

PET 在脑功能研究中的应用

吴华

【摘要】对于大脑高级功能活动的机制迄今人们知之甚少。近年来,事件相关电位脑电图、脑磁图、功能性核磁共振成像、PET或PET-CT等技术的应用有力地促进了大脑功能的研究,本文对于这一领域的有关方法学和有关PET研究应用作一简要综述。

【关键词】体层摄影术,发射型计算机; 脑

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2006)03-0132-05

Positron emission tomography in brain function study

WU Hua

(Department of Nuclear Medicine and PET Center, Xiamen First Hospital, Fujian Medical University, Xiamen 361003, China)

【Abstract】Little has been recognized about the advanced brain function. Recent years several new techniques such as event-related potentials, megnetoencephalography, functional magnetic resonance imaging and positron emission tomograph(PET) have been used in the study of brain function. The methodology, application study in normal people and clinical patients of PET in brain function are reviewed.

【Key words】Tomography, emission-comcpoutel; Brain

对于人脑神奇功能奥秘的揭示,一直是人类科学家们孜孜以求的目标。然而,人类对于自身大脑的探究和认识,仍处于漫漫长路之中。现代科学的昌明使人们对于大脑从微观层次上的认识已有了长足的进展,如神经元的结构、神经冲动的传导、神经递质的产生与释放、神经受体的分布与功能等等。的确,神经解剖学已深入到大脑的精细结构,脑内信息传递的微观机制也被逐步阐明,人们借助不同的研究模型从不同层面上解释了大脑活动与人类某些行为之间的联系,也可以解释一些简单的认识活动。但是,对于大脑的高级功能活动,如记忆、情感、创造性思维等高级活动的机制,人们知之甚少,就连简单的视觉认知过程也还是未解之谜。

脑科学研究不仅是一项重要的前沿性基础研究,而且是一项对人类健康有重要实际意义的应用研究。人们把21世纪看成是脑科学研究高潮的时代。科学家们正在呼吁,尽早启动全球性人类脑计划,认为人类脑计划比人类基因组计划囊括了更加广泛的内容,包括脑的结构、功能、电生理、分子、基因水平的研究。人类脑计划将各个神经领域

和信息学研究联合起来,共同研究脑、认识脑和开发脑,这是一项宏伟的工程^[1-3]。

1 脑功能研究的常用方法

脑科学的研究首要的是实验研究,特别需要在无创伤条件下对活体脑进行动态过程的研究,这对于脑功能的研究尤为重要。目前已被研究和应用的技术包括:脑电图(electroencephalography, EEG)、脑磁图(megnetoencephalography, MEG)、功能性核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、PET或PET-CT等。

1.1 EEG与事件相关电位

EEG是研究正常人与患者认知测验常用电生理记录技术。自发脑电(亦称自发电位)与从EEG中提取出的事件相关电位(event-related potentials, ERP;亦称诱发电位:evoked potentials, EP),可提供脑功能活动时脑的实时信息。ERP是大脑被施予某种事件刺激后产生的生物电活动,通过叠加、放大处理可在头皮上被记录下来。由于ERP与自发EEG同时存在,通常采用多次重复刺激记录信号的叠加而提取出ERP。ERP可以分为体感诱发电位、听觉诱发电位、视觉诱发电位和运动诱发电位等。ERP可以记录脑功能活动时引起的真实的脑电实时

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(90209009)

作者单位:361003,福建医科大学附属厦门第一医院核医学科、PET中心

波形,时间分辨率可精确至微秒级,是很有效的研究脑功能的技术之一。MEG亦属于功能标测而非形态学成像方法,可标测脑功能活动时生物磁场的变化。ERP与MEG虽然具有良好的时间分辨率,但都存在空间分辨率不佳的局限性。因此,将ERP或MEG与PET或fMRI的信息综合分析,可获得最佳的时空分辨结果。近年出现了ERP与PET或fMRI同步记录的设备,将大大提高研究效能。

1.2 fMRI

fMRI和PET已成为研究脑功能的主要手段。目前,应用最多的fMRI方法是血氧合水平依赖磁共振成像(blood oxygenation level dependent MRI, BOLD-MRI),其成像原理是:人脑在处于功能活动状态时,有关脑区神经活动兴奋性增高,局部脑区氧合血流增加,但氧摄取率相对无变化,导致脑激活区域中血氧水平增高,脱氧血红蛋白相对减少;脱氧血红蛋白是顺磁物质,可减弱磁共振信号,而氧合血红蛋白则是逆磁物质,脑激活区域中氧合血红蛋白水平相对脱氧血红蛋白水平比例增高的变化导致磁共振信号增强。MRI由于其极佳的空间分辨率,BOLD信号可敏感反映局部脑区的血流和氧代谢变化,能显示脑功能的快速变化过程,因而目前已被广泛用于脑功能的研究。但应注意,fMRI毕竟不是直接探测神经兴奋信息,在神经兴奋与产生最大磁共振信号之间存在时间拖延(约4~8s)。

1.3 PET或PET-CT

PET或PET-CT由于可使用各种生理示踪剂进行脑显像,因而在脑功能研究中具有独特优点,例如,使用不同的示踪剂可以观察脑内各局部能量代谢、氧代谢、血流灌注、各种神经递质和受体等的变化,从而可以从多层面、多角度进行脑功能研究;另一方面,PET所用正电子核素为超短半衰期,显像过程可在短时间内重复进行,适宜进行认知激活显像。空间分辨率不佳是其不足,与CT、MRI的图像融合则相得益彰。脑功能成像技术今后的发展乃是将空间成像技术(fMRI、PET、PET-CT)和时间成像技术(ERP、MEG)结合起来,以更加完整深入地揭示认知加工过程、各脑区之间的动态联系和大脑活动机制。

在脑功能认知激活的PET研究中,图像的定量分析技术非常重要。除了传统的感兴趣区分析法和有关的动力学模型定量分析,近年来,像素统计

参数图(statistical parametric mapping, SPM)分析法已成为激活研究中处理分析图像资料的标准方法之一。其优点是以整个三维图像中的所有像素作分析对象,并以单一像素为分析的最小单位,对图像中的所有像素逐一进行统计分析,并能在标准脑图像上显示激活的精确解剖部位。脑功能测验显像后一般处理过程包括:先对受检者脑功能图像进行移动、位置校正(realign);再与标准结构图像进行配准;必要时进行脑功能图像的空间归一化(spatial normalization),以达到不同个体脑之间校正;统计学分析找出测验所激活的脑区;结果可显示在个体的或标准的结构图像上^[4]。

2 PET在正常人脑功能研究中的应用

多年来人们认识到,中枢神经系统各种功能都有一定的结构或分区对应联系,例如,对躯体的运动和感觉支配有明确的节段性和区域。根据对大脑皮质功能定位的认识,大脑皮质曾被划分为许多功能区域,如Brodmann的52分区法等。然而,随着PET脑功能研究的广泛和深入以及近年来fMRI的加入,人们发现人脑皮质功能定位在不同个体之间有较大的个体差异,至于高级功能如语言认知等激活反应的个体差异则更为显著。学者们提出,目前和今后对脑功能解剖的研究应更加细致,注重脑功能解剖的差异性,尤其是认知功能定位个体差异。或许可能基于大样本人脑研究结果对脑功能解剖进行分型研究,如同描述正常解剖结构变异那样对脑功能解剖的个体差别进行分类阐明。设想可以像人类基因组计划研究那样,构建大型数据库,开展大区域乃至世界范围的合作研究,类似描绘人类基因组图谱那样描绘出“人脑功能定位图谱”。目前已经建立了European Computerized Human Brain Database以及与该数据库相联的另一数据库NEUROGENERATOR。后者是有关大脑的影像数据(主要是PET和fMRI)与大脑皮质结构和功能定位联系的三维数据库,该数据库存储着脑皮质细胞结构和脑神经递质受体分布的详细信息。对于同类处理过程又可建立子数据库与上级数据互联,能够对同类的功能数据进行Meta分析和建立模型,便于设置分布各地的互联数据库,使得不同神经科学实验室的研究项目与数据库密切联系。这种概念无疑将有力促进脑功能研究的进展^[1]。

在认知激活研究中,多以探测局部脑血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) 的 $H_2^{15}O$ 和探测葡萄糖代谢的 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)为示踪剂。近年来, $H_2^{15}O$ 作为 rCBF 的示踪剂被较多地应用于神经认知激活研究,因其半衰期短(123s),短时间内可重复进行 PET 扫描, rCBF 变化对激活反应也较快。近年有应用更短半衰期的示踪剂如 $^{10}CO_2$ 的报告。 $^{10}CO_2$ 吸入后通过弥散机制进入血流,从而可探测 rCBF,其半衰期仅 19.3s,被认为比 $H_2^{15}O$ 更有优点,可缩短重复 PET 扫描的等待间隔时间^[5]。

以下列举若干应用 PET 研究脑功能的实例。

2.1 视区皮质定位激活研究

早在 20 世纪 80 年代初, ^{18}F -FDG PET 就被应用于研究视觉皮质的功能代谢,并发现伴随测验的复杂性增加,视觉皮质的代谢亦随着增加。与闭眼静止状态比较,简单视觉刺激仅出现枕叶内侧视区皮质的激活,而测验内容变为复杂图案时,不仅视区皮质代谢增加更显著,而且还引起视区以外的枕叶皮质代谢增加。

后来的研究发现,视觉皮质并非单一孤立的脑区,它与大脑其他部位和功能存在许多联系,而且视区皮质范围内也存在不同的特殊亚功能区。用 PET 分别探测彩色和黑白认知状态脑血流变化的方法证明,人脑中存在特殊的色觉脑区 V_4 区,位于舌回和梭状回内。Watson 等^[6]通过对比静止和活动黑白方块视觉认知测验时的 rCBF 变化,发现位于人脑颞叶-顶叶-枕叶交界处皮质在活动视觉测验时明显激活,证明了人脑视皮质区内 V_5 区的存在。不过, V_5 区皮质定位有明显的个体差异,在一组 6 例正常人中变异达 13 mm。因此,在不同实验室之间进行结果比较时应慎重考虑个体差异。

2.2 运动皮质激活研究

Colebatch 等^[7]用 PET 测定 rCBF 的方法进行了一项运动皮质激活试验,受试者被要求进行不同的重复运动:伸展食指、握拳、拇指顺序对指以及扭肩等。按预期结果,对侧的感觉运动区和运动前区皮质出现激活反应,但是,肩部运动时出现对侧和同侧感觉运动区皮质对称激活。

上述结果还提示,上肢运动的皮质关联部位可能并非如传统认为(凭手术中皮质刺激研究显示的结果)的那样局限而且界线分明。其后更多的研究

也支持这一观点。如 Dettmers 等^[8]让一组右利手正常人用右手食指以不同力量(5 个等级)按压作业,并同时以 $H_2^{15}O$ 测定 rCBF, PET 图像与 MRI 图像融合以便于确定解剖定位,结果,上述运动主要引起了 4 个部位的激活:对侧第 I 感觉运动区、附加运动区后部、扣带回后部背侧以及小脑蚓部。

以往认为,与运动关联的呼吸运动的调节部位在皮质下水平而与第 I 躯体运动区皮质无关。但应用 PET 的脑激活研究发现,正常人作用力呼吸动作时,不仅出现其他与运动有关的皮质和皮质下区域的激活,而且出现与肢体运动激活部位相一致的第 I 躯体运动区皮质部位激活^[9]。看来, PET 进行脑功能定位激活研究常常会带来一些与传统观点意外的发现,人们的观念和认识也将发生更新和深化。

2.3 幻觉刺激与想象运动

脑内被“真实”刺激所激活的同一部位是否也可被情景想象所激活?这方面的研究有助于了解对于运动测验的正常感知、计划和执行过程,并具有更高的哲学层面的意义。应用 PET 在这方面已进行了一些有趣研究。

Zeki 等^[10]利用 PET 探测 rCBF 的手段进行了一项很特殊的实验。受试者注视色差对比大的轮辐,由此产生被视物体转动的幻觉,结果视皮质区的 V_5 区出现激活反应,同样的受试者在注视真实运动物体时亦是该脑区激活,不过,在前一种状态下尚出现视皮质以外的部位激活,提示幻觉运动的产生不仅与感知客观运动相应的皮质联系一致,而且比感知客观运动的皮质区域联系更加广泛。

Stephan 等^[11]则报告了在正常人对实际肢体运动和想象肢体运动(利用操纵杆测验)状态下脑内 rCBF 激活变化过程,结果表明两种测验状态都会引起多个脑区部位的激活。而有趣的是,虽然有多处共同的特定皮质区被激活,但进行实际运动和想象运动两种测验状态下,这些皮质区内被激活部分其空间分布(如附加运动区后部、扣带回、顶叶皮质内出现激活的部位)却明显地表现出差异。

3 临床研究举例

PET 应用于脑功能研究不仅对脑部疾病的发病学和病理生理过程及其脑功能变化机制的阐明具有重要意义,而且对许多疾病的临床诊断和治疗决策业已产生影响。例如, ^{18}F -FDG PET 代谢显像可对

痴呆作出分型,并可早期诊断 Alzheimer 病;多巴胺能神经递质受体显像有助于早期诊断 Parkinson 病等。再如,对于顽固性癫痫患者,手术切除致痫灶是较好的治疗方法,但有时脑部出现损害的部位与致痫灶部位并不一致,PET 扫描则可帮助确定真正的致痫灶部位,从而提高手术成功率。不仅如此,PET 还有助于确定致痫灶部位与重要功能皮质部位的空间关系,帮助制订合理的手术方案,避免重要脑功能因手术而损害,以降低术后死亡率和改善生活质量。此外,在中风、脊髓损伤、抑郁症、精神分裂症等疾病,国内外学者也应用 PET 进行了很多脑功能方面的研究。以下列举 PET 在植物人脑功能的研究应用情况。

植物人状态指处于觉醒状态但对于自我和环境的认知缺乏。“持续性植物人状态”指急性脑创伤或非创伤性脑损害后处于植物人状态 1 个月,并不意味不可逆。而“永久性植物人状态”则指不可逆植物人状态,被定义为非创伤性脑损害后持续 3 个月或脑创伤后持续 12 个月植物人状态。临床实际情形有时也不尽然,特别是在非创伤性患者,有些患者在超出上述期限长时间后可出现有限的恢复。

PET 脑代谢研究已证实植物人状态患者总的脑皮质葡萄糖代谢率为正常人的 40%~50%。植物人状态的代谢特点之一是脑内联系皮质(如双侧前额区、Broca 区、颞顶区、后顶区及颞叶前部等)的系统性代谢障碍。这些脑皮质对于意识活动(如注意、记忆和语言等)至关重要。但还不清楚上述大范围皮质联系网络的代谢受损与不可逆性神经结构丧失或与可逆性功能损害的相互关系。不过,在少数病例中发现,患者出现对自我和环境认识恢复时,上述对应的皮质区代谢伴随出现恢复。不仅如此,在完整脑功能恢复的同时,伴随出现上述联系皮质之间、上述某些皮质区与丘脑核团之间的远距离功能联系也得以恢复。现在的问题是,阐明在何种情况下,通过何种机制某些患者可以恢复意识^[12]。

对于植物人状态脑皮质激活研究还发现,当比较让患者观看有意义的图片(家庭照片)和无意义图片两种测验时,尽管未出现反应动作,但也确实出现了枕叶梭状回被有意义的图片测验激活。Laureys 等^[13]报告,给予患者疼痛刺激时,虽然未产生皮质诱发电位,但 PET 扫描可见到与中脑、对侧丘脑、第 I 躯体感觉区皮质出现激活反应,不过,与正常对照

组相比,激活范围和部位较小和较少;在正常人尚见到第 II 躯体感觉皮质区、岛叶、后顶叶、前扣带回等部位皮质激活,而植物人状态被激活的第 I 躯体感觉区与其他高级联系皮质和疼痛相关结构的联系缺失,提示植物人状态下残留的皮质活动并不能完成产生意识所必需的整合加工过程。

也有作者报告,有些长期处于植物人状态的患者有时会对外界刺激表现出一些行为反应,如作怪相、哭泣、发声乃至说出一些词语,¹⁸F-FDG PET 发现这些患者左半球某些区域存在小范围高代谢区,他们认为这些患者的左侧丘脑皮质-基底节环路可能部分保留。不过,依靠神经功能影像严密反复观察到的上述征象并非意味着患者有进一步好转的可能,例如存在上述现象的病例中有一例已处于植物人状态 20 年^[14]。总之,应用 PET 和其他脑功能研究技术,使人们对于植物人状态的脑功能代谢、激活反应等有了更多的了解,但植物人状态脑功能的研究无论是在方法学、临床意义,还是在伦理学等方面仍有许多问题悬而未决。尽管还有许多未解之谜,相信在 PET 等现代神经功能影像技术的不断进展和在这一领域更为深入的研究应用,无疑将为人们探索大脑的奥秘带来新的曙光。

参 考 文 献

- 1 Bjaalie JG. Opinion: Localization in the brain: new solution emerging. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(4): 322-325.
- 2 Miller G. Cognitive Neuroscience Society meeting. Probing the social brain. *Science*, 2006, 312(5775): 838-839.
- 3 Johnson RE, Chang CH, Lord RG. Moving from cognition to behavior: what the research says. *Psychol Bull*, 2006, 132(3): 381-415.
- 4 Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(4): 243-249.
- 5 Law I, Jensen M, Holm S, et al. Using ¹⁰CO₂ for single subject characterization of the stimulus frequency dependence in visual cortex: a novel positron emission tomography tracer for human brain mapping. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(8): 1003-1012.
- 6 Watson JD. Images of the working brain: understanding human brain function with positron emission tomography. *J Neurosci Methods*, 1997, 74(2): 245-256.
- 7 Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, et al. Regional cerebral flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol*, 1991, 65(6): 1392-1401.
- 8 Dettermers C, Fink GR, Lemon RN, et al. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J Neurophysiol*, 1995, 74(2): 802-815.
- 9 Colebatch JG, Adams L, Murphy K, et al. Regional cerebral flow

- during volitional breathing in man. *J Physiol*, 1991, 443(1): 91-103.
- 10 Zeki S, Watson JD, Frackowiak RS. Going beyond the information given: the relation of illusory visual motion to brain activity. *Proc Biol Sci*, 1993, 252(1335): 215-222.
- 11 Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, et al. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol*, 1995, 73(1): 373-386.
- 12 Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*, 2004, 3(9): 537-546.
- 13 Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage*, 2002, 17(2): 732-741.
- 14 Laureys S, Perrin F, Schnakers C, et al. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18(6): 726-733.

(收稿日期: 2005-11-16)

· 实验核医学 ·

σ 受体及其在肿瘤核医学中的应用

徐宇平 杨敏 曹国宪

【摘要】 σ 受体是一类非阿片受体，其在各种肿瘤如恶性黑色素瘤、神经胶质瘤、乳腺癌、前列腺癌和肺癌等中高度表达，而在正常组织中的表达高度保守。通过对其分类、功能、分布、配体及其在肿瘤核医学中的应用研究，将有助于肿瘤的早期诊断和针对肿瘤细胞的靶向治疗。

【关键词】肿瘤； σ 受体；核医学

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2006)03-0136-03

Sigma receptor and the application in tumor nuclear medicine

XU Yu-ping, YANG Min, CAO Guo-xian

(Department of Research, The Key Laboratory of Nuclear Medicine of Ministry of Public Health, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China)

【Abstract】The sigma receptor is a class of non-opiate receptor. It is overexpressed in a wide variety of human tumor such as malignant melanoma, neural, breast, prostate and lung cancer, while being highly restricted in most normal tissues. The studies of sigma receptor in the isoforms, functions, distribution, ligand and application in tumor nuclear medicine will be helpful in the early diagnosis and treatment of tumors.

【Key words】Tumor; Sigma receptor; Nuclear medicine

恶性肿瘤是严重危害人类健康的常见病、多发病，近年来其发病率呈逐年增加。专家认为，要减少癌症的死亡率，最为有效的方法是及早发现，及早治疗。

传统的肿瘤诊断方法为 MRI、放射性单克隆抗体显像、 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 正电子显像等。以上方法虽可检测肿瘤，但也存在着诸如特异性差、肿瘤摄取低、肿瘤细胞抗原的不均一性、抗体潜在的免疫原

性、药物快速降解以及假阳性和假阴性等缺陷^[1,2]。随着分子生物学的发展，放射性核素标记的配体与细胞受体高特异性结合显像对恶性肿瘤的诊断起了很大的作用。与其他用于肿瘤诊断的肿瘤受体如雌激素受体等相比， σ (Sigma) 受体在数量上处于优势。因此，自 20 世纪 90 年代初， σ 受体显像成为新的研究热点之一。

1 σ 受体的分子生物学性质

σ 受体是于 1976 年由 Martin 等人提出的，目前至少有两种 σ 受体亚型被确认：即 $\sigma 1$ 型受体和 $\sigma 2$ 型受体。 $\sigma 1$ 型受体分子质量约为 25×10^3 ，而 $\sigma 2$ 型受体分子质量为 $18 \times 10^3 \sim 21.5 \times 10^3$ 。基因编

基金项目：卫生部核医学重点实验室青年基金资助项目 (QN200504)
作者单位：214063 无锡，江苏省原子医学研究所卫生部核医学重点实验室

通讯作者：杨敏 (E-mail: ymzfk@163.com)