

心脏肾上腺素能神经的 PET 应用

王雪梅 何玉林 王爽 吴君 赵周社

【摘要】心脏肾上腺素能 PET 对于鉴别原发性和继发性心脏神经病,以及心病治疗效果评价均具有重要价值。主要介绍心脏肾上腺素能神经 PET 成像原理、所使用正电子显像剂、PET 成像方法和临床应用,尤其对心脏肾上腺素能神经正电子显像剂进展进行重点介绍。

【关键词】心脏;肾上腺素能神经;正电子发射断层显像术

Application of cardiac neurotransmission PET imaging

WANG Xue-mei¹, HE Yu-lin¹, WANG Shuang², WU Jun², ZHAO Zhou-she²

(1.Nuclear Medicine Department, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010050, China; 2.Molecule Imaging Modality, GE Healthcare China, Beijing, 100176, China)

【Abstract】 Cardiac neurotransmission PET with positron tracers is very useful to characterize myocardial neuronal diseases in primary cardiomyopathies or in secondary cardiomyopathies, and to monitor treatments. It mainly introduces the principle, method, tracers and clinical applications with cardiac neurotransmission PET with positron tracers, especially new nonepinephrine tracers.

【Key words】 Heart; Sympathetic nervous system; Positron-emission tomography

心脏神经系统与冠状动脉一样,对于维持心脏功能起着至关重要的作用,尤其在心脏节律、传导以及复极化方面。心脏神经系统包括以去甲肾上腺素(nonepinephrine, NE)为递质的交感神经即肾上腺素能神经和以乙酰胆碱为递质的副交感神经即胆碱能神经。NE受体密度和活力的改变往往较心肌细胞本身的改变发生得更早或者范围更广泛,很多心脏疾病,如心力衰竭、心肌梗死、糖尿病性心脏自主神经病变等的发生在早期仅仅表现在肾上腺素能神经分布的异常,只有当疾病进展到一定程度才会发生心肌供血和心肌细胞功能的异常,因此早期发现神经的异常对早期诊断疾病、评价心肌功能和判断预后具有重要的意义。PET及PET-CT分辨率高,能够在活体从分子和受体水平高灵敏地观察心脏神经传递过程,并有助于为患者选择不同的治疗方法,改善对疗效的评估。同时,由于心脏肾上腺素能神经的分布密度远高于胆碱能神经,因此以往的研究多集中在心脏肾上腺素能神经成像方面。本文对心脏肾上腺素能神经PET的成像原理、所使用正电子显像剂

和临床应用进展进行介绍。

1 心脏肾上腺素能神经递质的生物合成与释放及PET的成像原理

肾上腺素能神经细胞分泌NE,NE是交感神经系统的神经递质。NE的生物合成在肾上腺素能神经细胞体内和轴突中即开始进行。酪氨酸从血液进入神经元后,在酪氨酸羟化酶催化下生成多巴,再经多巴脱羧酶脱羧后生成多巴胺,后者进入囊泡中,经多巴胺β-羟化酶催化,转变为NE(图1)。NE形成后,与嗜铬颗粒蛋白结合,贮存于囊泡中,并可避免被胞质中的单胺氧化酶所破坏。NE主要靠突触前膜将其摄取入神经末梢内而使作用消失,这种摄取称为摄取1(uptake1)。摄取1是一种主动转运机制,也称胺泵(amine pump),能逆浓度梯度而摄取内、外源性NE,其摄取量为释放量的75%~95%。摄取入神经末梢的NE尚可进一步被摄取入囊泡,贮存起来以供下次的释放。部分未进入囊泡的NE可被胞质中线粒体膜上的单胺氧化酶破坏。非神经组织如心肌、平滑肌等也能摄取NE,称为摄取2,此种摄取之后,NE即被细胞内的儿茶酚邻位甲基转移酶和单胺氧化酶所破坏。此外,尚有小部分NE释放后从突触间隙扩散到血液中,最后被肝、肾等的儿茶酚邻位甲基转移酶和单胺氧

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.01.014

作者单位: 1.010050 呼和浩特,内蒙古医学院附属医院核医学学科(王雪梅,何玉林); 2.100176 北京,美国通用电气医疗系统集团(中国)(王爽,吴君,赵周社)

通信作者: 何玉林(E-mail: hyl-0215@163.com)

化酶所破坏^[1]。PET正是基于心脏肾上腺素能神经递质的生物合成与释放的原理,在任何一个合成或释放的环节均可进行标记并显像(图2)^[2]。

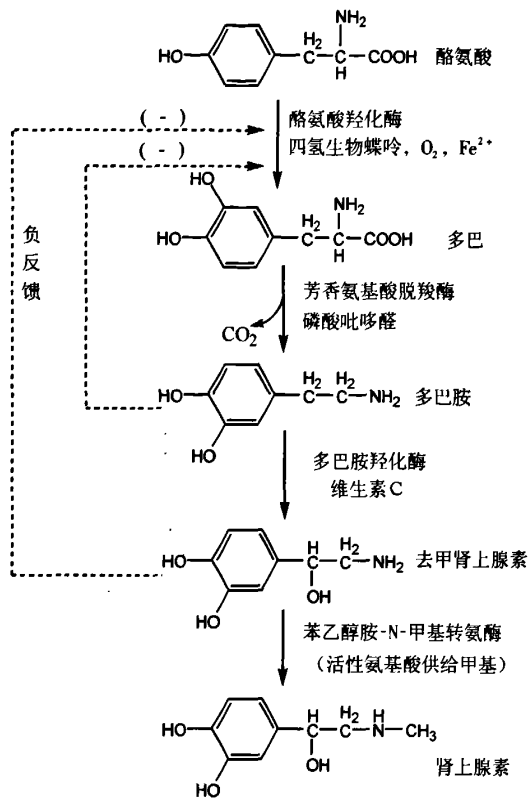


图1 去甲肾上腺素的合成过程示意图

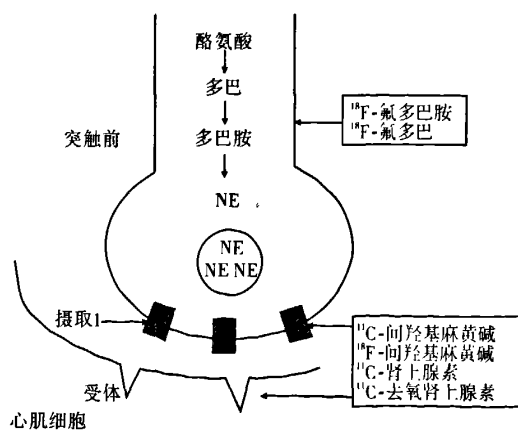


图2 心脏肾上腺素能神经显像原理示意图

2 心脏肾上腺素能神经显像剂

心脏肾上腺素能神经显像剂包括突触前和突触

后功能显像剂,突触前显像剂又包括儿茶酚胺类(如多巴胺、NE、肾上腺素)和儿茶酚胺类似物(如间羟苯胺类和羟基麻黄碱类),突触后显像剂主要是β-受体和α-受体显像剂。儿茶酚胺类显像剂较儿茶酚胺类似物显像剂对受体的亲和力高,同样在儿茶酚胺类显像剂中,多巴胺类显像剂对去甲肾上腺素转运体的亲和力比NE还高。能够用于心肌NE神经显像的显像剂应该具备以下特点:能够与受体特异性结合;结合不可逆或在一段时间内结合稳定;具有较高的放射化学纯度,以最大限度地减少非标记的生物分子与受体结合,避免显像剂造成的不良反应;所选择的示踪剂容易合成,具有在临床普及化使用的价值^[3-4]。

以往开发的心肌肾上腺素能显像剂根据作用水平的不同,主要分为三类:①参与NE的合成,如¹⁸F-氟多巴胺、¹⁸F-氟多巴;②通过摄取1机制被突触前膜摄取,如¹¹C-间羟基麻黄碱、¹¹C-肾上腺素、¹¹C-去氧肾上腺素;③与突触后膜受体特异结合,如¹¹C-4-(3-叔丁氨基-2-羟丙基)-2H-苯并咪唑-1(2H-benzimidazol-2-¹¹C-one 4-(3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy-1, CGP)、¹⁸F-氟咪唑心安、¹¹C-咪唑心安(图2,表1)。

表1 心脏肾上腺素能神经PET显像剂及临床应用

显像剂	显像原理
¹⁸ F-氟多巴胺	儿茶酚胺摄取和贮存
¹⁸ F-氟二羟苯丙氨酸	中性氨基酸摄取、脱羧和贮存
¹¹ C-间羟基麻黄碱	拟交感神经胺类摄取和贮存
¹¹ C-肾上腺素	儿茶酚胺摄取和贮存
¹¹ C-去氧肾上腺素	儿茶酚胺摄取和贮存
¹¹ C-4-(3-叔丁氨基-2-羟丙基)-苯并咪唑-1	突触后肾上腺素受体分布
¹⁸ F-氟咪唑心安	突触后肾上腺素受体分布
¹¹ C-咪唑心安	突触后肾上腺素受体分布

¹⁸F-氟多巴胺在合成儿茶酚胺的细胞中可以被血浆去甲肾上腺素膜转运蛋白和细胞内囊泡的单胺转运体蛋白主动转运至轴突囊泡中,转化为¹⁸F-氟去甲肾上腺素并储存在其中。当交感神经兴奋时,¹⁸F-氟去甲肾上腺素可以从神经末梢释放。*L*-氨基酸脱羧酶可以使6-¹⁸F-多巴脱羧而合成6-¹⁸F-氟多巴胺。左室心肌对¹⁸F-氟多巴胺的平均摄取高峰时间是注射后5~8 min。由于嗜铬细胞也表达血浆膜和囊泡转运体,因此¹⁸F-氟多巴胺可以使嗜铬细胞瘤显像^[5]。

¹¹C-间羟基麻黄碱(¹¹C-meta-hydroxyephedrine,

^{11}C -mHED) 是一种儿茶酚胺类似物, 通过与 NE 一样的机制——摄取 1 被交感神经末梢摄取, 但是像 NE 在心肌代谢过程那样, 被单胺氧化酶和儿茶酚甲基转移酶降解。 ^{11}C -mHED 显像可以直接反映脏器内肾上腺素受体的分布。有研究认为, 其储存和摄取过程与生理性的神经递质并不完全一致, ^{11}C -mHED 能够被肾上腺嗜铬细胞摄取而显像^[9]。

^{11}C -肾上腺素的摄取机制、囊泡贮存和代谢更具有正常的生理性, 因此更加适合评价交感神经的突触前功能。 ^{11}C -肾上腺素能够通过摄取 1 机制被快速地转运至突触前交感神经末梢, 与 NE 一样储存在囊泡内。

^{11}C -CGP12177 (即: ^{11}C -CGP) 是具有与 β -肾上腺素能受体高亲和力的亲水性受体拮抗剂。由于其高度的亲水性, CGP-12177 能够选择性地识别细胞表面与腺苷酸环化酶耦联的 β -肾上腺素能受体。但是 ^{11}C -CGP-12177 合成条件苛刻, 限制了其临床应用^[6]。另一种新的显像剂 ^{11}C -CGP-12388 (4-(3-(isopropylamino)-2-hydroxypropoxy)-2H-benzimidazol-2- ^{11}C -one) 合成比较容易, 可定量测定 β -受体的密度, 尤其是对能敏感反映心力衰竭状态下 β -肾上腺素能受体的测定, 是目前更有前途的放射性配体^[7]。

^{18}F -氟唑嗪心安是亲脂性非选择性的 β_1 -、 β_2 -肾上腺素能受体拮抗剂, 能够被心肌摄取并牢固结合, 可以被心得安阻断或取代。这说明 ^{18}F -氟唑嗪心安与心得安竞争相同的受体结合位点。

3 心脏肾上腺素能神经显像的临床应用

3.1 原发性心脏神经病变

3.1.1 家族性自主神经异常

Goldstein 等^[8] 用 ^{18}F -氟多巴胺为不同类型的自主神经异常患者进行 PET 检查, 结果显示, 单纯自主神经异常或帕金森病以及交感神经循环异常的患者没有心肌 ^{18}F -氟多巴胺摄取, 说明心肌交感神经末梢缺失; Shy-Drager 综合征患者心肌有 ^{18}F -氟多巴胺分布, 说明交感神经末梢分布完整而神经传导异常; 家族性自主神经异常的患者如果没有交感神经循环异常, 则心肌 ^{18}F -氟多巴胺分布正常。因此, 根据是否有交感神经循环异常、中枢神经变性表现以及对左旋多巴——卡比多巴治疗的反应, 利用 ^{18}F -氟多巴胺 PET 结果和神经化学分析, 对家族

性自主神经异常者可进行临床病理生理分类^[9]。

3.1.2 先天性室性心动过速和室颤

对于先天性室性心动过速和室颤的患者, 传统影像学检查心肌的结构和功能并无异常表现, 但由于室颤是心律失常致猝死的最常见的原因, 因此早期诊断和治疗具有重要的意义。Schäfers 等^[10] 分别对先天性右室流出道性心动过速病例组和正常对照组用 ^{11}C -mHED PET 评价突触前 NE 再摄取和 ^{11}C -CGP 12177 PET 评价突触后 β -肾上腺素受体密度, 与对照组相比, 病例组患者心肌的儿茶酚胺再摄取和 β -肾上腺素受体密度都明显降低, 说明病例组的 β -肾上腺素受体密度下调是随着局部儿茶酚胺再摄取受损引起的突触部儿茶酚胺水平升高而发生的。

3.2 继发性心脏性神经病变

3.2.1 扩张性心肌病

扩张性心肌病患者发生心衰时, 交感神经活性增高, 血液循环中儿茶酚胺浓度升高, 心肌对 β -肾上腺素受体激动剂的反应降低, 有时可诱发严重的心律失常, 同时血浆高 NE 可激活肾素-血管紧张素系统, 引起左心室重塑, 心肌细胞凋亡。de Jong 等^[7] 用 ^{11}C -CGP12388 PET 对原发性扩张性心肌病病例组和正常对照组分别进行了研究, 结果显示原发性扩张性心肌病组患者的 β -肾上腺素受体密度明显低于对照组。同时, 通过 ^{11}C -对羟基麻黄碱 PET 受体显像也可观察心力衰竭患者经 β -阻滞剂治疗后受体恢复状况^[11]。

3.2.2 肥厚性心肌病

肥厚性心肌病患者胸痛、心肌收缩增强、室性心律失常倾向、猝死以及 α -受体拮抗剂治疗有效, 说明作用于心肌肾上腺素能受体的 NE 增加。肥厚性心肌病心脏突触前儿茶酚胺再摄取受损和突触后 β -肾上腺素受体密度降低说明突触间隙神经递质浓度增加。这可以用定量心肌 ^{11}C -mHED 和 ^{11}C -CGP PET 来证实^[12]。

3.2.3 冠状动脉疾病

心脏的交感神经比心肌细胞对缺血的反应更加敏感, 动物实验和临床研究显示, 短期的、可逆的心肌缺血能够造成心肌再灌注后心脏交感神经功能的持续异常^[13]。John 等^[14] 对冠状动脉疾病和左室功能异常患者和正常对照组进行 ^{11}C -HED 和 ^{11}C -CGP12177 PET 心肌显像, 结果显示患者梗死心

肌、冬眠心肌和正常心肌 ^{11}C -HED 和 ^{11}C -CGP12177 摄取均低于正常人,这说明冠状动脉疾病和左室功能异常患者的 NE 摄取 1 机制和 β -肾上腺素受体密度均降低;与心肌灌注显像对比显示,交感神经异常的心肌范围明显大于缺血心肌的范围。另有动物实验发现,心肌梗死后产生的去神经心肌对儿茶酚胺的敏感性大大增加,去神经心肌存在时易发生心室颤动和室性心动过速。研究证实,去交感神经化与一些患者的自发性室性心动过速有关,但与程序电刺激诱发的持续室性心动过速无关。动物实验及临床观察均发现,心肌梗死后 3 个月内交感神经有不同程度的恢复^[13]。同时另有研究发现,急性心肌梗死后 2 周~3 个月, ^{18}F -氟多巴胺显像显示梗死区有轻度的交感神经再生(reinnervation),3 个月时交感神经活性增加 14%~15%,交感神经异常区与血流灌注缺损区在心梗后随时间延长均缩小^[13]。研究表明,肾上腺素能受体活性和分布的变化比血流灌注能更早期反映心肌缺血的情况。

3.2.4 心脏移植

心脏原位移植后,心脏神经功能对于感受心肌缺血或心肌梗死疼痛、支配血管收缩和舒张、调节运动或静息状态下的血流动力、调节心率等方面起着重要的作用。用 ^{11}C -mHED 或 ^{11}C -肾上腺素进行心脏原位移植后心肌显像,可以观察心脏神经支配的恢复情况^[15]。

3.2.5 糖尿病

长期的糖尿病可引起心脏性自主神经病变, β -肾上腺素受体密度降低,严重的可导致室性心率失常。研究表明,用 ^{11}C -对羟基麻黄碱进行 PET 心肌显像发现有交感神经失支配存在,比心血管反射试验更灵敏、更直接^[16-17]。

总之,利用心脏肾上腺素能神经显像研究诸如心肌病、冠心病、糖尿病等心脏病变与心脏神经功能的关系,在实现早期诊断、预后评估、疗效监测、提高心脏病患者的生存率方面具有超过常规影像学方法的意义。

参 考 文 献

- [1] Wu JC, Bengel FM, Gambhir SS. Cardiovascular molecular imaging. *Radiology*, 2007, 244(2): 337-355.
- [2] Schwaiger M, Hutchins GD, Kalff V. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography. *J Clin Invest*. 1991, 87(5): 1681-1690.
- [3] Langer O, Halldin C. PET and SPECT tracers for mapping the cardiac nervous system. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(3): 416-434.
- [4] Carrió I. Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med*, 2001, 42(7): 1062-1076.
- [5] Caldwell JH, Kroll K, Li Z, et al. Quantitation of presynaptic cardiac sympathetic function with carbon-11-meta-hydroxyephedrine. *J Nucl Med*, 1998, 39(8): 1327-1334.
- [6] Delforge J, Syrota A, Lancon JP, et al. Cardiac beta-adrenergic receptor density measured in vivo using PET, CGP 12177, and a new graphical method. *J Nucl Med*, 1991, 32(4): 739-748.
- [7] de Jong RM, Willemsen AT, Slart RH, et al. Myocardial beta-adrenoceptor downregulation in idiopathic dilated cardiomyopathy measured in vivo with PET using the new radioligand (S)- ^{11}C CGP12388. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(4): 443-447.
- [8] Goldstein DS, Eldadah B, Sharabi Y, et al. Cardiac sympathetic hypo-innervation in familial dysautonomia. *Clin Auton Res*, 2008, 18(3): 115-119.
- [9] Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO 3rd, et al. Sympathetic cardioneurophy in dysautonomias. *N Engl J Med*, 1997, 336(10): 696-702.
- [10] Schäfers M, Lerch H, Wichter T, et al. Cardiac sympathetic innervation in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(1): 181-186.
- [11] Malfatto G, Branzi G, Ciambellotti F, et al. Different ventricular remodelling and autonomic modulation after long-term beta-blocker treatment in hypertensive, ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2007, 8(10): 840-845.
- [12] Li ST, Tack CJ, Fananapazir L, et al. Myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(7): 1867-1873.
- [13] Sasano T, Abraham MR, Chang KC, et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(23): 2266-2275.
- [14] John AS, Mongillo M, DePre C, et al. Pre-and post-synaptic sympathetic function in human hibernating myocardium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(12): 1973-1980.
- [15] Bengel FM, Ueberfuhr P, Karja J, et al. Sympathetic reinnervation, exercise performance and effects of beta-adrenergic blockade in cardiac transplant recipients. *Eur Heart J*, 2004, 25(19): 1726-1733.
- [16] Kusmic C, Morbelli S, Marini C, et al. Whole-body evaluation of MIBG tissue extraction in a mouse model of long-lasting type II diabetes and its relationship with norepinephrine transport protein concentration. *J Nucl Med*, 2008, 49(10): 1701-1706.
- [17] Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol*, 2003, 40(Suppl 2): S370-S374.