

脑显像剂的新进展

上海华山医院 王琼综述 林祥通 唐 谨*审

提 要: 本文重点介绍了脑显像剂的分类, 显像机理、体内过程的进展, 并展望了新型脑显像剂的发展前景。

脑显像从探测血脑屏障结构缺损转移到研究脑的功能、代谢和血流变化, 这是神经核医学上的一个转折点。各种新的脑功能显像剂的研制和开发已成为关键环节, 本文就近年来脑显像剂的研究进展作一概述。

一、弥散性显像剂

^{14}C 标记的安替比林从50年代就在动物身上进行脑灌注研究。此后, 用 ^{123}I 标记的4-碘-安替比林在人身上进行的显像研究也已被报导, 但由于其清除迅速, 显像质量很差。脂溶性惰性气体 ^{133}Xe 、 ^{85}Kr 、 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 等也已被用作脑灌注显像剂。与SPECT结合, 已经表明 ^{133}Xe 吸入法可提供局部脑血流量(rCBF)的有用资料。这类显像剂的最初摄取较高, 但其游离扩散通过血脑屏障(BBB)的能力是双向的, 因此消除与摄取具有相同的效率, 在脑中的停留时间较短, 不能完全满足SPECT脑显像的需要。通过持续颈动脉注射放射性核素 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 进行平衡显像, 允许足够的时间进行断层处理, 但技术属侵犯性, 放射性药物也不易获得, 临床实际应用仍受限制。

^{15}O , $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$, ^{11}C -丁醇, ^{123}I -烟碱, ^{18}F -氟代甲烷等均属此类。

二、代谢性显像剂

1. ^{15}N 标记的 NH_3 和 ^{11}C 标记的烷基胺类

^{15}N 标记的 NH_3 在人静脉注射后有7%的脑摄取^[1]。它通过简单的扩散机制进入脑组

织。一旦进入细胞, $^{15}\text{NH}_3$ 就被结合进入谷氨酸-谷氨酰池, 被有效地固定。其迅速的脑摄取、缓慢的脑清除, 允许PET系统的使用, 提供了非侵入性测量rCBF的方法。然而, 测得的rCBF值仅仅是相对值, 所以 $^{15}\text{NH}_3$ 已不再用于测量rCBF。 ^{11}C 标记的胺类在小鼠上也显示了与氨相似的迅速的脑摄取和较长的胺贮留时间, 贮留机制可能与细胞内代谢, 如单胺氧化过程有关。

2. ^{18}F 标记的DG

葡萄糖是脑组织唯一的能源。脑局部葡萄糖代谢的测定在临床上具有重要价值。Sokoloff等首次报导了用 ^{14}C 标记的2-DG来定量测定鼠脑的局部葡萄糖利用率^[2]。DG通过葡萄糖载体运输穿过BBB, 并进入脑细胞中进行磷酸化, 形成6-P-DG。与6-P-G不同的是: 6-P-DG形成后很少再进一步代谢。这种定位化类型称为代谢滞留。基于同样的生化原理, 与2-DG结构相似的FDG也被用作代谢滞留剂。与PET技术合用, FDG已提供了脑的生理、病理状况下葡萄糖代谢研究的十分有用的手段。

持续吸入 ^{15}O ($T_{1/2}=122$ 秒) 标记的 CO_2 和 CO 也已被用来估价脑血容量(CBV)和脑血流(CBF)。 ^{15}O 还可用来测定脑局部的氧消耗。

三、胺类显像剂

从80年代初起, Winchell, Kung等人分别从一系列单、双胺中优选了 ^{123}I -IMP^[8]

和 ^{123}I -HIPDM〔4〕。它们均属小分子,电中性,脂溶性的稳定化合物,静注后能快速进脑,在脑中的摄取高,贮留时间长。使用放射自显影技术,鼠脑切片的局部分布图像能显示出反映脑的局部灌注,并认为在15~60分钟之间的放射性没有重分布的迹象,能正确地反映脑血流。最近一系列的研究已证实了这类显像剂在临床上能作为定性、定量地反映局部血流分布的指示剂。Kuhl等根据Sapirstein原理,建立了IMP测量脑血流的数学模式〔5〕。估计这两种显像剂反映rCBF的最初脑摄取多取决于脂溶性,而其贮留机制则很可能与其代谢和/或pH梯度和高能非特异性受体位点有关。这类显像剂还有 ^{76}Se 标记的MOSE PIPSE〔6〕, ^{123}I 标记的儿茶酚胺(Catecholamine)类似物〔7〕,哌嗪(Piperazines)〔8〕和芬妥明(Phentermine)〔9〕类似物等。

这些胺类显像剂是用发射 γ 射线的核素标记的,它们与正电子发射核素标记的代谢类显像剂相比,具有经济适用的特点。目前,人们正在努力以建立用SPECT进行定量或半定量脑局部血流量测定的数学模型,并与通过PET研究所得的结果相比较。

四、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的显像剂

放射性核素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 对于器官显像具有理想的理化性质:合适的物理半衰期($T_{1/2} = 6.02$ 小时),单一中等能量的 γ 射线(140keV),使用的发生器临床易于制备。很多学者近年来一直在研制用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的能通过完整BBB的脂溶性化合物。这类化合物必须能与还原 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 形成稳定的螯合物,并要显示高脂溶性。其中氨基乙烷硫醇(amino-ethanethiol)衍生物,氨基甲酰甲基亚氨双醋酸酯(carbamoylmethylimino-diacetate)的长链烷基衍生物,8-羟基喹啉,EDTA和DTPA的N,N'双酯类,草酚酮(tropolone),2,4-戊二烯(2,4-pentadione)等已见陆续

报导。但它们在静脉注射后均没有表现出明显的脑摄取。这可能由于其高蛋白结合或体内稳定性差所致〔10〕。

1984年起,Kung,Voldert等先后报导了 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BAT〔11〕, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PnAO〔12〕作为脑局部血流显像剂。在动物实验上均显示了较高的脑摄取和与 ^{123}I -IMP, ^{123}I -HIPDM对比极为相似的局部脑血流灌注图像。但遗憾的是:这两种化合物在脑中的贮留时间均很短,给测量带来困难Cumming等人在PnAO的基础上合成了大量的衍生物,其中以HM-PAO最为理想〔13〕,与PnAO相比,HM-PAO在脑中显示了良好的摄取及贮留。初步临床研究表明, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO能迅速进入脑组织,药物注射后30~40秒即达摄取高峰,此后数小时内一直保持恒定,脑灰/白质比例也在较长时间内维持恒定,这在脑迅速的生理、病理变化时,可用来反映脑的某个区域的状态。在1985年欧洲核医学会议上, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO被认为是一个理想的脑局部血流显像剂;Leonard等将 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO与 ^{123}I -HIPDM作了比较,证明了两者断层显像的相似性。与 ^{123}I -IMP和 ^{123}I -HIPDM相比,其更可能为临床广泛应用。

随之, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADT〔14〕, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GBT〔15〕等陆续有报导,也被认为是比较希望的脑血流显像剂。

五、受体显像剂

脑功能活动的神经介质多属胺类化合物。鉴于胺在大脑功能中的中心位置,不难预测,在精神分裂症,躁狂忧郁症等神经功能紊乱中,可能出现神经胺的代谢异常。放射性标记的儿茶酚胺类已被用作脑显像剂,其中很仔细研究过的是 ^{18}F -多巴〔16〕,在狒狒身上进行的研究已表明其脑摄取可用甲基多巴来阻断。利血平可置换 ^{18}F 的活性,而haloperidol增加 ^{18}F 在脑中的计数,在人身上的研究证实基底神经节有最高的摄取,反

映体内该处多巴胺的合成。

Sargent 等对用放射性碘和溴标记的儿茶酚胺也做了研究, 麦可卡林等的衍生物已在狗脑中表现了很高的脑摄取, 但这些多巴胺类目前还没有在人身上进行研究。

还有一系列神经受体制剂的合成及研究已被报导。他们包括: ^{11}C -methylspiperone^[17], ^{11}C -Spiroperidol^[18], ^{18}F -haperidol^[19], ^{11}C -flunitrazepam^[20]和 ^{123}I -QNB (3-quinuclidiny1-4-iodobenzilate)^[21]等, 这些受体显像剂可能是进行非侵入性脑功能研究的又一次突破。

还有一类称之为脑神经递质的显像, 如 ^{11}C -N,N-dimethyl-phenylethylamine^[22], 它能测出脑内单胺氧化酶的作用下脱胺的部分自由扩散出脑。大脑局部放射性强度与单胺氧化酶活性成正比。

参 考 文 献

1. Lockwood A; J Nucl Med 1980, 21: 276
2. Sokoloff L; J Neurochem 1977, 28: 897
3. Winchell HS; J Nucl Med 1980, 21: 940

4. Kung HF; J Nucl Med 1983, 24: 66
5. Kuhl DE; J Nucl Med 1982, 23: 196
6. Kung HF; J Med Chem 1980, 23: 1127
7. Sargent T; J Nucl Med 1978, 19: 71
8. Hanson RN; Fifth International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Tokyo, 1984, p92
9. Elmaleh BR; J Nucl Med 1984, 25: 32
10. Loberg MD; J Nucl Med 1979, 20: 1181
11. Kung HF; J Nucl Med 1984, 25: 326
12. Volker WA; J Nucl Med 1984, 25: 511
13. Cumming SA; Eur J Nucl Med 1985, 11: A107
14. Lever SZ; J Nucl Med 1985, 26: 1287
15. 問賀田泰寛; 核醫學 1985, 22: 1142
16. Garnett ES; Nature 1985, 305: 137
17. Wagner HN; Science 1983, 221: 1264
18. Fowler JS; J Nucl Med 1982, 23: 437
19. Zanzonico PB; J Nucl Med 1983, 24: 408
20. Comar DF; Pharmacol 1981, 75: 21
21. Eckelman WC; Science 1984, 223: 291
22. Inoue O; Fifth International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Tokyo, 1984, p197

(上接第123页)

别配对调查了5329名未作辐照与非发癌者的兄弟姐妹。所有受检者均出生于北非、中东、以色列及父母均系非洲或亚洲人。平均辐照年份为1956年, 辐照时的平均年龄为7.1岁, 随访结束时的平均年龄33岁, 平均随访时间26年。死因根据国际疾病分类第9版确定。死亡率计算按以色列中央人口登记证明的受检人员数及全国死亡登记确定。

结果表明, 儿童期间作放射治疗与头颈部肿瘤以及白血病死亡的危险性增加相关, 前者的相对危险性(RR) = 3, 后者的RR = 2.3。其它死因在辐照后未见显著增加。颅内平均辐照剂量为1.5Gy (150拉德), 脑部肿瘤的增多进一步证实, 儿童的中枢神经系统对放射疗法导致肿瘤是敏感的。骨

髓的平均剂量大约为0.3Gy (30拉德), 超过全身平均照射剂量数; 每百万人口每年每拉德超额白血病死亡的估计危险系数为0.9, 这与其他全身暴露的研究结果一致。同时也观察到骨与软组织肉瘤明显增加(RR = 9)。在此期间, 肿瘤危险性呈双峰型, 早期峰因超额白血病所致, 发生于照射数年后, 而因实体瘤(Solid tumors)的超额多数明显地出现于大约15年后。尽管暴露人群中肿瘤增加, 但在整个研究人群中, 50%以上的死亡系意外事故或与军队服役相关等外部事件所致。

因辐照人群目前刚进入通常与高度肿瘤危险性相关的年龄范围, 因此儿童期辐照后放射线所致肿瘤的全面影响与估计, 尚需今后继续观察。

[倪仁宝摘 麦智广校]