

多巴胺转运蛋白显像剂 ^{11}C - β -CFT 在帕金森病中的应用研究

李海峰 张晓军 张锦明

330029 南昌, 江西省肿瘤医院核医学科(李海峰); 100853 北京, 中国人民解放军总医院核医学科(张晓军、张锦明)

通信作者: 张锦明, Email: zhangjm301@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.03.011

【摘要】 帕金森病(PD)是全球第二大最常见的神经退行性疾病, 与患者年龄、激素水平、生活习惯及基因遗传等相关因素密切相关, 且与大脑多巴胺能神经元的结构和功能差异有关。常规的影像学检查在PD的早期发现、预后评估、术前分级等方面存在一些不足。 ^{11}C -甲基-N-2 β -甲基酯-3 β -(4-氟-苯基)托烷(^{11}C - β -CFT)是一种多巴胺转运蛋白正电子显像剂, 与多巴胺转运体的结合具有高度特异性, 同时受患者治疗药物因素的干扰较小, 是一种良好的临床诊断类的显像剂。目前, ^{11}C - β -CFT已应用于人类神经病学方面疾病的研究, 如精神分裂症、PD等, ^{11}C - β -CFT PET显像可以评价疾病病理、生理过程, 便于临床诊断及监测疾病治疗效果等。笔者就近年来 ^{11}C - β -CFT PET显像在PD中的应用作一综述。

【关键词】 帕金森病; 放射性药物; 正电子发射断层显像术; 多巴胺转运蛋白; ^{11}C - β -CFT
基金项目: 军队医疗机构制剂标准提高项目(14ZJZ10)

Review of the use of dopamine transporter imaging agent ^{11}C - β -CFT for diagnosing Parkinson disease

Li Haifeng, Zhang Xiaojun, Zhang Jinming

Department of Nuclear Medicine, Jiang Xi Cancer Hospital, Nanchang 330029, China (Li HF);

Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China (Zhang XJ,

Zhang JM)

Corresponding author: Zhang Jinming, Email: zhangjm301@163.com

【Abstract】 Parkinson disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. It is known to be associated with age, hormonal imbalance, lifestyle exposures, and genetic factors, as well as the differences between the structure and function of the dopaminergic neurons of the brain. Conventional imaging methods exhibit certain limitations in the early detection, prognostic evaluation, and preoperative grading of PD among patients. ^{11}C -methyl-N-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl)-tropane (^{11}C - β -CFT) possesses a high affinity for dopamine transporters (DAT) and rarely interferes with anti-Parkinsonism drugs; therefore, ^{11}C - β -CFT is a favorable PET imaging agent for DAT. ^{11}C - β -CFT is widely used as an imaging agent for the diagnosis of human neurological diseases, including schizophrenia and PD. PET imaging with ^{11}C - β -CFT can assist in evaluating physiological and pathophysiological processes, thereby facilitating the diagnosis and monitoring of therapeutic effects. This review summarizes the current applications of ^{11}C - β -CFT PET in PD diagnosis.

【Key words】 Parkinson disease; Radiopharmaceuticals; Positron-emission tomography; Dopamine transporter; ^{11}C - β -CFT

Fund program: Enhancement Program of Military Hospital Prepared Medicine (14ZJZ2101)

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种慢性、神经系统退行性疾病, 在中老年人中的发病率仅次于阿尔茨海默病。其主要临床表现为言语障碍、动

作迟缓、手脚或身体其他部位震颤、肌强直等, 病理特征为黑质纹状体区多巴胺神经元细胞凋亡及Lewy小体形成。随着人们生活水平提高及人口老

龄化, PD 发病率也呈逐年上升的趋势^[1]。很多研究者认为 PD 是由多个因素导致的综合性疾病, 这些因素包括环境污染, 如 1-甲基-4-苯基-1, 2, 5, 6-四氢吡啶、除草剂等化学品的使用; 遗传因素, 如 *Parkin*、*PINK1* (PTEN induced putative kinase 1) 等基因突变; 还有线粒体功能缺陷、细胞凋亡、生活方式及年龄等因素^[2-4]。

目前, 临床上常规的 MRI、超声、CT 等影像学手段均不能高效、明确地区别 PD 与其他症状相似的疾病, 同时在鉴别正常人与 PD 患者时不能提供足够的诊断信息。临床上用于评估 PD 严重程度的方法主要有 Hoehn-Yahr 分级和 PD 综合量表评分, 但因受患者个体差异、医师等多种主观及客观因素的影响, 其评定结果缺乏相对客观的可比性而致误诊率较高^[5]。¹¹C-甲基-N-2 β -甲基酯-3 β -(4-氟-苯基)托烷 ¹¹C-methyl-N-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl)-tropane, ¹¹C- β -CFT) PET 显像可以准确、定量地反映 PD 的严重程度, 客观地对脑功能进行显像, 是反映多巴胺能神经元功能障碍的最佳指标。而且, ¹¹C- β -CFT PET 显像是一种无创伤、相对安全的核医学检查方法, Huang 等^[6]对 ¹¹C- β -CFT PET 显像的辐射剂量进行了估算, 辐射吸收剂量较高的组织器官依次为膀胱、脾、胰腺、肾和胃。显像剂 ¹¹C- β -CFT 潜在的辐射风险均在可接受范围内, 在人体内的辐射分布良好, 受检者一年可以接受多次 PET 检查。

1 ¹¹C- β -CFT 的概述

¹¹C- β -CFT 是与多巴胺转运体高度特异性结合的正电子显像剂, ¹¹C- β -CFT PET 显像在 PD 的早期诊断中显示出独特的优势^[7], 可以弥补活检造成的创伤以及取材部位和取材量受到限制的不足。¹¹C- β -CFT 的制备方法常采用 ¹¹C-三氟甲基磺酰甲烷 ¹¹C-Triflate-CH₃ 或 ¹¹C-碘甲烷 ¹¹C-CH₃I 与前体反应, 加热反应 1 min 后再纯化、分离^[8]。张锦明等^[9]研究了一种适于在线自动化制备 ¹¹C- β -CFT 的方法, 以 ¹¹C-CO₂ 与氢化铝锂四氢呋喃 (LiAlH₄) 溶液反应生成盐, 再与 57% 氢碘酸溶液反应生成 ¹¹C-CH₃I, 经过转化炉生成 ¹¹C-Triflate-CH₃, 最后与前体进行甲基化反应合成 ¹¹C- β -CFT, 此方法合成效率高、合成速度快、路径成熟、简便。

2 ¹¹C- β -CFT 的显像原理

多巴胺转运蛋白 (dopamine transporter, DAT) 是定位于多巴胺能神经末梢细胞膜上的特异性转运蛋白, 其主要功能是摄取突触间隙的多巴胺以维系突触前多巴胺的合成和储存, 是控制脑内多巴胺水平的关键因素^[10]。黑质多巴胺能神经元变性可累及纹状体多巴胺能神经末梢 DAT 的密度, 且 DAT 密度的改变与多巴胺能神经元数量的变化一致^[11]。DAT 可作为检测多巴胺能神经元的特异性标志, 间接反映 PD 患者脑内多巴胺的变化, 许多研究已经证实 PD 的发生与 DAT 的功能改变有着很大关联^[10-11]。

¹¹C- β -CFT PET 显像属于脑内神经递质转运体成像, 将正电子放射性核素 ¹¹C 标记在 DAT 的特异性分子上, 可以与 DAT 高亲和力、特异性结合, 且在脑内非特异性摄取率低, 清除速率相对较慢。¹¹C- β -CFT PET 显像可以直接、清晰地显示 DAT 的密度、功能状况、分布状态等, 从而判断多巴胺能神经元的变性程度。因此, ¹¹C- β -CFT PET 显像在 PD 的研究中得到了广泛应用。

3 ¹¹C- β -CFT PET 显像在 PD 动物模型中的研究

3.1 PD 动物模型发病机制的研究

一些研究探讨了 DAT 显像剂 ¹¹C- β -CFT 与免疫组织化学分析结果的相关性, ¹¹C- β -CFT PET 显像可以在 PD 的病理特征、发病机制、鉴别诊断等方面提供灵敏、特异的信息^[12-18]。Yoder 等^[12]分别使用氧甲基和氮甲基的 ¹¹C- β -CFT 对 4 只雌性 SD 大鼠进行 PET 显像, 结果显示这两类显像剂均可对大鼠纹状体进行定量的分析研究。Morris 等^[13]研究了先天性 PD 与多巴胺功能的关系, 研究使用 ¹¹C- β -CFT 作为分子探针监测了 3 只正常猕猴和 1 只经 1-甲基-4-苯基-1, 2, 5, 6-四氢吡啶处理的猕猴, 结果提示先天性 PD 可能是因基底神经多巴胺能末梢的损失所致。Cicchetti 等^[14]使用显像剂 ¹¹C- β -CFT 和 N-[¹¹C]甲基-N(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-氨甲酰 ¹¹C(R)-PK11195 分别对 6-羟基多巴胺诱导的 PD 大鼠模型的突触前多巴胺退行性病变及小胶质细胞进行 PET 显像监测, 并对多巴胺能和活化胶质细胞进行评估。研究结果证实, 多巴胺能退行性病变可通过 PET 显像来监测, 神经炎症

是 PD 多巴胺能降低过程的重要病理机制。Kawamura 等^[15]将 344 只小鼠按年龄分成 3 组, 分别进行 ^{11}C - β -CFT PET 显像, 结果表明 3 组小鼠的纹状体吸收并没有太大差异, 研究认为早发 PD 患者的黑质纹状体受损与发病年龄之间无明显关联。Saiki 等^[16]对经 1-甲基-4-苯基-1, 2, 5, 6-四氢吡啶处理的 PD 猴子模型的运动功能进行了客观定量评价, 通过 ^{11}C - β -CFT PET 显像发现, 其双侧纹状体与 CFT 结合明显减少, 尤其是背侧部分壳核和尾状核。Pellegrino 等^[17]通过采用 DAT 显像剂 ^{11}C - β -CFT、 D_2 受体显像剂 ^{11}C -雷氯必利 (^{11}C -raclopride) 和代谢型谷氨酸受体 5 亚型显像剂 ^{11}C -2-甲基-6-(苯乙炔基)吡啶对 PD 大鼠进行 PET 显像, 分别评估 DAT、多巴胺 D_2 受体和代谢型谷氨酸受体 5 亚型的功能状态。研究结果显示, 与健康一侧中枢神经结构相比, ^{11}C - β -CFT 在损伤一侧的纹状体、海马和皮质等结构的结合率明显下降; 而 ^{11}C -raclopride、 ^{11}C -2-甲基-6-(苯乙炔基)吡啶在此部位的吸收却有所升高, 提示代谢型谷氨酸拮抗剂可能在多巴胺能退化时起到神经保护剂的作用。Liu 等^[18]对经前脑内侧束轴突切断术所致的 PD 大鼠模型的研究证实, 阿朴吗啡诱导的旋转行为与突触前后多巴胺功能之间有很大关联, 表明 ^{11}C - β -CFT PET 显像可有效了解 PD 的机制和过程, 为新的治疗方案的开展提供有力帮助。

3.2 PD 动物模型细胞移植的研究

目前, 药物、手术等治疗方法只能缓解 PD 症状而无法阻止或者治愈 PD, 而干细胞移植、基因治疗等技术在 PD 的治疗中取得了长足的进展。Bjorklund 等^[19]以鼠胚囊为起源得到神经干细胞系, 将细胞液注射到 PD 大鼠模型右侧纹状体, 并进行 ^{11}C - β -CFT PET 显像评价大鼠多巴胺神经元的分化、细胞移植的存活及功能整合状态, 研究结果提示大鼠移植侧的纹状体对 ^{11}C - β -CFT 的摄取增加了 75%~90%, 而对照组的摄取不足 25%, 且大鼠纹状体对 ^{11}C - β -CFT 的吸收状况与移植后的行为改善相关。该研究运用 PET 显像可视性地显示了干细胞分化为多巴胺神经元, 监测了干细胞移植治疗的效果。

4 ^{11}C - β -CFT PET 显像在 PD 中的临床应用

4.1 在 PD 病情及发病机制研究中的应用

PD 的病理特征是黑质纹状体、多巴胺能神经

元病变, 临床上 ^{11}C - β -CFT PET 显像主要用于 PD 的病期及病情分析, 可以从分子水平直观地显示显像剂的变化和分布等。Rinne 等^[20]采用显像剂 ^{11}C - β -CFT 和 ^{11}C -2- β -甲酯基-3- β (4-碘苯基)托品烷 ^{11}C -methyl-N-2- β -carbomethoxy-3- β (4-iodophenyl)-tropane, ^{11}C - β -CIT) 对正常人和 PD 患者进行 PET 显像, 研究发现 80 min 后纹状体与小脑对 ^{11}C - β -CIT 的摄取量差别不大, 其不适于临床诊断 PD 患者; 而 0~20 min 内纹状体对 ^{11}C - β -CFT 的摄取量呈指数上升, 20 min 后缓慢增加, 1 h 时纹状体/小脑值达到稳定, 故早期诊断 PD 时 ^{11}C - β -CFT 优于 ^{11}C - β -CIT。Ouchi 等^[21]研究突触前、后 PD 患者的黑质纹状体和中脑皮层多巴胺功能之间的关系, 对 10 例早期服药的 PD 患者采用 ^{11}C - β -CFT PET 显像, 结果显示正常纹状体 DAT 功能与 ^{11}C - β -CFT 摄取呈正相关, 而 PD 患者的 ^{11}C - β -CFT PET 显像表现为双侧基底节 DAT 不对称摄取, 黑质纹状体的变化可能反映了 PD 早期的病理生理学改变。Ouchi 等^[22]还通过 ^{11}C - β -CFT PET 显像研究了 6 名健康自愿者和 7 例未经治疗的 PD 患者, 结果发现人体基本行为可以引起 DAT 的利用率降低, 反映了 PD 患者步态改变的病理生理。Rinne 等^[23]研究了 7 例因多巴胺反应性肌张力失常而影响纹状体多巴胺能系统完整性的病例, 通过 ^{11}C - β -CFT 和 ^{11}C -raclopride PET 显像, 结果发现纹状体多巴胺 D_2 受体的吸收明显增加, 而 DAT 并无变化, 他们认为这可能是内源性多巴胺竞争减少或者多巴胺变性的代偿机制所致, 或者两者皆有。Ouchi 等^[24]为了研究小胶质细胞的活化和多巴胺终端的损失在早期 PD 中的作用, 探讨 PD 患者脑内突触前多巴胺转运体密度与小胶质细胞变化的关系, 对 10 例早期药物初治 PD 患者进行研究, 分别使用 ^{11}C (R)-PK11195、 ^{11}C - β -CFT 进行 PET 显像, 结果证实黑质纹状体通路小胶质细胞的激活与相应的多巴胺终端的损失呈正相关, 小胶质细胞的活性会明显影响 PD 患者疾病的进程, 并提出早期治疗中使用神经保护类药物干预是非常重要的。Guo 等^[25]对 3 例家族遗传型 PD 进行研究, 其突变基因分别为 *Parkin*、*PINK1* 和 *DJ-1* (属于 *Thij/PfPI* 家族, 是一个与家族性的 PD 相关的遗传基因), ^{11}C - β -CFT PET 显像发现两侧基底节 DAT 非对称吸收下降, 而尾状核、前壳核、后壳核的 ^{11}C - β -CFT 吸收也均有减少; *Parkin* 和 *PINK1* 基因突

变所致 PD 患者的 ^{11}C - β -CFT 吸收表现出轻度下降, 但此现象在 *DJ-1* 基因突变所致 PD 患者脑中并没有出现。该研究表明常染色体隐性遗传的 PD 患者的早期发病都有着类似的病理基础, 早期不同 PD 类型的形成过程应与 *Parkin* 及 *PINK1* 基因的作用机制相关。Ouchi 等^[29]研究 PD 患者活动大脑的神经炎症、多巴胺神经元损失与小胶质细胞活化的关联性。以 DAT 显像剂 ^{11}C - β -CFT 对小胶质细胞的活化程度进行跟踪显像, 可以反映突触前多巴胺能神经元的存活情况, 随着疾病的发展, ^{11}C - β -CFT 结合率逐渐降低。结果表明, PD 患者小胶质细胞的活化与神经元损伤的变化存在特定关联, 早期引入神经保护剂以抑制小胶质细胞的活化会有令人满意的效果。Ishibashi 等^[27]通过 ^{11}C - β -CFT 和 ^{11}C -raclopride PET 显像对人脑纹状体 DAT 和多巴胺 D_2 受体的脑损伤区域进行分析, 结果提示黑质神经元细胞缺失可能是由年龄的增长引起, 并且与年龄相关的 D_2 受体减少相关。林伟等^[28]对 11 例冻结步态组和 19 例无冻结步态组的 30 例原发性 PD 患者进行 ^{11}C - β -CFT 显像和临床运动评分, 以研究多巴胺转运体显像特征和患者冻结步态的临床表现。研究结果提示, 冻结步态组患者尾状核的纹状体不对称指数显著增高, 导致 PD 患者冻结步态的重要因素应该是双侧尾状核的不对称性损害, 这可能是由皮质-纹状体-脑干-躯体通路的不对称性损害所致。

4.2 在 PD 鉴别及诊断中的应用

^{11}C - β -CFT 在 PD 的鉴别诊断、早期发现等方面具有重要意义。Oda 等^[29]通过 ^{11}C - β -CFT 和 ^{11}C -raclopride PET 显像对纹状体多巴胺功能进行三维动画成像鉴别诊断 PD。PD 的三维动画可以从多个角度观察到显像剂 ^{11}C - β -CFT 和 ^{11}C -raclopride 在脑内的分布, 同时也能清晰地显示解剖学信息。何婷婷等^[30]对 18 名健康者及 31 例晚期 PD 患者行 ^{11}C - β -CFT PET 显像, 发现 PD 患者两侧尾状核、壳核的 ^{11}C - β -CFT 摄取明显减少, 以壳核中后部更为明显, 患者患侧尾状核、壳核区减少更明显。该研究认为 ^{11}C - β -CFT 显像能客观显示 PD 患者 DAT 不对称性代谢改变的区域, 有助于 PD 的诊断和疗效评价。王慧春等^[31]对 98 例早期 PD 患者进行 ^{11}C - β -CFT PET 显像, 发现早期偏侧 PD 患者不仅起病对侧壳核 ^{11}C - β -CFT 摄取值显著低于对照组, 且起病同侧(健侧)壳核摄取值也显著低于对照组。结果表

明 PET 能够对早期、亚临床期 PD 基底节 DAT 的异常变化进行探测, 是一种比较客观、灵敏的临床诊断方法。Yagi 等^[32]应用 ^{11}C - β -CFT PET 显像对脑皮层多巴胺功能障碍进行研究, 定义了早期 PD 从单侧发展到双侧的级数, 证实了多巴胺系统在分子水平的变化早于临床表型, ^{11}C - β -CFT PET 显像可以提早检测到 PD 的异常表现。Ishibashi 等^[33]比较了 PD 患者与正常衰老者的 DAT 下降, 使用 ^{11}C - β -CFT PET 扫描分析, 结果发现 PD 患者腹侧纹状体、前连合背侧尾状核、后连合尾状核、前连合背侧壳核和后连合壳核 DAT 吸收分别为 5.5%、26.2%、29.9%、34.5%和 60.2%; 而正常衰老者分别为 5.3%、5.4%、8.5%、6.2%和 7.8%。该研究认为后连合壳核是 DAT 下降的一个初始区域, 且会严重影响整个疾病进展。通过 ^{11}C - β -CFT PET 显像对 DAT 在后连合壳核的下降的临床判断, 可提前 10 年发现震颤性 PD。冼文彪等^[34]对早、晚期 PD 患者进行 ^{11}C - β -CFT PET 显像, 发现早期 PD 患者纹状体 DAT 分布呈双侧不对称性下降, 起病对侧尾状核、壳核均显著下降, 起病同侧以壳核外侧降低为主; 晚期 PD 患者纹状体 DAT 分布呈双侧对称性显著下降, 与早期 PD 相比, 晚期 PD 表现为起病对侧壳核和双侧尾状核 ^{11}C - β -CFT 摄取值进一步减低。该研究结果显示尾状核、壳核 DAT 摄取值与患者病历及 H&Y 分级评分等存在良好的负相关性。结果表明 ^{11}C - β -CFT PET 显像有助于 PD 早期的临床诊断, 对 PD 患者病情严重程度的评估也有重要作用。

4.3 在 PD 治疗评估方面的应用

Fukae 等^[35]研究了 1 例 62 岁经 ^{11}C - β -CFT PET/CT 诊断为 BTR (benign tremulous parkinsonism) 的患者, 此患者震颤严重且抗 PD 药物 (如抗胆碱剂、多巴胺受体激动剂和左旋多巴等) 对其并非特别有效, 双边脑深部电刺激丘脑核后患者的震颤症状显著改善, 且术后 ^{11}C - β -CFT PET/CT 显像不对称的吸收和纹状体的吸收有所改善, Fukae 等认为双边脑深部电刺激丘脑核治疗可以作为 BTP 患者的治疗选择。

4.4 在 PD 相关疾病中的应用

Kono 等^[36]研究了戈谢病与 PD 在临床上的相关性, 此类患者临床表现为少动、强直综合征, 而且抗 PD 治疗效果也不明显。 ^{11}C - β -CFT PET 显像研究

表明, PD 与葡萄糖脑苷脂酶基因的突变及多巴胺能突触前神经元功能障碍相关, 而戈谢病与 PD 患者的多巴胺能神经元功能障碍相关, $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ PET 显像可以评估戈谢病的多巴胺能神经元功能, 早期发现戈谢病相关的 PD。Bohnen 等^[37]以标准微胶囊嗅觉功能检查测试了 29 例早期 PD 患者的嗅觉障碍情况, 通过 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ PET 显像评估海马、杏仁核、腹侧和背侧纹状体, 研究 PD 患者嗅觉减退的病理和生理变化, 结果发现患有嗅觉障碍的 PD 患者的 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ 摄取主要在海马, 而非杏仁核、腹侧和背侧纹状体, 可能海马脑边缘多巴胺系统是 PD 选择性嗅觉障碍的关键区域。

5 小结

综上所述, $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ PET 显像已经广泛应用于 PD 的研究, 引起了人们的重视, 主要包括以下几个方面: ①PD 动物模型的研究; ②PD 病情及发病机制研究; ③PD 的鉴别及诊断; ④PD 的治疗评估; ⑤PD 相关疾病的研究。 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ PET 显像已经广泛应用于 PD 的病理研究、临床诊断、治疗评价等方面, 并且显示出独特的优势, 有利于早期采取保护神经的治疗, 减缓疾病的进展^[38], 但在临床应用中也存在着不足。 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ PET 显像可以早期发现 DAT 的功能异常, 提早诊断出 PD, 但是对于多系统萎缩等 PD 叠加综合征患者, PET 显像则难以完全鉴别^[39]。对于治疗中的 PD 患者, 其 DAT 在较短治疗时间内变化不大, 而 DAT 受药物治疗的影响又较小^[40], 所以在临床评价某种药物治疗效果时可能差异不明显。焦方阳等^[41]使用 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ 研究 PD 不同亚型患者多巴胺转运体的 PET 显像特点, 其结果表明 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ PET 显像有助于 PD 的诊断和病情严重程度的评估, 但对 PD 不同临床亚型的鉴别存在困难。

随着分子影像学、核医学、神经学等多种学科的日益发展和核医学成像技术的日趋完善, PET 显像技术以其特异性强、无创伤性、灵敏度高优点将越来越多地应用在活体细胞分子水平的研究中。 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ 将与 $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 、 $^{11}\text{C}\text{-raclopride}$ 、 $^{11}\text{C}(\text{R})\text{-PK11195}$ 等多种显像剂联合起来进一步用于疾病的诊断和鉴别中, 并将越来越多地用于 PD、药物成瘾等疾病的研究中。总之, DAT 显像剂 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ PET 显像将为监测多巴胺系统的功能、早期鉴别和

诊断疾病、评价治疗效果及评估监测病情提供有效的研究手段, 其在精神疾病等方面的应用前景将越来越广阔。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 李海峰负责论文撰写; 张晓军负责部分论文资料收集; 张锦明负责命题的提出、论文审阅。

参 考 文 献

- [1] Shakeri J, Chaghazardi M, Abdoli N, et al. Disease-related variables and depression among iranian patients with parkinson disease[J/OL]. Iran Red Crescent Med J, 2015, 17(10): e30246[2016-01-07]. http://iremj.com/?article_id=30246&page=article. DOI: 10.5812/iremj.30246.
- [2] Zanellati MC, Monti V, Barzaghi C, et al. Mitochondrial dysfunction in Parkinson disease: evidence in mutant PARK2 fibroblasts[J/OL]. Front Genet, 2015, (6): 78[2016-01-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356157>. DOI: 10.3389/fgene.2015.00078.
- [3] Schapira AH. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(1): 97-109. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70327-7.
- [4] Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, et al. Sex differences in Parkinson's disease[J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(3): 370-384. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.02.002.
- [5] Lubomski M, Rushworth RL, Lee W, et al. A cross-sectional study of clinical management, and provision of health services and their utilisation, by patients with Parkinson's disease in urban and regional Victoria[J]. J Clin Neurosci, 2013, 20(1): 102-106. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.05.015.
- [6] Huang TT, Wang HL, Tang GH, et al. Human radiation dose estimation of C-11-CFT using Whole-Body PET[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(12): 1159-1162. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318266cd1b.
- [7] Watanuki S, Tashiro M, Miyake M, et al. Long-term performance evaluation of positron emission tomography: analysis and proposal of a maintenance protocol for long-term utilization[J]. Ann Nucl Med, 2010, 24(6): 461-468. DOI: 10.1007/s12149-010-0381-y.
- [8] Dannals RF, Neumeyer JL, Milius RA, et al. Synthesis of a radiotracer for studying dopamine uptake sites in vivo using PET: 2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)-(N- ^{11}C -methyl) tropane (^{11}C) CFT or (^{11}C)WIN-35, 428[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 1993, 33(2): 147-152. DOI: 10.1002/jlcr.2580330209.
- [9] 张锦明, 田嘉禾, 郭喆, 等. 在线自动化制备多巴胺转运蛋白显像剂 $^{11}\text{C}-\beta\text{-CFT}$ [J]. 中华核医学杂志, 2005, 25(3): 142-145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.03.006.
Zhang JM, Tian JH, Guo Z, et al. Automated on-line preparation of C-β-CFT, a dopamine transporter imaging agent[J]. Chin J Nucl Med, 2005, 25(3): 142-145.

- [10] Park E, Hwang YM, Lee CN, et al. Differential diagnosis of patients with inconclusive Parkinsonian features using [¹⁸F] FP-CIT PET/CT [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2014, 48(2): 106–113. DOI: 10.1007/s13139-013-0253-1.
- [11] Shen LH, Liao MH, Tseng YC. Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders [J/OL]. J Biomed Biotechnol, 2012, 2012: 259349[2016-01-07]. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/259349>. DOI: 10.1155/2012/259349.
- [12] Yoder KK, Hutchins GD, Mock BH, et al. Dopamine transporter binding in rat striatum: a comparison of [O-methyl-¹¹C]beta-CFT and [N-methyl-¹¹C]beta-CFT[J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(1): 11-16. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.10.007.
- [13] Morris ED, Babich JW, Alpert NM, et al. Quantification of dopamine transporter density in monkeys by dynamic PET imaging of multiple injections of ¹¹C-CFT[J]. Synapse, 1996, 24(3): 262–272. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.10.007.
- [14] Cicchetti F, Brownell AL, Williams K, et al. Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHDA dopamine degeneration in rats monitored by immunohistochemistry and PET imaging[J]. Eur J Neurosci, 2002, 15(6): 991–998. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.10.007.
- [15] Kawamura K, Oda K, Ishiwata K. Age-related changes of the [¹¹C] CFT binding to the striatal dopamine transporters in the Fischer 344 rats: a PET study[J]. Ann Nucl Med, 2003, 17(3): 249–253.
- [16] Saiki H, Hayashi T, Takahashi RA. Objective and quantitative evaluation of motor function in a monkey model of Parkinson's disease[J]. J Neurosci Methods, 2010, 190(2): 198–204. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2010.05.009.
- [17] Pellegrino D, Cicchetti F, Wang X, et al. Modulation of dopaminergic and glutamatergic brain function: PET studies on parkinsonian rats[J]. J Nucl Med, 2007, 48(7): 1147–1153. DOI: 10.2967/jnumed.106.037796.
- [18] Liu L, Zhang W, Gong X, et al. Relation between microPET imaging and rotational behavior in a parkinsonian rat model induced by medial forebrain bundle axotomy[J]. Behav Brain Res, 2014, 265: 148–154. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.02.008.
- [19] Bjorklund LM, Sanchez-Pernaute R, Chung S, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(4): 2344–2349. DOI: 10.1073/pnas.022438099.
- [20] Rinne JO, Laihin A, Någren K, et al. PET examination of the monoamine transporter with [¹¹C] β-CIT and [¹¹C] β-CFT in early Parkinson's disease[J]. Synapse, 1995, 21(2): 97–103.
- [21] Ouchi Y, Kanno T, Okade H, et al. Presynaptic and postsynaptic dopaminergic binding densities in the nigrostriatal and mesocortical systems in early Parkinson's disease: a double-tracer positron emission tomography study[J]. Ann Neurol, 1999, 46(5): 723–731.
- [22] Ouchi Y, Kanno T, Okade H, et al. Changes in dopamine availability in the nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems by gait in Parkinson's disease[J]. Brain, 2001, 124(4): 784–792.
- [23] Rinne JO, Iivanainen M, Metsahonkala L, et al. Striatal dopaminergic system in dopa-responsive dystonia: a multi-tracer PET study shows increased D2 receptors[J]. J Neural Transm, 2004, 111(1): 59–67. DOI: 10.1007/s00702-003-0053-3.
- [24] Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2005, 57(2): 168–175. DOI: 10.1002/ana.20338.
- [25] Guo JF, Xiao B, Liao B, et al. Mutation analysis of parkin, PINK1, DJ-1 and ATP13A2 genes in Chinese patients with autosomal recessive early-onset parkinsonism[J]. Mov Disord, 2008, 23(14): 2074–2079. DOI: 10.1002/mds.22156.
- [26] Ouchi Y, Yagi S, Yokokura M, et al. Neuroinflammation in the living brain of Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15 Suppl 3: S200–204. DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70814-4.
- [27] Ishibashi K, Ishii K, Oda K, et al. Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine D2-like receptors in human striatum[J]. Synapse, 2009, 63(4): 282–290. DOI: 10.1002/syn.20603.
- [28] 林伟, 郭剑军, 郭思思, 等. 冻结步态的帕金森病患者多巴胺转运体正电子发射断层显像研究[J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(3): 268–273.
- Lin W, Wu JJ, Guo SS, et al. Dopamine transporter PET imaging in patients with freezing of gait of Parkinson's disease[J]. Chin J Clin Neurosci, 2015, 23(3): 268–273.
- [29] Oda K, Ishii K, Kimura Y, et al. Three-dimensional projection display of striatum dopamine function measured by PET[J]. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi, 2002, 58(12): 1573–1578.
- [30] 何婷婷, 王瑞民, 陈英茂, 等. 多巴胺转运蛋白 PET 成像诊断帕金森病[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16(2): 94–97. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2008.02.004.
- He TT, Wang RM, Chen YM, et al. PET imaging of dopamine transporter (DAT) in the diagnosis of parkinson's disease[J]. Chinese J Med Imaging, 2008, 16(2): 94–97.
- [31] 王慧春, 左传涛, 黄喆懋, 等. ¹¹C-CFT 脑 PET 显像在早期帕金森病诊断中的临床应用[J]. 中国临床医学影像杂志, 2010, 21(4): 229–232. DOI: 10.1007/s00535-009-0101-3.
- Wang HC, Zuo CT, Huang ZM, et al. Application of ¹¹C-CFT PET in the diagnosis of Parkinson's disease with early-stage[J]. J Chin Clin Med Imaging, 2010, 21(4): 229–232.
- [32] Yagi S, Yoshikawa E, Futatsubashi MA, et al. Progression from unilateral to bilateral parkinsonism in early Parkinson disease: implication of mesocortical dopamine dysfunction by PET[J]. J Nucl Med, 2010, 51(8): 1250–1257. DOI: 10.2967/jnumed.110.076802.
- [33] Ishibashi K, Oda K, Ishiwata K, et al. Comparison of dopamine transporter decline in a patient with Parkinson's disease and normal aging effect[J]. J Neurol Sci, 2014, 339(1/2): 207–209. DOI: 10.1016/j.jns.2014.01.015.

- [34] 洗文彪, 史新冲, 张祥松, 等. ^{11}C CFT 脑多巴胺转运体 PET 显像对帕金森病诊断和严重程度评估的应用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(8): 474-478. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2014.08.006.
Xian WB, Shi XC, Zhang XS, et al. Application of ^{11}C CFT dopamine transporter PET imaging in the diagnosis and severity assessment of Parkinson disease[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2014, 40(8): 474-478.
- [35] Fukae J, Fukaya C, Oshima H, et al. Successful treatment with bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for benign tremulous parkinsonism[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2014, 54(6): 511-514. DOI: http://doi.org/10.5692/clinicalneuro.54.511.
- [36] Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, et al. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier[J]. J Neurol Sci, 2007, 252(2): 181-184. DOI: 10.1016/j.jns.2006.10.019.
- [37] Bohnen NI, Gedela S, Herath PA, et al. Selective hyposmia in Parkinson disease: Association with hippocampal dopamine activity [J]. Neurosci Lett, 2008, 447(1): 12-16. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.09.070.
- [38] 柴黎明, 杨小丰, 王爽, 等. 多巴胺转运体显像剂 ^{11}C -CFT 和 ^{18}F -CFT 及其临床应用进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2009, 33(4): 232-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.04.012.
Chai LM, Yang XF, Wang S, et al. Dopamine transporter imaging agent ^{11}C -CFT and ^{18}F -CFT and its clinical application development [J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2009, 33(4): 232-234.
- [39] Antonini A, Benti R, De Notaris R, et al. ^{123}I -Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy[J]. Neurol Sci, 2003, 24(3): 149-150.
- [40] Ahlskog JE, Uitti RJ, O'connor Mk, et al. The effect of dopamine agonist therapy on dopamine transporter imaging in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 1999, 14(6): 940-946.
- [41] 焦方阳, 武猛, 王坚, 等. 帕金森病不同亚型患者的多巴胺转运体正电子发射断层显像研究[J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(3): 262-267.
Jiao FY, Wu M, Wang J, et al. Dopamine transporter PET imaging in patients with different subtypes of Parkinson's disease[J]. Chin J Clin Neurosci, 2015, 23(3): 262-267.

(收稿日期: 2016-01-07)

·读者·作者·编者·

2016 年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷**CI** (confidence interval), 可变区间**CT** (computed tomography), 计算机断层摄影术**CV** (coefficient of variation), 变异系数**DNA**(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸**DTPA** (diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸**FDG** (fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖**GTW** (gross tumor volume), 大体肿瘤体积**IL** (interleukin), 白细胞介素**IMRT** (intensity-modulated radiation therapy), 调强适形放疗**MDP** (methylene diphosphonate), 亚甲基二膦酸盐**MIBI** (methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异腈**MRI**(magnetic resonance imaging), 磁共振成像**MTT** 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 四甲基偶氮唑盐**PBS** (phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液**PCR**(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应**PET**(positron emission tomography), 正电子发射断层显像术**RBC**(red blood cell), 红细胞**RNA**(ribonucleic acid), 核糖核酸**ROI** (region of interest), 感兴趣区**RT-PCR**(reverse transcription-polymerase chain reaction), 逆转录-聚合酶链反应**SER** (sensitization enhancement ratio), 放射增敏比**SPECT**(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层显像术**SUV** (standardized uptake value), 标准化摄取值**SUV_{max}** (maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值**SUV_{min}** (minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值**T₃** (triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸**T₄** (throxine), 甲状腺素**TNF** (tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子**TNM** (Tumor, Node, Metastasis), 肿瘤、结节、转移**T/NT** (the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值**TSH** (thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素**WBC** (white blood cell count), 白细胞计数

本刊编辑部