

SPECT、PET 神经受体和转运体显像技术在海洛因成瘾研究中的应用

袁杰 刘兴党 韩梅

【摘要】 海洛因滥用导致了严重的社会、经济和健康问题。目前对海洛因成瘾机制的研究有了一定的进展,但是其神经递质、受体机制仍不清楚。该文综述了海洛因成瘾的潜在神经生物学机制及 SPECT、PET 神经受体和转运体显像技术在海洛因成瘾研究中的应用。

【关键词】 海洛因依赖;受体,阿片样;受体,多巴胺;体层摄影术,发射型计算机,单光子;正电子发射断层显像术

Neuroreceptor and its transporters imaging by PET and SPECT in heroin addiction YUAN Jie*,

LIU Xing-dang, HAN Mei. *Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: LIU Xing-dang, Email: xingdliu@yahoo.com

【Abstract】 Heroin abuse can cause prominent hazardous effects, including the collapse of social, economic status and health. The research of heroin addiction mechanism has got some progress, but the neurotransmitter and receptor mechanism are still not clear. This review discussed potential neurobiology mechanisms of heroin addiction, including opioid receptor, dopamine receptors and dopamine transporters in different brain areas when exposed to heroin and the application of PET and SPECT imaging of neuroreceptor and its transporters in heroin addiction research.

【Key words】 Heroin dependence; Receptors, opioid; Receptors, dopamine; Tomography, emission-computed, single-photon; Positron-emission tomography

药物成瘾是由于长期滥用成瘾性物质所引起的一种脑内的神经细胞形态结构、生物化学和功能改变的慢性复发性脑病,其主要特点是强迫型药物使用、持续性渴求状态和对药物渴求控制力的减弱。我国的药物滥用主要以阿片类药物为主,其中海洛因滥用者至少占药物滥用者的 75%~85%^[1]。海洛因以其强大的情绪效应、成瘾性及镇痛作用成为主要滥用毒品。尽管海洛因成瘾已经引起了广泛的社会关注,但海洛因成瘾的神经化学机制目前仍不清楚,因此对其也没有有效的治疗措施。随着功能影像学技术(如 SPECT、PET、功能 MRI)的发展和各种示踪剂的合成,实现了无创性地研究活体脑内的受体的分布、密度、生理功能和病理状态等,这也

使得对药物滥用者进行药物成瘾的分子机制研究成为可能。本文综述了 SPECT、PET 神经受体和转运体显像技术在海洛因成瘾中的应用。

1 阿片受体显像

海洛因是一种半合成的阿片受体激动剂,经过注射或烫吸进入人体后,很快由二乙酰吗啡转化为单乙酰吗啡和吗啡,然后单乙酰吗啡再代谢成吗啡。吗啡主要与脑内的阿片受体亚型(μ 、 δ 、 κ)结合产生强大的镇痛效应和成瘾性。其中, μ 受体在阿片类药物成瘾中起着主要作用, δ 受体和 κ 受体也参与了成瘾过程的形成。长期激动 μ 受体和 δ 受体会引起细胞内发动蛋白水平的显著改变,长期激动 μ 受体会引起发动蛋白的过表达,并从细胞内向质膜移位^[2]。海洛因、吗啡等作为 μ 阿片受体激动剂,可使动物产生条件性位置偏爱行为,并可诱发动物自身的给药行为,而阻断 μ 阿片受体可以减弱上述行为。有研究发现,去除 μ 受体

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.01.009

基金项目: 国家科技支撑计划(2008BA149804)

作者单位: 200040 上海,复旦大学附属华山医院核医学科(袁杰,刘兴党); 100875,北京师范大学化学学院(韩梅)

通信作者: 刘兴党(Email: xingdliu@yahoo.com)

的小鼠对吗啡不产生耐受和依赖^[3]。这可能是 μ 受体和 δ 受体在阿片类药物成瘾中作用机制不同的原因之一。 κ 受体的作用与 μ 受体和 δ 受体相反, κ 受体激动剂如 U250488 可使大、小鼠产生明显的条件性位置厌恶行为, 而低于位置厌恶效应剂量的 κ 受体激动剂能减弱吗啡诱导的条件性位置偏爱行为^[4]。

PET 显像应用于人体阿片受体的研究已有二十余年。目前, ^{11}C -甲芬基太尼 (^{11}C -carfentanil, ^{11}C -CFN)(δ 受体显像剂)、 ^{11}C -methylnaltrindole(δ 受体显像剂)、 ^{18}F -cyclofoxy(μ 、 κ 受体显像剂)、 ^{11}C -苯丁洛菲(μ 、 κ 受体显像剂)和 ^{11}C -特培洛菲(μ 、 δ 、 κ 受体显像剂)等 PET 显像剂已用于阿片受体的研究。1985 年, Dannals 等^[5]首次将 ^{11}C -CFN 应用于人脑 μ 阿片受体的 PET 显像。 ^{11}C -CFN 是一种选择性很强的 μ 阿片受体显像剂, 其与 μ 受体的亲和力分别是 κ 受体和 δ 受体的 250 倍和 90 倍。目前 ^{11}C -CFN 已经应用于伤害回避、药物和酒精成瘾的研究^[6-7]。Weerts 等^[8]研究发现, 酒精成瘾者包括纹状体在内的多个脑区, 其 ^{11}C -CFN 摄取明显高于正常志愿者。Zubieta 等^[9]应用 ^{11}C -CFN 评价丁丙诺啡诱导的海洛因成瘾者 μ 阿片受体的改变, 结果发现丁丙诺啡诱导的海洛因成瘾者 μ 阿片受体与 ^{11}C -CFN 的亲和力高于正常志愿者。 ^{11}C -methylnaltrindole 与 δ 受体的亲和力为 μ 受体的 700 倍, κ 受体的 3000 倍^[9]。 ^{11}C -特培洛菲因安全、无不良反应而在人体内得到应用, 但其对 μ 、 δ 和 κ 受体都具有很高的亲和力^[10]。另外, ^{11}C -苯丁洛菲对阿片受体的激动具有选择性, 以激动 κ 受体为主, 对 μ 受体有部分激动作用, 对 δ 受体几乎没有作用。1996 年, Galynker 等^[11]已将 ^{11}C -苯丁洛菲应用于狒狒脑阿片受体的显像。

2004 年, 王荣福等^[12]研发了一种阿片受体 SPECT 显像剂—— ^{125}I -7 α -O-碘烷-特培洛菲, 其具有与阿片受体特异性结合的高亲和力, 并具有与阿片受体结合时为单点结合系统等特性。

2 多巴胺受体及转运体显像

海洛因、吗啡等阿片类药物成瘾的形成与其强大的奖赏效应密切相关。多巴胺系统被认为是所有药物成瘾的重要区域。脑内的多巴胺神经通路主要

有两个: 黑质-纹状体通路和中脑腹侧被盖区-边缘系统通路, 两者均与药物成瘾有关。中脑腹侧被盖区-边缘多巴胺系统是公认的药物成瘾的最重要的脑区。在成瘾性药物的反复作用下, 中脑腹侧被盖区-边缘多巴胺系统的相关核团或神经元突触发生代偿性反应, 特别是多巴胺受体和转运体产生一系列适应性改变, 这被认为是药物依赖的神经基础。伏隔核是中脑腹侧被盖区-边缘系统的重要核团。David 和 Cazala^[13]研究证明, 伏隔核内多巴胺神经递质直接参与了阿片的急性奖赏作用和负性强化反应。吗啡可以促进大鼠伏隔核区域多巴胺神经递质胞裂式释放, 并可降低无囊泡 γ -氨基丁酸递质的释放, 从而导致行为敏感化^[14]。化学性损毁腹侧被盖区的多巴胺神经元或伏隔核部位的多巴胺神经末梢, 可破坏海洛因或吗啡的自身给药形成和多巴胺受体表达, 并抑制阿片类药物引起的条件性位置偏爱或者厌恶。多巴胺缺失的小鼠对吗啡的正常行为反应消失^[15]。 ^{18}F -多巴在 1980 年被合成, 已经在临床上应用于帕金森病的研究^[16]。 ^{18}F -多巴和 ^{11}C -左旋多巴都可以反映多巴胺能神经元末端多巴胺递质的含量。在可卡因成瘾者戒断阶段, 突触间隙多巴胺活性明显降低^[17]。多巴胺系统与海洛因正性强化作用的关系密切, 是药物成瘾依赖产生的最主要的神经解剖基础。

多巴胺是参与奖赏机制的主要神经递质。多巴胺系统的作用需要通过多巴胺受体和多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)来实现。多巴胺受体属于 G 蛋白偶联受体, 是多巴胺信号识别和转导的主要分子基础, 突触间隙的多巴胺作用于多巴胺受体, 传递神经信号, 起到调控大脑生理功能的作用; DAT 通过对多巴胺高亲和性的摄取, 调节脑内多巴胺的浓度和在突触间隙中的滞留时间, 调节着多巴胺信号传递的强度和时程, 实现对多巴胺突触传递的终止和突触功能的再设置。DAT 活性的变化和多巴胺突触可塑性有密切关系, 是可卡因和苯丙胺等毒品的结合位点, 参与药物成瘾过程。滥用毒品后, 会刺激多巴胺神经元释放大量多巴胺到突触间隙, 这些多巴胺与多巴胺受体结合后, 可以通过一系列的信号转导效应, 使人产生欣快感, 而 DAT 可以通过重摄取而减少突触间隙中的多巴胺。因此, 多巴胺受体及转运体在海洛因等药物成瘾中

发挥了重要的作用^[18]。

目前发现的多巴胺受体共有 D1、D2、D3、D4、D5 等 5 种亚型, 其中, D1 和 D5 受体统称为 D1 样受体; D2、D3 和 D4 受体统称为 D2 样受体。与药物成瘾相关的多巴胺受体主要是 D1、D2、D3 受体。多巴胺 D1 受体通过 G_s 蛋白(鸟苷酸结合蛋白)与腺苷酸环化酶正偶联, 使腺苷酸环化酶活性增加, 胞内环磷酸腺苷水平升高, 进而磷酸化转录因子。这些变化能够导致多巴胺系统功能化, 从而产生阿片类药物强化效应, 这也是药物依赖过程中产生长期适应性变化的分子基础。有研究表明, D1 受体激动剂 SKF82958 可以阻滞吗啡依赖大鼠纳络酮诱导的位置厌恶, 并能减轻戒断症状^[19]。多巴胺 D2 受体通过 G_i 蛋白(鸟苷酸结合蛋白)与腺苷酸环化酶负偶联, 抑制腺苷酸环化酶的活性, 降低胞内环磷酸腺苷水平, 同时介导了其他的离子通道。因此, 多巴胺 D1 和 D2 受体都在药物的强化、奖赏等方面发挥着重要的作用。多巴胺 D1 受体与药物的奖赏作用有关, 多巴胺 D2 受体与药物的强化、渴求和觅药行为有密切的关系。近年来, 多巴胺 D3 受体在药物成瘾中的作用也备受关注。在正常生理条件下, 多巴胺 D3 受体在脑内少量存在, 但是在可卡因成瘾的小鼠体内, 多巴胺 D3 受体在与药物强化作用相关的边缘系统中表达增加, 尤其是在伏隔核区^[20]。D3 受体基因敲除小鼠的基础活动性增加, 对吗啡等阿片类药物的敏感性增强, 也证明了 D3 受体参与了阿片类药物成瘾过程^[21]。

对多巴胺受体进行 PET 和 SPECT 显像的研究主要集中于 D1 和 D2 受体, 其中, 多巴胺 D2 受体的应用最广泛。目前, 临床上应用最广泛的多巴胺 D1 受体显像剂为 ¹¹C-SCH2339, 其作为多巴胺 D1 受体拮抗剂, 可以抑制尼古丁、可卡因和吗啡诱导的条件性位置偏爱^[22]。¹¹C-SCH39166 和 ¹¹C-NNC756 (多巴胺 D1 受体显像剂)也已在 1996 年应用于人脑多巴胺 D1 受体的显像。其中, ¹¹C-NNC756 在纹状体的摄取高于 ¹¹C-SCH39166^[23]。多巴胺 D2 受体显像剂的研究广泛, 种类也最多, 主要包括螺旋哌啶酮类衍生物、替代基苯甲酰胺类衍生物和麦角乙脲类衍生物。1983 年, Wagner 等^[24]首次成功利用 ¹¹C-*N*-甲基螺旋哌啶酮进行了人脑多巴胺 D2 受体

的 PET 显像。目前, ¹²³I-碘代苯酰胺、¹¹C-*N*-甲基螺旋哌啶酮和 ¹¹C-雷氯必利已经在美国获得食品和药物管理局批准上市。¹¹C-雷氯必利是多巴胺 D2 受体特异性的拮抗剂, 对多巴胺 D2 受体具有高度的亲和力和选择性, 给药后 30 min 其纹状体/小脑摄取值为 10, 是目前临床和科研应用较广泛的 D2 受体显像剂。¹¹C-雷氯必利已经应用于精神类疾病、帕金森病和大麻等药物成瘾的研究^[25]。应用 ¹¹C-雷氯必利 PET 显像的研究表明, 海洛因依赖者脑内多巴胺 D2 受体水平降低^[26]。对多巴胺 D3 受体显像剂的研究目前相对较少。2010 年, Searle 等^[27]将 ¹¹C-(+)-4-propyl-9-hydroxynaphthoxazine (¹¹C-PHNO)应用于人脑多巴胺 D3 受体的 PET 显像, 并定量分析 D3 受体。

DAT 属于离子依赖型转运蛋白, 其在体内的主要作用是维持脑内多巴胺的正常浓度, 快速而高亲和力地清除释放到突触间隙的多巴胺, 调节多巴胺神经传递的强度和时程, 终止多巴胺的神经突触递质, 完成多巴胺突触功能的再设置。海洛因、吗啡等阿片类药物可以激活腹侧被盖区和伏隔核区多巴胺能神经元, 导致突触间隙内多巴胺释放增加。长期滥用药物将导致突触间隙多巴胺持续增加, DAT 反应性下降。DAT 基因敲除的小鼠显示了更强的吗啡奖赏作用^[28]。DAT SPECT 显像剂 ^{99m}Tc-2β-[*N*, *N'*-双(2-巯乙基)乙撑二胺基]甲基, 3β-(4-氯苯基)托烷 (^{99m}Tc-2β-[*N*, *N'*-bis-(2-mercaptoethyl)ethylenediamino]methyl, 3β-(4-chlorophenyl)tropane, ^{99m}Tc-TRODAT-1)在临床上的应用已经较为成熟。TRODAT-1 作为可卡因的衍生物, 与 DAT 具有较强的亲和力。研究表明, 摇头丸和海洛因等滥用者纹状体对 ^{99m}Tc-TRODAT-1 的摄取均低于正常人^[29]。¹²³I-甲基-*N*-2β-甲基酯-3β-(4-碘苯基)托烷对突触前膜 DAT 和脑干、中脑的 5-羟色胺转运体具有较高的亲和力。Cosgrove 等^[30]应用 ¹²³I-甲基-*N*-2β-甲基酯-3β-(4-碘苯基)托烷对长期海洛因滥用者进行 PET 显像的研究发现, 药物滥用组的 5-羟色胺转运体水平低于正常对照组, 而 DAT 水平与正常对照组相比差异无统计学意义; 5-羟色胺转运体和 DAT 的变化与海洛因滥用的时间及每日用量差异无统计学意义。而 Shi 等^[31]应用 ¹¹C-甲基-*N*-2β-甲基酯-3β-(4-氟苯基)托烷 PET 显像的研究表明, 长

期海洛因滥用者双侧纹状体 DAT 水平明显低于正常人。另外, DAT 显像剂还有 ^{18}F -N-(2-氟乙基)-2 β -甲酯基-3 β -(4-氯苯基)去甲基托烷, 可用于海洛因、吗啡等药物成瘾的研究。

综上所述, 目前对海洛因等阿片类药物成瘾机制的研究已经取得了一定的进展, 但是海洛因成瘾是一个涉及到神经递质、受体、基因及神经营养因子的过程, 机制十分复杂, 目前的研究中仍存在很多难点。只有从分子水平上动态观察活体动物或人脑, 才能更深入地研究和了解海洛因成瘾的机制。而 PET 和 SPECT 分子影像学技术为活体动物和人脑内神经递质、受体、转运体等的研究提供了有力帮助, 对海洛因成瘾的研究将发挥重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Zhou Y, Li X. Demographic characteristics and illegal drug use patterns among attendees of drug cessation programs in China. *Subst Use Misuse*, 1999, 34(6): 907-920.
- [2] Noble F, Szűcs M, Kieffer B, et al. Overexpression of dynamin is induced by chronic stimulation of mu-but not delta-opioid receptors: relationships with mu-related morphine dependence. *Mol Pharmacol*, 2000, 58(1): 159-166.
- [3] Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature*, 1996, 383(6603): 819-823.
- [4] Sante AB, Nobre MJ, Brandão ML. Place aversion induced by blockade of mu or activation of kappa opioid receptors in the dorsal periaqueductal gray matter. *Behav Pharmacol*, 2000, 11(7-8): 583-589.
- [5] Dannals RF, Ravert HT, Frost JJ, et al. Radiosynthesis of an opiate receptor binding radiotracer: [^{11}C]carfentanil. *Int J Appl Radiat Isot*, 1985, 36(4): 303-306.
- [6] Weerts EM, Wand GS, Kuwabara H, et al. Positron emission tomography imaging of mu-and delta-opioid receptor binding in alcohol-dependent and healthy control subjects. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(12): 2162-2173.
- [7] Tuominen L, Salo J, Hirvonen J, et al. Temperament trait Harm Avoidance associates with μ -opioid receptor availability in frontal cortex: a PET study using [^{11}C]carfentanil. *Neuroimage*, 2012, 61(3): 670-676.
- [8] Zubieta J, Greenwald MK, Lombardi U, et al. Buprenorphine-induced changes in mu-opioid receptor availability in male heroin-dependent volunteers: a preliminary study. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(3): 326-334.
- [9] Smith JS, Zubieta JK, Price JC, et al. Quantification of delta-opioid receptors in human brain with N1'-([^{11}C]methyl)naltrindole and positron emission tomography. *J Cerebr Blood Flow Metab*, 1999, 19(9): 956-966.
- [10] Frost JJ, Mayberg HS, Sadzot B, et al. Comparison of [^{11}C]diprenorphine and [^{11}C]carfentanil binding to opiate receptors in humans by positron emission tomography. *J Cerebr Blood Flow Metab*, 1990, 10(4): 484-492.
- [11] Galynker I, Schlyer DJ, Dewey SL, et al. Opioid receptor imaging and displacement studies with [6-O- ^{11}C]methyl] buprenorphine in baboon brain. *Nucl Med Biol*, 1996, 23(3): 325-331.
- [12] 王荣福, 何晓坤, 张春丽, 等. 一种新的阿片受体显像剂 ^{125}I -7 α -O-碘烷-特培洛菲的制备及生物学评价. *中华医学杂志*, 2004, 84(5): 420-422.
- [13] David V, Cazala P. Anatomical and pharmacological specificity of the rewarding effect elicited by microinjections of morphine into the nucleus accumbens of mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000, 150(1): 24-34.
- [14] Schoffelmeer AN, Wardeh G, Vanderschuren LJ. Morphine acutely and persistently attenuates nonvesicular GABA release in rat nucleus accumbens. *Synapse*, 2001, 42(2): 87-94.
- [15] Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD. Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature*, 2005, 438(7069): 854-857.
- [16] Nanni C, Fanti S, Rubello D. ^{18}F -DOPA PET and PET/CT. *J Nucl Med*, 2007, 48(10): 1577-1579.
- [17] Daackis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985, 9(3): 469-477.
- [18] Kiyatkin EA, Rebec GV. Impulse activity of ventral tegmental area neurons during heroin self-administration in rats. *Neuroscience*, 2001, 102(3): 565-580.
- [19] Chartoff EH, Mague SD, Barhight MF, et al. Behavioral and molecular effects of dopamine D1 receptor stimulation during naloxone-precipitated morphine withdrawal. *J Neurosci*, 2006, 26(24): 6450-6457.
- [20] Le Foll B, Francès H, Diaz J, et al. Role of the dopamine D3 receptor in reactivity to cocaine-associated cues in mice. *Eur J Neurosci*, 2002, 15(12): 2016-2026.
- [21] Li T, Hou Y, Cao W, et al. Role of dopamine D3 receptors in basal nociception regulation and in morphine-induced tolerance and withdrawal. *Brain Res*, 2012, 1433: 80-84.
- [22] Sershen H, Hashim A, Lajtha A. Differences between nicotine and cocaine-induced conditioned place preferences. *Brain Res Bull*, 2010, 81(1): 120-124.
- [23] Laihinén AO, Rinne JO, Ruottinen HM, et al. PET studies on dopamine D1 receptors in the human brain with carbon-11-SCH 39166 and carbon-11-NNC 756. *J Nucl Med*, 1994, 35(12): 1916-1920.
- [24] Wagner HN Jr, Burns HD, Dannals RF, et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science*, 1983, 221(4617): 1264-1266.

- nondiagnostic fine-needle aspirate. *Thyroid*, 2012, 22(5): 461–467.
- [10] Yun M, Noh TW, Cho A, et al. Visually discernible [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake in papillary thyroid microcarcinoma: a potential new risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7): 3182–3188.
- [11] Moon HJ, Son E, Kim EK, et al. The diagnostic values of ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration in subcentimeter-sized thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 52–59.
- [12] Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, et al. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid*, 2011, 21(3): 231–236.
- [13] Zhang XQ, Xu YZ, Zhang YF, et al. Intraoperative detection of thyroid carcinoma by fourier transform infrared spectrometry. *J Surg Res*, 2011, 171(2): 650–656.
- [14] Yu XM, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18, 445 cases. *Ann Surg*, 2011, 254(4): 653–660.
- [15] Arora N, Turbendian HK, Kato MA, et al. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two?. *Thyroid*, 2009, 19(5): 473–477.
- [16] Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*, 2012, 118(8): 2069–2077.
- [17] Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated?. *World J Surg*, 2004, 28(11): 1115–1121.
- [18] Minuto MN, Miccoli M, Viola D, et al. Incidental versus clinically evident thyroid cancer: A 5-year follow-up study[J/OL]. *Head Neck*, 2012[2012-07-25]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.22974/pdf>. [published online ahead of print].
- [19] Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, et al. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery*, 2009, 146(6): 1099–1104.
- [20] Koh YW, Shah MH, Agarwal K, et al. Sorafenib and Mek inhibition is synergistic in medullary thyroid carcinoma in vitro. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(1): 29–38.
- [21] Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(2): 209–216.
- [22] Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, et al. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *ISRN Endocrinol*, 2012: 816386.

(收稿日期:2012-07-17)

(上接第 33 页)

- [25] Urban NB, Slifstein M, Thompson JL, et al. Dopamine release in chronic cannabis users: a [¹¹C]raclopride positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(8): 677–683.
- [26] Martinez D, Saccone PA, Liu F, et al. Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(3): 192–198.
- [27] Searle G, Beaver JD, Comley RA, et al. Imaging dopamine D3 receptors in the human brain with positron emission tomography, [¹¹C]PHNO, and a selective D3 receptor antagonist. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(4): 392–399.
- [28] Spielewoy C, Gonon F, Roubert C, et al. Increased rewarding properties of morphine in dopamine-transporter knockout mice. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(5): 1827–1837.
- [29] 贾少微, 时杰, 欧阳钢, 等. 应用单光子发射计算机断层摄影术研究药物滥用对人脑纹状体多巴胺转运体的损害. *中华精神科杂志*, 2005, 38(2): 69–72.
- [30] Cosgrove KP, Tellez-Jacques K, Pittman B, et al. Dopamine and serotonin transporter availability in chronic heroin users: a [¹²⁵I]β-CIT SPECT imaging study. *Psychiatry Res*, 2010, 184(3): 192–195.
- [31] Shi J, Zhao LY, Copersino ML, et al. PET imaging of dopamine transporter and drug craving during methadone maintenance treatment and after prolonged abstinence in heroin users. *Eur J Pharmacol*, 2008, 579(1–3): 160–166.

(收稿日期: 2012-08-02)