

• PET 多模态神经分子影像 •

PET 分子影像在阿尔茨海默病神经炎症中的研究进展

钟燕^{1,2} 金晨涛^{1,2} 张明荣³ 张宏^{1,2,4}

¹ 浙江大学医学院附属第二医院核医学科, 杭州 310009; ² 浙江大学医学 PET 中心, 杭州 310009; ³ 日本国立量子与放射科学技术综合研究所, 千叶 263-8555; ⁴ 山西医科大学, 太原 030001

通信作者: 张明荣, Email: zhang.ming-rong@qst.go.jp; 张宏, Email: hzhang21@zju.edu.cn

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是最常见的神经系统退行性疾病之一, 其发病机制仍不清楚。大量的研究证实神经炎症在 AD 的发病过程中发挥着关键作用, 是 AD 的重要标志物之一。PET 是一种先进的分子影像学检查技术, 可无创、在体研究 AD 神经炎症发生发展过程。笔者就神经炎症在 AD 中的分子基础及 PET 分子影像在 AD 神经炎症方面的研究进展做简要概述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 神经炎症; 正电子发射断层显像术

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFA0100900); 国家杰出青年科学基金项目(81425015); 山西省“1331 工程”重点创新团队(TD201809)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.003)

PET molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease

Zhong Yan^{1,2}, Jin Chentao^{1,2}, Zhang Mingrong³, Zhang Hong^{1,2,4}

¹ Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ² Zhejiang University Medicine PET Center, Hangzhou 310009, China; ³ National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Chiba 263-8555, Japan; ⁴ Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Zhang Mingrong, Email: zhang.ming-rong@qst.go.jp; Zhang Hong, Email: hzhang21@zju.edu.cn

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease, but its underlying pathogenesis remains ambiguous. Emerging evidence suggests that neuroinflammation plays a crucial role in the pathogenesis of AD. As an advanced imaging technique for clinical applications, PET molecular imaging permits the non-invasive visualization of in vivo neuroinflammatory processes in AD. This review provides an overview of the molecular basis of neuroinflammation in AD and summarizes recent progress in PET molecular imaging of neuroinflammation.

【Key words】 Alzheimer's disease; Neuroinflammation; Positron-emission tomography

Fund programs: National Key R&D Program of China (2016YFA0100900); National Science Fund for Distinguished Young Scholars (81425015); Key Innovation team of Shanxi “1331 Project” (TD201809)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.003)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性、进行性神经退行性疾病, 以学习、记忆、认知和情感功能受损为主要临床表现。胞外 β -淀粉样蛋白(Amyloid-beta, A β)斑块和胞内神经元纤

维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)被认为是 AD 的主要病因, 可引起神经元损伤和突触丢失^[1]。然而, 到目前为止, 针对 A β 和 NFTs 的治疗方法尚未取得令人满意的效果, 提示可能存在其

他机制共同参与AD的病理生理改变。近年来，大量研究表明，以小胶质细胞和星形胶质细胞活化为主的神经炎症在AD疾病进程中发挥着重要作用^[2-3]。小胶质细胞和星形胶质细胞作为中枢神经系统的两大常驻免疫细胞，具有抗炎和促炎双重功能，二者功能失衡可导致中枢神经系统损伤，继而加重神经退行性改变^[4]。PET分子影像是一种在评估神经炎症的有效工具，有助于阐明神经炎症在AD病理生理进程中的潜在作用。笔者将简要概述神经炎症在AD中的分子机制及PET分子影像在AD神经炎症方面的研究进展。

1 小胶质细胞和星形胶质细胞在AD神经炎症中的作用

小胶质细胞是一种单核巨噬细胞，占脑内细胞总数的10%~20%，是机体抵御病原体及有害物质入侵的第一道防线，在维持机体内环境稳态中发挥重要作用。活化的小胶质细胞主要以M1表型和M2表型两种极化状态存在，其中，M2型小胶质细胞能够释放抗炎因子，如IL-10和IL-4，发挥神经营养保护作用；相反，M1型可释放出多种促炎因子，如肿瘤坏死因子α、IL-1β等，诱发炎症反应。若炎症持续时间过长，细胞毒性因子过度释放，将导致慢性炎症的形成。这种小胶质细胞介导的脑内慢性炎症反应是神经系统退行性病变早期最重要的病理特征之一。有研究表明，Aβ斑块周围

存在大量激活的小胶质细胞，可加重中枢神经系统的炎症反应，引起神经元损伤，从而加速AD病程^[5]。

星形胶质细胞是中枢神经系统中最常见的细胞，在能量平衡、神经递质调节、免疫保护、抗氧化合成、胶质传递等方面发挥着重要作用^[6]。同小胶质细胞一样，活化的星形胶质细胞主要以神经毒性A1表型和神经营养保护性A2表型两种极化状态存在。据报道，近60%的星形胶质细胞在AD中以A1表型形式存在，并聚集在Aβ斑块周围，释放大量细胞因子、一氧化氮合成酶以及其他潜在的细胞毒性分子，从而加剧AD神经炎症^[7]。

2 AD神经炎症的生物标志物及其PET显像剂

AD神经炎症的生物标志物大致可分为：①酶和细胞内信号分子，包括转运蛋白18 kDa(translocator protein 18 kDa, TSPO)、单胺氧化酶B(monoamine oxidase-B, MAO-B)、咪唑啉I2受体(imidazoline I2 receptors, I2Rs)、环氧化酶(cyclooxygenase, COX)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)；②G蛋白耦联受体，如P2X₇和P2Y₁₂嘌呤能受体、2型大麻素受体(type 2 cannabinoid receptors, CB₂R)。这些神经炎症标志物及其PET显像剂如表1所示。

2.1 TSPO PET显像

TSPO曾被称作外周型苯二氮卓类受体

表1 神经炎症生物标志物及其PET显像剂
Table 1 Biomarkers of neuritis and their PET imaging agents

生物标志物	表达细胞	神经炎症表达水平	PET显像剂
TSPO	小胶质细胞	上调	¹¹ C-PK11195、 ¹¹ C-PBR28、 ¹¹ C-DAA1106、 ¹¹ C-DPA713、 ¹⁸ F-PBR06、 ¹⁸ F-FEDAA1106、 ¹⁸ F-DPA714、 ¹⁸ F-FEPPA、 ¹⁸ F-FEPPA
P2X ₇ R	小胶质细胞(M1)	上调	¹¹ C-A-740003、 ¹¹ C-JNJ-54173717、 ¹¹ C-GSK1482160
P2Y ₁₂ R	小胶质细胞(M2)	下调	¹¹ C-2
CB ₂ R	小胶质细胞、星形胶质细胞	上调	¹¹ C-RSR-056、 ¹⁸ F-RS-126、 ¹⁸ F-FC0324、 ¹¹ C-MA2、 ¹⁸ F-MA3、 ¹¹ C-A-836339、 ¹¹ C-NE40
COX-1	小胶质细胞	上调	¹¹ C-KTPMe
COX-2	小胶质细胞	上调	¹¹ C-Celecoxib、 ¹¹ C-Rofecoxib
AA	小胶质细胞、星形胶质细胞	上调	¹¹ C-AA
MAO-B	星形胶质细胞	上调	¹¹ C-L-deprenyl、 ¹¹ C-DED、 ¹¹ C-SL25.1188
I2Rs	星形胶质细胞	上调	¹¹ C-FTIMD、 ¹¹ C-BU99008、 ¹⁸ F-FEUBU

注：表中，TSPO：转运蛋白18 kDa；P2X₇R：嘌呤能P2家族受体；P2Y₁₂R：嘌呤能P2家族受体；CB₂R：2型大麻素受体；COX-1：环氧化酶1；COX-2：环氧化酶2；AA：花生四烯酸；MAO-B：单胺氧化酶B；I2Rs：咪唑啉I2受体；PET：正电子发射计算机断层显像。

(peripheral benzodiazepine receptor, PBR)，是一种主要位于小胶质细胞线粒体外膜的五次跨膜结构蛋白，参与细胞生长和增殖、类固醇生成、胆固醇转运、神经炎症等重要生理功能。在正常生理状态下，脑组织中 TSPO 的含量较低；当处于缺血缺氧、炎症、神经毒性等病理状态时，TSPO 水平随着小胶质细胞的激活显著上调^[8]。因此，TSPO 可作为小胶质细胞活化和神经炎症的生物标志物。目前，多种显像剂可用于 TSPO 过表达的可视化和定量分析。¹¹C-PK11195 是首个广泛应用的 TSPO 显像剂，大量研究结果显示，AD 患者脑内的放射性¹¹C-PK11195 摄取明显增加^[9-10]。然而，由于¹¹C-PK11195 脑内生物利用度低、非特异性结合率高及¹¹C 半衰期相对较短(20 min)等缺陷，不同研究结果之间存在差异，¹¹C-PK11195 的临床应用因此受到一定的限制。与¹¹C-PK11195 相比，第二代 TSPO 显像剂，如¹¹C-PBR28、¹¹C-DAA1106、¹¹C-DPA713、¹⁸F-PBR06、¹⁸F-FEDAA1106、¹⁸F-DPA714、¹⁸F-FEMPA 和¹⁸F-FEPPA 具有更高的亲和力和脑摄取率，信噪比也有所提高，且¹⁸F 更长的半衰期(109 min)使得相关显像剂更便于运输和长时间扫描，扩展了其应用范围。Kreisl 等^[11]发现 AD 患者而非轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的皮层¹¹C-PBR28 摄取值高于正常对照组，表明摄取程度与认知损伤程度呈负相关，且早发型 AD 的¹¹C-PBR28 摄取值显著高于迟发型 AD，表明¹¹C-PBR28 与 TSPO 结合可能是有效评估 MCI 向 AD 转变的标志。Dani 等^[12]通过¹¹C-PBR28、¹⁸F-AV1451(Tau 蛋白特异性显像剂)及¹⁸F-Flutemetamol(Aβ 特异性显像剂)PET 显像研究发现，小胶质细胞活化与 AD 患者和 MCI(包括 Aβ+ 和 Aβ-)患者中的 Tau 蛋白聚集呈显著正相关，且这种相关性在 AD 患者中更强，表明小胶质细胞活化和 Tau 蛋白聚集水平随着疾病的进展而增加。MCI 患者小胶质细胞活化与 Aβ 负荷间的相关性强于 AD 患者，表明 Aβ 负荷水平随着疾病进展趋于平缓。小胶质细胞活化与 Tau 蛋白聚集及 Aβ 沉积之间的相关性，证实了 AD 病理生理过程的复杂性。然而，上述第二代放射性配体存在一个共同的局限性，即受 TSPO 基因多态性的影响，TSPO 的结合亲和力在不同受试者中存在差异^[13]。第三代 TSPO 显像剂如¹⁸F-GE180、¹¹C-ER176 等

对 TSPO 的亲和力更高，同时可避免基因多态性的影响，在 AD 等疾病中展现出更高应用价值^[14-15]。但目前¹⁸F-GE180 和¹¹C-ER176 仅用于临床前研究，在 AD 患者中尚无数据发表。综上所述，TSPO 可作为神经炎症的重要生物标志物，其结合 PET 成像是监测 AD 病理生理发展以及与其他疾病相鉴别的有效手段，但仍需进一步探索神经炎症在 AD 特定阶段的具体作用。

2.2 P2X₇受体和 P2Y₁₂受体 PET 显像

嘌呤能 P2 家族受体是一类可与细胞外腺苷相结合的细胞膜受体，可分为门控离子通道 P2X 受体和 G 蛋白耦联 P2Y 受体。P2X₇受体(P2X₇R)是 P2X 受体的一个亚型，在脑内主要表达于促炎 M1 型小胶质细胞。在正常生理状态下，P2X₇R 被认为是一种“沉默受体”；但在病理状态下，当细胞外三磷酸腺苷(ATP)浓度失衡时，P2X₇R 被激活并作为关键分子参与一系列与神经炎症相关的信号通路^[16]。P2Y₁₂受体(P2Y₁₂R)是 P2Y 受体中的一个亚型，可被二磷酸腺苷调控激活，主要在抗炎 M2 型小胶质细胞中表达^[17]。这种分布特性使得 P2X₇R 和 P2Y₁₂R 成为在体识别小胶质细胞活化表型的理想靶点。免疫组化研究显示，AD 患者及各种神经退行性疾病动物模型的脑内 P2X₇R 表达增加，而 P2Y₁₂R 表达降低，表明 AD 神经炎症是由抗炎 M2 型向促炎 M1 型小胶质细胞转化的过程^[17-19]。因此，临幊上对 P2X₇R 和 P2Y₁₂R 的 PET 成像有助于检测不同表型小胶质细胞在 AD 等神经退行性疾病不同阶段的表达情况。目前，已合成的 P2X₇R PET 显像剂主要包括¹¹C-A-740003、¹¹C-JNJ-54173717 和¹¹C-GSK1482160。¹¹C-A-740003 由于血脑屏障透过率低等缺陷，其应用受到限制^[20]；¹¹C-JNJ-54173717 和¹¹C-GSK1482160 在大鼠和灵长类动物体内表现出良好的血脑屏障穿透性^[21-22]，且¹¹C-JNJ-54173717 在过表达人 P2X₇R 的大鼠纹状体中的放射性摄取值是对照组的 1.5 倍，¹¹C-GSK1482160 在脂多糖处理的小鼠神经炎症模型中摄取显著增加，且二者在脑内与 P2X₇R 的结合均能被 P2X₇R 拮抗剂阻滞，表明二者均能与 P2X₇R 特异性结合，是极具临幊应用前景的可识别 M1 型小胶质细胞特异性显像剂。¹¹C-2 是首个靶向 P2Y₁₂R 的 PET 显像剂，IL-4 诱导的神经炎症小鼠离体脑放射自显影显示¹¹C-2 摄取显著增加，

而在小鼠体内的生物分布研究显示, ¹¹C-2 在体内代谢迅速, 脑对其的摄取率极低, 不适用于在体 PET 成像^[23]。因此, 仍需进一步探索开发能特异性靶向 P2Y₁₂R 的显像剂。

2.3 CB₂R PET 显像

CB₂R 是一种 G 蛋白耦联受体, 主要参与内源性大麻素信号传导和疼痛、情绪、记忆等生理过程。正常生理条件下, CB₂R 主要存在于外周组织器官, 极少量表达于胶质细胞和神经元; 而在神经炎症条件下, CB₂R 在小胶质细胞、星形胶质细胞中的表达显著上调^[24]。AD 患者和转基因 AD 小鼠离体脑组织免疫组织化学染色证实, 在 Aβ 斑块周围存在大量 CB₂R 和活化的星形胶质细胞及小胶质细胞^[25-26]。目前 CB₂R 已被广泛认为是 AD 神经炎症的生物标志物之一。目前已开发出多种 CB₂R 显像剂, 其中, ¹¹C-RSR-056、¹⁸F-RS-126、¹⁸F-FC0324、¹¹C-MA2 和¹⁸F-MA3 等显像剂在神经炎症动物模型中表现出较强的 CB₂R 结合特异性, 但目前尚未用于临床研究。¹¹C-A-836339 PET 成像显示, 转基因 AD 小鼠较正常对照小鼠脑内¹¹C-A-836339 的摄取显著增加^[27]。¹¹C-NE40 PET 显像研究结果显示, 在人源 CB₂R 局部过表达的大鼠模型中, ¹¹C-NE40 能与 CB₂R 特异且可逆性结合。然而, 其首次临床研究结果显示, 与正常对照组相比, AD 患者脑内¹¹C-NE40 摄取减少^[28], 这一结果可能与 AD 晚期神经元大量丢失导致 CB₂R 总体表达下降有关。因此, CB₂R 在神经炎症中的表达变化仍有待进一步研究。

2.4 COX PET 显像

COX 是催化 AA 转化为前列腺素的一种关键酶, 参与调节神经退行性疾病神经炎症过程。它的两种亚型 COX-1 和 COX-2 具有不同的生物功能和组织分布。COX-1 存在于大多数组织中, 主要负责前列腺素的合成; COX-2 主要在炎症刺激诱导下产生, 表达于皮质、杏仁核和海马的神经元中。因此, COX-2 被认为是 AD 等神经退行性变病理生理中的关键分子。高选择性 COX-2 PET 显像剂, 如¹¹C-Celecoxib 和¹¹C-Rofecoxib, 已被用于评估激活的小胶质细胞, 但由于这些显像剂在体内非特异性结合率高或灵敏度较低, 迄今为止, 靶向 COX-2 的显像剂的研制尚未取得成功。然而, Yermakova 等^[29]的研究发现, AD 患者脑内 Aβ 斑

块周围存在大量表达 COX-1 的小胶质细胞, 表明 COX-1 表达和活性增加在 AD 神经炎症过程中起重要作用。所以, 高选择性 COX-1 显像剂的开发引起研究者们极大的兴趣, ¹¹C-KTPMe 应运而生。Shukuri 等^[30]利用¹¹C-KTPMe 对淀粉样前体蛋白转基因 (APP-SWE2576) 小鼠行 PET 成像发现, ¹¹C-KTPMe 可特异性检测到脑内活化的小胶质细胞 COX-1 表达变化情况, 且 COX-1 增加与 Aβ 斑块相关, 提示 COX-1 参与了 AD 的神经炎症过程。然而, 临床研究发现, ¹¹C-KTPMe 在健康受试者和 MCI 和(或)AD 患者之间无明显摄取差异, 提示¹¹C-KTPMe 尚不能作为诊断 MCI 和(或)AD 神经炎症的标志物, 仍需进一步研究更具亲和力和特异性的放射性显像剂。

2.5 AA PET 显像

AA 是一种 ω-6 多不饱和脂肪酸, 在脑磷脂双层膜中含量丰富, 可作为调节多种信号酶的第二信使。在中枢神经系统中, 小胶质细胞源性细胞因子与星形胶质细胞钙通道偶联受体结合, 可激活磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2), 使 AA 从膜脂蛋白中释放出来^[31]。因此, AA 可作为小胶质细胞激活的间接指标。¹¹C-AA PET 成像可反映脑内 PLA2 活性, Balsinde 等^[32]研究发现, ¹¹C-AA 在 AD 患者脑中摄取增加, 尤其是在具有活化小胶质细胞的 Aβ 斑块高密度区增加显著。因此, ¹¹C-AA PET 成像也可被用于提示 AD 脑内慢性炎症情况。

2.6 MAO-B PET 显像

MAO-B 是一种星形胶质细胞线粒体外膜上的酶, 负责催化单胺类物质的氧化脱氨反应, 在神经活性和血管活性氨的分解代谢中发挥重要作用。在病理情况下, MAO-B 产生的活性氧可介导神经炎症反应, 或直接损伤细胞, 进一步加剧神经退行性变。在神经炎症过程中, MAO-B 在反应性星形细胞中表达上调, 被认为是 AD 反应性星形细胞增生的生物标志之一^[33]。¹¹C-L-deprenyl 是首个用于 MAO-B 体内 PET 研究的显像剂, 由于该显像剂与 MAO-B 结合亲和力过高且不可逆, 目前已被¹¹C-deuterium-L-deprenyl(¹¹C-DED) 取代。与¹¹C-L-deprenyl 相比, ¹¹C-DED 能以更低的放射剂量实现人脑中 MAO-B 的检测, 显示出更好的药代动力学特性, 且放射性摄取不受血流灌注影响^[34]。¹¹C-DED PET 研究表明^[35], 在常染色体显性 AD 患者中, 星

形胶质细胞增生水平先升高后降低，与随着病变进展而持续增加的 A β 负荷不一致，表明星形胶质细胞活化主要发生在 AD 进程的早期阶段。Gulyás 等^[36]研究发现，¹¹C-DED 的最高结合率出现在 Braak I-II 期(AD 初期)，而在 Braak 晚期结合率呈下降趋势。此外，海马旁¹¹C-DED 高摄取与淀粉样蛋白阳性 MCI 患者灰质丢失的正性关系也提示星形胶质细胞增生对早期神经元丢失有影响^[37]。一项纵向多示踪剂(¹¹C-DED, ¹¹C-PIB 和¹⁸F-FDG) PET 研究显示^[38]，遗传性和散发性 AD 患者表现出不同程度的 A β 斑块沉积和反应性星形胶质细胞增多。值得注意的是，¹¹C-DED 摄取显著增加仅发生在遗传性 AD 患者症状发生前的早期阶段，随着病程的发展，遗传性和散发性 AD 患者脑内反应性星形胶质细胞都显著减少，而 A β 斑块沉积随病程进展而增加。这些结果都表明星形胶质细胞在 AD 病理早期发挥着重要作用。¹¹C-SL25.1188 是一种能与 MAO-B 可逆性结合的新型显像剂，并已在临床研究中证实其在血浆内代谢缓慢、脑内摄取高，是首个应用于人体的可逆结合 MAO-B 的 PET 显像剂^[39]，但目前尚无¹¹C-SL25.1188 应用于 AD 神经炎症相关数据的报道。因此，¹¹C-SL25.1188 在神经炎症中的应用仍需进一步评估。

2.7 I2Rs PET 显像

I2Rs 主要位于星形胶质细胞的线粒体中，能够调节胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达及 MAO-B 的活性，其上调在反应性星形胶质细胞增生中起重要作用^[40]。离体免疫组织化学染色证实 I2Rs 在 AD 患者脑内表达显著增加^[41]，故 I2Rs 也可作为 AD 神经炎症可靠的显像靶点。目前已成功合成了靶向 I2Rs 的 PET 显像剂，包括¹¹C-FTIMD、¹¹C-BU99008 和¹⁸F-FEUBU，其中¹¹C-FTIMD 可与大鼠和猴子脑内的 I2Rs 特异性结合，但结合能力相对较低^[42-43]，而¹¹C-BU99008 在猪和恒河猴的大脑中表现出较高的 I2Rs 亲和力和结合特异性^[44-45]。目前针对 AD 患者和健康受试者 PET 成像研究的初步结果显示，¹¹C-BU99008 具有较高的脑内摄取，能较特异地与 I2Rs 结合，且具有良好的可重复检测性^[46]。因此，¹¹C-BU99008 是一种潜在的极具临床应用前景的 I2Rs PET 显像剂，并可用于评估 AD 反应性星形胶质细胞的密度和分布。靶向 I2Rs 的新型显像剂¹⁸F-FEUBU 被证实在动物脑内同样具有良好的

结合特异性^[47]，但其尚未应用于 AD 临床研究，仍有待进一步完善。

3 小结与展望

AD 的病理生理过程涉及多种机制，其中小胶质细胞和星形胶质细胞活化所介导的神经炎症在 AD 的发生发展中起重要作用。神经炎症生物标志物 TSPO、P2X₇R、P2Y₁₂R、CB₂R、COX、AA、MAO-B、I2Rs 的发现为 AD 神经炎症的研究提供了重要靶点，其中，P2X₇R 和 P2Y₁₂R 可选择性地分别表达在 M1 型(促炎)和 M2 型(抗炎)小胶质细胞上，对这些靶点的显像研究可能有益于 AD 的病情监测和疗效评估。PET 分子影像作为一种先进的显像技术，可时空动态检测脑内神经炎症相关的生物标志物，一方面，有助于揭示神经炎症与 A β 、Tau 蛋白及认知水平之间的相关性，为阐明 AD 的潜在机制提供重要信息；另一方面，也有助于 AD 的临床早期诊断、治疗监测及制定合适的治疗方案等。但仍需进一步开发既具有良好血脑屏障穿透性，又具有结合特异性的新型神经炎症 PET 显像剂，以帮助阐明神经炎症在 AD 特定阶段的具体作用。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 钟燕负责资料整理、综述撰写；金晨涛负责论文修改；张明荣、张宏负责命题的提出和论文审阅。

参 考 文 献

- [1] Li XY, Bao XJ, Wang RZ. Experimental models of Alzheimer's disease for deciphering the pathogenesis and therapeutic screening (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(2): 271-283. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2428.
- [2] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(6): 719-732. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.010.
- [3] Venegas C, Kumar S, Franklin BS, et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2017, 552(7685): 355-361. DOI: 10.1038/nature25158.
- [4] Kreisl WC, Jenko KJ, Hines CS, et al. A Genetic Polymorphism for Translocator Protein 18 Kda Affects both *in Vitro* and *in Vivo* Radioligand Binding in Human Brain to this Putative Biomarker of Neuroinflammation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(1): 53-58. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.131.
- [5] Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, et al. A Meta-Analysis

- of Cytokines in Alzheimer's Disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(10): 930–941. DOI: [10.1016/j.biopsych.2010.06.012](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012).
- [6] Zulfiquar S, Garg P, Nieweg K. Contribution of astrocytes to metabolic dysfunction in the Alzheimer's disease brain[J]. *Biol Chem*, 2019, 400(9): 1113–1127. DOI: [10.1515/hz-2019-0140](https://doi.org/10.1515/hz-2019-0140).
- [7] Saura J, Luque JM, Cesura AM, et al. Increased monoamine oxidase b activity in plaque-associated astrocytes of Alzheimer brains revealed by quantitative enzyme radioautography[J]. *Neuroscience*, 1994, 62(1): 15–30. DOI: [10.1016/0306-4522\(94\)90311-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90311-5).
- [8] Cosenza-Nashat M, Zhao ML, Suh HS, et al. Expression of the translocator protein of 18 kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2009, 35(3): 306–328. DOI: [10.1111/j.1365-2990.2008.01006.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2008.01006.x).
- [9] Edison P, Archer HA, Gerhard A, et al. Microglia, amyloid, and cognition in Alzheimer's disease: An [¹¹C](R)PK11195-PET and [¹¹C]PIB-PET study[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 412–419. DOI: [10.1016/j.nbd.2008.08.001](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.08.001).
- [10] Yokokura M, Mori N, Yagi S, et al. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(2): 343–351. DOI: [10.1007/s00259-010-1612-0](https://doi.org/10.1007/s00259-010-1612-0).
- [11] Kreisl WC, Lyoo CH, McGwier M, et al. *In vivo* radioligand binding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2013, 136(7): 2228–2238. DOI: [10.1093/brain/awt145](https://doi.org/10.1093/brain/awt145).
- [12] Dani M, Wood M, Mizoguchi R, et al. Microglial activation correlates *in vivo* with both tau and amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2018, 141(9): 2740–2754. DOI: [10.1093/brain/awy188](https://doi.org/10.1093/brain/awy188).
- [13] Owen DR, Yeo AJ, Gunn RN, et al. An 18-KDa Translocator Protein (TSPO) Polymorphism Explains Differences in Binding Affinity of the PET Radioligand PBR28[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(1): 1–5. DOI: [10.1038/jcbfm.2011.147](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.147).
- [14] Wadsworth H, Jones PA, Chau WF, et al. [¹⁸F]GE-180: a novel fluorine-18 labelled PET tracer for imaging Translocator protein 18 kDa (TSPO)[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(3): 1308–1313. DOI: [10.1016/j.bmcl.2011.12.084](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.12.084).
- [15] Ikawa M, Lohith TG, Shrestha S, et al. ¹¹C-ER176, a Radioligand for 18-kDa Translocator Protein, Has Adequate Sensitivity to Robustly Image All Three Affinity Genotypes in Human Brain[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2): 320–325. DOI: [10.2967/jnumed.116.178996](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178996).
- [16] Wiley JS, Sluyter R, Gu BJ, et al. The human P2X7 receptor and its role in innate immunity[J]. *Tissue Antigens*, 2011, 78(5): 321–332. DOI: [10.1111/j.1399-0039.2011.01780.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2011.01780.x).
- [17] Mildner A, Huang H, Radke J, et al. P2Y₁₂ receptor is expressed on human microglia under physiological conditions throughout development and is sensitive to neuroinflammatory diseases[J]. *Glia*, 2017, 65(2): 375–387. DOI: [10.1002/glia.23097](https://doi.org/10.1002/glia.23097).
- [18] Takenouchi T, Sekiyama K, Sekigawa A, et al. P2X7 Receptor Signaling Pathway as a Therapeutic Target for Neurodegenerative Diseases[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2010, 58(2): 91–96. DOI: [10.1007/s00005-010-0069-y](https://doi.org/10.1007/s00005-010-0069-y).
- [19] Beaino W, Janssen B, Kooij G, et al. Purinergic receptors P2Y12R and P2X7R: potential targets for PET imaging of microglia phenotypes in multiple sclerosis[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 259[2019-06-15].<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-017-1034-z>. DOI: [10.1186/s12974-017-1034-z](https://doi.org/10.1186/s12974-017-1034-z).
- [20] Janssen B, Vugts DJ, Funke U, et al. Synthesis and initial preclinical evaluation of the P2X₇ receptor antagonist [¹¹C]A-740003 as a novel tracer of neuroinflammation[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2014, 57(8): 509–516. DOI: [10.1002/jlcr.3206](https://doi.org/10.1002/jlcr.3206).
- [21] Ory D, Celen S, Gijsbers R, et al. Preclinical Evaluation of a P2X7 Receptor-Selective Radiotracer: PET Studies in a Rat Model with Local Overexpression of the Human P2X7 Receptor and in Nonhuman Primates[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(9): 1436–1441. DOI: [10.2967/jnumed.115.169995](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169995).
- [22] Territo PR, Meyer JA, Peters JS, et al. Characterization of [¹¹C]-GSK1482160 for Targeting the P2X7 Receptor as a Biomarker for Neuroinflammation[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(3): 458–465. DOI: [10.2967/jnumed.116.181354](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.181354).
- [23] Narayanaswami V, Dahl K, Bernard-Gauthier V, et al. Emerging PET Radiotracers and Targets for Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases: Outlook Beyond TSPO[J]. *Mol Imaging*, 2018, 17: 1536012118792317. DOI: [10.1177/1536012118792317](https://doi.org/10.1177/1536012118792317).
- [24] Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(1): 30–42. DOI: [10.1038/nrn3876](https://doi.org/10.1038/nrn3876).
- [25] Solas M, Francis PT, Franco R, et al. CB₂ receptor and amyloid pathology in frontal cortex of Alzheimer's disease patients[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(3): 805–808. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.005](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.005).
- [26] Wu J, Hocevar M, Foss JF, et al. Activation of CB₂ receptor system restores cognitive capacity and hippocampal Sox2 expression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 811: 12–20. DOI: [10.1016/j.ejphar.2017.05.044](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.044).
- [27] Horti AG, Gao YJ, Ravert HT, et al. Synthesis and biodistribution of [¹¹C]A-836339, a new potential radioligand for PET imaging of cannabinoid type 2 receptors (CB₂)[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(14): 5202–5207. DOI: [10.1016/j.bmc.2010.05.058](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.05.058).
- [28] Ahmad R, Postnov A, Bormans G, et al. Decreased *in vivo* availability of the cannabinoid type 2 receptor in Alzheimer's

- disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(12): 2219–2227. DOI: [10.1007/s00259-016-3457-7](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3457-7).
- [29] Yermakova AV, Rollins J, Callahan LM, et al. Cyclooxygenase-1 in Human Alzheimer and Control Brain: Quantitative Analysis of Expression by Microglia and CA3 Hippocampal Neurons[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999, 58(11): 1135–1146. DOI: [10.1097/00005072-199911000-00003](https://doi.org/10.1097/00005072-199911000-00003).
- [30] Shukuri M, Mawatari A, Ohno M, et al. Detection of Cyclooxygenase-1 in Activated Microglia During Amyloid Plaque Progression: PET Studies in Alzheimer's Disease Model Mice[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 291–296. DOI: [10.2967/jnumed.115.166116](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.166116).
- [31] Ohnishi A, Senda M, Yamane T, et al. Exploratory human PET study of the effectiveness of ¹¹C-ketoprofen methyl ester, a potential biomarker of neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease[J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43(7): 438–444. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2016.04.005](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2016.04.005).
- [32] Balsinde J, Winstead MV, Dennis EA. Phospholipase A₂ regulation of arachidonic acid mobilization[J]. *FEBS Lett*, 2002, 531(1): 2–6. DOI: [10.1016/s0014-5793\(02\)03413-0](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03413-0).
- [33] Esposito G, Giovacchini G, Liow JS, et al. Imaging Neuroinflammation in Alzheimer's Disease with Radiolabeled Arachidonic Acid and PET[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(9): 1414–1421. DOI: [10.2967/jnumed.107.049619](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.049619).
- [34] Fowler JS, Logan J, Wang GJ, et al. Comparison of the binding of the irreversible monoamine oxidase tracers, [¹¹C]clorgyline and [¹¹C]l-deprenyl in brain and peripheral organs in humans[J]. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(3): 313–319. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2003.10.003](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2003.10.003).
- [35] Carter SF, Chiotis K, Nordberg A, et al. Longitudinal association between astrocyte function and glucose metabolism in autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(2): 348–356. DOI: [10.1007/s00259-018-4217-7](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4217-7).
- [36] Gulyás B, Pavlova E, Kása P, et al. Activated MAO-B in the brain of Alzheimer patients, demonstrated by [¹¹C]-L-deprenyl using whole hemisphere autoradiography[J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(1): 60–68. DOI: [10.1016/j.neuint.2010.10.013](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.10.013).
- [37] Choo IL, Carter SF, Scholl ML, et al. Astrocytosis measured by ¹¹C-deprenyl PET correlates with decrease in gray matter density in the parahippocampus of prodromal Alzheimer's patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(11): 2120–2126. DOI: [10.1007/s00259-014-2859-7](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2859-7).
- [38] Rodriguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Carter SF, et al. Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2016, 139(3): 922–936. DOI: [10.1093/brain/awv404](https://doi.org/10.1093/brain/awv404).
- [39] Rusjan PM, Wilson AA, Miler L, et al. Kinetic Modeling of the Monoamine Oxidase B Radioligand [¹¹C]SI25.1188 in Human Brain with High-Resolution Positron Emission Tomography[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(5): 883–889. DOI: [10.1038/jcbfm.2014.34](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.34).
- [40] Tyacke RJ, Fisher A, Robinson ESJ, et al. Evaluation and initial in vitro and ex vivo characterization of the potential positron emission tomography ligand, BU99008(2-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1-methyl-1*H*-indole), for the imidazoline₂ binding site[J]. *Synapse*, 2012, 66(6): 542–551. DOI: [10.1002/syn.21541](https://doi.org/10.1002/syn.21541).
- [41] Ruiz J, Martín I, Callado L F, et al. Non-adrenoceptor [³H]idazoxan binding sites (I₂-imidazoline sites) are increased in postmortem brain from patients with Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 1993, 160(1): 109–112. DOI: [10.1016/0304-3940\(93\)90925-B](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90925-B).
- [42] Kawamura K, Maeda J, Hatori A, et al. In vivo and in vitro imaging of I₂ imidazoline receptors in the monkey brain[J]. *Synapse*, 2011, 65(5): 452–455. DOI: [10.1002/syn.20897](https://doi.org/10.1002/syn.20897).
- [43] Kawamura K, Naganawa M, Konno F, et al. Imaging of I₂-imidazoline receptors by small-animal PET using 2-(3-fluoro-[4-¹¹C]tolyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole ([¹¹C]FTIMD)[J]. *Nucl Med Biol*, 2010, 37(5): 625–635. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2010.02.013](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2010.02.013).
- [44] Kealey S, Turner EM, Husbands SM, et al. Imaging Imidazoline-I₂ Binding Sites in Porcine Brain Using ¹¹C-BU99008[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(1): 139–144. DOI: [10.2967/jnumed.112.108258](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.108258).
- [45] Parker CA, Nabulsi N, Holden D, et al. Evaluation of ¹¹C-BU99008, a PET Ligand for the Imidazoline₂ Binding Sites in Rhesus Brain[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(5): 838–844. DOI: [10.2967/jnumed.113.131854](https://doi.org/10.2967/jnumed.113.131854).
- [46] Tyacke RJ, Myers JFM, Venkataraman A, et al. Evaluation of ¹¹C-BU99008, a PET Ligand for the Imidazoline₂ Binding Site in Human Brain[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(10): 1597–1602. DOI: [10.2967/jnumed.118.208009](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.208009).
- [47] Kawamura K, Shimoda Y, Kumata K, et al. *In vivo* evaluation of a new ¹⁸F-labeled PET ligand, [¹⁸F]FEBU, for the imaging of I₂-imidazoline receptors[J]. *Nucl Med Biol*, 2015, 42(4): 406–412. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2014.12.014](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2014.12.014).

(收稿日期: 2019-06-18)