

文章编号: 1001-098X(2004)06-0253-04

PET 在神经干细胞移植治疗帕金森病研究中的进展

谭海波 刘兴党

摘要 PET 在神经干细胞移植治疗帕金森病的研究中有重要价值, 特别是治疗效果的评价、干细胞移植治疗机制的研究和不同移植部位疗效的比较方面。PET 作为一种无创伤的研究手段, 在神经干细胞移植治疗帕金森病的研究中的作用日益突出。

关键词 正电子发射体层显像; 帕金森病; 干细胞; 移植

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

Progress of PET imaging in the study of neural stem cell transplantation treating Parkinson's disease

TAN Hai-bo, LIU Xing-dang

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

Abstract PET imaging has important value in the study of neural stem cell transplantation treating Parkinson's disease, especial in the evaluation of the effect, the study of treating mechanisms and the comparison of effect in different transplantation places. PET imaging as a non-invasive method plays a more and more important role in the study of neural stem cell transplantation treating Parkinson's disease.

Key Words positron emission tomography; Parkinson's disease; stem cell; transplantation

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种人类常见的中枢神经系统退行性疾病, 主要病理变化是黑质的多巴胺神经元损伤。PD 在老年人口中发病率大概为 1%, 目前的治疗手段, 如服用左旋多巴胺, 虽可改善 PD 患者的早期症状, 但是它并不能阻止 PD 晚期纹状体内多巴胺神经元的进行性减少, 而且随着时间的延长效果逐渐下降且不良作用越来越强。为解决该问题, 近年来人们开始尝试用神经干细胞治疗 PD。同时, PD 也是干细胞移植的最佳适应证之一^[1]。自从 1988 年开展第一例人胚胎中脑移植治疗原发性帕金森病手术以来^[2], 至 2000 年, 已经有 250 多例原发性和神经毒素引起的帕金森病患者做了该项手术。随着干细胞移植术由动物实验阶段向临床应用阶段的转移, PET 作为一种无创伤评价干细胞移植疗效的有效手段, 它的作用日益突出。

1 干细胞移植治疗帕金森病的进展

干细胞的基础和应用研究是目前医学界最热门

的课题之一, 也是进展最为迅速的一个领域。干细胞体外培养技术的建立^[3]、成体干细胞横向分化能力的发现^[4], 都为干细胞移植治疗 PD 提供了有力的技术支持。目前最常用的是胎儿中脑细胞移植, 用于移植的细胞取自胚胎发育期中脑腹侧(含黑质), 此时黑质多巴胺神经尚具有分化潜力。将 9~12 周的人胎儿黑质多巴胺神经元移植到 PD 患者的纹状体后, 移植的胎儿细胞将与患者失去神经支配的纹状体神经元(正常靶神经元)建立突触联系, 从而可为黑质多巴胺神经元退化的 PD 患者提供一个比口服左旋多巴更持久、更接近生理条件的神经递质来源。在猴和鼠的研究中都证明, 移植后的神经元可自然存活, 并在它们新生出轴突所抵达部位合成多巴胺, 恢复递质的运输、释放, 并伴有行为学改善^[5]。同时有研究表明: 将 A9 多巴胺神经元植入患者豆状核比植入 A10 多巴胺神经元更有利于改善患者症状, 并且副作用也较少^[6]。

随着研究的深入, 用于治疗 PD 的干细胞来源可以变得十分广泛, 并不一定局限于胎儿中脑的神经干细胞, 已有研究成功地使用脐血干细胞治疗了 PD 动物, 并且脐血干细胞不易引起异体排斥反应。

2 PET 在神经干细胞移植治疗 PD 研究中的应用

2.1 治疗效果评价

核素功能显像除了广泛用于 PD 的早期诊断、鉴别诊断以及病情进展的观察^[7], 目前已开始用于评估 PD 患者干细胞移植后的疗效以及了解干细胞的存活和功能状况。目前有许多核素标记的显像剂可用于了解移植后干细胞的活性和功能监测, 如 ¹⁸F-fluorodopa、⁷⁶Br-fluoroethyl-methyl-2β-carboxymethoxy-3β-4-bromophenyl-tropane (⁷⁶Br-FE-CBT)、¹¹C-dihydrotetrabenazine (¹¹C-DTBZ)、¹²⁵I-2β-carboxy-methoxy-3β-4-iodophenyl-tropane (¹²⁵I-β-CIT) 等。¹⁸F-fluorodopa 是目前最常用的一种, 有研究表明, PD 患者行干细胞移植术后, 豆状核的 ¹⁸F-fluorodopa 摄取量 (K_i) 的变化与患者临床变化相一致^[8]。¹⁸F-fluorodopa PET 不仅能反映 PD 患者纹状体内的多巴胺能神经的解剖变化, 并且能反映多巴胺能神经末梢突触前膜的功能以及多巴胺在神经末梢处的运输和储存量的变化^[9]。在一般情况下, 当移植成功时 ¹⁸F-levodopa 的摄取会增加, 并且当移植的疗效越好、移植的组织量越大, 它的摄取值也就越高。有报道^[10], 通过尸检发现, 纹状体 ¹⁸F-fluorodopa 的 K_i 值与黑质多巴胺能细胞密度相关。Kordower JH 等^[11] 通过病理学资料证实, ¹⁸F-fluorodopa 摄取变化与胚胎多巴胺神经元的存活和生长有关。

通过毁损猴的黑质, 然后用 ¹⁸F-fluorodopa PET 研究证实, K_i 值与纹状体的多巴胺水平、酪氨酸羟化酶及多巴胺脱羧酶的活性、黑质细胞数量呈显著相关^[12]。但是, Yee RE 等^[13] 同样发现纹状体 K_i 值与纹状体和黑质的多巴胺水平及多巴胺脱羧酶的活性相关, 而与黑质细胞数量的相关性较差。Pate BD 等^[12] 认为, 这可能与实验动物毁损较轻有关。

为判断胚胎干细胞移植治疗 PD 的疗效, Freed CR^[14] 随机抽取 40 例晚期 PD 患者, 对他们实施神经干细胞移植术或虚拟手术, 术后用双盲法观察一年, 在手术前后 12 月进行 ¹⁸F-fluorodopa PET, 同时根据临床表现进行统一帕金森病评定表 (UPDRS) 评分, PET 结果显示: 手术后一年移植组 ¹⁸F-fluorodopa 摄取量显著增加而虚拟手术组无显著改变, 移植组中的年轻组 (≤ 60 岁) 与年老组 ¹⁸F-fluorodopa 摄取增加量相似; 经数据分析得出, 移植组的 ¹⁸F-fluorodopa 摄取量与虚拟手术组相比存在显

著性差异。这一点与两组 UPDRS 评分基本一致。

由上可见, 尽管 ¹⁸F-fluorodopa PET 在评估黑质多巴胺细胞数量上精确性不是很强, 却仍然是在活体中测量多巴胺水平、多巴胺脱羧酶活性和评判治疗效果的有效手段。

2.2 ¹⁸F-fluorodopa 摄取量与 PD 患者干细胞移植后疗效相关性的研究

¹⁸F-fluorodopa 虽然已经被广泛用于判断移植干细胞的活性, 但是 ¹⁸F-fluorodopa 摄取量与 PD 患者干细胞移植后疗效相关性的研究目前还很少。Remy P 等^[8] 在这方面做了有益的探索, 他们对行干细胞移植的 PD 患者分别于移植前 1~6 月及术后第 3、6、12 月做 PET, 显像前所有的患者停用多巴胺类药物至少 12h, 使用 MIR 的解剖图像来决定 PET 的感兴趣区, 这种方法使他们能在同一解剖位置使用同一感兴趣区来分析受试者的 PET 图像资料。研究结果表明: ① PD 患者术后豆状核的平均 K_i 值较术前显著增加 ($0.0034 \pm 0.0010 \text{ min}^{-1}$ vs $0.0023 \pm 0.0003 \text{ min}^{-1}$, $P < 0.05$, $df=4$), 其中 2 例患者在移植后 18 月及 24 月做 PET 检查时发现 K_i 值在继续升高; ② K_i 值与患者每日处于“开”的状态的时间呈正相关 ($df=15$, $r=0.673$), 回归曲线表明, 当患者处于 100% 的“开”的状态时, 相应的 K_i 值接近于 0.0060 min^{-1} , 通过对患者的临床评分和 K_i 值联合分析发现, 当患者的 K_i 值的变化达到两个标准差时, 干细胞移植会达到良好的治疗效果。

2.3 干细胞移植治疗 PD 机制的研究

Cochan V 等^[15] 认为, 虽然 ¹⁸F-fluorodopa 已被广泛应用, 但是它不能将多巴胺神经末梢密度的变化与多巴胺脱羧酶活性的变化区分开来^[16], 因此需要用一种高度特异的多巴胺转运蛋白结合剂来评估移植后多巴胺神经密度的变化, 以此来明确干细胞移植治疗机制。他们对 6 例行胚胎中脑细胞移植的 PD 患者, 分别于移植前 3~6 月和移植后 6~24 月进行了 ¹⁸F-fluorodopa 及 ⁷⁶Br-FE-CBT PET, 结果显示: 移植后, 1 例患者移植侧的豆状核 ¹⁸F-fluorodopa 标准化摄取值从 $32.3\% \pm 9.7\%$ 显著增加至 $42.0\% \pm 10.1\%$, 该值在每个移植后的豆状核的增加量与注入的胚胎细胞量相关 ($r=0.47$, $P < 0.05$); 有 2 例患者, 其未进行移植术的一侧豆状核的 ¹⁸F-fluorodopa 标准化摄取值分别从 0.30 降至 0.18 以及从 0.51 降至 0.30, 但是 ⁷⁶Br-FE-CBT PET

表明,移植术后的中脑的结合量并没有显著增加(基线结合量为 0.25 ± 0.05 ; 移植后结合量为 0.27 ± 0.07),未行移植术的中脑结合量同样未见显著增加(显像结果显示 2 例患者的结合量手术前为 0.21 和 0.33,手术后为 0.23 和 0.30)。Cochen V 等认为,尽管患者 ^{18}F -fluorodopa 摄取显著增加,然而患者的豆状核多巴胺转运蛋白的配体结合并没有变化,这表明胚胎移植的价值更多在于能增加多巴胺能神经的活动,而不是促进了患者纹状体内的神经分布。同时他们认为,PD 患者移植后临床变化和 ^{18}F -fluorodopa 摄取量的变化与输入的中脑细胞(含黑质)量相关。

2.4 不同移植部位疗效的比较

^{18}F -fluorodopa PET 除可用于干细胞移植后的疗效观察外,还可作为评定不同部位移植疗效的手段。Wenning GK 等^[17]通过 PET 发现,与豆状核移植相比,移植在尾状核的胚胎干细胞未见明确的存活和生长迹象;与未植入胚胎干细胞的尾状核的 ^{18}F -fluorodopa K_i 值下降 18% 相比,在移植后的 8 至 12 月期间,植入胚胎干细胞的尾状核 ^{18}F -fluorodopa 的 K_i 值未见明显增加 (6%),并且两者的 ^{18}F -fluorodopa K_i 比值未见变化 (5%)。Wenning GK 等认为,这可能与豆状核植入的胚胎干细胞的数量相关,由于植入尾状核的植入量相对较少,进而存活的多巴胺神经元数量不足;另外他们认为,与尾状核相比,豆状核可能更适合多巴胺神经元生长(由于血供的差异)。

另有研究表明,黑质多巴胺神经元移植到基底神经节外或非多巴胺神经元移植到纹状体均无疗效^[18]。

3 目前存在的问题

在一般情况下,移植成功时, ^{18}F -fluorodopa 摄取量会增加。但是有时两者并不一致。Schumacher JM 等^[9]对 12 例移植了猪腹侧中脑的晚期帕金森病患者进行了为期 12 月的跟踪调查,并以临床体检、MRI、 ^{18}F -levodopa PET 作为评估疗效的手段,结果显示:在“关”的状态下,12 例患者总的 UPDRS 评分增加了 19%,其中有 3 例患者 UPDRS 评分增加值超过了 30%;2 例患者步态得到改善,但是 ^{18}F -levodopa PET 未能显示该变化。Schumacher JM 等认为,出现这种差异的原因有两个:① ^{18}F -levodopa PET 灵敏度不高,移植后的多巴胺能细胞数量虽然可改善 PD 患者的临床症状,但是相对于 ^{18}F -levodopa PET 对

细胞数量的要求来讲仍然不足。在过去的大多数人胚胎干细胞移植术中,只有把超过两道的细胞悬液或者固体组织植入豆状核时,才可获得 ^{18}F -levodopa PET 信号的实质性的增强^[18];②可能由于免疫原因或者缺乏适当的营养因子,多巴胺神经元活性较差,从而使 ^{18}F -levodopa 的摄取未见增加。总之,在移植后的临床反应、PET 信号与移植后存活的多巴胺能神经元之间的关系未被认识清楚前,该差异仍将不能获得很好的解释。

另外, Wenning GK^[17]等认为,在评定不同部位干细胞移植治疗 PD 患者疗效上,豆状核的 ^{18}F -fluorodopa K_i 值比尾状核的更可靠。因为与豆状核相比,在测定 ^{18}F -fluorodopa K_i 值时尾状核上圈定的感兴趣区太小,而感兴趣区越小, K_i 值可靠性越低,并且感兴趣区可能会不精确。

参 考 文 献

- 1 Bjorklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders[J]. *Nature Neurosci*, 2000, 3(6): 537-544.
- 2 Lindvall O, Rehncrona S, Gustuvii B, et al. Fetal dopamine-rich mesencephalic grafts in parkinson disease[J]. *Lancet*, 1988, 2 (8626-8627): 1483-1484.
- 3 Mckay R. Enhance proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(19): 7377-7384.
- 4 Mckay R. Stem cell-hype and hope[J]. *Nature*, 2000, 406(6794): 361-364.
- 5 Studer L, Tabar V, Mckay RDG. Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonina rats[J]. *Nature Neurosci*, 1998, 1(4): 290-295.
- 6 Haque NS, LeBlanc CJ, Jsacon O. Differential dissection of the rat E16 ventral mesencephalon and survival and reinnervation of the 6-OHDA-lesioned striatum by a subset of aldehyde dehydrogenase-positive TH neurons[J]. *Cell Transplant*, 1997, 6(3): 239-248.
- 7 Poewe W, Scherfler C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice [J]. *Mov Disorde*, 2003, 18(7): 16-21.
- 8 Remy P, Samson Y, Hantraye P, et al. Clinical ^{18}F -fluorodopa uptake in five grafted parkinsonian patients[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38(4): 580-588.
- 9 Kuwabara H, Reith J. Human striatal L-dopa decarboxylase activity estimate in vivo using 6-[^{18}F] fluorodopa and positron emission tomography: error analysis and application to normal subjects [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13(1): 43-56.
- 10 Snow BJ, Tooyama I, McGeer EG, et al. Human positron emission tomographic [^{18}F] fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels[J]. *Ann neurol*, 1993, 34(3): 324-330.
- 11 Kordower JH, Rosenstein JM, Collier TJ, et al. Functional fetal nigral in a patient with Parkinson's disease: chemoanatomic, ultrastructural, and metabolic studies[J]. *J Comp Neural*, 1996, 370(2): 203-230.

- 12 Pate BD, Kawamata T, Yamada T, et al. Correlate of striatal fluoro-dopa uptake in the MPTP monkey with dopaminergic indices [J]. *Ann Neurol*, 1993, 34(3): 331-338.
- 13 Yee RE, Huang SC, Stour DB, et al. Nigrostriatal reduction of aromatic L-amino acid decarboxylase activity in MPTP-treated squirrel monkeys: in vivo and in vitro investigation[J]. *J Neurochem*, 2000, 74(3): 1147-1157.
- 14 Freed CR. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe parkinson's disease[J]. *New Engl J Med*, 2001, 344(10): 710-719.
- 15 Cochen V, Ribeiro MJ, Nguyen JP. Transplantation in parkinson's disease: PET changes correlate with the amount of grafted tissue[J]. *Mov Disorde*, 2003, 18(8): 928-932.
- 16 Ribeiro MJ, Vaughan RA, Lofch C, et al. Dopaminergic function and dopamine transporter density assessed with PET in parkinson's disease[J]. *Arch Neural*, 2002, 59(4): 580-586.
- 17 Wenning GK, Odin P, Morrish P, et al. Short-and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 1997, 42(1): 95-107.
- 18 Bjorklund A. Dopaminergic transplants in experimental parkinsonism: Cellular mechanisms of graft-induced functional recovery [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1992, 2(5): 683-689.
- 19 Schumacher JM, Ellias SA, Palmer EP, et al. transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD[J]. *Neurol*, 2000, 54(5): 1042-1050.

(收稿日期: 2004-05-22)

文章编号: 1001-098X(2004)06-0256-04

转化生长因子 β 在动脉粥样硬化发生中的作用

沈绍群 李林

摘要 随着生活方式、饮食结构的改变, 动脉粥样硬化呈不断上升的趋势, 其具体的发病机制不清。尽快找到确切的发病机制并进行有效地预防和治疗成为目前的关键所在。本文着重阐述转化生长因子 β 在动脉粥样硬化发生中抗炎症、促纤维化的作用。

关键词 转化生长因子 β ; 动脉粥样硬化

中图分类号 R543.5 文献标识码 A

Advances in study of atherosclerosis with transforming growth factor- β

SHEN Shao-qun, LI Lin

(Department of Nuclear Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China)

Abstract With the changing of life style and dietary structure, the incidence of atherosclerosis, whose pathogenesis are not completely understood, tends to increase. Finding out positive pathogenesis and making effective precaution and therapy are present emphasis. The antiinflammation and profibrosis of TGF- β in the progress of atherosclerosis are reviewed in the article.

Key words transforming growth factor- β ; atherosclerosis

动脉粥样硬化以动脉内膜损伤后巨噬细胞源性泡沫细胞和平滑肌细胞源性泡沫细胞形成、大量结缔组织基质形成、细胞内外脂质积聚为特征, 炎症和免疫异常参与动脉粥样硬化的发展。有关转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 与动脉粥样硬化关系的研究近年取得了明显的进展。动脉粥样硬化患者存在着 TGF- β 活性降低, 后者与其抗炎症、促纤维化等有关。

1 TGF- β 的信号转导

TGF- β 是一类蛋白质超家族。TGF- β_1 在体细胞

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院核医学科

中所占比例最高、活性最强、功能最重要, 其中与 TGF- β_1 有高度亲和性的受体是 T β R I、T β R II、T β R III。T β R I 和 T β R II 属丝氨酸/苏氨酸受体家族, 直接参与 TGF- β_1 的信号转导, 其中 T β R I 介导 TGF- β 促进细胞外基质合成与沉积效应, T β R II 介导细胞生长和增殖调节。T β R III 即穿膜聚糖 β -glycan, 本身无信号转导功能, 主要参与调节 TGF- β 进入细胞内, 还可能增加 TGF- β 与 II 型受体结合^[1]。

TGF- β_1 常以潜在无活性形式存在, 通过与血栓粘素-1、纤溶酶和 α 5 β 6 整合素等相互作用激活后, 与细胞膜上的特异性受体 T β R II 结合。活化的 T β R II 募集和结合 T β R I, 并使后者磷酸化,