

DOI: 10.13376/j.cblls/2023121

文章编号: 1004-0374(2023)08-1105-10

· 技术与应用 ·

成像技术在阿尔茨海默病诊断中的应用

王 健, 武晓丽*

(天津大学生命科学学院, 天津 300072)

摘 要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病, 目前临床尚缺乏有效的治疗方法。由于 AD 的病理变化发生在临床症状之前几十年, 早期诊断和干预有助于缓解疾病进展。目前, 研究正在从基于症状的临床诊断转向基于病理标志物的生物学诊断。本文综述了 AD 最常用的早期诊断成像技术, 介绍其成像原理、局限性和最新研究进展, 并展望了 AD 早期诊断未来可能的发展方向。预测多模态成像和诊疗一体化可能是未来 AD 研究和临床实践的最佳方案。

关键词: 阿尔茨海默病; 成像技术; 早期诊断; 生物标志物

中图分类号: R445; R749.1 **文献标志码:** A

Imaging techniques in the diagnosis of Alzheimer's disease

WANG Jian, WU Xiao-Li*

(School of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease for which there is no effective clinical treatment at present. Since pathological changes in AD occurred decades before clinical symptoms, early diagnosis and intervention contribute to mitigate the progression of AD. Currently, researches have been shifting from symptom-based clinical diagnosis to biological diagnosis based on pathological markers. In this review, we provide an overview of the most common imaging techniques used for early diagnose in AD, describing the respective imaging principles, limitations and recent research advances. Meanwhile, we prospect the possible future directions for early diagnosis of AD. Predicting multimodal imaging and theranostics may be the best solution for future research and clinical practice in AD.

Key words: Alzheimer's disease; imaging technique; early diagnosis; biomarkers

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病, 占全世界所有痴呆症病例的 60%~80%^[1]。疾病会导致短期记忆受损, 影响日常生活, 后期症状包括执行功能、行为改变等其他认知领域的损害, 最终将导致机体丧失行走、吞咽等基本功能从而死亡^[2]。大量研究证实 AD 出现明显的临床痴呆症状之前有一个漫长的临床前阶段, 此阶段可借助生物标志物进行早期诊断, 从基于症状的定义转向基于生物学的 AD 定义^[3-4]。虽然主流学说认为异常 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 沉积是造成 AD 发病的主要原因, 但 AD 的确切发病机制很复杂, 导致其成为全球十大死亡原因中唯一没有有效治疗方法的死亡原因^[5-6]。因此, 现阶段对

疾病的研究重点集中于疾病早期的诊断、干预和预防, 而非治疗。

包括正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、光学成像 (optical imaging, OPI) 在内的成像技术为 AD 提供了诊断方法: 以 AD 关键生物标志物作为识别靶点, 借助特异性探针和高灵敏度成像设备, 在活体状态下对 AD 患者进行成像。本文介绍了目前主流成像技术的应用, 概括了每种

收稿日期: 2023-03-03; 修回日期: 2023-05-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(32170715)

*通信作者: E-mail: wuxiaoli@tju.edu.cn

成像技术的诊断原理、局限性及最新研究趋势。最后, 本文对未来 AD 早期诊断可能的发展方向进行了展望, 以期为该领域的研究提供帮助。

1 正电子发射断层扫描

正电子发射断层扫描 (PET) 是一种放射性核素示踪医学影像技术, 它利用正电子核素标记的化合物作为示踪剂对生物体内的某个生物学过程或特征进行示踪, 进而反映生物体在某些方面的功能或状态^[7]。一些短寿命的核素在衰变过程中释放出正电子, 正电子在行进过程中与邻近的电子发生碰撞, 从而产生方向相反的一对能量为 511 keV 的光子; 这对光子被高度灵敏的照相机捕捉, 并经计算机进行散射和随机信息的校正得到最终图像^[8]。AD 早期诊断常用的 PET 成像技术有靶向淀粉样蛋白 A β 的 PET、靶向微管相关蛋白 Tau 的 PET 和靶向葡萄糖代谢的 PET。

1.1 靶向淀粉样蛋白的PET

A β 是淀粉样蛋白低聚物、原纤维和斑块的组成部分, 参与 AD 病理生理^[9]。A β 来源于淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP), 经 β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (β -site APP-cleaved enzyme 1, BACE1) 和 γ -分泌酶 (γ -secretase) 依次裂解形成^[10]。A β 的清除依赖于脑内的各种清除系统, 包括降解、血脑屏障运输、间质液引流或脑脊液吸收^[11]。一旦 A β 代谢平衡被破坏, 就会引发神经毒性^[12-14]。一项纵向研究表明, 在 A β 阳性的轻度认知障碍 (MCI) 患者中, 最终约 82% 在随访期间发展为 AD, 而大多数 A β 阴性受试者认知稳定^[15]。因此, A β 负荷是 AD 临床前阶段和疾病进展期的可靠指标, 靶向 A β 的 PET 通过对淀粉样蛋白变化的早期监测, 可在 AD 受试者鉴别和疾病进展预测方面发挥重要作用。

¹¹C-匹兹堡化合物 B (¹¹C-PIB) 是第一个选择性 A β 示踪剂, 极大地推动了靶向 A β 的 PET 的研究发展。¹¹C-PIB 是硫黄素 T 的衍生物, 硫黄素 T 是一种广泛用于体外观察淀粉样蛋白的染料, ¹¹C-PIB 可以与 β -片状结构结合, 特别是对斑块中的 A β 纤维具有高亲和力 ($K_i = 20.2$ nmol/L)^[16]。尽管 ¹¹C-PIB 有很多优点, 但 ¹¹C 的半衰期很短 (半衰期为 20 min), 限制了它的使用。为了解决这一困境, 研究人员开发了 ¹⁸F (半衰期为 110 min) 标记的放射性示踪剂, 它被称为第二代淀粉样蛋白成像放射性示踪剂。¹⁸F 较长的半衰期使这些示踪剂可以集中生

产和区域分布, 大大降低了成本, 使 AD 研究得以广泛开展。但是, 目前大多数可用的放射性示踪剂只能与不溶性原纤维中的 A β 结合, 而可溶性 A β 聚集物才是导致神经功能障碍的 A β 的神经毒性形式, 且可溶性 A β 的含量与 AD 严重程度相关性强于淀粉样斑块^[13, 17-18]。因此, A β 示踪剂需要可视化可溶性寡聚物, 以便深入研究它们在 AD 病理中的作用。目前, 第三代靶向 A β 的 PET 示踪剂, 一种基于抗体的放射性配体 ¹²⁵I-mAb158, 被报道对可溶性原纤维具有高亲和力, 已被广泛用于诊断和治疗研究^[19]。

1.2 靶向微管相关蛋白Tau的PET

Tau 蛋白是一种主要位于中枢神经系统轴突的多功能微管相关蛋白, 在稳定微管中起着至关重要的作用^[20], 而微管对于神经元的完整性和轴突运输至关重要^[21-23]。正常的 Tau 是展开的和可溶性的, 聚集倾向很小。然而, Tau 蛋白的磷酸化会抑制 Tau 蛋白对微管的亲和力, 促进微管分解, 从而损害微管功能。过度磷酸化的 Tau 蛋白可聚集并形成成对的螺旋丝 (phf) 和直丝, 其中 phf 形成的神经纤维缠结 (NFTs) 是 AD 最基本的病理特征之一, 它会破坏神经元功能并导致细胞死亡^[20]。

首批选择性 Tau-PET 示踪剂基于芳基喹啉衍生物 (THK Series), 可作为脑内活体靶向 Tau 的 PET 成像探针^[20, 24-25]。化合物 ¹⁸F-THK5105 和 ¹⁸F-THK5117 表现出良好的脑吸收, 并可被快速清除; 临床 PET 研究显示, 这些放射性示踪剂能够区分 AD 受试者的大脑与健康对照组的大脑^[25]。¹¹C 标记的 PBB3 是另一种靶向 Tau 的放射性 PET 示踪剂, 该化合物对 Tau 的结合亲和力比 A β 高 50 倍, 可与多种 Tau 异构体结合^[26]; 但其缺点为在放射性示踪剂中使用半衰期较短的 ¹¹C, 这限制了其可用性^[27]。

1.3 靶向葡萄糖代谢的PET

影响中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的多种疾病与神经元的葡萄糖摄取受损有关^[28]。与同龄健康个体相比, AD 患者的葡萄糖代谢低下首先发生在大脑的颞顶区, 包括楔前叶和后扣带皮层^[29]; 而且, 随着疾病的进展, 代谢缺陷逐渐加重^[30]。氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (FDG-PET) 可以测量静息状态下葡萄糖的脑代谢率作为神经元活动的体现, 而不需要认知活动^[31]。由于脑代谢下降也与年龄有关, 健康的年龄匹配个体会表现出相应正常的脑代谢模式。通过比较 AD 患者和同龄健康个体与脑代谢和突触活动相关的放射性标

记葡萄糖类似物的摄取情况, 可以揭示 AD 的异常代谢模式, 也被称为 AD 患者 FDG-PET 内表型^[29,31-32]。

最早成功应用 FDG-PET 研究 AD 的是 Benson 等^[33]在 1983 年的一个研究项目, 该项目对 AD 患者和多发性脑梗死痴呆患者进行了研究。研究结果显示, 在 AD 患者中, 几乎所有的大脑区域都表现出葡萄糖代谢降低。随着 PET 扫描评估的自动化方法不断增加, 对不同研究中心或不同设备获得的 FDG-PET 图像的评估更加一致, 因此研究人员考虑可以利用 FDG-PET 来诊断患者。Silverman 等^[34]的一项大型研究使用 FDG-PET 作为诊断工具, 探究其识别 AD 的敏感性和特异性。结果表明, FDG-PET 检测 AD 的敏感性为 94%, 特异性为 73%, 表明 FDG-PET 可以用于检测 AD。多年来, FDG-PET 逐渐成为早期诊断 AD 和其他类型神经退行性疾病的特异性技术^[32,35]。但由于葡萄糖代谢降低并非 AD 特异性病理, 因此存在误诊的可能。

1.4 PET 成像研究趋势及发展状况

多年来, AD 相关 PET 成像的研究重点一直是针对糖代谢、A β 沉积和 Tau 负荷的成像。然而, 由于这些生物标志物都不能作为诊断 AD 和疾病进展的完美生物标志物, 研究的重点转为寻找能反映 AD 进展的新型生物标志物^[36]。多年来, 几种新的生物标志物已被用于 AD 成像。突触囊泡糖蛋白 2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A) 被认为在 AD 中具有临床价值, 可以反映突触的密度^[37]。该蛋白位于分泌囊泡的细胞膜中, 在整个大脑中普遍表达, 低水平的 SV2A 是 AD 中突触丢失的生物标志物。¹⁸F-UCB-J 是一种 PET 放射性示踪剂, 灰质中 ¹⁸F-UCB-J 摄取的改变与 SV2A 的表达和突触密度降低相关^[38-39], 因此 SV2A 可作为新型 PET 成像标志物。另有研究表明, 晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 可调节 AD 中 A β 的神经毒性^[40]。RAGE 可与 A β 结合导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的释放, 进而促进老年斑和神经纤维缠结的形成, AD 受试者的 RAGE 水平明显高于认知健康对照组^[41]。因此, 研究认为在 AD 的早期阶段, RAGE 是一种有效的生物标志物。¹¹C-FPS-ZM1 是一种用于大脑 RAGE PET 成像的放射性示踪剂。由于 RAGE 过表达被认为先于 A β 斑块的形成, 用 ¹¹C-FPS-ZM1 对 RAGE 进行 PET 成像可能是 AD 早期诊断的有力工具^[40,42]。

此外, PET 成像存在一些方法上的局限性, 其最大的缺点是空间分辨率较差, 特别是在分析小区

域或皮质厚度和体素区域具有相似尺寸的区域时^[43]。可能的解决方案是将 PET 和 MR 结合, 使其能有更好的解剖精度和部分体积校正^[44]。对于成像设备性能的改造也是 PET 脑成像的研究重点, 中国科学院深圳先进技术研究院成功研发了国内首台高清晰磁共振兼容人脑 PET 功能成像仪器 (命名为“SIAT bPET”), 该仪器通过结合 PET 与 MR 技术, 使得设备性能在空间分辨率和效率等指标上处于国际领先水平。仪器使用高三维分辨率双端读出探测器, 其大口径成像系统可达到 14% 的中心效率 (350~750 keV 能量窗), 其成像视野优于 1.4 mm 的空间分辨率; 与其他仪器相比, SIAT bPET 的效率提高近 2 倍 (从 7.2% 到 14%), 平均体分辨率提高 30 倍以上 (从约 64 mm³ 到 2 mm³)^[45]。

2 磁共振成像

磁共振成像 (MRI) 是利用磁场原理将人体置于强大均匀的静磁场中, 通过特定的无线电波脉冲来改变区域磁场, 借此激发人体组织内的氢质子核产生共振现象而发生信号, 经计算机处理最终成像。通过 AD 神经病理学的体内可视化, MRI 研究在 MCI 和 AD 的临床鉴定中发挥着至关重要的作用; MRI 成像原理不同于 PET 成像等核医学检查, 它避免了射线辐射对人体的损害, 属于无创性检查, 其诊断方式包括传统的结构磁共振成像 (structural magnetic resonance imaging, sMRI)^[46-47] 和更先进的功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)。

2.1 结构磁共振成像 (sMRI)

sMRI 成像方式是通过显示脑萎缩和其他静态组织异常来对 AD 患者进行诊断。患者脑内的内侧颞叶 (medial temporal lobe, MTL) 结构中首先出现 AD 的病理性变化, 接着包括内嗅皮层 (entorhinal cortex, ERC) 和海马体可以观察到萎缩结构^[48]。与对照组相比, AD 患者的海马体积减少 26%~27%, ERC 体积减少 38%~40%; 随着疾病的进展, 萎缩进展到 MTL 的其余部分, 内侧颞回、海马旁、梭状回以及颞极发生灰质损失^[49]。此外, AD 患者还表现出较大的海马体积缩小和额叶的脑卒中。其他边缘结构包括杏仁核、嗅球束、扣带回和丘脑也在 AD 中受到影响^[50-52], 这些脑结构的组织异常均可用 MRI 技术来进行诊断。

2.2 功能性磁共振成像 (fMRI)

由于脑结构的变化多发生于疾病的中后期, 传

统的 sMRI 成像技术无法满足疾病早期诊断的需求, 因此更先进的 fMRI 技术被用来对 AD 患者进行早期诊断, 包括弥散张量成像 (diffusion weighted imaging, DTI)、动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL) 和磁共振波谱 (MR spectroscopy, MRS) 等技术。

DTI 是通过测量水分子的位移来表征脑白质束的完整性。DTI 的主要指标包括平均扩散率 (MD)、水分子扩散的平均速率、各向异性分数 (FA) 和与扩散相关的变异性^[53]。在 AD 患者中, MD 的增加主要表现在顶叶、枕部、额部、颞部以及海马体; FA 减少局限于扣带、上外侧束、胼胝体、钩状束以及整个颞部、枕部和额部白质。然而, DTI 技术对水分子的运动表现出特别的敏感性, 这可能导致伪影的出现; 相对较长的扫描时间会增加这种错误出现的概率, 表明该技术不是特别适合实际的临床应用^[54-55]。ASL 技术是通过检测神经血管系统的变化, 即脑血流 (CBF) 的变化来诊断 AD。AD 患者的后扣带、楔前叶、枕叶、颞叶、顶叶皮质区以及额叶、眶额叶皮层和海马区均存在明显的脑血流下降, 因此可以进行 AD 的早期诊断。但 ASL 利用磁性标记的血液水作为示踪剂, 不同患者个体的血管差异可能导致信号强度的人为改变, 容易被误认为与疾病相关的异常。ASL 在临床应用中的另一个障碍是其信噪比较低, 导致图像质量下降^[56-58]。MRS 技术通过评估脑代谢物水平来对 AD 患者进行诊断, 其参数以浓度或浓度比值来表示, 再进行标准化。在检查 AD 患者的区域特异性变化时, 在顶叶区域发现较低的 N-乙酰天冬氨酸 (N-acetyl-aspartate, NAA) 和 NAA/肌酸 (creatine, Cr), 较高的肌醇 (myo-inositol, ml) 和 ml/Cr 比值, 而且顶叶 NAA/ml 比值也被认为是 AD 的有效鉴别指标; 但是, 这项技术受到其低灵敏度的限制, 很难用于 AD 的诊断^[59-61]。

2.3 MRI成像研究趋势及发展状况

由于成像方式有限, 以往的 MRI 成像研究大

多集中在利用结构图像建立分类模型, 未来的研究还应考虑纳入 AD 的其他影像学特征。对于更复杂的模型, 其普遍性需要在大型和多中心数据集内进行交叉验证^[62]。同时, 基于特定设计和后处理方法的数据协调有望消除不同型号仪器之间的可变性并提高数据一致性, 建立统一的检测标准^[63]。

人工智能对于新型 MRI 仪器的开发也具有重大意义。利用基于深度学习的重建算法, 可以显著缩短成像的扫描时间^[64], 提高成像的空间和时间分辨率, 增加可以处理的信息量。基于人工智能的检测和分割算法也可以很好地识别脑部病变并提供定量措施^[65-67], 在诊断和预后方面也有很大潜力。

3 光学成像(OPI)

MRI 成像和 PET 成像在内的成像方式为 AD 提供了非侵入性的诊断能力, 但由于其始终“开启”的信号状态, 易受到分子敏感性和特异性的影响^[68-70]。近年来, 生物分子光学成像, 作为一种能够实时可视化和测量疾病标志物的成像方法, 在生物分析领域引起了广泛的关注^[71-72]。光学成像是通过外部光源激发生物体内注射进去的荧光探针, 使其产生光或者超声信号, 从而进行检测的成像方式 (图 1)。简单地说, 某些物质如反应物、中间体和荧光团被 AD 中某些疾病标志物活化后, 形成高能量中间体, 将吸收的能量通过荧光或者超声的形式释放出来, 该信号可通过仪器进行检测^[73]。根据所检测的信号不同, 常用的光学成像手段包括荧光成像 (fluorescence imaging, FI) 和光声成像 (photoacoustic imaging, PAI)。由于光学成像大多是检测疾病过程中细胞和分子等标志物的异常, 因此其与检测器官发生了器质性变化的传统医学影像技术相比, 更符合早期诊断的特性。再加上其仅在识别疾病标志物后才“开启”的信号状态^[70], 使之具有高灵敏度和特异性的特点, 已被广泛用于 AD 临床前动物研究^[74-76], 具有较广阔的应用前景。

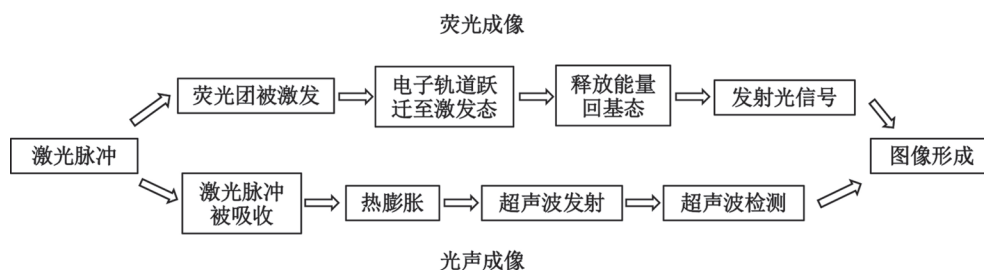


图1 荧光成像和光声成像机理

3.1 荧光成像(FI)

荧光成像所用的探针分子结构通常由三部分组成: 荧光基团 (fluorophore)、响应基团 (receptor) 和连接体 (spacer)。其中, 响应基团用来识别特异性病理标志物, 它决定了探针分子的特异性和选择性; 荧光基团决定了探针成像的灵敏度; 连接体用于把两部分连接起来^[77]。荧光探针的传感机制通常是通过调节其内部电子供体和受体之间的分子内电荷转移 (intramolecular charge transfer, ICT) 过程来实现的。实现荧光探针分子水平特异性的一种通用策略是将强荧光团与病理标志物特异性的响应基团部分结合起来, 这种结合降低了供体的电子捐赠能力, 导致 ICT 阻塞和荧光信号的猝灭。随后探针暴露于靶向病理标志物, 病理标志物选择性地切割掉响应基团, 探针恢复强光信号, 从而实现病理标志物实时“开启”成像^[78]。

AD 成像中常用波长大于 650 nm 的近红外 (NIR) 发射荧光探针, 因为在这个范围内的荧光检测可以减少组织自发荧光、增强组织穿透深度和减少光散射^[79]。因此, 近年来研究人员设计合成了多种近红外荧光探针, 用于检测小鼠神经元和大脑中的金属离子、活性氧等^[80]。金属离子与 A β 之间直接产生相互作用, 促进 A β 沉积及淀粉样斑块形成。研究发现, AD 患者脑内维持细胞正常生理功能的金属离子浓度升高, 是 AD 早期的一个重要病理特征^[81]。Tian 团队设计并合成了一种基于 ICT 的荧光探针, 并应用于活细胞、海马组织和斑马鱼中 Zn²⁺ 的成像; 该探针成功可视化了 Zn²⁺, 并探索了其在体内的分布; 动物成像结果显示, AD 小鼠海马组织中 Zn²⁺ 浓度高于正常小鼠^[82]。在 AD 中, 神经炎症不仅继发于 A β 和 tau 异常, 而且是疾病病理学的重要组成部分。导致炎症的主要成分活性氧可对生物大分子造成严重损伤, 从而加速细胞衰老、死亡和神经系统疾病的发生。唐波团队利用荧光探针在活体动物中原位观察脑部 ONOO⁻ 水平的变化, 体内脑成像结果显示 AD 小鼠早在 4 个月大时脑部 ONOO⁻ 水平便开始升高^[83]。

3.2 光声成像(PAI)

尽管荧光成像探针可对 AD 多种指标进行检测, 但组织中的强光色散导致荧光信号的空间分辨率随着图像深度的增加而迅速下降, 有限的组织穿透深度削弱了其体内的成像能力^[78]。而光声成像是一种结合光和声音的混合成像方式, 可以弥补脑成像中的分辨率和穿透深度问题。在光声成像中, 脉

冲激光照射目标, 入射的光子随后被目标中的发色团吸收, 导致组织温度瞬时升高。局部升温引起局部压力升高, 导致发射宽频、低振幅的超声波。由于声波在软组织中的散射和衰减通常小于光, 因此光声成像可以形成高分辨率图像。光声成像的高分辨率、无标记成像特性使其在 AD 疾病诊断中具有很强的实用性^[84-85]。

Park 等^[86]证实了 CDnr7 探针在 AD 小鼠大脑多光谱光声成像中的应用。在该研究中, CDnr7 被用于靶向大脑炎症区域; 成像结果表明, 在注射探针 20 min 后, 与健康大脑相比, AD 大脑皮层表现出更高的强度, 证实了光声成像在临床环境中区分 AD 大脑与健康大脑的潜力。Wang 等^[87]设计了一种可以跨过血脑屏障的 PA 探针, 用于检测 AD 小鼠脑内 Cu²⁺; 光声成像结果显示, 来自探针的强信号在 AD 小鼠大脑中广泛分布, 而在健康大脑或注射 PBS 的 AD 小鼠大脑中信号很少。

3.3 光学成像研究趋势及发展状况

虽然光学成像因其特异性强、灵敏度高有着较广阔的应用前景, 但目前光学探针的设计集中在近红外一区 (NIR-I, 650~900 nm), 而 NIR-I 探针存在严重的组织吸收、光散射和自发荧光。这种强烈的光-组织相互作用会导致信号穿透深度较浅、信噪比较差, 从而无法实现高保真的深部脑组织成像^[88]。研究表明, 近红外二区 (NIR-II, 900~1 700 nm) 光学成像将为临床荧光诊断带来创新, 此窗口的光学探针具有分辨率高、穿透深度深、自发荧光干扰低、信噪比大等固有优点^[71], 拥有更高的诊断质量^[89-91]。Miao 等^[88]设计了一种 NIR-II 探针用于 AD 模型小鼠中 A β 斑块的特异性检测。研究发现, 该探针对 A β 原纤维具有高亲和力, 并能通过抑制分子内电荷转移效应与 A β 原纤维结合, 进而特异性激活其 NIR-II 荧光。总体而言, 该探针具有合适的亲脂性、理想的血脑屏障 (BBB) 穿透性和 NIR-II 荧光深层穿透性。

生物组织与光的相互作用导致传统光学成像深度有限。为更好地将光学成像应用于人体, 实现高体素分辨率和大范围的三维探测, 还需将传统光学成像与其他 MR、PET 成像方式相结合^[92-93]。Ren 等^[94]利用荧光分子断层扫描-磁共振成像与姜黄素衍生物荧光探针 CRANAD-2 实现了全 3D 大脑覆盖, 以检测脑淀粉样病变 arcA β 小鼠模型中 A β 的积累; 其中, 一个自制的荧光系统用于数据采集, 而另一个特定的软件平台能够将 MRI 衍生的信息

集成为荧光图像重建的先验信息。该实验证明了使用多模态 FI-MRI 策略在可视化 A β 沉积中的可行性。

4 AD成像诊断的问题和挑战

PET、MRI 和 OPI 是目前主流的应用于 AD 诊断的成像技术, 经过不断的优化, 已广泛应用于 AD 诊断领域的研究。尽管各有其独特的优势, 但也存在一些亟待解决的问题(表 1)。PET 作为临床最常见的 AD 诊断技术, 使用广泛, 但放射性核素示踪剂会对人体造成损害, 且示踪剂价格高昂导致检测费用高。MRI 作为一种无侵入无创性检查, 避免了对身体的损害, 但检测的灵敏度较低, 会导致假阳性信号的出现, 且 fMRI 检测只能在 AD 出现实质性的结构病变时才能应用。此外, 不论是 PET 还是 MRI, 对检测的医生都提出了较高要求, 只有具备专业影像学知识才能准确做出诊断。生物分子光学成像是近些年新兴的技术, 诊断方便、灵敏度高、特异性强, 且只在识别特定标志物后才会有信号, 是一种非常有前景的诊断方式, 但目前发展不成熟、技术手段不完善, 尚无准确的金标准病理标志物, 且外源输入探针需要考虑其对身体的损害, 还需要继续进行优化和研究。

5 总结与展望

AD 作为一种尚无有效治疗方法的疾病, 早期诊断至关重要。在早期发现疾病, 就有机会延缓疾病进展, 甚至阻碍疾病的发展进程。此外, 监测疾病病理标志物可以深入了解疾病的进展, 并用于跟踪病情和评估治疗方法的有效性^[96]。尽管成像技术发展很快, 但没有任何单一的病理标志物能够提供早期神经退行性疾病所需的诊断确定性, 其诊断需要结合病理和神经退行性变的生化和神经影像学标

志物的多模式方法^[97-98]。Li 等^[99]设计了一种神经保护性的双模态纳米探针, 通过将 A β 特异性的氰化物传感器与超顺磁性氧化铁纳米粒子整合在一起, 形成一种有效的近红外成像 (NIRI)/ 磁共振成像 (MRI) 造影剂, 在体内对 A β 亚型进行成像。该纳米探针已成功地应用于体内荧光成像, 对 A β 亚型具有高灵敏度和选择性, 并在 APP/PS1 转基因小鼠模型中产生了高空间分辨率的 MRI 图像。作为一种强大的体内双模态成像工具, 对人类 AD 的早期检测和诊断具有极大的应用潜力。因此, 进一步开发多模态成像 AD 探针, 可以提供高保真的 AD 图像, 以清晰地定位 AD 病理标志物, 对 AD 进行早期诊断。

同时, 诊疗一体化探针是 AD 成像检测未来研究的新方向。多数 AD 成像的病理标志物, 例如 A β 蛋白、Tau 蛋白等, 均是过量且对 AD 病情发展有害的物质。如能将成像和治疗功能整合到一个探针中, 则可在成像的同时, 有效破坏 A β 聚集, 降低其生理活性, 有利于抑制 AD 进展^[100]。因此, 成像探针与治疗药物作用靶点相同, 诊断与治疗相结合, 已成为 A β 沉积早期可视化干预的新策略^[71]。例如, 2016 年, Li 等^[101]报道了一种具有双重近红外成像和 A β 聚集抑制功能的 AD 治疗探针。研究人员通过在不同带电分子骨架中引入亲脂性烷基链制备探针, 发现该探针与 A β 亚型的亲和力更高, 对 AD 诊断具有较高的荧光成像保真度。更重要的是, 该探针不仅可以显示 A β 斑块, 而且可以抑制 A β 单体自聚集形成有毒低聚物。因此, 诊疗一体化为 AD 疾病的成像和治疗开辟了新的途径。

综上所述, 不论是 PET、MRI 还是 OPI, 都可用于评估特定的目标, 且根据其成像特点, 各自具有不同的适用场景。由于单一成像方式固有的局限

表1 AD早期诊断影像学技术的优势和局限性

成像方式	优势	局限性	参考文献
PET 靶向A β 的PET	高灵敏度和特异性	与A β 沉积和疾病严重程度之间的弱相关性	[95]
靶向Tau的PET	神经纤维病理和神经退化之间的强相关性	放射性核素导致的毒性	[20]
靶向葡萄糖代谢的PET	研究广泛、技术成熟、高敏感性和特异性	葡萄糖代谢降低非AD特异性病理	[31]
MRI sMRI	强大的检测准确性和能力	大脑结构的变化发生在疾病的中期和晚期阶段	[47]
fMRI	适用于早期诊断	较低敏感度和信噪比	[55, 59]
OPI FI	荧光探针易于设计	组织穿透性差, 光与组织相互作用强	[78, 80]
PAI	组织穿透性强, 识别响应物后才开启信号状态	技术不成熟, 无法满足临床条件	[84]

性, 没有任何一种成像模式可以提供有关结构、功能及特定疾病标志物的所有信息。因此, 将多种成像模式结合, 构建特异性强、敏感度高、成像效果好的多模态探针, 是后续 AD 成像研究和发展的重点。

[参 考 文 献]

- [1] 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2022, 18: 700-89
- [2] Mostafavi S, Gaiteri C, Sullivan SE, et al. A molecular network of the aging human brain provides insights into the pathology and cognitive decline of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 811-9
- [3] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397: 1577-90
- [4] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement*, 2011, 7: 263-9
- [5] Wisniewski T, Drummond E. Future horizons in Alzheimer's disease research. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 168: 223-41
- [6] Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, et al. Alzheimer's disease: treatment strategies and their limitations. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 13954
- [7] Hnilicova P, Kantorova E, Sutovsky S, et al. Imaging methods applicable in the diagnostics of Alzheimer's disease, considering the involvement of insulin resistance. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 3325
- [8] Burkett BJ, Babcock JC, Lowe VJ, et al. PET imaging of dementia: update 2022. *Clin Nucl Med*, 2022, 47: 763-73
- [9] Hamley IW. The amyloid β peptide: a chemist's perspective. Role in Alzheimer's and fibrillization. *Chem Rev*, 2012, 112: 5147-92
- [10] Blennow K, Mattsson N, Schöll M, et al. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36: 297-309
- [11] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain--implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12: 248
- [12] Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10: 698-712
- [13] Lee SJC, Nam E, Lee HJ, et al. Towards an understanding of amyloid- β oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 310-23
- [14] Turner PR, O'Connor K, Tate WP, et al. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol*, 2003, 70: 1-32
- [15] Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an ^{11}C -PIB PET study. *Neurology*, 2009, 73: 754-60
- [16] Klunk WE, Wang Y, Huang GF, et al. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid- β protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci*, 2001, 69: 1471-84
- [17] Esparza TJ, Zhao H, Cirrito JR, et al. Amyloid- β oligomerization in Alzheimer dementia versus high-pathology controls. *Ann Neurol*, 2013, 73: 104-19
- [18] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-54
- [19] Magnusson K, Sehlin D, Syvänen S, et al. Specific uptake of an amyloid- β protofibril-binding antibody-tracer in A β PP transgenic mouse brain. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37: 29-40
- [20] Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17: 5-21
- [21] Kevenaar JT, Hoogenraad CC. The axonal cytoskeleton: from organization to function. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 44
- [22] Tzioras M, McGeachan RI, Durrant CS, et al. Synaptic degeneration in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19: 19-38
- [23] Montalto G, Ricciarelli R. Tau, tau kinases, and tauopathies: an updated overview. *Biofactors*, 2023, 49: 502-11
- [24] Mattsson N, Insel PS, Landau S, et al. Diagnostic accuracy of CSF A β 42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1: 534-43
- [25] Ballatore C, Lee VMY, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 663-72
- [26] Ben Bouallègue F, Mariano-Goulart D, Payoux P. Comparison of CSF markers and semi-quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease diagnosis and in cognitive impairment prognosis using the ADNI-2 database. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9: 32
- [27] Yousefzadeh-Nowshahr E, Winter G, Bohn P, et al. Comparison of MRI-based and PET-based image pre-processing for quantification of ^{11}C -PBB3 uptake in human brain. *Z Med Phys*, 2021, 31: 37-47
- [28] Panegyres PK, Rogers JM, McCarthy M, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. *BMC Neurol*, 2009, 9: 41
- [29] Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, et al. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2: a006213
- [30] Hampel H, Frank R, Broich K, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 560-74
- [31] Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med*, 2014, 39: e413-26
- [32] Henriques AD, Benedet AL, Camargos EF, et al. Fluid and imaging biomarkers for Alzheimer's disease: where we stand and where to head to. *Exp Gerontol*, 2018, 107: 169-77
- [33] Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA, et al. The

- fluorodeoxyglucose ^{18}F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol*, 1983, 40: 711-4
- [34] Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*, 2001, 286: 2120-7
- [35] Mosconi L, Berti V, Glodzik L, et al. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20: 843-54
- [36] van Oostveen WM, de Lange ECM. Imaging techniques in Alzheimer's disease: a review of applications in early diagnosis and longitudinal monitoring. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 2110
- [37] Bao W, Jia H, Finnema S, et al. PET imaging for early detection of Alzheimer's disease: from pathologic to physiologic biomarkers. *PET Clin*, 2017, 12: 329-50
- [38] Mercier J, Provins L, Valade A. Discovery and development of SV2A PET tracers: potential for imaging synaptic density and clinical applications. *Drug Discov Today Technol*, 2017, 25: 45-52
- [39] Finnema SJ, Nabulsi NB, Eid T, et al. Imaging synaptic density in the living human brain. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 348ra96
- [40] Kong Y, Liu C, Zhou Y, et al. Progress of RAGE molecular imaging in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 227
- [41] Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, et al. Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's disease (AD): from risk factors to therapeutic targeting. *Cells*, 2020, 9: 383
- [42] Luzi F, Savickas V, Taddei C, et al. Radiolabeling of $^{[11]\text{C}}$ FPS-ZM1, a receptor for advanced glycation end products-targeting positron emission tomography radiotracer, using a $^{[11]\text{C}}\text{CO}_2$ -to- $^{[11]\text{C}}\text{CO}$ chemical conversion. *Future Med Chem*, 2020, 12: 511-21
- [43] Habib M, Mak E, Gabel S, et al. Functional neuroimaging findings in healthy middle-aged adults at risk of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2017, 36: 88-104
- [44] Jena A, Renjen PN, Taneja S, et al. Integrated ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging (^{18}F -FDG PET/MRI), a multimodality approach for comprehensive evaluation of dementia patients: a pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging*, 2015, 25: 342-52
- [45] 闻坤. 深圳成功研发国内首台高端磁兼容脑PET成像仪[N]. 深圳特区报, 2023-02-05(A01)
- [46] Li J, Lu H. MRI-informed cortical features for brain age prediction in age-specific adulthoods. *Hum Brain Mapp*, 2023, 44: 301-3
- [47] van der Thiel MM, Backes WH, Ramakers IHGB, et al. Novel developments in non-contrast enhanced MRI of the perivascular clearance system: what are the possibilities for Alzheimer's disease research? *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 144: 104999
- [48] Du AT, Schuff N, Kramer JH, et al. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology*, 2004, 62: 422-7
- [49] Li X, Coyle D, Maguire L, et al. Gray matter concentration and effective connectivity changes in Alzheimer's disease: a longitudinal structural MRI study. *Neuroradiology*, 2011, 53: 733-48
- [50] Cavedo E, Boccardi M, Ganzola R, et al. Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 2011, 76: 727-33
- [51] Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, et al. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease--a MRI study. *Neurobiol Aging*, 2009, 30: 838-41
- [52] Guo X, Wang Z, Li K, et al. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2010, 468: 146-50
- [53] Madden DJ, Bennett IJ, Burzynska A, et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822: 386-400
- [54] Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 2006, 51: 527-39
- [55] Corroenne R, Arthuis C, Kasprian G, et al. Diffusion tensor imaging of fetal brain: principles, potential and limitations of promising technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022, 60: 470-6
- [56] Mak HKF, Qian W, Ng KS, et al. Combination of MRI hippocampal volumetry and arterial spin labeling MR perfusion at 3-Tesla improves the efficacy in discriminating Alzheimer's disease from cognitively normal elderly adults. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41: 749-58
- [57] Chao LL, Buckley ST, Kornak J, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010, 24: 19-27
- [58] Huang D, Guo Y, Guan X, et al. Recent advances in arterial spin labeling perfusion MRI in patients with vascular cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43: 173-84
- [59] Reiman EM, Jagust WJ. Brain imaging in the study of Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2012, 61: 505-16
- [60] Zhu X, Schuff N, Kornak J, et al. Effects of Alzheimer disease on fronto-parietal brain N-acetyl aspartate and myo-inositol using magnetic resonance spectroscopic imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, 20: 77-85
- [61] Kherchouche A, Ben-Ahmed O, Guillevin C, et al. Attention-guided neural network for early dementia detection using MRS data. *Comput Med Imaging Graph*, 2022, 99: 102074
- [62] Jin D, Zhou B, Han Y, et al. Generalizable, reproducible, and neuroscientifically interpretable imaging biomarkers for Alzheimer's disease. *Adv Sci*, 2020, 7: 2000675
- [63] Tong Q, Gong T, He H, et al. A deep learning-based method for improving reliability of multicenter diffusion kurtosis imaging with varied acquisition protocols. *Magn Reson Imaging*, 2020, 73: 31-44
- [64] Hyun CM, Kim HP, Lee SM, et al. Deep learning for undersampled MRI reconstruction. *Phys Med Biol*, 2018, 63: 135007
- [65] Liu S, Utriainen D, Chai C, et al. Cerebral microbleed detection using Susceptibility Weighted Imaging and deep

- learning. *Neuroimage*, 2019, 198: 271-82
- [66] Liu M, Li F, Yan H, et al. A multi-model deep convolutional neural network for automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2020, 208: 116459
- [67] Yu B, Li L, Guan X, et al. HybraPD atlas: towards precise subcortical nuclei segmentation using multimodality medical images in patients with Parkinson disease. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42: 4399-421
- [68] Rashidian M, Keliher EJ, Bilate AM, et al. Noninvasive imaging of immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 6146-51
- [69] Ahrens ET, Bulte JWM. Tracking immune cells *in vivo* using magnetic resonance imaging. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 755-63
- [70] Zhang Y, He S, Xu C, et al. An activatable polymeric nanoprobe for fluorescence and photoacoustic imaging of tumor-associated neutrophils in cancer immunotherapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61: e202203184
- [71] Liu Y, Zhuang D, Wang J, et al. Recent advances in small molecular near-infrared fluorescence probes for a targeted diagnosis of the Alzheimer disease. *Analyst*, 2022, 147: 4701-23
- [72] Kashani AH, Asanad S, Chan JW, et al. Past, present and future role of retinal imaging in neurodegenerative disease. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100938
- [73] Huang J, Pu K. Activatable molecular probes for second near-infrared fluorescence, chemiluminescence, and photoacoustic imaging. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59: 11717-31
- [74] Gupta VB, Chitranshi N, den Haan J, et al. Retinal changes in Alzheimer's disease- integrated prospects of imaging, functional and molecular advances. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82: 100899
- [75] Sun XY, Li LJ, Dong QX, et al. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 2021, 18: 131
- [76] 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. *Neuron*, 2021, 109: 42-58.e8
- [77] Wu L, Liu J, Li P, et al. Two-photon small-molecule fluorescence-based agents for sensing, imaging, and therapy within biological systems. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 702-34
- [78] Li J, Duan H, Pu K. Nanotransducers for near-infrared photoregulation in biomedicine. *Adv Mater*, 2019, 31: e1901607
- [79] Zeng Z, Liew SS, Wei X, et al. Hemicyanine-based near-infrared activatable probes for imaging and diagnosis of diseases. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60: 26454-75
- [80] Wang X, Li P, Zhang W, et al. Recent advances in fluorescence imaging of bioactive molecules in neurons and *in vivo*. *Chinese J Anal Chem*, 2019, 47: 1537-48
- [81] Shen C, New EJ. What has fluorescent sensing told us about copper and brain malfunction? *Metallomics*, 2015, 7: 56-65
- [82] Li W, Fang B, Jin M, et al. Two-photon ratiometric fluorescence probe with enhanced absorption cross section for imaging and biosensing of zinc ions in hippocampal tissue and zebrafish. *Anal Chem*, 2017, 89: 2553-60
- [83] Xie X, Liu Y, Liu G, et al. Two-photon fluorescence imaging of the cerebral peroxynitrite stress in Alzheimer's disease. *Chem Commun (Camb)*, 2022, 58: 6300-3
- [84] Choi W, Park B, Choi S, et al. Recent advances in contrast-enhanced photoacoustic imaging: overcoming the physical and practical challenges. *Chem Rev*, 2023, 123: 7379-419
- [85] Cui Y, Wang X, Jiang Z, et al. A photoacoustic probe with blood-brain barrier crossing ability for imaging oxidative stress dynamics in the mouse brain. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62: e202214505
- [86] Park SJ, Ho CJH, Arai S, et al. Visualizing Alzheimer's disease mouse brain with multispectral optoacoustic tomography using a fluorescent probe, CDnr7. *Sci Rep*, 2019, 9: 12052
- [87] Wang S, Sheng Z, Yang Z, et al. Activatable small-molecule photoacoustic probes that cross the blood-brain barrier for visualization of copper(II) in mice with Alzheimer's disease. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58: 12415-9
- [88] Miao J, Miao M, Jiang Y, et al. An activatable NIR-II fluorescent reporter for *in vivo* imaging of amyloid- β plaques. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62: e202216351
- [89] Godard A, Kalot G, Pliquett J, et al. Water-soluble Aza-BODIPYs: biocompatible organic dyes for high contrast *in vivo* NIR-II imaging. *Bioconjug Chem*, 2020, 31: 1088-92
- [90] Zhou H, Zeng X, Li A, et al. Upconversion NIR-II fluorophores for mitochondria-targeted cancer imaging and photothermal therapy. *Nat Commun*, 2020, 11: 6183
- [91] Shimogawa H, Murata Y, Wakamiya A. NIR-absorbing dye based on BF₂-bridged azafulvene dimer as a strong electron-accepting unit. *Org Lett*, 2018, 20: 5135-8
- [92] Mpambani F, Åslund AKO, Lerouge F, et al. Two-photon fluorescence and magnetic resonance specific imaging of A β amyloid using hybrid nano-GdF₃ contrast media. *ACS Appl Bio Mater*, 2018, 1: 462-72
- [93] Chang Z, Deng J, Zhao W, et al. Exploring interactions between lipids and amyloid-forming proteins: a review on applying fluorescence and NMR techniques. *Chem Phys Lipids*, 2021, 236: 105062
- [94] Ren W, Li L, Zhang J, et al. Non-invasive visualization of amyloid- β deposits in Alzheimer amyloidosis mice using magnetic resonance imaging and fluorescence molecular tomography. *Biomed Opt Express*, 2022, 13: 3809-22
- [95] Jur us A, Swahn BM, Sandell J, et al. Characterization of AZD4694, a novel fluorinated A β plaque neuroimaging PET radioligand. *J Neurochem*, 2010, 114: 784-94
- [96] Counts SE, Ikonomic MD, Mercado N, et al. Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 2017, 14: 35-53
- [97] Femminella GD, Thayanandan T, Calsolaro V, et al. Imaging and molecular mechanisms of Alzheimer's disease: a

- review. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 3702
- [98] Engels-Domínguez N, Koops EA, Prokopiou PC, et al. State-of-the-art imaging of neuromodulatory subcortical systems in aging and Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 144: 104998
- [99] Li Y, Xu D, Chan HN, et al. Dual-modal NIR-fluorophore conjugated magnetic nanoparticle for imaging amyloid- β species *in vivo*. *Small*, 2018, 14: e1800901
- [100] Hasan I, Guo B, Zhang J, et al. Advances in antioxidant nanomedicines for imaging and therapy of Alzheimer's disease. *Antioxid Redox Signal*, 2023, doi: 10.1089/ars.2022.0107
- [101] Li Y, Xu D, Ho SL, et al. A theranostic agent for *in vivo* near-infrared imaging of β -amyloid species and inhibition of β -amyloid aggregation. *Biomaterials*, 2016, 94: 84-92