

# 阿尔茨海默病 PET 正电子药物应用与研究进展

段小艺 李森 王黎 李宏利 赵周社 郭佑民

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)严重危害人们的身心健康。伴随 PET 分子成像的发展,出现了一系列针对 AD 的正电子药物,其中匹兹堡化合物 B(PIB)及其衍生物类 PET 正电子药物研究最为成熟,部分已获准应用于临床,在 AD 诊断与治疗方面显示出重要价值。随着人们对 AD 发生机制研究的不断深入,近年又相继出现了包括蛋白类、受体类以及肽类在内的更多种类 AD 相关 PET 正电子药物。该文就此类正电子药物的应用与研究进展做一综述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;正电子发射断层显像术;正电子药物

## Application and research progress of PET positron tracers associated with Alzheimer disease

Duan Xiaoyi\*, Li Miao, Wang Li, Li Hongli, Zhao Zhouzhe, Guo Youmin. \*Department of PET/CT, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Duan Xiaoyi, Email: duanxy@mail.xjtu.edu.cn

**【Abstract】** Alzheimer disease(AD) harms human being's health seriously. With the development progress of PET molecular imaging, a series of PET positron tracers associated with AD appeared. Among them, pittsburgh compound-B(PIB) and PIB derivatives are studied more deeply and part of them have been used in clinic which are showing great value in diagnosis and therapy of AD. Recently, with the deeper research of AD mechanism, more kinds of PET tracers related to AD are developed, including protein, receptor and peptide radiotracers. This article reviews the current application and research progress of those PET positron tracers which associated with AD.

**【Key words】** Alzheimer disease; Positron-emission tomography; Radiotracer

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种中枢神经系统变性疾病,起病隐匿,呈进行性发展,主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状,严重影响社交、职业与生活能力。随着全球人口老龄化日趋严重,AD 患者的绝对人数和比例持续增加,成为严重影响社会和经济发展的重大问题之一。目前确诊 AD 唯一可靠的方法是脑组织的病理学检查,临床难以实施,因此急需一种无创性的、能够早期诊断 AD、动态监测疾病发展与实时评价 AD 治疗效果的有效方法,PET 以及 PET 显像剂的快速发展为实现这一目标提供了理想手段<sup>[1]</sup>。通过 10 余年的发展,PET 扫描速度与解剖分辨率明显提高,最新一代 PET/MRI 设备即将投入临床使用,将为 AD

早期诊断与疗效评价提供全新临床分子影像平台。PET 显像价值依赖于示踪剂的发展,近年来,AD 相关 PET 正电子药物发展迅速,本文就此类正电子药物的应用与研究进展做一综述,希望为 AD 分子显像提供参考。

## 1 AD 病理基础

目前,公认引起 AD 的特征性病理变化的为  $\beta$  淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein,  $A\beta$ )老年斑的形成与神经细胞内神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),以及神经元丢失伴胶质细胞增生等,其中  $A\beta$  斑块的形成被认为是 AD 发病的核心机制。 $A\beta$  在 AD 发生中的作用机制可概括为以下 3 点<sup>[2-3]</sup>: ①能够通过线粒体途径导致细胞凋亡;②参与炎症反应,导致细胞进一步损伤;③激发 NFTs 的形成,导致细胞结构和功能的异常。以上作用最终影响了脑神经元细胞的代谢通路,导致了 AD 的发生。此外,神经化学缺失导致细胞间转导中断、细

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.010

作者单位:710061,西安交通大学第一附属医院 PET/CT 室(段小艺,李森,王黎,郭佑民);100176 北京,GE 医疗系统集团(中国)(李宏利,赵周社)

通信作者:段小艺(Email: duanxy@mail.xjtu.edu.cn)

胞骨架蛋白(Tau 蛋白)异常合成和聚集、突触丧失、树突的残缺、自由基等毒性效应物质的损害等,也是导致 AD 发生的重要因素<sup>[4]</sup>。AD 患者脑部神经元细胞损伤多发生于大脑皮层的额、顶和颞叶,特别是颞叶内部的内鼻区和海马,包括 Meynert 基底核等基底前脑处,导致出现记忆和认知功能障碍。以上 AD 发生机制中关键因子的存在为开发 AD 特异性 PET 正电子药物提供了理论依据与研究基础。

## 2 A $\beta$ 类 PET 正电子药物

### 2.1 A $\beta$ 类正电子药物类型

目前报道的 AD 相关 PET 正电子药物多数针对的是脑内 A $\beta$  斑块,其中研究较为成熟的正电子药物包括 <sup>11</sup>C-匹兹堡化合物 B(<sup>11</sup>C-pittsburgh compound-B, <sup>11</sup>C-PIB)、N-methyl-[<sup>11</sup>C]2-(4-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole<sup>[5]</sup>、<sup>18</sup>F-Flutemetamol<sup>[6]</sup>、<sup>18</sup>F-Florbetapir<sup>[7]</sup>、<sup>18</sup>F-Florbetaben<sup>[8]</sup>、(2-(1-[6-[(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)methylamino]-2-naphthyl]-ethylidene)malonitrile)(<sup>18</sup>F-FDD-NP)<sup>[9]</sup>、(6-[(3-<sup>18</sup>F-fluoro-2-hydroxy)propoxy]-2-(4-methylaminophenyl)quinoline)(<sup>18</sup>F-THK-5117)和((6-[(3-<sup>18</sup>F-fluoro-2-hydroxy)propoxy]-2-(4-dimethylamino-phenyl)quinoline)(<sup>18</sup>F-THK-5105)<sup>[10]</sup>等;按照化学结构的不同又分为3大类:①PIB类:<sup>11</sup>C-PIB 和 <sup>18</sup>F-Flutemetamol;②PIB 衍生物类:<sup>18</sup>F-Florbetapir、<sup>18</sup>F-Florbetaben 和 <sup>18</sup>F-FDDNP;③喹啉类:<sup>18</sup>F-THK-5117 和 <sup>18</sup>F-THK-5105。前两类正电子药物具有较高的脂溶性,静脉注射后 60~90 min 组织摄取达到高峰,主要通过胆道系统排泄,其中 <sup>18</sup>F-Flutemetamol 和 <sup>18</sup>F-Florbetapir 已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准并应用于临床,其价值得到了肯定。

### 2.2 A $\beta$ 类正电子药物临床研究

#### 2.2.1 <sup>11</sup>C-PIB

<sup>11</sup>C-PIB 是最早应用于 AD 研究的正电子药物,由美国匹兹堡大学 Mathis 等<sup>[11]</sup>于 2002 年首次成功合成并对外报道。PIB 为硫代碘素 T 的衍生物,与 A $\beta$  亲和力高,在脑中的分布与研究证实的 A $\beta$  沉积部位基本吻合,且从脑中清除快。<sup>11</sup>C-PIB 一直被公认为是 AD PET 成像的理想正电子药物,目前已实现全自动化合成。Kemppainen 等<sup>[12]</sup>在最近的一项研究中利用 <sup>11</sup>C-PIB PET 显像对 6 例 AD 患者、

10 例轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MIC)患者以及 8 名健康志愿者进行 5 年的跟踪随访,观察脑内 PIB 沉积的变化,并与临床进行对照分析,结果显示,AD 患者脑内 PIB 沉积量明显高于健康对照组,且随着时间延长,PIB 沉积逐渐增加;MIC 患者初次 PET 显像未显示出与健康对照组的差异,但在第 2 年和第 5 年 PET 显像时脑内 PIB 滞留量已明显高于健康对照组,初次显像阳性的 MIC 患者至观察结束全部进展为 AD。以上结果提示,<sup>11</sup>C-PIB PET 显像可以动态观察 AD 发展过程,监测治疗效果,对于 MIC 患者,可以帮助预测患者预后。

然而,<sup>11</sup>C 标记的正电子药物半衰期很短,仅为 20 min,不适合临床常规使用,而 <sup>18</sup>F 的物理半衰期(110 min)显著长于 <sup>11</sup>C,标记方法成熟,因此用 <sup>18</sup>F 标记的 PET 正电子药物更易于临床普及与推广,具有广阔发展与应用前景。

#### 2.2.2 <sup>18</sup>F-Florbetapir 和 <sup>18</sup>F-Flutemetamol

<sup>18</sup>F-Florbetapir 注射液(商品名 Amyvid)是全球首个被美国 FDA 批准应用于临床的 <sup>18</sup>F 标记的商品化正电子药物,协助对成人 AD 或其他认知减退疾病的诊断与评价。2013 年 12 月,美国 FDA 批准了第 2 种 PET 正电子药物 <sup>18</sup>F-Flutemetamol 注射液(商品名 Vizamyil),用于成人 AD 与痴呆症患者的评价。这两种显像剂具有与 <sup>11</sup>C-PIB 类似的化学结构、生物学特性和体内分布,通过与 A $\beta$  的结合,利用 PET 显像使脑中  $\beta$ -淀粉样斑块显影,显像阳性意味着大脑中可能存在 A $\beta$  异常聚集。Clark 等<sup>[13]</sup>组织的多中心研究显示,<sup>18</sup>F-Florbetapir PET 显像能够判定成人脑内 A $\beta$  的存在及密度,反映脑中 A $\beta$  的病理学变化过程,在 AD 诊断方面具有较高的灵敏度和特异度,并且可以帮助预测 AD 进展。与 <sup>18</sup>F-Florbetapir 类似,<sup>18</sup>F-Flutemetamol 在大脑皮质中局部滞留程度与该部位 A $\beta$  沉积水平关系密切<sup>[14]</sup>。Hatashita 等<sup>[15]</sup>近期进行了一项研究,对 166 名志愿者进行 <sup>18</sup>F-Flutemetamol 与 <sup>11</sup>C-PIB PET 显像,结果显示,利用 <sup>18</sup>F-Flutemetamol 诊断 AD 的灵敏度与特异度分别为 97.2%和 85.3%,对于年龄 $\leq$ 45 岁的健康人群与亚健康人群,诊断的特异度达到了 100%;68 例 MIC 患者中,29 例显像阳性,阳性率为 42.6%;<sup>11</sup>C-PIB PET 显像显示出类似的结果。由于 <sup>18</sup>F-Flutemetamol 采用 <sup>18</sup>F 标记,因此更适合临

床推广普及。目前  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol 主要用于 AD 患者痴呆症的评价,其在预测 AD 进展与监测治疗效果方面的价值尚需更多研究进一步证实。

### 2.2.3 $^{18}\text{F}$ -florbetaben 和 $^{18}\text{F}$ -FDDNP

$^{18}\text{F}$ -florbetaben 也是通过与  $\text{A}\beta$  特异性结合发挥显像作用的 PET 正电子药物。国外一项多中心 II 期临床研究显示,以  $^{18}\text{F}$ -florbetaben 为示踪剂,通过 PET 显像视觉评价诊断 AD 的灵敏度和特异度分别为 80%与 91%,AD 患者大脑灰质区正电子药物标准摄取率显著高于健康人群,以后扣带回最为显著<sup>[16]</sup>。2013 年, Rominger 等<sup>[17]</sup>首次构建 AD 大鼠模型,通过  $^{18}\text{F}$ -florbetaben PET 显像纵向观察大鼠脑中淀粉样斑块的形成与动态变化,并与组织病理学指标进行对照,结果显示,利用  $^{18}\text{F}$ -florbetaben 动态观察大鼠 AD 发生与演变过程具有很高的时间与空间灵敏度,适合于监测和评价 AD 治疗效果,但仍需更多临床研究支持。

与前面所述的  $\text{A}\beta$  显像的正电子药物不同,  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 能够同时显示  $\text{A}\beta$  斑块与 NFTs,与二者均有较高的亲和性,似乎更适合于 AD 早期诊断<sup>[18-19]</sup>。基于此, Tolboom 等<sup>[20-21]</sup>设计了多个针对  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 的临床研究,最终结果显示,采用视觉评价法,利用  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 诊断 AD 的灵敏度和特异度均低于  $^{11}\text{C}$ -PIB,半定量法则能显著提高  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 的显像价值及诊断价值,灵敏度和特异度接近  $^{11}\text{C}$ -PIB,但是对于仅有 MIC 的人群,  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 远不如  $^{11}\text{C}$ -PIB 灵敏。Ossenkoppele 等<sup>[22]</sup>的研究进一步发现,在 AD 发展不同阶段,  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 在脑中的滞留量未显示出变化差异。由此提示,  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 可能既不适合 AD 早期诊断,又不适宜于预测 AD 演变进程、评价治疗效果,其在 AD 诊断与治疗中的价值尚需进一步探讨。

## 3 其他类型 AD PET 正电子药物

随着人们对 AD 发生、发展机制研究的不断深入,除  $\text{A}\beta$  外更多 AD 相关性靶点被发现,为开发新型 AD PET 正电子药物提供了广阔的发展空间。

### 3.1 tau 蛋白类正电子药物

除  $\text{A}\beta$  外,细胞内的 NFTs 是 AD 发生的又一重要病理改变,研究证实其与神经元内异常过度磷酸化的 tau 蛋白关系密不可分。Tau 蛋白是形成与维护神经细胞微管系统稳定的重要因子,老年人脑

内普遍存在正常 tau 蛋白及少量过度磷酸化 tau 蛋白,AD 患者脑内则出现大量异常过度磷酸化的 tau 蛋白,早期发现并动态观察这一异常蛋白在脑内的存在及表达水平对诊断 AD 意义重大。Foder-Tavoletti 等<sup>[23]</sup>在先前研究的基础上制备了 tau 蛋白的喹啉类 PET 正电子药物  $^{18}\text{F}$ -6-(2-fluoroethoxy)-2-(4-aminophenyl)quinoline ( $^{18}\text{F}$ -THK523),体外与体内实验结果显示,这一正电子药物与 tau 蛋白具有特异性靶向结合能力与高度亲和力,与  $\text{A}\beta$  无明显结合。Chien 等<sup>[24]</sup>合成的  $^{18}\text{F}$ -7-(6-fluoropyridin-3-yl)-5H-pyrido[4,3-b]indole ( $^{18}\text{F}$ -T807)与 tau 蛋白结合的  $K_i$  值为 15 nmol/L,是与  $\text{A}\beta$  结合能力的 25 倍,初步尝试应用于人体显示出良好的显像特性。近期由 Okamura 等<sup>[10]</sup>研发成功的新型正电子药物  $^{18}\text{F}$ -THK-5105 和  $^{18}\text{F}$ -THK-5117 与 tau 蛋白结合的  $K_i$  值为 7.8 nmol/L,主要滞留于颞叶深部灰质,且与 NFTs 分布一致,体内清除更快,无明显不良作用,更适合体内显像,但仍需更多的临床研究资料进一步证实此类正电子药物的临床应用价值。

### 3.2 受体类正电子药物

受体类正电子药物一直是分子靶向探针研究的热点。近年来,研究报道的利用  $^{18}\text{F}$  或  $^{11}\text{C}$  标记的 6-chloro-2-phenyl(imidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)-*N,N*-diethyl-acetamides (PBR111)、2-Bromo-*N*-(2,5-dimethoxybenzyl)-*N*-(2-phenoxyphenyl)acetamide (PBR06)和 *N*-Acetyl-*N*-(2-fluoromethoxybenzyl)-2-phenoxy-5-pyridinamine (PBR28)能够与转位蛋白(translocator protein, TSPO)特异性结合<sup>[25-27]</sup>,在 AD 显像中显示出一定发展潜力。TSPO 是外周苯二氮草受体的新命名,表达于多种组织,其中包括静息小胶质细胞,在小胶质细胞激活时 TSPO 明显上调,引发神经炎性病变,是导致 AD 发生的关键机制之一<sup>[28]</sup>。初步研究发现,利用此类正电子药物进行 PET 显像能够动态观察 TSPO 表达的变化,反映大脑皮层小胶质细胞病理学动态变化,有望给 AD PET 显像带来新的突破。此外,针对 AD 患者神经元细胞代谢型谷氨酸受体、烟碱乙酰胆碱受体与  $\gamma$ -氨基丁酸受体及其亚型的正电子药物也有陆续报道。Pascual 等<sup>[29]</sup>制备了能够与脑内  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体特异性结合的  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil,体内显像显示,  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil 在早期 AD 患者脑内海马区和后扣带回区域分布较正常脑组织稀疏,提示局部神经

元损伤。<sup>18</sup>F-3-fluoro-5-[(pyridin-3-yl)ethynyl]benzotrile (FPEB)能够与脑内代谢型谷氨酸受体 5 特异性结合,亲和力高,显像效果好,组织代谢迅速,安全性高,适合临床应用<sup>[30]</sup>。除此之外,针对烟碱乙酰胆碱受体的正电子药物<sup>18</sup>F-Nifene、2-(6-<sup>18</sup>F-fluoro-2, 3'-bipyridin-5'-yl)-7-methyl-7-azabicyclo [2.2.1]heptane (<sup>18</sup>F-AZAN)以及 2-<sup>18</sup>F-Fluoro-3-[2(S)-2-azetidylmethoxy]pyridine(<sup>18</sup>F-2-Fluoro-A85380)也显示出良好的体内成像特性<sup>[31-33]</sup>。目前,针对 AD 受体类正电子药物的研究仍处于探索阶段,其在 AD 诊断与治疗中的价值有待进一步被证实。

#### 4 小结

近年来,针对 AD 正电子药物的研究发展迅速,现已成功研发了 10 余种可用于 AD PET 显像的正电子药物,其中针对 A $\beta$  斑块的 PIB 类与 PIB 衍生物类正电子药物<sup>18</sup>F-Flutemetamol 和<sup>18</sup>F-Florbetapir 已被美国 FDA 批准应用于 AD 及其他认知减退疾病的诊断与评价,其临床价值得到了肯定。近期又相继出现了更多种类的 AD 相关正电子药物,其中 tau 蛋白类及 TSPO 受体类正电子药物显示出良好的应用前景,有望在 AD 诊断与治疗中发挥重要作用。

随着 AD 靶向治疗药物研究与应用不断增多,如何实现对此类靶向药物治疗效果的动态监测与评价是临床面临的棘手问题,在 PET 显像基础上开发与此类靶向药物结构和生物学特性相类似的 PET 正电子药物是实现在体、实时评价与动态监测靶向药物治疗效果的理想手段,也是未来研究的方向。此外,开发兼具诊断、治疗与疗效评价作用的双功能或多功能分子探针用于 AD 一体化诊断与治疗是 AD 相关 PET 正电子药物发展的又一趋势,具有重大研究价值。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269.
- [ 2 ] Colletier JP, Laganowsky A, Landau M, et al. Molecular basis for amyloid-beta polymorphism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(41): 16938-16943.
- [ 3 ] Jeong JS, Ansaloni A, Mezzenga R, et al. Novel mechanistic insight into the molecular basis of amyloid polymorphism and secondary nucleation during amyloid formation[J]. *J Mol Biol*, 2013, 425(10): 1765-1781.
- [ 4 ] Kawahara M. Neurotoxicity of  $\beta$ -amyloid protein: oligomerization, channel formation, and calcium dyshomeostasis[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(25): 2779-2789.
- [ 5 ] Hatashita S, Yamasaki H. Clinically different stages of Alzheimer's disease associated by amyloid deposition with [<sup>11</sup>C]-PIB PET imaging[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(3): 995-1003.
- [ 6 ] Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. <sup>18</sup>F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 319-329.
- [ 7 ] Hsiao IT, Huang CC, Hsieh CJ, et al. Correlation of early-phase <sup>18</sup>F-florbetapir (AV-45/Amyvid) PET images to FDG images: preliminary studies[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(4): 613-620.
- [ 8 ] Becker GA, Ichise M, Barthel H, et al. PET quantification of <sup>18</sup>F-florbetaben binding to  $\beta$ -amyloid deposits in human brains[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(5): 723-731.
- [ 9 ] Tauber C, Beaufils E, Hommet C, et al. Brain [<sup>18</sup>F]FDDNP binding and glucose metabolism in advanced elderly healthy subjects and Alzheimer's disease patients[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(2): 311-320.
- [ 10 ] Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. Novel <sup>18</sup>F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1420-1427.
- [ 11 ] Mathis CA, Bacskai BJ, Kajdasz ST, et al. A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography (PET) imaging of amyloid in brain[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(3): 295-298.
- [ 12 ] Kempainen NM, Scheinin NM, Koivunen J, et al. Five-year follow-up of <sup>11</sup>C-PIB uptake in Alzheimer's disease and MCI[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(2): 283-289.
- [ 13 ] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology[J]. *JAMA*, 2011, 305(3): 275-283.
- [ 14 ] Rinne JO, Wong DF, Wolk DA, et al. [<sup>18</sup>F]Flutemetamol PET imaging and cortical biopsy histopathology for fibrillar amyloid  $\beta$  detection in living subjects with normal pressure hydrocephalus: pooled analysis of four studies[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(6): 833-845.
- [ 15 ] Hatashita S, Yamasaki H, Suzuki Y, et al. [<sup>18</sup>F]Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [<sup>11</sup>C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(2): 290-300.
- [ 16 ] Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, et al. Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben (<sup>18</sup>F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(5): 424-435.
- [ 17 ] Rominger A, Brendel M, Burgold S, et al. Longitudinal assessment of cerebral  $\beta$ -amyloid deposition in mice overexpressing Swedish

- mutant  $\beta$ -amyloid precursor protein using  $^{18}\text{F}$ -florbetaben PET[J]. J Nucl Med, 2013, 54(7): 1127–1134.
- [18] Thompson PW, Ye L, Morgenstern JL, et al. Interaction of the amyloid imaging tracer FDDNP with hallmark Alzheimer's disease pathologies[J]. J Neurochem, 2009, 109(2): 623–630.
- [19] Ercoli LM, Siddarth P, Kepe V, et al. Differential FDDNP PET patterns in nondemented middle-aged and older adults[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2009, 17(5): 397–406.
- [20] Tolboom N, Yaqub M, van der Flier WM, et al. Detection of Alzheimer pathology in vivo using both  $^{11}\text{C}$ -PIB and  $^{18}\text{F}$ -FDDNP PET[J]. J Nucl Med, 2009, 50(2): 191–197.
- [21] Tolboom N, van der Flier WM, Boverhoff J, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: visual assessment of [ $^{11}\text{C}$ ] PIB and [ $^{18}\text{F}$ ] FDDNP PET images[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(8): 882–884.
- [22] Ossenkoppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, et al. Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [ $^{11}\text{C}$ ] PIB, [ $^{18}\text{F}$ ] FDDNP and [ $^{18}\text{F}$ ] FDG PET[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(6): 990–1000.
- [23] Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al.  $^{18}\text{F}$ -THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease[J]. Brain, 2011, 134(4): 1089–1000.
- [24] Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [ $^{18}\text{F}$ ]-T807[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 34(2): 457–468.
- [25] Van Camp N, Boisgard R, Kuhnast B, et al. In vivo imaging of neuroinflammation: a comparative study between [ $^{18}\text{F}$ ] PBR111, [ $^{11}\text{C}$ ] CLINME and [ $^{11}\text{C}$ ] PK11195 in an acute rodent model[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(5): 962–972.
- [26] Wang M, Gao M, Miller KD, et al. Synthesis of [ $^{11}\text{C}$ ] PBR06 and [ $^{18}\text{F}$ ] PBR06 as agents for positron emission tomographic (PET) imaging of the translocator protein (TSPO)[J]. Steroids, 2011, 76(12): 1331–1340.
- [27] Damont A, Boisgard R, Kuhnast B, et al. Synthesis of 6- $^{18}\text{F}$  fluoro-PBR28, a novel radiotracer for imaging the TSPO 18 kDa with PET[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(16): 4819–4822.
- [28] Wilms H, Claasen J, Röhl C, et al. Involvement of benzodiazepine receptors in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases: evidence from activated microglial cells in vitro[J]. Neurobiol Dis, 2003, 14(3): 417–424.
- [29] Pascual B, Prieto E, Arbizu J, et al. Decreased carbon-11-flumazenil binding in early Alzheimer's disease[J]. Brain, 2012, 135(Pt 9): 2817–2825.
- [30] Wong DF, Waterhouse R, Kuwabara H, et al.  $^{18}\text{F}$ -FPFB, a PET radiopharmaceutical for quantifying metabotropic glutamate 5 receptors: a first-in-human study of radiochemical safety, biokinetics, and radiation dosimetry[J]. J Nucl Med, 2013, 54(3): 388–396.
- [31] Constantinescu CC, Garcia A, Mirbolooki MR, et al. Evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ] Nifene biodistribution and dosimetry based on whole-body PET imaging of mice[J]. Nucl Med Biol, 2013, 40(2): 289–294.
- [32] Kuwabara H, Wong DF, Gao Y, et al. PET Imaging of nicotinic acetylcholine receptors in baboons with  $^{18}\text{F}$ -AZAN, a radioligand with improved brain kinetics[J]. J Nucl Med, 2012, 53(1): 121–129.
- [33] Bucnerius J, Manka C, Schmaljohann J, et al. Feasibility of [ $^{18}\text{F}$ ]-2-Fluoro-A85380-PET imaging of human vascular nicotinic acetylcholine receptors in vivo[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(5): 528–536.

(收稿日期: 2014-02-18)