

- plaques in living transgenic mice with multiphoton microscopy and methoxy-X04, a systemically administered Congo red derivative. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(9): 797-805.
- 8 Klunk WE, Wang Y, Huang GF, et al. Uncharged thioflavin-t derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci*, 2001, 69(13): 1471-1484.
  - 9 Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, et al. IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of  $\beta$ -amyloid plaques. *Brain Res*. 2002, 956(2): 202-210.
  - 10 Zhuang ZP, Kung MP, Wilson A, et al. Structure-activity relationship of imidazo [1,2-a] pyridines as ligands for detecting  $\beta$ -amyloid plaques in the brain. *J Med Chem*, 2003, 46(2): 237-243.
  - 11 Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, et al. Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethyl-idine derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2001, 21(24): RC189.
  - 12 Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, et al. 2-Dialky lamino-6-acylma- lononitrile substituted naphthalenes (DDNP analogs): novel diagnostic and therapeutic tools in Alzheimer's disease. *Mol Imaging Biol*, 2003, 5(6): 404-417.
  - 13 Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002, 10(1): 24-35.
  - 14 Jagust W. The proteomics of positron emission tomography. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 303-305.
  - 15 Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with pittsburgh compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 306-319.
  - 16 Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, et al. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology*, 2000, 55(3): 370-376.

(收稿日期: 2005-10-14)

## ·实验核医学·

## 早期诊断阿尔茨海默病的 PET 分子探针

蔡汉成 尹端祉 张岚 李谷才 郑明强 汪勇先

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种退行性神经功能障碍性疾病,其典型病理学特征是 $\beta$ -淀粉样蛋白斑块、神经纤维缠结和基底前脑乙酰胆碱能损害。PET分子探针,特别是靶向 $\beta$ -淀粉样蛋白斑块、乙酰胆碱酯酶或受体显像的分子探针是最可靠的AD早期检测手段之一。

【关键词】 阿尔茨海默病; 体层摄影术,发射型计算机; 分子探针; 淀粉样 $\beta$ 蛋白; 受体,胆碱能

【中图分类号】 R817.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4114(2006)04-0202-04

## PET molecular probes for early detection of Alzheimer's disease

CAI Han-cheng, YIN Duan-zhi, ZHANG Lan, LI Gu-cai, ZHENG Ming-qiang, WANG Yong-xian

(Research Center of Radiopharmaceuticals Shanghai Institute of Applied Physics, the Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is the most common age-related neurodegenerative disorder. The characteristic pathological lesions are deposits of  $\beta$ -amyloid plaques and neurofibrillary tangles after postmortem examination, and degeneration of cholinergic neurons of the basal forebrain. The positron emission tomography (PET) molecular probes targeting at  $\beta$ -amyloid plaques or acetylchergic is one of the most reliable tools for AD early detection.

【Key words】 Alzheimer's disease; Tomography, emission-computed; Molecular probe; Aamyloid  $\beta$ -protein; Receptor, cholinergic

基金项目:中国科学院知识创新工程重大项目(KJCXI-SW-08);上海市自然科学基金项目(02ZB14061)

作者单位:201800,中国科学院上海应用物理研究所放射性药物研究中心

通讯作者:蔡汉成(E-mail: chcbati@yahoo.com.cn)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种退行性神经功能障碍性疾病。AD患者的主要病理学特征之一是由淀粉样蛋白沉积产生淀粉样蛋白斑块,它的主要成分是淀粉样 $\beta$ 蛋白(amyloid protein

$\beta$ ,  $\beta$ -AP),  $\beta$ -AP 在脑内的沉积可能是引发 AD 的重要原因<sup>[1]</sup>。同时发现, AD 患者的基底前脑乙酰胆碱能受损<sup>[2]</sup>, 胆碱能发生损害后, 可能会引起突触减少甚至丧失, 引起认知、记忆等多方面的功能障碍<sup>[3]</sup>。因此, 开发合适的靶向  $\beta$ -AP 斑块或乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AchR) 或酶的 PET 分子探针, 直接对活体脑内  $\beta$ -AP 斑块或乙酰胆碱酯酶 (acetylcholine esterase, AchE) 或受体进行显像, 对 AD 的早期检测、发病进程的跟踪与治疗药物的筛选等都具有重要意义<sup>[4]</sup>。

## 1 基于 $\beta$ -AP 斑块显像的 PET 分子探针

过多的  $\beta$ -AP 可能代表神经性退化的开始, 而大脑中  $\beta$ -AP 斑块的形成为是在神经元细胞产生各种毒性作用的重要原因<sup>[5]</sup>。要实行  $\beta$ -AP 斑块的 PET, 就要找到一种对  $\beta$ -AP 斑块有高度亲和性和选择性的配基。靶向  $\beta$ -AP 斑块的 PET 分子探针须有以下特征: ①对  $\beta$ -AP 有很高的亲和性; ②良好的脑渗透性; ③与  $\beta$ -AP 有高的特异性结合; ④足够但又适当的亲脂性 ( $\log P=0\sim 3$ ) 以使分子探针通过血脑屏障, 但过高的亲脂性又会增加放射性配体在脑内的非特异性结合<sup>[6]</sup>。下面重点介绍靶向  $\beta$ -AP 斑块的 PET 分子探针。

### 1.1 硫磺素-T (thioflavin-T) 衍生物

硫磺素-T 是结合淀粉样蛋白的染色剂, 一些正电子核素标记的硫磺素-T 衍生物如  $^{124}\text{I}$ -2-(4'-甲基氨基苯) 苯并噻唑 ( $^{124}\text{I}$ -2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole,  $^{124}\text{I}$ -BTA)、 $^{11}\text{C}$ -6-OH-BTA-1 ( $^{11}\text{C}$ -PIB) 与  $\beta$ -AP 斑块既有高亲和性又有很好的亲脂性, 是最有希望用于临床 PET 的分子探针之一<sup>[7]</sup>。用  $^3\text{H}$ -BTA 和 PIB 对 AD 尸检脑组织的放射自显影实验发现, 这些化合物与  $\beta$ -AP 有很好的亲和性, 在纳摩尔级结合, 比柯胺 G 高 10 到近百倍。同时, 相关实验也证实  $^{11}\text{C}$ -PIB 具有易通过血脑屏障及清除性<sup>[8]</sup>。

### 1.2 1, 2-二苯乙烯(stilbene)类衍生物

1, 2-二苯乙烯类衍生物与  $\beta$ -AP 聚集体在纳摩尔级结合, 是一类具有适合的亲脂性化合物, 并有良好的脑组织渗透性, 已实现在转基因鼠中标记老年斑, 是一类很有潜力的 PET 显像剂。Kung 等<sup>[9]</sup>对 1, 2-二苯乙烯类化合物进行修饰、合成及  $^{11}\text{C}$  标记, 对正常鼠脑静脉注射  $^{11}\text{C}$  标记的 1, 2-二苯乙烯类化合物发现具有很好的亲脂性 ( $\log P=2.36$ )、脑渗透

性及清除性。通过对转基因 AD 大鼠脑部的体外放射性自显影实验发现, 该类化合物与  $\beta$ -AP 斑块有很强的专一性结合。

### 1.3 吡啶类似物(benzoxazole 类, 又称 BF 系列)

吡啶黄及其类似物曾被用作淀粉样配体的研究。虽然吡啶黄结合  $\beta$ -AP 能力低, 但 Suemoto 等<sup>[10]</sup>合成及标记其衍生物 BF-108 的研究发现, BF-108 与  $\beta$ -AP 斑块、神经斑块、神经原纤维缠结以及转基因鼠中的老年斑都有高结合力, 同时有很好的亲脂性, 可以顺利地通过血脑屏障; 通过转基因鼠体内标记  $\beta$ -AP 斑块生物学实验表明, BF-108 是一个很有潜力的 AD PET 分子显像剂, 但在大鼠脑内不能快速清除, 后来对其进行修饰, 合成 BF-168 和 BF-145, 进行  $^{18}\text{F}$  及  $^{11}\text{C}$  标记后与  $\beta$ -AP 的结合力比硫磺素-T 强, 脑内吸收更好, 但体内生物学行为有待进一步研究。

### 1.4 其他类

Agdeppa 等<sup>[11]</sup>研究 2-[1-(6-(2- $^{18}\text{F}$ -乙基-甲基-氨基)-2-萘乙氧基)丙二腈(2-(1-(6-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl)(methylamino)-2-naphthyl)ethylidene)malononitrile,  $^{18}\text{F}$ -FDD-NP), 该化合物与  $\beta$ -AP<sub>1-40</sub> 有两个结合位点, 高结合位点 (0.12 nmol) 和低结合位点 (1.9 nmol), 其结合力在纳摩尔级, 是一类极具潜力的 PET 显像剂, 给 9 例不同程度认知损伤的 AD 患者和 7 名年龄相仿的对照组正常人静脉注射  $^{18}\text{F}$ -FDDNP, 得到很好的试验结果, 但该分子亲脂性比较高。

## 2 基于乙酰胆碱能显像的 PET 分子探针

AD 的 PET 分子探针大部分是以  $\beta$ -AP 斑块为靶向, 但 AD 的病因还没有完全清楚。AD 早期的主要临床症状之一就是近事记忆障碍, 而脑内乙酰胆碱能变化与近事记忆关系密切<sup>[5]</sup>。在 AD 患者脑中, 基底前脑的胆碱神经细胞明显丢失, 胆碱能神经纤维退变, 患者脑脊髓液和脑组织中胆碱乙酰转移酶、AchE 的表达出现异常, 乙酰胆碱的合成、释放和摄取等功能亦下降。故以 AchE 或 AchR 为靶向的 PET 分子探针也是当前研究 AD 早期诊断试剂的热点之一。

### 2.1 以 AchE 为靶向的 PET 分子探针

有两种方法可以实现脑内 AchE 的 PET。

(1) 用发射正电子核素标记 AchE 的抑制剂, 可以对该酶分子区域密度显像。比如, 曾经报道

$^{11}\text{C}$ -甲基-9-氨基四氢吡啶、 $^{11}\text{C}$ -毒扁豆碱、 $^{11}\text{C}$ -甲基异氰酸盐、放射性核素标记的 N-苄基哌啶等都可以对 AchE 的酶活性有效抑制, 但具有一些缺点, 已被证明不是理想的脑内 AchE 的 PET 分子探针。而体外实验证明, 一系列含有三环异唑酮的 N-苄基哌啶对 AchE 有很强的抑制作用和很好的专一选择性, 如内酰胺苯基异唑酮 CP-118954 对 AchE 有强的专一抑制性。Musachio 等<sup>[12]</sup>对 CP-118954 进行改进, 合成 CP-126998, 并进行  $^{11}\text{C}$  标记。通过对大鼠的体内生物分布以及与各种 AchE 抑制剂的竞争实验研究发现,  $^{11}\text{C}$ -CP-126998 是一种可用于脑内 AchE 显像的 PET 分子探针。

(2) 用放射性标记可以被酶水解或捕获的 AchE 的底物, 也可以对该酶分子区域密度显像。比如一种靶向脑内 AchE 的 PET 显像剂  $^{11}\text{C}$ -N-甲基-4-吡啶乙酸酯 ( $^{11}\text{C}$ -N-methyl-4-piperidyl acetate,  $^{11}\text{C}$ -MP4A), 现已用于临床上测定 AchE 的活性。该示踪剂有良好的血脑屏障渗透性, AchE 很快将其水解成  $^{11}\text{C}$ -N-甲基-4-吡啶醇 ( $^{11}\text{C}$ -N-methyl-4-piperidyl hydroxy,  $^{11}\text{C}$ -MP4OH), 但  $^{11}\text{C}$ -MP4OH 在脑内有较长的放射性滞留。Zhang 等<sup>[13]</sup>对  $^{11}\text{C}$ -MP4A 进行修饰改进, 设计了一种  $^{18}\text{F}$  标记 MP4A 的类似物  $^{18}\text{F}$ -N-氟乙基-4-吡啶乙酸酯 ( $^{18}\text{F}$ -N-fluoroethyl-4-piperidyl acetate,  $^{18}\text{F}$ -FEtP4A), 小鼠实验证明该化合物有很好的亲脂性, 在体内的行为和  $^{11}\text{C}$ -MP4A 相似。以 AchE 为靶向的 PET 分子探针还有一类重要化合物 N-甲基-4-吡啶丙酸酯 (N-methyl-4-piperidyl proplonate, PMP), Shao 等<sup>[14]</sup>对其进行改进合成了一系列 PMP 类似物 N-甲基哌啶酯、N-甲基哌啶甲基酯和 N-甲吡咯酯等化合物, 取得一定的效果。用这些分子探针测定了脑内 AchE 的活性, 体外实验表明用氟乙基代替甲基会导致酶的清除率降低, 但增加对 AchE 的选择性, 大鼠血液的代谢及小鼠 PET 实验都表明这类分子探针是一类有潜力的 PET 显像剂。

## 2.2 以 AchR 为靶向的 PET 分子探针

与中枢系统的乙酰胆碱能相关的除 AchE 外, 还有 AchR, 它分为毒蕈碱样型乙酰胆碱受体 (muscarinic AchR, mAChR) 和烟碱性乙酰胆碱受体 (nicotinic AchR, nAChR)。mAChR 是 G 蛋白耦联神经受体, 分为  $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 、 $M_4$ 、 $M_5$  亚型, 它在调节高级认知功能比如学习、记忆等起着重要作用, 在 AD 患者中 mAChR 的密度的变化也是重要标志之

一, 尤其是  $M_2$  型 mAChR。利用 PET 可以实现 mAChR 在体内显像, Skaddan 等<sup>[15]</sup>对 (R)-N-(2-氟乙基)-3-哌啶亚苄基酯、(R)-N-(2-氟乙基)-3-吡咯基亚苄基酯、N-(2-氟乙基)-4-哌啶亚苄基酯进行化学合成及体外实验和  $^{18}\text{F}$  标记, 并比较这一组化合物发现,  $^{18}\text{F}$  标记的 (R)-N-(2-氟乙基)-3-吡咯基亚苄基酯在体内有很好的行为。Cohen 等<sup>[16]</sup>合成及标记一些二苯并二氮草酮类和吡啶苯并二氮草酮类化合物, 通过体外及体内实验证实, 该类化合物可以用于 AD 中  $M_2$  型 mAChR 缺失的 PET。Piggott 等<sup>[17]</sup>研究的奎宁环基联苯酯系列物已用于 AD 患者脑中研究 mAChR 的变化。nAChR 存在于整个中枢神经系统中, 在不同脑区域有不同变化的亚型 (比如  $\alpha_3$ 、 $\alpha_4$ 、 $\alpha_7$ 、 $\beta_2$  等), 但在许多神经退化性疾病患者的中枢神经中发现 nAChR 的密度减少。放射性配体研究显示, AD 患者最易受 nAChR 的  $\alpha_4\beta_2$  亚型密度变化的影响。早期用于 nAChR 的 PET 分子显像是  $^{11}\text{C}$ -烟碱, 但其很高的非特异性结合以及快速的代谢, 不适合在体内使用。Koren 等<sup>[18]</sup>寻找到更安全的氮杂环丁烷衍生物 A85380, 并对其进行了  $^{18}\text{F}$  标记, 即为  $2\text{-}^{18}\text{F}$ -A85380, 该化合物是  $\alpha_4\beta_2$ -nAChR 特异性结合的配基, 通过对猕猴进行  $2\text{-}^{18}\text{F}$ -A85380 实验表明, 该分子是一个合适的 nAChR 的 PET 显像剂。但  $2\text{-}^{18}\text{F}$ -A85380 还有一些不足, 比如脑内药代动力学比较慢, 从而使 PET 扫描时间比较长, 另外, 除丘脑之外, 在靶向结合区域的分布量与不可替换区域分布量的比值较低, 所以一些研究组对其进行改进。Horti 等<sup>[19]</sup>对  $2\text{-}^{18}\text{F}$ -A85380 不断修饰, 合成其一系列类似物  $6\text{-}^{18}\text{F}$ -A85380、 $2\text{-}^{18}\text{F}$ -5-((1-甲基-2-(S)-吡咯烷基)甲氧基)-3-(2-(4-吡啶基)乙烯基)吡啶类似物及对  $\alpha_4\beta_2$ -nAChR 有更好的亲和性及亲脂性的  $6\text{-}^{18}\text{F}$ -3-((2-(S)-氮杂环丁基)甲氧基)吡啶和  $6\text{-}^{18}\text{F}$ -3-((2-(S)-吡咯烷基)甲氧基)吡啶; Roger 等<sup>[20]</sup>合成了  $^{18}\text{F}$  标记的野靛碱衍生物等。但目前研究表明,  $2\text{-}^{18}\text{F}$ -A85380 被认为是惟一可以用于人脑的 nAChR 的  $\alpha_4\beta_2$  亚型 PET 分子探针。

## 3 展望

目前以  $\beta$ -AP 斑块为靶向的 PET 分子探针  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 和  $^{11}\text{C}$ -PIB 已进入人体试验研究阶段, 以  $\alpha_4\beta_2$ -nAChR 为靶向的 PET 分子探针  $2\text{-}^{18}\text{F}$ -A85380 也还可以定量显像。我们相信, 随着人们对以  $\beta$ -AP

斑块和 AchR (或 AchE) 为靶向的 PET 分子探针不断改进, 最终可以实现对 AD 的早期检测, 从而造福于人类。

### 参 考 文 献

- 1 Verdile G, Fuller S, Atwood CS, et al. The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught. *Pharmacol Res*, 2004, 50(4): 397-409.
- 2 Court JA, Piggott MA, Lloyd S, et al. Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neurosci*, 2000, 98 (1): 79-87.
- 3 Nora DV, Ding YS, Joanna SF, et al. Imaging brain cholinergic activity with positron emission tomography: its role in the evaluation of cholinergic treatments in Alzheimer's dementia. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(3): 211-220.
- 4 De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(19): 10966-10971.
- 5 Hard J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297(5590): 353-356.
- 6 Zhang Y, Pavlova OA, Chefer SI, et al. 5-substituted derivatives of 6-halogeno-3-((2-(S)-azetidiny)methoxy)pyridine and 6-halogeno-3-((2-(S)-pyrrolidinyl)methoxy) pyridine with low picomolar affinity for alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor and wide range of lipophilicity: potential probes for imaging with positron emission tomography. *J Med Chem*. 2004, 47(10): 2453-2465.
- 7 Mathis CA, Bacskai BJ, Kajdasz ST, et al. A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography (PET) imaging of amyloid in brain. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(3): 295-298.
- 8 Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with pittsburgh compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 306-319.
- 9 Kung HF, Lee CW, Zhuang ZP, et al. Novel stilbenes as probes for amyloid plaques. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(50): 12740-12741.
- 10 Suemoto T, Okamura N, Shiomoto T, et al. In vivo labeling of amyloid with BF-108. *Neurosci Res*, 2004, 48(1): 65-74.
- 11 Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, et al. In vitro detection of (S)-naproxen and ibuprofen binding to plaques in the Alzheimer's brain using the positron emission tomography molecular imaging probe 2-(1-[6-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl) ethylidene) malononitrile. *Neurosci*, 2003, 117(3): 723-730.
- 12 Musachio JL, Flesher J, Scheffel UA, et al. Radiosynthesis and mouse brain distribution studies of <sup>11</sup>C-CP-126,998: a PET ligand for in vivo study of acetylcholinesterase. *Nucl Med Biol*, 2002, 29 (5): 547-552.
- 13 Zhang MR, Tsuchiyama A, Haradahira T, et al. Synthesis and preliminary evaluation of [<sup>18</sup>F] FETP4A, a promising PET tracer for mapping acetylcholinesterase in vivo. *Nucl Med Biol*, 2002, 29 (4): 463-468.
- 14 Shao X, Lisi JM, Butch ER, et al. N-[<sup>18</sup>F] fluoroethylpiperidinyl, N-[<sup>18</sup>F] fluoroethylpiperidinemethyl and N[<sup>18</sup>F] fluoroethylpyrrolidinyl esters as radiotracers for acetylcholinesterase. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(5): 491-500.
- 15 Skaddan MB, Sherman PS, Kilbourn MR, et al. The role of species-dependent metabolism in the regional brain retention of <sup>18</sup>F-labeled muscarinic acetylcholine receptor ligands. *Nucl Med Biol*, 2001, 28(7): 753-759.
- 16 Cohen VI, Jin BJ, McRee RC, et al. In vitro and in vivo m2 muscarinic subtype selectivity of some dibenzodiazepinones and pyridobenzodiazepinones. *Brain Res*, 2000, 861(2): 305-315.
- 17 Piggott M, Owens J, O'Brien J, et al. Comparative distribution of binding of the muscarinic receptor ligands pirenzepine, AF-DX 384, (R,R) -I-QNB and (R,S) -I-QNB to human brain. *J Chem Neuroanat*, 2002, 24(3): 211-223.
- 18 Koren AO, Horti AG, Mukhin AG, et al. 2-, 5-, and 6-Halo-3-(2(S)-azetidylmethoxy)pyridines: synthesis, affinity for nicotinic acetylcholinereceptors, and molecular modeling. *J Med Chem*, 1998, 41(19): 3690-3698.
- 19 Horti AG, Chefer SL, Mukhin AG, et al. 6-[<sup>18</sup>F] fluoro-A-85380, a novel radioligand for in vivo imaging of central nicotinic acetylcholine receptors. *Life Sci*, 2000, 67(4): 463-469.
- 20 Roger C, Lagnel B, Rouden J, et al. Synthesis of a [2-pyridinyl-<sup>18</sup>F]-labelled fluoro derivative of (-)-cytisine as a candidate radioligand for brain nicotinic alpha4beta2 receptor imaging with PET. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(24): 5333-5343.

(收稿日期: 2006-02-25)

## 早期诊断阿尔茨海默病的PET分子探针

作者: [蔡汉成](#), [尹端祉](#), [张岚](#), [李谷才](#), [郑明强](#), [汪勇先](#), [CAI Han-cheng](#), [YIN Duan-zhi](#), [ZHANG Lan](#), [LI Gu-cai](#), [ZHENG Ming-qiang](#), [WANG Yong-xian](#)

作者单位: [201800, 中国科学院上海应用物理研究所放射性药物研究中心](#)

刊名: [国际放射医学核医学杂志](#)

英文刊名: [INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION MEDICINE AND NUCLEAR MEDICINE](#)

年, 卷(期): 2006, 30(4)

引用次数: 1次

### 参考文献(20条)

1. [Verdile G, Fuller S, Atwood CS](#) [The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught](#) 2004(4)
2. [Court JA, Piggott MA, Lloyd S](#) [Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication](#) 2000(1)
3. [Nora DV, Ding YS, Joanna SF](#) [Imaging brain cholinergic activity with positron emission tomography: its role in the evaluation of cholinergic treatments in Alzheimer's dementia](#) 2001(3)
4. [De Leon MJ, Convit A, Wolf OT](#) [Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-\[18F\] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography \(FDG/PET\)](#) 2001(19)
5. [Hard J, Selkoe DJ](#) [The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics](#) 2002(5590)
6. [Zhang Y, Pavlova OA, Chefer SI](#) [5-substituted derivatives of 6-halogeno-3-\(\(2-\(S\)-azetidinyl\)methoxy\)pyridine and 6-halogeno-3-\(\(2-\(S\)-pyrrolidinyl\)methoxy\) pyridine with low picomolar affinity for alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor and wide range of lipophilicity: potential probes for imaging with positron emission tomography](#) 2004(10)
7. [Mathis CA, Bacskai BJ, Kajdasz ST](#) [A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography \(PET\) imaging of amyloid in brain](#) 2002(3)
8. [Klunk WE, Engler H, Nordberg A](#) [Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with pittsburgh compound-B](#) 2004(3)
9. [Kung HF, Lee CW, Zhuang ZP](#) [Novel stilbenes as probes for amyloid plaques](#) 2001(50)
10. [Suemoto T, Okamura N, Shiomostu T](#) [In vivo labeling of amyloid with BF-108](#) 2004(1)
11. [Agdeppa ED, Kepe V, Liu J](#) [In vitro detection of \(S\)-naproxen and ibuprofen binding to plaques in the Alzheimer's brain using the positron emission tomography molecular imaging probe 2-\(1-\[6-\[\(2-\[18F\]fluoroethyl\)\(methyl\)amino\]-2-naphthyl\] ethylidene\) malononitrile](#) 2003(3)
12. [Musachio JL, Flesher J, Scheffel UA](#) [Radiosynthesis and mouse brain distribution studies of 11C-CP-126,998: a PET ligand for in vivo study of acetylcholinesterase](#) 2002(5)
13. [Zhang MR, Tsuchiyama A, Haradahira T](#) [Synthesis and preliminary evaluation of \[18F\] FETp4A, a promising PET tracer for mapping acetylcholinesterase in vivo](#) 2002(4)
14. [Shao X, Lisi JM, Butch ER](#) [N-\[18F\] fluoroethylpiperidinyl, N-\[18F\] fluoroethylpiperidinemethyl and N-\[18F\] fluoroethylpyrrolidinyl esters as radiotracers for acetylcholinesterase](#) 2003(5)



15. [Skaddan MB, Sherman PS, Kilbourn MR](#) [The role of species-dependent metabolism in the regional brain retention of 18F-labeled muscarinic acetylcholine receptor ligands](#) 2001(7)
16. [Cohen VI, Jin BJ, McRee RC](#) [In vitro and in vivo m2 muscarinic subtype selectivity of some dibenzodiazepinones and pyridobenzodiazepinones](#) 2000(2)
17. [Piggott M, Owens J, O'Brien J](#) [Comparative distribution of binding of the muscarinic receptor ligands pirenzepine, AF-DX 384, \(R, R\) -I-QNB and \(R, S\) -I-QNB to human brain](#) 2002(3)
18. [Koren AO, Horti AG, Mukhin AG](#) [2-, 5-, and 6-Halo-3-\(2\(S\)-azetidinylmethoxy\)pyridines: synthesis, affinity for nicotinic acetylcholinereceptors, and molecular modeling](#) 1998(19)
19. [Horti AG, Chefer SL, Mukhin AG](#) [6-\[18F\] fluoro-A-85380, a novel radioligand for in vivo imaging of central nicotinic acetylcholine receptors](#) 2000(4)
20. [Roger G, Lagnel B, Rouden J](#) [Synthesis of a \[2-pyridinyl-18F\]-labelled fluoro derivative of \(-\)-cytisine as a candidate radioligand for brain nicotinic alpha4beta2 receptor imaging with PET](#) 2003(24)

## 相似文献(10条)

1. 期刊论文 [李祖贵, LI Zu-gui](#) [轻度认知障碍的功能性神经影像学研究进展 -国际放射医学核医学杂志](#)2006, 30(2)  
轻度认知障碍(MCI)是正常老化过程与早期阿尔茨海默病(AD)之间的一种中间过渡状态,具有进展为AD的高度危险性。功能性神经影像学手段(如PET、SPECT、fMRI脑显像)能对MCI脑代谢、血流灌注特点进行正确评价,有助于AD的早期诊断、病程监测、疗效观察及临床治疗个体的选择。
2. 期刊论文 [肖世富, 曹秋云, 薛海波, 刘永昌, 左传涛, 江开达, 张明园, XIAO Shi-fu, CAO Qiu-yun, XUE Hai-bo, LIU Yong-chang, ZUO Chuan-tao, JIANG Kai-da, ZHANG Ming-yuan](#) [不同严重程度的阿尔茨海默病的正电子发射断层显像研究 -中华医学杂志](#)2005, 85(42)  
目的探讨阿尔茨海默病(AD)的脑葡萄糖代谢变化的诊断价值。方法对10例AD患者(AD组)和10例年龄、性别和文化程度匹配的正常对照者(NC组)进行18氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像检查(PET)并分析两组间不同脑区脑葡萄糖代谢的差异。结果 AD组与NC组比较,有多个感兴趣区的局部葡萄糖代谢率显著降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),在额叶的上、中、下回和眶回代谢下降17.0%~28.4%,颞叶的上、中、下回下降3.3%~25.0%,岛叶下降9.3%~9.8%,海马下降10.5%~10.6%,海马旁回下降7.8%~11.3%,前后扣带回下降16.7%~22.7%,右侧尾状核下降10.6%,顶颞枕叶联结区下降12.7%~14.5%。其中,额上回、额中回、眶回、颞中回和额前扣带回代谢降低最明显,均超过20%。轻度痴呆代谢降低的脑区较少,程度也较轻。右颞下回、左海马、左额上回和右岛叶判别的正确率达100%(均 $P<0.01$ )。结论 PET能灵敏地反映AD的脑葡萄糖代谢变化,具有很高的诊断价值。AD的脑葡萄糖代谢缺陷主要集中在额叶、颞叶和海马结构,呈额-颞叶型缺陷,代谢缺陷程度和范围与痴呆程度密切相关。海马、海马旁回、额前扣带回、颞下回等脑区的葡萄糖代谢下降可能具有早期诊断价值。
3. 期刊论文 [余大富, Mark A. Mintun, YU Da-fu, Mark A. Mintun](#) [人脑前扣带回皮层喙部在11C-PIB PET诊断阿尔茨海默病型痴呆中的价值 -中华核医学杂志](#)2009, 29(4)  
目的 研究人脑前扣带回皮层喙部(rACC)与[N-甲基-11C]2-[4'-(甲氨基)苯基]-6-羟基苯并噻唑(11C-PIB)的黏附能力(BP)对阿尔茨海默病型痴呆(DAT)的诊断价值。方法 受试对象为美国华盛顿大学医学院通过广告方式招募,按临床痴呆评定量表(CDR)评定的健康受试者(CDR=0)和痴呆患者(CDR>0),分别为129名和40例(其中有rACC PIB BP数据的健康受试者和DAT患者分别为120名和34例。所有169例受试者均有其他被研究脑局部的PIB BP数据)。脑MRI用于脑局部精确定位。11C-PIB经静脉注射后行PET脑显像。用软件融合MRI和PET图像。用Logan分析软件计算BP。和其他脑局部比较,分析rACC部位PIB BP特点。采用SPSS 11.5软件对数据进行线性相关分析、t检验或方差分析。结果 有rACC PIB BP数据的健康受试者(CDR=0)和痴呆患者(CDR>0)分别为120例和34例,而所有169例受试者均有其他脑部位的PIB BP数据。rACC PIB BP和CDR呈直线相关( $BP$ 为 $0.2865 \pm 0.442$ ,  $CDR$ 为 $0.143 \pm 0.290$ ,  $r=0.545$ ,  $P<0.01$ )。CDR=0.5和1的2组人群中rACC PIB BP值差异无统计学意义( $0.6719 \pm 0.1545$ 和 $0.8933 \pm 0.0880$ ,  $t=-1.245$ ,  $P>0.05$ ),但CDR=0和>0的2组人群中差异有统计学意义( $0.1589 \pm 0.0219$ 和 $0.7370 \pm 0.1125$ ,  $t=-7.998$ ,  $P<0.01$ )。rACC PIB BP的阈值为0.4592,用该阈值诊断DAT的灵敏度为67.65%(23/34),特异性为88.33%(106/120)。DAT患者和健康人群之间BP有交叉在已被研究的脑局部中, DAT患者楔前回、rACC和额前回各自的PIB BP均值及这3个脑局部各自在DAT患者组和HC组间的PIB BP均值之差都高居前3位。结论 rACC PIB BP有鉴别诊断DAT的价值, rACC、楔前回、额前回均是用PIB BP诊断DAT的较敏感脑区区域。
4. 期刊论文 [陈雯, 马云川, 单保慈, 王红艳, 李德鹏, 苏玉盛, 张琳瑛, 尚建文](#) [不同程度阿尔茨海默病PET脑代谢减低的SPM研究 -中华核医学杂志](#)2008, 28(1)  
目的 以统计参数图(SPM)为方法,其输出的脑代谢减低范围大小作为指标,探讨不同程度阿尔茨海默病(AD)患者PET显像脑葡萄糖代谢减低区的大小和范围。方法 AD组27例,均符合精神障碍诊断和统计工作手册(DSM-IV-R)中的AD诊断标准,行简易智能量表(MMSE)检查。根据MMSE评分将AD组分为轻度、中度和重度组,每组各9例。对照组9名,均为健康体检检查者。所有受检者静脉注射18F-脱氧葡萄糖(FDG)后行PET三维脑显像。在Matlab 6.5平台上,用SPM2软件对得到的PET图像进行预处理,设P值阈值为0.001,将所有AD患者以及轻、中、重度3个AD患者组分别与对照组进行组间统计分析。结果 与对照组比较,AD组于双侧顶叶、颞叶、额叶及扣带回出现代谢减低区,以k值(即满足P值要求的每一“块”异常脑区的像素值)为指标测量,轻度组减低区k值为929,其中额叶减低区k值为174;中度组k值为6743,额叶减低区k值为2712;重度组k值为24 678,额叶减低区k值为4981。脑白质及脑内灰质团未见代谢减低。结论 使用SPM,以k值为指标,可对不同程度AD患者脑代谢减低区大小进行评价。随痴呆程度加重,受累脑区范围增加,额叶晚期受累严重。
5. 期刊论文 [郭皓, 张锦明, 姚树林, 贾建军, 尹大一, 田嘉禾](#) [阿尔茨海默病18F-FDDNP PET显像初步临床应用 -中华核医学杂志](#)2007, 27(6)

目的 探讨 $2-(1-[6-[(2-18F-乙基)(甲基)氨基]-2-萘]-乙氧基)-丙二腈(18F-FDDNP)$  PET显像条件及用于阿尔茨海默病(AD)诊断的价值。方法 7例AD(AD组), 6例血管性痴呆(VD)患者及6名智力正常老年对照者(HC组)。静脉注射 $18F-FDDNP$ 后HC组中的3例采用连续动态采集程序扫描并生成时间-放射性曲线, 余受试者在药物注射后5、25和45 min分别采集图像。采用ROI法进行图像分析, 计算3组受试者各脑区在5~25 min及5~45 min的放射性清除率并进行统计分析。结果  $18F-FDDNP$ 能快速通过血脑屏障且之后能很快从健康脑组织中洗脱。AD患者脑内放射性清除较HC组慢, 而VD患者PET显像与HC组差别不大。AD组大脑皮质及皮质下核团放射性清除率与HC组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而白质和小脑差异无统计学意义。VD患者与HC组比较, 除纹状体外各脑区放射性清除率差别无统计学意义。结论  $18F-FDDNP$ 符合神经系统显像剂的要求。 $18F-FDDNP$  PET显像能有效诊断AD, 且可以鉴别AD和VD。

6. 期刊论文 [李祖贵, 高硕, 张本恕, 马爱军, 李亚军, 张悦, LI Zu-gui, GAO Shuo, ZHANG Ben-shu, MA Ai-jun, LI Ya-jun, ZHANG Yue](#) 早发性与迟发性阿尔茨海默病患者大脑葡萄糖代谢的差异 - [中华神经科杂志](#)2007, 40(10)

目的 初步探讨早发性阿尔茨海默病(AD)与迟发性AD患者大脑葡萄糖代谢的差异。方法 对9例早发性AD、14例迟发性AD患者及分别与其年龄相匹配的29名年轻健康对照者和11名老年健康对照者进行 $18F$ -氟脱氧葡萄糖( $18F-FDG$ ) PET脑显像。应用统计参数图对PET数据进行基于体素水平的图像分析。结果 早发性AD组葡萄糖代谢相对于年轻对照组减低的脑区及其在Brodmann分区图(BA)的定位分别为双侧额上回(BA6, 8)、额中回(BA6), 左侧顶下小叶(BA39), 右侧额上回(BA40)、扣带回(BA31)等部位( $P < 0.01$ );迟发性AD组葡萄糖代谢相对于老年对照组葡萄糖代谢减低的脑区及其定位分别为双侧额上回(BA8)、额中回(BA6, 8)、楔前叶(BA19)、右侧角回(BA39)等部位( $P < 0.01$ )。结论 尽管严重程度、病程及受教育水平相当, 但是早发性AD患者大脑葡萄糖代谢减低的范围比迟发性AD更广泛, 程度也更严重。不同发病年龄AD患者大脑葡萄糖代谢的差异可能是由于二者的认知储备能力不同所致。

7. 期刊论文 [郭磊, 张锦明, GUO Zhe, ZHANG Jin-ming](#) 阿尔茨海默病的放射性分子显像探针研究进展 - [国际放射医学核医学杂志](#)2006, 30(4)

阿尔茨海默病(AD)是引起痴呆的最常见类型之一, 其主要病理改变包括由 $\beta$ -淀粉样蛋白构成的老年斑、神经原纤维缠结。在体观察AD脑内的 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积, 可为AD的诊断、疗效观察和治疗药物的研究提供很大帮助。目前已合成数种标记 $\beta$ -淀粉样蛋白的放射性探针并开始用于PET对AD患者脑内老年斑的在体显像研究, 并显示出潜在的临床应用价值。AD的放射性分子显像探针仍需进一步研究, 使其不仅适用于PET, 而且还可以满足SPECT的显像要求。

8. 期刊论文 [王瑞民, 田嘉禾, 贾建军, 陈英茂, 刘雁翎, 邵明哲, 姚树林, 何义杰](#) 阿尔茨海默病与血管性痴呆的 $18F-FDG$  PET脑显像 - [中华核医学杂志](#)2004, 24(1)

目的 观察 $18F$ -脱氧葡萄糖( $18F-FDG$ ) PET脑显像鉴别诊断阿尔茨海默病(AD)与血管性痴呆(VD)的价值。方法 分别对10例AD、11例VD及12例对照者进行 $18F-FDG$  PET脑显像, 采用统计参数图(SPM)方法及感兴趣区(ROI)方法进行分析, 比较AD及VD的显像特点。结果 SPM图像显示, AD组患者两侧大脑皮层顶叶、颞叶、额叶及后扣带回等部位葡萄糖代谢明显降低, 左、右不对称;而两侧皮层下基底节区等结构代谢不受影响。VD组患者代谢弥漫性降低, 遍及大脑皮层及皮层下结构。ROI分析表明, AD组患者大脑皮层顶叶、颞叶、额叶放射性降低, 差异有显著性( $P < 0.05$ ), 皮层下神经核团等无明显变化。而VD组患者仅左侧额叶及右侧壳核放射性降低, 差异有显著性( $P < 0.05$ )。结论 PET脑显像可有效诊断AD并鉴别诊断AD与VD。

9. 期刊论文 [齐志刚, 李坤成](#) 阿尔茨海默病的神经影像学诊断进展 - [国际医学放射学杂志](#)2008, 31(5)

阿尔茨海默病是一种神经系统退行性疾病, 其高发病率和较差预后为老龄化社会带来很大的负担。由于早期临床干预可以改善其预后, 故早期诊断就显得尤为重要, 就该病早期诊断的神经影像学进展予以综述。

10. 期刊论文 [韦云飞, 刘建荣, 赵伟佳, 梁华忠](#) 阿尔茨海默病与血管性痴呆的临床、神经心理、影像学对比 - [中国临床康复](#)2003, 7(7)

目的 研究阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和血管性痴呆(vascular dementia, VD)在临床表现、认知功能、脑CT/MRI及单光子发射断层扫描(SPECT)的不同表现及特点。方法 从临床表现、脑CT/MRI、神经心理测验、脑SPECT扫描对27例AD、26例VD及25例健康对照进行研究。结果 (1) AD的精神症状频率显著高于VD。(2) 脑CT/MRI上VD以皮质下双侧多发病灶为主; AD以脑萎缩为著; 两者差异显著。(3) AD及VD的认知功能显著降低。(4) VD的脑血流灌注/缺损灶分布广泛; 皮层的病灶以不对称性分布为主。而AD的病灶位于皮层, 呈对称分布为主。(5) AD与血管性痴呆神经心理测验结果与脑血流灌注的改变相关。结论 临床表现、神经心理测验、脑CT/MRI及SPECT扫描对诊断及鉴别诊断AD与VD有一定价值。

## 引证文献(1条)

1. [张继昌, 苏坤, 颜继忠, 程冬萍](#) 2,5-二苯基咪喃、噻吩、吡咯衍生物的合成[期刊论文]-[浙江化工](#) 2009(7)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_gwyc-fsxyhxfz200604004.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_gwyc-fsxyhxfz200604004.aspx)

下载时间: 2010年4月13日