

文章编号: 1001-098X(2004)06-0246-04

¹¹C-flumazenil 受体显像在缺血半暗带研究中的进展

张军

摘要 缺血半暗带是缺血性卒中的治疗目标, 故而研究出一种早期精确判定脑组织活性的显像方法极为重要。PET 神经受体显像, 尤其是 ¹¹C-flumazenil 受体显像不仅可早期鉴别神经元的功能性或形态性损伤, 将不可逆性损伤组织与半暗带区分开来, 还可预测脑梗死的恶性病程, 从而有助于介入治疗病例的选择及正确治疗策略的制订。

关键词 缺血半暗带; 正电子发射断层显像; ¹¹C-flumazenil; 受体显像

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

Advances of ¹¹C-flumazenil receptor imaging in ischemic penumbra

ZHANG Jun

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract The ischemic penumbra is the target of therapy for ischemic stroke patients, so it is extremely important to investigate an imaging technique that may identify accurately the viability of cerebral tissues early. The neuroreceptor imaging with positron emission tomography has achieved some successes in this study field, in particular, the ¹¹C-flumazenil receptor imaging, which can not only differentiate between the neurons of functional impairment and those of morphological destruction, and then distinguish the ischemic penumbra from the irreversible damage tissues, but predict the malignant course of cerebral infarction. Consequently, these will help to select the patients benefiting from the intervention therapy and plan effectively the therapeutic strategies.

Key words ischemic penumbra; positron emission tomography; ¹¹C-flumazenil; receptor imaging

缺血半暗带概念的提出可追溯到上世纪 80 年代初, 其最初被定义为血流灌注值介于功能性损伤与形态完整性阈值之间且灌注改善后功能可能恢复的脑组织^[1]。近 20 余年来, 大量研究赋予其更为丰富的内涵。当前, 其被定义为卒中治疗最佳目标的脑组织区域: 该组织若被及时治疗, 有可能被挽救, 从而最终改善卒中患者的预后及结局; 若未予治疗, 则难逃梗死命运^[2, 3]。该定义极具临床意义并被人们普遍接受。然而, 早期精确判定缺血脑组织的功能性或形态性损伤, 以区分缺血半暗带与不可逆性损伤组织却一度成为影像学研究的难点。近年来, PET 神经受体显像, 尤其是 ¹¹C-flumazenil 受体显像被引入该研究领域, 并取得了一定成绩。

1 显像原理

大脑皮质中富含 γ -氨基丁酸受体, 其对缺血

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科

性损伤极为敏感, 故该受体的亚单位苯并二氮草受体 (benzodiazepine receptor, BZR) 的特异放射性配体可作为神经元保持形态完整性的标志^[4]。¹¹C-flumazenil 是 BZR 的放射性配体, 可与正常神经元表面的 BZR 特异性结合。当缺血发生后, 神经元表面形态受损, ¹¹C-flumazenil 与 BZR 结合显著降低甚至缺损, 而在功能受损但形态完整的神经元则结合正常。因此, 该显像方法可精确地鉴别出神经元的功能性或形态性损伤。

2 实验研究

Heiss WD 等^[5]的动物实验证实了 ¹¹C-flumazenil 受体显像在鉴别急性局灶性缺血后缺血组织的恢复潜力中的价值。他们对 11 只一过性大脑中动脉闭塞的猫用 PET 重复测量了脑血流量 (cerebral blood flow, CBF)、脑氧代谢率 (cerebral metabolic rate for oxygen, CMRO₂)、氧提取分数 (oxygen extraction fraction, OEF) 和 ¹¹C-flumazenil 结合情况, 发现能量

代谢缺损范围与 ^{11}C -flumazenil 结合缺损范围及大脑中动脉闭塞后 15h 的梗死面积具可比性; ^{11}C -flumazenil 结合缺损区域 (大脑中动脉闭塞后 2~3h) 及 CMRO_2 严重降低区域与最终梗死的预测面积密切相关, 而 ^{11}C -flumazenil 结合的保存表明了皮质神经元仍具完整性; 所有动物中, 糖代谢受抑范围较 ^{11}C -flumazenil 结合缺损和梗死面积更大, 说明脑功能性失活区域超出了永久形态学损伤区域; 此外, 给药后 2min 内的 ^{11}C -flumazenil 分布与血流量显著相关, 并可获得满意的灌注图像。

3 临床研究

为明确 ^{11}C -flumazenil PET 转入临床应用的可行性及价值, Heiss WD 等^[6]在实验研究基础上进一步地进行了临床研究。他们对 10 例急性缺血性卒中患者于症状发作后 3~16h 内进行的研究发现, 脑血流、脑氧代谢和 ^{11}C -flumazenil 结合的早期变化与脑葡萄糖代谢的永久性障碍及最终梗死面积 (于卒中 12~22d 后被 MRI 或 CT 所确定) 有可比性; 9 例局部 CBF 降低的患者中, ^{11}C -flumazenil 结合减少的皮质区域预测出了糖代谢严重受抑 (神经元破坏的指征) 范围或最终梗死面积, 并且 ^{11}C -flumazenil 结合减少的预测值与局部 CMRO_2 减少 ($<60\mu\text{mol}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) 的预测结果可比; 研究也证实 ^{11}C -flumazenil 可进行临床灌注显像。由此可见, ^{11}C -flumazenil PET 在急性缺血性卒中后脑组织活性的临床鉴定上同样极具潜力。

在随后进行的 ^{11}C -flumazenil 和 H_2^{15}O PET 研究中 Heiss WD 等^[7]发现, ^{11}C -flumazenil 受体显像亦有助于早期选择适于溶栓治疗的卒中病例: 对 11 例急性半球缺血性卒中患者 (于症状发作 3h 内进行了溶栓) 溶栓早期的血流及 ^{11}C -flumazenil 结合情况与神经功能丧失变化及卒中 3 周后 MRI 或 CT 所见的形态学损伤范围之间的联系进行分析发现, 所有病例均出现了低灌注, 且其中 8 例灌注值低于不可逆性损伤的临界阈值 ($12\text{ml}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), 溶栓 24h 后, 大多数低灌注区域都可见血流再灌注; 上述 8 例中, 3 例可见 ^{11}C -flumazenil 结合明显减少的皮质区域, 而这些区域在随后的 CT 和 (或) MRI 上显示为梗死, 其余 5 例中的 2 例虽于溶栓前出现过大范围的血流量显著降低 (分别为 53cm^3 和 78cm^3), 但 MRI 或 CT 未发现形态学损伤。据此可见, 在缺血

性卒中早期, ^{11}C -flumazenil 受体显像能够较灌注显像更为准确地鉴定脑组织活性, 将无任何治疗意义的梗死组织从存活组织中区分出来, 从而有助于介入治疗病例的选择。

对于 ^{11}C -flumazenil 受体显像在指导治疗中的作用, Heiss WD 等^[8]用 ^{11}C -flumazenil PET 和 H_2^{15}O PET 分别对 10 例急性缺血性卒中患者 (由发作 3 周后的 MRI 确定梗死范围) 的神经完整性及发作后 2~12h 内的局部 CBF 进行了评估与测量, 通过计算分析, 他们确立了用于界定半暗带范围的阳性 (梗死可能性 $\geq 95\%$) 和阴性 (非梗死可能性 $\geq 95\%$) 预测限值 (CBF 分别为 $4.8\text{ml}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 和 $14.1\text{ml}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; ^{11}C -flumazenil 结合值分别为对侧白质均值的 3.4 倍和 5.5 倍), 并分别将 3.4 倍对侧白质均值的 ^{11}C -flumazenil 结合值和 $14.1\text{ml}\cdot 100\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的 CBF 定为缺血半暗带判定范围的下限和上限。研究发现, 在卒中早期, 平均 55.1% 最终梗死皮质显示 ^{11}C -flumazenil 结合低于缺血半暗带下限; 平均 20.5% 最终梗死皮质显示 CBF 低于缺血半暗带上限, 但 ^{11}C -flumazenil 结合高于缺血半暗带下限; 另有 12.9% 最终梗死皮质的 ^{11}C -flumazenil 结合和 CBF 值分别高于半暗带的下限及上限。由此可见, 当在卒中发作后数小时内进行研究时, 大部分的最终梗死皮质已为不可逆性损伤, 任何治疗措施对其均无效; 另有小部分存活, 但血供不足 (即缺血半暗带组织), 其可被及时有效的溶栓引发的再灌注所挽救; 还有更小部分不仅存活且灌注充足, 可因延迟机制或再发性缺血而最终坏死, 不过也可从神经保护或其他针对继发损伤的治疗措施中获益。

除用于脑组织活性早期判定外, ^{11}C -flumazenil 受体显像还被 Dohmen C 等^[9]用于脑梗死恶性病程 (malignant course) 的预测研究。他们对 34 例大脑中动脉缺血性卒中患者 (由早期脑部 CT 证实) 的 CBF 和不可逆性损伤情况进行 ^{11}C -flumazenil PET 研究: 卒中后 24h 内的 PET 测量值显示, 恶性病程 (如伴中线偏移的脑水肿形成) 患者的缺血核心和不可逆性损伤体积均较良性病程患者更大 (分别平均为 144.5cm^3 : 62.2cm^3 和 157.9cm^3 : 47.0cm^3); 相比良性病程组而言, 恶性病程组缺血核心的平均脑血流量降低更为显著, 且缺血半暗带体积也 smaller。该研究提示, ^{11}C -flumazenil 受体显像可对大脑中动脉梗死的恶性病程进行早期预测, 从而有助于

及时指导对处于该进程的患者进行外科减压手术,以防止脑水肿所致的脑疝形成,改善患者预后结局。

4 结论

相比 PET 脑灌注显像而言,在急性缺血性卒中时, ^{11}C -flumazenil 受体显像能更特异更可靠地对缺血半暗带与不可逆性损伤组织进行早期精确鉴别^[7,8],另外还可早期预测脑梗死恶性病程的发生,因而其有助于选择适于急性介入治疗的患者和制订正确治疗策略。 ^{11}C -flumazenil 受体显像还可避免 PET 脑氧代谢显像时所需的连续动脉血采样,这对于欲行溶栓治疗的患者来说是极为有利的,因为动脉穿刺是溶栓禁忌^[8]。此外,根据 ^{11}C -flumazenil 的早期分布可获得满意的灌注图像,从而避免不必要的 ^{15}O - H_2O PET 脑灌注显像。

当然, ^{11}C -flumazenil 受体显像也存在一些局限:

① 显像过程耗时较长(约 1h),须待 ^{11}C -flumazenil 与受体达结合稳态后,受体分布才能被准确测定^[5,7],这与卒中溶栓治疗的早期原则是不相容的;② 受体呈区域性分布,如 BZR 仅在皮质大量分布,而白质、基底神经节和脑干中的分布很低,使得上述研究结果不能较好地适用于全脑病变^[5,7,8];③ ^{11}C -flumazenil 物理半衰期过短(约 20min),不利于临床应用^[10];④ PET 涉及的庞杂后勤及昂贵设备也是 ^{11}C -flumazenil 受体显像临床应用的主要瓶颈之一。

5 展望

为解决 ^{11}C -flumazenil 的半衰期过短的局限,Grunder G 等^[10]研究合成了 ^{18}F -fluoroethylflumazenil,该显像剂的物理半衰期(约 110min)较 ^{11}C -flumazenil 明显更长。尽管其亲和力不及 ^{11}C -flumazenil 的一半并且体内代谢速度也较 ^{11}C -flumazenil 快,但其仍不失为一种合适的定量测量中枢 BZR 的 PET 显像剂。此外, ^{18}F -fluoroethylflumazenil 不必回旋加速器现场制备,故可一定程度降低 PET 显像成本。至于 PET 所涉及的庞杂后勤及昂贵设备这一难题,应用 ^{123}I -Iomazenil SPECT 中枢 BZR 显像有可能很好地予以解决,因为其可获得与 PET 研究相似的结果^[11]。

近来,在 ^{11}C -flumazenil 受体显像的基础上,Nariai T 等^[12]又将 ^{11}C -MPDX (^{11}C -8-双环丙甲基-1-甲基-3-丙基黄嘌呤,是一种新近被合成的 1 型腺苷受体配体)受体显像用于缺血性脑损伤程度的判

定。他们对大脑中动脉闭塞和再灌注猫模型进行研究发现,当重度缺血损伤时, ^{11}C -MPDX 和 ^{11}C -flumazenil 结合均显著减少, ^{11}C -MPDX 甚至更为明显;并且,二者均比 CBF 和脑葡萄糖代谢率更具特异性。据此,他们认为 ^{11}C -MPDX 与 1 型腺苷受体结合的减少程度可作为灵敏预测重度缺血性损伤的指标;但其在缺血脑组织活性判定中的价值有待深入研究,尽管该显像方法已被研究证明可用于人脑 1 型腺苷受体的显像^[13,14]。

总之,即使利弊参半,PET 神经受体显像,尤其是 ^{11}C -flumazenil 受体显像在脑组织活性早期判定及缺血半暗带精确鉴别中的价值是毋庸置疑的。当前,鉴于 PET 尚未能临床普及的事实,有学者提出把其作为其他更简便、更普及的显像方法的临床校正标准,以使这些方法能更可靠地应用于急性缺血性卒中的临床诊治中^[1]。因此,不论是当前,还是显像药物更为有效、显像技术更为成熟、PET 应用更为普及的将来,PET 神经受体显像都将在脑组织活性判定及缺血半暗带鉴别中占据重要地位和具有广阔应用前景,我们也相信将一定会有更多缺血性卒中患者从中受益。

参 考 文 献

- 1 Heiss WD. Best measure of ischemic penumbra: positron emission tomography[J]. Stroke, 2003, 34(10): 2534-2535.
- 2 Heiss WD, Grond M, Thiel A, et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(12): 1298-1307.
- 3 Warach S. Measurement of the ischemic penumbra with MRI: it's about time[J]. Stroke, 2003, 34(10): 2533-2534.
- 4 Sette G, Baron JC, Young AR, et al. In vivo mapping of brain benzodiazepine receptor changes by positron emission tomography after focal ischemia in the anesthetized baboon[J]. Stroke, 1993, 24(12): 2046-2057.
- 5 Heiss WD, Graf R, Fujita T, et al. Early detection of irreversibly damaged ischemic tissue by flumazenil positron emission tomography in cats[J]. Stroke, 1997, 28(10): 2045-2051.
- 6 Heiss WD, Grond M, Thiel A, et al. Permanent cortical damage detected by flumazenil positron emission tomography in acute stroke[J]. Stroke, 1998, 29(2): 454-461.
- 7 Heiss WD, Kracht L, Grond M, et al. Early [^{11}C] Flumazenil/ H_2O positron emission tomography predicts irreversible ischemic cortical damage in stroke patients receiving acute thrombolytic therapy [J]. Stroke, 2000, 31(2): 366-369.
- 8 Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, et al. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia[J]. Brain, 2001, 124(1): 20-29.

- 9 Dohmen C, Bosche B, Graf R, et al. Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis[J]. Stroke, 2003, 34(9): 2152-2158.
- 10 Grunder G, Siessmeier T, Lange-Asschenfeldt C, et al. [¹⁸F]Fluoroethyl-flumazenil: a novel tracer for PET imaging of human benzodiazepine receptors[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(10): 1463-1470.
- 11 Nakagawara J, Sperling B, Lassen NA. Incomplete brain infarction of reperfused cortex may be quantitated with iomazenil[J]. Stroke, 1997, 28(1): 124-132.
- 12 Nariai T, Shimada Y, Ishiwata K, et al. PET imaging of adenosine A₁ receptors with ¹¹C-MPDX as an indicator of severe cerebral ischemic insult[J]. J Nucl Med, 2003, 44(11): 1839-1844.
- 13 Ishiwata K, Nariai T, Kimura Y, et al. Preclinical studies on [¹¹C]MPDX for mapping adenosine A₁ receptors by positron emission tomography[J]. Ann Nucl Med, 2002, 16(6): 377-382.
- 14 Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, et al. Imaging of adenosine A₁ receptors in the human brain by positron emission tomography with [¹¹C]MPDX [J]. Ann Nucl Med, 2003, 17(6): 511-515.

(收稿日期: 2004-04-11)

文章编号: 1001-098X(2004)06-0249-04

钠/碘同向转运体在甲状腺癌¹³¹I治疗中的应用

张一帆 李彪

摘要 钠/碘同向转运体(Na⁺/I⁻ symporter, NIS)是一种膜蛋白,介导甲状腺滤泡细胞的碘转运,在甲状腺癌的病理生理及¹³¹I治疗中起着重要的作用。多数研究表明,甲状腺癌的NIS mRNA及蛋白表达水平降低;维甲酸、去甲基化及组蛋白脱乙酰酶抑制剂可刺激分化甲状腺癌细胞的NIS表达,为甲状腺癌¹³¹I的有效治疗进行了有益的探索。NIS基因的克隆和其特性的揭示为甲状腺癌的靶向基因放射治疗提供了可能。

关键词 钠/碘同向转运体; 甲状腺癌; 放射性核素治疗; 基因治疗

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

Application of sodium/iodide symporter gene in thyroidcancer for radiotherapy

ZHANG Yi-fan, LI Biao

(Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China)

Abstract As the thyroidal membrane protein that mediates iodide transport into thyroid follicular cells, NIS plays a key role in thyroid pathophysiology and allows very effective use of radioiodine for therapy of thyroid cancer. Most studies have demonstrated decreased NIS expression levels in thyroid carcinomas. Retinoic acide and demethylation as well as histone deacetylase inhibitors treatment, have been explored with the aim of stimulating NIS expression and optimizing therapeutic responsiveness to ¹³¹I in thyroid cancer. In addition, cloning and molecular analysis of the NIS gene offer the possibility of a novel cytoreductive gene therapy strategy based on targeted NIS gene transfer into thyroidal tumors.

Key words sodium / iodine symporter; thyroid cancer; gene therapy; radiotherapy

甲状腺内碘的主动转运是甲状腺激素生物合成中重要的限速步骤,通过甲状腺滤泡细胞基膜上钠/碘同向转运体(Na⁺/I⁻ symporter, NIS)介导。NIS介导的碘转运在甲状腺癌的治疗中具有重要的作用。NIS基因的克隆使人们不仅对甲状腺癌及转移灶摄碘减少的分子机制有了突破性的认识,而且对

恢复其摄碘活性的方法进行了有益的探索。

1 NIS的结构和功能

人NIS(hNIS)位于第19号染色体p12-13.2,是编码643个氨基酸的糖蛋白,其相对分子质量为70 000~90 000。hNIS编码区含有15个外显子和14个内含子,编码3.9kb的mRNA转录子。NIS是一种膜蛋白,含13个跨膜的结构域,一个细胞外