET 中的潜在应用和 PET 中投照数据的 WIENER 滤波的实际应用,还有纽约的张建洲作的有关 PET 统计图像系统的报告,可见美国在技术方面的领先地位。相比之下,国内大陆尚无一篇关于 PET 应用的报告,不能不说是一个遗憾。

除以上介绍的大会交流论文外,本次会议还以壁报交流形式接受了11篇论文。

总之,这次会议聚集了核医学界的炎黄子孙,是世界核医学界的一件大事,并将在中国核医学史上翻开新的一页。

中枢神经受体的 SPECT 显像

上海医科大学华山医院核医学科 陈文新综述 林祥通审核

摘要:用于受体显像的新型示踪剂不断研制成功,它们与 PET, SPECT 相结合,为人体正常及病理状态下受体的定性、定量研究提供了先进的手段。放射性配体对特异性受体的亲和力、脑内

的滞留时间以及放射性分布的靶/非靶比值,是中枢神经受体显像的关键因素。本文重点介绍了适合于 SPECT 受体显像的示踪剂及对多种中枢神经系统疾病的临床诊断价值。

中枢神经系统(CNS)的重要特征之一就是信息传递,在信息传递过程中,神经递质由突触前膜释放到突触间隙而作用于下一级神经元突触后膜的特殊受体,从而产生生理效应,并使得这些神经元和其它神经元及靶细胞有机地联系起来。自 Albert 等1949年研制了第一个受体放射性示踪剂——甾体类激素受体的放射性标记示踪剂以来,大量甾体类激素受体的标记化合物应运而生,这时主要用于受体的体外放射配体分析,也进行了动物体内分布试验。至1979年 Eckelman 等提出特异性结合受体的放射性示踪法研究可以测知某一特殊病理部位受体的浓度、功能的改变情况后,新型 CNS 受体显像剂的设计、合成和结构分析取得了重大进展,报道了大量的 PET 和 SPECT 受体显像剂。1983年 Wagner 等应用¹¹C-NMSP(N-¹¹C-甲基螺环哌啶酮)进行正常人和多种神经精神疾病的 D₂多巴胺受体 PET 显像,揭开了神经受体显像临床应用的序幕^[1]。由于医用回旋加速器和 PET 的价格昂贵,所生产、应用的放射性核素半衰期短, PET 只能用在大医院和医学中心。为了使受体显像技术和定量技术得到广泛应用,人们研制了许多单光子^{99m}Tc 神经受体显像剂,并致力于把 PET 受体显像技术用于 SPECT 研究。

一、CNS 受体与疾病的关系

目前,受体显像和定量分析还只限于已知受体分布、生化特征和生理功能的受体系统,且最好具备特异的拮抗剂。常见受体系统分布密度较高的区域与疾病的关系如下^[2]。

多巴胺:帕金森综合征、迟发性运动障碍、精神分裂症、亨廷顿氏舞蹈症。其中 D₁分布于黑质网状部、纹状体、内侧杏仁核、额叶

皮质等;D₂分布于下丘脑、黑质、纹状体、垂体前叶的催乳素分泌细胞和中叶的黑色素分泌细胞。

乙酰胆碱:阿尔兹海默氏病、重症肌无力。M 胆碱受体分布广泛,主要在大脑皮质、海马纹状体、尾核等。N 受体主要分布于外膝体腹侧区、上丘表层、小脑、大脑皮质。

阿片:麻醉药成瘾、疼痛综合征。其中 U 型分布于新皮质、尾壳核、伏隔核、丘脑、海马、三叉神经核;δ 型分布于与嗅觉相关的脑区、新皮层、尾壳核、杏仁核;K 型分布于尾壳核、伏隔核、神经垂体、下丘脑等。

5-HT (5-羟色胺):睡眠紊乱。其中 5-HT_{1A}主要在中缝核、海马;5-HT_{1B}在黑质、苍白球;5-HT_{1C}在脉络上;5-HT_{1D}在基底神经节;5-HT₂在皮质 IV 及 V 层;5-HT₃在周围神经元。

γ-氨基丁酸/安定:焦虑症、原发性癫痫、偏身抽搐症、偏身舞蹈痉挛症、惊厥。

肾上腺素能:抑郁症。其中 α₁主要在丘脑、中缝背核、海马;α₂在脑干的弧束核、蓝斑;β(β₁、β₂)在海马、小脑、脊髓运动神经元。

二、CNS 受体显像剂的基本要求^[3]

1. 选用半衰期合适,在短时间内可制备的核素。
2. 能制备得到的高放射性浓度者通常放射性活度大于 3.7TBq/mmol (100Ci/mmol)。
3. 可无损地通过血脑屏障,在体内不代谢或极少代谢。
4. 显示对特异性受体的高度亲和力(解离常数在 nM 范围)。
5. 较高的靶/非靶比值。
6. 通过动态显像,可行受体密度的模拟

定量测定。

7. 结合必须在低浓度时达到饱和,并有良好的体外结合特性。

8. 通过拮抗剂对标记配体与受体结合位点的竞争抑制试验,来证实标记配体的浓聚可被高亲和性、特异性的拮抗剂所阻断。

特异性放射性药物结合受体时,靶/非靶(T/NT)比值是可以估算的,配体(L)与受体(R₀)的相互影响可以表达为:Bound/Free = R₀/Kd = T/NT. 在高比放射性条件下,结合与游离部分的比值在体内等于靶与非靶的比值,可用受体的浓度(R₀)除以解离常数(Kd)来估算。由于受体浓度和解离常数(对于一种给定的配体来说)可通过体外结合技术来测定,因此其比值可在显像之前被估算出来。如果靶/非靶比值不高,要进行受体定量显像是不可可能的。

放射性活度是标记配体涉及的一个大问题,因为靶器官中受体数量有限、浓度低,所以需要高放射性活度的配体,要求达到的放射性活度取决于研究系统的靶组织受体的浓度,每单位容积的放射性浓度和受体部位的百分数等。考虑到未标记的反应前体与受体的竞争结合作用,人们还引出“表观比活度”(A_u)这个概念来替代比活度⁽⁴⁾,作为描述受体显像剂的质量指标。

三、用于 SPECT 显像的 CNS 受体显像剂

1. D₂多巴胺受体显像剂

(1)螺环哌啶酮(Spiperone)衍生物。继 N-¹¹C-甲基螺环哌啶酮用 PET 成功地进行了人脑的 D₂多巴胺受体显像后,人们又致力于¹²³I 标记螺环哌啶酮的研究。Nakatsuma 等⁽⁵⁾对 2'-碘-螺环哌啶酮(2'-ISP)的初步研究表明,该同系物呈现较好的特异性和体内稳定性。此后 Mertens 等⁽⁶⁾也报道了 2'-ISP 的人体显像研究情况:初期的 SPECT 显像质量不如用 IBZM 所得的结果理想。此外,对螺

环哌啶酮的新同系物 N-碘代烯丙基螺环哌啶酮也有报道。该试剂在鼠中呈现较好的纹状体/小脑比值。该同系物还有碘标的 N-甲基螺环哌啶酮⁽⁷⁾, 4-ISP 等。

(2)苯甲酰胺衍生物。苯甲酰胺系列化合物为 D₂受体提供了许多高亲和力配体。这些衍生物中, raclopride 和 eticlopride 表现为特异性拮抗 D₂受体的能力,在鼠纹状体中呈低 Kd 和高特异性结合。IBZM 是 raclopride 的一种相近同系物。¹¹C 标记的 raclopride 较早用于人 CNS D₂受体的显像,纹状体与大脑皮质(特异/非特异)的比率很高。¹²³I 标记的 IBZM 在鼠脑纹状体膜制剂中有特异性结合。用放射自显影技术作生物学分布的研究表明,¹²⁵I-IBMZ 浓集于鼠纹状体中,与 D₂受体有很高的亲和性。将此试剂静注后在猴体内做平面显影,基底神经节与小脑比值及皮质与小脑比值分别为 4.39 和 1.44⁽⁸⁾。Costa 等的临床研究表明,正常人中该试剂在基底神经节中呈现特异的局部摄取,而皮质和小脑中较少,以静注后 2~4 小时特异性结合最高,服用抗精神病药物者的这种特异性结合较低⁽⁹⁾。Brucke 等⁽¹⁰⁾报道:用¹²³I-IBZM 行 SPECT 受体显像利用半定量方法测得正常组的纹状体与前额外侧皮质区的计数平均比值为 1.74 ± 0.10,而未经药物治疗的亨廷顿氏病组和经 L-多巴治疗组的比值显著降低,且该比率的递减与每日给药(L-多巴胺)剂量呈线性相关,并认为¹²³I-IBZM 的特异性结合随年龄的增长而递减。立体异构、旋光异构对 IBZM 的特异性结合有影响。John 等⁽¹¹⁾对¹²³I-IBZM 在正常人脑中摄取和滞留量的动态观察表明,它在纹状体中滞留的时间长,半清除时间为 219 ± 108min,是较理想的 D₂受体显像剂。大剂量的氟哌啶醇可显著缩短 IBZM 在纹状体中的滞留时间。

最近⁽¹²⁻¹⁴⁾,一些新的碘代苯甲酰胺衍生物又被报道,它们包括 Iodopride, Ioxipride, Epidepride, IBF 等。鼠的¹²⁵I-IBF 体内生物学

分布研究表明,此试剂集中于纹状体区并呈很高的靶/非靶比值。SPECT 显像为这类显像剂给出了不同模式的摄取和滞留量的动态变化图。

(3)Lisuride 衍生物。鼠的体外结合试验及体内放射自显影研究表明,它对纹状体的 D_2 受体具有高亲和性和特异性。对人体研究表明,注射 ^{123}I -Iodolisuride 1 小时后 SPECT 显示出基底神经节的清晰轮廓,其平均纹状体/皮质之比可达 2.1⁽¹³⁾。法国的 Mazires 等⁽¹⁵⁾在大鼠、猴及人体试验均证明该试剂为亲多巴胺 D_2 受体,SPECT 显像正常人纹状体与小脑比值为 3.2,进行性核性瘫痪患者的纹状体显像不良,与小脑的比值仅为 1.8。Chabriet 等⁽¹⁶⁾也报道了类似的结果,并指出该药在纹状体内的特异性浓聚能被大剂量的氟哌啶醇所抑制。

2. D_1 多巴胺受体显像剂

SCH-23390 是首先研制出的 CNS D_1 受体拮抗剂⁽¹⁷⁾, ^{76}Br -SKF-83556, I-SCH-23982 和 I-SKF-103108A 也对 D_1 受体有较高特异性。

Farde 等⁽¹⁸⁾报道, ^{11}C -SCH-23390 用于 PET 时,在人体基底神经节区呈高浓度影像。基于这一发现,一些碘代衍生物先后被研制出。用猴的 ^{123}I -IBZP 显像结果显示,该试剂集中在具有高浓度 D_1 受体的基底神经节区。但由于 IBZP 的碘基团与羟基相邻,故容易发生体内脱碘,当把碘基团移到非活性环上如 FISCH 时,则这种脱碘作用就降低⁽¹⁹⁾。用放射自显影研究 ^{125}I -FISCH 和 ^{125}I -IBZP 在鼠内脏器的分布表明,静注后 1 小时前者脑内残留量比 ^{125}I -IBZP 高 50%,且特异性结合很高⁽²⁰⁾。然而,这种配体对 D_1 受体的亲和力仍较母体化合物 SCH-23390 低。

3. 毒蕈碱乙酰胆碱(MA)受体显像剂。 ^{123}I 或 ^{125}I 标记的奎宁环基-4-碘-苯甲酸(IQNB)已研制成功⁽²¹⁾。它与受体的结合具有高亲和力(Kd 为 0.02nM)和高选择性。鼠、

犬的体内分布研究表明,其在脑中有饱和摄取,结合于受体的已知分布部位,且这种摄取可被未碘化的 QNB 阻断。Weinberger 等⁽²²⁾用 ^{123}I -IQNB 进行人 SPECT 显像表明,基底神经节、枕叶、脑岛皮质的放射性计数率高,而丘脑及小脑的放射性极低,在临床诊断为痴呆和 Dick's 病的患者中,颞叶的放射性浓集显著降低。这些研究结果表明,其生物学分布是由受体介导的,可作为 MA 受体的显像剂。由于此试剂是高度脂溶性的,为了得到高的靶/非靶比值,有必要在注射 24 小时后行 SPECT 延迟显像,而 ^{123}I 具有较长的物理半衰期(13 小时),有利于做这种延迟显像。Zeeberg 等⁽²³⁾报道,(R,R)- ^{123}I -IQNB 能特异地结合 M_2 毒蕈碱乙酰胆碱受体,而阿尔兹海默氏病主要为 M_2 受体显著减少,因此,该试剂为阿尔兹海默氏病的鉴别诊断提供了新的途径。

4. BZ 受体(苯并二氮杂卓受体)显像剂

中枢神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的受体分两种亚型:GABA_A 和 GABA_B。与中枢抑制效应有关的是 GABA_A 受体,它位于突触后膜,与膜上 Cl^- 通道相连。GABA_A 受体上有 BZ 类、巴比妥类等多个识别位点,这些位点分别与其相应配体结合后通过影响 GABA_A 位点对 Cl^- 通道的调节作用而产生药理效应⁽²⁾。

Comar⁽²⁴⁾等首先用 925MBq ^{11}C -Flumazenil 对狒狒进行 PET 显像,显示放射性浓聚分布与 BZ 受体的脑内分布相吻合。继此, ^{11}C -R₀15-1788 也应用于人的 PET 显像并取得较好效果⁽²⁵⁾。此后许多碘标记的苯二氮杂卓类衍生物也陆续合成,如 Iodo-flumazenil, R₀16-0154 以及 Pk-11195,前两种用于 CNS 的 BZ 受体显像,而后一种为外周神经系统 BZ 受体显像。R₀16-0154 是 flumazenil (R₀15-1788) 的相近同系物。Innis, Beer 和 Holl 等^(26,28)分别对体内 BZ 受体 SPECT 显像的结果表明, ^{123}I -R₀16-0154 对 BZ 受体具

有高亲和力,脑对该放射性配体的摄取相对稳定,且特异性/非特异性比率较高。Schubrigier 等^[29]还用¹²³I-R₀16-0154对正常人、癫痫病人进行SPECT显像,通过比较显像中左右感兴趣区的计数比值,可较直观地进行半定量测定。定量测定是其发展方向,但其方法尚待提高。

5. 5-HT 受体显像剂

5-HT 由吲哚和乙胺两部分构成,它至少有五种亚型: S_{1A}, S_{1B}, S_{1C}, S₂, S₃, 前三种受体存在于 CNS, 周围神经系统和平滑肌上; S₂受体存在于 CNS, 平滑肌和血小板上; S₃受体则广泛分布于周围神经系统。

Kung 等^[30]和 Chumpradit 等^[31]报道,用碘标记的 I-8-OH-DPAT 和 I-PAPP 在动物脑内的摄取和滞留较多(与 S_{1A}受体结合),但非特异性结合水平较高。Tewson 等^[32]报道 Iodocyanopindol 在体外标记结果较理想(与 S_{1B}受体结合),但在鼠脑内的摄取相对较低。碘标记的 LSD 和相应的 N-甲基衍生物可望作为 S_{1C}受体显像剂而用于 SPECT 显像。由于与 S₁受体结合的试剂多为高脂溶性,所以非特异结合往往很高,用延迟显像有可能得到较高的靶/非靶比值。这些试剂目前尚未用于临床。

6. 褪黑激素受体显像剂

褪黑激素即 N-乙酰-5-甲氧基色胺(松果体的激素)。Gitler 等^[33]报道,静注¹²⁵I-2-iodomelatonin 1小时后,鼠脑内富集褪黑激素受体的部位如下丘脑内侧及垂体前叶有显著放射性浓聚,后以非标记褪黑激素置换,1小时后垂体前叶和下丘脑内侧的放射性活度分别减少了44%和75%,而其它部位的放射性活度不变。这些结果表明,褪黑激素受体的某些病理性改变可以通过 SPECT 显像来测知。

7. 其它 CNS 受体显像剂

N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体是一类兴奋性氨基酸受体,近来 Ranson 等报道

与其特异性结合的配体 [¹²³I]Iodo-MK801 可作为显像剂^[34]。另外, Bomanji 等^[35]报道¹²³I-MIBG 可作为人脑内肾上腺素受体的显像剂。4-碳-甲氧基-芬太尼(¹¹C-Cargantani)是阿片受体显像的放射性药物,静脉注射后1h在丘脑中部、豆状核、尾核均出现较高的放射性^[36]。

四、神经受体 SPECT 显像的前景

PET 受体显像及定量测定技术的发展,将促进单光子核素标记配体和 SPECT 受体显像技术的发展。可以预言,今后将有越来越多的受体系统能应用 SPECT 进行研究和临床应用。影响受体数目、效力改变的各个生理环境因素将是今后研究的重要深题。

参 考 文 献

- 1 Wagner HN et al. Science, 1983; 221: 1264-1266
- 2 许绍芬. 神经生物学, 第一版. 上海: 上海医科大学出版社, 1990
- 3 Kung HF. Nucl Med Biol, 1990; 17(1): 85-92
- 4 国毓智. 同位素, 1991; 4(2): 125
- 5 Nakatzuka I et al. Life Sci, 1987; 41: 1989-1997
- 6 Mertens J et al. J Nucl Med, 1989; 30: 741
- 7 Arnett CD et al. Life Sci, 1985; 36: 1359-1366
- 8 Kung HF et al. J Nucl Med, 1989; 30: 88-92
- 9 Costa DC et al. Eur J Nucl Med, 1990; 16(11): 813-816
- 10 Brucke T et al. J Cereb Blood Flow Metab, 1991; 11(2): 220-228
- 11 John P et al. J Nucl Med, 1992; 33: 1964-1967
- 12 Janowsky A et al. Eur J Pharmacol, 1988; 150: 203-205
- 13 Kessler RM et al. J Nucl Med, 1991; 32

- (8):1593-1600
- 14 Kung MP et al. J Nucl Med, 1990; 31(5): 648-654
- 15 潘中允. 国外医学·放射医学核医学分册, 1991; 15(2): 74-82
- 16 Chabriet H et al. J Nucl Med, 1992; 33(8): 1481-1485
- 17 Hyttel J. Eur J Pharmacol, 1983; 91: 153-154
- 18 Farde L et al. Psychopharmacology, 1987; 92: 278-284
- 19 Chumpradit S et al. J Nucl Med, 1989; 30: 803
- 20 Billings J et al. Life Sci. 1989; 45: 711-718
- 21 Rzezatarski WJ et al. J Med Chem, 1984; 27: 156
- 22 Weinberger DR et al. Arch Neurol, 1991; 48(2): 169-176
- 23 Zeeberg BR et al. Life Sci, 1992; 51(9): 661-670
- 24 Comar D et al. Eur J Pharmacol, 1981; 75: 21-26
- 25 Samson Y et al. Eur J Pharmacol, 1985; 110: 247-251
- 26 Innis RB et al. J Nucl Med, 1991; 32(9): 1754-1761
- 27 Beer HF et al. J Nucl Med, 1990; 31(6): 1007-1014
- 28 Holl K et al. Int J Rad Appl Instrum (B), 1989; 16(8): 759-763
- 29 Schubiger PA et al. Nucl Med Commun, 1991; 12(7): 569-582
- 30 Kung HF et al. J Nucl Med, 1986; 27: 972
- 31 Chumpradit S et al. J Med Chem, 1989; 32: 543-547
- 32 Tewson TJ et al. J Nucl Med, 1986; 27: 971
- 33 Gitler MS et al. Neuropharmacology, 1990; 29(6): 603-608
- 34 Ranson RW et al. Life Sci, 1990; 46(15): 1103-1110
- 35 Bomanji J et al. Nucl Med Commun, 1991; 12(1): 3-13
- 36 Frost JJ et al. J Nucl Med, 1987; 28: 699

核素心室造影评价左心室舒张功能

上海医科大学附属中山医院 杜微云综述 杨一峰 陈颢珠 蒋长英* 审校

摘要:核素心室造影根据心室相对容量随时间变化的规律,较客观地分析了左室舒张功能。对临床上冠心病、肥厚性心肌病、高血压性心脏病的早期诊断,病情判断,药物作用的评价有较大意义。但在看待各舒张功能指标时要考虑到这项技术不能提供左室内压力的资料,对左室舒张功能的全面评价不够完善;此外还要考虑生理因素及技术因素的影响。

核素心室造影对全面认识心脏舒张功能可以提供关于容量变化方面的信息,但不能直接测量左房与左室内压力。因缺少压力变化的数据,故采用核素方法评价病理及治疗介入时的舒张功能要很慎重。尽管如此,核素

心室造影可得到左室舒张功能的一个方面——容量变化的资料。由此,通过电脑专用程序可以分析出许多有意义的舒张功能指标。

左室舒张功能可由几种核素技术评价,如一次通过法心室造影、门电路平衡法心室