

射性标记抗生素还可用于其他方面：^{99m}Tc-红霉素气溶胶(可为肺巨噬细胞结合)及^{99m}Tc-先锋霉素衍生物。¹²³I-白细胞介素2在自身免疫性疾病中用于被激活的T细胞显像,且将被用于临床试验。^{99m}Tc-抗CD24单抗给药后4小时,对风湿性关节炎的诊断比中枢性单抗更特异,说明单抗的特异性摄取随时间而增加,而非特异性摄取在初次摄取后随时间而减少。¹²³I-血清淀粉蛋白显像可用于淀粉蛋白特异性显像。这些研究证实炎症显像已从一般炎症标志物显像到疾病组织和细菌特征性显像发展。

9 结语

本届年会的论文充分显示了未来核医学发展的方向。器官功能的客观测定在心脏、脑、肾等许多内科及外科治疗过程及治疗方案中具有一定意义。特异性及敏感性的共同提高对于诊断、治疗及预后,特别是恶性疾病及炎症提供了更准确的有关组织学特性的信息。

[Eur J Nucl Med 1994;21(2):159~169(英文)]李胜亨节译 刘秀杰审校

Alzheimer 病核医学显像诊断和其他相关技术研究进展^①

上海医科大学附属华山医院核医学科 陈文新综述 林祥通审校

摘 要: 随着世界人口老龄化的加速发展,痴呆已受到社会和医学界的极大关注。本文就痴呆的流行病学、病因和 Alzheimer 病的诊断标准、核医学显像(SPECT, PET)进展、神经病理学的现状及其他相关特殊检查作一扼要综述,旨在加深对本病的认识,提高核医学显像对本病的诊断水平。

1 临床流行病学

痴呆是指成人时期发生的智力多方障碍症候群,严重影响患者的工作能力和社交能力,其临床表现常取决于病因。根据欧美各国的统计,痴呆的50%是由 Alzheimer 病(AD)引起的,多梗塞性痴呆(MID)占20%,而混合型约为10%,余下20%则由较少见的疾病所致。我国高之旭等^[1]对老年期痴呆患病率的调查表明,AD占14.80%,MID占20.10%,其他类型痴呆占5.1%。日本的报道则倾向MID多于AD^[2,3],我国的统计资料也有支持这一结论的^[4]。这些差异可能源于调查样本(尤其是年龄构成)、方法和诊断手段等因素的影响,随着脑血管病防治渐见成效,MID患病率将下降,而AD在老年病学中将显得尤为突出和重要。

2 AD 概念的变化及临床诊断

传统上,将老年前期(<65岁)和老年期(≥65岁)痴呆归为两个不同类别,AD属于前者。由于越来越多的神经病理学研究发现老年期原发退行性痴呆与AD有着相同的病理改变,因此从70年代以来倾向于认为两种情况是一种疾病^[5,6],即将两者通称为AD或 Alzheimer 型痴呆(DAT),或称老年期发病者为老年性痴呆 Alzheimer 型(SDAT)。美国《精神障碍的诊断和统计手册》修订第三版(DSM-III-R)分类系统中把老年期痴呆和早老期痴呆都归为原发性痴呆(ADD) Alzheimer 型,并注明老年期和早老期以资鉴别^[7]。这些都反映了对AD的认识和概念有了更新和变动。

AD起病隐匿,呈持续的进行性智能衰退。临床症状主要包括精神心理障碍和神经功能

^① 本选题为国家教委博士点基金资助的内容

障碍两部分。1984年,美国国立神经系统疾病与卒中研究所(NINCDS)和AD及相关疾病协会(ADRDA)专题工作组制定了可能AD的诊断指标,主要包括①临床检查有痴呆且简易精神状态检查(Mini-Mental Test)、Blessed痴呆量表(Blessed Dementia Scale)或其它类似检查证实有痴呆并以神经心理试验确定;②两个以上认知功能缺陷;③记忆力和其他认知功能进行性恶化;④无意识障碍;⑤发病年龄40~90岁,以60岁以后居多。此外,需排除躯体性或其它脑部疾病导致的痴呆。该诊断标准内容详尽、具体,对AD的敏感性可达80%~85%,被较多地引用^[8]。近二十年发展了若干个精神状态检查工具,如长谷川痴呆量表(Hasegawa's Dementia Scale)、Wechsler成人智力表、Folstein智力量表(Mini-mental Scale Examination)、Hachinski评分量表^[9]等,这些检查工具的沿用,为AD的诊断和鉴别诊断向统一化、合理化方向迈进了一步。

尽管如此,临床神经心理测验仍不可避免地受到多因素的影响,如教育程度等,且缺乏发病前的记忆和智力程度比较,所以只是一种推测性诊断。再者,早期AD可有多种不典型的临床表现,为临床诊断造成许多困难,故辅以其它形式的诊断手段仍是十分必要的。

3 放射性核素脑显像在诊断AD中的进展

3.1 脑PET代谢显像

脑代谢显像主要使用¹⁸F-FDG(¹⁸F-脱氧葡萄糖)。对AD病人的¹⁸F-FDG显像表明,联合皮层区的葡萄糖代谢受损为其显著特征^[10-13],颞顶部及额叶葡萄糖代谢率降低,而初级视皮质区、感觉运动区、基底节、小脑相对不受损。最近,Herholz^[14]对三个PET中心的AD病人的PET结果进行分析指出,尽管不同实验室之间存在着感兴趣区大小、位置、运行程序、仪器分辨率等各方面的差异,但得到的结果是基本一致的。以混合的代谢比值(Composite metabolic ratio)及局部葡萄糖代谢率为指标,在临床诊断为可能AD的人群中,诊断的灵敏度

为94.6%,特异性为97.0%。同时左侧比右侧伴有严重的低代谢已在部分AD病人中得到证实^[15,16]。这可以解释在某些晚期病人中见到的语言困难。Mielke等^[17]发现,AD颞顶部、枕叶和额叶联合皮质的区域性脑组织糖代谢减低及异常脑区的体积与简短精神状态检查(MMSE)的得分均显著相关,提示认知障碍的程度取决于代谢障碍的程度。Ulrike^[18]还阐明了智力衰退的病程缓急与脑代谢的联系,观察到智力衰退迅速组与缓慢组的额叶局部葡萄糖代谢率(rGM R)间存在显著性差异,而两组间的颞顶部rGM R下降则无差异,说明额叶对AD病情的发展起着重要作用^[12,16,18]。这就为临床分型及治疗提供了新的信息。

人们还试图用PET代谢显像来探索AD病因。Murphy等^[19]发现,早期AD葡萄糖代谢的降低可能反映了突触传导功能的降低,而与葡萄糖转运、葡萄糖代谢异常及氧化磷酸化异常无关。Small等^[20]观察同卵双生的81岁女性,仅有一人出现临床症状而诊断为AD,另一位神经心理测试及脑代谢测定亦提示有AD先兆,但无发病,提示AD发病和临床表现同受先天遗传性因素及后天多因素的影响。

在出现痴呆临床症状或结构方面异常之前,PET可显示代谢异常,并能为鉴别AD和其他原因可引起的痴呆提供证据。MID对于PET表现为局灶性、不对称性的代谢减低;Huntington氏病对于PET可发现尾状核神经细胞生理功能降低;而额叶的区域性脑组织糖代谢下降则是Pick氏病的PET特点。但是,上述各种类型痴呆的PET表现可相互重叠,还要综合使用其它手段来确诊AD。

3.2 脑SPECT血流灌注显像

SPECT是比PET使用更广泛的另一种生理性功能影像学技术。SPECT可显示局部脑血流(rCBF)的情况,由于痴呆病人脑血流的变化是继发于葡萄糖代谢的变化,而且二者之间是成比例的,因此rCBF的变化与rGMR的变化是相似的。AD病人典型的SPECT常表现为双顶颞叶灌注减低(hypoperfusion)^[21,22],

而感觉运动区、丘脑、基底核、第一视觉区和小脑较少受累;虽然异常区域可因病情而异,但是顶上叶、角回、缘上回、颞上回和颞中回等部位总有单独的或同时的受累^[23]。少数不典型病人仅单侧异常并伴有同侧神经心理试验功能障碍及神经体征,晚期病人可以出现额叶灌注不足。

测定 rCBF 变化的显像剂如¹³³Xe^[24], ¹²³I-IMP^[25], ^{99m}Tc-HMPAO^[26]和²⁰¹Tl-DDC^[27]相继应用于 AD 病人 rCBF 测定。以 rCBF 定量测定或放射性计数比值为指标的显像诊断灵敏度为 70%~100%,加权平均值为 87%;特异性为 87%~100%,加权平均值为 96%^[28]。虽然这些数值可因研究方法、诊断指标和疾病人群的选择而异,但与其它检查相结合,SPECT 无疑是诊断 AD 并与其它类型痴呆相鉴别的重要手段。MID 常表现为多发性、局灶性的大脑皮层及深部结构的血流灌注减低^[29],Pick 氏病主要为局限于额叶的显著的血流减低;进行性核上神经麻痹(PSP)也以额叶(尤其是上额)血流灌注减低为主^[30];帕金森氏病伴发痴呆与 AD 常有相似的脑 SPECT 表现^[31,32],应充分考虑与 AD 共存的可能性。Habert 等^[30]对 44 例不同类型痴呆病人的脑^{99m}Tc-HMPAO SPECT 显像研究结果如下图:

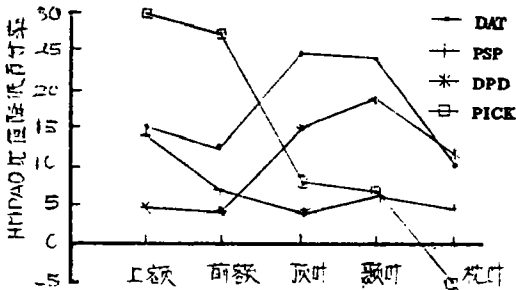


图1:各型痴呆的不同区域皮质与其计数比值减低百分率的关系

注:比值降低百分率=

$$\frac{\text{对照组各叶皮质:小脑计数值} - \text{痴呆组的皮质:小脑计数值}}{\text{对照组各叶皮质:小脑计数值}} \times 100\%$$

Jobst 等^[23]观察了 51 例临床诊断为 AD 的病人 CT 和 SPECT 脑显像结果,其中 86% 患者

在 CT 发现海马及其周围结构萎缩的同时,SPECT 显示颞顶部血流灌注的减低,且与萎缩的程度成正比。其中,10 位最终神经病理确诊为 AD 的病人则全部有上述表现。因此设想海马结构及周围组织的萎缩,可能导致投射神经的破坏和缺失,致使对应支配的大脑皮质代谢和血流灌注的减低。该研究也提示了 SPECT 和 CT 的表现特征相结合,有利于提高 AD 诊断的灵敏度和特异性。

3.3 PET 和 SPECT 中枢神经受体显像研究

AD 存在着多种神经递质通路的异常。这包括自 Meynert 核、蓝斑和背核来的胆碱能、去甲肾上腺素能及 5-羟色胺能投射系统,其中胆碱能系统的改变最为突出,同时密切影响认知功能和记忆^[33]。近年来发展的许多放射性标记的特异性受体拮抗剂和激动剂可定量分析受体的数目、活性和密度,因此被用于 AD 的研究^[34]。

用乙酰胆碱受体显像剂¹²³I-IQNB 行 AD 病人的 SPECT 脑显像^[35,36]及用 5-羟色胺受体显像剂¹⁸F-Setoperone 行 PET 脑显像^[37]已有报道,AD 在这些受体分布区域的放射性较对照组有不同程度的减低,但由于脂溶性较高,放射性标记的配体在脑内的非特异摄取也较高,且很难显示特异性结合的位点。作为诊断 AD 的新途径,受体显像还有待进一步发展和提高。

4 CT 和 MRI 在诊断 AD 中的应用

在发现脑结构性损害或可治性病变引起的痴呆(如脑积水、脑脓肿、硬膜下血肿等)中,使用可以显示脑结构的检查技术如 CT 和磁共振成像(MRI),都有重要鉴别诊断作用。CT 和 MRI 的应用,也给长期以来人们所关注的问题——AD 脑结构异常与临床表现的关系,提供了良好的研究条件。皮层萎缩、脑沟变宽和脑室扩大是 AD 在 CT 扫描的显著特征,其中脑室系统扩大较皮层萎缩更有临床意义^[38]。而且,认知功能的下降与脑室扩大的速率有关^[39]。因此有人认为是连续 CT 检查诊断 AD 比

单次检查更为敏感,但这在临床上并不适用。脑室扩大尤以第三脑室颞角处最为明显。虽然皮层萎缩和脑室扩大是AD的显著特征,但并非特异性改变,也可见于许多其他原因引起的痴呆和正常老化。但是,区域性萎缩,尤其是颞叶的新旧皮层区萎缩的CT图像,则较有诊断AD的参考价值^[46]。

对于鉴别各种不同的脑结构性病变,MRI明显优于CT。它具有极佳的对比度,可以明确区分白质和灰质,空间分辨力强,可显示较小的病灶和脑结构,如杏仁核和海马,因此有人用MRI测定海马体积以视其能否用于区别AD和正常老化,发现AD和正常老人的海马大小有显著差别^[41,42]。Jack等^[41]应用MRI测定颞叶前部(ATL)和海马结构(HF)的体积,发现HF和ATL的体积在AD病人中显著小于对照组。另外,20例AD病人中17例(85%)的HF/TIV(海马结构/整个颅脑体积)值均低于对照组,提示HF/TIV可能为更有效的指标。Scheltens等^[43]报道以MRI测定颞叶中部结构萎缩(MTA)的程度来区分AD和同龄对照组,灵敏度为81%(17/21),特异性为67%(14/21)。总之,CT和MRI可检出脑萎缩和脑结构方面的损害,因此在排除梗塞、肿瘤、外伤、出血等原因引起的痴呆时,具有重要意义,从而有利于以除外法诊断AD。

5 AD的神经病理分析进展

AD的神经病理学大体标本可见顶、枕或颞叶萎缩,脑沟变宽及脑室扩大。颞叶的萎缩以颞极的长度减少为突出特征;镜下可见病变区存在大量的细胞外老年斑(SP)和细胞内神经纤维缠结(NFT),以及颗粒空泡状变性,神经元丧失伴胶质细胞增生等^[44]。SP和NFT是AD最显著的病理标志,也是近年AD研究的重点。

5.1 SP的主要特征及成份研究

SP是一种球形结构,多分布于大脑皮层各区,特别是颞叶和颞叶,但很少见于白质。近来研究表明,SP中淀粉样沉积物和血管壁淀粉样

变性的蛋白是同系物,其基本结构是39~42个氨基酸多肽,命名为 β -淀粉样蛋白(β /A4蛋白或A4蛋白)^[45]。 β /A₄的产生是其前体蛋白(APP)异常水解和分泌所致,但具体过程还不明了。APP基因表达过度可能与AD尤其是部分家族型AD(FAD)的发病机理有关^[46,47],但有的研究结果不支持这一点,因此AD与APP遗传基因的关系尚无定论。

5.2 NFT特征及成份研究

NFT常见于新皮层和海马,为嗜银粗纤维堆积形成缠结。电镜下证实为成对螺旋细丝(paired helical filaments, PHF)组成。免疫化学研究提示了PHF主要构成为磷酸化异常的tau蛋白和泛素、神经丝蛋白、微管相关蛋白等。tau蛋白是PHF的重要组分^[48],它如何参与PHF的形成尚不明了,目前常用抗tau抗体,抗泛素抗体及抗Al₂₅抗体标记出NFT病灶^[49,50]。

综上所述,随着核医学与其他相关显像技术的进步,以及神经心理学、病理学及分子生物学等各领域对AD研究的进展,人们对AD的认识和诊断水平将逐步提高。就上述核医学及其他影像学的表现而言(如皮层血流减低、脑萎缩等),尽管目前认为它们并非AD所特有,但患AD时这些图像的发生率明显高于其它疾病。因此,它们对AD的诊断起着重要的作用。进一步需要探讨的问题是如何确定这些特征与其病原学的关系,这些特征的出现是否解释该病的症状,以及如何与其它诊断手段有机地结合,从而提高诊断的灵敏度和特异性等。这正是分子医学所面临的重大课题。

参 考 文 献

- 1 高之旭等. 中华神经精神科杂志, 1993; 26: 209-211
- 2 Ueda K et al. Stroke, 1992; 23: 798-803
- 3 Shibayama H et al. Acta Psychiatr Scand, 1986; 74: 144-151
- 4 高素荣等. 中华老年医学杂志, 1989; 8: 75-78
- 5 Greenamyre JT et al. Neurobiol Aging, 1989; 10: 593-602
- 6 Katman et al. J Am Geriatr Soc, 1991; 39: 516-525

- 7 American Psychiatric Association. DSM-III-R. Washington DC. APA, 1987
- 8 Mckhann G et al. Neurology, 1984; 34: 939-944
- 9 Hachinski VC et al. Arch Neurol, 1975; 32: 632-637
- 10 Foster NL et al. Neurology, 1983; 33: 961-965
- 11 Duara R et al. Neurology, 1986; 36: 879-887
- 12 Foster NL et al. Ann Neurol, 1984; 16: 649-654
- 13 Haxby JV et al. Neurology, 1988; 38: 1853-1863
- 14 Herholz K et al. J Nucl Med, 1993; 34: 1460-1466
- 15 Haxby Jv et al. J Cereb Blood Metab, 1985; 5: 193-200
- 16 Grady CL et al. Neurology, 1986; 36: 1390-1392
- 17 Mielke R et al. Arch Neurol, 1992; 49: 909-913
- 18 Ulrike MM et al. J Neurol Neurosurg Psychia, 1992; 55: 956-959
- 19 Murphy DG et al. Arch Gen Psychiatry, 1993; 50: 341-349
- 20 Small GW et al. Arch Neurol, 1993; 50: 209-219
- 21 Perani D et al. J Nucl Med, 1988; 29: 1507-1514
- 22 Montaldi D et al. J Neurol Neurosurg Psychia, 1990; 53: 33-38
- 23 Jobst KA et al. J Neurol Neurosurg Psychia, 1992; 55: 190-194
- 24 Komatani A et al. J Nucl Med, 1988; 29: 1621-1626
- 25 Hellman RS et al. Radiology, 1989; 172: 183-188
- 26 Holman BL et al. J Nucl Med, 1992; 33: 181-185
- 27 Van Rogen EA. Nucl Med Commun, 1987; 8: 603-610
- 28 Dewan MJ et al. Comprehensive Psychia, 1992; 33: 282-284
- 29 Cohen MB et al. J Nucl Med, 1986; 27: 769-774
- 30 Habert MO et al. Eur J Nucl Med, 1991; 18: 3-11
- 31 Nagel JS et al. Semin Nucl Med, 1991; 21: 11-23
- 32 Liu RS et al. Nucl Med Commun, 1992; 13: 744-748
- 33 Bartus RT et al. Science, 1982; 217: 408-417
- 34 陈文新. 国外医学·放射医学核医学分册, 1993; 17: 264-269
- 35 Weinberger DR et al. Arch Neurol, 1991; 48: 169-176
- 36 Zeeberg BR et al. Life Sci, 1992; 51: 661-670
- 37 Blin J et al. Brain, 1993; 116: 497-510
- 38 Mendae MF. J Am Geriatr Soc, 1992; 40: 476-478
- 39 Luxenberg JS et al. Neurology, 1987; 37: 1135-1140
- 40 Kido DK et al. AJNR 1989; 10: 551-556
- 41 Jack CR et al. Neurology, 1992; 42: 183-188
- 42 Kesslak JP et al. Neurology, 1991; 41: 51-54
- 43 Scheltens P et al. J Neurol Neurosurg Psychia, 1992; 55: 967-972
- 44 Ince P et al. J Neurol Sci, 1991; 106: 142-152
- 45 Selkoe DJ et al. J Neurochem, 1986; 46: 1820-1834
- 46 Rumble B et al. New Eng J Med, 1989; 320: 1446-1452
- 47 Goate A et al. Nature, 1991; 349: 704
- 48 Lee VMY et al. Science, 1991; 251: 675-678
- 49 Perry G et al. J Neurosci, 1991; 11: 1748-1755
- 50 Vande Nes JAP. Brain, 1993; 116: 103-115

^{99m}Tc 标记的肾小管功能显像剂

上海医科大学附属华山医院 李圣利综述 林祥通 刘永昌审校

摘要: ^{99m}Tc 标记的肾小管功能显像剂近年来发展迅速,目前常用的有 ^{99m}Tc -DADS 和 ^{99m}Tc -COO-DADS, ^{99m}Tc -PAHIDA, ^{99m}Tc -MAG₃ 及 ^{99m}Tc -EC 等。 ^{99m}Tc -MAG₃ 和 ^{99m}Tc -EC 在体内主要通过肾脏血浆清除,从尿液排出迅速,二者的显像质量大大优于 ^{131}I -OIH,并且 ^{99m}Tc -EC 比 ^{99m}Tc -MAG₃ 标记简便、不需要加热步骤。初步临床应用结果显示,二者对于肾小管功能检测都具有重要意义。

肾脏放射性核素动态显像为临床检查肾功能提供了无创伤性方法,并可通过 γ 照相机或

SPECT 的专用软件来测定有效肾血浆流量 (ERPF) 和肾小球滤过率 (GFR) 等肾功能参