

## 视网膜神经受体及其分子显像研究进展

刘淼 刘兴党

200040 上海, 复旦大学附属华山医院核医学科

通信作者: 刘兴党, Email: xingdliu@yahoo.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.010

**【摘要】** 视网膜的合成、代谢等各项生理功能主要是由视网膜内的神经递质(谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、多巴胺、5-羟色胺、 $\sigma$ 受体等)协同作用完成。近年来核医学显像仪器及显像剂的蓬勃发展促进了全身各器官系统功能的分子水平研究, 视网膜受体分子显像是将核医学、眼科学、分子生物学相结合的新医学技术, 是当前核医学研究领域的一个开拓性的新进展。笔者将从视网膜内的各种神经递质的生理病理变化及其在核医学分子显像领域的研究进行综述。

**【关键词】** 视网膜; 受体, 多巴胺; 多巴胺转运体; 5-羟色胺;  $\sigma$ 受体; 正电子发射断层显像术

**Review of retinal receptors and molecular imaging** Liu Miao, Liu Xingdang

Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Liu Xingdang, Email: xingdliu@yahoo.com

**【Abstract】** Retinal synthetic functions are adjusted by various neurotransmitters(e.g., $\gamma$ -aminobutyric acid, dopamine, 5-hydroxytryptamine, and  $\sigma$  receptor) and can be visualized through nuclear receptor imaging. This technology has rapidly advanced in recent years with the development of nuclear medical equipment and agents. Retinal receptor imaging has become a pioneer medical technique that combines molecular biology, nuclear medicine, and ophthalmology. This article provides a brief introduction on the latest advances in retinal neurotransmitters and describes recent studies on retinal receptor molecular imaging.

**【Key words】** Retina; Receptor, dopamine; Dopamine transporter; 5- hydroxytryptamine; $\sigma$ receptor; Positron-emission tomography

近年来, 人们不断从形态结构、生理生化、病理改变等各个方面对视网膜进行着探索, 其研究方法主要有苏木精-伊红染色等形态学研究、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)免疫组化研究、基因研究等。随着核医学显像技术的不断发展, 核医学视网膜受体显像也取得了很大进展。本文就视网膜内的各种神经递质及其核医学分子显像进行综述。

### 1 视网膜内的神经递质及其主要作用

视网膜是中枢神经视觉通路的外周部分, 其内信号转导通过各种神经递质来传递。视网膜内的神经递质包括氨基酸类神经递质, 如谷氨酸(glutamate, Glu)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric, GABA)和甘氨酸等; 单胺类神经递质, 如多巴胺

(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT); 以及其他类神经递质, 如 $\sigma$ 受体等。这些神经递质在协同参与视网膜的合成、代谢、转运等过程中起着至关重要的作用。

#### 1.1 氨基酸类神经递质

在氨基酸类神经递质中, GLu 主要起兴奋性作用, GABA 和甘氨酸则起抑制作用。GLu 主要通过激活视网膜谷氨酸受体 (glutamate receptor, GluR) 来产生兴奋作用, 这种兴奋作用可以被 Müller 细胞上的 GLu 转运体终止<sup>[1-2]</sup>。在糖尿病视觉功能异常的早期即可有 GLu 水平的增加以及 GluR 表达异常<sup>[3-4]</sup>。在青光眼患者中也发现 GLu 及 GluR 表达增多<sup>[5-6]</sup>。GABA 与 GLu 作用相反, 主要通过 GABA 受体(包括 A、B、C 3 种受体)介导,

产生抑制性电位起作用。多项研究发现, GABA 在糖尿病患者视网膜的 Müller 细胞中大量表达与聚集<sup>[7-8]</sup>, 而在青光眼患者中 GABA 表达下降, 抑制作用减弱, 导致兴奋性损伤加重<sup>[6,9]</sup>。甘氨酸与 GABA 作用一致, 主要通过哺乳动物视网膜中的甘氨酸能无长突细胞介导来抑制神经传递<sup>[10]</sup>。

## 1.2 单胺类神经递质

研究发现, 单胺类神经递质(包括 DA、5-HT 等)主要参与视网膜的发育以及近视的形成<sup>[11-13]</sup>。DA 是中枢神经系统的重要神经递质, DA 神经元及其受体也存在于中枢神经系统通路的最外周部分——视网膜中, 参与视网膜视觉系统的信号传递和调控, 发挥着重要的调节作用。目前有关 DA 的研究主要集中在 DA 受体(D1 和 D2 受体)、多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)、多巴胺的代谢产物 3,4-二羟基苯乙酸以及 DA 限速酶 TH 等方面。

1963 年, Malmfors<sup>[14]</sup>在兔子视网膜中发现 DA 的存在, 开启了关于视网膜 DA 系统的研究。DA 作为视网膜内的主要神经递质, 以 D1 和 D2 两个受体亚型存在于多数物种的无长突细胞或鱼和猴子视网膜的丛间细胞中。D1 受体可以激活腺苷酸环化酶, 增加环磷酸腺苷; D2 受体主要抑制腺苷酸环化酶, 减少环磷酸腺苷, 二者间呈反作用。D1 受体为突触后受体, 主要存在于水平细胞、双极细胞、无长突细胞、神经节细胞上, 降低对光反应的放大作用, 但通过增强背景光使 DA 释放减少, 可使光反应的放大作用得到恢复。D2 受体主要位于突触前膜的感光细胞和色素上皮层上, 抑制多巴胺能细胞释放 DA, 调控自身 DA 的合成和释放, 在局部形成反馈调节<sup>[15]</sup>。在对 DA 拮抗剂的研究中发现, D1、D2 受体均可以影响近视的发生, 其中 D1 受体抑制近视的发展, 而 D2 受体促进近视的发展<sup>[16-18]</sup>。除了对 D1、D2 受体研究外, D4 受体的研究越来越受到重视。D4 受体属于 D2 受体类似物家族, 其在脑中的水平很低, 在视网膜组织中却有较高浓度, 并参与眼内压的调节和信号转导<sup>[17,19]</sup>。

以往的动物近视模型研究显示, 近视眼的视网膜 DA 水平较正常视力降低, 其中间产物 3,4-二羟基苯乙酸水平也呈下降趋势, 且这种下降大于 DA, 其恢复也快于 DA。此研究结果提示, 近视眼视网膜 DA 水平减少与 3,4-二羟基苯乙酸分解加快有关<sup>[20-21]</sup>, 但只有随着近视的发展或到近视的晚

期才能测定, 也就是说 DA 水平的减少表示视网膜功能已经减退<sup>[22]</sup>。在近视形成过程中, 其限速酶 TH 增多, 但 mRNA 表达减少。TH 基因敲除小鼠的 DA 水平大幅下降<sup>[20]</sup>。

DAT 除在基底节区有广泛的分布, 在中枢神经系统周边部分的视网膜也有分布, 其主要位于色素上皮层。DAT 是 Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>电压依赖型转运蛋白, 是 GABA 转运蛋白家族成员之一, 主要利用 Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>转运时产生的电压差来进行突触间隙 DA 的清除。DAT 可以有效调控 DA 的浓度, 限制 DA 受体的激活, 终止信号传递, 调节并维持 DA 的体内平衡, 并且这种变化比 DA 的变化更敏感和直接。DAT 还受 DA 反馈调节作用, DAT 的清除作用会因 DA 的增加而增强。DAT 除与 DA 结合外, 还可与 DAT 的阻断剂如可卡因类药物和 1-甲基-苯基吡啶离子(1-methyl-phenylpyridine, MPP<sup>+</sup>)等神经毒物相结合。在 DAT 的相关研究中, 经常利用 DAT 的阻断剂来作对照研究或病因学研究。在帕金森病患者的早期诊断中, DAT 的检测比 DA 更灵敏、更有价值。

5-HT 受体有 5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub> 7 种亚型, 其中对 5-HT<sub>1</sub> 受体的研究较多。5-HT 主要分布于神经元及树突的突触前膜, 可以收缩血管提高眼内压, 参与青光眼等缺血性眼疾病的发生及近视的形成<sup>[9,13]</sup>。在离焦性近视模型研究中发现, 5-HT 可以促进近视形成, 近视侧视网膜、脉络膜、巩膜内的 5-HT 水平明显提高, 在脉络膜中最高<sup>[12]</sup>; 但在形觉剥夺近视模型的研究中发现, 5-HT 代谢产物的水平降低<sup>[13,22]</sup>。

## 1.3 $\sigma$ 受体

$\sigma$  受体广泛存在于神经组织中, 主要通过调节中枢神经系统的 GLu[如 Glu NMDA(N-methyl-D-aspartate)受体]、DA、GABA 等发挥作用, 参与脑内葡萄糖的利用、阿片类药物的镇痛作用、改善记忆力、拮抗精神病等<sup>[23-26]</sup>。 $\sigma$  受体主要包括  $\sigma_1$  受体和  $\sigma_2$  受体<sup>[26-27]</sup>。在眼部  $\sigma$  受体主要存在于虹膜睫状肌和视网膜中。目前对  $\sigma_1$  受体的研究较多, 主要是通过  $\sigma_1$  受体的拮抗剂或激动剂来研究其在体内的作用<sup>[28]</sup>。 $\sigma_1$  受体激动剂可以促进 NMDA 受体的兴奋作用,  $\sigma_1$  受体拮抗剂则可以阻滞  $\sigma_1$  受体激动剂的促进作用。有研究显示,  $\sigma_1$  受体激动剂对 GABA<sub>A</sub> 受体起负性调节作用。 $\sigma_1$  受体配体可以直

接调节胆碱能神经系统乙酰胆碱的释放,增强多巴胺能神经元的作用。如  $\sigma_1$  受体激动剂 SA4503 可以选择性地促进脑皮质及海马的乙酰胆碱释放,兴奋 A10 区的多巴胺能神经元,改善记忆力<sup>[27]</sup>。由此提示  $\sigma_1$  受体有可能成为潜在的由光感受器变性介导的视网膜疾病的治疗靶点。 $\sigma_2$  受体也可促进 NMDA 受体的作用,并可受细胞内外  $\text{Ca}^{2+}$  水平的影响,引起细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

## 2 视网膜神经受体显像的研究

视网膜受体显像是利用核医学分子显像对视网膜内受体进行定位定量测定,获得眼部受体的分布、数目(密度)和功能(亲和力)的一种研究方法。目前视觉组织受体显像主要包括 DA 类受体显像(D1、D2、D4 受体显像)<sup>[11,17]</sup>、DAT 受体显像<sup>[22]</sup>、 $\sigma_1$  受体显像<sup>[30]</sup>和 5-HT 受体显像<sup>[13]</sup>等。

### 2.1 DA 类受体显像

目前,DA 类受体显像主要应用于帕金森病<sup>[31]</sup>、阿尔茨海默病<sup>[32]</sup>、抑郁症<sup>[33]</sup>、药物成瘾<sup>[34-36]</sup>等脑部疾病的功能研究、药物作用及其疗效评价等,也用于视网膜中。

席晓勃等<sup>[37]</sup>用  $^{125}\text{I}$ -甲基  $3\beta$ -(4-碘苯基)托烷- $2\beta$ -羧酸盐测定鸡视网膜 DAT 的变化。Wang 等<sup>[13]</sup>利用  $^{11}\text{C}$  和  $^{18}\text{F}$  标记的 DAT 配体进行 PET 显像,研究兔视网膜内 DAT 的变化情况。Zhao 等<sup>[22]</sup>应用  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ - $2\beta$ -[N,N'-双(2-巯乙基)乙撑二胺基]甲基,  $3\beta$ -(4-氯苯基)托烷( $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -[2[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-yl]-methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethane-thiolato(3-)-N2,N2',S2,S2]oxo-[1R-(exo-exo)],  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -TRODAT-1) 小动物 SPECT 分析豚鼠形觉剥夺近视视网膜的 DAT 变化,结果表明,  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -TRODAT-1 可以与 DAT 结合,但很难与其他配体结合,并且豚鼠眼部周围组织对  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -TRODAT-1 的摄取很少,使得图像更加清晰,表明  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -TRODAT-1 有良好的特异性。另该研究中还发现,近视一侧的视网膜中  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -TRODAT-1 放射性摄取量少于正常对照组<sup>[22]</sup>,表明 DAT 确与近视发生有关,但是 DAT 是否是近视发生的敏感指标,是否与引起屈光度改变密切相关,仍值得深入研究。

### 2.2 5-HT 和 $\sigma$ 受体显像

近年来,利用  $5\text{-HT}_{1\text{A}}$  和  $\sigma$  受体显像对视网膜进行了很多研究。利用 4-[ $^{18}\text{F}$ ]氟-N-[2-[1-(2-甲氧基苯

基)-1-哌嗪基乙基]-N-2 吡啶基-苯甲酰胺( $^{18}\text{F}$ -MPPF)和 1-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-(3-苯基丙基)-哌嗪二盐酸盐( $^{11}\text{C}$ -1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-(3-phenylpropyl piperazine),  $^{11}\text{C}$ -SA4503)进行活体动物视网膜显像发现在虹膜睫状体高摄取,这与体外虹膜睫状体有丰富的  $5\text{-HT}_{1\text{A}}$  和  $\sigma$  受体表达是相符的<sup>[13]</sup>。

$\sigma_1$  受体显像剂  $^{11}\text{C}$ -SA4503 可以在虹膜睫状体和视网膜内大量聚集,与  $\sigma_1$  受体特异性结合率为 35%,在氟呱啶醇作用下,  $^{11}\text{C}$ -SA4503 结合率可达 68%~74%,在视网膜内的摄取率较高,是脉络膜和巩膜摄取率的 2 倍<sup>[38-39]</sup>。因此,  $\sigma$  受体 PET 显像可以清晰地显示放射性配体  $^{11}\text{C}$ -SA4503 的放射性分布。 $^{11}\text{C}$ -SA4503 体外放射自显影显示,兔和鼠眼眶的  $\sigma$  受体分布类似,并且在阻滞条件下体外放射自显影也证实了  $\sigma$  受体的特异性结合位点<sup>[39]</sup>。

综上所述,GLu、GABA、DA、5-HT、 $\sigma$  受体等神经递质参与视网膜内的各项生理病理活动,并起着非常重要的作用。视网膜神经受体显像主要用于研究视网膜内 DA、DAT、5-HT、 $\sigma$  受体等神经递质的变化。但目前有关视网膜神经受体的 PET、SPECT 分子显像研究至今仍然较少,其原因是眼部结构比较精细,一些受体的表达水平较脑部略低,而 PET 的空间分辨率较低,导致用 PET 分析细小的眼部组织,如视网膜、脉络膜的放射性浓聚程度产生质疑,但其仍有很大的发展潜力。将核医学分子显像与眼部疾病如近视眼的研究相结合是这两个学科的极大突破,必将为核医学以及近视的机制研究做出较大的贡献。

**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** 刘森负责文献收集、论文撰写及修订;刘兴党负责研究命题的提出、设计及论文审阅。

## 参 考 文 献

- [1] De Melo Reis RA, Cabral-Da-Silva Me, De Mello FG, et al. Müller glia factors induce survival and neuritogenesis of peripheral and central neurons[J]. Brain Res, 2008, 1205: 1-11. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.02.035.
- [2] Kubrusly RC, Panizzutti R, Gardino PF, et al. Expression of functional dopaminergic phenotype in purified cultured muller cells from vertebrate retina[J]. Neurochem Int, 2008, 53(3/4): 63-70. DOI:10.1016/j.neuint.2008.05.002.

- [ 3 ] Semkova I, Huemmeke M, Ho MS, et al. Retinal localization of the glutamate receptor GluR2 and GluR2-regulating proteins in diabetic rats[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(2): 244–253. DOI: 10.1016/j.exer.2009.10.012.
- [ 4 ] Gu L, Xu H, Wang F, et al. Erythropoietin exerts a neuroprotective function against glutamate neurotoxicity in experimental diabetic retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(12): 8208–8222. DOI: 10.1167/iovs.14–14435.
- [ 5 ] Belforte NA, Moreno MC, De Zavalía N, et al. Melatonin: a novel neuroprotectant for the treatment of glaucoma[J]. *J Pineal Res*, 2010, 48(4): 353–364. DOI:10.1111/j.1600–079X.2010.00762.x.
- [ 6 ] 王中峰, 杨雄里. 谷氨酸受体在实验性青光视网膜细胞损伤中的作用[J]. *生理学报*, 2016, 68 (4): 483–491.  
Wang ZF, Yang XL. Glutamate receptor-mediated retinal neuronal injury in experimental glaucoma[J]. *Acta Physiol Sin*, 2016, 68(4): 483–491.
- [ 7 ] Santiago AR, Hughes JM, Kamphuis W, et al. Diabetes changes ionotropic glutamate receptor subunit expression level in the human retina[J]. *Brain Res*, 2008, 1198:153–159. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.12.030.
- [ 8 ] Fu S, Dong S, Zhu M, et al. Müller Glia are a major cellular source of survival signals for retinal neurons in diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(10): 3554–3563. DOI: 10.2337/db15–0180.
- [ 9 ] Akopian A, Kumar S, Ramakrishnan H, et al. Amacrine cells coupled to ganglion cells via gap junctions are highly vulnerable in glaucomatous mouse retinas[J/OL]. *J Comp Neurol*, 2016 [2017–06–20]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.24074/abstract>. [Epublished online ahead of print July 25, 2016]. DOI:10.1002/cne.24074.
- [10] Sanchez-Chavez G, Velazquez-Flores MA, Ruiz ER, et al. Glycine receptor subunits expression in the developing rat retina[J]. *Neurochem Int*, 2017, 108: 177–182. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.03.013.
- [11] Zhou X, Pardue MT, Iuvone PM, et al. Dopamine signaling and myopia development: What are the key challenges[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2017[2017–06–20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350–9462\(17\)30010–1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350–9462(17)30010–1). DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.06.003.
- [12] Yang JW, Xu YC, Sun L, et al. 5-hydroxytryptamine level and 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA expression in the guinea pigs eyes with spectacle lens-induced myopia[J]. *Int J Ophthalmol*, 2010, 3(4): 299–303. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.04.05.
- [13] Wang WF, Ishiwata K, Kiyosawa M, et al. Investigation of the use of positron emission tomography for neuroreceptor imaging in rabbit eyes[J]. *Ophthalmic Res*, 2004, 36(5): 255–263. DOI: 10.1159/000081205.
- [14] Malmfors T. Evidence of adrenergic neurons with synaptic terminals in the retina of rats demonstrated with fluorescence and electron microscopy[J]. *Acta Physiol Scand*, 1963, 58(1): 99–100. DOI: 10.1111/j.1748–1716.1963.tb02632.x.
- [15] Nickla DL, Totonelly K, Dhillon B. Dopaminergic agonists that result in ocular growth inhibition also elicit transient increases in choroidal thickness in chicks[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(5): 715–720. DOI:10.1016/j.exer.2010.08.021.
- [16] Huang F, Yan T, Shi F, et al. Activation of dopamine D2 receptor is critical for the development of form-deprivation myopia in the C57BL/6 mouse[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5537–5544. DOI: 10.1167/iovs.13–13211.
- [17] Ward AH, Siegart JT, Frost MR, et al. Intravitreally-administered dopamine D2-like (and D4), but not D1-like, receptor agonists reduce form-deprivation myopia in tree shrews[J/OL]. *Vis Neurosci*, 2017, 34: E003 [2017–06–20]. <https://www.cambridge.org/core/journals/visual-neuroscience/article/intravitreallyadministered-dopamine-d2like-and-d4-but-not-d1like-receptor-agonists-reduce-form-deprivation-myopia-in-tree-shrews/48D706C13ED5DB116BA32E9646D9FCD3>. DOI:10.1017/S0952523816000195.
- [18] 赵娟, 刘兴党. 实验性近视眼视网膜多巴胺神经系统研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2007, 31(2): 73–76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2007.02.004.  
Zhao J, Liu XD. Study and development of retinal dopamine nervous system in experimental myopia[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2007, 31(2): 73–76.
- [19] Lacivita E, De Giorgio P, Lee IT, et al. Design, synthesis, radiolabeling, and in vivo evaluation of carbon-11 labeled N-[2-[4-(3-cyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl]-3-methoxybenzamide, a potential positron emission tomography tracer for the dopamine D (4) receptors[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(20): 7344–7355. DOI: 10.1021/jm100925m.
- [20] 毛俊峰, 刘双珍, 秦文娟, 等. 豚鼠形觉剥夺性近视眼视网膜, 脉络膜多巴胺代谢的变化[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2009, 11(1): 33–37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674–845X.2009.01.010.  
Mao JF, Liu SZ, Qin WJ, et al. The change in dopamine metabolism in the retina and choroid of the Guinea pig with form-deprivation myopia[J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 11(1): 33–37.
- [21] Stone RA, Cohen Y, Mcglinn AM, et al. Development of experimental myopia in chicks in a natural environment[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(11): 4779–4789. DOI: 10.1167/iovs.16–19310.
- [22] Zhao J, Qu X, Qi Y, et al. Study on retinal dopamine transporter in form deprivation myopia using the radiopharmaceutical tracer <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1[J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(10): 910–915. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32833decc0.
- [23] Tuerxun T, Numakawa T, Adachi N, et al. SA4503, a sigma-1 receptor agonist, prevents cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death via suppression of MAPK pathway activation and glutamate receptor expression[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 469(3): 303–308. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.12.013.
- [24] Chien CC, Pasternak GW. Selective antagonism of opioid analgesia by a sigma system[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 271(3): 1583–1590.
- [25] Ramakrishnan NK, Visser AK, Schepers M, et al. Dose-dependent

- 10.1007/s12195-015-0417-4.
- [27] Berndorff D, Borkowski S, Moosmayer D, et al. Imaging of tumor angiogenesis using <sup>99m</sup>Tc-labeled human recombinant anti-ED-B fibronectin antibody fragments[J]. J Nucl Med, 2006, 47(10): 1707-1716.
- [28] Yoshimoto M, Kurihara H, Fujii H, et al. Theragnostic imaging using radiolabeled antibodies and tyrosine kinase inhibitors[J/OL]. Scientific World J, 2015, 2015: 842101[2017-05-01]. [https://www.researchgate.net/publication/276159365\\_Theragnostic\\_Imaging\\_Using\\_Radiolabeled\\_Antibodies\\_and\\_Tyrosine\\_Kinase\\_Inhibitors](https://www.researchgate.net/publication/276159365_Theragnostic_Imaging_Using_Radiolabeled_Antibodies_and_Tyrosine_Kinase_Inhibitors).
- DOI: 10.1155/2015/842101.
- [29] Jung KH, Lee KH. Molecular imaging in the era of personalized medicine[J]. J Pathol Transl Med, 2015, 49(1): 5-12. DOI: 10.4132/jptm.2014.10.24.
- [30] Mees G, Dierckx R, Mertens K, et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled t ricarbonyl his-CNA35 as an imaging agent for the detection of tumor vasculature [J]. J Nucl Med, 2012, 53(3): 464-471. DOI: 10.2967/jnumed.111.095794.

(收稿日期: 2017-05-11)

(上接第 362 页)

- sigma-1 receptor occupancy by donepezil in rat brain can be assessed with <sup>11</sup>C-SA4503 and microPET[J]. Psychopharmacology(Berl), 2014, 231(20): 3997-4006. DOI: 10.1007/s00213-014-3533-2.
- [26] Liu LL, Wang L, Zhong YM, et al. Expression of sigma receptor 1 mRNA and protein in rat retina[J]. Neuroscience, 2010, 167(4): 1151-1159. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.006.
- [27] Tagashira H, Zhang C, Lu YM, et al. Stimulation of sigma-1 receptor restores abnormal mitochondrial Ca<sup>2+</sup> mobilization and ATP production following cardiac hypertrophy[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(4): 3082-3094. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.12.029.
- [28] Shimazawa M, Sugitani S, Inoue Y, et al. Effect of a sigma-1 receptor agonist, cutamesine dihydrochloride (SA4503), on photoreceptor cell death against light-induced damage[J]. Exp Eye Res, 2015, 132: 64-72. DOI: 10.1016/j.exer.2015.01.017.
- [29] Vilner BJ, John CS, Bowen WD. Sigma-1 and sigma-2 receptors are expressed in a wide variety of human and rodent tumor cell lines[J]. Cancer Res, 1995, 55(2): 408-413.
- [30] Wang WF, Ishiwata K, Kiyosawa M, et al. Visualization of sigma1 receptors in eyes by ex vivo autoradiography and in vivo positron emission tomography[J]. Exp Eye Res, 2002, 75(6): 723-730.
- [31] Bor-Seng-Shu E, Felicio AC, Braga-Neto P, et al. Dopamine transporter imaging using <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT in Parkinson's disease[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1413-1418. DOI: 10.12659/MSM.890522.
- [32] Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(1): 184-192. DOI: 10.1007/s00259-015-3146-y.
- [33] Wu H, Lou C, Huang Z, et al. SPECT imaging of dopamine transporters with <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 in major depression and Parkinson's disease[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2011, 23(1): 63-67. DOI: 10.1176/jnp.23.1.jnp63.
- [34] Yuan J, Liu XD, Han M, et al. Comparison of striatal dopamine transporter levels in chronic heroin-dependent and methamphetamine-dependent subjects[J]. Addict Biol, 2015, 22(1): 229-234. DOI: 10.1111/adb.12271.
- [35] Yuan J, Lv R, Robert Brašić J, et al. Dopamine transporter dysfunction in Han Chinese people with chronic methamphetamine dependence after a short-term abstinence[J]. Psychiatry Res, 2014, 221(1): 92-96. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.11.005.
- [36] Liu Y, Han M, Liu X, et al. Dopamine transporter availability in heroin-dependent subjects and controls: longitudinal changes during abstinence and the effects of Jitai tablets treatment[J]. Psychopharmacology(Berl), 2013, 230(2): 235-244. DOI: 10.1007/s00213-013-3148-z.
- [37] 席晓勃, 褚仁远, 周行涛, 等. 实验性近视视网膜多巴胺转运蛋白研究[J]. 中华眼科杂志, 2003, 39(6): 27-30. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2003.06.007.
- Xi XQ, Chu RY, Zhou HT, et al. Studies of retinal dopamine transporter in experimental myopia[J]. Chin J Ophthalmol, 2003, 39(6): 27-30.
- [38] 汪维芳, 盛敏杰, 林安娟, 等. 正电子发射断层扫描术在兔眼神经受体成像的应用[J]. 眼科新进展, 2009, 29(7): 514-518.
- Wang WF, Sheng MJ, Lin AJ, et al. Application of positron emission tomography for imaging of neuroreceptor in rabbit eyes[J]. Rec Adv Ophthal, 2009, 29(7): 514-518.
- [39] 汪维芳, 盛敏杰, 林安娟, 等. 眼内  $\sigma_1$  受体在 PET 中显像的实验研究[J]. 眼科, 2009, 18(3): 198-203.
- Wang WF, Sheng MJ, Lin AJ, et al. Visualization of  $\sigma_1$  receptors in eyes by in vivo positron emission tomography and ex vivo autoradiography[J]. Ophthalmol Chn, 2009, 18(3): 198-203.

(收改日期: 2017-06-28)