

N-甲基-D-天冬氨酸受体与脑卒中的关系及其核素显像剂

孔艳艳 周杏琴 曹国宪

【摘要】 脑卒中中具有极高的致死率和致残率,在当今老龄化社会中其危害性日益突出。N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)是一类配体门控离子型谷氨酸受体,参与兴奋性突触传递、突触可塑性和神经精神疾病的发生和发展。NMDAR在不同的脑区分布有差异,如海马和皮层密度最高,这些区域对脑缺血很敏感。谷氨酸介导的兴奋性神经毒对脑卒中的发生、发展起着极其关键的作用,引起了人们对中枢神经系统兴奋性神经递质和NMDAR的高度重视。同时,脑卒中中对 Ca^{2+} 通透的NMDAR、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙氨酸受体、海人藻酸受体高度兴奋,引起细胞内钙超载,进而触发级联细胞死亡。NMDAR有特殊的结构和药理学特性,对NMDAR显像剂的研究为脑卒中的早期诊断和研发特异性拮抗剂提供了新的靶点。通过活体断层显像可以观察到缺血缺氧后神经细胞的变化,从而对NMDAR拮抗剂的神经保护作用作出评价。

【关键词】 受体, N-甲基-D-天冬氨酸; 脑血管意外; 放射性核素显像

Relationship between N-methyl-D-aspartate receptor and stroke as well as its nuclide imaging agents

KONG Yan-yan¹, ZHOU Xing-qin², CAO Guo-xian²

(1. Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Key Laboratory of Nuclear Medicine, Ministry of Health, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Jiangsu Wuxi 214063, China)

【Abstract】 Stroke is one of the leading causes of death and disability, especially for the old population in modern world. As one of ligand-gating ionotropic glutamate receptors, N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) involves in excitatory synaptic transmission, synaptic plasticity and the cause and development of numerous neurological as well as psychiatric disorders. Since the distribution of NMDAR varies in different regions, certain brain regions such as hippocampus and cortex with the highest density of NMDAR, are especially sensitive to ischemia. Much emphasizes have been put on the changes of excitatory neurotransmission and NMDAR in central nervous system after ischemia, because the glutamate-mediated excitatory neurotoxicity play a key role in the development of stroke. It has been shown that neuronal death after ischemia results from excessive Ca^{2+} influx, which is due to the hyperactivity of NMDAR, Ca^{2+} permeable α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, kainic acid receptors and / or other ion channels permeable to Ca^{2+} . The increase of intracellular Ca^{2+} triggers the cascades of cell death. With specific structure and pharmacology properties, this study of the tracer of NMDAR give the target for early diagnosis and developing of specific antagonist. Elucidating the changes in interneurons after ischemia/hypoxia with tomography in vivo will help to understand the mechanisms underlying the neuroprotection of antagonist.

【Key words】 Receptors, N-methyl-D-aspartate; Cerebrovascular accident; Radionuclide imaging

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.01.002

基金项目: 国家自然科学基金(30770602)

作者单位: 1. 200040 上海, 复旦大学附属华山医院核医学科(孔艳艳); 2. 214063 无锡, 江苏省原子医学研究所, 卫生部核医学重点实验室(周杏琴, 曹国宪)

通信作者: 曹国宪(E-mail: jswxcgx@126.com)

脑卒中也称脑中风或脑血管意外,是一种由脑血流循环障碍所引起的急性缺血或出血性脑病,进而导致突发意识及运动机能障碍的综合征。脑卒中分为出血性和缺血性脑卒中,两者最终因缺血缺氧而引起神经元直接损伤。N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-

methyl-D-aspartate receptor) MDAR 在中枢神经系统具有广泛且极为重要的生理功能,在许多脑损伤疾病的病理过程中起着关键的作用,其介导的兴奋性神经毒机制被认为是脑卒中的主要发病机制之一。本文综述了 NMDAR 与脑卒中关系及其核素显像剂用于脑卒中的早期诊治研究的最新进展。

1 NMDAR 的结构特性、分布及功能

NMDAR 作为主要的离子型谷氨酸受体,是一种受配体和膜电位双重调节的配体门控离子通道,其有多个特殊的结合位点,如 H^+ 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、非竞争性拮抗剂、谷氨酸、甘氨酸、多胺等结合位点(图1)^[1],还可发生磷酸化等修饰性改变。NMDAR 的激活具有特殊性,对 Ca^{2+} 的通透性比 Na^+ 或 K^+ 高^[2]。NMDAR 广泛分布于中枢神经系统,但以海马和皮层最多,其在突触传递及可塑性、学习和记忆等生理过程以及脑卒中兴奋性神经毒、神经退行性病变、精神疾病等病理过程中发挥着重要作用^[3]。

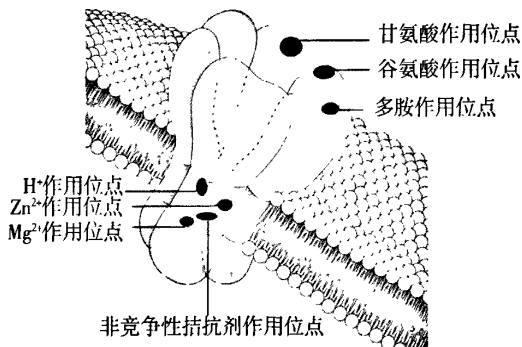


图1 N-甲基-D-天冬氨酸受体-通道模式图

NMDAR 由 NR1、NR2A、NR2B、NR2C、NR2D 和 NR3 等亚基组成, NR1 是功能亚基, NR2、NR3 是调节亚基,通常由 2 个 NR1 亚基和 2 个 NR2 亚基组成异四聚体^[4]。脑卒中缺血缺氧时, NR2A/ NR2B 比例表达下调, NMDAR 功能发生改变^[5], NR2B 数目越多,神经元对神经毒的易感性越强^[7]。选择不同亚基作靶点,可以研制有效的脑卒中治疗药物^[8]。

2 脑卒中与 NMDAR 的关系

脑卒中时,缺血、缺氧将造成能量代谢障碍-兴奋性神经递质谷氨酸大量释放-谷氨酸受体(以

NMDAR 为主)过度激活-受体-效应器耦联异常-钙电导增加-神经元内钙超载-自由基反应-细胞死亡等,这一系列缺血性连锁反应是导致脑卒中时脑损害的中心环节,即缺血瀑布理论^[9]。可见,谷氨酸激活 NMDAR 引起的兴奋性神经毒效应在脑卒中的发生、发展中起关键作用,脑卒中的缺血中心区即细胞水肿、坏死的梗死中心区,缺血边缘区即半影区(或半暗带),随着时间延长细胞可发生继发性死亡^[10]。因此,脑卒中的治疗有时间窗限制,对脑卒中早期诊治能最大限度的挽救半影区神经细胞,使脑功能受损程度减到最小^[11]。

2.1 谷氨酸的兴奋性神经毒机制

脑卒中时,突触间隙增加的谷氨酸与突触后膜 NMDAR 结合, NMDAR 过度激活, Ca^{2+} 通道打开,胞内钙超载直接产生超氧阴离子(O_2^-), Ca^{2+} 与钙调蛋白结合,一方面激活一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS), NOS 催化 L-精氨酸生成一氧化氮(nitric oxide, NO), NO 又迅速与分子氧、超氧阴离子及铜、铁、镁等反应生成氧自由基产物, NO 还与缺血条件下的大量超氧化物反应,生成过氧亚硝酸阴离子($ONOO^-$)和羟自由基, $ONOO^-$ 可造成 DNA 损伤和抑制线粒体的呼吸链功能,产生 ATP 功能障碍,促进氧化级联反应,导致细胞的氧化损伤;另一方面激活钙神经素,使 NOS 去磷酸化而进一步激活 NOS,促进产生的 NO 与 O_2^- 结合形成 $ONOO^-$,加剧体内自由基大量生成。损伤的 DNA 激活聚腺苷二磷酸核糖聚合酶,加剧能量耗竭,最终导致神经死亡^[3]。 Ca^{2+} 还可激活蛋白激酶、磷脂酶 A2 和磷脂酶 C,兴奋多价不饱和脂肪酸,促使过氧化物和花生四烯酸生成增多,钙泵活性减低,ATP 产生不足,反过来又促发突触末梢兴奋性氨基酸类神经递质的大量释放,激活突触后的 NMDAR,细胞内 Ca^{2+} 浓度进一步持续升高,导致神经细胞损伤甚至死亡^[12]。同时,在缺血、缺氧条件下,蛋白激酶 C 活性增加,促进 NMDAR 磷酸化水平,增加 Ca^{2+} 内流,后者又促进磷酸化程度^[13]。

2.2 离子通道异常与缺血性神经元死亡

脑卒中时, NMDAR 被过度激活,离子通道异常, Ca^{2+} 、 Na^+ 和 Cl^- 大量流入细胞内, K^+ 外流,使细胞内外离子失去平衡,导致细胞水肿和神经传导异常,而细胞内 Ca^{2+} 释放的增加,加剧了胞内钙的超载^[14]。胞内钙超载除有上述作用机制外,还通过

激活核酸内切酶和凋亡蛋白酶促进神经元凋亡;通过改变线粒体功能,导致渗透性水肿或线粒体膜电位去极化,线粒体氧化磷酸化失耦联或释放某些凋亡调控蛋白,最终引起细胞凋亡;通过激活半胱氨酸蛋白酶,降解细胞骨架蛋白,破坏微管,导致细胞死亡。利用 Ca^{2+} 通道阻滞剂可以对脑卒中动物模型起到脑保护作用,细胞内 Ca^{2+} 螯合剂 1,2-双(O-氨基苯氧基)乙烷-*N,N,N',N'*-四乙酸也能减轻缺血后神经元损伤^[9]。

2.3 细胞凋亡

通过形态、生化、细胞和分子生物学的研究证明,脑卒中时神经元的死亡包括坏死和凋亡,其中早期引起的急性期神经元死亡以坏死为主,而晚期的继发性死亡或迟发型死亡则以凋亡为主。神经元凋亡是一个通过合成新的蛋白质来实现的主动过程,其中参与的因子主要有 caspase 家族蛋白酶、Bcl-2 家族蛋白、丝裂原激活的蛋白激酶家族酶蛋白、线粒体释放蛋白、细胞溶酶体释放的多种酶蛋白、细胞核因子- κB 、细胞因子及抑癌基因 p53 等。例如, caspase 家族蛋白酶激活,进而特异性识别、水解半胱氨酸和天冬氨酸残基,导致 DNA 断裂,神经元死亡,随着病情的发展,免疫炎症可促进细胞凋亡^[10]。

3 NMDAR 显像剂用于脑卒中的研究

NMDAR 在脑卒中的发生、发展中起着关键作用,因此研制特异性的 NMDAR 显像剂,利用 PET 或 SPECT 研究 NMDAR 分布、数量和功能等的微量变化,可对脑卒中作出早期诊断。

要成为一种理想的 NMDAR 显像剂,其标记前体的选择很重要,基于 NMDAR 的结构,目前对 NMDAR 显像剂标记前体的研究重点是通过分析 NMDAR 亚基作用位点来确定,①NR2 亚基 N 末端区域:作用于该区域的前体药物主要有艾芬地尔 (ifenprodil)及其衍生物(主要作用于 NR2B)和 Zn^{2+} (主要作用于 NR2A)^[11];②通道区域,作用于该区域的前体药物需在 NMDAR 激活后通道打开,才能起作用,为非竞争性拮抗剂,以电压依赖的方式起作用,其主要的代表性前体药物有苯环己哌啶 (phencyclidine, PCP)、噻吩环己哌啶 (thienylcyclohexylpiperidine)、氯胺酮、地卓西平 (dizocilpine, MK-801) 和金刚烷类的衍生物美金刚 (memantine) 等^[9]。

不同亚基在不同疾病中所起的作用不同,如脑卒中中以 NR2B 为主,药物可作用于 NR1 与 NR2 亚单位的一种或数种,从而有综合疗效^[16]。

3.1 PCP 位点显像剂

常见的 NMDAR 的 PCP 位点 PET 和 SPECT 显像剂有 ^{18}F -MK-801、 ^{11}C -氯胺酮、*N*-(1-萘基)-*N'*-(3- ^{125}I -碘苯基)-*N'*-甲基胍 (*N*-(1-naphthyl)-*N'*-(3- ^{125}I -iodophenyl)-*N'*-methylguanidine, ^{125}I -CNS 1261)、 ^{11}C -*N*-(2-氯-5-硫代甲烯基)-*N'*-(3-甲氧基-苯基)-*N'*-甲基胍 (^{11}C -*N*-(2-chloro-5-thiomethylenyl)-*N'*-(3-methoxyphenyl)-*N'*-methylguanidine, ^{11}C -GMOM) 等^[17]。

(1) MK-801。主要通过降低 NMDAR,对脑卒中有脑保护作用^[18]。Blin 等^[19]用 ^{18}F -methyl-MK-801 对狒狒进行 PET 发现,在缺血、缺氧条件下, ^{18}F -methyl-MK-801 在脑局部的药物动力学改变不明显,加上体内特异性结合低,使其体内应用受到限制。考虑其体内特异性结合效率,Wallace 等^[20]用 ^3H -MK-801 定量放射自显影评价重摄取来分析大鼠大脑中动脉阻塞,结果:静脉给予 ^3H -MK-801 后 15min,缺血皮层和纹状体对该显像剂的聚集低于对侧大脑半球,而 60 min 后则出现相反的现象,表明早期对 ^3H -MK-801 的摄取由脑血流量决定, ^3H -MK-801 能否作为脑卒中显像剂有待于进一步研究。将 ^{125}I -MK-801 用于人脑出血 NMDAR SPECT 发现,给予显像剂后 60~120 min,皮质区和出血邻近区显像剂滞留的增加与 NMDAR 的激活相一致;尽管 ^{125}I -MK-801 有可能作为一种 SPECT 显像剂来评价脑卒中时 NMDAR 的激活水平,但由于其高脂溶性和由此而致的高非特异性结合,限制了其使用^[21]。

(2) 氯胺酮。其结合于 NMDAR 的 PCP 位点,脂溶性较高,易透过血脑屏障发挥抗兴奋性氨基酸的毒性作用,降低 NMDA 通道的开放频率及开放时间,减少 NMDAR 介导的 Ca^{2+} 内流,降低细胞内 Ca^{2+} 超载对神经递质释放的刺激,抑制缺血所致的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性的降低,抑制 NOS 的活性。从而加强缺血细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节和对递质的再摄取,在脑卒中时应用对神经细胞产生保护作用^[22]。用 ^{11}C -氯胺酮 PET 发现,其在脑内有较高摄取,但在脑内代谢及清除过快,缺乏特异性结合^[17],使其在脑卒中的应用受到限制。

(3) ^{125}I -CNS 1261。Owens 等^[23]发现,脑缺血大鼠对 ^{125}I -CNS 1261 的摄取在 NMDAR 分布区域较正

常鼠增加,体外实验证明其对 NMDAR 的 MK-801 结合位点具有高亲和力,平衡解离常数值为 $(4.21 \pm 0.40) \times 10^{-9} \text{mol}$,其脂水分分配系数的对数 ($\log D_{7.4}$) 值为 2.13,而 ^{125}I -MK-801 为 3.30; ^{125}I -CNS 1261 在体内代谢快,半衰期为 $(2.17 \pm 0.44) \text{min}$,在给药后 120 min,脑组织匀浆仍可测到其活性 >95%。 ^{125}I -CNS 1261 的特异性结合较高,提前给予 MK-801 后, ^{125}I -CNS 1261 与 NMDAR 的结合明显降低。在生理情况下, ^{125}I -CNS 1261 呈可逆性结合,分布总体积定量参数可信,从大到小依次为丘脑、纹状体、皮层、白质^[24]。 ^{125}I -CNS 1261 在临床脑卒中的应用需进一步研究。

(4) ^{14}C -GMOM。其对 NMDAR 的 PCP 位点有很高的亲和力,脂溶性适中,在啮齿类动物中的特异性结合为 50%^[17]。Waterhouse 等^[25]合成 ^{14}C -GMOM 后分析表明,其平衡解离常数值为 $(5.2 \pm 0.3) \times 10^{-9} \text{mol}$,脂水分分配系数的对数为 2.34,放化纯度高达 $(96.7 \pm 1.5)\%$,特异性活性为 $(1.25 \pm 0.45) \times 3.7 \text{PBq/mol}$; ^3H -MK801 的体内特性结合百分率为 15%,而 ^{14}C -GMOM 达 50%,这可能与 GMOM 的低脂溶性有关; ^{14}C -GMOM 在狒狒体内的特异性结合较大鼠体内低,这说明物种差异使 ^{14}C -GMOM 的特异性结合在啮齿类动物与灵长类有差别。该显像剂可衡量 NMDAR 激活时的变化,进而通过改变谷氨酸等神经递质而提供药物治疗基础,这与临床脑卒中的发病有密切关系,有早期诊治潜能。

(5) 美金刚。其通过与 NMDAR 的 PCP 位点结合而阻断 NMDAR 通道,从而阻断 Ca^{2+} 内流引起的后续级联反应,用于脑卒中后有较好的脑保护作用^[26],还能减少室周白质化继发的神经功能缺失^[27]。与其他非竞争性拮抗剂相比,美金刚与 PCP 结合位点的亲和力低,可快速结合与解离,避免完全、持续对 NMDAR 通道的阻断,耐受性较好、毒性低、不良反应小^[28]。目前,美金刚胺多用 ^{18}F 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记后作为放射性显像剂研究,但在脑卒中的应用较少。

总之,作用于 NMDAR 的 PCP 位点显像剂能否应用于人体,与其亲和力、脂溶性及通道的激活程度有关。目前,试验阶段的一些显像剂因其能严重阻断通道而有许多不良反应,而通道的阻断程度与脂溶性和酸度系数有关,所以,研发亲和力较低、亲水性较高的显像剂可从一定程度上减少不良

反应。但是,低亲和力又难以成为一种有效的显像剂,Waterhouse^[17]认为,脂溶性比正常稍低、脂水分分配系数的对数值在 0.5 ~ 2.0 之间比较合适。

3.2 甘氨酸位点显像剂

色氨酸通过犬尿氨酸途径合成犬尿喹啉酸,后者是 NMDAR 拮抗剂,其通过与甘氨酸竞争结合 NMDAR 上的氨基乙酰位点,从而阻断因 NMDAR 过度激活所引起的神经损伤,减少神经毒物质,如喹啉酸、犬尿氨酸、3-羟基氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸等,而 3-羟基氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的增加与梗死灶体积的扩大相一致,所以能减小梗死灶的体积,减轻炎症反应和氧化应激反应,起到神经保护作用^[29]。Waterhouse 等^[30]发现,3-[2-[(甲氧苯胺基)羰基]乙烯基]-4,6-二氯吡啶-2-羧酸(3-[2-[(3-methoxyphenylamino) carbonyl]ethenyl]-4,6-dichloroindole-2-carboxylic acid, 3MPICA)作为结合 NMDAR 甘氨酸位点高亲和力配体,平衡解离常数值为 $(4.8 \pm 0.9) \times 10^{-9} \text{mol}$,其显像剂 ^{14}C -3MPICA 在大鼠生物学分布实验显示,血液中放化活性较高,但血脑屏障通过率,全脑的放射性清除较快,其平均摄取 2 min 后小脑和丘脑分布较多,但海马和皮层分布较少,特异性结合与非特异性结合之比较低,使 ^{14}C -3MPICA 作为脑卒中 PET 显像剂的体内应用受到限制。

此外,脑卒中的潜在 NMDAR 显像剂还有多胺位点拮抗剂和氧化还原位点调节剂等,有待进一步研究。

4 结语

随着对 NMDAR 及其与脑卒中关系研究的深入,人们认识到脑卒中后的病情发展是多因素作用的演变,在这个连锁反应中,有潜在的干预环节,在此基础上的相关神经保护剂是除改善血流外的脑卒中治疗核心。脑卒中的治疗受治疗时间窗的限制,因此早期诊断并及时予以干预是脑卒中预后的关键。作用于 NMDAR 的神经保护剂有潜在的诊治功效,在了解各亚单位结构功能的基础上,研发并证明能特异性作用于特定亚单位的药物极为关键。NMDAR 的功能受协同激动剂甘氨酸调节,可通过激动甘氨酸转运体 1 来增加对甘氨酸的重摄取,减少作用于突触后膜 NMDAR 的甘氨酸的量,最终下调 NMDAR 的过度激活。一些药物可选择性作用于

NMDAR 的调节酶, 如作用于 NR2B 的钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II, 有可能成为潜在的药物作用靶点^[3]。相对于其他脑受体显像剂, NMDAR 显像剂的研究较少, NMDAR 显像剂应用于脑卒中的研究则更少, 今后应在 NMDAR 显像剂研究的基础上, 结合脑卒中的发病机制, 改善 NMDAR 显像剂的脂溶性、亲和力和特异性结合与非特异性结合之比, 提高脑部摄取量等。

参 考 文 献

- [1] Xin WK, Zhao XH, Xu J, et al. The removal of extracellular calcium: a novel mechanism underlying the recruitment of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in neurotoxicity. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(3): 622-636.
- [2] Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(6): 413-426.
- [3] 孙凤艳. 医学神经生物学. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 153-350.
- [4] Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(1): 39-47.
- [5] von Engelhardt J, Coserea I, Pawlak V, et al. Excitotoxicity in vitro by NR2A-and NR2B-containing NMDA receptors. *Neuropharmacology*, 2007, 53(1): 10-17.
- [6] Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo. *J Neurosci*, 2007, 27 (11): 2846-2857.
- [7] Krebs C, Fernandes HB, Sheldon C, et al. Functional NMDA receptor subtype 2B is expressed in astrocytes after ischemia in vivo and anoxia in vitro. *J Neurosci*, 2003, 23 (8): 3364-3372.
- [8] Kemp JA, McKernan RM. NMDA receptor pathways as drug targets. *Nat Neurosci*, 2002, 5(Suppl): 1039-1042.
- [9] Deshpande LS, Lou JK, Mian A, et al. Time course and mechanism of hippocampal neuronal death in an in vitro model of status epilepticus: role of NMDA receptor activation and NMDA dependent calcium entry. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(1): 73-83.
- [10] Lobysheva NV, Tonshin AA, Selin AA, et al. Diversity of neurodegenerative processes in the model of brain cortex tissue ischemia. *Neurochem Int*, 2009, 54(5-6): 322-329.
- [11] Fisher M, Bastan B. Treating acute ischemic stroke. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2008, 11(5): 626-632.
- [12] Hoda MN, Singh I, Singh AK, et al. Reduction of lipoxidative load by secretory phospholipase A2 inhibition protects against neurovascular injury following experimental stroke in rat. *J Neuroinflammat*, 2009, 6: 21.
- [13] Lekishvili T, Hesketh S, Brazier MW, et al. Mouse galectin-1 inhibits the toxicity of glutamate by modifying NR1 NMDA receptor expression. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(11): 3017-3025.
- [14] Kiedrowski L. Critical role of sodium in cytosolic $[Ca^{2+}]$ elevations in cultured hippocampal CA1 neurons during anoxic depolarization. *J Neurochem*, 2007, 100(4): 915-923.
- [15] Chazot PL, Lawrence S, Thompson CL. Studies on the subtype selectivity of CP-101,606: evidence for two classes of NR2B-selective NMDA receptor antagonists. *Neuropharmacology*, 2002, 42(3): 319-324.
- [16] Chen M, Lu TJ, Chen XJ, et al. Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance. *Stroke*, 2008, 39(11): 3042-3048.
- [17] Waterhouse RN. Imaging the PCP site of the NMDA ion channel. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(8): 869-878.
- [18] Radenovi L, Selakovi V, Andjus PR. Neuroprotection by MK-801 following cerebral ischemia in mongolian gerbils. *Arch Biol Sci*, 2008, 60(3): 341-346.
- [19] Blin J, Denis A, Yamaguchi T, et al. PET studies of $[^{18}F]$ methyl-MK-801, a potential NMDA receptor complex radioligand. *Neurosci Lett*, 1991, 121(1-2): 183-186.
- [20] Wallace MC, Teasdale GM, McCulloch J. Autoradiographic analysis of 3H -MK-801 dizocilpine, in vivo uptake and in vitro binding after focal cerebral ischemia in the rat. *J Neurosurg*, 1992, 76(1): 127-133.
- [21] Owens J, Wyper D J, Patterson J, et al. First SPET images of glutamate(NMDA)receptor activation in vivo in cerebral ischaemia. *Nucl Med Commun*, 1997, 18(2): 149-158.
- [22] Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(5): 481-486.
- [23] Owens J, Tebbutt AA, McGregor AL, et al. Synthesis and binding characteristics of N-(1-naphthyl)-N'-(3- ^{125}I -iodophenyl)-N'-methylguanidine(^{125}I -CNS 1261): a potential SPECT agent for imaging NMDA receptor activation. *Nucl Med Biol*, 2000, 27(6): 557-564.
- [24] Erlandsson K, Bressan RA, Mulligan RS, et al. Kinetic modelling of $[^{125}I]$ CNS 1261—a potential SPET tracer for the NMDA receptor. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(4): 441-454.
- [25] Waterhouse RN, Slifstein M, Dumont F, et al. In vivo evaluation of $[^{11}C]$ N-(2-chloro-5-thiomethylphenyl)-N'-(3-methoxy-phenyl)-N'-methylguanidine($[^{11}C]$ GMOM) as a potential PET radiotracer for the PCP/NMDA receptor. *Nucl Med Biol*, 2004, 31 (7): 939-948.
- [26] Görgülü A, Kins T, Cobanoglu S, et al. Reduction of edema and infarction by Memantine and MK-801 after focal cerebral ischaemia and reperfusion in rat. *Acta Neurochir(Wien)*, 2000, 142(11):1287-1292.
- [27] Manning SM, Talos DM, Zhou C, et al. NMDA receptor blockade with memantine attenuates white matter injury in a rat model of

- periventricular leukomalacia. *J Neurosci*, 2008, 28 (26): 6670-6678.
- [28] Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: review of preclinical data. *Neuropharmacology*, 1999, 38(6): 735-767.
- [29] Darlington LG, Mackay GM, Forrest CM, et al. Altered kynurenine metabolism correlates with infarct volume in stroke. *Eur J Neurosci*, 2007, 26(8): 2211-2221.
- [30] Waterhouse RN, Sultana A, Laruelle M. In vivo evaluation of ¹¹C-3-[2-(3-methoxyphenylamino)carbonyl]ethenyl]-4,6-dichloroindole-2-carboxylic acid (¹¹C-3MPICA) as a PET radiotracer for the glycine site of the NMDA ion channel. *Nucl Med Biol*, 2002, 29(8): 791-794.
- [31] Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(6): 657-668.

(收稿日期: 2009-10-28)

¹⁸F-FDG PET-CT 对裸鼠鼻咽癌移植瘤放疗疗效的早期评估及与 Ki67 表达的相关性研究

洗伟均 冯彦林 袁建伟 张宁 黄克敏 贺小红 袁白虹 苏少弟 刘艳 叶秋莲

【摘要】目的 探讨 ¹⁸F-FDG PET-CT 早期评估裸鼠鼻咽癌移植瘤放疗疗效的价值, 并初步分析 ¹⁸F-FDG PET-CT 与肿瘤细胞增殖因子 Ki67 表达之间的关系, 为临床进一步研究提供依据。方法 将 15 只鼻咽癌裸鼠移植瘤动物模型随机分成 3 组: 每组 5 只, 对照组: 行 ¹⁸F-FDG PET-CT 后并处死; 6 Gy 放疗组: 于放疗前及放疗后 1 d 分别给予显像后处死; 12 Gy 放疗组: 于放疗前、放疗 6 Gy 时、放疗 12 Gy 后第 2 d 及 6 d 时分别行 ¹⁸F-FDG PET-CT, 并于最后一次显像后处死。所有裸鼠处死后取移植瘤行病理学检查及 Ki67 染色, 分析放疗疗效与 Ki67 表达的相关性。**结果** ① 12 Gy 放疗组放疗前平均 T/NT 值为 2.17±0.31, 放疗 6 Gy 时平均 T/NT 值为 1.68±0.42, 放疗 12 Gy 后 2 d 时平均 T/NT 值为 1.41±0.40, 放疗 12 Gy 后 6 d 时平均 T/NT 值为 0.70±0.12, 放疗前与放疗 6 Gy 时没有统计学差异 ($t=2.108, P>0.05$); 放疗 12 Gy 后 2 d 与放疗前、放疗 6 Gy 时比较明显减低, 有统计学差异 (与放疗前比较, $t=2.80, P<0.05$; 与放疗 6 Gy 时比较, $t=3.14, P<0.05$); 放疗 12 Gy 后 6 d 移植瘤的 T/NT 值较放疗后 2 d 进一步减低 (与放疗后 2 d 比较, $t=3.49, P<0.05$; 与放疗前比较, $t=8.01, P<0.01$)。② 鼻咽癌移植瘤 Ki67 的表达随放疗剂量的增加明显降低, 不同组别间 Ki67 的表达有明显差别 ($F=21.95, P<0.01$): 12 Gy 放疗组 Ki67 表达显著低于对照组 ($t=7.145, P<0.01$) 及 6 Gy 放疗组 ($t=2.384, P<0.05$); 6 Gy 放疗组 Ki67 的表达较对照组减低同样存在统计学意义 ($t=4.320, P<0.01$)。③ 放疗前移植瘤 T/NT 值与 Ki67 表达之间无相关性。④ 放疗过程中移植瘤 T/NT 值的变化与 Ki67 表达水平呈正相关 ($r=0.532, P<0.05$)。**结论** ¹⁸F-FDG PET-CT 对早期评估裸鼠鼻咽癌移植瘤的放疗疗效具有重要价值, 放疗后 6 d 是一个合适的时间点; ¹⁸F-FDG PET-CT 结合 Ki67 的表达变化可以反映鼻咽癌的放疗敏感性。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 小鼠, 裸; X 线疗法; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; Ki-67, 抗原

DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 1673-4114. 2010. 01. 003

基金项目: 吴阶平医学基金 (320.6750.06113); 广东省医学科学技术研究基金 (A2006657)

作者单位: 1. 528000 广东 佛山, 中山大学附属佛山第一人民医院核医学科(洗伟均, 冯彦林, 袁建伟, 黄克敏, 贺小红, 袁白虹, 苏少弟, 刘艳), 2. 放疗科(张宁), 3. 儿科(叶秋莲)

通信作者: 洗伟均(E-mail: kehiamen@163.com)