

PET在精神分裂症中的应用

兰州医学院附一院核医学科(兰州,730002) 宋少莉综述 林祥通*审校

摘要:精神分裂症是一种严重而表现复杂的精神疾病, PET显像对精神分裂症病因、发病机制及治疗的研究都会起到很大的作用。相信 PET受体显像将最终证实受体调节失控而非受体缺陷是精神分裂症的病因。

关键词:精神分裂症 受体 代谢 正电子发射断层

精神分裂症是一种严重而表现复杂的精神疾病,其临床特点是有恒定的思想障碍,幻想、妄想,稀奇古怪的行为,患者丧失与外界社会和人群交往的能力。临床上应用 MRI和计算机 X线断层扫描术发现,精神分裂症患者的脑萎缩,然而这种发现的重要性令人质疑,因为研究表明,脑体积的缩小也可能是由于药物治疗而致。因此,选用合适的研究手段已成为精神分裂症研究的关键。

PET的优点是在活体内研究血流、氧耗、葡萄糖代谢、蛋白质合成和神经递质受体的特征,它不仅能观察可能出现的区域性特异性变化,而且还能观察不同区域间代谢速率的变化,为精神疾病的研究提供了一种有效的检测手段。

1 精神分裂症的脑代谢显像

1974年, Ingval 和 Frodazen 首先应用额部功能低下(hypofrontality)这个术语来描述精神分裂症患者额叶的低血流灌注。在这以后,应用 PET对脑血流灌注和葡萄糖代谢进行了不少研究,尽管这些研究表明在精神分裂症中存在着额叶的功能异常^[1],但结果却不一致,这可能与额部皮层的复杂结构、精神分裂症的分期、药物治疗、认知激活和疾病症状有关。

1.1 额部皮层的复杂结构

额部皮层的复杂结构是影响额部功能低

下的重要因素,额部皮层包括新皮层和原始边缘皮层,它与记忆和眼球运动调节有关,已经发现额部皮层有三个功能区,针对这些特点,皮层功能低下这个概念过于笼统,因为它不能反映额叶皮层特殊区域功能的多样性。

1.2 精神分裂症的分期

以往对精神分裂症慢性病人的研究发现,在静止或特殊认知活动下额叶皮层血流降低。然而,对早期或未经治疗病人,则研究结果各异,有些研究支持额部功能低下,有些研究未发现有明显差异,另外一些研究发现早期病人额叶血流增加。如果上述结果能被证实,那么,它们可能表明前额叶代谢的降低与疾病的退化过程或对疾病治疗有关。

1.3 药物治疗

药物治疗对脑血流的影响是一个复杂的因素。Berman KF等(1986年)报道额部功能低下与慢性病人的治疗无关。Szechtman H等(1988年)对5例未经药物治疗的精神分裂症病人研究后发现:治疗1年后基底节的代谢增加,但额叶代谢未受影响,然而当他们对治疗1年的人群和治疗7年的人群对比后发现,在慢性用药的病人中有相对的额部功能低下,这表明长期的抗精神病药物治疗可以产生额叶代谢的降低。

1.4 认知刺激

在PET显像过程中,认知刺激会对结果产生影响。在许多支持额部功能低下的研究

* 上海医科大学附属华山医院核医学科(上海,200040)

研究中,都设定研究对象是安静状态下的病人^[1],但是所谓的安静状态本身就是误导,因为即使在缺乏特殊试验刺激的情况下,大脑的活动也不会静止。有人试图通过认知刺激在应激状态下研究额叶的代谢,尽管这种方法有标准化的思维活动,但额部功能低下仍很难解释,因为病人执行任务能力弱于正常人,此时,很难确定额叶血流或代谢降低是由于内在的神经缺陷还是较弱的执行任务能力。

1.5 疾病症状

病人症状也会影响血流或代谢的分析,例如,阴性症状往往与额部功能低下和中枢 D₂ 受体密度有关^[1],对有听幻觉的病人研究后发现在多个脑区存在血流灌注的增加^[3]。

2 精神分裂症的脑受体显像

神经生物学研究提示,脑内多巴胺、5-HT(5羟色胺)与精神分裂症病人的相关,但这些研究多是由动物药理学实验得来的,对人的活体研究较少。目前,脑受体功能显像技术已开始用于对精神分裂症的病因学研究和对抗精神病药物作用机制研究

2.1 5-HT_{2A}受体显像

5-HT_{2A}受体在精神分裂症病理生理中起到一定的作用。非典型抗精神病药物的分子靶可能是 5-HT_{2A}受体,这间接证明了 5-HT_{2A}受体在精神分裂症中的作用。然而这种假设建立在间接的药理学证据和尸检的结果之上,为了进一步验证假设,需要选用合适的示踪剂对脑内的 5-HT_{2A}受体进行 PET 显像。

多种示踪剂已经用于 5-HT_{2A}受体 PET 显像,如 ¹¹C-ketanserin, N₁-¹¹C-methyl-2-bromo-LSD, ¹¹C-methyl-ketanserin, ¹⁸F-allyl-tanserin, ¹⁸F-setoperone。然而,这些示踪剂不是最理想的 5-HT_{2A}示踪剂,因为它们的靶/非靶比值低,而且与其它神经受体也有着相当的亲和力,如多巴胺 D₂受体和肾上腺受

体。MDL100907是 5-HT_{2A}受体的拮抗剂,具有高度选择性,它的研制成功为 5-HT_{2A}受体显像提供了美好的前景。

2.2 多巴胺受体显像

2.2.1 精神分裂症病因学研究

许多学者对精神分裂症的中枢机制提出不少假说,如:多巴胺能系统活性亢进、5羟色胺能系统功能缺损、氨基酸能神经元的退变和去甲肾上腺能系统功能的紊乱等。药理学证据间接地提示,精神分裂症患者有多巴胺系统的功能异常,那些引起多巴胺释放或阻断神经元对其再提取,从而增强多巴胺能突触活动的刺激能加重精神分裂症的症状,甚至无精神分裂症的人在大量服用苯异丙胺之后也可能出现急性妄想型精神病,且这样的精神病与经典的妄想型精神分裂症很难区分;同时,对自然死亡的精神分裂症患者进行尸检发现多巴胺 D₂受体有增高。这些资料均提示:多巴胺能活性增高与精神分裂症的发病有密切联系。然而,应用 PET 研究精神分裂症病人的多巴胺 D₂受体却发现不一:有的报道多巴胺 D₂受体升高,有的报道不变,有的报道既有升高也有不变^[4]。这种差异可能与病例的选择有关,因为慢性用药在短期内可增加脑内多巴胺 D₂受体的数量,而进行 PET 受体显像的精神分裂症患者,都长期服用过抗精神病药物,因此所发现的受体增加现象是由于疾病本身还是药源性就很难确定。Nordstrom 等^[5]研究发现,未以抗精神病药物治疗的精神分裂症患者,其纹状体总 D₂受体没有明显增加。显像剂的选用也是造成这种结果差异的原因之一。Farde L 等(1990年)报道在体内应用 ¹¹C-methylpiperone (NMS)时发现多巴胺 D₂受体增高,而应用 ¹¹C-raclopride (RAC)却未发现有增高,这可能与 D₄受体在精神分裂症中的作用有关。Seeman 等^[6]对此研究发现,精神分裂症病人脑内 ³H-RAC 标记的 D₂、D₃受体结合密度仅增加了 10%,而 D₄受体的结合密度却升高

了 6 倍,这一发现解释了 NMS 和 RAC 结合率之间的差异:¹¹C-NMS 结合的多巴胺受体为 D₃ D₃ D₄ 型,而¹¹C-RAC 结合的是 D₃ D₂ 型,这同时说明了多巴胺 D₄ 受体在精神分裂症发病中起一定的作用。

2.2.2 抗精神病药物机制的研究

抗精神病药物和多巴胺受体的结合亲和力与临床效应密切相关,通过定量测定多巴胺受体的结合位点数和亲和力可在分子水平上观察治疗精神分裂症的神经药物的药理机制和量效关系,用以筛选药物,指导临床用药和调整药物剂量。

2.2.2.1 作用机制

典型的抗精神病药物(如 haloperidol)发生疗效的前提是 70%~80% 的多巴胺 D₂ 受体被占据,然而更高的多巴胺 D₂ 受体占有率(80%~90%)往往导致副作用的发生,如迟发性运动失调,嘴、舌肢端的不正常运动等,这种迟发性运动失调仅能通过加大抗精神病药物剂量,使多巴胺受体更有效的阻断才能在一定程度上有所缓解,这可能与慢性阻断多巴胺受体时受体对多巴胺的超敏性有关。非典型的药物(如 clazopine)平均 D₂ 占有率相对较低,一般在 20%~67%,而对多巴胺 D₁ 受体,典型抗精神病药物的占有率为 16%~44%,非典型者为 36%~59%,这些结果表明多巴胺 D₂ 受体是典型的抗精神病药物的分子靶,而不是非典型药物的分子靶。虽然非典型药物对 D₁ 受体的阻断大于对 D₂ 受体的阻断,但它的作用机制还包括阻断 D₄ 受体和 5-HT₂ 受体^[7]。

2.2.2.2 调整药物剂量

PET 研究表明,纹状体多巴胺 D₂ 占有率超过 50%~60% 者比低占有率有更好的疗效反应,然而占有率超过 80% 者与低占有率者相比,发生锥体外系副作用的几率增大^[8,9],因此可能存在一个纹状体多巴胺受体占有率的治疗阈值,在阈值以下治疗无效,而

阈值以上副作用可能增多,确定接近该治疗阈值的最低治疗剂量成为临床用药的关键。

近来发现,低剂量抗精神病药物治疗急性精神分裂症的疗效与高剂量一样有效且能被更好地耐受,2~4mg/d 的 haloperidol 被认为是大多数病人的合适开始剂量。Shitij^[10] 的研究进一步证实了这种观点,他对 7 例精神分裂症病人用 haloperidol 2mg/d,然后用¹¹C-RAC 和 PET 测定纹状体多巴胺 D₂ 受体占有率,结果发现这些病人表现出高的 D₂ 占有率(52%~74%),5 例病人临床症状缓解,没有人发生副作用。以上的研究结果将鼓励临床工作者在精神分裂症治疗中采用低剂量 haloperidol,尤其是对早期病人。

3 前景

受体缺陷是精神分裂症病因的观点已受到质疑,相信 PET 受体显像将最终证实受体调节失控是精神分裂症的病因,这将明显改变现代精神病学的概念,同时通过对抗精神病药物机制的研究来改变原有的药物应用模式,这会产生重大的临床和社会影响。

参 考 文 献

- 1 Liddle PF et al. Br J Psychiatry, 1992; 60: 179
- 2 Martinot JL et al. Br J Psychiatry, 1994; 164 (11): 27
- 3 Silbersweig DA et al. Nature, 1995; 378: 176
- 4 Farde L et al. Clin Neuropharmacol, 1995; 18: S121
- 5 Nordstrom AL et al. Psychiatry Res, 1995; 61 (2): 67~83
- 6 Seeman P et al. Nature, 1993; 365: 441~445
- 7 Carlsson A et al. Clin Neuropharmacol, 1995; 18: S6~S13
- 8 Nyberg S et al. Int Clin Psychopharmacol, 1995; 10 (Suppl3): 81~85
- 9 Kapur S et al. Psychopharmacol et al. Berl, 1997; 131(2): 148~152
- 10 Shitij K et al. Am J Psychiatry, 1996; 153: 948~950

(收稿日期: 1998-07-25)