

涂清强,李红宇. 动物分子影像技术在帕金森病诊断研究中的运用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 138-142.

Tu QQ, Li HY. Application of animal molecular imaging technology to Parkinson's disease diagnosis research [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 138-142.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.05.022

动物分子影像技术在帕金森病诊断研究中的运用

涂清强*, 李红宇

(中山大学实验动物中心, 广州 510080)

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经退行性疾病,在中老年群体中较为常见,危害性大,但是早期临床诊断与鉴别帕金森病、帕金森叠加综合征以及其他运动障碍性疾病有一定的困难性,因此临床前的研究显得尤为重要,利用动物分子影像技术对帕金森病模型进行活体脑部显像,能够动态观察帕金森病的形成和脑深部电刺激(DBS)治疗前后多巴胺受体的代谢及动力学变化,对帕金森病早期诊断及发病机制研究有一定的作用,当前帕金森病实验动物的脑部显像可以采用小动物PET/CT、小动物MRI和小动物SPECT进行精确诊断,通过诸多研究结果,可以明显提升诊断效率,与临床诊断结果达到高度一致性,为临床鉴别和诊断帕金森病和帕金森综合征提供数据支持。综述了近年来国内外研究者利用分子影像技术对帕金森病临床前研究的结果,展现了分子影像医学的发展趋势,对未来诊断和治疗帕金森疾病具有一定的参考价值。

【关键词】 小动物PET/CT; 小动物MRI; 小动物SPECT; 帕金森病; 临床前诊断

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 05-0138-05

Application of animal molecular imaging technology to Parkinson's disease diagnosis research

TU Qingqiang*, LI Hongyu

(Laboratory Animal Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease common in middle-aged and old people. It is difficult to diagnose and differentiate PD, Parkinson's superimposition syndrome and other motor disorders in the early stages. Therefore, preclinical research is particularly important, and animal molecular imaging are used. Imaging technology can dynamically observe the formation of Parkinson's disease and the changes of dopamine receptor metabolism and kinetics before and after deep brain stimulation (DBS) treatment *in vivo*. It is helpful for the early diagnosis and understanding pathogenesis of Parkinson's disease. At present, small animal PET/CT, MRI and SPECT are used for the brain imaging of Parkinson's experimental animals for accurate diagnosis. Further research is needed to significantly improve the diagnostic efficiency and achieve a high degree of consistency with clinical diagnostic results, and serves the diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and Parkinson's syndrome. This paper reviews the results of preclinical studies on Parkinson's disease using molecular imaging technology in recent years, and illustrates the development trend of imaging medicine, which has a certain reference value for the future diagnosis and treatment of Parkinson's disease.

【Keywords】 small animal PET/CT; small animal MRI; small animal SPECT; Parkinson's disease; preclinical diagnosis

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种运动功能障碍性疾病,持续时间长,危害大^[1-2],据不完全统计,我国目前 PD 患者超过 300 万,随着我国老龄化进程的加快,患病人数屡增不减,由于 PD 具有运动迟缓或丧失、姿势不稳以及病程时间长等特点,对国家和家庭都是极大的负担^[3-5]。因此,65 岁以上老年人早预防、早发现和早治疗 PD 应成为重要的健康准则^[6]。就当前而言,无论是临床和临床前的诊断及治疗研究都存在一定的局限性,但是随着更多诊断技术的发展和革新,极大的提升了 PD 的诊断水平,尤其是分子影像技术在 PD 临床前研究的运用获得了广泛的关注,也取得了良好的成果^[7-9]。

分子影像技术能够评估非侵入性的分子在人类及动物体内生理和代谢过程^[10]。随着分子影像技术的发展,临床以正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)为代表对 PD 等神经系统疾病进行诊断,影像技术的结合使用能够有效的观察到 PD 的结构和功能特点,对 PD 与帕金森叠加综合征的鉴别诊断效果良好,而临床前的研究则通过小动物 PET/CT^[11]、小动物 MRI^[12]以及小动物 SPECT^[13]进行活体 PD 模型的脑部显像,充分利用动物分子影像技术在 PD 模型动物中的诊断优势,最终与临床研究结果达到一致性^[14]。本文综述了近些年国内外关于动物分子影像技术在 PD 动物模型中的基础研究。

1 动物 PET/CT 显像

探测器技术的进步使 PET 的空间分辨率有了很大的改进(1~2 mm)^[15]。随着放射化学和示踪技术的发展,多种内源性和外源导入基因的表达可以进行观察研究,这开辟了迅速发展的分子影像领域,针对动物模型、人体内正常细胞和病变体无创的生物过程^[16]。分子影像的优势是能够分析特定的分子在同一个实验对象随时间变化的动力学,广泛应用于细胞生物学的研究^[17]。分子影像技术对识别潜在的分子治疗靶点具有重要意义,能够成功的运用于临床诊断。

1.1 PD 小鼠 PET/CT 显像

Honer 等^[18]比较了¹⁸F-FDOPA、¹⁸F-FMT 和⁸F-FeCNT 三种示踪剂在 C57BL/6 PD 小鼠多巴胺能神

经传递的情况。¹⁸F-FDOPA 和¹⁸F-FMT 未能清楚的显示小鼠纹状体,而使用¹⁸F-FeCNT 能够清楚的分辨小鼠的纹状体。

1.2 PD 大鼠 PET/CT 显像

相对于小鼠而言,实验大鼠的脑部结构更加清晰和完整,因此,被大量用于临床前的脑部结构研究,PD 模型大鼠的研究范围相对小鼠更为广泛。例如 2006 年 Casteels 等^[19]对十只成年 Wistar PD 大鼠分别用¹⁸F-FDG(氟代脱氧葡萄糖)、¹⁸F-FECT,以及¹¹C-Rracopole 示踪剂进行 PET 显像。大鼠尾状壳核¹⁸F-FDG 摄取率范围为 1.7%~6.4%,¹¹C-Rracopole 和¹⁸F-FECT 摄取率最大值分别为 11%和 5.3%。小动物 PET 有助于大鼠脑功能空间定位和精确评估。2008 年^[20]该课题组对十八只成年 Wistar 雌性 PD 大鼠[八只 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导,对照组十只]进行¹⁸F-FDG 和¹⁸F-FECT 显像。图像数据结合 SPM₂ 软件分析,在 6-OHDA 模型中,同侧感觉运动皮层葡萄糖代谢显著降低,同侧尾壳核、伏隔核和黑质的 DAT 代谢严重下降,经行为学和组织学相关分析证实:同侧海马 DAT 受损程度与糖代谢变化呈正相关,小脑葡萄糖代谢与 DAT 受损程度呈负相关。Sun 等^[21]利用动物 PET 观察大鼠单侧纹状体病变及早期纹状体 D₂ 受体功能变化。结果显示,大鼠内侧前脑束损伤模型和纹状体损伤模型有不同的动态病理过程。内侧前脑束损伤模型是 PD 的早期阶段,而纹状体损伤模型是帕金森综合征,如帕金森血管综合征。Jang 等^[22]对 6-OHDA 单侧诱导的 PD 大鼠进行¹⁸F-FDG 显像,与药物诱导的旋转试验进行比较。在 PD 大鼠中,原发运动皮质、黑质和桥脑在同侧¹⁸F-FDG 代谢明显降低。相反,诱导后能够观察到初级躯体感觉皮层和尾状核壳核区域的神经元激活现象。在初级运动皮层中,黑质和脑桥被盖核的葡萄糖代谢存在显著相关性,此外,腹侧尾状核、黑质、和初级运动皮层葡萄糖代谢显著相关,初级运动皮层与黑质也表现出葡萄糖代谢的显著相关性。Döbrösy 等^[23]通过新型放射性示踪剂¹⁸F-DMFP 检测 PD 大鼠多巴胺 D₂/D₃ 受体表达。从 PET 图像清楚地显示病变引起的 D₂R 受体代谢变化。药代动力学分析 D₂R 代谢变化与体外放射自显影显著相关。¹⁸F-DMFP 能够很好的评估 PD 大鼠体内 D₂R 受体表达,还可用于监测细胞治疗。Li 等^[24]利用新型的放射性示踪剂 10-¹¹C-DTBZ 对 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠进行显像,结果表明:与正常组对比,PD 大鼠单侧病变纹状体

的摄取明显不对称,差异有显著性, 10^{-11} C-DTBZ 能够有效的诊断 PD 症状。Bu 等^[25]为了研究视网膜色素上皮细胞移植术治疗 PD,利用 18 F-P₃BZA 示踪剂对 PD 猪纹状体进行 PET/CT 显像。结果显示:植入管细胞活性随处理时间的减少而降低, 18 F-P₃BZA 可作为一种动态监测体内植入 RPE 细胞活性的方法。Park 等^[26]用 18 F-FP-CIT 示踪剂结合 PET 技术评价骨髓间充质干细胞(BMSCs)在 PD 大鼠中的功能。各时间点骨髓间充质干细胞治疗组 FP-CIT 摄取率具有显著差异,对照组在任何时间点均无显著性差异。SPM 分析显示,只有 BMSC 治疗组大鼠右侧基底节区多巴胺转运体活性增强,与对照组相比,BMSC 能够明显改善大鼠的旋转行为和修复 TH 阳性神经元损伤。通过多巴胺转运体的 PET 数据、旋转功能和组织病理学研究,证实了静脉注射骨髓间充质干细胞能够有效的治疗 PD 大鼠。Zhou 等^[27]通过 PET 显像数据分析了 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠中腺苷 2 A 受体和多巴胺 D₂ 受体的变化。Crabbé M 等^[28]研究了 PD 大鼠发病后大脑中的 mGLUR₅ 和谷氨酸/谷氨酰胺的变化情况。PET 数据显示:随着左旋多巴的用量加大,MGLUR₅ 对侧运动皮层和体感皮层的摄取增加 mGluR5 在 PD 大鼠皮质区的参与性强于谷氨酰胺。

1.3 四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 猴 PET/CT 显像

猴作为最为熟悉的灵长类动物,与人有着极为相似的基因,对 PD 猴的诊断研究对临床具有很大的参考价值。Ando 等^[29]利用 PET 影像对 PD 猕猴进行观察,能够无创的监测其神经退化过程。Riverol 等^[30]通过 PET 显像观察了 PD 猕猴黑质纹状体的功能活性。经左旋多巴和安慰剂治疗后,黑质(SN)中发现数量相近的多巴胺能细胞,两组动物纹状体 DAT 含量均降低,左旋多巴治疗后的动物壳核 TH 水平显著低于安慰剂组。Peng 等^[31]对比了健康猕猴和 PD 猕猴的视网膜色素上皮细胞(hRPE)PET 图像。结果显示,未诱导的 PRP 活性半球摄取相对于正常组升高($P < 0.00005$),而视网膜半球色素上皮植入后摄取降低($P < 0.05$),hRPE 细胞植入手术在非人灵长类 PD 动物有一定效果。

磷酸二酯酶抑制剂(PDE)₄ 是中枢神经系统催化细胞内 cAMP 水解最常见的第二信使抑制剂。通过 PDE₄ 抑制治疗,促进细胞内 cAMP 水平稳定,改善精神病和神经退行性疾病包括抑郁、记忆丧失和 PD 的症状。用 11 C 标记的 PDE₄ 抑制剂 R-(-)-咯

利普兰可用于研究 PDE₄ 在体内非侵入性方式的示踪剂,并评估新的 PDE₄ 治疗药物。Thomae 等^[32]合成了 [18 F] MNI-617 示踪剂,对 PD 猴行 PET 显像,结果显示:示踪剂能够迅速进入大脑,测得 SUV 值在 4-5 之间,与 PDE₄ 的摄取路径一致。

2 动物 MR 显像

MRI 是一种生物磁自旋成像技术,它是利用原子核自旋运动的特点,在外加磁场内,经射频脉冲激发后产生信号,用探测器检测信号并输入计算机,经过计算机处理转换后在屏幕上显示图像^[33]。

Jenkins 等^[34]使用 MRI 技术无创性的分析了 PD 小鼠谷氨酸的化学变化。小鼠局部或全身注射 3-硝基丙酸(3-NP)、丙二酸和叠氮化物毒素从而引起继发性兴奋性病变,结合线粒体呼吸引起的纹状体乳酸浓度升高,导致了选择性抑制作用。N-乙酰天冬氨酸(NAA)在病变部位的浓度降低。通过磁共振结合冷冻钳技术生化法测定乳酸含量和病灶大小。实验证实了细胞的能量代谢间接产生了具有损害性的兴奋毒性,证明了体积小的代谢物在体内神经化学显像的可行性。Guzman 等^[35]为了研究帕金森模型大鼠脑神经活动情况,将大鼠分别注射 6-OHDA 和 QA 并放置在一个专门设计的 PVC 装置中,配有一个灵活的表面线圈和 T2 加权自旋回波序列,随后移植胚胎组织。T2 加权图像显示在 6-OHDA 与 QA 病变部位都出现弥漫性高信号。移植组织出现在 T1 加权像高信号边缘的低信号区。研究还表明血脑屏障修复时间也可以被监测。Bjarkam 等^[36]对帕金森病模型猪进行 MRI 影像诊断,对模型猪行干细胞移植和脑深部电刺激手术。结果表明,帕金森模型定向手术能够实现小型猪 CNS 中枢神经修复功能,可以动态评估脑成像结果。

3 动物 SPECT 显像

单光子发射的多巴胺能系统成像(SPECT),特别是多巴胺转运体(DAT)成像被广泛接受,SPECT 技术成功开发出了图像的神经递质系统,包括 PD 大鼠和小鼠模型突触前 DAT 和突触后多巴胺 D_{2/3} 受体的表达^[37]。

Andringa 等^[38]分析了 MPTP 诱导的帕金森 C57BL/6 小鼠体内多巴胺神经元变性表达,监测模型小鼠退行性过程以及药物在体内的神经保护或恢复时间。诱导小鼠时间分别为 1 d、3 d 和 5 d,观察不同时间的 DAT 水平变化。小鼠 MPTP 注射 5 d

后行[(123)I]FP-CIT-SPECT 显像, MPTP 注射 6 d 后灌注, 数据显示: 不同时间内诱导的小鼠非特异性结合纹状体减少比例分别是 59%(1 d)、82%(3 d)和 76%(5 d), 体内和体外观察指标呈正相关。本研究首次证实了[(123)I]FP-CIT 结合动物 SPECT 显像能准确检测小鼠纹状体 DAT 水平, 大面积的多巴胺病变也可以被检测到, SPECT 检测方法至少可以证明神经保护治疗在小鼠多巴胺缺失中是有效的。Alvarez-Fischer 等^[39]利用同样的方法观察两种 PD 模型小鼠纹状体多巴胺的水平, 结果显示: SPECT 显像能够精确测量纹状体多巴胺的浓度, 但不一定与黑质多巴胺能细胞数相关, 能够判断在 PD 中 FP-CIT SPECT 纹状体多巴胺能神经末梢是否完整, 而不能够预测黑质多巴胺能细胞数量。Niñerola-Baizán 等^[40]利用该技术对 6-OHDA 诱导的大鼠多巴胺能神经传递系统进行体内评价。十四只大鼠在左侧内侧前脑束中接受 6-OHDA 注射(4 μg 或 8 μg), 3 周后, 行 SPECT 显像, 免疫组化分析黑质纹状体病变, 证实两个水平的多巴胺能退变, 放射性摄取分别为 61%和 76%, 两组之间相比, 放射性摄取和损伤程度差异均有显著性。

Suwijn 等^[41]报道了 SPECT-HEEPSECT 显像系统用于有意识小鼠脑成像的研究。使用运动校正技术, 验证了麻醉剂对 DAT 成像的影响, 评估了麻醉剂结合放射性示踪剂对麻醉效果的影响, 同时该影响还与动物的神经递质系统和行为有关, 最后证明超高分辨率显像系统能准确地评估 PD 小鼠体内的多巴胺能表达。

4 结语

分子影像技术的发展促使临床和临床前疾病诊断研究更加精准和可靠, 建立了转化医学和精准医学领域更结实的技术桥梁。临床前的研究无论对影像设备还是技术分析都要求更高, 从本论文的综述可以看出, 当前动物分子影像技术对 PD 与帕金森叠加综合症的诊断及预后评估效果显著, 受到国内外众多研究者的关注, 小动物 PET/CT、小动物 MRI 和小动物 SPECT 都各具诊断优势, 能够对大、小鼠以及非人类灵长类动物进行脑部扫描, 得到清晰的图像, 同时可以进行三维数据重建和多元化的脑部数据分析, 定量出分析模型动物脑部各分区的变化情况, 获得统计学意义。因此, 分子影像技术的综合运用具有一定的前瞻性和可靠性, 新型示踪技术和影像技术的结合更是诊断 PD 及其他神经系统相关疾病的未来发展趋势。

参考文献:

- [1] Chen W, Xu ZM, Wang G, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: a review of the literature [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(5):446-452.
- [2] Sun Q, Wang T, Jiang TF, et al. Effect of a leucine-rich repeat kinase 2 variant on motor and non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients [J]. *Aging Dis*, 2016, 7(3):230-236.
- [3] Wang G, Huang Y, Chen W, et al. Variants in the SNCA gene associate with motor progression while variants in the MAPT gene associate with the severity of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 24(3):89-94.
- [4] Wang W, Wang X, Fujioka H, et al. Parkinson's disease-associated mutant VPS₃₅ causes mitochondrial dysfunction by recycling DLP₁ complexes [J]. *Nat Med*, 2016, 22(1):54-63.
- [5] Yang X, Lou Y, Liu G, et al. Microglia P₂Y₆ receptor is related to Parkinson's disease through neuroinflammatory process [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):38.
- [6] Jiang QW, Wang C, Zhou Y, et al. Plasma epidermal growth factor decreased in the early stage of Parkinson's disease [J]. *Aging Dis*, 2015, 6(3):168-173.
- [7] Ma J, Jiang Q, Xu J, et al. Plasma insulin-like growth factor I is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39(5-6):251-256.
- [8] Kang WY, Yang Q, Jiang XF, et al. Salivary DJ-1 could be an indicator of Parkinson's disease progression [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6(6):102.
- [9] Chen Y, Gao C, Sun Q, et al. MicroRNA-4639 is a regulator of DJ-1 expression and a potential early diagnostic marker for Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9(7):232.
- [10] Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease: clinical and pathologic features [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(6):1015-1021.
- [11] 王琴, 张春银. 小动物 PET 在缺血性脑血管病中的应用进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(7):1117-1120.
- [12] Oh-Ici D, Wespi P, Busch J, et al. Hyperpolarized metabolic MR imaging of acute myocardial changes and recovery after ischemia-reperfusion in a small-animal mode [J]. *Radiology*, 2016, 278(3):742-751.
- [13] Borghammer P. Perfusion and metabolism imaging studies in Parkinson's disease [J]. *Dan Med J*, 2012, 59(6):B4466.
- [14] Kang W, Chen W, Yang Q, et al. Salivary total alpha-synuclein, oligomeric alpha-synuclein and SNCA variants in Parkinson's disease patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(6):28143.
- [15] 冯悦, 钟萌, 陈跃. 小动物 PET/CT 显像考察麻黄碱干预棕色脂肪¹⁸F-FDG 摄取的研究 [J]. *泸州医学院学报*, 2015, 38(4):341-343.
- [16] 凌泽民, 唐颖, 李颖勤, 等. 小动物 PET-CT 在大鼠臂丛根性撕脱脊髓损伤的应用研究 [J]. *解剖学研究*, 2015, 37(2):88-92.
- [17] Huang P, Tan YY, Liu DQ, et al. Motor-symptom laterality

- affects acquisition in Parkinson's disease: a cognitive and functional magnetic resonance imaging study [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(7): 1047-1055.
- [18] Honer M, Hengeler B, Blagoev M, et al. Comparison of [^{18}F] FDOPA, [^{18}F]FMT and [^{18}F]FECNT for imaging dopaminergic neurotransmission in mice [J]. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(5): 607-614.
- [19] Casteels C, Vermaelen P, Nuyts J, et al. Construction and evaluation of multitracer small-animal PET probabilistic atlases for voxel-based functional mapping of the rat brain [J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(11): 1858-1866.
- [20] Casteels C, Lauwers E, Bormans G, et al. Metabolic-dopaminergic mapping of the 6-hydroxydopamine rat model for Parkinson's disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(1): 124-134.
- [21] Sun W, Sugiyama K, Fang X, et al. Different striatal D_2 -like receptor function in an early stage after unilateral striatal lesion and medial forebrain bundle lesion in rats [J]. *Brain Res*, 2010, 1317(4): 227-235.
- [22] Jang DP, Min HK, Lee SY, et al. Functional neuroimaging of the 6-OHDA lesion rat model of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 513(2): 187-192.
- [23] Döbrössy MD, Braun F, Klein S, et al. [^{18}F] desmethoxyfallypride as a novel PET radiotracer for quantitative in vivo dopamine D_2/D_3 receptor imaging in rat models of neurodegenerative diseases [J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(7): 1077-1080.
- [24] Li X, Chen Z, Tang J, et al. Synthesis and biological evaluation of 10^{-11} C-dihydrotetabenazine as a vesicular monoamine transporter 2 radioligand [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2014, 347(5): 313-319.
- [25] Bu L, Li R, Liu H, et al. Intrastriatal transplantation of retinal pigment epithelial cells for the treatment of Parkinson disease: in vivo longitudinal molecular imaging with $^{18}\text{F}\text{-P}_3\text{BZA}$ PET/CT [J]. *Radiology*, 2014, 272(1): 174-183.
- [26] Park BN, Kim JH, Lee K, et al. Improved dopamine transporter binding activity after bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of Parkinson's disease: small animal positron emission tomography study with $^{18}\text{F}\text{-FP-CIT}$ [J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(5): 1487-1496.
- [27] Zhou X, Doorduyn J, Elsinga PH, et al. Altered adenosine 2A and dopamine D_2 receptor availability in the 6-hydroxydopamine-treated rats with and without levodopa-induced dyskinesia [J]. *Neuroimage*, 2017, 157(8): 209-218.
- [28] Crabbé M, Van der Perren A, Weerasekera A, et al. Altered mGluR5 binding potential and glutamine concentration in the 6-OHDA rat model of acute Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesia [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 61(1): 82-92.
- [29] Ando K, Obayashi S, Nagai Y, et al. PET analysis of dopaminergic neurodegeneration in relation to immobility in the MPTP-treated common marmoset, a model for Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46371.
- [30] Riverol M, Ordóñez C, Collantes M, et al. Levodopa induces long-lasting modification in the functional activity of the nigrostriatal pathway [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62(2): 250-259.
- [31] Peng S, Ma Y, Flores J, et al. Modulation of abnormal metabolic brain networks by experimental therapies in a nonhuman primate model of Parkinson disease: an application to human retinal pigment epithelial cell implantation [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(10): 1591-1598.
- [32] Thomae D, Morley TJ, Lee HS, et al. Identification and *in vivo* evaluation of a fluorine- 18 rolipram analogue, [^{18}F]MNI-617, as a radioligand for PDE4 imaging in mammalian brain [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2016, 59(5): 205-213.
- [33] Borghammer P, Cumming P, Aanerud J, et al. Subcortical elevation of metabolism in Parkinson's disease - A critical reappraisal in the context of global mean normalization [J]. *Neuroimage*, 2009, 47(4): 1514-1521.
- [34] Jenkins BG, Brouillet E, Chen YC, et al. Non-invasive neurochemical analysis of focal excitotoxic lesions in models of neurodegenerative illness using spectroscopic imaging [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(3): 450-461.
- [35] Guzman R, Lötblad KO, Meyer M, et al. Imaging the rat brain on a 1.5 T clinical MR-scanner [J]. *J Neurosci Methods*, 2000, 97(1): 77-85.
- [36] Bjarkam CR, Nielsen MS, Glud AN, et al. Neuromodulation in a minipig MPTP model of Parkinson disease [J]. *Br J Neurosurg*, 2008, 22(1): S9-12.
- [37] Cumming P, Borghammer P. Molecular imaging and the neuropathologies of Parkinson's disease [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2012, 11(10): 117-148.
- [38] Andringa G, Drukarch B, Bol JG, et al. Pinhole SPECT imaging of dopamine transporters correlates with dopamine transporter immunohistochemical analysis in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neuroimage*, 2005, 26(4): 1150-1158.
- [39] Alvarez-Fischer D, Blessmann G, Trosowski C, et al. Quantitative [$(^{123})\text{I}$]FP-CIT pinhole SPECT imaging predicts striatal dopamine levels, but not number of nigral neurons in different mouse models of Parkinson's disease [J]. *Neuroimage*, 2007, 38(1): 5-12.
- [40] Ni ñerola-Baizón A, Rojas S, Bonastre M, et al. *In vivo* evaluation of the dopaminergic neurotransmission system using [^{123}I]FP-CIT SPECT in 6-OHDA lesioned rats [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2015, 10(1): 67-73.
- [41] Sven R, Suwijn, Kora de Bruin, et al. The role of SPECT imaging of the dopaminergic system in translational research on Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(1): S184-S186.