

文章编号: 1001-098X(2000)01-0004-04

^{18}F 多巴 PET在帕金森病中的应用

左传涛

(上海医科大学附属华山医院核医学科, 上海 200040)

摘要: 黑质纹状体多巴胺能神经通路的受损是帕金森病(PD)发病机制中的主要因素, ^{18}F 多巴 PET可以反映黑质纹状体神经元的结构和生化特性, 这对于 PD的早期诊断、鉴别诊断、病程评价和预后估计有重要的作用。

关键词: 帕金森病; ^{18}F 多巴; 正电子发射断层显像

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

1 概述

帕金森病(PD)是一种缓慢进展的运动障碍病, 有家庭倾向性, 病理改变主要以脑干的黑质、蓝斑和纹状体等多处的多巴胺能神经元丧失、胶质增生及细胞内 Lewy 复合体为特征, 生化研究可见尾壳核处多巴胺活性明显降低。黑质纹状体多巴胺能神经通路的受损是帕金森病发病机制中的主要因素, 黑质致密部多巴胺能神经元的减少引起多巴胺合成的降低, 多巴胺脱羧酶活性改变。 ^{18}F -DOPA(^{18}F -6-L-多巴)是在 L-DOPA的 6位上用 ^{18}F 标记的示踪物, 用于多巴胺的体内测定, 即静脉注射后到达脑血管的 ^{18}F -DOPA在脑毛细血管的芳香 L 氨基酸脱羧酶的作用下脱羧成 ^{18}F 多巴胺, 它主要被摄取到黑质及多巴胺神经元神经终末的突触小泡中储积起来, AAD(多巴脱羧酶)广泛分布于全脑, 故认为可在全脑摄取, 当氟多巴胺不能储积于突触小泡时, 它可被 MAO(单胺氧化酶)或 COMT(儿茶酚胺氧位甲基移位酶)迅速代谢成氟高香草酸, 可以从脑内洗出, 因此一定时间后 ^{18}F 主要在纹状体内高度储积, 基底节 ^{18}F -DOPA 摄取减少可定量反映突触前多巴脱羧酶的活性

2 ^{18}F -DOPA的合成

应用 ^{18}F 标记的芳香族氨基酸作为示踪剂进行显像最早在 25年前已经引起学者的注意, 这主要因为氟化过程仅引起很小的结构改变, 并且 ^{18}F 有令人

满意的核素特征 ($t_{1/2} = 110\text{min}$, $97\% \beta^+$, $E_{\text{max}} = 0.635\text{ MeV}$); 同时, 芳香族氨基酸作为蛋白、递质和激素的前体在脑内的代谢过程中起非常重要的作用, 应用标记的芳香族氨基酸可以在活体内进行生化过程的研究, 例如 ^{18}F -DOPA 可以研究脑内的多巴胺池的情况。 ^{18}F -DOPA 的合成有亲电氟化反应和亲核氟化反应, 目前的合成多以亲电氟化反应为主, 它可以分左旋多巴的直接氟化和酯化前体的氟化两类, 应用 $^{18}\text{F}_2$ 直接氟化左旋多巴仅能在少数几个实验室中进行, 它的主要优点是不需要衍生的母体化合物; 左旋多巴也可在酯化保护前体的形式下被 [^{18}F] $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ 氟化, 它与直接氟化相比具有较高的区域选择性, 但需要衍生的母体化合物。然而, 亲电氟化反应的局限性是区域选择性较差, 所以无论是直接氟化还是酯化前体的氟化, 在氟化过程中可以产生 ^{18}F -2-DOPA 和 ^{18}F -5-DOPA 等同分异构体, 限制了 ^{18}F -DOPA 的产量, 而纯化分离又是非常繁杂的。亲核氟化反应具有好的区域选择性, 可以得到产量较高的 ^{18}F -DOPA, 且不需要复杂的高压液相技术对其进行分离纯化, 但直接在激活的芳香环上进行亲核氟化是不可能的, 须通过多步的化学合成途径, 这在很大程度上限制了亲核氟化的应用, 但对于仅有 ^{18}F 离子靶而没有 ^{20}Ne (氖气)靶的单位, 亲核氟化反应无疑是 ^{18}F -DOPA 合成的有效方法

3 临床应用

3.1 早期诊断

^{18}F -DOPA 法是 Garnett 等开发的, 他们用该方法成功地描绘出健康成人的纹状体, 并很快用于帕金森病的研究中。研究结果表明, 给帕金森病患者静脉注射 ^{18}F -DOPA 后, 纹状体中 ^{18}F 的储积较低, 壳核中 ^{18}F 的储积显著降低。多巴脱羧酶的活性与 PD 临床病情程度和黑质多巴胺能神经元数目密切相

收稿日期: 1999-12-01

作者简介: 左传涛(1974-), 男, 山东青州人, 上海医科大学附属华山医院核医学科住院医师, 在读硕士生, 主要从事 PET 的临床应用研究、PET 计算机系统应用及开发。

审校者: 上海医科大学附属华山医院核医学科 刘永昌
上海医科大学附属华山医院核医学科 林祥通

关,¹⁸F标记的左旋多巴通过血脑屏障后可被多巴胺能神经元摄取,基底节¹⁸F-DOPA摄取减少可定量反映突触前多巴脱羧酶活性,这对于PD的早期诊断、早期治疗有重要的意义,因为PD的临床诊断以典型的震颤、强直、运动减少等症状的出现作为诊断依据,而当上述症状出现时,纹状体多巴胺含量已减少到正常的10%~30%,黑质细胞数目减少到15%~50%。左旋多巴、溴隐亭等药物的应用不同程度地引起“长期左旋多巴综合征”,最终将限制左旋多巴等药物的应用,而早期甚至是亚临床诊断PD后,DATA TOP(deprenyl 10mg/d+ Vit E 2000IU/d)的应用可延缓PD的病程,推迟左旋多巴的应用时间。研究表明,PD早期应用单胺氧化酶抑制剂 deprenyl可以推迟左旋多巴开始应用的时间9个月左右,虽然 deprenyl并不能减少左旋多巴应用时带来的运动综合征的发生几率,但是,随访发现,大多数患者可有正常的期望寿命^[1]。有学者对9例孪生子(其中4例患者的同胞兄弟以及他们的一位胞弟和一位女儿均没有患PD)、30例健康对照者静脉注入¹⁸F-DOPA进行PET检查,发现不仅全部PD患者壳核和尾核的¹⁸F-DOPA摄取量比健康对照者减少了35%,而且未患病的孪生子、胞弟及女儿的壳核和尾核的¹⁸F-DOPA摄取也比对照者明显减少。因此,对高危人群进行PET检查对于PD的早期诊断具有重要意义。

3.2 鉴别诊断

临床上对PD和帕金森综合症的鉴别存在一定的困难,基底节区摄取¹⁸F-DOPA的情况可以反映PD和帕金森综合症间的病理关系。近年来研究者对各种帕金森综合症进行了¹⁸F-DOPA PET显像^[2-8]。Caparros等^[2]报道,脑炎后帕金森综合症患者在双侧纹状体有对称性的¹⁸F-DOPA摄取降低,壳核摄取减少程度比尾核严重,这与原发性纹状体的摄取情况相类似,表明脑炎后帕金森综合症多巴胺能神经元退变形式与原发性一致。Turjanski等^[3]报道,外伤后帕金森综合症者壳核和尾核摄取¹⁸F-DOPA的减少程度一致,约为40%,与原发性相比,壳核区¹⁸F-DOPA的摄取高于PD而尾核区低于PD,这为临床上对二者的鉴别诊断提供了客观依据。Burn等^[4]对13例药物引起的帕金森综合症(DIP)患者行¹⁸F-DOPA PET检查,其中9例壳核区¹⁸F-DOPA摄取正常,随访后发现临床症状的明显改善,而另外4例壳核区¹⁸F-DOPA摄取减少,

其中3例有临床症状的恶化,Burn认为正常的摄取有良好的预后,而异常的显像结果预后并不一定差。

Antonini等^[5]发现,多发性硬化(MSA)患者纹状体的¹⁸F-DOPA摄取与PD类似,虽然¹⁸F-DOPA PET能将MSA PD与正常人区分开来,但对MSA和PD的鉴别诊断有一定的困难,而同时应用¹¹C-Raclopride或¹⁸F-FDG可以区分MSA和PD。

3.3 病程评价

研究表明,PD恶化速度的变化范围较大,并且临床前期持续时间较短,PD进展的快慢主要与起病时的年龄、伴发的压抑程度、痴呆状况和运动不能-僵硬症状有关。¹⁸F-DOPA PET的研究发现,纹状体多巴胺能代谢的减少速度比正常人快,这表明PD的恶化并不是由于与年龄有关的细胞退化,但对于临床前期的持续时间和进展速度方面有所不同。一些研究者^[9]认为,纹状体¹⁸F-DOPA摄取率以每年正常人的0.5%递减,临床前期的持续时间大约是50年。Morrish等^[10]的研究发现,纹状体的¹⁸F-DOPA摄取率以每年正常人的7%递减,临床前期的持续时间不超过3年,这些差异对¹⁸F-DOPA对疾病病程评价方面的作用提出了质疑。Morrish等认为,患者症状的严重程度和分析方法的不同可能是造成这种差异的原因,有必要建立一种¹⁸F-DOPA的客观分析方法来评价疾病病程的变化和神经保护的作用。Morrish等^[11]针对上述问题进行了研究:对32例患者进行¹⁸F-DOPA PET显像和UPDRS(帕金森病分级标准)计分,18个月后重复上述检查,以枕叶计数作为输入功能(input function),通过多时相图形分析得到 K_i (influx constant),通过比率的方法(局部计数/枕叶计数)来分析示踪剂注射后65~90分钟的时间-放射性曲线,分别得到尾状核、豆状核和整个纹状体的¹⁸F-DOPA摄取变化情况,结果发现¹⁸F-DOPA摄取减少的速度与部位和所选用的分析方法有关,壳核区¹⁸F-DOPA摄取减少速度最快,大约以每年正常人的4.7%递减;应用图形分析方法发现,壳核和整个纹状体的DOPA摄取与UPDRS计分之间有很好的相关性,应用比率方法却未发现尾核和壳核有明显的变化;敏感性的研究证实,壳核的 K_i 值是评价疾病进展情况最敏感的指标,壳核区的放射性比值次之;壳核¹⁸F-DOPA摄取是正常人的75%或尾核¹⁸F-DOPA摄取是正常人的91%时才出现PD的临床症状,并且PD的临床前期不会超过7年。这些结果表明,分析方法的不同影

响对疾病病程的评价结果,当设计有关疾病病程和神经保护的研究时,分析方法的灵敏性和可重复性是必须考虑的因素。

3.4 疗效评价

目前临床上 PD 的治疗方案较多,如口服多巴胺前体物质 L-DOPA,脑内移植能分泌多巴胺的细胞或组织,基因工程化细胞移植,定位定向手术治疗,以及 PC12 细胞移植等。了解移植组织是否存活和具有功能是评价神经移植效果的关键, PET 显像 ^{18}F -DOPA 摄取的增加反映移植多巴胺组织的活力,同时伴有多巴脱羧酶活力的增强和神经储存多巴胺功能的增加^[12~13]。Defert 等^[13]对 5 例脑内单侧神经移植的患者进行动态 PET 显像,发现在移植侧壳核区 ^{18}F -DOPA 摄取明显增加,移植侧壳核的 ^{18}F -DOPA 摄取 (K_i) 与临床症状的改善有很高的相关性,这表明 K_i 的改变能够反映一定的功能信息。其他研究者都有类似的报道

近年来,研究者对胶囊化 PC12 细胞移植很感兴趣。PC12 细胞是大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞,该细胞能分泌 DA 和储存神经递质,研究者利用该性质,将其移植入脑内,补充纹状体内 DA 的不足,从而纠正和改善临床症状。如何在活体内评价 PC12 细胞移植后的效果成为临床工作者所关注的问题,临床上可以应用 ^{18}F -DOPA PET 观察多层包裹的 PC12 细胞合成及摄取 ^{18}F -DOPA 的情况,发现 PC12 细胞可储存和摄取多巴胺,并能补充多巴胺的含量,有效地治疗 PD。

4 前景

PD 的病理涉及到突触前和突触后的复杂改变,它不仅存在黑质纹状体系统多巴胺合成功能的减退,而且有突触后多巴胺受体活性的改变和突触前多巴胺转运体释放,回收多巴胺功能的改变。 ^{18}F -FDG PET 可以反映临床症状的进展情况和评价临床预后,而 ^{18}F -DOPA 仅能反映黑质纹状体系统多巴胺合成的情况,无法评价突触后多巴胺受体和突触前多巴胺转运体的功能状态,新型多巴胺受体显像剂和多巴胺转运体的研制成功为全面评价 PD 的功能变化将提供有利条件,相信多种 PET 显像剂的密切结合对 PD 的诊断、治疗、疾病进展监测、疗效观察、药理机制等方面的研究有重要的意义。

参考文献:

- [1] Shoulson I. Where do we stand on neuroprotection? Where do we go from here? [J]. *Mov Disord*, 1998, 13: 46-48.
- [2] Caparros D, Cabaret M, Codefroy O, et al. PET study and neuropsychological assessment of a long-lasting post-encephalitic parkinsonism [J]. *J Neural Transm*, 1998, 105: 489-495.
- [3] Turjanski, Lees AJ, Brooks DJ, et al. Dopaminergic function in patients with posttraumatic parkinsonism: An ^{18}F -dopa PET study [J]. *Neurology*, 1997, 49: 183-189.
- [4] Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: An ^{18}F -dopa PET study [J]. *Neurology*, 1993, 43: 552-556.
- [5] Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease [J]. *Brain*, 1997, 120: 2187-2195.
- [6] Kim Y, Kim JW, Ito K, et al. Idiopathic parkinsonism with superimposed manganese exposure: utility of positron emission tomography [J]. *Neurotoxicology*, 1999, 20: 249-252.
- [7] Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, et al. Statistical parametric mapping with ^{18}F -dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66: 754-758.
- [8] Rakshi JS, Uema T, Ito K, et al. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease: A 3D [^{18}F]dopa-PET study [J]. *Brain*, 1999, 122: 1637-1650.
- [9] Vingerhoets FJG, Snow BJ, Lee CS, et al. Longitudinal flurodopa positron emission tomography studies of the evolution of idiopathic parkinsonism [J]. *Ann Neurol*, 1994, 36: 759-764.
- [10] Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ, et al. An ^{18}F -dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 1996, 119: 585-591.
- [11] Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [^{18}F]dopa PET [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64: 314-319.
- [12] Hagell P, Schrag A, Piccini P, et al. Sequential bilateral transplantation in Parkinson's disease: effects of the second graft [J]. *Brain*, 1999, 122: 112-132.
- [13] Defer GL, Geny C, Ricolfi F, et al. Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients: I. Clinical approach [J]. *Brain*, 1996, 119: 41-50.

The Applications of ^{18}F -DOPA PET in Parkinson's Disease

ZUO Chuan-tao

(Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Shanghai
Medical University, Shanghai 200040, China)

Abstract The injury of the presynaptic nigrostriatal dopaminergic projection is the important mechanism of Parkinson's disease (PD). ^{18}F -DOPA PET provides a measure of the structure as well as the biochemical integrity of the dopaminergic neurons, which contribute to the early diagnosis, differentiation diagnosis, prognosis evaluation of PD.

Key words parkinson's disease; ^{18}F -DOPA; positron emission tomography

文章编号: 1001-098X(2000)01-0007-04

核素显像鉴别缺血性和扩张性心肌病的综合评价

田月琴

(中国医学科学院 协和医科大学 心血管病研究所 阜外心血管病医院核医学科, 北京 100037)

摘要: 介绍了核素心肌灌注、心肌代谢、核素心室显像在缺血性心肌病(CAD-CM)和扩张性心肌病(DCM)鉴别诊断中的意义。扩张性心肌病患者心肌灌注显像多表现为放射性分布不均匀,无灌注缺损,代谢显像常与灌注显像一致,核素心室显像表现为弥漫性的室壁运动异常。缺血性心肌病患者心肌灌注显像多表现严重的灌注异常,有灌注缺损且呈节段性分布,灌注与代谢显像不匹配多见,核素心室显像表现为节段性的室壁运动减低。

关键词: 心肌病,扩张性; 心肌病,缺血性; 放射性核素显像; 鉴别诊断

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

冠状动脉硬化性心脏病,因其长期的心肌缺血发生心肌变性、坏死和纤维化,导致心腔增大,心功能降低,其表现酷似扩张性心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM),由于此心肌病可以找到病因,按照1995年世界卫生组织(WHO)对心肌病的定义和分类^[1],称此为缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy, CAD-CM)。这种心肌病在临床上并不少见,有时患者可能无明确的心绞痛或心肌梗死,而以心脏扩大、心功能不全为主要表现。DCM也是以心脏扩大、心功能不全为主要临床表现,与CAD-CM鉴别诊断较困难,有时甚至需要冠状动脉造影来确诊,而冠状动脉造影为有创伤的检查。这两种心肌病病因不同,治疗措施与患者的预后亦不同,有必要加以鉴别诊断。核素显像为无创伤性检查,方法较简便,对缺血性心肌病与扩张性心肌病的鉴别

诊断有一定的帮助

1 病因、病理表现

1.1 缺血性心肌病

CAD-CM的基本病理改变为心脏扩大,特别是左室扩大,如左心室舒张功能严重受损可致左房扩大,有时右室也可增大。病变主要累及左心室和乳头肌,左室可有大片的瘢痕区,散在的纤维化,纤维组织可呈灶性、弥散性或不规则性。冠状动脉呈广泛而严重的粥样硬化,管腔明显狭窄。镜下可见心肌细胞减少、肥大或萎缩,肌原纤维丧失或减少,纤维组织增多。

CAD-CM是因心肌供氧和需氧不平衡而致心肌缺血、坏死、心力衰竭。病理生理特征主要是冠状动脉病变导致心肌缺血,持续性缺血可引起心肌“顿抑”与“冬眠”,进一步发展为心肌坏死,纤维化,左室扩大,舒缩功能减弱甚至丧失,致左室舒张末压升高,射血分数降低,出现充血性心力衰竭。

1.2 扩张性心肌病

DCM是无机械性梗阻而以心脏扩大和心肌收缩功能减低为主要特征的心肌疾病,它包括原发性、

收稿日期: 1999-08-17

作者简介: 田月琴(1961-),女,河北石家庄人,中国医学科学院协和医科大学心血管病研究所阜外心血管病医院核医学科副主任医师,博士,主要从事核心脏病学研究。

审校者: 中国医学科学院协和医科大学心血管病研究所阜外心血管病医院核医学科 刘秀杰