

神经影像诊断

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002800

淀粉样蛋白和 tau 蛋白 PET 显像
在痴呆中的临床研究进展

张慧玮, 左传涛

(复旦大学附属华山医院 PET 中心, 上海 200235)



【摘要】人口老龄化导致痴呆,特别是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病率、患病率呈明显上升态势。正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)是近年来蓬勃发展的分子影像学诊断技术之一。在痴呆领域中,以神经病理学为基础,放射性标记的淀粉样蛋白和 tau 蛋白正电子显像剂可以客观地检测脑内异常蛋白沉积分布情况,可广泛应用于 AD 的早期诊断与鉴别诊断、疾病进展与预后评估等方面。本文主要针对淀粉样蛋白和 tau 蛋白正电子显像剂的发展和临床研究现状进行综述。

【关键词】阿尔茨海默病;诊断;正电子显像剂

【中图分类号】R445.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-03-04

Clinical research progress of amyloid and tau protein PET imaging
in dementia

Zhang Huiwei, Zuo Chuantao

(PET Center, Huashan Hospital, Fudan University)

【Abstract】The aging of the population has led to a significant increase in the incidence and prevalence rate of dementia, especially Alzheimer's disease (AD). Positron emission tomography (PET) is one of the most advanced molecular imaging diagnostic techniques in recent years. In the field of dementia, based on neuropathology, radio-labeled molecular probes of amyloid and tau tracer can objectively detect the distribution of abnormal protein deposition in the brain, which can be widely used in the early diagnosis and differential diagnosis of AD, disease progression and prognosis assessment. This paper focuses on the development and clinical research status of molecular probes for amyloid and tau protein.

【Key words】Alzheimer's disease; diagnosis; positron imaging agent

痴呆(dementia)是一种以获得性认知功能损害为核心,并导致患者日常生活能力、学习能力、工作能力和社会交往能力明显减退的综合征。患者的认知功能损害涉及记忆、学习、定向、理解、判断、计算、语言、视空间功能、分析及解决问题等能力,在病程某一阶段常伴有精神、行为和人格异常^[1]。这种疾病给整个社会带来沉重经济负担,导致政府、社区、家庭和个人费用增加。根据 WHO 的报告,2015 年,痴呆症的全

球社会总成本估计为 8 180 亿美元,相当于全球国内生产总值的 1.1%;到 2030 年,照顾痴呆症患者的费用估计将增加到每年 2 万亿美元^[2]。目前,我国 60 岁以上痴呆患者已逾 1 000 万,其中约 60%为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)^[3],是目前最常见的痴呆类型,其他主要形式包括变性病[路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、帕金森病痴呆(Parkinson's disease-dementia, PDD)和额颞叶痴呆]和非变性病(血管性痴呆、正常压力性脑积水及其他疾病引起的痴呆)^[4]。不同形式的痴呆之间界线并不分明,混合形式的痴呆常同时存在。从疾病发展的阶段来看,AD 临床前期(pre-clinical AD, PCAD)是出现临床症状之前,患者脑内已出现特异性病理改变的一个特殊时期,该阶段可长达 15~20 年^[4]。PCAD 为 AD 的早诊断、早干预提供了窗口期,因此近年来 AD 临床领域的研究已从 AD 痴呆期逐渐提前至轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段^[5],甚至 PCAD^[6]。AD 的

作者简介:张慧玮, Email: zhanghuiwei@fudan.edu.cn,

研究方向:神经退行性疾病。

通信作者:左传涛,博士、博导、主任医师,复旦大学附属华山医院 PET 中心副主任,中华医学会核医学分会青年委员会副主任委员。承担国家自然科学基金青年基金资助项目 1 项,面上基金资助项目 3 项, NSFC-NIH 中美合作项目 1 项,在 Brain, Neuroimage, J Cereb Blood Flow Metab, Hum Brain Mapp, Clin Nucl Med, Frontiers 等国际权威期刊发表论文 30 余篇。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81901367、81971641)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1412.006.html>

(2021-05-14)

标志性神经病理改变是神经细胞外 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)异常沉积形成的老年斑和神经细胞内磷酸化的微管相关蛋白 tau 蛋白自聚集出现的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)2 种异常结构。A β 蛋白级联假说表明,过度产生和清除障碍的 A β 蛋白在脑内异常沉积是引发 AD 发病机制的一个主要理论^[7]。

正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)是近年来蓬勃发展的分子影像学诊断技术之一。PET 显像技术是通过正电子核素标记的示踪剂特异性结合病理学/病理生理学生物标志物来实现活体分子显像,提供可定量与可视化的生物信息。已经成功用于临床诊断的代谢、受体、多肽药物和放射免疫显像,所涉及的领域包括肿瘤、神经、精神心理疾病、心肌活力评估、炎症等,为临床各种疾病的早期诊断、鉴别诊断、分期、疗效监控以及评估预后提供有价值的影像学参考。PET 神经显像可被用于 AD、帕金森病、癫痫、脑肿瘤、抑郁症等多种神经精神疾病的临床研究。根据研究目的不同,它既可以作为研究终点,也可作为一种研究方法,为临床研究提供客观证据,为疾病的病因、机制、预后等多个方面的研究提供帮助^[8]。在痴呆方面中,基于 A β 蛋白和 tau 蛋白在 AD 脑内异常沉积的病理学发现,应用这 2 种蛋白相关的正电子显像剂进行 PET 显像可以客观地检测脑内异常蛋白沉积分布情况,有助于 AD 的早期诊断与鉴别诊断、疾病进展与预后评估。

1 A β 蛋白 PET 显像研究进展

A β 蛋白 PET 显像是目前公认的评估活体病理 A β 蛋白脑内沉积的影像学方法。A β 蛋白 PET 显像可为 AD 临床早期诊断及鉴别诊断、预测转归,以 A β 蛋白靶向治疗药物受试者选择等提供客观的评估标准。A β 蛋白 PET 显像从最初使用 ^{11}C -标记的匹兹堡化合物 B(^{11}C -PiB)作为正电子显像剂发展至今,被认为是最经典的 A β 蛋白显像剂,但由于 ^{11}C 标记半衰期短,不利于临床应用及推广。因此,研发了 ^{18}F 标记的显像剂,其半衰期较长且有利于运输及应用,目前已有 3 种 ^{18}F 标记的正电子显像剂(即 florbetapir/AV45、florbetaben、flutemetamol)被开发并由美国食品和药物管理局批准用于临床,显示出了高灵敏度(^{18}F -florbetapir:96%, ^{18}F -florbetaben:98%, ^{18}F -flutemetamol:88%)和高特异性(^{18}F -florbetapir:100%, ^{18}F -florbetaben:89%, ^{18}F -flutemetamol:>80%)^[9-12]。

在 AD 患者脑中往往出现 A β 蛋白的异常沉积。典型的 A β 阳性影像则表现为因灰质摄取增高而导致的灰白质摄取对比明显减弱。在绝大多数病例中,作为参考的小脑皮质因未被疾病累及仍应保留灰质低白质高的摄取差异。AD 患者可出现大脑皮质弥漫性的 A β 蛋白异常沉积,目前认为额叶

和后扣带回可能是早期诊断 AD 的特征性脑区^[13]。通过临床诊断作为金标准,淀粉样 PET 的敏感性为 AD 被报道为 60%~100%,其中大多数研究报告的敏感性为 90%或更高^[14]。

研究证明 A β 蛋白沉积情况与 AD 患者的认知功能存在一定的相关性。应用 ^{18}F -AV45 PET 显像对主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)和 MCI 患者的认知状态与 A β 蛋白沉积情况进行研究,发现患者认知状态与额叶、后扣带回及楔前叶的 A β 蛋白异常沉积存在一定的相关性^[15]。随访研究发现 A β 蛋白沉积阳性的遗忘性轻度认知功能障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者,未来转化为 AD 的概率显著高于 A β 蛋白沉积阴性者;而且在 aMCI 阶段和 SCD 阶段的受试者脑内 A β 蛋白沉积程度与其情景记忆障碍和其他认知障碍严重程度显著相关^[17]。

2 tau 蛋白 PET 显像研究进展

AD 中,tau 蛋白的过度磷酸化削弱了其与其微管的结合,过度磷酸化的 tau 蛋白组装成纤维。异常磷酸化的 tau 蛋白导致配对螺旋样纤维(paired helical filaments, PHF)和神经纤维缠结(nerve fiber tangle, NFT)的形成^[18]。Tau 有 6 种不同的亚型,其中 3 种亚型中每种具有 4 个微管结合重复(4R tau),另 3 种缺乏第 2 重复(3R tau)的亚型,tau 蛋白纤维可能含有 3R tau、4R tau 或两者的结合^[19]。AD 患者的 3R/4R 比值为 1:1。AD 中 NFT 的区域分布遵循一定的模式:在 AD 的临床前期, NFT 首先出现在经鼻皮质(1 阶段和 2 阶段);然后在前驱期扩散到边缘区域;在 AD 痴呆阶段(5~6 阶段), NFT 最终将扩展到相关皮质区^[20]。

第一个问世的 tau 蛋白正电子显像剂 ^{18}F -FDDNP,是一种与 tau 和 A β 均有亲和力的示踪剂^[21]。随后,为了提高特异性和选择性合成了一组新的 tau 蛋白正电子显像剂,包括 ^{18}F -AV1451(又名 ^{18}F -T807、 ^{18}F -Flortaucipir)和 ^{18}F -T808(又名 ^{18}F -AV680), THK 系列(^{18}F -THK523、 ^{18}F -THK5105、 ^{18}F -THK5117、 ^{18}F -THK5317、 ^{18}F -THK5351)和 ^{11}C -PBB3。此为第一代正电子显像剂,在研究中得到了广泛的应用。但是由于第一代正电子显像剂可能的脱靶结合,最近出现了性能改善的第二代正电子显像剂 ^{18}F -MK6240、 ^{18}F -RO948、 ^{18}F -PI2620、 ^{18}F -GTP1、 ^{18}F -PM-PBB3(又名 ^{18}F -APN1607)和 ^{18}F -JNJ311^[23]。

Tau 蛋白显像在诊断 AD 方面的研究发现,多种 tau 蛋白显像剂的临床研究显示脑内 tau 蛋白异常沉积在 AD 中有特定的表现,主要位于内侧颞叶、外侧颞叶和顶叶^[24-29],并且与病理学上报告的脑区相符^[30]。在既往 tau PET 显像的临床研究中发现 tau 蛋白在内侧颞叶的沉积可能是早期诊断 AD 的特征性脑区。与正常对照相比, MCI 患者 tau 蛋白在内侧颞叶出现异常沉积^[31]。在 A β 阳性的 MCI 患者中出现外侧颞叶和顶

叶沉积^[26]。虽然 tau 蛋白显像对于鉴别 MCI 与正常人有一定的价值,但其诊断性能仍低于 AD^[32]。

PET 探测的 tau 蛋白沉积还与认知障碍的临床症状表现出相关性^[33-34],并且进一步研究发现 tau 蛋白的异常沉积与脑内局部糖代谢异常减低和认知功能的减低均存相关性^[35]。Ossenkoppele R 等^[33]的研究表明 ¹⁸F-AV1451 与认知障碍症状显著相关,包括临床前 AD 整体认知能力、处理速度和记忆功能下降。研究显示一项 ¹⁸F-APN-1607 可有效显示 AD 患者脑内 tau 蛋白沉积,特定脑区 tau 蛋白负荷与特定认知损害显著相关^[34]。与对照组比较,AD 组有广泛的皮质 tau 蛋白沉积;记忆功能与全脑、额叶、颞叶、前扣带回、岛叶的 tau 蛋白分布呈显著负相关;视空间功能与枕叶、注意与额叶 tau 蛋白分布呈负相关趋势。

复旦大学附属华山医院 PET 中心研究团队研究显示 ¹¹C-PIB 在 AD 患者脑内的广泛沉积^[15](图 1)。另一方面,tau 蛋白显像剂 ¹⁸F-APN-1607 可有效显示 AD 患者脑内 tau 蛋白沉积(图 1),而且特定脑区 tau 蛋白负荷与特定认知损害显著相关。记忆功能与全脑、额叶、颞叶、前扣带回、岛叶的 tau 蛋白分布呈显著负相关。视空间功能与枕叶、注意与额叶 tau 蛋白分布呈负相关趋势。语言和执行功能与各脑区的 tau 蛋白分布未见显著相关性^[28,34]。利用基于图论的脑网络分析技术,建立了 tau 蛋白网络模型,证明 AD 患者脑内 tau 蛋白沉积存在偏侧性^[20]。

3 其他痴呆症的异常蛋白 PET 显像

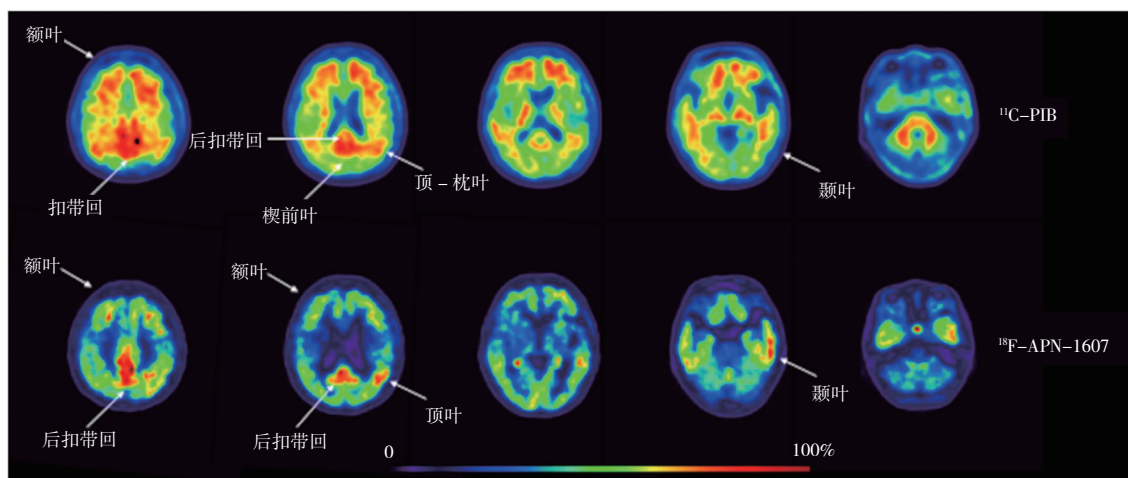
¹¹C-PIB PET 成像显示 50% 的 DLB 病例中 A β 蛋白沉积增加,PDD 中 A β 蛋白沉积更温和、更少。但也有研究显示 PDD 和 DLB 均出现 A β 蛋白沉积增加,但无明显差异,因此

无法相互鉴别。高 A β 蛋白沉积可能提示皮质和纹状体退化进展较快。DLB 中纹状体出现 A β 蛋白沉积,然而在 PDD 中较少^[36]。在痴呆症的 tau 蛋白沉积表现中,tau 蛋白结合具有梯度性,从 PD(不伴痴呆的 PD)(最小)、PDD(低),到 DLB(中级)再到 AD(最高)。然而,与 AD 相比,可疑的 DLB 患者在内侧颞叶的 tau 蛋白沉积更少。相比 PDD,DLB 中颞叶萎缩伴颞下回和楔前叶 tau PET 显像阳性更为常见。而且这种表现可提示 DLB 同时存在类似 AD 的病理变化皮质^[36]。对于 AD 以外的痴呆症异常蛋白沉积研究仍层出不穷,目前有些还尚无定论,有待进一步的研究结果。

4 展 望

AD 的研究越来越受到神经病理学、影像学、神经病学及计算机科学等多学科专业人员的重视,并且需要进行多学科的交流合作完成更有意义的临床工作。同时随着与 AD 相关的生物标志物不断增多,亟需一个临床研究的框架来指导之后的临床研究工作。在此背景下,美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会研究框架小组推荐的一种基于 A β 蛋白(amyloid-A)、tau 蛋白(tau-T)和神经变性或神经元损伤(neurodegeneration/neuronal injury-N)生物标志物(被称为 AT-N)对痴呆研究对象进行分类的系统^[37]。多模态研究更需要各个环节上的标准化及执行规范。从 PET 显像的角度,国外已推出了多项 A β 蛋白的显像指南^[38],我国的《淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识》^[17]也已发表。因此,PET 显像为 AD 的临床研究提供了一个客观的入组和评价标准。

近年来,关于 AD 的治疗药物研发的热点之一是抗 β -淀粉样蛋白抗体^[39-40]和 tau 抗体^[40]。目前大多都处在临床试验阶段。其优点是特异性高,以 A β 和 tau 蛋白为靶点。在临床研



注:上排-大脑皮质放射性摄取弥漫性增高,提示大脑皮质 A β 蛋白沉积;下排-大脑皮质放射性摄取弥漫性增高,以后扣带回及颞叶为明显,提示大脑皮质 tau 蛋白沉积

图 1 AD 的 ¹¹C-PIB 淀粉样蛋白显像和 ¹⁸F-APN-1607 tau 蛋白显像

究中, A β 和 tau 蛋白 PET 显像起到了非常重要的客观评估作用。在入组前客观评估患者是否存在异常蛋白的沉积; 在入组后直观地评价患者脑内异常蛋白清除的情况, 从而评估抗体治疗的有效性。

随着对痴呆研究的深入, 为了证明研究假说和新技术的可靠性, 基于大数据的多中心、多维度临床研究势在必行。如前所述随着越来越多的技术规范的颁布也为多中心研究的开展提供了依据。但是在多中心研究的实践中, 仍有许多问题亟待解决和改进, 比如研究纳入及排除标准的统一性、图像采集流程的规范化、对于不同机型及图像参数差异如何做到分析图像的同质性、PET 显像的质控标准等问题。结合多中心大数据的研究方法, 从多维度研究 AD 脑内异常蛋白沉积, 对于发病机制、诊断及鉴别诊断、介入治疗药物研发是 AD 临床研究的趋势^[38]。

AD 异常蛋白沉积的另一发展方向是图像处理及分析方法的改进。针对 AD 患者通常存在皮质萎缩, A β 和 tau 蛋白在某些脑区的非特异性沉积会对图像的准确性和清晰度造成影响。目前 PET 图像数据分析技术不再局限于既往传统的手动感兴趣区勾画, 逐渐发展为半定量分析结合统计参数图 (statistical parametric mapping, SPM) 分析方法, 甚至大力往特征提取、深度学习及机器学习等人工智能领域发展^[40]。

AD 脑内异常蛋白新靶点的 PET 显像技术也在不断研发中。例如为了鉴别 AD 与具有边缘系统主导的年龄相关性 TDP-43 脑病 (limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, LATE), 需要研发 TDP-43 蛋白特异性 PET 正电子显像剂。临床实践中发现在 AT-N 框架下, 出现 A+T-N+ 或 A-T-N+, 并同时存在内侧颞叶、海马萎缩或葡萄糖代谢减低的特殊人群, 很可能是 LATE, 临床表现易与 AD 混淆, 伴或不伴海马硬化。LATE 与额颞叶变性、AD 可能具有共同的发病机制, 因为 GRN、TMEM106B、ABCC9、KCNMB2 和 APOE 被证明是 LATE 的风险等位基因, 虽然具有 TDP-43 蛋白错误折叠的特征性表现, 但是目前仍并没有可靠的 PET 正电子显像剂在体显示脑内异常的 TDP-43 蛋白, 鉴于 A β 蛋白和 tau 蛋白 PET 显像尚不能完全满足临床及科研实践的需求, TDP-43 蛋白特异性 PET 正电子显像剂亟待研发^[18]。

参 考 文 献

- [1] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970.
- [2] Stephen R, Organization FWH. Risk reduction of cognitive decline and dementia; WHO guidelines[M]. Geneva: World Health Organization, 2019.

- [3] Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(1): 81-92.
- [4] Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(8): 1275-1283.
- [5] Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review[J]. JAMA, 2014, 312(23): 2551-2561.
- [6] Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F, et al. Cognitive and neuroimaging features and brain beta-amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(4): 335-346.
- [7] Chandra A, Valkimadi PE, Pagano G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40(18): 5424-5442.
- [8] Wiseman SJ, Meijboom R, Valdes Hernandez MDC, et al. Longitudinal multi-centre brain imaging studies: guidelines and practical tips for accurate and reproducible imaging endpoints and data sharing[J]. Trials, 2019, 20(1): 21.
- [9] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, 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.
- [10] Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(3): 287-294.
- [11] Sabri O, Becker GA, Meyer PM, et al. First-in-human PET quantification study of cerebral $\alpha\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptors using the novel specific radioligand (-)-¹⁸F-flubatine[J]. Neuroimage, 2015, 118: 199-208.
- [12] 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.
- [13] Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease: a systematic review[J]. Eur J Radiol, 2017, 94: 16-24.
- [14] Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET[J]. Jpn J Radiol, 2019, 37(11): 735-749.
- [15] 张政伟, 朱建华, 姚志文, 等. 淀粉样蛋白显像剂 ¹¹C-PIB 的自动化制备优化及临床初步应用[J]. 同位素, 2017, 30(1): 23-28.
- [16] 任树华, 黄 琪, 胡静超, 等. ¹⁸F AV45 PET 显像在轻微认知下降和轻度认知障碍患者中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(4): 196-200.

- [17] 中华医学会核医学分会,北京认知神经科学学会. 淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2020,40(12):736-742.
- [18] 左传涛,张慧玮,管一晖. 以阿尔茨海默病相关异常蛋白沉积为靶点的 PET 显像[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2020,40(4):193-195.
- [19] Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. Propagation of tau aggregates and neurodegeneration[J]. Annu Rev Neurosci, 2017, 40:189-210.
- [20] 王敏,鲁佳荧,李玲,等. 基于 ^{18}F -APN-1607 PET 显像的阿尔茨海默病 tau 蛋白脑网络及偏侧性研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2021,41(1):28-34.
- [21] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes[J]. Acta Neuropathol, 1991, 82(4):239-259.
- [22] Thompson PW, Ye L, Morgenstern JL, et al. Interaction of the amyloid imaging tracer FDDNP with hallmark Alzheimer's disease pathologies[J]. J Neurochem, 2009, 109(2):623-630.
- [23] 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.
- [24] Sanabria-Bohorquez S, Marik J, Ogasawara A, et al. ^{18}F -GTP1 (genentech tau probe 1), a radioligand for detecting neurofibrillary tangle tau pathology in Alzheimer's disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(10):2077-2089.
- [25] 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.e48.
- [26] Chiotis K, Saint-Aubert L, Savitcheva I, et al. Imaging *in-vivo* tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(9):1686-1699.
- [27] 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.
- [28] 李明,鲁佳荧,李玲,等. ^{18}F -APN-1607 PET 在痴呆患者脑内 tau 蛋白显像中的初步临床应用[J]. 中国临床神经科学, 2020, 28(5):488-493.
- [29] 宁健豪,蒋皆恢,刘春花,等. 基于 ^{18}F -APN-1607 PET 影像的阿尔茨海默病 tau 蛋白沉积相关疾病模式探究[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2020,40(4):213-218.
- [30] Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, et al. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2011, 70(11):960-969.
- [31] Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. Neurology, 2016, 87(4):375-383.
- [32] Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of ^{18}F -florbetapir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. JAMA, 2018, 320(11):1151-1162.
- [33] Ossenkoppele R, Smith R, Ohlsson T, et al. Associations between tau, A β , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease[J]. Neurology, 2019, 92(6):e601-e612.
- [34] 鲁佳荧,蒋皆恢,王敏,等. 阿尔茨海默病患者脑内 tau 蛋白分布与认知组分相关性的 PET 显像研究[J]. 中国临床神经科学, 2020, 28(4):396-404.
- [35] Lu J, Bao W, Li M, et al. Associations of ^{18}F -APN-1607 tau PET binding in the brain of Alzheimer's disease patients with cognition and glucose metabolism[J]. Front Neurosci, 2020, 14:604.
- [36] Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease—dementia: current concepts and controversies[J]. J Neural Transm (Vienna), 2018, 125(4):615-650.
- [37] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4):535-562.
- [38] 张慧玮,左传涛,管一晖. 重视大数据时代下阿尔茨海默病脑内异常蛋白沉积的多维度 PET 显像研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2021,41(1):2-5.
- [39] Gleason A, Ayton S, Bush AI. Unblinded by the light: amyloid-related imaging abnormalities in Alzheimer's clinical trials[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(1):e1.
- [40] Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 887:173554.
- [41] Jiang JH, Zhou HC, Duan HQ, et al. A novel individual-level morphological brain networks constructing method and its evaluation in PET and MR images[J]. Heliyon, 2017, 3(12):e00475.

(责任编辑:冉明会)