

# 脑神经受体结合 PET药物特点及质量控制

中国药品生物制品检定所(北京,100050) 钟建国综述 夏振民审校

摘要:简述了脑神经受体结合 PET药物的特点、分类及质量控制,并简单介绍了美国药典论坛首次刊载的两种神经递质受体结合 PET药物: $^{11}\text{C}$ -甲螺哌隆注射液和 $^{11}\text{C}$ -雷氯必利注射液。

关键词:脑神经受体结合 PET药物  $^{11}\text{C}$ -甲螺哌隆注射液  $^{11}\text{C}$ -雷氯必利注射液

正电子发射断层显像(PET)无损伤测定脑神经受体,为洞悉活体神经系统特异神经通道的生理活动提供了一种独特的方法<sup>[1]</sup>。它不仅可阐明各种神经和精神疾病发病机制,得到客观的诊断结果,也可以评价许多作用于中枢神经系统的药物在体内引起的生理、病理变化及作用部位,而且可以获得大量大脑思维活动的信息,为研究人体生命科学和人工智能提供重要数据。因此,神经受体结合 PET药物是一类很有开发潜力的放射性药物,是放射性药物研究方向之一。

## 1 脑神经受体结合 PET药物的特点

神经受体结合 PET药物是一类发射正电子核素标记的可与各种神经受体特异性结合的药物。作为一种有效的脑神经受体结合 PET药物,至少具备下列基本特点<sup>[2]</sup>:①药物分子中含有发射正电子的核素;②由于脑组织中神经受体浓度很低,为了使结合部位不致于被药物饱和,因而必须有高比活度;③能有效地透过完整的血脑屏障;④在体内只发生简单的代谢,且其放射性代谢物不能通过血脑屏障;⑤对神经受体具有较强的亲和性;⑥给药后,在体内表现出很高的特异-非特异性结合比;⑦为保证不引起药理和毒理效应,只能少量给药,因此要求药物高效;⑧通过 PET显像得到的动力学数据,可以间接测定受体密度。

此外,受体结合的可逆性对 PET评价未标记的受体作用药物在体内的效能也是很有

用的。

## 2 脑神经受体结合 PET药物的分类

目前已研究的脑神经受体结合 PET药物有以下几类:

### ①多巴胺受体结合 PET药物

中枢神经系统中存在着特异的多巴胺受体,它有多种,可分为  $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $D_4$  等各型。目前研究较多的是  $D_2$  型 PET药物,如发射正电子核素标记的螺环哌隆啉酮和苯甲酰胺的衍生物。

### ②乙酰胆碱受体结合药物

### ③5羟色胺受体结合药物

### ④苯并二氮杂草受体结合药物

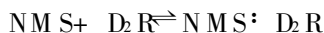
## 3 多巴胺受体结合 PET药物

由于通常所见的神经性混乱疾病诸如帕金森氏症、亨廷顿氏病和精神分裂症等患者的多巴胺  $D_2$  受体发生变化<sup>[1]</sup>,因此与多巴胺  $D_2$  受体特异性结合的 PET药物尤其受到重视,研究得最为成熟。1983年, Gareet 等人<sup>[3]</sup>首先研制的 $^{18}\text{F}$ 多巴( $^{18}\text{F}$ -Fluorodopa)注射液已正式收入美国药典<sup>[4]</sup>,最近美国药典论坛又刊载了两种神经递质多巴胺  $D_2$  受体结合 PET药物: $^{11}\text{C}$ -甲螺哌隆注射液和 $^{11}\text{C}$ -雷氯必利注射液。

### 3.1 $^{11}\text{C}$ -甲螺哌隆注射液<sup>[5]</sup>

甲螺哌隆(N-methylspiperone)是一种重要的苯丙酮类治疗精神分裂症的精神抑制

药物,在结构上与氟哌啶醇有关,是  $D_2$ 、 $D_3$ 、 $D_4$  型受体的拮抗剂。1983年,Wagner等人<sup>[6]</sup>首次用 $^{11}\text{C}$ 标记甲螺哌隆,并利用PET测定多巴胺受体而用于脑垂体瘤的诊断。由于 $D_2$ 受体浓度比 $D_3$ 、 $D_4$ 受体浓度大得多,因此脑纹状体的PET图像表明<sup>[7]</sup>, $^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆绝大部分与 $D_2$ 受体结合。甲螺哌隆与 $D_2$ 受体结合是可逆的,可用下式表示:



$$K_d = \frac{[\text{NMS}][\text{D}_2\text{R}]}{[\text{NMS} \cdot \text{D}_2\text{R}]}$$

其中 $[\text{NMS}]$ 为甲螺哌隆的浓度, $[\text{D}_2\text{R}]$ 为 $D_2$ 受体浓度, $[\text{NMS} \cdot \text{D}_2\text{R}]$ 为甲螺哌隆与 $D_2$ 受体结合后的浓度

但是,由于解离常数 $K_d$ 很小(在体外为 $0.05\text{nmol/L}$ ),因此在PET显像期间未发现解离, $^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆与 $D_2$ 受体的结合好象是不可逆的,由于 $^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆能与 $D_2$ 受体牢固结合,因而有很高的效能,给药用量很小,一般不会引起药理和病理效应

$^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆的PET动力学研究表明<sup>[8]</sup>:正常人静脉给药后的早期,由于 $^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆在脑内的特异性结合和非特异性结合,可以浓集在血流量最大的灰质内。当血液中放射性下降, $^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆以最快的速度离开非特异性结合部位,而由于和 $D_2$ 受体特异性结合力较强,因而以低速率离开特异性结合部位,数小时后可得到较好的特异性-非特异性结合比。因此可根据 $^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆在脑内特异性结合部位和非特异性结合部位的放射性比值的半定量方法,来估计 $D_2$ 受体数量,为研究以多巴胺 $D_2$ 受体变化为特征的疾病的诊断提供依据。

### 3.2 $^{11}\text{C}$ 雷氯必利注射液<sup>[9]</sup>

雷氯必利(raclopride)也是一种 $D_2$ 受体拮抗剂,这种苯甲酰胺类精神抑制剂在临床上是有有效的抗精神病药物,且锥体外副作用

应低。雷氯必利与多巴胺 $D_2$ 受体的体内结合有很高的亲和性和特异性,而且是可逆的。非特异性结合及代谢作用都很少。人体PET研究表明<sup>[1]</sup>,根据 $^{11}\text{C}$ 雷氯必利注射液得到的PET数据建立的示踪剂动力学模型,可用于定量描述人体大脑中 $D_2$ 受体活性,因此可用于阐明许多涉及多巴胺 $D_2$ 受体活性改变的中枢神经系统疾病的发病机制及病理过程。 $^{11}\text{C}$ 雷氯必利注射液不仅可作为诊断精神分裂症、Alzheimer病及脑垂体瘤等疾病的显像剂,而且可用于评价许多精神分裂症治疗药物的疗效。测定传统精神抑制剂在脑和血流中的浓度关系及脑中药物浓度与 $D_2$ 受体结合的关系。此外,它还是一种研究不与 $D_2$ 受体结合但能通过调节神经递质突触释放间接影响多巴胺受体活性药物的PET药物<sup>[10]</sup>。

## 4 受体结合 PET药物的质量控制

像其它有机PET药物(如 $^{18}\text{F}$ -DG)一样,脑神经受体结合PET药物必须有可接受的放射性核素纯度、放射化学纯度、化学纯度和制剂学要求(如无菌、无热原、等渗性、适当的pH值等)。由于发射正电子的核素半衰期一般都很短,因此放射性核素纯度和制剂学要求必须取决于严格控制,并于事后确证

高比活度这一项在神经受体PET药物中显得特别重要。一方面,一般受体浓度都很低,只有高比活度的注射液给药后才能使特异性结合部位不致被未标记药物饱和,得到较高的特异性-非特异性结合比。例如:纹状体中的 $D_2$ 受体浓度很低(约 $30\text{pmol/g}$ ),静脉注射 $^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆注射液后,由于 $D_2$ 受体特异性结合和 $^{11}\text{C}$ 甲螺哌隆溶解于脑组织中的非特异性摄取,放射性在脑中浓集,在脑中基本不含 $D_2$ 受体的区域(小脑)仅仅显示非特异性摄取,只有注射液比活度足够高时,特异性结合远大于非特异性摄取,才能得到纹

状体与小脑的良好反差<sup>[7]</sup>。另一方面,为了保证不引起药理和毒理效应,给药时用量应该很少,这也要求高比活度。要得到高比活度的神经受体 PET 药物,在加速器制靶法和标记化学细节等方面都要下很大的功夫,稍有疏忽就可能得到比活度较低的产品,而且放射性核素半衰期很短,因此每批产品必须测定比活度。受体结合 PET 药物除了要保证足够的放射化学纯度、化学纯度、放射性核素纯度和制剂要求外,还要保证有足够高的比活度,使得注射给药只占据脑组织特异性结合部位的一小部分。

除了多巴胺 D<sub>2</sub>受体 PET 药物研究得比较成熟外,许多其它发射正电子核素标记的、对神经递质受体有很高亲和性的药物也已进行了 PET 显像研究<sup>[11]</sup>,其中包括许多已知的主要递质和神经调节受体的拮抗剂和激动剂,如乙酰胆碱、降肾上腺素、5羟色胺、麻醉剂、谷氨酸和酚嗪的亚受体等。可以预见,

<sup>11</sup>C-甲螺哌隆注射液、<sup>11</sup>C-雷氯必利注射液及其它受体结合 PET 药物将在临床应用中普遍接受,美国药典也将正式收载

#### 参 考 文 献

- 1 US Pharmacopeial Forum, 1995; 21(1): 172-175
- 2 Kung HF. Nucl Med Biol, 1990; 17: 85-92
- 3 Gareet RS et al. Nature, 1983; 305: 137-138
- 4 US Pharmacopeial X X III, 1995; 674-675
- 5 US Pharmacopeial Forum, 1995; 21(1): 19-20
- 6 Wagner HN et al. Science, 1983; 221: 1264-1266
- 7 US Pharmacopeial Forum, 1995; 21(1): 169-171
- 8 Wagner HN et al. J Clin Chem, 1985; 31: 1521
- 9 US Pharmacopeial Forum, 1995; 21(1): 21-23
- 10 Dewey et al. Synapse, 1993; 13: 350-356
- 11 Stocklin G and Pike V. Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht; 1993

(收稿日期: 1995-09-21)

## · 信息高速公路 ·

### ● 鸡距草能检测放射线泄漏

据《韩国日报》报道,韩国原子能研究所金振奎博士领导的研究小组近日披露:多年生植物鸡距草\* 花色为紫色,受到放射线照射后变成粉红色,又变成白色。利用这一变化,可以确认核设施及其周围地区的放射线有无泄漏和污染。

金博士指出,用从自然本底到 3Gy(300rad)的放射性剂量照射鸡距草时,随着剂量的增加,花的颜色也发生了变化,尤其是花蕾中的“花粉母细胞(花粉形成前的细胞)”反应更为敏感,故通过了解该细胞的染色体畸变情况可推算放射性剂量。

除了冬季外,鸡距草可常年开花。金博士打算以此次研究为基础,通过对鸡距草基因的研究,开发出冬季也能开花的耐寒品种,并在核设施周围地区普及种植鸡距草,使居民直接确认放射线是否泄漏,从而为提高对原子能的安全意识做贡献。

\* 可能称作鸭跖草——摘编者