

SPECT脑显像标记药物的发展现状和展望

Kung HF et al

编者按:近年来,功能性脑显像放射性药物的发展迅速,现已能用 ^{123}I -碘代苯异丙胺或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO测量人体局部脑血流,另一些脂溶性的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 络合物目前正进行临床试验;用于测定脑神经系统受体的新型 ^{123}I 标记药物已经开发出来,这些药物与SPECT结合,为评价与受体浓度变化有关的脑功能提供了有用的手段。此文前半部分阐述的脑灌注显像剂现状和展望,其基本内容在《Semin Nucl Med》(1990, 20(2):150~158)上已作了详细的报道,本刊也曾于1990年第6期刊出该译文,故在此作了删节。

中枢神经系统受体显像剂

1977年有人提出,与受体相结合的放射性示踪剂可能是放射性药物的潜在来源。在过去的几年中,新型中枢神经系统(CNS)受体显像剂的设计、合成和结构分析取得了重大进展,报道了大量的PET和SPECT受体显像剂。在这些放射性药物中,多巴胺受体显像剂成为深入研究的主题,这不仅是由于多巴胺能系统对日常功能非常重要,而且它可能是抗帕金森氏病药剂或神经分裂症的神经抑制药物的初始作用位点。基于与腺苷酸环化酶活性的关联及促效剂与拮抗剂作用机理的不同,多巴胺受体至少可以分成 D_1 和 D_2 两类,这两类受体对CNS的多巴胺能系统活性产生作用,它们之间相互影响并在生

理学和生物化学方面具有各自独特的功能。

CNS D_2 多巴胺受体显像剂

螺环哌啶酮衍生物。现已报道了基于标记螺环哌啶酮衍生物的一些潜在的SPECT多巴胺受体显像剂。 N - ^{11}C -甲基螺环哌啶酮用于PET成功地进行了人脑的 D_2 多巴胺受体显像,激起了人们制备 ^{123}I 标记螺环哌啶酮的愿望。对2'-碘-螺环哌啶酮(2'-ISP)(图1)的初步研究表明,这种螺环哌啶酮同系物比早先报道的4-碘代螺环哌啶酮呈现更好的 D_2 特异性(鼠纹状体中, $K_d = 0.25 \text{ nmol/L}$)和体内稳定性。最近, Mertens等报道了人2'-ISP的显像研究情况:初期的SPECT显像质量不如用IBZM所得的结果令人满意。此外,螺环哌啶酮的一种新的同系物 N -碘代烯丙基螺环哌啶酮也已被报道。

11. Leveson SH, et al, Br J Surg 1985, 72:128
12. Britten AJ, et al; Nucl Med Commun 1990, 11:29
13. Sarper R, et al; Radiology 1981, 141:179
14. Biersack HJ; Clin Nucl Med 1981, 6:218
15. Rypins EB, et al; Am J Surg 1981, 142:574
16. Sarper R, et al; Radiology 1983, 147:559
17. Williams DL; J Nucl Med 1979, 20:568
18. Reichle R, et al; J Nucl Med 1986, 27:1013
19. Juni JE, et al; IEEE Trans 1982, 4:174
20. Juni JE, et al; J Nucl Med 1986, 27:957
21. Juni JE, et al; Eur J Nucl Med 1985, 11:A9
22. Tonami N, et al; J Nucl Med 1982, 23:965
23. Yen C-K, et al; J Nucl Med 1986, 27:1321

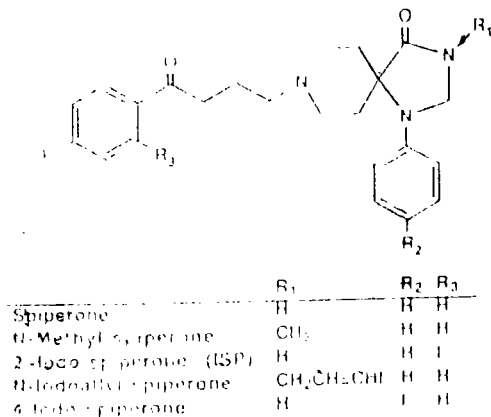


图1 螺环哌啶酮及相关化合物的化学结构

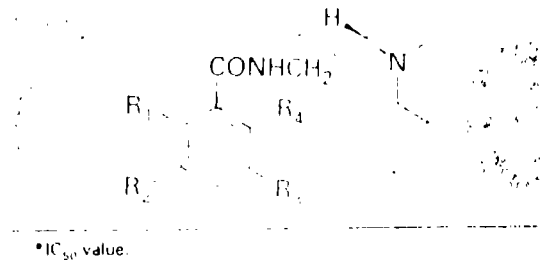
此试剂在鼠中呈现较好的纹状体/小脑比值。

苯甲酰胺衍生物。IBZM(表1)是抗精神病药raclopride(其¹¹C标记物是用于PET的配体)的一种相近同系物。初步结合试验表明,¹²⁵I-IBZM在鼠脑纹状体膜制剂中有特异结合,其K_d值为0.426nmol/L。这种试剂在鼠纹状体中的最大结合B_{max}为480 fmol/毫克蛋白。这个结果与文献中报道的以³H-Spiperone作为配体的类似方法所得结果相似。用放射自显影技术作生物学分布的研究表明,¹²⁵I-IBZM浓集于鼠纹状体中与D²多巴胺受体有很高的亲和性。把此试剂静注后立刻在猴的体内做平面显影,呈现很高的脑摄取。在注射2小时后,基底神经节与小脑比值及皮质与小脑比值分别为4.93和1.44。人体的¹²³I-IBZM临床研究证明,此试剂集中在基底神经节而皮质和小脑中较少。正常人的SPECT显像在基底神经节中呈现特异的局部摄取。

最近,又报道了一些新的碘代苯甲酰胺衍生物,它们包括Iodopride, Ioxipride, Epidepride, Spectramide和IBF(碘代苯并咪唑)。鼠的¹²⁵I-IBF体内生物学分布研究表明,此试剂集中于纹状体区并呈现很高的靶/非靶比值(注射2小时后纹状体/小脑=48)。体外结合试验表明,IBF能与D₂多巴胺受体选择性地结合并具有高的亲和力和低

表1 苯甲酰胺类的化学结构和体外解离常数

Compound	R	R	R ₂	R ₄	K _d (nmol/L)
Raclopride	OH	H	Cl	OMe	1.1
Euclopride	OH	H	Et	OMe	0.17
IBZM	OH	H	H	OMe	0.43
Iodopride	H	I	H	OMe	10.2*
Epidepride	OH	H	OMe	OMe	1.05*
Ioxipride	H	I	OMe	OMe	0.92
IBF	H	I	CH ₂ CH ₃ O		0.13



的非特异性结合(K_d=0.106nmol/L; B_{max}=448fmol/毫克蛋白)。最终,碘代苯甲酰胺系列化合物为CNS D₂受体提供了不同亲和力的配体,并为体内SPECT显像给出了不同模式的动力学变化图。

Lisuride衍生物。这是另一类具有D₂多巴胺受体促效剂和拮抗剂活性的化合物,已制备了放射性碘代Lisuride(图2),研究表明它是SPECT很有用的显像剂。鼠的体外结合试验及体内放射自显影研究证明,它对D₂纹状体多巴胺受体具有高的亲和性(K_d=0.27nmol/L)和特异性。对人体初步研究表明,注射¹²⁵I-碘代Lisuride 1小时后,

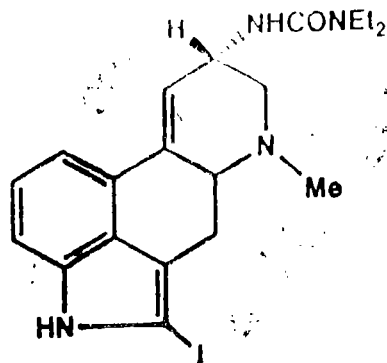


图2 碘代Lisuride的化学结构

SPECT显出基底神经节的清晰轮廓,其平均纹状体/皮质之比为2.1。

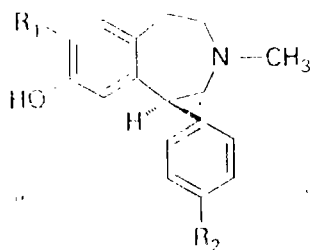
SPECT方法的一个重要而又未解决的问题是根据SPECT显像来定量D₂多巴胺受体。为了得到受体密度的定量信息,需要建立此试剂在基底神经节区域的摄取和滞留的动力学模型。由于单探头SPECT得到数据需30~60分钟,未必能得到多于一个的数据点,而用完善的SPECT作动态扫描,可以得到定量脑中受体密度所必需的动力学数据。随着更新,更快的SPECT仪器的发展以及对衰减和散射校正的深入研究,临床核医学的D₂多巴胺受体定量最终是能够实现的。

CNS D₁多巴胺受体显像剂

SCH-23390是第一个高选择性的中枢D₁拮抗剂。Br-(SKF-83566)和I-(SCH-23982或SKF-103108A)化合物对中枢D₁多巴胺受体也呈现高特异性(表2)。

表2 Benzazepine 的化学结构和体外解离常数

Compound	R ₁	R	K _d (nmol/L)
SCH-23390	Cl	H	0.3
SCH-83566	Br	H	0.4
SCH-23982 (IBZP)	I	H	0.7
(-)-FISCH	Cl	I	1.6
R-TISCH	Cl	3-I	0.2



最近的研究表明, [¹¹C]SCH-23390用于PET时,在人脑基底神经节区呈现最高的浓聚。基于这一发现,制备了一些碘代同系物: ¹²³I-IBZP (SKF 103108 或 SCH-23982)、¹²³I-FISCH (4'-碘-SCH-23390) 和¹²³I-TISCH(3'-碘-SCH-23390)。用猴

的¹²³I-IBZP显像结果作出特异的CNS D₁多巴胺受体图表明,此试剂集中在具有高浓度D₁受体的基底神经节区。此结果与用N-¹¹C-甲基-SCH-23390所报道的类似。由于IBZP的碘基团与羟基相邻,故容易发生体内脱碘。当把碘基团移到非活性环(如在FISCH)上时,这种体内脱碘作用就减少了。然而,这种配体对D₁受体的亲和力比其母体化合物SCH-23390低(在鼠纹状体膜制剂中K_d值分别是1.6nmol/L和0.3nmol/L)。用¹²³I(±)FISCH作猴的显像研究表明,其摄取迅速,但由于也在脑中快速清除而导致低的靶/非靶比值。为了增加亲和力和脑滞留,Chumpradit设计出TISCH试剂(未发表资料),体内外实验资料表明,它具有特异性和选择性亲和力(K_d=0.2nmol/L),是极好的D₁多巴胺受体配体。¹²³I-TISCH是人的D₁多巴胺受体SPECT显像有用的药物。

蕈毒碱乙酰胆碱受体

蕈毒碱乙酰胆碱(MA)受体在许多生理反应中起着重要作用。一些疾病如Huntington氏舞蹈症和Alzheimer氏痴呆可能与MA受体密度的改变有关。在正常人脑中,此受体浓集于皮质和海马(hippocampus)中,而不是在小脑。

一个MA受体的碘代物配体(R)-3-奎宁环基-4-碘-苯甲酸(IQNB)(图3)已用¹²⁵I或¹²³I标记成功,此配体与受体的结合具有高亲和力(K_b=0.02nmol/L)和高选择性。鼠、猫和犬的体内分布研究表明,其在脑中有饱和和摄取,且这种摄取可被冷载体或未碘化的QNB阻断,此发现表明,其生物学分布是由受体介导的。另一个碘代物配体碘代右旋苯哌苯哌酮(图3)也已合成并做了特性检定,它也有希望成为MA受体显像有用的试剂。

用IQNB作人的SPECT显像证实了此受体在CNS中已知的生物学分布。此试剂对测量Alzheimer氏病人的MA受体变化是有用的。由于此试剂是高度脂溶性的,为了

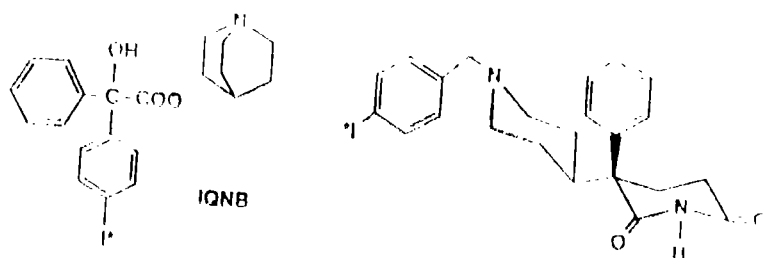
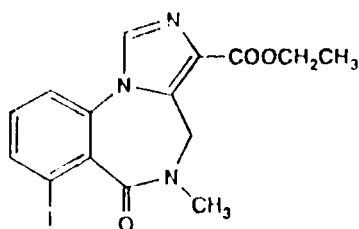


图3 草毒碱受体显像剂IQNB和右旋苯哌苯酮的化学结构

得到高的靶/非靶比值,有必要在第四次注射24小时后进行SPECT研究。而 ^{123}I 具有的较长物理半衰期(13小时)这一特性,使得这种延迟显像过程可行。

苯并二氮杂萘受体

文献已报道了一些碘代苯并二氮杂萘衍生物,如Iodoflunitrazepan, RO-16-0154 (图4)和PK11195。前两个是对CNS苯并二氮杂萘受体的,而后一个是对周围系统受体的。



RO-16-0154

图4 RO-16-0154的化学结构

RO-16-0154是flumazenil (RO-15-1788)的相近同系物, RO-15-1788是一个拮抗剂,用于苯并二氮杂萘中毒处理时的解毒药。RO-16-0154脑显像表明,此试剂与受体的化合是特异的和可逆的,它可能对估价受体密度的改变及测量与治疗有关的受体占位率有用。

脑肿瘤显像剂

用L-3- ^{123}I - α -甲基-酪氨酸(IMT) (图5)与SPECT结合作脑肿瘤显像已有报道。通常认为,脑肿瘤的蛋白质合成速率加快,这就导致在肿瘤影响的区域内氨基酸的摄取增加。肿瘤对IMT摄取的增加与对 ^{11}C 标记氨基酸的摄取类似,但 ^{11}C 氨基酸结合到蛋白质中,而IMT仅是利用氨基酸转运系统来穿过血脑屏障,并不参入到蛋白质中。因此, ^{123}I -IMP是非常有用的脑肿瘤显像剂,尤其可制肿瘤细胞中氨基酸摄取变化图。

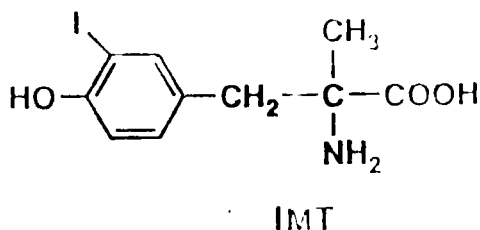


图5 L-3-碘- α -甲基酪氨酸的化学结构

结 论

过去的几年中,在研制用于SPECT的新型脑灌注和CNS受体显像剂方面已取得了重大进展。新的诊断试剂目的在于检测局部脑灌注受体密度的定位和变化。随着完善的SPECT显像仪器的商品化,这些试剂将在核医学临床应用中得到广泛的应用。

[Semin Nucl Med 1990; 20(4): 209~302]

(英文)魏 锋节译 林 汉校