

1085-1090.

21 邱峰, 陈世知, 陈虹, 等. 新型腺病毒载体的制备及其特性研究. 重庆医科大学学报, 2006, 31(3): 330-333.

22 Dijkgraaf I, Kruijtzter JA, Liu S, et al. Improved targeting of the $\alpha_5\beta_1$ integrin by multimerisation of RGD peptides. Eur J Nucl Med Mol

Imaging, 2007, 34(2): 267-273.

23 Halahan DE, Qu S, Geng L, et al. Radiation-mediated control of drug delivery. Am Clin Oncol, 2001, 24(5): 473-480.

(收稿日期: 2007-03-27)

SPECT 脑血流灌注显像和受体显像对抑郁症的研究

原凌 刘建中 武志芳

【摘要】 抑郁症的影像学检查有结构性脑成像和功能性脑成像, CT 和 MRI 检查脑结构的异常既不显著又不具有特异性, 而 PET 和 SPECT 提供了在活体内对抑郁症进行局部脑血流灌注和中枢神经递质与受体结构和功能的研究, 为进一步探讨抑郁症的病因、发病机制以及临床治疗提供客观依据。

【关键词】 抑郁症; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 血液灌注; 受体, 5-羟色胺; 受体, 多巴胺

【中图分类号】 R814.42, R749.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)05-0277-04

The study of SPECT cerebral blood flow and neuroreceptor imaging in depressive disorders

YUAN Ling, LIU Jian-zhong, WU Zhi-fang

(Department of Nuclear Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 The imaging methods of depressive disorders include structural imaging and functional imaging, the abnormal of cerebral structure in CT and MRI is neither significant nor specific, while the use of PET and SPECT provides depression study in-vivo about regional cerebral blood flow and central neurotransmitter and receptor's structure and function, which further have advanced research on aetiology, pathogenesis and therapy of depressive disorders.

【Key words】 Depressive disorders; Tomography, emission-computer, single-photon; Hemoperfusion; Receptor, 5-hydroxytryptamine; Receptor, dopamine

抑郁症是一类严重危害人类身心健康的常见精神障碍性疾病。抑郁症的影像学检查有结构性脑成像 CT、MRI 和功能性脑显像 PET、SPECT。CT 和 MRI 检查结果往往是阴性, 仅有少数患者表现为脑结构的异常, 但既不显著又不具有特异性, 而 PET 和 SPECT 的使用, 提供了在活体内对各种精神障碍性疾病进行局部脑血流 (regional cerebral blood flow, rCBF) 灌注和中枢神经递质与受体结构和功能的研究, 如老年痴呆、帕金森病、遗传性慢性舞蹈病、精神分裂症和精神障碍等^[1]。近年来, 国外对 SPECT 应用于抑郁症的研究已有报道, 国

内报道较少, 但报道的结论不同, 甚至相互矛盾。

1 抑郁症的概述

1.1 抑郁症的分类

目前, 临床常见的抑郁症包括单相抑郁或重症抑郁、双相抑郁、不典型抑郁、伴有精神特征的抑郁和老年抑郁^[2], 其症状、特征存在差异。临床最初发现抑郁症是介于单相抑郁和双相抑郁之间。单相抑郁指在一定环境因素影响或无任何原因出现症状, 持续 2 周以上, 影响到个人的社会功能。其主要症状包括: 兴趣丧失, 无愉悦感; 精力减退或疲乏感; 体质量、食欲降低; 睡眠障碍如失眠、早睡; 精神运动性迟滞或激越; 自我评价过低、自

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一医院核医学科
通讯作者: 原凌 (E-mail: yuanlingjh01@sina.com)

责;反复出现自杀意念、自杀行为。双相抑郁表现或抑郁或极度兴奋,在起病诱因、发病过程及结果方面明显不同于单相抑郁,但两者临床症状不易区别。不典型抑郁主要表现为植物神经系统的症状。

1.2 抑郁症的病理基础

抑郁症病因虽然不十分明确,但却是一种有明确生物学基础的疾病。研究提示,抑郁症主要由体质因素和环境因素共同作用。家系研究、双生子、寄养子研究均提示,个体的遗传素质对抑郁症的发生有重要作用,其遗传方式可能是多基因遗传。抑郁症的发病机制包括:单胺递质假说、去甲肾上腺素假说、5-羟色胺假说、多巴胺假说、神经内分泌功能紊乱如下丘脑-垂体-肾上腺轴功能不足、第二信使系统异常、神经肽假说、免疫系统功能异常、遗传与基因调节学说等。因此,临床主要针对抑郁症的不同类型或发病机制进行 SPECT 研究,其结果各异。

2 抑郁症脑血流灌注显像和受体显像

2.1 不同类型抑郁症的血流灌注显像特点

Drerets^[4]对抑郁症的 PET 和 SPECT 研究结果进行总结认为,抑郁症患者 rCBF 总体上是减少的。前额部、杏仁核、扣带回前部特定区域是抑郁症患者最常出现异常的区域。但更多研究表明:抑郁症脑血流灌注显像特点是以低灌注为主,也可表现为正常或增高,与其临床类型及不同的临床表现密切相关^[5]。

2.1.1 单相抑郁(重症抑郁)症

多数研究报告,在单相抑郁的功能显像中额叶皮质、基底节区、杏仁核、扣带回 rCBF 和葡萄糖代谢减少^[2,4,6],但也有报道这些区域脑血流灌注既不降低,也很少增加^[7]。

抑郁症局部脑功能受发病程度和治疗反应的影响。Tutus 等^[8]在 15 例重症抑郁患者电休克疗法前后行 ^{99m}Tc-六甲基丙二胺胍 (^{99m}Tc-d, l-hexamethyl propyleneamine oxime, ^{99m}Tc-HMPAO) SPECT 研究中发现,电休克治疗有效的患者,额叶、颞叶低灌注区血流有所增加,提示临床症状可能与额叶、颞叶的低灌注有关。Davies 等^[9]对 7 例中度抑郁患者经药物文拉法辛治疗后行 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 显示,治疗有效的双侧丘脑 rCBF 增加,而左枕叶、右侧小脑、双侧颞叶皮质 rCBF 是减少的。说明病情的

程度不同则脑血流分布模式也不同。

Perico 等^[10]对一纵 15 例重症抑郁症患者和正常组(15 例)分别行 ^{99m}Tc-双半胱氨酸(^{99m}Tc-L, L-ethyl cysteinyl dimer, ^{99m}Tc-ECD) SPECT 研究发现,抑郁的症状与 rCBF 分布有关;情绪低落患者在左侧扁桃核、豆状核、海马回及右侧顶叶后外侧皮质 rCBF 减少,失眠的患者 rCBF 减少是在右侧岛叶和屏状核,而认知障碍的患者 rCBF 减少在左侧杏仁核。

2.1.2 双相抑郁症

Benabarre 等^[11]对 17 例双相抑郁患者行 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 研究发现,有 8 例显像正常,而 9 例 rCBF 减少(其中 4 例在额叶,2 例在基底节区,3 例额叶和基底节区均有减少)。Krüger 等^[12]对有情感障碍的患者行 SPECT 研究发现,单相抑郁相对于正常组其平均 rCBF 减少,相反,双相抑郁和正常组不能区别。Vangu 等^[13]在对单相抑郁组 10 例患者、双相抑郁组 7 例患者和正常组 9 例分别行 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 的研究中发现,双相抑郁与正常组 rCBF 无显著差异;但是,单相抑郁症患者相对于正常组额叶血流灌注是增加的,而不是通常所说的灌注减少。从 rCBF 角度讲,双相抑郁症可能与单相抑郁症是不同的。

2.1.3 不典型抑郁症

Fountoulakis 等^[13]对典型抑郁症和不典型抑郁症进行对比研究:将 50 例抑郁症患者分为典型症状组、不典型症状组和无症状组,在行 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 后发现,不典型抑郁右额叶脑血流灌注增加,而其余两组右额叶脑血流灌注减少。

2.1.4 伴有精神特征的抑郁症

伴有精神特征的抑郁症可能存在不同的亚型, Gonul 等^[14]在最近的一项 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 研究中发现,有精神病症状的患者存在不同的 rCBF 分布模式:32 例未经治疗的抑郁症患者,有精神病症状组和无精神病症状组各 16 例患者与正常组(16 例)相比,两组抑郁组双侧额叶皮质及左侧皮质前内侧面 rCBF 减少;此外,有精神病症状组还可见到左侧顶叶皮质、左侧小脑灌注减少,左侧下额叶皮质及尾状核灌注增加,而无精神病症状组无此改变,表明有精神病性症状的抑郁症患者其临床症状与这些区域的异常灌注有关。

2.1.5 老年抑郁症

Bonne 等^[15]对抑郁组和正常组行 ^{99m}Tc-HMPAO

SPECT 研究, 因年龄差异较大而不能得出确切的结论, 但认为对老年抑郁症与青年抑郁症进行脑功能显像对比研究是很有价值的。

在老年抑郁症研究中, 另一个主要因素是受脑血管供血不足的影响, “血管性抑郁”可能代表不同的抑郁类型。虽然在许多抑郁症的 SPECT 中未发现脑功能异常, 但是所有老年抑郁症其脑血流均为减少。kimura 等^[19]对 9 例血管性抑郁症患者和 11 例非血管性抑郁症患者行 ¹²³I-异丙基安非他明(¹²³I-isopropyl-*doam*-phenamine, ¹²³I-MP)SPECT 对比研究^[19], 所有患者分别在发作时和治疗后进行 ¹²³I-MP SPECT, 结果发现: 非血管性抑郁症在发作时其左侧额叶 rCBF 减少, 而在治疗后恢复正常; 血管性抑郁左侧额叶 rCBF 在发作时和治疗后均显示减少。因此认为, 左侧额叶持续低灌注可能会引起发病期延长或反复发作, 这方面仍需要大量研究进一步证实。

2.2 神经受体显像

神经受体显像是通过受体-配体特异性结合性能, 将放射性核素标记的特定配体引入活体内, 用 SPECT 或 PET 显示特定部位的受体结合位点, 获得受体功能代谢影像。

关于抑郁症的神经受体显像, 多数文献仅是概括性地从单胺递质假说方面进行了总结。常用的显像剂有 SPECT 配体 ¹²³I-2β-甲酯基-3β-(4-碘苯基)托烷(¹²³I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane, ¹²³I-β-CIT)、¹²³I-碘化苯酰胺(¹²³I-iodobenzamide, ¹²³I-IBZM) 和 PET 配体 ¹¹C-β-CIT。目前, 抗抑郁药物治疗主要是减少突触部位去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等递质的降解氧化, 减少突触前递质再摄取, 抑制负反馈机制, 增加神经末梢神经递质的释放量。如选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)是选择性抑制突触前膜对 5-HT 的再摄取的三环类抗抑郁药。神经受体显像着重强调了对药物治疗是否有效的几个特异区域: 扣带回前部嘴、腹及杏仁核^[17]。研究表明, 抗抑郁治疗有效的患者其特异区域摄取减少。

2.2.1 5-HT 递质

Malison 等^[19]在对抑郁症 5-HT 递质行 ¹²³I-β-CIT SPECT 研究中发现, 抑郁症组脑干的 5-HT 递质分

布密度与正常组相比减少了约 20%。在对季节性抑郁行 ¹²³I-β-CIT SPECT 研究中发现, 丘脑-下丘脑交界处显像剂分布减少^[19]。近年来, “基因显像”的应用研究进一步证实了这些发现, “基因显像”是将已知特异的异常基因与活体内功能显像相结合的一种显像方式。为了评价基因多态性, van Dyck 等^[20]最近对 96 名健康人行 ¹²³I-β-CIT SPECT, 测量 5-HT 的有效性, 结果表明从基因方面观察大脑功能的研究是相当有价值的。

2.2.2 5-HT_{1A} 受体家族

自主 5-HT_{1A} 受体调节障碍、突触后膜 5-HT_{1A} 受体调节障碍在抑郁症发病机制中起重要作用, 遗憾的是在 5-HT₁ 受体的五种亚型中仅发现一种 5-HT_{1A} 特异性配体适用于 SPECT 研究^[21]。在抑郁症的 PET 研究中发现, 5-HT_{1A} 受体减少与抑郁症的症状出现密切相关。

2.2.3 多巴胺系统

大量资料表明, 抗抑郁药物是通过调节 5-HT、NE 系统而发挥作用的, 但也有资料表明多巴胺在抑郁症中起着重要作用。Klimke 等^[22]对 15 例经 SSRI 治疗前和治疗后 6 周的重症抑郁症患者行特异多巴胺 D₂ 受体拮抗剂 ¹²³I-IBZM SPECT 研究发现: 与正常组和治疗无效的患者相比, 治疗有效的患者结合 ¹²³I-IBZM 的纹状体显著减少, 表明纹状体多巴胺 D₂ 受体密度减少可能是抑郁症状的基础, 并且这种患者对 SSRI 治疗有效。

不同类型的抑郁症其脑血流灌注显像的特点不同。单相抑郁症患者 rCBF 主要是减少的, 并且临床表现不同, 其脑血流分布模式不同; 双相抑郁症患者 rCBF 表现为减少或正常, 大部分则表现为正常; 不典型抑郁症右侧额叶 rCBF 增加; 伴有精神病性症状的抑郁症双侧额叶皮质及左侧皮质前内侧面、左侧顶叶皮质和左侧小脑 rCBF 减少, 而左侧下额叶皮质及尾状核灌注增加; 血管性抑郁症左侧额叶持续低灌注。

在受体显像中显示, 5-HT_{1A} 受体减少及纹状体多巴胺 D₂ 受体密度减少是抑郁症的发病基础。因此, 通过受体显像可以指导治疗方案的选择。

3 结语

抑郁症 SPECT 研究的文献报道差异很大, 要

在病理生理方面获得更准确的信息,需要患者的选择及处理方法达到一致。虽然将来的研究可能会因适合 SPECT 配体的发现而受到某种限制,但是在基因显像领域会有更广阔的前景。虽然目前还存在许多问题,但分子显像被逐渐推广应用于定量分析神经受体、神经递质的结合部位及活性,为抑郁症生物学研究提供大量的依据。

参 考 文 献

- Krausz Y, Bonne O, Marciano R, et al. Brain SPECT imaging of neuropsychiatric disorders. *Eur J Radiol*, 1996, 21(3): 183-187.
- Bonne O, Louzoum Y, Aharon I, et al. Cerebral blood flow in depressed patients: a methodological comparison of statistical parametric mapping and region of interest analyses. *Psychiatry Res*, 2003, 122(1): 49-57.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(5): 675-682.
- Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 813-829.
- Smith DJ, Cavanagh JT. The use of single photon emission computed tomography in depressive disorders. *Nucl Med Commun*, 2005, 26(3): 197-203.
- Videbeck P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, 101(1): 11-20.
- Vangu MD, Esser JD, Boyd IH, et al. Effects of electroconvulsive therapy on regional cerebral blood flow measured by 99mtechnetium HMPAO SPECT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27(1): 15-19.
- Tutus A, Simsek A, Sofuoglu S, et al. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by single photon emission computed tomography in depressive disorders: comparison of unipolar vs. bipolar subtypes. *Psychiatry Res*, 1998, 83(3): 169-177.
- Davies J, Lloyd KR, Jones IK, et al. Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(2): 374-376.
- Perico CA, Skaf CR, Yamada A, et al. Relationship between regional cerebral blood flow and separate symptom clusters of major depression: a single photon emission computed tomography study using statistical parametric mapping. *Neurosci Lett*, 2005, 384(3): 265-270.
- Benabarre A, Vieta E, Martin F, et al. Clinical value of ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in depressed bipolar I patients. *Psychiatry Res*, 2004, 132(3): 285-289.
- Kruger S, Alda M, Young LT, et al. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(2): 257-264.
- Fountoulakis KN, Iacovides A, Cerasimou G, et al. The relationship of regional cerebral blood flow with subtypes of major depression. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(3): 537-546.
- Gomul AS, Kula M, Bilgin AG, et al. The regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder with and without psychotic features. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(6): 1015-1021.
- Bonne O, Krausz Y, Gorfine M, et al. Cerebral hypoperfusion in medication resistant, depressed patients assessed by Tc-99m HMPAO SPECT. *J Affect Disord*, 1996, 41(3): 163-171.
- Kimura M, Shimoda K, Mizumura S, et al. Regional cerebral blood flow in vascular depression assessed by ¹²³I-IMP SPECT. *J Nippon Med Sch*, 2003, 70(4): 321-326.
- Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuro-psychopharmacol*, 2002, 12(6): 527-544.
- Malison RT, Price LH, Bertman R, et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]-2 [beta]-carboxymethoxy-3 [beta]-(4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*, 1998, 44(11): 1090-1098.
- Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, et al. [¹²³I]-[beta]-CIT SPECT imaging shows reduced brain serotonin transporter availability in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(6): 482-489.
- van Dyck CH, Malinson RT, Staley JK, et al. Central serotonin transporter availability measured with [¹²³I]-[beta]-CIT SPECT in relation to serotonin transporter genotype. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(3): 523-531.
- Cowen PJ. Serotonin receptor subtypes: implications for psychopharmacology. *Br J Psychiatry Suppl*, 1991, (12): 7-14.
- Klimke A, Larisch R, Janz A, et al. Dopamine D2 receptor binding before and after treatment of major depression measured by [¹²³I] IBZM SPECT. *Psychiatry Res*, 1999, 90(2): 91-101.

(收稿日期: 2007-02-26)