

1990年核医学展望——面临变革的挑战

Wagner HN; J Nucl Med 26(7): 679, 1985 (英文)

过去我曾说过,“核医学已经到了一个转折点而不去转折是错误的”。这次第32届美国核医学年会清楚表明,核医学正在开始转折,而且面临着变革的挑战。加速器和正电子正在成为核医学的新焦点。

50年代, ^{131}I 标记物占统治地位,60年代是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$,70年代是 ^{201}Tl ,80年代是 ^{11}C , ^{18}F 和 ^{123}I 。我相信,90年代有5种放射性核素将占优势,它们是 ^{11}C 、 ^{13}F 、 ^{15}O 、 ^{123}I 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

有关脑显像的文章增加最多的是神经受体方面。它正赶上脑代谢文章的数目。我们现在可以根据增加的脑血流,葡萄糖代谢,氧代谢,神经介质活性和神经受体活性来评价活体人脑的局部神经活动。

脑——代谢仍占首位

一些很常见的疾病,如脑意外,癫痫和早老性痴呆,可以用PET来研究。我们不能只是关心发病率只占4/10万的脑肿瘤,现在谈到的疾病发病率比前者高得多,如精神分裂症和药物成瘾。

癫痫是PET临床应用的第一个领域。局限性癫痫常伴有可明确测到的葡萄糖代谢增加。发作期间正常脑内葡萄糖代谢减少。而病灶区域代谢增加,发作后病灶即成为低代谢区。

痴呆是PET临床应用的第二个领域。在早老性痴呆疾病中,脑内有非常典型的异常分布,即在颞顶部葡萄糖代谢极其显著地减少。这个典型图像可与其它类型的痴呆鉴别,如多发梗死性痴呆,后者有瑞士奶酪样改变。

Kuhl指出,患有帕金森氏病和痴呆的

病人有着与早老性痴呆患者相同特征的异常分布。经过仔细研究,发现大脑边缘与脑实质葡萄糖代谢的比值,早老性痴呆与帕金森氏病是相同的,后者有同等程度的痴呆。这些研究可以帮助我们找到引起这些可怕疾病的病因,搞清楚它们是退行性的还是由环境诱发的。

脑肿瘤复发的探测是PET有益于临床的第三个方面。脑外科手术后,CT探测到的异常表明肿瘤仍存在或复发或是手术的影响。葡萄糖代谢的增加能提供可靠的证据,证明肿瘤仍然存在而不是放射性坏死,后者葡萄糖代谢并不增加。

Karolinka学院的学者,将 ^{11}C 标记蛋氨酸用于趋实体外科,为组织穿刺提供最准确的定位方法。Barrio等用 ^{11}C 标记亮氨酸测量蛋白质合成。这个实验对研究脑发育和脑肿瘤同样重要。为了测定蛋白质合成,使用 $T_{1/2}$ 长于20分钟的核素是必要的。Stöcklin等发展了 ^{18}F 标记氟苯丙氨酸。具有 $T_{1/2}$ 110分钟的 ^{18}F 标记物十分引人注目,他们准备把此研究扩大到临床应用。

神经受体

1906年,Cajal R发现每个神经细胞以轴突或树突与其它约1,000~10,000个神经相连,这个发现导致了对神经电冲动的了解。神经冲动以去极化的形式沿神经元传导,当神经冲动传到一根神经与另一根神经连结处时,便分泌化学物质,这些化学物质经突触与位于突触后神经元上的受体进行化学结合。

脑中有30~50个神经递质,了解最多的是去甲肾上腺素,乙酰胆碱,多巴胺和5-

羟色胺。在美国，4种主要的常用药物都是作用于神经介质的传递过程。Cimelidine阻断组胺受体；心得安阻断肾上腺素受体，安定刺激benzodiazepan受体，氟哌啶醇阻断多巴胺受体用于治疗早发性痴呆。

甲基螺环哌啶酮是目前使用配基中历史最长的一个，我们现在有数学模型，它们对定量测定受体的数目和受体亲和力很有用，并可用竞争抑制的方法来估计内源性神经介质的分泌速率。局部区域，如小脑的非特异性结合可作为一种标准。尾核/小脑的比值可用来表示受体的相对数目，用这个比值已经证明相对较小剂量的氟哌啶醇在给配基前4小时口服，可阻断 ^{11}C -甲基螺环哌啶酮与D-2型多巴胺受体结合。

能够首次在活体人脑中测量这些药物的作用。动物实验仅怀疑neuroleptic类药物阻断D-2受体，现在不仅可以看到它们起这样的作用，而且还可以在活体情况下估计它们在脑中的阻断程度。

临床提出的一个问题是：曾经用于治疗精神分裂的莫林酮与氟哌啶醇是否有不同的作用点。因为作为氟哌啶醇治疗的并发症迟发性运动障碍并不发生于莫林酮治疗的情况下，推测可能是因为这两种药物在脑中的作用部位不同。PET的发现表明，当这两种药物在临床治疗给予相同剂量时，它们的阻断程度是相同的。

数学模型使测量受体的数目、受体的亲和性以及药物的激动和抑制作用程度成为可能。PET对正常人体早期研究结果与尸检取出的人脑结果一致。

阿片受体与多巴胺受体分布不同，比如丘脑，它没有多巴胺受体，但富含阿片受体。纳洛酮阻断阿片受体与氟哌啶醇阻断多巴胺受体方式相同。 ^{11}C -Carfentanil的早期分布并不受非放射性的纳洛酮的影响，但注射后30~60分钟，可见阿片受体完全被预先进入的、大量的纳洛酮所阻断。如果只给较小的剂量，受体也只是部分地被阻断。

现在已经能在人脑中得到剂量-反应曲线，这是人类史上第一次。我们可以看到阻断受体的纳洛酮剂量与 ^{11}C -Carfentanil阻断程度之间的关系。当使用大剂量的纳洛酮，受体结合点减少到未阻断时的20%。简化的探针探测系统可用于脑，其方式与测量早期甲状腺摄取率相同。例如，使用 ^{11}C -Carfentanil PET显像剂量的1%，得到正常人脑纳洛酮未阻断和阻断受体不同状况的时间/活性曲线。探针探测器的价格只是PET显像仪器的1%。假如想知道药物是否已经阻断了所需阻断受体的程度，比如用非那酮治疗药瘾患者，氟哌啶醇治疗精神分裂症患者，使用这种探测器可节约1,000多倍。

Carfentanil是一种竞争剂，它可以刺激阿片受体。由于它的良好优势，具有很强的药物作用，这种作用是温和而耐久的，即使用mg剂量水平仍可以测量到。竞争剂，如可阻断多巴胺受体的methylnspiperone则无药理作用。Steven等发展了一种 ^{18}F -fluronaltrexone竞争剂可以示踪 μ 型阿片受体。另一个新的受体配基是 ^{11}C -Suriclone，可竞争benzodiazapine受体。Inoue等使用另一种配基： ^{11}C -RO-15-1788，使人脑中的benzodiazapine受体显像。Benzodiazapine受体的分布与多巴胺受体、阿片受体有明显不同。例如小脑含有丰富的benzodiazapine受体。Benzodiazapine系统是抑制系统，可能对抗兴奋系统。Inoue报道了使用 ^{11}C -RO-15-1788的研究成果，阐明了benzodiazapine系统和多巴胺系统的关系。

这次会议第一次报告的另一种示踪剂是 ^{11}C -右旋苄哌苯哌酮，对研究乙酰胆碱受体很有用，它的另一好处是易于用碘标记。

右旋苄哌苯哌酮可用 ^{125}I 、 ^{123}I 和 ^{11}C 标记，它的异构体左旋苄哌苯哌酮可用于测量非特异性结合，这是它的一大优点。尽管右旋苄哌苯哌酮是一种竞争剂，但它有很强的药物作用，所以不能给予大剂量的阻断

回旋加速器化学的进展

剂,幸好左旋苄哌苯哌酮可以用来测量非特异性结合。 ^{123}I -右旋苄哌苯哌酮在人脑应用的结果证明了它的特异性。与多巴胺和阿片受体不同,显像所看到的大脑皮质含有丰富的乙酰胆碱受体。

另一种研究突触的方法是通过单胺氧化酶抑制物。布鲁克海汶国家实验室的研究人员报道了抑制单胺氧化酶活性的 ^{11}C -deprenyl和 ^{11}C -clogyline。但是尚留作进一步研究来证明这种配基与单胺氧化酶的结合是否具有特异性。单胺氧化酶是代谢胺类神经介质如多巴胺,五羟色胺,去甲肾上腺素的酶。

^{11}C 、 ^{123}I 、 ^{125}I 标记的其它配基是碘麦角酸二乙胺(LSD),已证明它与五羟色胺受体结合。 ^{125}I -LSD与五羟色胺受体结合比LSD更有特异性,甲基LSD特异性更好。Ketanserin的阻断作用可以说明 ^{11}C -甲基溴LSD对 S_2 -五羟色胺受体的特异性。

脑生长发育

核医学能做出重要贡献的另一主要方面是对脑生长发育的研究。Phelps等开始研究颞发育的葡萄糖代谢。他们报告了5天的婴儿,11个星期,7.6个月和2岁孩子的结果,这些婴儿都患有局灶性癫痫。这种使用一组病人做为另一组病人对照的方法可能将在核医学领域得到更广泛的应用。

5天婴儿的葡萄糖代谢仅局限于象皮层运动区这样的区域,但11周和7.6个月两个组,图像逐渐接近于成人代谢活动的图象。在智力低下的2岁孩子,Phelps小组观察到与5天婴儿相同的图象,放射性主要在皮层的运动区和丘脑。

Krohn等报告了用misonidazole研究先天性疾患的方法,这个示踪剂只有当氧浓度低于正常浓度的15%时才与脑细胞结合,可作为智力低下和脑血管疾患时氧浓度的探测器。

为了简化PET研究,Dannala和Langgström发展了一种价格为1,000美元的系统来生产 ^{11}C -烷基碘和 ^{11}C -甲基碘,可用于标记许多示踪剂,比如右旋苄哌苯哌酮。Stöcklin小组简化了亲核氟化方法。亲核氟化涉及氟离子,而不是 F_2 。冠醚作为反应剂用于脂肪酸、葡萄糖、抑制精神类药物和蛋白质的标记。

从PET转移到SPECT的另一个例子见于早老性痴呆疾病的研究。爱依华大学的研究人员使用 ^{133}Xe ,哈佛大学使用 ^{123}I -异丙碘胺非他明,印地安那大学用 ^{123}I -HIPDM都显示了早老性痴呆患者的颞顶部有特征性的分布。

Yonekura报告了中风病人 ^{123}I -IMP不在坏死脑组织中浓聚,说明该处缺乏氧摄取,尽管该处灌注是过渡的。

本年度的显像

密苏里大学发现的一种脑血流显象剂, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Propylene amine Oxime的派生物被誉为“本年度的显象”。这种显像可与 ^{123}I -IMP媲美,但可使用比 ^{123}I 大10倍放射性剂量的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。一种有竞争力的化合物已得到发展,该化合物在多功能二巯二硫醇上增加了一个氨基以增加在脑中的滞留时间。此种设计的放射性药物在狒狒和猴子的脑内能停留足够的时间,故可以进行SPECT显像。

Fritzberg等制备的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -巯乙酰三甘氨酸似乎具有适当的特性来取代 ^{131}I -Hippurate。麻省理工学院和哈佛大学的研究人员已经发展了多用途的中性络合物,这些络合物可进入细胞或通过血脑屏障。他们正在研制适合 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的脂肪酸。

Goodman和Knapp正在研制一种葡萄糖衍生物,可用SPECT测量脑和心脏的局部葡萄糖代谢。这个小组报告了一种可用

仪器方面的进展

除了化学上的进展,这次会次还报告了仪器方面的重要进展,大家正在做很大努力减少光电倍增管的数目,以便在保证甚至提高PET显像仪灵敏度和分辨率的同时,尽可能地降低价格。其中一个系统是把32个探头连接到4个光电倍增管上。Karp和Muehlbacher报告了用六角型棒状正电子照相机第一次临床应用的结果,它的分辨率是7.5mm。PET的价格可望降至50万美元范围内。Brownell等也研制了一个测量系统,通过减少光电倍增管的数目来降低成本。

几个研究人员,应用最大可能算法系统来重建PET图像,例如NIH小组报告的方法,能准确地测量脑中小结构如尾状核的放射性浓度。这个方法应用了显像仪器的物理特性,数据的统计和从CT或NMR显像得到的解剖信息来重建图像。在诸如尾状核等结构,常存在低估该区放射性而造成的错误,使用Carson的算法,可得到该区域示踪剂的准确浓度。

SPECT显像仪的发展还包括Technicare公司的Lim等报告的一个显像系统,该系统由三个旋转式照相机组成,随着灵敏度增加,分辨率也提高,可探测到8mm的病灶。

现在仍存在的问题是多个照相机或环形设计是否将成为SPECT的最终结构。京都大学使用的岛津仪器用一个带有扇形柱状束的环形结构以增加灵敏度。只有时间才能证明使用造价比旋转式照相机昂贵的环形照相机是否值得。

心 脏

过去五年中,心脏方面的论文持续减少,一个原因可能是心脏学家对超声心动检查的兴趣增加。

幸运的是,核医学正从诊断走向预后判

断和疗效监测。麻省总院的一个研究小组调查了 ^{201}Tl 显像的预后意义,发现患严重疾病如心肌梗塞的发生率与一般人群的发生率相同。该研究组还使用浓集于梗塞心肌的抗肌凝蛋白抗体来显示梗塞灶的大小。费城Hahneman大学的研究人员使用 ^{201}Tl 运动试验来找出高血压病人中容易发生心肌梗塞和其它并发症的患者放射性核素运动心室显像异常与随后的并发症有关。他们确定了高危病人,这些病人应该进行密切随访,也可能要考虑施行再次导管插入术和再搭桥术。

来自墨尔本和澳大利亚的小组提交了一份非常明确的研究结果,表明所有类型的心脏病患者当左心室射血分数减低时,存活率也降低。

心肌代谢

UCLA的一个小组继续应用这个原理,即当心肌受到损害,但仍存活时,它们倾向于代谢葡萄糖而不是脂肪酸,可能是因为糖是最有效的能量来源。他们还将葡萄糖代谢,血流测量与血管重建的效果联系起来。当血流减少,而葡萄糖代谢增高时,患者85%的异常节段得以改善;当葡萄糖代谢和血流都减少时,27个节段中只有2个得以改善,24个节段无变化,这些测量可以帮助选择冠心病人的外科手术适应症。

西德的一个小组把 ^{123}I -十七烷酸与 ^{11}C 标记的棕榈酸进行比较,结果表明精神压力重的患者, ^{123}I -十七烷酸和棕榈酸的心肌清除率均减少,这说明脂肪酸 β 氧化减少并转向葡萄糖代谢。来自田纳西大学的研究结果表明,有心肌梗塞患者,脂肪酸摄取减少,但在狭窄动脉灌注的区域脂肪酸的浓聚却增加,消除延迟。关于 ^{201}Tl 心脏SPECT方面,潜在优势正变为现实,如比平面图准确,尤其是对单血管疾病。

改进了的SPECT定量能进行下一步工作——自动解释结果。Itti报道了计算机应用可以从图像建立和处理扩展到图像解释。

从207例的经验, Itti的计算机贮存的数据为以后一组87例可用鉴别分析法得到结果。计算机判别的准确性至少不比人的主观判断差。计算机有5%的假阳性率, 85%的灵敏度, 而用眼判断只有75%的灵敏度。计算机可以用鉴别分析方法处理6种情况, 而大多数不能有效地处理三种以上的情况。

核药学

Barat研究了心得安在安静和运动时对EF值的影响, 以了解甲亢患者心脏功能损害是否由 β 受体过度兴奋引起的。心得安可阻断 β 肾上腺素能受体, 可减低静息时EF值并防止EF值在运动时增高。这表明 β 肾上腺素能活性过多不是心功不全的原因。原因可能在钙通道水平, 因为异博定无相同作用。

西德波恩大学用核技术研究另一种名叫Captopril的药物。他们能够证明Captopril对心瓣膜疾病患者EF值和RF值的影响。Dubovsky等用Captopril来确定肾移植患者的高血压是否由自体肾或移植肾分泌肾素引起。

核技术正在越来越广泛地用于监测治疗, UCLA医疗中心一个小组用肺对标记气溶胶剂的清除率来监测卡氏肺囊虫肺炎治疗中的患者。这种病常并发AIDS。清除率在炎症活动期比恢复期要快, 用它可定量地比较不同治疗方法的疗效。

几个研究结果表明, ^{99m}Tc -DTPA气溶胶在肺栓塞患者检查方面比得上 ^{133}Xe 和 ^{81m}Kr 。法国Henrimondorin医院的研究提出病人体位对 ^{99m}Tc -DTPA清除率的影响。

肿瘤

Neumann等比较了转移性黑色素瘤 ^{67}Ga 和 ^{111}In -DTPA-抗-P-97单克隆抗体两种方法。单独使用两者灵敏度相似, 但联合使用可提高灵敏度。那些浓集 ^{67}Ga 的肿瘤常不浓集P-97抗体, 反之也是这样。

休斯顿Anderson医院的研究说明了黑

色素瘤患者单克隆抗体的灵敏度决定于它们所在部位, 淋巴结的灵敏度是100%, 而其它部位则下降, 他们指出了使用5 mCi剂量来进行探测的重要性。

同一小组另一研究提出一个问题是抗体的非肿瘤分布, 肿瘤浓度很低, 而大量浓聚到其它部位。ZME-018抗黑色素瘤抗体在脾内浓聚, 而P-97则浓聚在肝内。

许多论文支持SPECT确定肿瘤范围要比平面图像佳的观点。

细胞标记

人们对标记血小板有着极大的兴趣。单克隆抗体标记白细胞比 ^{111}In -8羟喹啉对细胞的损害要少。托马斯杰佛逊大学的研究人员用B79.7单克隆抗体研究血小板动力学, 并比较不同的标记物。耶鲁大学用 ^{111}In -血小板研究表明, 肾移植患者急性排异和急性肾小管坏死有着根本的不同。

血栓显像

几个小组报告了用 ^{131}I -抗纤维蛋白元单克隆抗体探查血凝块的技术。来自纽约Mount Sinai医疗中心的小组正在应用 ^{99m}Tc 标记低密度脂蛋白的技术来确定动脉粥样硬化。

MIBG

Endo等报告了用 β -间碘苄基胍(MIB-G)来诊断甲状腺髓样癌和神经瘤。

密执安大学的小组继续研究这种化合物的摄取与自主神经系统的关系。市售拟交感神经药物对唾液腺和心脏MIBG摄取有非常明显的作用。用这个药物来探测嗜铬细胞瘤得到假阴性结果时, 应考虑患者是否正在服用市售拟交感药物, 他们的研究同时说明了拟交感药物对全身肾上腺素能神经系统的作用。

这个小组还用 ^{131}I -MIBG治疗了7例成神经细胞瘤, 3例病人有主观改善, 但无一

例有客观指标的改善。

胃肠道

台湾的叶泰恒(音译)研究了糖尿病人的食道运动。他发现91%糖尿病人有食道功能不良,可能是由于神经疾病的关系。Berlyn等研究了木糖醇替代食物糖对胃排空的抑制作用和卡路里吸收减少的关系。

骨密度

吸收仪是一个经济上有争论的问题,但无疑对骨质疏松病人有帮助。已报告了几个研究结果,其中之一是Wahner创造的用测量骨密度估算妇女脊柱骨折的方法。

核磁共振

13篇论文和5篇墙报是关于NMR临床应用的结果。核医学也可以在发展NMR中在物理化学的基础上测量T-1, T-2方面起作用。我们可以取一个病灶例如肿瘤,定量测T-1值和T-2值,然后将它们与核医学的方法得到的物理化学过程联系起来。我们知道NMR信号与细胞大小及含水程度有关,

但需要把它与用放射性示踪技术测定的体内生物化学联系起来。

用NMR,可在婴儿身上进行研究而不必担心放射性危害问题。FeigLin等报告了应用NMR探查和监测治疗新生儿先天性心脏病的情况。

革命性的发现

在1890年出版的经典著作《心理学原理》中,James写道:“化学反应必然伴随着精神活动,但我们对它的确切性质则一无所知。”

核医学是能够研究思维功能的化学基础的唯一手段。对人脑的研究有三种不同的着眼点:结构、功能,现在还有化学。化学把结构和功能,把脑结构和思维功能联系起来了。

我认为,有关生理功能尤其是思维功能的化学基础的发现是一个革命,这个革命的意义就象本世纪初原子物理的发现、50年代分子生物学和遗传学的出现一样。

〔施庆新 吴照迈节译 赵惠扬 周前审校〕

神经受体在活人脑中的定量显像

Wagner HN; Semin Nucl Med 16(1):51~62, 1986(英文)

当今核医学的进展是药理学的另一次重大突破,即可以直接测定病人趋神经药物对受体的特异效应。

一、正电子发射断层(PET)

使用PET研究活人脑内化学神经传递过程的能力,使把神经递质的化学过程与解剖结构以及精神和行为机能联系起来成为可能。新近研制的用单光子发射示踪剂诸如¹²³I标记的配基,使得用SPECT进行此种检查成为可能。研究神经受体时,PET涉及使

用¹¹C或¹⁸F标记的示踪剂,它们需要在医院内或医院附近的加速器生产。

对于被认为与特异神经受体结合的放射性药物,必需符合如下标准:(1)结合必需在药物低浓度时达到饱和,因为受点数量少;(2)结合必定受高浓度药物的阻断;(3)脑内分布必需符合受体的已知部位。

二、D₂多巴胺受体

¹¹C-甲基-Spiperone是Spiperone的类似物,一种对多巴胺受体有很高亲和力的苯