

肝豆状核变性患者 ^{99m}Tc -TRODAT-1 脑多巴胺 转运体 SPECT 显像

王 平¹, 胡 平¹, 李润桦², 李爱萍²

(中山大学附属第一医院 1. 核医学科; 2. 神经内科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】研究肝豆状核变性(WD)患者 ^{99m}Tc -TRODAT-1 脑多巴胺转运体(DAT)SPECT 显像特点。【方法】WD 患者 31 例, 分为脑型组(18 例)及非脑型组(13 例)。所有 WD 患者及性别、年龄匹配正常对照者 12 例均行 ^{99m}Tc -TRODAT-1 脑 DAT SPECT 显像, 勾画出三组受检者脑内纹状体及小脑感兴趣区, 计算机自动给出各区放射性计数, 计算各组受检者纹状体区特异性放射性摄取比值(ST/CB, 纹状体/小脑)并加以比较。【结果】脑型 WD 组、非脑型 WD 组及正常对照组 ST/CB 值分别为 1.71 ± 0.17 、 1.86 ± 0.16 、 1.97 ± 0.11 ; ST/CB 值的组间比较均存在显著性差异($P_{\text{脑与正常}} < 0.001$, $P_{\text{非脑与正常}} = 0.036 < 0.05$, $P_{\text{脑与非脑}} = 0.004 < 0.01$); 脑型 WD 患者及部分非脑型 WD 患者(5/13) 图像显示一侧或双侧纹状体的缩小及放射性摄取减少以后部为主, 即相当于壳核区。【结论】 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT 脑 DAT 显像可敏感地反映脑型 WD 患者及部分非脑型 WD 患者黑质-纹状体多巴胺能神经元突触前 DAT 的功能状态, DAT 功能降低以纹状体后部(即相当于壳核区)为主。

关键词: ^{99m}Tc -TRODAT-1; 多巴胺转运体; 肝豆状核变性; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)04-0463-04

^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT Imaging of Dopamine Transporter in Patients with Wilson Disease

WANG Ping¹, HU Ping¹, LI Xun-hua², LI Ai-ping²

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】To investigate the characteristics of ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT imaging of dopamine transporter (DAT) in the patients with Wilson disease (WD). 【Methods】DAT imaging of SPECT with ^{99m}Tc -TRODAT-1 were performed in 18 patients with Brain WD, 13 patients with Non-Brain WD, and 12 age- and gender- matched normal volunteers. The regions of interesting (ROI) including bilateral striatum (ST) and cerebellum (CB) were drawn manually. Radioactivity count of every ROI was calculated by the computer automatically. Specific striatal binding ratios (with the cerebellum as the reference region) were calculated and compared among the three groups. 【Results】The mean values of ST/CB were 1.71 ± 0.17 in Brain WD, 1.86 ± 0.16 in Non-Brain WD, and 1.97 ± 0.11 in Normal group, respectively. The significant differences of ST/CB were found among Brain-WD comparing with Normal group ($P_{\text{Br and Nr}} < 0.001$), Non-Brain WD comparing with Normal group ($P_{\text{Non-Br and Nr}} = 0.036 < 0.05$), and Brain WD comparing with Non-Brain WD ($P_{\text{Br and Non-Br}} = 0.004 < 0.01$). In 23 patients (18 of Brain WD, 5 of Non-Brain WD), the rear part of striatum showed more remarkable deformation and decreased radioactivity uptake. 【Conclusion】 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT DAT imaging can sensitively reflect the functional status of presynaptic parts of nigrostriatal dopaminergic neuron in WD; the decrease of DAT function mainly occurs in rear part of the striatum.

Key words: ^{99m}Tc -TRODAT-1; dopamine transporter (DAT); hepatolenticular degeneration (WD); tomography, emission computer, single photon

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(4):463-466]

收稿日期: 2005-09-15

作者简介: 王 平(1977-), 女, 黑龙江鸡东县人, 硕士研究生, 现工作于中山大学附属第三医院感染科; 胡 平, 副教授, 硕士生导师, 通讯作者. E-mail: hupinggz@163.net

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病 (Wilson disease, WD), 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病, 大量的铜沉积于基底节、肝脏、角膜及肾脏等部位。据报道其发病率为 1/10 万 ~3.3/10 万, 多数患者在 10 ~25 岁发病。临床上表现为进行性加剧的肢体震颤、肌强直、构音困难、精神改变、肝硬化及角膜色素环等。脑部病理改变以壳核最为明显, 其次为苍白球及尾状核。有研究^[1,2]发现 WD 患者存在黑质-纹状体多巴胺能神经元突触前损害、多巴胺能神经元功能受损。因此, 了解 WD 患者脑内多巴胺能神经元功能状况, 对阐述其发病机制及评价疗效和观察预后等具有重要意义。有研究^[3]显示应用 ^{123}I -CIT 行脑 DAT (多巴胺转运体, Dopamine transporter) SPECT (single-photon emission-computed tomography) 显像可在一定程度上反映 WD 患者脑内多巴胺能神经元受损情况, 但由于 ^{123}I -CIT 受摄取时间长、信号易干扰, 且 ^{123}I 由加速器生产不易获得等不利因素的影响, 难以在临床上广泛应用, 国内缺乏相关报道。本研究应用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 来探讨 WD 患者 SPECT 脑 DAT 显像的特点并评估 WD 患者黑质-纹状体区神经元突触前 DAT 的功能状态。

1 材料和方法

1.1 临床资料

WD 患者组 31 人均来自 2004 年 4 月至 2005 年 2 月间我院神经内科遗传专科门诊 (诊断标准参考文献^[4])。根据 WD 患者行 SPECT 检查时有无神经系统症状分为脑型组及非脑型组。其中脑型 18 例, 男 12 例, 女 6 例, 年龄 (19 ±5) 岁; 非脑型 13 例, 男 10 例, 女 3 例, 年龄 (14 ±4) 岁。性别、年龄匹配正常对照 12 例, 男 8 例, 女 4 例, 年龄 (18 ±5) 岁。收集部分 WD 患者 (15 例脑型 WD 患者、12 例非脑型 WD 患者) 腹部 B 超检查结果, 根据声像图表现将检查结果分 4 级表示肝脏受损情况: Ⅰ, 正常; Ⅱ, 肝实质弥漫性回声增多增强; Ⅲ, 肝内分布不均的点状或条索状回声; Ⅳ, 肝脏缩小, 表面不平, 弥漫性结节状回声。

1.2 试剂及仪器

TRODAT-1 冻干药盒由江苏无锡原子医学研究所制备, 每支含 TRODAT-1 100 μg 。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

TRODAT-1 由中国原子能科学研究院广州同位素服务中心标记, 用方平等^[5]报道的方法检测, 放射化学纯度大于 90%。过氯酸钾由广州化学公司提供。SPECT 仪为 TOSHIBA GCA 7200A/DI 配置低能高分辨扇型准直器及相应数据处理系统。

1.3 研究方法及技术

1.3.1 SPECT 脑 DAT 显像方法 神经系统症状严重、不能配合检查的患者, 静脉注射镇静剂安定 10 mg, 在其进入睡眠状态下进行检查。安静环境下, 受试者口服过氯酸钾 400 mg 封闭侧脑室脉络丛及甲状腺, 30 min 后经肘前静脉注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 740 ~925 MBq, 2 ~3 h 后采用胡平等^[6]报道的方法及条件进行 SPECT 数据采集。

1.3.2 DAT 显像结果分析方法 根据双侧纹状体大小、形态、对称性、轮廓、放射性摄取等方面对 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT 脑 DAT 显像图像进行综合分析判断。分别选取含纹状体影像及小脑影像最清晰的连续 4 帧横断面图像进行分析, 利用计算机镜像法 ROI (感兴趣区, region of interesting) 技术分别勾画出各层面双侧 ST (纹状体, striatum) 及 CB (小脑, cerebellum) 的 ROI, 计算机自动算出各 ROI 的平均放射性计数。取四层计数的平均值, 分别得到左侧 ST、右侧 ST 及 CB 放射性计数的均值, 计算左右两侧 ST/CB 比值。再以双侧 ST/CB 值的平均值计算各受检者纹状体 DAT $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 的特异性摄取比值, 作为 DAT 半定量分析指标。

1.4 统计学分析

应用 SPSS11.5 统计软件处理数据: 脑型 WD 组、非脑型 WD 组及对照组组内左右两侧 ST/CB 值比较采用配对 t 检验; 脑型 WD 组、非脑型 WD 组及正常对照组组间 ST/CB 值比较, 采用单因素方差分析和 LSD-t 检验; $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 WD 患者肝脏 B 超分级

脑型 WD 患者 Ⅰ级 9 人, Ⅱ级 3 人, Ⅲ级 3 人; 非脑型 WD 患者 Ⅰ级 4 人, Ⅱ级 4 人, Ⅲ级 4 人。

2.2 SPECT 脑 DAT 显像图像分析

正常人图像显示: 大脑双侧纹状体有高浓度放射性摄取, 双侧纹状体轮廓清晰, 形态、大小

对称,放射性分布均匀,周围脑组织放射性摄取较少(图1A)。脑型WD患者显示:双侧纹状体形态不对称,轮廓显著缩小,形状不规则,放射性摄取明显减少、分布不均匀,周围脑组织放射性摄取较多(图1B)。非脑型WD患者显示:部分病例(5/13)呈现双侧纹状体形状不对称,一侧或双侧形态稍不规整,放射性摄取减少,部分病例(8/13)与正常对照组相似(图1C、D)。观察脑型WD患者及部分非脑型WD患者(5/13)图像:发现一侧或双侧纹状体的缩小及放射性摄取减少以后部为主,即相

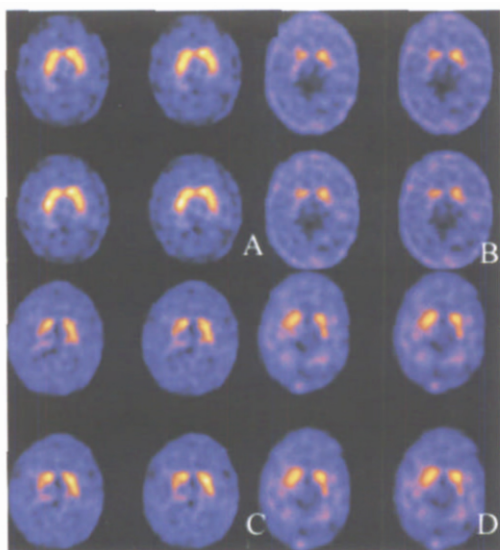


图1 ^{99m}Tc-TRODAT-1脑DAT SPECT显像
Fig.1 ^{99m}Tc-TRODAT-1 DAT SPECT imaging
A: Normal control; B: Brain WD; C and D: Non-Brain WD

当于壳核区(图1B、C、D)。

2.3 脑DAT显像半定量分析结果

脑型WD组、非脑型WD组及对照组组内左右两侧ST/CB值比较均无统计学差异(见表1)。脑型WD组、非脑型WD组及正常对照组ST/CB值组间比较均有统计学差异,即:脑型WD组与正常对照组ST/CB值比较有统计学差异($P < 0.001$);非脑型WD组与正常对照组ST/CB值比较有统计学差异($P = 0.036$);脑型WD组与非脑型WD组ST/CB值比较有统计学差异($P = 0.004$)(见表2)。

表1 ST/CB值组内左右两侧比较

Groups	Left- ST/CB	Right- ST/CB	t	P
Normal	1.97 \pm 0.13	2.00 \pm 0.11	-0.641	>0.05
Brain WD	1.70 \pm 0.19	1.73 \pm 0.17	-0.491	>0.05
Non- Brain WD	1.85 \pm 0.18	1.86 \pm 0.17	-0.097	>0.05

表2 ST/CB值组间比较

No.	Groups	ST/CB
1	Normal	1.97 \pm 0.11
2	Brain	1.71 \pm 0.17
3	Non- Brain	1.86 \pm 0.16
4	F	11.503
5	P	0.000

LSD- t test, $P_{1,2} < 0.001$, $P_{1,3} = 0.036$, $P_{2,3} = 0.004$

3 讨论

脑DAT是位于黑质-纹状体多巴胺能神经元末梢突触前膜的一种膜蛋白^[7],较集中地分布在纹状体部位,其主要功能是将突触间隙多余的多巴胺神经递质再重新摄取回多巴胺能神经元内,终止神经细胞间信息传递;其多少间接反映了黑质-纹状体通路多巴胺能神经元的数量及功能^[8]。纹状体DAT活性的改变与黑质多巴胺能神经元的病理生理功能变化相平行。脑DAT显像对评价多巴胺能神经元突触前功能,阐明神经、精神疾病的发病机制有重要价值^[9]。

^{99m}Tc-TRODAT-1是成功应用于人类的第一个^{99m}Tc标记的DAT显像剂,使人们利用目前核医学最常用的核素^{99m}Tc进行活体神经受体显像成为现实。研究表明^{99m}Tc-TRODAT-1脂溶性好,能通过完整血脑屏障与纹状体区DAT特异性结合,脑断层显像清晰,已在动物实验及人体显示了较理想的结果^[9,10]。

本研究应用^{99m}Tc-TRODAT-1作为DAT显像剂,纹状体区对^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取的多少直接反映了DAT功能状态,从分子水平评价多巴胺递质系统功能的客观情况。在脑型WD患者中研究发现双侧DAT功能均有下降,黑质-纹状体区多巴胺能神经元突触前受损明显,与国外相关报道一致^[9];在非脑型WD患者中有5例表现为纹状体区DAT功能受损,其中有2例曾出现过神经症状,经驱铜治疗后神经症状消失,但经^{99m}Tc-TRODAT-1脑DAT显像检查发现仍存在一定程度的脑损害。尽管目前驱铜治疗被公认为是一种有效的治疗WD方法,但本研究提示对出现脑损害的WD患者来说,即使有效的驱铜治疗,WD患者的脑损害也许不能完全恢复。因此,早诊断、早治

疗,对改善 WD 患者预后具有重要意义。

研究中发现肝脏 B 超检查的 WD 患者中 85.2% 存在不同程度肝损害,其中 15 例有神经症状的患者均存在不同程度肝损害。Barthel 等^[11]研究发现 WD 患者肝脏损害程度(用 B 超结果评价肝脏情况)与纹状体壳核部位 ¹²³I-β-CIT 特异性放射性摄取比值呈负相关。这可能与 WD 的病理生理损伤过程相关:即大量的铜首先沉积于肝脏,然后才累及中枢神经系统、眼、肾和其它组织器官。因此,肝脏损害较严重的患者,铜在脑内沉积量可能也将随之增加,最终引起铜沉积部位功能的改变。我们认为对存在肝脏损害而尚未出现神经系统症状的 WD 患者,应及时进行脑部检查,尤其是 ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT DAT 显像来了解脑部受损情况,对全面评估 WD 患者的病情有重要价值。

本研究结果显示非脑型 WD 组与正常对照组比较存在统计学差异,与国外 Barthel 等^[11]研究结果不一致,这可能与研究中选取的 WD 患者及正常对照者的年龄及其匹配程度有关。有研究^[12,13]应用 SPECT DAT 显像发现正常人群 DAT 的功能随年龄的增长呈现下降趋势。本研究中选取正常对照者的平均年龄较其它研究中的对照者年龄要小,故而本研究中脑 DAT SPECT 显像测得正常对照的双侧纹状体 ^{99m}Tc-TRODAT-1 ST/CB 值均较其它相关研究测得值升高。本研究中选择的 WD 病人及正常对照者的年龄均较小,且变异程度小、匹配程度较高,这样就尽量消除了年龄因素的影响,研究结果可能会更客观。另一方面本研究显像剂为 ^{99m}Tc-TRODAT-1,而其它研究等^[12]采用 ¹²³I-β-CIT 为显像剂,后者与 5-羟色胺转运蛋白结合高于前者,对显像结果也会产生一定的影响。本研究结果显示部分非脑型组 WD 患者(5/13)脑 DAT 功能有一定程度下降,提示该显像方法可能对发现症状前脑损害有一定帮助。

本研究结果提示 ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 脑 DAT 显像可敏感地反映脑型 WD 患者及部分非脑型 WD 患者黑质-纹状体多巴胺能神经元突触前 DAT 的功能状态,其中 DAT 功能降低以纹状体后部(即相当于壳核区)为主。

参考文献:

[1] TATSCH K, SCHWARZ J, OERTEL W H, et al. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with ¹²³I-IBZM: initial experience in controls and patients with

Parkinson s syndrome and Wilson s disease [J]. Nucl Med Commun, 1991, 12(8):699- 707.

- [2] SCHLAUG G, HEFTER H, ENGELBRECHT V, et al. Neurological impairment and recovery in Wilson s disease: evidence from PET and MRI [J]. J Neurol Sci, 1996, 136(1- 2):129- 139.
- [3] JEON B, KIM J M, JEONG J M, et al. Dopamine transporter imaging with [¹²³I]-β-CIT demonstrates presynaptic nigrostriatal dopaminergic damage in Wilson s disease[J]. J Neurosurg Psychiatry,1998,65(1): 60- 64.
- [4] 刘焯霖,梁秀龄,张成,主编.神经遗传病学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2002:150- 168.
- [5] 方平,吴春英,陈正平,等.多巴胺转运蛋白显像剂 ^{99m}Tc-TRODAT-1 的制备和动物实验[J].中华核医学杂志,1999,19(3):146- 148.
- [6] 胡平,陈玲,张海琴,等.^{99m}Tc-TRODAT-1 人脑多巴胺转运体显像初步研究[J].中国神经精神疾病杂志,2000,26(4):196- 198.
- [7] SHIMMADA S, KITAYAMA S, LIN C L, et al. Cloning and expression of a cocaine sensitive dopamine transporter complementary DNA[J]. Science, 1991, 254 (5031): 576- 578.
- [8] TIPTON KF, SINGER TP. Advances in our understanding of the mechanisms of the neurotoxicity of MPTP and related compounds[J]. J Neurochem,1993, 61(4): 1191- 1206.
- [9] 陈玲,胡平,吴克宁,等.帕金森病猴模型脑多巴胺转运体 SPECT 显像 [J]. 中山医科大学学报,2002,23 (3):183- 186.
- [10] KUNG H F, KIM H J, HUNG M P, et al. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium- 99m TRODAT- 1. [J]. Eur J Nucl Med, 1996, 23(11):1527- 1530.
- [11] BARTHEL H, SORGER D, KUHN H J, et al. Differential alteration of the nigrostriatal dopaminergic system in Wilson s disease investigated with ¹²³I-β-CIT and high-resolution SPET[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28 (11):1656- 1663.
- [12] van DYCK C H, SEIBYL J P, MALISON R T, et al. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine- 123-β-CIT SPECT [J]. J Nucl Med, 1995, 36(7):1175- 1181.
- [13] 罗蔚锋,包仕尧,吴锦昌,等.^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 多巴胺转运体显像对帕金森早期诊断的价值[J].中国神经精神疾病杂志,2001, 27(2): 106- 109.

(编辑 张恩健)