

中枢神经系统脱髓鞘疾病 PET 示踪剂研究进展

高一宁 张敏 周勤明 刘军 陈晟

【摘要】 目前临床缺乏监测中枢神经系统脱髓鞘疾病髓鞘脱失和再生的影像学手段。现有的各种 MRI 技术均以间接方式检测髓鞘脱失情况,易受其他干扰因素的影响。PET 作为一种可在分子水平对神经系统疾病进行成像的技术,可以实现功能、代谢、生化的实时成像,弥补 MRI 的局限性。近年来,髓鞘 PET 显像示踪剂发展迅速,目前以髓鞘为靶点的示踪剂主要包括刚果红衍生物、二苯乙烯衍生物、硫磺素衍生物。新型多模态医学影像学技术 PET/MRI 结合 PET 分子水平成像和 MRI 软组织分辨率高的优势,实现解剖结构、功能、代谢、生化影像的实时融合,未来可能成为监测中枢神经系统脱髓鞘疾病的有效手段。

【关键词】 脱髓鞘自身免疫疾病,中枢神经系统; 正电子发射断层显像术; 磁共振成像; 放射性示踪剂; 综述

Research progress of PET tracer for monitoring demyelinating diseases of central nervous system

GAO Yi-ning¹, ZHANG Min², ZHOU Qin-ming¹, LIU Jun¹, CHEN Sheng¹

¹Department of Neurology, ²Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng (Email: mztcs@163.com)

【Abstract】 At present, there is a lack of imaging methods to monitor demyelination and myelin regeneration of central nervous system demyelinating diseases. All kinds of MRI techniques are used to measure demyelination indirectly and are vulnerable to other interference factors. PET is an imaging technique that can image central nervous system diseases at the molecular level. It can realize real-time imaging of function, metabolism, biochemistry and make up for the limitations of MRI. PET myelin imaging tracers have developed rapidly in recent years. There are currently three types of PET tracers targeting myelin: congo red derivatives, diphenylethylene derivatives and sulfuraphane derivatives. The new multimodal medical imaging technology PET/MRI combines the advantages of PET molecular level imaging and MRI high soft tissue resolution to realize real-time fusion of anatomical structure and functional, metabolic, biochemical images. In the future, it may become an effective means to monitor demyelinating lesions of the central nervous system.

【Key words】 Demyelinating autoimmune diseases, central nervous system; Positron-emission tomography; Magnetic resonance imaging; Radioactive tracers; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671241).

Conflicts of interest: none declared

中枢神经系统脱髓鞘疾病是以中枢神经系统多灶性和炎性脱髓鞘为主的一类自身免疫性疾病,临床上较常见的疾病主要包括多发性硬化(MS)、视

神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)等。流行病学调查结果显示,全球多发性硬化患病率为(50~300)/10万,患病总人数达230万例^[1]。我国成年多发性硬化发病率为0.288/10万、儿童为0.055/10万^[2],并呈逐年升高趋势。视神经脊髓炎谱系疾病虽为一种罕见病,但可引起视神经和脊髓功能障碍,且病程较长,易复发,给患者及其家属带来巨大的生活负担。急性播散性脑脊髓炎为一种单相疾病,儿童期发病多见,发病率为

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.10.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671241)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科(高一宁、周勤明、刘军、陈晟),核医学科(张敏)

通讯作者:陈晟,Email:mztcs@163.com

(0.2~0.4)/10万^[3]。脱髓鞘疾病的主要受累部位为髓鞘,髓鞘是一种生物被膜,包裹轴突,具有绝缘并加速电脉冲传导、确保神经元代谢供应等作用^[4],同时对中枢神经系统的发育成熟和神经组织可塑性发挥至关重要的作用^[5]。中枢神经系统髓鞘完整性破坏可导致严重的神经功能障碍,髓鞘的破坏及再生与疾病严重程度和治疗有效性密切相关。因此,迫切需要一种可靠的无创性影像学方法定量检测体内髓鞘含量,以确定髓鞘脱失和再生情况,从而提高临床医师对中枢神经系统脱髓鞘疾病病理生理学机制的理解,并为评估未来新药对神经保护和髓鞘再生效果提供可靠保证。目前,临床常用的评估髓鞘脱失情况的影像学方法主要为MRI。除2017年McDonald标准建议常规T₁WI和T₂WI作为诊断手段外^[6],DTI、磁化传递成像(MTI)、髓鞘水成像(MWI)和磁化率映射(SM)等还可定量检测体内髓鞘含量,但这些MRI技术均为间接检测方法,且易受其他因素如炎症、水肿和轴突缺失等影响^[7-8]。PET是一种在分子水平对中枢神经系统疾病成像的影像学技术,可直接评估髓鞘含量变化,并可视化定量检测髓鞘脱失和再生情况。基于此,本文拟详细介绍不同PET示踪剂在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的应用进展及其弥补MRI局限性的作用。目前,以髓鞘为靶点的PET示踪剂主要包括3种类型,第一种为刚果红衍生物,如¹¹C-BMB等;第二种为二苯乙烯衍生物,如¹¹C-CIC、¹¹C/¹⁸F-MeDAS等;第三种为硫磺素衍生物,如¹¹C-匹兹堡复合物B(¹¹C-PIB)、¹⁸F-FBB(¹⁸F-florbetaben)、¹⁸F-AV45(¹⁸F-florbetapir)、¹⁸F-FMM(¹⁸F-flutemetamol)等,且此类还是阿尔茨海默病β-淀粉样蛋白(Aβ)的诊断示踪剂。

一、刚果红衍生物

¹¹C-BMB作为示踪剂的先决条件是其可以透过血-脑屏障,并在脑组织中积累后缓慢自行代谢。BMB是一种合成的荧光探针,可透过血-脑屏障,选择性与髓鞘结合。2006年发表于*Proc Natl Acad Sci USA*的文献首次将BMB以¹¹C标记,用于髓鞘的PET显像,¹¹C-BMB可用于PET髓鞘显像业已经大鼠和狒狒模型证实,其在皮质下白质中含量高于相邻皮质,然而,其信号在灰质中仍有一定的积累,特别是丘脑和纹状体,受限于此弊端,针对¹¹C-BMB尚无较多研究^[9]。

二、二苯乙烯衍生物

1. ¹¹C-CIC ¹¹C-CIC于2009年被开发用于髓鞘

的PET显像,研发团队在局灶性脱髓鞘大鼠模型中取得较好显像效果^[10]。而¹¹C-CIC缓慢的药代动力学和均匀的脑摄取量,使其并不适用于体内PET显像^[11]。解放军总医院第一医学中心曾对6例健康志愿者和7例多发性硬化患者行¹¹C-CIC PET/MRI显像,发现该示踪剂未能区分髓鞘分布的差异,进一步采用定量标准化摄取值(SUV)分析也未发现脱髓鞘区的摄取量与正常白质之间的差异^[12],推测可能是由于¹¹C-CIC与灰质较早的稳定结合抑制其与白质髓鞘的结合。总之,¹¹C-CIC用于中枢神经系统脱髓鞘疾病目前并不成功。

2. ¹¹C-MeDAS ¹¹C标记的示踪剂中最有应用前景的是¹¹C-MeDAS和¹¹C-PIB。尽管¹¹C-MeDAS尚未进入临床试验阶段,但大鼠模型实验显示其在多方面均优于¹¹C-PIB,如¹¹C-MeDAS在脊髓的摄取量更高,且其分布与不同脑区髓鞘密度密切相关^[13]。动物模型还显示,¹¹C-MeDAS易进入小鼠大脑,并选择性标记有髓区域,在Plp-Akt-DD小鼠(一种高髓鞘化的小鼠模型)胼胝体区的放射性摄取量高于野生型小鼠^[14]。对比分析¹¹C-CIC、¹¹C-MeDAS、¹¹C-PIB这3种示踪剂定量评估大鼠模型中中枢神经系统的髓鞘脱失和再生情况,发现¹¹C-MeDAS在脑组织中的分布与白质区的相关性较¹¹C-CIC和¹¹C-PIB更具优势^[11]。由此可见,¹¹C-MeDAS具有广阔的应用前景,但其用于人类尚待更多安全性和毒理学证据。

三、硫磺素衍生物

1. ¹¹C-PIB ¹¹C-PIB最初被开发用于神经退行性变和痴呆的Aβ沉积显像,至2011年方用于人脑髓鞘成像^[15]。相较于前述其他¹¹C标记的示踪剂,¹¹C-PIB是目前唯一用于人脑髓鞘成像和脱髓鞘疾病的示踪剂。原理为¹¹C-PIB可与髓鞘发生多种相互作用:一方面,¹¹C-PIB可被髓鞘基质蛋白的β-折叠结构锁定^[16];另一方面,¹¹C-PIB可溶解于髓鞘相关脂质双层。体外研究显示,¹¹C-PIB在小鼠及多发性硬化患者脑组织中均可特异性标记髓鞘,并在脱髓鞘标本中染色减少^[15]。进一步分别向狒狒和多发性硬化患者静脉注射放射性标志物¹¹C-PIB并对其中枢神经系统髓鞘进行PET显像,其结果显示,在狒狒中,白质区¹¹C-PIB摄取量较灰质区及邻近皮质更高且维持稳定;在多发性硬化患者中,¹¹C-PIB摄取量的动态分析可以定量评估脱髓鞘情况^[15]。该项研究是¹¹C-PIB作为影像学标志物首次量化中枢神经系统脱髓鞘疾病的髓鞘脱失和修复。此后,

^{11}C -PIB 引入临床,2016 年的纵向队列研究对 19 例活动性多发性硬化患者行 ^{11}C -PIB PET 显像,发现髓鞘脱失和再生随时间的变化在不同个体之间差异较大,提示髓鞘再生的个体潜力是多发性硬化患者临床预后的关键预测因素^[17]。 ^{11}C -PIB 较 ^{11}C -BMB 在药代动力学方面则更具优势。 ^{11}C -PIB 仅需更少的静脉注射剂量即可以通过血-脑屏障达到 PET 髓鞘显像的最低标准,其白质/灰质摄取量比值峰值于 30 分钟时达峰值,这对于患者共约 70 分钟的显像时间来说较为合适。然而,髓鞘 ^{11}C -PIB PET 显像仍存在低分辨率的限制,降低脑白质病变的定量准确性。文献报道一种新的部分体积校正(PVC)方法,即多分辨率-多模态分辨率-恢复(MM-RR),该方法主要通过小波变换和协同统计模型以及 MRI 结构图像,从而提高髓鞘 ^{11}C -PIB PET 显像的分辨率^[18]。尽管 ^{11}C -PIB 研究取得一定进展,但是存在半衰期(约 20 分钟)太短的限制,需要现场提供回旋加速器以生产同位素,该局限性阻碍其在临床的广泛使用^[19]。而以 ^{18}F 标记的淀粉样蛋白示踪剂因其更合适的半衰期(约 110 分钟)逐渐进入临床。

2. ^{18}F -florbetaben 随着放射性示踪剂的不断开发,用于阿尔茨海默病和神经退行性变的淀粉样蛋白示踪剂在白质的优良显像越来越受到关注,提示淀粉样蛋白示踪剂在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的应用价值,主要包括 ^{11}C -PIB 以及 ^{18}F 标记的淀粉样蛋白示踪剂,例如 ^{18}F -florbetaben、 ^{18}F -florbetapir 和 ^{18}F -flutemetamol^[19-20]。其中, ^{18}F -florbetaben 于 2015 年首次用于多发性硬化患者的 PET 显像,该项研究纳入 12 例多发性硬化患者和 3 例健康对照者,分析 FLAIR 成像中表现为高信号病变的脱髓鞘斑块,以及正常白质和灰质 ^{18}F -florbetaben 摄取量,结果显示,受损白质 ^{18}F -florbetaben 摄取量低于正常白质,表明淀粉样蛋白示踪剂有用于多发性硬化等脱髓鞘疾病的可能^[21]。亦有研究显示,MRI 正常白质可见低摄取量的 ^{18}F -florbetaben 病灶^[22]。最近有研究纳入 29 例多发性硬化患者并分析其 PET 显像结果,发现 ^{18}F -florbetaben 摄取量的降低与认知功能下降和白质病变体积增加有关^[23]。上述研究更加证实 PET 可作为 MRI 的补充且淀粉样蛋白示踪剂在中枢神经系统脱髓鞘疾病中具有广阔的应用前景。

3. ^{18}F -florbetapir 基于淀粉样蛋白示踪剂在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的优势,有研究者探讨多发性硬化患者 ^{18}F -florbetapir PET 显像所示的表观正

常脑白质(NAWM)的标准化摄取值(SUV)和容积与脑脊液 $\text{A}\beta$ 水平的相关性,结果发现患者受损白质区(DWM)的 SUV 值低于表观正常脑白质($P < 0.001$),且与非活动期患者相比,活动期患者的表观正常脑白质 SUV 值下降更明显($P < 0.05$);此外,活动期患者表观正常脑白质 SUV 值($r = 0.790, P = 0.010$)和容积($r = 0.810, P = 0.010$)均与脑脊液 $\text{A}\beta$ 水平呈正相关关系^[24]。陈晟和张敏教授合作团队首次以 ^{18}F -florbetapir 作为示踪剂采用 PET/MRI(PET 与 MRI 一体化机)定量监测 1 例急性播散性脑脊髓炎患者的髓鞘脱失和再生情况,预处理时, T_2 -FLAIR 成像显示受损白质区存在多灶性高信号病变,PET 图像上标注 5 个最大的受损白质区并与小脑 SUV 值进行对比,发现受损白质区 ^{18}F -florbetapir 摄取量显著低于正常白质,反映出受损白质区的髓磷脂脱失;治疗之后 PET/MRI 检查显示,受损白质区高信号病变体积减少, ^{18}F -florbetapir 摄取量增加,但仍低于正常白质,反映出髓鞘再生不完全^[25]。此后,又纳入 23 例多发性硬化患者以及 9 例健康对照者行 ^{18}F -florbetapir PET/MRI 显像,结果发现,与表观正常脑白质相比,多发性硬化患者局灶性受损白质区 ^{18}F -florbetapir 摄取量减少,疾病修饰治疗后,多发性硬化者受损白质区分布体积比(DVR)降低,临床扩展残疾状态量表(EDSS)评分随总脱髓鞘负荷指数($\text{DVR} \times \text{T}_2 \text{ Load}$)减少而降低,提示 ^{18}F -florbetapir 具有良好的定量监测多发性硬化患者疗效的价值。上述研究表明, ^{18}F -florbetapir PET/MRI 对于定量评估中枢神经系统脱髓鞘疾病进展有很大潜力,未来还可用于评估新疗法对促进髓鞘再生的疗效^[26]。

4. ^{18}F -flutemetamol ^{18}F -flutemetamol 也是一种最早用于阿尔茨海默病的示踪剂之一^[27],但是目前尚无直接用于人类中枢神经系统脱髓鞘疾病的报道。最近有研究综合比较 ^{11}C -PIB、 ^{18}F -florbetaben、 ^{18}F -florbetapir、 ^{18}F -flutemetamol 这 4 种硫磺素衍生物示踪剂的显像效果,分别对 4 只狒狒行 4 种示踪剂的 PET 显像,比较其标准化摄取值率(SUVR)、结合能力(BP)和 DVR 值,结果显示, ^{18}F -florbetapir 的 SUVR 值最高, ^{18}F -florbetaben 的 BP 值最高,DVR 值二者之间差异无统计学意义;而 ^{18}F -flutemetamol 和 ^{11}C -PIB 的 SUVR、BP、DVR 值均低于 ^{18}F -florbetapir 和 ^{18}F -florbetaben^[28]。 ^{18}F -florbetapir 和 ^{18}F -florbetaben 具有更高的髓鞘摄取量和更长的半衰期,故认为二者是更具有应用前景的髓鞘显像示踪剂^[28]。然而

该项实验结果受限于动物模型,目前尚未直接用于各种示踪剂在人类中枢神经系统脱髓鞘疾病中的对比研究。

四、其他示踪剂

1. ^{18}F -3 氟-4 氨基吡啶 除上述研究较多的示踪剂外,还有一些基于不同原理的潜在示踪剂。4-氨基吡啶即多发性硬化的治疗药物达伐吡啶(dalfampridine),可与暴露的钾离子通道结合,从而部分恢复神经传导以缓解多发性硬化症状^[29]。受此启发,研究者测试几种 4-氨基吡啶的含氟衍生物与钾离子通道的结合能力,最终发现 3 氟-4 氨基吡啶(3-F-4-AP)的预期效果最佳^[29]。正常有髓鞘的神经元钾离子通道通常埋在髓鞘内,一旦轴索发生脱髓鞘改变,其电压门控性钾离子通道(VGKC)暴露,可被 ^{18}F 标记的 3-F-4-AP 特异性结合,其在脱髓鞘区的显像效果已经大鼠和恒河猴模型证实^[30]。虽然此类示踪剂目前尚处于临床前模型阶段,但未来很可能成为特异性更强的脱髓鞘标志物^[29]。此外, ^{18}F -3-F-4-AP 具有上述所有示踪剂不可比拟的优势,其特异性结合脱髓鞘区后呈阳性显像,显然,阳性显像可以显著提高 PET 捕捉到病变区域的敏感性,且对测量病灶大小等方面更具优势^[30]。

2. 转位蛋白配体示踪剂 激活的小胶质细胞线粒体外膜表达上调一种相对分子质量为 18×10^3 的转运蛋白 TSPO,有助于监测疾病相关神经炎症^[31]。 ^{18}F -DPA714 是 ^{18}F 标记的第 2 代 TSPO 特异性配体。实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型大鼠高表达 TSPO,以 ^{18}F -DPA714 作为示踪剂,可以可视化监测大鼠脊髓炎症反应,为监测中枢神经系统炎症性病变,特别是脊髓炎症性病变提供了一种敏感性较高的影像学技术^[32]。然而,第 2 代 TSPO 示踪剂并未在临床得以广泛应用,主要是由于 TSPO 基因(rs6971)单核苷酸多态性(SNP)导致氨基酸改变(A147T)和结合亲和力降低^[33]。除行 PET 显像外,还需要进行基因多态性分析限制第 2 代 TSPO 示踪剂的临床应用。目前,已经开发出了第 3 代 TSPO 示踪剂—— ^{18}F -GE-180,无需行基因检测^[34]。最近有研究尝试将 ^{18}F -GE-180 用于监测阿尔茨海默病模型小鼠小胶质细胞激活,发现早期监测小胶质细胞反应可预测 PS2APP 小鼠(一种阿尔茨海默病小鼠模型)认知功能改善^[35]。第 3 代 TSPO 示踪剂在阿尔茨海默病模型中的应用是一个良好开端,未来有望在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型引入 ^{18}F -GE-180

示踪剂,并进入临床。

五、展望

随着新的一体化双模式 PET/MRI 显像设备的问世,结合 PET 分子水平成像及 MRI 高软组织分辨率的优势,实现解剖结构、功能、代谢、生化影像的实时融合。并且,PET/MRI 相比传统 PET/CT 辐射更低^[36],对于需反复行影像学检查监测髓鞘脱失和再生的患者无疑更安全。

目前的 PET/MRI 技术还相对不成熟,在软硬件以及衰减校正算法等方面的研发将是未来发展方向之一。需开展大样本随机对照研究将 PET/MRI 与其他影像学检查技术如 CT、PET/CT、MRI 等比较以进一步确定临床价值。其次,还需比较 PET/MRI 与 PET/CT 的成本效益以优化检查方案的选择,研究显示,静电干扰和低频磁场中电离辐射的基因毒性可能增加^[37],因此有必要研究与 MRI 同时成像时 PET 示踪剂的安全性。尽管更高场强的 PET/MRI 可能提供良好的解剖信息和提高 fMRI 成像的性能,但是关于其潜在不良反应和成本效益有待进一步研究。再次,PET/MRI 的适应证、规范化检查流程、图像获取参数以及示踪剂和注射方案等均待进一步确定。

PET/MRI 作为目前最先进的影像学技术,其有机整合成一体新型多模态医学影像系统,结合 MRI 系统的软组织高分辨率和多参数多功能成像特性及 PET 系统的放射性示踪剂代谢高敏感性和数据量化特性,对于神经系统疾病的研究较其他检查方法更具优势,有助于临床医师根据患者个体化特征再结合髓鞘化潜能进行分层,与临床预后显著相关。未来 PET/MRI 应用于神经退行性变和脱髓鞘疾病以外的其他神经系统疾病也非常值得期待。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ternák G, Berényi K, Márovics G, Sűmegi A, Fodor B, Németh B, Kiss I. Dominant antibiotic consumption patterns might be associated with the prevalence of multiple sclerosis in European Countries[J]. In Vivo, 2020, 34:3467-3472.
- [2] Tian DC, Zhang CY, Yuan M, Yang X, Gu HQ, Li ZX, Wang YJ, Shi FD. Incidence of multiple sclerosis in China: a nationwide hospital-based study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2020, 1:100010.
- [3] Wang CX. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient[J]. Paediatric Drugs, 2021, 23:213-221.
- [4] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis[J]. Lancet, 2018, 391:1622-1636.

- [5] Choi EH, Nwakalor C, Brown NJ, Lee J, Oh MY, Yang IH. Therapeutic potential of neuromodulation for demyelinating diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16:214-217.
- [6] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17:162-173.
- [7] Heath F, Hurley SA, Johansen-Berg H, Sampaio-Baptista C. Advances in noninvasive myelin imaging[J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78:136-151.
- [8] Petiet A, Adanyeguh I, Aigrot MS, Poirion E, Nait-Oumesmar B, Santin M, Stankoff B. Ultrahigh field imaging of myelin disease models: toward specific markers of myelin integrity[J]? *J Comp Neurol*, 2019, 527:2179-2189.
- [9] Stankoff B, Wang Y, Bottlaender M, Aigrot MS, Dolle F, Wu C, Feinstein D, Huang GF, Semah F, Mathis CA, Klunk W, Gould RM, Lubetzki C, Zalc B. Imaging of CNS myelin by positron-emission tomography[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 9304-9309.
- [10] Wang Y, Wu C, Capriarello AV, Somoza E, Zhu W, Wang C, Miller RH. In vivo quantification of myelin changes in the vertebrate nervous system[J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 14663-14669.
- [11] Faria Dde P, Copray S, Sijbesma JW, Willemsen AT, Buchpiguel CA, Dierckx RA, de Vries EF. PET imaging of focal demyelination and remyelination in a rat model of multiple sclerosis: comparison of [11C]MeDAS, [11C]CIC and [11C]PIB[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41:995-1003.
- [12] Yang H. Synthesis and imaging study of novel myelin tracer ¹¹C-CIC [D]. Beijing: The General Hospital of the People's Liberation Army, 2017. [杨晖. 新型髓鞘示踪剂 ¹¹C-CIC 的合成与显像研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2017.]
- [13] de Paula Faria D. Myelin positron emission tomography (PET) imaging in multiple sclerosis[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 1842-1843.
- [14] Wu C, Wang C, Popescu DC, Zhu W, Somoza EA, Zhu J, Condie AG, Flask CA, Miller RH, Macklin W, Wang Y. A novel PET marker for in vivo quantification of myelination[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18:8592-8599.
- [15] Stankoff B, Freeman L, Aigrot MS, Chardain A, Dollé F, Williams A, Galanaud D, Armand L, Lehericy S, Lubetzki C, Zalc B, Bottlaender M. Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-¹¹C]-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69:673-680.
- [16] Niu Z, Sarkar R, Aichler M, Wester HJ, Yousefi BH, Reif B. Mapping the binding interface of PET tracer molecules and Alzheimer disease A β fibrils by using MAS solid-state NMR spectroscopy[J]. *Chembiochem*, 2020, 21:2495-2502.
- [17] Bodini B, Veronese M, García-Lorenzo D, Battaglini M, Poirion E, Chardain A, Freeman L, Louapre C, Tchikviladze M, Papeix C, Dollé F, Zalc B, Lubetzki C, Bottlaender M, Turkheimer F, Stankoff B. Dynamic imaging of individual remyelination profiles in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79:726-738.
- [18] Grecchi E, Veronese M, Bodini B, García-Lorenzo D, Battaglini M, Stankoff B, Turkheimer FE. Multimodal partial volume correction: application to [(11)C]PIB PET/MRI myelin imaging in multiple sclerosis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37: 3803-3817.
- [19] Herholz K, Ebmeier K. Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10:667-670.
- [20] Vallabhajosula S. Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain beta-amyloid[J]. *Semin Nucl Med*, 2011, 41:283-299.
- [21] Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Matías-Guiu J, Oreja-Guevara C, Riola-Parada C, Moreno-Ramos T, Arrazola J, Carreras JL. Amyloid PET imaging in multiple sclerosis: an (18)F-florbetaben study[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15:243.
- [22] Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Cortés-Martínez A, Pytel V, Moreno-Ramos T, Oreja-Guevara C, Carreras JL, Matías-Guiu J. Amyloid PET in pseudotumoral multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 15:15-17.
- [23] Pytel V, Matías-Guiu JA, Matías-Guiu J, Cortés-Martínez A, Montero P, Moreno-Ramos T, Arrazola J, Carreras JL, Cabrera-Martín MN. Amyloid PET findings in multiple sclerosis are associated with cognitive decline at 18 months[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. [Epub ahead of print]
- [24] Pietroboni AM, Carandini T, Colombi A, Mercurio M, Ghezzi L, Giulietti G, Scarioni M, Arighi A, Fenoglio C, De Riz MA, Fumagalli GG, Basilico P, Serpente M, Bozzali M, Scarpini E, Galimberti D, Marotta G. Amyloid PET as a marker of normal-appearing white matter early damage in multiple sclerosis: correlation with CSF β -amyloid levels and brain volumes[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46:280-287.
- [25] Zhang M, Liu J, Li B, Chen S. ¹⁸F-florbetapir PET/MRI for quantitatively monitoring demyelination and remyelination in acute disseminated encephalomyelitis[J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9:96.
- [26] Zhang M, Ni Y, Zhou Q, He L, Meng H, Gao Y, Huang X, Meng H, Li P, Chen M, Wang D, Hu J, Huang Q, Li Y, Chauveau F, Li B, Chen S. ¹⁸F-florbetapir PET/MRI for quantitatively monitoring myelin loss and recovery in patients with multiple sclerosis: a longitudinal study[J]. *Eclinical Medicine*, 2021, 37:100982.
- [27] Salvadó G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, Falcon C, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, Pavia J, Niñerola-Baizán A, Perissinotti A, Lomeña F, Minguillon C, Fauria K, Zetterberg H, Blennow K, Gispert JD; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, for the ALFA Study. Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11:27.
- [28] Auvity S, Tonietto M, Caillé F, Bodini B, Bottlaender M, Tournier N, Kuhnast B, Stankoff B. Repurposing radiotracers for myelin imaging: a study comparing 18F-florbetaben, 18F-florbetapir, 18F-flutemetamol, 11C-MeDAS, and 11C-PiB[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47:490-501.
- [29] Bauckneht M, Capitanio S, Raffa S, Roccatagliata L, Pardini M, Lapucci C, Marini C, Sambucetti G, Inglese M, Gallo P, Cecchin D, Nobili F, Morbelli S. Molecular imaging of multiple sclerosis: from the clinical demand to novel radiotracers[J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2019, 4:6.
- [30] Brugarolas P, Sánchez-Rodríguez JE, Tsai HM, Basuli F, Cheng SH, Zhang X, Capriarello AV, Lacroix JJ, Freifelder R, Murali D, DeJesus O, Miller RH, Swenson RE, Chen CT, Herscovitch P, Reich DS, Bezanilla F, Popko B. Development of a PET radioligand for potassium channels to image CNS demyelination[J]. *Sci Rep*, 2018, 8:607.
- [31] Sucksdorf M, Matilainen M, Tuisku J, Polvinen E, Vuorimaa A, Rokka J, Nylund M, Rissanen E, Airas L. Brain TSPO-PET predicts later disease progression independent of relapses in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2020, 143:3318-3330.
- [32] Abourbeh G, Thézé B, Maroy R, Dubois A, Brulon V, Fontyn Y,

- Dollé F, Tavitian B, Boisgard R. Imaging microglial/macrophage activation in spinal cords of experimental autoimmune encephalomyelitis rats by positron emission tomography using the mitochondrial 18 kDa translocator protein radioligand [^{18}F] DPA-714[J]. J Neurosci, 2012, 32:5728-5736.
- [33] Datta G, Colasanti A, Rabiner EA, Gunn RN, Malik O, Ciccarelli O, Nicholas R, Van Vlierberghe E, Van Hecke W, Searle G, Santos-Ribeiro A, Matthews PM. Neuroinflammation and its relationship to changes in brain volume and white matter lesions in multiple sclerosis[J]. Brain, 2017, 140:2927-2938.
- [34] Fan Z, Calsolaro V, Atkinson RA, Femminella GD, Waldman A, Buckley C, Trigg W, Brooks DJ, Hinz R, Edison P. Flutriclamlide (18F-GE180) PET: first-in-human PET study of novel third-generation in vivo marker of human translocator protein[J]. J Nucl Med, 2016, 57:1753-1759.
- [35] Focke C, Blume T, Zott B, Shi Y, Deussing M, Peters F, Schmidt C, Kleinberger G, Lindner S, Gildehaus FJ, Beyer L, von Ungern-Sternberg B, Bartenstein P, Ozmen L, Baumann K, Dorostkar MM, Haass C, Adelsberger H, Herms J, Rominger A, Brendel M. Early and longitudinal microglial activation but not amyloid accumulation predicts cognitive outcome in PS2APP mice[J]. J Nucl Med, 2019, 60:548-554.
- [36] States LJ, Reid JR. Whole-body PET/MRI applications in pediatric oncology[J]. AJR Am J Roentgenol, 2020, 215:713-725.
- [37] Kocaman A, Altun G, Kaplan AA, Deniz ÖG, Yurt KK, Kaplan S. Genotoxic and carcinogenic effects of non-ionizing electromagnetic fields[J]. Environ Res, 2018, 163:71-79.

(收稿日期:2021-09-07)

(本文编辑:彭一帆)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防伪造微信采编中心的声明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部近期发现伪造本刊微信采编中心的非法行为,微信号 1025282431,昵称麦芽糖,伪造《中国现代神经疾病杂志》采编中心。该微信号以核对作者信息为由,请我刊作者添加其为微信好友,借以窃取相关信息甚至索取审稿费和版面费等,此举对我刊及广大作者、读者造成严重不良影响。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今为止并未建立微信平台的采编中心,作者投稿的唯一途径是登录我刊官方网站 www.xdjb.org,进入“作者在线投稿”界面,按照操作提示提交稿件。稿件经外审通过后,需作者配合修改,达到发表要求后方可待编、排期和刊出,这一过程中编辑部人员与作者之间的联系均采用我刊公共邮箱(xdsjbbz@263.net.cn)和公用电话[(022)59065611,59065612]。

若遇假冒我刊网站、伪造我刊采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事非法活动的个别网站或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjbbz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。