

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

基酮趋神经药物。藉助从 ^{11}C 二氧化物制备的 ^{11}C 甲基碘化物使酰胺氮甲烷化,所以放射性标记类似物3-N-甲基Spiperone的合成是建立在 ^{11}C 迅速参入Spiperone分子的基础上。

由于 ^{11}C 的半衰期短以及需知副产物和起始物质的质量,所以研制一种快速准确测定成品比放射性及任何杂质存在的方法是必需的。作者使用高性能液体色谱仪(HPLC)和自动积分记录器,因为该系统分析速度快和重复性好。作者使用这种系统在4分钟内测定了 ^{11}C -N-甲基Spiperone($[^{11}\text{C}]\text{NMS-P}$)在最终可注射溶液的比放射性。合成结束时,作者研究的最初72小时连续制剂的平均比放射性为270毫居里/微克分子($\text{mCi}/\mu\text{mol}$)(在轰击结束时为1080 $\text{mCi}/\mu\text{mol}$)。

三、 $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 是 D_2 配基的证实

一个重大步骤是选择具有满意体外结合特性的放射性配基。即体外研究时,它对受体具高度亲和力。研究啮齿动物脑表明: ^3H 标记的Spiperone和苯哌唑酮对受体有高亲和力,而氯丙嗪和氟哌啶醇并无亲和力。啮齿动物的活体研究亦表明: $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 在富含多巴胺受体的纹状体结合最多,而在很少有多巴胺受体的小脑结合最少。因此喜用小脑放射性代表非特异结合。注射示踪剂 $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 后第6分钟,纹状体中放射性积聚与小脑相等。但在以后2小时,纹状体放射性增高,而小脑放射性下降,表明随着时间的推移,示踪剂较为优先与多巴胺受体结合。给啮齿动物使用抗精神病药物(+)丁克吗使纹状体放射性降至小脑的水平。丁克吗的失活(-)形式并无此种效应。 $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 在脑内的分布完全与多巴胺受体大量存在的区域相符。因此,就Spiperone及其类似物 $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$,包括此药高剂量的饱和度而言完全符合受体结合的标准。

四、正常人

注射20 mCi $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 后即刻获得的

初期图像表明:示踪剂积聚于最大血流量的区域,即灰质。由于灰质的亲脂性,所以示踪剂迅速穿越血脑屏障并与特异和非特异受点结合。此后,当血放射性下降时,示踪剂以最快的速率离开非特异结合部位,以中速率离开5-羟色胺(5-HT)特异部位(额、颞、顶和枕皮质),以低速率离开多巴胺特异部位(尾状核和豆状核)。从 D_2 多巴胺受体结合点解离速率如此慢,以致注射后数小时,在尾状核和豆状核的多巴胺受体的放射性持续升高。90分钟末时,许多示踪剂积聚于尾状核和豆状核,仅小量积聚于小脑。

五、定量

作者的目的是获得关于神经递质在特异区域的数量和亲和力的资料,如可能,则估计内源性神经递质的释放速率。在50名正常人和200多名患有各种神经精神病人进行的 $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 动力学研究中,作者观察到尾状核和豆状核放射性与小脑放射性的比率(与静注示踪剂后的时间有关)至少在注射后2小时呈一条直线。此观察导致在各ROI内定量相对受体密度的简单方法。其设想大致如下:(1)小脑不包含 D_2 多巴受体,因此可作代谢产物和非特异结合的参考标准;(2) NMSP 从尾状核和豆状核受体的解离速率非常缓慢(否则,尾状核/小脑曲线随时间推移应向下弯曲而并非保持直线)。此假设已得到静注 ^{18}F - NMSP 后长达4小时期间测定尾状核放射性的支持;(3) NMSP 代谢产物在小脑和尾状核有恒定的相互关系。

已研制了一种完全数学的模型,它能计算绝对受体密度和亲和力,如下为评价在某一区域如尾状核和豆状核中受体可获量的最简单方法:静注后连续2小时进行PET扫描。藉助尾状核放射性与小脑放射性的比例(Aca/Acb 用平均计数/分/每个计算机像素表示)和注射示踪剂后时间函数表示的豆状核与小脑放射性比率估计 D_2 多巴胺受体的结合量。藉助时间函数表示的额皮质与小

脑放射性比率 (A_{fr}/A_{cb}) 估计 S_2 -5-HT 受体的结合量。

迄今, 在研究的50名正常人和200多名患有神经精神病的病人中, A_{ca}/A_{cb} 比率总是随注射后时间成直线增高。此直线的斜率反映 [^{11}C]NMSP 与来自可交换组织库 (包括非特异结合) 的 D_2 受体结合的比率。

假如我们假设: 配基对受体的亲和力不受研究中条件的影响, 则可使尾状核/小脑比率与时间有关的直线斜率被直接作为相对受体指数应用。因此, 作者观察到: 安定镇痛药如氟哌啶醇的受体阻断剂量导致直线斜率的下降, 而斜率增加反映受体密度增加。 A_{ca}^*/A_{cb} 与等时线的斜率可被用作代表相对受体的可获量。有两种方法可测定绝对受体密度和亲和力: 在受体未被阻断和阻断情况下, 或借助授予多次不同质量的示踪剂量, 或授予相同质量示踪剂量。为了测定输送给受体的示踪剂时间过程, 必需获得血浆标本。如我们并不在血浆中直接测量这些产物, 则小脑可用作代谢产物的校正。

六、年龄效应

在年龄自19~73岁、无病史或医学的或可察觉的神经精神病证据的22名男人和22名女人中, 作者观察到 D_2 多巴胺受体在尾状核和豆状核的数量随年龄增长而显著下降。介于19~73岁的男人, 平均下降46%。 D_2 受点在豆状核的数量随年龄增长平均下降43%。在22名女人, 受体在豆状核和尾状核的数量随年龄增长 (19~67岁) 稍有下降 (25%)。当 A_{ca}/A_{cb} 与时间作图的曲线斜率以年龄作图表示时, 观察到类似的下降。

在研究尸解获得的人和啮齿动物新纹状体时发现, 多巴胺及其限速合成酶酪氨酸羟化酶随年龄增大而减少。其他研究人员发现, 多巴胺受体在熟化后不久开始减少。在研究尸解的人脑时, Morgar 等发现 D_2 受点随年龄增长而密度降低, 伴有 D_1 结合点的进行性

增加, 因此假设 D_1 结合点的增加是对年龄有关的新纹状体多巴胺受点丧失的代偿。 D_2 结合点的丧失可以是纹状体突触后神经元随年龄增长而减少的结果, 传入神经元的减少导致多巴胺水平的下降或者受体合成的减少。

虽然CBF随年龄增长而减少, 但其下降远低于观察的 D_2 受体结合量的下降。作者根据从注射时至注射后6分钟的 [^{11}C]NMSP 的初期分布 (主要按照血流量测定的分布) 估计CBF。在此期间, 无论男人或女人的 A_{ca}/A_{cb} 比率 (与年龄有关) 均无统计学上显著下降。此外, 尾状核放射性 (此期间的cpm) 与血液中6分钟期间的积分放射性比率和小脑放射性与血液中6分钟期间的积分放射性比率在两性并不随年龄增长而下降。正常人的X线CT扫描并未显示尾状核和豆状核的大小随年龄增长而显著缩小。

七、5-HT受体

[^{11}C]NMSP对 D_2 多巴胺受体并非完全特异, 它也与 S_2 -5-HT受体结合, 对 D_2 受体有1/5的亲和力。这种缺乏完全特异性是一种优点, 因为 D_2 和 S_2 受点可被PET识别。当需要更完全的特异性时, 阻断 D_2 但不阻断 S_2 受体的氟哌啶醇剂量可在静注 [^{11}C]NMSP 以前授予。

在作者对正常人的研究中, 5-HT S_2 受体结合量藉助额皮质放射性与小脑放射性 (A_{fr}/A_{cb}) 比率估计。因为NMSP对5-HT S_2 受体亲和力较低, 所以额、颞、顶、枕皮质放射性比尾状核和豆状核以更快的速率下降, 但以低于小脑示踪剂离开非特异结合点的速率下降。额/小脑计数率初期上升, 然而以时间函数下降。

八、阿片受体

Candace pert 和 Solomon Snyder 于1973年在约翰霍普金斯大学首先成功证实阿片受体的存在。他们使用高比放射性阿片制剂和完善的方法迅速而彻底地洗离非特异性

* 原文为Acd, 有误。校者注

结合,而保留与受体的特异性结合。同年在瑞典乌普萨拉大学的Lars Terenius 和纽约大学的Eric Simon分别获得类似结果。在其它实验中,Kunar、Pert 和 Snyder检查阿片受体在脑的定位。他们解剖脑的许多区域并测量放射性标记阿片制剂在每个区域的结合。例如,丘脑中部包括高浓度阿片受体,丘脑侧面则很少。已假设:丘脑中部的阿片受体丰富至少部分解释阿片制剂缓解疼痛的能力。由于应用放射性自显影,Michael Kuhar把它的研究扩大至脑的显微水平。例如,他发现阿片受体在脊髓的浓索(dense bands),因此提供了阿片制剂作用于除脑以外的脊髓。扁桃核实际上是脑内阿片受体最高浓度的区域,该区域与这些药物的欣快作用有关。

九、PET

D₂多巴胺受体在活人脑成功显像后1年,PET 被用于阿片制剂在人脑中的定量显像。

阿片受体的显像借助正在研制的4-碳-甲基基-芬太尼(Carfentanil)完成,后者的效用大于吗啡7000倍。合成结束时,平均比放射性为1145mCi/μmol,相当于轰击3270mCi/μmol结束时的平均比放射性。

Carfentanil主要与涉及疼痛感觉的μ型阿片受体结合。Carfentanil的μ亚型特异性借助测量它对[³H]二氢吗啡受体结合的影响而被查明,[³H]二氢吗啡为高度μ-选择的配基,和其它配基一样对δ和K受体有较高的特异性。Carfentanil对μ、δ和K亚型阿片受体在37℃时计算的亲和常数分别为0.051 nmol、4.7nmol和13nmol。在狒狒的丘脑和尾状核发现最高浓度的放射性,额叶大脑皮质居间,小脑浓度最低。使用那诺松(naloxone)预先治疗导致示踪剂在丘脑、尾状核、大脑皮质和扁桃核积聚显著降低,但并不导致小脑放射性下降。

注射¹¹C-Carfentanil 30~60分钟时正常人放射性主要积聚于丘脑中部,丘脑侧面

放射性显著减少。尾状核和豆状核表现同样高的放射性。额、颞、顶大脑皮质的放射性稍少,但仍显著高于脑皮质。在垂体区和大脑皮质颞叶也观察到高水平的示踪剂积聚,而小脑放射性积聚更低。中央后回积聚少量示踪剂。在阻断剂量的那诺松注射后,注射¹¹C-Carfentanil后即刻获得的初期图像显示放射性分布相当于已知局部血流量的分布,但其后的图像表明:阿片受体的摄取由于预先注射那诺松而显著减少。

十、应用

测量与阿片和D₂多巴胺受体结合的药物如Carfentanil或甲基Spiperone的受体结合量的直接应用,是监测受体在用趋神经药物治疗过程中的状态。现在有可能直接测量故意阻断受体药物的特异效应。一个例子是监测阿片受体由于授予美沙酮(methadone)引起的占领程度。用于治疗药物成瘾病人的剂量范围自10~80mg/d。作者希望:受体阻断的程度可能很少不同,因而提供监测美沙酮作用的有效方法。在精神分裂症病人以一种类似方式监测安定镇痛药对D₂多巴胺受体的阻断作用可能有益。

为了促进此种测量,作者发展了一种简化的双探头系统,在某些方面类似测量放射性碘在甲状腺的积聚,以判断甲状腺机能亢进或减退。这种装置并不替代PET,但容许以更简单和价廉的方式使用正电子发射示踪剂。

十一、当前的研究

除了测量受体在活脑的密度和亲和力以及评价药物如阿片制剂和安定镇痛药的药效外,作者的目的是尝试测量内源性神经递质的释放速率。

3种新标记的配基已被研制用于评价人的其它受体:甲基LSD用于5-HT受体较特异性的研究,suriclone用于苯二氮杂草受体,dexetimide用于毒蕈碱胆碱能受体的

研究。

在生长发育期间影响神经递质和神经受体活性显著增高、而老年期间下降因素的研究可为理解神经递质和受体机能增高和下降的因素铺平道路。例如,作者现已发现 V_B 对多巴胺神经传递和神经受体的显著效应。作者也观察到正常人血浆 V_B 水平与年龄有关的下降与多巴胺受体活性在尾状核和豆状核的下降平行。啮齿动物的 V_B 缺乏使多巴胺及其代谢产物以及 D_2 多巴胺受体水平降低。

许多重点医学中心将在以后5~10年可能会有回旋加速器和PET示踪剂。PET可被用于监测药物对脑的特异性效应。例如,测量阿片受体被美沙酮占领的程度可有助于对病人的治疗。

可以预言:不久的将来,PET示踪剂将被广泛扩展应用至活人,这是在分离的突触体和神经元系统、实验动物和尸解人脑中进行长期脑化学研究取得的重大进展。没有一种见解可以详述,但这些众多的见解综合在一起可能告诉我们更多关于健康和疾病脑的机能。

[金稚奎节译 马材芳 张金谷审校]

文 摘

013 不同商品裂变 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器洗脱液的化学、放射化学和放射性核素纯度[Audreas H Met al; Eur J Nucl Med 12:41~46,1986(英文)]

目前, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 是核医学中最常用的放射性核素,它是通过盐水洗脱 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器得到的。 ^{99}Mo 以钼酸铵形式固定在氧化铝柱上,这样,发生器洗脱液中放射核素杂质和放射化学杂质的存在,是造成病人辐射危害的原因。

在许多情况下, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的应用依赖于发生器洗脱液质量,不仅要考虑不同发生器之间,而且还要考虑同一发生器的不同洗脱液之间的质量。作者调查了7个厂家提供的裂变 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器(见表),进行了下列检验:

发生器的有关数据

厂 家	发生器类型	参考天数活性 (GBq)
A. Hoechst (FRG)	Tecegen S	2.0(54)*
B. Mallinckrodt (Netherlands)	Ultratechnekow FM	1.85(50)
C. Amersham (USA)	Amerfec	2.78(75)
D. Sguibb (FRG)	Minitec 200	1.85(50)
E. IRE (Belgium)	Elufec	3.7(100)
F. CIS (France)	Elumafic III	1.85(50)
G. EFK (GDR)	Rofop	1.85(50)

*括号内的数为毫居里。

1. 洗脱效率:从发生器 ^{99}Mo 的标示量计算 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的洗脱效率。7个发生器的产额都是相当稳定的,但发生器C的洗脱效率较低(80%),而发生器D的 ^{99}Mo 超载约40%,其他发生器的洗脱效率为100~115%。

2. 放射性核素的纯度:洗脱液中 γ 核素杂质有 ^{99}Mo 、 ^{131}I 、 ^{103}Ru 、 ^{140}La 和 ^{140}Ba ,这些放射性核素的活度为每毫升洗脱液中含纳居里水平。 ^{99}Mo 转至 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 洗脱液中,很可能是在运输或装配期间中心容器受损发生的。所以对一个新的发生器首次洗脱液进行检验是合适的。 ^{99}Mo 的活度不应超过 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 活度的0.1%,才能给病人使用。

3. 洗脱液($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$)中 ^{99}Mo 的快速测定,可使用商品剂量校准器。由于 γ 能量的差别($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -140KeV、 ^{99}Mo -740KeV),洗脱液中 ^{99}Mo 的水平从这两个活性测量中很容易测得。用5毫米厚度铅屏蔽 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的 γ 射线。几乎所有商品剂量校准器都使用一个合适铅装备,提供对 ^{99}Mo 的计算。

4. 放射化学测定,使用TLC(薄层色谱),分离锝和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的其他价态,结果高锝(RPH)Rf为0.9~1.0、还原 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Vu)Rf为0,所有发生器洗脱液的放射化学纯度都在95%以上。

5. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -发生器洗脱液pH为5.0~5.5。

6. 洗脱液中铝含量分析都 $<1\mu\text{g}(3+)/\text{ml}$ 。

结论:7个发生器(裂变)洗脱液的质量分析,基本符合欧洲药典的要求。对 ^{99}Mo 的精确测量是用商品通用剂量校准器,5毫米厚度的铅屏蔽。 ^{99}Mo 屏蔽分析允许了低能 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的光子和 ^{131}I 、 ^{103}Ru 一样穿透,因此,在测量含有高活度 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 洗脱液的 ^{99}Mo 时,会使 ^{99}Mo 活度偏高。所以作者建议,对发生器产生的洗脱液,应立即用高分辨率谱仪或剂量校准器和大于5毫米厚度铅屏蔽测量。

[张瑞亭摘 夏振民、王功鹏审校]