·重大新药创制专项巡礼·

正电子发射计算机断层显像技术在药物成瘾机制研究中的应用进展

王舒哲[1,2],王　雁[2],黄芳华[3],邱云良[2]

(1 上海工程技术大学化学化工学院,上海 201620;2 中国医药工业研究总院国家上海新药安全评价研究中心,上海 201203;3 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100038)

[摘要] 药物成瘾是当前世界上最严重的公共卫生问题之一,目前认为药物成瘾是一种慢性、复发性的脑部疾病。对药物成瘾的确切机制,目前尚未完全阐明。分子影像技术的发展和各种显像剂的合成为人们认识药物成瘾的神经药理学机制提供了很大帮助。本文综述了正电子发射计算机断层显像(PET)在药物成瘾机制研究中的应用,重点总结了使用 PET 活体成像技术监测药物成瘾过程中神经递质的受体、受体转运蛋白、局部脑血流和脑葡萄糖代谢变化,从而了解药物成瘾的神经生物学基础,为寻找有效的治疗措施提供理论基础。

[关键词] 药物成瘾;机制;正电子发射计算机断层显像技术;显像剂

[中图分类号] R96　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)18-1661-07

Application progress of PET in the study of drug addiction mechanism

WANG Shu-zhe[1,2], WANG Yan[2], HUANG Fang-hua[3], QIU Yun-liang[2]

(1 *College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai* 201620, *China*; 2 *National Shanghai Center for New Drug Safety Evaluation and Research, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai* 201203, *China*; 3 *Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100038, *China*)

[**Abstract**] Drug addiction is one of the most serious public health problems in the world. At present, drug addiction is considered as a chronic and recurrent brain disease. The exact mechanism of drug addiction has not been fully elucidated. The development of peddler imaging technology and the synthesis of various imaging agents have provided great help for people to understand the neuropharmacological mechanism of drug addiction. This paper reviews the application of positron emission tomography (PET) imaging in the study of drug addiction mechanism, focusing on the monitoring of neurotransmitter receptors, receptor transporters, regional cerebral blood flow and cerebral glucose metabolism in the process of drug addiction by using PET *in vivo* imaging technology, so as to understand the neurobiological basis of drug addiction and provide theoretical basis for effective treatment measures.

[**Key words**] drug addiction; mechanism; positron emission computed tomography; imaging agent

药物滥用和依赖是一种严重危害人类健康的全球性公共卫生问题,由其产生的一系列社会与经济问题一直备受关注,但至今药物成瘾及复吸的确切机制仍不完全清楚。随着分子影像技术的发展和各种显像剂的合成,实现了对脑内参与药物成瘾的脑区、核团的无创性活体监测,甚至能直接测出分子水平的神经生理和药理学参数的变化(如受体数量、神经递质的水平等[1]),还可直接观察到脑血流、脑葡萄糖代谢水平的变化,这也有助于对药物滥用者进行药物成瘾的分子机制研究。20 世纪 70 年代,正电子发射计算机断层显像(PET)技术成为一种有

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2018ZX09201017-008);上海市科委研发公共服务平台资助项目(18DZ2290100)

[作者简介] 王舒哲,女,硕士研究生,主要从事新药临床前依赖性评价研究。E-mail:wangsz318@163.com。

[通讯作者] 黄芳华,女,博士,主要从事新药药理毒理审评工作。联系电话:(010)85243169,E-mail:huangfh@cde.org.cn。邱云良,男,研究员,主要从事新药临床前评价研究。E-mail:ylqiu@ncdser.com。

影响力的分子成像工具[2],它通过使用放射性核素(如^{18}F,^{11}C 等)标记葡萄糖、核酸、受体转运蛋白、酶、基因探针等能够参与生物体生命代谢过程的生物分子,将放射性核素引入受检者体内。放射性核素发出的正电子与组织中的负电子结合发生湮灭辐射,产生 2 个能量相等、方向相反的 γ 光子,然后通过 PET 的探测器系统探测到放射性核素发出的辐射信号,通过计算机对其进行图像重建,便可以无创、定量、动态地观察该物质在体内代谢中的聚集,直接显示体内不同的生物过程和疾病的分子机制。在成瘾领域内,PET 技术主要应用于观察成瘾物质对脑的影响,特别是对不同脑区、不同功能区的影响;脑内功能变化与成瘾相关活动的关系,如渴求和复吸行为与运动-感觉功能异常等的关系;脑成瘾机制的研究;疗效与治疗后脑功能恢复方面的监测;新的治疗方法与药物的开发研究等。本文综述了 PET 成像在药物成瘾机制研究中的应用,重点总结了使用 PET 活体成像技术监测药物成瘾过程中神经递质的受体、受体转运蛋白、局部脑血流和脑葡萄糖代谢变化。

1 成瘾相关的受体显像

1.1 多巴胺受体显像 多巴胺 $D_{2/3}$ 样受体(以下称 $D_{2/3}$ 受体)是 PET 研究最广泛的中枢神经系统受体。D_3 受体也属于 D_2 样受体和 D_3 受体均体,有研究认为其参与了中脑边缘多巴胺能系统的功能,如奖赏、强化以及成瘾的病理学[3]。但由于缺乏合适的放射性配基,有关 D_3 受体的 PET 显像研究很少,目前合成的显像剂对 D_2 受体具有较高亲和力。在这些研究中常使用[^{11}C] raclopride,[^{18}F] fallypride 和[^{11}C]-(+)-PHNO[4]这 3 种不同的放射性显像剂。其中[^{11}C]-(+)-PHNO 是一种具有较高亲和力的双 D_3 受体/D_2 受体激动剂,其在人类和非人类灵长类动物的腹侧纹状体、苍白球和黑质等富含 D_3 受体的区域呈现优先摄取特点[5]。加拿大学者 Payer 等[6]和 Payer 等[7]用[^{11}C]-(+)-PHNO 进行 PET 扫描研究,发现可卡因成瘾者神经系统中 D_3 受体水平升高。D_3 受体上调正逐渐作为成瘾状态的生物标记物出现,而[^{11}C]-(+)-PHNO 检测获得的人的药理学特征有望指导临床研究,并开发治疗成瘾的新型 D_3 受体拮抗剂。同样[^{18}F]-fallypride[8]也是一种对多巴胺 D_2 和 D_3 受体均具有高度亲和力的 PET 显像剂,实验证明[^{18}F]-fallypride 与多巴胺 D_2 和 D_3 受体均可结合,但与 D_3 受体的结合率很低,根据体外和体内实验结果,结合率约为 20%。因此对新型 D_3 受体拮抗剂的研究仍需我们进一步探索。此外,Bonsall 等[9]用[^{18}F]-FDOPA PET 显像对单次暴露可卡因的小鼠纹状体中[^{18}F]-FDOPA 的积累进行了评估。结果显示,单次暴露于可卡因能够触发运动行为的快速短暂性增加,但没有改变多巴胺的合成、储存能力及分布容量。这些数据表明单次可卡因暴露不会改变小鼠纹状体突触前多巴胺的功能。

1.2 代谢型谷氨酸受体显像 众所周知,多巴胺系统在药物急性奖赏过程中起着关键作用,但同时越来越多的证据表明谷氨酸能神经传递与成瘾有关[10]。Terbeck 等[11]使用代谢型谷氨酸受体 5 亚型(mGluR5)的放射配基[^{11}C]ABP688,通过 PET 显像技术来评估谷氨酸系统。发现可卡因成瘾者[^{11}C]ABP688 的纹状体结合密度较低,说明可卡因成瘾者 mGluR5 的利用率较低[12]。在包括成瘾在内的一些精神疾病中,代谢型谷氨酸受体 2 亚型(mGluR2)和 mGluR5 都具有调节作用[13]。在 *mGluR5* 基因敲除的可卡因成瘾小鼠中,证明了缺乏该受体会影响条件运动和涉及自身给药倾向的信号级联反应[14]。在此背景下,最近 Laat 等[15]提出了大鼠可卡因自身给药模型的研究结果,在每只大鼠可卡因自身给药前后、戒断期和复发期的每一个阶段,用[^{18}F]-FPEB PET 对动物进行 mGluR5 成像,结果显示在可卡因自身给药期间,海马、伏隔核、岛叶皮层和眶额皮层的双侧[^{18}F]-FPEB 结合减少,这种结合现象在大鼠双侧海马中表现最为明显,说明可卡因自身给药导致大鼠海马前额叶皮层涉及的大脑区域的 mGluR5 利用率降低。

1.3 γ-氨基丁酸(GABA)受体显像 在检测 GABA 神经传递过程中,PET/单光子发射计算机断层(SPECT)研究主要集中于 GABA 受体,是一种产生快速电信号并直接控制 GABA 能突触传递效果的氯离子通道[16]。这些研究主要使用了 3 种放射性显像剂:[^{11}C]氟马西尼、[^{123}I]异丙嗪以及[^{11}C]Ro15-4513,其中前 2 种主要与 GABA 受体上的苯二氮䓬位点结合,第 3 种主要与 GABA 受体的 α-5 亚单位结合[17]。在使用[^{11}C]氟马西尼和[^{123}I]异丙嗪的 PET/SPECT 研究中,酒精成瘾者小脑和内侧前额叶皮质的摄取率通常比对照组较低,表明酒精成瘾者小脑和内侧前额叶皮质中 GABA 受体的利用率较低[18]。使用[^{11}C]Ro15-4513 PET 的一项研究

表示,与对照组相比,酒精和阿片成瘾者在伏隔核、海马旁回、右海马和杏仁核中显示出较低的[^{11}C]Ro15-4513 分布,表明 GABA 受体利用率降低[19]。值得注意的是,后来又发现在赌博障碍患者右海马中[^{11}C]Ro15-4513 的分布显著增加,并且[^{11}C]Ro15-4513 的分布与冲动性呈正相关[20]。这个发现与其之前发现的[^{11}C]Ro15-4513 在酒精和阿片成瘾者伏隔核和海马等区域的低水平分布相反。这可能是由于受体表达增加,或者由于[^{11}C]Ro15-4513 是一种反向激动剂,内源性 GABA 水平较低[21]。目前还无法将这 2 种机制分开,Lingford 等[22]表明,在药物成瘾和行为成瘾之间,GABA 受体的利用率存在明显的差异。

1.4 阿片受体显像 κ-阿片受体(KOR)是阿片受体的一种亚型,最近有研究发现,KOR 参与了情绪和奖励系统的调节[23],表明使用 KOR 拮抗剂可能作为治疗药物滥用的有效疗法[24]。对可卡因滥用者使用 KOR 的选择性激动剂[^{11}C]GR103545 进行 PET 显像,发现[^{11}C]GR103545 结合率与可卡因自身给药之间存在显著关联:KOR 的利用率越高,可卡因的自我给药越多[25]。目前,在 PET 显像中,KOR 的放射性显像剂除了上面介绍的 KOR 的选择性激动剂[^{11}C]GR103545,还有 KOR 拮抗剂[^{11}C]-LY2795050,[^{11}C]-LY2459989 及[^{18}F]-LY2459989。据报道在 2013 年以前只有 1 种 KOR 显像剂,即[^{11}C]GR103545,能够在灵长类动物中对 KOR 成像。于是 Zheng 等[26]用 SD 大鼠以及野生型和 *KOR* 基因敲除小鼠进行离体实验,以评估[^{11}C]-LY2795050 作为显像剂候选物的潜力,发现其在体内表现出良好的药动学特性及结合特性。此后,这种新开发的 KOR 拮抗剂显像剂被推进到人类 KOR 的 PET 成像中,并构成了第一个成功的 KOR 拮抗剂放射性显像剂。随后他们又合成了一种改进的拮抗剂[^{11}C]-LY2459989,并通过实验证明其可以成为有价值的 KOR PET 显像剂[27]。直到最近,其又合成了一种新型的以^{18}F 标记的 KOR 拮抗剂[^{18}F]-LY2459989[28],并证明其具有快速的组织动力学、特异性和选择性结合 KOR、高特异性结合信号等特点,是一种用于活体 KOR 成像和定量的理想 PET 显像剂。

1.5 大麻素受体 1(CB_1 受体)显像 近年来,大麻素系统已经成为大脑神经递质功能和与精神疾病相关的神经网络的关键调节系统,CB_1 受体是外源性大麻素(如Δ^9-四氢大麻素)和内源性大麻素(如 2-花生四烯醇甘油)在脑内的主要介质。基于在开发放射性配基方面取得的进展,使得 CB_1 受体的活体量化成为可能。使用选择性高亲和力 PET 放射性配基[^{18}F]MK-9470 活体监测慢性大麻使用者,发现长期吸食大麻者 CB_1 受体在颞叶、伏隔核、前扣带回皮质和后扣带回皮质的利用率显著降低,在新皮质的其他几个区域,如枕叶、中央叶、岛叶、额叶或顶叶的利用率也显著降低[29]。动物和人类的研究进一步表明,长期暴露于外源性大麻素后,CB_1 受体的区域选择性和可逆性下调,在大麻戒断几周后,CB_1 受体的利用率恢复到正常水平[30]。因此,CB_1 受体结合减少可能反映了一种即刻状态,而不是一种持久的性状样特征,这可能是一种促进大麻依赖的神经适应。此外,[^{18}F]FMPEP-d2 PET 显像发现[31],与健康对照组相比,酒精依赖患者的整个大脑 CB_1 受体结合降低约 30%。与大麻吸食者不同,酒精依赖患者戒断约 3 周后 CB_1 受体没有恢复到正常水平,表明大麻和酒精滥用中 CB_1 受体下调的时间分辨率不同。

表 1 PET 显像在药物成瘾机制研究中的应用

受试者	靶点	显像剂	显像剂类型	结果	参考文献
可卡因成瘾者	多巴胺 D_2 样受体	[^{11}C]-(+)-PHNO	D_2/D_3 受体激动剂	可卡因成瘾者神经系统中 D_3 多巴胺受体水平升高	[7]
C57BL/6 小鼠和 D_2 敲除小鼠[a]	多巴胺 D_2 样受体	[^{18}F]-fallypride	D_2/D_3 受体激动剂	[^{18}F]-fallypride 与 D_3 受体的结合率低于 D_2 受体	[8]
可卡因成瘾者	mGluR5	[^{11}C]ABP688	选择性 mGluR5 放射性配体	可卡因成瘾者纹状体中 mGluR5 利用率降低	[12]
可卡因成瘾大鼠[a]	mGluR5	^{18}F-FPEB	选择性 mGluR5 放射性配体	可卡因可导致大鼠海马前额叶皮层涉及的大脑区域的 mGluR5 利用率降低	[15]

续表 1

受试者	靶点	显像剂	显像剂类型	结果	参考文献
酒精成瘾者	GABA	[^{11}C]氟马西尼	主要与 GABA 受体上的苯二氮䓬位点结合	酒精成瘾者小脑和内侧前额叶皮质中 GABA 受体利用率降低	[18]
阿片成瘾者	GABA	[^{11}C]Ro15-4513	主要与 GABA 受体的 α-5 亚单位结合	与对照组相比,阿片成瘾者脑内的 GABA 受体利用率降低	[19]
可卡因滥用者	KOR	[^{11}C]GR103545	选择性 KOR 激动剂	可卡因自我给药越多,KOR 的利用率越高	[25]
慢性大麻使用者	CB_1	[^{18}F]MK-9470	选择性 CB_1 放射性配体	长期吸食大麻者 CB_1 受体在颞叶、伏隔核、前/后扣带回皮质的利用率降低	[29]
酒精成瘾者	CB_1	[^{18}F]FMPEP-d2	选择性 CB_1 放射性配体	酒精成瘾者脑组织中 CB_1 受体的密度明显降低	[31]

a:实验对象是动物;mGluR5:代谢型谷氨酸受体 5 亚型;GABA:γ-氨基丁酸受体;KOR:κ-阿片受体;CB_1:大麻素受体 1

2 成瘾相关的转运蛋白显像

2.1 多巴胺转运蛋白(DAT)显像 DAT 是一种跨膜蛋白,其将多巴胺从细胞外空间泵入突触前神经元胞质内,其他转运蛋白再将多巴胺从胞质分离到囊泡中进行储存和释放。DAT 再摄取是清除突触多巴胺的主要途径。在多巴胺系统的标志物中,DAT 已被提出可用来反映多巴胺系统的完整性和功能性[32]。DAT 也是可卡因和安非他明等成瘾性药物的靶标。DAT 在突触多巴胺调节中起着关键作用,因此,评估中枢 DAT 浓度以探讨多巴胺与成瘾患者奖赏处理之间的关系显得尤为重要。目前,有几种正电子发射放射性核素标记的显像剂可用于体内 DAT 的 PET 显像,如[^{11}C]-可卡因、[^{11}C]β-CIT、[^{18}F]FCT、^{11}C-WIN 35428 和[^{11}C]d-threo-MP 等。在使用[^{11}C]β-CIT 的体内 PET 研究中,在帕金森病早期的壳核中发现 DAT 摄取量降低,但迄今为止还没有用于药物滥用的研究[33]。^{11}C-WIN 35428 的 PET 显像研究表明,海洛因使用者的 DAT 摄取量明显低于健康对照组[34]。^{11}C-WIN 35428 PET 显像还表明,注射甲基苯丙胺后滥用者的 DAT 摄取量降低[35],表明海洛因和甲基苯丙胺可诱导多巴胺的释放增加。一项使用哌甲酯预处理的 PET 显像研究显示,人脑中的[^{11}C]d-threo-MP 结合明显减少[36],说明中枢兴奋性药物可增加大脑中多巴胺的释放。一项使用 SPECT 扫描的研究发现,当前阿片类药物使用者纹状体 DAT 减少[37-38]。另一项使用 PET 扫描的研究报告表明,在接受美沙酮治疗的阿片类药物滥用的受试者中,纹状体 DAT 的减少更为显著[39]。Logan 等[40]用[^{11}C]-可卡因作为 DAT 的 PET 放射性显像剂,测定了可卡因滥用者纹状体 DAT 的浓度,发现可卡因滥用者纹状体 DAT 的浓度降低。但另一项使用[^{11}C]-可卡因的 PET 研究[41]表明,戒断超过 5 d 的可卡因滥用者和对照组之间的 DAT 结合没有显著差异,反映了可卡因滥用者纹状体 DAT 浓度降低可能是一种即刻状态。

2.2 囊泡单胺转运蛋白显像 啮齿类动物和人类囊泡单胺转运蛋白 VMAT1 和 VMAT2,前者主要存在于外周神经内分泌细胞中,而中枢神经系统的所有区域都没有,后者存在于中枢和外周交感神经系统的单胺类神经元中[42]。VMAT1 和 VMAT2 在人肾上腺髓质中共同表达,因此可能在滥用药物释放外周肾上腺素中都起作用,但啮齿类动物、灵长类动物和人类的中枢和外周神经系统似乎只表达 VMAT2。VMAT2 是一种负责将单胺类神经递质从细胞质转运到突触小泡的蛋白质,在调节突触前多巴胺浓度中起重要作用。*VMAT2* 基因敲除小鼠已经确定了 VMAT2 在维持中枢神经系统儿茶酚胺和 5-羟色胺水平,以及在去极化后神经元胞外释放单胺神经递质的过程中起着关键作用[43]。VMAT2 在大脑的所有单胺类神经元中均有表达,包括表达多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素和组胺的神经元。[^{11}C]-DTBZ 是 VMAT2 PET 显像研究中最常用的显像剂,已被用于许多非临床(啮齿类动物和灵长类动物)和临床 PET 研究,目的是对大脑中的单胺类神经末梢成像。通常认为[^{11}C]-DTBZ 与 VMAT2 的结合是多巴胺神经元完整性的稳定标志和多巴胺神经终末的体内标志[44]。一项用[^{11}C]-DTBZ 进行的体内 PET 研究发现,可卡因滥用者纹

状体中的[^{11}C]-DTBZ 结合明显减少[45]，表明多巴胺储存囊泡对慢性可卡因滥用或多巴胺能终末丢失具有代偿性下调作用。在一项针对“重度”甲基苯丙胺使用者的 PET 显像研究中，即使在戒断 3 个月后，纹状体[^{11}C]-DTBZ 结合还是降低了 10%，反映出甲基苯丙胺对 VMAT2 的长期影响[46]。

2.3 18-kDa 转运蛋白（TSPO）显像 小胶质细胞是中枢神经系统免疫监视系统中的关键分子，在线粒体中表达 TSPO 蛋白质，TSPO 是小胶质细胞活化（即小胶质细胞增生）的标志物。在神经炎症反应中，TSPO 较正常组织高表达[47]。基础研究表明，反复接触可卡因等精神刺激药物，会激活免疫反应，导致大脑炎症变化。可卡因滥用中导致多巴胺传递减少的一种可能机制可能涉及激活了大脑中的小胶质细胞[48]。基于这一假设，Narendran 等[49]用 PET 显像技术测定了[^{11}C]PBR28 与 TSPO 的结合，发现可卡因滥用者大脑中边缘多巴胺途径相关区域的 TSPO 结合与对照组没有差异。这一研究结果使人们对炎症介导的机制可以减少多巴胺在精神刺激性上瘾中的作用这一说法产生怀疑。新的非临床[50-51]和临床[52]的研究表明，抑制小胶质细胞活性可能会减弱甲基苯丙胺的奖赏效应。动物研究提供了与甲基苯丙胺和脑中小胶质细胞增生反应相关的证据，表明在非常高剂量的短期甲基苯丙胺暴露后，小胶质细胞活化并伴有炎症活化[53-54]。在一项使用靶向 TSPO 的放射性显像剂[^{11}C](R)PK11195 的 PET 研究中，报道了在平均戒断 1.8 年的 12 例甲基苯丙胺滥用者脑中 TSPO 大量整倍（3～15 倍）增加[55]。最近 Rathitharan 等[56]用第二代 TSPO PET 显像剂[^{18}F]FEPPA 来评估甲基苯丙胺滥用者脑中小胶质细胞的状态，与早期 PET 研究报告的结果不同，他们发现甲基苯丙胺组的受试者大脑[^{18}F]FEPPA 的分布在所有检查的脑区都是“正常”的，即没有升高。然而，这些发现并不排除以小胶质细胞为靶点的治疗可能有助于治疗甲基苯丙胺成瘾。他们的观察是初步的，需要更大的样本来更深入地探讨药物使用因素（包括剂量、模式和戒断时间）对小胶质细胞状态的可能影响。一些动物实验数据显示，[^{18}F]FEPPA 与 TSPO 结合的缺乏可能与甲基苯丙胺剂量不足或反复暴露后小胶质细胞反应减弱有关[56]。

3 脑血流显像

许多成瘾性药物在产生欣快感的同时可引起脑血流的改变。^{99m}Tc-ECD SPECT 显像研究可卡因的急性效应结果表明，可卡因可使受试者左侧尾壳核和右侧额叶下部的局部脑血流（rCBF）下降[57]。Danos 等[58]用 SPECT 检测了海洛因依赖者戒断时的 rCBF，发现多数患者颞叶和额叶等出现 rCBF 不足，其中颞叶最明显。Firestone 等[59]给人注射阿片类物质芬太尼后发现扣带回、眶额皮质、前额叶内侧和尾状核 rCBF 增加，而颞叶和小脑的 rCBF 减少。Krystal 等[60]用注射纳洛酮的方法给依赖者催瘾，结果注射纳洛酮使得依赖者出现明显戒断症状，与正常对照相比，依赖者戒断时全脑的血流量下降，额叶和顶叶血流量下降，丘脑血流量增加；正常人注射纳洛酮后出现右顶叶血流量下降，右颞叶和左基底节血流量增加。基于该结果，研究中认为戒断症状与全脑及颞叶血流量下降有关。另一项监测 rCBF 的 PET 研究[61]发现，观看可卡因相关的录像以引发渴求时，患者杏仁核和扣带回前部的 rCBF 增加，基底节（即尾状核和豆状核）rCBF 下降，而海马则没有变化。表明扣带回前部与选择性注意有关，而海马在渴求时没有被激活，可能因为明晰记忆是处在杏仁核驱动的情绪状态的下级。Sell[62]的研究表明，渴求与额叶下部、眶额皮质、海马及左侧岛叶等脑区 rCBF 的明显增加有关。

4 脑代谢显像

在过去的 20 多年里，人们对药物成瘾的认识有了很大的提高，认为药物成瘾是一种慢性脑疾病。^{18}F-FDG 脑葡萄糖代谢显像可以反映局部脑区神经元的兴奋程度。使用^{18}F-FDG 的 PET 扫描可以帮助研究人员识别受损区域的脑葡萄糖代谢，帮助分析药物如何影响神经传递系统和脑细胞的协调。一般认为药物成瘾者在戒断期大脑代谢活动处于一个低的水平[63]。Wu 等[64]研究了可卡因依赖者在戒断期的大脑代谢活动，发现在扣带回前端，左侧杏仁核、杏仁核周围及伏隔核出现绝对或相对的脑葡萄糖代谢下降。Volkow 等[65]观察了甲基苯丙胺滥用者脑葡萄糖代谢的情况，结果表明滥用者全脑代谢增加 14%，尤其是顶叶最为明显，增加了 20%。其还研究了可卡因成瘾者渴求得到和不渴求得到（告诉他们那是安慰剂）麻黄碱时脑代谢的变化，发现渴求者的小脑和丘脑有更强的活性，而不渴求者前额叶皮层活性更强。表明上述区域均参与了药物心理依赖的形成，在药物心理渴求形成中起着重要作用。

5 总结与展望

药物成瘾是一个非常复杂的过程，涉及脑和身

体的生理、生物机制众多,相互关系盘根错节,是成瘾相关研究潜在的最大挑战。PET 显像技术在帮助我们认识药物成瘾对脑的影响和明确所涉及脑区和受体等方面起了很大作用。然而,由于成瘾各阶段涉及脑区多,不少结构体积小、与周围组织的界限难以分清、易受部分容积效应影响、感兴趣区勾画困难,特别是目前所用显像剂,在特异性和品种方面都还有不足之处。因此,今后的 PET 成瘾研究可能在寻找更好的显像剂,特别是各受体系统不同组分特异的系列化显像剂,以及与基因、mRNA、细胞、抗体和治疗药物相关的显像剂等方面有所作为。包括利用 PET/CT 融合、PET/MRI 融合等组合技术,可能有助于克服现有技术方面的局限性。由于许多毒品研究不宜用于人体,所以动物模型和小动物专用 Micro PET 会在成瘾相关显像剂开发、技术开发、机制研究和治疗开发方面占有越来越重要的地位。

[参 考 文 献]

[1] 吕荣彬, 韩梅, 刘兴党. 人脑功能显像研究药物成瘾的新进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2009,33(4): 210 - 214.

[2] KANTHAN M, CUMMING P, HOOKER JM, *et al*. Classics in neuroimaging: imaging the dopaminergic pathway with PET[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(9): 1817 - 1819.

[3] HEIDBREDER CA, GARDNER EL, XI ZX, *et al*. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence[J]. *Brain Res Rev*, 2005, 49(1): 77 - 105.

[4] MACH RH, LUEDTKE RR. Challenges in the development of dopamine D2- and D3-selective radiotracers for PET imaging studies[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2018, 61(3): 291 - 298.

[5] GALLEZOT JD, BEAVER JD, GUNN RN, *et al*. Affinity and selectivity of [^{11}C]-(+)-PHNO for the D3 and D2 receptors in the rhesus monkey brain *in vivo*[J]. *Synapse*, 2012, 66(6): 489 - 500.

[6] PAYER D, BALASUBRAMANIAM G, BOILEAU I. What is the role of the D3 receptor in addiction? A mini review of PET studies with [^{11}C]-(+)-PHNO[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 52: 4 - 8.

[7] PAYER DE, BEHZADI A, KISH SJ, *et al*. Heightened D3 dopamine receptor levels in cocaine dependence and contributions to the addiction behavioral phenotype: a positron emission tomography study with [^{11}C]-+-PHNO[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(2): 311 - 318.

[8] MUKHERJEE J, CONSTANTINESCU CC, HOANG AT, *et al*. Dopamine D3 receptor binding of (18)F-fallypride: Evaluation using *in vitro* and *in vivo* PET imaging studies[J]. *Synapse*, 2015, 69(12): 577 - 591.

[9] BONSALL DR, KOKKINOU M, VERONESE M, *et al*. Single cocaine exposure does not alter striatal pre-synaptic dopamine function in mice: an [^{18}F]-FDOPA PET study[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(5): 551 - 560.

[10] KRYSTAL JH, MATHEW SJ, D'SOUZA DC, *et al*. Potential psychiatric applications of metabotropic glutamate receptor agonists and antagonists[J]. *CNS Drugs*, 2010, 24(8): 669 - 693.

[11] TERBECK S, AKKUS F, CHESTERMAN LP, *et al*. The role of metabotropic glutamate receptor 5 in the pathogenesis of mood disorders and addiction: combining preclinical evidence with human Positron Emission Tomography (PET) studies[J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 86.

[12] MILELLA MS, MARENGO L, LARCHER K, *et al*. Limbic system mGluR5 availability in cocaine dependent subjects: a high-resolution PET [(11)C]ABP688 study[J]. *Neuroimage*, 2014, 98: 195 - 202.

[13] KALIVAS PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(8): 561 - 572.

[14] BIRD MK, REID CA, CHEN F, *et al*. Cocaine-mediated synaptic potentiation is absent in VTA neurons from mGlu5-deficient mice[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(2): 133 - 141.

[15] DE LAAT B, WEERASEKERA A, LEURQUIN-STERK G, *et al*. Glutamatergic biomarkers for cocaine addiction: a longitudinal study using MR spectroscopy and mGluR5 PET in self-administering rats[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 952 - 959.

[16] XU C, ZHANG W, RONDARD P, *et al*. Complex GABAB receptor complexes: how to generate multiple functionally distinct units from a single receptor[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 12.

[17] RAVAN S, MARTINEZ D, SLIFSTEIN M, *et al*. Molecular imaging in alcohol dependence[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 125: 293 - 311.

[18] LINGFORD-HUGHES AR, WILSON SJ, CUNNINGHAM VJ, *et al*. GABA-benzodiazepine receptor function in alcohol dependence: a combined ^{11}C-flumazenil PET and pharmacodynamic study[J]. *Psychopharmacology*, 2005, 180(4): 595 - 606.

[19] LINGFORD-HUGHES A, REID AG, MYERS J, *et al*. A [^{11}C] Ro15 4513 PET study suggests that alcohol dependence in man is associated with reduced α5 benzodiazepine receptors in limbic regions[J]. *J Psychopharmacol*, 2012, 26(2): 273 - 281.

[20] MOELLER SJ, LONDON ED, NORTHOFF G. Neuroimaging markers of glutamatergic and GABAergic systems in drug addiction: Relationships to resting-state functional connectivity[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 61: 35 - 52.

[21] STOKES PR, MYERS JF, KALK NJ, *et al*. Acute increases in synaptic GABA detectable in the living human brain: a [^{11}C] Ro15-4513 PET study[J]. *Neuroimage*, 2014, 99: 158 - 165.

[22] LINGFORD-HUGHES A, MYERS J, WATSON B, *et al*. Using [(11)C]Ro15 4513 PET to characterise GABA-benzodiazepine receptors in opiate addiction: Similarities and differences with alcoholism[J]. *Neuroimage*, 2016, 132: 1 - 7.

[23] BRUIJNZEEL AW. Kappa-opioid receptor signaling and brain reward function[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 62(1): 127 - 146.

[24] CROWLEY NA, KASH TL. Kappa opioid receptor signaling in the brain: Circuitry and implications for treatment[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 62: 51 - 60.

[25] MARTINEZ D, SLIFSTEIN M, MATUSKEY D, *et al*. Kappa-opioid receptors, dynorphin, and cocaine addiction: a positron emission tomography study[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(10): 1720 - 1727.

[26] ZHENG MQ, NABULSI N, KIM SJ, *et al*. Synthesis and evaluation of ^{11}C-LY2795050 as a κ-opioid receptor antagonist radiotracer for PET imaging[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 455 - 463.

[27] ZHENG MQ, KIM SJ, HOLDEN D, *et al*. An improved antagonist radiotracer for the κ-opioid receptor: synthesis and characterization of (11)C-LY2459989[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(7): 1185 - 1191.

[28] LI SY, CAI ZX, ZHENG MQ, *et al*. Novel ^{18}F-labeled κ-opioid receptor antagonist as PET radiotracer: synthesis and *in vivo* evaluation of ^{18}F-LY2459989 in nonhuman primates[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 140 - 146.

[29] CECCARINI J, KUEPPER R, KEMELS D, *et al*. ^{18}F MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB_1 receptor availability in chronic Cannabis users[J]. *Addict Biol*, 2015, 20(2): 357 - 367.

[30] HIRVONEN J, GOODWIN RS, LI CT, *et al*. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB_1 receptors in chronic daily Cannabis smokers[J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(6): 642 - 649.

[31] HIRVONEN J, ZANOTTI-FREGONARA P, UMHAU JC, *et al*. Reduced cannabinoid CB_1 receptor binding in alcohol dependence

measured with positron emission tomography[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(8): 916 - 921.
[32] MCHUGH PC, BUCKLEY DA. The structure and function of the dopamine transporter and its role in CNS diseases[J]. *Vitam Horm*, 2015, 98: 339 - 369.
[33] RINNE JO, LAIHINEN A, NÅGREN K, *et al*. PET Examination of the monoamine transporter with [^{11}C]β-CIT and [^{11}C]β-CFT in early Parkinson's disease[J]. *Synapse*, 1995, 21(2): 97 - 103.
[34] 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[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 579(1 - 3): 160 - 166.
[35] VILLEMAGNE V, YUAN J, WONG DF, *et al*. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamine comparable to those recreationally abused by humans: evidence from [^{11}C] WIN-35, 428 positron emission tomography studies and direct *in vitro* determinations[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(1): 419 - 427.
[36] DING YS, FOWLER JS, VOLKOW ND, *et al*. Chiral drugs: comparison of the pharmacokinetics of [^{11}C]d-threo and l-threo-methylphenidate in the human and baboon brain[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, 131(1): 71 - 78.
[37] 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.
[38] LIANG CS, HO PS, YEN CH, *et al*. Reduced striatal dopamine transporter density associated with working memory deficits in opioid-dependent male subjects: a SPECT study[J]. *Addict Biol*, 2016, 21(1): 196 - 204.
[39] 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[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 579(1 - 3): 160 - 166.
[40] LOGAN J, VOLKOW ND, FOWLER JS, *et al*. Concentration and occupancy of dopamine transporters in cocaine abusers with [^{11}C]cocaine and PET[J]. *Synapse*, 1997, 27(4): 347 - 356.
[41] VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, *et al*. Cocaine uptake is decreased in the brain of detoxified cocaine abusers[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1996, 14(3): 159 - 168.
[42] PETER D, LIU Y, STERNINI C, *et al*. Differential expression of two vesicular monoamine transporters[J]. *J Neurosci*, 1995, 15(9): 6179 - 6188.
[43] TAKAHASHI N, MINER LL, SORA I, *et al*. VMAT2 knockout mice: heterozygotes display reduced amphetamine-conditioned reward, enhanced amphetamine locomotion, and enhanced MPTP toxicity[J]. *PNAS*, 1997, 94(18): 9938 - 9943.
[44] BOILEAU I, HOULE S, RUSJAN PM, *et al*. Influence of a low dose of amphetamine on vesicular monoamine transporter binding: a PET (+)[^{11}C]DTBZ study in humans[J]. *Synapse*, 2010, 64(6): 417 - 420.
[45] NARENDRAN R, LOPRESTI BJ, MARTINEZ D, *et al*. *In vivo* evidence for low striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) availability in cocaine abusers[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(1): 55 - 63.
[46] JOHANSON CE, FREY KA, LUNDAHL LH, *et al*. Cognitive function and nigrostriatal markers in abstinent methamphetamine abusers[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 185(3): 327 - 338.
[47] CHEN MK, GUILARTE TR. Translocator protein 18 kDa (TSPO): molecular sensor of brain injury and repair[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 118(1): 1 - 17.
[48] LEE CT, LEHRMANN E, HAYASHI T, *et al*. Gene expression profiling reveals distinct cocaine-responsive genes in human fetal CNS cell types[J]. *J Addict Med*, 2009, 3(4): 218 - 226.
[49] NARENDRAN R, LOPRESTI BJ, MASON NS, *et al*. Cocaine abuse in humans is not associated with increased microglial activation: an 18-kDa translocator protein positron emission tomography imaging study with [^{11}C]PBR28[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(30): 9945 - 9950.
[50] SNIDER SE, HENDRICK ES, BEARDSLEY PM. Glial cell modulators attenuate methamphetamine self-administration in the rat[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 701(1 - 3): 124 - 130.
[51] ATTARZADEH-YAZDI G, AREZOOMANDAN R, HAGHPARAST A. Minocycline, an antibiotic with inhibitory effect on microglial activation, attenuates the maintenance and reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in rat[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 53: 142 - 148.
[52] WORLEY MJ, SWANSON AN, HEINZERLING KG, *et al*. Ibudilast attenuates subjective effects of methamphetamine in a placebo-controlled inpatient study[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2016, 162: 245 - 250.
[43] THOMAS DM, WALKER PD, BENJAMINS JA, *et al*. Methamphetamine neurotoxicity in dopamine nerve endings of the striatum is associated with microglial activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(1): 1 - 7.
[54] BOWYER JF, ROBINSON B, ALI S, *et al*. Neurotoxic-related changes in tyrosine hydroxylase, microglia, myelin, and the blood-brain barrier in the caudate-putamen from acute methamphetamine exposure[J]. *Synapse*, 2008, 62(3): 193 - 204.
[55] MIZRAHI R, RUSJAN PM, KENNEDY J, *et al*. Translocator protein (18 kDa) polymorphism (rs6971) explains in-vivo brain binding affinity of the PET radioligand [(18)F]-FEPPA[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(6): 968 - 972.
[56] RATHITHARAN G, TRUONG J, TONG J, *et al*. Microglia imaging in methamphetamine use disorder: a positron emission tomography study with the 18 kDa translocator protein radioligand [F-18]FEPPA[J]. *Addict Biol*, 2021, 26(1): e12876.
[57] PALLAVICINI GJ, MASSARDO VT, ARANCIBIA SP, *et al*. Behavior of brain perfusion with SPECT tomography 99mTc ethylene dicysteine (ECD) in alcohol and cocaine dependents during abstinence[J]. *Rev Esp Med Nucl*, 2002, 21(6): 410 - 416.
[58] DANOS P, KASPER S, GRÜNWALD F, *et al*. Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: a HMPAO-SPECT study[J]. *Neuropsychobiology*, 1998, 37(4): 194 - 199.
[59] FIRESTONE LL, GYULAI F, MINTUN M, *et al*. Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography[J]. *Anesth Analg*, 1996, 82(6): 1247 - 1251.
[60] KRYSTAL JH, WOODS SW, KOSTEN TR, *et al*. Opiate dependence and withdrawal: preliminary assessment using single photon emission computerized tomography (SPECT)[J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 1995, 21(1): 47 - 63.
[61] CHILDRESS AR, MOZLEY PD, MCELGIN W, *et al*. Limbic activation during cue-induced cocaine craving[J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(1): 11 - 18.
[62] SELL LA, MORRIS JS, BEARN J, *et al*. Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2000, 60(2): 207 - 216.
[63] LONDON ED, SIMON SL, BERMAN SM, *et al*. Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(1): 73 - 84.
[64] WU JC, KLEIN EA, BELL KM, *et al*. 361. A PET study of FDG metabolism in abstaining cocaine addicts[J]. *Biol Psychiat*, 1996, 39(7): 607 - 607.
[65] VOLKOW ND, CHANG L, WANG GJ, *et al*. Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(3): 383 - 389.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 06 - 24