

## 阿尔茨海默病分子影像探针的研究进展

### Research advances on molecular imaging probes for Alzheimer disease

Zong Jiabin, Lan Xiaoli, Zhang Yongxue

引用本文:

宗佳滨, 兰晓莉, 张永学. 阿尔茨海默病分子影像探针的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(1): 35-41. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202101045-00129

Zong Jiabin, Lan Xiaoli, Zhang Yongxue. Research advances on molecular imaging probes for Alzheimer disease[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(1): 35-41. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202101045-00129

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202101045-00129>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### PET分子影像在阿尔茨海默病神经炎症中的研究进展

PET molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 503-509 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.003>

#### $^{18}\text{F}$ -AV1451 PET在阿尔茨海默病中的临床研究进展

Clinical research progress of  $^{18}\text{F}$ -AV1451 PET imaging in Alzheimer disease

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(8): 507-514 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201905004-00056>

#### PET在阿尔茨海默病中的应用和进展

Applications and advances of PET imaging in Alzheimer's disease

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(6): 553-558 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.014>

#### 纳米技术在阿尔兹海默病诊断中的研究进展

Application of nanotechnology for diagnosis of Alzheimer's disease

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 496-502 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.002>

#### 靶向Tau蛋白PET分子探针的研究进展

Research progress of PET molecular probes targeting Tau protein

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(5): 317-322 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031>

#### 基于神经影像的复杂脑网络技术用于阿尔兹海默症的研究进展

Advances in the study of complex brain network based on neuroimaging in Alzheimer's disease

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(1): 16-21 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.01.005>

## ·综述·

## 阿尔茨海默病分子影像探针的研究进展

宗佳滨 兰晓莉 张永学

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科, 分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 张永学, Email: [zhyx1229@163.com](mailto:zhyx1229@163.com)

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)是一种进行性神经退行性疾病。 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积和过度磷酸化的 Tau 蛋白形成的神经原纤维缠结(NFT)是该病的病理学特征。在过去的 20 年中, 分子影像探针在 AD 的诊疗中取得了很大进展, 其作用已经超越了传统的脑灌注和葡萄糖代谢显像。与 A $\beta$  或 NFT 特异性结合的分子影像探针可成为准确和早期诊断 AD 的有价值工具, 且其已被提出作为最近修订的临床诊断标准中的生物标志物。笔者主要对 A $\beta$  和 NFT 分子影像探针的研究进展进行综述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 分子探针; 淀粉样  $\beta$  肽类; Tau 蛋白质类

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202101045-00129](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202101045-00129)

**Research advances on molecular imaging probes for Alzheimer disease**

Zong Jiabin, Lan Xiaoli, Zhang Yongxue

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Zhang Yongxue, Email: [zhyx1229@163.com](mailto:zhyx1229@163.com)

**【Abstract】** Alzheimer disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease. Amyloid beta-peptides (A $\beta$ ) deposition and neurofibrillary tangles (NFT) formed by hyperphosphorylated Tau protein are the pathological features of the disease. In the past two decades, molecular imaging probes have made great progress in the diagnosis and treatment of AD, and have performed the important role beyond traditional cerebral perfusion and glucose metabolism imaging. Molecular imaging probes which specifically bind to A $\beta$  or NFT can become valuable tools for accurate and early diagnosis of AD, and have been proposed as biomarkers in the recently revised clinical diagnostic criteria. In this paper, the research status and advances of A $\beta$  and NFT molecular imaging probes are reviewed.

**【Key words】** Alzheimer disease; Molecular probes; Amyloid beta-peptides; Tau proteins

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202101045-00129](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202101045-00129)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种以进行性认知功能障碍和行为异常为特征的中枢神经系统退行性疾病, 是老年人最常见的痴呆类型, 其病死率居老年人病死率的第 5 位。目前, 全球大约有 4 400 万 AD 患者, 由于人口的迅速老龄化, 预计到 2050 年, AD 患者数可能会翻倍。AD 不仅给患者带来巨大的痛苦, 也给其家庭和社会带来了沉重的精神压力和医疗负担。家族性或早发性 AD 与遗传因素有关, 最常见的是淀粉样前体蛋白(APP)基因、早老素 1(PS1)以及早老素 2(PS2)基因突变<sup>[1]</sup>; 而对于散发性或晚发性 AD, 载脂蛋白 E(APOE)基因在许多水平上改变人体的衰老过程, 从而促进 AD 的发生。即使遗传因素与

AD 的相关性得到了研究者的广泛支持, 但近几年的研究结果更趋向于 AD 是由多种复杂病因(如肠道菌群失调<sup>[2]</sup>、糖尿病、吸烟、衰老和 DNA 损伤<sup>[3]</sup>等)共同作用导致的。AD 的大体病理学改变为脑组织萎缩(特别是颞叶和海马区)。组织病理学上有两大典型的改变, 即难溶性  $\beta$  淀粉样蛋白(amyloid beta-peptides, A $\beta$ )在神经元外沉积形成的神经炎性斑块(neuritic plaques, NP)以及 Tau 蛋白过度磷酸化在神经元内聚集形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)。A $\beta$  的生成与清除失衡被认为是导致神经细胞变性的起始事件。Tau 蛋白是体内含量最高的微管相关蛋白, 正常脑中 Tau 蛋白的功能是与微管蛋白结合, 促进其聚合形

成微管及与形成的微管结合来维持微管的稳定性。Tau 蛋白的过度磷酸化使微管结构受损,从而促进 Tau 蛋白聚集形成 NFT,最终导致突触间连接丧失和神经元死亡<sup>[4]</sup>。过去,AD 的确诊主要依据尸检病理学分析,近十年来,随着活体脑成像的蓬勃发展,AD 的诊断和疾病管理也发生了巨大变化。CT 和 MRI 可以显示双侧颞叶和海马区的萎缩,SPECT 灌注显像和<sup>18</sup>F-FDG PET 可见顶叶、额叶和颞叶,尤其是海马区血流灌注的降低和代谢异常,但这些显像方法均缺乏特异性。近年来,针对 A $\beta$  和 Tau 蛋白的显像研究为 AD 的诊断提供了更多的病理生理学信息。应用 A $\beta$  特异性 PET 显像剂可以实现 NP 的定性和定量分析<sup>[5]</sup>,Tau 蛋白 PET 显像剂近几年也飞速发展。由于分子水平上的改变在大多数情况下先于脑萎缩等组织病理学改变,且发生在认知症状出现之前,因此分子影像学检查是临床上诊断 AD 的更有前景的方法。此外,分子影像探针可以特异性地结合 A $\beta$  和 Tau 蛋白,有利于 AD 与其他认知功能障碍的疾病(血管性痴呆、额颞叶痴呆以及路易体痴呆)相鉴别,在临床上具有重要作用。当前对 AD 的治疗主要是以综合治疗为主,但改善认知功能减退仍十分困难。针对 AD 发病机制的靶点药物也在开发试验阶段<sup>[6]</sup>,运动疗法、脑干细胞移植等有望成为治疗 AD 的新契机。

## 1 A $\beta$ 显像

### 1.1 A $\beta$ 显像剂的类别与显像特征

第一种应用于临床的 A $\beta$  特异性显像剂是<sup>11</sup>C 标记的匹兹堡化合物 B(<sup>11</sup>C-Pittsburg compound B, <sup>11</sup>C-PIB),其开创了活体脑分子影像的先河。PIB 是一种硫磺素-T 类似物和苯并噻唑衍生物,属脂溶性小分子化合物<sup>[7]</sup>,可以自由进入血脑屏障,与脑组织 NP 中的 A $\beta$  高灵敏度、高特异性结合<sup>[8]</sup>。目前,我国大多数确诊为 AD 的患者已经是中至重度,而早期诊断和干预可改善 AD 的预后。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和痴呆的一种中间状态<sup>[9]</sup>,<sup>11</sup>C-PIB PET 可以在明显的临床症状出现之前在早期发现脑组织中异常的 A $\beta$  沉积,有利于早期干预,防止患者由 MCI 发展成 AD。在 AD 患者中,可见与尸检病理解剖老年斑中 A $\beta$  沉积相一致的额叶、顶叶以及颞叶皮质,尤其是海马区的<sup>11</sup>C-PIB 放射性浓聚区<sup>[10]</sup>,同时可以根据额叶、颞叶有无明显的<sup>11</sup>C-PIB 摄取来鉴别额颞叶痴呆与 AD。临床研究结果表明,AD 患者的<sup>11</sup>C-PIB PET 阳性率很高,可达 88% 左右,且<sup>11</sup>C-PIB PET 对 MCI 患者的 AD 进展预测也有较高的灵敏度和特异度<sup>[11]</sup>。孙逊等<sup>[12]</sup>的研究结果表明,<sup>11</sup>C-PIB PET/MR 一体化成像可实现脑区准确分割以获取关键脑区的半定量数据,可用于分析 AD 患者 A $\beta$  显像的特点,为认知功能障碍的诊断提供精确的影像学信息。然而,由于

<sup>11</sup>C-PIB 的半衰期较短,故限制了其广泛应用。

<sup>18</sup>F 标记的 A $\beta$  显像剂很好地克服了<sup>11</sup>C-PIB 半衰期短的缺陷,且其在体内与 A $\beta$  的结合方式类似于<sup>11</sup>C-PIB,同样可以与 NP 中的 A $\beta$  高特异性结合。4-[(E)-2-[6-[2-(2-(<sup>18</sup>F) 氟酰基乙氧基)乙氧基]乙氧基]吡啶-3-基]乙烯基]-N-甲基苯胺(4-[(E)-2-[6-[2-(2-(<sup>18</sup>F) fluoranylethoxy) ethoxy] ethoxy]pyridin-3-yl]ethenyl]-N-methylaniline, <sup>18</sup>F-florbetapir 或 <sup>18</sup>F-AV-45)是第一个被批准应用于临床的 A $\beta$  显像剂<sup>[13]</sup>,其具有很高的 A $\beta$  亲和力及良好的药代动力学特性。临床研究结果表明,<sup>18</sup>F-AV-45 检测 NP 中 A $\beta$  的灵敏度和特异度分别为 94% 和 100%<sup>[14]</sup>,且<sup>18</sup>F-AV-45 PET 结果为阳性的 MCI 患者认知功能衰退和发展成为 AD 的可能性都高于<sup>18</sup>F-AV-45 PET 结果为阴性的 MCI 患者。AD 患者的尸检病理学分析和<sup>18</sup>F-AV-45 PET 中异常的 A $\beta$  沉积存在高度的相关性<sup>[15]</sup>。此外,AD 患者大脑中 A $\beta$  的沉积呈不均匀性,脑区标准化摄取值比值(standardized uptake value ratio, SUVR)呈波动性,这表明 AD 患者的 A $\beta$  沉积具有多样性<sup>[16]</sup>。且简易智力状态检查(MMSE)评分与多个脑区<sup>18</sup>F-AV-45 的 SUVR 呈负相关,这提示 A $\beta$  沉积在 AD 的病理生理学机制中起着关键性的级联作用。通过<sup>18</sup>F-AV-45 的视觉分析和 SUVR 的定性判断可以辅助 AD 与 MCI 和健康受试者相鉴别<sup>[17]</sup>。

2-[3-(<sup>18</sup>F) 氟-4-氨基苯基]-1,3-苯并噻唑-6-醇(2-[3-[<sup>18</sup>F]fluoro-4-(methylamino)phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol, <sup>18</sup>F-flutemetamol)也是一种常用的<sup>18</sup>F 标记的 A $\beta$  显像剂,其结构和检测 A $\beta$  的能力与<sup>11</sup>C-PIB 相似,<sup>18</sup>F-flutemetamol 鉴别 AD 患者与健康受试者的灵敏度和特异度分别为 97% 和 85%<sup>[14]</sup>。同样,其摄取与认知功能障碍的严重程度呈负相关<sup>[18]</sup>,且能有效鉴别 AD 与 MCI,<sup>18</sup>F-flutemetamol PET 的阴性预测值高,能将无 AD 相关淀粉样变性的认知功能障碍(如主观认知下降患者)与 AD 患者区分开来<sup>[19]</sup>。

4-[(E)-2-[4-[2-(2-(<sup>18</sup>F) 氟酰基乙氧基)乙氧基]乙氧基]苯基]乙烯基]-N-甲基苯胺(4-[(E)-2-[4-[2-(2-(<sup>18</sup>F) fluoranylethoxy)ethoxy]ethoxy]phenyl]ethenyl]-N-methylaniline, <sup>18</sup>F-florbetaben)同其他<sup>18</sup>F 标记的 A $\beta$  显像剂一样,在 AD 患者的额叶、颞叶和顶叶有放射性浓聚,且在 AD 患者后扣带回中的放射性浓聚具有特异性,可将 AD 与其他类型的痴呆相鉴别<sup>[20]</sup>。

### 1.2 A $\beta$ 显像的临床应用评估与进展

A $\beta$  PET 对 A $\beta$  沉积所致的 NP 有较高的检测灵敏度,且脑组织局部的 A $\beta$  显像剂放射性浓聚区域与 MRI 显示的脑萎缩区域有高度的相关性,A $\beta$  PET 结果为阴性的认知功能障碍患者也基本可以排除 AD。但是,A $\beta$  PET 阳性对 AD 的诊断特异度相对较低,在健康受试者和其他原因引起的认知功能障碍患者中也可能发现 A $\beta$  显像剂摄取升高<sup>[10]</sup>。研

究结果表明, PET 显示脑组织 A $\beta$  异常沉积的严重程度与脑脊液中 A $\beta$  的含量呈明显负相关, 在临床症状出现之前, 其就能检测到脑组织中异常的放射性浓聚和脑脊液中 A $\beta$  含量的下降<sup>[21]</sup>。目前, A $\beta$  新型显像剂主要包括<sup>18</sup>F 标记的分子影像探针及 A $\beta$  SPECT 显像剂, 后者正处于临床试验阶段。

2-[2-(<sup>18</sup>F)氟-6-氨基吡啶-3-基]-1-苯并咪唑-5-醇(2-[2-(<sup>18</sup>F)fluoranyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl]-1-benzofuran-5-ol, <sup>18</sup>F-AZD4694 或 NAV4694)是苯并咪唑衍生物, 其结构类似于<sup>11</sup>C-PIB, 但半衰期为 110 min, 故相较于<sup>11</sup>C-PIB 更有优势。一项临床研究结果表明, <sup>18</sup>F-AZD4694 可以定量评估 NP 中 A $\beta$  的含量, 可为临床医师提供额外的信息; 此外, <sup>18</sup>F-AZD4694 除了有对 A $\beta$  特异性显像的特点, 还有与脑白质结合低的优点, 因此其在 AD 的诊断和鉴别中更有优势和前景<sup>[22]</sup>。

4-[6-(2-(<sup>18</sup>F)氟乙酰氧基)咪唑并 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-2-基]-N-甲基苯胺(4-[6-(2-(<sup>18</sup>F)fluoranyloxy)imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-yl]-N-methylaniline, <sup>18</sup>F-FIBT)是一种新型<sup>18</sup>F 标记的 A $\beta$  显像剂, 具有良好的药代动力学特性(如脑组织快速摄取和清除)、高亲和力及迄今为止最高的特异性<sup>[23]</sup>, 但<sup>18</sup>F-FIBT 仍存在脑白质的非特异性摄取。有研究结果证明, <sup>18</sup>F-FIBT 的放射性摄取与 AD 的病理学进展有更好的相关性, 在 AD 的进展阶段, 可检测到明显升高的放射性摄取; 在 AD 痴呆前阶段, 只检测到轻度升高的放射性摄取; 在非 AD 的受试者中, 没有检测到放射性摄取<sup>[24]</sup>, 这一特性有利于其用于 AD 的早期诊断和治疗监测。

此外, 关于 A $\beta$  SPECT 显像剂也有大量的研究。6-碘-2-[4-(1-氢-3-吡啶基)苯基]咪唑 [1,2-a] 吡啶(<sup>125</sup>I-DRM106 或 <sup>125</sup>I-DRM106)<sup>[25]</sup> 与传统的 A $\beta$  SPECT 显像剂<sup>125</sup>I-2-(4'-二甲氨基苯基)-6-碘咪唑并 [1,2-a] 吡啶(<sup>125</sup>I-IMPY)相比有更高的灵敏度, 可检测出 AD 患者壳核和尾状核的 A $\beta$  沉积; 放射性碘咪唑吡啶衍生物<sup>125</sup>I-ABC577 可以与 AD 患者额叶、颞叶和后扣带回的 A $\beta$  高亲和力结合, 且脑白质的摄取率最低<sup>[26]</sup>。一项临床研究结果表明, 与健康受试者相比, AD 患者双侧扣带回、双侧壳核、丘脑和额下回的放射性摄取相对较高, 目前 A $\beta$  SPECT 显像剂主要用于临床研究, 未来有望将 A $\beta$  SPECT 显像剂与 PET 显像剂联合用于 AD 的早期诊断和鉴别诊断。

## 2 Tau 蛋白显像

### 2.1 第一代 Tau 蛋白 PET 显像剂

过度磷酸化的 Tau 蛋白异常聚集形成的 NFT 是 AD 的第二个特征性病理学表现, 但因在大脑中存在不同亚型和总数较少的 Tau 蛋白聚集体, 因此相比于 A $\beta$  显像, Tau 蛋白显像更为复杂。这就要求显像剂有良好的药代动力学特

性(如脑组织快速摄取和清除)、较低的非特异性结合(如与脑白质结合较低)以及对 AD 病变中 Tau 蛋白更高的特异性和亲和力<sup>[27]</sup>。应用于 PET 的 Tau 蛋白特异性显像剂已开发了近十年, 第一代显像剂主要包括: 7-[6-(<sup>18</sup>F-氟)3-吡啶基]-5H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (7-[6-(<sup>18</sup>F)fluoranylpyridin-3-yl]-5H-pyrido[4,3-b]indole, <sup>18</sup>F-AV-1451、<sup>18</sup>F-flortaucipir 或 T807); THK 系列, 如 2-(4-氨基苯基)-6-(2-(<sup>18</sup>F-氟)喹啉(<sup>18</sup>F-THK-523)及其衍生物<sup>18</sup>F-THK-5105、1-氟-3-[2-[4-(甲氨基)苯基]喹啉-6-基]氧丙-2-醇(1-fluoro-3-[2-[4-(methylamino)phenyl]quinolin-6-yl]oxypropan-2-ol, <sup>18</sup>F-THK-5117)、1-氟-3-[2-[6-(甲氨基)吡啶-3-基]喹啉-6-基]氧丙烷-2-醇(1-fluoro-3-[2-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]quinolin-6-yl]oxypropan-2-ol, <sup>18</sup>F-THK-5351)以及 2-[(1E,3E)-4-[6-((<sup>11</sup>C)甲基氨基)吡啶-3-基]丁-1,3-二烯基]-1,3-苯并噻唑-6-醇(2-[(1E,3E)-4-[6-((<sup>11</sup>C)methylamino)pyridin-3-yl]buta-1,3-dienyl]-1,3-benzothiazol-6-ol, <sup>11</sup>C-PBB3)<sup>[28]</sup>。

<sup>18</sup>F-AV-1451 是迄今为止应用和研究最广泛的 Tau 蛋白 PET 显像剂, 其是苯丙咪唑啉衍生物, 可以与 AD 患者脑组织中的 NFT 高特异性结合(比与 A $\beta$  的亲和力高至少 25 倍以上)。PET 显示的显像剂滞留模式与 Braak 病理分期的 Tau 蛋白沉积一致<sup>[29]</sup>。<sup>18</sup>F-AV-1451 PET 显示 AD 患者的额叶、顶叶和颞叶皮质以及海马区呈放射性浓聚, 且在脑白质、中脑、丘脑和基底节区具有较低的非特异性结合<sup>[30]</sup>。<sup>18</sup>F-AV-1451 的浓聚仅限于与临床症状相关的脑区, 与 MRI 和 A $\beta$  显像相比, <sup>18</sup>F-AV-1451 的放射性浓聚区与<sup>18</sup>F-FDG 的低代谢区有更好的相关性。此外, <sup>18</sup>F-AV-1451 能鉴别 AD 与其他神经退行性疾病, 如 Tau 蛋白 PET 显示, 与路易体痴呆引起的具有相似临床特征的患者相比, AD 患者具有更高的 Tau 蛋白结合<sup>[31]</sup>。但在一些其他病变中也检测到<sup>18</sup>F-AV-1451 浓聚, 如在运动性失语症患者中, 可在中央前回和运动性语言中枢(Broca 区)检测到放射性摄取; 在额颞叶痴呆患者中, 可在额叶、颞叶中观察到放射性摄取增高<sup>[32]</sup>。一项纵向研究结果表明, <sup>18</sup>F-AV-1451 的摄取随着时间的推移而升高, 且与临床症状的恶化以及认知功能障碍的严重程度相关<sup>[27]</sup>。此外, 应用单胺氧化酶-B (monoamine oxidase-B, MAO-B)抑制剂后, <sup>18</sup>F-AV-1451 的摄取并无很大变化, 这表明其不存在 MAO-B 的脱靶结合。但是, 目前也发现了一些<sup>18</sup>F-AV-1451 非特异性病变的结合位点: 如神经黑色素和黑色素细胞、出血性病变、铁、脉络丛钙化和软脑膜等<sup>[33]</sup>, 因此, 对于<sup>18</sup>F-AV-1451 非靶向结合的来源以及其检测非 Tau 蛋白病变的能力仍然需要进一步的研究。

THK 系列显像剂是一类喹啉酮类衍生物。<sup>18</sup>F-THK-523 和<sup>18</sup>F-THK-5105 检测 Tau 蛋白的灵敏度有限, 且其与脑白

质也有很高的结合率,故无法在体内对 Tau 蛋白进行视觉分析和定量评估<sup>[34]</sup>。<sup>18</sup>F-THK-5117 更有应用前景,但由于其仍然与脑白质高度非特异性结合,所以<sup>18</sup>F-THK-5351 应运而生。因<sup>18</sup>F-THK-5351 低亲脂性的物理特点大大减少了其与脑白质的非特异性结合,而可以与 Tau 蛋白高特异性结合,故其成为目前应用和研究最广泛的 THK 分子影像探针。但一项研究结果表明,<sup>18</sup>F-THK-5351 在健康受试者的基底节区也表现出了较高的摄取且其与 NFT 的特异性结合会被 MAO-B 抑制剂阻断,这提示<sup>18</sup>F-THK-5351 与 MAO-B 具有很高的亲和力<sup>[33]</sup>。MAO-B 主要分布在线粒体外膜上,是神经递质代谢中最重要的功能型蛋白酶,能够催化多巴胺、苯乙胺等单胺类神经递质的氧化脱氨,对维持中枢神经系统稳态起着重要作用。一项研究结果表明,给予 AD 患者 MAO-B 抑制剂后,<sup>18</sup>F-THK-5351 的信号强度降低了 50%;使用 MAO-B 特异性显像剂可显示出与<sup>18</sup>F-THK-5351 类似的纹状体、丘脑和苍白球的放射性浓聚<sup>[35]</sup>。但是由于<sup>18</sup>F-THK-5351 存在与 MAO-B 的脱靶结合,因此图像上的放射性浓聚区无法区分<sup>18</sup>F-THK-5351 是结合了 NFT 还是 MAO-B,故降低了<sup>18</sup>F-THK-5351 诊断 AD 的特异性。

<sup>11</sup>C-PBB3 是一种苯基-丁二烯基-苯丙噻唑衍生物,具有良好的药代动力学特性。<sup>11</sup>C-PBB3 对 Tau 蛋白有着极高的亲和力,其在 AD 患者脑内的摄取模式与 Braak 分期的 Tau 蛋白沉积一致,并随着疾病的进展扩展到关联皮层<sup>[36]</sup>。但<sup>11</sup>C-PBB3 在纹状体和丘脑也表现出较高的信号<sup>[31]</sup>,且由于半衰期较短限制了其应用。

## 2.2 第二代 Tau 蛋白 PET 显像剂

新型 Tau 蛋白 PET 显像剂可以高度特异性地结合 Tau 蛋白,而不对正常脑组织中的 A $\beta$  以及非特异性结合位点表现出亲和力。第二代显像剂主要包括:1-(<sup>18</sup>F)-[[2-[(1E,3E)-4-[6-(甲基)吡啶-3-基]丁二烯基-1,3-二烯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基]丙烷-2-醇(1-(<sup>18</sup>F)-[[2-[(1E,3E)-4-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]buta-1,3-dienyl]-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy]propan-2-ol,<sup>18</sup>F-APN-1607 或<sup>18</sup>F-PM-PBB3)、6-(<sup>18</sup>F)氟-3-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基异喹啉-5-胺(6-(<sup>18</sup>F)fluoranyl-3-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-ylisoquinolin-5-amine,<sup>18</sup>F-MK-6240)、11-(2-(<sup>18</sup>F)氟烷基吡啶-4-基)-4,8,10-三氮杂三环[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]十三烷-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯(11-(2-(<sup>18</sup>F)fluoranylpyridin-4-yl)-4,8,10-triazatricyclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaene,<sup>18</sup>F-PI-2620)、2-(6-[<sup>18</sup>F]氟-吡啶-3-基)-9H-二吡啶并[2,3-b;3',4'-d]吡咯(<sup>18</sup>F-RO-948)以及<sup>18</sup>F-GTP1。

<sup>18</sup>F-APN-1607 或<sup>18</sup>F-PM-PBB3 是 PBB3 系列的新一代衍生物,具有更好的药代动力学特性和相对较长的半衰期,与 AD 患者的 Tau 蛋白结合有更高的特异性,在健康受试者基底节中的放射性摄取低于<sup>11</sup>C-PBB3<sup>[37]</sup>,能更准确地显

示 AD 患者的 NFT,且相较于其他 Tau 蛋白 PET 显像剂,其非特异性结合较少,故其更具优势和潜力。此外,基于主成分分析(PCA)的尺度子轮廓模型(SSM)是一种多变量分析方法,可以更加灵敏地识别组织间<sup>18</sup>F-APN-1607 的摄取差异<sup>[38]</sup>,从而提高诊断的准确率。

<sup>18</sup>F-RO-948<sup>[27]</sup>和<sup>18</sup>F-MK-6240<sup>[39]</sup>在 AD 患者的内侧颞区、前后扣带回皮质、侧顶叶、枕叶以及前额叶皮层的放射性摄取显著升高。<sup>18</sup>F-PI-2620 在颞叶、顶叶及前后扣带回皮质表现出较高的摄取,而在非靶区的快速清除使得其具有较高的特异性<sup>[40]</sup>。<sup>18</sup>F-GTP1 可以与 AD 患者 Tau 蛋白聚集的脑区高特异性结合,且随着认知功能障碍程度的加重特异性结合升高,可作为监测病情的有效手段<sup>[41]</sup>。

## 2.3 Tau 蛋白显像的临床应用评估与进展

Tau 蛋白显像的研究和临床应用大多与 A $\beta$  显像一致,但在疾病分期、病情评估、协助 AD 的早期诊断和鉴别诊断等方面表现出其独特的临床价值。Tau 蛋白沉积与其他神经元损伤标志物密切相关: Tau 蛋白显像和 A $\beta$  显像的结合分析结果表明, A $\beta$  显像结果为阳性的患者的 Tau 蛋白沉积增加会导致临床症状恶化,这提示 A $\beta$  沉积会导致 Tau 蛋白病变的范围扩大;<sup>18</sup>F-AV-1451 和<sup>18</sup>F-THK-5351 的高摄取区与<sup>18</sup>F-FDG 的低代谢区密切相关,且相关程度与患者年龄的增长、疾病的进展和脑组织中 Tau 蛋白的含量成正比;<sup>18</sup>F-AV-1451 的分布与 MRI 显示的局部脑萎缩高度相关,这提示 Tau 蛋白的沉积会促使局部脑组织发生退行性变<sup>[42]</sup>。此外,<sup>18</sup>F-AV-1451 的摄取与脑脊液中总 Tau 蛋白和磷酸化 Tau 蛋白在 AD 的早期诊断中表现出一致性,但在 AD 患者的晚期阶段,<sup>18</sup>F-AV-1451 显像的诊断性能优于脑脊液 Tau 蛋白测定。除了应用 Tau 蛋白 PET 进行诊断外,目前由于抗 Tau 蛋白靶向治疗的进展<sup>[6]</sup>,<sup>18</sup>F-AV-1451 还可用于评估 Tau 蛋白靶向疗法在体内的治疗效果。目前,除了上述常用的 Tau 蛋白显像剂外,新型显像剂也在临床前研究中,其中 N-甲基乙酰胺(N-methylacetamide, NML)<sup>[43]</sup>和 JNJ-311<sup>[44]</sup>都已在实验中表现出显像 Tau 蛋白的能力,有望成为新一代 Tau 蛋白显像剂。

## 3 小结与展望

对于神经退行性疾病的分子影像学诊断,目前主要是基于 A $\beta$  和 Tau 蛋白两个经典的组织病理学改变。在过去的 20 年里,随着新型显像剂和图像分析技术的发展,AD 的分子显像取得了重大进展,从而帮助临床医师更好地理解 AD 潜在的病理过程和病理生理学机制。除了脑灌注和葡萄糖代谢显像已经得到临床证实并被纳入 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南<sup>[45]</sup>外, A $\beta$  和 Tau 蛋白分子显像对于 AD 的早期诊断和鉴别诊断以及 MCI 患者进展为 AD 的预

测做出了巨大贡献。AD等神经退行性疾病的病理因素往往是复杂多样和异质性的<sup>[41]</sup>,因此未来的分子影像探针应及时跟踪各种蛋白在AD网络中的进展,从而进行早期干预,延缓AD的发展。不同分子影像探针以及将PET与其他诊断方法联合应用进行优势互补可以提高AD诊断和分期的准确率<sup>[46]</sup>。目前,纳米级别的显像剂是未来研究的热点,现已证实纳米颗粒具有良好的松弛性和生物相容性,在神经显像方面有着广阔的应用前景。

由于AD患者存在一定量的“生理性”A $\beta$ 沉积,所以降低了A $\beta$  PET诊断AD的准确率。因此Tau蛋白PET在诊断疑似的AD患者中具有一定的优势,2类不同的显像剂间能互补和验证。但特异性结合也可发生在非Tau蛋白的其他病变区域,故需要进行更大规模的研究以确定非靶来源。虽然<sup>18</sup>F标记的分子影像探针数量较多,但大多数尚未取得满意的研究结果,因此开发合成新型分子影像探针十分必要。PET显像剂应与靶蛋白具有较高的亲和力,且具有较低的非特异性结合,以减少背景信号,提高信噪比。另一种有助于提高AD分子影像探针显像质量的方法是信号探测系统的技术改进<sup>[47]</sup>,比如研发脑PET专用探测器以实现从全身PET到器官专用PET的改进。此外,开发新的图像处理算法、影像组学分析等也可能提高PET的诊断准确率。

除了A $\beta$ 和Tau蛋白2个经典的组织病理学改变外,AD触可塑性受损。A $\beta$ 和Tau蛋白可能诱导突触功能的改变,对突触产生毒性作用,由于突触功能是认知的基础,因此突触损伤或丢失是神经变性的早期标志,与AD患者的认知功能下降关系最为密切,所以针对突触损伤或丢失的分子影像探针或生物标志物的开发与研究极为重要。目前,研究者已经通过<sup>11</sup>C-UCB-J标记突触囊泡糖蛋白2A(synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A)实现了活脑突触的可视化,AD患者海马区的SV2A信号比健康受试者下降40%以上<sup>[48]</sup>。此外,将SV2A PET与脑脊液突触蛋白水解片段、定量脑电图显示的皮层突触电流的变化、<sup>18</sup>F-FDG PET显示的糖代谢变化信息以及MRI提供的解剖学信息相结合,有望进一步细化AD分期。故针对突触损伤和丢失的分子影像探针,尤其是多种生物标志物的联合应用对于AD的诊断、临床分期以及病情评估具有很好的前景<sup>[49]</sup>。

当前,A $\beta$ 和Tau蛋白显像理想探针的研发仍然面临困难和挑战,但未来分子影像学一定会对AD的早期诊断、治疗和预后产生深远的影响,造福所有AD患者。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 宗佳滨负责文献的收集与整理、综述的撰写;兰晓莉、张永学负责命题的提出、综述的审阅与修订

## 参 考 文 献

- [1] Cao LM, Zhu FQ, Qiu GZ. Early-onset Alzheimer's disease may be associated with sortilin-related receptor 1 gene mutation: a family report and review[J]. *Radiol Case Rep*, 2021, 16(1): 30–34. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.10.030.
- [2] Pluta R, Ułamek-Koziol M, Januszewski S, et al. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease[J]. *Aging*, 2020, 12(6): 5539–5550. DOI: 10.18632/aging.102930.
- [3] Lin XZ, Kapoor A, Gu Y, et al. Contributions of DNA damage to Alzheimer's disease[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1666 [2021-01-25]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1666>. DOI: 10.3390/ijms21051666.
- [4] Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology[J]. *Neuropathology*, 2020, 40(1): 22–29. DOI: 10.1111/neup.12626.
- [5] Kantarci K, Lowe VJ, Chen Q, et al.  $\beta$ -Amyloid PET and neuropathology in dementia with Lewy bodies[J]. *Neurology*, 2020, 94(3): e282–e291. DOI: 10.1212/wnl.0000000000008818.
- [6] Barthold D, Joyce G, Brinton RD, et al. Association of combination statin and antihypertensive therapy with reduced Alzheimer's disease and related dementia risk[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229541 [2021-01-25]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229541>. DOI: 10.1371/journal.pone.0229541.
- [7] 刘慧慧, 孙虹, 刘赛男, 等. 分子影像学在阿尔茨海默病诊断及鉴别诊断中的价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(4): 399–401. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.04.019.  
Liu HH, Sun H, Liu SN, et al. Role of molecular imaging in diagnosis and differential diagnosis of Alzheimer disease[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2015, 17(4): 399–401. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.04.019.
- [8] Okazawa H, Ikawa M, Tsujikawa T, et al. Noninvasive measurement of [<sup>11</sup>C]PiB distribution volume using integrated PET/MRI[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(12): 993 [2021-01-25]. <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/12/993>. DOI: 10.3390/diagnostics10120993.
- [9] Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): CD009628 [2021-01-25]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009628.pub2/full>. DOI: 10.1002/14651858.CD009628.pub2.
- [10] Okazawa H, Ikawa M, Jung M, et al. Multimodal analysis using [<sup>11</sup>C]PiB-PET/MRI for functional evaluation of patients with Alzheimer's disease[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 30 [2021-01-25]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-00619-z>. DOI: 10.1186/s13550-020-00619-z.
- [11] Weigand AJ, Bondi MW, Thomas KR, et al. Association of anticholinergic medications and AD biomarkers with incidence of MCI among cognitively normal older adults[J]. *Neurology*,

- 2020, 95(16): e2295–e2304. DOI: [10.1212/wnl.0000000000001643](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001643).
- [12] 孙逊, 阮伟伟, 黄小娟, 等. 一体化 PET/MR 结合统计参数图辅助<sup>11</sup>C-PIB 显像的半定量分析及其临床应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(4): 207–212. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20200211-00040](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20200211-00040).
- Sun X, Ruan WW, Huang XJ, et al. Study of statistical parametric mapping aided semi-quantitative analysis of <sup>11</sup>C-PIB PET imaging acquired by hybrid PET/MR and its clinical application[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(4): 207–212. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20200211-00040](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20200211-00040).
- [13] Blazhenets G, Ma YL, Sörensen A, et al. Predictive value of <sup>18</sup>F-florbetapir and <sup>18</sup>F-FDG PET for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer dementia[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 597–603. DOI: [10.2967/jnumed.119.230797](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.230797).
- [14] Valotassiou V, Malamitsi J, Papatrantaftyllou J, et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease[J]. *Ann Nucl Med*, 2018, 32(9): 583–593. DOI: [10.1007/s12149-018-1292-6](https://doi.org/10.1007/s12149-018-1292-6).
- [15] Shouman K, Broski SM, Mughtar E, et al. Novel imaging techniques using <sup>18</sup>F-florbetapir PET/MRI can guide fascicular nerve biopsy in amyloid multiple mononeuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63(1): 104–108. DOI: [10.1002/mus.27100](https://doi.org/10.1002/mus.27100).
- [16] 任树华, 黄琪, 胡静超, 等. <sup>18</sup>F-AV45 PET 显像在轻微认知下降和轻度认知障碍患者中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(4): 196–200. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166).
- Ren SH, Huang Q, Hu JC, et al. Application of <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging in subtle cognitive decline and mild cognitive impairment patients[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(4): 196–200. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166).
- [17] 张晨鹏, 王成, 辛玫, 等. <sup>18</sup>F-AV45 PET/CT 显像视觉分析及 SUVR 对不同认知障碍患者的辅助诊断价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(4): 201–206. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00067](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00067).
- Zhang CP, Wang C, Xin M, et al. Value of visual analysis and SUVR during <sup>18</sup>F-AV45 PET/CT imaging in the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(4): 201–206. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00067](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00067).
- [18] Yun T, Lee W, Kang JH, et al. Temporal and anatomical distribution of <sup>18</sup>F-flutemetamol uptake in canine brain using positron emission tomography[J/OL]. *BMC Vet Res*, 2020, 16(1): 17[2021-01-25]. <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-020-2240-y>. DOI: [10.1186/s12917-020-2240-y](https://doi.org/10.1186/s12917-020-2240-y).
- [19] Bao YW, Chau ACM, Chiu PKC, et al. Heterogeneity of amyloid binding in cognitively impaired patients consecutively recruited from a memory clinic: evaluating the utility of quantitative <sup>18</sup>F-flutemetamol PET-CT in discrimination of mild cognitive impairment from Alzheimer's disease and other dementias[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(2): 819–832. DOI: [10.3233/jad-200890](https://doi.org/10.3233/jad-200890).
- [20] Jeong HE, Shin DH, Lee DC. Medial temporal atrophy alone is insufficient to predict underlying Alzheimer's disease pathology[J]. *Korean J Fam Med*, 2020, 41(5): 352–358. DOI: [10.4082/kjfm.18.0144](https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0144).
- [21] Reimand J, Collij L, Scheltens P, et al. Association of amyloid-β CSF/PET discordance and tau load 5 years later[J]. *Neurology*, 2020, 95(19): e2648–e2657. DOI: [10.1212/wnl.0000000000001739](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001739).
- [22] Therriault J, Benedet AL, Pascoal TA, et al. Determining amyloid-β positivity using <sup>18</sup>F-AZD4694 PET imaging[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 247–252. DOI: [10.2967/jnumed.120.245209](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245209).
- [23] Grimmer T, Shi K, Diehl-Schmid J, et al. <sup>18</sup>F-FIBT may expand PET for β-amyloid imaging in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(10): 2608–2619. DOI: [10.1038/s41380-018-0203-5](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0203-5).
- [24] Yousefi BH, Von Reutern B, Scherübl D, et al. FIBT versus florbetaben and PiB: a preclinical comparison study with amyloid-PET in transgenic mice[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(1):20[2021-01-25]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-015-0090-6>. DOI: [10.1186/s13550-015-0090-6](https://doi.org/10.1186/s13550-015-0090-6).
- [25] Chen CJ, Bando K, Ashino H, et al. *In vivo* SPECT imaging of amyloid-β deposition with radioiodinated imidazo[1, 2-*a*]pyridine derivative DRM106 in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(1): 120–126. DOI: [10.2967/jnumed.114.146944](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.146944).
- [26] Okumura Y, Maya Y, Onishi T, et al. Design, synthesis, and preliminary evaluation of SPECT probes for imaging β-amyloid in Alzheimer's disease affected brain[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(6): 1503–1514. DOI: [10.1021/acschemneuro.8b00064](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00064).
- [27] Beyer L, Brendel M. Imaging of tau pathology in neurodegenerative diseases: an update[J]. *Semin Nucl Med*, 2021, 51(3): 253–263. DOI: [10.1053/j.semnuclmed.2020.12.004](https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.12.004).
- [28] 段小艺, 李森, 王黎, 等. 阿尔茨海默病 PET 正电子药物应用与研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2014, 38(5): 318–322. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.010).
- Duan XY, Li M, Wang L, et al. Application and research progress of PET positron tracers associated with Alzheimer disease[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2014, 38(5): 318–322. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.010).
- [29] Malpas CB, Sharmin S, Kalincik T. The histopathological staging of tau, but not amyloid, corresponds to antemortem cognitive status, dementia stage, functional abilities and neuropsychiatric symptoms[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(8): 800–809. DOI: [10.1080/00207454.2020.1758087](https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1758087).
- [30] 蔡莉, 王颖, 杨海磊, 等. <sup>18</sup>F-AV1451 PET 在阿尔茨海默病中的临床研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(8): 507–514. DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201905004-00056](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201905004-00056).
- Cai L, Wang Y, Yang HL, et al. Clinical research progress of

- <sup>18</sup>F-AV1451 PET imaging in Alzheimer disease[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(8): 507–514. DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201905004-00056](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201905004-00056).
- [31] Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous Sr MD, et al. Positron emission tomography imaging with [<sup>18</sup>F]flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(7): 829–839. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.0528](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0528).
- [32] Marquié M, Chong MST, Antón-Fernández A, et al. [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4): 619–628. DOI: [10.1007/s00401-017-1740-8](https://doi.org/10.1007/s00401-017-1740-8).
- [33] Bethausen TJ. AD molecular: imaging tau aggregates with positron emissions tomography[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 165: 107–138. DOI: [10.1016/bs.pmbts.2019.07.007](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.07.007).
- [34] Leinonen V, Rauramaa T, Johansson J, et al. S-[<sup>18</sup>F]THK-5117-PET and [<sup>11</sup>C]PIB-PET imaging in idiopathic normal pressure hydrocephalus in relation to confirmed amyloid-β plaques and tau in brain biopsies[J]. *J Alzheimer Dis*, 2018, 64(1): 171–179. DOI: [10.3233/jad-180071](https://doi.org/10.3233/jad-180071).
- [35] Hansen AK, Brooks DJ, Borghammer P. MAO-B inhibitors do not block *in vivo* flortaucipir([<sup>18</sup>F]-AV-1451) binding[J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(3): 356–360. DOI: [10.1007/s11307-017-1143-1](https://doi.org/10.1007/s11307-017-1143-1).
- [36] Schröter N, Blazhenets G, Frings L, et al. Tau imaging in the 4-repeat-tauopathies progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome: a [<sup>11</sup>C]-pyridinyl-butadienyl-benzothiazole 3 PET pilot study[J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(4): 283–287. DOI: [10.1097/rlu.0000000000002949](https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000002949).
- [37] Kawamura K, Hashimoto H, Furutsuka K, et al. Radiosynthesis and quality control testing of the tau imaging positron emission tomography tracer [<sup>18</sup>F]PM-PBB3 for clinical applications[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2021, 64(3): 109–119. DOI: [10.1002/jlcr.3890](https://doi.org/10.1002/jlcr.3890).
- [38] 宁健豪, 蒋皆恢, 刘春花, 等. 基于<sup>18</sup>F-APN-1607 PET影像的阿尔茨海默病tau蛋白沉积相关疾病模式探究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(4): 213–218. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20200205-00034](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20200205-00034).
- Ning JH, Jiang JH, Liu CH, et al. Study on tau related disease pattern of Alzheimer's disease based on <sup>18</sup>F-APN-1607 PET imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(4): 213–218. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20200205-00034](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20200205-00034).
- [39] Pascoal TA, Theriault J, Benedet AL, et al. <sup>18</sup>F-MK-6240 PET for early and late detection of neurofibrillary tangles[J]. *Brain*, 2020, 143(9): 2818–2830. DOI: [10.1093/brain/awaa180](https://doi.org/10.1093/brain/awaa180).
- [40] Kuang GL, Murugan NA, Zhou Y, et al. Computational insight into the binding profile of the second-generation PET tracer PI2620 with tau fibrils[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(6): 900–908. DOI: [10.1021/acscemneuro.9b00578](https://doi.org/10.1021/acscemneuro.9b00578).
- [41] Bohórquez SS, Marik J, Ogasawara A, et al. [<sup>18</sup>F]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).
- [42] Utianski RL, Botha H, Whitwell JL, et al. Longitudinal flortaucipir ([<sup>18</sup>F]AV-1451) PET uptake in semantic dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 92: 135–140. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.010](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.010).
- [43] 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).
- [44] Kramer V, Brooks AF, Haeger A, et al. Evaluation of [<sup>18</sup>F]-N-methyl lansoprazole as a tau PET imaging agent in first-in-human studies[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(3): 427–435. DOI: [10.1021/acscemneuro.9b00639](https://doi.org/10.1021/acscemneuro.9b00639).
- [45] 中国痴呆与认知障碍写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 971–977. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.004).
- Writing Group of Dementia and Cognitive Impairment, Professional Committee of Cognitive Disorders of Neurophysician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China 2018(II): diagnosis and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(13): 971–977. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.004).
- [46] Uzuębunam BC, Librizzi D, Yousefi BH. PET radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(4): 977[2021-01-25]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/4/977>. DOI: [10.3390/molecules25040977](https://doi.org/10.3390/molecules25040977).
- [47] Xu YL, Wang CN, Wey HY, et al. Molecular imaging of Alzheimer's disease-related gamma-secretase in mice and nonhuman primates[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20182266. DOI: [10.1084/jem.20182266](https://doi.org/10.1084/jem.20182266).
- [48] Mecca AP, Chen MK, O'Dell RS, et al. *In vivo* measurement of widespread synaptic loss in Alzheimer's disease with SV2A PET[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(7): 974–982. DOI: [10.1002/alz.12097](https://doi.org/10.1002/alz.12097).
- [49] Colom-Cadena M, Spires-Jones T, Zetterberg H, et al. The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 21[2021-01-25]. <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00588-4>. DOI: [10.1186/s13195-020-00588-4](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00588-4).