

A β 类和 Tau 蛋白类分子探针在阿尔茨海默病中的研究进展

朱展频 朱虹

210002 南京军区南京总医院核医学科

通信作者:朱虹, Email: zh_zy@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.018

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的神经退行性疾病,其主要的病理学特征为 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑和 Tau 蛋白异常聚集形成的神经原纤维缠结。以 A β 和 Tau 蛋白为靶点的分子探针可用于 AD 的无创和特异性诊断,这为 AD 的在体早期诊断、疗效观察和治疗药物评价等提供了一种有效手段。作者就此类分子探针的应用与研究进展作一综述。

【关键词】 阿尔茨海默病;分子探针;淀粉样蛋白;Tau 蛋白类;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81371593,81401468)

Research progress in imaging agents targeting A β and Tau protein in Alzheimer's disease Zhu Zhanpin, Zhu Hong

Department of Nuclear Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Zhu Hong, Email: zh_zy@163.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease, which is insidious onset and progressive. The pathological features of AD include senile plaques composed of amyloid β (A β) and neurofibrillary tangles composed of Tau protein. A β and Tau protein targeted imaging agents, which make a non-invasive and high specificity diagnosis, might be useful for early diagnosis, efficacy monitoring and drug evaluation for AD. This review summarizes the progress and clinical applications of those agents in AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Molecular probes; Amyloid; Tau proteins; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81371593, 81401468)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的进行性神经退行性疾病,临床上表现为记忆力损害、认知功能障碍、行为和精神异常,其主要的病理学特征为脑内淀粉样蛋白沉积和神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)。AD 的发病机制异常复杂,包括氧化应激、突触异常、神经血管假说、胰岛素信号转导、 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)级联假说和 Tau 蛋白假说等,其中较公认的是 A β 级联假说和形成 NFT 的 Tau 蛋白假说^[1-2]。在诊断方面,AD 主要依赖组织病理学确认,SPECT 脑血流灌注、¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET 代谢显像、MRI 等可提供间接证据协助诊断。以 A β 蛋白和 Tau 蛋白为靶点的高特异性分子探针的研发和应用,使 AD 的在体早期诊断、疗效评价的有效性和可行性得到了进一步提升。

一、AD 的 A β 级联假说和 Tau 蛋白假说

A β 级联假说认为,AD 发病的起始因素是 A β 的生成和清除失调。健康成年人脑内一般不存在 A β ,在 AD 患者脑中,神经细胞中的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 γ 分泌酶切割生成胞外 A β ,后者可通过内吞作用进入胞内降解;当 A β 分泌异常以及 A β 生成后未能及时清除时,就会形成老年斑(senile plaque, SP)沉积,这一变化被普遍认为是 AD 病理改变的中心环节;A β 密度的增加会导致

进行性的认知障碍^[3]。利用 PET 定量测定 A β 的密度,观察脑内 A β 的分布情况,能灵敏地反映 AD 病程中的微小变化^[4]。

Tau 蛋白是正常脑中促进微管形成和稳定的相关蛋白。Tau 蛋白假说认为,过度磷酸化的 Tau 蛋白会失去正常功能,在神经元内聚集形成 NFT,使细胞骨架蛋白异常、轴突转运障碍,导致神经元突起逐渐变短、变少甚至消失^[5],进而引发一系列 AD 症状。Tau 蛋白异常高度磷酸化也因此被认为是 AD 特征性的早期病理改变之一。

还有研究^[6]揭示,A β 和 Tau 蛋白之间存在协同作用:A β 通过激活蛋白激酶,促进 Tau 蛋白高磷酸化形成 NFT;Tau 蛋白可直接结合 A β ,加速其聚集,亦可间接调节 A β 的毒性作用。但值得注意的是,A β 引起 AD 神经变性的观点目前仍存有争议。相比之下,Tau 蛋白与 AD 患者认知功能损害的关系则更为密切,脑中 NFT 数量被证明与 AD 病理分级呈正相关^[7]。Tau 蛋白分子探针也因此被认为可作为预测认知功能减退和疾病进展的替代性标志物,对 Tau 蛋白类疾病的诊断具有重要的临床意义。

二、A β 类分子探针及其研究进展

A β 类分子探针的研究发展迅速,已有 3 种被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准

上市,用于 AD 的早期诊断及治疗监测。以下介绍几种主要的 A β 类显像剂及其现有研究成果。

1. 硫磺素类衍生物。¹¹C-匹兹堡化合物 B (Pittsburgh compound B, PIB) 在脑内可与 A β 1:1 结合,与 NFT 或路易体结合不明显^[8],能够穿透血-脑屏障快速进入脑内,在患者额叶、顶叶、颞叶、枕叶皮质及海马和纹状体内的滞留量较高,小脑摄取量相对较低,部分白质区域有非特异性结合;在正常脑组织中清除快,AD 患者脑内的洗脱则明显减慢;其显像结果与尸检的病理结果一致,具有较高的灵敏度和特异性^[9-10]。¹¹C-PIB PET 在 AD 的不同时期均能反映其特异性的病理变化,为抗 A β 治疗的人群筛选、疗效监测提供了影像学依据^[11]。但 Jack 等^[12]的 1 项纵向研究显示,当 AD 患者临床症状加重、¹⁸F-FDG 代谢明显减低时,PIB 显像并不理想,而 FDG 比 PIB 更具优势。另外,由于 A β 同样存在于路易体痴呆、额颞叶痴呆、淀粉样血管变性等其他神经变性疾病患者的脑组织中,因此,仅凭¹¹C-PIB 的显像结果并不能实现 AD 的特异性诊断,但其提供的数据对临床仍具有较大参考价值,可结合脑脊液生化指标、MRI、¹⁸F-FDG PET 等结果,提高诊断的准确性。

¹⁸F-flutemetamol (¹⁸F-GE067) 是 PIB 衍生物,与¹¹C-PIB 具有相似的化学结构及经肝胆排泄的动力学特点,可弥补¹¹C 由于半衰期短而应用受限的不足。其在大脑皮质中局部滞留的程度与该部位 A β 沉积水平相关;PET 显像结果与组织病理学结果一致^[13]。Hatashita 等^[14]对 166 例 AD 患者进行的研究显示,¹⁸F-flutemetamol 显像的诊断灵敏度和特异性分别为 97.2% 和 85.3%;对于 45 岁以上的健康人群与亚健康人群,AD 诊断的特异性达 100%。相比之下,¹⁸F-FDG PET 的诊断效能略低,对轻度 AD 的灵敏度为 87%,对中重度 AD 的灵敏度为 96%、特异性 70%^[15]。2013 年 10 月,¹⁸F-flutemetamol 注射液(商品名 Vizamyl)经 FDA 批准在美国上市,主要用于 AD 与痴呆症患者的评价,在预测 AD 进展和监测疗效方面的应用还有待完善。

2. 二苯乙烯类衍生物。(1) ¹⁸F-AV 类。临床前研究^[16]表明,¹⁸F-AV-45 (florbetapir) 对 A β 具有高亲和力, K_d 值为 3.1 nmol/L,能特异性示踪皮质和海马区域的 A β 斑块,其在 AD 患者脑内的分布与¹¹C-PIB 类似。I 期和 II 期临床试验^[16]中,静脉注射¹⁸F-AV-45 370 MBq,经 5~10 min 图像采集,即可获得高质量图像;AD 患者的脑额叶、颞叶皮质有累积,健康受试者的白质有少量非特异性摄取,可能是白质较慢的脑血流导致清除变慢所致;III 期临床试验^[17]的结果证实,¹⁸F-AV-45 PET 图像与尸检所得的 A β 沉积评估之间存在显著相关性;其体内安全性较好,尚未发现严重药物不良反应。Fleisher 等^[18]发现,¹⁸F-AV-45 不仅能早期诊断 AD,还能有效鉴别 AD 患者、轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者及健康老年人,具有较高的灵敏度和特异性。2012 年 4 月,¹⁸F-AV-45 注射液(商品名: Amyvid)作为首个被 FDA 批准的 A β 类显像剂,用于临床 AD 或其他认知功能减退疾病的诊断与评价。值得关注的是,¹⁸F-AV-45 不仅能作为 A β 显像剂,还是 A β 的免疫抑制剂,其对 AD 的防治正处于临床试验阶段^[19]。

¹⁸F-AV-1 (florbetaben, BAY94-9172) 具有较好的脑部动

力学特征,PET 扫描时间短 (15~20 min)。体外实验^[20-21]显示,¹⁸F-AV-1 不与 NFT、路易体、匹克体等结合,与 A β 特异性结合的能力高于与 Tau 蛋白的结合。1 项 II 期临床研究^[22]表明,¹⁸F-AV-1 诊断 AD 的灵敏度和特异性分别为 80% 和 91%,AD 患者脑内灰质区的药物摄取率明显高于健康人群,且以后扣带回最显著。Ong 等^[23]对 45 例 MCI 患者进行的前瞻性纵向研究发现,¹⁸F-AV-1 PET 成像有助于确定即将进展为 AD 的患者,阳性预测值和阴性预测值分别是 75.0% 和 90.5%,预测准确性达 82.8%。Sabri 等^[24]的 III 期临床试验显示,¹⁸F-AV-1 诊断 AD 阳性的准确性是 96.0%,阴性准确性是 93.9%。2014 年 3 月,FDA 批准了¹⁸F-AV-1 注射液(商品名 Neuraceq),用于 AD 患者疗效的监测与评价。

(2) [¹¹C]4-N-甲基氨基-4'-羟基二苯乙烯 (¹¹C-SB13)。¹¹C-SB13 与 A β 的亲合常数 K_i 值为 6 nmol/L,并表现出良好的药代动力学特性。在 1 项 AD 患者与健康受试者的对比研究^[25]中,¹¹C-SB13 在体内与¹¹C-PIB 相比,非特异性结合减少,脑清除加快;AD 患者显像保留增加的区域与 PIB 相似,额叶、后颞叶、下顶叶以及纹状体区域有高摄取,表明¹¹C-SB13 是一种潜在的诊断 AD 的显像剂。

三、选择性 Tau 蛋白类 PET 显像剂及其研究进展

1. ¹⁸F-THK5105 和 ¹⁸F-THK5117 是首个苯基喹啉类 Tau 蛋白显像剂苯基喹啉类衍生物¹⁸F-6-(2-氟乙氧基)-2-(4-氨基苯基)喹啉 [¹⁸F-6-(2-fluoroethoxy)-2-(4-aminophenyl) quinoline, ¹⁸F-THK523] 特异性优化后开发出的第 2 代喹啉类衍生物, K_i 值分别是 7.8 和 10.5 nmol/L。与¹⁸F-THK523 和 1-[6-[(2-¹⁸F-氟乙基)-甲基]-2-萘基]-亚乙基丙二腈 [¹⁸F-2-[1-[2-(N-(2-fluoroethyl)-N-methylamino) naphthalene-6-yl] ethylidene] malononitrile, ¹⁸F-FDDNP] 比较,¹⁸F-THK5105、¹⁸F-THK5117 与 Tau 蛋白的亲合力更高,主要滞留在颞叶深部灰质,与 NFT 的分布一致;清除更快,无明显不良反应,更适合体内成像^[26]。Okamura 等^[27]对 AD 患者和老年健康志愿者行 MRI、¹⁸F-THK5105 和¹¹C-PIB PET 显像发现,¹⁸F-THK5105 在 AD 患者脑内的沉积均高于健康对照组,与 Tau 蛋白分布区域一致,而与¹¹C-PIB 标记的 A β 蛋白分布无关;其滞留程度与患者脑萎缩的严重程度相关。

与¹⁸F-THK5105 相比,¹⁸F-THK5117 在脑中的清除相对较快,亲脂性低,图像信噪比高^[27];体内成像^[28]显示,其在 AD 患者颞叶的摄取明显高于健康人群,海马部位的滞留量与海马体积变化相关,对 AD 的诊断具有更好的灵敏度和特异性。此外,¹⁸F-THK5117 是外消旋混合物包括 2 种对映异构体,故无法进行准确的体内定量;尽管这 2 种对映体在放射自显影试验中具有相似的空间分布,但相比¹⁸F-(R)-THK5117,¹⁸F-(S)-THK5117 (又名 THK5317) 对 Tau 蛋白的亲合力更高,体内动力学特性也更好。¹⁸F-THK5317 PET 在早期 AD 患者脑内的分布与糖代谢减低呈显著正相关,还可以提供脑灌注的信息^[29]。Saint-Aubert 等^[30]还发现,在提示认知功能障碍上,¹⁸F-THK5317 可能比¹⁸F-FDG 更敏感。

在¹⁸F-THK5117 的 2-芳基上用吡啶取代苯环制成¹⁸F-THK5351,降低了亲脂性, K_d 值为 2.9 nmol/L,对 AD Tau 蛋白的亲合力更高。与¹⁸F-THK5117 灰质的摄取类似,但在白质和脑干的摄取更少,因此图像对比度更好,视觉观察更方

便、准确;其在脑内的更快摄取和更高的清除率亦有利于脑时间-活性曲线的动力学建模^[31-32]。

2. 苯并咪唑啉类衍生物¹⁸F-T807 (¹⁸F-AV-1451) 和¹⁸F-T808。研究^[33]数据显示,¹⁸F-T807 和¹⁸F-T808 的 K_d 值分别是 15 和 22 nmol/L, 两者与 Tau 蛋白的结合能力分别是与 A β 结合能力的 25 和 27 倍;临床研究^[33]显示,¹⁸F-T807 和¹⁸F-T808 的药代动力学特性良好,生物安全性好,不但能高度特异性示踪 Tau 蛋白病变脑区,而且其在白质和非靶区的非特异性沉积非常少,有利于对 AD 症状前期患者脑内少量异常 Tau 蛋白的极早期诊断。Cho 等^[34]对 55 名 AD 患者、MCI 患者和健康对照者分别行 MRI、¹⁸F-AV-1 和¹⁸F-T807 的 PET 显像,结果显示¹⁸F-T807 在 AD 和 MCI 患者脑中具有各自典型的分布特征,能够明显区分两者;其与¹⁸F-AV-1 的分布区域明显不同,结合程度与大脑皮质萎缩的严重程度相关,在内侧颞区的聚集与视觉、记忆功能障碍相关。由此可见,¹⁸F-T807 可用于评估 AD 相关性 Tau 蛋白的病理变化及监测疾病进展。

相比¹⁸F-T807,¹⁸F-T808 与 Tau 蛋白结合后,可选择性地阻断其与其他配体的结合,更快地分布于全脑,在正常脑组织的清除率更高;此外,¹⁸F-T808 在骨骼中有一定程度的浓聚,可能是其在体内脱氟导致的^[35]。

3. 苯基/吡啶-丁二烯基-苯并噻唑(phenyl/pyridinyl-butadienyl-benzothiazoles/benzothiazoliums, PBB) 类化合物。PBB 类化合物是通过一系列能与 Tau 蛋白的 β 折叠结构结合的荧光物质进行筛选、增加其脂溶性,而开发出来的一类 Tau 蛋白特异性显像剂。目前,最有希望的是¹¹C-PBB3。体外实验^[36-37]提示其可用于 Tau 蛋白多个同型异构体的检测。PET 研究^[37]显示,¹¹C-PBB3 可与 AD 患者脑内海马广泛结合,其浓聚程度和 AD 病情的进展程度密切相关。Hashimoto 等^[38]在小鼠脑内发现,¹¹C-PBB3 的放射性代谢产物的量相对较低,在人体试验中可能导致定量分析的不准确;且其短半衰期和光致异构化的特性也是应用过程中将面临的挑战。

四、小结

综上,A β 类和 Tau 蛋白类分子探针各有优势,也面临着亟待解决的问题:(1) A β 斑块和 Tau 蛋白的 NFT 虽是 AD 的主要病理特征,但并非 AD 特有,在某些非 AD 的神经变性疾病中也存在,因此单独的 A β 或 Tau 蛋白显像的诊断特异性仍嫌不足;(2) 已有的 Tau 蛋白显像剂在脑内存在非特异性白质结合、脱靶结合,影响体内定量及视觉评估的准确性;(3) Tau 蛋白存在多个同型异构体,应进一步表征 Tau 蛋白配体特异性结合谱,以利于 Tau 蛋白病与 AD 的鉴别诊断;(4) A β 或 Tau 蛋白显像尚不能准确地预测 MCI 向 AD 的转化和疾病的严重程度;(5) PET/CT 不利于在大规模人群中筛查潜在无临床症状的 AD 患者及早期干预研究。因此,一方面需要更多的临床试验来验证已有显像剂的价值;另一方面,需要联合 A β 类分子探针、Tau 蛋白类分子探针和¹⁸F-FDG,建立多模态影像学的联合诊断方案,以提高 AD 早期诊断的准确性。可以预见,抗 A β 或 Tau 蛋白疗效的监测将成为这类靶向显像剂最重要的临床应用领域。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective [J]. Cell, 2005, 120(4): 545-555. DOI:10.1016/j.cell.2005.02.008.
- [2] Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease [J]. Nat Med, 2009, 15(3): 331-337. DOI:10.1038/nm.1912.
- [3] Small SA, Duff K. Linking A β and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis [J]. Neuron, 2008, 60(4): 534-542. DOI:10.1016/j.neuron.2008.11.007.
- [4] 盛树力.老年性痴呆:从分子生物学到临床诊治[M].北京:科学技术文献出版社,1998:61-73.
Sheng SL. Alzheimer's disease: from molecular biology to clinical diagnosis and treatment [M]. Beijing: Scientific and Technical Documentation Press, 1998: 61-73.
- [5] Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, et al. Tau imaging: early progress and future directions [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1): 114-124. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70252-2.
- [6] 徐善,陈生弟.阿尔茨海默病中 Tau 蛋白和 A β 相互作用的研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2014,40(4):251-254. DOI:10.3936/j.issn.1002-0152.2014.04.014.
Xu J, Chen SD. The research on the interaction between Tau and A β in Alzheimer's disease [J]. Chin J Nervous Mental Dis, 2014, 40(4): 251-254. DOI:10.3936/j.issn.1002-0152.2014.04.014.
- [7] Blazquez-Llorca L, Garcia-Marin V, Merino-Serrais P, et al. Abnormal tau phosphorylation in the thorny excrescences of CA3 hippocampal neurons in patients with Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2011, 26(4): 683-698. DOI:10.3233/JAD-2011-110659.
- [8] Fodero-Tavoletti MT, Smith DP, McLean CA, et al. *In vitro* characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies [J]. J Neurosci, 2007, 27(39): 10365-10371. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0630-07.2007.
- [9] 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. DOI:10.1002/ana.20009.
- [10] 姚志文,丁正同,张政伟,等.阿尔茨海默病正电子显像剂¹¹C-6-OH-BTA-1 的制备 [J].中华核医学杂志,2007,27(6):327-329. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2007.06.003.
Yao ZW, Ding ZT, Zhang ZW, et al. Preparation of amyloid-beta imaging agent ¹¹C-6-OH-BTA-1 [J]. Chin J Nucl Med, 2007, 27(6): 327-329. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2007.06.003.
- [11] Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, et al. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(1): 198.e1-14. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.015.
- [12] Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. ¹¹C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment [J]. Brain, 2008, 131(Pt 3): 665-680. DOI:10.1093/brain/awm336.
- [13] Koole M, Lewis DM, Buckley C, et al. Whole-body biodistribution and radiation dosimetry of ¹⁸F-GE067: a radioligand for *in vivo* brain amyloid imaging [J]. J Nucl Med, 2009, 50(5): 818-822. DOI:10.2967/jnumed.108.060756.
- [14] 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. DOI:10.1007/s00259-013-2564-y.
- [15] 马云川,张新卿,李德鹏,等. ^{18}F -FDG PET 显像诊断老年性痴呆初步研究[J]. *中华核医学杂志*, 2000, 20(2): 52-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2000.02.002.
- Ma YC, Zhang XQ, Li DP, et al. The preliminary study of ^{18}F -FDG brain PET in diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Nucl Med*, 2000, 20(2): 52-54. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2000.02.002.
- [16] Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al. *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ^{18}F -AV-45 (florbetapir [corrected] F 18) [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(6): 913-920. DOI:10.2967/jnumed.109.069088.
- [17] Martínez-Valle F, Gironella M, Riveiro-Barciela M, et al. Assessment of amyloid deposits by ^{18}F -florbetapir positron emission tomography[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(11): 1778-1779. DOI:10.1007/s00259-015-3108-4.
- [18] Fleisher AS, Chen K, Liu X, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(11): 1404-1411. DOI:10.1001/archneurol.2011.150.
- [19] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology [J]. *JAMA*, 2011, 305(3): 275-283. DOI:10.1001/jama.2010.2008.
- [20] Sabri O, Seibyl J, Rowe C, et al. Beta-amyloid imaging with florbetaben [J]. *Clin Transl Imaging*, 2015, 3(1): 13-26. DOI:10.1007/s40336-015-0102-6.
- [21] Ni R, Gillberg PG, Bergfors A, et al. Amyloid tracers detect multiple binding sites in Alzheimer's disease brain tissue [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 7): 2217-2227. DOI:10.1093/brain/awt142.
- [22] Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, et al. Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (^{18}F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(5): 424-435. DOI:10.1016/S1474-4422(11)70077-1.
- [23] Ong KT, Villemagne VL, Bahar-Fuchs A, et al. A β imaging with ^{18}F -florbetaben in prodromal Alzheimer's disease: a prospective outcome study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(4): 431-436. DOI:10.1136/jnnp-2014-308094.
- [24] Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(8): 964-974. DOI:10.1016/j.jalz.2015.02.004.
- [25] Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, et al. *In-vivo* imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [^{11}C]SB-13 PET [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, 12(6): 584-595. DOI:10.1176/appi.ajgp.12.6.584.
- [26] 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. DOI:10.2967/jnumed.112.117341.
- [27] Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, et al. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ^{18}F -THK5105 PET [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt6): 1762-1771. DOI:10.1093/brain/awu064.
- [28] Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. *In vivo* selective imaging of tau pathology in Alzheimer's disease with ^{18}F -THK5117 [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55 (Suppl 1): 136.
- [29] Rodriguez-Vieitez E, Leuz A, Chiotis K, et al. Comparability of [^{18}F]THK5317 and [^{11}C]PIB blood flow proxy images with [^{18}F]FDG positron emission tomography in Alzheimer's disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(2): 740-749. DOI:10.1177/0271678X16645593.
- [30] Saint-Aubert L, Almkvist O, Chiotis K, et al. Regional tau deposition measured by [^{18}F]THK5317 positron emission tomography is associated to cognition via glucose metabolism in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8: 38. DOI:10.1186/s13195-016-0204-z.
- [31] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. ^{18}F -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.
- [32] Bethausser TJ, Lao PJ, Murali D, et al. *In vivo* comparison of tau radioligands ^{18}F -THK-5351 and ^{18}F -THK-5317 [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(6): 996-1002. DOI:10.2967/jnumed.116.182980.
- [33] 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.
- [34] Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2016, 87(4): 375-383. DOI:10.1212/WNL.0000000000002892.
- [35] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. [^{18}F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(7): 1052-1061. DOI:10.1007/s00259-015-3035-4.
- [36] Matsumura K, Ono M, Hayashi S, et al. Phenylidiazanyl benzothiazole derivatives as probes for *in vivo* imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains [J]. *Med Chem Commun*, 2011, 2(7): 596-600. DOI:10.1039/C1MD00034A.
- [37] Matsumura K, Ono M, Kimura H, et al. ^{18}F -labeled phenylidiazanyl benzothiazole for *in vivo* imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 3(1): 58-62. DOI:10.1021/ml200230e.
- [38] Hashimoto H, Kawamura K, Igarashi N, et al. Radiosynthesis, photoisomerization, biodistribution, and metabolite analysis of ^{11}C -PBB3 as a clinically useful PET probe for imaging of tau pathology [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(9): 1532-1538. DOI:10.2967/jnumed.114.139550.

(收稿日期:2017-09-28)