

文章编号: 1001-098X(2003)04-0168-04

## 癫痫的 PET 受体显像

侯敏

**摘要:** 癫痫患者脑组织标本及癫痫动物模型研究发现,多种神经递质与癫痫有关。通过向体内引入这些神经递质不同受体亚型的特异性放射性配体,可以得到脑内受体分布图,反映它们在癫痫发生中的作用,同时检测出癫痫病灶,这也就是癫痫的PET受体显像原理。较之于传统的癫痫检查方法, PET受体显像的特异性和敏感性都极高,可以检测出MRI、CT阴性的癫痫病灶,具有很高的临床诊断价值,而且为研究癫痫的发病机制、抗癫痫药物及抗癫痫疗效评估提供了一种很好的无创性手段,从而为难治性癫痫的最终攻克带来希望。

**关键词:** 癫痫; 正电子发射断层显像; 受体

**中图分类号:** R817.4 **文献标识码:** A

## Receptor imaging by PET in epilepsy

HOU Min

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

**Abstract:** Alterations in a variety of neurotransmitter systems have been identified in experimental models of epilepsy and in brain tissue from patients with intractable temporal lobe seizures. The availability of new high-affinity radioligands permits the study of some neuroreceptors in vivo with positron emission tomography (PET). Receptor imaging by PET offers distinctive advantages over the more established imaging methods, including improved chemical specificity and improved sensitivity in detecting changes in disease. Development of new PET methods for the study of presynaptic and postsynaptic neurotransmitter functions will offer unique opportunities in the study of epileptic mechanisms and the way to assess the effect of antiepileptics, which will bring light on complete overcome of epilepsy.

**Key words:** epilepsy; receptor; positron emission tomography

癫痫是一组以神经元异常放电所致发作性脑功能障碍为特征的临床综合症,同时伴有脑血流、代谢及神经递质等一系列的生理生化改变。作为无创性影像检查技术, PET受体显像的特异性和灵敏度都极高,可以检测出那些在MRI、CT上无结构异常的功能性癫痫病灶,且可研究癫痫的发病机制、抗癫痫药物机制及评估抗癫痫疗效。

### 1 中枢性苯二氮䓬受体显像

GABA ( $\gamma$ -氨基丁酸) 是中枢神经系统主要的抑制性神经递质,其在脑内代谢的任何环节出现

障碍都可以导致癫痫的发作。大多数神经元都表达GABA<sub>A</sub>受体,它实际上是GABA<sub>A</sub>/苯二氮䓬离子通道大分子复合体的一部分,<sup>11</sup>C-FMZ(一种中枢性苯二氮䓬受体的特异性拮抗剂)可用作PET显像,反映GABA<sub>A</sub>受体密度,对癫痫进行定位诊断。

<sup>11</sup>C-FMZ PET所示的癫痫病灶范围明显大于MRI所示的结构损伤区,小于<sup>18</sup>F-FDG(<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖)PET所示的低代谢区,而与颅内脑电图表现一致。据此手术,术后癫痫发作得到很好的控制,很少出现根据MRI结构异常区手术切除后部分患者继续发作的情况,同时又避免了按照<sup>18</sup>F-FDG PET所示切除范围过大,造成术后脑功能损失过度的情况。另外还发现,癫痫病灶外尚有受体异常分布区,这可能是癫痫病灶神经元在同侧的神经纤维投射区,代表着次级癫痫病灶<sup>[1]</sup>。可见,<sup>11</sup>C-FMZ PET对

收稿日期: 2002-12-10

作者简介: 侯敏(1978-),女,复旦大学上海医学院华山医院核医学科(上海,200040)硕士研究生,主要从事神经核医学诊断研究。

校审者: 复旦大学上海医学院华山医院核医学科 刘永昌

于结构损伤区周围有大面积代谢异常癫痫患者的术前定位极有意义。

由于20%难治性癫痫在MRI上无表现,如何找到癫痫灶成为能否手术的关键。鉴于 $^{11}\text{C}$ -FMZ PET的高度敏感性,可以检出MRI和脑电图正常的癫痫灶。Hammers A等<sup>[2]</sup>对18例MRI正常的难治性癫痫患者行 $^{11}\text{C}$ -FMZ PET检查后发现,三分之一的受检者海马异常,伴癫痫灶同侧的颞叶白质FMZ结合增加,提示此类患者都有该处脑轻度发育不良,这很可能就是癫痫的病理基础的表现。可见, $^{11}\text{C}$ -FMZ PET不仅可以发现MRI难以检测的癫痫灶,而且还可用作癫痫发病机制研究。

此外, $^{11}\text{C}$ -FMZ PET还可用作抗痫药物的机制研究。由于GABA能系统在脑发育中尚有可塑性,针对它的各种抗痫药物应用, $^{11}\text{C}$ -FMZ PET无疑给我们提供了一种非常好的体内检测药效、进行药物评估的手段。例如,抗痫药VGB(氨己烯酸)主要是通过提高脑GABA水平干扰癫痫患儿的脑内GABA<sub>A</sub>受体结合,对服用包括VGB在内的几种抗痫药3个月后的患儿作 $^{11}\text{C}$ -FMZ PET显像,发现只有服用VGB的患儿大脑皮质及小脑的GABA<sub>A</sub>受体减少<sup>[3]</sup>。

## 2 阿片受体显像

国内外大量研究发现,癫痫发作时,脑内亮啡肽的合成、释放及其受体活动均增强,而强啡肽则基本相反。阿片类对脑功能的调节因受体不同而产生不同效应,而各型阿片受体功能与其脑内分布相关,在黑质-纹状体-多巴胺系统,阿片肽主要参与运动功能的调节,如 $\delta$ 和 $\mu$ 受体激动时运动活动加强,而 $\kappa$ 受体激动时则运动活动减弱。

$^{11}\text{C}$ -carfentanil是高度选择性 $\mu$ 受体激动剂, $^{11}\text{C}$ -diprenorphine与 $\delta$ 、 $\mu$ 、 $\kappa$ 受体有相同的亲和力,可显示全脑的阿片受体密度。 $^{11}\text{C}$ -MeNTI是选择性 $\delta$ 受体拮抗剂。 $^{18}\text{F}$ -cyclofoxy被 $\mu$ 、 $\kappa$ 受体结合,如果在其显像前预先给予未标记的特异性 $\mu$ 阿片配体,解除 $\mu$ 阿片受体的影响,就可得到 $\kappa$ 受体密度图<sup>[4]</sup>。

部分复杂性单侧颞叶癫痫患者 $^{11}\text{C}$ -MeNTI PET所示的 $\delta$ 受体于中下颞叶及中上颞叶前部结合增加。原发性全身性癫痫 $^{11}\text{C}$ -diprenorphine PET显示阿片受体非特异性结合无异常;失神小发作 $^{11}\text{C}$ -

diprenorphine PET显示阿片受体非特异性结合新皮质关联区有所变异,而其 $^{11}\text{C}$ -FMZ PET显示GABA<sub>A</sub>受体并无改变,提示此类癫痫主要与内源性阿片肽系统失调有关。近正中颞叶癫痫患者 $^{11}\text{C}$ -carfentanil PET所示的 $\mu$ 受体于癫痫侧颞叶新皮质结合增加,小脑扁桃结合降低;而 $^{11}\text{C}$ -diprenorphine PET显示其癫痫与非癫痫灶的非特异性阿片受体结合并无差异,可能的解释为反复癫痫发作所致的 $\mu$ 受体反应性上调,而 $\kappa$ 受体则下调或被阻滞<sup>[5]</sup>。这也反映了阿片类物质在癫痫发作中的复杂作用,其确切机制还有待于进一步研究。

## 3 谷氨酸受体显像

研究发现,多种兴奋性氨基酸受体激动剂都可诱发癫痫发作,特别是谷氨酸NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)型受体活性及调控紊乱与癫痫关系极其密切。为了进一步研究NMDA受体在癫痫发生过程中的变化,Kumlien E等<sup>[6]</sup>用NMDA特异性结合剂(S)-N-methyl- $^{11}\text{C}$ -ketamine对中颞叶癫痫者行PET显像,发现在注药初期(S)-N-methyl- $^{11}\text{C}$ -ketamine摄取与正常人无异,主要分布在纹状体、丘脑以及皮质,反映了正常脑内NMDA受体的分布。20 min后,血流的影响消失,癫痫灶侧颞叶放射性明显低于对侧,这可能是因为癫痫灶的NMDA受体密度减低、灌注减低、皮质萎缩或其他因素所致。

## 4 ACh(乙酰胆碱)受体显像

ACh是中枢兴奋性神经递质之一,其受体有多种亚型,其中mAChR(毒蕈碱型乙酰胆碱受体)可能参与部分性癫痫的发作。以往的实验和显像都已证实,MTLE(近中颞叶癫痫)的癫痫灶存在mAChR异常, $^{11}\text{C}$ -NMPB( $^{11}\text{C}$ -N-methyl-4-piperidyl benzilate)作为一种特异性结合mAChR的PET显像剂已有效地用于MTLE的术前评估<sup>[7]</sup>。BDEX( $^{76}\text{Br}$ -4-bromodexetimide)则是一种新型的mAChR特异性结合的PET显像剂,Dupont S等<sup>[8]</sup>对10例MTLE患者进行 $^{76}\text{Br}$ -BDEX研究,并与 $^{18}\text{F}$ -FDG PET、MRI及脑电图作对照,结果发现病灶侧颞叶mAChR结合减少。此外,最近研究发现,常染色体遗传性额叶癫痫的病理基础是 $\alpha 4\beta 2$ nAChR(一种烟碱型乙酰胆碱受体亚型)基因突变而致此型受体功能减

低<sup>[9]</sup>。另有小鼠实验表明,  $\alpha 7nAChR$  (另一种烟碱型乙酰胆碱受体亚型) 可能也在癫痫发生中起作用。提示, 今后可通过研制乙酰胆碱不同受体亚型的放射性配体, 在体内进行 PET 显像、研究癫痫的发病机制并进行定位诊断。

## 5 MAO-B (单胺氧化酶 B) 活性显像

颞叶癫痫常伴有海马硬化, 而外伤性癫痫实质就是脑组织瘢痕。无论是硬化的海马还是脑组织瘢痕都富含胶质细胞, 而脑内 MAO-B 主要存在于星形胶质细胞中, 因而可以利用 MAO-B 特异性放射性配体  $^{14}C$ -DED ( $^{14}C$ -deuterium-depremyl) PET 对癫痫灶进行定位, 体外实验也证明硬化的海马 MAO-B 表达增高。Kumlien E 等<sup>[10]</sup>对 23 例癫痫患者同时作  $^{14}C$ -DED PET 和  $^{18}F$ -FDG PET, 结果证实, 颞叶癫痫者患侧颞叶与对侧  $^{14}C$ -DED 分布容积有显著差异, 证实了其对于颞叶癫痫诊断的有效性。

## 6 5-HT (5-羟色胺)

近来, 5-HT 及其免疫反应性在癫痫发病中的作用越来越为人们所关注, 分析手术切除的癫痫皮质, 发现其 5-HT 水平升高。 $^{14}C$ -AMT ( $^{14}C$ -alpha-methyl-L-tryptophan) PET 可以反映 5-HT 的脑内合成, 直接在人体内进行研究, 并可定位癫痫灶<sup>[11]</sup>。结节性硬化症是一种常染色体显性遗传病, MRI 表现为皮质多发硬化结节, 临床表现为难治性癫痫。一些报道表明, 皮质切除术可以有效缓解结节性硬化症所致的难治性癫痫。然而, 由于硬化结节常常是多发的, 很难识别真正的致病结节, 给手术带来困难, 因此以往通常要做颅内脑电图, 而这是一种创伤性检查, 患者往往难以接受。现在,  $^{14}C$ -AMT PET 显像作为一种无创伤性检查, 有望取代颅内脑电图鉴别诊断致病结节。Chugani DC 等<sup>[12]</sup>对 9 例结节性硬化症患儿作了包括 MRI、癫痫发作间期  $^{14}C$ -AMT PET、 $^{18}F$ -FDG PET 及发作期脑电图在内的各项检查, 结果发现, MRI 显示为皮质多发硬化结节,  $^{18}F$ -FDG PET 表现为与 MRI 所示硬化结节相应的额叶皮质多处糖代谢减低, 而  $^{14}C$ -AMT PET 仅有 1-4 个结节显示 5-HT 合成增加, 其他的结节反而减少, 并且, 5-HT 合成增加的结节正是脑电图在癫痫发作时记录到的癫痫灶。

这一结果不仅验证了致病结节内 5-HT 合成增加这一假说, 而且说明  $^{14}C$ -AMT PET 可以非常有效地鉴别结节性硬化症患者的致病结节。

## 7 展望

目前, 临床上有多种用来检测癫痫灶的方法, 包括脑电图、CT、MRI 结构显像, 以及 SPECT、PET 功能显像。各种检查方法各有所长, 相互佐证基本已可很好地对癫痫作出定位诊断。然而, 目前对于癫痫的基本神经生化机制尚不十分清楚, 关于各种神经传递在癫痫中的作用已成为当前研究的热点, PET 受体显像无疑给我们提供了一种很好的体内无创伤的研究手段。此领域的发展将有助于进一步了解癫痫的机制, 从而为难治性癫痫的最终攻克带来希望。

## 参考文献:

- [1] Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, et al. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy[J]. *Neurology*, 2000, 55(6): 825-835.
- [2] Hammers A, Koepp MJ, Hurlemann R, et al. Abnormalities of grey and white matter [ $^{14}C$ ] flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI[J]. *Brain*, 2002, 125(10): 2257-2271.
- [3] Juhasz C, Muzik O, Chugani DC, et al. Prolonged vigabatrin treatment modifies developmental changes of GABA(A)-receptor binding in young children with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(10): 1320-1326.
- [4] 邱炳辉. PET 显像与癫痫灶的定位[J]. *国外医学·神经病学神经外科学分册*, 2000, 27(6): 323-327.
- [5] Duncan JS. Positron emission tomography receptor studies [J]. *Adv Neurol*, 1999, 79: 893-899.
- [6] Kumlien E, Hartvig P, Valind S, et al. NMDA-receptor activity visualized with (S)-[N-methyl- $^{14}C$ ] ketamine and positron emission tomography in patients with medial temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(1): 30-37.
- [7] Pennell PB. PET: cholinergic neuroreceptor mapping[J]. *Adv Neurol*, 2000, 83: 157-163.
- [8] Dupont S, Semah F, Loc'h C, et al. In vivo imaging of muscarinic cholinergic receptors in temporal lobe epilepsy with a new PET tracer: [ $^{76}Br$ ] 4-bromodexetimide [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40 (6): 935-941.
- [9] Bonati MT, Combi R, Asselta R, et al. Exclusion of linkage of nine neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit genes expressed in brain in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in four unrelated families[J]. *J Neuro*, 2002, 249(8): 967-974.

- [10] Kumlien E, Nilsson A, Hagberg G, et al. PET with  $^{11}\text{C}$ -deuterium-deprenyl and  $^{18}\text{F}$ -FDG in focal epilepsy [J]. Acta Neurol Scand, 2001, 103(6): 360-366.
- [11] Fedi M, Reutens D, Okazawa H, et al. Localizing value of alpha-methyl-L-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin[J]. Neurology, 2001, 57(9): 1629-1636.
- [12] Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha- $^{11}\text{C}$ -methyl-L-tryptophan positron emission tomography[J]. Ann Neurol, 1998, 44(6): 858-866.

文章编号: 1001-098X(2003)04-0171-03

## 双核素心肌 SPECT 的研究进展

金玉新

**摘要:** 目前, 核素心肌 SPECT 仍是诊断冠心病及缺血性心脏病的准确、非创伤性检查手段。传统显像多采用  $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MIBI( $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -甲氧基异丁基异腈)或  $^{18}\text{F}$ -FDG( $^{18}\text{F}$ -氟代脱氧葡萄糖)静脉注射后行单核素 SPECT 心肌显像, 为了解决单核素心肌显像的缺点, 很多学者对双核素心肌 SPECT 的双核素药物、显像方法及临床应用进行了研究, 并取得了满意的结果。

**关键词:** 双核素; 心肌; 钨放射性同位素;  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -甲氧基异丁基异腈;  $^{18}\text{F}$ -氟代脱氧葡萄糖; 单光子发射体层显像  
**中图分类号:** R817.4 **文献标识码:** A

## The progress of dual-isotope myocardial perfusion SPECT

JIN Yu-xin

(Department of Nuclear Medicine, The First People's Hospital of Baiyin, Gansu Baiyin 730900, China)

**Abstract:** Myocardial perfusion SPECT is a relative accurate uninvase method of detecting coronary heart disease and ischemia myocardiopathy, which is traditionally using  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MIBI,  $^{201}\text{Tl}$  as well as  $^{18}\text{F}$ -FDG. Futher, in order to resolve the disadvantages of mono-isotope myocardial perfusion SPECT, more and more attention are payed to radiopharmaceuticals, method and application of dual-isotope myocardial perfusion SPECT and great achievement has been gotten.

**Key words:** dual-isotope; myocardial perfusion; single-photon emission computed tomography;  $^{201}\text{Tl}$ ;  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -sestamibi;  $^{18}\text{F}$ -deoxyglucose

为了减少单核素心肌 SPECT 的检查次数及缩短检查时间, 在一次检查中获取较多的信息, 并有效区别单核素心肌显像的“假阳性”、“假阴性”, 在 20 世纪 90 年代初期, Lowe VJ 等<sup>[1]</sup>利用心脏模型对双核素心肌显像的可行性、优越性和局限性作了研究性分析, 接着国内外很多学者用

双核素心肌 SPECT, 心肌血流灌注、心肌细胞存活能力及心脏功能进行了研究, 取得了满意结果。

### 1 采用的双核素药物及用药方式

#### 1.1 $^{201}\text{Tl}$ 与 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MIBI ( $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -甲氧基异丁基异腈)

这两种药物虽然进入心肌细胞的机制不同, 但有相似的生物学行为和药理学特性, 它们在心肌的分布具有明显的血流相关性。这两种药物是目前应用最广泛的双核素心肌显像剂, 用药剂量分别为 111~130MBq( $^{201}\text{Tl}$ )和 740~1110MBq( $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MIBI), 主要采用以下两种方式给药: (1)在静息状态下静脉注

收稿日期: 2002-12-20

**作者简介:** 金玉新 (1971-), 男, 甘肃省白银市第一人民医院核医学科 (白银, 730900) 主治医师, 主要从事核医学显像研究。

**校 审 者:** 复旦大学华山医院核医学科 林祥通, 刘兴党  
上海市华东医院核医学科 顾兆祥