

文章编号: 1001-098X(2005)01-0027-03

# Raclopride 在帕金森病 PET 中的应用

闫卫红

**摘要** 帕金森病是发生于中年以上的中枢神经系统的变性疾病, 由于多巴胺产生不足, 引起多巴胺 D<sub>2</sub> 受体功能异常。Raclopride (雷氯必利) 对中枢神经系统 D<sub>2</sub> 受体具有高度的选择性和亲和力, 是研究 D<sub>2</sub> 受体分布的理想示踪剂。<sup>11</sup>C-raclopride PET 可在分子水平直观地显示 D<sub>2</sub> 受体的分布、密度及变化情况, 对帕金森病的病情分析、序列运动的多巴胺机制分析、运动波动合并症的机制分析、药物作用机制分析、外科治疗的机制分析等方面具有重要意义。

**关键词** 雷氯必利; 帕金森病; 受体, 多巴胺 D<sub>2</sub>; 正电子发射型体层显像

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

## Application of raclopride PET in Parkinson's disease

YAN Wei-hong

(Department of Neurology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract** Parkinson's disease (PD) is a kind of degenerative disease afflicting middle-aged and older people, accompanied by abnormal D<sub>2</sub> receptor function resulted from dopamine deficiency. Raclopride is an ideal tracer because of its high selectivity and affinity to D<sub>2</sub> receptor. <sup>11</sup>C-raclopride PET can directly show the distribution and density of D<sub>2</sub> receptor on molecular level that it's of great importance in the analysis of the illness state and dopamine mechanism of sequential movement, movement-fluctuation complication, medicine and surgical therapy.

**Key word** raclopride; Parkinson's disease; receptor, dopamine D<sub>2</sub>; position emission tomography

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是发生于中年以上的中枢神经系统较常见的变性疾病, 震颤、肌强直、运动减少及姿势与平衡障碍是本病的主要症状, 发病机制为黑质神经元死亡, 其致密部不能合成多巴胺, 而致纹状体中多巴胺与乙酰胆碱的功能失去平衡。

多巴胺有 5 种突触后受体 (D<sub>1</sub>~D<sub>5</sub> 受体), 其中与 PD 最有关的是 D<sub>2</sub> 受体。PD 患者因黑质变性, 多巴胺产生不足, 引起 D<sub>2</sub> 受体功能异常。

Raclopride (雷氯必利) 是苯甲酰胺类精神安定药, 对中枢神经系统多巴胺 D<sub>2</sub> 受体具有高度的选择性和亲和力, 是研究 D<sub>2</sub> 受体分布的理想示踪剂。<sup>11</sup>C-raclopride 由前体 O-去甲基雷氯必利和 <sup>11</sup>C-甲基碘化物合成, 比放射活性为 23.9±11.6MBq/nmol, 放射化学纯度>99%<sup>[1]</sup>。

<sup>11</sup>C-raclopride PET 可以在分子水平直观地显示多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的分布、密度及其变化情况, 对

PD 的病情分析、药物疗效机制的研究等具有重要的意义。

### 1 病情分析

在 PET 应用的早期, 对帕金森病的研究多集中于对病情、病期的分析。对于早期 PD 患者, 有学者报道病变侧的纹状体 D<sub>2</sub> 受体与正常对照组无明显区别<sup>[2]</sup>, 而多数学者认为病变侧的纹状体 D<sub>2</sub> 受体明显增高 (受体上调)<sup>[3-5]</sup>。进一步的研究表明, 纹状体 D<sub>2</sub> 受体的上调主要位于壳核, 而尾状核无明显变化。Rinne JO 等<sup>[4]</sup> 研究发现, 早期 PD 患者 raclopride 的结合力在症状对侧的壳核较对侧升高 33%, 而且双侧壳核的结合力的差异与双侧肢体症状的差异相一致。Sawle GV 等<sup>[6]</sup> 结合 <sup>18</sup>F-dopa 和 <sup>11</sup>C-raclopride 的显像研究发现, 在未经左旋多巴治疗的 PD 患者中, <sup>18</sup>F-dopa 结合最低的患者, raclopride 的结合力最高, 即 D<sub>2</sub> 受体上调效应与 <sup>18</sup>F-dopa 的摄取呈负相关, 说明 D<sub>2</sub> 受体的变化与突触前多巴胺能神经末梢的减少相关, 这与未经左旋多巴治疗的 PD

患者尸检结果是一致的,表明早期黑质多巴胺能神经元退变引起纹状体多巴胺含量下降时,导致突触后 D<sub>2</sub> 受体超敏。

对于纹状体 D<sub>2</sub> 受体上调延续多长时间的问题,许多学者做了研究。Rinne JO 等<sup>[3]</sup> 研究表明,在所有初步诊断的 PD 患者中, raclopride 的结合力均有升高,表明 D<sub>2</sub> 受体上调,在经过半年的进展期之后,尽管症状已发展到双侧,并呈明显的不对称性, raclopride 的结合力仍高于正常组。而 Antonini A 等<sup>[7]</sup> 研究证实,经过 3~5 年之后,壳核和尾状核 raclopride 的结合力虽明显下降,但壳核仍在正常范围,这一结果说明 PD 中有一长时期的 D<sub>2</sub> 受体的上调过程。

对于晚期 PD 患者,尤其有运动波动合并症时,一致的看法是 D<sub>2</sub> 受体下降。Brooks DJ 等<sup>[2]</sup> 的研究结果显示,在 PD 晚期对左旋多巴的反应有波动者, raclopride 的结合力在尾状核下降 30%,壳核下降 18%,经过替代治疗的患者其纹状体 D<sub>2</sub> 受体出现下调,说明左旋多巴的替代治疗补充了多巴胺递质含量,反馈地引起 D<sub>2</sub> 受体下调;对于病程较长的未经治疗的患者,多巴胺水平长期降低,致使其突触后 D<sub>2</sub> 受体的超敏作用逐渐减弱, D<sub>2</sub> 受体由超敏逐渐降至正常乃至低下。

## 2 序列运动的多巴胺机制分析

PD 患者的典型临床表现之一为运动减少,尤其是行走时双臂摆动等序列性动作的减少更为明显,因此推测黑质纹状体系统在序列性运动的完成中具有关键性的作用。Goerendt IK 等<sup>[8]</sup> 报道,在手指的序列运动后, PD 患者在尾状核及壳核部位 raclopride 的结合力下降,但较正常人的下降幅度低,证实多巴胺释放在运动中的作用,并证实 PD 患者的释放功能受到了影响。Ouchi Y 等<sup>[9]</sup> 的研究有类似的发现,即运动后壳核背侧部 raclopride 的结合力明显下降,但 PD 患者与正常人的降低方式不同,正常人 raclopride 的降低在运动肢体的对侧壳核,而 PD 患者则在运动肢体的同侧壳核,并指出是运动减少和协同动作减少的病理、生理学基础。

## 3 运动波动合并症的机制分析

运动波动是 PD 患者长期服药后常见的合并症状,包括开-关现象、夜间运动不能、剂末现象等,

其发生机制尚未完全明了。Tedroff J 等<sup>[10]</sup> 研究显示,静脉注射左旋多巴后, raclopride 的结合指数呈阶梯性下降:壳核后部最明显,降至基线的 82%,其次为壳核的前部 (88%),尾状核降至注射前的 94%,即多巴胺能神经末梢缺失越严重的部位, raclopride 的结合指数下降越明显,说明纹状体多巴胺能神经末梢的缺失和外源性左旋多巴提高突触间隙多巴胺并取代 raclopride 的结合呈正相关,这与纹状体内源性多巴胺缺失后,多巴胺的转运增强相关。因此,多巴胺缺失与进行性单胺类转运增强相平行,这种关系可解释在早期 PD 患者,多巴胺可改善临床症状,但这种转运的增强使突触处多巴胺的波动远大于正常,这可能在 PD 运动波动合并症的病理生理机制中起关键作用。Fuente-Fernandez R 等<sup>[11]</sup> 应用 raclopride PET 等对此进行了一项为期 3 年的研究发现,有剂末现象的患者在服用了多巴胺后,突触处多巴胺水平是无剂末现象患者的 3 倍,但持续时间短于无剂末现象者,这种多巴胺的波动在症状的波动之前,由此提出了多巴胺的转运异常是运动波动的发生机制。

## 4 药物作用机制分析

PD 的治疗药物主要分为多巴胺类替代药物、多巴胺能受体激动剂、抗胆碱能药物等,其中多巴胺类药物是治疗 PD 的基础药物。这类药物应用后对 D<sub>2</sub> 受体的影响如何,不同的学者有不同的研究结果。有人认为口服多巴胺 3~4 月后纹状体 D<sub>2</sub> 受体密度无改变,但多数学者认为多巴胺可降低 D<sub>2</sub> 受体密度。Turjanski N 等<sup>[5]</sup> 的研究表明,经多巴胺治疗后,壳核 raclopride 与 D<sub>2</sub> 受体的结合力下降 14%,尾状核下降 16%,说明多巴胺的治疗与纹状体 D<sub>2</sub> 受体的下降相关。

培高利特 (pergolide) 是半合成麦角碱制剂,它对突触后 D<sub>2</sub> 受体有激动作用,其应用可下调 D<sub>2</sub> 受体的表达,可使 raclopride 的结合力下降 (壳核 14%,尾状核 9%),多用于顽固的症状波动的 PD 患者<sup>[12]</sup>。

金刚烷胺 (amantadine) 是治疗 PD 的重要药物,尤其在 PD 的初始阶段,是首选药物之一,但其治疗的确切机制并未完全明了。Moresco RM 等<sup>[13]</sup> 的研究发现,金刚烷胺可以提高 raclopride 的结合力 (尾状核 10%,壳核 11%),推想是其上调了 D<sub>2</sub> 受

体表达的结果。

Piccini P 等<sup>[14]</sup>的研究表明, 在应用去氧麻黄碱后, 严重 PD 患者壳核的 raclopride 结合力下降了 6.8%, 证实虽然严重的 PD 患者在药物应用后多巴胺的释放较正常人明显下降, 但仍有内源性多巴胺的释放。

## 5 外科治疗的机制分析

PD 的外科治疗取得了长足的进步, 其方法包括丘脑切开术、立体定向腹后苍白球切开术、长期深部脑刺激疗法、神经移植等方法。<sup>11</sup>C-raclopride PET 为探讨手术疗效的机制提供了直观的手段。Hilker R 等<sup>[15]</sup>对底丘脑核刺激术进行 <sup>11</sup>C-raclopride PET 研究发现, 在底丘脑核的刺激前后, 虽然临床症状有明显的改善, 但 raclopride 的结合力无明显变化, 提示底丘脑核刺激术有多巴胺以外的机制。胚胎黑质细胞移植术是外科治疗 PD 的方法之一, Piccini P 等<sup>[16]</sup>用 <sup>11</sup>C-raclopride PET 对 1 例移植后的患者进行功能监测, 发现在移植后 10 年, 其释放多巴胺的功能仍持续存在, 并使患者多巴胺的释放维持在正常水平, 症状持续改善, 为这一方法的应用提供了依据。

## 参 考 文 献

- 1 Hirvonen J, Aalto S, Lumme V, et al. Measurement of striatal and thalamic dopamine D<sub>2</sub> receptor binding with <sup>11</sup>C-raclopride [J]. Nucl Med Commun, 2003, 24(12): 1207-1214.
- 2 Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Striatal D<sub>2</sub> receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with <sup>11</sup>C-raclopride and positron emission tomography[J]. Ann Neurol, 1992, 31(2): 184-192.
- 3 Rinne JO, Laihinen A, Rinne UK, et al. D<sub>2</sub> receptor changes during the progression of early Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 1993, 8(2): 134-138.
- 4 Rinne JO, Laihinen A, Ruottinen H, et al. Increased density of dopamine D<sub>2</sub> receptors in the putamen, but not in the caudate nucleus in early Parkinson's disease: a PET study with [<sup>11</sup>C] raclopride[J]. J Neurol Sci, 1995, 132(2): 156-161.
- 5 Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. In vivo studies on striatal dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> site binding in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with and without dyskinesias[J]. Neurology, 1997,

49(3): 717-723.

- 6 Sawle GV, Playford ED, Brooks DJ, et al. Asymmetrical pre-synaptic and post-synaptic changes in the striatal dopamine projection in dopa naive parkinsonism: Diagnostic implications of the D<sub>2</sub> receptor status[J]. Brain, 1993, 116(4): 853-867.
- 7 Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, et al. Long-term changes of striatal dopamine D<sub>2</sub> receptors in patients with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]raclopride [J]. Mov Disord, 1997, 12(1): 33-38.
- 8 Goerendt IK, Messa C, Lawrence AD, et al. Dopamine release during sequential finger movements in health and Parkinson's disease: a PET study[J]. Brain, 2003, 126(2): 312-325.
- 9 Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, et al. Effect of simple motor performance on regional dopamine release in the striatum in Parkinson disease patients and healthy subjects: a positron emission tomography study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(6): 746-752.
- 10 Tedroff J, Pedersen M, Aquilonius SM, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine in patients with Parkinson's disease as measured by [<sup>11</sup>C] raclopride displacement and PET [J]. Neurology, 1996, 46(5): 1430-1436.
- 11 Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sossi V, et al. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover [J]. Ann Neurol, 2001, 49(3): 298-303.
- 12 Linazasoro G, Obeso JA, Gomez JC, et al. Modification of dopamine D<sub>2</sub> receptor activity by pergolide in Parkinson's disease: an in vivo study by PET[J]. Clin Neuropharmacol, 1999, 22(5): 277-280.
- 13 Moresco RM, Volonte MA, Messa C, et al. New perspectives on neurochemical effects of amantadine in the brain of parkinsonian patients: a PET-[(<sup>11</sup>C]raclopride study[J]. J Neural Transm, 2002, 109(10): 1265-1274.
- 14 Piccini P, Pavese N, Brooks DJ. Endogenous dopamine release after pharmacological challenges in Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2003, 53(5): 647-653.
- 15 Hilker R, Voges J, Ghaemi M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans[J]. Mov Disord, 2003, 18(1): 41-48.
- 16 Piccini P, Brooks DJ, Bjorklund A, et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient[J]. Nat Neurosci, 1999, 2(12): 1137-1140.

(收稿日期: 2004-06-09)