

烟碱型乙酰胆碱受体在血管性认知功能障碍中的作用

韩婷婷 尹雅芙

110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院核医学科

通信作者: 尹雅芙, Email: yinyf-2001@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.017

【摘要】 烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)在认知功能中起重要作用。血管性认知功能障碍(VCI)的发生严重影响患者的健康及生活质量。通过对VCI的早期诊断和及时有效的干预,有可能延迟甚至阻止痴呆的发生。随着nAChRs神经受体显像剂的不断研发,更适合人体显像的受体显像剂不断出现;PET/CT、PET/MR等分子影像技术的发展和运用,推动了VCI的相关研究发展,为VCI的早期诊断和治疗提供了强有力的支持。该文综述了VCI的发病机制、nAChRs与VCI的关系、nAChRs受体显像的研究进展以及VCI的治疗。

【关键词】 认知障碍;痴呆,血管性;受体,烟碱;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81671717)

Role of nicotinic acetylcholine receptors in vascular cognitive impairment Han Tingting, Yin Yafu

Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Yin Yafu, Email: yinyf-2001@163.com

【Abstract】 Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) play an important role in cognitive function. Vascular cognitive impairment (VCI) seriously affects the health and quality of life. Early diagnosis and timely effective intervention of VCI may delay or even prevent the occurrence of dementia. The development of nAChRs agents and molecular imaging, such as PET/CT or PET/MR, may promote research on the early diagnosis and treatment of VCI. This review summarizes the pathogenesis of VCI, the relationship between nAChRs and VCI, the progress on nAChRs receptor imaging, and the treatment of VCI.

【Key words】 Cognition disorders; Dementia, vascular; Receptors, nicotinic; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671717)

血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)主要是由血管因素导致的从轻度认知障碍到痴呆的一类综合征,现为导致痴呆的第2位原因,仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)^[1]。VCI不仅包括了血管性痴呆(vascular dementia, VaD),还包括无痴呆的VCI(VCI no dementia, VCIND)和混合性痴呆。认知功能障碍(cognitive impairment, CI)是影响中老年人健康及生活质量的重要因素之一,因此若能在轻度CI(mild CI, MCI)阶段准确诊断患者,并对其危险因素进行早期干预,则有可能延迟甚至阻止痴呆的发生。烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)是化学门控的阳离子通道蛋白,其广泛存在于中枢神经系统中,在认知功能活动中发挥重要作用,研究证实神经型nAChRs与AD、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、精神分裂症、注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)等神经退行性疾病^[2-5]、缺血性损伤^[6]、脑出血^[7]等的发生密切相关。

一、VCI概述

1. 概念及流行病学。CI又称认知功能减退,是指认知功能(主要包括识别、语言、记忆、应用及时间、地点和空间的辨别能力等)受到不同程度损害的状态,轻者为MCI,重者为各种类型的痴呆。VCI是由脑血管病危险因素(如高血压、糖尿病和高脂血症等)以及明显(如脑梗死和脑出血等)或不

明显的脑血管病(如白质疏松和慢性脑缺血)引起的从MCI到痴呆的一大类综合征。据估计,老年人CI大约有8%~15%是由VaD引起的,尸检报告^[8]提示这种情况发生率在0.03%~58.00%。

2. VCI的发病机制。(1)血管机制。脑血管性疾病引起年龄相关的CI,其性质及程度取决于颅内外血管损伤程度及组织变化的解剖位置。血管性脑损伤和梗死最常见的病因是动脉粥样硬化和心源性疾病。在缺血性脑卒中,50%由血栓栓塞事件引起,25%由颅内小血管病变(small vessel disease, SVD)引起^[9]。有研究^[10]表明,与健康对照组比较,VCIND患者SPECT脑血流灌注显像可见双侧额叶、左侧顶上小叶、左侧丘脑局部脑血流明显下降。另有研究^[11]发现,与健康对照组比较,VCIND、VaD患者的SPECT脑血流灌注显像可见额叶、颞叶、基底节和顶叶局部脑血流明显下降。SPECT较其他方法能更早地显示大脑功能状态及脑缺血状况,从而更早地反映神经细胞在亚临床期的血流灌注异常改变。SVD涉及小动脉硬化、透明变性,以及发生在脑白质、基底节、丘脑的腔隙性脑梗死。神经影像学研究表明,内侧颞叶和海马萎缩与VaD和SVD相关联,但与AD类型及后续发展的程度不同有关。利用¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT研究PD相关CI患者的脑葡萄糖代谢特点,分析脑代谢的改变同蒙特利尔认知评估量表评估结果

的相关性发现,视空间功能、执行功能与后部皮质区域(枕叶、顶叶)代谢相关,延迟回忆与颞叶代谢相关^[13]。Seo 等^[14]应用¹⁸F-FDG PET 对小血管性 MCI (small vascular MCI, svMCI) 组与健康对照组的血流灌注进行比较后发现,svMCI 组代谢减退区域主要集中在丘脑、内囊、颞上回、前扣带皮质、扣带回、右侧基底节区、小脑及脑干,这与 AD 患者低代谢脑区分布不同。在神经退行性疾病方面,MR 对于血管性痴呆诊断有较大价值,而 PET 可用于 Lewy 体痴呆和额颞叶痴呆的诊断和鉴别诊断。

(2) 神经认知结构的损害。与神经功能相关的大脑中的特定结构的破坏可引起认知障碍。如 Papez 回路、前额叶皮质和纹状体环路、白质、海马与内侧颞叶灰质等,阻断或延缓信息传递通路,可直接导致认知功能改变。Papez 回路中前组丘脑核损伤时表现记忆障碍。大脑前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)和纹状体环路中,额叶损害时工作记忆力下降,纹状体与 PFC 联系广泛,可合成多巴胺,并通过多巴胺依赖环路影响认知过程^[15]。Stebbins 等^[16]的影像学研究显示,丘脑对认知功能具有重要意义,丘脑与同侧额叶和扣带回皮质联系密切,管理执行、认知、分析思维能力等,丘脑小病灶也可导致其与皮质之间的联系中断,使相应皮质功能受到抑制而产生痴呆。王崇等^[17]对缺血性脑卒中后 VCI 患者的研究显示,VCI 组中颞叶、丘脑、尾状核头部梗死者发生认知功能障碍多于其他部位梗死者,说明上述部位的梗死更容易引起 VCI。

(3) 胆碱能系统受损机制。乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)是中枢神经系统重要的神经递质,在学习和记忆等认知功能中有特殊作用。VaD 患者脑脊液 Ach 含量显著减少,胆碱乙酰化酶是 Ach 水解的主要生物酶,当该酶活性下降、Ach 酯酶活性增强时就出现 Ach 功能不足,尤其是颞叶和海马的活性显著降低,间接支持了 Ach 合成不足、胆碱能系统受损的机制。中枢神经系统 Ach 功能不足可能并非 AD 患者的特征性变化,任何原因导致的痴呆都有可能引起中枢神经系统 Ach 功能障碍,从而导致学习、记忆等认知功能下降。

二、nAChRs 与 VCI

1. nAChRs。nAChRs 是五聚体配体门控离子通道蛋白,迄今为止,已发现 17 种亚单位,根据分布的不同可分为肌肉型和中枢型。研究^[18-19]表明,nAChRs 在中枢神经系统中分布广泛,主要分布在海马、丘脑、前额叶皮质、皮质基底节,以及腹侧中脑多巴胺能神经元及中缝核 5-羟色胺能神经元中。在中枢神经系统中, $\alpha_4\beta_2$ 及 α_7 nAChRs 在认知过程中起主要作用^[18],而 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 受体亚型在大脑的占比约 90%^[20]。有研究^[21]表明,AD、PD 及一些脑部病变患者脑组织中 nAChRs 的含量较健康人群明显降低。

2. nAChRs 与认知功能的关系。研究^[22]表明,nAChRs 的激活可以防止神经退行性病变、缺血性脑损伤、脑出血导致的神经元损伤。大量研究^[23-24]显示,在 AD、MCI、PD、癫痫、尼古丁依赖、多数的抑郁症及精神分裂症患者中,皮质及皮质下 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 结合异常。Zambrano 等^[25]应用烟碱受体激动剂后引起小鼠额叶皮质、海马、中脑和后脑的 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 密度上调。最近的研究^[26]表明,烟碱能够减少脱氧麻黄碱(methamphetamine, METH)所致的新物体识别实验缺

陷,同时伴有多区域(如海马 CA1 以及 CA3 区、齿状回和边缘皮质等)的 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 密度的增加,可见烟碱改善 METH 诱导的 CI 主要与海马及边缘皮质的 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 密度上调有关。

研究^[27]发现,神经炎性病变与 CI 密切相关,脑内小胶质细胞活化所介导的神经炎性病变是疾病发生的早期机制之一,抗炎治疗也因此成为改善认知障碍(特别是 AD 和 PD 相关的认知障碍)的有效手段。PK11195 [1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methyl-propyl)-3-isoquinoline carboxamide] 为异喹啉的配体,能与在激活的小胶质细胞上表达的外周苯二氮革结合位点结合,¹¹C-PK11195 可有效用于神经炎性病变的研究中,表明在急性炎性病变和神经退行性病变中存在活化的小胶质细胞^[28]。此外,在 PD 动物模型及由环己酮二腺建立的脱髓鞘、脑外伤、脑卒中、脑瘫模型中,通过¹¹C-PK11195 显像,证明了活化小胶质细胞的存在^[29]。研究^[22]证实,nAChRs 的 2 种亚型($\alpha_4\beta_2$ nAChRs 及 α_7 nAChRs)均参与了由烟碱导致的巨噬细胞促炎因子分泌减少的过程。Martín 等^[30]通过大脑中动脉栓塞法制备了缺血大鼠模型,并对其进行了 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 受体显像,结果显示 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 在抑制炎症反应中起重要作用。研究^[31]显示,Ach 或烟碱能够有效地减弱巨噬细胞的活化,进而通过减少炎症因子的产生发挥抗炎作用。烟碱改善 CI,一方面是由于上调了 nAChRs 的密度,另一方面则是因 nAChRs 激活了抗炎通路,进而减轻病变损伤。

三、nAChRs 受体显像的研究进展

CI 主要基于临床诊断,但神经影像学发挥着越来越重要的作用,其能为疾病的早期诊断、痴呆严重程度的评估提供客观的生物学指标。核医学分子影像技术能够在 VCI 症状出现早期发现 nAChRs 减少。目前研究的 nAChRs 受体显像剂主要是用于中枢神经系统 $\alpha_4\beta_2$ 亚型和 α_7 亚型的 nAChRs 受体显像剂。这些化合物由于低结合亲和力,大部分尚处于动物显像研究阶段。

1. ²⁻¹⁸F-FA-85380 PET 及 ⁵⁻¹²³I-IA-85380 SPECT 显像。尼古丁类似物、地棘蛙素类似物及 3-吡啶乙醚化合物是用于非侵入性体内研究的分子探针。用¹¹C、¹⁸F、⁷⁶Br 和¹²³I 等放射性核素标记的上述类似物已用于 PET 和 SPECT 显像,但由于毒性等问题,尼古丁及地棘蛙素未进一步用于人体研究。3-吡啶乙醚化合物对 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 具有较高的亲和力和选择性^[32],其中 ²⁻¹⁸F-FA-85380、⁵⁻¹²³I-IA-85380 及 ⁶⁻¹⁸F-FA-85380 已经用于人类的研究^[33-34]。²⁻¹⁸F-FA-85380 是目前较成熟的用于 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs PET 显像的药物之一,以其为显像剂的人脑研究^[35]结果显示,AD、PD、精神分裂症等患者脑内 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 降低。由此可见,该显像剂在评价退行性神经病变相关的烟碱神经元的丢失中起到重要作用。Martín 等^[30]的研究证实,缺血大鼠脑内 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 显著减少,而受体分布部位与脑缺血部位吻合。PET 可应用 nAChRs 的放射性配体 ²⁻¹⁸F-FA-85380 及 ⁶⁻¹⁸F-FA-85380 非侵入性定量分析 nAChRs 在人脑中的分布,缺点是放射性配体与 nAChRs 有较慢的结合动力学,需要较长的显像时间(2~4 h)方能进行可靠的定量。

2. ¹⁸F-nifene。研究^[36]显示, nifene 能与大鼠脑中的

$\alpha_4\beta_2$ nAChRs 选择性结合,并能在体内被尼古丁替代。在 β_2 基因敲除小鼠脑中进一步证实了 ^{18}F -nifene 结合的选择性^[37]。在恒河猴中, ^{18}F -nifene 可被富含 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 的脑区快速摄取,并在各种脑区被迅速清除^[38]。 ^{18}F -nifene 的这些性质使其成为能够用于人体研究的 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 放射性示踪剂。

3. ^{18}F -nifrolidine、 ^{18}F -nifzetidine、 ^{18}F -nifrolene。研究^[39]显示, ^{18}F -nifrolidine 比 2- ^{18}F -FA-85380 及 6- ^{18}F -FA-85380 具有更高的结合动力学,在猴体内注射 ^{18}F -nifrolidine 后 120~150 min,可见该显像剂在丘脑的平衡。为了进一步评价氮杂环丁烷对亲和力和体内动力学的影响,Pichika 等^[40]开发了 ^{18}F -nifzetidine,该显像剂的体内结合动力学明显慢于 ^{18}F -nifrolidine,而与 2- ^{18}F -FA-85380 相似,并且需要 >3 h 的显像时间。 ^{18}F -nifene 相对较快的结合动力学可能是由于存在 3,4-脱氢脯氨酸环的缘故。Pichika 等^[39]在此基础上研发出了 ^{18}F -nifrolene,该显像剂的平均放化产率为 5%~10%,总合成时间为 120 min,比活性为 75 GBq/ μmol ,放化纯>98%。

4. ^{18}F -flubatine PET 显像。 ^{18}F -flubatine 是第 2 代 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 受体显像剂,具有结合动力学更快、扫描时间更短及能定量分析等特点。该显像剂包括 2 种对映异构体:(-)- ^{18}F -flubatine 和 (+)- ^{18}F -flubatine。研究^[41-42]显示,在小鼠、仔猪^[41]及恒河猴^[42]中,该显像剂均表现出对 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 的高亲和力和高选择性。Sabri 等^[43]对健康志愿者进行的研究表明,(-)- ^{18}F -flubatine 是理想的体内显像放射性配体,具有比活性高、血浆蛋白结合低、血-脑屏障穿透力强、能与 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 可逆结合、高特异性/非特异性摄取比值等优点。临床前研究^[44]表明,(-)- ^{18}F -flubatine 比(+)- ^{18}F -flubatine 具有更高的 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 结合亲和力,可在 AD 的早期阶段对 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 的轻微减少进行敏感探测。

5. α_7 nAChRs PET 显像。4- ^{11}C -甲基苯基 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-羧酸乙酯{4- ^{11}C -methylphenyl 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylate, ^{11}C -CHIBA} 是第 1 个用于人脑 α_7 nAChRs 受体显像的放射性配体,但非特异性摄取较高^[45]。研究^[46-47]显示,7-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-基)-2- ^{18}F 氟化二苯并[b,d]噻吩-5,5-二氧化物{7-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2- ^{18}F -fluorodibenzo[b,d]thiophene-5,5-dioxide, ^{18}F -DBT} 对 α_7 nAChRs 具有较高的结合力和选择性,3-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-基)-6- ^{18}F 氟化二苯并[b,d]噻吩-5,5-二氧化物{3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-6- ^{18}F -fluorodibenzo[b,d]thiophene-5,5-dioxide, ^{18}F -ASEM} 的亲和力和选择性更高,常被用于 α_7 nAChRs 的体内定量分析;而 ^{18}F -DBT 更适用于非灵长类动物 α_7 nAChRs 分布的定量分析。 ^{18}F -ASEM 已成功用于人脑 α_7 nAChRs 的显像研究,是目前最有前景的显像剂之一^[48]。 ^{18}F -AZ11637326、 ^{18}F -NS10743、 ^{11}C -NS14492 等显像剂因结合亲和力不高,目前仅用于动物实验,未应用于临床研究。

四、VCI 的治疗

1.胆碱酯酶抑制剂。VaD 患者存在 Ach 通路的破坏,致使脑内 Ach 含量减少,而治疗轻度 VCI 主要以提高和稳定脑组织内 Ach 系统的代谢功能为主要靶点。Ach 酯酶抑制剂

通过抑制脑内 Ach 酶,增加突触间隙 Ach 水平,提高记忆脑区的神经传导功能,从而增强大脑信息的传递,起到改善大脑学习记忆的作用。1 项 24 周的研究^[49]证实,无论海马是否萎缩,多奈哌齐治疗后的 VaD 患者认知功能均好于对照组,而总体功能和日常生活能力与对照组无明显区别。Wilkinson 等^[50]的研究证实,在双盲随机对照试验开始时即接受多奈哌齐治疗的 VaD 患者,其认知功能好于 24 周后再转为多奈哌齐治疗的患者。与其他胆碱酯酶抑制剂相似,卡巴拉汀对 75 岁以上 VaD 患者的认知功能有所改善,而对年轻 VaD 患者无明显效果,这可能是因为高龄患者更容易合并 AD,所以对胆碱酯酶抑制剂反应较好。

2. *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDA)拮抗剂。研究^[51]表明,脑缺血后过度释放的兴奋性氨基酸可以通过 NMDA 受体激活内源性神经干细胞,促进其增值、分化,进而达到修复神经功能的作用;而美金刚可以轻度改善 VCI 患者认知功能,特别是与小血管病相关的 VCI。

3.钙通道阻滞剂。钙通道阻滞剂尼莫地平可改善认知功能。通过抑制钙离子向血管平滑肌细胞内流,抑制平滑肌细胞内磷酸二酯酶的活性,使细胞内环磷酸腺苷酸浓度增高,从而达到松弛血管平滑肌、降低血管阻力、增加脑血流量、减轻脑缺血及再灌注损伤后血管周围炎性反应的目的。

依达拉奉(edaravone)是一种自由基清除剂,具有神经保护作用,对血管性认知功能损害有修复作用。有研究^[52]表明,依达拉奉能有效促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的生物活性,抑制神经炎性病变,增强血管修复功能,进而发挥脑保护作用。

4.中成药。银杏制剂^[53]以及大豆异黄酮^[54]等植物、食物成分可以改善 AD、VaD 等的认知功能。

5.其他药物。一定剂量烟碱能够改善脑卒中大鼠缺血性认知功能。有研究^[28,32-33]表明,在烟碱上调 $\alpha_4\beta_2$ nAChRs 的同时,还能够降低炎症因子的表达,其将成为治疗缺血性 CI 的突破点,为临床治疗提供新的治疗证据。

五、展望

大量的临床研究表明,VCI 是一类具有高度个体差异性、可干预性的综合征,nAChRs 的改变在 VCI 的发病、疾病进展及预后中发挥着重要作用。神经影像学在这一领域发挥了越来越重要的作用,能为疾病的早期诊断、痴呆严重程度的评估等提供客观的生物学指标。随着 nAChRs 神经受体显像剂的不断研发,更适合人体显像的新型受体显像剂将不断出现,伴随着 PET/CT、PET/MR 等分子影像技术的发展和运用,必将推动 VCI 的相关研究,为 VCI 的早起诊断和治疗提供最强有力的支持。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Werring DJ, Gregoire SM, Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment[J]. J Neurol Sci, 2010, 299(1-2): 131-135. DOI:10.1016/j.jns.2010.08.034.
- [2] Araya JA, Ramirez AE, Figueroa-Aroca D, et al. Modulation of neuronal nicotinic receptor by quinolizidine alkaloids causes neuroprotection on a cellular Alzheimer model[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 42(1): 143-155. DOI:10.3233/JAD-132045.

- [3] Ciobica A, Padurariu M, Hritcu L. The effects of short-term nicotine administration on behavioral and oxidative stress deficiencies induced in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Psychiatr Danub*, 2012, 24(2): 194-205.
- [4] Jubelt LE, Barr RS, Goff DC, et al. Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-smokers with and without schizophrenia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 199(1): 89-98. DOI: 10.1007/s00213-008-1133-8.
- [5] Jucaite A, Öhd J, Potter AS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of $\alpha_4\beta_2^*$ nicotinic acetylcholine receptor agonist AZD1446 (TC-6683) in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(6): 1251-1265. DOI:10.1007/s00213-013-3116-7.
- [6] Shimohama S, Greenwald DL, Shafron DH, et al. Nicotinic alpha 7 receptors protect against glutamate neurotoxicity and neuronal ischemic damage[J]. *Brain Res*, 1998, 779(1-2): 359-363. DOI:10.1016/S0006-8993(97)00194-7.
- [7] Hijioka M, Matsushita H, Hisatsune A, et al. Therapeutic effect of nicotine in a mouse model of intracerebral hemorrhage[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(3): 741-749. DOI: 10.1124/jpet.111.182519.
- [8] Jellinger KA. The pathology of "vascular dementia": a critical update[J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 14(1): 107-123. DOI: 10.3233/JAD.2008.14110.
- [9] Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(5): 659-685. DOI:10.1007/s00401-016-1571-z.
- [10] 王兆平, 王文静, 王前友, 等. 血管性认知障碍无痴呆患者 SPECT 脑血流显像特点[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(1): 78-81. DOI:10.3969/j.issn.1000-1492.2012.01.022.
Wang ZP, Wang WJ, Wang QY, et al. Image analysis of SPECT in patients with VCIND[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2012, 47(1): 78-81. DOI:10.3969/j.issn.1000-1492.2012.01.022.
- [11] 韩彦青, 李光来. 血管性痴呆患者脑血流变化特点[J]. *中国药物与临床*, 2005, 5(8): 591-593. DOI:10.3969/j.issn.1671-2560.2005.08.010.
Han YQ, Li GL. Characteristics of regional cerebral blood flow imaging in patients with vascular dementia[J]. *Chin Remed Clin*, 2005, 5(8): 591-593. DOI:10.3969/j.issn.1671-2560.2005.08.010.
- [12] Firbank MJ, He J, Blamire AM, et al. Cerebral blood flow by arterial spin labeling in poststroke dementia[J]. *Neurology*, 2011, 76(17): 1478-1484. DOI:10.1212/WNL.0b013e318217e76a.
- [13] 浦兰兰, 解敬慧, 冯洪波, 等. 帕金森病认知功能障碍的 ^{18}F -FDG PET/CT 研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 146-150. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.011.
Pu LL, Xie JH, Feng HB, et al. Evaluation of metabolic changes in Parkinson's disease patients with different severities of cognitive impairments by ^{18}F -FDG PET/CT brain imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(2): 146-150. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.011.
- [14] Seo SW, Cho SS, Park A, et al. Subcortical vascular versus amnesic mild cognitive impairment: comparison of cerebral glucose metabolism[J]. *J Neuroimaging*, 2009, 19(3): 213-219. DOI:10.1111/j.1552-6569.2008.00292.x.
- [15] Gabrieli JD. Memory systems analyses of mnemonic disorders in aging and age-related diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(24): 13534-13540. DOI:10.1073/pnas.93.24.13534.
- [16] Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2008, 39(3): 785-793. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.507392.
- [17] 王崇, 王建明, 董瑞国, 等. 缺血性脑卒中患者血管性认知功能障碍的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2014(15): 4165-4168. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2014.15.024.
Wang C, Wang JM, Dong RG, et al. The affecting factors of vascular cognitive impairment in patients with ischemic stroke[J]. *Chin J Gerontol*, 2014(5): 4165-4168. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2014.15.024.
- [18] Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain[J]. *Prog Neurobiol*, 2000, 61(1): 75-111. DOI:10.1016/S0301-0082(99)00045-3.
- [19] Mo YX, Yin YF, Li YM. Neural nAChRs PET imaging probes[J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(2): 135-143. DOI:10.1097/MNM.000000000000032.
- [20] Lindstrom J, Anand R, Peng X, et al. Neuronal nicotinic receptor subtypes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 757: 100-116. DOI:10.1111/j.1749-6632.1995.tb17467.x.
- [21] O'Neill MJ, Murray TK, Lakics V, et al. The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in acute and chronic neurodegeneration[J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2002, 1(4): 399-411. DOI:10.2174/1568007023339166.
- [22] Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Faranesh N, et al. Suppression of neuroinflammation and immunomodulation by the acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine[J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 203(1): 12-22. DOI:10.1016/j.jneuroim.2008.06.018.
- [23] Okada H, Ouchi Y, Ogawa M, et al. Alterations in $\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptors in cognitive decline in Alzheimer's aetiopathology[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 10): 3004-3017. DOI: 10.1093/brain/awt195.
- [24] Saricicek A, Esterlis I, Maloney KH, et al. Persistent β_2^* -nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(8): 851-859. DOI:10.1176/appi.ajp.2012.11101546.
- [25] Zambrano CA, Short CA, Salamander RM, et al. Density of $\alpha_4\beta_2^*$ nAChR on the surface of neurons is modulated by chronic antagonist exposure[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3(2): e00111. DOI:10.1002/prp2.111.
- [26] Vieira-Brock PL, McFadden LM, Nielsen SM, et al. Nicotine administration attenuates methamphetamine-induced novel object recognition deficits[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(12): pyv073. DOI:10.1093/ijnp/pyv073.
- [27] Rehman SU, Shah SA, Ali T, et al. Anthocyanins reversed D-galactose-induced oxidative stress and neuroinflammation mediated cognitive impairment in adult rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 255-271. DOI:10.1007/s12035-015-9604-5.
- [28] Gerhard A, Trender-Gerhard I, Turkheimer F, et al. *In vivo* imaging of microglial activation with [^{11}C](R)-PK11195 PET in progressive supranuclear palsy[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(1): 89-93. DOI:10.1002/mds.20668.
- [29] Kannan S, Saadani-Makki F, Muzik O, et al. Microglial activation in perinatal rabbit brain induced by intrauterine inflammation: detection with [^{11}C](R)-PK11195 and small-animal PET[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 946-954. DOI:10.2967/jnumed.106.038539.

- [30] Martín A, Szczupak B, Gómez-Vallejo V, et al. *In vivo* PET imaging of the $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor as a marker for brain inflammation after cerebral ischemia[J]. J Neurosci, 2015, 35(15): 5998-6009. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3670-14.2015.
- [31] Sun J, Zhang S, Zhang X, et al. IL-17A is implicated in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in aged rats via microglial activation[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 165. DOI:10.1186/s12974-015-0394-5.
- [32] Abreo MA, Lin NH, Garvey DS, et al. Novel 3-pyridyl ethers with subnanomolar affinity for central neuronal nicotinic acetylcholine receptors[J]. J Med Chem, 1996, 39(4): 817-825. DOI:10.1021/jm9506884.
- [33] Fujita M, Seibyl JP, Vaupel DB, et al. Whole-body biodistribution, radiation absorbed dose, and brain SPET imaging with [^{123}I] 5-i-A-85380 in healthy human subjects[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(2): 183-190. DOI: 10.1007/s00259-001-0695-z.
- [34] 姜玉艳,尹雅芙,李亚明.氟化及碘化 3-[2(S)-氮杂环丁烷甲氧基]吡啶的临床研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(4): 322-325. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.04.023.
Jiang YY, Yin YF, Li YM. Progress on the clinical research of fluoro-3(2(S)-2-azetidylmethoxy) pyridine and Iodo-3-(2(S)-azetidylmethoxy) pyridine [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(4): 322-325. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.04.023.
- [35] Lotfipour S, Mandelkern M, Brody AL. Quantitative molecular imaging of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the human brain with A-85380 radiotracers[J]. Curr Med Imaging Rev, 2011, 7(2): 107-112. DOI:10.2174/157340511795445676.
- [36] Kant R, Constantinescu CC, Parekh P, et al. Evaluation of F-nifene binding to $\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptors in the rat brain using microPET imaging[J]. EJNMMI Res, 2011, 1: 6. DOI:10.1186/2191-219X-1-6.
- [37] Bieszczad KM, Kant R, Constantinescu CC, et al. Nicotinic acetylcholine receptors in rat forebrain that bind ^{18}F -nifene: relating PET imaging, autoradiography, and behavior[J]. Synapse, 2012, 66(5): 418-434. DOI:10.1002/syn.21530.
- [38] Hillmer AT1, Wooten DW, Moirano JM, et al. Specific $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor binding of [^{18}F] nifene in the rhesus monkey[J]. Synapse, 2011, 65(12): 1309-1318. DOI:10.1002/syn.20965.
- [39] Pichika R, Kuruvilla SA, Patel N, et al. Nicotinic $\alpha_4\beta_2$ receptor imaging agents. Part IV. Synthesis and biological evaluation of 3-(2-(S)-3,4-dehydropyrrolinyl methoxy)-5-(3'- ^{18}F -fluoropropyl) pyridine (^{18}F -nifrolene) using PET[J]. Nucl Med Biol, 2013, 40(1): 117-125. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2012.09.009.
- [40] Pichika R, Easwaramoorthy B, Christian BT, et al. Nicotinic $\alpha_4\beta_2$ receptor imaging agents. Part III. Synthesis and biological evaluation of 3-(2-(S)-azetidylmethoxy)-5-(3'- ^{18}F -fluoropropyl) pyridine (^{18}F -nifzetidine) [J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(8): 1183-1192. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2011.05.005.
- [41] Brust P, Patt JT, Deuther-Conrad W, et al. *In vivo* measurement of nicotinic acetylcholine receptors with [^{18}F] norchloro-fluoro-homoepibatidine[J]. Synapse, 2008, 62(3): 205-218. DOI:10.1002/syn.20480.
- [42] Hockley BG, Stewart MN, Sherman P, et al. (-)-[^{18}F] Flubatine: evaluation in rhesus monkeys and a report of the first fully automated radiosynthesis validated for clinical use [J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2013, 56(12): 595-599. DOI:10.1002/jlcr.3069.
- [43] Sabri O, Becker GA, Meyer PM, et al. First-in-human PET quantification study of cerebral $\alpha_4\beta_2^*$ nicotinic acetylcholine receptors using the novel specific radioligand (-)-[^{18}F] Flubatine [J]. Neuroimage, 2015, 118: 199-208. DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.05.065.
- [44] Sattler B, Kranz M, Starke A, et al. Internal dose assessment of (-)- ^{18}F -flubatine, comparing animal model datasets of mice and piglets with first-in-human results [J]. J Nucl Med, 2014, 55(11): 1885-1892. DOI:10.2967/jnumed.114.137059.
- [45] Toyohara J, Sakata M, Wu J, et al. Preclinical and the first clinical studies on [^{11}C] CHIBA-1001 for mapping α_7 nicotinic receptors by positron emission tomography [J]. Ann Nucl Med, 2009, 23(3): 301-309. DOI:10.1007/s12149-009-0240-x.
- [46] Teodoro R, Scheunemann M, Deuther-Conrad W, et al. A promising PET tracer for imaging of α_7 nicotinic acetylcholine receptors in the brain: design, synthesis, and *in vivo* evaluation of a dibenzothiophene-based radioligand [J]. Molecules, 2015, 20(10): 18387-18421. DOI:10.3390/molecules201018387.
- [47] Hillmer AT, Zheng MQ, Li S, et al. PET imaging evaluation of [^{18}F] DBT-10, a novel radioligand specific to α_7 nicotinic acetylcholine receptors, in nonhuman primates[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(3): 537-547. DOI:10.1007/s00259-015-3209-0.
- [48] Horti AG. Development of [^{18}F] ASEM, a specific radiotracer for quantification of the α_7 -nAChR with positron-emission tomography [J]. Biochem Pharmacol, 2015, 97(4): 566-575. DOI:10.1016/j.bcp.2015.07.030.
- [49] Román GC, Salloway S, Black SE, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size[J]. Stroke, 2010, 41(6): 1213-1221. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.570077.
- [50] Wilkinson D, Róman G, Salloway S, et al. The long-term efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2010, 25(3): 305-313. DOI:10.1002/gps.2340.
- [51] Möbius HJ, Stöfler A. Memantine in vascular dementia[J]. Int Psychogeriatr, 2003, 15(Suppl 1): 207-213. DOI: 10.1017/S1041610203009219.
- [52] Kitagawa Y. Edaravone in acute ischemic stroke[J]. Intern Med, 2006, 45(5): 225-226. DOI:10.2169/internalmedicine.45.0143.
- [53] Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis [J]. BMC Geriatr, 2010, 10: 14. DOI:10.1186/1471-2318-10-14.
- [54] 张伯礼,王永炎,陈汝兴,等.健脑益智颗粒治疗血管性痴呆的随机双盲临床研究[J].中国中西医结合杂志, 2002, 22(8): 577-580. DOI:10.3321/j.issn:1003-5370.2002.08.005.
Zhang BL, Wang YY, Chen RX, et al. Clinical randomized double-blinded study on treatment of vascular dementia by jiannao yizhi cranule[J]. China J Integr Trad West Med, 2002, 22(8): 577-580. DOI:10.3321/j.issn:1003-5370.2002.08.005.

(收稿日期:2017-11-18)