

- [19] Meegalla SK, Plossl K, Kung MP, et al. Specificity of diastereomers of [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TRODAT-1 as dopamine transporter imaging agents [J]. *J Med Chem*, 1998, 41: 428-436.
- [20] Kung MP, Stevenson DA, Plossl MP, et al. Technetium-99m TRODAT-1: a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent [J]. *Eur J Nucl Med*, 1997, 24: 372-380.
- [21] Kung HF, Kim HJ, Kung MP, et al. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1 [J]. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23: 1527-1530.
- [22] Mozley PD, Stubbs JB, Plossl K, et al. Biodistribution and dosimetry of TRODAT-1 a technetium-99m tropane for imaging dopamine transporters [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39: 2069-2076.
- [23] Dresel SH, Kung MP, Huang X, et al. In vivo imaging of serotonin transporters with [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TRODAT-1 in nonhuman primates [J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26: 342-347.
- [24] Meltzer PC, Blundell P, Jones AG, et al. A technetium-99m tropane SPECT imaging agent which targets the dopamine transporters in primate brain [J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 1835-1844.

## Several new imaging agents for central dopamine transporter

SUN Wen-shan

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai Ruijin hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China)

**Abstract**  $^{123}\text{I}$   $\beta$ -CIT (2-carbomethoxy-3-[4-iodophenyl]-tropane), a promising agent for imaging central dopamine transporter, has been successfully used in clinical and differential diagnosis and assessment of the magnitude of degeneration of nigrastriatum in Parkinson's disease. However, due to its poor selectivity for dopamine transporter and prolonged imaging interval (usually 20h after injection), and therefore limits its clinical use. Several new imaging agents have been developed for dopamine transporter in recent years, and significantly improved the characterization for imaging dopamine transporter.

**Key words** dopamine transporter imaging agent; Parkinson's disease; positron emission computed tomography; single photon emission computed tomography

文章编号: 1001-098X(2000)02-0067-04

## $^{123}\text{I}$ -epidepride 多巴胺 $\text{D}_2$ 受体显像剂

杨 敏

(江苏省原子医学研究所, 江苏 无锡 214063)

**摘要:**  $^{123}\text{I}$ -epidepride 是一种较好的多巴胺  $\text{D}_2$  受体 SPECT 显像剂, 其亲和力高 ( $K_d$  为  $24\text{pmol/L}$ ), 亲脂性相对较低 ( $\lg K_{ow} = 2.05$ ), 适于纹状体和纹状体外造影, 在垂体腺瘤显像中有较高的临床应用价值, 并可预测一些垂体腺瘤对多巴胺治疗的反应。

**关键词:**  $^{123}\text{I}$ -epidepride; 多巴胺  $\text{D}_2$  受体; 单光子发射计算机断层显像

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

多巴胺受体系统与多种神经精神疾病相关联,

这些疾病主要包括运动性疾病, 精神分裂症和情绪紊乱, 以及一些特定神经内分泌疾病。近 10 年来, 多巴胺受体显像剂的研究和开发已成为神经核医学研究的热点, 其中尤以多巴胺  $\text{D}_2$  受体显像剂的研究最为活跃。在众多的  $\text{D}_2$  受体显像剂中,  $^{123}\text{I}$ -epidepride 因与  $\text{D}_2$  受体有高亲和力, 且亲脂性相对较低, 使得纹状体/小脑的放射性比值最大, 可望成为  $\text{D}_2$  受体

收稿日期: 2000-01-10

作者简介: 杨 敏 (1972-), 女, 江苏靖江人, 江苏省原子医学研究所助理研究员, 硕士, 主要从事多巴胺  $\text{D}_2$  受体显像剂  $^{123}\text{I}$ -epidepride 的研究。

审校者: ① 中国医科大学附属第二临床医院核医学科 裴著果  
② 江苏省原子医学研究所 胡名扬

的上佳 SPECT 显像剂。

## 1 Epidepride 的合成

1989年, De Paulis 等合成了 epidepride, 产率只有 7%。1990年, Thomas Hoberg 等用阴离子为中介, 将 5-溴-2,3-二甲氧基苯甲酰胺用氯化钾处理后, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  与正丁基锂(锂化物为中间体)及碘反应, 生成 epidepride, 产率可提高至 25%。为了进一步提高产率, Eddy W. Yue 等在 1991 年以邻位香草醛为原料, 经六步反应得到 epidepride, 产率最高, 可达 63%。Epidepride 的化学结构式如图 1 所示。

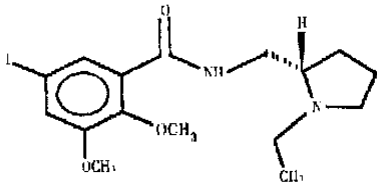


图 1 epidepride 的化学结构式

## 2 Epidepride 的 $^{123}\text{I}$ 标记

目前常用的碘标记 epidepride 的方法是氯胺-T 法<sup>[1]</sup>。其反应前体是 *S*-( $-$ )-5-(三正丁基锡)-*N*-[(1-乙基-2-吡咯烷基)-甲基]-2,3-二甲氧基苯甲酰胺。标记时, 向含有  $10^4$  g 标记前体的小瓶中加入  $10^4$  L 乙醇, 0.76 mL 0.1 mol/L NaOH, 1.3 GBq/ $25^4$  L Na  $^{123}$  溶液,  $25^4$  L 的浓盐酸及新配置的氯胺-T 溶液,  $23^{\circ}\text{C}$  反应 2 min 后加入  $25^4$  L 0.1 mol/L 的焦亚硫酸钠中止, 再加入  $50^4$  L 14 mol/L 的氨水中中和。产物用乙醚萃取 3 次后收集有机相, 用  $\text{N}_2$  吹干, 残余物用 0.05 mL 乙醇溶解, 经反相高效液相 (HPLC) 纯化(反相 C18 柱, 流动相为乙腈与 0.01 mol/L 磷酸溶液以 3/7 的体积比混合), 标记率可达 66%, 放化纯  $> 98\%$ 。

Leslie 等<sup>[2]</sup>用双氧水在 4 mol/L HCl 中将标记前体降锡碘标, 反应用  $5^4$  L 的偏重硫酸钠饱和溶液中止, 然后用  $5^4$  L 4 mol/L 氨水中和, 终产物用流动相(乙醇 硫酸 = 70/30, V/V)稀释一倍后用 HPLC 纯化(C18 反相柱, 流速为 0.5 ml/min), 标记率为 77%~94%。放化纯用 rp-HPLC(乙醇 硫酸 = 70/30, V/V)和硅胶薄层层析(氯仿 甲醇 = 9/1, V/V)测定, 结果为 92%~99%, 游离碘为其主要杂质。

两种方法各有利弊, 氯胺-T 法易产生杂质 *S*-( $-$ )-5-氯-*N*-[(1-乙基-2-吡咯烷基)-甲基]-2,3-

甲氧基苯甲酰胺, 故而需控制反应时间(从加入氯胺-T 到用焦亚硫酸钠中止)或尽量使标记前体不过量; 而用双氧水氧化法, 则时间短但标记效率低。值得注意的是, 在标记时, 加入微量的碘载体有助于标记, 在无载体加入的实验中, 放化纯仅为 40%。

## 3 体外结合

Kessler RM 等在 1991 年用雄性 Sprague-Dawley 大鼠进行体外结合分析发现, epidepride 与多巴胺  $\text{D}_2$  受体的特异性结合也需要钠的存在, 最佳体外结合条件是在含 120 mmol/L NaCl 5 mmol/L KCl 2 mmol/L  $\text{CaCl}_2$  1 mmol/L  $\text{MgCl}_2$  的缓冲液 (pH = 7.4) 中  $25^{\circ}\text{C}$  温育 4 h。体外结合用 Scatchard 分析表明, epidepride 与纹状体、额叶中部皮层、海马和小脑膜结合的  $K_d$  均为 24 pmol/L, 最大结合量分别为 36.7 1.04 0.85 和 0.37 pmol/g 组织, 希尔系数从 0.91~1.00。用对其他神经递质受体有高亲和力的配体来置换  $^{125}\text{I}$ -epidepride 在纹状体、额叶皮层和海马膜中的结合, 发现 5-羟色胺、去甲肾上腺素、 $\gamma$ -氨基丁酸类、胆碱能类、阿片类受体及选择性多巴胺  $\text{D}_1$  受体配体置换  $^{125}\text{I}$ -epidepride 的能力均有限, 只有对  $\text{D}_2$  受体有高亲和力的配体才能高效地置换  $^{125}\text{I}$ -epidepride。研究中还发现, 在额叶皮层和海马中用 nmol 浓度的 clonidine 即可部分地置换  $^{125}\text{I}$ -epidepride, 而纹状体中则无此现象。Scatchard 分析表明, epidepride 与额叶皮层及海马的  $\alpha_2$  去甲肾上腺素能受体结合的  $K_d$  为 9 nmol/L, 当所用 epidepride 的浓度接近与  $\text{D}_2$  受体结合的  $K_d$  (如 25 pmol/L), 则 epidepride 对  $\text{D}_2$  的选择性比对  $\alpha_2$  的选择性大 350 倍还多, 纹状体中无  $\alpha_2$  结合, 额叶皮层和海马中仅有 7% 的特异结合是因为  $\alpha_2$  位点。 $^3\text{H}$ -spiperone 对纹状体膜的抑制及 epidepride 与纹状体膜结合的相关系数为 0.99, 这表明 epidepride 的结合位点是  $\text{D}_2$ 。

鼠脑切片的放射自显影清晰可见, 前额与扣带回的 V 和 VI 层也有放射性结合。当  $^{123}\text{I}$ -epidepride 的浓度为 10 pmol/L 时, 纹状体的结合密度为  $190 \pm 10$ , 扣带回的 I~IV 层和 V~VI 层则分别为  $9 \pm 1$  和  $16 \pm 1$  (单位是 fmol/g tissue)。

用  $^{125}\text{I}$ -epidepride 对尸解人脑进行放射自显影, 可见尾状核和豆状核中放射性浓聚。纹状体外一些区域如丘脑、新皮层也有放射性结合。所有这些放射性结合均可被多巴胺  $\text{D}_2$  受体的拮抗剂抑制。这些结

果表明, epidepride对  $D_2$  受体有高选择性和高亲和力, 特异性结合高, 非特异性结合低

#### 4 体内分布

1993年, Kessler 等对恒河猴静脉注射  $^{123}\text{I}$ -epidepride 后 107min 进行显像发现, 纹状体吸收达高峰 (0.85% ID/g), 然后慢慢下降, 至注射后 6h 达 0.7% ID/g 纹状体吸收的清除半排期是 12h 小肠吸收在注射后 12min 即达峰值, 然后迅速下降, 清除半排期为 73min 因小脑清除相对较快, 纹状体/小脑 (S/C) 值随时间持续增长, 在注射后 25min, S/C 值为 2, 195min 时为 6.8, 4h 时为 15.6, 4h 时为 58 静脉注射  $^{123}\text{I}$ -epidepride 8.3h 和 2.5h 后分别注入氟哌啶醇 (haloperidol) 0.1mg/kg 和 1mg/kg, 以观察灵长类体内结合的可逆性研究, 结果表明灵长类纹状体吸收是可逆的 注射 1mg/kg 和 2mg/kg 的 *d*-安非他明, 几乎无  $^{123}\text{I}$ -epidepride 置换, 表明  $^{123}\text{I}$ -epidepride 不易被内源多巴胺置换

Kuikka 等<sup>[3]</sup>对四名健康男子静脉注射  $^{123}\text{I}$ -epidepride 后, 用 SPECT 进行纹状体和纹状体外多巴胺  $D_2$  受体显像, 注射后 2h, 纹状体中放射性达峰值, 其特异性结合为  $0.9 \pm 0.03$ , 且此比率随时间增长而加大; 纹状体外放射性在注射示踪剂 45~60min 后达峰值, 以中脑和颞叶中放射性最高, 顶叶、额叶和枕叶皮层中也有少量的放射性结合

Langer 等<sup>[4]</sup>用  $^{11}\text{C}$ -epidepride 对一雄性恒河猴进行 PET 显像, 发现纹状体中吸收最高, S/C 持续增长。纹状体外区域 (如丘脑, 新皮层) 于注射后 40min 达峰值, 小肠的放射性则可忽略不计。在注射后 90min 时, 纹状体/小脑、丘脑/小脑、新皮层/小脑的值分别为 11.4、2.0 用 raclopride 进行抑制实验, 发现  $^{11}\text{C}$ -epidepride 的特异性结合有 50%~70% 被抑制 此结果与  $^{123}\text{I}$ -epidepride 的 SPECT 结果一致, 进一步说明了 epidepride 主要与  $D_2$  受体特异性结合, 无论是  $D_2$  受体密度浓聚的纹状体, 还是  $D_2$  受体密度低的纹状体外区域, epidepride 均是一种合适的配体显像剂。

#### 5 临床应用

##### 5.1 运动性疾病的鉴别诊断

Pirker 等<sup>[5]</sup>对 9 例帕金森病 (PD)、9 例多系统功能萎缩 (MSA)、1 例渐进性上核麻痹 (PSP)、16 例亨廷顿病 (HD) 病人和 14 名对照分别弹丸注射  $^{123}\text{I}$ -

epidepride (136.9 $\pm$ 48.1MBq) 后 3h 三探头扫描进行 SPECT 显像, 并用纹状体/小脑-1 (S/C-1) 表示特异性/非特异性结合来对  $D_2$  受体结合进行半定量分析。结果发现, 在 MSA 中 (S/C-1) 较对照组明显下降 [(11.8 $\pm$ 3.9)/(19.0 $\pm$ 6.3),  $P < 0.01$ ], HD 病人也明显下降 (8.8 $\pm$ 3.2,  $P < 0.0005$ ), 而 PD 病人则正常 (15.8 $\pm$ 3.6, 无显著差异)。可见, 将 HD、PSP、MSA 作为一组病人, 用  $^{123}\text{I}$ -epidepride SPECT 可从对照中区分开来。但尽管 epidepride 的 (S/C-1) 是 *L*-3-碘-2-羟基-6-甲氧基-*N*[(1-乙基-2-吡咯烷)甲基]苯酰胺 (IBZM) 的 25 倍, 因病人和对照的个体差异大, S/C 值的范围广、差异大, 故而 S/C 比例的增加并不能使 PD 和 PD 综合征从其他神经变性疾病中区分出来。造成 S/C 范围大的原因主要有两方面, 一是注射  $^{123}\text{I}$ -epidepride 后未达平衡状态即显像, 二是参考区计数率低。通过计算血浆输入曲线和分布容积也许可以改善

##### 5.2 在垂体腺瘤中的应用

细胞膜结合研究表明, 多巴胺受体在正常垂体前、催乳激素瘤、分泌生长素的垂体腺瘤和临床无功能垂体腺瘤中都有, 正常垂体前和垂体腺瘤中的多巴胺受体均是  $D_2$  亚型 1993 年, Assies J 和 Verhoeff NP 等分别用  $^{123}\text{I}$ -IBZM 成功地进行了一例颅内催乳激素瘤转移和一例分泌 TSH-PRL 的垂体腺瘤显像。1994 年, Pirker 等对 15 例病人 (其中 5 人是巨催乳激素瘤) 进行了  $^{123}\text{I}$ -IBZM 显像, 发现仅有一例有特异性结合。1995 年, Scillitani A 等用  $^{123}\text{I}$ -IBZM 对两例巨催乳激素瘤病人进行 SPECT 显像, 发现只有一例可以显像。  $^{123}\text{I}$ -IBZM 对垂体腺瘤显像的灵敏度之所以低, 可能是因为肿瘤/本底比低而造成的。而 epidepride 因有高亲和力, 近年来在垂体腺瘤显像方面取得了令人可喜的成绩。1996 年, Pricker 等<sup>[6]</sup>对 19 例病人 (其中 9 例催乳激素瘤, 4 例肢端肥大症, 4 例临床无功能垂体腺瘤, 1 例 Cushing 病, 1 例是 Nelson 综合征) 和 7 名对照静脉弹丸注射  $^{123}\text{I}$ -epidepride 后 180min 进行 SPECT 显像, 结果显示催乳激素瘤中有 8/9 的特异性结合, 肢端肥大症中有 2/4 有特异性结合, 4 例临床无功能垂体腺瘤全部显影。Cushing 病和 Nelson 综合征未能显影, 是因为它们分泌的促肾上腺皮质激素中无多巴胺  $D_2$  受体。

垂体腺瘤中的多巴胺受体是用多巴胺拮抗剂治疗这些肿瘤的药理基础, 用 epidepride 进行 SPECT

显像还可以预测垂体腺瘤病人对多巴胺拮抗治疗剂的反应。大多数催乳激素瘤可采用多巴胺能治疗,而对分泌生长素的巨腺瘤和临床无功能垂体腺瘤病人,评价其体内  $D_2$  受体密度可帮助鉴别病人是否适于多巴胺能治疗,这类病人中,对多巴胺能治疗有反应的 epidepride 显像呈阳性,对多巴胺能治疗有抵抗的则呈阴性。

De Herder 等<sup>[7]</sup>对 15 例临床无功能垂体巨腺瘤和巨催乳激素瘤病人分别用  $^{123}\text{I}$ -epidepride 和  $^{123}\text{I}$ -IBZM 进行多巴胺  $D_2$  受体显像,发现 4 例对多巴胺拮抗剂敏感的巨腺瘤与  $^{123}\text{I}$ -epidepride 均有特异性结合,而只有一例与  $^{123}\text{I}$ -IBZM 有特异性结合。15 例病人中,有 9 例 (60%) 与 epidepride 有特异性结合,而 IBZM 的特异性结合只有 40% (6/15)。垂体对 epidepride 的吸收明显高于 IBZM,对 epidepride 无吸收的病人对 IBZM 也无吸收。研究表明, $^{123}\text{I}$ -epidepride 的显像明显优于  $^{123}\text{I}$ -IBZM,在垂体腺瘤的多巴胺  $D_2$  受体 SPECT 显像中, epidepride 将取代 IBZM。

综上所述, epidepride 是一种较好的多巴胺  $D_2$  受体配体,其碘标物可用于 SPECT 显像,为观察神经生理病理及高级神经活动提供了有效的研究手段。但迄今为止,尚无理想的镓标记配体用于多巴胺  $D_2$  受体的显像。如何将配体化合物与镓标记,并保持其无毒、高选择性和高亲和力、适当的亲脂性、理想的体内代谢特性,将是进一步开发研究多巴胺受体显像剂的重要任务。

#### 参考文献:

- [1] Kuikka JT, Hiltunen J, Foged C, et al. Initial human study with single-photon emission tomography using iodine-123-labelled 3-(5-cyclopropyl-1-2-4-oxadiazol-3-yl)-7-iodo-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo [1,5-a] [1,4]-benzodiazepine [J]. Eur J Nucl Med, 1996, 23: 798-803.
- [2] Leslie WD, Abrams DN, Greenberg CR, et al. Comparison of iodine-123-epidepride and iodine-123-IBZM for dopamine  $D_2$  receptor imaging [J]. J Nucl Med, 1998, 37: 1589-1591.
- [3] Kuikka JT, Akerman KK, Hiltunen J, et al. Striatal and extrastriatal imaging of dopamine  $D_2$  receptors in the living human brain with [ $^{125}\text{I}$ ] epidepride single-photon emission tomography [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24: 483-487.
- [4] Langer O, Halldin C, Dolle F, et al. Carbon-11 epidepride a suitable radioligand for PET investigation of striatal and extrastriatal dopamine  $D_2$  receptors [J]. Nucl Med Biol, 1999, 28: 509-518.
- [5] Pirker W, Asenbaum S, Wenger S, et al. Iodine-123-epidepride-SPECT: studies in Parkinson's disease, multiple system atrophy and Huntington's disease [J]. J Nucl Med, 1997, 38: 1711-1717.
- [6] Pricker W, Riedl M, Luger A, et al. Dopamine  $D_2$  receptor imaging in pituitary adenomas using iodine-123-epidepride and SPECT [J]. J Nucl Med, 1996, 37: 1931-1937.
- [7] De Herder WW, Reijs AEM, de Swart J, et al. Comparison of iodine-123-epidepride and iodine-123-IBZM for dopamine  $D_2$  receptor imaging in clinically non-functioning pituitary macroadenomas and macroprolactinomas [J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26: 46-50.

## $^{123}\text{I}$ -epidepride an imaging agent for dopamine $D_2$ receptor

YANG Min

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

**Abstract**  $^{123}\text{I}$ -epidepride,  $^{123}\text{I}$ -(s)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl) methyl]-5-iodo-2,3-dimethoxybenzamide, is a potent imaging agent for SPECT of dopamine  $D_2$  receptor. With high affinity ( $K_d = 24\text{pmol/L}$ ) and relatively low lipophilicity ( $\lg K_w = 2.05$ ), it is suitable for imaging in striated and extrastriated. In addition, it has high value in imaging of dopamine  $D_2$  receptors in pituitary adenoma, and it can serve as a predictor for response to dopamine agonist treatment.

**Key words**  $^{123}\text{I}$ -epidepride; dopamine  $D_2$  receptor; single photon emission computed tomography