

烟碱乙酰胆碱受体 (nAChRs) 显像化合物的研究进展

刘钰霞 刘 宁 廖家莉

(四川大学原子核科学技术研究所, 辐射物理及技术教育部重点实验室 成都 610064)

摘要 概述了烟碱乙酰胆碱受体显像化合物的研究现状, 对存在的问题及今后的发展方向进行了初步探讨。

关键词 烟碱乙酰胆碱, 受体, 配体, 显像, 标记

中图分类号 O625.4

中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 受体显像研究是目前分子核医学和神经科学领域最引人注目的研究方向之一。CNS 受体主要包括: 多巴胺受体 (Dopamine Receptor)、乙酰胆碱受体 (Acetylcholine Receptor)、苯二氮杂卓受体 (Benzodiazepine Receptor)、5-羟色胺受体 (Serotonin Receptor)、阿片受体 (Opiate Receptor) 等。乙酰胆碱受体根据与之结合的药物的不同分为毒蕈碱乙酰胆碱受体 (M 受体) 和烟碱乙酰胆碱受体 (N 受体)。

烟碱乙酰胆碱受体 (Nicotinic acetylcholine receptor, nAChRs) 包括 $\alpha_4\beta_2$ 、 $\alpha_3\beta_x$ 、 $\alpha_2\beta_2$ 、 $\alpha_1\beta_1\delta_r$ 、 α_7 和 α_8 等亚型, 是离子通道受体。它在中枢神经系统中分布广泛, 还存在于神经肌接头后膜、交感副交感神经突触后膜。主要调整一些 CNS 功能, 包括神经递质释放和控制大脑血液的流动^[1]。大脑中 nAChRs 受体浓度变化被认为与帕金森病 (Parkinson's Disease, PD), 阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 等中枢神经紊乱性疾病及烟草成瘾 (Tobacco addiction) 有着密切关系。

同时, 研究还表明, 能激活中枢神经 nAChRs 的物质也可能改善大脑记忆及认知功能, 治疗焦虑症。此外, nAChRs 受体也是研究治疗痛感丧失, 癫痫发作药物的目标分子之一。

近十几年来, nAChRs 受体显像的研究日益引起国外学者的重视, 一些新的配体或化合物不断出现, 并用 ^{11}C 、 ^{18}F 、 $^{123/125}\text{I}$ 、 ^{76}Br 等放射性核素对前体化合物进行标记, 以便进行 nAChRs 受体的 PET 或 SPECT 显像^[2-3]。本文介绍了这方面的研究现状与进展, 并对存在的问题及今后的发展前景进行了初步探讨。

1 烟碱类显像化合物

在临床上最早尝试用于 nAChRs 受体显像的化合物是 Maziere 等开发的 [^{11}C] 烟碱 ([^{11}C]-Nicotine)^[4]。此外, 还合成了其类似物去甲烟碱 ((s)-Normicotine), 用于结合分析的 L-[^3H]Nicotine^[5], 以及 5-Iodo-nicotine^[6] (结构示于图 1)。其中, (s)-烟碱具有比 (s)-去甲烟碱对中枢神经 nAChRs 高 19 倍的亲和力。动物显像研究表明 [^{11}C] 烟碱迅速在

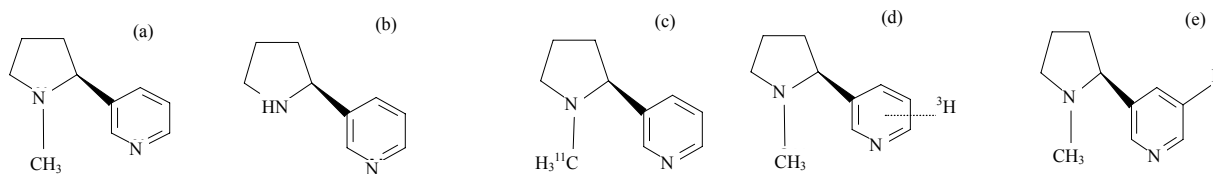


图 1 用于 nAChRs 研究的烟碱类化合物的结构式。

a. (s)-烟碱, b. (s)-去甲烟碱, c. (s)-[^{11}C]烟碱, d. L-[^3H]烟碱, e. (s)-5-I-烟碱

Fig.1 Structures of nicotine and the derivatives.

a. (s)-Nicotine, b. (s)-Normicotine, c. (s)-[^{11}C]-Nicotine, d. L-[^3H]Nicotine, e. (s)-5-Iodo-Nicotine

国家自然科学基金资助项目 (20071023)

第一作者: 刘钰霞, 女, 1974 年出生, 1997 年 7 月毕业于四川师范大学化学系, 现为四川大学原子核科学技术研究所硕士研究生

通讯作者: 刘宁, E-mail: nliu720@263.net

收稿日期: 2004-01-12, 修回日期: 2004-06-02

皮质区浓积；人脑显像研究表明，与不吸烟者相比，吸烟者脑中 N 受体浓度高；在 Alzheimer 病患者脑中观察到，其大脑皮质区 [^{11}C]烟碱的摄取率低。[^{11}C]烟碱虽然能够显像人脑烟碱受体，但其非特异结合部位多，在大脑中清除过快，而且还会引起一些不适反应，如心脏、呼吸等参数的明显改变，因此并不适宜于临床应用^[7-8]。

2 Epibatidine 类显像剂

自烟碱类化合物后，国外学者又研究合成了大

量其它可能用于 nAChRs 受体显像的配体及标记化合物，其中引人注目的是 1992 年报道的 Epibatidine^[9]。Epibatidine 是一种从南非毒蛙皮肤中分离出来的化合物，对 nAChRs 的许多亚型都具有特别高的亲和力（为烟碱亲和力的 20 倍）和特异性^[10-11]。此后，对基于 Epibatidine 的一些衍生物及 ^{18}F 、 ^{123}I 等标记的化合物进行了大量的研究。其中，[^{18}F]NFEP ([^{18}F]FPH)、[^{18}F]N-Methyl-NFEP^[12-13] 和 [^{123}I]IPH^[14-15]（结构示于图 2）已进行了狒狒或老鼠的 nAChRs 显像研究。

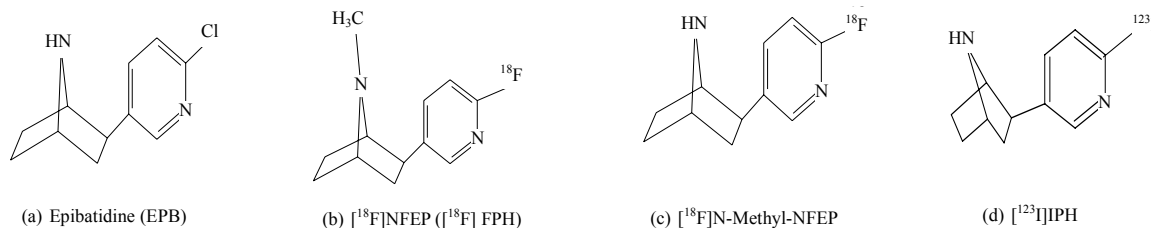


图 2 Epibatidine 和 ^{18}F 、 ^{123}I 标记的衍生物结构

Fig.2 Structures of Epibatidine and ^{18}F , ^{123}I labelled Epibatidine analogues

前体化合物的设计与合成是 nAChRs 受体显像化合物研究的关键。对于 [^{18}F]NFEP 和 [^{18}F]N-Methyl-NFEP 的合成，Ding 等采用 $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{I}^-$ 作为离去基团（Leaving Group）的合成路线具有比较高的放化产率^[12]。

动物实验研究表明^[12-13]，与烟碱相比，[^{18}F]NFEP 对小鼠和狒狒的 nAChRs 具有更高的亲和性和更好的特异性（非特异性结合 < 5%），且滞留时间更长，可用 PET 对狒狒大脑中的 nAChRs 进行灵敏的显像。在 nAChRs 受体含量高的区域，具有高的摄取与分布，与大脑 nAChRs 分布浓度具有很好的相关性。用 [^{123}I]IPH 也得到类似的研究结果。

通过烟碱抑制研究进一步表明，N-Me-(-)-epibatidine 比 (-)-Epibatidine 的特异性和亲和力低大约 2 倍；在大脑的不同部位，[^{18}F]N-Methyl-NFEP 的分布均大于 [^{18}F]NFEP；两种标记配体在狒狒大脑中的药理学与动力学表现相

似；去甲烟碱、Epibatidine 和 N-Me-epibatidine 都显示很小的立体选择性。

遗憾的是，毒性研究表明 Epibatidine 类化合物对小鼠或狗具有不可忽视的生理反应或毒副作用，只是 N-Me-epibatidine 比 Epibatidine 稍轻。由此可见，虽然 [^{18}F]N-Methyl-NFEP、[^{18}F]NFEP 和 [^{123}I]IPH 等都对动物大脑的 nAChRs 显示很高的特异性和亲和性，但明显的毒副反应及较窄的安全性范围大大限制了它们在临床上的进一步应用研究。

3 3-吡啶醚系列化合物

近来，国外学者将 nAChRs 显像化合物研究的注意力主要集中于一类新的 3-吡啶醚化合物。这些化合物的结构与以前报道的 nAChRs 配体的结构有所不同，但一般对大脑中的 nAChRs 有亚纳摩尔的亲和力，并已从结构上推导或合成了一系列类似物^[16]，（结构示于图 3）。

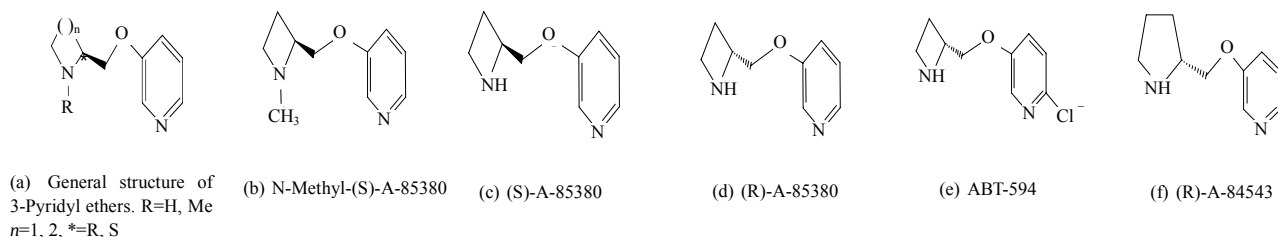


图 3 3-吡啶醚类似物的一般结构和几种 3-吡啶醚类似物的结构

Fig.3 Structures of 3-Pyridyl ethers and its several analogues

3.1 3-吡啶醚系列类似物的结构及性质

不少 3-吡啶醚系化合物对大脑中的 nAChRs 都显示了较高的特异性和亲和力。如 (s) A-85380 ($K_i = 52 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$), (R) A-85380 ($K_i = 50 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[9] 和 ABT-594^[14]等。而与烟碱结构相似的化合物 A-85380[3-(2(s)-氮杂环丁烷甲氧基)吡啶] 因具有与 Epibatidine 几乎同样高的亲和力, 且其毒性比 Epibatidine 低, 而被认为是其中最有力潜力的 nAChRs 受体显像的前体化合物。

同时, 一些 3-吡啶醚类化合物还对 nAChRs 的不同亚型具有不同的选择性。如(S)-N-Me-A-84543 对 $\alpha_4\beta_2$ 亚型的作用比对 $\alpha_4\beta_x$ 约高 84 倍, 而 A-85380 对 nAChRs 受体的 $\alpha_4\beta_2$ 亚型则具有特别高的选择性和亲和力^[17-19]。A-85380 和 Epibatidine 对 nAChRs 受体不同亚型的亲和力列于表 1。此外, N-甲基化及不同构型对 nAChRs 亚型的选择性及亲和性也有明显影响。

3.2 A-85380 的几种放射性标记化合物

对于 nAChRs 受体显像化合物的研究, 目前一般采用 ^{18}F 或 ^{123}I 等标记, 以便进行 PET 和 SPECT 显像。鉴于 A-85380 是 3-吡啶醚系化合物中最有潜力的 nAChRs 受体显像化合物, 国外学者首先合成并比较了稳定的 F 或 I 在 A-85380 不同位置时对 nAChRs 受体的亲和性^[20] (结果列于表 2)。由表 2 中 K_i 值可以看出, 6- ^{18}F -A-85380、5- $^{123/125}\text{I}$ -A-85380 和 2- ^{18}F -A-85380 是 A-85380 类中最值得研究的显像化合物 (结构示于图 4)。目前已先后报道了它们的合成及动物显像研究结果, 初步显示了该类化合物作为 nAChRs 显像剂的可能性。

表 1 Epibatidine 和 A-85380 对不同 nAChRs 亚型的结合特性比较

Table 1 Binding characteristics of Epibatidine and A-85380 at different subtype of nAChRs		
nAChRs	A-85380	Epibatidine
$Ki\alpha_4\beta_2$	52 pmol/L	43 pmol/L
$Ki\alpha_7$	148 nmol/L	16.2 nmol/L
$Ki\alpha_3\beta_x$	0.7 $\mu\text{mol/L}$	0.007 $\mu\text{mol/L}$
$Ki\alpha_1\beta_1\delta_r$	310 nmol/L	2 nmol/L
Kd	50 pmol/L	50 pmol/L

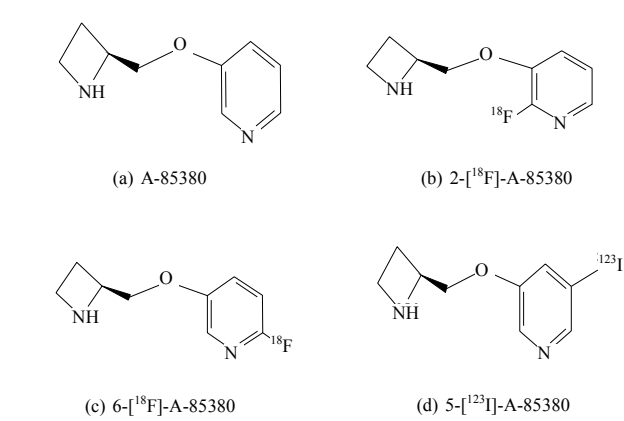


图 4 A-85380 及用 ^{18}F 、 ^{123}I 标记 A-85380 的结构
Fig.4 Structures of A-85380 and ^{18}F , ^{123}I labelled A-85380

表 2 A-85380 及其几种卤化类似物对 nAChRs 的亲和力与 Epibatidine 的比较

Table 2 nAChRs binding affinities for (+)-Epibatidine, A-85380, and halogenated analogues	
化合物 Compounds	$K_i/\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$
Epibatidine	8.4±0.2
A-85380	17±1
2-F-A-85380	46±5
2-I-A-85380	>1×10 ⁶
5-F-A-85380	25±1
5-I-A-85380	11±1
6-F-A-85380	25±3
6-I-A-85380	150±8

3.2.1 2- ^{18}F -A-85380 2- ^{18}F -A-85380 的制备一般以-I 或-NO₂ 作为离去基团, 其标记合成路线如图 5 所示^[21-22]。

2- ^{18}F -A-85380 在小鼠中的分布与 Epibatidine 类标记物 ^{18}F FPH 相似, 在 nAChRs 受体含量高的区域, 具有高的摄取与分布^[23-25]。在整个小鼠大脑中的摄取 5 min 为 1.22%ID/g, 15 min 时则达 1.86%ID/g, 然后放射性逐渐下降。而在 nAChRs 含量高的区域, 如丘脑, 30 min 摄取率达到 7.2%ID/g, 上丘脑为 6.8ID/g。其在大脑不同部位的摄取高低的次序与 nAChRs 在脑中的分布次序一致, 即丘脑>上丘脑>海马>小脑。注入 3 h 后, 丘脑/小脑和上丘

/小脑的比值分别达到 22 和 12.5。表明 2-[^{18}F]-A-85380 与 nAChRs 有选择性的结合。并且与其母体

化合物 A-85380 一样, 对 $\alpha_4\beta_2$ 亚型的亲和性更强。

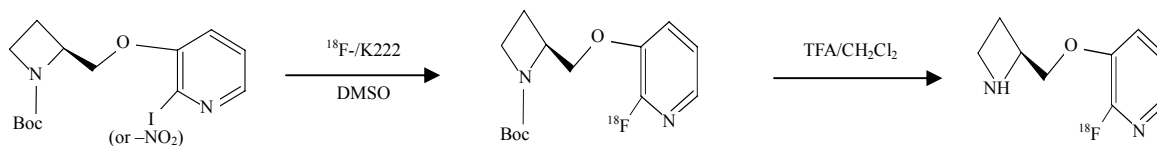


图 5 标记合成 2-[^{18}F]-A-85380 的路线

Fig.5 Radiochemical synthesis of 2-[^{18}F]floro-A-85380

通过相应的抑制实验也证实了上述的研究结果。若预先注射竞争性的 (-) 烟碱和金菊花碱, 则能明显抑制 2-[^{18}F]-A-85380 在小鼠丘脑和上丘脑的摄取, 而在 nAChRs 分布相应较少的小脑抑制效果则比较轻微。若预先注射 (-) 东莨菪碱 ((-)-Scopolamine) 或梅坎米胺 (Mecamylamine) 对 2-[^{18}F]-A-85380 在大脑中的结合没有影响, 说明 2-[^{18}F]-A-85380 对毒蕈碱乙酰胆碱受体没有亲和性。此外, 2-F-A-85380 (0.17 $\mu\text{mol/kg}$) 对 2-[^{18}F]-A-85380 的摄取也有明显的阻滞作用, 特别是丘脑和上丘脑部位, 其抑制率可达 85%。所有这些结果都表明 2-[^{18}F]-A-85380 对 nAChRs 有选择性的结合力。

毒理学研究表明, 用 2-[^{18}F]-A-85380 对小鼠进行 PET 显像, 在痕量时没有毒理学影响, 但在大剂量时可产生一定程度的影响。如注入 1 nmol/kg 的 2-F-A-85380 没有明显的生理反应; 注入剂量为 0.8-10 $\mu\text{mol/kg}$ 时, 则有一定程度的生理反应, 但还不至于引起动物死亡。其对小鼠的 LD_{50} 约为 15 $\mu\text{mol/kg}$, 为 Epibatidine 的 137 倍。

3.2.2 6-[^{18}F]-A-85380 6-[^{18}F]-A-85380 的制备可采用 -I、-NO₂ 或 N(CH₃)⁺T 作为离去基团^[26-27] (如图 6 所示), 其关键是前体化合物的合成。其中以 -N(CH₃)₃⁺T 为离去基团的方法放射性标记率较高, 但相应前体化合物的合成较复杂^[26]。

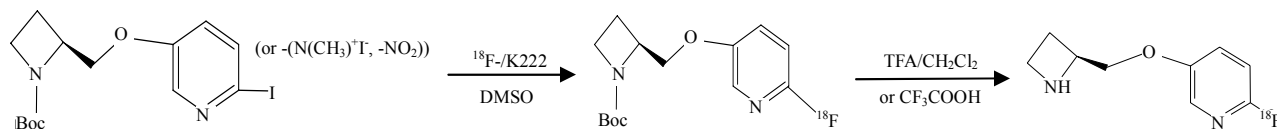


图 6 标记合成 6-[^{18}F]-A-85380 的路线

Fig.6 Radiosynthesis of 6-[^{18}F]floro-A-85380

与 2-[^{18}F]-A-85380 一样, 6-[^{18}F]-A-85380 在小鼠中的分布行为也与 nAChRs 在大脑中的分布次序一致 (丘脑>上丘脑>海马>小脑)^[27]。但 6-[^{18}F]-A-85380 在相应部位的摄取较高, 且比 2-[^{18}F]-A-85380 或 [^{18}F]FPH 在大脑中的滞留时间更长。

抑制实验的研究结果也与 2-[^{18}F]-A-85380 相似, 表明 6-[^{18}F]-A-85380 对 nAChRs 具有选择性的亲和力。

用 6-[^{18}F]-A-85380 进行 PET 显像时小鼠无明显的不适反应。用非放的 6-F-A-85380 进行进一步的毒理学实验发现, 静脉注射 0.3 nmol/kg 或皮下注射

0.125 $\mu\text{mol/kg}$ 的 6-F-A-85380, 没有明显的毒性反应。静脉注射 6-F-A-85380 对小鼠的 LD_{50} 大约为 1.74 $\mu\text{mol/kg}$, 虽然为 2-F-A-85380 ($\text{LD}_{50}=15 \mu\text{mol/kg}$) 的 1/9, 但仍然比 Epibatidine 的类似物 FPH 的 ($\text{LD}_{50}=40.6 \text{ nmol/kg}$) 高 23 倍。

3.2.3 5-[^{123}I]-A-85380 及相关标记物 由表 2 可以看出, 在 A-85380 类化合物中, 5-I-A-85380 对 nAChRs 的亲和性最高。为此, 5-[^{123}I]-A-85380 的合成与研究引起了相当的重视, 在合成中一般用 -SnMe₃ 作为离去基团^[28-29], 合成标记路线如图 7。

5- ^{123}I -A-85380 在小鼠和狒狒体内的 SPECT 显

像已表明对中枢 nAChRs 具有高特异性的分布，与其它 A-85380 类显像化合物的结果一致^[28-33]。^[123I]-A-85380 在 nAChRs 分布丰富的丘脑等部位的摄取 40 min 达到最高，但清除更为缓慢。^{123I} 的半衰期比 ¹¹C 和 ¹⁸F 长得多，因此用 5-^[123I]-A-85380 进行中枢 nAChRs 的 SPECT 显像具有一定的优势。

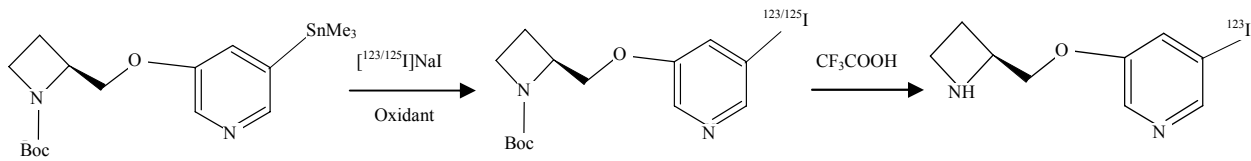


图 7 标记合成 5-^[123I]-A-85380 的路线

Fig.7 Radiochemical synthesis of 5-^[123I] iodo-A-85380

与 2-^[18F]-A-85380 类似，金菊花碱和非放的 5-I-A-85380 都能显著抑制 5-¹²³I-A-85380 在大脑中的吸收。

除了 5-^[123I]-A-85380 外，还合成了其它 ^{123/125}I 标记的 3-吡啶醚系列类似化合物，如 5-^[123I]-A-85865、5-^[123I]-A-84543 及 N-CH₃-5-^[123I]-A-85380 (结构见图 8)。其中 5-^[123I]-3-A-85380 对 nAChRs 的亲合性与 [³H]Epibatidine 的相似，比 5-^[123I]-A-

85865、5-^[123I]-A-84543 都强。值得注意的是 N-CH₃-5-^[123I]-A-85380 对 nAChRs 的亲合性较 5-^[123I]-A-85380 有显著降低^[31]。

5-I-A-85380 与其它配体对哺乳动物的四种主要 nAChRs 亚型结合的选择性的比较如表 3^[32]，由表 3 中可以看出，5-I-A-85380 对 nAChRs 具有与 Epibatidine 相似的亲和力，并对 α₄β₂ 的结合有高选择性。

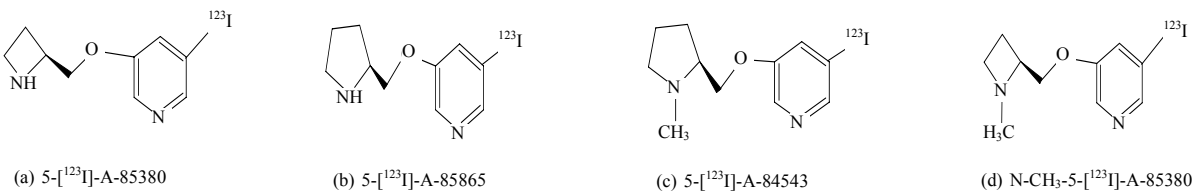


图 8 几种 ^{123I} 标记的化合物的结构

Fig.8 Structures of several 5-iodo-3-pyridyl ethers

表 3 5-I-A-85380 与其它配体对哺乳动物的四种主要 nAChRs 亚型结合的选择性的比较

Table 3 Binding selectivity of 5-iodo-A-85380 and other nAChRs ligand at four major mammalian nAChRs subtypes

配体 Ligand	nACRhs 四种主要亚型的 K_i 值			
	K_i at nAChRs subtype, Nm (Ratio to K_i at $\alpha_4\beta_2$)			
	$\alpha_4\beta_2$	$\alpha_3\beta_x$	α_7	Muscle
(±)IPH	0.027±0.004 (1)	0.11±0.04 (4)	30±3 (1,100)	6.5±0.1 (240)
(±)Epibatidine	0.008±0.001 (1)	0.049±0.02 (6)	4.0±0.5 (500)	7.5±0.5 (900)
(-)-Nicotine	0.84±0.13 (1)	100±20 (120)	130±10 (150)	1000±100 (1,200)
(-)-Cytisine	0.18±0.02 (1)	54±9 (300)	260±20 (1,400)	190±20 (1,100)
A-85380	0.017±0.002 (1)	14±2 (800)	17±2 (1,000)	320±20 (19,000)
5-Iodo-A-85380	0.010±0.001 (1)	51±5 (5,000)	250±20 (25,000)	1400±200 (140,000)

注射剂量为 3 mg/kg 的 5-I-A-85380 时,小鼠没有死亡。与 nAChRs 的其它几种显像化合物的毒性比较^[23,27,29], 5-I-A-85380 的毒性是最低的。

值得注意的是, Wong 等近来在充分的动物毒理研究的基础上,首次报道了 5-¹²³I-A-85380 用于人体临床的初步实验^[34]。研究结果表明, 5-¹²³I-A-85380 能安全地用于人体的 SPECT 显像, 在人脑中的摄取与分布与 nAChRs 在人脑中的分布有较好的相关性, 适合用于研究正常人和病人大脑中的 nAChRs 的含量。这一结果无疑是一个极大的鼓舞, 同时也为今后此类化合物的设计、合成、研究等提供了很有参考价值的信息。

4 结束语

在过去的十几年中, 研究 nAChRs 受体显像前体化合物的合成、标记在生物活性(亲和力和特异性)和药物代谢动力学(摄取、滞留和代谢)及毒理学等方面做了大量而卓有成效的工作, 取得了很大的进展。其中, A-85380 类化合物作为 nAChRs 受体配体的先导化合物具有发展潜力。特别是 ¹²³I 标记的 5-I-A-85380 已进入了初步临床研究, 这对于象中国这样一个 PET 机还不普遍的发展中国具有特别的意义。

尽管 nAChRs 受体显像工作已取得显著的进展, 但目前的研究还多限于动物实验。所以在先导化合物及其衍生物的基础上, 进行结构上的修饰, 并通过动物的体内、外受体的结合实验, 从而筛选出新的具有高亲和力和高特异性、高比活度、低毒性及适合的药物动力学性质的 nAChRs 受体显像剂, 并进行深入细致的临床研究是今后的发展方向。

参考文献

- Decker M W, Brioni J D, Bannan A W, *et al.* Life Sci, 1995, **56**(8): 545—570
- Fowler J S, Volkow N D, Wang G J, *et al.* J Nucl Med, 1999, **40**(7): 1154—1163
- 朴日阳. 同位素, 1998, **11** (4): 232—245
PIAO Riyang. J Isotopes, 1998, **11**(4): 232—245
- Mazeriere M, Comar D, Berger G. Eur J Nucl Med, 1976, **1**: 255—258
- Flynn D D, Mash D C. J Neurochem, 1986, **47**(6): 1948—1954
- Saji H, Watanabe A, Magata Y, *et al.* Chem Pharm Bull, 1997, **45**(2): 284—290
- Nyback H, Norberg A, Lngstrom B, *et al.* Prog Brain Res, 1989, **79**: 313
- Whitehouse P J, Martino A M, Antuono P G, *et al.* Disease Brain Res, 1986, **371**: 146—151
- Spande T F, Garaffo H M, Edwards M W, *et al.* J Am Chem Soc, 1992, **114**: 3475—3478
- Qian C, Li T, Shen T Y, *et al.* Eur J Pharmacol, 1993, **250**: R13—R14
- Badio B, Daly J W. Mol Pharmacol, 1994, **45**: 563—569
- Ding Y S, Liang F, Fowler J S, *et al.* J Labelled Compd and Radiopharm, 1997, **34**: 827—832
- Ding Y S, Molina P E, Fowler J S, *et al.* Nucl Med Biol, 1999, **26**: 139—148
- Musachio J L, Horti A, London E D, *et al.* J Labelled Compd and Radiopharm, 1996, **38**: 39—47
- Davila-Garcia M I, Musachio J L, Perry D C, *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1997, **282**(1): 445—451
- Abreo M A, Lin N H, Garvey D S, *et al.* J Med Chem, 1996, **39**: 817—825
- Sullivan J P, Donnelly-Roberts D, Briggs C A, *et al.* Neuropharmacology, 1996, **35**(6): 725—734
- Curzon P, Nikkel A L, Bannan A W, *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, **287**: 847—853
- Valette H, Bottlaender M, Dolle F, *et al.* J Nucl Med, 1999, **40**(8): 1374—1380
- Koren A O, Horti A G, Mukhin A G, *et al.* J Med Chem, 1998, **41**(19): 3690—3698
- Dolle F, Valette H, Bottlaender M, *et al.* J Lablled Compd Radiopharm, 1998, **37**: 451—463
- Liu N, Ding Y S, Wang T, *et al.* Nucl Sci Tech, 2002, **13**(2): 92—97
- Valette H, Bottlaender M, Dollé F, *et al.* Life Sci, 1999, **64**(5): 93—97
- Horti A G, Scheffel U, Koren A O, *et al.* Nucl Med Biol, 1998, **25**(7): 599—603
- Dolle F, Dolci L, Valette H, *et al.* J Med Chem, 1999, **42**(12): 2251—2259
- Ding Y S, Liu N, Wang T, *et al.* Nucl Med Biol, 2000, **27**(4): 381—389
- Scheffel U, Horti A G, Koren A O, *et al.* Nucl Med Biol, 2000, **27**(1): 51—56
- Horti A G, Koren A O, Lee A, *et al.* Nucl Med Biol, 1999, **26**(2): 175—182
- Musachio J L, Villemagne V L, Scheffel U A, *et al.* Nucl Med Biol, 1999, **26**(2): 201—207
- Zoghbi S S, Tamagnan G, Fujita M, *et al.* Nucl Med Biol, 2001, **28**: 91—96

- 31 Fan H, Scheffel U A, Raeseo P, *et al.* J Nucl Med Biol, 2001, **28**: 911—921
- 32 Mukhin A G, Gundisch D, Horti A G, *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 2000, **57**: 642—649
- 33 Musachio J L, Scheffel U, Finley P A, *et al.* Life Sci, 1998, **62**(22): PL 351—357
- 34 Wong D F, Brasic J R, Zhou Y, *et al.* J Nucl Med. Proceedings of the SNM 48th Annual Meeting, 2001, 142

Progress of ligands for imaging nicotinic acetylcholine receptor (nAChRs)

LIU Yuxia LIU Ning LIAO Jiali

(Key Laboratory of Radiation Physics and Technology, Education Ministry of China, Institute of Nuclear Science and Technology, Sichuan University, Chengdu 610064)

Abstract Nicotinic acetylcholine receptor (nAChRs) are involved in various pharmacological effects or disease states. In this paper, the progress of ligands for imaging nicotinic acetylcholine receptor (nChRs) is reviewed with 34 references. Additionally, its situation, problems and prospect are discussed.

Key words Nicotinic acetylcholine receptor (nAChRs), Receptor, Ligand, Imaging, Radiosynthesis

CLC O625.4