

## ·综述·

多巴胺转运体 PET 显像剂  $^{11}\text{C}$ -Altoprane 的研究进展

于江 段玉清 毕常芬 李祎亮

300192 天津, 北京协和医学院中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者: 李祎亮, Email: liyiliang75@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.014

**【摘要】** 帕金森病(PD)是一种慢性进行性神经系统变性疾病, 患者黑质纹状体多巴胺能神经元的变性脱失会伴随有突触前膜多巴胺转运蛋白(DAT)数量及功能的明显下降。DAT 显像剂  $^{11}\text{C}$ -Altoprane 可与 DAT 特异性结合, 且比同类药物吸收快、具有更高的亲和力, 能直接、灵敏地反映突触前多巴胺能神经元的变化, 是 PD 早期诊断的最佳手段。笔者介绍了 PD 诊断的现状、PET 显像剂的原理及发展过程、 $^{11}\text{C}$ -Altoprane 的合成及其作为 PET 显像剂在临床研究中的应用。

**【关键词】** 多巴胺膜转运蛋白质类; Altoprane; 帕金森病; 正电子发射断层显像术

**基金项目:** 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-3-022、2017-I2M-3-019)

**Progress of dopamine transporter PET imaging agent  $^{11}\text{C}$ -Altoprane** Yu Jiang, Duan Yuqing, Bi Changfen, Li Yiliang

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Li Yiliang, Email: liyiliang75@163.com

**【Abstract】** In patients with Parkinson's disease(PD), a chronic progressive neurological degeneration order, the degeneration and loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra is generally associated with the significant decrease in the number and disrupted function of dopamine transporters(DATs) in the presynaptic membrane.  $^{11}\text{C}$ -Altoprane, a DAT-imaging agent, can specifically binds with DAT and directly reflects the changes in presynaptic dopaminergic neuron. In this paper, the synthesis of  $^{11}\text{C}$ -Altoprane and its application as a PET imaging agent in clinical research were reviewed.

**【Key words】** Dopamine plasma membrane transport proteins; Altoprane; Parkinson disease; Positron-emission tomography

**Fund programs:** Chinese Academy of Medical Sciences Initiative for Innovative Medicine(2016-I2M-3-022 and 2017-I2M-3-019)

## 1 前言

原发性帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种慢性进行性神经系统变性疾病, 病理变化主要是黑质多巴胺能神经元脱失变性, 黑质和蓝斑区神经元内路易(Lewy)小体形成<sup>[1]</sup>。PD 的主要症状包括静止时手、头或嘴不自主震颤, 肌肉僵直, 运动缓慢等, 严重的可导致患者生活不能自理, 该病主要影响中老年人, 尤其是 60 岁以上的老年人的健康<sup>[2]</sup>。影响 PD 诊断的因素主要有以下几个方面: PD 的

确诊需要组织病理学上路易小体出现; 没有持续、可靠的诊断标准, 无法评估患者病情发展; 临床症状多样性且部分患者症状不典型<sup>[3]</sup>。目前临床上主要依据患者的症状、体征以及对多巴制剂有无治疗反应等方面进行综合评价来对 PD 进行诊断, 但由于 PD 症状出现时黑质多巴胺能神经元毁损往往已经达到 50%~80%, 因而早期诊断出 PD 是十分重要的<sup>[4]</sup>。

多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, 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,属于 $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ 依赖性膜转运体家族,是多种神经精神药物潜在的作用靶点。它的主要功能是将突触间隙多余的多巴胺再摄取,中止多巴胺对突触后膜多巴胺受体的刺激,再由去甲肾上腺素转运体输送至神经元内,供下次传递冲动再释放<sup>[5]</sup>。DAT能调控突触间隙多巴胺水平、维系突触前多巴胺合成和存储,而多巴胺与多种神经系统疾病有关,因此,DAT功能活动的密度变化是反映多巴胺递质系统功能的重要指标。

## 2 DAT PET 显像

研究表明,PD患者黑质纹状体多巴胺能神经元的变性脱失伴随突触前膜DAT数量及功能的明显下降,两者的变化一致;然而在PD早期,多巴胺脱羧酶的活性以及多巴胺受体的数量均存在一定的代偿现象<sup>[6]</sup>。因此,基底节DAT更直接、灵敏的异常变化,更适用于PD的早期诊断。DAT显像剂可以与DAT特异性结合,具有很高的亲和力和摄取特异性,脑清除率较慢,静脉注射后能直接、灵敏地反映突触前多巴胺能神经元变化,与PD的严重程度存在良好的相关性<sup>[7]</sup>;同时DAT显像剂与5-羟色胺受体、去甲肾上腺素受体的结合率低,用于PET显像时不易受到患者服药因素的影响,可应用于PD的早期诊断中<sup>[8]</sup>。

PET是利用正电子放射性药物进行体内成像,具有较高的灵敏度,可以无创、动态、定量地研究人体内的化学过程和生理生化过程,是探知脑功能的重要手段之一<sup>[9-10]</sup>。PET能较早且准确地揭示和捕获机体的异常生物学信息,甚至可在出现临床体征或结构形态改变之前发现病变,可以与DAT显像进行有效结合,在PD的诊断和病情评价方面发挥着重要的作用<sup>[11]</sup>。

正电子放射性药物大多为组成生命的最基本元素的放射性同位素,如 $^{14}\text{C}$ (半衰期20.4 min)、 $^{13}\text{N}$ (半衰期10 min)、 $^{15}\text{O}$ (半衰期122 s)、 $^{18}\text{F}$ (半衰期109.8 min)等标记的有机化合物<sup>[12]</sup>。由于生物体内的有机物绝大多数含有C原子,可用于标记的体内分子较其他元素更广泛,同

时 $^{14}\text{C}$ 标记药物所用靶材料价格低廉,制备过程比 $^{18}\text{F}$ 标记药物简便,可广泛应用于PET/CT的研究和诊断中<sup>[13]</sup>。

## 3 药物概况

$^{14}\text{C}$ -Altopane( $\text{C}_{17}^{14}\text{H}_{21}\text{FINO}_2$ ),化学名称为 $^{14}\text{C}$ -甲基-2 $\beta$ -甲酯基-3 $\beta$ -(4-氟苯基)-N-(3-碘-E-烯丙基)托烷,英文名称为 $^{14}\text{C}$ -2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-(fluorophenyl))-N-(3-iodo-E-allyl) nortropane,相对分子质量为428.27,CAS(化学文摘服务编号):180468-34-2,研发代码为CFT、NAV-5001、O-587、IACFT等,由美国哈佛大学原创性研究,属于DAT抑制剂,作为PET显像剂用于PD诊断和病情评价。 $^{14}\text{C}$ -Altopane的结构式见图1。

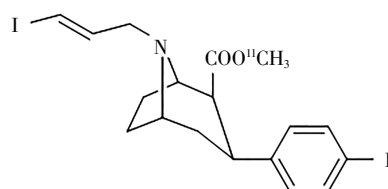


图1  $^{14}\text{C}$ -Altopane 的结构式

Fig.1 Structure of  $^{14}\text{C}$ -Altopane

Elmaleh等<sup>[14]</sup>报道了Altopane的合成方法(图2)。首先以化合物1为原料,在 $\text{PPh}_3$ 和 $\text{CCl}_4$ 存在的条件下回流发生取代得到2;然后以2和3为原料,在KF-celite和 $\text{CH}_3\text{CN}$ 存在的条件下于70℃反应得到4;化合物4再与NIS(N-碘代丁二酰亚胺)、THF(四氢呋喃)室温反应得到Altopane。Fischman等<sup>[15]</sup>报道了 $^{14}\text{C}$ 标记Altopane的方法,首先Altopane经0.8 mol/L HCl酯水解,然后与 $^{14}\text{C}$ - $\text{CH}_3\text{I}$ 进行甲基化反应,最后经高效液相层析纯化后可得到终产物 $^{14}\text{C}$ -Altopane。

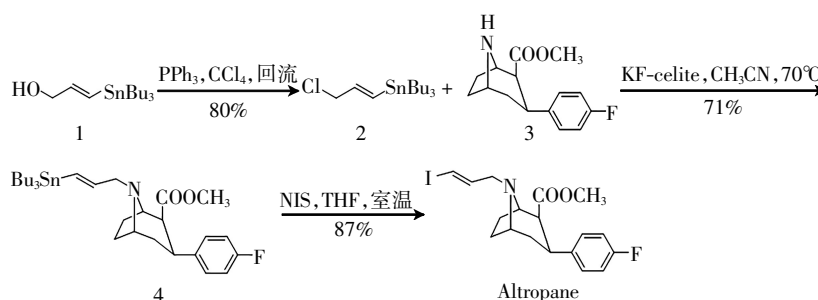


图2 Altopane的合成 图中,KF-celite:氟化钾-硅藻土;NIS: N-碘代丁二酰亚胺;THF:四氢呋喃。

Fig.2 Synthesis of Altopane

#### 4 DAT 显像剂的发展

DAT 显像剂的发展得益于 DAT 抑制剂的广泛研究,根据结构可以分为 6 类:托烷类(Tropane)、苯托品类(Benztropine)、GBR12909 衍生物类、哌甲酯类(Methylphenidate)、马吲哚类(Mazindol)和苯环利定类(Phencyclidine)。其中,托烷衍生物成为研究最多的 DAT 显像剂<sup>[16]</sup>。<sup>11</sup>C-甲基-N-2β-甲基酯-β-(4-氟-苯基)托烷(<sup>11</sup>C-methyl-N-2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)-tropane, <sup>11</sup>C-β-CFT) 和 <sup>11</sup>C-甲基-N-2β-甲基酯-β-(4-碘-苯基)托烷(<sup>11</sup>C-methyl-N-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-tropane, <sup>11</sup>C-β-CIT)是研究较多的 DAT 显像剂,对二者的 DAT 显像研究结果表明:纹状体与小脑对 <sup>11</sup>C-β-CFT 的摄取量差异较大,而对 <sup>11</sup>C-β-CIT 的摄取量差异不大,<sup>11</sup>C-β-CFT 与 DAT 的亲合力略低于 <sup>11</sup>C-β-CIT,但其与 5-羟色胺转运体、去甲肾上腺素转运体的亲合力很低,所以对于早期 PD 的诊断, <sup>11</sup>C-β-CFT 优于 <sup>11</sup>C-β-CIT<sup>[17]</sup>; <sup>11</sup>C-β-CFT 的体内吸收速度相对较慢,225 min 时纹状体吸收才达到峰值,由于 <sup>11</sup>C 半衰期仅为 20.4 min, <sup>11</sup>C 标记 β-CFT 不如 <sup>18</sup>F(半衰期 109.8 min)<sup>[17]</sup>; <sup>11</sup>C-β-CIT 对 DAT 的选择性不高,体内吸收速度慢,注射药物 24 h 后才能得到 DAT 定量数据, CIT 的代谢产物具有亲脂性,可能通过血脑屏障影响影像的半定量分析<sup>[19]</sup>。CIT 和 CFT 均需进行结构改造以适应对 DAT 显像的需要。

β-CIT 的 N 取代衍生物 <sup>123</sup>I-N-3-氟乙基-2β-甲基酯-β-(4-碘-苯基)去甲基托烷(FE-<sup>123</sup>I-CIT)和 <sup>123</sup>I-N-3-氟丙基-2β-甲基酯-β-(4-碘-苯基)去甲基托烷(FP-<sup>123</sup>I-CIT),在欧洲已在人体中得到应用,FP-<sup>123</sup>I-CIT 已被用于 PD 的早期诊断、随访和 DAT 的变化监测。Djaldetti 等<sup>[20]</sup>选取了 19 例早期特发性 PD 患者对 FP-<sup>123</sup>I-CIT SPECT 预测 PD 严重程度进行了评价,所有患者采用 FP-<sup>123</sup>I-CIT 进行成像诊断,结果表明,对侧壳核和纹状体中的 FP-<sup>123</sup>I-CIT 摄取与基线统一 PD 评分量表的评分相关,在 1 年间隔后重新评分结果更为显著,FP-<sup>123</sup>I-CIT 在所有区域的摄取仅与随访时的运动迟缓和刚性分值相关。这些结果表明疾病的严重程度可能在疾病的早期阶段通过 FP-<sup>123</sup>I-CIT 单一 SPECT 来预测。由于吸收速度相对较快,FP-CIT 也被 <sup>11</sup>C 和 <sup>18</sup>F 标记作为 PET 显像剂使用,但是药代动力学速度还是不能

满足 <sup>11</sup>C 成像需求,另外二者均与其母体 β-CIT 一样,对 DAT 和 5-羟色胺转运体的特异性选择差<sup>[21]</sup>。

Fischman 等<sup>[15]</sup>对 β-CFT 的 N 原子进行了结构改造,以 3-碘-烯丙基取代 N 原子得到其衍生物 Altropane,并进行了同位素标记和活性测试,体外结合实验结果证明,Altropane(K<sub>i</sub>=6.8 nmol/L)与 DAT 的亲合力和 β-CFT(K<sub>i</sub>=12.6 nmol/L)相当,对 DAT 的选择性是 5-羟色胺转运体的 27 倍,表现出更高的选择性<sup>[22-25]</sup>。体内成像实验结果表明,<sup>11</sup>C-Altropane 能迅速进入大脑并与 DAT 结合,注射 15 min 后纹状体吸收达到峰值,纹状体-小脑峰值比率为 6<sup>[14-15]</sup>。由此可见,<sup>11</sup>C-Altropane 作为 DAT 的 PET 显像剂可用于 PD 的诊断和病情评价,具有很好的应用价值和开发潜力。

#### 5 <sup>11</sup>C-Altropane 的临床研究和应用

Spencer 等<sup>[26]</sup>选取 12 名受试者研究了口服低剂量和高剂量 Armodafinil 对人脑多巴胺能活动的影响,Armodafinil 最早用来治疗嗜睡症,他们认为 Armodafinil 通过调节 DAT 的活动来影响清醒度,因此通过 PET 显像技术研究了 DAT 占用率和细胞外多巴胺水平的变化。其中,体内 Armodafinil 对纹状体 DAT 占用率用 <sup>11</sup>C-Altropane 与 DAT 的结合进行检测,细胞外多巴胺水平的变化用 <sup>11</sup>C-Raclopride 与 D<sub>2</sub> 受体的结合能力来检测。该研究结果表明,DAT 占用率存在剂量依赖性,Armodafinil 低剂量(100 mg)时 DAT 占用率(34%~40%)明显低于高剂量(250 mg, 61%~65%)时,两种剂量下 DAT 占用率在 1~2.5 h 均保持稳定;另外,Armodafinil 与细胞外多巴胺水平的变化有关,PET 结果间接表明两种剂量下细胞外多巴胺水平在 2.5 h 时均有轻微增长。由此得出结论,Armodafinil 是非常有潜力的治疗嗜睡等疾病的药物。

Spencer 等<sup>[27]</sup>研究了注意力缺陷多动症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)人群和正常人纹状体中 DAT 结合的差异,考察了 DAT 基因(SLC6A3)的 3'-非编码区(3'-untranslated region, 3'-UTR)和内含子 8 的可变数目串联重复序列的多态性对纹状体 DAT 结合的影响。实验选取了 68 名 18~55 岁的无精神障碍和吸烟嗜好的志愿者,使用标准方法对两种 DAT 基因 3'-UTR 和内含子 8 的可变数目串联重复序列进行基因分型,以 <sup>11</sup>C-Altropane 为 PET 显像

剂与纹状体 DAT 结合。每个基因多态性评估的基因频率在 ADHD 患者和正常志愿者之间没有差异。该实验结果表明,无论是 ADHD 患者还是正常志愿者,3'-UTR 基因型都会增加 DAT 的结合,而内含子 8 的可变数目串联重复序列对 DAT 的结合没有影响,ADHD 状态和 3'-UTR 多态状态对 DAT 的结合都有加成作用,3'-UTR 的 ADHD 风险多态性对人中枢神经系统 DAT 的结合具有功能性影响。

Marquie 等<sup>[28]</sup>采用  $^{11}\text{C}$ -Altropane 为 PET 显像剂对 DAT 进行成像,研究了多巴胺的缺乏与 PD 认知能力和路易体痴呆(dementia with Lewy Bodies, DLB)之间的关系。他们对 19 例失智 PD、10 例 DLB 患者以及 17 名健康志愿者进行了 PET 显像、MRI 显像和认知诊断。研究结果表明,PD 组和 DLB 组壳核和尾状核处 DAT 浓度相似,却远远低于健康志愿者组;尾状核 DAT 浓度的减少与 DLB 患者较低的临床痴呆表评分和空间视觉能力有关;调整壳核 DAT 浓度作为运动疾病严重度的量度,DLB 组尾状核 DAT 浓度低于 PD 组;前扣带高 DAT 浓度与 DLB 组壳核低 DAT 浓度、PD 组壳核高 DAT 浓度相关;DLB 组前扣带 DAT 浓度越高语义记忆和语言的损伤程度越大。

Rieckmann 等<sup>[29]</sup>研究了脑黑质纹状体多巴胺损失患者(PD 和 DLB 患者)的中脑纹状体连接性的个体差异是否与多巴胺系统的完整性成正比,他们使用  $^{11}\text{C}$ -Altropane PET 显像评估了 20 例患者壳核静息状态下功能性 MRI 显像和中脑纹状体 DAT 可用性的功能连通性,与假设相同,中脑和壳核之间的功能连通性反映了多巴胺能神经递质系统的完整性,即使对头部运动的影响进行严格控制,壳核-中脑功能连通性与纹状体 DAT 可用性亦显著相关。DAT 可用性与尾状和丘脑/前额区之间的功能连接无关,因此,中脑-纹状体通路中的静息状态功能连通性可以为黑质纹状体多巴胺损失患者提供潜在有用的病理学指标。

Rieckmann 等<sup>[30]</sup>同样进行了临床正常老化中 DAT 的可用性与白质完整性之间关系的研究,他们的研究从 53 名临床正常个体(年龄 65~87 岁)展开,每名受试者均接受 MRI 扫描评价白质完整性,以  $^{11}\text{C}$ -Altropane 为 PET 显像剂评价突触前膜 DAT 可用性,以 2-(4'-N- $^{11}\text{C}$ -甲胺基苯)-6-羟基苯并噻唑 PET 显像评价淀粉样蛋白沉积,并以此为评价指标来进

行相关研究。该实验结果证明临床正常老化中白质完整性可以显著地预测 DAT 的可用性,以前单独作为脑老化神经生物学级联研究的两种脑衰老成像生物标志物有一定程度的相关性,白质完整性的个体差异与多巴胺突触功能障碍相关的机制有待进一步研究。

## 6 安全性

PET 显像的实现依赖于正电子显像剂,特异性 PET 显像剂的开发是未来发展的方向,以多巴胺能神经递质系统为靶点的显像剂是近年来脑神经受体显像剂研究和转化的热点<sup>[31]</sup>。 $^{11}\text{C}$ -Altropane 显像属于脑内神经递质转运体成像,将正电子放射性核素  $^{11}\text{C}$  标记在 DAT 的特异性分子上,可以与 DAT 高亲和力、特异性结合,且在脑内的非特异性摄取率低,清除速率相对较慢,能直接、清晰地显示 DAT 的密度、功能状况、分布状态等,从而判断多巴胺能神经元的变性程度<sup>[32]</sup>。

## 7 小结

$^{11}\text{C}$ -Altropane 作为正电子放射性显像剂的重要组成部分,与  $^{18}\text{F}$  标记的正电子化合物相互补充、相辅相成,共同推进了 PET 显像技术的发展。目前一些科学家将  $^{11}\text{C}$ -Altropane 应用在了多巴胺能神经递质系统疾病的机理研究以及一些 PD 患者的诊断和病情评价方面,将来  $^{11}\text{C}$ -Altropane 这类显像剂不仅可以用来诊断,还有望作为 DAT 抑制剂应用到 PD 甚至是其他神经系统疾病的治疗中。

随着分子影像学、核医学、神经学等多种学科的日益发展和核医学成像技术的日趋完善,PET 显像技术以其特异性强、无创伤性、灵敏度高等优点越来越多地应用在活体细胞分子水平的研究中。多种显像剂联合起来将进一步用于疾病的诊断和鉴别中,并将越来越多地用于 PD、药物成瘾等疾病的研究中。总之,DAT 显像剂  $^{11}\text{C}$ -Altropane PET 显像将为多巴胺系统的功能监测、早期鉴别和疾病诊断、治疗效果评价及病情的评估监测提供有效的研究手段,其在精神疾病等方面的应用前景将越来越广阔。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 于江负责论文的撰写;段玉清、毕常芬负责论文指导和审阅;李祎亮负责论文立意和审核。

## 参 考 文 献

- [1] Wang J, Zuo CT, Jiang YP, et al.  $^{18}\text{F}$ -FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages[J]. J Neurol, 2007, 254(2): 185–190. DOI: 10.1007/s00415-006-0322-9.
- [2] Ma Y, Dhawan V, Mentis M, et al. Parametric mapping of [ $^{18}\text{F}$ ]FPCIT binding in early stage Parkinson's disease: a PET study[J]. Synapse, 2002, 45(2): 125–133. DOI: 10.1002/syn.10090.
- [3] 许靖, 李肖红, 秦永德, 等. 帕金森病脑部葡萄糖代谢和脑多巴胺转运体 PET 显像特点的临床研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2016, 40(5): 338–344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.05.003.  
Xu J, Li XH, Qin YD, et al. Clinical study of brain glucose metabolism and brain dopamine transporter PET imaging in patients with Parkinson's disease[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2016, 40(5): 338–344.
- [4] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(4): 368–376. DOI:10.1136/jnnp.2007.131045.
- [5] Morón JA, Brockington A, Wise RA, et al. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines[J]. J Neurosci, 2002, 22(2): 389–395.
- [6] Thobois S, Jahanshahi M, Pinto S, et al. PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences[J]. Neuroimage, 2004, 23(1): 1–16. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.04.039.
- [7] 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.  
Li YH, Guan F, Dai YY, et al. Positron radioactive molecular imaging agents for early diagnosis of Parkinson's disease[J]. Nucl Tech, 2012, 35(3): 211–215.
- [8] Huang T, Wang H, Tang G, et al. The influence of residual nor- $\beta$ -CFT in  $^{14}\text{C}$  CFT injection on the Parkinson disease diagnosis: a  $^{14}\text{C}$  CFT PET study[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(8): 743–747. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31824c5fae.
- [9] Hung JC. Bringing new PET drugs to clinical practice—a regulatory perspective[J]. Theranostics, 2013, 3(11): 885–893. DOI: 10.7150/thno.5513.
- [10] Zhu L, Ploessl K, Kung HF. Chemistry. expanding the scope of fluorine tags for PET imaging[J]. Science, 2013, 342(6157): 429–430. DOI: 10.1126/science.1245011.
- [11] 乔晋萍, 乔洪文, 武仙英, 等. 多巴胺神经系统显像分子探针研究[J]. 生命的化学, 2014, 34(2): 154–165. DOI: 10.13488/j.smhx.20140204.  
Qiao JP, Qiao HW, Wu XY, et al. Recent advances in PET tracers for imaging of the dopaminergic system[J]. Chem Life, 2014, 34(2): 154–165.
- [12] 甘红梅, 乔晋萍, 孔爱英, 等. 正电子放射性显像剂代谢及其研究方法进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2010, 34(2): 65–71. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.02.001.
- [13] Gan HM, Qiao JP, Kong AY, et al. The progress on researching method and metabolism of positron radiopharmaceutical[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2010, 34(2): 65–71.
- [14] Quincoces G, Peñuelas I, Valero M, et al. Simple automated system for simultaneous production of  $^{14}\text{C}$ -labeled tracers by solid supported methylation[J]. Appl Radiat Isot, 2006, 64(7): 808–811. DOI: 10.1016/j.apradiso.2006.03.001.
- [15] Elmaleh DR, Fischman AJ, Shoup TM, et al. Preparation and biological evaluation of iodine-125-IACFT: a selective SPECT agent for imaging dopamine transporter sites[J]. J Nucl Med, 1996, 37(7): 1197–1202.
- [16] Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, et al. [ $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ] Altopane: a highly selective ligand for PET imaging of dopamine transporter sites[J]. Synapse, 2001, 39(4): 332–342. DOI: 10.1002/1098-2396(20010315)39:4<332::AID-SYN1017>3.0.CO;2-X.
- [17] Dutta AK, Zhang S, Kolhatkar R, et al. Dopamine transporter as target for drug development of cocaine dependence medications[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 479(1/3): 93–106. DOI: 10.1016/j.ejphar.2003.08.060.
- [18] 张锦明, 田嘉禾, 郭喆, 等. 在线自动化制备多巴胺转运蛋白显像剂  $^{14}\text{C}$ - $\beta$ -CFT[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25(3): 142–145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.03.006.  
Zhang JM, Tian JH, Guo Z, et al. Automated on-line preparation of  $^{14}\text{C}$ - $\beta$ -CFT, a dopamine transporter imaging agent[J]. Chin J Nucl Med, 2005, 25(3): 142–145.
- [19] Rinne JO, Bergman J, Ruottinen H, et al. Striatal uptake of a novel PET ligand, [ $^{18}\text{F}$ ]beta-CFT, is reduced in early Parkinson's disease [J]. Synapse, 1999, 31(2): 119–124. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199902)31:2<119::AID-SYN4>3.0.CO;2-O.
- [20] Laruelle M, Wallace E, Seibyl JP, et al. Graphical, kinetic, and equilibrium analyses of in vivo [ $^{123}\text{I}$ ]  $\beta$ -CIT binding to dopamine transporters in healthy human subjects[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1994, 14(6): 982–994. DOI: 10.1038/jcbfm.1994.131.
- [21] Djaldetti R, Treves TA, Ziv I, et al. Use of a single [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT to predict the severity of clinical symptoms of Parkinson disease[J]. Neurol Sci, 2009, 30(4): 301–305. DOI: 10.1007/s10072-009-0100-4.
- [22] Abi-Dargham A, Gandelman MS, DeErasquin GA, et al. SPECT imaging of dopamine transporters in human brain with iodine-123-fluoroalkyl analogs of  $\beta$ -CIT[J]. J Nucl Med, 1996, 37(7): 1129–1133.
- [23] Madras BK, Meltzer PC, Liang AY, et al. Altopane, a SPECT or PET imaging probe for dopamine neurons: I. Dopamine transporter binding in primate brain[J]. Synapse, 1998, 29(2): 93–104. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199806)29:2<93::AID-SYN1>3.0.CO;2-5.
- [24] Madras BK, Gracz LM, Meltzer PC, et al. Altopane, a SPECT or PET imaging probe for dopamine neurons: II. Distribution to dopamine-rich region of primate brain[J]. Synapse, 1998, 29(2): 105–115. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199806)29:2<105::AID-

- SYN2>3.0.CO;2-B.
- [24] Madras BK, Gracz LM, Fahey MA, et al. Altopane, a SPECT or PET imaging probe for dopamine neurons: III. Human dopamine transporter in postmortem normal and Parkinson's diseased brain [J]. *Synapse*, 1998, 29(2): 116-127. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199806)29:2<116::AID-SYN3>3.0.CO;2-A.
- [25] Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, et al. Rapid detection of Parkinson's disease by SPECT with altopane: a selective ligand for dopamine transporters[J]. *Synapse*, 1998, 29(2): 128-141. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199806)29:2<128::AID-SYN4>3.0.CO;2-9.
- [26] Spencer TJ, Madras BK, Bonab AA, et al. A positron emission tomography study examining the dopaminergic activity of armodafinil in adults using [ $^{11}\text{C}$ ] altopane and [ $^{11}\text{C}$ ] raclopride[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(10): 964-970. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.026.
- [27] Spencer TJ, Biederman J, Faraone SV, et al. Functional genomics of attention-deficit/hyperactivity disorder(ADHD) risk alleles on dopamine transporter binding in ADHD and healthy control subjects[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(2): 84-89. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.11.010.
- [28] Marquie M, Locascio JJ, Rentz DM, et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter levels relate to cognition in Lewy body diseases: an  $^{11}\text{C}$  altopane positron emission tomography study[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(5-8): 52[2017-10-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4245149>. DOI: 10.1186/s13195-014-0052-7.
- [29] Rieckmann A, Gomperts SN, Johnson KA, et al. Putamen-midbrain functional connectivity is related to striatal dopamine transporter availability in patients with Lewy body diseases[J/OL]. *Neuroimage Clin*, 2015, 8: 554-559[2017-10-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484547>. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.06.001.
- [30] Rieckmann A, Hedden T, Younger AP, et al. Dopamine transporter availability in clinically normal aging is associated with individual differences in white matter integrity[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(2): 621-631. DOI: 10.1002/hbm.23054.
- [31] Elsinga PH, Hatano K, Ishiwata K. PET tracers for imaging of the dopaminergic system[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(18): 2139-2153. DOI: 10.2174/092986706777935258.
- [32] 李海峰, 张晓军, 张锦明, 等. 多巴胺转运蛋白显像剂  $^{11}\text{C}$ - $\beta$ -CFT 在帕金森病中的应用研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2016, 40(3): 218-224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.03.011.
- Li HF, Zhang XJ, Zhang JM, et al. Review of the use of dopamine transporter imaging agent  $^{11}\text{C}$ - $\beta$ -CFT for diagnosing Parkinson disease[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2016, 40(3): 218-224.
- (收稿日期: 2017-10-07)

(上接第 61 页)

- [28] He M, Dong C, Konishi T, et al. Differential effects of p53 on bystander phenotypes induced by gamma ray and high LET heavy ion radiation[J]. *Life Sci Space Res(Amst)*, 2014, 1: 53-59. DOI: 10.1016/j.lssr.2014.02.003.
- [29] Nakagawa Y, Takahashi A, Kajihara AA, et al. Depression of p53-independent Akt survival signals in human oral cancer cells bearing mutated p53 gene after exposure to high-LET radiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(4): 654-660. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.004.
- [30] Liu K, Zhao XK, Gu J, et al. Effects of C-12 (6+) heavy ion beam irradiation on the p53 signaling pathway in HepG2 liver cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(11): 989-998. DOI: 10.1093/abbs/gmx096.
- [31] Alphonse G, Maalouf M, Battiston MP, et al. p53-independent early and late apoptosis is mediated by ceramide after exposure of tumor cells to photon or Carbon ion irradiation[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 151. DOI: 10.1186/1471-2407-13-151.
- [32] Yamakawa N, Takahashi A, Mori E, et al. High LET radiation enhances apoptosis in mutated p53 cancer cells through Caspase-9 activation[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1455-1460. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00818.x.
- [33] Tomiyama A, Tachibana K, Suzuki K, et al. MEK-ERK-dependent multiple caspase activation by mitochondrial proapoptotic Bcl-2 family proteins is essential for heavy ion irradiation-induced glioma cell death[J/OL]. *Cell Death Disease*, 2010, 1: e60[2017-11-10]. <https://www.nature.com/articles/cddis201037>. DOI: 10.1038/cddis.2010.37.
- [34] Xu H, Gao L, Che TJ, et al. The effects of C-12 (6+) irradiation on cell cycle, apoptosis, and expression of caspase-3 in the human lung cancer cell line H1299[J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2012, 27(2): 113-118. DOI: 10.1089/cbr.2011.1037.
- [35] Ghorai A, Bhattacharyya NP, Sarma A, et al. Radiosensitivity and induction of apoptosis by high LET Carbon ion beam and low LET gamma radiation: a comparative study[J/OL]. *Scientifica (Cairo)*, 2014: 438030[2017-11-10]. <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2014/438030/>. DOI: 10.1155/2014/438030.
- [36] Ghorai A, Sarma A, Bhattacharyya NP. Carbon ion beam triggers both caspase-dependent and caspase-independent pathway of apoptosis in HeLa and status of PARP-1 controls intensity of apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(4): 562-580. DOI: 10.1007/s10495-015-1107-3.
- (收稿日期: 2017-11-13)