

·综述与编译·

脑核医学重要发展方向——脑受体显像

华西医科大学附一院 谭天秩综述

摘要:脑受体显像是在活体病理生理条件下,用显像技术从体外显像显示脑受体的数目、活性和密度,并对受体的空间分布进行定位和定量分析,从而对于揭示脑多种功能活动和各种中枢药物作用机理,以及对于神经精神性疾病的发病原理与诊断,均具有极为重要的意义。近年来脑受体显像发展极快,已从大量基础研究进入临床应用的研究,将对脑科学的研究作出卓越的贡献。九十年代是脑的年代,发展脑受体显像将会在脑的年代中大有作为。

脑科学已成为当今生命科学蓬勃发展的重点领域。受体研究技术、基因工程、分子克隆和单克隆抗体等新兴技术的日趋成熟和广泛应用,使脑科学研究在近几年来取得了重大进展,增进了人们对人体内部结构和功能最为复杂的脑在功能活动上的认识 and 了解,并使得从分子水平上揭示思维、意识、心理和情绪等高级神经活动成为可能。因此,美国医学界提出了“九十年代是脑的年代”这一具有深远意义的口号,得到了参加1990年美国核医学年会的世界各国核医学专家的赞成和响应。在核医学学术会议上强调这一命名,主要是核医学能对脑科学的研究作出特殊的贡献^[1]。

先进的正电子断层显像(PET)和单光子断层显像(SPECT)技术,更多地用于脑的研究,近年来发展极快。在美国第39届核医学年会上,反映脑研究的PET和SPECT的文章约占50%,且1992年比1982年约增长5~6倍^[2]。

利用PET和SPECT技术的脑核医学主要包括:①脑血流显像;②脑代谢显像;③脑受体显像。1991年^[3]和1992年^[2]美国第38届和第39届核医学年会上脑受体显像的文章数,已从过去的第三位升为第二位,受体研究在脑核医学中的地位与日俱增。神经元是脑结构和功能活动的基本单位,神经细胞间的

信息传递是脑多种功能活动得以实现和完成的基础,而信息传递的主要载体是相应的受体配体。因此,研究受体的功能活动对于揭示脑功能的奥秘、药物作用机理以及多种神经精神性疾病的发病原理,均具有重要的价值^[4]。脑受体研究是脑科学中令人瞩目的前沿和新兴学科,成为当今的热门研究领域。

过去在脑受体研究中,使用电生理、生化和药理学等一些方法,但长期以来进展缓慢。在使用放射性核素标记受体配体作为示踪剂后,产生了放射受体分析和受体放射自显影等技术,极大地改变了受体研究的面貌,使得脑受体研究取得了日新月异的进展。受体显像的出现^[5,6],才真正地使受体的基础研究和临床研究结合起来,第一次在人体生理状态下,用显像技术从体外显示脑内受体的数目、活性和密度,并对受体的空间分布进行定位,甚至对受体进行定量。这在人类历史上首次在分子水平将脑的解剖结构和功能活动结合起来,是一种开拓的、独特的和强有力的受体研究技术和临床影像诊断手段。

脑受体显像近年来有较大的发展,1991年第38届美国核医学年会上脑受体研究的文章数为1985年第31届的3~4倍(表1),其中尤以多巴胺(D)受体和毒蕈碱(M)受体的研究发展最快,并已用于临床。

脑内受体量极微,每克脑组织约有 10^{12}

摩尔^[7],故受体的密度和分布出现变化,并不能为磁共振显像(MRI)和 X 线 CT 提供足够的信息。因此,许多神经精神性疾病不出现 MRI 和 X 线 CT 的异常表现而出现脑受体

表1 1985~1991年历届美国核医学年会报告脑受体文章数

	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
脑受体	25	39	27	50	73	76	84
多巴胺受体	11	24	13	21	37	40	36
毒蕈胆碱受体	5	7	10	7	5	13	14
苯二氮草受体	4	1	3	5	2	5	8
五羟色胺受体	3	4	4	4	3	2	6
鸦片受体	2	5	4	8	6	5	6
可卡因受体						6	7
其它						5	7

显像的异常。精神病是一种受体病已为多数精神病专家所赞同,故脑受体显像能显示受体的局部代谢和其空间分布的定位和定量变化。这对于探索神经精神疾病的发病机理、疾病的诊断和区别诊断,以及指导治疗和观察疗效等方面均有极为重要的价值。脑受体显像还能研究脑化学和行为的关系。脑中的化学反应会影响行为和心理,因而烟、酒、药物和毒品等可通过作用于受体而影响行为。总之,脑受体显像研究的前景是广阔的,有待进一步去挖掘和开拓。

脑受体显像始于1979年,Comar^[5,6]在猕猴体内用治疗剂量的苯二氮草(BZ)对其受体进行抑制,再注入¹¹C-Flunitrapepam 来特异地显示脑受体。1989年,Friedman^[8]首次用 SPECT 显像技术成功地在动物体内显示脑受体。1983年,Wagner^[9]用 PET 显像技术进行脑受体显像。实现脑受体显像的关键是发现和研制恰当的脑受体配体,但研制配体的关键又在于基础研究;在于研究放射性配体在体内外的特异性、饱和性、选择性、亲和力、药效学和体内的药代动力学^[10];还在于研究配体的放射性标记、大小体自显影、体内外竞争性结合分析、PET 和 SPECT 显像以及定

位和定量等技术方法。无疑地,所有这些研究将使神经生物化学,神经药理学和药理学,神经生理学、神经病理生理学以及神经病学和精神病学进入崭新的时代。

脑受体配体的研制及基础研究有较大的发展,在 D 受体的配体研究上进行了大量工作,这不仅因为多巴胺能系统是脑功能活动最重要的系统,而且还可能是帕金森氏病治疗药物或精神中枢抑制药物的主要作用部位。基于具有腺苷环化酶活性不同以及受体激动剂和拮抗剂作用机制的差异,D 受体可分为 D₁和 D₂两种受体亚型,二者彼此相互影响,表现出不同的生理和生化作用^[11]。目前可用于 D₂受体显像的配体基本上有三大类:第一类为 Spiperone 衍生物,不少作者相继报告用¹¹C-Methylspiperone 行 PET 显像^[12]。这种显像能显示人纹状体和垂体腺瘤时 D₂受体的生理和病理变化。D₂受体 SPECT 显像大多用¹²³I 标记 2'-iodo-Spiperone 和 4'-iodo-Spiperone^[13],前者最能显示人脑 D₂受体。但放射性 Spiperone 和脑五羟色胺(5-HT)有较高的亲和力,故其应用日趋减少;第二类为 iodo-Benamide (IBIM)衍生物。体外试验表明,¹²³I-IBIM 在纹状体的 K_d为 0.426nmol/L。体内分布试验和自显影证实,¹²³I-IBIM 在纹状体 D₂受体有很高的亲和力^[14]。受体显像显示,基底节和小胞以及皮质和小脑的放射性比值分别为4.93和1.44。近年来相继报告了几种 IBIM 衍生物,如 iodopride, epidopride, ioxipride, raclopride 和 iodobenzofurn (IBF)等^[15]。体外结合试验发现,¹²³I-IBF 选择性地和 D₂受体结合,并具有较高的亲和力(K_d=0.106nmol/L),体内结合试验证实纹状体和小脑比值高达48,比¹²³I-IBIM 高约10倍。因此,继续研究高特异性和高选择性的 IBIM 衍生物,将仍然是努力的方向;第三类为 lisuride 衍生物,其和 D₂受体有较高的亲和力(K_d=0.27nmol/L),初步用于 D₂受体的 SPECT 显像,能清楚显示基底

节。

目前, D_2 受体显像已用于临床。Tatsch等^[16]报告, D_2 受体显像能区别诊断原发性帕金森氏病和类帕金森氏病。前者的纹状体能浓集 ^{123}I -IBIM, 后者则摄取减少。另外, 前者经多巴胺治疗效果明显, 后者则无效果。Rutgers等^[17]报告, 偏侧震颤性麻痹病用D受体的激动剂治疗, D_2 受体显像显示支配病变一侧纹状体和放射性配体结合并不增高, 而不经激动剂治疗则结合增加。对于遗传性慢性舞蹈病虽然突触前多巴胺代谢正常, 但 D_2 受体显像显示纹状体和放射性配体的结合降低^[18]。 D_2 受体显像虽然已比较广泛地用于临床, 但如何用SPECT显像技术对 D_2 受体进行定量, 建立基底节区域内放射性配体的摄取和蓄积的动态学模型, 从而获得受体密度的定量资料仍须进行深入的研究。

D_1 受体显像多使用 ^{123}I -Benzazepine (^{123}I -IBIP)类化合物, 包括SCH-23982^[19], FISCH和TISCH等, 均在基底神经节有较高的浓聚。但 D_1 受体显像存在的问题是放射性碘标记的配体进入体内后易脱碘, 且在脑中清除快, D_1 受体放射性不高。目前研制的 ^{123}I -TISCH在克服上述缺点上有较大的进步, 但研究新的配体仍是今后的方向。

M受体主要分布在脑皮质和海马, 在许多神经生理反应中具有重要作用^[20], 且在老年性痴呆和遗传性慢性舞蹈病时, 这些受体的密度会出现变化。M受体一般认为有 M_1 和 M_2 两种亚型。目前研究发现, ^{123}I -IQNB^[21]是比较好的放射性配体, 对M受体有较高的亲和力($K_d=0.02\text{nmol/L}$)和选择性。但用 ^{123}I -IQNB进行M受体显像存在缺点: 主要是IQNB脂溶性高, 要达到理想的靶和非靶比值, 必须在注射后24小时进行显像, 而 ^{123}I 的半衰期仅为13小时, 难于达到显像要求。因此, 研究新的M受体配体仍然是当今需要迫切解决的问题。

苯二氮(BZ)受体有中央型和周围型

两种亚型, 中央型BZ受体能对所有苯二氮(BZ)药物的特性起着介导作用, 也是GABA-BZ氯离子超分子复合体的一部份^[22]。BZ受体的配体可以影响GABA受体而调节氯离子通道的开启功能。这对于研究BZ类药物的药效学和药理学具有重要作用。用 ^{123}I -Ro-16-0154 (Imazenil)进行BZ受体显像在显示癫痫病变上较之脑血流显像为优, 且在老年性痴呆病人可见 ^{123}I -Imazenil和BZ受体结合减低^[23]。BZ受体显像的比较系统的临床应用报告始于1991年^[23], 且仅 ^{123}I -Imazenil显像效果比较满意。

许多神经精神性病患, 如抑郁症、精神分裂症、孤独癖、老年性痴呆和帕金森氏病等, 5-HT受体可能受损^[24]。放射性配体结合试验证实, 5-HT受体至少有五种亚型, 但就生理学、病理学和药理学而言, 5-HT₂受体在调节拮抗剂药物和引起幻觉物的作用上具有重要作用。许多其他受体的放射性配体和5-HT₂受体有较高的亲和力, 因而均能进行5-HT₂受体显像, 如 ^{11}C -Spiperone既和 D_2 受体结合, 又和5-HT₂结合。 ^{11}C -Ketanserin除和5-HT₂结合外, 还可和 α_1 -肾上腺受体或 D_2 受体结合。因此, 研究高特异性和高选择性、没有交叉反应的5-HT₂受体配体将是努力的方向。

另外, Jones等^[25]报告用 ^{11}C -Diprenorpine对脑鸦片受体进行PET显像证实, 人的脑鸦片受体主要分布在视丘、尾核、颞叶、额叶和顶叶皮质, 而枕叶及皮质较少, 同时颞叶癫痫灶对放射性配体的浓集明显增高。尼古丁受体显像也已用于临床^[26]。吸烟者较之不吸烟者, 脑摄取 ^{11}C -Nicotine明显增高。老年性痴呆患者的脑皮质摄取 ^{11}C -Nicotine明显降低, 死后尸解发现其脑皮质尼古丁受体密度也降低。

总之, 近年来脑受体显像发展极快, 已经和将要对脑科学的研究作出卓越的贡献。九十年代是脑的年代, 发展脑受体显像将会在

脑的年代中大有作为。

参 考 文 献

1 Wagner WH. J Nucl Med. 1990;31:17A	14 Kung HF et al. J Nucl Med, 1989;30:88
2 Wagner WH. J Nucl Med. 1992;33:10N	15 Loch C et al. Eur J Nucl Med, 1989;15:413
3 Wagner WH. J Nucl Med. 1991;32:11N	16 Tatsch K et al. J Nucl Med, 1991;32:1014
4 Leonard BE et al. Neuropharmacology, 1984; 23:213	17 Rutgers AW et al. J Neuro Sci, 1987;880:237
5 Comar D et al. Nature, 1979;280:329	18 Lenders KL et al. Mov Disord, 1986;1:69
6 Comar D et al. Psychiatry Res, 1979;1:23	19 Friedman AM et al. Eur J Pharmacol, 1985; 108:327
7 Maziere B. Eur J Nucl Med, 1990;16:817	20 Dodds HN et al. J Pharmacol Exp Ther, 1987; 262:257
8 Friedman AM et al. Int J Nucl Med Biol, 1982;9:57	21 Holman BL et al. JAMA, 1985;254:3063
9 Wagner WH. et al. Science, 1983;221:1264	22 Maziere C. Costa E GAMA and Benzodiazepin Receptors. New York;Raven Press,1981:273
10 Laduron PM et al. Biochem Pharmacol, 1984; 33:833	23 Schubiger PA et al. Nucl Med Commu, 1991; 12:569
11 Stoof JC. Life Sci, 1984;35:2281	24 Leysen JE et al. Neuropharmacology, 1984; 23:1493
12 Wang DF et al. Science, 1986;234:1558	25 Jones AKP et al. J Neurosci Methods, 1988; 23:121
13 Mertens J et al. J Nucl Med, 1989;30:926	26 Nybak H et al. Prog Brain Res, 1989;79:313

LPO 碘化蛋白质和多肽方法及其应用

中国医学科学院放射医学研究所 牛惠生 李怀芬综述
中国医学科学院协和医院 王世真审校

摘 要:LPO 酶促放射性碘标记物的比放射性高、定位性好、能最大限度的保持标记物的生物学和免疫学活性,是一种理想的蛋白质和多肽的标记技术。本文就 LPO 法对蛋白质和多肽放射性碘化标记原理、LPO 制备和性质、碘化反应和特点以及方法的应用进行了综述。

放射性碘标记物已成为现代分子生物学、分子药理学、免疫学、临床检验学和临床治疗学研究和应用的重要试剂。尽管有放射性本身的不利因素,但是放射性碘(¹²⁵I 和 ¹³¹I)具有半衰期适中、用量少和放射性测量方便的特点,乃有取代¹⁴C 和 ³H 核素之趋势。

乳过氧化物酶(LPO)促放射性碘标记物的比放射性高、定位性好、能最大限度地保持标记物的生物学和免疫学活性,并可以进行活细胞(细胞膜、膜受体和细胞器等)标记,因此比其他碘化标记方法具有更多的优越性,是一种理想的蛋白质和多肽的标记技术。

1 LPO 的制备^[1-4]

LPO 除少量存在于唾液腺和泪腺外,主要存在于奶汁中。因为 LPO 能被阳离子树脂所吸附,所以 LPO 的制备一般是在新鲜牛奶中直接加入一定的 Dowex-50 或 CM-Cellulose 在 10℃~15℃ 搅拌下吸附 1~2 小时,然后低温离心,收集绿褐色吸附剂。再用 2~3 倍体积蒸馏水洗三次,将吸附剂装柱后梯度洗脱、收集蛋白质峰液,以 60% 饱和度硫酸氨分级,离心收集绿褐色上清液,透析除去硫酸氨后冷冻浓缩。进一步的提纯用 Sephadex C-