大麻素1型受体正电子发射断层显像在神经精神疾病中的应用进展

马丽娟¹, 吴 爽¹, 张 凯², 田 梅¹, 张 宏^{1,3,4}

1. 浙江大学医学院附属第二医院核医学科 浙江大学医学PET中心 浙江省医学分子影像重点实验室 浙江大学核医学与分子影像研究所, 浙江 杭州 310009
2. 日本理化学研究所生命机能研究中心健康与病态科学研究室, 日本 神户 650-0047
3. 浙江大学生物医学工程教育部重点实验室, 浙江 杭州 310027
4. 浙江大学生物医学工程与仪器科学学院, 浙江 杭州 310027

[摘 要] 大麻素1型受体(CB1R)作为内源性大麻素系统的主要成员,是中枢神经系统表达最丰富的受体之一。CB1R主要分布在突触前神经元的轴突末梢,参与神经元兴奋性及突触可塑性调节,在多种神经精神疾病的致病机制中发挥着重要作用。近年来CB1R放射性配体的不断研发及正电子发射断层成像(PET)等分子影像技术的日渐成熟,有助于实现CB1R在中枢神经系统中表达与分布的在体可视化。目前,CB1R PET显像可以有效评估亨廷顿病及精神分裂症等神经精神疾病患者体内的CB1R水平变化及其与病情严重程度之间的联系,从而为神经精神疾病诊治提供新的见解。本文就CB1R PET显像在阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、精神分裂症、创伤后应激障碍、大麻使用障碍及抑郁症中的应用进展进行综述。

[关键词] 大麻素1型受体;正电子发射断层成像;神经退行性变性疾病;精神疾病;精神分裂症;综述

[中图分类号] R445;R74 [文献标志码] A

Progress on the application of positron emission tomography imaging of cannabinoid type 1 receptor in neuropsychiatric diseases

MA Lijuan¹, WU Shuang¹, ZHANG Kai², TIAN Mei¹, ZHANG Hong^{1,3,4} (1. Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang University Medical PET Center, Key Laboratory of Medical Molecular Imaging of Zhejiang Province, Institute of Nuclear Medicine and Molecular Imaging of Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 2. Laboratory for Pathophysiological and

收稿日期:2021-03-08 接受日期:2021-05-09 网络预发表日期:2021-06-22

基金项目:国家自然科学基金(81725009,82030049,32027802)

第一作者:马丽娟,硕士研究生,主要从事神经精神疾病分子影像学研究;E-mail:21818298@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0002-8219-0201

通信作者:张 宏,教授,博士生导师,主要从事神经精神疾病分子影像学研究;E-mail:h Zhang21@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0002-4084-5150

Health Science, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Kobe 650-0047, Japan;
3. Key Laboratory for Biomedical Engineering of Ministry of Education, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China; 4. College of Biomedical Engineering and Instrument Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Corresponding author: ZHANG Hong, E-mail: hzhang21@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-4084-5150>

[**Abstract**] Cannabinoid type 1 receptor (CB1R), as the major member of the endocannabinoid system, is among the most abundant receptors expressed in the central nervous system. CB1R is mainly located on the axon terminals of presynaptic neurons and participate in the modulation of neuronal excitability and synaptic plasticity, playing an important role in the pathogenesis of various neuropsychiatric diseases. In recent years, the consistent development of CB1R radioligands and the maturity of molecular imaging techniques, particularly positron emission tomography (PET) may help to visualize the expression and distribution of CB1R in central nervous system *in vivo*. At present, CB1R PET imaging can effectively evaluate the changes of CB1R levels in neuropsychiatric diseases such as Huntington's disease and schizophrenia, and its correlation with the disease severity, therefore providing new insights for the diagnosis and treatment of neuropsychiatric diseases. This article reviews the application of CB1R PET imaging in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, schizophrenia, post-traumatic stress disorder, cannabis use disorder and depression.

[**Key words**] Cannabinoid type 1 receptor; Positron emission tomography; Neurodegenerative disease; Mental disease; Schizophrenia; Review

[**缩略语**] 大麻素1型受体(cannabinoid type 1 receptor, CB1R); 大麻素2型受体(cannabinoid type 2 receptor, CB2R); 正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET); β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β); 亨廷顿蛋白(huntingtin, HTT); ^{11}C -匹兹堡复合物B (^{11}C -Pittsburgh compound B, ^{11}C -PIB); 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)

内源性大麻素系统是中枢神经系统中普遍存在的脂类信号传导系统,由内源性大麻素、内源性大麻素合成水解酶和内源性大麻素受体组成^[1]。内源性大麻素受体主要分为CB1R和CB2R。CB1R主要分布在中枢和周围神经系统,参与神经元兴奋性及突触可塑性调节;而CB2R主要分布在中枢和外周的免疫细胞内,参与抗炎和免疫调节^[2]。越来越多的证据表明,CB1R在人类多种脑部疾病中发挥着重要作用,主要包括神经退行性变性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病)和精神障碍疾病(如精神分裂症、创伤后应激障碍、大麻使用障碍、抑郁症)^[2-3]。PET作为一种先

进的分子影像技术,既能够通过无创方式观察脑生化、代谢及功能变化,又能够对特定受体进行成像获取活体水平特定受体的表达及分布,从而实现神经受体表达与分布的在体可视化。近年来,CB1R特异性显像剂的出现为在体研究CB1R在神经精神疾病中的作用提供了可能。CB1R PET显像的应用有望揭示人类神经精神疾病背后的神经调控机制,为神经精神疾病诊治带来新的突破^[4]。为了在体研究CB1R与神经精神疾病发病机制及其与病情严重程度之间的联系,从而利于寻找神经精神疾病新型有效的治疗靶点,本文就CB1R PET在神经精神疾病中的应用进展进行综述。

1 CB1R与神经精神疾病关系密切

CB1R是中枢神经系统中表达最丰富的G蛋白偶联受体之一,包含472个氨基酸,具有七次跨膜结构,由细胞内3个环、细胞外3个环和第8个螺旋结构组成^[5]。2016年,刘志杰团队解析了人源CB1R和拮抗剂AM6538的三维精细结构^[6],随后又成功解析了CB1R和拮抗剂Taranabant及激动剂AM11542、AM841复合物的三维精细结构^[7-8],揭示了CB1R的重要结构特征及其与多种配体的相互作用模式。他们首次发现CB1R的氨基端构象在拮抗剂配体的识别中发挥着重要作用,其与细胞外第二个环形成一个V型环,可插入配体结合口袋,有利于其与配体的结合^[7]。他们还首次揭示了CB1R与激动剂小分子的相互作用模式,CB1R的两个氨基酸在CB1R激活过程中发挥着“双耦合开关”的作用,而其他G蛋白偶联受体的激活大多只需要一个氨基酸参与。此外,与拮抗剂结合口袋相比,激动剂结合口袋的体积减少了53%^[8]。这些结构特征与CB1R的激活及其多种生理功能密切相关,并为今后设计高效、高特异性、较少不良反应的药物及分子探针提供了至关重要的结构和理论基础。

CB1R高表达于大脑的边缘系统(如前额叶皮层、基底神经节、伏隔核、海马)、应激反应相关脑区(如杏仁核、室旁核)以及小脑^[9]。此外,CB1R还表达于外周神经系统及其他非神经系统部位^[10]。在神经系统中,CB1R主要分布于突触前神经元的轴突末梢,参与抑制突触前膜谷氨酸、 γ -氨基丁酸、去甲肾上腺素、多巴胺和5-羟色胺等多种神经递质的释放^[11]。CB1R可以被其配体如内源性大麻素、植物大麻素和合成大麻素等激活,CB1R活化后通过内源性大麻素系统触发一系列下游反应,如腺苷酸环化酶的抑制、离子通道的激活和神经兴奋性的调节等,从而调控学习、记忆、动机、食欲、疼痛、情绪和炎症等多种中枢生理病理过程^[10,12]。

已有大量研究表明神经精神疾病患者脑内CB1R的表达及功能水平会发生改变,尽管发生这种改变的潜在机制尚不明确,且其在神经精神疾病发生发展中的作用仍有争议,但已经证明一些靶向CB1R的药物(如大麻素、CB1R激动剂和CB1R拮抗剂等)可以用于治疗神经精神疾病^[2,13-14]。如天然大麻素四氢大麻酚和大麻二酚

可以通过激活CB1R以减轻 τ 蛋白过度磷酸化、胶质细胞活化和 $A\beta$ 诱导的神经毒性,从而改善阿尔茨海默病患者的大脑炎症水平和认知功能^[13,15];大麻素和CB1R激动剂可以调节多巴胺信号、谷氨酸信号和脑源性神经营养因子的浓度等,从而促进创伤后应激障碍患者恐惧记忆消退,改善其焦虑和抑郁情绪,并缓解睡眠和认知障碍^[16]。

2 CB1R PET显像剂的发展及特点

PET神经受体显像的关键之一在于制备高特异性的分子靶向探针。成功的CB1R PET放射性探针应具有高度亲和力和中等亲脂性($\log D=1\sim 4$),亲脂性过高会导致大量非特异性结合,亲脂性过低会导致血脑屏障通透性差^[1]。第一代CB1R PET显像剂大多数是基于利莫那班合成的,如 ^{18}F -SR144385,存在亲脂性过高或血脑屏障通透性差的缺点,因此不适合临床应用^[17]。近年来研究人员通过降低亲脂性并保持高亲和力合成了一系列第二代CB1R PET显像剂。如基于CB1R拮抗剂合成的 ^{11}C -OMAR(又称 ^{11}C -JHU75528)和 ^{11}C -SD5024,以及基于CB1R反向激动剂合成的 ^{18}F -MK-9470、 ^{18}F -FMPEP- d_2 和 ^{11}C -MePPEP。目前这五种显像剂已应用于人体的临床研究,但存在洗脱速度较慢或脱氟程度较高等缺陷。Lahdenpohja等^[18]报道了一种新型钆介导氟化的CB1R特异性放射性配体 ^{18}F -FPATPP,与其他第二代CB1R PET显像剂相比,其显著加快了大脑的洗脱速度并降低了脱氟程度,同时还增加了大脑摄取,因此在临床成像中具有广阔的应用前景。但 ^{18}F -FPATPP的合成条件复杂且严格,今后需要进一步改进其合成方法,并开展更多的临床应用研究。第二代CB1R PET显像剂特点及临床应用见表1^[19-36]。

3 CB1R PET显像剂在神经退行性变性疾病中的应用

3.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是一种最常见的与年龄相关的神经退行性变性疾病,临床上以进行性记忆丧失和认知障碍为主要特征,其病理基础是 τ 蛋白异常磷酸化和 $A\beta$ 斑块沉积^[37]。研究发现,CB1R激动剂能够缓解 $A\beta$ 和 τ 蛋白诱导的神经毒性作用和炎症水平,表明CB1R在阿尔茨海默病中发挥神经保护作用^[15]。Takkinen等^[33]使用 ^{18}F -FMPEP- d_2 PET

表 1 第二代大麻素1型受体正电子发射断层成像显像剂特点及临床应用
Table 1 Characteristics and clinical application of representative second-generation radioactive imaging agents in positron emission tomography of cannabinoid type 1 receptor

显像剂名称	显像剂类型	亲和力Ki值(nmol/L)	脂水分布系数logD值*	脑内主要分布	优点	缺点	在神经精神疾病中摄取情况
¹¹ C-OMAR ^[19-24]	拮抗剂	2.05	3.30	苍白球、扣带回、壳核、海马、小脑、皮层	较强选择性、亲和力和特异性,可逆,洗脱快	脑摄取较少	精神分裂症摄取增加或摄取减少 创伤后应激障碍摄取增加 大麻使用障碍摄取减少
¹¹ C-SD5024 ^[20]	拮抗剂	0.47	3.79	额叶、顶叶、颞叶、扣带回、尾状核、小脑	强特异性,中等亲和力和脑摄取	洗脱较慢	—
¹⁸ F-MK-9470 ^[20,25-31]	反向激动剂	0.10	4.70	皮层、海马、尾状核、壳核、小脑	较强选择性及脑摄取,强亲和力和中度特异性,稳定	洗脱较慢	阿尔茨海默病摄取未见差异 帕金森病摄取减少 亨廷顿病摄取减少 精神分裂症摄取增加 大麻使用障碍摄取减少
¹⁸ F-FMPEP-d ₂ ^[20,32-35]	反向激动剂	0.11	4.20	前额叶皮层、壳核、海马、小脑	强选择性、脑摄取、亲和力和特异性及稳定性	易脱氟及洗脱较慢	阿尔茨海默病摄取减少 精神分裂症摄取减少 大麻使用障碍摄取减少
¹¹ C-MePPEP ^[20,34,36]	反向激动剂	0.11	4.80	前额叶皮层、枕叶皮层、海马、壳核、丘脑、小脑	强脑摄取、特异性及亲和力,稳定及可逆	洗脱慢	精神分裂症摄取减少
¹⁸ F-FPATPP ^[18]	反向激动剂	—	—	顶颞叶皮层、纹状体、额叶皮层、海马、小脑	强选择性、特异性及稳定性,低脱氟,洗脱快	合成复杂	—

*酸碱度为7.4。“—”:无相关数据。¹¹C-OMAR:4-氟基-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-(¹¹C-甲氧基苯基)-N-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺);¹¹C-SD5024:[氟基-¹¹C](-)-3-(4-氯苯基)-N-[(4-氟基苯基)磺酰基]-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒;¹⁸F-MK-9470:N-[2-(3-氟基苯基)-3-(4-(2-¹⁸F-氟乙氧基)苯基)-1-甲基丙基]-(5-甲基-2-吡啶氧基)-2-乙基丙酰胺;¹⁸F-FMPEP-d₂:(3R,5R)-5-[(3-¹⁸F-氟甲氧基-d₂)苯基]-3-[(R)-1-苯基乙基氨基]-1-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷-2-酮;¹¹C-MePPEP:(3R,5R)-5-(3-(¹¹C-甲氧基苯基)-3[(R)-1-苯基乙基氨基]-1-(4-三氟甲基苯基));¹⁸F-FPATPP:(3R,5R)-5-(3-(¹⁸F-氟苯基)3-(((R)-1-苯基乙基)氨基)-1-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷-2-酮。

评估了阿尔茨海默病小鼠中CB1R结合力,结果显示仅雄性阿尔茨海默病小鼠中CB1R的结合力具有年龄和基因型依赖性,与年龄匹配的野生型小鼠比较,阿尔茨海默病小鼠的顶颞叶皮层和海马中的CB1R结合力减弱,但两组CB1R蛋白表达水平差异无统计学意义。而一项联合使用¹⁸F-MK-9470和Aβ显像剂¹¹C-PIB的临床研究发现,与健康受试者相比,阿尔茨海默病患者全脑¹¹C-PIB的摄取增加,但¹⁸F-MK-9470的摄取差异无统计学意义,CB1R结合力与Aβ沉积程度和神经心理测试得分也无明显相关性^[26]。与τ蛋白和Aβ斑块特异性显像剂比较,目前CB1R显像剂在阿尔茨海默病的诊疗中虽然没有明显优势,但对于阿尔茨海默病患者体内内源性大麻素系统紊乱及CB1R改变的

机制研究仍具有一定前景,这将为阿尔茨海默病的分子病理学机制提供重要的影像学依据。

3.2 帕金森病

帕金森病是第二大常见的神经退行性变性疾病,临床上以运动迟缓伴有静息性震颤或僵直为主要特征,大多数帕金森病患者还具有非运动症状如睡眠、认知以及情绪障碍等^[38]。帕金森病的病理学基础是黑质区的多巴胺能神经元丢失和广泛的细胞内α-突触核蛋白积累。CB1R高表达于基底神经节内,通过调节多巴胺能等神经传递对运动、认知和情绪产生直接或间接影响^[39]。一项联合使用CB1R和多巴胺转运体PET显像的研究发现,帕金森病大鼠对侧小脑和双侧尾壳核中¹⁸F-MK-9470的摄取显著减少,并与行为测量结果呈

正相关,与黑质区酪氨酸羟化酶阳性神经元的数目呈负相关,但与多巴胺转运体成像区域无相关性,表明CB1R在运动环路中发挥着一定的作用^[39]。Van Larer等^[40]发现,早期帕金森病患者黑质中CB1R的结合力降低,但在黑质纹状体、中脑边缘和皮质多巴胺能投射区中CB1R的结合力增加。Ceccarini等^[27]通过¹⁸F-MK-9470 PET发现在帕金森病患者的前额叶和中扣带回皮质中CB1R的结合力降低,并与执行功能、情景记忆和视觉空间功能的紊乱密切相关。这些研究结果证明帕金森病患者大脑中的CB1R发生了明显的区域性变化。

3.3 亨廷顿病

亨廷顿病是一种常染色体显性遗传的神经退行性变性疾病,临床上以不自主的舞蹈运动、情绪障碍和认知障碍为主要特征,其病理学基础是4号染色体上HTT基因第1个外显子中的CAG重复扩增引起HTT突变,具有毒性作用的突变型HTT会与核转录因子之间发生异常相互作用,扰乱部分基因的转录,从而导致广泛的神经元变性^[41]。Dowie等^[42]发现转基因亨廷顿病小鼠的纹状体CB1R信使RNA表达显著减少,体内PET研究也得到了类似的结果。一项关于¹⁸F-MK-9470 PET/MRI的研究结果显示,亨廷顿病患者大脑、小脑和脑干的灰质中CB1R的结合力显著降低^[43]。研究发现,CB1R的结合力在亨廷顿病早期即出现减低,并随着疾病进展进一步降低,其中具体分子机制尚不清楚^[28-29]。Ceccarini等^[44]对15例亨廷顿病临床前期的HTT基因突变者、15名具有亨廷顿病家族史但HTT基因未突变的健康受试者和12名社区健康受试者进行了¹⁸F-MK-9470 PET研究,发现两组健康受试者之间CB1R结合力、灰质体积、认知功能和神经评分差异无统计学意义;但与两组健康受试者比较,亨廷顿病临床前期的受试者前额叶皮层中CB1R结合力降低,且亨廷顿病问题行为评价量表评分与前额叶和扣带回皮层中的CB1R结合力成反比。这些结果表明,行为症状与前额叶皮层CB1R结合力相关,这可能为亨廷顿病临床前期神经精神症状的分子基础提供新的见解和新的治疗途径。

4 CB1R PET显像剂在精神障碍疾病中的应用

4.1 精神分裂症

精神分裂症是一种精神病综合征,临床上以

出现幻觉、妄想、言语混乱的精神症状和缺乏动力、社交退缩以及认知障碍为主要特征,其发病机制主要是遗传变异和神经发育异常^[45]。越来越多的证据表明,CB1R参与精神分裂症的发生发展,CB1R的激活会加重精神分裂症症状,而CB1R的阻断则表现出相反的作用^[46]。但目前关于精神分裂症患者大脑CB1R变化结果有争议。一项应用¹¹C-OMAR PET的研究发现,与健康对照组比较,精神分裂症患者的¹¹C-OMAR摄取在所有脑区中增加,但仅在脑桥区域的增加具有统计学意义,原因可能是精神分裂症受试者使用的抗精神病药物影响了CB1R的结合力^[19]。Ceccarini等^[30]进一步对使用和未使用抗精神病药物的精神分裂症患者进行¹⁸F-MK-9470 PET研究。结果显示,与健康受试者比较,未使用药物的精神分裂症患者伏隔核、岛叶、扣带回、额下回、顶叶和颞叶区的CB1R结合力增强,而使用药物的精神分裂症患者以上脑区的CB1R结合力增强不明显。但Ranganathan等^[22]应用¹¹C-OMAR PET却得到了相反的结果,与健康受试者比较,慢性精神分裂症患者的CB1R结合力减弱,且抗精神病药物和烟草的使用会增强精神分裂症患者的CB1R结合力。Borgan等^[34]分别应用¹⁸F-FMPEP-d₂和¹¹C-MePPEP两种CB1R PET显像剂发现,首次发作精神分裂症男性患者在使用和未使用抗精神病药物治疗时的前扣带皮层、海马、丘脑和纹状体区域CB1R结合力均弱于健康受试者,且CB1R结合力与认知功能、精神分裂症症状的严重程度具有相关性。Borgan等^[47]进一步对31例未使用药物的首次发作精神分裂症男性患者和35名健康受试者进行¹¹C-OMAR PET/MRI研究,结果显示与健康受试者比较,精神分裂症患者在记忆提取过程中纹状体的CB1R结合力显著降低,并与纹状体的功能激活呈正相关。上述研究中CB1R变化的矛盾结果可能是筛选精神分裂症受试者的标准差异导致的。

4.2 创伤后应激障碍

创伤后应激障碍是一种因接触创伤事件引起的精神障碍,临床以持续的警觉性增高和反复的创伤再体验等为主要特征,目前主要治疗手段是认知行为疗法和抗焦虑或抗抑郁药物治疗^[23]。也有研究发现CB1R激动剂可以显著改善创伤后应激障碍的临床症状,表明CB1R有望成为创伤后应激障碍的治疗靶点^[16]。Neumeister等^[23]使

用 ^{11}C -OMAR PET对23名健康受试者、15名具有创伤暴露的健康受试者和25例未治疗的创伤后应激障碍患者进行了体内CB1R成像研究,结果显示与两组健康受试者比较,创伤后应激障碍患者全脑的 ^{11}C -OMAR摄取增加,且女性患者更明显。

4.3 大麻使用障碍

大麻使用障碍是一种严重影响人体身心健康的复杂性疾病。大麻中含有多种与CB1R直接结合的化学物质,长期吸食大麻会引起CB1R的表达和功能发生改变^[48]。一项研究对30名每日吸食大麻的男性进行了 ^{18}F -FMPEP- d_2 PET显像,结果显示大麻吸食者大脑皮层的CB1R结合力显著减低,但在停止吸食大麻4周后CB1R的结合力可逆性增加^[35]。D'Souza等^[24]也发现了相同的研究结果。Ceccarini等^[31]发现大麻吸食者的CB1R结合力总体降低,并在颞叶、扣带回皮层和伏隔核显著降低。这些结果表明CB1R有望成为大麻成瘾患者的潜在治疗及成像靶标。

4.4 抑郁症

抑郁症是一种常见的精神疾病,临床上以持续的情绪低落和兴趣减退等为主要特征。Shen等^[49]发现CB1R在抑郁症患者的情绪调节中发挥着重要作用,压力应激诱导的抑郁症小鼠模型的纹状体和伏隔核环路CB1R表达显著下降,缺乏CB1R的转基因小鼠具有抑郁样表型,且对压力的脆弱性增加。但目前关于抑郁症患者体内CB1R变化的PET研究尚未报道,今后需要进一步开展CB1R PET分子影像研究以从活体水平说明CB1R变化与抑郁症病情之间的具体联系,从而为指导抑郁症的早期诊断和治疗提供帮助。

5 结 语

PET分子影像是一种无创、特异、在体可视化评估神经精神疾病分子改变的极具价值的显像手段,联合特异性CB1R PET放射性配体有助于揭示CB1R在多种神经精神疾病发生发展中的作用。本文资料显示,在神经精神疾病发生发展中CB1R的表达和功能发生了不同程度的改变,表明CB1R有望成为神经精神疾病的潜在治疗靶标。近几年关于CB1R的结构生物学研究及配体研发取得了突破性的进展,但进一步探索高效、特异且无副作用的大麻素类配体仍具有一定挑战。目前CB1R PET显像在神经精神疾病的研究数量及结

果有限,今后应开展更多研究进一步为神经精神疾病的发病机制、早期诊断、治疗指导及疗效评估提供重要的影像学依据。未来,随着CB1R放射性配体的不断研发及PET显像设备与技术的不断优化,CB1R PET分子影像有望在神经精神疾病的诊疗中发挥重要作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] HOU L, RONG J, HAIDER A, et al. Positron emission tomography imaging of the endocannabinoid system: opportunities and challenges in radiotracer development[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(1): 123-149.
- [2] CRISTINO L, BISOGNO T, DI MARZO V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(1): 9-29.
- [3] IBARRA-LECUE I, PILAR-CUÉLLAR F, MUGURUZA C, et al. The endocannabinoid system in mental disorders: evidence from human brain studies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 157: 97-107.
- [4] 张 宏. PET分子影像: 神经核医学发展的机遇与挑战[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(9): 525-526.
ZHANG Hong. PET molecular imaging: the opportunity and challenge for the development of neuro-nuclear medicine[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017, 37(9): 525-526. (in Chinese)
- [5] 沈 灵, 华 甜, 刘志杰. 人源大麻素受体的结构生物学研究[J]. *自然杂志*, 2021, 43(1): 25-31.
SHEN Ling, HUA Tian, LIU Zhijie. Structural studies of human cannabinoid receptors[J]. *Chinese Journal of Nature*, 2021, 43(1): 25-31. (in Chinese)
- [6] HUA T, VEMURI K, PU M, et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1[J]. *Cell*, 2016, 167(3): 750-762.e14.
- [7] SHAO Z, YIN J, CHAPMAN K, et al. High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor[J]. *Nature*, 2016, 540(7634): 602-606.
- [8] HUA T, VEMURI K, NIKAS S P, et al. Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1[J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 468-471.
- [9] HU S S, MACKIE K. Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 231: 59-93.
- [10] 华 甜. 人源大麻素受体亚型 I 的结构和功能研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2017.
HUA Tian. Structural and functional studies on the human cannabinoid receptor[D]. Beijing: University

- of Chinese Academy of Sciences, 2017. (in Chinese)
- [11] 安永超, 任 维, 杨唐斌. 大麻素 I 型受体生理调节作用研究进展[J]. *中国公共卫生*, 2011, 27(7): 859-861.
AN Yongchao, REN Wei, YANG Tangbin, Research progress on the physiological regulation of cannabinoid type I receptors[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2011, 27(7): 859-861. (in Chinese)
 - [12] PIAZZA P V, COTA D, MARSICANO G. The CB1 receptor as the cornerstone of exostasis[J]. *Neuron*, 2017, 93(6): 1252-1274.
 - [13] BASAVARAJAPPA B S, SHIVAKUMAR M, JOSHI V, et al. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders[J]. *J Neurochem*, 2017, 142(5): 624-648.
 - [14] FRAGUAS-SÁNCHEZ A I, TORRES-SUÁREZ A I. Medical use of cannabinoids[J]. *Drugs*, 2018, 78(16): 1665-1703.
 - [15] UDDIN M S, MAMUN A A, SUMSUZZMAN D M, et al. Emerging promise of cannabinoids for the management of pain and associated neuropathological alterations in alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1097.
 - [16] ORSOLINI L, CHIAPPINI S, VOLPE U, et al. Use of medicinal cannabis and synthetic cannabinoids in post-traumatic stress disorder (ptsd): a systematic review[J]. *Medicina*, 2019, 55(9): 525.
 - [17] MATHEWS W B, SCHEFFEL U, FINLEY P, et al. Biodistribution of [^{18}F] SR144385 and [^{18}F] SR147963: selective radioligands for positron emission tomographic studies of brain cannabinoid receptors[J]. *Nucl Med Biol*, 2000, 27(8): 757-762.
 - [18] LAHDENPOHJA S, RAJALA N A, HELIN J S, et al. Ruthenium-mediated ^{18}F -fluorination and preclinical evaluation of a new CB $_1$ receptor imaging agent [^{18}F] FPATPP[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(13): 2009-2018.
 - [19] WONG D F, KUWABARA H, HORTI A G, et al. Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB $_1$) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [^{11}C]OMAR[J]. *Neuroimage*, 2010, 52(4): 1505-1513.
 - [20] TSUJIKAWA T, ZOGHBI S S, HONG J, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ^{11}C -SD5024, a novel PET radioligand for human brain imaging of cannabinoid CB $_1$ receptors[J]. *Neuroimage*, 2014, 84: 733-741.
 - [21] HORTI A G, FAN H, KUWABARA H et al. ^{11}C -JHU75528: a radiotracer for PET imaging of CB $_1$ cannabinoid receptors[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47: 1689-1696.
 - [22] RANGANATHAN M, CORTES-BRIONES J, RADHAKRISHNAN R, et al. Reduced brain cannabinoid receptor availability in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(12): 997-1005.
 - [23] NEUMEISTER A, NORMANDIN M D, PIETRZAK R H, et al. Elevated brain cannabinoid CB $_1$ receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(9): 1034-1040.
 - [24] D'SOUZA D C, CORTES-BRIONES J A, RANGANATHAN M, et al. Rapid changes in cannabinoid 1 receptor availability in cannabis-dependent male subjects after abstinence from cannabis[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2016, 1(1): 60-67.
 - [25] CASTEELS C, KOOLE M, CELEN S, et al. Preclinical evaluation and quantification of [^{18}F]MK-9470 as a radioligand for PET imaging of the type 1 cannabinoid receptor in rat brain[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(9): 1467-1477.
 - [26] AHMAD R, GOFFIN K, VAN DEN STOCK J, et al. *In vivo* type 1 cannabinoid receptor availability in Alzheimer's disease[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(2): 242-250.
 - [27] CECCARINI J, CASTEELS C, AHMAD R, et al. Regional changes in the type 1 cannabinoid receptor are associated with cognitive dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(11): 2348-2357.
 - [28] CASTEELS C, VANDEPUTTE C, RANGARAJAN J R, et al. Metabolic and type 1 cannabinoid receptor imaging of a transgenic rat model in the early phase of Huntington disease[J]. *Exp Neurol*, 2011, 229(2): 440-449.
 - [29] OOMS M, RIETJENS R, RANGARAJAN J R, et al. Early decrease of type 1 cannabinoid receptor binding and phosphodiesterase 10A activity *in vivo* in R6/2 Huntington mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(12): 2858-2869.
 - [30] CECCARINI J, DE HERT M, VAN WINKEL R, et al. Increased ventral striatal CB $_1$ receptor binding is related to negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia[J]. *Neuroimage*, 2013, 79: 304-312.
 - [31] 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.
 - [32] TERRY G E, HIRVONEN J, LIOU J S, et al. Imaging and quantitation of cannabinoid CB $_1$ receptors in human and monkey brains using ^{18}F -labeled inverse agonist radioligands[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(1): 112-120.
 - [33] TAKKINEN J S, LÓPEZ-PICÓN F R, KIRJAVAINEN A K, et al. [^{18}F]FMPEP-d2 PET imaging shows age- and genotype-dependent impairments in the availability of cannabinoid receptor 1 in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 69: 199-208.
 - [34] BORGAN F, LAURIKAINEN H, VERONESE M, et al.

- In vivo* availability of cannabinoid 1 receptor levels in patients with first-episode psychosis[J]. **JAMA Psychiatry**, 2019, 76(10): 1074-1084.
- [35] HIRVONEN J, GOODWIN R S, LI C T, et al. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers[J]. **Mol Psychiatry**, 2012, 17(6): 642-649.
- [36] TERRY G E, LIOU J S, ZOGHBI S S, et al. Quantitation of cannabinoid CB1 receptors in healthy human brain using positron emission tomography and an inverse agonist radioligand[J]. **Neuroimage**, 2009, 48(2): 362-370.
- [37] HODSON R. Alzheimer's disease[J]. **Nature**, 2018, 559(7715): S1.
- [38] POEWE W, SEPPI K, TANNER C M, et al. Parkinson disease[J]. **Nat Rev Dis Primers**, 2017, 3(1): 17013.
- [39] CASTEELS C, LAUWERS E, BAITAR A, et al. *In vivo* type 1 cannabinoid receptor mapping in the 6-hydroxydopamine lesion rat model of Parkinson's disease[J]. **Brain Res**, 2010, 1316: 153-162.
- [40] VAN LAERE K, CASTEELS C, LUNSKENS S, et al. Regional changes in type 1 cannabinoid receptor availability in Parkinson's disease *in vivo*[J]. **Neurobiol Aging**, 2012, 33(3): 620.e1-620.e8.
- [41] CARON N S, DORSEY E R, HAYDEN M R. Therapeutic approaches to Huntington disease: from the bench to the clinic[J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2018, 17(10): 729-750.
- [42] DOWIE M J, BRADSHAW H B, HOWARD M L, et al. Altered CB1 receptor and endocannabinoid levels precede motor symptom onset in a transgenic mouse model of Huntington's disease[J]. **Neuroscience**, 2009, 163(1): 456-465.
- [43] VAN LAERE K, CASTEELS C, DHOLLANDER I, et al. Widespread decrease of type 1 cannabinoid receptor availability in Huntington disease *in vivo*[J]. **J Nucl Med**, 2010, 51(9): 1413-1417.
- [44] CECCARINI J, AHMAD R, VAN DE VLIET L, et al. Behavioral symptoms in premanifest huntington disease correlate with reduced frontal CB₁ R levels[J]. **J Nucl Med**, 2019, 60(1): 115-121.
- [45] MARDER S R, CANNON T D. Schizophrenia[J]. **N Engl J Med**, 2019, 381(18): 1753-1761.
- [46] SHERIF M, RADHAKRISHNAN R, D'SOUZA D C, et al. Human laboratory studies on cannabinoids and psychosis[J]. **Biol Psychiatry**, 2016, 79(7): 526-538.
- [47] BORGAN F, O'DALY O, VERONESE M, et al. The neural and molecular basis of working memory function in psychosis: a multimodal PET-fMRI study[J]. **Mol Psychiatry**, 2019.
- [48] COHEN K, WEIZMAN A, WEINSTEIN A. Modulatory effects of cannabinoids on brain neurotransmission[J]. **Eur J Neurosci**, 2019, 50(3): 2322-2345.
- [49] SHEN C J, ZHENG D, LI K X, et al. Cannabinoid CB1 receptors in the amygdalar cholecystokinin glutamatergic afferents to nucleus accumbens modulate depressive-like behavior[J]. **Nat Med**, 2019, 25(2): 337-349.

[本文编辑 余方 刘丽娜]

· 作者 · 读者 · 编者 ·

更正

本刊2021年第50卷第3期《高纤复合膳食纤维摄入对妊娠糖尿病患者血糖控制及妊娠结局的影响》一文因编校失误导致三处文字错误,更正如下:

第307页右栏第6行“4. 186 KJ”应为“4. 184 kJ”。第308页左栏表2下文字第2行文字“末梢血糖控制合格标准^[10]:FBG至少5.3 mmol/L且2 h BG至少6.7 mmol/L。产后42 d OGTT合格标准为FPG小于6.1 mmol/L且OGTT 2 h血糖值小于7.8 mmol/L;FPG至少 6.1 mmol/L但小于7.0 mmol/L且OGTT 2 h血糖值小于7.8 mmol/L为FPG受损;FPG小于7.0 mmol/L且OGTT 2 h血糖值至少7.8 mmol/L但不小于11.1 mmol/L为糖耐量减低^[11]”中,第一句两个“至少”应为“不超过”,最后一句“不小于”应为“小于”。

特此向作者、读者致歉!

《浙江大学学报(医学版)》编辑部