

- bution of radiolabeled adenosylcobalamin in patients diagnosed with various malignancies[J]. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75: 568-580.
- [6] Hogenkamp H PC. Transcobalamin receptor binding conjugates for neutron capture therapy[P]. *PCT Int Appl. WO 02 42,318(CL.C07H23/00)* 30 May, 2002.
- [7] Kunze S, Mundwiler S, Waibel R, et al. Alberto  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled cobalamin and cobinamide [J]. *J Labeled Cpd Radiopharm*, 2001, 44(suppl.1): S491-S493.
- [8] Kunze S, Mundwiler S, Pak JK, et al. technetium( I )tricarboxyl labeled cobalamin and cobinamide derivatives [J]. *Technetium, Rhenium and other metals in Chemistry and Nuclear Medicine(Italy)*, 2002, 6: 135-137.
- [9] McEwan JF, Veitch HS, and Russell-Jones GJ. Synthesis and biological activity of ribose-5'-carbamate derivatives of vitaminB12[J]. *Bioconjugate Chem*, 1999, 10: 1131-1136.

文章编号: 1001-098X(2003)06-0259-04

## $^{18}\text{F}$ -fallypride: 一种多巴胺 D2 受体 PET 显像剂

杨敏

**摘要:**  $^{18}\text{F}$ -fallypride 是一种新的多巴胺 D2 受体 PET 显像剂, 它与多巴胺 D2 受体亲和力高 ( $K_d=0.03\text{nmol/L}$ ), 亲脂性适宜 ( $\log K_p=2.43$ ), 适于纹状体及纹状体外多巴胺 D2/D3 受体显像。对其合成、药理作用及体内过程、临床应用等进行了综述。

**关键词:** 多巴胺 D2 受体;  $^{18}\text{F}$ -fallypride; 正电子发射断层显像

**中图分类号:** R962 **文献标识码:** A

## $^{18}\text{F}$ -fallypride: an excellent dopamine D2 receptor imaging agent for PET

YANG Min

(*Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, State Key Laboratory of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China*)

**Abstract:**  $^{18}\text{F}$ -fallypride is a novel dopamine D2 receptor imaging agent for PET. With the high affinity to dopamine D2 receptor ( $K_d=0.03\text{nmol/L}$ ) and moderate lipophilicity( $\log K_p=2.43$ ), it is suitable for visualizing both striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptor binding in the brain. Its synthesis, pharmacology, distribution in vivo and clinic study are reviewed in this paper.

**Key words:** dopamine D2 receptor;  $^{18}\text{F}$ -fallypride; positron emission tomography

体内定量分析中枢神经系统多巴胺 D2 受体有助于诊断多种神经精神性疾病(如帕金森氏症、精神分裂症等), 并可探索其发病机理、监测药物疗效、筛选药物, 为进一步治愈这些疾病提供基础。在活体情况下, 利用合适的示踪剂进行 SPECT 和 PET, 了解受体结构功能异常情况, 对其进行定量

分析, 是核医学独特的检测手段。

1988 年, epidepride 的合成和标记在美国 Stockholm, Berkeley, Nashville 三个实验室分别独立完成, 与其他碘代显像剂相比, 它的鼠纹状体/小脑值高达 234/1, 是较好的多巴胺 D2 受体显像剂, 且具有纹状体外 D2 受体显像的能力<sup>[1]</sup>。后来人们对 epidepride 的结构进行改造, 制得了 FPMB [(s)-5-氟丙基-N-(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基-2, 3-二甲氧基苯甲酰胺]、fallypride[(s)-5-氟丙基-N-(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基-2, 3-二甲氧基苯甲酰胺]等化合物, 发现  $^{18}\text{F}$ -fallypride 是很好的纹状体及纹状体外 D2/D3 受体 PET 显像剂。

收稿日期: 2002-12-29

作者简介: 杨敏(1972-), 女, 江苏省原子医学研究所, 核医学国家重点实验室(无锡, 214063)助理研究员, 中国药科大学博士研究生, 主要从事核药学的研究。

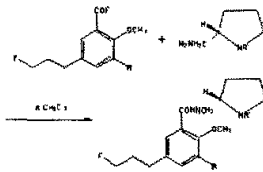
审校者: 江苏省原子医学研究所核医学国家重点实验室 项景德 曹国宪

## 1 $^{18}\text{F}$ -fallypride 的合成

20世纪90年代初制备的FPMB,亲和力为 $K_i=1.17\text{nmol/L}$ ,亲脂性较低( $\log K_o=1.7$ ),仅为最佳亲脂性(1.7~2.50)的下限,故脑吸收低。注入 $^{18}\text{F}$ -FPMB后15 min,鼠脑的吸收为0.40%ID/g,犬脑的吸收仅约为0.06%ID/g。在FPMB的吡咯环上用N-烯丙基取代N-乙基,制备了fallypride,从而增加了化合物的亲脂性(增加脑吸收)和亲和力(减少内源性多巴胺的竞争)。

### 1.1 Fallypride 的合成

Fallypride的合成路线见图1。



R:  $\text{OCH}_3$ ; R':  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

图1 Fallypride的合成路线简图

### 1.2 $^{18}\text{F}$ -fallypride 的合成

$^{18}\text{F}$ -fallypride的放射合成路线见图2。粗产物经反相HPLC(高压液相色谱)纯化得到纯 $^{18}\text{F}$ -fallypride,放射性比活度为 $3.33\times 10^{13}\sim 6.29\times 10^{13}\text{Bq/mmole}$ ,产率为20%~40%。

## 2 药理作用及体内过程

### 2.1 亲和力和亲脂性

用一系列基团取代FPMB吡咯环上的N-乙基,并对这些衍生物的亲和力和亲脂性进行测定。

亲和力由鼠纹状体匀浆中fallypride与 $^{125}\text{I}$ -epidepride竞争实验测得。其中,N-烯丙基化合物(fallypride)亲和力增加最高,较FPMB提高约10倍(0.03nmol/L/0.26nmol/L),其次是N-正丙基化合物(0.06nmol/L,2倍),有N-异丁基和N-异丙基侧链的化合物的亲和力反而降低了(2.77nmol/L和3.62nmol/L)。

亲脂性测定在 $\text{pH}=7.5$ 的条件下用反相HPLC测得,结果所有衍生物均较FPMB提高。其中N-异丁基化合物亲脂性最高( $\log K_o=2.52$ ),其次是fallypride(2.43,较FPMB增加5倍),N-正丙基与

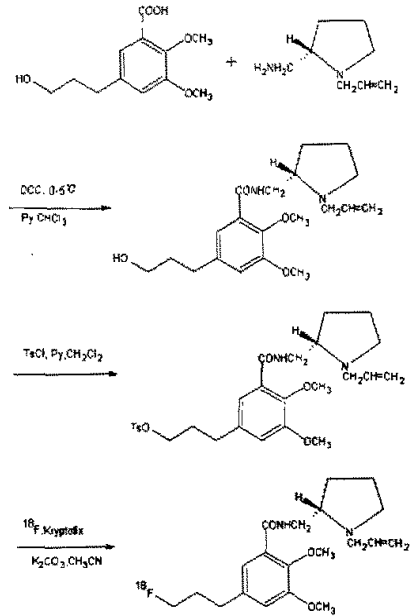


图2  $^{18}\text{F}$ -fallypride的合成路线简图

N-异丙基化合物相似(1.90, 1.96),N-正丁基与N-异丁基化合物则相差0.24(2.28, 2.52)。可见即使亲脂性在最佳范围内,N-烷基上的侧链因空间障碍仍可导致亲和力下降,fallypride的结构最佳。

### 2.2 动物体内分布及代谢

雄性SD大鼠(150~175g)尾静脉注射 $^{18}\text{F}$ -fallypride(1.85~3.7MBq),于不同时间处死后取不同脏器测放射性活度,同时制定标准以供计算%ID/g。结果表明,30 min时,各脏器中放射性活度高低依次为肌肉>肝>血>肾>脑;脑(%ID/g)/血(%ID/g)在30 min时为2.8,180 min时升至6.26;随着时间增加,因脱氟致骨中放射性升至最高,这与 $^{18}\text{F}$ -FPMB在鼠中结果相似。 $^{18}\text{F}$ -fallypride在纹状体及纹状体外区域(如丘脑、杏仁核、海马、颞叶、顶叶、额叶)均有结合<sup>[2]</sup>,在纹状体的特异性吸收为2.5%ID/g,较 $^{18}\text{F}$ -FPMB(0.4~0.5%ID/g)高5倍。纹状体中 $^{18}\text{F}$ -fallypride滞留好,小脑和额叶清除快,待小脑和额叶无活性时,纹状体中放射性仍>2%ID/g;纹状体/小脑(S/C)放射性比值在30、60、90、120 min时分别为17、42、63、122,此值较其他 $^{18}\text{F}$ 标记的苯甲酰胺替代物高得多。

竞争研究用D2拮抗剂haloperidol(1 mg/kg)和D1拮抗剂SCH23390(2 mg/kg)。结果表明,

haloperidol 能有效阻断  $^{18}\text{F}$ -fallypride 与纹状体结合; 而 SCH23390 能抑制纹状体 30% 的特异性结合, 这是因其与 D2 受体的中度亲和力造成的 ( $K_i=0.36 \mu\text{mol/L}$ )。

在 cebus 猴中,  $^{18}\text{F}$ -fallypride 在脑中迅速积聚, 在血中迅速清除。脑吸收达  $0.10\% \text{ID/g}$ , 大约是  $^{18}\text{F}$ -FPMB 的 2 倍, 这与  $^{18}\text{F}$ -fallypride 亲脂性高有关。 $^{18}\text{F}$ -fallypride 从非特异性区清除快, 在纹状体保留时间长, 在 ES(纹状体外区域, 如皮层、丘脑、脑干) 也有结合, 但特异性明显低 ( $\text{ES/C}=2, \text{S/C}=10$ )。

在 rhesus 猴中,  $^{18}\text{F}$ -fallypride 在脑吸收达  $0.04\% \text{ID/g} \sim 0.06\% \text{ID/g}$ 。 $^{18}\text{F}$ -fallypride 在纹状体积聚, 从非特异区迅速清除, S/C 在注射后 14 min 为 3.0、35 min 为 5.0、70 min 为 8.0、100 min 为 9.6, 并达平台。特异性结合可被 haloperidol 快速取代, 解离速度为  $0.0385 \text{min}^{-1}$ ,  $T_{1/2}=18 \text{min}$ 。体内代谢快, 在注射  $^{18}\text{F}$ -fallypride 后 25 min, 亲水、亲脂性代谢物达 60%~70%, 非极性代谢物低于总代谢物的 20%, 与  $^{18}\text{F}$ -FPMB 结果基本一致。

在 macaque 猴中<sup>[3]</sup>, 以小脑为参考区,  $^{18}\text{F}$ -fallypride PET 扫描 2 h, 用隔室分析和 Logan plot 同时对纹状体、丘脑、额叶、颞叶的分布容积比进行分析, 结果二者一致, 分别为尾核=26、壳核=29、丘脑=3.8、额叶=颞叶=1.7。两次实验重复性误差小于 10%。

### 2.3 内源性多巴胺对 fallypride 与 D2 受体结合的影响

AMPH (*d*-amphetamine) 可诱导内源性多巴胺的释放, 从而减少  $^{18}\text{F}$ -fallypride 的特异性结合。在体外鼠纹状体匀浆中,  $^{18}\text{F}$ -fallypride 的解离速率  $K_{\text{off}}=1.76 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ , 结合速率  $K_{\text{on}}=5.30 \times 10^6 \text{min}^{-1}$ , 解离常数  $K_{\text{d}}=33 \text{pmol/L}$ 。在恒河猴体内, 注入不同剂量的 AMPH (0.25~1.50 mg/kg), 可见到低剂量的 AMPH (0.25 mg/kg) 对  $^{18}\text{F}$ -fallypride 结合影响小, 注入 AMPH 30min 后无效应。 $^{18}\text{F}$ -fallypride 与 D2 受体的结合对 AMPH (0.75~1.50 mg/kg) 剂量有最大效应 (结合每小时约减少 16%)。注入 AMPH 的先后对  $^{18}\text{F}$ -fallyprid 的解离也有影响, 先注入 AMPH (1mg/kg) 组 25 min 时,  $^{18}\text{F}$ -fallyprid 的  $K_{\text{off}}=4.1 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ , 后注入 AMPH (1 mg/kg) 组 17~90 min 时,  $^{18}\text{F}$ -fallyprid 的  $K_{\text{off}}$  为  $3.6 \times 10^{-3} \sim 4.0 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ 。

Mukherjee J 等<sup>[4]</sup>还发现, 尼古丁和 AMPH 均可减少  $^{18}\text{F}$ -fallypride 在丘脑中的特异性结合: 两只恒河猴注入  $^{18}\text{F}$ -fallypride 后 45 min, 分别静脉注入 AMPH (0.4mg/kg) 或尼古丁 (0.2mg/kg), 以小脑为参考区, 记录时间-活度曲线, 并与对照组相比较, 对  $^{18}\text{F}$ -fallypride 的影响用清除率改变或 (丘脑-小脑)/小脑的比率 (B/F) 来表示, 结果: 对照组 B/F 在 85~155min 时为 4.0, AMPH 组为 1.55, 减少了 61%, 尼古丁组为 3.58, 减少了 10%。

Narendran R 等<sup>[5]</sup>分别用弹丸注射动力学分析和弹丸+恒速灌注平衡分析对猕猴由 AMPH 诱导的突触多巴胺变化进行分析, 两种分析结果均表明注入 AMPH 后, 平衡时的特异性结合/非特异性结合系数降低。

已知药物滥用 (如 AMPH 和尼古丁) 可在某些区域诱导多巴胺释放, 这些多巴胺与药物成瘾有关,  $^{18}\text{F}$ -fallypride PET 研究可用于研究纹状体及纹状体外区域多巴胺突触的功能, 这对于评价神经精神疾病、探索药物成瘾机制是很重要的。

## 3 临床应用

### 3.1 正常人的 PET 研究

Mukherjee J 等<sup>[6]</sup>对健康志愿者 (6 例, 21~63 岁), 用  $2.59 \text{MBq/kg}$   $^{18}\text{F}$ -fallypride 进行 PET 研究, 同时用 MRI 进行解剖定位。结果表明,  $^{18}\text{F}$ -fallypride 适于研究纹状体及纹状体外 D2/D3 受体变化, 它在个体分布一致, 依次为壳核 > 尾核 > 丘脑 = 垂体 > 杏仁核 > colliculi > 黑质 > 海马 = 颞叶 > 顶叶 = 枕叶 = 额叶, 3 h 时血浆中亲脂性和亲水性代谢物为血浆总活性的 30%~40%, 两次重复实验误差约 10%。研究还发现, 随年龄增加, 所有脑区的  $^{18}\text{F}$ -fallypride 结合均明显降低 (每增加 10 岁 > 10%)。

Kessler RM 等<sup>[7]</sup>对 5 名正常人进行  $^{18}\text{F}$ -fallypride PET 研究, 并于不同时间采静脉血进行 HPLC 分析。结果表明,  $^{18}\text{F}$ -fallypride 在人脑纹状体中吸收高, 在注射后 60~130min 达峰值 ( $0.017\% \text{ID/g}$ ), S/C 峰值为 44/1 (282min); ES 在注射后 20min 达峰值, 至 180min 时下降了 75%~90%; 注射后 60min 时, ES/C 最大, 丘脑为 4.77, 杏仁核为 4.59, 前海马为 2.52, 下颞叶为 2.33。该药无副作用, 无不良反应, 对心电图、血液化学成份均无影响, 辐照剂量最

高的是排泄器官。

### 3.2 抗精神病药物的多巴胺 D2 受体占据

抗精神性药物分为经典型和非经典型两类。有假说认为,非经典型抗精神性药物的锥体外副作用小于经典型抗精神性药物的原因有两方面:一是它同时拮抗多巴胺 D2 受体和 5-HT<sub>2A</sub>;二是它选择性作用于边缘皮层系统的多巴胺 D2 受体,与纹状体的多巴胺 D2 受体仅适度占据。为验证此机理,对服用经典型(haloperidol, risperidone)和非经典型抗精神性药物(clozapine, quetiapine, olanzapine)的动物进行 <sup>18</sup>F-fallypride PET 研究, Mukherjee J 等<sup>[1]</sup>发现,在啮齿类动物脑中,抗精神病药物 clozapine(0.1mg/kg~100mg/kg)与 <sup>18</sup>F-fallypride 竞争性结合多巴胺 D2 受体,当剂量大于 40mg/kg 时可全部替代 <sup>18</sup>F-fallypride 的结合;Risperidone 和 haloperidol 在剂量大于 0.1mg/kg 时可占据 90% 以上的多巴胺 D2 受体。猴的 PET 研究发现,治疗剂量的 clozapine(9.7mg/kg)、risperidone(0.05mg/kg)、haloperidol(0.05mg/kg)与 <sup>18</sup>F-fallypride 明显竞争对多巴胺 D2 受体的结合,纹状体 D2 受体占据分别为 70%、75%、90%,但它们不能区分纹状体(尾核、壳核)和纹状体外(丘脑和皮质区域)多巴胺受体。

Kessler RM 等<sup>[7]</sup>对采用不同抗精神病药物治疗的精神分裂症患者进行 <sup>18</sup>F-fallypride PET 研究,结果发现,服用 haloperidol 的患者脑内 D2 受体占据均衡,其中尾核为 76%、前丘为 79%、颞叶为 70%;Clozapine 和 quetiapine 组与 haloperidol 组相比,对 D2 受体亲和力低,优先占据颞叶,三者的颞叶/壳核分别为 1.26、1.47、0.92;Clozapine、olanzapine、risperidone 在黑质的 D2 受体占据明显低于壳核,但 quetiapine 与 haloperidol 组无此情况;5-HT<sub>2A</sub>/多巴胺 D2 受体与壳核/黑质占据率相关性好( $r=0.95$ ,  $P<0.01$ ),黑质多巴胺 D2 受体剩余可降低抗精神病药物产生的运动副作用。此研究表明,5-HT<sub>2A</sub>/多巴胺 D2 受体比率及对多巴胺 D2 受体的低亲和力均可产生副作用,但多巴胺 D2 受体占据区域不同,其副作用的程度也不同。

总之,<sup>18</sup>F-fallypride 是一种新的安全有效的多巴胺 D2 受体 PET 显像剂。鉴于国外临床试用刚起

步,国内尚未见任何报道,因此早日研制国产 <sup>18</sup>F-fallypride,并进一步完善图像采集系统和分析系统,扩大 <sup>18</sup>F-fallypride PET 的应用范围,不但可精确定量纹状体和纹状体外多巴胺 D2 受体/D3 受体,还可与多巴胺转运蛋白显像剂等合用,为受体功能研究等开辟新天地。

### 参考文献:

- [1] De paulis T. The discovery of epidepride and its analogs as high affinity radioligands for imaging extrastriatal dopamine D2 receptors in human brain[J]. *Curr Pharm Des*, 2003, 9 (8): 673-696.
- [2] Mukherjee J, Yang ZY, Brown T, et al. Preliminary assessment of extrastriatal dopamine D2 receptor binding in the rodent and nonhuman primate brains using the high affinity radioligand, <sup>18</sup>F-fallypride[J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26: 519-527.
- [3] Christian BT, narayanan TK, Shi B, et al. Quantitation if striatal and extrastriatal D2 dopamine receptor using PET imaging of [<sup>18</sup>F]fallypride in nonhuman primates[J]. *Synapse*, 2000, 38: 71-79.
- [4] Mukherjee J, Christian BT, Shi B, et al. Comparison of <sup>18</sup>F-fallypride displacement in the thalamus by nicotine-induced and amphetamine-induced dopamine release [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43: 106P.
- [5] Narendran R, Talbot PS, Slifstein M, et al. Effects of *d*-amphetamine on the binding of <sup>18</sup>F-fallypride in striatal and extrastriatal regions in baboons: single bolus and bolus plus constant infusion studies[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43: 106P.
- [6] Mukherjee J, Christian BT, Dunigan KA, et al. Brain imaging of <sup>18</sup>F-fallypride in normal volunteers: Blood analysis, distribution, test-retest studies, and preliminary assessment of sensitivity to aging effects on dopamine D2/D3 receptors [J]. *Synapse*, 2002, 46: 170-188.
- [7] Kessler RM, Ansari SM, Li R, et al. Occupancy of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by atypical antipsychotic drugs[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43: 15.
- [8] Mukherjee J, Christian BT, Narayanan TK, et al. Evaluation of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine, risperidone, and haloperidol in vivo in the rodent and nonhuman primate brain using <sup>18</sup>F-fallypride[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25: 476-488.