

· 论 著 ·

多巴胺 D2 受体显像剂  $^{131}\text{I}$ -nalepride 的制备和动物体内研究\*王立振, 杨敏<sup>△</sup>, 徐宇平, 潘栋辉, 陈飞

(江苏省原子医学研究所/卫生部核医学重点实验室/江苏省分子核医学重点实验室, 江苏无锡 214063)

**摘要:**目的 探讨多巴胺 D2 受体显像剂  $^{131}\text{I}$ -nalepride( $^{131}\text{I}$ -(s)-(-)-N-[(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基]-2,3-二甲氧基-5-三丁基锡苯甲酰胺)的制备以及在小动物体内的性质,评价其在神经精神疾病诊断应用中的可行性。方法 以(s)-(-)-N-[(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基]-2,3-二甲氧基-5-三丁基锡苯甲酰胺为标记前体,用双氧水法进行  $^{131}\text{I}$ -nalepride 的标记,行 ICR 小鼠生物分布特性实验,并对 SD 大鼠进行阻断实验和脑部放射自显影研究。结果  $^{131}\text{I}$ -nalepride 标记率和放化纯均大于 95%;ICR 小鼠生物分布特性研究结果显示  $^{131}\text{I}$ -nalepride 在小鼠纹状体中摄取最多,小鼠尾静脉注射  $^{131}\text{I}$ -nalepride 4 h 后,纹状体与小脑比值即达 111.87,12 h 后达到最高,为 416.97;SD 大鼠阻断实验和脑部放射自显影结果显示,在注射  $^{131}\text{I}$ -nalepride 后,纹状体与小脑的光密度比值从  $7.43 \pm 0.86$  降至  $1.07 \pm 0.18$ ,与阻断前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明  $^{131}\text{I}$ -nalepride 与多巴胺 D2 受体特异性结合很高; $^{131}\text{I}$ -nalepride 进入血液后迅速被组织摄取,其中以肝、肾的早期摄取最高,肝为  $(14.82 \pm 3.88) \% \text{ID/g}$ ,肾为  $(10.28 \pm 1.65) \% \text{ID/g}$ ,各脏器的清除均较快。结论  $^{131}\text{I}$ -nalepride 对多巴胺 D2 受体具有高度亲和性和特异性,可作为多巴胺 D2 受体的单光子发射计算机断层成像术显像剂并作为工具药筛选,评价其他抗精神病药物对多巴胺 D2 受体的亲和力。

**关键词:**受体;多巴胺 D2; $^{131}\text{I}$ -nalepride;显像剂;生物分布

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.02.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)02-0129-03

Preparation and animal in vivo study of  $^{131}\text{I}$ -nalepride as a dopamine D2 receptor imaging agent\*Wang Lizhen, Yang Min<sup>△</sup>, Xu Yuping, Pan Donghui, Chen Fei

(Jiangsu Key Laboratory of Molecular

Nuclear Medicine/Key Laboratory of Nuclear Medicine, Ministry of Health,

Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi, Jiangsu 214063, China)

**Abstract: Objective** To study the preparation of  $^{131}\text{I}$ -nalepride and its characters in small animal in vivo, and to evaluate the feasibility for its application in diagnosing neuropsychiatric disease. **Methods** s-5-(tributyltin)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-benzamide was used as the labeled precursor. The hydrogen peroxide method was adopted to label  $^{131}\text{I}$ -nalepride. The bio-distribution character test in ICR mice was performed, SD rats were performed the blocking experiment and the cerebral autoradiography. **Results** The radiolabeled yield and radiochemical purity were over 95%. The results of the bio-distribution character test showed that the striatum had the highest uptake. The striatum to cerebellum uptake ratio (ST/CB) reached 111.87 at 4 h after injection and the maximum ST/CB value of 416.97 at 12 h after injection. Regional brain autoradiography showed that the optical densities were significantly decreased from  $7.43 \pm 0.86$  to  $1.07 \pm 0.18$  after injection of  $^{131}\text{I}$ -nalepride ( $P < 0.05$ ). These results indicated that  $^{131}\text{I}$ -nalepride had specific binding to the dopamine D2 receptor.  $^{131}\text{I}$ -nalepride was rapidly uptaken by organs after injection. The initial uptake in liver and kidney were higher and the % ID/g values were  $14.82 \pm 3.88$  and  $10.28 \pm 1.65$  respectively. The tracer was cleared out from the organ quite rapidly. **Conclusion**  $^{131}\text{I}$ -nalepride has the high affinity and specificity to dopamine D2 receptor, which could be used as the EPECT imaging agent of dopamine D2 receptors and as a tool drug to screen and evaluate the affinity of other antipsychotic agents to dopamine D2 receptors.

**Key words:** receptor; dopamine D2;  $^{131}\text{I}$ -nalepride; imaging agents; biodistribution

随着经济和社会发展,神经精神疾病已成为疾病总负担之首,因此对神经精神疾病的早期诊断极为重要。近年的研究表明,多巴胺是脑内重要的神经递质之一,其受体表达及功能的紊乱与多种神经系统疾病(帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、Wilson's 病等)密切相关<sup>[1-2]</sup>。放射性脑受体显像技术可在人体正常生理或病理状态下,无创显示脑受体的具体信息,这对于探索相关疾病的发病机制及研究中枢神经系统的生理功能等具有重要价值<sup>[3-4]</sup>。多巴胺受体显像剂的研究和开发是神经核医学领域研究的热点,其中以多巴胺 D2 受体的研究及应用最多也最成功。目前国外广泛应用的多巴胺 D2 受体显像剂主要

有  $^{11}\text{C}$ -raclopride、 $^{123}\text{I}$ -IBZM、 $^{123}\text{I}$ -epidepride 等<sup>[5-6]</sup>,但也存在脑摄取量低或亲和力不高的问题,无法达到单光子发射计算机断层成像术(SPECT)显像的要求。因  $^{123}\text{I}$  国内匮乏, $^{11}\text{C}$  的半衰期较短(约 20 min),为便于药物制备、运输及临床应用,国内临床显像多用  $^{131}\text{I}$ <sup>[7]</sup>。据此,本研究以(s)-(-)-N-[(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基]-2,3-二甲氧基-5-三丁基锡苯甲酰胺为标记前体,用过氧化氢法进行  $^{131}\text{I}$ -nalepride 的标记,制备了  $^{131}\text{I}$ -nalepride(s)-(-)-N-[(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-碘 $^{131}\text{I}$ ]-2,3-二甲氧基苯甲酰胺。体内外实验证实,与  $^{131}\text{I}$ -epidepride<sup>[8]</sup> 相比, $^{131}\text{I}$ -nalepride 亲和力更高,选择性更好,且具有良好的药代

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30670714、81171339、81101077);中国博士后科学基金(2013M531389);江苏省博士后基金(1301165C);江苏省自然科学基金项目(BK2008108、BK201116、BE2012622、BL2012031);江苏省高技术研究计划(BG2006604)。作者简介:王立振(1984-),研究实习员,本科,主要从事放射性药物研发。△ 通讯作者, Tel:(0510)85514482-3521; E-mail:ymzfk@163.com。

动力学性能,是一类潜在的多巴胺 D2 受体 SPECT 显像剂。

## 1 材料与与方法

**1.1 实验动物** 清洁级 ICR 小鼠,由本所实验动物中心提供,动物许可证号 SYXK(苏)2003-0038;SD 大鼠,扬州大学农学院提供,动物许可证号 SCXK(苏)2002-0009。

**1.2 试剂和仪器** (s)-(-)-N-[(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基]-2,3-二甲氧基-5-三丁基锡苯甲酰胺<sup>[9]</sup>由本实验室制备,纯度 98%;Na<sup>131</sup>I,成都中核高通同位素股份有限公司产品,其他试剂均为分析纯。Sartorius 电子天平,Sartorius 公司;C5002 $\gamma$ -计数仪,美国 PACKARD-COBRA 公司,GS-250 磷屏成像系统,美国 BIO-RAD 公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 <sup>131</sup>I-nalepride 的标记** 取 40  $\mu$ g(s)-(-)-N-[(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基]-2,3-二甲氧基-5-三丁基锡苯甲酰胺<sup>[9]</sup>,溶于 40 mL 无水乙醇,加至 10 mL 反应瓶中,加入 40  $\mu$ L 3%过氧化氢、20  $\mu$ L 4 mol/L 盐酸和 18.5 MBq [<sup>131</sup>I]NaI,摇匀,40  $^{\circ}$ C 反应 15 min,加入 100  $\mu$ L 0.01 mol/L 焦亚硫酸钠溶液终止反应,加入 20  $\mu$ L 4 mol/L 氨水调 pH 至 7,反应液用 1 mL $\times$ 3 乙酸乙酯萃取,收集乙酸乙酯层,用薄层层析法(TLC),毛细管取微量反应液点于硅胶纸的下端 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(V/V=9/1)为展开剂,上行展开约 10 cm,取出晾干后剪成 10 段,分别测各段的放射性计数,根据各组分 Rf 值的不同计算标记率和放化纯,吹干备用。

**1.3.2 <sup>131</sup>I-nalepride 在小鼠体内的分布** ICR 小鼠(雌雄各半,提前服用 0.1%KI 溶液封闭甲状腺)随机分成 6 组,每组 5 只,尾静脉注射经生理盐水稀释的<sup>131</sup>I-nalepride,每只 3.7 MBq(0.2 mL),在给药后 5 min,2、4、6、12、24 h 分别将各组小鼠断头处死,迅速解剖脑、心、肝、脾、肺、肾、胃等组织取血,脑组织进一步剥离额叶、颞叶、顶叶、纹状体、海马、丘脑和小脑等脑区,称量组织湿质量,测量放射性计数,计算每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。

**1.3.3 <sup>131</sup>I-nalepride 大鼠脑内阻断实验及放射自显影** 取 SD 大鼠,每组 2 只,共两组。一组预先注射 0.1 mL 10%的乙醇水溶液(对照组),30 min 后注射<sup>131</sup>I-nalepride,每只 3.7 MBq

(0.2 mL);另一组(实验组)预先注射 0.1 mL 阻断剂 Spiperone(1 mg/mL)。注射<sup>131</sup>I-nalepride 后 45 min,将两组大鼠断头处死,取全脑,迅速冷冻(-17  $^{\circ}$ C),于冠状面切片,片厚 20  $\mu$ m,在空气中干燥后,置于 GS250 磷屏成像系统的磷屏中,室温曝光 2 h,再于分子成像仪上成像,并进行吸光度分析测定。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS11.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,采用 *t* 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 <sup>131</sup>I-nalepride 标记率和放化纯的测定** 经 TLC 检测和放射性计数测定,得<sup>131</sup>I-nalepride 标记率大于 95%,放化纯大于 97%。

**2.2 <sup>131</sup>I-nalepride 在正常小鼠体内的生物分布** <sup>131</sup>I-nalepride 在正常小鼠体内的生物分布结果,见表 1。<sup>131</sup>I-nalepride 进入血浆后很快被组织摄取,在注药后 5 min,肝、脾、肺、肾中的摄取率分别为(14.82 $\pm$ 3.88)、(5.91 $\pm$ 1.03)、(5.69 $\pm$ 1.14)、(10.28 $\pm$ 1.65)%ID/g,至注药后 24 h,分别降至(0.18 $\pm$ 0.07)、(0.02 $\pm$ 0.02)、(0.02 $\pm$ 0.01)、(0.13 $\pm$ 0.10)%ID/g。小鼠在实验前 1 天服用 0.1% KI 溶液封闭了甲状腺,甲状腺的摄取在注射后 5 min 为(3.00 $\pm$ 0.71)%ID/g,随着时间的延长而减少。

**2.3 <sup>131</sup>I-nalepride 在小鼠脑内的生物分布** <sup>131</sup>I-nalepride 在小鼠脑内的生物分布见表 2。放射性主要浓聚在纹状体,注射药物 5 min,2、4、6、12、24 h 纹状体摄取值分别为(7.56 $\pm$ 0.74)、(8.55 $\pm$ 1.61)、(6.79 $\pm$ 0.83)、(6.39 $\pm$ 0.73)、(3.94 $\pm$ 1.06)、(2.02 $\pm$ 0.38)%ID/g,且清除相对较慢,其次是丘脑、额叶、颞叶和顶叶,海马放射性最低。

**2.4 <sup>131</sup>I-nalepride 的大鼠脑放射自显影** <sup>131</sup>I-nalepride 的大鼠脑放射自显影图像见图 1,对照组大鼠纹状体两侧对称浓聚。光密度分析结果显示,纹状体与小脑(ST/CB)的光密度比值为 7.43 $\pm$ 0.86;经 spiperone 预先阻断 D2 受体后,纹状体则无明显放射性浓聚,ST/CB 的光密度比值降至 1.07 $\pm$ 0.18,与阻断前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 <sup>131</sup>I-nalepride 在小鼠体内的生物分布(n=5)

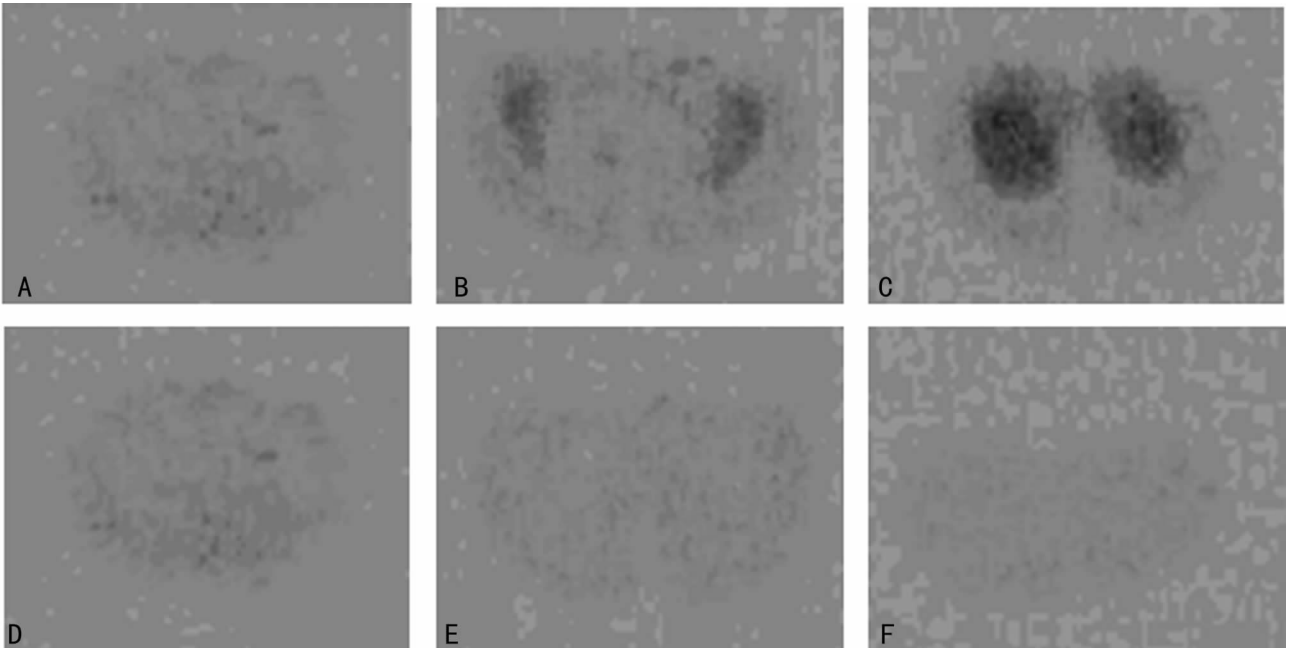
组织	摄取率(%ID/g)					
	5 min	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h
血	2.40 $\pm$ 0.62	0.30 $\pm$ 0.13	0.20 $\pm$ 0.07	0.17 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01
心	3.27 $\pm$ 0.44	0.21 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
肝	14.82 $\pm$ 3.88	2.67 $\pm$ 0.89	1.39 $\pm$ 0.25	1.36 $\pm$ 0.37	0.42 $\pm$ 0.14	0.18 $\pm$ 0.07
脾	5.91 $\pm$ 1.03	0.32 $\pm$ 0.15	0.18 $\pm$ 0.05	0.25 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01
肺	5.69 $\pm$ 1.14	0.49 $\pm$ 0.17	0.27 $\pm$ 0.03	0.22 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01
肾	10.28 $\pm$ 1.65	1.22 $\pm$ 0.45	0.75 $\pm$ 0.29	0.83 $\pm$ 0.26	0.22 $\pm$ 0.04	0.13 $\pm$ 0.08
甲状腺	3.00 $\pm$ 0.71	1.34 $\pm$ 0.42	0.22 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.12	0.17 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.06

表 2 <sup>131</sup>I-nalepride 在小鼠脑内的生物分布(n=5)

脑区	摄取率(%ID/g)					
	5 min	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h
额叶	4.14 $\pm$ 0.46	0.28 $\pm$ 0.08	0.06 $\pm$ 0.04	0.06 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
颞叶	4.10 $\pm$ 0.46	0.33 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01
顶叶	3.97 $\pm$ 0.33	0.25 $\pm$ 0.06	0.07 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
纹状体	7.56 $\pm$ 0.74	8.55 $\pm$ 1.61	6.79 $\pm$ 0.83	6.39 $\pm$ 0.73	3.94 $\pm$ 1.06	2.02 $\pm$ 0.38

续表 2 <sup>131</sup>I-nalepride 在小鼠脑内的生物分布 (n=5)

脑区	摄取率(%ID/g)					
	5 min	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h
海马	3.24±0.26	0.34±0.04	0.07±0.01	0.04±0.03	0.05±0.02	0.03±0.01
丘脑	4.17±0.61	0.70±0.21	0.22±0.10	0.13±0.05	0.03±0.01	0.05±0.02
小脑	3.80±0.49	0.38±0.08	0.06±0.02	0.04±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01
ST/CB	2.04±0.43	22.35±2.22	111.87±23.66	268.09±23.41	416.97±17.87	235.37±12.05



A: 阻断前小脑的放射自显影; B、C: 阻断前纹状体不同层面的放射自显影; D: 阻断后小脑的放射自显影; E、F: 阻断后纹状体不同层面的放射自显影。

图 1 <sup>131</sup>I-nalepride 的大鼠脑放射自显影

### 3 讨 论

Nalepride 的碘标记通常有过氧化氢法<sup>[1]</sup>和氯胺-T<sup>[10-11]</sup>法。氯胺-T 法耗时短,但标记率低,且易产生氯代杂质,本文采用过氧化氢法标记,方法简单,标记条件温和;TLC 法检测标记率大于 95%,放化纯大于 97%。本标记前体化合物及标记方法也适用于<sup>123</sup>I 和<sup>125</sup>I 标记。

动物实验表明,<sup>131</sup>I-nalepride 进入体内后迅速被组织摄取,血药浓度也很快达到峰值,之后随着时间的延长药物以较快的速度在各脏器中清除,血药浓度下降也比较明显,最终通过尿粪排出体外。肝、脾、肺和肾均有较高的放射性分布,其中尤以肝、肾的早期摄取最高,随时间延长,除脑纹状体外各脏器的放射性清除均较快。注药后 5 min,肝、脾、肺、肾中的摄取率分别为(14.82±3.88)、(5.91±1.03)、(5.69±1.14)、(10.28±1.65)% ID/g,至注药后 24 h,分别降至(0.18±0.07)、(0.02±0.02)、(0.02±0.01)、(0.13±0.10)% ID/g。<sup>131</sup>I-nalepride 在纹状体中的摄取最多,6 h 时纹状体与小脑的摄取率比值为 268.09,12 h 为 416.97,24 h 因计数低,测量误差大。

大鼠脑放射自显影显示,对照组大鼠纹状体两侧不同层面均有很高的放射性浓聚,脑纹状体显像清晰,光密度分析测定结果表明,ST/CB 的比值为 7.43±0.86;经 spiperone 预先阻断 D2 受体后,纹状体则无明显放射性浓聚,ST/CB 的比值降

至 1.07±0.18,与阻断前比较差异有统计学意义(P<0.05)。

本研究用过氧化氢法制备的<sup>131</sup>I-nalepride 标记简单,放化纯及标记率高,重复性好,可直接用于动物实验。实验表明<sup>131</sup>I-nalepride 对多巴胺 D2 受体具有高度亲和性和特异性,可作为多巴胺 D2 受体的 SPECT 显像剂和筛选其他抗神经精神疾病药物对多巴胺 D2 受体亲和和大小的工具药,在神经精神疾病的鉴别诊断和早期干预疗效评价上,具有较高的临床诊断价值。

### 参考文献:

- [1] Leslie WD, Abrams DN, Greenberg CR, et al. Comparison of iodine-123-epidepride and iodine-123-IBZM for dopamine D2 receptor imaging[J]. J Nucl Med, 1996, 37(10): 1589-1591.
- [2] Luo Z, Volkow ND, Heintz N, et al. Acute cocaine induces fast activation of D1 receptor and progressive deactivation of D2 receptor striatal neurons; in vivo optical microprobe [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> imaging[J]. J Neurosci, 2011, 31(37): 13180-13190.
- [3] Jensen PS, Ziebell M, Skouboe G, et al. Validation of a method for accurate and highly reproducible quantification of brain dopamine transporter SPECT(下转第 135 页)

医学与脑科学杂志,2010,19(3):203-205.

- [2] 靳慧,丁斌蓉,杨霞,等.北京版 MoCA 在长沙地区缺血性脑血管患者群中的应用及长沙版 MoCA 的形成[J].中国神经精神疾病杂志,2011,37(6):349-393.
- [3] Dong Y, Sharma VK, Chan BP, et al. The Montreal cognitive assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental state examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke[J]. J Neurol Sci, 2010, 299(1/2):15-18.
- [4] Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, et al. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke[J]. Stroke, 2012, 43(2):464-469.
- [5] Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment[J]. Front Neurol Neurosci, 2009, 24:79-85.
- [6] Chin J, Seo SW, Kim SH, et al. Neurobehavioral dysfunction in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment and subcortical vascular dementia [J]. Clin Neuropsychol, 2012, 26(2):224-238.
- [7] McLennan SN, Mathias JL, Brennan LC, et al. Validity of the Montreal cognitive assessment (MoCA) as a screening test for mild cognitive impairment (MCI) in a cardiovascular population [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2011, 24(1):33-38.
- [8] Lerner AJ. Screening utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): in place of or as well as the MMSE? [J]. Int Psychogeriatr, 2012, 24(3):391-396.
- [9] Olson RA, Chhanabhai T, McKenzie M. Feasibility study of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in patients with brain metastases [J]. Support Care Cancer, 2008, 16(11):1273-1278.
- [10] Duro D, Simões MR, Ponciano E, et al. Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis [J]. J Neurol, 2010, 257(5):728-734.
- [11] Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease [J]. Neurology, 2010, 75(19):1717-1725.
- [12] Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease [J]. Neurology, 2009, 73(21):1738-1745.
- [13] Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications [J]. Neurotherapeutics, 2011, 8(3):361-373.
- [14] 袁正洲, 马勋泰, 王雪梅, 等. 长沙版蒙特利尔认知评估量表在腔隙性脑梗死后认知功能障碍筛查中的应用 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(19):2025-2027.
- [15] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4):695-699.
- [16] Tsai CF, Lee WJ, Wang SJ, et al. Psychometrics of the Montreal cognitive assessment (MoCA) and its subscales: validation of the taiwanese version of the MoCA and an item response theory analysis [J]. Int Psychogeriatr, 2012, 24(4):651-658.

(收稿日期:2013-08-13 修回日期:2013-10-12)

(上接第 131 页)

- studies [J]. J Nucl Med Technol, 2011, 39(4):271-278.
- [4] Szafran K, Lukaszewicz S, Faron-Górecka A, et al. Antidepressant drugs promote the heterodimerization of the dopamine D2 and somatostatin Sst5 receptors--fluorescence in vitro studies [J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(5):1253-1258.
- [5] 杨敏, 潘栋辉, 徐宇平, 等. 苯甲酰胺类多巴胺 D2 受体显像剂 18F-Fallypride 的制备和生物分布 [J]. 核技术, 2008, 31(5):360-363.
- [6] 李光慧, 盛许晶, 朱建华. 多巴胺 D2 受体显像剂/<sup>125</sup>I-DMAIBZM 的合成及生物分布实验 [J]. 高等学校化学学报, 2010, 31(12):2413-2418.
- [7] Anzalone A, Lizardi-Ortiz JE, Ramos M, et al. Dual control of dopamine synthesis and release by presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors [J]. J Neurosci, 2012, 32(26):9023-9034.
- [8] 杨敏, 胡名扬, 裴著果, 等. 多巴胺 D2 受体显像剂 Epidepride 的合成及其<sup>131</sup>I 标记 [J]. 同位素, 2001, 14(2):65-70.
- [9] 潘栋辉, 杨敏, 徐宇平. SPECT 显像剂<sup>131</sup>I-Nalepride 的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(3):166-168.
- [10] Clanton JA, de Paulis T, Schmidt DE, et al. Preparation of [<sup>123</sup>I]-and [<sup>125</sup>I]epidepride: A dopamine D-2 receptor antagonist radioligand [J]. J Labelled Comp Radiopharm, 1991, 29(7):745-751.
- [11] Moreno E, Vaz SH, Cai NS, et al. Dopamine-galanin receptor heteromers modulate cholinergic neurotransmission in the rat ventral hippocampus [J]. J Neurosci, 2011, 31(20):7412-7423.

(收稿日期:2013-08-07 修回日期:2013-09-27)