

GABA/BZ受体显像：焦虑性疾病心理、情绪和行为异常的诊断手段

华西医科大学附一院核医学科 郭正平综述 谭天秩 赵惠扬* 审

提 要：GABA/BZ受体活动异常与焦虑性神经官能症、原发型癫痫等中枢疾病的发病密切相关。对该受体位点的检测和显像，是认识上述疾病的发病机理及诊断治疗的新型手段。

以脑功能性改变为主的精神心理性疾病往往与受体介导的神经生理生化过程的异常密切相关。越来越多的资料肯定了GABA/BZ(γ -氨基丁酸/苯二氮草)受体与焦虑性疾病、紧张综合征、抑郁及原发型癫痫等中枢疾病的发病关系^[1~3]。

在活体生理及病理状态下，脑受体显像显示脑内受体活性、密度、分布的变化，为上述精神心理性疾病提供客观的影像诊断手段，具有崭新的临床意义。本文对GABA/BZ受体的研究现状、与焦虑性神经官能症等中枢疾病的关系及受体显像的应用作一介绍。

GABA/BZ受体

GABA是哺乳动物脑内最主要的抑制性神经递质，其受体分为A、B两种类型：即GABA_A受体和GABA_B受体。GABA_B受体位于突触前膜，与中枢抑制效应无关；GABA_A受体位于突触后膜，与膜上Cl⁻通道相连，它与其配体GABA结合后，使Cl⁻通道开放，Cl⁻内流，细胞膜处于超极化状态，降低神经元的放电频率，产生中枢抑制效应。GABA_A受体上有BZ类、巴比妥类等多个识别位点，这些位点分别与其相应配体结合后通过影响GABA_A位点对Cl⁻通道的调节作用而产生药理效应^[4]。

不同BZ受体配体对GABA_A受体的调节作用

作用于BZ受体的配体根据其对GABA_A

受体调节产生生理效应的不同，分为三类，①BZ受体激动剂：以苯二氮草类药物为代表，结合于BZ受体后，促进GABA诱导的Cl⁻通透性增加，上升调节(正性调节)GABA_A受体的作用，产生镇静、催眠、抗焦虑作用；②反向激动剂： β -卡波琳类(β -Carbolines)，结合于BZ受体后，抑制GABA_A受体诱导的Cl⁻通透性增加，下降调节(负性调节)GABA_A受体，产生与苯二氮草类截然相反的生理效应；③GABA_A受体拮抗剂：Ro-15-1788类，结合于BZ受体后，无内在活性，阻断BZ受体对GABA_A受体的调节作用^[5]。

BZ受体与焦虑性神经官能症

早期电生理实验结果认为，BZ类药物是通过增强GABA介质系统的作用，产生镇静抗焦虑的药理效应。1977年，Squires和Brastrup用体外放射受体结合分析发现了BZ受体，此后，开始认识到BZ受体与焦虑性疾病的关系。

BZ受体的不同配体结合于相同的受体位点，将产生截然相反的效应。 β -Carbolines类配体结合于BZ受体后，通过负性调节GABA_A受体的作用，诱导产生焦虑症状(Anxiogenic Effect)，其依据是：将 β -Carboline注入实验动物的脑室内，则产生前冲突效应(Proconflict Effect)，表现为好兴奋，亦易激惹、躁动^[6]；若引入自愿者体内，则出现劫运降临或灾难迫近的恐惧和忧虑^[7]。相反，BZ类是临床上常用的抗焦虑药物。上述结果强烈提示BZ受体参与

心理、情绪状态的调节和焦虑性疾病的产生及发展过程,而且可能存在BZ受体的内源性配体,调节情绪过程。

BZ受体内源性配体: DBI

BZ受体发现后,很多研究者以浓厚的兴趣寻找和分离BZ受体的内源性配体,但都没有得到满意的结果。安定结合抑制肽(Diazepam Binding Inhibitor, DBI)的分离和一系列生物学特征的研究,是BZ受体内源性配体研究的重大突破,它是目前可能性最大和最希望的BZ受体内源性配体^[8]。

DBI的分子量为11 000,其生物活性与 β -Carbolines类相似^[9]。体外受体结合实验中, DBI竞争性地置换与BZ受体结合的³H-安定和³H- β -Carboline,证实它结合于BZ受体^[10]。

DBI的大分子结构提示它可能为分子量更小的活性神经肽的前体。用胰蛋白酶降解DBI,得到多个小肽片断,十八烷基神经肽(Octadecaneuropeptide, ODN)是其中一个片断,其生物活性是DBI的三倍,免疫活性与DBI相同,提示ODN为DBI的活性结构域^[11]。

DBI与BZ受体结合,通过对GABA_A受体的调节而参与控制焦虑状态、恐惧、害怕等心理过程。内源性配体含量的改变,或BZ受体活性的异常,可能是焦虑性疾病产生的关键。

GABA/BZ受体显像

Comar等^[13]首先用925MBq¹¹C-氟西泮(¹¹C-Flurazepam)注入麻醉5小时的狒狒静脉内,于注射后20分钟行PET显像,断层图像上显示放射性浓聚分布与BZ受体的脑内分布相吻合;并作了置换显像,即注入¹¹C-氟西泮后10分钟,再从静脉注入洛拉西泮(Lorazepam),10分钟后显像,原放射

性浓聚区影像变淡,接近消失,而对照无明显改变。

Hantraye等^[14]用亲和力更高的配体925MBq¹¹C-Ro-15-1788(比活性为18.5~66.6GBq)作狒狒脑BZ受体显像,静注后10分钟,脑内放射性浓聚达到高峰,并用不同浓度的非标记Ro-15-1788进行置换,随注入的Ro-15-1788的浓度增加,放射性浓聚逐渐下降,置换量达到89.4%。

Samson等^[15]用¹¹C-Ro-15-1788对4个自愿者作脑BZ受体的PET显像,结果显示大脑皮质以及相应的BZ受体分布区域有清晰的放射性核素浓聚影像。静注¹¹C-Ro-15-1788后10分钟,注入非标记的Ro-15-1788(0.5mg/kg体重),90%的原放射性浓聚被置换。

Shinotoh等^[16]用¹¹C-Ro-15-1788对4例肝性脑病患者作脑BZ受体显像,发现肝性脑病患者放射性浓聚比正常对照高2~3倍。提示BZ受体活性或密度在肝性脑病时增高。

尽管BZ受体显像仍然是一项有待发展的领域,但已显示出潜在的临床应用价值。目前,由于PET技术本身的昂贵,限制了它的发展和广泛应用。因此,发展和研制新型配体,用单光子发射核素标记,作SPECT显像,是其发展的方向。

参 考 文 献

1. Stephens DN, in "GABAergic Transmission and Anxiety" ed, Biggio G and Costa E, Raven Press 1986, p91~96
2. Guidotti A, in "Epilepsy and GABA Receptor Agonist: Basic and Therapeutic Research" ed, Burtholini G, Raven Press 1985, p31~51
3. Costa E, in "GABAergic Transmission and Anxiety" ed, Biggio G and Costa E, Raven Press 1986, pXIX~XX
4. Schwartz RD, et al, Mol Pharmacol 1986,

^{99m}Tc -NGA 肝受体显像

华西医科大学附一院 管昌田综述

上海第六人民医院 马寄晓 审

提 要: ^{99m}Tc -NGA能特异地与肝细胞膜上的相应受体HBP结合,从而实现了肝受体显像。本文介绍了HBP的性质、作用和病理生理变化, ^{99m}Tc -NGA在体内外受体介导结合的特点和临床应用情况。

早在六十年代后期,已发现肝细胞膜上的HBP(肝结合蛋白)是血浆糖蛋白的受体。1984年, Vera^[1,2]等化学合成了类似血浆糖蛋白的标记物 ^{99m}Tc -半乳糖白蛋白(^{99m}Tc -NGA),它能选择性地与HBP结合,于是实现了肝受体显像。

一、HBP的性质、作用和病理生理变化

1. 性质和作用

HBP的分子量约为40000,仅存在于肝实质细胞。据研究,脱唾液酸的糖蛋白一旦在细胞表面与HBP结合,所形成的配体-受体复合物迅速内化,5分钟左右进入前溶酶体囊泡后由于酸性pH的作用而解离,受体再循环到质膜,大部分配体经溶酶体酶的作用被分解代谢,小部分配体则绕过溶酶体的降解而排入胆汁,或穿过细胞膜返回细胞表面仍与受体相结合^[3]。

2. 病理生理变化

HBP结合活性随许多生理和病理的变化而变化。妊娠期中,由于激素影响母体受体活性明显增加,妊娠20天时可达对照水平的三倍。胎儿肝脏缺乏HBP结合活性,但产后15天迅速上升到成人水平^[3,4]。迅速分裂的肝细胞HBP结合活性明显降低(如肝切除术后肝再生期中)^[5]。有人发现在肝细胞复制期中,细胞表面HBP活性降低80%^[6]。许多肝脏疾病如肝硬化、肝炎、癌前结节和原发性肝癌等,其受体浓度降低,用化学致癌物对大鼠诱发癌前结节和原发性肝癌,其HBP结合活性分别下降63%和95%^[7]。肝病时的HBP结合活性降低与血清中存在结合抑制剂(如脱唾液酸糖蛋白的异质成分、IgA等)有关,并与循环抑制的增加成比例^[8,9]。此外,碳水化合物代谢和HBP活性之间亦有关系,如糖尿病时HBP

30:419

5. Tallman JF, Ann Rev Neurosci 1985, 8: 21

6. Ferrero P, in "GABAergic Transmission and Anxiety" ed, Biggio G and Costa E, Raven Press 1986, p177~185

7. Ninan PT, et al, Science 1982, 218: 1332

8. Miyata M, Proc Natl Acad Sci USA 1987, 84: 1444

9. Corda MG, et al, Neurosci Lett 1984, 47: 319

10. Costa E, et al, Neuropharmacology 1983, 22: 1481

11. Gray PW, ibid 1987, 26(7B): 863

12. Kilbourn M, et al, J Nucl Med 1985, 26: 655

13. Comar D, et al, Nature 1979, 280: 329

14. Hantrye P, et al, Neurosci Lett 1984, 48: 115

15. Samson Y, et al, Eur J Pharmacol 1985, 110: 1247

16. Shinotoh, et al, J Nucl Med 1986, 27: 1593