

文章编号: 0253-9950(2008)02-0080-06

多巴胺 D₄ 受体 PET 显像剂¹⁸F-FHTP 的生物学评价

李谷才^{1, 2}, 尹端沚², 程登峰², 徐万帮², 郑明强², 汪勇先²

1. 湖南工程学院 化学化工系, 湖南 湘潭 411104;

2. 中国科学院 上海应用物理研究所 放射性药物研究中心, 上海 201800

摘要: 为研究多巴胺 D₄ 受体在精神分裂症、注意力缺乏多动症等疾病病因分析中的作用, 开展了多巴胺 D₄ 受体 PET 显像剂 3-(4-[¹⁸F]氟苄基)-8-羟基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮(¹⁸F-FHTP)的体内外生物学评价。通过体外受体竞争抑制结合分析, 测定了 FHTP 对多巴胺 D₂ 样受体的亲和性; 通过辛醇实验, 测定了¹⁸F-FHTP 的脂水分配系数; 通过大鼠体内的生物分布和阻断分布实验, 测定了¹⁸F-FHTP 在大鼠体内的各感兴趣区域的摄取率。实验测得 FHTP 对 D₂, D₃ 受体的亲和常数 K_i 值分别大于 5 800, 3 000 nmol/L; 对 D_{4.2} 受体的 K_i 值为 2.9 nmol/L; 测得其脂水分配系数为 1.11; 大鼠生物分布实验显示, ¹⁸F-FHTP 能通过血脑屏障进入脑, 并在纹状体、下丘脑、额叶皮质、海马、小脑等已知的 D₄ 受体分布区域有较高的摄取率。体外受体结合分析、脂水分布实验、大鼠体内分布和阻断分布研究表明, ¹⁸F-FHTP 可作为多巴胺 D₄ 受体显像剂用于体内显像研究。

关键词: 多巴胺 D₄ 受体; PET 显像剂; ¹⁸F; 生物学评价

中图分类号: O614.62 **文献标志码:** A

Biological Evaluation of ¹⁸F-FHTP as a Potential Dopamine D₄ Receptor PET Imaging Agent

LI Gu-cai^{1, 2}, YIN Duan-zhi², CHENG Deng-feng²,
XU Wan-bang², ZHENG Ming-qiang², WANG Yong-xian²

1. Department of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Institute of Engineering, Xiangtan 411104, China;

2. Research Center of Radiopharmaceuticals, Shanghai Institute of Applied Physics,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China

Abstract: 3-(4-[¹⁸F]fluorobenzyl)-8-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrochromeno[3, 4-c] pyridin-5-one (¹⁸F-FHTP) was *in vitro* and *in vivo* evaluated as a potential dopamine D₄ receptor PET imaging agent. Through receptor binding assay, the K_i of FHTP were determined to be 2.9 nmol/L for D_{4.2} receptor, and to be greater than 3 000 and 5 800 nmol/L for D₃ and D₂ receptor, respectively. The lg P was measured to be 1.11 through octanol experiment. The regional biodistribution studies in rats were carried out through biological distribution and blocking biodistribution experiments. The biodistributions studies show that ¹⁸F-FHTP can penetrate through blood-brain barrier and selectively accumulate in striatum, hypothalamus, frontal cortex, hippocampus, cerebellum, where the D₄ receptor is reportedly located, and among or-

收稿日期: 2007-01-12; 修订日期: 2007-04-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371634); 湖南省自然科学基金资助项目(07JJ6014)

作者简介: 李谷才(1969—), 男, 湖南桃江人, 博士, 无机化学专业

gans, lung and kidney have higher uptakes than the others. Conclusively, *in vitro* and *in vivo* biological studies demonstrate that ¹⁸F-FHTP is a potential dopamine D₄ receptor imaging agent.

Key words: dopamine D₄ receptor; PET imaging agent; ¹⁸F; biological evaluation

多巴胺系统与运动控制、学习、认知等相关,是正常脑功能所必需的;多巴胺受体与精神系统障碍及精神分裂症、注意力缺乏多动症、帕金森症等密切相关^[1]。多巴胺 D₄ 受体属于 G-蛋白偶联受体,由 387 个氨基酸组成,其基因与 D₂ 受体基因同属第 11 染色体,在 11p15 位置上。多巴胺 D₄ 受体在精神分裂症病因分析中起着重要作用,编码 D₄ 受体的基因与精神分裂症之间可能存在着重要联系^[2-3]。多巴胺 D₄ 受体与 D₂、D₃ 受体同属多巴胺 D₂ 样受体,它们在药理学特征上虽具有许多共同点,但在脑内的分布区域及含量上存在明显不同^[4]。多巴胺 D₄ 受体主要分布在皮质、海马、下丘脑、纹状体等区域,而且一般认为其含量低于 D₂ 受体的含量^[5-6]。

受体与配体的结合具有特异性、选择性、高亲和性和可逆性等特点。以放射性配基作为分子探针,可以在生物体内对相应受体进行示踪,从而得知该受体在生物体内的区域分布及浓度等特征。采用 [³H]NGD 94-1 作为放射性配基的分布研究结果表明,多巴胺 D₄ 受体主要分布在皮质、海马、下丘脑^[7]。通过核医学显像仪器,利用发射正电子或者单光子的放射性核素标记的配基进行活体脑内的受体示踪,可从分子水平研究受体在活体脑内的分布、密度等,但目前缺乏特异性的多巴胺 D₄ 受体显像剂。碳-11 标记的苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮类化合物 3-(4-氯苄基)-8-[¹¹C]甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮虽然对 D₄ 受体有较高的亲和性,但在体外放射自显影和 PET 显像中发现,该配基不适合 D₄ 受体的显像,而对 σ₁ 受体表现出一定的亲和性^[8];最近采用碘-123 标记的另一个苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮类化合物¹²³I-ITCP 作为 D₄ 受体示踪剂用于体内分布研究,也没有取得理想的结果^[9];而氟-18 标记的多巴胺 D₄ 受体配基则刚刚起步。本工作拟在生物体内外评价本实验室合成的用于显像研究的多巴胺 D₄ 受体分子探针¹⁸F-FHTP (分子结构示于图 1)^[10],以确定它能否用于 D₄ 受体体内显像研究。

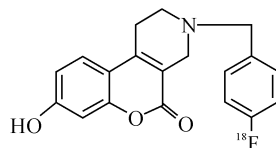


图 1 ¹⁸F-FHTP 的结构式

Fig. 1 Molecular structure of ¹⁸F-FHTP

1 实验部分

1.1 主要试剂、材料与仪器

FHTP, ¹⁸F-FHTP, 本实验室合成^[9]; [³H] 螺环哌酮, 2.85 GBq/mol, 购自英国 Amersham 公司; (+)-Butaclamol hydrochloride, (+)-R-SCH 23390、(-)-S-雷氯必利、Metergoline, 均购自 Sigma-RBI 公司; BD 1008 购自德国 Tocris Cookson Inc.; 反应缓冲溶液 (含 50 mmol/L Tris-HCl, 120 mmol/L NaCl, 5 mmol/L KCl, 5 mmol/L MgCl₂, 1.5 mmol/L CaCl₂, 5 mmol/L EDTA, pH=7.4); 闪烁剂 (含 4 g PPO, 0.1 g POPOP, 1 000 mL 二甲苯), 上海试剂一厂; sf9 细胞异源表达的 D₂ 重组受体, 中国科学院上海药物所提供; 鼠源 sf9 细胞异源表达的 D₃ 重组受体, 美国 Sigma 公司; 人源 CHO-K1 细胞中异源表达 D_{4.2} 受体, 美国 PerkinElmer 公司; 戊巴比妥钠、肝素钠、乙醇、生理盐水等试剂购自上海化学试剂公司。

实验动物: 雄性健康 SD 大鼠, 220~250 g, 清洁级, 购自上海复旦大学实验动物科学部。

SN-697 型全自动双探头放射免疫 γ 计数器, 上海应用物理研究所日环光电仪器有限公司; Gamma 计数器测量管, 浙江拱东医用塑料厂; 高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司, 配有 486UV 紫外检测器和 FGD-101 γ-ray 检测器。

1.2 实验方法

1.2.1 体外受体竞争抑制结合实验 取试管 (φ12 mm×60 mm) 33 支, 分成 3 组: 总结合管 (TB 管 3 支)、非特异结合管 (NSB 管 3 支)、样品

管(SB 管 3 支)。每个管中加^[3H]螺环哌酮(终浓度均为 0.7 nmol/L),总结合管中加入缓冲溶液 100 μL,非特异结合管加入(+)-Butaclamol hydrochloride 20 μL(终浓度 1 μmol/L),样品管中加入系列浓度的溶于 DMF 和水的 FHTP(每个管的终浓度分别为 1×10⁻¹¹, 1×10⁻¹⁰, 1×10⁻⁹, 1×10⁻⁸, 1×10⁻⁷, 1×10⁻⁶, 1×10⁻⁵, 1×10⁻⁴, 1×10⁻³ mol/L),按表 1 要求加入各种试剂和多巴胺受体,反应总体积为 200 μL。于 30

℃水浴中温育 1 h,取出后置于冰面上,个管中迅速加入 2 mL 50 mmol/L 的 Tris-HCl 缓冲溶液(4 ℃)以终止反应,并立即转入抽滤漏斗经纤维滤膜减压过滤,用 2 mL 冰冷缓冲溶液洗涤试管后,也经抽滤,再用 5 mL 冰冷缓冲溶液分 3 次洗涤滤膜后,取下滤膜,置 80 ℃干燥箱中干燥 1 h 后,将滤膜放入闪烁液杯内,加闪烁液 5 mL,静置后用液体闪烁计数仪测量脉冲数。

表 1 受体竞争结合试验加样表

Table 1 Receptor competiton binding assay protocol

试剂 (Agents)	TB	NSB	SB	对照管(Control binding)
缓冲溶液(Delayed solution)	100	80	80	80
[^{3H}]螺环哌酮([^{3H}]Spiperone)	20	20	20	20
FHTP 或参比(FHTP or reference)	/	20((+)-Butaclamol)	20	20(DMF)
多巴胺受体(D ₁ receptor)	80	80	80	80

注(Note): TB,总结合管(Total binding); NSB,非特异结合管(Non-specific binding); SB,样品管(Sample tube)

1.2.2 脂水分配系数的测定 取 100 μL 经 HPLC 纯化的^{18F}-FHTP,加到等体积的正辛醇-水溶液中,充分混合后以 5 000 r/min 的速度离心 10 min 后,分别从有机相和水相中取等体积的样品溶液测定其放射性计数(*n*=5)。

1.2.3 大鼠体内分布实验 取雄性健康 SD 大鼠(220~250 g)21 只,分成 7 组,每组 3 只。每只经尾静脉注射溶于乙醇/生理盐水的^{18F}-FHTP 溶液 0.1 mL (5.55 MBq),在注射后 2, 5, 10, 15, 30, 60, 120 min 时,经麻醉后分别断颈处死解剖,收集血液、脑组织样品(海马、下丘脑、纹状体、皮质、小脑、脑桥、头盖骨)和脏器(脾、肾、小肠、胃、肝、肺、心脏)及肌肉、皮肤,分别称重并测量放射性计数,数据经衰变校正后计算摄取率。

1.2.4 大鼠体内阻断分布实验 取雄性健康 SD 大鼠(220~250 g)21 只,分成 7 组,每组 3 只。每只经尾静脉注射溶于乙醇/生理盐水的^{18F}-FHTP 与阻断剂的混合溶液 0.1 mL (5.55 MBq),各阻断剂在混合注射液中的终浓度分别为: 0.62 mol/L [(+)-R-SCH 23390], 0.40 mol/L [(-)-S-雷氯必利], 0.50 mol/L [Metergoline], 0.50 mol/L [BD 1008]。在注射后 2, 5, 10, 15, 30, 60, 120 min 时,经麻醉后分别断颈处死解剖,收集血液、脑组织样品(海马、下丘脑、纹状体、皮质、小脑、脑桥、头盖骨)和脏器(脾、肾、小肠、

胃、肝、肺、心脏)及肌肉、皮肤,分别称重并测量放射性计数,数据经衰变校正后计算摄取率。

2 结果和讨论

2.1 FHTP 对多巴胺 D₂, D₃, D_{4.2}受体的亲和性

将体外受体竞争抑制结合实验数据,按单位点法经 GraphPad Prism 4 拟合得竞争结合曲线,并按照 Cheng 方程由 IC₅₀ 求出亲和常数(*K_i*)。D₄ 的竞争结合曲线示于图 2。FHTP 对 D₂, D₃ 受体的亲和性较小,*K_i* 值分别大于 5 800, 3 000 nmol/L;对 D_{4.2}受体的亲和性较大,*K_i* 值为 2.9 nmol/L。*K_i*(D₂)/*K_i*(D₄), *K_i*(D₃)/*K_i*(D₄)分别大于 2 000, 1 000。这说明 FHTP 对 D_{4.2}受体的亲和性分别是对 D₂, D₃ 受体的 2 000 倍,1 000 倍以上。以上结果表明,FHTP 对 D_{4.2}受体亚型具有较高的亲和性和选择性,是一种潜在的多巴胺 D_{4.2}受体配基。

2.2 FHTP 的亲脂性

实验测得 FHTP 的脂水分配系数 lg *P* 为 1.11。表明 FHTP 具有一定的脂溶性,说明它具有通过血脑屏障进入脑的可能性。

2.3 [^{18F}]FHTP 在大鼠体内的生物分布

经尾静脉注射后,^{18F}-FHTP 在大鼠体内及脑组织中的生物分布分别列入表 2、表 3。从表 2 可以看出,^{18F}-FHTP 在肺、肾的摄取远高于其它

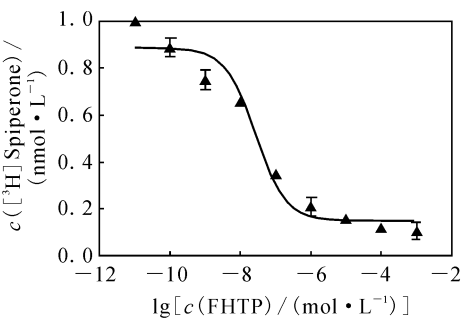


图 2 FHTP 竞争[³H]螺环哌酮结合 D_{4.2}受体曲线
Fig.2 Competitive inhibition of binding curve
of [³H]Spiperone to D_{4.2} receptor by FHTP

部位;各脏器中放射性活度随时间的推移逐渐降低,在各脏器中的清除较快;注射后 2 min,在肺、

肾的放射性摄取率分别达到 13.49, 10.15 %ID/g,分别是血液中放射性摄取率的 6.1 倍, 8.1 倍。这表明,¹⁸F-FHTP 在大鼠体内吸收迅速,也与一般药物经肾脏排泄的机理是一致的。从表 3 可以看出,¹⁸F-FHTP 可以通过血脑屏障进入脑内,在脑部的摄取较快地达到峰值;在所有检测的脑组织中,纹状体的放射性活度在各时间点均高于其它部位;脑部各组织中的放射性活度随时间的推移逐渐降低,在脑部各区域的清除也较快。

2.4 ¹⁸F-FHTP 在大鼠体内的阻断分布

实验中各种阻断剂对受体的亲和性列入表 4。其中,(+)-R-SCH 23390 用来阻断多巴胺 D₁, D₅ 受体,(−)-S-雷氯必利用于阻断 D₂, D₃ 受体,Metergoline 用于阻断 5-HT 受体,BD 1008 用于阻断 σ-受体。

表 2 ¹⁸F-FHTP 在大鼠脏器中的生物分布
Table 2 Biodistribution of ¹⁸F-FHTP in rat organs

组织(Tissues)	每克组织百分注射剂量率(Percentage of the injected dose per gram of tissue mass)/(%ID · g ⁻¹)						
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
血液(Blood)	1.66±0.13	1.31±0.12	1.28±0.01	0.87±0.07	0.47±0.03	0.22±0.05	0.15±0.02
脾(Spleen)	2.04±0.11	1.99±0.02	1.77±0.24	1.65±0.07	0.98±0.03	0.41±0.05	0.16±0.07
肾脏(Kidney)	10.15±1.03	7.72±0.60	7.14±0.30	5.56±0.57	2.56±0.13	0.99±0.15	0.57±0.02
小肠(Intestine)	1.55±0.11	3.37±0.31	4.19±0.42	0.91±0.07	0.63±0.03	0.25±0.05	0.14±0.03
胃(Stomach)	1.85±0.39	1.53±0.02	1.27±0.08	1.02±0.07	0.82±0.05	0.65±0.05	0.34±0.05
肝脏(Liver)	5.85±1.13	4.77±0.71	4.12±0.09	3.44±0.17	2.41±0.13	1.10±0.05	1.02±0.12
肺(Lung)	13.49±0.87	8.14±0.65	6.53±0.32	5.43±0.27	3.29±0.33	1.40±0.15	0.59±0.02
心脏(Heart)	2.37±0.23	1.73±0.31	1.62±0.15	1.06±0.07	0.57±0.09	0.21±0.05	0.10±0.02
肌肉(Muscle)	1.57±0.17	1.12±0.21	0.98±0.10	0.69±0.07	0.39±0.03	0.17±0.03	0.09±0.02
皮肤(Skin)	1.09±0.13	0.93±0.21	0.89±0.11	0.81±0.07	0.58±0.06	0.35±0.06	0.25±0.05

注(Note): n=3

表 3 ¹⁸F-FHTP 在大鼠脑组织中的生物分布
Table 3 Regional brain distribution of ¹⁸F-FHTP in rats

脑区 (Regional brain)	每克组织百分注射剂量率(Percentage of the injected dose per gram of tissue mass)/(%ID · g ⁻¹)						
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
海马(Hippocampus)	1.72±0.13	1.35±0.09	0.72±0.06	0.60±0.05	0.51±0.07	0.27±0.03	0.18±0.05
下丘脑(Hypothalamus)	1.58±0.15	0.99±0.08	0.81±0.06	0.73±0.05	0.41±0.07	0.17±0.03	0.06±0.06
额叶皮质(Frontal cortex)	1.42±0.15	0.73±0.09	0.70±0.06	0.50±0.05	0.32±0.07	0.23±0.03	0.04±0.05
小脑(Cerebellum)	1.65±0.11	1.12±0.08	0.90±0.06	0.62±0.05	0.41±0.07	0.16±0.03	0.08±0.02
纹状体(Striatum)	2.25±0.14	1.31±0.09	1.19±0.09	0.97±0.05	0.78±0.07	0.41±0.03	0.20±0.05
头盖骨(Skull)	0.65±0.21	0.58±0.15	0.50±0.06	0.44±0.05	0.34±0.07	0.26±0.03	0.25±0.05

注(Note): n=3

表 4 选用阻断剂对各种受体的亲和性
Table 4 Receptor affinities of the selected blockers

阻断剂(Blockers)	$K_i/(\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1})$				
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
(+)-R-SCH 23390	0.30	1 430	780	3 560	0.35
(-)-S-雷氯必利	>10 000	2.9	3.5	2 000	ND
Metergoline	非选择性 5-HT 受体拮抗剂(Non-selective 5-HT receptor antagonist)				
BD 1008	σ 受体配基(σ receptor ligand)				

¹⁸F-FHTP 在大鼠体内及脑组织中的生物分布分别列于表 5、表 6。从表 5 可以看出,阻断分布中,¹⁸F-FHTP 在肺、肾的摄取远高于其它部位的;各脏器中的放射性活度随时间逐渐降低,在各脏器中的清除也较快,在肺中摄取降低速度快于在肾脏中的。

从表 6 可以看出,放射性在下丘脑、额叶皮质浓集较多;脑部各组织中的放射性活度随时间的推移逐渐降低,在脑部各区域的清除也较快。

从表 3 与表 6 的比较可以看出,与未注射阻断剂的生物分布相比较,在阻断分布中,纹状体、海马的放射性摄取下降明显;在下丘脑、皮质放射性摄取显著上升;生物分布中,放射性主要浓集在纹状体、海马、脑桥;在阻断分布中,放射性主要浓集在下丘脑、额叶皮质、海马。

在大鼠的生物分布中,纹状体的放射性摄取

最高,这与多巴胺 D₁ 受体在纹状体的分布并非最高是不一致的。这可能是由于¹⁸F-FHTP 与分布在纹状体的其它受体发生结合而引起的。通过阻断分析,发现纹状体、海马的放射性摄取明显下降,这表明¹⁸F-FHTP 对分布在纹状体、海马的其它受体具有一定亲和性,结合纹状体、海马的受体分布情况、体外结合实验和阻断分布研究中其它区域放射性摄取没有下降的实验结果进行分析,认为可能是¹⁸F-FHTP 对多巴胺 D₅ 或/和 D₁ 受体具有一定的亲和性。阻断分布中,放射性主要浓集在下丘脑、额叶皮质、海马,这与 D₄ 受体在脑部的已知区域分布是一致的。同时,通过阻断 5-羟色胺受体和 Sigma 受体,与生物分布研究对照,发现¹⁸F-FHTP 对 5-羟色胺受体和 Sigma 受体没有亲和性。

表 5 ¹⁸F-FHTP 在大鼠器官中的阻断分布
Table 5 Blocking study of ¹⁸F-FHTP in rat organs

组织(Tissues)	每克组织百分注射剂量率(Percentage of the injected dose per gram of tissue mass)/(%ID · g ⁻¹)						
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
血液(Blood)	2.07±0.21	1.69±0.02	1.47±0.07	1.07±0.07	0.73±0.03	0.28±0.05	0.23±0.02
脾(Spleen)	2.78±0.11	2.59±0.15	2.39±0.13	1.63±0.07	0.96±0.03	0.39±0.05	0.16±0.02
肾脏(Kidney)	10.08±0.43	8.98±0.31	7.95±0.21	5.98±0.07	5.23±0.18	1.18±0.05	1.10±0.02
小肠(Intestine)	1.47±0.11	5.73±0.43	6.65±0.31	3.76±0.07	2.09±0.03	1.09±0.05	0.42±0.03
胃(Stomach)	2.23±0.19	1.81±0.13	1.67±0.01	1.41±0.07	0.25±0.03	1.07±0.05	0.49±0.05
肝脏(Liver)	5.72±0.13	5.37±0.02	4.82±0.01	4.05±0.07	3.71±0.03	1.51±0.05	1.20±0.02
肺(Lung)	11.93±0.25	9.92±0.02	6.41±0.01	5.14±0.07	4.38±0.03	1.45±0.05	0.60±0.02
心脏(Heart)	3.66±0.23	2.40±0.02	1.89±0.01	1.08±0.07	0.68±0.03	0.23±0.03	0.11±0.02
肌肉(Muscle)	1.77±0.13	1.55±0.02	1.10±0.01	0.62±0.07	0.44±0.03	0.17±0.05	0.08±0.05
皮肤(Skin)	1.66±0.14	1.45±0.02	1.36±0.10	1.20±0.07	1.03±0.03	0.54±0.05	0.27±0.02

注(Note): n=3

表 6 ¹⁸F-FHTP 在大鼠脑组织中的阻断分布
Table 6 Blocking study of ¹⁸F-FHTP in rat brain

脑区 (Regional brain)	每克组织百分注射剂量率(Percentage of the injected dose per gram of tissue mass)/(%ID · g ⁻¹)						
	2 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
海马 (Hippocampus)	1.41±0.15	1.19±0.06	1.09±0.06	0.79±0.07	0.73±0.11	0.27±0.03	0.10±0.06
下丘脑 (Hypothalamus)	1.94±0.14	1.61±0.04	1.22±0.06	0.83±0.09	0.56±0.05	0.19±0.03	0.04±0.01
额叶皮质 (Frontal cortex)	1.99±0.15	1.18±0.04	0.94±0.08	0.71±0.07	0.47±0.06	0.11±0.03	0.03±0.02
小脑 (Cerebellum)	1.69±0.15	1.58±0.04	1.22±0.08	0.85±0.07	0.52±0.06	0.18±0.03	0.05±0.01
纹状体 (Striatum)	1.73±0.11	1.42±0.04	1.06±0.06	0.75±0.07	0.48±0.01	0.15±0.03	0.03±0.02
头盖骨 (Skull)	0.68±0.11	0.65±0.04	0.61±0.08	0.60±0.07	0.55±0.06	0.28±0.03	0.25±0.03

注(Note): n=3

3 结 论

FHTP 的体外受体竞争结合实验表明, FHTP 能特异性地与[³H]Spiperone 竞争多巴胺 D₄ 受体结合位点, FHTP 对多巴胺 D₂, D₃ 受体的亲和常数分别大于 5 800, 3 000 nmol/L, 对 D_{4.2} 受体的亲和常数为 2. 9 nmol/L。因此, FHTP 对 D₄ 受体亚型具有较高的亲和性和较好的选择性, 是一种潜在的多巴胺 D₄ 受体拮抗剂。

通过辛醇分配实验, 测得¹⁸F-FHTP 的脂水分配系数为 1. 11, 这表明¹⁸F-FHTP 有一定的脂溶性。

¹⁸F-FHTP 在大鼠体内的生物学分布和阻断分布研究显示, ¹⁸F-FHTP 能穿过血脑屏障进入脑组织, 在已知的多巴胺 D₄ 受体分布区域放射性摄取相对较高, 这表明¹⁸F-FHTP 可用于多巴胺 D₄ 受体显像, 是一种潜在的多巴胺 D₄ 受体 PET 显像剂。

参考文献:

[1] Jablensky A. Epidemiology of Schizophrenia; the Global Burden of Disease and Disability [J]. Eur Arch Psychia Clin Neurosci, 2000, 250 (6): 274-285.

[2] Seeman P. Antipsychotic Drugs, Dopamine Receptors, and Schizophrenia [J]. Clin Neurosci Res, 2001, 1; 53-60.

[3] Qing-he Xing, Sheng-nan Wu, Zhi-guang Lin, et al. Association Analysis of Polymorphisms in the Upstream Region of the Human Dopamine D₄ Re-

ceptor Gene in Schizophrenia [J]. Schizophrenia Res, 2003, 65; 9-14.

[4] Hyde T M, Knable M B, Murray A M. Distribution of Dopamine D₁-D₄ Subtypes in Human Dorsal Vagal Complex[J]. Synapse, 1996, 24; 224-232.

[5] Mignini F, Bronzetti E, Felici L, et al. Dopamine Receptor Immunohistochemistry in the Rat Choroids Plexus[J]. Autonomic Pharmaco, 2000, 20; 325-332.

[6] Defagot M C, Falzone T L, Low M J, et al. Quantitative Analysis of the Dopamine D₄ Receptor in the Mouse Brain [J]. Neurosci Res, 2000, 59; 202-208.

[7] Lahti R A, Roberts R C, Cochrane E V, et al. Direct Determination of Dopamine D₄ Receptor in Normal and Schizophrenia Post-Morten Brain Tissue: A [³H]NGD 94-1 Study[J]. Mol Psychaitr, 1998, 3; 528-533.

[8] Zhang M R, Haradahira T, Maeda J, et al. Synthesis and Evaluation of 3-(4-Chlorobenzyl)-8- [¹¹C] Methoxy-1, 2, 3, 4-Tetrahydrochromeno [3, 4-c] Pyridin-5-One; a PET Tracer for Imaging Sigma¹ Receptors[J]. Nucl Med Biol, 2002, 29; 469-476.

[9] Staelens L, Oltenfreiter R, Blanckaert P, et al. In Vivo Evaluation of [¹²³I]-3-(4-Iodobenzyl)-1, 2, 3, 4-Tetrahydro-8-Hydroxychromeno [3, 4-c] Pyridine-5-One; a Presumed Dopamine D₄ Receptor Ligand SPECT Studies[J]. Nucl Med Biol, 2005, 32; 293-299.

[10] 李谷才, 尹端沚, 程登峰, 等. 3-(4-[¹⁸F]氟苄基)-8-羟基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃[3, 4-c]吡啶-5-酮的放射化学合成[J].核技术, 2006, 29(5); 368-371.