

小动物 PET 在神经科学研究中的应用

张晶^①, 蒋亚超^①, 曹卫^②, 肖鹏^①, 张永学^②, 谢庆国^{①*}

① 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074;

② 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科, 武汉 430022

* 联系人, E-mail: qgxie@mail.hust.edu.cn

2011-03-10 收稿, 2011-06-08 接受

国家自然科学基金(30872652, 61027006)、科技部国际合作重点项目(2009DFR30580)和教育部博士点专项(20090142110068)资助

摘要 小动物 PET 是动物实验中不可或缺的一种显像模式, 被广泛应用于生命科学、医学等多个领域. 本文介绍了近年来小动物 PET 应用于神经科学研究的进展, 从代谢显像、血流显像、受体显像和基因显像等 4 个方面出发, 阐述了小动物 PET 在这些领域的应用, 以及它体现出来的优势与不足. 面对小动物 PET 应用的不断拓展对其仪器性能提出的更高要求, 以应用为导向、将探测器系统设计与图像重建紧密结合的小动物 PET 系统设计思路将成为未来的趋势.

关键词

小动物 PET
神经科学
代谢显像
血流显像
受体显像
基因显像

正电子发射断层显像(positron emission tomography, 以下简称 PET)是一种无创的功能显像技术, 是核医学和分子影像学领域中重要的显像方式之一. PET 显像是将正电子核素标记的显像剂引入人或动物体内, 当核素衰变时释放出的正电子与体内的电子相遇后即发生湮灭. 湮灭产生的一对能量相同、飞行方向相反的 γ 光子在被探测器检测后, 经过符合判断和图像重建, 即可刻画出放射性显像剂在生物体内的位置分布. PET 显像可以获取生物体内分子化学变化的相关信息, 在分子水平动态、定量地测量人或动物体内的病理生理变化、新陈代谢过程^[1,2].

脑是神经系统中最重要器官之一, 对脑的正常生理功能的探索以及脑部诸多疾病的研究一直是科学研究的重点. 无创、活体显像在脑部神经系统功能研究方面有着无可比拟的优势. PET 显像可以实现较高灵敏度的功能显像, 并能定量或半定量地评估代谢参数, 从而成为脑功能显像的重要研究工具. 小动物 PET 无创、动态的显像方式使对同一只动物功能和代谢过程的监测和纵向研究成为可能, 为获取

新药的药代动力学信息、研究疾病发展和监测疗效提供了有效手段. 同时, 这种纵向的研究方式也避免了动物的个体差异对实验造成的影响, 提高了对实验动物的利用率, 降低实验成本.

由于小动物的体积远小于人类, 临床 PET 用于小动物显像会受限于较低的空间分辨率和灵敏度等因素^[3]. 因此, 小动物的 PET 显像对探测器的性能提出了更高的要求. 小动物 PET 根据动物实验的应用需求设计, 体积小, 其性能较临床 PET 也获得了很大提高. 目前, 大部分商用小动物 PET 空间分辨率都在 2 mm 以下^[4-6], 已经能够较好地分辨小动物(如小鼠)的部分脑部结构, 为以动物模型为对象的脑部神经系统研究提供了有效的显像手段. 笔者所在的课题组正在研发的小动物 PET 系统, 可根据实际的应用需求灵活转换探测器结构, 实现不同的空间分辨率、灵敏度等性能, 从而进一步提高小动物 PET 在实际应用中的灵活性. 代谢显像、血流显像、受体显像和基因显像是 PET 显像的主要机制, 本文将分别从这几个方面综述近几年小动物 PET 在神经科学研究中最新的应用.

1 PET 代谢显像和血流灌注显像

脑依靠快速的代谢以维持其复杂的功能活动. 脑的代谢主要分为葡萄糖代谢、氧代谢、蛋白质代谢和神经递质代谢等. PET 显像通过对参与代谢的物质进行标记, 实时地获取其在活体中代谢的相关信息, 在研究中枢神经系统功能代谢活动的变化规律以及探讨脑部疾病的有效诊治方法等方面具有重要意义.

葡萄糖是脑部代谢的主要能源物质, 因而葡萄糖代谢率(cerebral metabolic rates for glucose, 以下简称 cMRglc)可以有效地反映脑功能的活动情况. 最初, 小动物 PET 脑部显像主要用于定量分析脑葡萄糖代谢率, 并以此作为脑功能定位的诊断依据. ^{18}F 标记的氟代脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, 以下简称 FDG)是目前临床和动物实验中应用最为广泛的 PET 显像剂, 其细胞摄取过程与葡萄糖类似(与葡萄糖竞争性进入细胞内). 因此, 观察和测定 ^{18}F -FDG 在脑部的分布情况就可以了解脑局部葡萄糖代谢状态, 从而获取相应区域的功能活动信息. Yu 等人^[7]采用 microPET Focus 220 定量评估了小鼠脑部的 cMRglc, 比较了测量小鼠脑部葡萄糖代谢速率的不同方法, 通过估算正常小鼠大脑皮质 ^{18}F -FDG 代谢的速率常数计算 cMRglc. 但受限于仪器的空间分辨率, 小鼠的部分脑结构无法被清晰分辨, 从而影响了部分脑区 cMRglc 的估算. Takasawa 等人^[8]也研究了小动物 PET 空间分辨率对测量脑葡萄糖代谢速率的影响. 实验采用了一种具有更高空间分辨率(小于 1 mm)的小动物 PET(MIP-100), 通过测量大鼠脑部各区域的 cMRglc, 验证了高空间分辨率的小动物 PET 用于局部 cMRglc 绝对定量测量的可行性.

除了 PET 探测器的空间分辨率, 显像前的动物处理, 如麻醉, 也会影响 ^{18}F -FDG 显像的结果. 早在 2004 年, Toyama 等人^[9]研究了麻醉对脑和心脏摄取 ^{18}F -FDG 的影响, 发现与清醒的小鼠相比, 麻醉后的小鼠对 ^{18}F -FDG 的吸收有显著变化, 并且使用不同的麻醉剂对心脏 ^{18}F -FDG 摄取量的影响也各不相同. 目前, 实现清醒状态下小动物 PET 成像, 较为常见的方法是将动物固定, 如 Vaska 等人^[10]研发的 RatCAP PET 是将大鼠的头部固定在 PET 探测器上. 尽管目前已经能够实现清醒状态下的 PET 成像, 但这其中仍有许多工作要做, 是一项值得继续研究的课题.

尽管 ^{18}F -FDG 已成为应用最为广泛的 PET 显像

剂, 但仍存在一定的局限性. 近几年来, 越来越多的脑蛋白质代谢示踪剂相继被研发和应用. 由于细胞在恶变后, 氨基酸转运和蛋白质合成都将增多, 特别是氨基酸转运速率的增加更为显著. 因此, 多数的脑蛋白质代谢显像剂主要作用于氨基酸的转运过程. Bradbury 等人^[11]通过对荷瘤转基因小鼠的动态 PET 显像, 证实了 ^{18}F -FLT PET 可以监测肿瘤细胞的增殖以及定量地评估肿瘤的转移, 为监测术后肿瘤的转移提供了一种有效方法. Murayama 等人^[12]评估了 D- ^{18}F -FMT, L- ^{11}C -MET, ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 几种显像剂对小鼠放疗的疗效监测, 通过比较肿瘤和炎症组织对各个显像剂的摄取量, 选择更适于放疗疗效早期监测和预后评估的 PET 显像剂. 因此, 高灵敏度的小动物 PET 在肿瘤的动态显像、疗效监测等应用中具有重要的价值. 同时, 对小动物 PET 灵敏度性能的需求也常见于血流灌注显像. 由于采用短半衰期显像剂, PET 可在短时间内重复进行多次显像, 因此常用于测量脑血流量的变化. Zwagerman 等人^[13]通过 ^{15}O - H_2O (半衰期约为 2 min)PET 显像和激光多普勒血流测定的联用观察了大鼠脑缺血和再灌注过程, 证实运动负荷可以部分地改善中风后的血流状态. Mörtberg 等人^[14]分别用 $^{15}\text{O}_2$ 和 H_2^{15}O 测量了壮年猪心脏骤停复苏过程中脑的氧代谢率、摄取指数等参数, 以评估不同脑区域对缺血损伤的敏感程度. Kudomi 等人^[15]用 $^{15}\text{O}_2$ PET 显像建立并验证了一个用于校正 CMRO_2 测量值的生理水循环模型, 并将该模型推广至小鼠、猪及人的 PET 显像应用.

小动物 PET 在代谢显像方面已经获得了极为广泛的应用, 包括测量脑特定区域的功能活性、神经系统疾病的预后评估和疗效监测、新型显像剂的合成等. 在这些应用中也并不难发现高空间分辨率的小动物 PET 所带来的优势, 如分辨更加细微的脑结构, 从而实现感兴趣区域(region of interest, 以下简称 ROI)放射性活度的准确测量. 此外, 在 PET 的动态显像或对短半衰期核素显像中, 由于采集时间有限, 常常需要灵敏度高的动物 PET 探测器, 从而在单位时间内能够获取更多的信息, 提高重建图像的信噪比.

2 PET 受体显像

PET 受体显像最早出现于 1979 年, Comar 等人^[16]首次采用 ^{11}C 标记的镇定剂氟硝安定对猕猴脑部苯并二氮受体进行显像. PET 受体显像剂是一类能够与脑

部受体特异性结合的配体. 通过建立特定的生理数学模型, 可以计算出相应的代谢参数, 获取特定受体的分布、密度以及随时间变化的信息. 由于脑部受体的变化与运动障碍、癫痫、痴呆等神经系统疾病有着密切的联系, 因此小动物 PET 受体显像在人类神经系统疾病的临床前研究中发挥着重要的作用.

在神经系统的 PET 显像中, 常用的受体有多巴胺受体及其转运蛋白、乙酰胆碱受体、苯二氮受体、5-羟色胺受体和阿片受体等. 不同的受体不仅在脑部的分布区域、数量各不相同, 其密度也会随着时间而变化. 因此, 小动物 PET 的灵敏度将显著影响对低亲和性受体的测量. Meikle 等人^[17]评估了小动物 PET 的灵敏度对大鼠脑部多巴胺能系统显像中动态参数测量的影响, 并提供了相应的灵敏度参考值. Leriche 等人^[18]通过小动物 PET 观察 D₂ 受体与显像剂的亲和性以及纹状体中 D₂ 受体密度变化, 了解内源性多巴胺功能池的恢复, 实现了对基因治疗帕金森病的直接评估. 由于药物滥用、社会环境等因素会影响多巴胺 D₂ 受体, Czoty 等人^[19]研究了可卡因、多巴胺 D₂ 受体与猴群社会等级之间的关系, 发现药物戒断期间处于支配地位的猕猴尾状核中 D₂ 受体活性明显高于从属地位的猕猴. 因此, 虽然长期接触可卡因会削弱猴群社会等级对 D₂ 受体的影响, 但是在戒除可卡因期间, 社会环境对 D₂ 受体的影响会再次显现. Cui 等人^[20]首次将 ¹¹C-PK11195 PET 显像用于观察大鼠偏头痛模型中小神经胶质细胞的激活. 实验观察到扩散性抑制同侧脑半球的 ¹¹C-PK11195 活度要高于对侧半球. 可见, PET 显像可有效用于神经性炎症的在体研究. Hewitson 等人^[21]用 ¹¹C-DPN PET 显像对疫苗在幼年短尾猴神经发育过程的影响进行了初步的纵向研究, 发现未注射疫苗的幼年短尾猴在生长过程中, 杏仁核的体积增大、¹¹C-DPN 的活度显著降低, 而经过注射疫苗的短尾猴均无明显变化.

在受体显像中, 由分辨率不足导致的实验测量结果的不准确, 也是影响小动物 PET 显像的因素之一. Yakushev 等人^[22]通过 ¹⁸F-Fallypride PET 显像检测脑多巴胺受体的变化, 提出了这种方法将有可能用于癫痫不同阶段的检测. 但同时, 由于伏隔核等较小的脑部结构无法清晰显示, 而不能准确测量其变化. 同样, Aznavour 等人^[23]用 microPET 评估小动物 PET 大鼠脑部 5-HT_{1A} 受体显像的可行性, 结果显示 ¹⁸F-MPPF PET 显像是研究活体大鼠脑部 5-HT_{1A} 受体

功能的一种重要方法. 较大的脑解剖结构(如海马体、内嗅皮质等)在重复实验中结果稳定; 而由于仪器空间分辨率的限制, 部分细微结构测量结果波动较大.

Gao 等人^[24]合成了用 ¹¹C 标记的 3 种新的乙酰胆碱受体(nAChR)配体显像剂, 并采用 microPET 和临床 ECAT HRRT PET 分别对大鼠和狒狒进行了 PET 显像: 3 种显像剂在富含 nAChR 的丘脑和皮层区域均显示出高度的放射活性, 能够有效地对脑部 nAChR 进行显像.

传统的体外受体分析方法无法提供活体信息, 而小动物 PET 已成为研究活体受体功能的有效手段, 特别是对多巴胺受体等与神经系统疾病密切相关的脑受体研究. 但目前小动物 PET 受体显像存在一些挑战: (1) 虽然目前的小动物 PET 已经能够分辨大鼠脑的大部分结构, 但对于小鼠脑的细微结构, 现有的多数小动物 PET 的空间分辨率尚显不足, 由此产生的部分容积效应表现为多次测量的结果波动较大^[22]. (2) 由于部分显像剂结合的受体或配体数量有限, 因此需要更高灵敏度的小动物 PET 才能获得有足够信噪比的图像.

3 PET 基因显像

PET 基因显像是借助于 PET 对活组织正常或异常细胞的靶基因进行显像, 包括报告基因显像、反义显像等. 常用的 PET 报告基因显像体系主要有 3 类, 即酶介导的报告基因系统、受体介导的报告基因系统和转运体介导的报告基因系统. 在酶介导的系统中, 报告基因被转录成酶产物, 摄取并代谢报告探针(底物), 使其在靶细胞或组织内积聚产生信号放大作用, 通过体外 PET 显像来了解报告基因表达的部位、数量及持续时间, 如单纯疱疹病毒 1 型胸苷激酶(herpes simplex virus 1-thymidine kinase, 以下简称 HSV1-tk)及其报告探针 ¹⁸F-FHPG 和 ¹⁸F-FHBG 等. 在受体介导的报告基因系统中, 报告基因被转录、表达成位于细胞表面、细胞内或细胞外的受体蛋白, 受体与报告探针(配体)结合产生信号放大作用, 可了解报告基因表达部位、数量及持续时间, 如多巴胺 D₂ 受体及其报告探针 ¹⁸F-FESP^[25]. 在转运体介导的报告系统中, 钠碘转运体(NIS)是典型的代表. NIS 是一种位于甲状腺滤泡细胞膜上的糖蛋白, 其功能是将碘转运到甲状腺滤泡细胞内, 因此将 NIS 基因转染到其他靶细胞

后,可以利用放射性碘或镅进行报告基因显像.通常前 2 类可以应用正电子或单光子核素标记探针进行 PET 或 SPECT 显像,而后者则使用单光子核素标记探针进行 SPECT 报告基因显像.

目前,小动物 PET 报告基因显像在以下几个领域发挥重要作用:(1) 监测小动物体内治疗基因表达情况,为基因治疗的临床研究提供依据:如 Liang 等人^[26]以 *HSV1-sr39tk* 为报告基因进行的报告基因显像可准确地评价治疗基因 *D₂R* 表达的位置、数量及持续时间;(2) 监测转基因动物体内靶基因的表达:如采用 *HSV1-tk^Δ8F-FHBG* 报告基因系统进行转基因大鼠小动物 PET 显像,监测动物活体内基因的表达情况;(3) 监测小动物疾病模型中移植细胞的增殖及寿命^[27].由于 PET 显像克服了传统检测方法无法准确测量组织或器官中 T 细胞的数量和动态分布信息的不足,同时具有更高的灵敏度^[28],因而成为监测基因显像的重要方法. Shu 等人^[28]在监测组织中 T 细胞转移的实验中,通过 microPET Focus 220 观察淋巴结中显像剂的分布,发现在淋巴结中最少可检测出 10^4 个 T 细胞. Zhang 等人^[29]基于大鼠的脑外伤模型,用小动物 PET 观察到移植神经干细胞的表达和损伤区域的恢复,从而证实了 PET 显像可示踪神经干细胞的表达.

PET 反义显像技术是用正电子放射性核素标记反义寡核苷酸,经体内核酸杂交,显示基因异常表达的组织,是反义技术与 PET 显像有机结合的产物,达到了在基因水平早期、定性诊断疾病的目的^[30,31].目前,已针对多种在肿瘤发生、发展过程中特异、过度表达的基因进行反义显像研究.当然反义 PET 显像还有许多技术问题需要进一步研究,比如合成的脱氧寡核苷酸探针的比活度低等.

基因显像是一个快速发展的方向,小动物 PET 已被用于基因治疗、监测等研究中.为了能更有效地检测基因表达的位置和数量等状态,更高空间分辨率和灵敏度的小动物 PET 将是未来基因显像中必不可少的研究工具.

4 展望

小动物 PET 通过非侵入式显像,从分子水平反映实验动物体内的代谢与血流、受体分布和细胞增殖等功能信息.在临床前研究中,小动物 PET 已成为探究神经系统疾病的病理过程、探寻有效的治疗方案、

监测和评估疗效等的重要显像手段.

高灵敏度的小动物 PET 能够在单位时间内获得更多的有效信息,从而在应用中具有显著的优势:(1) 获得具有更高信噪比的图像和进行更为精确的定量测量,大大缩短扫描时间;(2) 利于半衰期较短的核素的应用扩展;(3) 能够实现高时间分辨率的动态扫描,从而更为细致地刻画显像剂活度随时间变化的过程.此外,也有研究显示,灵敏度决定了 PET 可检测的最小病灶尺寸极限.这个极限是低灵敏度的 PET 不能够通过延长扫描时间或者增加示踪剂活度来提高的^[32].目前,商用小动物 PET 灵敏度还不足 10%,因此,开发高灵敏度的小动物 PET 将会是其未来的重要发展方向.

Aznavour 等人^[23]用 microPET(空间分辨率约为 1.3 mm) 对大鼠脑部显像时,由于不能分辨较小的脑部结构,而无法实现对该部分的准确测量.尽管现有小动物 PET 可以分辨部分脑部结构,但当其空间分辨率大于或接近于小动物脑部解剖结构尺寸时,则无法清楚分辨 ROI 区域的轮廓;同时,由于分辨率不足而产生的部分容积效应将导致 ROI 活度的测量值偏低.影响小动物 PET 系统空间分辨率的因素来源于湮灭的物理过程(如正子范围、非共线性等)、探测器的系统设计(探测环直径、探测器固有空间分辨率、视差错误等)和重建算法.我们可以通过完善探测器系统设计(如采用连续晶体探测器,优化探测器空间排布),或是采用改进的重建算法(如结合光子与晶体的作用深度信息)等方法来提高系统的空间分辨率.

灵敏度和空间分辨率是小动物 PET 在应用中至关重要的两个性能指标,但这两种性能往往相互制约,很难同时达到最优.笔者所在的课题组正在进行高灵敏度及高分辨率小动物 PET 的研发^[33]:通过采用模块化的探测器结构设计,可将探测器灵活地转换成具有不同立体角和探测环直径的结构,以实现高灵敏度或高空间分辨率;同时面向不同的应用需求,设置相应的参数,实现灵敏度和空间分辨率的最优组合.上述特点能够极大地加强小动物 PET 在生物医学等研究领域的应用适应性,同时也大大降低了成本.

除了提高小动物 PET 性能之外,开发新型显像剂,尤其是新的受体显像剂,也是未来小动物 PET 应用中的重要方向.例如,脑显像剂需通过血脑屏障,同时具备与靶点结合的良好灵敏度和特异性等特

点. 目前, 我国已批准的可用于临床的显像剂仅有 10 余种, 更多的新型显像剂需要利用小动物 PET 进行临床前的研发与验证. 因此, 新型 PET 显像剂将极大地拓展小动物 PET 的应用.

致谢 感谢赵松年、高建民等参与文章相关研究方向的讨论并提出修改意见.

参考文献

- 1 Phelps M E. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 9226–9233
- 2 Jacobs A H, Li H, Winkeler A, et al. PET-based molecular imaging in neuroscience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30: 1051–1065
- 3 Cherry S R, Chatzioannou A F. Small animal PET systems. In: Wernick M N, Aarsvold J N, eds. *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. California: Elsevier Academic Press, 2004. 215
- 4 Laforest R, Longford D, Siegel S, et al. Performance evaluation of the microPET-FOCUS-F120. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2007, 54: 42–49
- 5 Bao Q, Newport D, Chen M, et al. Performance evaluation of the inveon dedicated PET preclinical tomography based on the NEMA NU-4 standards. *J Nucl Med*, 2009, 50: 401–408
- 6 Huisman M C, Reder S, Weber A W, et al. Performance evaluation of the Philips MOSAIC small animal PET scanner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34: 532–540
- 7 Yu A S, Lin H D, Huang S C, et al. Quantification of cerebral glucose metabolic rate in mice using ^{18}F -FDG and small-animal PET. *J Nucl Med*, 2009, 50: 966–973
- 8 Takasawa M, Momosaki S, Yamazaki Y, et al. Quantitative assessment of regional glucose metabolism in normal rats using semiconductor animal PET. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 2): 1518–1522
- 9 Toyama H, Ichise M, Liow J-S, et al. Evaluation of anesthesia effects on [^{18}F]FDG uptake in mouse brain and heart using small animal PET. *Nucl Med Biol*, 2004, 31: 251–256
- 10 Vaska P, Woody C L, Schlyer D J, et al. Initial performance of the RatCAP, a PET camera for conscious rat brain imaging. *IEEE Nucl Sci Symp Conf*, 2005, 5: 3040–3044
- 11 Bradbury M S, Hambardzumyan D, Zanzonico P B, et al. Dynamic small-animal PET imaging of tumor proliferation with 3-Deoxy-3- ^{18}F fluorothymidine in a genetically engineered mouse model of high-grade gliomas. *J Nucl Med*, 2008, 49: 422–429
- 12 Murayama C, Harada N, Kakiuchi T, et al. Evaluation of D- ^{18}F -FMT, ^{18}F -FDG, L- ^{11}C -MET, and ^{18}F -FLT for monitoring the response of tumors to radiotherapy in mice. *J Nucl Med*, 2009, 50: 290–295
- 13 Zwagerman N, Sprague S, Davis M D, et al. Pre-ischemic exercise preserves cerebral blood flow during reperfusion in stroke. *Neurol Res*, 2010, 32: 523–529
- 14 Mörtberg E, Cumming P, Wiklund L, et al. Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) in pig brain determined by PET after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*, 2009, 80: 701–706
- 15 Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, et al. A physiologic model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with $^{15}\text{O}_2$ inhalation PET. *J Cerebr Blood F Met*, 2009, 29: 355–364
- 16 Comar D, Maziere M, Godot J M, et al. Visualisation of ^{11}C -flunitrazepam displacement in the brain of the live baboon. *Nature*, 1979, 280: 320–331
- 17 Meikle S R, Eberl S, Fulton R R, et al. The influence of tomography sensitivity on kinetic parameter estimation in positron emission tomography imaging studies of the rat brain. *Nucl Med Biol*, 2000, 27: 617–625
- 18 Leriche L, Björklund T, Breyse N, et al. Positron emission tomography imaging demonstrates correlation between behavioral recovery and correction of dopamine neurotransmission after gene therapy. *J Neurosci*, 2009, 29: 1544–1553
- 19 Czoty P W, Gage H D, Nader M A. Differences in D₂ dopamine receptor availability and reaction to novelty in socially housed male monkeys during abstinence from cocaine. *Psychopharmacology*, 2010, 208: 585–592
- 20 Cui Y, Takashima T, Takashima-Hirano M, et al. ^{11}C -PK11195 PET for the *in vivo* evaluation of neuroinflammation in the rat brain after cortical spreading depression. *Eur J Nucl Med*, 2009, 50: 1904–1911
- 21 Hewitson L, Lopresti B J, Stott C, et al. Influence of pediatric vaccines on amygdala growth and opioid ligand binding in rhesus macaque infants: A pilot study. *Acta Neurobiol Exp*, 2010, 70: 147–164
- 22 Yakushev I Y, Dupont E, Buchholz H-G, et al. *In vivo* imaging of dopamine receptors in a model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51: 415–422

- 23 Aznavour N, Benkelfat C, Gravel P, et al. MicroPET imaging of 5-HT_{1A} receptors in rat brain: A test-retest [¹⁸F]MPPF study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36: 53–62
- 24 Gao Y, Ravert H T, Kuwabara H, et al. Synthesis and biological evaluation of novel carbon-11 labeled pyridyl ethers: Candidate ligands for *in vivo* imaging of α 4 β 2 nicotinic acetylcholine receptors (α 4 β 2-nAChRs) in the brain with positron emission tomography. *Bioorgan Med Chem*, 2009, 17: 4367–4377
- 25 Chatziioannou A F. Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs. *Eur J Nucl Med*, 2002, 29: 98–114
- 26 Liang Q, Gotts J, Satyamurthy N, et al. Noninvasive, repetitive, quantitative measurement of gene expression from a bicistronic message by positron emission tomography, following gene transfer with adenovirus. *Mol Ther*, 2002, 6: 73–82
- 27 Herschman H R. MicroPET imaging and small animal models of disease. *Curr Opin Immunol*, 2003, 15: 378–384
- 28 Shu C J, Radu C G, Shelly S M, et al. Quantitative PET reporter gene imaging of CD81+ T cells specific for a melanoma-expressed self-antigen. *Int Immunol*, 2008, 21: 155–165
- 29 Zhang H, Zheng X, Yang X, et al. ¹¹C-NMSP/¹⁸F-FDG microPET to monitor neural stem cell transplantation in a rat model of traumatic brain injury. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35: 1699–1708
- 30 Haberkorn U. PET and SPECT. In: Semmler W, Schwaiger M, eds. *Molecular Imaging II*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. 13–35
- 31 Lendvai G, Estrada S, Bergström M. Radiolabelled oligonucleotides for imaging of gene expression with PET. *Curr Med Chem*, 2009, 16: 4445–4461
- 32 Kao C-M, Dong Y, Chen C-T. Investigating the fundamental significance of high sensitivity for lesion detection in PET imaging. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*, 2008: 3744–3749
- 33 Xie Q, Chen Y, Zhu J, et al. Initial implementation of LYSO-PSPMT block detector with an all digital DAQ system. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*, 2010: 1759–1762

Small animal PET applications on neuroscience research

ZHANG Jing¹, JIANG YaChao¹, CAO Wei², XIAO Peng¹, ZHANG YongXue² & XIE QingGuo¹

¹*School of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China;*

²*Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China*

The use of small animal positron emission tomography (PET) is one of the most important imaging methods in animal experiments, and is widely used in many research fields, including life sciences, medicine and others. This paper reviews the latest applications of small animal PET on neuroscience research, including studies of metabolism, blood flow, receptor and gene imaging. The advantages and insufficiencies of small animal PET in these applications are also discussed. Higher performance is required as the use of small animal PET becomes more widespread. Future studies should focus on implementing an application-oriented system design strategy, combining the design of detection systems and the development of reconstruction algorithms as a whole.

small animal PET, neuroscience, metabolism imaging, blood flow imaging, receptor imaging, gene imaging

doi: 10.1360/972010-2464