

# 靶向脑内异常蛋白聚集体的 PET 显像剂研究进展

郭万通, 李钰莹, 崔孟超\*

(北京师范大学放射性药物教育部重点实验室, 北京 100875)

**[摘要]** 大多数神经退行性疾病被证实与脑内特定蛋白质的错误折叠与异常聚集有关, 如  $\beta$ -淀粉样蛋白斑块和 Tau 蛋白的异常聚集是阿尔茨海默病的两个重要病理学特征,  $\alpha$ -突触核蛋白聚集体是帕金森病和路易体痴呆的生物学标志物, 突变亨廷顿蛋白是亨廷顿舞蹈症的生物学标志物。在过去的几十年里, 随着正电子发射断层扫描 (PET) 技术和放射性诊断药物的发展, PET 显像被越来越多地应用于中枢神经系统疾病的早期诊断和相关治疗药物的疗效评估。综述了靶向于上述 4 种蛋白聚集体的 PET 显像剂的研究进展, 为相关 PET 显像剂的进一步结构优化与临床应用提供思路与参考。

**[关键词]** 正电子发射断层扫描; 显像剂; 蛋白聚集体; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 亨廷顿舞蹈症

**[中图分类号]** R817.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2024) 03-0166-12

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.03.002

## Research Progress of PET Imaging Agents Targeting Abnormal Protein Aggregates in the Brain

GUO Wantong, LI Yuying, CUI Mengchao

(Key Laboratory of Radiopharmaceuticals (Beijing Normal University), Ministry of Education, Beijing 100875, China)

**[Abstract]** Most neurodegenerative diseases (NDDs) have been shown to be associated with the misfolding and abnormal aggregation of specific proteins in the brain. For example, abnormal aggregation of amyloid  $\beta$ -protein ( $A\beta$ ) plaques and Tau protein are two important pathological features of Alzheimer's disease (AD).  $\alpha$ -Synuclein ( $\alpha$ -Syn) aggregates are biological markers of Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy body (DLB), while mutated huntingtins (mHTTs) serve as biological markers for Huntington's disease (HD). In the past few decades, positron emission tomography (PET) and diagnostic radiopharmaceuticals have been developed, leading to an increase in the use of PET imaging for early diagnosis of central nervous system diseases and the evaluation of related therapeutic drugs. In this article, the research progress of PET imaging agents targeting the above four types of protein aggregates was reviewed, aiming to provide ideas and references for further structural optimization and clinical application of related PET imaging agents.

**[Key words]** positron emission tomography; imaging agent; protein aggregate; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Huntington's disease

### 1 引言

蛋白质是维持生命体正常运转的重要成分, 是生命物质的基础。然而, 当肽链序列发生变化或氨基酸的翻译后修饰异常时, 蛋白质的折叠可能会出现错误, 进而影响蛋白质的正常生理功能, 最终导致疾病的发生。其中, 神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、路易体痴呆 (DLB) 和亨廷顿舞蹈症 (HD) 等, 均与脑内相关蛋白质的错误折叠和异常聚集有关。

随着核医学成像技术的发展, 正电子发射断层

扫描 (PET) 作为一种非侵入性且灵敏度高的成像方式, 被广泛用于中枢神经类疾病的诊断、监测和治疗药物的筛选与评估<sup>[1]</sup>。因此, 开发靶向于这些异常聚集蛋白质的显像剂具有重要的科学意义和临床应用价值。一个理想的 PET 显像剂应满足以下条件<sup>[2]</sup>: 1) 对靶点具有纳摩尔级的亲和性和良好的选择性; 2) 具有合适的相对分子质量和脂溶性, 能够有效穿过血脑屏障 (BBB); 3) 具有良好的脑内药代动力学性质, 能够快速地从非靶脑区清除; 4) 体内稳定性高, 代谢产物不再次进入大脑。

本文将针对目前报道的靶向于脑内异常聚集蛋白质 [ $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ )、Tau 蛋白、 $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -Syn) 和突变亨廷顿蛋白 (mHTT)] 的 PET 显像剂进行归纳总结, 重点分析已商业化或进入临

接受日期: 2023-08-29

\* 通信作者: 崔孟超, 教授;

研究方向: 放射性药物、分子探针与分子影像;

Tel: 010-58808891; E-mail: cmc@bnu.edu.cn

床研究阶段的显像剂的化学结构与生物性质之间的关系, 为后续相关显像剂的开发和临床应用提供参考信息。

## 2 $\beta$ -淀粉样蛋白-PET 显像剂

AD 作为发病率最高的神经退行性疾病, 其早期诊断一直备受关注。研究表明, AD 患者脑内异常聚集的 A $\beta$  斑块与疾病的关系具有高度特异性, 且出现时间早于临床症状 10~15 年。此外, 近年来靶向 A $\beta$  的抗体类药物在治疗方面取得了突破性进展, Aducanumab<sup>[3]</sup> 是最早获美国 FDA 批准上市的此类药物, Lecanemab<sup>[4]</sup> 也在多中心 III 期临床试验中取得积极结果, 且于 2023 年 7 月获 FDA 批准上市。研发靶向于 A $\beta$  斑块的 PET 显像剂对 AD 的早期诊断、抗 A $\beta$  药物的筛选和疗效评估具有重要的科学价值和临床意义。本章将从化合物结构入手, 对目前具有代表性的 6 种 A $\beta$ -PET 显像剂进行归纳总结 (见表 1)。

### 2.1 苯并杂环衍生物

Mathis 等<sup>[5]</sup> 与 Klunk 等<sup>[6]</sup> 以经典的 A $\beta$  染料硫磺素-T (Th-T) 为先导化合物, 合成了一系列电中性的 2-苯基苯并噻唑衍生物。临床前研究结果显示, 这些化合物均表现出良好的 A $\beta$  亲和力。其中, [<sup>11</sup>C]PiB ([<sup>11</sup>C]**1**) 与 A $\beta$  斑块具有高亲和力 [抑制常数 ( $K_i$ ) = 1 nmol·L<sup>-1</sup>], 在健康小鼠脑内的初始摄取高 [静脉注射 2 min 时的脑摄取量 ( $\text{brain}_{2\text{ min}}$ ) = 7% ID·g<sup>-1</sup>] 且清除速率快 [静脉注射 2 与 8 min 时的脑摄取量比值 ( $\text{brain}_{2\text{ min}/8\text{ min}}$ ) > 2]。2002 年, 研究人员将该显像剂用于 AD 患者和健康志愿者的 PET 显像, 其在 AD 患者脑皮层处存在明显的放射性浓集, 而在脑白质和小脑等非靶脑区的分布与健康志愿者组相似, 仅有少量的滞留。此外, 有研究表明, [<sup>11</sup>C]PiB 的显像结果与死后尸检测定的脑内 A $\beta$  斑块分布和沉积水平高度一致, 显示出良好的显像准确度<sup>[7]</sup>。目前, [<sup>11</sup>C]PiB 已在世界范围内完成了数十万次 PET 显像, 是目前临床应用最广泛的 A $\beta$ -PET 显像剂, 也是临床 A $\beta$ -PET 检测的“金标准”<sup>[8-9]</sup>。

为了更好地满足大规模的临床使用以及商业化的生产和运输要求, Koole 等<sup>[10]</sup> 在化合物 **1** 的苯

环 *N*-甲基邻位上直接引入 <sup>18</sup>F, 得到 [<sup>18</sup>F]GE-067 ([<sup>18</sup>F]flutemetamol, [<sup>18</sup>F]**2**)。临床前研究结果显示, 和 [<sup>11</sup>C]PiB 类似, [<sup>18</sup>F]GE-067 对 A $\beta$  斑块的  $K_i$  值为 0.74 nmol·L<sup>-1</sup>。但由于 [<sup>18</sup>F]GE-067 的亲脂性略高于 [<sup>11</sup>C]PiB, 其在啮齿类动物脑内的清除所需时间增长了约 1.4 倍。人体 PET 显像结果表明, [<sup>18</sup>F]GE-067 能够实现 AD 患者与健康志愿者的有效区分, 且各脑区摄取情况基本与 [<sup>11</sup>C]PiB 相同<sup>[11-12]</sup>。2013 年, [<sup>18</sup>F]GE-067 被 FDA 批准上市。需指出的是, 与 [<sup>11</sup>C]PiB 相比, [<sup>18</sup>F]GE-067 在脑白质中有明显的非特异性摄取, 导致其对 A $\beta$  斑块的检测灵敏度不高, 仅为 88%<sup>[13-14]</sup>。

为了降低显像剂在脑白质的非特异性结合, 提高对 A $\beta$  斑块的检测灵敏度, 阿斯利康研究人员尝试对化合物 **1** 进行进一步的结构修饰<sup>[15]</sup>。通过在分子骨架中引入 N 或 O 原子来降低亲脂性, 筛选得到了具有苯并呋喃结构的显像剂 [<sup>18</sup>F]flutafuranol ([<sup>18</sup>F]**3**, 后转由 Navidea 公司开发)。[<sup>18</sup>F]flutafuranol 与 A $\beta$  原纤维具有良好的亲和力, 其  $K_i$  为 18.5 nmol·L<sup>-1</sup>。值得注意的是, AD 模型鼠体内放射性自显影结果显示, [<sup>3</sup>H]**3** 在脑白质的结合更少, 其图像信噪比约为 [<sup>3</sup>H]**2** 的 2 倍。[<sup>18</sup>F]flutafuranol 与 [<sup>11</sup>C]PiB 的头对头临床研究显示, [<sup>18</sup>F]flutafuranol 在 AD 脑内的摄取和分布情况与 [<sup>11</sup>C]PiB 类似, 尤其是白质区域的摄取情况基本一致<sup>[16-17]</sup>。目前, [<sup>18</sup>F]flutafuranol 正在美国进行 III 期临床试验, 有潜力成为新一代的 A $\beta$ -PET 显像剂。

### 2.2 二苯乙烯衍生物

除了 Th-T 结构外, Verhoeff 等<sup>[18]</sup> 通过简化另一个经典的 A $\beta$  斑块染料——刚果红 (CR) 的结构, 报道了一系列能够穿过 BBB 的二苯乙烯类衍生物。其中, [<sup>18</sup>F]AV-1 ([<sup>18</sup>F]florbetaben, [<sup>18</sup>F]**4**) 在临床前评价中表现出了较高的亲和力 ( $K_i$  = 6.7 nmol·L<sup>-1</sup>) 和健康小鼠脑内良好的药代动力学性质 ( $\text{brain}_{2\text{ min}}$  = 8.14% ID·g<sup>-1</sup>,  $\text{brain}_{2\text{ min}/60\text{ min}}$  = 3.1)<sup>[19]</sup>。临床研究表明, [<sup>18</sup>F]AV-1 能够准确区分 AD 患者与健康志愿者, 对脑内 A $\beta$  斑块的检测灵敏度为 98%<sup>[20-22]</sup>, 并于 2014 年通过美国 FDA 审批, 用于临床 PET 显像。但大量的临床数据显示, [<sup>18</sup>F]AV-1 在脑白质区域也存在

明显的非特异性结合, 可能对临床医生的诊断产生干扰<sup>[7]</sup>。此外, 部分受试者体内存在明显的代谢性脱氟现象, 引起的颅骨摄取也在一定程度上干扰了皮层内 A $\beta$  斑块的定量<sup>[21-22]</sup>。

类似地, 为了降低分子的亲脂性, Zhang 等<sup>[23]</sup> 在化合物 **4** 的结构中引入 N 原子, 报道了药代动力学性质更为理想的苯乙烯基吡啶衍生物 [<sup>18</sup>F]AV-45 ([<sup>18</sup>F]florbetapir, [<sup>18</sup>F]**5**)。[<sup>18</sup>F]AV-45 对 AD 患者脑匀浆中的 A $\beta$  斑块有较好的亲和性 ( $K_i=2.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。同时, [<sup>18</sup>F]AV-45 在正常小鼠脑内的药代动力学性质优异 ( $\text{brain}_{2 \text{ min}}=7.33\% \text{ ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ,  $\text{brain}_{2 \text{ min}/60 \text{ min}}=3.9$ )。此外, 与 [<sup>18</sup>F]AV-1 相比, [<sup>18</sup>F]AV-45 在人肝微粒体中更稳定。临床显像结果显示, [<sup>18</sup>F]AV-45 对 AD 患者脑内 A $\beta$  斑块的检测具有 92% 的灵敏度和 100% 的特异性, 同时其半定量评估结果与尸检后脑内 A $\beta$  斑块沉积水平的一致性高达 96%<sup>[24]</sup>。2012 年, [<sup>18</sup>F]AV-45 被美国 FDA 批准上市, 成为第一个用于脑内 A $\beta$  斑块检测的 PET 显像剂, 也是目前临床应用最广泛的 <sup>18</sup>F 标记的 A $\beta$ -PET 显像剂<sup>[25-26]</sup>。此外, [<sup>18</sup>F]AV-45 的临床显像结果也是 lecanemab 临床评价终点确认的重要指标。为了进一步提高 [<sup>18</sup>F]AV-45 在体内的稳定性, 降低代谢性脱氟, Xiao 等<sup>[27]</sup> 使用氧原子替代寡乙醇链上的氢原子, 制备了 [<sup>18</sup>F]D15FSP。临床前研究结果证实, [<sup>18</sup>F]D15FSP 保留

了对 A $\beta$  斑块的高亲和力 ( $K_i=7.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 和良好的脑内药代动力学性质; 更重要的是, 其在小鼠尾静脉注射 2 h 后骨骼中的摄取明显低于 [<sup>18</sup>F]AV-45 (1.44% vs 4.03% ID  $\cdot \text{g}^{-1}$ )。

### 2.3 二芳基双胍衍生物

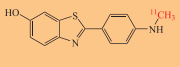
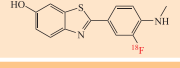
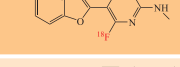

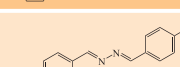

为了进一步降低分子亲脂性, 提高对脑内 A $\beta$  斑块检测的灵敏度, Li 等<sup>[28]</sup> 打开二苯乙烯结构中的碳碳双键, 引入 2 个亲水性 N 原子, 构建了二芳基双胍类新一代 A $\beta$ -PET 显像剂。通过大量的结构修饰与改造, 最终筛选得到了具有高亲和力 ( $K_i=10.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 和良好脑内药代动力学性质 ( $\text{brain}_{2 \text{ min}}=10.31\% \text{ ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ,  $\text{brain}_{2 \text{ min}/60 \text{ min}}=7.4$ ) 的显像剂 [<sup>18</sup>F]florbetazine ([<sup>18</sup>F]**6**)。人体显像结果证实, 该显像剂在受试者脑内的分布情况与 [<sup>11</sup>C]PiB 几乎相同, 尤其是在脑白质等非靶区域的摄取较低。目前, [<sup>18</sup>F]florbetazine 在我国的 I 期临床试验正在进行中。

### 2.4 小结

综上, A $\beta$ -PET 显像剂已经历了较长的研发周期, 已有 3 种 <sup>18</sup>F 标记的显像剂被 FDA 批准用于临床 A $\beta$ -PET 显像。此外, 新一代的显像剂 [<sup>18</sup>F]flutafuranol 和 [<sup>18</sup>F]florbetazine 在 AD 患者 PET 显像中展现了更优的图像信噪比, 进一步提高了对脑内 A $\beta$  斑块检测的灵敏度, 也显示出良好的临床应用前景。

表 1 已商业化或进入临床试验的代表性  $\beta$ -淀粉样蛋白-PET 显像剂

Table 1 Representative amyloid  $\beta$ -protein-PET imaging agents which are commercially available or in clinical trials

化合物代号与名称	化合物编号	化学结构	对 $\beta$ -淀粉样蛋白的亲和力 ( $K_i / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	化合物介绍
[ <sup>11</sup> C]PiB	[ <sup>11</sup> C] <b>1</b>		1	对 A $\beta$ 亲和性高, 脑内非特异性结合较低, 是目前临床 A $\beta$ -PET 显像的“金标准”; <sup>11</sup> C 半衰期较短, 不利于商业化生产和运输
[ <sup>18</sup> F]GE-067; [ <sup>18</sup> F]flutemetamol	[ <sup>18</sup> F] <b>2</b>		0.74	2013 年被 FDA 批准上市; 脑内非特异性摄取高于 [ <sup>11</sup> C]PiB, 尤其是脑白质区域
[ <sup>18</sup> F]AZD4694; [ <sup>18</sup> F]flutafuranol	[ <sup>18</sup> F] <b>3</b>		18.5	目前在美国进行 III 期临床试验; 脑白质区的非特异性摄取比 [ <sup>18</sup> F]GE-067 降低了 40%
[ <sup>18</sup> F]AV-1; [ <sup>18</sup> F]florbetaben	[ <sup>18</sup> F] <b>4</b>		2.9	2014 年被 FDA 批准上市; 部分病例存在颅骨摄取; 脑白质区存在明显的非特异性摄取
[ <sup>18</sup> F]AV-45; [ <sup>18</sup> F]florbetapir	[ <sup>18</sup> F] <b>5</b>		2.5	2012 年被 FDA 批准上市, 目前临床应用广泛; 脑白质区存在明显的非特异性摄取
[ <sup>18</sup> F]florbetazine	[ <sup>18</sup> F] <b>6</b>		10.1	目前在中国进行 I 期临床试验; 脑白质区的非特异性结合较低

### 3 Tau 蛋白-PET 显像剂

Tau 蛋白作为 AD 的另一种重要生物标志物通常富集于神经元轴突中, 主要负责参与微管相互作用以调节其稳定性和聚合<sup>[29-30]</sup>。病理状态下, Tau 蛋白发生过度磷酸化, 从微管上脱落并在神经元内形成神经原纤维缠结 (NFT) 和螺旋细丝 (PHF), 通常 NFT 的出现被认为是 Tau 异常聚集的重要标志, 与 AD 的临床认知损伤症状具有显著的线性关系<sup>[31-33]</sup>。在 AD 患者脑内, Tau 蛋白的聚集一般发生在 A $\beta$  斑块出现之后, 且聚集量显著低于 A $\beta$  斑块<sup>[34]</sup>。此外, Tau 蛋白聚集体也出现于多种其他非 AD 型神经退行性病变中, 且根据聚集体中 Tau 蛋白的类型, 可将 Tau 蛋白相关疾病划分为 3R 型、4R 型和 3R/4R 混合型<sup>[35]</sup>。因此, 理想的 Tau 蛋白-PET 显像剂需要对 Tau 蛋白具有良好的亲和力和选择性, 还应实现对不同 Tau 蛋白相关疾病的鉴别诊断。综上, 与 A $\beta$ -PET 显像剂相比, Tau-PET 显像剂的研发面临更多的挑战。本章主要介绍 FDA 批准的以及进入临床研究阶段的 Tau 蛋白-PET 显像剂, 同样从结构修饰优化策略入手, 对显像剂的生物性质进行总结分析 (见表 2)。

#### 3.1 氮杂多环芳基衍生物

鉴于 Tau 蛋白聚集体也含有  $\beta$ -折叠结构, Tau 蛋白-PET 显像剂的研发最早也是从优化 A $\beta$  显像剂的结构开始。2013 年, Xia 等<sup>[36]</sup> 对靶向于 A $\beta$  的荧光探针进行筛选发现咪唑类衍生物对 Tau 蛋白具有良好的亲和力。通过一系列结构修饰与优化, 最终获得对 Tau 蛋白具有高亲和力 [解离常数 ( $K_d$ ) = 14.6 nmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>] 和选择性 (29 倍) 的显像剂 [<sup>18</sup>F]T807 ([<sup>18</sup>F]flortaucipir, [<sup>18</sup>F]7)。临床前研究结果显示, [<sup>18</sup>F]T807 能够特异性地标记出 AD 人脑切片上的 NFT, 而不与 A $\beta$  斑块结合<sup>[37]</sup>。此外, [<sup>18</sup>F]T807 能够快速穿过小鼠的 BBB ( $\text{brain}_2 \text{ min} = 4.16\% \text{ ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ) 并从健康大脑清除 ( $\text{brain}_2 \text{ min}/30 \text{ min} = 6.7$ ), 且脑内无放射性代谢产物<sup>[36]</sup>。临床试验结果显示, [<sup>18</sup>F]T807 在健康志愿者的脑白质和灰质均表现出快速的摄取与洗脱, 无明显的非特异性结合, 而在 AD 或轻度认知障碍 (MCI) 患者的皮层内存在特异性摄取<sup>[37-38]</sup>。此外, 研究还显示 [<sup>18</sup>F]T807 可以较好地评估 AD 及

MCI 患者在 18 个月内的临床症状恶化风险。2020 年, [<sup>18</sup>F]T807 成为第一个被 FDA 批准上市的 Tau 蛋白-PET 显像剂。但需注意的是, [<sup>18</sup>F]T807 在脑内存在明显的脱靶结合, 包括与单胺氧化酶 (MAO)、致密的 A $\beta$  斑块、脂褐素和矿物质等结合, 这在一定程度上干扰了 Tau 蛋白检测的灵敏度和准确性<sup>[39]</sup>。此外, 该显像剂也无法对 4R 构型的 Tau 蛋白进行检测。

为了减少 [<sup>18</sup>F]T807 在脑内的脱靶结合, 罗氏公司对咪唑类衍生物进行了优化及构效关系探索, 发现通过在其芳香环上引入一个亲水性的 N 原子得到的化合物 [<sup>18</sup>F]RO948 对 NFT 有更高的检测效率<sup>[40]</sup>。但人体显像结果显示, [<sup>18</sup>F]RO948 与 [<sup>18</sup>F]T807 类似, 在基底节、丘脑、黑质和脉络丛等区域显示出脱靶结合, 不利于临床应用<sup>[41]</sup>。

2019 年, Kroth 等<sup>[42]</sup> 再次对 [<sup>18</sup>F]RO948 的结构进行修饰, 得到了生物性质更为优良的显像剂 [<sup>18</sup>F]PI-2620 ([<sup>18</sup>F]8)。研究结果显示, [<sup>18</sup>F]PI-2620 对 AD 脑匀浆亲和力强 ( $\text{IC}_{50} = 1.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[43]</sup>, A $\beta$  选择性更优 (> 10<sup>5</sup> 倍)。重要的是, [<sup>18</sup>F]PI-2620 能够与 4R 构型的 Tau 蛋白结合, 可以特异性地标记出进行性核上性麻痹 (PSP) 患者脑切片上的 Tau 蛋白聚集体<sup>[44]</sup>。人体显像结果也证实, [<sup>18</sup>F]PI-2620 不仅可以探测到 AD 患者脑皮层中 3R/4R 混合型 Tau 蛋白聚集体, 还可以检测 PSP 和皮质基底节变性 (CBD) 患者脑内 4R 型 Tau 蛋白聚集体<sup>[45]</sup>。而且, 与 [<sup>18</sup>F]T807 相比, [<sup>18</sup>F]PI-2620 在脑内的脱靶结合较少, 仅在部分病例中观察到黑质、视网膜、静脉窦和脉络丛的摄取。目前, 该显像剂在美国的 III 期临床试验正在进行中。

为了进一步避免脑内脱靶结合的问题, 同时扩大 Tau 蛋白-PET 显像剂分子库, Liu 等<sup>[46-47]</sup> 通过基于 AD 患者脑切片的半定量放射性自显影方法筛选得到了新的氮杂多环类显像剂 [<sup>18</sup>F]FPND-4 ([<sup>18</sup>F]9)。临床前研究结果表明, [<sup>18</sup>F]FPND-4 对 Tau 蛋白具有高亲和力 ( $\text{IC}_{50} = 2.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 和选择性 (> 10<sup>3</sup> 倍)。此外, 非人灵长类动物的 PET 显像结果也证实, 该显像剂在基底节等脑区无脱靶结合, 具有良好的临床应用前景, 目前其首次人体

试验正在进行中。但需指出的是, 与 [ $^{18}\text{F}$ ]T807 相同, [ $^{18}\text{F}$ ]FPND-4 无法用于 4R 构型 Tau 蛋白聚集体的检测。

### 3.2 苯并噻唑衍生物

Maruyama 等<sup>[48]</sup>与 Makoto 等<sup>[49]</sup>通过体外荧光染色发现, 具有较长骨架结构和较低脂溶性的分子更倾向于选择性地识别人脑切片上 NFT, 并由此对经典的 A $\beta$  显像剂 2-苯基苯并噻唑结构进行了延长, 得到了一系列具有反式丁二烯桥键的苯并噻唑类衍生物 (PBB)。其中, [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 ([ $^{11}\text{C}$ ]10) 表现出对 Tau 蛋白良好的亲和力和选择性, 且药代动力学性质良好, 能够实现 AD 患者脑内 NFT 的灵敏检测。随后, Tagai 等<sup>[50]</sup>对 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 结构进行了氟化修饰, 通过引入氟丙醇侧链, 在实现  $^{18}\text{F}$  标记的同时进一步降低分子脂溶性, 得到了 [ $^{18}\text{F}$ ]APN-1607 ([ $^{18}\text{F}$ ]11)。[ $^{18}\text{F}$ ]APN-1607 与 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 的亲和力和选择性相当,  $K_d$  为  $9.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 且 [ $^{18}\text{F}$ ]APN-1607 对 Tau 蛋白聚集体的选择性为 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 的 50 倍。而且, 较低的分子脂溶性也改善了 [ $^{18}\text{F}$ ]APN-1607 在体内的药代动力学性质, 进一步提高了对 Tau 蛋白检测的灵敏度。临床研究结果证实, [ $^{18}\text{F}$ ]APN-1607 能够有效区分 AD 患者和健康志愿者, 而且在脑内的非靶结合较低。此外, [ $^{18}\text{F}$ ]APN-1607 能够识别 4R 构型的 Tau 蛋白聚集体, 可以实现 PSP 和 CBD 等疾病的诊断。目前, [ $^{18}\text{F}$ ]APN-1607 在中国的 III 期临床试验正在进行中。但需指出的是, 由于分子结构中含有 2 个共轭双键, [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 和 [ $^{18}\text{F}$ ]APN-1607 均存在光异构化的现象, 且异构化产物与 Tau 蛋白亲和力较低<sup>[51]</sup>。此外, 这 2 种显像剂与 AD 脑内的致密性 A $\beta$  斑块以及脉络丛存在脱靶结合, 一定程度上干扰了对 Tau 蛋白聚集体的定量分析。

### 3.3 喹啉/喹啉衍生物

2011 年, Fodero-Tavoletti 等<sup>[52]</sup>通过高通量药物筛选, 发现 2-苯基喹啉类衍生物能够选择性地标记出 AD 患者脑切片上的 NFT。随后, 该团队对侧链结构进行修饰, 最终筛选得到含有 S 构型氟丙醇侧链的 [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5351 ([ $^{18}\text{F}$ ]12)<sup>[53-54]</sup>。研究表明, [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5351 与 Tau 蛋白的  $K_d$  为  $2.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 可

以特异性地与 AD 脑切片上的 NFT 结合。同时, 氟丙醇侧链的引入有效降低了分子的脂溶性, 优化了显像剂的药代动力学性质, 其初始脑摄取值为  $4.36\% \text{ ID} \cdot \text{g}^{-1}$ , 且其初始脑摄取值为 60 min 时的 33.5 倍。临床研究结果显示, [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5351 能够快速从健康脑区清除, 实现 AD 的诊断。但大量人体 PET 显像发现, 2-苯基喹啉类显像剂普遍在基底节具有较高的脱靶结合, 随后证实这是它们与 MAO-B 具有较高的亲和性导致的<sup>[55]</sup>。因此, 喹啉类 Tau 蛋白显像剂的进一步转化就此终止。但近来, 有研究人员尝试将其改造为靶向 MAO-B 的 PET 显像剂, 用于胶质细胞的成像研究<sup>[56]</sup>。

为了提高 2-苯基喹啉对 Tau 蛋白的选择性, Zhou 等<sup>[57]</sup>在此结构基础上增加了一个亲水性 N 原子, 得到了一系列 2-苯基喹啉衍生物。其中, [ $^{18}\text{F}$ ]S16 ([ $^{18}\text{F}$ ]13) 能够选择性地标记出 AD 患者脑切片上的 NFT, 且非特异性结合较低。与 [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5351 相比, [ $^{18}\text{F}$ ]S16 在健康小鼠脑内的初始摄取值得到了提升, 注射后 2 min 的摄取值为  $10.95\% \text{ ID} \cdot \text{g}^{-1}$ 。此外, [ $^{18}\text{F}$ ]S16 可以标记出 Tau 蛋白转基因小鼠 (rTg4510) 脑内的 4R-Tau 蛋白聚集体。在一项 Tau 蛋白谱系疾病患者的显像研究中, [ $^{18}\text{F}$ ]S16 被证实可以特异性地识别出 AD、PSP 和 CBD 患者脑内的 Tau 蛋白聚集体<sup>[58]</sup>。但遗憾的是, [ $^{18}\text{F}$ ]S16 在基底节区域仍存在较高的脱靶摄取, 尽管体外测试结果显示其对 MAO-B 的  $\text{IC}_{50}$  仅为  $0.33 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[59]</sup>。

### 3.4 氮杂吡啶衍生物

2016 年, Walji 等<sup>[60]</sup>通过高通量筛选发现氮杂吡啶结构对 Tau 蛋白具有高亲和力, 随后通过对先导化合物进行结构优化得到了高亲和力 ( $K_i=0.36 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 和高选择性 ( $> 10^5$  倍) 的 Tau 蛋白-PET 显像剂 [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 ([ $^{18}\text{F}$ ]14)。与 [ $^{18}\text{F}$ ]T807 相比, [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 展现出更高的检测灵敏度, 能够有效区分 AD 患者、MCI 患者和健康志愿者。重要的是, 临床数据显示该显像剂在降低脑内脱靶结合方面取得了较大的成功, 在基底节、丘脑和脉络丛非靶区域内未观察到放射性信号滞留<sup>[61]</sup>。目前, [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 已作为性质优良的第二代 Tau 蛋白-PET 显像剂在多个国家进行 III 期临床试验。但需要指出的是,

在部分病例的脑膜和颅骨内观察到了较高的放射性信号滞留, 这可能干扰皮层区域 Tau 蛋白的定量。此外, [<sup>18</sup>F]MK-6240 仅能识别 3R/4R 混合型 Tau 蛋白聚集体。

### 3.5 1,5-萘啶胺衍生物

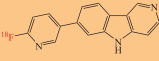
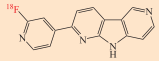
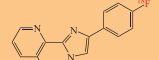
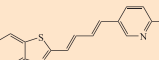
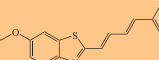
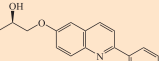
2017 年, Rombouts 等<sup>[62]</sup> 经过高通量筛选, 从 4 000 多个分子中发现了全新的基于 1,5-萘啶胺结构的高选择性 Tau 蛋白-PET 显像剂。该团队通过构效关系研究探讨了吡啶基氮原子的位置、取代基位置以及氟原子位置对显像剂亲和性、选择性的影响, 最终筛选得到了显像剂 [<sup>18</sup>F]JNJ-067 ([<sup>18</sup>F]**15**)。临床前研究结果显示, [<sup>18</sup>F]JNJ-067 对 Tau 蛋白的亲和力很高 ( $K_d=2.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 同时对 A $\beta$  的选择性良好, 达到 1 338 倍, 能够特异性地检测出 AD 患者脑切片上的 NFT 且图像具有较高的信噪比。此外, 放射性自显影结果证实 [<sup>18</sup>F]JNJ-067 在纹状体内无特异性摄取, 表明其与 MAO 无脱靶结合。非人灵长类动物体内的 PET 显像结果也表明 [<sup>18</sup>F]JNJ-067 具有良好的脑内药代动力学性质, 无明显的脱靶结合。但遗憾的是, 在人体 PET 显像研究中, [<sup>18</sup>F]JNJ-067 在壳核、苍白球、丘脑、中脑、小脑上灰质和白质中仍有一定的脱靶结合, 其显著干扰了 Tau 蛋白检测的灵敏度, 导致其无法用于 MCI 患者脑内 Tau 蛋白的诊断<sup>[63]</sup>。

### 3.6 小结

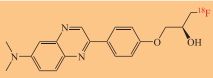
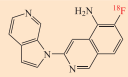
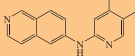
总的来说, 在过去 10 年里共有两代不同化学结构的 Tau 蛋白-PET 显像剂被相继报道, 并进入临床研究阶段。其中, [<sup>18</sup>F]T807、[<sup>18</sup>F]PI-2620、[<sup>18</sup>F]APN-1607 和 [<sup>18</sup>F]MK-6240 均在人体显像中取得了较为理想的结果, [<sup>18</sup>F]T807 已被 FDA 批准用于 AD 患者脑内 Tau 蛋白的 PET 显像。但相比 A $\beta$ -PET 显像剂, 靶向于 Tau 蛋白的显像剂仍具有较大的发展空间。如前所述, 随着临床研究的不断深入, 上述显像剂在脑内仍存在不同程度的脱靶结合, 这对临床精准诊断产生了干扰。其次, 由于病理 Tau 蛋白在脑内的含量较低, 且人工合成的 Tau 蛋白不存在翻译后修饰等原因, 目前对人脑中真实 Tau 蛋白聚集体模拟效果较差, 因此现阶段难以对目前已报道的不同显像剂数据进行深入比较与分析进而得出显像剂开发的一般性规律。此外, 病理 Tau 蛋白聚集体结构复杂, 表面可能存在多种结合位点, 这也导致不同结构的显像剂与 Tau 蛋白亲和力的评价标准复杂多样, 为显像剂的筛选增加了难度。最后, 目前已报道的显像剂更倾向于结合 3R/4R 混合型聚集体从而用于 AD 的诊断, 而研发特异性的 4R-Tau 蛋白或 3R-Tau 蛋白显像剂对于 Tau 蛋白谱系疾病的鉴别诊断具有重要价值。

表 2 几种性质较为优异的 Tau 蛋白-PET 显像剂

Table 2 Several Tau protein-PET imaging agents with superior properties

化合物代号与名称	化合物编号	化学结构	对 Tau 蛋白的亲和力	化合物介绍
[ <sup>18</sup> F]T807; [ <sup>18</sup> F]flortaucipir	[ <sup>18</sup> F] <b>7</b>		$K_d=14.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	2020 年被 FDA 批准上市; 仅识别 3R/4R 混合型 Tau 蛋白聚集体; 在脑内尾状核、壳核、苍白球、丘脑和脉络丛存在明显的脱靶结合
[ <sup>18</sup> F]PI-2620	[ <sup>18</sup> F] <b>8</b>		$IC_{50}=5.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	正在美国进行 III 期临床试验; 可识别 3R/4R 混合型和 4R 构型 Tau 蛋白聚集体; 部分病例在视网膜、黑质和脉络丛等脑区存在脱靶结合
[ <sup>18</sup> F]FPND-4	[ <sup>18</sup> F] <b>9</b>		$IC_{50}=2.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	仅识别 3R/4R 混合型 Tau 蛋白聚集体; 脑内药代动力学性质良好; 暂无脱靶结合数据报道
[ <sup>11</sup> C]PBB3	[ <sup>11</sup> C] <b>10</b>		$K_d=2.55 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	存在一定的光异构化现象; 与脉络丛以及致密性 A $\beta$ 斑块存在脱靶结合; <sup>11</sup> C 半衰期较短, 不利于商业化生产和运输
[ <sup>18</sup> F]APN-1607	[ <sup>18</sup> F] <b>11</b>		$K_d=9.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	正在中国进行 III 期临床试验; 可识别 3R/4R 混合型和 4R 构型 Tau 蛋白聚集体; 存在一定的光异构化现象; 与脉络丛以及致密性 A $\beta$ 斑块存在脱靶结合
[ <sup>18</sup> F]THK-5351	[ <sup>18</sup> F] <b>12</b>		$K_d=2.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	已基本终止临床 Tau 蛋白-PET 显像研究; 仅识别 3R/4R 混合型 Tau 聚集体; 与 MAO-B 存在脱靶结合

续表 2

化合物代号与名称	化合物编号	化学结构	对 Tau 蛋白的亲合力	化合物介绍
[ <sup>18</sup> F]S16	[ <sup>18</sup> F]13		$K_i = 10.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	在中国开展临床前 Tau 蛋白相关疾病研究; 可识别 3R/4R 混合型和 4R 构型 Tau 蛋白聚集体; 基底节、脑干内存在脱靶结合
[ <sup>18</sup> F]MK-6240	[ <sup>18</sup> F]14		$K_i = 0.36 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	正在多个国家进行 III 期临床试验; 仅识别 3R/4R 混合型 Tau 蛋白聚集体; 脑内药代动力学性质良好; 部分病例存在脑膜脱靶结合以及代谢性脱氟现象
[ <sup>18</sup> F]JNJ-067	[ <sup>18</sup> F]15		$K_d = 2.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	仅识别 3R/4R 混合型 Tau 蛋白聚集体; 在人脑壳核、苍白球、丘脑、中脑、小脑上灰质和白质中有一定的脱靶结合; 对 MCI 患者脑内 NFT 检测灵敏度有限

#### 4 α-突触核蛋白-PET 显像剂

PD 是目前发病率仅次于 AD 的第二大神经退行性疾病, α-Syn 在大脑黑质多巴胺能神经元胞体或胶质细胞胞体中异常聚集所形成的路易小体 (LB) 或路易突起 (LN) 是 PD 重要病理标志物。除 PD 外, α-Syn 聚集体也会出现在 DLB 和多系统萎缩 (MSA) 等其他 α-Syn 聚集体导致的神经退行性疾病中<sup>[64]</sup>。相比于 Aβ 斑块和 NFT, 病理 α-Syn 在脑内的浓度更低, 且往往与前 2 种蛋白存在病理学交叉。因此 α-Syn 显像剂需要具有极高的亲和性和选择性<sup>[65]</sup>。此外, 与 NFT 类似, α-Syn 在不同疾病中也存在多种结构构象, 如何实现显像剂的精准识别是有待解决的重要问题<sup>[66]</sup>。目前, 已经有多种结构各异的 α-Syn 探针被详细报道<sup>[67-68]</sup>, 但是能够进入临床研究的显像剂还很少, 以下简要介绍其中的代表性分子 (见表 3)。

##### 4.1 苯并噻唑类衍生物

由于 α-Syn 聚集体也具有和 Tau 蛋白相似的 β-折叠结构, 因此具有较长共轭结构的苯并噻唑类 Tau 蛋白显像剂 [<sup>18</sup>F]BF227 和 [<sup>11</sup>C]PBB3 能标记出 MSA 患者脑组织中的 α-Syn 聚集体<sup>[69]</sup>。Endo 等<sup>[70]</sup>与 Meiei 等<sup>[71]</sup>对苯并噻唑结构进行了优化, 通过在芳香环中引入亲水性 N 原子, 同时用快键提高分子的共轭长度来增加对 α-Syn 的亲合力和选择性。体外实验结果显示 [<sup>18</sup>F]SPAL-T-06 ([<sup>18</sup>F]16) 与 DLB 患者脑匀浆中 α-Syn 聚集体的亲合力 ( $IC_{50} = 1.58 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 是 AD 患者脑匀浆 α-Syn 聚集体的 7 倍 ( $IC_{50} = 0.86 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 且能够特异性地标记出接种 α-Syn 聚集体的模型鼠与狨猴脑内的 α-Syn 聚集体。2022 年, 由 3 名 MSA 患者和 1 名

健康志愿者参与的人体 PET 显像研究表明, [<sup>18</sup>F]SPAL-T-06 在 MSA 患者脑内的 α-Syn 积累区有明显的放射性信号滞留, 而健康志愿者脑内无信号。同时也发现, [<sup>18</sup>F]SPAL-T-06 在脉络丛存在明显的脱靶结合, 这与 [<sup>18</sup>F]APN-1607 在脑内的分布情况类似<sup>[72]</sup>。

##### 4.2 苯基吡唑酮类衍生物

2021 年, AC Immune 公司筛选得到一系列吡唑并吡咯烷酮衍生物, 其对 α-Syn 聚集体有较好的亲和性与选择性<sup>[73]</sup>。其中, [<sup>18</sup>F]ACI-12589 ([<sup>18</sup>F]17) 表现出良好的亲合力 ( $K_d = 21 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), [<sup>3</sup>H]17 能够标记出 α-Syn 聚集体导致的神经退行性疾病患者脑内不同类型的 α-Syn 聚集体, 且不与 AD 患者脑切片上的 Aβ 和 NFT 相互作用。此外, [<sup>18</sup>F]ACI-12589 在灵长类动物脑内表现出良好的药代动力学性质, 无明显的非特异性和脱靶结合。临床 PET 研究表明, [<sup>18</sup>F]ACI-12589 可实现 MSA 患者和健康对照者的区分, 但无法检测出 PD 患者脑内的 α-Syn 聚集体<sup>[74]</sup>。

##### 4.3 小结

与 Aβ 和 Tau 蛋白显像剂相比, α-Syn 显像剂的研发进展缓慢, 至今还没有性质全面的显像剂用于临床 PD 诊断。尽管 [<sup>18</sup>F]SPAL-T-06 与 [<sup>18</sup>F]ACI-12589 的人体 PET 研究已开展, 但这 2 种显像剂无法实现对 PD 患者的有效诊断, 仅能识别 MSA 患者脑内的 α-Syn 聚集体。此外, 显像剂与 α-Syn 聚集体结合的构效关系还有待进一步探究。因此, 筛选新的骨架结构对提高显像剂的亲和力和选择性以及优化其在体内的药代动力学性质具有重要的研究意义。

表 3 已开展临床前人体研究的  $\alpha$ -突触核蛋白-PET 显像剂Table 3  $\alpha$ -Synuclein-PET imaging agents which have undergone preclinical human studies

化合物代号	化合物编号	化学结构	对 $\alpha$ -Syn 的亲合力	化合物介绍
[ $^{18}$ F]SPAL-T-06	[ $^{18}$ F]16		$IC_{50} = 1.58 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	对 $\alpha$ -Syn 聚集体亲和性高, 对 $A\beta$ 和 Tau 的选择性较弱; 无法实现 PD 诊断, 但可区分 MSA 患者与健康志愿者
[ $^{18}$ F]ACI-12589	[ $^{18}$ F]17		$K_d = 11 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	对 $\alpha$ -Syn 聚集体亲和性高, 选择性适中; 脑内药代动力学性质良好; 无法检出 PD 患者脑中的 $\alpha$ -Syn

## 5 突变亨廷顿蛋白-PET 显像剂

HD 是一种神经退行性疾病, 舞蹈样动作伴进行性认知、精神功能障碍终至痴呆为该病的主要特征, 目前全球每 10 万人中就有 5~10 人罹患 HD<sup>[75]</sup>。与 AD 或 PD 复杂的遗传谱系不同, HD 仅由位于亨廷顿蛋白 (HTT) N 端的谷氨酰胺重复单元 polyQ 突变导致 mHTT 聚集体形成引起<sup>[76-77]</sup>, HD 中的 mHTT 聚集体同样含有相似的  $\beta$ -折叠结构。目前, 靶向于 mHTT 的 PET 显像剂研发仍处于起步阶段, 本章主要介绍两种具有临床应用前景的苜氧基苯并杂环显像剂 (见表 4)。

和上述显像剂研发历程相似, Liu 等<sup>[78]</sup>选择对  $A\beta$ -PET 显像剂的结构进行筛选优化, 最终得到了与 polyQ 具有高亲和力的显像剂 [ $^{11}$ C]CHDI-180R ( $^{11}$ C]18), 其  $IC_{50}$  值为  $5.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。构效关系分析结果显示, 化合物结构中引入亲水性的 N 原子或 O 原子后, 更容易与 polyQ 的谷氨酰胺生成氢键, 从而提高显像剂与 polyQ 的亲合力。2022 年, 研究人员在 3 名健康志愿者体内开展了 [ $^{11}$ C]CHDI-180R 的首次人体研究<sup>[79]</sup>。PET 结果表明, [ $^{11}$ C]CHDI-180R 能够通过 BBB 并在注射 15 min 后迅速从受试

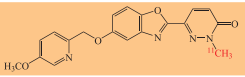
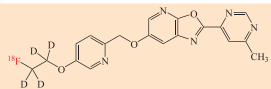
者大脑清除。

2023 年, Liu 等<sup>[80]</sup>进一步对 [ $^{11}$ C]CHDI-180R 进行了结构修饰, 调节右侧芳香环上 N 原子的位置, 进一步提高分子对 polyQ 的亲合性和选择性; 同时通过在苯并咪唑环 7 位引入 N 原子降低脂溶性, 提高体内药代动力学性质。此外, 通过引入氘代的氟乙醇链实现了放射性  $^{18}\text{F}$  标记。最终, Liu 等筛选得到了对 polyQ 具有高亲合力 ( $IC_{50} = 1.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 和选择性的 [ $^{18}$ F]CHDI-650 ( $^{18}\text{F}$ ]19)。临床前研究结果显示, [ $^{18}$ F]CHDI-650 在啮齿类和灵长类动物体内均展现出良好的药代动力学性质, 且体内稳定性良好<sup>[80]</sup>。 [ $^{18}\text{F}$ ]CHDI-650 的人体 PET 显像研究正在进行中。

综上所述, 上述 2 个显像剂均在临床前研究中显示出良好的生物学性质, 有望实现 HD 患者的诊断显像。但整体而言, 靶向于 mHTT 的 PET 显像剂才开始受到研究者的关注, 仍有较大的发展空间。由于 HD 的发病率较 AD 和 PD 低很多, 较难获得用于基础研究的 HD 患者大脑样本, 因此不论是在显像剂的基础研究还是临床转化方面都面临一定的困难。

表 4 已开展临床前研究的突变亨廷顿蛋白-PET 显像剂

Table 4 Mutated huntingtin-PET imaging agents which have undergone preclinical studies

化合物代号	化合物编号	化学结构	对 mHTT 的亲合力 ( $IC_{50}/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	化合物介绍
[ $^{11}$ C]CHDI-180R	[ $^{11}$ C]18		5.6	对 mHTT 聚集体亲和性高; 脑内药代动力学性质良好; $^{11}\text{C}$ 半衰期短, 不利于商业化生产与运输
[ $^{18}$ F]CHDI-650	[ $^{18}$ F]19		1.1	对 mHTT 聚集体亲和性和选择性高; 体内药代动力学性质良好

## 6 结语与展望

特定蛋白质在大脑中的错误聚集与许多神经退

行性疾病相关, 已成为特异性的生物标志物, 研制针对这些蛋白聚集体的 PET 显像剂对于神经退行性



疾病的鉴别诊断和治疗药物疗效评估具有重要意义。本综述总结了现阶段已被 FDA 批准上市以及进入临床人体研究的 A $\beta$ -、Tau 蛋白-、 $\alpha$ -Syn- 和 mHTT-PET 显像剂, 并对其研发过程及生物评价进行了简要介绍。目前针对中枢神经系统各类靶点, 包括上述蛋白聚集体及相关的神经受体的 PET 显像剂已发展了多年, 也开展了大量人体研究, 但可以真正解决临床诊断难题的 PET 显像剂仍然不多。除 A $\beta$ 、Tau 蛋白等靶点有已通过 FDA 批准的 PET 显像剂外, 本综述提到的靶向于其他生物标志物的 PET 显像剂

还处于临床前及临床试验阶段。因此, 设计和开发具有临床价值的中枢神经系统 PET 显像剂目前仍是放射性药物领域的研究热点。

随着冷冻电镜、固体核磁共振等技术的发展, 各类蛋白聚集体的结构逐渐被解析, 这对相应 PET 显像剂的研发有巨大的帮助, 尤其是通过数据库及分子对接等计算机技术进行高通量筛选的过程中, 明确的蛋白结构会使筛选结果更为精确, 进而加快中枢神经系统 PET 显像剂的优化和开发。

### [ 参考文献 ]

- [1] Lameka K, Farwell M D, Ichise M. Chapter 11 - Positron emission tomography[M]//Masdeu J C, González R G. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 2016: 209-227.
- [2] Huang Y H, Jia H M, Bao W Q. Chapter 15 - Positron emission tomography imaging agents for evaluating the pathologic features of Alzheimer's disease and drug development[M] // Smith R A, Kaspar B K, Svendsen C N. *Neurotherapeutics in the Era of Translational Medicine*. New York: Academic Press, 2021: 367-412.
- [3] Dhillon S. Aducanumab: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(12): 1437-1443.
- [4] Van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 9-21.
- [5] Mathis C A, Wang Y M, Holt D P, et al. Synthesis and evaluation of <sup>11</sup>C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents[J]. *J Med Chem*, 2003, 46(13): 2740-2754.
- [6] Klunk W E, Wang Y, Huang G F, et al. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain[J]. *Life Sci*, 2001, 69(13): 1471-1484.
- [7] Pemberton H G, Collij L E, Heeman F, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3508-3528.
- [8] Villain N, Chételat G, Grassiot B, et al. Regional dynamics of amyloid- $\beta$  deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 7): 2126-2139.
- [9] Kadir A, Marutle A, Gonzalez D, et al. Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 301-317.
- [10] Koole M, Lewis D M, Buckley C, et al. Whole-body biodistribution and radiation dosimetry of <sup>18</sup>F-GE067: a radioligand for *in vivo* brain amyloid imaging[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(5): 818-822.
- [11] Nelissen N, Van Laere K, Thurfjell L, et al. Phase 1 study of the Pittsburgh compound B derivative <sup>18</sup>F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(8): 1251-1259.
- [12] Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. <sup>18</sup>F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 319-329.
- [13] Curtis C, Gamez J E, 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.
- [14] Hatashita S, Yamasaki H, Suzuki Y, et al. [<sup>18</sup>F]Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [<sup>11</sup>C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(2): 290-300.
- [15] Juréus A, Swahn B M, Sandell J, et al. Characterization of AZD4694, a novel fluorinated A $\beta$  plaque neuroimaging PET radioligand[J]. *J Neurochem*, 2010, 114(3): 784-794.
- [16] Rowe C C, Pejoska S, Mulligan R S, et al. Head-to-head comparison of <sup>11</sup>C-PiB and <sup>18</sup>F-AZD4694 (NAV4694) for  $\beta$ -amyloid imaging in aging and dementia[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(6): 880-886.
- [17] Kallinen A, Kassiou M. Tracer development for PET imaging of proteinopathies[J]. *Nucl Med Biol*, 2022, 114/115: 108-120.

- [18] Verhoeff N P L G, Wilson A A, Takeshita S, *et al.* In-vivo imaging of Alzheimer disease  $\beta$ -amyloid with [ $^{11}\text{C}$ ]SB-13 PET[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, 12(6): 584-595.
- [19] Zhang W, Oya S, Kung M P, *et al.* F-18 polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting A $\beta$  aggregates in the brain[J]. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(8): 799-809.
- [20] Rowe C C, Ackerman U, Browne W, *et al.* Imaging of amyloid  $\beta$  in Alzheimer's disease with  $^{18}\text{F}$ -BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(2): 129-135.
- [21] Barthel H, Gertz H J, Dresel S, *et al.* Cerebral amyloid- $\beta$  PET with florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(5): 424-435.
- [22] Sabri O, Sabbagh M N, 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.
- [23] Zhang W, Kung M P, Oya S, *et al.*  $^{18}\text{F}$ -labeled styrylpyridines as PET agents for amyloid plaque imaging[J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(1): 89-97.
- [24] Clark C M, Pontecorvo M J, Beach T G, *et al.* Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8): 669-678.
- [25] Reiman E M, Langbaum J B, Fleisher A S, *et al.* Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(Suppl 3): 321-329.
- [26] Sperling R A, Rentz D M, Johnson K A, *et al.* The A4 study: stopping AD before symptoms begin?[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(228): 228fs13. DOI:10.1126/scitranslmed.3007941.
- [27] Xiao H, Choi S R, Zhao R Y, *et al.* A new highly deuterated [ $^{18}\text{F}$ ]AV-45, [( $^{18}\text{F}$ )D15FSP], for imaging  $\beta$ -Amyloid plaques in the brain[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2021, 12(7): 1086-1092.
- [28] Li Y Y, Zhou K X, Zhang X J, *et al.* Fluorine-18-labeled diaryl-azines as improved  $\beta$ -Amyloid imaging tracers: from bench to First-in-Human studies[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(7): 4603-4616.
- [29] Mietelska-Porowska A, Wasik U, Goras M, *et al.* Tau protein modifications and interactions: their role in function and dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 4671-4713.
- [30] Guo T, Noble W, Hanger D P. Roles of Tau protein in health and disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(5): 665-704.
- [31] Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories[J]. *Neurobiol Aging*, 1997, 18(4): 351-357.
- [32] Tanner J A, Iaccarino L, Edwards L, *et al.* Amyloid, tau and metabolic PET correlates of cognition in early and late-onset Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(12): 4489-4505.
- [33] Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, *et al.* Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline[J]. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2381-2387.
- [34] Long J M, Holtzman D M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339.
- [35] Wang Y S, Lin S J, Yeh C H, *et al.* What drives students' cyber entrepreneurial intention: the moderating role of disciplinary difference[J]. *Think Skills Creat*, 2016, 22: 22-35.
- [36] Xia C F, Arteaga J, Chen G, *et al.* [ $^{18}\text{F}$ ]T807, a novel Tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(6): 666-676.
- [37] Chien D T, Bahri S, Szardenings A K, *et al.* Early clinical PET imaging results with the novel PHF-Tau radioligand [F-18]-T807 [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34: 457-468.
- [38] Lu M, Pontecorvo M J, Devous M D Sr, *et al.* Aggregated Tau measured by visual interpretation of flortaucipir positron emission tomography and the associated risk of clinical progression of mild cognitive impairment and Alzheimer disease: results from 2 phase III clinical trials[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(4): 445-453.
- [39] Li Y Y, Liu T Q, Cui M C. Recent development in selective Tau tracers for PET imaging in the brain[J]. *Chin Chem Lett*, 2022, 33(7): 3339-3348.
- [40] Gobbi L C, Knust H, Körner M, *et al.* Identification of three novel radiotracers for imaging aggregated Tau in Alzheimer's disease with positron emission tomography[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(17): 7350-7370.
- [41] Kuwabara H, Comley R A, Borroni E, *et al.* Evaluation of  $^{18}\text{F}$ -RO-948 PET for quantitative assessment of Tau accumulation in the human brain[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(12): 1877-1884.
- [42] Kroth H, Oden F, Molette J, *et al.* Discovery and preclinical characterization of [ $^{18}\text{F}$ ]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.
- [43] Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, *et al.* Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(8): 1112–1134.
- [44] Messerschmidt K, Barthel H, Brendel M, *et al.* (18)F-PI-2620 Tau PET improves the imaging diagnosis of progressive supranuclear palsy[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(11): 1754–1760.
- [45] Bullich S, Mueller A, De Santi S, *et al.* Evaluation of Tau deposition using (18)F-PI-2620 PET in MCI and early AD subjects-a MissionAD tau sub-study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 105. DOI:10.1186/s13195-022-01048-x.
- [46] Liu T Q, Li Y Y, Wang Y, *et al.* Discovery and evaluation of aza-fused tricyclic derivatives for detection of Tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 246: 114991. DOI:10.1016/j.ejmech.2022.114991.
- [47] Liu T Q, Li Y Y, Zhang X J, *et al.* Synthesis and preclinical evaluation of 2-(4-[<sup>18</sup>F]Fluorophenyl)imidazo[1,2-*h*][1,7]naphthyridine ([<sup>18</sup>F]FPND-4): an aza-fused tricyclic derivative as positron emission tomography tracer for neurofibrillary tangle imaging[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(14): 9561–9576.
- [48] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, *et al.* Imaging of Tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls[J]. *Neuron*, 2013, 79(6): 1094–1108.
- [49] Makoto H, Tetsuya S, Masahiro M, *et al.* Novel compound for imaging Tau protein accumulated in the brain: WO2014097474[P]. 2014-06-26.
- [50] Tagai K, Ono M, Kubota M, *et al.* High-contrast *in vivo* imaging of Tau pathologies in Alzheimer's and non-Alzheimer's disease tauopathies[J]. *Neuron*, 2021, 109(1): 42–58.
- [51] Hashimoto H, Kawamura K, Takei M, *et al.* Identification of a major radiometabolite of [<sup>11</sup>C]PBB3[J]. *Int J Nucl Med Biol*, 2015, 42(12): 905–910.
- [52] Fodero-Tavoletti M T, Okamura N, Furumoto S, *et al.* <sup>18</sup>F-THK523: a novel *in vivo* tau imaging ligand for Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(4): 1089–1100.
- [53] Okamura N, Furumoto S, Harada R, *et al.* Novel <sup>18</sup>F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1420–1427.
- [54] Harada R, Okamura N, Furumoto S, *et al.* <sup>18</sup>F-THK5351: a novel PET radiotracer for imaging neurofibrillary pathology in Alzheimer disease[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 208–214.
- [55] Ng K P, Pascoal T A, Mathotaarachchi S, *et al.* Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces <sup>18</sup>F-THK5351 uptake in the human brain[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 25. DOI:10.1186/s13195-017-0253-y.
- [56] Harada R, Hayakawa Y, Ezura M, *et al.* (18)F-SMBT-1: a selective and reversible PET tracer for monoamine oxidase-B imaging[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 253–258.
- [57] Zhou K X, Yang F, Li Y Y, *et al.* Synthesis and evaluation of fluorine-18 labeled 2-phenylquinoxaline derivatives as potential Tau imaging agents[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(3): 1176–1195.
- [58] Fu L P, Zhang J M, Zhou K X, *et al.* *In vivo* imaging of Tau deposition in Alzheimer's disease using both [<sup>18</sup>F]-THK5317 and [<sup>18</sup>F]-S16: a pilot human study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 994750. DOI:10.3389/fnagi.2022.994750.
- [59] Wang Y, Cai L, Zhou K X, *et al.* Biodistribution and dosimetry evaluation for a novel Tau tracer [<sup>18</sup>F]-S16 in healthy volunteers and its application in assessment of Tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 9: 812818. DOI:10.3389/fbioe.2021.812818.
- [60] Walji A M, Hostetler E D, Selnick H, *et al.* Discovery of 6-(Fluoro-<sup>18</sup>F)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-1-yl)isoquinolin-5-amine ([<sup>18</sup>F]-MK-6240): a positron emission tomography (PET) imaging agent for quantification of neurofibrillary tangles (NFTs)[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(10): 4778–4789.
- [61] Koole M, Lohith T G, Valentine J L, *et al.* Preclinical safety evaluation and human dosimetry of [(18)F]MK-6240, a novel PET tracer for imaging neurofibrillary tangles[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(1): 173–180.
- [62] Rombouts F J R, Andrés J I, Ariza M, *et al.* Discovery of *N*-(Pyridin-4-yl)-1,5-naphthyridin-2-amines as potential Tau pathology PET tracers for Alzheimer's disease[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(4): 1272–1291.
- [63] Baker S L, Provost K, Thomas W, *et al.* Evaluation of [<sup>18</sup>F]-JNJ-64326067-AAA Tau PET tracer in humans[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(12): 3302–3313.

- [64] Marques O, Outeiro T F. Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(7): e350. DOI:10.1038/cddis.2012.94.
- [65] Deramecourt V, Bombois S, Muraige C A, *et al*. Biochemical staging of synucleinopathy and amyloid deposition in Dementia with Lewy Bodies[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65(3): 278-288.
- [66] Bate C, Gentleman S, Williams A.  $\alpha$ -Synuclein induced synapse damage is enhanced by amyloid- $\beta$ 1-42[J]. *Mol Neurodegener*, 2010, 5: 55. DOI:10.1186/1750-1326-5-55.
- [67] Korat Š, Bidesi N S R, Bonanno F, *et al*. Alpha-Synuclein PET tracer development—An overview about current efforts[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(9): 847. DOI:10.3390/ph14090847.
- [68] Zeng Q, Cui M C. Current progress in the development of probes for targeting  $\alpha$ -Synuclein aggregates[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(5): 552-571.
- [69] Verdurand M, Levigoureux E, Zeinyeh W, *et al*. In silico, in vitro, and in vivo evaluation of new candidates for  $\alpha$ -Synuclein PET Imaging[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(8): 3153-3166.
- [70] Endo H, Ono M, Takado Y, *et al*. Imaging  $\alpha$ -synuclein pathologies in animal models and patients with Parkinson's and related diseases[EB/OL]. (2023-08-23)[2024-02-22]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.23.349860v5>.
- [71] Meiei C, Higuchi M, Makoto O, *et al*. Novel compound,  $\alpha$ -Synuclein aggregate binder, and use thereof: WO2022045093[P]. 2022-03-03.
- [72] Matsuoka K, Ono M, Takado Y, *et al*. High-contrast imaging of  $\alpha$ -Synuclein pathologies in living patients with multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(10): 2159-2161.
- [73] Molette J. Novel compound for diagnosis: WO2021224489[P]. 2021-11-11.
- [74] Capotosti F, Vokali E, Molette J, *et al*. The development of [ $^{18}$ F]ACI-12589, a high affinity and selective alpha-synuclein radiotracer, as a biomarker for Parkinson's disease and other synucleinopathies[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(Suppl 5): e053943. DOI:10.1002/alz.053943.
- [75] Schapira A H V, Olanow C W, Greenamyre J T, *et al*. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives[J]. *Lancet*, 2014, 384(9942): 545-555.
- [76] Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, *et al*. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice[J]. *Cell*, 1996, 87(3): 493-506.
- [77] Barbaro B A, Lukacsovich T, Agrawal N, *et al*. Comparative study of naturally occurring huntingtin fragments in Drosophila points to exon 1 as the most pathogenic species in Huntington's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 24(4): 913-925.
- [78] Liu L B, Prime M E, Lee M R, *et al*. Imaging mutant Huntingtin aggregates: development of a potential PET ligand[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(15): 8608-8633.
- [79] Delva A, Koole M, Serdons K, *et al*. Biodistribution and dosimetry in human healthy volunteers of the PET radioligands [ $^{11}$ C]CHDI-00485180-R and [ $^{11}$ C]CHDI-00485626, designed for quantification of cerebral aggregated mutant huntingtin[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 50(1): 48-60.
- [80] Liu L B, Johnson P D, Prime M E, *et al*. Design and evaluation of [ $^{18}$ F]CHDI-650 as a positron emission tomography ligand to image mutant Huntingtin aggregates[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(1): 641-656.



**【专家介绍】崔孟超**: 北京师范大学教授, 博士生导师, 放射性药物教育部重点实验室主任。崔孟超教授长期从事靶向于阿尔茨海默病(AD)患者脑内 $\beta$ -淀粉样斑块( $A\beta$ )和Tau蛋白聚集体的分子探针的研发, 多个新药通过多家医院伦理委员会审查, 已完成人体显像研究上百例, 其中靶向于 $A\beta$ 的正电子诊断药物 [ $^{18}$ F]florbetazine 已经获得国内一类新药 I 期临床批件; 已在 *J Am Chem Soc*、*J Med Chem*、*Eur J Med Chem*、*Anal Chem* 等杂志发表百余篇研究论文; 主持重大新药创制子课题, 国家自然科学基金优青项目、联合基金重点项目、面上项目, 北京市自然科学基金面上项目, 北京市科委医药创新品种及平台培育项目等多个科研项目。