

• 临床研究 •

分子探针 ^{18}F -Fallypride 和 ^{18}F -FDG 在帕金森病中的 Micro PET/CT 显像研究

刘晓杰, 冯柳, 陈夏彬

【摘要】目的 探讨 ^{18}F -Fallypride 结合 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (FDG) 探针在帕金森病 (PD) 小鼠多巴胺 D2 型受体 (DRD2) 中的 Micro PET/CT 成像效果。**方法** 合成 ^{18}F -Fallypride 分子探针, 并对获得的 ^{18}F -Fallypride 进行质量检测与分析。将 6 只小鼠随机分为 PD 模型组和正常对照组, 每组 3 只。PD 模型组小鼠采用 MPTP 造模, 正常对照组采用 0.9% 氯化钠注射液造模。尾静脉注射 ^{18}F -Fallypride 及 ^{18}F -FDG 作为显像剂, 通过 Micro PET/CT 扫描, 观察两种显像剂在小鼠脑中的成像结果。**结果** 随机分析了 3 批自动化合成的 ^{18}F -Fallypride 产率, 自动化合成的 3 批产率分别为 30.2%、30.1%、30.4%。 ^{18}F -Fallypride 成像图显示小鼠脑部放射性信号主要浓聚于纹状体, 纹状体轮廓清晰可见, 形状饱满; ^{18}F -FDG 成像图显示小鼠大脑皮层、中脑、小脑等多个脑区均有放射性摄取。正常对照组小鼠 ^{18}F -Fallypride 纹状体、小脑及杏仁核摄取值均高于 PD 模型组 (均 $P < 0.05$); PD 模型组小鼠 ^{18}F -FDG 纹状体、皮层、海马体、丘脑、下丘脑、杏仁核、中央灰质及嗅球摄取值均高于正常对照组小鼠 (均 $P < 0.05$)。**结论** PD 小鼠纹状体、小脑及杏仁核部位 DRD2 减少, 呈现高代谢状态, 不同脑区在代谢方面存在差异。

【关键词】 帕金森病; 多巴胺 D2 受体; ^{18}F -Fallypride; ^{18}F -FDG; PET/CT 成像

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.009

【中图分类号】 R816.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)03-0312-03

帕金森病 (PD) 是一种以典型的运动功能障碍, 如静止性震颤、肌肉僵硬、运动迟缓和平衡障碍为特点的神经退行性疾病, 尽管 PD 的确切发病机制尚未完全清楚^[1-3], 但越来越多的证据表明, 脑内黑质致密部多巴胺能神经元的损伤和相应的多巴胺水平下降在 PD 的发病过程中发挥关键作用。因此, 精准定位和评估这些神经递质的变化对改进 PD 的早期诊断至关重要。 ^{18}F -Fallypride 是一种新型探针, 专门靶向多巴胺 D2 型受体 (DRD2), 以其高亲和力和适宜的亲脂性, 使其成为 PD 研究的理想选择^[4-6]。通过 ^{18}F -Fallypride PET/CT 显像可以在大脑结构发生明显变化之前, 精准捕捉到代谢和功能的微妙异常, 为 PD 的早期诊断和治疗提供新的途径。同样, ^{18}F -脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 作为评估脑部葡萄糖代谢的经典探针, 在揭示 PD 相关神经变性及其补偿机制方面也显示出巨大潜力。本研究通过结合 ^{18}F -Fallypride 和 ^{18}F -FDG 两种探针^[7], 在小鼠模型上进行动物 PET 活体成像, 旨在探索大脑不同区域摄取行为的变化, 现报道如下。

基金项目: 嘉兴市科技计划项目 (2022AD30075); 嘉兴市医学重点学科建设项目 (2023-ZC-015)

作者单位: 314000 浙江省嘉兴, 嘉兴市第一医院 (刘晓杰、冯柳); 江苏华景分子影像与药物研究院有限公司 (陈夏彬)

通信作者: 刘晓杰, Email: 95287852@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 实验材料 质子回旋加速器 (Cyclone18, 比利时 IBA 公司); 合成模块 (RNplus 德国 Synthra); Micro PET/CT (Inveon, 德国 Siemens 公司); 放射性活度计 (CRC-55TR, 美国 Capintec 公司); 液相色谱仪 HPLC (1260, 美国安捷伦公司)。 ^{18}F -Fallypride 前体、合成卡套及 ^{18}F -FDG 由江苏华益科技有限公司提供; 氨基聚醚 (Kryptofix 2.2.2, K222) 由德国 Merck 公司提供; 碳酸钾 (K_2CO_3) 由国药集团上海化学试剂有限公司提供; 乙腈购自美国 Sigma 公司; 三乙胺由安徽泽升科技有限公司提供; 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 由加拿大 Atuka 公司提供。

1.1.2 实验动物 6 只 ICR 小鼠, 雄性, 10 月龄, 购自杭州子源实验动物科技有限公司, 动物生产许可证: SCXK (浙) 2019-0004。

1.2 实验方法

1.2.1 ^{18}F -Fallypride 合成 调取 Fallypride 合成程序, 执行模块自检程序, 确认模块工作正常; 按照提示, 装入合成卡套, 并执行卡套自检程序, 确认卡套完好; 按照提示, 在卡套对应位置装入试剂盒, 执行

试剂预处理程序,预处理并确认试剂装载正常;执行接收加速器传入 ^{18}F -合成工序;执行合成工序,正式进行 ^{18}F -Fallypride合成;合成结束,执行 ^{18}F -Fallypride传输工序,将 ^{18}F -Fallypride药液传入分装室进行分装。制备过程参考以往研究并加以改进。

1.2.2 质量控制 质控要求为:(1)pH值6.0~7.0。(2)放射化学纯度>95%,检测条件为:Luna C18色谱柱(5 μm , 4.6 $\times$ 250 mm),流动相A为含0.05%三乙胺的纯水,流动相B为乙腈,A:B=40%:60%,流速1 ml/min,检测波长为254 nm。(3)无菌、内毒素符合注射液剂标准,检测按照《中华人民共和国药典》2020年版方法进行。

1.2.3 动物分组及建模 实验分两组,PD模型建模方法:选取ICR小鼠3只,腹腔注射MPTP,给药剂量为25 mg $\cdot$ kg $^{-1}$ $\cdot$ d $^{-1}$,连续注射7 d。另选取3只ICR小鼠腹腔注射等量0.9%氯化钠注射液作为正常对照组。

1.2.4 Micro PET/CT 显像 小鼠异氟烷气体麻醉,翻正反射消失后, ^{18}F -Fallypride每只小鼠尾静脉注射3.7 MBq,等待30 min后行PET静态扫描10 min。通过CT衰减校正后重建图像。 ^{18}F -FDG扫描前小鼠禁食8 h以上,每只小鼠尾静脉注射3.7 MBq,等待40 min后行PET静态扫描10 min。通过CT衰减校正后重建图像。

1.3 统计方法 采用GraphPad Prism 8.0软件进行数据分析,采用PMOD分析影像数据,获得各脑区数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产率 随机分析3批自动化合成的 ^{18}F -Fallypride产率,3批产率分别为30.2%、30.1%、30.4%。

2.2 分子探针标记结果 ^{18}F -Fallypride产物与标准品相比,两者保留时间一致,且放化纯度均>95%。

2.3 MicroPET/CT 显像图 ^{18}F -Fallypride成像图显示小鼠脑部放射性信号主要浓聚于纹状体,纹状体轮廓清晰

可见,形状饱满; ^{18}F -FDG成像图显示小鼠大脑皮层、中脑、小脑等多个脑区均有放射性摄取,见图1~2。

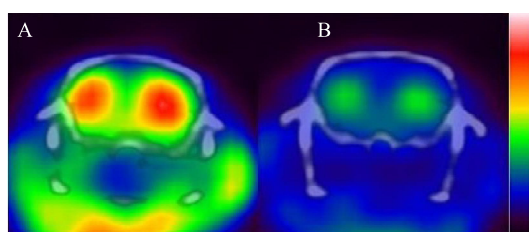
2.4 各脑区摄取数据比较 通过PMOD软件脑分区模块,融合PET显像图,将小鼠脑部分成9个脑区。正常对照组小鼠 ^{18}F -Fallypride纹状体、小脑及杏仁核摄取值均高于PD模型组(均 $P < 0.05$);PD模型组小鼠 ^{18}F -FDG纹状体、皮层、海马体、丘脑、下丘脑、杏仁核、中央灰质及嗅球摄取值均高于正常对照组小鼠(均 $P < 0.05$),见表1。

3 讨论

本研究观察PD小鼠模型中DRD2的活性及大脑代谢变化,揭示PD代谢之间的复杂关联,为开发潜在的治疗策略提供新方向。多巴胺是脑内重要的神经递质之一^[8-9],DRD2参与多巴胺信号传导功能,是介导生物学作用最广泛的多巴胺受体信号转导系统^[10]。本研究随机分析的3批产率比较稳定,较杨敏等^[11]合成产率略低,分析其原因可能与加样的时间控制有关,将在后续加以改进。 ^{18}F -Fallypride是DRD2的特异性显像剂^[12],对于研究患者脑内纹状体区和纹状体外多巴胺受体的分布情况,分析多巴胺受体在认知、情感中的作用具有重要意义^[13-14]。 ^{18}F -FDG可评价脑区葡萄糖代谢及反映神经功能。

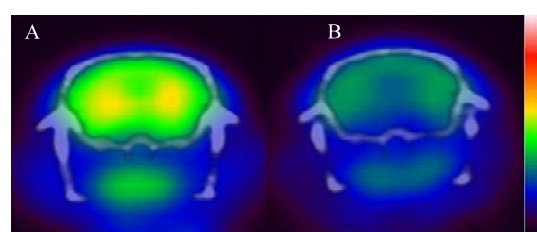
DRD2作为G蛋白偶联受体,增强其信号或平衡多巴胺系统的活动有助于改善PD患者运动障碍。DRD2能够抑制小胶质细胞的过度活化和炎症因子的释放,从而减少神经炎症和相关神经损伤。在DRD2基因表达降低或缺失的小鼠中,某些大脑区域(如躯体感觉区、纹状体)活化小胶质细胞增多,提示DRD2水平的降低可能增加对特定炎症标志物的脆弱性^[13,15]。

本研究采用 ^{18}F -Fallypride作为示踪剂,其对DRD2具有高度亲和力,能够准确反映这些受体的活性。同时,应用 ^{18}F -FDG PET/CT成像技术能揭示大脑内的代谢活动,从而为多巴胺成像结果提供补



注:A为正常对照小鼠,B为PD模型组小鼠

图1 ^{18}F -Fallypride小鼠PET冠状面显像图



注:A为正常对照小鼠,B为PD模型组小鼠

图2 ^{18}F -FDG小鼠PET冠状面显像图

表 1 ¹⁸F-Fallypride 和 ¹⁸F-FDG 在小鼠脑部各脑区摄取值比较

脑区	¹⁸ F-Fallypride				¹⁸ F-FDG				%ID/g
	PD 模型组	正常对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	PD 模型组	正常对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
纹状体	4.58±0.42	8.67±2.23	3.12	< 0.05	11.36±0.92	6.76±0.91	8.37	< 0.05	
皮层	3.12±0.36	4.42±1.32	1.53	> 0.05	10.54±0.37	6.87±0.87	6.72	< 0.05	
海马体	2.62±0.51	4.33±1.27	2.16	> 0.05	9.97±1.33	6.53±0.79	3.85	< 0.05	
丘脑	2.87±0.48	4.79±1.45	2.18	> 0.05	11.23±1.46	6.92±0.78	4.51	< 0.05	
小脑	2.33±0.13	3.23±0.87	4.84	< 0.05	9.23±0.93	7.68±2.69	0.94	> 0.05	
下丘脑	3.14±0.42	4.76±1.23	2.16	> 0.05	7.81±0.89	5.45±0.83	3.36	< 0.05	
杏仁核	2.99±0.45	4.23±0.56	2.99	< 0.05	7.88±0.67	4.18±1.23	4.58	< 0.05	
中央灰质	2.57±0.58	4.66±1.54	2.20	> 0.05	10.98±0.88	7.67±0.55	5.52	< 0.05	
嗅球	3.04±0.28	4.14±0.87	2.08	> 0.05	12.03±0.89	8.78±1.56	3.13	< 0.05	

充信息。通过脑分区计算,正常对照组小鼠 ¹⁸F-Fallypride 纹状体摄取值高于 PD 模型组($P < 0.05$),表明 PD 模型小鼠 DRD2 体量明显下降;¹⁸F-FDG 显像结果示 PD 模型组小鼠纹状体、皮层、海马体、丘脑、杏仁核、中央灰质、嗅球多个脑区摄取值均高于正常对照组(均 $P < 0.05$),表明 PD 小鼠脑区葡萄糖代谢高于正常小鼠。在 PD 模型小鼠的各个脑区,代谢活动的增加可能反映了作为多巴胺神经元丧失补偿机制或神经炎症的潜在标志。

有研究表明处于社会孤立状态的小鼠 DRD2 活性降低,这一现象可能会加剧神经退行性的过程,这一发现与多巴胺系统对环境应激因素敏感性相吻合,进一步验证了社会因素在神经退行性疾病进展中的重要作用。然而,本研究的局限性在于小样本量和特定动物模型的使用,这可能限制本研究的普遍适用性。因此,未来的研究应致力于在更广泛、多样化的样本群体中验证这些发现。此外,深入研究社会互动所观察到的保护效应背后的分子机制,有望揭示 PD 治疗的新靶点。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘晓杰、冯柳、陈夏彬:实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析

参 考 文 献

[1] KLINGELHOEFER L, REICHMANN H. Pathogenesis of parkinson disease-the gut-brain axis and environmental factors[J]. Nature Reviews Neurology, 2015, 11(11): 625-636.

[2] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2015, 30(12): 1591-1601.

[3] MILLET P, MOULIN-SALLANON M, TOURNIER B B, et al. Quantification of dopamine D2/3 receptors in rat brain using factor analysis corrected [¹⁸F] fallypride images[J]. Neuroimage, 2012, 62(3): 1455-1468.

[4] KASSIOU M, BANATI R, HOLSINGER R M D, et al. Challenges

in molecular imaging of Parkinson's disease: a brief overview[J]. Brain Research Bulletin, 2009, 78(2-3): 105-108.

[5] 李英华,关锋,代玉银,等.正电子放射性分子显像剂诊断帕金森氏病的研究进展[J].核技术,2012,35(3): 211-215.

[6] D'ANTONA R, BARON J C, SAMSON Y, et al. Subcortical dementia: frontal cortex hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy[J]. Brain, 1985, 108: 785-799.

[7] EIDELBERG D, DHAWAN V, MOELLER J R, et al. The metabolic landscape of corticobasal ganglionic degeneration: regional asymmetries studied with positron emission tomography[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54:856-862.

[8] GUZEY C, ALLARD P, BRANNSTROM T, et al. Radioligand binding to brain dopamine and serotonin receptors and transporters in Parkinson's disease: relation to gene polymorphisms[J]. International Journal of Neuroscience, 2012, 122(3): 124-132.

[9] FA Y H, NI J Q, WU X J, et al. Evaluation of the early response and mechanism of treatment of Parkinson's disease with L-dopa using ¹⁸F-fallypride micro-positron emission tomography scanning[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(1):101-109.

[10] DANG L C, SAMANEZ-LARKIN G R, CASTRELLON J J, et al. Associations between dopamine D2 receptor availability and BMI depend on age[J]. Neuroimage, 2016, 138: 176-183.

[11] 杨敏,徐宇平,潘栋辉,等.¹⁸F-Fallypride 的自动化合成与小动物 PET 显像[J].中华核医学杂志,2008,28(4):223-226.

[12] GRUNDER G, LANDVOGT C, VERNALEKEN I, et al. The striatal and extrastriatal D2/D3 receptor-binding profile of clozapine in patients with schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(5): 1027-1035.

[13] RAPP C, HAMILTON J, BLUM K, et al. The long-term interaction of diet and dopamine D2 gene expression on brain microglial activation[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2022, 320:111430.

[14] TAKAHASHI S, MASHIMA K. Neuroprotection and disease modification by astrocytes and microglia in parkinson disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022,11(1):170.

[15] NEUMAN J, ROEDER N, RICHARDSON B, et al. High fat diet increases [³H] flunitrazepam binding in the mouse brain that is dependent on the expression of the dopamine d2 gene[J]. Neurochem Res, 2022, 47(10):3003-3011.

收稿日期:2023-11-15

(本文编辑:陈志翔)