

[35] TOLCHER MC, SANGI-HAGHPEYKAR H, MENDEZ-FIGUEROA H, et al. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention:

efficacy by ethnicity and race [J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2020, 2 (4): 100184.

[文章编号] 1007-7669(2024)07-0494-10

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.03

影像诊断阿尔茨海默病的 PET 显影剂研究进展

龙睿玲^{1,2}, 王力¹

(1. 西南医科大学附属医院 核医学科 / 核医学与分子影像四川省重点实验室 / 四川省院士(专家)工作站, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学 药学院, 四川 泸州 646000)

[关键词] 阿尔茨海默病; 正电子发射断层扫描; 淀粉样蛋白; tau 蛋白质类; 放射性药物

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是不可逆性痴呆症中最常见的形式。除了评估 AD 患者记忆能力, 正电子发射断层扫描(PET)作为一种灵敏度较高的非侵入性诊断方式, 还可以对靶点进行定性或定量的影像诊断, 定性及定量评价 β 淀粉样蛋白(A β)、tau 蛋白、突触蛋白等相关生物标志物, 对 AD 诊断具有重要意义。硫代黄素-T 衍生物 [¹⁸F] 氟替莫尔和苯乙炔吡啶及二苯乙烯衍生物 [¹⁸F] 氟倍他滨、[¹⁸F] 氟倍他平能与 A β 高度特异地结合, 作为 PET 显影剂被 FDA 批准上市。⁶⁸Ga、⁶⁴Cu 标记的放射性显影剂同样表现出高度的 A β 斑块亲和力。喹啉衍生物 [¹⁸F]-THK5351 和 [¹⁸F]-PPQ8、吡啶啉衍生物 [¹⁸F]-T807、兰索拉唑衍生物 [¹¹C]-NML 均可量化 tau 蛋白错误折叠导致的神经纤维缠结程度。左乙拉西坦结构衍生物 [¹¹C]-UCB-J、[¹⁸F]-SDM-8 可以测量突触密度, 3-氟-4-乙炔基苄腈衍生物 [¹⁸F]-FPEB 则通过与代谢型谷氨酸受体第 5 亚型(mGluR5)的结合用于 AD 的辅助诊断, 酮色林类衍生物 [¹⁸F]-altanserin 则通过作用于 5-羟色胺用于研究早期 AD 的分子变化。

[中图分类号] R981.9

[文献标志码] A

Progress of PET imaging tracers for Alzheimer's disease diagnosis

LONG Rui-ling^{1,2}, WANG Li¹

(1. Department of Nuclear Medicine / Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province / Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou SICHUAN 646000, China; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou SICHUAN 646000, China)

[KEY WORDS] Alzheimer's disease; positron emission tomography; amyloid; tau proteins; radiopharmaceuticals

[ABSTRACT] Alzheimer's disease (AD) is the most common form of irreversible dementia. In addition to assessing of patients' memory abilities, positron emission tomography (PET), as a non-invasive diagnostic modality with high sensitivity and qualitative or quantitative imaging of the target sites, can qualitatively and quantitatively evaluate β -amyloid (A β),

[收稿日期] 2022-11-11 [接受日期] 2024-03-13

[基金项目] 西南医科大学附属医院博士启动基金(20015)

[作者简介] 龙睿玲, 女, 硕士, 主要从事正电子核素放射性显影剂的研究, E-mail: m734722120@163.com。王力, 女, 教授, 博士, 主要从事医用放射性药物的研究, E-mail: liwang_512@163.com

[责任作者] 王力

tau proteins, synaptic proteins, and other related biomarkers, which is of great significance in the diagnosis of AD. As PET imaging approved by FDA, [^{18}F]-flutemetamol, a derivative of ^{18}F labeled thioflavin-T, and [^{18}F]-florbetaben, [^{18}F]-florbetapir, which are phenylpyridine derivatives, have high specificity in their affinity for $\text{A}\beta$ plaque binding. Other radionuclides such as ^{68}Ga and ^{64}Cu labeled radiotracers also showed high affinity with $\text{A}\beta$ plaques. Quinoline derivatives [^{18}F]-THK5351, [^{18}F]-PPQ8, benzimidazolopyrimidine and pyridine-indole derivatives [^{18}F]-T807, and lansoprazole derivatives [^{11}C]-NML as PET imaging agents, can quantify tau protein tangles. And the structural derivatives of levetiracetam [^{11}C]-UCB-J and [^{18}F]-SDM-8 can measure synaptic density, while the structural derivatives [^{18}F]-FPEB of 3-fluoro-4-acetylidene-benzyl nitrile can assist in the diagnosis of AD by binding with mGluR5. The fluorobenzoyl derivative [^{18}F]-altanserin, with ketoserin as its structural parent, acts on 5-hydroxytryptamine to study the molecular changes of early AD.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是痴呆症最常见的类型, 其特征是认知功能的进行性丧失, 约占所有痴呆病例的 60%~80%^[1]。目前认为, 大脑中由过磷酸化 tau 蛋白形成的神经原纤维缠结 (NFT) 和 β 淀粉样蛋白 ($\text{A}\beta$) 沉积形成的老年斑是 AD 主要的病理特征。 $\text{A}\beta$ 级联假说认为, $\text{A}\beta$ 的沉积是 AD 期间脑部的第一个变化, 随后是 NFT 和神经元细胞死亡^[2]。神经元中高度磷酸化的 tau 蛋白积累常表现为中枢神经系统中微管相关蛋白表达的异常升高, 这是 AD 发病机制中的另一个关键因素。要获得在组织病理学上明确的诊断, 需要有脑组织中 $\text{A}\beta$ 斑块和 NFT 等病理特征的证据支持, 但侵入性的诊断方式具有很大局限性^[3]。正电子发射断层扫描 (PET) 作为一种灵敏度较高的非侵入性诊断方式, 可以定性及定量评价 $\text{A}\beta$ 斑块或 NFT 相关生物标志物, 对 AD 诊断具有重要意义^[4]。此外, 神经病理学研究发现, 突触密度和认知能力之间存在显著关联, 可以通过 PET 显影检测突触密度来评估 AD 的认知功能^[5]。本文对近年来不同靶点的 AD 诊断 PET 显影剂研究进行总结。

$\text{A}\beta$ 显影剂 $\text{A}\beta$ 斑块沉积通常伴随 AD 病程发展的整个过程, 是 AD 患者的特异性表现^[3,4], 在其他形式的痴呆症如血管性痴呆 (VaD) 或额颞叶痴呆 (FTD) 中, 并未发现 $\text{A}\beta$ 斑块。因此神经影像学技术探测 $\text{A}\beta$ 斑块是 AD 鉴别诊断有效手段^[6-8]。目前, 正电子核素标记的小分子 $\text{A}\beta$ 显影剂主要包括硫代黄素-T 衍生物、苯乙吡啶及二苯乙炔两大类。

1 硫代黄素-T 衍生物 正电子放射性核素的选择需要考虑核素的化学性质及半衰期, 目前常用的两种核素为 ^{11}C ($t_{1/2}=20.4\text{ min}$) 和 ^{18}F ($t_{1/2}=110\text{ min}$)。以 Pittsburgh compound B (PiB)^[9] 母核为基础开发的 [^{11}C]-PiB (图 1A), 是第一个被广泛研究的 $\text{A}\beta$ -PET 显影剂。 [^{11}C]-PiB 结构中亲脂性的硫代黄素-T 分子能穿过血脑屏障, 以高亲和力且特异性地结合在由 $\text{A}\beta$ 组成的老年斑上, 同时非靶组织中迅速清除,

可以在较长扫描检测窗口期内获得高对比度影像。与健康对照组相比, [^{11}C]-PiB 在 AD 受试者皮质中的摄取增加^[10,11]。5-(6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基)吡啶-2-胺 ([^{11}C]-AZD2184 (图 1B), 也是一种可用于 $\text{A}\beta$ 成像的 ^{11}C 标记显影剂, 对淀粉样蛋白原纤维具有高度亲和力 [$K_d=(8.4 \pm 1.0)\text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$], 能与其在 AD 患者的大脑皮质区域结合^[12]。但由于 ^{11}C 半衰期太短 ($t_{1/2}=20.3\text{ min}$), 限制了该类显影剂的广泛应用。

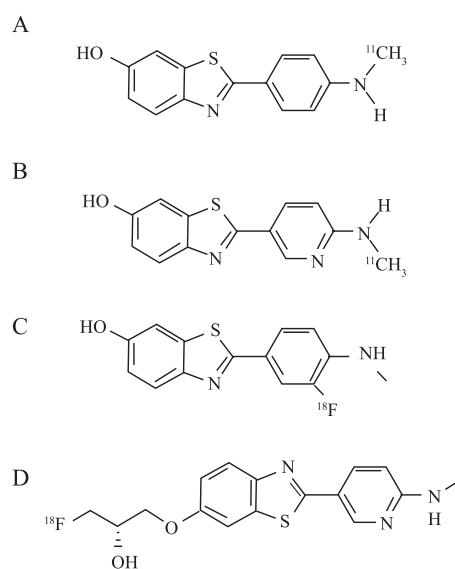


图 1 ^{11}C 及 ^{18}F 核素标记硫代黄素-T 衍生物类显影剂 A: [^{11}C]-PiB, B: [^{11}C]-AZD2184, C: [^{18}F] 氟替莫尔, D: [^{18}F]-FC119S

^{18}F 标记的放射性显影剂半衰期更为适中 ($t_{1/2}=109.8\text{ min}$), 因此被临床广泛应用。2013 年, [^{18}F] 氟替莫尔 ([^{18}F]-flutemetamol/[^{18}F]-GE067, 图 1C)^[13] 获得美国食品和药物管理局 (FDA) 批准。大鼠和小鼠的在体实验表明, 它具有与 [^{11}C]-PiB 相似的药动学特征, 且两者都容易进入大脑, 但是 [^{18}F] 氟替莫尔亲脂性更高, 从大脑的白质中洗脱速度比 [^{11}C]-PiB 要慢大约 1.4 倍^[13]。一项 III 期临床试验证明, [^{18}F] 氟替莫尔在体内检测脑 $\text{A}\beta$ 密度方面具有很高的特异

性和敏感性^[14,15]。此外,有研究比较了 [¹⁸F] 氟替莫尔和 [¹¹C]-PiB 在 AD 患者和对照受试者中的表现, [¹⁸F] 氟替莫尔区分 AD 患者和老年健康对照者的灵敏度为 97.2%, 特异度为 85.3%, 在区分 AD 患者和健康对照者方面, [¹¹C] PIB 与 [¹⁸F] 氟替莫尔有相似的分辨能力^[16]。与 [¹⁸F] 氟替莫尔相同, [¹⁸F]-FC119S 也是以苯并噻吩为母环的新型 Aβ-PET 显影剂 (图 1D), 该分子能与皮质和海马中的 Aβ 高特异性结合。与健康对照组相比, 使用 [¹⁸F]-FC119S 的 AD 患者在额叶、颞叶等多个皮质脑区标准摄取值 (SUV) 更高。利用 [¹¹C]-PiB 与 [¹⁸F]-FC119S 两种显影剂的 PET/CT 的联合诊断可有效鉴别轻度认知功能障碍 (MCI) 和 AD^[17]。

2 苯乙烯吡啶及二苯乙烯衍生物 苯乙烯吡啶是具有高度共轭、相对平面结构的芳香环分子。有研究表明, 它与 Aβ 具有高度的亲和力^[18]。为了调节 ¹⁸F 标记二苯乙烯的亲脂性, KUNG 等^[19] 利用不同链长的聚乙二醇单元合成了一系列二苯乙烯衍生物, 并通过聚乙二醇侧链末端的亲核取代反应进行 ¹⁸F 标记。试验证明, 适当链长的聚乙二醇侧链可以使显影剂保持较高的 Aβ 结合亲和力, 且更易透过血脑屏障^[20]。其中, 二苯乙烯类衍生物类的 [¹⁸F] 氟倍他滨 ([¹⁸F] florbetaben/ [¹⁸F]-BAY94-9172, 图 2A) 于 2008 年进行了人体试验^[21], 并于 2014 年获得 FDA 批准^[22]。临床前数据表明, [¹⁸F]-氟倍他滨对 Aβ 斑块有很高的特异性^[23]。另有研究对比了在路易体痴呆 (DLB) 患者和 AD 患者中 [¹⁸F] 氟倍他滨以及 [¹¹C]-PiB 的摄取差异^[24], 相较于 DLB 患者, 在 AD 患者大脑中 [¹⁸F] 氟倍他滨的摄取水平更高, 说明 [¹⁸F] 氟倍他滨有区分 DLB 和 AD 患者的优势^[25]。

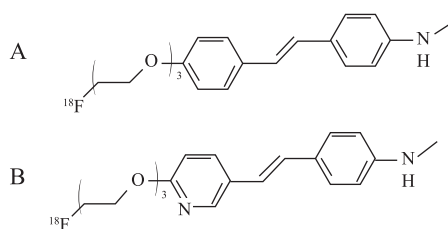


图 2 二苯乙烯及苯乙烯吡啶衍生物类显影剂 A: [¹⁸F] 氟倍他滨, B: [¹⁸F] 氟倍他平

显影剂的初始脑摄取情况、体内代谢方式、显像后能否从脑区域快速清除以及为实现最高靶-非靶比值选择的采集时间等因素都会影响到显像剂的实际效果。因此, 在保留氟代聚乙二醇和二苯乙烯环母核结构的基础上, 研究人员引入了吡啶环形成苯乙烯吡啶结构。 [¹⁸F] 氟倍他平 ([¹⁸F] florbetapir/ [¹⁸F]

AV-45, 图 2B) 是一种苯乙烯吡啶衍生物的 Aβ 显影剂^[26,27], 于 2012 年获 FDA 批准, 并在 AD 神经影像学计划中被广泛用作研究生物标志物 Aβ 的显影剂。一项针对 [¹⁸F] 氟倍他平的 III 期多中心临床试验^[28] 考察了患者生前 [¹⁸F] 氟倍他平 PET 图像与死后 Aβ 病理之间的定性和定量关系, PET 影像显示: [¹⁸F] 氟倍他平分布在 AD 患者死后解剖的脑 Aβ 沉积部位中, 这说明显影剂在 AD 大脑的成像区域与患者病灶的解剖学位置是吻合的, 并且在引入了吡啶环后 [¹⁸F] 氟倍他平与 Aβ 结合的亲和力是 [¹⁸F] 氟倍他滨的 2 倍。2013 年发表的一项多中心 II 期临床试验显示, AD 患者、MCI 患者和健康受试者在使用 [¹⁸F] 氟倍他平后, 均未观察到严重副作用。最新研究还发现, 使用 [¹⁸F] 氟倍他平后, 大脑枕叶皮质内的 Aβ 斑块沉积与临床晚期 AD 症状呈正相关, 表明显影剂在此处的 SUV 高低可能有助于评估 AD 的严重程度^[29]。

放射性核素 ⁶⁴Cu 是一种理想的 PET 核素 ($t_{1/2}=12.7$ h, $\beta^+=17%$, $\beta^-=39%$)^[30]。利用硫代氨基脲类衍生物用作金属整合剂, 可以开发 ⁶⁴Cu 标记的 Aβ 显影剂。HICKEY 等^[31] 报道了一种苯乙烯基吡啶修饰的 ⁶⁴Cu 放射性药物 [⁶⁴Cu]-Cu (II)-ATSM 用于 Aβ 斑块成像。经荧光显微镜观察, [⁶⁴Cu]-1 (图 3A) 和 [⁶⁴Cu]-2 (图 3B) 能与 Aβ 斑块有效结合。小鼠经尾静脉注射 (~13 mBq) 给药后, 在脑部对 [⁶⁴Cu]-1 和 [⁶⁴Cu]-2 均有 1.1% 的摄取。由于 [⁶⁴Cu]-Cu (II)-ATSM 稳定性好且可以穿过血脑屏障, 该双功能整合物可以用作神经成像。含有二苯乙烯官能团的 [¹¹C]-SB-13 分子建模结果表明, 二苯乙烯可以通过苯基之间 π-π 堆积作用和 Aβ 肽链结合, 使得该显影剂与 Aβ 的亲和力远强于其他类型的 β 折叠聚集体 (包括 NFT 和路易体), 因此基于二苯乙烯结构衍生的显影剂是靶向 Aβ 的优秀候选物^[31]。据此, LIM 等^[32] 开发了二苯乙烯官能团结合的双 (硫代半碳氮杂) Cu (II) 配合物 [⁶⁴Cu]-3 (图 3C), 透射电子显微镜观察发现, 用 [⁶⁴Cu]-3 处理合成的 Aβ (1~42) 纤维, 纤维形态发生显著变化, 表明该显影剂可与 Aβ 斑块进行有效结合, 且与野生型小鼠相比, 尾静脉注射 [⁶⁴Cu]-3 (85 mBq) 的表达嵌合小鼠 / 人淀粉样蛋白前体蛋白 (Mo/Huap695Swe) 和突变的人早老素 1 (PS1-DE9) 双转基因小鼠 (APP/PS1) 脑部显示 [⁶⁴Cu]-3 摄取更高。

⁶⁸Ga 是另一种可用于 PET 成像的放射性核素, 半衰期为 68 min, 可以通过母体核素 ⁶⁸Ge 衰变获得。其母体核素 ⁶⁸Ge 的半衰期为 272 d, 不同规格的 ⁶⁸Ge-⁶⁸Ga 发生器通常可在长达一年的有效期时间内提供

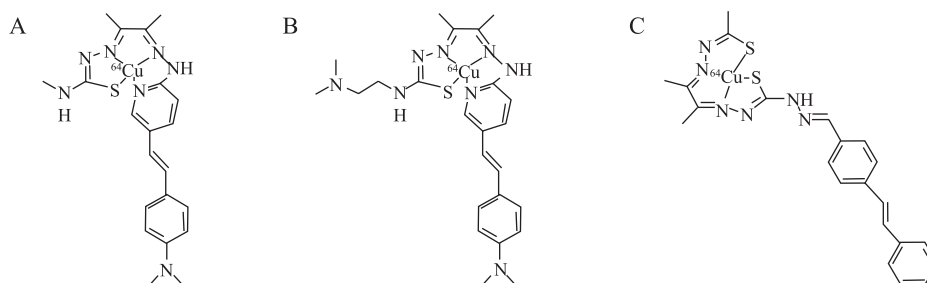


图 3 $[^{64}\text{Cu}]$ 标记苯乙炔基吡啶 $\text{Cu}(\text{II})$ -ATSM 衍生物类显影剂

A : $[^{64}\text{Cu}]$ -1, B : $[^{64}\text{Cu}]$ -2, C : $[^{64}\text{Cu}]$ -3

^{68}Ga 核素^[33]。 Ga^{3+} 作为硬酸金属, 可以与如羧酸、氨基氮异羟肟酸酯以及酚盐等结构中的硬碱基团形成牢固的键^[34], 因此可以利用含有 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (DOTA)、NOTA-琥珀酰亚胺酯 (NOTA-NHS-ester) 等结构的双功能螯合剂进行标记。ZHA 等^[35] 报道了 ^{68}Ga 标记的系列 N,N' -双[2-羟基-5-(羧乙基)苄基]乙二胺- N,N' -二乙酸 (HBED-CC)-苯乙炔基吡啶结构衍生的显影剂(图 4), 虽然体外放射自显影结果显示该类显影剂对 $\text{A}\beta$ 斑块具有高度结合的亲和力, 但由于透过血脑屏障能力差, 仅能用于诊断脑淀粉样血管病。

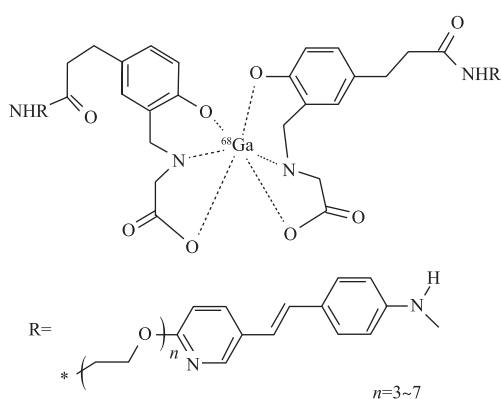


图 4 ^{68}Ga 标记苯乙炔基吡啶类显影剂

tau 蛋白显影剂 AD 患者脑中 $\text{A}\beta$ 与 tau 蛋白聚集体的浓度差异较大(约 5~20 倍), 且沉积在不同的区域^[36]。 $\text{A}\beta$ 在额叶皮质的浓度最高, 而 tau 蛋白聚集体在颞顶皮质的浓度最高, 且折叠方式不同的亚型微管相关蛋白 tau, 包括四重复 (4R) tau、三重复 (3R) tau、混合 3R/4R tau 等的分布也不同, 这些特点有助于 tau 蛋白相关疾病的鉴别诊断^[37]。在此, 通过对不同结构类型, 如喹啉衍生物、苯并咪唑并嘧啶和吡啶吡啶类衍生物、苯基/吡啶基-丁二烯基-苯并噻唑/苯并噻唑鎓 (PBB) 衍生物等, 对已进行临床研究的 tau 蛋白显影剂进行介绍。

1 喹啉衍生物 对喹诺酮和苯并咪唑衍生物类 tau 蛋白放射性显影剂研究较早^[38, 39]。与健康对照组相比,

$[^{18}\text{F}]$ -THK523 (图 5A) 在 AD 患者的颞叶、顶叶、眶额叶以及海马中都有高摄取, 但白质中的高摄取严重干扰了图像, 阻碍了其在临床中的进一步使用。通过结构改进, 设计合成了 6-[(3- ^{18}F -2-羟基)丙氧基]-2-(4-二甲基氨基苯基)喹诺酮 ($[^{18}\text{F}]$ -THK5105, 图 5B)、6-[(3- ^{18}F -2-羟基)丙氧基]-2-(4-甲基氨基苯基)喹诺酮 ($[^{18}\text{F}]$ -THK5117, 图 5C) 和 6-[(3- ^{18}F -2-羟基)丙氧基]-2-(4-甲基氨基吡啶基)喹啉 ($[^{18}\text{F}]$ -THK5351, 图 5D) 等 tau 蛋白显影剂, 其结合亲和力较 $[^{18}\text{F}]$ -THK523 均有所提高^[40]。与 $[^{18}\text{F}]$ -THK5105 和 $[^{18}\text{F}]$ -THK5117 相比, $[^{18}\text{F}]$ -THK5351 的非特异性清除速度更快, 在白质中保留率更低, 因此图像信噪比更高^[40, 41]。

单胺氧化酶 (MAO)-B 是一个 AD 显影剂脱靶结合的位点, 有研究显示 $[^{18}\text{F}]$ -THK-5351 存在脱靶与 MAO-B 结合的现象。为了克服这种缺陷, LERDSIRISUK 等^[42] 合成并评估了 2-吡咯并吡啶基喹啉 (PPQ) 衍生物 $[^{18}\text{F}]$ -PPQ8 和 $[^{18}\text{F}]$ -PPQ9 (图 5E、5F), 体外竞争性结合实验表明, 这两种新型 PPQ 衍生物对 tau 蛋白具有很高的结合亲和力 (IC_{50} 分别为 4.9 和 6.9 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 可作为选择性 tau 蛋白 PET 显影剂, 但其药理学表现不佳, 结构还有待进一步优化。

2 苯并咪唑并嘧啶和吡啶吡啶衍生物 $[^{18}\text{F}]$ -T807/ $[^{18}\text{F}]$ -flortaucipir (图 6A) 和 $[^{18}\text{F}]$ -T808 (图 6B) 是苯并咪唑和苯并咪唑-嘧啶类 tau 蛋白放射性显影剂的优秀代表^[43-45]。通过对 AD 患者的脑切片进行放射自显影染色的 Scatchard 分析显示, $[^{18}\text{F}]$ -T807 和 $[^{18}\text{F}]$ -T808 对配对螺旋样纤维的 tau 蛋白 (PHF-tau) 都具有高亲和力 (K_d 分别为 14.6 和 22 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[46]。2020 年 FDA 批准 $[^{18}\text{F}]$ -T807 用于 AD 的影像诊断。但是体内研究显示 $[^{18}\text{F}]$ -T807 在 AD 和进行性核上性麻痹 (PSP) 中均显示出非特异性结合^[47], 这可能是因为 T807 是一种弱的非选择性的 MAO 抑制剂^[48], 可与基底神经节中的 MAO 结合, 造成部分脱靶, 从而改变了 T807 的结合方式。因此, KROTH 等^[49] 设

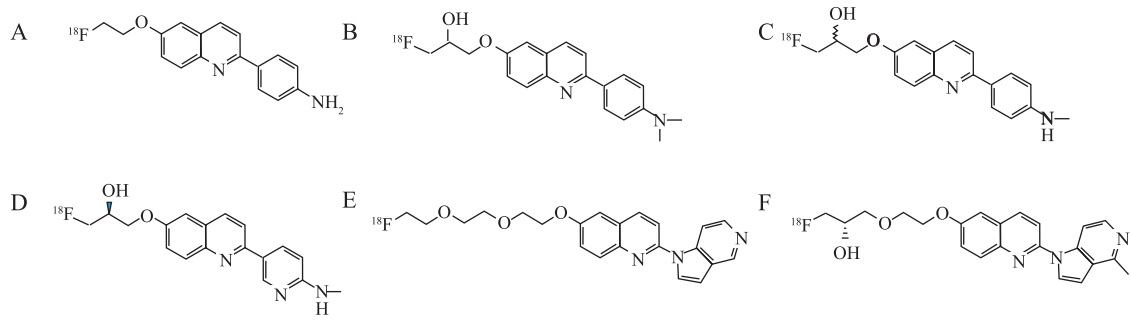


图 5 靶向 tau 蛋白的喹啉衍生物类 PET 显影剂 A : [18F]-THK523, B : [18F]-THK5105, C : [18F]-THK5117, D : [18F]-THK5351, E : [18F]-PPQ8, F : [18F]-PPQ9

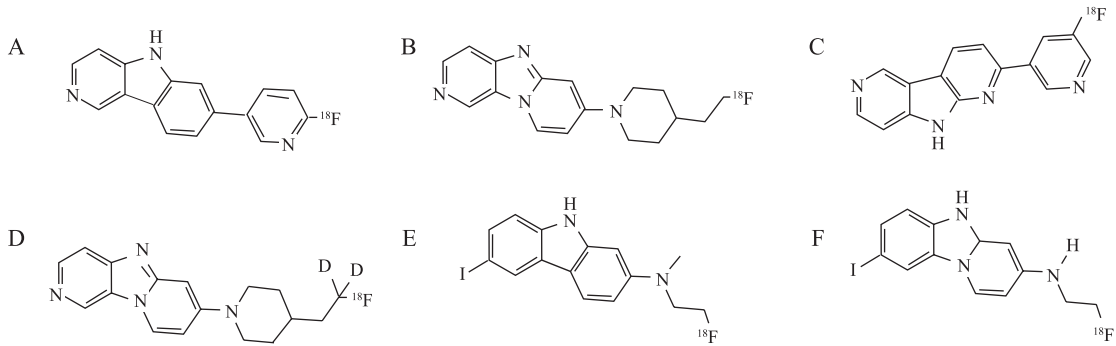


图 6 苯并咪唑类 tau 蛋白靶向 PET 显影剂 A : [18F]-T807, B : [18F]-T808, C : [18F]-PI-2820, D : [18F]-GTP1, E : [18F]-IBIPF1, F : [18F]-IBIPF2

计了 [18F]-PI-2620 显影剂 (图 6C), 旨在减少与 MAO-A 和 MAO-B 的脱靶结合, 对病理性的 tau 蛋白聚集体有很高的亲和力和选择性。结果显示, AD 受试者 tau 蛋白沉积的 [18F]-PI-2620 PET 影像具有很高的图像质量和极好的信噪比^[50], 注射后 30~90 min 分别进行影像采集, 经过 30 min 的 PET 扫描, 通过分布容积比 (DVR) 和 SUV 两个指标进行评估, 注射后 45~75 min 的图像可显著区分 AD 患者和健康受试者。

根据 Scatchard 分析, [18F]-T808 仅与 tau 蛋白聚集体的一种结合位点结合, 进一步证实了其对 tau 蛋白聚集体的选择性超过了 Aβ^[46]。为了改善 [18F]-T808 代谢过程中出现脱氟致使颅骨沉积的问题, 研究者合成了 [18F]-T808 的氘代类似物 [18F]-GTP1 (图 6D)。^[18F]-GTP1 对 tau 蛋白的亲和力较高, 与 AD 组织中的 Aβ 斑块或 MAO-B 结合较少, 无明显的脱靶结合, 能成功区分 AD 患者和健康受试者组^[51]。此外, KAIDE 等^[52] 还设计合成了带有氟代烷基氨基结构的 ¹⁸F 标记苯并咪唑并吡啶 (BIP) 衍生物, [18F]-IBIPF1 (图 6E) 和 [18F]-IBIPF2 (图 6F), 并评估了作为选择性 tau 蛋白显影剂的可能性。与 [18F]-IBIPF2 相比, [18F]-IBIPF1 对 tau 蛋白选择性更好, tau/Aβ 比值为 34.8, 大脑注射后 2 min 时为 6.22% ID·g⁻¹, 摄取较高,

且在小鼠大脑中的代谢稳定。因此, 基于 BIP 骨架的进一步结构优化也许可以开发更有效的 tau 蛋白显影剂。

兰索拉唑和阿司咪唑能选择性结合某些形式的 tau 蛋白^[53], FAWAZ 等^[54] 设计合成了 [¹¹C]-N-甲基兰索拉唑 (NML) (图 7A) 和 [¹⁸F]-NML (图 7B) 等兰索拉唑衍生物。 [¹¹C]-NML 是一种可以量化 tau 蛋白组成的 NFT PET 显影剂。虽然小鼠脑对 [¹¹C]-NML 的摄取很低, 但非人类的灵长类动物大脑摄取却不受影响^[55]。对接结果显示, [¹¹C]-NML 结构中用 N-¹¹CH₃ 基团取代 -NH 基团可以增强对 tau 蛋白的亲和力^[56]。但 [¹⁸F]-NML 的人体试验表明, [¹⁸F]-NML 在 MCI/AD 的患者脑部滞留低, 且无法证明体内有与 tau 蛋白相对应的特定信号, 不足以在体内检测 tau 蛋白病理。

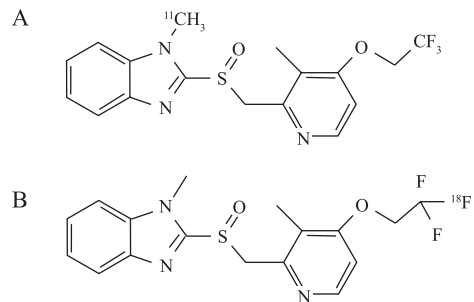


图 7 兰索拉唑衍生物类 tau 蛋白显影剂 A : [¹¹C]-N-甲基兰索拉唑 (NML), B : [¹⁸F]-NML

3 PBB 骨架的 tau 蛋白显影剂 [^{11}C]-PBB3 (图 8A) 具有 PBB 骨架, 能与 NFT 进行结合^[57], 但代谢不稳定^[58]。而 ^{18}F 标记的衍生物 [^{18}F]-PM-PBB3 (图 8B) 可以对 P301L 微管相关蛋白 tau (MAPT) 突变的 FTD 进行诊断, 克服了 [^{11}C]-PBB3 的图像信噪较低、稳定性较差、代谢不稳定等缺陷, 此研究证明了 PBB3 显影剂在脑中的滞留不仅与 AD 患者脑切片中的 tau 蛋白聚集、认知功能下降和灰质萎缩密切相关, 而且在伴有 4R 和 3R/4R tau 蛋白病变的 FTD 患者中具有应用前景^[59]。

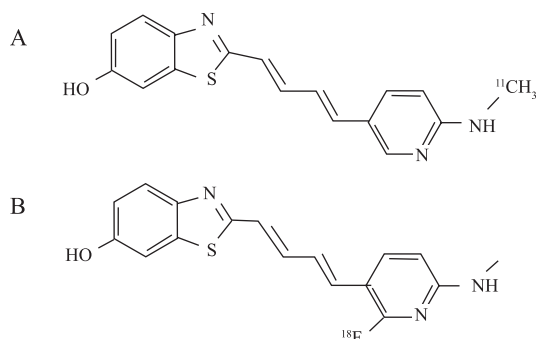


图 8 PBB 母核的 tau 蛋白显影剂 A : [^{11}C]-PBB3, B : [^{18}F]-PM-PBB3

以突触蛋白为靶点的 AD 诊断 PET 显影剂 AD 等神经退行性疾病, 是中枢神经系统或周围神经系统神经元进行性丢失的神经系统疾病。近期研究表明, 大脑突触的破坏是 AD 患者认知缺陷的根源, 突触丧失已被确定与 AD 认知障碍存在相关性^[59]。突触蛋白可以作为一种检测突触密度的潜在生物标志物, 通过成像评估 AD 的认知功能。

1 左乙拉西坦结构衍生物 突触密度的一个候选标志物是突触小泡糖蛋白 2 (SV2)。SV2 具有三种亚型 (SV2A、SV2B 和 SV2C), 在大鼠和人脑中均有表达, 但分布不同。SV2A 几乎在所有突触中都有表达, 位于突触前末端的突触小泡中, 不仅可以调节突触小泡的胞吐作用, 还能改变突触功能。虽然突触素免疫染色可以评估神经元中突触形成情况, 但 SV2A 在突触小泡中分布更均匀, 利用其检测突触密度可能更为准确。

最近, 开发了以左乙拉西坦结构为母核的衍生物 [^{11}C]-UCB-J (图 9A), 对 SV2A 具有高的亲和力和选择性, 已被用于人体研究。使用 [^{11}C]-UCB-J 的 PET 显像对突触蛋白密度的初步研究表明, 评估 AD 患者内侧颞叶的突触密度时, AD 患者突触密度比健康受试者低, 说明通过 SV2A 检测突触密度, 可作为跟踪疾病进展和治疗效果的有力工具, 其结果可以为

AD 病理学提供依据^[60]。 [^{18}F]-SDM-8 (图 9B) 的成像特性, 如高的脑摄取率、合适的组织动力学表现和高特异性结合, 使得其与 [^{11}C]-UCB-J 同样具有吸引力。鉴于 ^{18}F 较长的半衰期以及集中生产和多站点分布的可行性, [^{18}F]-SDM-8 有望成为优秀靶向 SV2A 的放射性显影剂^[61]。SV2A 的 PET 成像方法可以结合其他病理生理变化, 如在大脑功能区中 tau 或 A β 的积聚情况, 血液中生物标志物与认知能力之间的联系, 从而对 AD 的神经生物学进行深入探究。

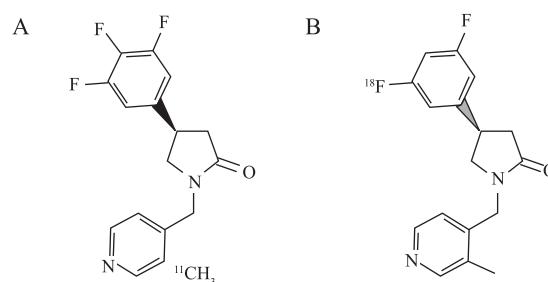


图 9 左乙拉西坦结构衍生物的阿尔茨海默病显影剂 A : [^{11}C]-UCB-J, B : [^{18}F]-SDM-8

2 3-氟-4-乙炔基苄胺的结构衍生物 代谢型谷氨酸受体第 5 亚型 (mGluR5) 是调节突触传递的 G 蛋白偶联受体, 可通过介导 A β 寡聚体的突触毒性作用在 AD 发病中发挥重要作用, 辅助 AD 诊断和监测神经系统疾病进展, 准确性高。 [^{18}F]-FPEB (图 10A) 是在中枢神经系统中对 mGluR5 的丰度和分布进行成像的 PET 显影剂。VARLOW 等^[62]研究比较了 [^{18}F]-FPEB 的多种标记方法, 含有氯或硝基取代基的前体, 放射化学产率 (RCY) 较低 (<10%), 而通过金刚烷基的螺环碘鎓盐 (SCIDY) 前体和磺酸盐前体标记得到 [^{18}F]-FPEB 的 RCY 分别为 25% 和 36%。在 APP/PS1 模型小鼠静脉注射 [^{18}F]-FPEB 显影剂后 5 min 的全脑分布显示, 相比野生型, 年龄一致的对照组的 SUV 略高 (4.0 ± 0.2 vs. 4.8 ± 0.4)。该研究初步支持了 mGluR5 可以作为诊断 AD 的生物标志物的观点。采用 [^{18}F]-FPEB 的 PET 影像评估体内 mGluR5 表达水平的研究显示, 与健康个体相比, AD 患者海马中 mGluR5 的表达明显降低, [^{18}F]-FPEB 在皮质和皮质下灰质的摄取率高, 在小脑的摄取率低。采用推注加恒量输注给药方法给予 [^{18}F]-FPEB, 成像结果重现性良好, 是人用 mGluR5 显影剂的最佳候选者。目前, mGluR5 降低水平及其与认知和功能损害的关系仍需要进一步研究, 定量分析 AD 中 mGluR5 水平可以深化对 AD 发病机制的认识并促进开发新的治疗方法和生物标志物^[63]。而另一种候选显影剂 [^{18}F]-

SP203 (图 10B) 在体内出现脱氟后的骨骼显像, 即游离放射氟离子与颅骨相结合并积聚, 可能会干扰脑部组织吸收值的测定^[64]。

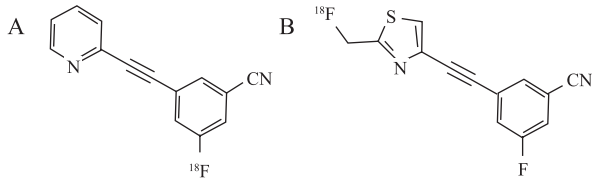


图 10 基于代谢型谷氨酸受体第 5 亚型 (mGluR5) 的阿尔茨海默病显影剂 A: [18F]-FPEB, B: [18F]-SP203

3 以酮色林为结构母核的氟苯甲酰基衍生物 AD 的神经元丢失模式始于内嗅皮质和海马, 谷氨酸能锥体细胞可接受来自中缝背核的 5-羟色胺 (5-HT) 能神经元的支配。因此, 5-HT 系统的成分变化可以用来研究 AD 早期的分子变化。基于 5-HT 在 AD 认知和行为症状中的作用这一假设, 人们对 AD 引起的脑内 5-HT 系统的改变进行了大量的研究。AD 患者尸检和影像学研究表明脑 5-HT_{2A} 受体在早期显著减少。MARNER 等^[65]发现, [18F] altanserin (图 11A) 在 AD 患者大脑与 5-HT_{2A} 的结合显著减少, 而早期 AD 患者的新皮质中 5-HT 能神经元实际上得到了保留, 这一发现为 AD 患者使用选择性 5-HT 再摄取抑制剂进行抗抑郁治疗提供了理论支持。有研究对比了 9 例可能的 AD 患者和 8 例老年健康受试者的 [18F] deuterioaltanserin (图 11B) 用药情况并发现, AD 患者脑前扣带回中显影剂的特异性 SUV/ 血液中药物浓度、母体示踪剂 / 示踪剂放射性代谢物等比率, 均相较其他的脑部区域低, 说明该处 5-HT_{2A} 受体水平较低^[66]。另一项试验用 [18F] setoperine (图 11C) 的 PET 显影评估了 9 例 AD 患者脑区 5-HT_{2A} 的情况, 发现多个脑区域包括颞叶、额叶、顶叶、颞顶叶交界处皮质均表现出对 [18F] setoperine 特异性结合, 与 37 例健康受试者相比, AD 患者中这些皮质区域的 5-HT_{2A} 受体水平较低^[67]。

小结 近 20 年来, 随着新显影剂和图像分析技术的发展, 用于诊断 AD 的 PET 成像研究取得了重大进展。第一代 Aβ 和 tau 蛋白 PET 显影剂虽然具有良好的靶点摄取, 但其在脑部位非靶摄取过高, 清除较慢,

选择性摄取较低, 易产生脱靶, 某些显影剂更是难以透过血脑屏障。针对上述缺陷, 设计并合成的第二代 Aβ 斑块 PET 显影剂 [18F] 氟倍他平和 [18F] 氟倍他滨, 已分别于 2012 年和 2014 年获得 FDA 的批准上市, 性能得到极大改善。目前, 已进入临床研究阶段的 tau 蛋白 PET 显影剂中, [18F]-THK5117 比 [18F]-THK5105 具有更高的信噪比, [18F]-THK5117 将 NFT 病理可视化, 纵向 PET 研究表明, 其滞留情况与痴呆严重程度相关。与第一代显影剂 [18F]-THK523 相比, [18F]-THK5351 有体内清除速度更快、对比度更高和皮质下白质滞留更低等优点。在临床研究中, [18F]-T807 表现出良好的 PET 成像特性, [18F]-T807 的摄取与 AD 各阶段预期的 tau 蛋白病理分布密切相关。这些二代显影剂均表现出的良好选择性和影像表现稳定性, 使其更有望进入放射性药品市场。新靶点的发现也会为新显影剂的设计提供更广阔的思路。如叉头框蛋白 O3a (FOXO3a), 在 AD 中易受神经变性影响的大脑区域中高度表达, 可以成为早期检测 AD 的潜在新型标志物, 有望未来开发靶向 FOXO3a 的新型 PET 显影剂^[68]。

2021 年 6 月 FDA 批准上市的 aducanumab 作为减少 Aβ 斑块沉积的新药在治疗过程中出现了更为严重的 Aβ 成像异常^[69]。2023 年 7 月, 靶向 Aβ 的 AD 治疗新药 lecanemab 获得了 FDA 的批准, 该药能够显著降低 AD 患者认知功能的衰退幅度, 治疗 18 个月后, PET 检测患者大脑中的 Aβ 水平显著低于基线水平 (P<0.01), 脑水肿和轻微脑出血等副作用以及 Aβ 相关的影像学异常的发生率也在预期之内 (13%)^[70]。这都说明 AD 相关 PET 影像诊断不可或缺, 为考量药物有效性和安全性提供了更为高效的诊断信息。

[参考文献]

[1] Anon. 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2023, 19 (4): 1598-1695.
 [2] REITZ C. Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review [J]. Int J Alzheimers Dis, 2012, 2012: 369808.
 [3] DETURE MA, DICKSON DW. The neuropathological diagnosis

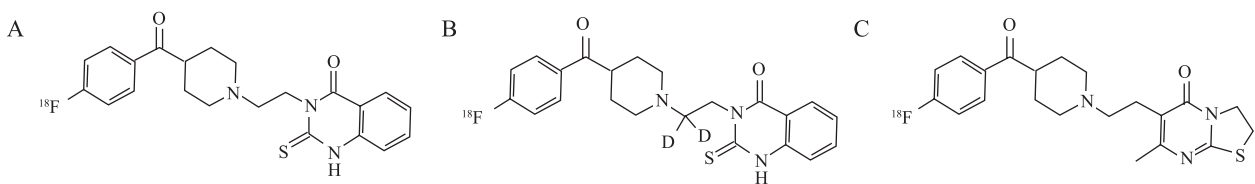


图 11 基于 5-羟色胺 2A 的氟苯甲酰基衍生物 A: [18F] altanserin, B: [18F] deuterioaltanserin, C: [18F] setoperine

- of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14 (1): 396.
- [4] HANE FT, ROBINSON M, LEE BY, *et al.* Recent progress in Alzheimer's disease research, part 3: diagnosis and treatment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57 (3): 645–665.
- [5] 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.
- [6] KLUNK WE, ENGLER H, NORDBERG A, *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55 (3): 306–319.
- [7] ENGLER H, SANTILLO AF, WANG SX, *et al.* *In vivo* amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35 (1): 100–106.
- [8] RABINOVICI GD, ROSEN HJ, ALKALAY A, *et al.* Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLN [J]. *Neurology*, 2011, 77 (23): 2034–2042.
- [9] RABINOVICI GD, FURST AJ, O'NEIL JP, *et al.* 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration [J]. *Neurology*, 2007, 68 (15): 1205–1212.
- [10] EDISON P, ROWE CC, RINNE JO, *et al.* Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]-PIB positron emission tomography [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79 (12): 1331–1338.
- [11] MINTUN MA, LAROSSA GN, SHELINE YI *et al.* [11C] PiB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2006, 67 (3): 446–452.
- [12] ITO H, SHIMADA H, SHINOTOH H, *et al.* Quantitative analysis of amyloid deposition in Alzheimer disease using PET and the radiotracer 11C-AZD2184 [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55 (6): 932–938.
- [13] SNELLMAN A, ROKKA J, LOPEZ-PICON FR, *et al.* Pharmacokinetics of ¹⁸F-flutemetamol in wild-type rodents and its binding to beta amyloid deposits in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39 (11): 1784–1795.
- [14] RABINOVICI D. The translational journey of brain β -amyloid imaging: from positron emission tomography to autopsy to clinic [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (3): 265–266.
- [15] CURTIS C, GAMEZ JE, SINGH U, *et al.* Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (3): 287–294.
- [16] HATASHITA S, YAMASAKI H, SUZUKI Y, *et al.* [¹⁸F]-Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [¹¹C]-PiB across the spectrum of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41 (2): 290–300.
- [17] PARK SY, BYUN BH, KIM BI, *et al.* The correlation of neuropsychological evaluation with ¹¹C-PiB and ¹⁸F-FC119S amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (16): e19620.
- [18] KUNG HF, LEE CW, ZHUANG ZP, *et al.* Novel stilbenes as probes for amyloid plaques [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123 (50): 12740–12741.
- [19] KUNG HF, CHOIS R, QU W, *et al.* ¹⁸F stilbenes and styrylpyridines for PET imaging of A beta plaques in Alzheimer's disease: a miniperspective [J]. *Med Chem*, 2010, 53 (3): 933–941.
- [20] STEPHENSON KA, CHANDRA R, ZHUANG ZP, *et al.* Fluoropegylated (FPEG) imaging agents targeting Abeta aggregates [J]. *Bioconjug Chem*, 2007, 18 (1): 238–246.
- [21] VILLEMAGNE VL, ONG K, MULLIGAN RS, *et al.* Amyloid imaging with ¹⁸F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52 (8): 1210–1217.
- [22] MARTINEZ G, VERNOOIJ RW, FUENTES PADILLA P, *et al.* ¹⁸F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11 (11): CD012883.
- [23] ROWE CC, ACKERMAN U, BROWNE W, *et al.* Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with ¹⁸F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7 (2): 129–135.
- [24] ROWE CC, VILLEMAGNE VL. Brain amyloid imaging [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52 (11): 1733–1740.
- [25] FODERO-TAVOLETTI MT, BROCKSCHNIEDER D, VILLEMAGNE VL, *et al.* *In vitro* characterization of [¹⁸F]-florbetaben, an A β imaging radiotracer [J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39 (7): 1042–1048.
- [26] CHOI SR, GOLDING G, ZHUANG Z, *et al.* Preclinical properties of ¹⁸F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain [J]. *J Nucl Med*, 2009, 50 (11): 1887–1894.
- [27] WONG DF, ROSENBERG PB, ZHOU Y, *et al.* *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ¹⁸F-AV-45 (florbetapir [corrected] ¹⁸F) [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51 (6): 913–920.
- [28] CLARK CM, SCHNEIDER JA, BEDELL BJ, *et al.* Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology [J]. *JAMA*, 2011, 305 (18): 275–283.
- [29] THIENTUNYAKIT T, THONGPRAPARN T, SETHANANDHA C, *et al.* Relationship between F-18 florbetapir uptake in occipital lobe and neurocognitive performance in Alzheimer's disease [J]. *Jpn J Radiol*, 2021, 39 (10): 984–993.
- [30] SHARMA AK, SCHULTZ JW, PRIOR JT, *et al.* Coordination chemistry of bifunctional chemical agents designed for applications in ⁶⁴Cu PET imaging for Alzheimer's disease [J]. *Inorg Chem*, 2017, 56 (22): 13801–13814.

- [31] HICKEY JL, LIM S, HAYNE DJ, *et al.* Diagnostic imaging agents for Alzheimer's disease: copper radiopharmaceuticals that target A β plaques [J] . J Am Chem Soc, 2013, 135 (43) : 16120–16132.
- [32] LIM S, PATERSON BM, FODERO-TAVOLETTI MT, *et al.* A copper radiopharmaceutical for diagnostic imaging of Alzheimer's disease: a bis (thiosemicarbazonato) copper (II) complex that binds to amyloid- β plaques [J] . Chem Commun, 2010, 46 (30) : 5437–5439.
- [33] BANERJEE SR, POMPER MG. Clinical applications of Gallium-68 [J] . Appl Radiat Isot, 2013, 76: 2–13.
- [34] ACDEPPA ED, KEPE V, LIU J, *et al.* Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease [J] . J Neurosci, 2001, 21 (24) : RC189.
- [35] ZHA Z, SONG J, CHOI S R, *et al.* 68Ga-bivalent polypegylated styrylpyridine conjugates for imaging A β plaques in cerebral amyloid angiopathy [J] . Bioconjug Chem, 2016, 27 (5) : 1314–1323.
- [36] NASLUND J, HAROUTUNIAN V, MOHS R, *et al.* Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline [J] . JAMA, 2000, 283 (12) : 1571–1577.
- [37] RRIAGADA PV, GROWDON JH, HEDLEY-WHYTEE T, *et al.* Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease [J] . Neurology, 1992, 42 (3 Pt 1) : 631–639.
- [38] MACCIONI RB, FARIAS G, MORALES I, *et al.* The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease [J] . Arch Med Res, 2010, 41 (3) : 226–231.
- [39] VILLEMAGNE VL, FURUMOTO S, FODERO-TAVOLETTI M, *et al.* The challenges of tau imaging [J] . Future Neurol, 2012, 7 (4) : 409–421.
- [40] OKAMURA N, FURUMOTO S, HARADA R, *et al.* Novel ^{18}F -labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of Tau pathology in Alzheimer disease [J] . J Nucl Med, 2013, 54 (8) : 1420–1427.
- [41] 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.
- [42] LERDSIRISUK P, HARADA R, HAYAKAWA Y, *et al.* Synthesis and evaluation of 2-pyrrolopyridinylquinoline derivatives as selective tau PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease [J] . J Nucl Med Biol, 2021, 93: 11–18.
- [43] CHIEN DT, BAHRI S, S ZARDENINGS AK, *et al.* Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [^{18}F] -T807 [J] . J Alzheimers Dis, 2013, 34 (2) : 457–468.
- [44] DECLERCQ L, CELEN S, LECINA J, *et al.* Comparison of new tau pet-tracer candidates with [^{18}F] T808 and [^{18}F] T807 [J] . Mol Imaging, 2016, 15: 1536012115624920.
- [45] PASSAMONTI L, RODRIGUEZ PV, HONG YT, *et al.* ^{18}F -AV-1451 positron emission tomography in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy [J] . Brain, 2017, 140 (3) : 781–791.
- [46] UZUEGBUNAM BC, LIBRIZZI D, HOOSHYAR YB. PET radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape [J] . Molecules, 2020, 25 (4) : 977.
- [47] GANDY S, DEKOSKY ST. [^{18}F] -T807 tauopathy PET imaging in chronic traumatic encephalopathy [J] . F1000Res, 2014, 3: 229.
- [48] LEMOINE L, GILLBERG PG, SVEDBERG M, *et al.* Comparative binding properties of the tau PET tracers THK5117, THK5351, PBB3, and T807 in postmortem Alzheimer brains [J] . Alzheimers Res Ther, 2017, 9 (1) : 96.
- [49] KROTH H, ODEN F, MOLETTE J, *et al.* Discovery and preclinical characterization of [^{18}F] PI-2620, a next-generation tau PET tracer for the assessment of tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46 (10) : 2178–2189.
- [50] MUELLER A, BULLICH S, BARRET O, *et al.* Tau PET imaging with 18F-PI-2620 in patients with Alzheimer disease and healthy controls: a first-in-humans study [J] . J Nucl Med, 2020, 61 (6) : 911–919.
- [51] SANABRIA BS, MARIK J, OGASAWARA A, *et al.* ^{18}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.
- [52] KAIDE S, WATANABE H, SHIMIZU Y, *et al.* ^{18}F -labeled benzimidazopyridine derivatives for PET imaging of tau pathology in Alzheimer's disease [J] . Bioorg Med Chem, 2019, 27 (16) : 3587–3594.
- [53] SHO K, HIROYUKI W, YOICHI S, *et al.* ^{18}F -labeled benimidazopyridine derivatives for PET imaging of tau pathology in Alzheimer's disease [J] . Bioorg Med Chem, 2019, 27 (16) : 3587–3594.
- [54] FAWAZ MV, BROOKS AF, RODNICK ME, *et al.* High affinity radiopharmaceuticals based upon lansoprazole for PET imaging of aggregated tau in alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy: Synthesis, preclinical evaluation, and lead selection [J] . ACS Chem [J] . Neurosci, 2014, 5 (8) : 718–730.
- [55] ROJO LE, ALZATE-MORALES J, SAAVEDRA IN, *et al.* Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer's disease [J] . Alzheimer's Dis, 2010, 19 (2) : 573–589.
- [56] SHAO X, CARPENTER GM, DESMOND TJ, *et al.* Evaluation of [^{11}C] N-methyl lansoprazole as a radiopharmaceutical for PET imaging of tau neurofibrillary tangles [J] . ACS Med Chem Lett, 2012, 3 (11) : 936–941.

- [57] 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.
- [58] MECCA AP, O'DELL RS, SHARP ES, *et al.* Synaptic density and cognitive performance in Alzheimer's disease: a PET imaging study with [¹¹C] UCB-J [J] . Alzheimers Dement, 2022, 18 (12) : 2527–2536.
- [59] SU Y, FU J, YU J, *et al.* Tau PET imaging with [¹⁸F] PM-PBB3 in frontotemporal dementia with MAPT mutation [J] . J Alzheimers Dis, 2020, 76 (1) : 149–157.
- [60] CHEN MK, MECCA AP, NAGANAWA M, *et al.* Assessing synaptic density in Alzheimer disease with synaptic vesicle glycoprotein 2A positron emission tomographic imaging [J] . JAMA Neurol, 2018, 75 (10) : 1215–1224.
- [61] LI S, CAIZ, WU X, *et al.* Synthesis and *in vivo* evaluation of a novel PET radiotracer for imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) in nonhuman primates [J] . ACS Chem Neurosci, 2019, 10 (3) : 1544–1554.
- [62] VARLOW C, MURRELL E, HOLLAND JP, *et al.* Revisiting the radiosynthesis of [¹⁸F] FPEB and preliminary PET imaging in a mouse model of Alzheimer's disease [J] . Molecules, 2020, 25 (4) : 982.
- [63] MECCA AP, MCDONALD JW, MICHALAK HR, *et al.* PET imaging of metabotropic glutamate receptor 5 binding in Alzheimer's disease [J] . Alzheimers Dement, 2018, 14 (7) : 501–503.
- [64] BROWN AK, KIMURA Y, ZOGHBI SS, *et al.* Metabotropic glutamate subtype 5 receptors are quantified in the human brain with a novel radioligand for PET [J] . J Nucl Med, 2008, 49 (12) : 2042–2048.
- [65] MARNER L, FROKJAER VG, KALBITZER J, *et al.* Loss of serotonin 2A receptors exceeds loss of serotonergic projections in early Alzheimer's disease: a combined [¹¹C] DASB and [¹⁸F] altanserin-PET study [J] . Neurobiol Aging, 2012, 33 (3) : 479–487.
- [66] van DYCK CH, SOARES JC, TAN PZ, *et al.* Equilibrium modeling of 5-HT (2A) receptors with [¹⁸F] deuterioaltanserin and PET: feasibility of a constant infusion paradigm [J] . Nucl Med Biol, 2000, 27 (8) : 715–722.
- [67] BLIN J, BARON JC, DUBOIS B, *et al.* Loss of brain 5-HT₂ receptors in Alzheimer's disease. *In vivo* assessment with positron emission tomography and [¹⁸F] setoperone [J] . Brain, 1993, 116 (3) : 497–510.
- [68] NHO RS, HERGERT P. FoxO3a and disease progression [J] . World J Biol Chem, 2014, 5 (3) : 346–354.
- [69] AMPEL H, HARDY J, BLENNOW K, *et al.* The Amyloid- β pathway in Alzheimer's disease [J] . Mol Psychiatry, 2021, 26 (10) : 5481–5503.
- [70] van DYCK CH, SWANSON CJ, AISEN P, *et al.* Lecanemab in early Alzheimer's disease [J] . N Engl J Med, 2023, 388 (1) : 9–21.