

- [10] Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, et al. Intraindividual comparison of [11C] acetate and [11C] choline PET for detection of metastases of prostate cancer [J]. Nuklearmedizin, 2003, 42 (1): 25-30.
- [11] Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, et al. Carbon-11acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29 (10): 1380-1384.
- [12] Tóth G, Lengyel Z, Balkay L, et al. Detection of prostate cancer with <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography [J]. J Urol, 2005, 173 (1): 66-69.
- [13] Nañez R, Macapinlac HA, Yeung HW, et al. Combined <sup>18</sup>F-FDG and <sup>11</sup>C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer [J]. J Nucl Med, 2002, 43 (1): 46-55.

(收稿日期: 2007-09-28)

## 中枢神经系统核素显像的临床应用与进展

陈文新 何品玉

【摘要】各种特异性脑显像剂不断被推广应用,使放射性核素显像从诊断中枢神经系统疾病和监测疗效发展到观察特异性变化的阶段。简述了帕金森病、癫痫、痴呆、药物成瘾、精神疾病、脑功能活动等核素显像的临床应用及近期研究进展。

【关键词】中枢神经系统;放射性核素显像;体层摄影术,发射型计算机

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2008)01-0033-04

### The progress and clinical application of radionuclide neuroimaging

CHEN Wen-xin, HE Pin-yu

(PET-CT Center, Department of Nuclear Medicine, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China)

【Abstract】Development of site-specific brain radiopharmaceuticals extends the the functional neuroimaging applications in the diagnosis and monitoring treatments of various neurologic and psychiatric disorders. This article highlights recent advances and clinical applications of the functional neuroimaging in Parkinson disease, epilepsy, dementia, substance abuse, psychiatric disorders and brain functional research.

【Key words】Central nervous system; Radionuclide imaging; Tomography, emission-computed

神经核医学是医学成像技术用于神经科学研究的发展迅速的领域之一,中枢神经系统(central nervous system, CNS)核素显像在分子水平上显示活体脑代谢、受体定位和功能活动,并可显示脑内受体的神经化学物质,定量确定其受体的结合位点和生化特征,预测正常脑和患病脑的各种活动,从本质上揭示脑的结构、代谢、功能与行为机制间的关系。

### 1 帕金森病和帕金森综合征

帕金森病(Parkinson disease, PD)的病理改变涉及突触前和突触后,不仅存在黑质纹状体系统多巴胺合成功能的减退,而且有突触后多巴胺受体活性的改变、突触前多巴胺转运体释放、回收多巴胺

功能的改变。脑显像从不同层次、不同角度早期、定量地显示相关的病理生理学改变。

#### 1.1 多巴胺能神经递质显像

在PD中,纹状体<sup>18</sup>F-多巴分布明显减少,而减少的程度与神经元的变性密切相关。Raskshi等<sup>[1]</sup>对具有单侧症状的PD患者研究发现,患者侧肢体的同侧壳核背部多巴胺的储存首先减少,当肢体双侧都出现症状时,患侧壳核的腹侧与前侧以及尾状核背侧的多巴胺功能才受到影响,到病变晚期才出现尾状核头腹侧对<sup>18</sup>F-多巴摄取的减低。证明了在PD患者的病程中,多巴胺系统的病理变化不是同时进行的。<sup>18</sup>F-多巴PET可对PD高危人群进行早期诊断,并可作为病情严重程度的一种客观指标,在了解多巴制剂应用疗效、鉴别原发PD和继发PD中有很大作用。

## 1.2 多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)显像

中枢神经系统 DAT 的功能是将突触间隙的多巴胺运回突触前膜,是控制脑内多巴胺水平的关键因素。DAT 的变化比受体的变化更敏感和直接,因而是早期诊断 PD 等疾病的灵敏指标。DAT 的结合位点可被可卡因和三环类抗抑郁药物阻滞,因此,可卡因衍生物可作为 DAT 的显像剂来测量黑质纹状体多巴胺神经元末梢的 DAT 水平,目前进入试用的显像剂有  $^{123}\text{I}$ -2 $\beta$ -甲酯基-3 $\beta$ -(4-碘苯基)托烷 ( $^{123}\text{I}$ -2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)-tropane,  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT),  $^{18}\text{F}$ - $\beta$ -CIT 以及  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的 DAT 衍生物 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1) 等。由于  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 来源方便、价廉、物理性能和显像效果好,对 PD 的早期诊断、治疗决策以及疗效判断具有重要意义。Hwang 等<sup>[2]</sup> 对 PD 患者以 2~3 周为间期进行相同条件下的  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 显像,表明两次纹状体的特异性非特异性摄取值高,重复性好,结果可靠,可用于定量观察 PD 的病程进展。

## 1.3 多巴胺受体显像

PD 患者以多巴胺  $\text{D}_2$  受体改变为主。 $\text{D}_2$  受体显像剂较多,包括  $^{18}\text{F}$  或  $^{11}\text{C}$ -甲基螺环哌啶酮、 $^{11}\text{C}$ -雷氯必利、 $^{123}\text{I}$ -碘代苯酰胺等。Schreckenberger 等<sup>[3]</sup> 报道,新的多巴胺  $\text{D}_2$  受体显像剂  $^{18}\text{F}$ -desmethoxyfallypride ( $^{18}\text{F}$ -DMFP) 比  $^{11}\text{C}$ -雷氯必利有更好亲和力,非典型帕金森综合征患者纹状体  $^{18}\text{F}$ -DMFP 摄取显著减低,而先天性帕金森综合征则摄取正常,对二者鉴别诊断的灵敏度和特异性分别为 74% 和 100%。Pavese 等<sup>[4]</sup> 报道,患者口服左旋多巴后肌强直、运动迟缓等症状等症状的改善与纹状体  $\text{D}_2$  受体显像程度密切相关。多巴胺受体显像对于 PD 的早期诊断和继发性 PD 的鉴别诊断、左旋多巴替代治疗对象的筛选和疗效的评定均有指导作用。

## 1.4 脑葡萄糖代谢显像

$^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG)能够早期发现纹状体葡萄糖代谢率的减低,左传涛等<sup>[5]</sup> 报道,晚期 PD 患者双侧丘脑、海马、中央前回皮质及豆状核代谢增加,前额叶及顶叶代谢减低;Feigin 等<sup>[6]</sup> 对 12 例接受基因治疗患者的观察表明,脑葡萄糖分布模式与疗效密切相关。 $^{18}\text{F}$ -FDG 显像有助于检测病情的程度,监测疾病的自

然过程以及观察病程中一些有争议的神经元保护药的疗效。

## 2 癫痫

脑细胞发作性过度放电是癫痫发病的基础,这种异常放电与正常脑功能活动时局部代谢和血流动力学变化有类似之处,即神经兴奋时伴随着相应脑功能区血流、代谢增加。SPECT 脑血流灌注、PET 糖代谢显像能够直接显示这一生理学变化。脑功能核素显像为癫痫的临床诊疗提供了崭新的检查手段,特别是 PET 与 CT 的图像融合克服了 PET 对癫痫病灶定位的不明确,为手术治疗难治性癫痫解决了关键性问题。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 可以测定癫痫发作前后癫痫病灶局部脑葡萄糖摄取率的改变,对癫痫病灶进行定量分析,从而指导治疗方案的选择。

Henry 等<sup>[7]</sup> 报道,将发作期 SPECT 脑血流灌注显像与发作间期 PET 代谢显像相结合来定位癫痫病灶,对于颞叶内、外的癫痫定位准确率均超过 90%。由于脑组织血流灌注与葡萄糖代谢的变化为非特异性表现,因此寻找具有诊断和定位特异性的药物成为主要问题。癫痫发作的启动、扩散和终止的过程中,伴随着许多生化、神经递质的改变,通过显示与癫痫相关的受体或神经传递等的变化,可以更特异、更准确地定位癫痫病灶。

目前最常采用的癫痫病灶诊断和定位的受体显像剂为中枢型苯二氮草、 $^{11}\text{C}$ -氟马西尼 ( $^{11}\text{C}$ -flumazenil),表现为癫痫病灶苯二氮草受体结合率减低<sup>[8,9]</sup>。 $^{123}\text{I}$ 、 $^{18}\text{F}$  标记的苯二氮草受体显像剂也用于癫痫研究中<sup>[10]</sup>。在脑血管炎症所致癫痫时,脑巨噬细胞和小胶质细胞聚集,脑内外周型苯二氮草受体表达,通过喹啉氨甲酰衍生物  $^{11}\text{C}$ -PK11195 能显示这种炎症过程<sup>[11]</sup>,为诊断该种难治性癫痫提供了客观依据。

## 3 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)

虽然导致 AD 的分子机制尚不清楚,但是胆碱酯酶抑制剂可作为早期 AD 的有效治疗方式核素显像通过显示大脑皮层和皮层下核团的血流和代谢改变,可对 AD 进行早期诊断与鉴别诊断。在 AD 患者中,胆碱能受体缺陷以及皮层中乙酰胆碱酯酶分布异常是重要的病理因素。Drayer 等<sup>[12]</sup> 于 1982 年首先报道,AD 患者胆碱能 M 受体显像剂  $^{123}\text{I}$ -奎丁

环基苯甲酸 ( $^{123}\text{I}$ -quinclidinyl-4-iodobenzilate,  $^{123}\text{I}$ -QNB) 的显像, 此后, 定位与功能显像的融合, 使得研究有了较大的进展, Herholz 等<sup>[13]</sup> 和 Bohnen 等<sup>[14]</sup> 分别以  $^{11}\text{C}$ -N-甲基-4-哌啶醇乙酸酯 ( $^{11}\text{C}$ -N-methyl-4-piperidyl-acetate,  $^{11}\text{C}$ -MP4A) 和  $^{11}\text{C}$ -N-甲基-4-吡啶丙酸酯 ( $^{11}\text{C}$ -N-methyl-peridin-4-yl propionate,  $^{11}\text{C}$ -PMP) PET 显示 AD 患者颞顶皮层、杏仁体、海马区乙酰胆碱酯酶活性减低, 表明了 AD 病程中胆碱能神经系统的进行性损害。

针对 AD 患者病变区域淀粉样物质斑块堆积的特征性改变, Klunk 等<sup>[15]</sup> 合成了可与这种  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid protein,  $\beta$ -AP) 相结合的化合物 Pittsburgh Compound-B (PIB), 标记后可进行脑  $\beta$ -AP 显像, 从而有助于 AD 的早期诊断、认知功能损害评价、疗效评价和危险人群筛查, 并有助于预测 MCI 患者是否发展成 AD。Mintun 等<sup>[16]</sup> 对 41 位非痴呆对照者和 10 例 AD 患者行  $^{11}\text{C}$ -PIB 显像, 计算不同部位的结合值、 $^{11}\text{C}$ -PIB- $\beta$ -AP 结合比例, 发现 AD 患者组结合值高于非痴呆对照组, 提示  $^{11}\text{C}$ -PIB 结合升高能够先于临床诊断 AD, 并提示具有 AD 高危险性。核素脑显像有助于鉴别 AD 与其他类型的痴呆。Yoshita 等<sup>[17]</sup> 报道了  $^{123}\text{I}$ -间碘苄胍 ( $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine,  $^{123}\text{I}$ -MIBG) 心肌 SPECT 在鉴别 Lewy 小体痴呆和 AD 的临床价值, 表明  $^{123}\text{I}$ -MIBG 平均心脏/纵隔比值 Lewy 小体痴呆明显低于 AD, Hanyu 等<sup>[18]</sup> 报道, 该方法鉴别两者的灵敏度和特异性分别为 100% 和 92%。

#### 4 药物成瘾

在药物成瘾领域内, 脑显像主要通过相关神经递质的受体、转运体、神经递质、相关酶、脑血流、葡萄糖代谢和标记成瘾物质等作为显像剂。主要成瘾药物包括可卡因、去氧麻黄碱、亚甲基二氧苯丙胺、酒精、尼古丁和烟草、鸦片制剂、大麻等, 尽管不同成瘾药物对各脑区的作用、神经回路及成瘾的机制未能阐明, 但人们发现了成瘾的共同点, 即突触多巴胺能系统的变化<sup>[19]</sup>。Volkow 等<sup>[20]</sup> 报道, 脑多巴胺能系统是大脑激励系统的核心, 也是药物滥用研究的主要分子靶。Chon<sup>[21]</sup> 报道, 戒断甲基苯丙胺 2 周后患者可见 DAT 特异性结合力的不对称性恢复, 并与认知功能的改善程度相符。近年来多巴胺系统显像和其他神经递质系统显像的

发展, 也为药物成瘾研究提供了良好的基础。

#### 5 精神疾病

PET、SPECT 可以提示精神疾病在脑血流、代谢、神经受体和神经递质等方面的异常。通过血流、代谢研究, 已证实情绪异常疾病与前额皮层代谢有关。其中抑郁症患者相应区域皮层血流和代谢减低, 部分患者有颞叶、边缘系统的血流和代谢的减低。上述区域与注意力不集中、认知障碍、情感障碍关系密切。Potkin 等<sup>[22]</sup> 研究表明, 精神分裂症患者前额皮层血流和代谢亦减低, 且在完成记忆性任务时, 血流减低更加明显。但也有研究未发现血流灌注的明显异常或颞叶血流增加, 各种现象及规律尚需进一步研究证实。强迫症患者丘脑的血流增加, 基底节核团代谢增高, 而前额腹侧皮层代谢减低, 且在药物或心理治疗临床有效时, 代谢活性即有所恢复。通过神经受体显像发现, 多种精神异常疾病有 5-羟色胺、多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸等受体系统功能失常<sup>[22,23]</sup>, 表现复杂多样, 而精神分裂症患者多巴胺功能亢进、5-羟色胺能系统功能缺损是目前比较认同的观点<sup>[23,24]</sup>。

#### 6 脑功能活动的研究

借助图像融合技术, PET 可以无创、精确、直观地对大脑皮层功能区进行定位。通过给予相应的刺激和 PET 所显示的功能活动区域脑血流和代谢的应答关系, 可显示听觉、视觉、躯体运动、嗅觉、味觉、痛觉、语言及情感等各方面的脑功能活动<sup>[25]</sup>。脑功能活动的研究已扩展用于对植物人状态的判定<sup>[26]</sup>。PET 脑代谢研究已证实, 植物人状态患者总的脑皮质葡萄糖代谢率为正常人的 40%~50%, 同时伴随脑内联系皮质(如楔前叶、后顶部)的系统性代谢障碍。而部分患者在认知功能改善时, 相应功能区代谢呈恢复表现。

张向宇等<sup>[27]</sup> 利用 PET 技术研究针刺穴位的脑功能变化及其定位, 探讨针刺治疗的作用机制, 并为针刺穴位治疗疾病和改善脑功能提供可视性实验依据。利用 PET 和功能核磁共振成像技术探讨针刺足三里成像的实验方法和针灸治疗的中枢机制, 结果发现针刺足三里穴位可引起植物神经中枢和颞叶功能变化, 这可能与治疗胃肠疾病、改善精神和睡眠状态的治疗作用密切相关。

## 7 其他

艾滋病可有神经系统损害, PET可早期发现艾滋病是否存在脑的代谢和血流异常, 是否并发脑淋巴瘤及评价放疗的疗效等。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET在检查原发性 CNS 淋巴瘤中的作用有所报道,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET具有高度的灵敏度, 对原发性淋巴瘤化疗后的监测有重要意义<sup>[28]</sup>。

综上所述, 神经核医学显像不仅通过局部脑血流、代谢进行显像, 还可以通过神经受体、转运体和基因表达等方面完成脑疾病的检测。随着示踪剂的不断开发、图像融合和配准技术的广泛应用, 神经核医学的探索与开发将取得新的进展。

## 参考文献

- [1] Rakshi JS, Uema T, Ito K, et al. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease A 3D  $^{18}\text{F}$ -dopa-PET study[J]. Brain, 1999, 122 (Pt 9):1637-1650.
- [2] Hwang WJ, Yao WJ, Wey SP, et al. Reproducibility of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT measurement of dopamine transporters in Parkinson's disease[J]. J Nucl Med, 2004, 45(2): 207-213.
- [3] Schreckenberger M, Hagele S, Siessmeier T, et al. The dopamine D2 receptor ligand  $^{18}\text{F}$ -desmethoxyfallypride: an appropriate fluorinated PET tracer for the differential diagnosis of parkinsonism[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31 (8): 1128-1135.
- [4] Pavese N, Evans AH, Tai YF, et al. Clinical correlates of levodopa-induced dopamine release in Parkinson disease: a PET study[J]. Neurology, 2006, 67(9): 1612-1617.
- [5] 左传涛, 林祥通, 李殿友, 等. 晚期帕金森病患者脑内  $^{18}\text{F}$ -FDG 摄取变化及其异常脑内环路机制的探讨[J]. 中华核医学杂志, 2004, 24(2): 107-109.
- [6] Feigin A, Kaplitt MG, Tang C, et al. Modulation of metabolic brain networks after subthalamic gene therapy for Parkinson's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(49): 19559-19564.
- [7] Henry TR, Van Heertum RL, et al. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care[J]. Semin Nucl Med, 2003, 33(2): 88-104.
- [8] Fedi M, Berkovic SF, Marini C, et al. A GABAA receptor mutation causing generalized epilepsy reduces benzodiazepine receptor binding[J]. Neurology, 2006, 32(3): 995-1000.
- [9] Bouvard S, Costes N, Bonnefoi F, et al. Seizure-related short-term plasticity of benzodiazepine receptors in partial epilepsy: a  $^{14}\text{C}$ -flumazenil-PET study[J]. Brain, 2005, 128(Pt6): 1330-1343.
- [10] Umeoka S, Matsuda K, Baba K, et al. Usefulness of  $^{123}\text{I}$ -iomazenil single-photon emission computed tomography in discriminating between mesial and lateral temporal lobe epilepsy in patients in whom magnetic resonance imaging demonstrates normal findings[J]. Neurosurg, 2007, 107(2): 352-363.
- [11] Goerres GW, Revesz T, Duncan J, et al. Imaging cerebral vasculitis in refractory epilepsy using  $^{11}\text{C}$  (R)-PK11195 positron emission tomography[J]. Am J Roentgenol, 2001, 176(4): 1016-1018.
- [12] Drayer B, Jaszczak R, Coleman E, et al. Muscarinic cholinergic receptor binding: In vivo depiction using single photon emission computed tomography and radioiodinated quinuclidinyl benzilate[J]. J Comput Assist Tomogr, 1982, 6(3): 536-543.
- [13] Herholz K, Weisenbach S, Zündorf G, et al. In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease[J]. Neuroimage, 2004, 21(1): 136-143.
- [14] Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of alterations in acetylcholinesterase in Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2005, 380(1-2): 127-132.
- [15] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B[J]. Ann Neurol, 2004, 55(3): 306-319.
- [16] Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al.  $^{11}\text{C}$ -PIB in a non-demented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease[J]. Neurology, 2006, 67(3): 446-452.
- [17] Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, et al. Value of  $^{123}\text{I}$ -MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD[J]. Neurology, 2006, 66(12): 1850-1854.
- [18] Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, et al. Comparative value of brain perfusion SPECT and  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33 (3): 248-253.
- [19] Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence[J]. J Neurosci, 2001, 23(23): 9414-9418.
- [20] Volkow ND, Fowler JS, Gatley SJ, et al. PET evaluation of the dopamine system of the human brain[J]. J Nucl Med, 1996, 37(7): 1242-1256.
- [21] Chon Y H, Huang WS, Su TP, et al. Dopamine transporters and cognitive function in methamphetamine abuser after a short abstinence: A SPECT study[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2007, 17(1):46-52.
- [22] Potkin SG, Alva G, Fleming K, et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(2): 227-237.
- [23] Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, et al. Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(1): 52-58.
- [24] Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, et al. Abnormal effective connectivity of dopamine D2 receptor binding in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2005, 138(3): 197-207.
- [25] Feng CM, Narayana S, Lancaster JL, et al. CBF changes during brain activation: fMRI vs. PET[J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 443-446.
- [26] Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders[J]. Lancet Neurol, 2004, 3 (9): 537-546.
- [27] 张向宇, 高硕, 赵建国, 等. 不同穴位组合对脑梗死患者脑葡萄糖代谢的影响——PET研究[J]. 中国针灸, 2007, 27(1): 26-30.
- [28] Palmado H, Urbach H, Bender H, et al. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33(2): 164-168.

(收稿日期:2007-04-23)