

癫痫脑内相关受体改变及其 PET 研究

宁艳丽 晋建华

【摘要】 随着脑受体正电子放射性配体的相继研发, PET 技术在癫痫相关受体研究中发挥了独特作用, 目前癫痫脑内相关受体研究多集中在 γ -氨基丁酸受体、乙酰胆碱受体、谷氨酸受体、多巴胺受体及阿片受体等方面。该文就癫痫脑内相关受体与 PET 研究进展进行综述, 以期为临床提供更多的参考。

【关键词】 癫痫; 受体, γ -氨基丁酸; 受体, 胆碱能; 受体, 谷氨酸; 受体, 多巴胺; 正电子发射体层摄影术

Study progress on related receptor changes and PET of epilepsy

NING Yan-li, JIN Jian-hua

(Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Along with the research and development of some radioligands, PET had play an important role in the researches on receptor-related, especially for gamma-aminobutyric acid receptor, acetylcholine receptor, glutamic acid receptor, dopamine receptor and opioid receptor, et al. In this review, the advances of researches on the receptor-related changes and PET were summarized, so as to provide references for clinical diagnosis and treatment on epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Receptor, gamma-aminobutyric acid; Receptor, cholinergic; Receptor, glutamic acid; Receptor, dopamine; Positron-emission tomography

癫痫是脑神经元异常放电引起的痫性发作, 脑组织中多种兴奋性或抑制性神经递质受体的生理生化改变或受体编码基因的变异都与癫痫发病有关。目前, 癫痫脑内相关受体研究多集中在 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 受体、多巴胺受体、阿片受体、谷氨酸受体 (glutamic acid receptor, GluR) 及乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR) 等方面。通过向体内引入不同受体亚型的特异性放射性配体进行 PET 核素显像, 可探究癫痫相关受体在本病发生、发展中的作用。

1 GABA 受体

脑内快速突触抑制功能主要受 GABA 受体调控, 该受体本质上是 GABA 和 (或) 苯并二氮草受体复合物的一部分, 受体的分布、密度及功能改变均可导致快速突触抑制功能受损, 从而诱发癫痫。Liefwaard 等^[1] 定量检测了 γ -氨基丁酸 A 型 (gamma-aminobutyric acid A, GABA_A) 受体密度改变, 使用 ¹¹C-

氟马西尼 (¹¹C-flumazenil, ¹¹C-FMZ) PET 定量检测了 GABA_A 受体密度, 结果显示: 大鼠杏仁核点燃 GABA_A 受体密度与对照组相比减少了 36%, 表明 GABA_A 受体在脑内的密度和 FMZ 通过血脑屏障的转运功能在杏仁核点燃后都发生了改变, PET 在定量评价活体内 GABA_A 受体密度变化中有一定的价值。

GABA 受体 γ 2, α 1 和 δ 亚基的变异在一些有癫痫遗传史的家族中已有报道, 其中以 γ 2 研究报道较多。 γ 2 亚基可影响 GABA_A 受体的动力学特性, 增强苯并二氮草受体敏感性, 其 N 型末端在受体形成和聚集方面起重要的作用; 其 R43Q 位点精氨酸取代谷氨酰胺导致的 γ 2 亚基变异可使脑内抑制功能缺失或减低^[2]。PET 应用 ¹¹C-FMZ 作为 GABA_A 受体显像示踪剂, 可用于检测 GABA 受体 γ 2 (gamma-aminobutyric acid receptor gamma-2, GABARG2) 基因位点 R43Q 变异对癫痫发病的影响。Fedi 等^[3] 应用 ¹¹C-FMZ PET 观察了 14 例癫痫患者脑内 GABARG2 (R43Q) 变异对苯并二氮草受体与其配体结合的影响, 结果发现, 与健康对照组相比, 癫痫患者脑内配体与 GABARG2 (R43Q) 结合明显减

少;研究证实,存在 GABRG2 (R43Q) 变异的癫痫患者脑内苯并二氮卓受体与其配体结合减少。

2 AChR

ACh 是一种经典的中枢神经递质,其受体 AChR 可分为烟碱型 AChR 与毒蕈碱型 AChR 两类。胆碱能神经元对中枢神经系统以兴奋作用为主,在纹状体、边缘系统的梨状区、杏仁核、海马及丘脑等部位都含有 AChR,因此局部胆碱受体分布或功能的改变可以导致 ACh 的蓄积而诱导癫痫发作。Zimmerman 等^[4]采用慢性癫痫大鼠模型研究癫痫病灶胆碱能神经调节的改变,结果表明,ACh 可诱发癫痫,促进异常放电向周围扩散,同时毒蕈碱型胆碱能神经调节功能的下调可诱发颞叶癫痫发作。Lipovsek 等^[5]研究证实,常染色体显性遗传额叶癫痫(autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE)患者脑内编码烟碱型 AChR $\alpha_4\beta_2$ 亚型的基因存在旋光度的改变,且该变异可引起癫痫发作,但其详尽的发病机制尚不清楚。

Mohamed 等^[6]为探讨癫痫发作间期¹²³I-右苜苳替米特(¹²³I-iododexetimide, ¹²³I-DEX)显像最佳时机、比较¹²³I-DEX SPECT 与¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) PET 鉴别致痫灶的能力,对耐药性癫痫患者于注射显像剂后 0, 3, 6, 24 h 分别进行了 SPECT 及 PET,结果显示,6 h ¹²³I-DEX SPECT 在鉴别致痫灶方面优于其他时间点;6 h ¹²³I-DEX SPECT 与¹⁸F-FDG PET 在颞叶癫痫患者致痫灶定位方面具有同等价值。Picard 等^[7]利用烟碱型 AChR $\alpha_4\beta_2$ 亚型高亲和力配体¹⁸F-F-A-85380 研究了 ADNFLE 患者脑内烟碱型 AChR 分布与密度改变,统计参数图软件分析结果显示,在丘脑、中脑腹侧核及小脑受体密度增高,而在右侧额叶前区背外侧核受体密度减低。上述研究均表明,AChR 分布及功能改变与癫痫发作密切相关。

3 GluR

兴奋性神经递质 GluR 存在 2 种类型:促离子型受体(ionotropic glutamate receptor, iGluR)和促代谢型受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)。iGluR 包括 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(*N*-methyl-*D*-aspartate receptor)、海人藻酸受体(kainic acid receptor)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙氨酸受

体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazole-propionic acid receptor)3 种;mGluR 按其分布、作用机制及效应的不同,可分为 3 大类:I 类包括 mGluR1 和 mGluR5,可促进细胞内 Ca^{2+} 的释放,同时还可使细胞膜电压门控性 Ca^{2+} 通道及 Ca^{2+} 依赖性 K^+ 通道开放,引起 Ca^{2+} 内流及 K^+ 外流,该类受体与 Glu 或其激动剂结合后可产生兴奋作用,诱导癫痫发作;而 II、III 类受体的作用与 I 类受体不同,可减少 Ca^{2+} 内流,与 Glu 或其激动剂结合后则会出现抑制性作用,三者相互协调,共同维持正常脑功能。

2005 年, Yu 等^[8]研制了多种可应用于 PET 的 mGluR5 特异性放射性配体,如 2-¹¹C-甲基-6-(2-苯乙炔基)吡啶(2-¹¹C-methyl-6-(2-phenylethynyl)pyridine, ¹¹C-MPEP)、2-[2-(3-¹¹C-甲氧基苯基)乙炔基]吡啶(2-(2-(3-¹¹C-methoxyphenyl) ethynyl)pyridine)及 2-[2-(5-¹¹C-甲氧吡啶-3-基)乙炔基]吡啶(2-(2-(5-¹¹C-methoxy-pyridin-3-yl) ethynyl)pyridine),并进行了相关的实验研究,结果发现,大鼠脑内这 3 种放射性配体于嗅球分布最多,其次为纹状体、海马和脑皮质。Severance 等^[9]使用 PET 示踪剂¹¹C-MPEP 作为 mGluR5 高亲和力配体进行体内及体外研究,体外荧光分析显示,该放射性配体可特异性结合在海马、纹状体及脑皮质,而小脑特异性结合较少;PET 结果显示,其在脑内特异性结合较少,限制了该配体的临床应用。Bankstahl 等^[10]通过耐毛果云香碱癫痫大鼠模型探讨癫痫致 Glu 表达增多与 P-糖蛋白表达之间的关系,认为耐药性癫痫产生的原因可能与血脑屏障药物转运体 P-糖蛋白过度表达而限制抗癫痫药物在致痫灶聚集有关,而 P-糖蛋白表达的增高则与 Glu 释放增多相关。研究表明, GluR 可作为潜在的治疗靶点,提高癫痫患者治疗效果,改善预后。

4 多巴胺受体

多巴胺受体是中枢神经系统内与癫痫发生及痫性放电传导有密切关系的一类神经递质受体,它有 2 个亚群、5 种亚型,其中 D1 亚群包括 D1 和 D5 亚型,而 D2 亚群包括 D2、D3 及 D4 亚型,目前对 D1 受体的研究较多。

D1 受体亚型在癫痫电活动引发和扩散中有重要作用,研究表明, D1 受体可增强兴奋性氨基酸如谷氨酸的神经毒性,同时还可增加突触后膜兴奋

性^[11], 最终导致癫痫的发作或发展。Fedi 等^[12] 对 12 例 ADNFLE 患者用 ¹¹C-SCH23390 (一种特异性 D1 受体示踪剂) PET 观察 D1 受体分布及性能改变, 研究脑内多巴胺受体变异对多巴胺转运的影响, 结果显示, 在 ADNFLE 患者中, 纹状体 ¹¹C-SCH23390 分布减少, 统计参数图分析结果也显示, 在右侧壳核区 ¹¹C-SCH23390 结合减少, 表明 ADNFLE 患者 D1 受体结合的减少可表现为多巴胺水平增高或受体下调。

5 阿片受体

阿片肽有 μ 、 κ 和 δ 3 种受体, 每种受体又存在不同的亚型, 其对脑功能的调节作用因结合受体不同而存在一定的差异。1988 年, Frost 等^[13] 应用 μ 受体特异性放射性配体 ¹¹C-卡芬太尼 (¹¹C-carfentanil) 探讨 PET 在癫痫患者脑内阿片受体定位与定量评价中的价值, 研究证实, 颞叶癫痫患者脑局部存在阿片受体上调。其后, 研究者又相继开发出了可用于 PET 的选择性 δ 受体拮抗剂 ¹¹C-methyl naltrindole, μ 、 κ 受体示踪剂 ¹⁸F-cyclofoxy, 及与 μ 、 κ 、 δ 受体均有相同亲和力的放射性配体 ¹¹C-deprenorphine 等。Hammers 等^[14] 对比研究 9 例自发性颞叶癫痫患者与 14 名健康者的 ¹¹C-deprenorphine PET, 结果显示, 发作后 1.5~2 h 内在颞叶及同侧梭状回可见局限性阿片受体结合增高, 而在发作间期恢复正常水平, 提示内源性阿片类药物可提高发作后阈值, 表明脑局部阿片受体上调在对抗癫痫发作方面有重要的作用。

综上所述, 癫痫发病机制较复杂, 其脑内受体生理生化改变多样。除上述研究较多的相关受体外, 研究还发现 5-羟色胺受体、单胺氧化酶受体及腺苷受体等与癫痫的发生和发展也存在一定的关系。随着对癫痫脑内相关受体及其放射性配体研究的逐步深入, 可以认为 PET 技术在癫痫的发病机制、抗癫痫药物研发及预后评价等方面将发挥更大的作用。

参 考 文 献

[1] Liefwaard LC, Ploeger BA, Molthoff CF, et al. Changes in GABAA

receptor properties in amygdala kindled animals: In vivo studies using [¹¹C]flumazenil and positron emission tomography. *Epilepsia*, 2009, 50(1): 88-98. Epub 2008 Aug 25.

- [2] Marini C, Harkin LA, Wallace RH, et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA (A) receptor mutation. *Brain*, 2003, 126(pt 1): 230-240.
- [3] Fedi M, Berkovic SF, Marini C, et al. A GABAA receptor mutation causing generalized epilepsy reduces benzodiazepine receptor binding. *Neuroimage*, 2006, 32(3): 995-1000.
- [4] Zimmerman G, Njunting M, Ivens S, et al. Acetylcholine-induced seizure-like activity and modified cholinergic gene expression in chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(4): 965-975.
- [5] Lipovsek M, Plazas P, Savino J, et al. Properties of mutated murine alpha4beta2 nicotinic receptors linked to partial epilepsy. *Neurosci Lett*, 2008, 434(2): 165-169.
- [6] Mohamed A, Eberl S, Fulham MJ, et al. Sequential ¹²³I-iododexetimide scans in temporal lobe epilepsy: comparison with neuroimaging scans (MR imaging and ¹⁸F-FDG PET imaging). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(2): 180-185.
- [7] Picard F, Bruel D, Servent D, et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. *Brain*, 2006, 129(Pt 8): 2047-2060.
- [8] Yu M, Tueckmantel W, Wang X, et al. Methoxyphenylethynyl, methoxypridylethynyl and phenylethynyl derivatives of pyridine: synthesis, radiolabeling and evaluation of new PET ligands for metabotropic glutamate subtype 5 receptors. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(6): 631-640.
- [9] Severance AJ, Parsey RV, Kumar JS, et al. In vitro and in vivo evaluation of [¹¹C]MPEPy as a potential PET ligand for mGlu5 receptors. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(8): 1021-1027.
- [10] Bankstahl JP, Hoffmann K, Bethmann K, et al. Glutamate is critically involved in seizure-induced overexpression of P-glycoprotein in the brain. *Neuropharmacology*, 2008, 54(6): 1006-1016.
- [11] Surmeier DJ, Ding J, Day M, et al. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci*, 2007, 30(5): 228-235.
- [12] Fedi M, Berkovic SF, Scheffer IE, et al. Reduced striatal D1 receptor binding in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*, 2008, 71(11): 795-798.
- [13] Frost JJ. Receptor localization and quantification with PET. *Radiology*, 1988, 169(1): 273-274.
- [14] Hammers A, Asselin MC, Hinz R, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*, 2007, 130(Pt 4): 1009-1016.

(收稿日期: 2008-12-15)