PET与精神疾病的脑化学

Wagner, Jr.HN

提要：PET的问世，能定量研究神经受体正常或疾病状态下的亲合力及数量变化，并把这些变化与行为改变联系起来。本文着重讨论了用^{11}C-NMSP显像多巴胺受体及^{11}C-Carfentanil显像阿片受体系统。

James在经典的心理学原理一书中说到，“化学作用必然伴随有精神活动，只是其确切的性质还很少为人所知而已”。这位伟大的心理、哲学家在1890年所说过的话，今天已部分地得到证实。

自1931年Lawrence发明回旋加速器及1934年Curie和Joliot发现人工放射性以来，人们已能够制造出许多种放射性原子，如^{11}C和^{18}F。科学家可以利用这些放射性元素进行很多的实验研究。1941年人类第一次测量的放射性浓聚碘就是由回旋加速器生产的。此后不久，经过Fermi等人的探索研究，又发明了核反应堆生产放射性示踪原子。如^{3}H和^{14}C。过去的几十年间，^{3}H、^{14}C在生物学领域得到广泛的应用，并由它们的利用，奠定了生物化学的基础。NIH（美国国立卫生院）的科学家Axelrod及其合作者们，用^{3}H、^{14}C研究了突触的生物化学，他们追踪了以酪氨酸为原料，经多巴、多巴胺合成去甲肾上腺素的全部合成途径。接着，他们又观察到，在神经冲动的传递过程中，去甲肾上腺素等神经递质结合到突触后的受体上，未结合部分将被酶分解或被再摄取到突触前神经元末梢的囊泡内。

时隔不久，回旋加速器再次显示出它在生物化学研究中的突出地位。在从事此项研究为数不多的先辈中，Ter-Pogossian始终致力于回旋加速器生产放射性示踪剂的研究。他在Hammersmith医院用短半衰期的^{15}O（$T_{1/2}$ 2.5min）研究肺功能时，使用了一台早期正电子发射断层（PET）扫描机，我有幸也参加了这项工作。1966年我们就以“对回旋加速器生产同位素的新看法”为题发表了我们的一篇综述。

与此同时，1965至1966年间，在维也纳大学报道了一篇经典的论文，证明巴金森氏病是因黑质核的神经元变性，导致尾状核和壳核多巴胺缺乏。从而知道，巴金森氏病患者缺少多巴胺，当神经冲动到达时，无足够的神经递质释放。这一发现提醒我们研究其他类型的神经系统疾病，如我们今天正在研究的阿耳茨海默氏（Alzheimer）病及杭延顿氏（Huntington）病等。1977年Sokoloff等人报道了用^{14}C去氧葡萄糖的方法，测量脑局部葡萄糖的代谢与利用。开始试用于动物，随后又用于人体，探讨用生物化学活性反映神经活动。这是一个很重要的发明，就象1929年人类发明了脑电图一样令人兴奋。Kuhl及Phelps等研究者利用这种方法，显示大脑的某些功能，如视觉，听觉、记忆、运动等活动增加时，不同脑位的化学活性亦随之增加，由此而证实了近百年前James等心理学家的观点。借助于PET，我们才能把化学活性与精神活动联系起来。

1979年我第一次来中国，与阜外医院的刘医师一起广泛地研究心脏功能。但不久，我的研究小组将兴趣转移到用PET研究脑化学，其重点在神经递质上。

在圣地亚哥，Ramónk y Cajal证实大脑并非是一个大的纤维网络结构，而是由数

十亿神经元构成。他发现了突触，观察到突触大量存在于轴突及树突上。由此他荣获1906年的诺贝尔奖金。今天，我们已知道，每个神经元约有一万个突触与其他神经元发生联系。电镜切片可显示其超微结构。轴突、树突的末梢囊泡内含有神经递质。还可以通过注射^{3}H-异丙诺啡（diprenorphine）后处死动物，观察轴突内的颗粒，鉴定哪些是阿片受体系统的神经元轴突。不同的末梢内含有各异的神经递质，它们或传递信息，或能调节神经冲动的传递。

现代神经生物学的原理之一，就是神经冲动的传递要借助受体的作用。当神经元兴奋时，动作电位沿轴突直接传导，到达神经末梢时，刺激神经递质的释放，如乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、5羟色胺及肽类物质（如吗啡肽和P物质）。神经递质跨越突触间隙，作用于突触后大分子受体上，完成信息传递过程。受体是很活跃的，不断的分解、替代。如胆碱受体仅生存5～11天，多巴胺受体平均寿命2.5天。受体还可由活性状态变成无活性状态，由高亲合力状态变成低亲合力状态，而且，甲状腺激素等能够影响受体的亲合状态。

在受体研究中，另一个重要的发现是1973年，有三组科学家各自发现，哺乳类脑内存在阿片受体。实验中他们使用了^{3}H标记的配体（如纳洛酮）。同一年里，Kuhl等人证明了阿片受体沿痛觉传导途径分布，提示阿片受体在痛觉传导中起到很重要的作用。当Kuhl 1978年报道了多巴胺受体结合的可行性及放射自显影研究成果后，我们便决定用正电子发射原子做多巴胺受体的显像工作。自1979年起我们开始做人体大脑神经受体分布的显像，进一步又做不同脑区受体分布与定量的研究，尤其是多巴胺受体与阿片受体。同时，我们也探讨这些受体在正常人与各种精神神经疾病患者间有无差异，以及多巴胺及阿片受体是否参与其病变的药理学证据。最后，我们试图寻找有关神经递质变化的定量监测方法及了解疾病过程中对治疗的反应。

现代药理学的内容，主要是建立在使用药物兴奋或阻断受体的实验基础之上。常用到的阻断药如西米替丁阻断H_2受体，心得安阻断β-肾上腺素能受体，卤吡醇（haloperidol）阻断多巴胺受体。常用的兴奋剂如溴麦角环肽兴奋多巴胺受体。

脑化学的研究，需要一个科学工作者的群体，包括基础学科、临床神经病学及核医学的专家们通力合作。在仪器方面，要有一台回旋加速器安置在从事PET研究的实验室附近。这样便于物理、化学与临床专家之间的相互交流。我们核医学科在1982年安装了一台回旋加速器。我们实验室合成的第一个重要的化合物是1983年完成的^{11}C-甲基螺环哌啶酮（^{11}C-Methylspiperon，^{11}C-NMSP）。用这个化合物，我们第一次在人体做了脑受体显像，显示出在尾壳核有很高的D-2受体密度。这次研究以“人脑多巴胺受体的PET显像”为标题发表在1983年杂志上。此工作的目标是测量体内的化学反应。接下去，我们还要探讨疾病状态时，神经递质合成速率的异常升高或降低，何处神经受体的亲合力增加或降低及受体数量有何改变。换句话说，就是把活体的生物化学作为研究的目标。

这里我举一个例子，你可以认为^{11}C-NMSP与尾壳核的D-2受体结合，注射^{11}C-NMSP一段时间后做脑显像，我们可以计算出受体的密度、亲合力及定量计算出不同脑区受体功能的活性。此实验中，在富含D-2受体的尾壳核可见到^{11}C-NMSP的积聚，而预先注射D-2受体阻断药（如haloperidol）则能阻滞^{11}C-NMSP在此区域的积聚。另一个较简单的半定量方法是将D-2受体集中的尾壳核的示踪剂浓度与小脑的浓度做比较。利用这种方法，你可发现，尾壳核与小

脑浓度的比率，在19～70岁的人群中，随年龄的增长而显著的降低，男性比女性更甚，如男性从19岁到70岁间可降低46%。此结论已由Dr.Wong报道，标题是"PET测量年龄对多巴胺受体及5-羟色胺受体的影响"。

目前，为了用绝对单位制（即米、千克、秒制）定量受体的密度，必须采用数学模型。区分转运到受体部位的示踪剂浓度与受体的密度是很重要的。可用三室或更好的四室模型来计算受体的密度，比如用haloperidol结合多巴胺受体，在阻断与非阻断不同的状态下测尾壳核的放射性积聚，就可以计算出Bmax（最大结合量）或受体密度。

我们已了解并在继续研究，许多精神分裂症病人尾壳核的D-2受体比正常人高。尽管有部分精神分裂症病人D-2受体的密度在正常范围之内，但平均水平要高于正常人二倍。有一个问题是多巴胺受体是特异地只在精神分裂症病人升高，还是也可在其他精神疾病升高呢？我们调查了一些象燥狂抑郁症和具有幻觉、妄想、定向障碍特征的精神病人及一些非精神病人，结果发现，有一些燥狂抑郁症患者具有与精神分裂症程度相当的D-2受体增多，此文发表在1986年。

燥狂抑郁症患者，精神症状的表现与其受体的密度有相关性。对这种病人，已有一种新的检查方法。此法能定量地评价幻觉、妄想及定向障碍。这些表现的评价与受体密度的定量可构成一个正相关，相关系数是0.78，就是说，患者精神病程度愈高，则Bmax愈大；而行为表现与生物化学测定之间的相关性，正是我们要反复研究的内容。

下面开始讨论我们研究的第二个受体系统——阿片受体系统。所用的示踪剂为^{11}C-卡芬太尼（^{11}C-Carfentanil），这是一种强效麻醉药，在同等剂量时效价强于吗啡约一万倍。因为要显像仅有微微克分子浓度的受体，必须用亲合力非常高的放射性示踪剂。我们看到，阿片受体的分布有点象多巴胺受体，尾壳核数量很多。在丘脑及额顶叶皮层浓度亦很高。而视觉皮层很少。用非标记药物时纳洛酮阻断受体后再显像，你可看到三种不同的阻断状态。^{11}C-Carfentanil在丘脑、皮层、尾壳核仍然可见，视皮层很少，而在皮层的中心则几乎被预先注射的1mg纳洛酮完全阻断。如给予部分或中间剂量，还可得到部分阻断。由此我们可以在人体得到剂量-反应曲线，曲线可反映出随纳洛酮剂量的增加，特异性结合的百分数相应下降。

在许多实验，如药物作用的研究中，不必需要PET扫描机，而用一台简单便宜的双探头探测仪就可以了。

1988年第七期的核医学杂志上，我们报道了纳洛酮占据阿片受体时间的研究。此药单次口服剂量可阻断受体约一周，与直接测量到的^{11}C-Carfentanil占据时间相近。此项研究很有意义，因为一旦测知了药物的受体占据时间，就能够更精确地评价药物的时效。而且我们发现，产生阻断效果的剂量大约是依据动物实验及测血浆清除率推荐剂量的1/20。

接下来我们讨论癫痫。癫痫是一种很重要的疾病，美国有二百万以上癫痫患者。在美国，这些病人虽已得到很好的治疗，但每年仍有5万人需手术治疗。癫痫病变约80%发生在颞叶，另20%在额叶。尽管有这么多病人等待手术，但每年能够进行手术的仅300～400例。其原因就是要找到病灶所在决非轻而易举。只有40%颞叶病人的病灶能用CT、NMR等形态显影方法发现。对进行颅脑术的病例进行适当的选择是很有必要的，检查时将电极放置在病人颞叶或其它脑区作连续记录7～10天，以便确定引起癫痫发病的病灶所在。如果能做此实验，就有90%的准确性为病人实施手术，并通过手术根除病人以后的发作。但这项检查较复杂，而且是创伤性的。我们实验室及UCLA（加州大学洛山矶分校）研究者都证实，80%的颞叶

癫痫病人在其病侧相对于对侧来说，有一低葡萄糖代谢区。我们实验室的 Frost 等人研究了癫痫病人的阿片受体，他发现在用^{18}F-脱氧葡萄糖（^{18}F-deoxyglucose）测定葡萄糖代谢所观察到的代谢区内，^{11}C-Carfentanil 的结合量增多。这表明此区内阿片受体浓度增高，而且两者有相关性，即 ^{11}C-Carfentanil结合愈多葡萄糖代谢率愈低，这可能与阿片系统抑制癫痫病灶神经元的活动有关。

我们正在继续研究其它的受体系统，如苯二氮䓬受体系统及多巴胺受体系统。蒙特利尔精神病研究所的科学家发现，癫痫病灶内有^{18}F-DOPA的异常积聚，这提示病灶处多巴胺的合成是增多的。同时我们知道，多巴胺系统是另一个影响因素。多巴胺与阿片系统均有可能通过兴奋病灶而导致癫痫发作。我们现在认为，寻找到一个广谱的示踪剂已成为成为可能。前面我们已提到了各个受体系统各自的示踪剂：如^{11}C-NMSP研究D_2-R、Carfentanil 研究 mu-阿片受体、Diprenophin 用于 mu、Kappa、delta 阿片受体、RO-15-1788显示苯二氮䓬受体及S_2-5-羟色胺受体。

对于我们的研究工作，可概括为三个类型。第一类是测定脑的局部血流量。二是测量脑局部的物质代谢，如用 ^{18}F-deoxyglucose测葡萄糖代谢和 ^{15}O 测氧代谢。第三类是研究神经传递本身。首先我们用脱氧葡萄糖测定脑内代谢的变化及此变化是否影响大脑其它区域，继后我们又深入研究神经传递过程。现在正在研究正常对照状态、睡眠状态、睡眠剥夺及睡眠障碍状态时的变化。我们把精力集中在睡眠，是因为睡眠是一种正常状态下可逆性的变化。当你观察睡眠剥夺者，可看到活动大量减少，但这种变化又是可逆的。睡眠障碍是一种慢性疾患，但其病变也是可逆的，因为这种病可以治疗。由此我们得到活动与脑化学之间的关系。

我们还研究了运动疾病；还选择了脑卒中病人进行研究，这种病人既有持续性抑郁，又可有持续性燥狂综合症；并且我们还研究了一些药理学实验证明有特异受体系统参与的疾病。但我们主要从事多巴胺、阿片、5羟色胺及苯二氮䓬受体系统的定量研究。这些受体与药物结合可产生精神病。另外，我们力争将行为与脑化学联系起来。

毫无疑问，脑化学的变化会引起行为的改变。经过受体与药物等对行为影响的研究，我们不仅明确脑化学会影响行为，并知道是如何影响行为的。从这一点上说，是PET让我们首次在有生命的人体进行了脑化学与行为关系的研究。以上内容，也是目前心理学家及神经科学者所要研究的对象。

〔ISNM'88 Beijing 杨子义 吴宏根据论文摘要及录音整理 王世真审校〕

（上接第84页）

35/10万，尽管我对这个统计资料的可靠性表示怀疑，但总的说来，在美国乳腺癌的生存率是提高了。不过令人失望的是，我们至今还没有找出一个更为灵敏的方法来探测早期乳腺癌。

我认为，在乳腺癌病人的淋巴结放射免疫显像方面，还有很多问题没有解决，而且，有些新的想法也不很容易办到。我们必须对淋巴结显像的有关机理进行研究，应该找到一种抗原，当肿瘤尚未发生转移时，在各个引流区域淋巴结中就能够探测到。

〔ISNM'88 Beijing 施绪保根据论文摘要及录音整理王世真审校〕