

文章编号:0253-9950(2009)04-0206-06

一种潜在 5-HT_{1A} 脑受体显像剂⁹⁹Tc^m- Bicine/HYNIC-MPP2 的制备及其生物性能

张现忠, 庞 燕, 范卫卫, 张俊波, 唐志刚

放射性药物教育部重点实验室, 北京师范大学 化学学院, 北京 100875

摘要: 优化合成了含有 1-(2-甲氧基苯基)哌嗪(MPP)结构的配体 2-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基)乙胺-6-叔丁基氧羰基胍基吡啶-3-甲酸(HYNIC-MPP2)。在室温下以 *N,N*-二(2-羟基乙基)氨基乙酸(Bicine)为共配体制备得到配合物⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2, 其放射化学纯度大于 95%, 并且在 6 h 内保持稳定。脂水分配系数和电泳实验结果表明, 该放射性标记配合物是水溶性和电中性的。正常小鼠体内生物分布实验结果表明, ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 有一定的脑摄取(注射后 2 min 时为 0.31% ID/g)。脑区域分布及抑制实验显示, 该配合物在 5-HT_{1A} 受体含量丰富的海马组织有较高摄取(注射后 2 min 时为 1.00% ID/g), 而在受体含量低的小脑组织中摄取也低(注射后 2 min 时为 0.63% ID/g)。抑制后, 海马摄取降低较多(注射后 2 min 时为 0.42% ID/g), 而小脑摄取则无明显变化。抑制前后海马/小脑比值分别为 1.59 和 0.89。由此可见该标记配合物与 5-HT_{1A} 受体具有一定特异性结合, 是一种新的潜在 5-HT_{1A} 受体显像剂。

关键词: 5-HT_{1A} 受体; ⁹⁹Tc^m; 2-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基)乙胺-6-叔丁基氧羰基胍基吡啶-3-甲酸(HYNIC-MPP2); 生物分布

中图分类号: R817 文献标志码: A

Preparation and Bio-Evaluation of ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 as a Novel Agent for 5-HT_{1A} Receptor Imaging

ZHANG Xian-zhong, PANG Yan, FAN Wei-wei, ZHANG Jun-bo, TANG Zhi-gang

Key Laboratory of Radiopharmaceuticals (Beijing Normal University),
Ministry of Education, College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Abstract: The goal of this study is to develop a new ⁹⁹Tc^m-complex as a potential 5-HT_{1A} receptor imaging agent. Ligand HYNIC-MPP2, containing the MPP moiety was synthesized and labeled with technetium-99m. The ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 complex was prepared in high yield (>95% by TLC) with *N,N*-bis(2-hydroxyethyl)glycine (Bicine) as coligand at room temperature (RT) and it remained stable over 6 h at RT. ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 complex is neutral and hydrophilic, that were conformed by paper electrophoresis and octanol/water partition coefficient, respectively. *In vivo* biodistribution of ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 was investigated in normal mice. The result shows that this complex has moderate brain uptake (0.31% ID/g at 2 min post-injection(p. i.)). The regional brain distribution and blocking studies show that its hippocampus uptake of ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 is the highest (1.00% ID/g at 2 min p. i.), while the cerebellum uptake is only 0.63% ID/g at 2 min p. i.. This is agreed

收稿日期:2008-07-01;修订日期:2008-11-18

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 20401004)

作者简介:张现忠(1973-),男,安徽霍邱人,博士,副教授,主要从事放射性药物化学研究

with the distribution of 5-HT_{1A} receptor in the brain. After blocking with 8-OH-DPAT, the uptake of hippocampus is decreased obviously (0.42% ID/g), while the cerebellar uptake has no significant difference. The hippocampus/cerebellum uptake ratio is decreased from 1.59 to 0.89 after blocking. This result shows that ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 has specific binding to the 5-HT_{1A} receptor and it can be developed as a potential 5-HT_{1A} receptor imaging agent in the future.

Key words: 5-HT_{1A} receptor; technetium-99m; HYNIC-MPP2; biodistribution

利用核医学核素示踪技术以及与受体特异性结合的显像剂可以在活体内观察受体密度及其功能的变化,有助于阐明病变机制,对疾病的诊治有重要的临床价值。5-HT_{1A}受体亚型与失眠、焦虑症、抑郁症、精神分裂症和早老性痴呆(Alzheimer病)等多种病变有关^[1]。鉴于5-HT_{1A}受体的重要生理作用,制备一种有效的5-HT_{1A}受体显像剂已成为近年来放射性药物领域的主要研究目标之一。已有研究表明^[2],1-(2-甲氧基苯基)哌嗪(MPP)结构作为5-HT_{1A}受体拮抗剂WAY-100635(*N*-(2-(1-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪)-乙基))-*N*-(2-吡啶基)环己基甲酰胺)的药效团,对5-HT_{1A}受体具有很高的亲和力,因此设计含有该药效团的分子并对其进行放射性标记是目前5-HT_{1A}受体显像剂的主要研究方向。当前已有¹¹C, ¹⁸F以及¹²³I标记的WAY类似物^[3-8]作为潜在的5-HT_{1A}受体显像剂被报道。

⁹⁹Tc^m核素具有优良核性质且方便易得,国际原子能机构(IAEA)倡导并资助进行⁹⁹Tc^m标记的5-HT_{1A}等中枢神经受体显像剂的研究^[9]。国内刘飞等^[10]将1-(2-甲氧基苯基)哌嗪结构引入单齿配体而后采用“3+1”混配配体标记法制备了2种⁹⁹Tc^m标记配合物,体外受体结合分析表明,2种配合物均显示了较高的受体亲和力(IC₅₀分别为98.7, 23.2 nmol/L),但遗憾的是二者的靶/非靶摄取比值较低且特异性摄取也不明显^[9]。国外报道^[11-15]的⁹⁹Tc^m标记5-HT_{1A}受体显像剂大多数显示了较高的受体亲和力,但体内实验结果不尽人意,主要表现在脑摄取低以及特异性差,可能的原因为配合物的脂溶性太强及相对分子质量太大等。因此研究新的⁹⁹Tc^m标记的具有良好生物性能的5-HT_{1A}受体显像剂非常必要。目前报道的⁹⁹Tc^m标记5-HT_{1A}受体显像剂主要采用“3+1”或“4+1”方案制备混配配合物。这类配合物的制备和纯化均比较复杂,也不利于推广应用。据此我们希望发展一种标记方法简单的⁹⁹Tc^m标记配合物用于5-HT_{1A}受体显像。我们已经制备了⁹⁹Tc^mN(MPPDTF)₂^[16]以及⁹⁹Tc^m(CO)₃-MPPDTF^[17],在该类配合物中,将药效团1-(2-甲

氧基苯基)哌嗪结构引入二硫代氨羧酸盐基因,从而实现⁹⁹Tc^m标记,与已报道的配体结构有明显不同。而最近我们利用HYNIC(6-胍基尼古丁酸)与MPP衍生物进行连接,获得HYNIC-MPP4配体后进行了⁹⁹Tc^m标记及其生物性能研究,该标记物显示了较高的海马摄取及靶/非靶比值^[18]。在此研究基础上,本工作拟制备HYNIC-MPP2配体(碳链长度与HYNIC-MPP4配体不同),在进行⁹⁹Tc^m标记时使用共配体*N,N*-二(2-羟基乙基)氨基乙酸(Bicine),以获得标记配合物⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2,并通过正常小鼠体内的生物分布评价新配合物的生物性能。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

试剂:1-(2-甲氧基苯基)哌嗪(MPP)(纯度大于98%, ACROS Organics Co., Belgium);共配体*N,N*-二(2-羟基乙基)氨基乙酸(Bicine)(98%, ACROS Organics Co., USA);(±)8-羟基-2-(二丙基氨基)萘满氢溴酸盐(8-OH-DPAT)(Sigma, USA);6-氯尼古丁酸(分析纯, ACROS Organics Co., USA);二叔丁基二碳酸酯(BOC₂O)(Advanced Chem Tech, USA);*N*-羧基琥珀酰亚胺(NHS)(纯度97%, Adrich Chemical Co. Inc.);*N,N*-二环己基碳二亚胺(DCC)(Advanced Chem Tech, USA)。2-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基)乙胺(MPP2)与琥珀酰亚胺-6-叔丁基氧羰基胍基吡啶-3-甲酸(BOC-HYNIC-NHS)参考文献^[11, 19]自行合成。⁹⁹Tc^mO₄⁻洗脱液,由北京原子高科股份有限公司生产的⁹⁹Mo/⁹⁹Tc^m发生器淋洗获得。其余化学试剂皆为国产化学纯或分析纯产品。

TRACETM MS,美国Finigan公司;Avance 500核磁共振谱仪,瑞士Bruker公司;DTF-150型数显型恒温真空干燥箱,郑州长城科工贸有限公司;AVATAR 360 FT-IR红外谱仪,美国Nicolet公司;电子分析天平,奥豪斯国际(上海)贸易有限公司,感量为0.1 mg;KH-408自动定

标器,国营二六一厂;DYY-III电泳仪,北京科学仪器修配厂。

昆明小白鼠,18~20 g,雌性,购自北京大学医学部实验动物中心。

1.2 实验方法

1.2.1 HYNIC-MPP2 的合成 将自行合成的 BOC-HYNIC-NHS(化合物 1) 105 mg (0.3 mmol) 和 MPP2(化合物 2) 70.5 mg (0.3 mmol) 溶于重蒸后的四氢呋喃(THF)中,室温反应约 24 h。反应结束后,旋蒸除去溶剂,将析出的白色固体溶于适量 CH_2Cl_2 ,用硅胶制备板进行纯化(展开剂为乙酸乙酯/甲醇,体积比 1:1),得到约 30 mg 产物 3,即 2-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基)乙胺-6-叔丁基氧羰基胍基吡啶-3-甲酸(HYNIC-MPP2),产率为 21%。测化合物 3 熔点,其结构经红外、核磁、质谱确证。

1.2.2 $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2 的制备及鉴

定 称取 10 mg BOC-HYNIC-MPP2 配体溶于 0.1 mL 三氟乙酸(TFA),反应 2 h 后加入 0.9 mL 生理盐水稀释,配成溶液待用。取 100 μL Bicine 水溶液(10 g/L)与 100 μL 上述 HYNIC-MPP2 水溶液于青霉素小瓶中,混匀后再加入 50 μL $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 g/L 1 mol/L HCl 溶液),以 1 mol/L NaOH 调节溶液 pH=7 后,加入 2 mL 新鲜淋洗的 $\text{Na}^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4$ 生理盐水溶液(放射性活度约 37 ~ 740 MBq),混匀,室温反应 30 min 得到配合物 4,即 $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2。反应过程示于图 1。采用薄层层析色谱(TLC)法测定标记配合物的放射化学纯度。层析体系支持体为聚酰胺薄膜,流动相为乙腈。在该展开条件下,各放射性组分的 R_f 分别为:标记物 $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2, 0.8~1.0;游离锝 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$, 0.3~0.5; $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine, 0.0~0.1; 水解锝 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, 0.0~0.1。

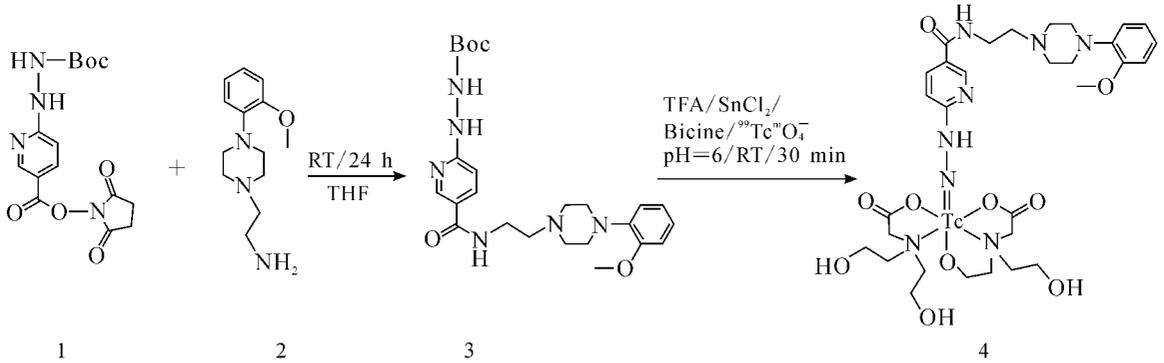


图 1 配合物 $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2 的合成路线及其可能的结构

Fig. 1 Synthetic route of $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2 and its possible structure

1.2.3 $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2 的体外稳定性 将制备好的标记配合物分别于室温下放置 20 min~6 h 和在 37 $^{\circ}\text{C}$ 小鼠血清中温育 6 h,期间采用薄层层析色谱(TLC)法测定标记物的放射化学纯度,观察标记配合物的体外稳定性。

1.2.4 $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2 脂水分配系数的测定 取 1.9 mL 磷酸盐缓冲液(PBS, 0.025 mol/L, pH=7.4)与 2.0 mL 正辛醇于 10 mL 离心试管中,充分振荡混匀,静置 24 h 后待用。取 0.1 mL 标记配合物溶液加入上述 PBS-正辛醇混合液中,充分振荡 3~5 min 后,再置于离心机中离心 5 min (4 000 r/min),使水相和有机相分开。分别取 0.1 mL 有机相和水相在井型 γ 探头中测量放射性计数,脂水分配系数 P 值为减去本底后的有机相计数与水相计数的比值。重

复上述实验 3 次,计算脂水分配系数平均值及其 $\lg P$ 。

1.2.5 $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2 的电荷性质测定 利用纸电泳法测定标记配合物的电荷性质。采用新华一号层析纸为支持体,电泳液为 0.025 mol/L 的 PBS (pH=7.4)。将标记配合物点样于已备好的层析纸正中,晾干后置于电泳槽内,调节电压至 150 V (电场强度约 20 V/cm)。电泳进行 120 min 后关闭电源,取出层析纸条,晾干后测量标记配合物在层析纸上的放射性分布。分别计算移向正极、负极及滞留原点组分的相对百分比。重复上述实验 3 次。

1.2.6 $^{99}\text{Tc}^m$ -Bicine/HYNIC-MPP2 在正常小鼠体内的生物分布 选 18~20 g 雌性正常昆明小鼠 6 只,随机分成 2 组,每组 3 只小鼠。从小鼠尾

静脉注射 0.1 mL 标记配合物⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 溶液(约 740 kBq),分别于注射后 2 min 和 60 min 将小鼠断颈处死,取其血、心、肝、脾、肺、脑等感兴趣的组织与器官,擦净后称重,并置于井型 γ 探头中测量其放射性计数,计算每克组织的百分注射剂量率(%ID/g)。

1.2.7 ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 在小鼠脑内区域分布及其抑制实验 同 1.2.6 节实验方法注射⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 后 2 min 将小鼠断颈处死,取其全脑后擦净,分离出小脑与海马,分别称重后置于井型 γ 探头中测量其放射性计数,计算每克组织的百分注射剂量率(%ID/g)。本实验重复 3 次,最后结果取平均值。为研究标记配合物与 5-HT_{1A} 受体结合的特异性,同样条件下又进行了脑区域分布抑制实验。在注射标记配合物前通过小鼠尾静脉注射 0.1 mL 抑制剂 8-OH-DPAT (5-HT_{1A} 受体激动剂,每 kg 动物体重抑制剂的用量为 10 mg)生理盐水溶液。注射抑制剂 10 min 后进行标记物注射,2 min 后将小鼠断颈处死,取其全脑后擦净,分离出小脑与海马,分别称重后置于井型 γ 探头中测量其放射性计数,计算每克组织的百分注射剂量率(%ID/g)。本实验重复 3 次,最后结果取平均值。实验组与对照组数据统计分析采用 GraphPad InStat 软件进行双尾 *t* 检验。

2 结果和讨论

2.1 配体 HYNIC-MPP2 (3)的合成

化合物 3 合成产率为 21%。熔点:76.8~77.5 °C。IR 图谱显示在 1 708 cm⁻¹ 有羰基特征吸收峰。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 8.69(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.90(s, 2H), 6.88(d, 1H), 6.73(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.35(s, 4H), 3.22(s, 4H), 2.62(s, 4H), 1.49(9H)。MS(*m/z*): 470 (M⁺); 308 (-NHNHC₆H₅CONH(CH₂)₄N₂C₄H₈C₆H₄-); 150 (-NHNHC₆H₅CONH-); 191 (-NH-NHC₆H₅CONH(CH₂)₃-)。

2.2 ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 (4)的制备及其理化性质

通过放射化学标记条件研究获得标记配合物⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 的最佳制备条件:即配体 HYNIC-MPP2 与共配体 Bicine 的用量均为 1 mg;还原剂 SnCl₂·2H₂O 用量为 0.1 mg;在 pH=7 下室温反应 30 min。经 TLC 法测得⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 的放化纯度为 98.7%。在室温下放置和 37 °C 血清中温育 6 h

后放化纯度均高于 95%,说明该配合物稳定性良好。

该标记配合物脂水分配系数 lg *P* = -0.68±0.01 (*n*=3),表明配合物具有一定水溶性。对于通过被动扩散进入血脑屏障(BBB)的药物来说,合适的脂溶性与分子量以及零电荷均有利于药物的脑摄取。由此可预见该配合物的水溶性将在一定程度上影响其脑摄取。

电泳实验结果表明:该配合物在层析纸上没有明显向电泳正极或负极移动,放射性主要分布在原点样点。由此可初步判定该标记配合物为中性配合物。这对于配合物的入脑有利。

2.3 ⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 的生物性能

⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 在正常小鼠体内生物分布结果列于表 1。由表 1 可知,标记配合物在肺、肝、血和肾中的初始摄取较高,除在肝中清除较慢外,在其它高摄取组织中清除较快,这有利于尽快降低非靶本底。该标记配合物主要通过肝和肾代谢。显著的肺摄取原因尚不清楚。一般来说,配合物由于脂溶性高而易形成胶体会导致肺摄取增加,但该配合物具有一定水溶性(lg *P* = -0.68±0.01),应不会形成胶体。有关原因尚需进一步研究。

由表 1 可见,该配合物在小鼠脑中有一定的初始摄取(注射后 2 min 时的摄取为 0.31%ID/g)。其脑摄取值接近于常用的 5-HT_{1A} 受体 PET 显像剂 [¹¹C]WAY100635 (注射后 30 min 时的大鼠脑摄取为 0.46%ID/g)^[20],而明显高于另一常用的 5-HT_{1A} 受体 PET 显像剂 p-[¹⁸F]MPPF (注射后 30 min 时的大鼠脑摄取仅为 0.05%ID/g)^[21] 以及其它一些已报道的⁹⁹Tc^m 标记 5-HT_{1A} 受体显像剂^[9]。这种在不同种属动物体内取得的数据可能会存在差异,因此比较具有一定局限性。与我们已报道的显像剂⁹⁹Tc^m(CO)₃-MPPDTF 相比(注射后 5 min 时的脑摄取为 0.53%ID/g)^[17],⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 的脑摄取要低一些,这可能与该配合物的水溶性有关。此外,同系列配合物⁹⁹Tc^m-HEDTA/HYNIC-MPP4 的初始脑摄取为 0.60%ID/g (注射后 2 min),明显高于⁹⁹Tc^m-Bicine/HYNIC-MPP2 的初始脑摄取,其它器官或组织摄取无明显差异^[21]。另外我们也注意到该配合物在脑内的滞留较好,注射后 60 min 仍有 77%的放射性滞留于脑内(0.24%ID/g),高于⁹⁹Tc^m-HEDTA/HYNIC-MPP4 的注射后 60 min 脑滞留率(63%)^[21]。造成二者差异的可能原因为配体碳链长度不同及共配体的不同,将在进一步的工作中通过单独改变配体碳链长度或

共配体来研究该类配合物的脑摄取影响因素,以期获得较高的脑摄取值。

表 1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bicine/HYNIC-MPP2
在正常小鼠体内的生物分布

Table 1 Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bicine/
HYNIC-MPP2 in normal mice

组织 (Tissues)	每克组织百分注射剂量率 (Percentage of the injected dose per gram of tissue mass)/($\% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$)	
	2 min	60 min
	心 (Heart)	1.46±0.14
肝 (Liver)	26.83±10.12	25.19±3.54
肺 (Lung)	108.53±14.48	47.93±9.55
血 (Blood)	15.74±2.74	8.89±0.36
肾 (Kidney)	12.27±3.67	7.74±0.74
脑 (Brain)	0.31±0.07	0.24±0.10
脾 (Spleen)	6.39±3.94	12.90±5.92
骨 (Bone)	3.02±1.36	3.02±0.18
肌肉 (Muscle)	1.73±0.10	1.18±0.51

注 (Note): $n=3$

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bicine/HYNIC-MPP2 在正常小鼠体内的脑区域分布及其抑制实验结果列于表 2。由表 2 可知,抑制前该配合物在海马中有较高摄取(注射后 2 min 时的摄取为 1.00%ID/g),而在小脑中的摄取较低(注射后 2 min 时的摄取为 0.63%ID/g),海马/小脑的摄取比值达到 1.59。注射后 60 min,在小脑中的非特异性摄取降低要

快于在海马中的特异性摄取,因此海马/小脑摄取比值进一步升高到 1.98。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bicine/HYNIC-MPP2 在脑内分布及其代谢变化特点与 5-HT_{1A} 受体在脑内的分布一致,显示出该配合物用于 5-HT_{1A} 受体显像的潜在可能性。

在小鼠的脑区域分布实验中,发现配合物在海马、小脑中的摄取明显高于全脑摄取。这可能是该配合物在小脑中存在明显非特异性摄取所致。除此之外,配合物在其它受体含量低的部位摄取值也低。考虑到小脑、皮层,特别是海马组织在全脑中所占质量百分比比较低,因此在计算单位质量摄取量($\% \text{ID/g}$)时造成全脑摄取值低于小脑摄取值。

注射 5-HT_{1A} 受体激动剂 8-OH-DPAT 抑制后,小鼠脑的整体摄取略有升高(抑制前后的脑摄取分别为 0.31%ID/g 和 0.36%ID/g),这可能与 5-HT_{1A} 受体激动剂增加了血脑屏障(BBB)的通透性有关。另外,5-HT_{1A} 受体含量丰富的海马组织摄取明显降低,由未抑制时的 1.00%ID/g 降到抑制后的 0.42%ID/g(表 2)。而 5-HT_{1A} 受体含量最少的小脑摄取在抑制前后无明显变化。海马/小脑摄取比值由抑制前的 1.59 降低为抑制后的 0.89。说明抑制剂的加入能够有效降低 5-HT_{1A} 受体分布丰富区域的摄取量,由此也可间接证明 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bicine/HYNIC-MPP2 配合物与 5-HT_{1A} 受体具有一定的特异性结合。今后将通过体外受体结合实验研究配合物与受体的亲和力及其结合的特异性,进一步考察 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bicine/HYNIC-MPP2 用于 5-HT_{1A} 受体显像的可能性。

表 2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bicine/HYNIC-MPP2 在正常小鼠脑内的区域分布及抑制实验

Table 2 Regional brain distribution and blocking study of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bicine/HYNIC-MPP2 in normal mice

组织 (Tissues)	每克组织百分注射剂量率 (Percentage of the injected dose per gram of tissue mass)/($\% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$)		
	2 min	60 min	2 min
	抑制前 (Without blocking)		抑制后 (With blocking)
脑 (Brain)	0.31±0.07	0.24±0.10	0.36±0.02
海马 (Hippocampus)	1.00±0.25	0.79±0.42	0.42±0.04
小脑 (Cerebellum)	0.63±0.10	0.40±0.16	0.47±0.04
海马/小脑 (Hipp/CB)	1.59	1.98	0.89

注 (Note): $n=3$

参考文献:

- [1] Gross C, Zhuang X, Stark K, et al. Serotonin_{1A} Receptor Acts During Development to Establish Normal Anxiety-Like Behaviour in the Adult[J]. Nature, 2002, 416 (6 879): 396-400.
- [2] Fletcher A, Bill D, Cliffe I, et al. A Pharmacologi-

- cal Profile of WAY-100635, a Potent and Selective 5-HT_{1A} Receptor Antagonist[J]. Br J Pharmacol, 1994, 112: 91.
- [3] Le Bars D, Lemaire C, Ginovart N, et al. High-Yield Radiosynthesis and Preliminary *in Vivo* Evaluation of p-[¹⁸F]MPPF, a Fluoro Analog of WAY-

- 100635 [J]. Nucl Med Biol, 1998, 25 (4): 343-350.
- [4] Garcia R, Xavier C, Paulo A, et al. Synthesis and Biological Evaluation of S-[¹¹C]Methylated Mercaptoimidazole Piperazinyl Derivatives as Potential Radioligands for Imaging 5-HT_{1A} Receptors by Positron Emission Tomography (PET) [J]. J Label Compd Radiopharm, 2005, 48 (4): 301-315.
- [5] Sanabria-Bohórquez S M, Biver F, Damhaut P, et al. Quantification of 5-HT_{1A} Receptors in Human Brain Using p-MPPF Kinetic Modelling and PET [J]. Eur J Nucl Med, 2002, 29: 76-81.
- [6] Costes N, Merlet I, Ostrowsky K, et al. A ¹⁸F-MPPF PET Normative Database of 5-HT_{1A} Receptor Binding in Men and Women Over Aging [J]. J Nucl Med, 2005, 46 (12): 1 980-1 989.
- [7] Vandecapelle M, Dumont F, Vos F D, et al. Synthesis and Preliminary *in Vivo* Evaluation of 4-[¹⁸F] Fluoro-N-(2-[4-(6-Trifluoromethylpyridin-2-yl) Piperazin-1-yl]Ethyl)Benzamide, a Potential PET Radioligand for the 5-HT_{1A} Receptor [J]. J Label Compd Radiopharm, 2004, 47 (9): 531-542.
- [8] Tiple D N, Zoghbi S S, Liow J-S, et al. PET Imaging of Brain 5-HT_{1A} Receptors in Rat *in Vivo* With ¹⁸F-FCWAY and Improvement by Successful Inhibition of Radioligand Defluorination With Miconazole [J]. J Nucl Med, 2006, 47 (2): 345-353.
- [9] IAEA. Development of ^{99m}Tc Agents for Imaging Central Neural System Receptors; Technical Reports Series, No. 426 [R]. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2004.
- [10] 刘飞, 贺佑丰, 罗志福, 等. ⁹⁹Tc^m 标记 5-HT_{1A} 脑受体显像剂的研制及其生物分布 [J]. 同位素, 2001, 14 (3/4): 129-135.
- [11] Drews A, Pietzsch H-J, Syhre R, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Technetium (III) Mixed-Ligand Complexes With High Affinity for the Cerebral 5-HT_{1A} Receptor and the Alpha1-Adrenergic Receptor [J]. Nucl Med Biol, 2002, 29 (4): 389-398.
- [12] Leon A, Rey A, Mallo L, et al. Novel Mixed Ligand Technetium Complexes as 5-HT_{1A} Receptor Imaging Agents [J]. Nucl Med Biol, 2002, 29 (2): 217-226.
- [13] Heimbold I, Drews A, Syhre R, et al. A Novel Technetium-99m Radioligand for the 5-HT_{1A} Receptor Derived From Desmethyl-WAY-100635 (DWAY) [J]. Eur J Nucl Med, 2002, 29: 82-87.
- [14] Heimbold I, Drews A, Kretzschmar M, et al. Synthesis, Biological and Autoradiographic Evaluation of a Novel Tc-99m Radioligand Derived From WAY 100635 With High Affinity for the 5-HT_{1A} Receptor and the Alpha1-Adrenergic Receptor [J]. Nucl Med Biol, 2002, 29 (4): 375-387.
- [15] Papagiannopoulou D, Pirmettis I, Tsoukalas C, et al. Oxotechnetium ^{99m}TcO[SN(R)S][S] Complexes as Potential 5-HT_{1A} Receptor Imaging Agents [J]. Nucl Med Biol, 2002, 29 (8): 825-832.
- [16] 张现忠, 周潘旺, 刘姣姣, 等. 一种新型潜在⁹⁹Tc^mN 核标记 5-HT_{1A} 脑受体显像剂的制备研究 [J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2006, 42 (4): 395-400.
- [17] Zhang X, Zhou P, Liu J, et al. Preparation and Biodistribution of ^{99m}Tc-Tricarbonyl Complex With 4-[(2-Methoxyphenyl) Piperazin-1-yl]-Dithioformate as a Potential 5-HT_{1A} Receptor Imaging Agent [J]. Appl Radiat Isot, 2007, 65 (1): 287-292.
- [18] 范卫卫. 一类新型的^{99m}Tc 标记的 5-HT_{1A} 脑受体显像剂的研究 [D]. 北京: 北京师范大学, 2007.
- [19] 杨建权, 郭海勋, 王学斌. 心血池显像剂^{99m}Tc-HYNIC-HSA 的合成及小鼠生物分布研究 [J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2003, 39 (1): 89-95.
- [20] Mathis C, Simpson N, Mahmood K, et al. [¹¹C] WAY100635: A Radioligand for Imaging 5-HT_{1A} Receptors With Positron Emission Tomography [J]. Life Sci, 1994, 55: 403-407.
- [21] Plenevaux A, Weissmann D, Aerts J, et al. Tissue Distribution, Autoradiography and Metabolism of 4-(2'-Methoxyphenyl)-1-[N-(2''-Pyridinyl)-p-[¹⁸F] Fluorobenzamido] Ethyl] Piperazine (p-[¹⁸F] MP-PF), a New Serotonin 5-HT_{1A} Antagonist for Positron Emission Tomography: An *in Vivo* Study in Rats [J]. J Neurochem, 2000, 75: 803-811.