

可以由 SPECT 来弥补。此外,在不伴有间接征象(即显示有颅内占位损害的存在)时,CT 很难检出等密度的 SDH,双侧等密度的 SDH 中,一侧积血的质量效应可被对侧平衡,但用 SPECT 可望显示这种异常^[3,9]。SPECT 对蛛网膜下腔出血的阳性发现率也很高,Rawtuk 等^[10]报告 7 例蛛网膜下腔出血病人,SPECT 有 6 例阳性

综上所述,SPECT 对目前临床上无法用客观指标来确定的脑震荡和头部外伤后综合征病人的诊断可提出一定的客观诊断依据,而对脑挫伤和颅内血肿患者 SPECT 较 CT 或 MRI 在某些程度上更灵敏,发现病灶较 CT 或 MRI 在时间上要早,数量上要多,且发现病灶范围较 CT 大,能更确切地反映病人的临床状况和预测病情进展和预后等。因此,将 SPECT 所提供的颅脑损伤的病理生

理信息和 CT 或 MRI 提供的解剖信息结合起来,有利于进一步提高颅脑损伤患者的诊断准确率并指导临床

参考文献

- 1 鸟越隆一郎 他. 脑と神经, 1991; 43(6): 530-532
- 2 Gray BG. J Nucl Med, 1992; 33: 52-58
- 3 Provenzale J. J Nucl Med, 1992; 33: 248-250
- 4 Newton MR et al. J Neuro Neurosurg and Psych, 1992; 55: 92-94
- 5 Abdel-Dayen HM. Radiology, 1987; 165: 221-226
- 6 Newton MR et al. Nucl Med Commun, 1989; 10: 254
- 7 Gray BG. J Nucl Med 1990; 31: 936
- 8 Isaka Y et al. J Nucl Med, 1992; 33: 246-248
- 9 Bailey D et al. J Nucl Med, 1987; 28: 844-851
- 10 Rawtuk BD et al. Br J Radiol, 1988; 61: 26-29

(收稿日期: 1996-05-16)

基本的受体显像数学模型和方法

华西医科大学附一院核医学科(成都, 610041) 匡安仁综述 谭天秩审核

摘要: 用显像方法研究配体和受体及其相互作用,对数据分析的动态模型提出了新的挑战。由于放射性配体复杂的体内运动,导致了采用复杂的房室模型进行描述。如采用较简单的模型,则不能正确描述体内配体与受体的运动,易产生偏差;如采用复杂的模型,需测算的未知参数过多,降低了其信息的可信度。本文综述目前常用的几种数学模型及其优缺点、常用的几种显像方法、如何简化模型、对模型参数的鉴别、影响结果的因素,试图阐明如何正确选择和使用数学模型进行受体显像研究。

关键词: 受体显像 数据分析模型

在过去十多年时间里发展起来的最引人注目的研究领域之一,就是对不同的神经介质及其受体系统的显像研究。由 Wagner^[1]和 Garnett^[2]等人进行的多巴胺受体显像的探索,开创了这一崭新的领域。现已开展了阿片^[3]、苯二氮草^[4,5]、藜毒碱^[6,7]和 5-羟色胺^[8]等神经递质受体的显像研究。这一新技术不仅能反映疾病导致的改变,而且能描述致病

的原因。目前认为,人类发病机制多以神经化学紊乱为基础,故了解神经化学通道、生化和药理学与突触活动间的联系就特别重要

1 房室模型的基本概念

基本模型包括四个房室,由六个参数描述放射性配体在房室间的运动。如图 1, C_p 代表血浆中游离配体, C_t 代表组织中的游离配

体, C_{ns} 代表非特异结合的配体, C_s 代表特异性结合的配体 K_1 和 K_2 描述配体跨越屏障(如血脑屏障)进入或退出组织的能力; K_3 和 K_4 描述配体与受体结合和解离的能力; K_5 和 K_6 描述配体与非特异位点结合和解离的能力。各参数可由公式(1)求出^[9]。

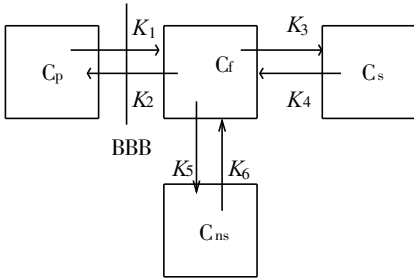


图 1 四室六参数模型

$$\begin{aligned}
 K_1 &= fE_0 = f(1 - e^{-PS/f}) \quad (\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \text{min}^{-1}) \\
 K_2 &= K_1 / DV_f \quad (\text{min}^{-1}) \\
 K_3 &= K_{on} B_{max}' \quad (\text{min}^{-1}) \\
 K_4 &= K_{off} \quad (\text{min}^{-1}) \\
 K_D &= K_{off} / K_{on} \\
 K_3 / K_4 &= B_{max}' / K_D \quad (1)
 \end{aligned}$$

其中, f 是组织血流量, E_0 是组织对配体每次通过的摄取分数, PS 为组织表面透过率 (Permeability surface area product), DV_f 为平衡时配体在游离房室的分布容积, K_{on} 是结合常数, K_{off} 为解离常数, B_{max}' 是受体密度, K_D 为亲和常数

上述模型在实际应用中太复杂,常用的简化模型是假设游离和非特异结合房室间迅速平衡,则 K_5 和 K_6 必须很高,至少应与 K_2 一样高或更高,这样就成为三室四参数模型,参数的运算见公式(2)^[9]。

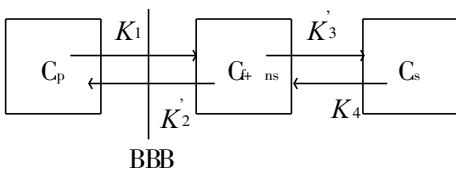


图 2 三室四参数模型

$$\begin{aligned}
 K_1 &= fE_0 \\
 &= f(1 - e^{-PS/f}) \quad (\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \text{min}^{-1}) \\
 K'_2 &= K_2 / (1 + K_5 / K_6) \\
 &= K_1 / DV_f' \\
 &= K_1 / DV_f (1 + K_5 / K_6) \\
 &= K_1 (DV_f + DV_{ns}) \quad (\text{min}^{-1}) \\
 K'_3 &= K_3 / (1 + K_5 / K_6) \\
 &= K_{on} B_{max}' / (1 + K_5 / K_6) \quad (\text{min}^{-1}) \\
 K_4 &= K_{off} \quad (\text{min}^{-1}) \\
 K_D &= K_{off} / K_{on} \\
 K_3 / K_4 &= B_{max}' / K_D (1 + K_5 / K_6) \\
 DV_f' &= DV_f (1 + K_5 / K_6) \\
 &= DV_{f+ns}, \text{代表游离和非特异结合房室的总和} \quad (2)
 \end{aligned}$$

2 三种基本的显像方法

用房室模型进行受体显像分析有三种基本的方法:①平衡法,②一次给药动态法,③二次或多次给药动态法。

2.1 平衡法

平衡法是在游离配体浓度动态变化的状态下测定特异性结合、游离和非特异性结合的放射性配体。这一方法的应用必须满足以下条件:①放射性配体必须有较高的结合与解离常数,使结合与游离池之间很快达到平衡;②需多次、不同比放配体的注入;③必须有一不含特异性结合位点的参照区,用以获得游离和非特异结合的数据。由公式(3)可求出 B_{max} 和 K_D 。

$$C_s = B_{max}' \times C_{f+ns} / (K_D + C_{f+ns}) \quad (3)$$

将公式(3)转换为公式(4),这是结合与游离之比对结合的线性回归,斜率为 $-1/K_D$, y 轴截距为 B_{max}' / K_D , x 轴截距为 B_{max}' 的典型 Scatchard图或 Eadie-Hofstee图^[10-12]。

$$C_s / C_{f+ns} = -1/K_D \times C_s + B_{max}' / K_D \quad (4)$$

平衡法的优点是不采集动脉血,可分别求出 B_{max} 和 K_D ;主要缺点是①要多次给药,②未达平衡而导致的误差,③需参照区用以

估价游离和非特异结合。Farde等^[13]用¹¹C-Raclopride进行多巴胺受体显像,计算出正常人 B_{max} 为 $14.4 \pm 1.9 \mu\text{mol/ml}$, K_D 为 $3.8 \pm 0.6 \text{ nmol}$; Persson等^[14]用¹¹C-R₆-15-1788对脑苯二氮草受体进行显像研究,大脑皮质的 B_{max} 为 $87 \pm 17 \mu\text{mol/ml}$, K_D 为 $8.6 \pm 4.0 \text{ nmol}$

2.2 一次给药动态法

通过测定组织和动脉血中的时间-放射性曲线进行运算。此法应仔细分析血和组织中的放射性代谢产物,用于计算的放射性只能代表配体,必须使用高比放的配体,这样被占据的受体与受体的总量相比,可被忽略。

这一方法的优点是只需一次给药,无需达到平衡和不必多次显像;主要缺点是①不能分别获得 B_{max} 和 K_D ,②要采集动脉血,③要仔细分析代谢产物。本法首先被 Mintun等^[15]应用,他们用¹⁸F-Spiperone对狒狒进行脑多巴胺受体显像, B_{max}/K_D 为 19.4 ± 1.7 。这一方法已被成功地用于蕈毒碱受体显像研究^[16,17]。

2.3 二次或多次给药动态法

这一方法在很多方面与上述一次给药动态法相似,要测定组织和动脉血的时间-放射性曲线,还应对放射性代谢产物进行校正,主要区别在于多次给药,目的是分别获得 B_{max} 和 K_D 。其进一步可分为下述二种方法:①第二次或多次注射时用低比放配体,用非线性法求出未被占领的受体数量的变化;②第二次或多次注射用非标记的竞争性配体。

这一方法的优点是能分别获得 B_{max} 和 K_D ,缺点是①多次显像,时间延长;②每次注射量逐渐减少,才能使总的放射量维持在允许的水平;③必须考虑到任何药理作用对实验结果的影响。Delforge等^[18]用¹¹C-MQNB成功地进行了正常人心肌 M_2 受体显像, B_{max} 为 $26.0 \pm 7.0 \mu\text{mol/ml}$, K_D 为 $2.0 \pm 0.5 \mu\text{mol/ml}$

3 模型的简化

简化就是减少模型的房室,减少需要评估的参数。简化模型提供信息的质量,完全决定于假设前提的正确与否。所以,对简化模型的参数必须仔细检验。

3.1 不可逆结合

假如配体与受体结合,其解离常数很小,即 K_4 接近零,可被忽略,则可测定组织和动脉血的时间-放射性曲线,根据公式(5)可求出 K_1 、 K_2 和 K_3 。这一方法仅能用于动态法,因平衡法的假设中不可能发生不解离的现象。如用¹¹C-Scopolamine进行的M受体显像^[6]、用¹⁸F-MM SP进行多巴胺受体显像^[19],就是这一方法。根据采用不同的显像和计算程序,进而可分为三种方法:①Patlak分析图^[9],可得复合参数 $K_1 K'_3 / (K'_2 + K'_3)$,用组织浓度除以血浓度的商对血浓度的积分除血浓度的商进行回归,如 K_4 为零,则斜率为 $K_1 K'_3 / (K'_2 + K'_3)$,y轴截距为 $K_1 K'_2 / (K'_2 + K'_3)^2$ 。此法简单,可直观地对受体显像的相关参数进行评估。但在疾病状态下,血流和转运过程不断变化,如将转运过程的障碍描述为受体系统的变化,将导致错误的结论。

$$C_T(t) = \frac{K_1}{K_2 + K_3} [K_3 + K_2 e^{-(K_2 + K_3)t}] \otimes C_p(t) \quad (5)$$

其中 \otimes 代表两个函数叠加,合成为一个函数的符号;②一次显像法,仅需一次延迟显像。当游离和非特异结合的配体大部分被清除,余下的主要是特异性结合的配体时进行显像,能测定 $K_1 K'_3 / (K'_2 + K'_3)$ 。本法简单,不需动态显像,但仍不能将转运因素的影响与受体结合的信息区别开;③二次显像法,既要简化模型,又要将转运因素的影响与受体结合的信息区别开。一些配体从组织中被清除与其和受体相结合比较是较慢的,就是 K_2 较小,早期显像可评估 K_1 ,延迟显像可评估 K_3 ;如进一步假设公式(5)方括号中为零(在

延迟相),如游离分布容积为 1.0,则可改为公式(6)^[6];再进一步假设游离配体和非特异结合配体的分布容积为 1,则公式可进一步变化为公式(7)

$$K_3 \approx \frac{K_1 \tau_T(t)}{K_1 \int_0^t C_p(t) dt - C_T(t)} \quad (6)$$

$$K_3 \approx \frac{K_1 / DV'' (C_T(t) - K_1 C_p(t) \otimes e^{-(K_2' + K_3')t})}{K_1 \int_0^t C_p(t) dt - C_T(t)} \quad (7)$$

3.2 快速可逆结合

如配体与受体结合和解离的速度都快,则 K_4 不能忽略,又成为三室四参数模型。如结合与解离的速度远大于转运速度,即 K_3 和 K_4 远大于 K_1 和 K_2 ,则可变为二室二参数模型,如图 3

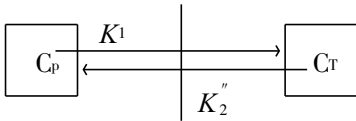


图 3 二室二参数模型

一个房室包括了游离、非特异结合和特异结合的配体。这一简单房室的参数描述如公式(8)和(9) DV' 是总的分布容积,因结合率高,所以特异性结合在总结合 C_T 中占主要地位, DV' 实际上成为 B_{max}' ,假设游离和非特异结合配体可通过参照区减去,则 B_{max}'/K_D 可直接由 DV' 算出。一次显像,不能将 B_{max}' 与 K_D 分开,第二次用低比放或未标记配体进行显像,就能将这两个参数分开^[9]。

$$K_1 = fE_0 = f(1 - e^{-fE_0 t}) \quad (\text{ml}^\circ \text{g}^{-1} \text{min}^{-1})$$

$$K_2'' = K_2' / (1 + K_3' / K_4) \quad (\text{min}^{-1})$$

$$= K_2' / (1 + K_5 / K_6) / (1 + K_3' / K_4)$$

$$= K_2' / (1 + K_5 / K_6 + K_3' / K_4)$$

$$= K_1 / DV'' = K_1 / (DV_f + DV_{ns} + DV_s) \quad (8)$$

$$DV'' = DV_f + DV_{ns} + DV_s = K_1 / K_2'' (\text{ml}^\circ \text{g}^{-1})$$

$$= (K_1 / K_2'') [1 + K_5 / K_6 + K_3' / K_4]$$

$$= DV_f + DV_f B_{max}' / K_D \quad (9)$$

3.3 参照区的使用

参照区可用于上述任一模型。它可用于评估转运率与清除率,游离相和非特异结合相的分布容积。通常是将一含很少或不含特异结合的区域为参照区。所用模型不同,参照区的功能不同。二室二参数模型中,参照区用于评估游离相和非特异结合相的容积,进而可从 DV' 获得 B_{max}'/K_D ;平衡法中,参照区用于确定配体在游离和非特异结合房室中的浓度,然后从实验区中减去参照区的浓度。如果 1~2 个参数由参照区获得,这些参数在参照区与受体分布密集区之间又无变化,则它们的值可作为常数,用以估价其它参数。如用 ^{18}F -Spiperone 进行多巴胺受体显像, K_1 和 K_2' 则从小脑参照区获得^[15]。使用参照区,必须注意如下问题:①参照区内是否真的没有或仅有可忽略的特异性结合?②参照区与实验区之间的转运动力学是否不同?③参照区与实验区之间的非特异结合有无可比性?④任何假设必须被实验证明有效^[9]。

4 反应容积 (reaction volume, V_R)

假定游离配体在某一房室中是均匀分布的,应用房室模型可推算出相应的参数。然而事实并非如此,游离配体房室中,靠近毛细血管壁的配体浓度始终高于受体结合部位附近的浓度,即从毛细血管壁到受体结合部位之间,存在一个配体浓度梯度。这一配体分布的不均匀性,将对计算出的所有参数产生影响^[20]。为了纠正这一偏差, Delforge 等引进了 V_R 概念。 V_R 被定义为与受体结合部位附近配体浓度一致的反应容积。由此推论出在受体显像时,反应配体与受体结合亲和力的平衡解离常数应为 $K_d V_R$,而不能只用 K_d 。 V_R 可由体内受体显像和体外受体分析得到的平衡解离常数之比求出^[20]。

Wong 和 Gjedde^[21]则认为,应参照核物理学的概念,暂时平衡存在于两个房室的配体质量比保持为一常数时。并指出, Delforge

等的观点和方法,事实上是把游离配体房室又划分为两个亚房室,一是靠近毛细血管部分,一是靠近受体结合部位,增加了房室数,增加了要评估的参数,同样可引起偏差,降低参数的可信度^[21]。关于 V_R 这一概念在受体显像中的作用,还有待于更多的作者,用更多的实验数据证明其是否有价值。

5 计算机模拟研究

用计算机模拟,对动力学模型的结构进行研究,是很有价值的。计算机模拟可用于研究参数的可辨识性和偏差;模型假设对结果的影响;增加或减少房室和参数对结果的影响;结果预期的准确性 (the expected accuracy of the results)。

5.1 参数的可辨识性 (parameter identifiability)

在一个数学模型中,当某一参数改变时,能否测到时间-放射性曲线的相应改变,这就是参数的可辨识性。如一参数的改变不能引起时间-放射性曲线的相应改变,这一参数无可辨识性;反之,则应考虑其它参数的改变不能引起同样的时间-放射性曲线的改变,第二参数的变化不能抵消第一参数引起的时间-放射性曲线变化,则这一参数有可辨识性。影响参数可辨识性的基本因素是:数学模型的结构,测定的噪声水平,显像程序,数据分析处理方法。选择模型时,用计算机模拟决定哪些参数或哪些参数的组合有可辨识性。如能肯定一些参数没有或仅有很小的影响时间-放射性曲线的能力,则可从模型中除去这些参数,降低模型的复杂性^[9]。

5.2 血流转运限制

某些放射性配体的分布,主要由血流的转运能力控制,而不是由配体-受体结合过程决定,在这一过程中, K_3 明显高于 K_2 , K_4 明显偏低。假如 K_3/K_2 比值很大, K_4 很低,摄取和分布仅代表血流的转运能力。这种情况下,虽然大多数配体仍结合于特异性位点,但

分布不反映受体密度,仅反映配体被组织摄取的情况,配体没有提供受体的信息,仅提供血流转运能力的信息,这就是血流转运限制。另一方面,如亲和力很低,结合到受体上的配体明显少于结合到非特异性结合位点上的配体,信噪比太低,这是受体显像的又一制约因素。所以,配体的 K_3/K_2 值,只在很窄的范围内适合作定量受体显像分析。因此,选择配体时,应考虑其结合和解离的速度都快,以避免出现血流转运限制的情况^[9]。

参考文献

- 1 Wagner HN et al. Science, 1983; 221(4617): 1264
- 2 Garnett ES et al. Nature, 1983; 305(8): 137
- 3 Wilson AA et al. J Comput Asst Tomogr, 1985; 9(2): 231
- 4 Samson Y et al. Eur J Pharmacol, 1985; 110(2): 247
- 5 Links JM et al. Eur J Pharmacol, 1986; 122(3): 381
- 6 Frey KA et al. Proc Eur Natl Acad Sci USA, 1985; 82(19): 6711
- 7 Eckelman WC et al. J Nucl Med, 1985; 26(6): 637
- 8 Luabeyt M et al. J Neurochem, 1986; 46(2): 405
- 9 Robert A., Frontiers in Nuclear Medicine, Published by The American College of Nuclear Physicians, 1990; 113
- 10 Scatchard G. Ann NY Acad Sci, 1949; 51(3): 660
- 11 Rosenthal HE. Anal Biochem, 1967; 20(3): 525
- 12 Hofstee BHJ. Science, 1952; 116(3013): 329
- 13 Farde L et al. Science, 1986; 231(4735): 258
- 14 Persson A et al. Hum Psychopharmacol, 1989; 4(1): 21
- 15 Mintun MA et al. Ann Neurol, 1984; 15(3): 217
- 16 Syrota A et al. Life Sciences, 1984; 35(9): 937
- 17 Mulholland GK et al. J Nucl Med, 1992; 33(3): 423
- 18 Delforge J et al. J Nucl Med, 1993; 34(6): 981
- 19 Logan J et al. J Neurochem, 1987; 48(1): 73
- 20 Delforge J et al. J Nucl Med, 1996; 37(1): 118
- 21 Wong DF et al. J Nucl Med, 1996; 37(1): 126