

## 小胶质细胞在 AD 炎性机制中的作用及其常见 PET 显像剂的应用进展

胡伟 赵军

200235 上海, 复旦大学附属华山医院 PET 中心

通信作者: 赵军, Email: petcenter@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.009

**【摘要】** 目前, 阿尔茨海默病(AD)被认为是一个连续动态的病理生理过程, 由  $\beta$  淀粉样蛋白斑(A $\beta$ )的聚集引发一系列瀑布样的神经元变性反应, 使得神经元减少、突触功能降低, 导致认知功能障碍并最终发展为痴呆。除了 A $\beta$  的病理过程外, 许多研究表明, 神经炎症反应在 AD 的发病过程中起到了至关重要的作用。其中, 小胶质细胞(MG)在神经炎症病理过程中被激活且线粒体外膜表达上调一种转运蛋白(TSPO, 18kDa), 因此使用 PET 对 MG 上调的 TSPO 进行显像将有助于疾病的诊断和对治疗反应的监测。笔者对 MG 在神经炎症机制中的作用及其常用的 PET 显像剂进行综述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 小胶质细胞; 正电子发射断层显像术; 神经炎症反应; 转运蛋白  
**基金项目:** 国家自然科学基金(81371625)

### Microglia's Alzheimer disease inflammatory mechanisms and progress of its common application in PET imaging agents Hu Wei, Zhao Jun

PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Corresponding author: ZhaoJun, Email: petcenter@126.com

**【Abstract】** Alzheimer disease(AD) is considered a continuous and dynamic pathophysiological process. The disease is characterized by a series of neuronal degeneration reactions caused by amyloid plaque (i.e., amyloid-beta, A beta) aggregation leading to decreased neurons, reduced synaptic function, cognitive dysfunction, and, eventually, dementia. Besides the pathological process of A beta, numerous studies have shown that neuroinflammation performs a crucial function in the pathogenesis of AD. The in vivo use of PET to monitor the translocator protein(TSPO) upregulation of activated microglia during inflammation is helpful in diagnosing the disease and detecting treatment responses. This article will review the functions of microglia in neural inflammation and commonly used PET imaging agents.

**【Key words】** Alzheimer disease; Microglia; Positron-emission tomography; Neuroinflammation; Translocator protein

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81371625)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种以神经认知和功能逐渐下降为特征的神经退行性疾病, 主要病理标志是神经细胞间的  $\beta$  淀粉样蛋白(Amyloid-beta, A $\beta$ ) 沉积和细胞内过度磷酸化 tau 蛋白聚集形成的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。A $\beta$  和 NFTs 能引起神经炎症改变, 导致补体、细胞因子及其他的炎症因子释放。PET 能够通过放射性生物标志物对神经炎症反应进行监测, 其中, 小胶质细胞(microglia, MG)激活

后表达上调的一种转运蛋白(translocator protein, 18kDa, TSPO), 以前又称为外周型苯二氮草受体(peripheral benzodiazepine receptor, PBR), 其在炎症条件下主要存在于 MG 线粒体膜外表面, 可利用放射性配体显像剂对其进行显像。

### 1 MG 在 AD 炎性机制中的作用

神经炎症反应是清除脑内碎片与外来异物的重要防御机制, 也是许多神经退行性疾病的一个共同

特征。近年来,有研究表明,神经炎症反应能够引起神经元的变性与死亡,尽管病因不同,但神经炎症反应却是引起各种神经退行性疾病的一个重要机制<sup>[1]</sup>。

MG 是中枢神经系统(central nerve system, CNS)中主要的免疫细胞,主要功能是监视 CNS 的微环境,并释放影响周围神经元和星形胶质细胞的因子。正常时 MG 处于静止状态或呈分枝状,病理刺激下则变为阿米巴样或呈激活态。MG 也是神经炎症反应介导神经元免疫损伤的主要细胞,其在 AD 发病过程中具有免疫损伤和神经保护作用。当 A $\beta$  沉积而激活 MG 时称为 M1, M1 能够诱导诱导型一氧化氮合酶和核因子- $\kappa$ B 信号转导通路,产生许多活性细胞因子和分子并发挥神经毒性作用。常见的细胞炎症因子包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和补体等。这些因子的主要作用是在 AD 的不同阶段促进炎症反应和细胞毒性效应的发展,最终通过慢性炎症导致局部脑区胆碱能神经元的变性和死亡<sup>[2]</sup>。M2 在神经炎症反应的早期被激活,其包括选择性活化和获得性失活两种方式,分别由 IL-4 或 IL-13 和 IL-10 或生长转化因子  $\beta$  诱导形成。M2 既能够促进细胞碎片和错误折叠蛋白的吞噬及细胞外基质的重建和组织修复;又可以分泌神经营养因子支持神经元的存活,从而对抗 M1 的致炎作用,发挥免疫抑制和神经保护作用<sup>[3]</sup>。但在 AD 的慢性炎症过程中,由于 MG 的持续激活,成为脑内细胞类因子和活性自由基的持续来源而使得 MG 过度激活,最终导致其营养障碍并失去神经保护功能<sup>[4]</sup>。现在仍然不清楚 MG 激活后的这两种表型在形态上是否存在区别以及它们是否可以同时存在,但这两种表型却可以互相转变从而促进神经退行性疾病的炎症病理进程。在 AD 的进展过程中,由于 MG 吞噬局部区域分布的 A $\beta$  沉积物和 NFTs,使得这两种表型之间的相互转换变得较为复杂。因此,在适当的时间窗内掌握 M1 和 M2 表型相互转换的特定阶段将有助于为 AD 提供更好的治疗效果。

## 2 MG 的 TSPO 显像原理

转运蛋白 TSPO (18kDa) 又称 PBR, 正常条件下其在合成类固醇激素的细胞中表达最高,在肾上腺、肾脏、肺和脾脏等器官中也呈高表达<sup>[5]</sup>。PBR

在 CNS 中除了室管膜、脉络丛以及嗅球的嗅神经层高表达外,在其他部位的表达较低;但 MG 在应对各种病原体和损害而被激活时其线粒体外膜上的 TSPO 表达上调<sup>[6]</sup>。在 AD 患者中,神经炎症出现在疾病的早期阶段且 MG 在淀粉样蛋白沉积物附近聚集并激活,TSPO 表达上调并成为神经炎症可检测的生物标志物。因此,使用 TSPO 放射性配体对活化的 MG 进行显像被认为是发现 AD 早期炎症反应的一种有应用价值的方法。

## 3 AD 常见的 TSPO 显像剂分类

### 3.1 <sup>14</sup>C 标记的 TSPO 配体

目前,<sup>14</sup>C 标记有机分子最常用的方法是通过使用放射性示踪剂 <sup>14</sup>C-甲基碘和 <sup>14</sup>C-甲基磺酸酯对有机物进行甲基化反应。其他试剂也被使用,如 <sup>14</sup>C-碳酸氯和 <sup>14</sup>C-一氧化碳。<sup>14</sup>C-羰基能够引入到不同的化学结构(如 TSPO 配体的制备)中,且具有多样性;<sup>14</sup>C-酰胺类或 <sup>14</sup>C-氨基甲酸酯类能够标记在同一分子的不同化学位置上<sup>[7]</sup>,有利于放射性药物的合成。

#### 3.1.1 N-[<sup>14</sup>C]甲基-N-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-氨甲酰(1-(2-chlorophenyl)-N-[<sup>14</sup>C]methyl-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinoline carboxamide, <sup>14</sup>C-PK11195)

<sup>14</sup>C-PK11195 是在 1994 年被发现<sup>[8]</sup>和命名的,用 <sup>14</sup>C 标记的非苯二氮草类的 TSPO 选择性配体 ( $K_i=9.3nM$ )。<sup>14</sup>C-PK11195 包括 R 型和 S 型两种对应异构体,在大鼠实验中发现,R 型的亲和力比相应 S 型高两倍,因此 R 型 <sup>14</sup>C-PK11195 比 S 型 <sup>14</sup>C-PK11195 和外旋 <sup>14</sup>C-PK11195 更具显像应用价值<sup>[9]</sup>。尽管 R 型 <sup>14</sup>C-PK11195 对 MG 进行 PET 显像研究已经有 20 多年,但仍然存在方法和动力学的问题:①与 TSPO 结合的特异性低,影响图像质量及 MG 活化的定量分析;②与外周受体的大量结合,使得其与脑内受体的亲和力降低,结合潜能下降;③脂溶性高,不仅使其被动进入脑内的速率减慢,还使得其与脑内脂肪和蛋白的非特异性结合增加,降低靶本底比值;④与血清中炎症反应急性期蛋白结合,影响对受体活化的定量分析;⑤灵敏度低,对于神经炎症性疾病的早期诊断及干预治疗后轻微疗效的评估不适用;⑥<sup>14</sup>C 的半衰期较短( $T_{1/2}=20.4 min$ ),需要现场的回旋加速器进行核素制备,限制了其

在临床中的广泛应用。但是, R型  $^{14}\text{C}$ -PK11195 作为神经炎性的经典显像剂, 目前在不同 CNS 疾病的动物模型和人类试验研究中仍是最常用的显像剂。

### 3.1.2 $^{14}\text{C}$ -N-(2,5-dimethoxybenzyl)-N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)acetamide( $^{14}\text{C}$ -DAA1106)

$^{14}\text{C}$ -DAA1106 通过  $^{14}\text{C}$ - $\text{CH}_3\text{I}$  甲基化反应而合成。 $^{14}\text{C}$ -DAA1106 具有较高的亲合力, 比  $^{14}\text{C}$ -PK11195 高 10 倍;  $^{14}\text{C}$ -DAA1106 对大鼠 ( $K_i = 0.043 \text{ nM}$ ) 和猿猴 ( $K_i = 0.188 \text{ nM}$ ) 的 PBR 具有选择性, 与其他的 PBR 配体结构(如  $^{14}\text{C}$ -PK11195 和 Ro5-4864)也不同, 且  $^{14}\text{C}$ -DAA1106 ( $\text{LogP} = 3.7$ ) 的亲脂性也比  $^{14}\text{C}$ -PK11195 ( $\text{LogP} = 2.7$ ) 高<sup>[9]</sup>。在动物实验中,  $^{14}\text{C}$ -DAA1106 能够在小鼠脑内浓聚<sup>[9]</sup>; 在猿猴注射  $^{14}\text{C}$ -DAA1106 30 min 后, 其在大脑内的放射性是 R 型  $^{14}\text{C}$ -PK11195 的 4 倍, 并且  $^{14}\text{C}$ -DAA1106 能被非标记的 DAA1106 和 PK11195 明显抑制, 表明  $^{14}\text{C}$ -DAA1106 与 PBR 结合特异性高<sup>[10]</sup>。尽管这种放射性示踪剂在血浆内快速代谢, 但其放射性代谢产物不易透过大鼠的血脑屏障<sup>[9]</sup>, 从而减少了放射性代谢产物对图像的影响。Yasuno 等<sup>[11]</sup>在 7 例轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)、10 例 AD 患者和 10 名健康受试者中发现,  $^{14}\text{C}$ -DAA1106 在 MCI 患者中的摄取明显高于健康受试者, 而 MCI 患者与 AD 患者的摄取相似或高于 AD 患者, 表明 MG 激活发生在痴呆的临床症状之前,  $^{14}\text{C}$ -DAA1106 有利于对疾病的早期诊断, 是一个具有临床应用前景的显像剂。

### 3.1.3 N-Acetyl-N-(2-[ $^{14}\text{C}$ ]methoxybenzyl)-2-phenoxy-5-pyridinamine( $^{14}\text{C}$ -PBR28)

$^{14}\text{C}$ -PBR28 是具有高亲合力(是 R 型  $^{14}\text{C}$ -PK11195 的 80 倍<sup>[12]</sup>)和适合体内动力学的第二代 TSPO 配体。在对猿猴的实验中,  $^{14}\text{C}$ -PBR28 在脑内的信噪比高于 R 型  $^{14}\text{C}$ -PK11195<sup>[12]</sup>。Kreisl 等<sup>[13]</sup>对 MCI 和 AD 患者进行  $^{14}\text{C}$ -PBR28 显像时发现, AD 患者摄取增加, 而 MCI 患者摄取未增加, 故不利于对 AD 患者的早期诊断<sup>[13]</sup>。另外  $^{14}\text{C}$ -PBR28 还能与星形胶质细胞的 TSPO 结合, 故  $^{14}\text{C}$ -PBR28 高摄取既可以表示 MG 激活的急性损伤, 也可以表示有星形胶质细胞积聚的陈旧性病灶, 如慢性癫痫<sup>[14]</sup>。因此, 在 AD 患者中,  $^{14}\text{C}$ -PBR28 摄取增加并不一定反映持续活化的 MG。

### 3.1.4 $^{14}\text{C}$ -N,N-diethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-yl]-acetamide( $^{14}\text{C}$ -DPA713)

$^{14}\text{C}$ -DPA713 是具有高亲合力并且是第一个用  $^{14}\text{C}$  进行标记的吡唑并嘧啶类的 PBR 配体。James 等<sup>[15]</sup>在健康狒狒体内注射  $^{14}\text{C}$ -DPA713 后发现, 显像剂在脑内和外周器官都有大量的摄取; 而预先用非标记的 PK11195 对动物进行处理后脑内对  $^{14}\text{C}$ -DPA713 的摄取减少, 但用氟马西尼进行预处理后则对  $^{14}\text{C}$ -DPA713 的摄取没有影响。该研究表明,  $^{14}\text{C}$ -DPA713 是 TSPO 的特异性配体, 有助于研究体内 TSPO 结合位点密度的改变。在健康大鼠实验中, 脑组织内  $^{14}\text{C}$ -DPA713 的 SUV 明显低于 R 型  $^{14}\text{C}$ -PK11195, 表明其非特异性摄取低<sup>[16]</sup>。在神经退行性疾病的大鼠模型实验中,  $^{14}\text{C}$ -DPA713 的信噪比高于 R 型  $^{14}\text{C}$ -PK11195, 有利于对 TSPO 的定量分析<sup>[17]</sup>, 这可能与  $^{14}\text{C}$ -DPA713 ( $\text{LogP} = 2.4$ ) 的脂溶性比 R 型  $^{14}\text{C}$ -PK11195 ( $\text{LogP} = 3.4$ ) 低有关<sup>[15]</sup>。Endres 等<sup>[18]</sup>首次将  $^{14}\text{C}$ -DPA713 应用到健康人体的研究发现,  $^{14}\text{C}$ -DPA713 在脑内的摄取和信噪比要优于 R 型  $^{14}\text{C}$ -PK11195, 认为其是一个具有临床应用前景的 TSPO 配体。但目前尚未有关  $^{14}\text{C}$ -DPA713 在 AD 患者中的研究报道, 故其在临床中的实用价值还需要进一步的验证。

### 3.2 $^{18}\text{F}$ 标记的 TSPO 配体

较  $^{14}\text{C}$  标记的药物而言, 用  $^{18}\text{F}$  进行标记的药物具有以下优点: ①  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2} = 109.7 \text{ min}$ ) 的半衰期比  $^{14}\text{C}$  ( $T_{1/2} = 20.4 \text{ min}$ ) 长, 可以进行更复杂的化学合成, 并允许药物在不同医疗单位使用, 同时其相对缓慢的动力学过程有利于需要较长扫描时间的 PET 显像研究; ②  $^{18}\text{F}$  的标记合成反应相对简单, 并且可标记大多数的配体; ③  $^{18}\text{F}$  发射的正电子射线能量较低且衰变距离 (2.3 mm) 短, 具有更好的空间分辨率, 并且在所有可用于 PET 显像的正电子核素中,  $^{18}\text{F}$  也是具有最高图像分辨率的核素。

### 3.2.1 $^{18}\text{F}$ -N,N-diethyl-2-(2-[4-(2-fluoroethoxy)-phenyl]-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-yl)-acetamide( $^{18}\text{F}$ -DPA714)

$^{18}\text{F}$ -DPA714 是具有高亲合力的吡唑并嘧啶类的 TSPO 配体, 且目前已广泛应用到动物和人类的 PET 显像研究中。 $^{18}\text{F}$ -DPA714 是 TSPO 激动剂, 由正电子核素  $^{18}\text{F}$  标记, 在由喹啉酸损伤纹状体激活

MG 的大鼠模型实验中,  $^{18}\text{F}$ -DPA714 在损伤侧的亲合力是对侧的 8 倍<sup>[19]</sup>, 表明这种高摄取有选择性结合 TSPO。在急性炎症的大鼠模型中, 在确定神经炎症位置时  $^{18}\text{F}$ -DPA714 和  $^{11}\text{C}$ -DPA713 在体外具有相似的信噪比, 但  $^{18}\text{F}$ -DPA714 在体内病灶处的摄取比  $^{11}\text{C}$ -DPA713 和 R 型  $^{11}\text{C}$ -PK11195 都高, 并且具有最高的结合潜能<sup>[20]</sup>, 表明  $^{18}\text{F}$ -DPA714 在脑组织中比 R 型  $^{11}\text{C}$ -PK11195 有更好的生物利用度和更低的非特异性结合。在健康人体的初步研究中,  $^{18}\text{F}$ -DPA714 在体内的代谢稳定性和生物分布较好, 并且有效剂量(17.2 uSv/MBq)适中, 认为其可能是一种对神经炎症敏感的具有临床实验应用前景的 PET 显像剂<sup>[21]</sup>。但最近, Golla 等<sup>[22]</sup>首次将  $^{18}\text{F}$ -DPA714 应用到了 AD 患者的临床研究中, 对 10 例 AD 患者和 6 名健康受试者分别注射适量的  $^{18}\text{F}$ -DPA714 (250±10) MBq 进行动态扫描, 发现在 AD 患者和健康受试者之间, 局部区域的示踪剂摄取并没有显著的差别, 认为  $^{18}\text{F}$ -DPA714 可能不利于对 AD 的早期诊断, 但还需要进一步的临床实验验证。

### 3.2.2 N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide ( $^{18}\text{F}$ -FEDAA1106)

$^{18}\text{F}$ -FEDAA1106 对大鼠线粒体的 PBR 亲合力较高, 至少是  $^{11}\text{C}$ -PK11195 的 10 倍, 且具有高选择性<sup>[23]</sup>。 $^{18}\text{F}$  标记的 N-(2,5-dimethoxybenzyl)-N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)acetamide(DAA1106)包括 N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoromethyl-5-methoxybenzyl)acetamide( $^{18}\text{F}$ -FMDAA1106)(代谢不稳定)和  $^{18}\text{F}$ -FEDAA1106; 其中 FEDAA1106 在大鼠中的亲合力至少是 DAA1106 的两倍, 易通过血脑屏障, 且与 PBR 结合的特异性高<sup>[24]</sup>。在灵长类动物的研究中发现,  $^{18}\text{F}$ -FEDAA1106 在脑组织中的摄取较 R 型  $^{11}\text{C}$ -PK11195 和  $^{11}\text{C}$ -DAA1106 高, 并且代谢稳定性好<sup>[25]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FEDAA1106 在已开展的健康人体研究中, 对其在人体内的生物分布和辐射剂量都进行了量化分析<sup>[26]</sup>, 这种放射性配体在人脑组织中表现出高摄取并从中缓慢清除, 辐射剂量也与其他  $^{18}\text{F}$  标记的放射性配体相似(略高于  $^{18}\text{F}$ -FDG)。但 Varrone 等<sup>[27]</sup>对 9 例 AD 患者和 7 名健康受试者研究中发现, 他们的摄取并没有明显的区别, 表明  $^{18}\text{F}$ -FEDAA1106 并不是一种探测 AD 患者脑内激活 MG 的有效显像剂。

### 3.2.3 2-(6-Chloro-2-(4-(3-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoropropoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N,N-diethylacetamide( $^{18}\text{F}$ -PBR111)

$^{18}\text{F}$ -PBR111 是由  $^{18}\text{F}$  标记的咪唑并吡啶类的 TSPO 受体, Fookes 等<sup>[28]</sup>报道了  $^{18}\text{F}$ -PBR111 在大鼠体内生物分布的情况, 其放射性分布与 PBR 在体内的密度分布情况基本一致, 其中在脑部区域里嗅球部位的放射性分布最高, 且能被非标记的 PK11195 明显抑制, 表明  $^{18}\text{F}$ -PBR111 是一种特异性的 PBR 受体显像剂。Van Camp 等<sup>[29]</sup>在大鼠急性炎症的 PET 显像中发现,  $^{18}\text{F}$ -PBR111 易透过血脑屏障, 稳定性较好, 且在体内与 TSPO 结合的特异性均高, 认为这是一个有应用前景的 TSPO 神经炎症显像剂。但 Verschuier 等<sup>[30]</sup>研究发现,  $^{18}\text{F}$ -PBR111 在灵长类动物模型体内的生物分布剂量学参数要比大鼠模型的参数更适合于人类的临床研究。Guo 等<sup>[31]</sup>在 21 名健康受试者中发现,  $^{18}\text{F}$ -PBR111 在脑内表现为特异性的高信号, 且在个体间信号差异较大, 可能是由于 TSPO 基因表型差异和年龄不同造成的, 表明  $^{18}\text{F}$ -PBR111 能够用于脑内 TSPO 表达的定量分析。另外,  $^{18}\text{F}$ -PBR111 在 TRACERLab FX-FN 合成器上的自动合成和质量控制不仅使得产率增加, 而且药物质量得到提高, 能够满足临床和实验研究的需求<sup>[32]</sup>。所以,  $^{18}\text{F}$ -PBR111 在神经炎症显像中的价值很有实验和临床应用前景。

### 3.2.4 其他 $^{18}\text{F}$ 标记的显像剂

最近, James 等<sup>[33]</sup>第一次在 AD 小鼠模型中进行 N-[ $^{18}\text{F}$ ] Fluoroacetyl -N-(2,5-dimethoxybenzyl)-2-phenoxyaniline( $^{18}\text{F}$ -PBR06)研究发现, 15~16 个月大的淀粉样前体蛋白转基因小鼠在皮质和海马部位的  $^{18}\text{F}$ -PBR06 摄取增加与 MG 激活上调 TSPO 表达的部位一致, 认为  $^{18}\text{F}$ -PBR06 对激活的 MG 的显像有助于对 AD 的疾病进程和治疗效果的监测。Suridjan 等<sup>[34]</sup>用 N-Acetyl-N-(2-[ $^{18}\text{F}$ ] fluoroethoxybenzyl)-2-phenoxy-5-pyridinamine ( $^{18}\text{F}$ -FEPPA)对 33 名不同年龄(19~82 岁)的健康受试者中进行了关于 TSPO 结合位点数量的改变与年龄相关性的研究, 结果表明  $^{18}\text{F}$ -FEPPA 可用于检测与年龄相关的神经退行性疾病所存在的炎症反应, 如 AD 患者等。

## 4 小结

综上所述, 神经炎症反应在神经退行性疾病中

起着重要作用, 尽管其具体机制仍不明确, 但 MG 在疾病过程中的激活已经得到认可。故对激活的 MG 进行显像有助于疾病进展的评估和治疗反应的监测, 但 MG 只占脑内非神经细胞的 15%, 激活部分则更少。所以, 开发具有高亲合力、高信噪比且生物分布性好和代谢稳定的显像剂很有必要。另一方面, 可对 MG 激活时上调表达的 2 型大麻素受体进行显像, 该受体只表达在 MG 上<sup>[35]</sup>, 不仅对于显像具有特异性, 而且可以避免 TSPO 基因多态性对受体亲合力的影响, 是一个很有前景的治疗和显像靶点。

**利益冲突** 本综述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** 胡伟负责对文献的查阅、数据分析和综述的撰写; 赵军负责该综述命题的提出、框架的设计以及论文的审阅。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism[J]. *Prog Neurobiol*, 2005, 76 (2): 77–98. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.004.
- [ 2 ] Li Y, Tan MS, Jiang T, et al. Microglia in Alzheimer's disease[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014;437483[2015-07-15]. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/437483/>. DOI: 10.1155/2014/437483.
- [ 3 ] Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases[J/OL]. *Mol Neurobiol*, 2015; 1–14[2015-07-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598354>. DOI: 10.1007/s12035-014-9070-5.
- [ 4 ] Solito E, Sastre M. Microglia function in Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2012, 3; 14. DOI: 10.3389/fphar.2012.00014.
- [ 5 ] Chauveau F, Boutin H, Van Camp N, et al. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [<sup>11</sup>C]Pk11195 challenges[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(12): 2304–2319. DOI: 10.1007/s00259-008-0908-9.
- [ 6 ] Varley J, Brooks DJ, Edison P. Imaging neuroinflammation in Alzheimer's and other dementias: Recent advances and future directions[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(9): 1110–1120. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.08.105.
- [ 7 ] Damont A, Roeda D, Dollé F. The potential of carbon-11 and fluorine-18 chemistry: illustration through the development of positron emission tomography radioligands targeting the translocator protein 18 kDa[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2013, 56(3/4): 96–104. DOI: 10.1002/jlcr.2992.
- [ 8 ] Shah F, Hume SP, Pike VW, et al. Synthesis of the enantiomers of [N-methyl-<sup>11</sup>C]Pk 11195 and comparison of their behaviours as radioligands for Pk binding sites in rats[J]. *Nucl Med Biol*, 1994, 21(4): 573–581.
- [ 9 ] Zhang MR, Kida T, Noguchi J, et al. [<sup>11</sup>C]DAA1106: radiosynthesis and in vivo binding to peripheral benzodiazepine receptors in mouse brain[J]. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(5): 513–519. DOI: 10.1016/S0969-8051(03)00016-7.
- [ 10 ] Maeda J, Suhara T, Zhang MR, et al. Novel peripheral benzodiazepine receptor ligand [<sup>11</sup>C]DAA1106 for PET: an imaging tool for glial cells in the brain[J]. *Synapse*, 2004, 52(4): 283–291. DOI: 10.1002/syn.20027.
- [ 11 ] Yasuno F, Kosaka J, Ota M, et al. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converters measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]DAA1106[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 203(1): 67–74. DOI: 10.1016/j.psychresns.2011.08.013.
- [ 12 ] Kreisl WC, Fujita M, Fujimura Y, et al. Comparison of [<sup>11</sup>C]-(R)-PK 11195 and [<sup>11</sup>C]PBR28, two radioligands for translocator protein (18 kDa) in human and monkey: Implications for positron emission tomographic imaging of this inflammation biomarker[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(4): 2924–2932. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.056.
- [ 13 ] 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(Pt7): 2228–2238. DOI: 10.1093/brain/awt145.
- [ 14 ] Librizzi L, Noè F, Vezzani A, et al. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(1): 82–90. DOI: 10.1002/ana.23567.
- [ 15 ] James ML, Fulton RR, Henderson DJ, et al. Synthesis and in vivo evaluation of a novel peripheral benzodiazepine receptor PET radioligand[J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(22): 6188–6194. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.06.030.
- [ 16 ] Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RA, et al. [<sup>11</sup>C]-DPA-713 and [<sup>18</sup>F]-DPA-714 as new PET tracers for TSPO: a comparison with [<sup>11</sup>C]-(R)-PK11195 in a rat model of herpes encephalitis[J]. *Mol Imaging Biol*, 2009, 11(6): 386–398. DOI: 10.1007/s11307-009-0211-6.
- [ 17 ] Boutin H, Chauveau F, Thominaux C, et al. <sup>11</sup>C-DPA-713: a novel peripheral benzodiazepine receptor PET ligand for in vivo imaging of neuroinflammation[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(4): 573–581. DOI: 10.2967/jnumed.106.036764.
- [ 18 ] Endres CJ, Pomper MG, James M, et al. Initial evaluation of <sup>11</sup>C-DPA-713, a novel TSPO PET ligand, in humans[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(8): 1276–1282. DOI: 10.2967/jnumed.109.062265.
- [ 19 ] James ML, Fulton RR, Vercoullie J, et al. DPA-714, a new translocator protein-specific ligand: Synthesis, radiofluorination, and pharmacologic characterization[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(5): 814–822. DOI: 10.2967/jnumed.107.046151.
- [ 20 ] Chauveau F, Van Camp N, Dollé F, et al. Comparative evaluation of

- the translocator protein radioligands  $^{11}\text{C}$ -DPA-713,  $^{18}\text{F}$ -DPA-714, and  $^{11}\text{C}$ -PK11195 in a rat model of acute neuroinflammation[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(3): 468–476. DOI: 10.2967/jnumed.108.058669.
- [21] Arlicot N, Vercouillie J, Ribeiro MJ, et al. Initial evaluation in healthy humans of [ $^{18}\text{F}$ ]DPA-714, a potential PET biomarker for neuroinflammation[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(4): 570–578. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.10.012.
- [22] Golla SS, Boellaard R, Oikonen V, et al. Quantification of [ $^{18}\text{F}$ ]DPA-714 binding in the human brain: initial studies in healthy controls and Alzheimer's disease patients[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(5): 766–772. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.261.
- [23] Chaki S, Funakoshi T, Yoshikawa R, et al. Binding characteristics of [ $^3\text{H}$ ]DAA1106, a novel and selective ligand for peripheral benzodiazepine receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 371(2): 197–204.
- [24] Zhang MR, Maeda J, Furutsuka K, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FMDAA1106 and [ $^{18}\text{F}$ ]FEDAA1106: two positron-emitter labeled ligands for peripheral benzodiazepine receptor(PBR)[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(2): 201–204. DOI: 10.1016/S0960-894X(02)00886-7.
- [25] Zhang MR, Maeda J, Ogawa M, et al. Development of a new radioligand, N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl-5-methoxybenzyl) acetamide, for pet imaging of peripheral benzodiazepine receptor in primate brain[J]. *J Med Chem*, 2004, 47(9): 2228–2235. DOI: 10.1021/jm0304919.
- [26] Takano A, Gulyás B, Varrone A, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the 18 kDa translocator protein(TSPO)radioligand [ $^{18}\text{F}$ ]FEDAA1106: a human whole-body PET study[J]. *Eur J Nucl Med Mol imaging*, 2011, 38(11): 2058–2065. DOI: 10.1007/s00259-011-1864-3.
- [27] Varrone A, Mattsson P, Forsberg A, et al. In vivo imaging of the 18-kDa translocator protein (TSPO) with [ $^{18}\text{F}$ ]FEDAA1106 and PET does not show increased binding in Alzheimer's disease patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(6): 921–931. DOI: 10.1007/s00259-013-2359-1.
- [28] Fookes CJ, Pham TQ, Mattner F, et al. Synthesis and biological evaluation of substituted [ $^{18}\text{F}$ ]imidazo[1, 2-a]pyridines and [ $^{18}\text{F}$ ]pyrazolo[1, 5-a]pyrimidines for the study of the peripheral benzodiazepine receptor using positron emission tomography[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(13): 3700–3712. DOI: 10.1021/jm7014556.
- [29] 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. DOI: 10.1007/s00259-009-1353-0.
- [30] Verschuer JD, Towson J, Eberl S, et al. Radiation dosimetry of the translocator protein ligands [ $^{18}\text{F}$ ]PBR111 and [ $^{18}\text{F}$ ]PBR102[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(5): 742–753. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.11.003.
- [31] Guo Q, Colasanti A, Owen DR, et al. Quantification of the specific translocator protein signal of  $^{18}\text{F}$ -PBR111 in healthy humans: a genetic polymorphism effect on in vivo binding[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(11): 1915–1923. DOI: 10.2967/jnumed.113.121020.
- [32] Kuhnast B, Damont A, Hinnen F, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]DPA-714, [ $^{18}\text{F}$ ]PBR111 and [ $^{18}\text{F}$ ]FEDAA1106-selective radioligands for imaging TSPO 18 kDa with PET: automated radiosynthesis on a TRACERLab FX-FN synthesizer and quality controls[J]. *Appl Radiat Isot*, 2012, 70(3): 489–497. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.10.015.
- [33] James ML, Belichenko NP, Nguyen TVV, et al. PET Imaging of translocator protein(18 kDa) in a mouse model of Alzheimer's disease using N-(2, 5-dimethoxybenzyl)-2- $^{18}\text{F}$ -Fluoro-N-(2-Phenoxyphenyl)acetamide [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(2): 311–316. DOI: 10.2967/jnumed.114.141648.
- [34] Suridjan I, Rusjan PM, Voineskos AN, et al. Neuroinflammation in healthy aging: A PET study using a novel Translocator Protein 18kDa(TSPO)radioligand, [ $^{18}\text{F}$ ]FEPPA[J]. *Neuroimage*, 2014, 84: 868–875. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.021.
- [35] Benito C, Tolon RM, Pazos MR, et al. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(2): 277–285. DOI: 10.1038/sj.bjpp.0707505.

(收改日期: 2015-07-20)