

·综述·

靶向 Tau 蛋白 PET 分子探针的研究进展

贾建华¹ 段玉清² 侯文彬² 李祎亮²¹天津中医药大学中药学院 301617; ²中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室 300192通信作者: 李祎亮, Email: liyiliang75@163.com

【摘要】 Tau 蛋白的异常累积是阿尔茨海默病(AD)及非 AD 类 Tau 蛋白病的主要病理学特征, 并且与神经变性和认知障碍密切相关。近年来, 第一代特异性 Tau 蛋白 PET 分子探针已经被研发, 并进行了临床试验。因第一代 PET 分子探针中常出现脱靶结合, 促进了具有更高结合力和选择性的第二代特异性 Tau 蛋白 PET 分子探针的研发。笔者综述了 Tau 蛋白 PET 显像作为 AD 病理学生物标志物的潜力和 Tau 蛋白分子探针的最新进展。

【关键词】 Tau 蛋白质类; 阿尔茨海默病; 正电子发射断层显像术; 分子探针

基金项目: 天津市科技计划项目(18ZXXYSY00110); 天津市自然科学基金(18JCQNJC09500); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-3-022、2017-I2M-3-019); 中央高校基本科研业务费专项资金(3332018117)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031)**Research progress of PET molecular probes targeting Tau protein**Jia Jianhua¹, Duan Yuqing², Hou Wenbin², Li Yiliang²

¹College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; ²Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Li Yiliang, Email: liyiliang75@163.com

【Abstract】 Abnormal accumulation of Tau protein, the primary indicator of Alzheimer(AD) and non-AD Tau-protein diseases, is closely associated with neurodegeneration and cognitive impairment. In recent years, several first-generation specific Tau-protein PET molecular probes, including ¹⁸F-THK5351, ¹⁸F-AV1451, and ¹¹C-PBB3, have been developed and tested in clinical trials. Off-target binding is commonly used in first-generation PET molecular probes to promote the development of second-generation specific Tau-protein PET molecular probes with high binding affinity and selectivity. The potential of Tau-protein PET imaging as a biomarker in tauopathies and the latest progress in novel Tau molecular probes is reviewed in this study.

【Key words】 Tau proteins; Alzheimer disease; Positron emission tomography; Molecular probes

Fund programs: Science and Technology Project of Tianjin (18ZXXYSY00110); Natural Science Foundation of Tianjin(18JCQNJC09500); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-3-022, 2017-I2M-3-019); Fundamental Research Funds for the Central Universities (3332018117)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病, 是最典型的痴呆疾病之一。

AD 发病过程缓慢, 临床症状一般表现为记忆、认知功能下降, 语言障碍和运动功能障碍等。AD 的

主要病理学特征是神经元之间的 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积和神经元内的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。AD是持续发展的疾病,且病理生理改变早于临床症状数年甚至数十年,如脑脊液中A β 42的水平在出现AD预期症状前25年已开始降低,通过¹¹C-匹兹堡化合物B PET检测,结果发现A β 沉积早于预期症状前15年就出现,脑脊液中Tau蛋白水平的升高和脑萎缩的加重在出现预期症状前15年已经被检测到^[1]。出现临床症状时,AD已经进入中期或晚期,因此早期诊断有助于阻止AD病情的进一步发展。PET利用同位素标记的分子探针进行非侵入性诊断成像,与具有高特异性和亲和力强的分子结合。目前,对于AD的PET显像剂的研究多集中在A β 和Tau蛋白上,然而A β 与Tau蛋白在AD的不同阶段表现不同。A β 沉积与认知障碍不是密切相关,而Tau蛋白的聚集程度和神经元的丢失却与记忆障碍密切相关^[2],基于A β 级联假说的药物多以临床失败告终,这说明A β 可能不是最佳的治疗靶点。因此,对于靶向Tau蛋白PET显像的研究可能成为诊断和研究AD的另一个关键点。

1 Tau蛋白与AD

Tau蛋白的正常磷酸化状态是维持其正常生理功能的重要因素,正常大脑内Tau蛋白磷酸化位点很少。Tau蛋白异常过度磷酸化形成双螺旋细丝状(paired helical filament, PHF-Tau),异常聚集形成NFTs。Tau蛋白属于微管相关蛋白家族,被认为是微管细胞骨架组装和稳定所必需分子。根据Tau蛋白随时间累积的变化,AD可分为6个阶段,称为Braak分期。I~II阶段为内嗅皮层,在III~IV阶段Tau蛋白通过内侧叶和下颞叶扩散,最后在V~VI阶段扩散至皮质脑区。成年人脑中的Tau蛋白有6种亚型,分别为2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R、0N3R蛋白。3R Tau蛋白比例的逐渐增加与脑干区域中的A β 累积无关,脑干和海马区神经原纤维中3R Tau蛋白的比例随疾病进展而增加,这是人类脑干中NFTs和神经纤维网的首次被定量分析^[3]。脑脊液中异常的Tau蛋白水平可用于AD与其他类型痴呆的鉴别诊断,是AD最佳的检测方法,但其具有创伤性。Park等^[4]提出,检测血浆中Tau蛋白与A β 比值可预测AD中的Tau蛋白累积和神经变性,结果证明,其有助于早期发

现AD。

2 Tau蛋白PET分子探针

2.1 第一代Tau蛋白PET分子探针

2.1.1 萘环衍生物

2-(1-{6-[(2-¹⁸F-乙基)(甲基)氨基]-2-萘}-乙叉)-丙二腈(2-(1-{6-[(2-¹⁸F-fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}-ethylidene) malononitrile, ¹⁸F-FDDNP)是第一个成功被用于AD相关痴呆疾病的体内PET分子探针,它的非特异性已被证明,除Tau蛋白外,其还可与A β 和 α -突触核蛋白结合^[5]。¹⁸F-FDDNP也可用于患有慢性创伤性脑病高危人群的早期诊断^[6]和进行性核上麻痹^[7]等非AD类Tau蛋白病的脑功能显像。但¹⁸F-FDDNP作为非特异性Tau蛋白PET分子探针,不能区分A β 沉淀和NFTs,因此需要进一步研究具有特异性的Tau蛋白PET分子探针。

2.1.2 喹啉类衍生物

Fodero-Tavoletti等^[8]对2000多种小分子进行筛选,并确定能够与Tau蛋白特异性结合的喹啉类衍生物。其中2-(4-氨基苯基)-6-(2-¹⁸F-氟)喹啉[4-[6-(2-¹⁸F-fluoroethoxy)quinolin-2-yl]phenylamine, ¹⁸F-THK523]及其衍生物¹⁸F-THK5105和¹⁸F-THK5117在AD脑病理切片上显示出对Tau蛋白的高亲和力并与其结合的特异性。然而,对体内¹⁸F-THK523 PET的研究结果表明,由于较低SUV,即使在AD患者中也不能得到清晰的Tau蛋白累积的PET图像^[9]。为了解决这些问题,¹⁸F-THK系列的结构改进主要集中在减少白蛋白结合方面。第二代¹⁸F-THK系列,即¹⁸F-THK5117、¹⁸F-THK5317和¹⁸F-THK5351,¹⁸F-THK5117是¹⁸F-THK5317的S型异构体,与¹⁸F-THK523相比,三者均表现出更低的脑白蛋白结合率。Harada等^[10]用吡啶取代了¹⁸F-THK5117的苯环,得到¹⁸F-THK5351,其与PHF-Tau蛋白的结合力更强,体内代谢更快,有更高的对比度和更低的脑白蛋白结合率。与¹⁸F-THK5317相比,¹⁸F-THK5351在小脑灰质和脑皮质白质中的清除更快,AD类Tau蛋白相关区域分布更高^[11]。然而,喹啉衍生物与单胺氧化酶B(monoamine oxidase, MAO-B)存在结合关系,是¹⁸F-THK5351的脱靶结合位点^[12]。MAO-B在大脑中广泛表达,这可能限制了¹⁸F-THK5351在Tau蛋白成像中的应用,所以需要进一步的研究使其能

更好地应用于临床。¹⁸F-THK5351 在行为变异型额颞叶型痴呆患者额叶白质中的摄取高于其他痴呆患者,这反映了行为变异型额颞叶型痴呆和其他痴呆之间存在神经病理学差异。一项针对原发性进行性失语症的研究发现,¹⁸F-THK5351 可能成为不同亚型神经退行性病变的特异标志物,其结合程度与神经损伤的严重程度相关^[13]。

2.1.3 苯并咪唑和(或)吡咯衍生物

苯并咪唑和(或)吡咯衍生物包括 7-[6-(¹⁸F-氟)-3-吡啶基]-5H-吡啶并 [4, 3-b] 吡啶 (¹⁸F-T807, ¹⁸F-florTaucipir 或 ¹⁸F-AV1451) 和 2-[4-[2-(¹⁸F-氟)乙基]-1-吡啶基]-咪唑并 [1, 2-a] 苯并咪唑 (2-[4-(2-¹⁸F-fluoroethyl) piperidin-1-yl] pyrimido [1,2-a] benzimidazole, ¹⁸F-T808)。¹⁸F-T807 是由西门子公司 Hartmuth Kolb 团队开发的特异性 Tau 蛋白 PET 分子探针,后被礼来公司收购并更名为¹⁸F-AV1451, 目前正在进行 IV 期临床试验。¹⁸F-AV1451 对 PHF-Tau 的选择性和亲和力比 A β 高约 25 倍,小鼠的体内研究结果表明,¹⁸F-AV1451 能够穿过血脑屏障并且代谢快,与 MAO-A 和 MAO-B 有较低的结合率^[14]。由于严重的脱氟,¹⁸F-T808 在一些受试者体内显示出较高的颅骨摄取,但¹⁸F-AV1451 在人体中没有表现出脱氟现象^[15]。基因泰克 Tau 探针 1 (genentech Tau probe 1, ¹⁸F-GTP1) 通过用同位素氘取代¹⁸F-T808 中与¹⁸F 相连的碳上的氢得到,可减少其体内代谢,从而减少了脱氟反应。¹⁸F-GTP1 对 Tau 蛋白病表现出高亲和力和选择性,在 AD 脑组织中没有与 A β 蛋白或 MAO-B 的脱靶结合,具有较好的测试重复性和良好的辐射剂量测定曲线^[16]。最近有研究报道,¹⁸F-AV1451 脱靶结合信号的存在与年龄相关,这可能与铁含量以及脑白质信号有关。虽然¹⁸F-AV1451 已经被证明可用于大脑中的 Tau 蛋白累积显像,但在 A β 阴性的健康受试者中,脱靶结合增加了脑皮质信号的不确定性^[17]。

研究结果表明,¹⁸F-THK5351 和¹⁸F-AV1451 的摄取呈高度相关,但二者对不同疾病脑皮质摄取的表现不同。AD 中脑皮质摄取¹⁸F-AV1451 更明显,而在额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD) 中,脑皮质摄取¹⁸F-THK5351 更显著。¹⁸F-AV1451 对 AD 类 Tau 蛋白的诊断灵敏度和特异度更强,并显示出较低的脱靶结合,而¹⁸F-THK5351 在脑白质、中脑、丘脑和基底节中显示出比¹⁸F-AV1451 更高的脱靶结合,可反映非特异性神经变性^[18]。

¹⁸F-AV1451 在新皮质和近中颞叶结构中具有明显的测试重复性,这说明¹⁸F-AV1451 显像可用于监测随时间变化的 Tau 蛋白累积情况^[19]。

最近的研究结果表明,在轻度认知障碍的 AD 患者中,内嗅区、边缘区和新皮质区的¹⁸F-AV1451 浓聚与皮质萎缩有关,磷酸化的 Tau 蛋白的空间分布与神经退行性病变密切相关^[20]。有研究报道,¹⁸F-AV1451 和脑皮质厚度 PET 显像用于监测临床前 AD 早期的认知改变比 A β PET 更灵敏。此外,在 AD 的临床阶段,对¹⁸F-AV1451 的摄取和脑皮质厚度均与认知功能密切相关^[21]。Das 等^[22] 在 A β 阴性的人群中观察到记忆力下降和脑萎缩与¹⁸F-AV1451 的摄取密切相关,这表明 Tau 蛋白的累积导致的早期 Braak 区域可预测脑萎缩。有研究采用¹⁸F-AV-1451 PET 显像对前驱性 AD 患者进行 2 年的随访,结果发现,在前驱性 AD 患者中,进行性 Tau 蛋白主要累积在内侧和基底颞叶皮质;而在 AD 痴呆患者中,则主要累积在外侧颞叶皮质, Tau 蛋白的这种累积模式证明了 Braak 的病理性 Tau 累积假设模型。因此,¹⁸F-AV1451 PET 是监测 AD 进展的影像学生物标志物^[23]。

2.1.4 苯基/吡啶-丁二烯基-苯并噻唑/苯并噻唑啉 (2((-1E, 3E)-4-(6(¹¹C-甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯-1-基)苯并[d]噻唑-6-酚 [(2((-1E, 3E)-4(-6(-¹¹C-methylamino)pyridin-3-yl)buta-1, 3-dienyl)benzo[d]thiazol-6-ol, ¹¹C-PBB3]

¹¹C-PBB3 是一种临床使用的 PET 分子探针,可以监测 AD 和非 AD 类的 Tau 蛋白病。AD 患者的海马区可与¹¹C-PBB3 广泛结合,而用于监测淀粉样斑块的匹兹堡化合物 B 的信号在 AD 临床发病后几乎没有变化,¹¹C-PBB3 PET 显像证明 Tau 蛋白病是从正常老化过渡到中重度 AD,这表明 Tau 蛋白病与神经元功能障碍及 AD 进展的关系比 A β 更密切^[24]。¹¹C-PBB3 与 PHF-Tau 蛋白的结合率比 A β 高约 50 倍。¹¹C-PBB3 在体内与 AD 皮层区域高度结合,这与其他类型的 Tau 蛋白 PET 分子探针类似。¹¹C-PBB3 在基底神经节滞留,这表明其可能存在脱靶结合^[25]。¹¹C-PBB3 在血浆中代谢迅速,放射性代谢物在脑中被摄取,这使¹¹C-PBB3 不适合用于 Tau 蛋白的定量^[25]。有研究使用脑皮质灰质作为参考组织,量化¹¹C-PBB3 与 Tau 沉积物的特异性结合,该方法可用于诊断具有不同 Tau

蛋白分布的非 AD 类 Tau 蛋白病患者^[26]。¹¹C-PBB3 被认为是应用更广泛的 Tau 蛋白 PET 分子探针, 其对 4R Tau 蛋白和(或)3R Tau 蛋白同样具有更高的亲和力且超过¹⁸F-AV1451^[27]。¹⁸F-PBB3 衍生物¹⁸F-PM-PBB3 较¹¹C-PBB3 在基底神经节中显示出更少的脱靶结合信号^[28]。

2.2 第二代 Tau 蛋白 PET 分子探针

如果 Tau 蛋白 PET 分子探针能够定量 Tau 蛋白的累积, 就可以精确地分期、诊断和治疗 AD。由于第一代 Tau 蛋白 PET 分子探针主要与 AD 的 3R Tau 蛋白和(或)4R Tau 蛋白异构体结合以及脱靶结合, 因此, 一些研究机构和制药公司一直在努力提高分子探针对于 Tau 蛋白的选择性结合。第一代 Tau 蛋白 PET 分子探针的局限性包括药代动力学差(如低脑渗透, 清除缓慢)和脱靶结合, 这促进了第二代 Tau 蛋白 PET 分子探针的研究, 如 6-(¹⁸氟)-3-(1H-吡咯 [2,3-c] 吡啶-1-基) 异喹啉-5-胺 (6-(¹⁸F-fluoro)-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl) isoquinolin-5-amine, ¹⁸F-MK-6240) 和 RO(罗氏公司)系列化合物。这些第二代 Tau 蛋白 PET 分子探针显示较少的脱靶结合。

2.2.1 6-(¹⁸氟)-3-(1H-吡咯 [2,3-c] 吡啶-1-基) 异喹啉-5-胺 (6-(¹⁸F-fluoro)-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)isoquinolin-5-amine, ¹⁸F-MK-6240)

¹⁸F-MK-6240 是一种新型吡啶异喹啉胺衍生物, 与 NFTs 结合具有高选择性, 并具有良好的脑渗透性和细胞渗透性, 在体内药代动力学研究中没有脱靶结合, 可用作对 AD 患者进行 NFTs 定量的 PET 显像剂的临床评估^[29]。在 AD 患者中, ¹⁸F-MK-6240 在预期含有 NFTs(如海马区)的脑区域中摄取较高, 而在小脑灰质中未发现差异。值得注意的是, 小脑灰质表现出非常低的脱靶结合, 可作为参考区域。可靠性分析显示了较高的 SUV 比值, 这表明这种简化的定量方法可以提供有效的 NFTs 评估^[30]。Pascoal 等^[31]在临床前研究中证实, ¹⁸F-MK-6240 与 MAO-A 没有脱靶结合, 能够快速穿过血脑屏障并且可以被快速清除。¹⁸F-MK-6240 在脑内摄取快速, 在健康老年人受试者的所有脑区均匀快速洗脱, 在 AD 受试者中, 与 NFTs 沉积共同相关的区域清除较慢^[32]。最近的临床研究结果证明, ¹⁸F-MK-6240 结合的空间模式与 NFTs 的神经病分期一致。与¹⁸F-AV1451 和¹⁸F-THK5351 不同, 在基底神经节和脉络丛中未观察到¹⁸F-MK-6240 脱

靶结合^[33]。

2.2.2 RO 系列化合物

¹⁸F-RO6958948(¹⁸F-RO-948)、¹¹C-RO6931643(¹¹C-RO-643)和¹¹C-RO6924963(¹¹C-RO-963)在 AD 晚期脑组织中 Tau 蛋白体的结合位点与 3H-T808 相类似^[34]。¹⁸F-RO-948、¹¹C-RO-643 和¹¹C-RO-963 对 NFTs 具有高结合力和特异性, 其中, ¹⁸F-RO-948 在鼠和非人类灵长类动物实验中显示出合适的药代动力学和代谢特性。临床前实验分析结果还证明, 这 3 个化合物对 MAO-B 的结合亲和力低于¹⁸F-THK5351 和¹⁸F-AV1451。此外, 相比¹¹C-RO-643 和¹¹C-RO-963, ¹⁸F-RO-948 在 AD 患者中显示出更好的对比度^[35]。临床评价结果发现, ¹⁸F-RO-948 是有望用于 AD 患者脑内 Tau 定量成像的 PET 分子探针^[36]。Tau 蛋白 PET 分子探针的结合情况如表 1 所示。

3 小结与展望

第二代 Tau 蛋白 PET 分子探针的研究已经取得了实质性的进展, 但仍需对它们进行更深入的临床研究。一些新的 Tau 蛋白 PET 分子探针正在进行临床试验, 其结果令人期待。此外, Tau 蛋白 PET 分子探针可鉴定 AD 类 Tau 蛋白病和非 AD 类 Tau 蛋白病, 使诊断结果更加精确。体内 Tau 蛋白显像结合 A β 显像和¹⁸F-FDG PET 显像可以提高分期诊断的准确率。Tau 蛋白与认知障碍以及神经元功能障碍紧密联系, 所以其适合监测 AD 的进展。AD 患者的早期预防与治疗仍存在挑战, 随着对抗 Tau 蛋白靶向治疗药物的研发, Tau 蛋白分子探针的研究将会加深对 AD 的了解, 使疗效评价及药物的研发得以发展, 形成诊疗一体化。

在 AD 患者中, Tau 蛋白的累积程度与认知功能障碍密切相关。Tau 蛋白 PET 显像的应用使 AD 患者 Tau 蛋白的累积成为可视化, 这将有助于了解 AD 的发展过程。现有 Tau 蛋白 PET 分子探针有以下缺点: (1)对 Tau 蛋白的特异性差, 如¹⁸F-FDDNP 可与 A β 结合; (2)体内药物代谢过程中出现严重的脱氟现象, 如¹⁸F-T808 在受试者中显示出较高的颅骨摄取; (3)存在广泛的脱靶结合位点, Muruga 等^[37]通过计算模拟识别出了 Tau 蛋白 PET 分子探针(如¹⁸F-FDDNP、¹⁸F-THK-523、¹⁸F-THK-5105、¹⁸F-THK-5317、¹⁸F-THK-5351、¹⁸F-AV-1451、¹⁸F-T808、¹⁸F-PBB3、¹⁸F-RO-948、¹⁸F-MK-6240 等)与 MAO-B 的结合位点。这一位点与 MAO-B 的抑制剂沙芬酰

表1 第一代和第二代 Tau 蛋白 PET 分子探针的结合比较

Table 1 Comparison of the binding between the first and second generation Tau protein PET molecular probes

| 分子探针 | 名称 | 靶向结合 | 脱靶结合 |
|-----------------|--|--------------------|-------------------|
| 第一代Tau蛋白PET分子探针 | ¹⁸ F-THK5351 | PHF-Tau蛋白 | MAO-B |
| | ¹⁸ F-AV1451 | PHF-Tau蛋白 | MAO-A, MAO-B, 铁含量 |
| | ¹¹ C-PBB3 | 4R Tau蛋白, 3R Tau蛋白 | 基底神经节 |
| 第二代Tau蛋白PET分子探针 | ¹⁸ F-PM-PBB3 | NFTs | 与基底神经节较少结合 |
| | ¹⁸ F-GTP1 | NFTs | 无MAO-B结合 |
| | ¹⁸ F-MK-6240 | NFTs | 无MAO-A和MAO-B结合 |
| | ¹⁸ F-RO-948, ¹¹ C-RO-643, ¹¹ C-RO-963 | NFTs | 与MAO-B结合较低 |

注：表中，PET：正电子发射断层显像术；¹⁸F-THK5351：(S)-1-(¹⁸氟)-3-((2-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)喹啉-6-基)氧代)丙-2-醇；¹⁸F-AV1451：7-[6-(¹⁸氟)-3-吡啶基]-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶；¹¹C-PBB3：苯并噻唑啉(2((-1E,3E)-4-(6(¹¹碳-甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯-1-基)苯并[d]噻唑-6-酚)；¹⁸F-PM-PBB3：苯并噻唑啉(2((-1E,3E)-4-(¹⁸氟-氟-6-甲氨基吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯-1-基)苯并[d]噻唑-6-酚)；GTP1：基因泰克 Tau 探针 1；¹⁸F-MK-6240：6-(¹⁸氟)-3-(1H-吡咯[2,3-c]吡啶-1-基)异喹啉-5-胺；RO：罗氏公司化合物；RO-948：RO6958948；RO-643：RO6931643；RO-963：RO6924963；PHF：双螺旋细丝状；4R Tau 蛋白：微管结合的结构域重复 4 次的 Tau 蛋白；3R Tau 蛋白：微管结合的结构域重复 3 次的 Tau 蛋白；NFTs：神经纤维缠结；MAO：单胺氧化酶

胺的结合位点相同。第二代 Tau 蛋白 PET 分子探针在结合力、特异性和药代动力学等方面均大幅改善，减少了脱靶结合和脱氟的现象。

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 贾建华负责综述的撰写与修改；段玉清负责综述的修订；侯文彬负责综述的审阅；李祎亮负责命题的提出与综述的审阅。

参 考 文 献

[1] Bateman RJ, Xiong CJ, Benzinger TLS, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 795-804. DOI: 10.1056/NEJMoa1202753.

[2] Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(8): 1112-1134. DOI: 10.1038/s41380-018-0342-8.

[3] Uematsu M, Nakamura A, Ebashi M, et al. Brainstem tau pathology in Alzheimer's disease is characterized by increase of three repeat tau and independent of amyloid β[J/OL]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 1[2019-10-23]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s40478-017-0501-1>. DOI: 10.1186/s40478-017-0501-1.

[4] Park JC, Han SH, Yi D, et al. Plasma tau/amyloid-β₁₋₄₂ ratio predicts brain tau deposition and neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2019, 142(3): 771-786. DOI: 10.1093/brain/awy347.

[5] Smid LM, Kepe V, Vinters HV, et al. Postmortem 3-D brain hemisphere cortical tau and amyloid-β pathology mapping and quantification as a validation method of neuropathology imaging[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(2): 261-274. DOI:

10.3233/JAD-122434.

[6] Chen ST, Siddarth P, Merrill DA, et al. FDDNP-PET Tau Brain Protein Binding Patterns in Military Personnel with Suspected Chronic Traumatic Encephalopathy1[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(1): 79-88. DOI: 10.3233/JAD-171152.

[7] Kepe V, Bordelon Y, Boxer A, et al. PET Imaging of Neuropathology in Tauopathies: Progressive Supranuclear Palsy[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(1): 145-153. DOI: 10.3233/JAD-130032.

[8] Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al. ¹⁸F-THK523: a novel *in vivo* tau imaging ligand for Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(4): 1089-1100. DOI: 10.1093/brain/awr038.

[9] Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, et al. In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(5): 816-826. DOI: 10.1007/s00259-013-2681-7.

[10] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. ¹⁸F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 208-214. DOI: 10.2967/jnumed.115.164848.

[11] Betthausen TJ, Lao PJ, Murali D, et al. In Vivo Comparison of Tau Radioligands ¹⁸F-THK-5351 and ¹⁸F-THK-5317[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(6): 996-1002. DOI: 10.2967/jnumed.116.182980.

[12] Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, et al. Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ¹⁸F-THK5351 uptake in the human brain[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 25 [2019-10-23]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13195-017-0253-y>. DOI: 10.1186/s13195-017-0253-y.

[13] Schaefferbeke J, Evenepoel C, Declercq L, et al. Distinct [¹⁸F]THK5351 binding patterns in primary progressive aphasia variants[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(13): 2342-2357. DOI: 10.1007/s00259-018-4075-3.

[14] Xia CF, Arteaga J, Chen G, et al. [¹⁸F]T807, a novel tau positron

- emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(6): 666–676. DOI: [10.1016/j.jalz.2012.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.008).
- [15] Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand[F18]-T808[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(1): 171–184. DOI: [10.3233/JAD-130098](https://doi.org/10.3233/JAD-130098).
- [16] Sanabria Bohórquez S, Marik J, Ogasawara A, et al. [¹⁸F]GTP1 (Genentech Tau Probe 1), a radioligand for detecting neurofibrillary tangle tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(10): 2077–2089. DOI: [10.1007/s00259-019-04399-0](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04399-0).
- [17] Baker SL, Harrison TM, Maass A, et al. Effect of off-target binding on ¹⁸F-Flortaucipir variability in healthy controls across the life span[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1444–1451. DOI: [10.2967/jnumed.118.224113](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.224113).
- [18] Jang YK, Lyoo CH, Park S, et al. Head to head comparison of [¹⁸F]AV-1451 and [¹⁸F]THK5351 for tau imaging in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(3): 432–442. DOI: [10.1007/s00259-017-3876-0](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3876-0).
- [19] Devous Sr MD, Joshi AD, Navitsky M, et al. Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F 18[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 937–943. DOI: [10.2967/jnumed.117.200691](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.200691).
- [20] Timmers T, Ossenkoppele R, Wolters EE, et al. Associations between quantitative [¹⁸F]flortaucipir tau PET and atrophy across the Alzheimer's disease spectrum[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 60[2019-10-23]. <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-019-0510-3>. DOI: [10.1186/s13195-019-0510-3](https://doi.org/10.1186/s13195-019-0510-3).
- [21] Ossenkoppele R, Smith R, Ohlsson T, et al. Associations between tau, Aβ, and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2019, 92(6): e601–e612. DOI: [10.1212/WNL.0000000000006875](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006875).
- [22] Das SR, Xie L, Wisse LEM, et al. In vivo measures of tau burden are associated with atrophy in early Braak stage medial temporal lobe regions in amyloid-negative individuals[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(10): 1286–1295. DOI: [10.1016/j.jalz.2019.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.05.009).
- [23] Cho H, Choi JY, Lee HS, et al. Progressive Tau Accumulation in Alzheimer Disease: 2-Year Follow-up Study[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(11): 1611–1621. DOI: [10.2967/jnumed.118.221697](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.221697).
- [24] Wood H. Alzheimer disease: [¹¹C]PBB3—a new PET ligand that identifies tau pathology in the brains of patients with AD[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(11): 599. DOI: [10.1038/nrneurol.2013.216](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.216).
- [25] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of Tau Pathology in a Tauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls[J]. *Neuron*, 2013, 79(6): 1094–1108. DOI: [10.1016/j.neuron.2013.07.037](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.037).
- [26] Kimura Y, Ichise M, Ito H, et al. PET Quantification of Tau Pathology in Human Brain with ¹¹C-PBB3[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(9): 1359–1365. DOI: [10.2967/jnumed.115.160127](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.160127).
- [27] Kimura Y, Endo H, Ichise M, et al. A new method to quantify tau pathologies with ¹¹C-PBB3 PET using reference tissue voxels extracted from brain cortical gray matter[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 24[2019-10-23]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-016-0182-y>. DOI: [10.1186/s13550-016-0182-y](https://doi.org/10.1186/s13550-016-0182-y).
- [28] Ono M, Sahara N, Kumata K, et al. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies[J]. *Brain*, 2017, 140(3): 764–780. DOI: [10.1093/brain/aww339](https://doi.org/10.1093/brain/aww339).
- [29] Shimada H, Kitamura S, Ono M, et al. First-in-human pet study with ¹⁸F-am-pbb3 and ¹⁸F-pm-pbb3[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(7): P146. DOI: [10.1016/j.jalz.2017.06.2573](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2573).
- [30] Walji AM, Hostetler ED, Selnick H, et al. Discovery of 6-(Fluoro-¹⁸F)-3-(1H-pyrrolo[2, 3-c]pyridin-1-yl) isoquinolin-5-amine ([¹⁸F]-MK-6240): A Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agent for Quantification of Neurofibrillary Tangles (NFTs)[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(10): 4778–4789. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.6b00166](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00166).
- [31] Pascoal TA, Shin M, Kang MS, et al. In vivo quantification of neurofibrillary tangles with [¹⁸F]MK-6240[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 74[2019-10-23]. <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0402-y>. DOI: [10.1186/s13195-018-0402-y](https://doi.org/10.1186/s13195-018-0402-y).
- [32] Lohith TG, Bennacef I, Vandenberghe R, et al. Brain Imaging of Alzheimer Dementia Patients and Elderly Controls with ¹⁸F-MK-6240, a PET Tracer Targeting Neurofibrillary Tangles[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(1): 107–114. DOI: [10.2967/jnumed.118.208215](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.208215).
- [33] Bethauser TJ, Cody KA, Zammit MD, et al. In Vivo Characterization and Quantification of Neurofibrillary Tau PET Radioligand ¹⁸F-MK-6240 in Humans from Alzheimer Disease Dementia to Young Controls[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(1): 93–99. DOI: [10.2967/jnumed.118.209650](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.209650).
- [34] Gobbi LC, Knust H, Körner M, et al. Identification of Three Novel Radiotracers for Imaging Aggregated Tau in Alzheimer's Disease with Positron Emission Tomography[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(17): 7350–7370. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.7b00632](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00632).
- [35] Honer M, Gobbi L, Knust H, et al. Preclinical Evaluation of ¹⁸F-RO6958948, ¹¹C-RO6931643, and ¹¹C-RO6924963 as Novel PET Radiotracers for Imaging Tau Aggregates in Alzheimer Disease[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(4): 675–681. DOI: [10.2967/jnumed.117.196741](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.196741).
- [36] Kuwabara H, Comley RA, Borroni E, et al. Evaluation of ¹⁸F-RO-948 PET for Quantitative Assessment of Tau Accumulation in the Human Brain[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(12): 1877–1884. DOI: [10.2967/jnumed.118.214437](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.214437).
- [37] Murugan NA, Chiotis K, Rodriguez-Vieitez E, et al. Cross-interaction of tau PET tracers with monoamine oxidase B: evidence from in silico modelling and in vivo imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(6): 1369–1382. DOI: [10.1007/s00259-019-04305-8](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04305-8).