

# PET在精神分裂症中的研究进展

蔡莉 高硕

**【摘要】** PET是一种可以用于评估大脑代谢活性、血流及确定人脑中重要的神经递质分布的功能神经影像工具。与传统影像技术相比, PET能够借助不同的示踪剂定性、定量地分析大脑葡萄糖代谢、血流、多巴胺及5-羟色胺神经递质和受体的分布及活性改变,因此广泛用于精神分裂症的神经生化及病理生理学机制的研究。该文通过不同的放射性示踪剂,简要综述PET在精神分裂症患者中的大脑多巴胺能神经递质及受体、5-羟色胺受体的分布、认知功能障碍等方面的研究进展。

**【关键词】** 正电子发射断层显像术;受体,多巴胺;受体,血清素;精神分裂症;认知障碍

**Progress of PET imaging in Schizophrenia** CAI Li, GAO Shuo. PET/CT Center, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: GAO Shuo, Email: dr\_shuogao@hotmail.com

**【Abstract】** PET is an important functional neuroimaging technique that can be used to assessment of cerebral metabolic activity and blood flow and identifies the distribution of important neurotransmitters in the human brain. Compared with other conventional imaging techniques, PET enables regional cerebral glucose metabolism, blood flow, dopaminergic and serotonergic receptor function to be assessed qualitatively and quantitatively. In recent years, PET increasingly being used greatly to advance our understanding of the neurobiology and pathophysiology of schizophrenia. This review focuses on the use of PET tracers in identifying regional brain abnormalities and regions associated with cognitive functioning in schizophrenia.

**【Key words】** Positron-emission tomography; Receptors, dopamine; Receptors, serotonin; Schizophrenia; Cognition disorders

精神分裂症(schizophrenia)是一种以基本个性改变、思维和行为的分裂、精神活动与环境不协调等为主要特征的复杂性精神疾患。据统计,在全世界范围内,精神分裂症的终生患病率约为1%,其社会负担占各种疾病的第7位<sup>[1]</sup>。该病的发生涉及遗传和环境等多方面因素,确切的病因及发病机制目前尚不清楚。有关精神分裂症的神经化学、神经生理及药理学研究一直是科研工作者研究的热点。PET作为一种神经分子影像学技术,近年来借助不同的示踪剂,广泛用于确定人脑中重要的物质代谢、神经递质和受体的活性及分布,因此, PET可用于研究精神分裂症的神经化学及病理生理学机制,使人们对精神分裂症的认识深入到了分子水平。

## 1 多巴胺能递质及受体的PET研究

经典的精神分裂症多巴胺假说认为,大脑纹状

体多巴胺能功能亢进会导致精神分裂症阳性症状,如幻觉、妄想、抗药性的产生等,而多巴胺D<sub>2</sub>受体拮抗剂能改善阳性症状。Kapur<sup>[2]</sup>在2003年提出,多巴胺能神经传递的增加是一种与阳性症状有关的功能失调状态,并认为青少年患者之所以发展为典型的精神分裂症状,是由于多巴胺系统的形成与正常刺激并不同步,从而使多巴胺的过度释放所致。这一观点已被一系列后续研究所证实。Howes等<sup>[3]</sup>使用<sup>18</sup>F-多巴来研究纹状体多巴胺能功能与临床症状及神经精神功能之间的联系:24例有前驱症状的患者、7例确诊为精神分裂症的患者和12例匹配的健康对照者均进行<sup>18</sup>F-多巴PET,结果显示:有前驱症状的患者和精神分裂症患者的纹状体对<sup>18</sup>F-多巴的摄取均有增加,前者摄取的程度稍高于后者,并且有前驱症状的患者对<sup>18</sup>F-多巴的摄取程度与前驱症状的严重程度及神经精神功能损伤程度呈明显正相关。有文献报道,神经阻滞剂能够增强基底节和多巴胺能系统的多巴胺的表达,在停止用药的精神分裂症患者中,前纹状体对<sup>18</sup>F-多巴的摄

取减低,而后扣带回则对<sup>18</sup>F-多巴的摄取增高<sup>[4]</sup>。尸检研究表明,精神分裂症患者纹状体多巴胺 D<sub>2</sub>受体密度增加<sup>[5]</sup>。但是用PET测得的患者纹状体多巴胺 D<sub>2</sub>受体表达则不一致,有学者应用PET发现,未用神经阻滞剂的精神分裂症患者纹状体多巴胺 D<sub>2</sub>受体的表达与健康对照组相比无明显差异<sup>[6]</sup>。而一项meta分析却显示,未用神经阻滞剂的患者其纹状体的多巴胺 D<sub>2</sub>受体密度比健康对照组有明显的增加<sup>[7]</sup>。产生这些差异的原因可能与多巴胺 D<sub>2</sub>受体家族中不同受体亚型的配体的选择性不同、配体与内源性多巴胺竞争的敏感性不同以及分析方法的不同有关。此外,也可能反映了精神分裂症多巴胺 D<sub>2</sub>受体密度的异质性。

随后修正的精神分裂症多巴胺假说在先前研究的基础上,补充了前额叶皮层和皮层下多巴胺系统之间的联系,认为精神分裂症患者同时存在前额叶皮层的多巴胺功能低下及皮层下多巴胺功能亢进:大脑皮层下多巴胺释放的增加导致多巴胺 D<sub>2</sub>受体刺激增加,引发阳性症状;而对大多数药物治疗疗效不佳的阴性症状和认知缺陷,则是源于额叶皮层多巴胺 D<sub>1</sub>受体刺激的减低。Kosaka等<sup>[8]</sup>应用多巴胺 D<sub>1</sub>受体的2种放射性配体显像剂<sup>11</sup>C-NNC112和<sup>11</sup>C-SCH23390来检测存在阴性症状的慢性精神分裂症患者的多巴胺 D<sub>1</sub>受体结合能力,结果显示,患者的纹状体和额叶皮层多巴胺 D<sub>1</sub>受体的结合能力均明显低于健康对照组。近年来,<sup>18</sup>F-fallypride作为一种新型的具有高度亲和力和特异性的多巴胺受体显像剂,在检测多巴胺 D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>受体方面发挥了重要的作用。Buchsbaum等<sup>[9]</sup>将未经药物治疗的15例精神分裂症患者的<sup>18</sup>F-fallypride PET图像与MRI融合,并与15名健康对照者进行对比研究,发现除纹状体外,精神分裂症患者的丘脑、杏仁核、扣带回及额叶皮层多巴胺 D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>受体亦明显减低,其中丘脑减低程度最大,D<sub>2</sub>受体水平仅为纹状体的10%。

最新的多巴胺理论则强调了分子遗传学和环境危险因素对精神分裂症产生的影响,现已基本达成共识,即精神分裂症是一种多因素导致的疾病,包括遗传和非遗传因素,如基因、压力、创伤及药物等都会影响多巴胺能功能,造成对该病的易感性。许多与精神分裂症有关的基因,比如与多巴胺调节有关的神经化学基因:儿茶酚-O-甲基转移酶(cat-

echol-O-methyltransferase, COMT)基因似乎是重要的精神分裂症的候选基因之一,已经证明COMT基因在前额叶介导的记忆工作中发挥作用<sup>[10]</sup>。但目前尚无有关精神分裂症的基因PET报道。

## 2 5-羟色胺 2A (5-hydroxytryptamine 2A, 5-HT<sub>2A</sub>) 受体的PET研究

尸检发现,精神分裂症患者脑皮层中的5-HT<sub>2A</sub>受体数量明显减低。Dean等<sup>[11]</sup>使用单点饱和分析法检测了活体脑组织切片中<sup>3</sup>H-ketanserin(一种5-HT<sub>2A</sub>受体阻滞剂)的数量,证实精神分裂症患者中5-HT<sub>2A</sub>受体的显著降低是由于细胞膜或细胞质中某种或多种调节与5-HT<sub>2A</sub>受体结合的配体水平因素的改变所致。并且有研究表明,脑源性神经营养因子基因Val66Met与5-HT<sub>2A</sub>受体基因T102C的多态性及视觉注意力之间具有明显的相互作用<sup>[12]</sup>。基于以上发现,使得利用合适的放射性配体进行精神分裂症患者的5-HT<sub>2A</sub>受体PET研究成为可能。

已有多种放射性示踪剂用于5-HT<sub>2A</sub>受体显像,如<sup>18</sup>F-setoperone、<sup>18</sup>F-altanserin、<sup>11</sup>C-MDL100907等。Ngan等<sup>[13]</sup>对6例未用药的精神分裂症患者和7名健康志愿者进行<sup>18</sup>F-setoperone PET,结果显示,患者前额叶皮层中的5-HT<sub>2A</sub>受体位点的数量明显减低。利用5-HT<sub>2A</sub> PET还可以进行相关药物的研究,并已经取得有价值的结果。Gefvert等<sup>[14]</sup>对5例精神分裂症患者开展为期28d的不同剂量的喹硫平(一种非典型的抗精神病药物)治疗,并分别用<sup>11</sup>C-raclopride和<sup>11</sup>C-N-methylspiperone PET研究脑皮层多巴胺 D<sub>2</sub>和5-HT<sub>2A</sub>的占有率,结果表明喹硫平可以阻断较多的5-HT<sub>2A</sub>受体,但对D<sub>2</sub>受体的阻断作用则较低。同样,一项应用<sup>11</sup>C-raclopride和<sup>18</sup>F-setoperone PET来分析非典型抗精神病药齐拉西酮对精神分裂症患者和分裂情感性精神病患者的作用研究也表明,药物对5-HT<sub>2A</sub>受体的占有率要明显高于多巴胺 D<sub>2</sub>受体<sup>[15]</sup>。以上研究均印证了非典型抗精神病药物的作用靶点是5-HT<sub>2A</sub>受体,而非多巴胺 D<sub>2</sub>受体。

## 3 PET在大脑认知功能障碍中的应用价值

认知功能损害是精神分裂症的一个核心症状,主要涉及注意、记忆、抽象思维和信息整合等方面的障碍。目前认为,其病理学基础可能是前额叶-

纹状体-丘脑-额叶相互之间连接功能的紊乱。有学者应用<sup>18</sup>F-FDG PET也发现,精神分裂症患者的前额叶皮层、前扣带回FDG代谢减低,而基底节区、丘脑及颞叶则增高<sup>[6]</sup>,从而间接印证了该理论。

研究表明,认知损害,特别是与执行功能和行为控制有关的损害,与前额叶皮层功能紊乱密切相关。Kopecek等<sup>[7]</sup>分别对15例具有明显视听幻觉和15例不具有视听幻觉的精神分裂症患者行<sup>18</sup>F-FDG PET,结果显示,具有明显幻觉者的右侧额中回FDG代谢显著增高,并且增高的程度与幻觉强度评分成正相关。Kopecek等推测,这种额叶功能性代偿的增高反映了患者预期行为与感觉反馈的整合发生了损伤,从而导致患者对内在事件和外部事件发生了错误认定,而这可能是此类患者发生认知损伤的基础。Harrison等<sup>[8]</sup>也有类似发现:具有认知损害的精神分裂症患者其前额叶背外侧皮层激活异常。目前比较一致看法是,在静息状态下,精神分裂症患者尤其是呈慢性进展并存在精神运动症状的患者都存在前额叶皮层功能低下。但是,在进行任务处理和执行功能时是否存在前额叶皮层功能低下,目前还有争议。Kim等<sup>[9]</sup>分别对精神分裂症患者、抑郁症患者和健康对照者进行矛盾刺激检测,同时行H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET来检测大脑的血流变化,发现健康对照者的前额叶皮层和小脑都存在血流增高现象,而精神分裂症患者的上述2个区域未见变化,抑郁症患者则出现顶下小叶血流增高。但是Brewer等<sup>[20]</sup>对8例未服药的精神分裂症患者和8名健康对照者进行Stroop干扰测验(通过同一刺激的颜色信息和词义信息相互干扰来检测被试者执行功能的整合),并行H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET,结果发现:与对照组相比,患者前额叶皮层血流明显增高。对此,越来越多的研究者认为,额区的功能与任务负载相关性很复杂,例如,Callicott等<sup>[21]</sup>发现,前额叶背外侧皮层的激活类似于一个倒U型函数,其激活随着负载需求而增加,当达到容量限制后其激活降低;精神分裂症患者的前额叶背外侧皮层激活过程相当于正常受试者的倒U型函数的病理性左移,在低任务需求时前额叶激活相对增加,即额叶功能过高,是因神经元的无效率性使用所致,而在工作记忆负载增加时则刚好相反,即额叶功能过低,反映了神经元容量限制。

多巴胺转运在认知功能中也发挥着重要的作

用。Ko等<sup>[22]</sup>通过对健康志愿者进行多巴胺D<sub>2</sub>受体示踪剂<sup>11</sup>C-FLB 457的PET研究发现,健康人的认知执行功能与右前扣带回背侧皮层的多巴胺神经传递密切相关;而前额叶皮层的多巴胺活性的减低会引起严重的空间工作记忆损伤。Arnsten<sup>[23]</sup>发现,多巴胺D<sub>1</sub>受体的活性与前额叶功能亦呈倒U型曲线的关系,多巴胺水平过高或过低都会引起工作记忆损伤。动物实验表明,多巴胺D<sub>1</sub>受体兴奋剂可以提高缺乏注意力大鼠的注意能力,而对有良好注意力大鼠的注意能力无明显改善<sup>[24]</sup>。对人类的研究也显示,多巴胺D<sub>2</sub>受体兴奋剂可以提高基础记忆力较低患者的认知能力,但是却会损伤基础记忆力较高患者的认知能力,其原因可能与COMT基因存在多态性,不同基因型表现不同活性,从而调节多巴胺代谢有关;具备纯合型COMT Val158的患者表现出几乎最佳的前额叶皮层的多巴胺活性,而具备纯合型COMT Met158的患者其前额叶皮层多巴胺活性则较低;药物安非他明可以影响COMT Val158Met基因活性,而纯合子Val158则能够提高与前额叶皮层有关的认知行为能力,因而能够提高前额叶皮层的激活功能;但是过高的多巴胺水平会导致纯合子Met158显示前额叶皮层功能损伤<sup>[19]</sup>。

总之,功能分子影像技术PET能够加深对精神分裂症的病理生理学、神经化学及神经遗传学的理解,有利于该领域内多种学科的内在有机联系,推动神经精神医学的发展和进步。

#### 参 考 文 献

- [1] Patel NH, Vyas NS, Puri BK, et al. Positron emission tomography in schizophrenia: a new perspective. *J Nucl Med*, 2010, 51(4): 511-520.
- [2] Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(1): 13-23.
- [3] Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(1): 13-20.
- [4] Elkashef AM, Doudet D, Bryant T, et al. 6-(18) F-DOPA PET study in patients with schizophrenia. *Positron emission tomography. Psychiatry Res*, 2000, 100(1): 1-11.
- [5] Takahashi H, Higuchi M, Suhara T. The role of extrastriatal dopamine D2 receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(10): 919-928.
- [6] Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. Decreased prefrontal dopamine

- D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 1997, 385 (6617): 634–636.
- [ 7 ] Yang YK, Yeh TL, Chiu NT, et al. Association between cognitive performance and striatal dopamine binding is higher in timing and motor tasks in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2004, 131(3): 209–216.
- [ 8 ] Kosaka J, Takahashi H, Ito H, et al. Decreased binding of [<sup>11</sup>C] NNC112 and [<sup>11</sup>C] SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*, 2010, 86(21–22): 814–818.
- [ 9 ] Buchsbaum MS, Christian BT, Lehrer DS, et al. D2/D3 dopamine receptor binding with [<sup>18</sup>F] fallypride in thalamus and cortex of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2006, 85(1–3): 232–244.
- [ 10 ] Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull*, 2009, 35 (3): 549–562.
- [ 11 ] Dean B, Crossland N, Boer S, et al. Evidence for altered post-receptor modulation of the serotonin 2a receptor in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2008, 104(1–3): 185–197.
- [ 12 ] Alfimova MV, Lezheiko TV, Golimbet VE, et al. Investigation of association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and a serotonin receptor 2A (5-HTR2A) genes with voluntary and involuntary attention in schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2008, 108(4): 62–69.
- [ 13 ] Ngan ET, Yatham LN, Ruth TJ, et al. Decreased serotonin 2A receptor densities in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: A PET study using [(18)F] setoperone. *Am J Psychiatry*, 2000, 157 (6): 1016–1018.
- [ 14 ] Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren IM, et al. D (2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001, 11(2): 105–110.
- [ 15 ] Mamo D, Kapur S, Shammi CM, et al. A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(5): 818–825.
- [ 16 ] Fujimoto T, Takeuch K, Matsumoto T, et al. Abnormal glucose metabolism in the anterior cingulate cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2007, 154(1): 49–58.
- [ 17 ] Kopecek M, Spaniel F, Novák T, et al. 18FDG PET in hallucinating and non-hallucinating patients. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007, 28 (1): 53–59.
- [ 18 ] Harrison BJ, Yücel M, Shaw M, et al. Dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in antipsychotic-naïve schizophreniform psychosis. *Psychiatry Res*, 2006, 148(1): 23–31.
- [ 19 ] Kim JJ, Park HJ, Jung YC, et al. Evaluative processing of ambivalent stimuli in patients with schizophrenia and depression: a [<sup>15</sup>O] H<sub>2</sub>O PET study. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009, 15(6): 990–1001.
- [ 20 ] Brewer WJ, Yücel M, Harrison BJ, et al. Increased prefrontal cerebral blood flow in first-episode schizophrenia following treatment: longitudinal positron emission tomography study. *Aust N Z J Psychiatry*, 2007, 41(2): 129–135.
- [ 21 ] Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, et al. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex*, 1999, 9(1): 20–26.
- [ 22 ] Ko JH, Puito A, Monchi O, et al. Increased dopamine release in the right anterior cingulate cortex during the performance of a sorting task: a [<sup>11</sup>C] FLB457 PET study. *Neuroimage*, 2009, 46(2): 516–521.
- [ 23 ] Arnsten AF. Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol*, 1997, 11(2): 151–162.
- [ 24 ] Granon S, Passeti F, Thomas KL, et al. Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2000, 20(3): 1208–1215.

(收稿日期: 2011-01-08)

·读者·作者·编者·

## 关于投稿论文中缩略语使用的规定

关于来稿中涉及的缩略语用法,本刊规定:已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、ATP、PCR、RT-PCR、CT、MRI、PET、SPECT、PET-CT等。另外,本刊允许直接使用的与放射医学和核医学相关的缩略语如下:

<sup>18</sup>F-FDG: <sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose); <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP: <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-亚甲基二膦酸盐(<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-methylenediphosphonate); <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI: <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-甲氧基异丁基异腈(<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-methoxyisobutylisonitrile); <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA: <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-二亚乙基三胺五乙酸(<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-diethylenetriaminepentaacetic acid); ROI: 感兴趣区(region of interest); T/NT: 靶/非靶比(the ratio of target to non-target); SUV: 标准化摄取值(standardized uptake value); TLD: 热释光剂量计(thermoluminescent dosimeter); TNM: 肿瘤、结节、转移(tumor, node, metastasis)等。

《国际放射医学核医学杂志》编辑部