

# $\gamma$ -氨基丁酸 A 型-苯二氮草受体显像剂在神经系统疾病中的应用

鲍伟奇 邱春 管一暉

**【摘要】**  $\gamma$ -氨基丁酸A型-苯二氮草(GABA<sub>A</sub>-BZ)受体广泛分布于中枢神经系统,是嵌于神经细胞膜上的异质性多肽五聚体,不同的亚单位组合发挥不同的神经抑制性药理作用,如镇静催眠、抗惊厥、抗焦虑等。PET可用于活体内受体结合的研究。GABA<sub>A</sub>-BZ受体PET显像剂分为拮抗剂、激动剂、反向激动剂3类,其中以拮抗剂显像剂<sup>11</sup>C-氟马西尼最为成熟,在癫痫、焦虑症、抑郁症、植物状态、成瘾等神经精神疾病中广泛应用。

**【关键词】** 神经系统疾病;受体, GABA-A; 正电子发射断层显像术

**Application of gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptor imaging for study of neuropsychiatric disorders** BAO Wei-qi, QIU Chun, GUAN Yi-hui. PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Corresponding author: GUAN Yi-hui, Email: guanyihui@hotmail.com

**【Abstract】** Gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptors are heterogeneous polypeptide pentamers widely spread in the central nervous system on the neuron membrane. Different subunit combinations elude various neuro-inhibitory pharmacological effects such as sedative, hypnosis, anticonvulsion and anxiolysis. PET can be utilized to study the binding of the receptors in vivo. PET radioligands of gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptors can be classified into 3 types: antagonists, agonists and reverse agonists, of which antagonist radiotracer <sup>11</sup>C-flumazenil is the most commonly applied in epilepsy, anxiety disorders, depression, vegetative state, addiction and other neuro-psychiatric disorders.

**【Key words】** Nervous system diseases; Receptors, GABA-A; Positron-emission tomography

$\gamma$ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统最主要的抑制性神经递质,可产生镇静催眠、抗惊厥、抗焦虑等作用,与癫痫、焦虑症、植物状态、成瘾等诸多神经精神疾病密切相关。利用PET研究 $\gamma$ -氨基丁酸A型-苯二氮草(gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine, GABA<sub>A</sub>-BZ)受体,成功实现了无创性活体功能显像,在临床诊断、预后评估、疗效评价方面的价值无可替代。

## 1 GABA能系统

### 1.1 GABA能系统概述

GABA在大脑皮质浅层和小脑皮质浦肯野细胞(Purkinje cell)层含量较高,同时也存在于新纹状体GABA能中间神经元<sup>[1]</sup>。

GABA受体可分为GABA<sub>A</sub>受体、B型GABA受体以及C型GABA受体,其中,GABA<sub>A</sub>受体和C型GABA受体为配体门控促离子型受体,B型GABA受体为G蛋白耦联促代谢型受体。GABA<sub>A</sub>受体广泛分布于中枢神经系统,为配体门控Cl<sup>-</sup>通道,介导哺乳动物脑内的大部分快速抑制性神经的传递。当GABA<sub>A</sub>受体与GABA结合后,其激动效应使细胞膜上的Cl<sup>-</sup>通道开放,Cl<sup>-</sup>大量进入细胞,产生快速抑制性突触后电位(inhibitory postsynaptic potential),引起膜超极化,使神经兴奋性降低。GABA<sub>A</sub>受体还可与BZ类药物结合,因此又被称为GABA<sub>A</sub>-BZ受体,属于中枢型BZ受体(central benzodiazepine receptor)。BZ可促进GABA与GABA<sub>A</sub>-BZ受体的结合,也可通过增加Cl<sup>-</sup>通道开放的频率增强GABA的中枢抑制效应<sup>[2]</sup>。

### 1.2 GABA<sub>A</sub>-BZ受体结构

GABA<sub>A</sub>-BZ受体是嵌于神经细胞膜上的异质性

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.01.001

作者单位: 200235, 上海复旦大学附属华山医院PET中心

通信作者: 管一暉(Email: guanyihui@hotmail.com)

多肽五聚体,由多种亚单位组合成不同的受体亚型,发挥各自药理作用。体外克隆实验证实,GABA<sub>A</sub>-BZ受体亚单位根据氨基酸序列相似程度可分为8族(表1),包括 $\alpha_{1-6}$ 、 $\beta_{1-3}$ 、 $\gamma_{1-3}$ 、 $\delta$ 、 $\varepsilon$ 、 $\theta$ 、 $\pi$ 和 $\rho_{1-3}$ (部分学者将 $\rho$ 受体归类于C型GABA受体),它们在体内分别由各自的独立基因和mRNA编码、转录<sup>[3]</sup>。

目前普遍认为,多数天然亚型的五聚体GABA<sub>A</sub>-BZ受体由 $\alpha$ 亚单位、 $\beta$ 或 $\theta$ 亚单位、以及 $\gamma$ 、 $\delta$ 或 $\varepsilon$ 亚单位以2:2:1的比例组成。借助免疫沉淀法与免疫亲和层析法,研究人员掌握了各种亚型的数量和分布信息。在已知的所有天然亚型中, $\alpha_1\beta\gamma_2$ 亚型所占比例最高,其次为 $\alpha_2\beta\gamma_2$ 、 $\alpha_3\beta\gamma_2$ 、 $\alpha_4\beta\gamma_2$ 、 $\alpha_5\beta\gamma_2$ 、 $\alpha_6\beta\gamma_2$ 、 $\alpha_4\beta\gamma\delta$ 、 $\alpha_6\beta\gamma\delta$ 等常见亚型。值得注意的是,剩余少见亚型所占比例虽小,但由于脑内GABA能系统的规模庞大,其数量仍与去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、肽类受体等水平相当。

虽然通过多种手段逐渐对各亚单位的作用有了一定认识,但是,仍有大量实验结果表明,许多亚型结合位点的结构特征异常复杂,药理作用、药物亲和力的多样性并不仅仅取决于组分中单一亚

单位的贡献,而似乎是亚型内众亚单位相互作用的结果<sup>[4-6]</sup>,其具体机制远未明确,有待今后更深入的研究。

目前,亚单位及亚型的功能主要通过药理学、生理学、动物基因敲除或突变等方法研究,而它们的分布则主要通过特异性抗体免疫组化等方法的观察来确定<sup>[7]</sup>。

### 1.2.1 $\alpha$ 亚单位

$\alpha$ 亚单位共有6种。目前普遍认为,GABA<sub>A</sub>-BZ受体的药理学特性大部分由组分中的 $\alpha$ 亚单位所决定。

$\alpha_1$ 亚单位丰度最高,分布几乎遍及全脑,含 $\alpha_1$ 亚单位的GABA<sub>A</sub>-BZ受体介导地西洋等BZ类药物产生镇静催眠和抗惊厥作用。此外, $\alpha_1$ 亚单位还与顺性遗忘有关。有研究表明,长期服用BZ类药物者,若突然撤药,将导致其皮质和海马区域 $\alpha_1$ 亚单位表达下调,提示这种调节机制可能参与BZ类药物的耐药性形成和戒断反应<sup>[8]</sup>。

$\alpha_2$ 亚单位主要分布于杏仁核和海马,在低浓度地西洋的作用下即可介导抗焦虑和肌肉松弛效应。 $\alpha_2$ 亚单位还与快速动眼睡眠相中地西洋诱发

表1  $\gamma$ -氨基丁酸A型-苯二氮草受体亚单位及其分布与药理作用

亚单位	分布	药理作用
$\alpha_1$	全脑	镇静,催眠,抗惊厥,与顺性遗忘有关
$\alpha_2$	副嗅球、齿状回分子层、海马、杏仁核、隔核、纹状体、横核、下丘脑	抗焦虑,肌肉松弛,与快速动眼睡眠相中地西洋诱发的 $\theta$ 脑电波有关
$\alpha_3$	嗅球、大脑皮质内层、梨状内核、杏仁核、外侧隔核、屏状核、上丘	抗焦虑,肌肉松弛,与精神分裂症有关
$\alpha_4$	丘脑、尾状壳核、伏核、嗅结节、海马	增加惊厥易感性,降低苯二氮草敏感性,与酒精依赖有关
$\alpha_5$	嗅球、大脑皮质内层、梨状内核、菌丝层、海马	介导记忆损害
$\alpha_6$	小脑、耳蜗神经核	与酒精依赖有关
$\beta_1$	大脑皮质、小脑分子层、海马CA2区	不详
$\beta_2$	大脑皮质、小脑颗粒细胞层、苍白球、丘脑核团(网状核除外)、中间神经元	参与介导依托咪酯的催眠效应
$\beta_3$	大脑皮质、小脑颗粒细胞层、新纹状体、海马主细胞、海马CA1区与CA3区	与生长发育有关,参与介导依托咪酯和丙泊酚的催眠效应等
$\gamma_1$	苍白球、黑质、隔核、杏仁核、终纹床核	不详
$\gamma_2$	嗅球、大脑皮质、海马、杏仁核、隔核、基底前脑、苍白球、下丘脑	与生长发育有关
$\gamma_3$	大脑皮质、内侧膝状体核	不详
$\delta$	小脑颗粒细胞、丘脑、齿状分子层、菌丝层、大脑皮质、纹状体	增加神经活性类固醇敏感性
$\varepsilon$	隔区、视前区、下丘脑核团、杏仁核、丘脑	不详
$\pi$	海马、颞叶皮质、子宫	不详
$\theta$	下丘脑、杏仁核、海马、黑质、中缝背核、蓝斑	不详
$\rho_1$ 、 $\rho_3$	视网膜、上丘、背外侧膝状体、小脑浦肯野细胞	不详

的 $\theta$ 脑电波有关。

$\alpha_3$ 亚单位通常在多巴胺能、5-羟色胺能和胆碱能神经元中表达,调节情感并产生抗焦虑作用。 $\alpha_3$ 在高浓度BZ类药物作用下亦介导肌肉松弛效应。有研究表明,GABA能系统对多巴胺能系统的抑制性调节主要通过含 $\alpha_3$ 亚单位的受体亚型完成,提示 $\alpha_3$ 选择性激动剂可能有助于改善精神分裂症的症状<sup>[9]</sup>。

$\alpha_4$ 亚单位对多数BZ类药物亲和力较低,因此,药理学实验难以观察到 $\alpha_4$ 亚单位的特性。有生理学实验发现,孕酮产物3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -四氢孕酮水平下降能使 $\alpha_4$ 亚单位基因转录得到增强,随之产生的惊厥易感性增加及BZ敏感性降低提示, $\alpha_4$ 亚单位可能与经前期综合征关系密切<sup>[10]</sup>。还有研究发现,长期酒精暴露可使小鼠 $\alpha_4$ 亚单位mRNA表达上调,提示 $\alpha_4$ 亚单位的适应性改变与酒精成瘾之间存在联系<sup>[11]</sup>。

$\alpha_5$ 亚单位与学习和记忆存在复杂的联系。Collinson等<sup>[12]</sup>观察发现, $\alpha_5$ 基因突变小鼠与服用 $\alpha_5$ 选择性反向激动剂的小鼠在水迷宫实验中均表现出空间学习能力的显著提高,提示 $\alpha_5$ 亚单位可能参与介导BZ类药物引起的记忆损害。

$\alpha_6$ 亚单位对多数BZ类药物的亲和力低,因此,其药理学特性亦不十分明确。体外实验发现,咪唑米对 $\alpha_6$ 亚单位的选择性极强,但是它难以穿透血脑屏障,无法用于体内GABA<sub>A</sub>-BZ受体的研究。此外,与 $\delta$ 亚单位共表达的特性使 $\alpha_6$ 亚单位的自身特性也难以界定。有人发现,在对酒精敏感与不敏感的小鼠间, $\alpha_6$ 亚单位存在氨基酸序列差异,且 $\alpha_6$ 亚单位能弱化GABA<sub>A</sub>-BZ受体激动剂引起的运动损害<sup>[13]</sup>。

### 1.2.2 $\beta$ 亚单位

3种 $\beta$ 亚单位广泛分布于脑内,并呈现一定的互补性,例如,在苍白球,以 $\beta_2$ 亚单位为主,而在新纹状体则以 $\beta_3$ 亚单位为主; $\beta_1$ 亚单位在海马CA2区的浓度比海马CA1区和海马CA3区更高,而 $\beta_3$ 亚单位则恰好相反。

通常情况下, $\beta$ 亚单位无直接药理学特性。然而有研究发现,依托咪酯的催眠效应由 $\beta_2$ 和 $\beta_3$ 亚单位参与介导, $\beta_3$ 亚单位同时还参与介导丙泊酚的制动、催眠与呼吸抑制作用,但与其减慢心率、降低体温等作用无关<sup>[14-17]</sup>。另有研究表明, $\beta_3$ 亚单

位基因敲除的小鼠出现畸形且新生死亡率高,并易出现癫痫、过敏等症状,提示该亚单位在生长发育过程中不可或缺<sup>[18]</sup>。

### 1.2.3 $\gamma$ 亚单位

$\gamma_1$ 与 $\gamma_3$ 亚单位含量较少,前者分布于苍白球、黑质、隔核和杏仁核,且在雄性动物中的表达高于雌性动物,后者则弥漫分布于全脑。 $\gamma_2$ 亚单位在 $\gamma$ 亚单位族中表达最丰富,在除丘脑外的其他区域广泛分布。 $\gamma_2$ 基因敲除小鼠出现生长迟缓、运动感觉及行为功能失调,并且寿命显著缩短,提示其在生长发育过程中的重要性<sup>[19]</sup>。

### 1.2.4 $\delta$ 亚单位

$\delta$ 亚单位常与 $\alpha_4$ 亚单位在丘脑、纹状体、齿状细胞层和大脑皮质等处共同组装成 $\alpha_4\beta\delta$ 受体亚型,而在小脑则与 $\alpha_6$ 亚单位共同组装成 $\alpha_6\beta\delta$ 受体亚型。 $\delta$ 亚单位基因敲除小鼠对神经活性类固醇敏感性下降,并表现出多种与酒精反应相关的行为异常<sup>[20]</sup>。

### 1.2.5 其他亚单位

$\epsilon$ 亚单位分布于小鼠的隔区、视前区、下丘脑核群、杏仁核及丘脑等区域,存在于胆碱能、多巴胺能、5-羟色胺能及去甲肾上腺素能等系统中。

$\pi$ 亚单位除海马和颞叶皮质外还分布于周围组织中,其在子宫中的分布相当丰富。

$\theta$ 亚单位需要与 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 亚单位一起组装成一个功能受体,它表达于下丘脑、杏仁核等脑区,与 $\epsilon$ 亚单位分布的重叠度高。

$\rho$ 亚单位表达于视网膜,其mRNA则在上丘、背外侧膝状体、小脑浦肯野细胞中表达。

## 2 GABA<sub>A</sub>-BZ受体PET显像剂

利用PET研究GABA<sub>A</sub>-BZ受体的方法有别于较早的核素放射自显影法,能够无创性观察活体内受体结合情况,简单易行、安全可靠,可用于人体,因此除实验研究外,其已被广泛应用至临床。

根据药物的药理性质,常用的GABA<sub>A</sub>-BZ受体PET显像剂可分为3种:拮抗剂、激动剂和反向激动剂,分别以<sup>11</sup>C-氟马西尼(拮抗剂)、<sup>11</sup>C-阿普唑仑和<sup>11</sup>C-三唑仑(激动剂)以及<sup>11</sup>C-Ro154513(反向激动剂)为代表。

### 2.1.1 拮抗剂

<sup>11</sup>C-氟马西尼(Ro151788)对GABA<sub>A</sub>-BZ受体 $\alpha_1$ 、

$\alpha_2$ 、 $\alpha_3$ 、 $\alpha_5$  等亚单位的亲和力高, 体内受体结合率高, 结合后不产生受体激动效应, 且受其他调节配体的影响小, 分布稳定, 是理想的 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体核素显像剂载体。<sup>11</sup>C-氟马西尼最早合成于 1984 年<sup>[21]</sup>, 随后改进的自动化合成技术使得大规模临床应用成为可能, 至今未见不良反应报道, 现已成为 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体显像的“金标准”<sup>[22]</sup>。<sup>11</sup>C-氟马西尼广泛摄取于大脑皮质、海马、小脑、丘脑、壳核; 在脑桥的摄取极低, 可作为参照本底进行定量分析。早期的对灵长类动物的 PET 实验显示, <sup>11</sup>C-氟马西尼在小脑和大脑皮质摄取较高, 放射性活度在 10 min 时达到平衡期, 在 20 min 时开始缓慢下降<sup>[23]</sup>。研究显示, 儿童脑内 <sup>11</sup>C-氟马西尼的结合率高于成人<sup>[24]</sup>。全身麻醉药物如七氟烷和丙泊酚可使全脑 <sup>11</sup>C-氟马西尼的结合增高, 其中七氟烷作用更强<sup>[25]</sup>。至于抗惊厥药(如: 丙戊酸钠)是否会影响到脑内 <sup>11</sup>C-氟马西尼的结合, 目前仍有争议, 部分学者认为, 丙戊酸钠会降低 <sup>11</sup>C-氟马西尼的结合<sup>[26]</sup>, 另外一些数据则显示不存在显著影响<sup>[27]</sup>。

<sup>18</sup>F-氟马西尼与 <sup>11</sup>C-氟马西尼在体内的过程相似。不同的是, <sup>18</sup>F 正电子发射范围更短, 空间分辨率更高, 放射性半衰期更长, 更适合远距离运输以供无加速器的 PET 实验室使用, 因此, <sup>18</sup>F-氟马西尼较 <sup>11</sup>C-氟马西尼更具有临床应用价值<sup>[28]</sup>。有研究者将 <sup>11</sup>C 或 <sup>18</sup>F 标记的氟马西尼与其衍生物 <sup>18</sup>F-氟代氟马西尼、<sup>18</sup>F-氟乙基氟马西尼进行比较, 发现后两者在亲和力、结合特异性及代谢性质方面均不及前两者, 故其临床应用前景不明朗<sup>[29-30]</sup>。

### 2.1.2 激动剂

<sup>11</sup>C 标记的地西洋与氟硝西洋是最早合成的 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体 PET 显像剂<sup>[31-32]</sup>。研究表明, 这两个显像剂对周围型 BZ 受体与中枢型 BZ 受体无选择性, 且体内亲和力低, 在 37 °C 的环境下易解离, 因此不具备临床应用价值。随后出现的 <sup>11</sup>C-氟地西洋, 依然存在体内结合能力差的缺点, 也未被广泛使用<sup>[33]</sup>。

<sup>11</sup>C-阿普唑仑和 <sup>11</sup>C-三唑仑将放射性核素标记于三唑环上, 具有代谢稳定性高、结合特异性强的优点。<sup>11</sup>C-三唑仑在灵长类动物 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体表达脑区具有摄取快速、清除缓慢的特点<sup>[34]</sup>。有实验证实, <sup>11</sup>C-三唑仑的放射性摄取可被在其前或后注射的激动剂或拮抗剂所阻断。Dobbs 等<sup>[35]</sup>在对人类

健康志愿者中的研究中发现, <sup>11</sup>C-阿普唑仑结合率虽较低, 但在拮抗试验中表现出特殊的“储存效应”, 即在注射拮抗剂的情况下, 显像剂首先被周围结合位点储存, 而后缓慢释放出脑摄取。

溴他西尼分子存在 2 种手性对映体, 其中仅左旋对映体具有生物学活性。灵长类和啮齿动物实验表明, <sup>76</sup>Br-溴他西尼分布与 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体分布一致, 但其摄取快、清除缓慢。

<sup>11</sup>C-舒立克隆是一种特殊的 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体显像剂, 它不含典型的 1,4-苯并二氮革结构, 与传统 BZ 类药物的结合位点亦不同。<sup>11</sup>C-舒立克隆在 0 °C 时与受体的亲和力与氟硝西洋相似, 37 °C 时其亲和力增加 10 倍左右。活体实验显示, <sup>11</sup>C-舒立克隆在体内的分布与 <sup>11</sup>C-氟马西尼相似, 在皮质和小脑的摄取高峰出现在注射后 1 h, 但摄取高且持久, 提示其与受体解离速度较慢<sup>[36]</sup>。

### 2.1.3 反向激动剂

Ro154513(一种 BZ 受体的部分反向激动剂)对  $\alpha_5$  亚单位的亲和力高, 在人类大脑皮质的分布呈现由前向后递减的趋势, 此外, 边缘系统如前扣带回皮质、海马、岛叶皮质、隔区及杏仁核均有 <sup>11</sup>C-Ro154513 分布。动物 PET 实验则表明, <sup>11</sup>C-Ro154513 结合可被未标记的 Ro154513 及各类 BZ 受体激动剂拮抗。

## 3 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体的临床研究

### 3.1 癫痫

GABA<sub>A</sub>-BZ 受体 PET 显像从多方面支持了癫痫发病的致痫灶神经元抑制机制受损假说<sup>[37]</sup>。作为 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体的特异性配体, <sup>11</sup>C-氟马西尼在致痫灶皮质的结合率显著低于对侧大脑的正常对应皮质及其他皮质区域, 提示病灶处 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体明显下降, 且其减低程度与发作频率呈正相关<sup>[38]</sup>。另有研究发现, <sup>11</sup>C-氟马西尼结合减少的范围小于相应的 <sup>18</sup>F-FDG 代谢减少范围, 提示 <sup>11</sup>C-氟马西尼 PET 受显像剂参杂因素的影响更小, 勾画致痫灶范围更精确<sup>[39]</sup>。在单侧海马硬化病例中, <sup>11</sup>C-氟马西尼结合减少的程度超过神经元缺失和海马萎缩病例<sup>[40]</sup>。在皮质发育不良的病例中, <sup>11</sup>C-氟马西尼 PET 显示的受体异常范围广于 MRI 显示的结构异常范围<sup>[41]</sup>, 提示 <sup>11</sup>C-氟马西尼 PET 的敏感性显著高于形态学影像手段。

$^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 亦存在局限性,例如,对致痫灶扩散的探测敏感性较低<sup>[39]</sup>;在对发作期致痫灶的评估方面, $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 亦未显现出超越 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 的优势。不过有学者认为, $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 可为 MRI 和 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 提供补充性影像学信息。另有文献报道,尽管 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 从80%的 MRI 表现正常的难治性颞叶癫痫患者中探测到脑部局灶性异常,但其敏感度仍与理想存在差距,因此, $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 在难治性颞叶癫痫患者的术前评估中存在不足<sup>[42]</sup>。

对于 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 在发作间期的特发性全身性癫痫的研究结果,学界颇有争议:有数据表明,相比部分性惊厥患者,特发性全身性癫痫患者皮质受体结合略有降低<sup>[43]</sup>;不同意见则表示,特发性全身性癫痫患者大脑皮质、丘脑及小脑皮质 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体结合广泛增加<sup>[27]</sup>。此外,另有学者报道,小脑核团受体结合增多,丘脑受体结合减少<sup>[44]</sup>。

### 3.2 焦虑症

焦虑症包括广泛性焦虑症和惊恐障碍。Abadie 等<sup>[45]</sup>综合分析了 10 例接受过药物治疗的广泛性焦虑症和惊恐障碍患者的脑内 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼结合,未发现最大结合率(maximum binding potential)、解离常数(dissociation constant)和结合/游离比值(bound/free ratio)与正常对照之间存在显著差异。该试验结果不排除部分容积效应与试验设计造成的影响。

单纯研究惊恐障碍的 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 结果显示,患者普遍表现为额叶、颞叶、顶叶皮质摄取显著减少,提示惊恐障碍患者的 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体下调。之前有研究认为,眶额皮质及岛叶摄取减少最为明显<sup>[46]</sup>。之后另一项研究发现,前额叶背外侧皮质摄取减少最明显,同时海马及海马旁回摄取显著升高,且改变程度与病情严重程度相关,这有力地证明了额叶-边缘系统回路损害与惊恐障碍密切相关<sup>[47]</sup>。目前尚无广泛性焦虑症的 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体 PET 研究报道。

### 3.3 抑郁症

抑郁症与 GABA 能系统功能障碍以及下丘脑-垂体-肾上腺轴过度激活有关。然而在研究 GABA 能系统方面,以往各种方法的研究结果无法统一,其中包括尸检、磁共振波谱、SPECT 等。Klumpers 等<sup>[48]</sup>首次利用 PET 观察到严重抑郁症患者双侧海马旁回及右侧颞上回对 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼摄取减少,统计

参数图(statistical parametric mapping)分析显示,双侧岛叶-颞上区域的 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼结合率与地塞米松-促肾上腺皮质激素释放激素试验诱导的促肾上腺皮质激素和皮质醇释放呈负相关,上述结果支持了抑郁症的 GABA 能系统功能障碍及下丘脑-垂体-肾上腺轴过度激活假说。

### 3.4 植物状态

GABA<sub>A</sub>-BZ 受体显像可提供植物人神经元损失的活体信息。Rudolf 等<sup>[49]</sup>利用 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼作为神经元显像剂,观察到 9 例缺氧引起的急性植物状态患者除小脑外其余所有皮质神经元对 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼的摄取显著减少,与皮质 $^{18}\text{F}$ -FDG 代谢降低显著相关;随访发现,除 1 例患者重获微弱应答能力外,其余 4 例死亡,4 例进入持续性植物状态。上述证据提示,植物人大脑同时存在功能失活与不可逆结构损伤,还提示 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 在植物人预后评估方面具有重要意义。

### 3.5 成瘾

研究发现,长期酒精暴露可影响 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体亚单位的表达和数量,因此,长久以来一直存在酒精依赖与 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体功能受损有关的假说。Lingford-Hughes 等<sup>[50]</sup>通过 PET 研究发现,酒精依赖戒断症状患者眶额皮质、前扣带回皮质等区域对 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼的结合率较正常对照组下降 6%~8%;试验还发现,咪达唑仑可取代 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼与受体的结合,使其从脑组织向血浆的流动增加,但在患者组与正常组之间的差异无显著性意义。有实验指出,咪达唑仑本身可降低血流量,从而弱化组间咪达唑仑取代的差异<sup>[51]</sup>,因此,尚有待更完善的研究进一步支持酒精依赖患者 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体功能受损假说。

目前,对可卡因、尼古丁成瘾方面的 PET 受体显像较多地关注于多巴胺系统,而与 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体相关的研究甚少。

### 3.6 Angelman 综合征和 Prader-Willi 综合征

Angelman 综合征和 Prader-Willi 综合征是一对常染色体 15q11-13 缺失伴母或父方单亲二体性的神经元发育不良性疾病,染色体缺失部分包含数个 GABA<sub>A</sub>-BZ 受体亚单位编码基因。

#### 3.6.1 Angelman 综合征

Holopainen 等<sup>[52]</sup>最早利用 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼研究 Angelman 综合征,发现患者额叶、顶叶、海马及

小脑对  $^{11}\text{C}$ -氟马西尼的摄取减少,认为是由亚单位缺失引起  $\text{GABA}_A\text{-BZ}$  受体数量减少所致。Asahina 等<sup>[53]</sup>则观察到相反的结果:患者部分脑区  $^{11}\text{C}$ -氟马西尼摄取反而较正常对照更高,指出  $\text{GABA}$  能系统功能障碍归咎于受体结构改变而非数量改变。

### 3.6.2 Prader-Willi 综合征

Lucignani 等<sup>[54]</sup>在一项包含 9 名正常对照者和 6 例 Prader-Willi 综合征患者的  $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 PET 研究中发现,患者的扣带回、额叶、颞叶皮质及岛叶对  $^{11}\text{C}$ -氟马西尼的摄取显著降低,并推测上述脑区  $\text{GABA}$  能系统功能障碍与 Prader-Willi 综合征患者负性情绪体验、过度进食、自伤行为等症状存在对应关系。

## 4 总结

脑内抑制性神经传递主要由  $\text{GABA}$  能系统完成。药理学、生理学、分子生物学等学科构建起  $\text{GABA}$  能系统的理论框架,而 PET、SPECT 受体显像则反映更真实的活体功能信息,丰富了对  $\text{GABA}$  能系统的认知和理解。

$\text{GABA}_A\text{-BZ}$  受体 PET 显像剂分为 3 类:激动剂、拮抗剂、反向激动剂。拮抗剂亲和力高,不产生激动效应,受其他调节配体影响小,分布稳定,因此,  $^{11}\text{C}$ -氟马西尼凭借上述理想性质成为目前  $\text{GABA}_A\text{-BZ}$  受体 PET 的“金标准”,广泛应用于诸多领域。但总体而言,目前的  $\text{GABA}_A\text{-BZ}$  受体显像剂对各类亚单位或亚型的选择性较差,多为结合含  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\alpha_3$ 、 $\alpha_5$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ 、 $\gamma_2$  等常见亚单位的受体亚型,高度选择特定亚单位或受体亚型的显像剂为数稀少。相反,唑塞米等药物选择性高却难以透过血脑屏障,无法作为显像剂使用。随着临床药理学与分子生物学的发展,放射性显像剂合成技术借鉴于其中,将有望开发出解决上述难题的新型显像剂,获取更具特异性的脑功能影像,扩充对  $\text{GABA}$  能系统的认识。

目前,利用  $\text{GABA}_A\text{-BZ}$  受体观察疾病治疗前后改变的研究尚不多见,亦有部分试验存在样本量小、样本偏向选择、试验方法不完善等内在缺陷,其结果的说服力仍存在上升空间。另一方面,显像剂、显像设备、后处理软件、与其他影像手段融合等技术正日益更新,将致力于提升 PET 在临床诊断、预后评估、疗效评价方面的应用价值,并帮助研

发新药与探索未知的神经系统功能。

## 参 考 文 献

- [1] 朱大年. 神经系统功能活动的基本原理//姚泰. 生理学. 北京:人民卫生出版社, 2005: 410-411.
- [2] 胡刚. 镇静催眠药//杨世杰. 药理学. 北京:人民卫生出版社, 2005: 196-197.
- [3] Olsen RW, Sieghart W.  $\text{GABA}_A$  receptors: Subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*, 2009, 56(1): 141-148.
- [4] Lüddens H, Seeburg PH, Korpi ER. Impact of beta and gamma variants on ligand-binding properties of gamma-aminobutyric acid type A receptors. *Mol Pharmacol*, 1994, 45(5): 810-814.
- [5] Wingrove PB, Wafford KA, Bain C, et al. The modulatory action of loreclezole at the gamma-aminobutyric acid type A receptor is determined by a single amino acid in the beta 2 and beta 3 subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(10): 4569-4573.
- [6] Korpi ER, Kuner T, Seeburg PH, et al. Selective antagonist for the cerebellar granule cell-specific gamma-aminobutyric acid type A receptor. *Mol Pharmacol*, 1995, 47(2): 283-289.
- [7] Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A, et al.  $\text{GABA}_A$  receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. *Neuroscience*, 2000, 101(4): 815-850.
- [8] Uusi-Oukari M, Korpi ER. Regulation of  $\text{GABA}_A$  receptor subunit expression by pharmacological agents. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(1): 97-135.
- [9] Yee BK, Keist R, von Boehmer L, et al. A schizophrenia-related sensorimotor deficit links  $\alpha_3$ -containing  $\text{GABA}_A$  receptors to a dopamine hyperfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(47): 17154-17159.
- [10] Smith SS, Gong QH, Hsu FC, et al.  $\text{GABA}_A$  receptor  $\alpha_4$  subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature*, 1998, 392(6679): 926-930.
- [11] Holt RA, Bateson AN, Martin IL. Chronic treatment with diazepam or abecarnil differently affects the expression of  $\text{GABA}_A$  receptor subunit mRNAs in the rat cortex. *Neuropharmacology*, 1996, 35(9-10): 1457-1463.
- [12] Collinson N, Kuenzi FM, Jarolimek W, et al. Enhanced learning and memory and altered  $\text{GABA}_A$  synaptic transmission in mice lacking the alpha 5 subunit of the  $\text{GABA}_A$  receptor. *J Neurosci*, 2002, 22(13): 5572-5580.
- [13] Korpi ER, Kleingoor C, Kettenmann H, et al. Benzodiazepine-induced motor impairment linked to point mutation in cerebellar  $\text{GABA}_A$  receptor. *Nature*. 1993, 361(6410): 356-359.
- [14] Jurd R, Arras M, Lambert S, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the  $\text{GABA}_A$  receptor  $\beta_3$  subunit. *FASEB J*, 2003, 17(2): 250-252.
- [15] Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, et al. Sedation and anesthesia mediated by distinct  $\text{GABA}_A$  receptor isoforms. *J Neurosci*, 2003,

- 23(24): 8608–8617.
- [16] Zeller A, Arras M, Lazaris A, et al. Distinct molecular targets for the central respiratory and cardiac actions of the general anesthetics etomidate and propofol. *FASEB J*, 2005, 19(12): 1677–1679.
- [17] Cirone J, Rosahl TW, Reynolds DS, et al.  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor  $\beta_2$  subunit mediates the hypothermic effect of etomidate in mice. *Anesthesiology*, 2004, 100(6):1438–1445.
- [18] Homanics GE, DeLorey TM, Firestone LL, et al. Mice devoid of  $\gamma$ -aminobutyrate type A receptor  $\beta_3$  subunit have epilepsy, cleft palate, and hypersensitive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(8): 4143–4148.
- [19] Günther U, Benson J, Benke D, et al. Benzodiazepine-insensitive mice generated by targeted disruption of the  $\gamma_2$  subunit gene of  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(17): 7749–7753.
- [20] Mihalek RM, Bowers BJ, Wehner JM, et al. GABA<sub>A</sub> receptor delta subunit knockout mice have multiple defects in behavioral responses to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(12): 1708–1718.
- [21] Maziere M, Hantraye P, Prenant C, et al. Synthesis of ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-[<sup>11</sup>C] methyl-6-oxo-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepine-3-carboxylate (RO 15.1788-<sup>11</sup>C): A specific radioligand for the in vivo study of central benzodiazepine receptors by positron emission tomography. *Int J Appl Radiat Isot*, 1984, 35(10): 973–976.
- [22] Suzuki K, Inoue O, Hashimoto K, et al. Computer-controlled large scale production of high specific activity [<sup>11</sup>C] RO 15-1788 for PET studies of benzodiazepine receptors. *Int J Appl Radiat Isot*, 1985, 36(12): 971–976.
- [23] Debruyne D, Abadie P, Barre L, et al. Plasma pharmacokinetics and metabolism of the benzodiazepine antagonist [<sup>11</sup>C] Ro 15–1788 (flumazenil) in baboon and human during positron emission tomography studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1991, 16(2): 141–152.
- [24] Chugani D, Muzik O, Juhász C, et al. Postnatal maturation of human GABA<sub>A</sub> receptors measured with positron emission tomography. *Ann Neurol*, 2001, 49(5): 618–626.
- [25] Salmi E, Kaisti K, Metsähonkala L, et al. Sevoflurane and propofol increase <sup>11</sup>C-flumazenil binding to gamma-aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors in humans. *Anesth Analg*, 2004, 99(5): 1420–1426.
- [26] Prevett MC, Lammertsma AA, Brooks DJ, et al. Benzodiazepine-GABA<sub>A</sub> receptors in idiopathic generalized epilepsy measured [<sup>11</sup>C] flumazenil and positron emission tomography. *Epilepsia*, 1995, 36(2): 113–121.
- [27] Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, et al. Central benzodiazepine/ $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized epilepsy: an [<sup>11</sup>C] flumazenil positron emission tomography study. *Epilepsia*, 1997, 38(10): 1089–1097.
- [28] Odano I, Halldin C, Karlsson P, et al. [<sup>18</sup>F] flumazenil binding to central benzodiazepine receptor studies by PET- Quantitative analysis and comparisons with [<sup>11</sup>C] flumazenil-. *NeuroImage*, 2009, 45(3): 891–902.
- [29] Dedeurwaerdere S, Gregoire MC, Vivash L, et al. In-vivo imaging characteristics of two fluorinated flumazenil radiotracers in the rat. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(6): 958–965.
- [30] Gründer G, Siessmeier T, Lange-Asschenfeldt C, et al. [<sup>18</sup>F] Fluoroethylflumazenil: a novel tracer for PET imaging of human benzodiazepine receptors. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(10): 1463–1470.
- [31] Comar D, Maziere M, Cepeda C, et al. The kinetics and displacement of [<sup>11</sup>C] flunitrazepam in the brain of the living baboon. *Eur J Pharmacol*, 1981, 75(1): 21–26.
- [32] Comar D, Maziere M, Godot JM, et al. Visualisation of <sup>11</sup>C-flunitrazepam displacement in the brain of the live baboon. *Nature*, 1979, 280(5720): 329–331.
- [33] Ishiwata K, Yanai K, Ido T, et al. Synthesis and biodistribution of [<sup>11</sup>C] fludiazepam for imaging benzodiazepine receptors. *Int J Rad Appl Instrum B*, 1988, 15(4): 365–371.
- [34] Bottlaender M, Brouillet E, Varastet M, et al. In vivo high intrinsic efficacy of triazolam: a positron emission tomography study in non-human primates. *J Neurochem*, 1994, 62(3): 1102–1111.
- [35] Dobbs FR, Banks W, Fleishaker JC, et al. Studies with [<sup>11</sup>C] alprazolam: an agonist for the benzodiazepine receptor. *Nucl Med Biol*, 1995, 22(4): 459–466.
- [36] Frost JJ, Wagner HN Jr, Dannals RF, et al. Imaging benzodiazepine receptors in man with [<sup>11</sup>C] suriclone by positron emission tomography. *Eur J Pharmacol*, 1986, 122(3): 381–383.
- [37] la Fougère C, Rominger A, Förster S, et al. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 50–55.
- [38] Savic I, Persson A, Roland P, et al. In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet*, 1988, 2(8616): 863–866.
- [39] Muzik O, da Silva EA, Juhasz C, et al. Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2000, 54(1): 171–179.
- [40] Koepp MJ, Labbé C, Richardson MP, et al. Regional hippocampal [<sup>11</sup>C] flumazenil PET in temporal lobe epilepsy with unilateral and bilateral hippocampal sclerosis. *Brain*, 1997, 120(10): 1865–1876.
- [41] Hammers A, Koepp MJ, Richardson MP, et al. Central benzodiazepine receptors in malformations of cortical development: A quantitative study. *Brain*, 2001, 124(8): 1555–1565.
- [42] Koepp MJ, Hammers A, Labbe C, et al. <sup>11</sup>C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology*, 2000, 54(2): 332–339.
- [43] Savic I, Widen L, Thorell JO, et al. Cortical benzodiazepine receptor binding in patients with generalized and partial epilepsy. *Epilepsia*, 1990, 31(6): 724–730.
- [44] Savic I, Pauli S, Thorell JO, et al. In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(7): 797–804.
- [45] Abadie P, Boulenger JP, Benali K, et al. Relationships between trait and state anxiety and the central benzodiazepine receptor: a PET

- study. *Eur J Neurosci*, 1999, 11(4): 1470-1478.
- [46] Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, et al. Decreased brain GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(8): 715-720.
- [47] Hasler G, Nugent AC, Carlson PJ, et al. Altered cerebral  $\gamma$ -aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptor binding in panic disorder determined by [<sup>11</sup>C]flumazenil positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(10):1166-1175.
- [48] Klumpers UM, Veltman DJ, Drent ML, et al. Reduced parahippocampal and lateral temporal GABA<sub>A</sub>-[<sup>11</sup>C] flumazenil binding in major depression: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(3): 565-574.
- [49] Rudolf J, Sobesky J, Ghaemi M, et al. The correlation between cerebral glucose metabolism and benzodiazepine receptor density in the acute vegetative state. *Eur J Neurol*, 2002, 9(6): 671-677.
- [50] Lingford-Hughes AR, Wilson SJ, Cunningham VJ, et al. GABA-benzodiazepine receptor function in alcohol dependence: a combined <sup>11</sup>C-flumazenil PET and pharmacodynamic study. *Psychopharmacology(Berl)*, 2005, 180(4): 595-606.
- [51] Veselis RA, Reinsel RA, Beattie BJ, et al. Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: an H<sub>2</sub><sup>15</sup>O positron emission tomography study. *Anesthesiology*, 1997, 87(5): 1106-1117.
- [52] Holopainen IE, Metsähonkala E, Kokkonen H, et al. Decreased binding of [<sup>11</sup>C]flumazenil in Angelman syndrome patients with GABA<sub>A</sub> receptor  $\beta$ 3 subunit deletions. *Ann Neurol*, 2001, 49(1): 110-113.
- [53] Asahina N, Shiga T, Egawa K, et al. [<sup>11</sup>C]flumazenil positron emission tomography analyses of brain gamma-aminobutyric acid type A receptors in Angelman syndrome. *J Pediatr*, 2008, 152(4): 546-549.
- [54] Lucignani G, Panzacchi A, Bosio L, et al. GABA<sub>A</sub> receptor abnormalities in Prader Willi syndrome assessed with positron emission tomography and [<sup>11</sup>C] flumazenil. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 22-28.
- (收稿日期: 2011-11-08)

## <sup>18</sup>F-FLT 增殖显像机制及前期临床研究

王甜甜 赵晋华

**【摘要】** <sup>18</sup>F-3'-脱氧-3'-L-氟代胸苷(<sup>18</sup>F-FLT)作为一种增殖示踪剂, 利用 PET 可将细胞增殖活动可视化并进行量化评估, 为临床提供了一种非侵入性监测抗肿瘤疗效的检查方法。该文讨论了 <sup>18</sup>F-FLT 作为增殖示踪剂的机制, 并回顾了目前 <sup>18</sup>F-FLT PET 临床前期研究的状况。虽然 <sup>18</sup>F-FLT 是一种可以反映细胞增殖活动的示踪剂, 但也有很多限制: 在大部分病例中, 其摄取率显著低于目前临床广泛应用的 <sup>18</sup>F-FDG, 而且受化疗方案和肿瘤类型的影响, <sup>18</sup>F-FLT 摄取与细胞增殖活动并不总是一致。

**【关键词】** 细胞增殖; <sup>18</sup>F-脱氧氟代胸苷; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术; 胸苷激酶

**The basis of <sup>18</sup>F-3'-deoxy-3'-L-fluorothymidine as a proliferation tracer and preclinical study**  
WANG Tian-tian, ZHAO Jin-hua. Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: ZHAO Jin-hua, Email: zjh1963@gmail.com

**【Abstract】** <sup>18</sup>F-3'-deoxy-3'-L-fluorothymidine(<sup>18</sup>F-FLT) has been developed as a proliferation tracer in recent years. Imaging and measurement of proliferation with PET could provide clinicians with a non-invasive tool to monitor the response to anticancer treatment. In this review, the basis of <sup>18</sup>F-FLT as a proliferation tracer is discussed. And reviewed the current status of <sup>18</sup>F-FLT preclinical researches. Although <sup>18</sup>F-FLT is a tracer that visualizes cellular proliferation, it also has certain limitations, for example, in comparison with the most widely used PET tracer <sup>18</sup>F-FDG, <sup>18</sup>F-FLT uptake is significant lower in some tumors, and <sup>18</sup>F-FLT uptake does not always reflect the tumor cell proliferation rate cause of the different chemotherapy regimens.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.01.002

作者单位: 200080, 上海交通大学附属第一人民医院核医学科

通信作者: 赵晋华 (Email: zjh1963@gmail.com)