

α -突触核蛋白 PET 分子探针在帕金森病中的研究进展

张健州 丁洁 赵军

大连医科大学上海东方临床学院、上海市东方医院核医学科, 上海 200120

通信作者: 赵军, Email: petcenter@126.com

【摘要】 α -突触核蛋白(α -syn)的异常聚集是帕金森病(PD)及其他突触核蛋白病(如路易体痴呆、多系统萎缩)的主要病理标志。 α -syn 特异性 PET 分子探针可为 PD 及相关疾病的早期、特异性诊断及病程动态追踪提供关键手段。该文综述临床前研究及临床转化阶段 α -syn PET 分子探针在 PD 中的进展。此类探针中苯并噻唑衍生物和二苯基吡唑衍生物在结合亲和力、靶向选择性及血脑屏障通透性方面表现优异,并具备初步临床转化潜力。未来研发应着重提高探针对于 α -syn 原纤维的特异性并优化体内成像质量,以推动其在 PD 早期诊断和疗效评估中的应用。

【关键词】 帕金森病; α -突触核蛋白; 正电子发射断层显像术; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金(82472026)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250626-00217

Research progress of α -synuclein PET molecular probe in Parkinson disease

Zhang Jianzhou, Ding Jie, Zhao Jun

Department of Nuclear Medicine, Shanghai East Hospital; Shanghai East Clinical College, Dalian Medical University, Shanghai 200120, China

Corresponding author: Zhao Jun, Email: petcenter@126.com

【Abstract】 Abnormal α -synuclein (α -syn) aggregation is the core pathological hallmark of Parkinson disease (PD) and other synucleinopathies (e.g., dementia with Lewy body, multiple system atrophy). α -syn specific PET molecular probes provide crucial tools for early/specific diagnosis of PD and related disorders, as well as dynamic tracking of disease progression. This review provides a comprehensive summary of advances in α -syn PET molecular probes at both the preclinical and clinical-translation stages in PD. Among current candidates, benzothiazole derivatives and diphenylpyrazole derivatives exhibit excellent binding affinity, target selectivity, and blood-brain barrier permeability, with preliminary clinical translational potential, representing the most promising directions for future development. Future work should enhance tracer specificity for α -syn fibrils and optimize *in vivo* imaging quality to advance α -syn PET in early PD diagnosis and therapy assessment.

【Key words】 Parkinson disease; alpha-synuclein; Positron-emission tomography; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82472026)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250626-00217

帕金森病(Parkinson disease, PD)是全球第二大神经退行性疾病,在我国随人口老龄化而日益高发^[1]。目前 PD 临床诊断高度依赖运动症状(如静止性震颤、运动迟缓),但出现这些症状时黑质多巴胺神经元已大量丧失,导致干预时机严重滞后^[2]。因此,探索早期病理机制与生物标志物的需求尤为迫切。 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)是 PD 及其他突触核蛋白病[如路易体痴呆、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)]病理进程中的核心分子,其异常聚集形成的路易体是 PD 最具特征性的病理标识^[3]。生理状态下, α -syn 在突触囊泡转运、神经递质释放、多巴胺代谢及免疫调节中扮演着重要角色^[4]。PET 技术成为探究 PD 等神经系统疾病病理机制的关键手段^[5-7],近年来已出现多种具有潜力的 α -syn PET 候选探针。本文系统介绍 α -syn PET 探针在 PD 中的研究进展。

一、 α -syn PET 探针临床前研究进展

1. 吩噻嗪衍生物。Yu 等^[8]设计合成的吩噻嗪衍生物

11b 与重组 α -syn 纤维表现出高亲和力,其结构中硝基取代基的引入显著提升了结合能力,是一个抑制常数 K_i 小于 100 nmol/L ($K_i = 32.1$ nmol/L)的先导化合物。Bagchi 等^[9]在此基础上开发的放射性碘标记的衍生物 3-碘烯丙氧基吩噻嗪[(3-iodoallyl)oxy-phenothiazine, SIL23],能够特异地识别 PD 患者脑组织中的路易体。该研究构建了基于 SIL23 的竞争结合筛选体系。然而,11b 对 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)和 tau 蛋白的选择性尚未验证^[8],SIL23 的亲和力($K_i = 148$ nmol/L)仍不足以满足活体显像需求^[9],且两者均存在脂溶性 log P 过高(11b: 3.79; SIL23: 5.7)影响血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)穿透和非特异性结合的问题,限制了其在体显像应用。

2. 苯并恶唑衍生物。基于早期淀粉样斑块显像剂¹¹C-2-[2-(2-二甲氨基噻唑-5-基)乙烯基]-6-(2-氟乙氧基)苯并恶唑[2-(2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl)-6-(2-fluoroethoxy)benzoxazole, BF227]开发的苯并恶唑类探针如¹⁸F-

BF227^[10]及其优化衍生物 *N*-[4-(*E*)-2-(1,3-苯并恶唑-2-基)乙烯基]苯基]-2-¹⁸F-氟-*N*-甲基苯-1-磺酰胺[*N*-(4-(*E*)-2-(1,3-benzoxazol-2-yl)ethenyl)phenyl)-2-¹⁸F-fluoro-*N*-methylbenzene-1-sulfonamide, ¹⁸F-2FBox]^[11],虽然在体外显示出一定的对 α -syn 纤维的亲合力,但在转基因小鼠模型和人脑组织验证中均未能实现特异性显像。这些尝试虽未成功,但提示靶点可及性(如病理负荷过低)是限制早期探针实现特异性成像的关键原因之一。

3.二苯基吡唑衍生物。二苯基吡唑类化合物是 α -syn PET 示踪剂的重要候选。该方向的起点是 Wagner 等^[12]发现的 5-(3-溴苯基)-3-(6-¹⁸F-氟苯并[d][1,3]二氧醇-5-基)-1H-吡唑[5-(3-bromophenyl)-3-(6-¹⁸F-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1H-pyrazole, ¹⁸F-anle138b],这一化合物在体外对朊病毒蛋白和 α -syn 聚集具有双重抑制作用(半数抑制浓度为 50~100 nmol/L),其中关键药效团溴苯基的取代位置(尤其是间位溴)通过优化空间构象、维持分子平面性,显著增强了与病理聚集体的结合力。Anle138b 在 α -syn 转基因小鼠中能延缓运动症状出现约 10 周并减少脑内病理沉积,其高脑渗透性和低毒性使其成为理想的探针前体^[12]。基于 anle138b 的构效关系,Maurer 等^[13]开发了二苯基吡唑探针¹¹C-3-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-5-(3-溴苯基)-1H-吡唑[3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(3-bromophenyl)-1H-pyrazole, anle253b],该探针对重组 α -syn 纤维展现出高亲合力(半数抑制浓度为 1.6 nmol/L),且经小动物 PET 证实具有良好的 BBB 穿透能力(脑 SUV=2.1),但存在脂溶性过高(log *P*=5.21)和比活度限制(15.1 GBq/ μ mol)等问题。

4.查尔酮衍生物。Ono 等^[14]率先系统研究了查尔酮衍生物的结构-活性关系,设计合成 4 种碘标记二苯衍生物[1,3-二苯基-2-丙烯-1-酮(1,3-diphenyl-2-propen-1-one, IDP-1)至 IDP-4],其中(2E,4E,6E,8E)-9-(4-二甲氨基苯基)-1-(4-碘苯基)壬-2,4,6,8-四烯-1-酮[(2E,4E,6E,8E)-9-(4-(dimethylamino)phenyl)-1-(4-iodophenyl)nona-2,4,6,8-tetraen-1-one, IDP-4]对重组 α -syn 聚集体亲合力最优(解离常数 K_d =5.4 nmol/L),但其过长的共轭双键导致相对分子质量增大(455.07)与脑摄取显著降低[0.45 每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)]。为改善脑摄取,原团队采用中枢神经系统多参数优化算法,在查尔酮骨架中引入氟代亲水链结构,有效降低分子脂溶性并维持较低相对分子质量,开发出¹⁸F-(2E,4E,6E)-7-(4-硝基苯基)-1-[4-(2-羟基-3-氟丙氧基)吡啶基]庚-2,4,6-三烯-1-酮[(2E,4E,6E)-7-(4-nitrophenyl)-1-(4-(2-hydroxy-3-fluoropropoxy)pyridinyl)hepta-2,4,6-trien-1-one, FHCL-2]探针^[15]。该探针保持高亲合力(K_i =3.4 nmol/L),脑摄取显著提升至 2.40 %ID/g,并且研究者在 α -syn 聚集小鼠模型中通过离体放射自显影验证了其病理沉积的识别能力,验证了查尔酮骨架的体内应用潜力^[15]。

5.苯并噻唑衍生物。2024 年,王策等^[16]合成了含硫醚结构的 2-((3-¹⁸F-氟苄基)硫基)-6-(3-氟丙氧基)苯并[d]噻唑[2-((3-¹⁸F-fluorobenzyl)thio)-6-(3-fluoropropoxy)benzo[d]thiazole, ¹⁸F-YM],其脑摄取在 A53T 转基因小鼠中较正常组提高 70%(2.35 与 1.38 %ID/g),离体放射自显影证实其对丘

脑和黑质 α -syn 的特异性识别,但亲合力(K_d =14.2 μ mol/L)可能会限制其临床转化潜力。

6.其他化合物。近年来不少新型化合物骨架(如咪唑啉二唑、芳基吡唑噻唑、多肽、双喹啉)的探索也丰富了 α -syn PET 探针研发^[17-20]。然而,这些尝试普遍面临亲合力与脑摄取难以兼顾、选择性不足以及代谢稳定性差等关键挑战,尚未展现出显著优势。

二、 α -syn PET 探针临床转化研究进展

部分展现出潜力的 α -syn PET 探针因优异的体外结合特性、良好的生物分布及初步动物模型验证结果,得以迈入更为关键的临床转化阶段。此阶段的核心目标在于评估这些探针在人体内的药代动力学、安全性、靶向特异性及诊断效能,从而筛选出真正具有临床应用价值的探针。

1.二苯基吡唑衍生物。鉴于二苯基吡唑类骨架表现出的 α -syn 聚集体高亲合力及可观的脑摄取,其核心结构被证实是开发高效探针的优良起点。为优化¹¹C-anle253b 的药代动力学特性,Kuebler 等^[21]采用溴吡啶替代溴苯基策略降低亲脂性,开发了¹¹C-4-[5-(2-溴吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-*N*-甲基苯胺[4-(5-(2-bromopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-*N*-methylaniline, MODAG-001],对 α -syn 原纤维的亲合力高达 0.6 nmol/L,选择性也比 tau 和 A β 高 30 倍。然而,在路易体痴呆患者人脑切片中未检测到特异性结合,推测源于人脑组织中 α -syn 聚集体丰度低导致的信噪比不足^[21]。随后,另一研究团队通过氘代策略开发的(*d*₃)-¹¹C-MODAG-001 通过同位素效应改善了代谢稳定性^[22]。尽管 MODAG-001 亲合力卓越,其对 A β /tau 的交叉反应性仍是重大缺陷。因此,Saw 等^[23]进一步开发了去甲基化衍生物¹¹C-4-[5-(2-溴吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯胺[4-(5-(2-bromopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)aniline, MODAG-005],该化合物在体外实验中展现出亚纳摩尔级结合力(K_i =0.4 nmol/L),并在 α -syn 转基因小鼠中实现活体聚集动态成像。在人体试验中,受试者注射剂量为 49 MBq,扫描时长 60 min,枕叶皮质清除半衰期约 20 min,未见不良反应,¹¹C-MODAG-005 在 MSA 患者纹状体的结合模式与多巴胺转运蛋白 SPECT 结果高度一致,提示一定临床潜力^[23]。但该探针仍存在 A β /tau 交叉结合及临床样本有限等局限。

2.苯并噻唑衍生物。苯并噻唑类化合物凭借其刚性平面结构与 β 折叠结构的亲合力,在 α -syn 成像中展现出独特的研究价值。Miranda-Azpiazua 等^[24]基于 tau 探针 2-((1E,3E)-4-(6-(甲氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯-1-基)-1,3-苯并噻唑-6-醇[2-((1E,3E)-4-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)buta-1,3-dien-1-yl)-1,3-benzothiazol-6-ol, PBB3]开发了(*E*)-2-(4-(2-氟-6-(甲氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔-1-基)苯并[d]噻唑-6-醇[(*E*)-2-(4-(2-fluoro-6-(methylamino)pyridin-3-yl)but-1-en-3-yn-1-yl)benzo[d]thiazol-6-ol, C05-01; K_d =25 nmol/L],虽提升了结合力,但仍存在 A β /tau 交叉结合;其衍生物(*E*)-1-氟-3-((2-(4-(6-(甲氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)氧基)丙-2-醇[(*E*)-1-fluoro-3-((2-(4-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)but-1-en-3-yn-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)propan-2-ol, C05-05]优化了药代动力学特性,可在小鼠及猕猴模型中快速穿透 BBB 并动态追踪 α -syn 的

跨神经元传播^[25]。Matsuoka 等^[26]研发的¹⁸F-(E)-1-氟-3-((2-(4-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)丁-1-烯-3-炔-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)氧基)丙烷-2-醇[(E)-1-fluoro-3-((2-(4-(5-(methylamino)pyrazin-2-yl)but-1-en-3-yn-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)propane-2-ol, SPAL-T-06]也已进入临床试验阶段,在 MSA 患者中实现 α -syn 病理高对比度 PET 显像,其后大规模验证结果值得期待。辐射剂量学研究证实,¹⁸F-C05-05 和¹⁸F-SPAL-T-06 的人体有效剂量分别为 30.5 μ Sv/MBq 和 35.9 μ Sv/MBq,低于多数临床 PET 显像剂,符合临床核医学标准^[27]。

Di Nanni 等^[28]开发的¹⁸F-4-(4-(2-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)乙烯基)苯基)吗啉[4-(4-(2-(6-fluorobenzo[d]thiazol-2-yl)vinyl)phenyl)morpholine, MFSB]对 α -syn 的亲和力(K_i = 10.3 nmol/L)显著优于 $A\beta$ (K_i > 400 nmol/L),其在 MSA 患者脑切片中显示 4 倍特异性结合,且降低脂溶性(log P = 4.57)、改善脑渗透(SUV = 1.79),但受限于脑清除速率及白质非特异性结合。Xiang 等^[29]通过引入羟基和乙烯基连接链,开发了¹⁸F-氟化苯并噻唑-乙炔基-苯酚衍生物(fluorinated enzothiazole-ethenyl-phenol derivative, F0502B),其对 α -syn 的亲和力显著高于 $A\beta$ 和 tau,并在人脑组织切片中证实了其特异性结合能力,通过冷冻电子显微镜验证其结合机制。该探针还在 α -syn/tau 双病理小鼠模型中实现肠道 α -syn 成像,为脑-肠轴病理传播提供了直接证据^[30]。

三、挑战与展望

α -syn 特异性分子探针的研发面临诸多难题:(1)病理靶点丰度极低,仅为 $A\beta$ 的约 1/50,要求探针具备纳摩尔级亲和力以克服信噪比限制^[31];(2)靶点构象特异性不足: α -syn 纤维与 tau 蛋白、 $A\beta$ 等其他淀粉样物质具有相似的 β 折叠构象,易导致交叉结合^[32-33];(3)体内递送与结合异质性: α -syn 多位于细胞内,探针不仅要具备良好的 BBB 穿透能力与跨膜性能,还需应对其他突触核蛋白病及不同亚型中构象差异的干扰^[34],如 MSA 中少突胶质细胞包涵体的 α -syn 构象与 PD 路易体不同,且常伴有 tau 共沉积,增加了成像复杂性。目前开发的高选择性探针(如¹¹C-MODAG-005, ¹⁸F-F0502B)在区分这些亚型方面的能力仍需通过大样本、多中心、涵盖多种突触核蛋白病的研究进一步验证。 α -syn 病理聚集体还存在动态演变的异质性:早期可溶性寡聚体是主要神经毒性来源,但因不稳定和丰度低,相关探针(如 SVLfb-5)研发难度大;纤维特异性探针(如 MODAG-005、F0502B)则更易成像,却可能错过最佳干预窗口。因此,探针研发始终在“时间窗”与“可检测性”之间权衡。药效团研究显示,二苯基吡唑的溴苯基基团有助于提高亲和力^[12],而查尔酮衍生物的氟代亲水链则平衡 log P 与脑摄取^[15]。这些结构优化逻辑为新型探针设计提供了参考。同时,部分失败探针揭示了靶点可及性与亲和力矛盾、脑内代谢物[如(d_3)-¹¹C-MODAG-001 代谢物]穿透 BBB 造成非特异性结合,以及 α -syn 构象异质性问题。因此,如何兼顾探针对于 α -syn 聚集体的识别特性(亲和力与选择性)和体内药代动力学(稳定性与特异性),仍是临床转化的瓶颈。

PD 的早期诊断与病理机制解析仍是神经科学领域的重大挑战。现有 α -syn 探针(如¹¹C-MODAG-005、¹⁸F-F0502B)

虽在亲和力和选择性上取得进展,但 BBB 通透性不足、构象异质性识别有限及临床验证缺乏,仍制约其应用。尤其在脑干、迷走神经背核、嗅球等早期病变部位,因体积小、结构复杂及病理负荷极低,现有探针的灵敏度尚待确认。未来研究需聚焦三方面:(1)通过理性药物设计与人工智能模拟优化探针结构,实现亚纳摩尔级亲和力与多病理蛋白的特异性区分;(2)构建更合适的 α -syn 病理模型,解析 PD 传播的分子机制及探针靶向性生物学基础;(3)推动 α -syn PET 与结构性 MRI(高分辨率脑干成像)、功能 MRI、tau PET、多巴胺能显像及肠道微生物组分析等多模态技术的整合,建立 PD 早期诊断的生物标志物网络。期待新型 PET 探针的临床转化能动态追踪 α -syn 病理演变,为 PD 早期诊断、精准分型及靶向治疗评估提供关键技术支撑。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张健州:论文撰写;丁洁:论文审阅;赵军:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] 张文滨,汪永杰,令垚,等.1990-2021 年中国帕金森病疾病负担分析和预测[J].中华疾病控制杂志,2025,29(1):74-81. DOI:10.16462/j.cnki.zbjbkz.2025.01.012.
Zhang WB, Wang YJ, Ling Y, et al. Analysis and forecast of Parkinson's disease burden in China from 1990 to 2021[J]. Chin J Dis Control Prev, 2025, 29(1):74-81. DOI:10.16462/j.cnki.zbjbkz.2025.01.012.
- [2] 左传涛,葛璟洁,蒋承峰,等.¹⁸F-FDG PET 脑显像对帕金森病诊断及鉴别诊断价值的再认识[J].中华核医学与分子影像杂志,2019,39(6):321-324. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.001.
Zuo CT, Ge JJ, Jiang CF, et al. Recognition of ¹⁸F-FDG PET brain imaging in the diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(6):321-324. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.001.
- [3] Kluge A, Bunk J, Schaeffer E, et al. Detection of neuron-derived pathological α -synuclein in blood[J]. Brain, 2022, 145(9):3058-3071. DOI:10.1093/brain/awac115.
- [4] Alam MM, Yang D, Li XQ, et al. Alpha synuclein, the culprit in Parkinson disease, is required for normal immune function[J]. Cell Rep, 2022, 38(2):110090. DOI:10.1016/j.celrep.2021.110090.
- [5] Singer E, Bhatt K, Anthony AT, et al. Roles of molecular neuroimaging techniques in Parkinsonism[J]. Discoveries (Craiova), 2023, 11(4):e177. DOI:10.15190/d.2023.16.
- [6] 宋杨美惠,兰晓莉,张永学. PET/MR 成像在神经退行性疾病中的应用进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2019,39(7):431-434. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.07.013.
Song YMH, Lan XL, Zhang YX. Application advances of PET/MR in neurodegenerative diseases[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(7):431-434. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.07.013.
- [7] 田斌,李欣雨,白侠.帕金森病分子影像技术的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2025,45(5):317-320. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240508-00158.
Tian B, Li XY, Bai X. Research progress of molecular imaging in Parkinson disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(5):317-320. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240508-00158.
- [8] Yu L, Cui J, Padakanti PK, et al. Synthesis and *in vitro* evaluation

- of α -synuclein ligands [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(15): 4625-4634. DOI:10.1016/j.bmc.2012.06.023.
- [9] Bagchi DP, Yu L, Perlmutter JS, et al. Binding of the radioligand SIL23 to α -synuclein fibrils in Parkinson disease brain tissue establishes feasibility and screening approaches for developing a Parkinson disease imaging agent [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55031. DOI: 10.1371/journal.pone.0055031.
- [10] Verdurand M, Levigoureux E, Lancelot S, et al. Amyloid-beta radiotracer [^{18}F]BF-227 does not bind to cytoplasmic glial inclusions of postmortem multiple system atrophy brain tissue [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 9165458. DOI:10.1155/2018/9165458.
- [11] Verdurand M, Levigoureux E, Zeinyeh W, et al. *In silico*, *in vitro*, and *in vivo* evaluation of new candidates for α -synuclein PET imaging [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(8): 3153-3166. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00229.
- [12] Wagner J, Ryazanov S, Leonov A, et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(6): 795-813. DOI:10.1007/s00401-013-1114-9.
- [13] Maurer A, Leonov A, Ryazanov S, et al. ^{11}C radiolabeling of anle253b: a putative PET tracer for Parkinson's disease that binds to α -synuclein fibrils *in vitro* and crosses the blood-brain barrier [J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(5): 411-415. DOI:10.1002/cmde.201900689.
- [14] Ono M, Doi Y, Watanabe H, et al. Structure-activity relationships of radioiodinated diphenyl derivatives with different conjugated double bonds as ligands for α -synuclein aggregates [J]. *RSC Advances*, 2016, 6(50): 44305-44312. DOI:10.1039/C6RA02710E.
- [15] Kaide S, Watanabe H, Iikuni S, et al. Synthesis and evaluation of ^{18}F -labeled chalcone analogue for detection of α -synuclein aggregates in the brain using the mouse model [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(20): 2982-2990. DOI:10.1021/acschemneuro.2c00473.
- [16] 王策, 潘栋辉, 谭思怡, 等. 新型 α 突触核蛋白 PET 探针的合成及初步生物学评价 [J]. *核技术*, 2024, 47(10): 56-65. DOI:10.11889/j.0253-3219.2024.hjs.47.100301.
- Wang C, Pan DH, Tan SY, et al. Synthesis and preliminary biological evaluation of a novel PET tracer for α -synuclein PET imaging [J]. *Nucl Tech*, 2024, 47(10): 56-65. DOI:10.11889/j.0253-3219.2024.hjs.47.100301.
- [17] Zeng Q, Zhang X, Li Y, et al. Discovery and evaluation of imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole derivatives as new candidates for α -synuclein PET imaging [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(15): 12695-12710. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c00686.
- [18] Bonanno F, Saw RS, Bleher D, et al. Advancing Parkinson's disease diagnostics: the potential of arylpyrazolethiazole derivatives for imaging α -synuclein aggregates [J]. *ACS Omega*, 2024, 9(23): 24774-24788. DOI:10.1021/acsomega.4c01301.
- [19] Sevenich M, Honold D, Willuweit A, et al. Development of an α -synuclein fibril and oligomer specific tracer for diagnosis of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy [J]. *Neurochem Int*, 2022, 161: 105422. DOI:10.1016/j.neuint.2022.105422.
- [20] Kaide S, Watanabe H, Shimizu Y, et al. Identification and evaluation of bisquinoline scaffold as a new candidate for α -synuclein-PET imaging [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(24): 4254-4261. DOI:10.1021/acschemneuro.0c00523.
- [21] Kuebler L, Buss S, Leonov A, et al. [^{11}C]MODAG-001—towards a PET tracer targeting α -synuclein aggregates [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(6): 1759-1772. DOI:10.1007/s00259-020-05133-x.
- [22] Raval NR, Madsen CA, Shalgunov V, et al. Evaluation of the α -synuclein PET radiotracer (d_3)-[^{11}C]MODAG-001 in pigs [J]. *Nucl Med Biol*, 2022, 114-115: 42-48. DOI:10.1016/j.nucmed-bio.2022.08.001.
- [23] Saw RS, Buss S, Schmidt F, et al. [^{11}C]MODAG 005—a novel PET tracer targeting alpha-synuclein aggregates in the brain [J]. *Res Square*, 2024. DOI:10.21203/rs.3.rs-2189800/v1.
- [24] Miranda-Azpiaz P, Svedberg M, Higuchi M, et al. Identification and *in vitro* characterization of C05-01, a PBB3 derivative with improved affinity for alpha-synuclein [J]. *Brain Res*, 2020, 1749: 147131. DOI:10.1016/j.brainres.2020.147131.
- [25] Endo H, Ono M, Takado Y, et al. Imaging α -synuclein pathologies in animal models and patients with Parkinson's and related diseases [J]. *Neuron*, 2024, 112(15): 2540-2557. e8. DOI:10.1016/j.neuron.2024.05.006.
- [26] Matsuoka K, Ono M, Takado Y, et al. High-contrast imaging of α -synuclein pathologies in living patients with multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2022, 37(10): 2159-2161. DOI:10.1002/mds.29186.
- [27] Goto R, Matsuoka K, Kimura Y, et al. Human biodistribution and radiation dosimetry of two novel α -synuclein PET tracers, ^{18}F -SPAL-T-06 and ^{18}F -C05-05 [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 8640. DOI:10.1038/s41598-025-93520-5.
- [28] Di Nanni A, Saw RS, Battisti UM, et al. A fluorescent probe as a lead compound for a selective α -synuclein PET tracer: development of a library of 2-styrylbenzothiazoles and biological evaluation of [^{18}F]PFSB and [^{18}F]MFSB [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(34): 31450-31467. DOI:10.1021/acsomega.3c04292.
- [29] Xiang J, Tao Y, Xia Y, et al. Development of an α -synuclein positron emission tomography tracer for imaging synucleinopathies [J]. *Cell*, 2023, 186(16): 3350-3367. e19. DOI:10.1016/j.cell.2023.06.004.
- [30] Xiang J, Tang J, Kang F, et al. Gut-induced alpha-Synuclein and Tau propagation initiate Parkinson's and Alzheimer's disease co-pathology and behavior impairments [J]. *Neuron*, 2024, 112(21): 3585-3601. e5. DOI:10.1016/j.neuron.2024.08.003.
- [31] Xiang J, Zhang Z, Wu S, et al. Positron emission tomography tracers for synucleinopathies [J]. *Mol Neurodegener*, 2025, 20(1): 1. DOI:10.1186/s13024-024-00787-9.
- [32] Korat Š, Bidesi NSR, Bonanno F, et al. Alpha-synuclein PET tracer development—an overview about current efforts [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(9): 847. DOI:10.3390/ph14090847.
- [33] Nwabufor CK, Aigbogun OP. Diagnostic and therapeutic agents that target alpha-synuclein in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2022, 269(11): 5762-5786. DOI:10.1007/s00415-022-11267-9.
- [34] Park H, Kam TI, Dawson VL, et al. α -Synuclein pathology as a target in neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21(1): 32-47. DOI:10.1038/s41582-024-01043-w.

(收稿日期:2025-06-26)