

本文引文格式:张自伟,项彬,曹俊杰,等.面向阿尔兹海默症的小分子荧光探针研究进展[J].
右江民族医学院学报,2024,46(1):137-142.

【医学综述】

面向阿尔兹海默症的小分子荧光探针研究进展

张自伟^{1,2},项彬²,曹俊杰¹,陈静蕾²,张自品³

- 皖南医学院法医学院,安徽 芜湖 241002;
- 安徽师范大学化学与材料科学学院,分子基材料省级重点实验室,安徽 芜湖 241002;
- 安徽中医药大学药学院,安徽 合肥 230012)

摘要: 阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性的神经退行性疾病,典型临床症状表现为认知能力下降和行动障碍,常发生于老年阶段。事实上,AD患者出现症状前的更早时间,脑组织已经受到损伤。因此,针对AD早期诊断的研究对于该疾病的临床治疗至关重要。目前,具有深层组织穿透性、良好的血脑屏障穿透性和低光毒性特性的小分子荧光探针取得重大进展并应用于临床研究。虽然,AD的具体致病机制尚未完全明确,但是目前的研究结果表明活性物质如 β -淀粉样蛋白、Tau蛋白和金属离子的含量水平异常在AD发生机制中发挥着重要作用。因此,本文主要综述AD相关的活性物质包括 β -淀粉样蛋白,Tau蛋白,金属离子(Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Al^{3+})的小分子荧光探针的设计策略、响应机理、光学性能以及它们在诊断和治疗AD的应用潜能的最新进展。

关键词: 阿尔兹海默症;活性物质;小分子荧光探针

中图分类号: R543 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2024)01-0137-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2024.01.024

1906年德国精神科医生、神经病理学家Alois Alzheimer首次报道了阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)。它是一种进行性的神经退行性疾病,典型临床症状表现为记忆力减退、情绪变化、认知能力下降、语言、认知、行动障碍^[1]。AD早期症状通常是记忆最近发生的事件或对话存在困难,而记忆问题和其他症状会随着疾病的发展而恶化。事实上,大脑的损伤在记忆和其他认知出现问题的前十年或更长时间开始发展,尽管那时患者几乎没有表现出症状,然而大脑中已经发生了毒性变化。因此,开发一种早期监测AD的方法虽具挑战性但却有着重大意义。虽然,AD的具体致病机制尚未完全明确,但是目前的研究结果表明活性物质如 β -淀粉样蛋白、Tau蛋白和金属离子的含量水平异常在AD发生机制中发挥着重要作用^[2-3]。因此,准确地从分子机制上研究AD的发生、发展过程对于预防AD的发生、诊断和治疗AD患者有着重要的临床意义。目前,具有深层组织穿透性、血脑屏障穿透性、低光毒性的小分子荧光探针在诊断和治疗疾病方面取得重要进展。因此,总结面向AD的小分子荧光探针的研究进展并探究AD发生机制,对于采取针对AD诊断和治疗的策略是十分重要的。

1 AD相关活性物质的发生机制

1.1 β -淀粉样蛋白异常沉积 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)是正常神经细胞分泌的代谢产物,其本身对神经元细胞不产生毒副作用。正常生理条件下,A β 的生成与清除是一个动态平衡的过程,但当其清除异常,在病理情况下则会发生在神经突形成以 β -淀粉样蛋白为核心的斑块,甚至会引发淀粉样变性脑血管病,该病在AD病人中的发病率接近90%^[2]。此外, β -淀粉样蛋白质也被认为是老年斑的核心成分,与神经细胞的异常氧化,突触功能障碍,细胞内钙离子失调及细胞凋亡有关联^[4]。

1.2 Tau蛋白过度磷酸化 Tau蛋白是一类可溶性微管相关蛋白,在神经元中表达较高,主要分布在神经元轴突,保证神经元胞体、树突以及轴突之前营养物质的有效传递^[5]。在正常生理情况下,Tau蛋白结构中大部分位点不被磷酸化,被磷酸化位点的磷酸化速率和去磷酸化速率处于动态平衡,不影响微管结构的稳定性。但在病理情况下,Tau蛋白结构中位点高度且持续被磷酸化,从而在微管中游离,丧失了稳定作用,最终导致神经元病变和凋亡。这种过度磷酸化亦可以在两个神经元之间传递,导致越来越多的神经元功能

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(2008085MH293);分子基材料省级实验室(省部共建重点培育)开放基金项目(fzj22017);国家级大学生创新训练项目(202210370048)

第一作者:张自伟,硕士,讲师,研究方向:脑部疾病相关的小分子荧光探针的设计和合成,E-mail:emilyzzw@163.com

通讯作者:张自品,博士,教授,研究方向:脑化学活体原位电化学测量方法研究,E-mail:zpzhang@ahtcm.edu.cn

障碍。刘超宇等^[6]通过实验证明 AD 模型组中 Tau 蛋白相对表达量明显高于正常组,提示 Tau 蛋白和 p-Tau 蛋白的相对平衡状态被打破,Tau 蛋白在 AD 大鼠脑组织中出现过度磷酸化。

1.3 金属离子失衡 金属离子广泛参与生物体的物质运输、能量转换、信息传递和代谢调节等过程^[7],对正常大脑功能的发育和维持起着中重要作用^[8],然而,生物体内金属稳态和有毒金属在大脑中的积累可导致包括阿尔兹海默症等神经退行性疾病的发展^[3]。铜、锌和铝是人体内含量较高的金属元素,它们的浓度与 AD 致病进程密切相关。下文具体阐述这 3 种金属离子在 AD 致病机制中的作用。

1.3.1 铜离子(Cu^{2+}) 大脑中游离的 Cu^{2+} 会促进淀粉样蛋白的沉积和 Tau 蛋白的聚集,从而诱导细胞产生毒性剂量的活性氧,加剧了有毒的不溶性淀粉蛋白的聚集并加速 AD 的发病进程^[9]。此外,研究结果也表明 Cu^{2+} 可以和 NFTs 缔合^[10]。

1.3.2 锌离子(Zn^{2+}) Zn^{2+} 不能自由通过细胞质膜,它要由锌转运蛋白家族转运。锌转运蛋白在维持锌稳态中发挥着重要的作用,主要包括金属硫蛋白(metallothioneins, MTs)、ZIP 转运蛋白(Zrt-Irt like proteins, ZIPs)、锌转运蛋白(zinc transporters, ZNTs)。A β 沉积是 AD 典型病理改变,研究表明 A β 沉积与锌离子有着密切的关系^[11]。最新的研究结果表明,锌离子与 A β 结合后能够诱导 A β 聚集,并形成中间体寡聚物^[11]。

1.3.3 铝离子(Al^{3+}) 铝(Al)是地壳中丰富的金属。人体过度接触 Al 可导致多种神经性疾病,如帕金森病、阿尔兹海默症等。由于 Al^{3+} 对带负电荷的供氧配体具有高亲和力,它与蛋白质的氨基酸协调,导致其寡聚化。庞雅琴等^[12]通过实验证实铝暴露可诱导大鼠空间学习和记忆能力的下降,表明铝可能参与了 AD 的发生与发展。

2 AD 活性物质的小分子荧光探针性质要求

2.1 小分子荧光探针的概念和类别

2.1.1 概念 小分子荧光探针具有灵敏度高、选择性好、实时性等优点,且能结合成像技术,因而它可以用于活细胞及活体中生物分子及生物过程的原位实时无损监测并广泛应用于生命科学、医学等领域中疾病相关物质的检测、成像、诊断中^[13]。小分子荧光探针(又称小分子探针)的响应原理是通过某种物质的物理或化学作用判别某种未知物,称该物质为探针。荧光探针是建立在光谱化学和光学波导与测量技术基础上,选择性地将对分析对象的化学信息连续转换为分析仪器测量的荧光信号的分子测量装置。荧光分子探针通常由荧光基团、识别基团、连接基团组成^[14]。荧光基团负责将识别基团的响应行为转换为光谱信号,决定

了识别的灵敏度;识别基团负责识别待测物,决定了探针分子的选择性和特异性;而连接基团将荧光基团和识别基团连接,起到了分子识别桥梁的作用。

2.1.2 类别 小分子荧光探针按荧光团结构来分主要有荧光素类、萘酰亚胺类、氟硼吡咯类(BODIPY)、香豆素类、花菁类、罗丹明类等。

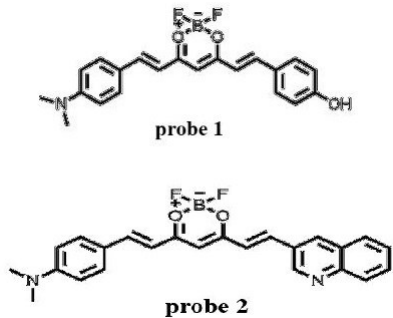
2.1.3 性质要求 面向 AD 活性物质的小分子荧光探针设计应满足以下的条件:①荧光发射波长最好位于近红外波段(650~900 nm),这是因为生物组织中很多活性物质在紫外-可见光区具有自体荧光,影响结果的准确性,因而需要发展长波长发射的荧光探针;②探针具有较高的亮度,脑组织是折射率不均一的高度散射介质,要使深层荧光信号能够被有效探测,需要发展高亮度的荧光探针;③荧光探针能够有效穿透血脑屏障。为了使荧光探针能够穿透血脑屏障,分子设计时要考虑两个方面,一是分子探针应具有合适的脂水分配系数(一般介于 2.0~5.0);另一方面,探针的分子量一般应 <500 Da。一般满足这两个条件,荧光分子才能较好地穿透血脑屏障。

3 AD 活性物质的小分子荧光探针种类

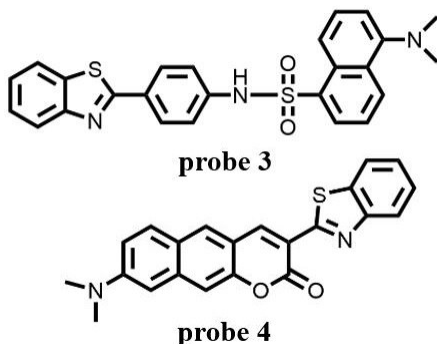
3.1 AD 中 β -淀粉样蛋白(A β)的小分子荧光探针种类 A β 在体内主要包含 40 个和 42 个氨基酸残基的 A β 40 和 A β 42 两个物种。A β 42 在正常细胞中含量仅为 10%,但是它更易聚集并具有更高的生物毒性。A β 聚集过程中形成的物种主要有 A β 单体、A β 二聚体、A β 寡聚体、A β 原始纤维、A β 聚集体。本文主要综述靶向 A β 聚集体的小分子荧光探针。

3.1.1 β -二酮二氟化硼类 β -二酮二氟化硼类具有六元环状结构,可通过 π - π 相互作用形成有序结构。该类结构摩尔系数大,荧光量子产率高、结构易于修饰等特点,已广泛应用于构建荧光探针。利用荧光探针对 A β 聚集体进行无创成像已经成为一种强大且实用的技术。利用该技术可以准确诊断和监测 AD 发展进程并能评估候选治疗 AD 药物的有效性。PARK Y D 等^[15]课题组设计合成了特异性响应 A β 斑块的近红外荧光探针 probe 1,荧光发射波长为 667 nm。实验结果证明 probe 1 可以可视化 AD 鼠和正常鼠脑组织中 A β 斑块。此外,体外荧光实验证实 AD 鼠脑中的 A β 斑块含量高于正常鼠脑组织中的。因此,probe1 有望成为可视化 A β 斑块以及研究 AD 病理进展的有效工具。WU J 等^[16]以 β -二酮二氟化硼为分子内转动供体,喹啉作为功能化基团设计合成了一种响应 A β 聚集体的近红外荧光探针 probe 2,它在 DMSO 溶剂的荧光发射波长为 725 nm。该探针具有良好的膜穿透性,并且对 A β 聚集体具有良好的结合力。分子对接数据证实 A β 1-42 疏水腔和 probe 2 疏水部分之间有着更强的作用力。此外,光谱数据验证了 probe 2 不仅可

以和体外的 A β 聚集体结合,更可以响应脑组织匀浆中的 A β 聚集体。最终的活体荧光成像实验证实 probe 2 可以区分 AD 鼠和正常鼠中 A β 聚集体的不同含量。因此,probe 2 有望提供有关神经退行性疾病研究的全面信息,从而促进深入理解阿尔兹海默症病理过程。



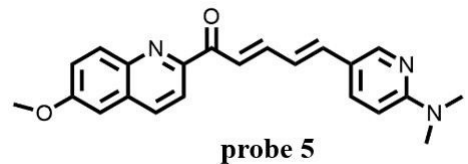
3.1.2 苯并噻唑类 苯并噻唑类结构中含有 N 和 S 杂原子,因而在荧光探针设计合成中可作为荧光基团和识别基团,负责荧光信号输出和提供结合位点的作用。基于该荧光团的优异性能构建响应 A β 斑块的探针逐渐成为 AD 荧光成像研究领域的焦点。DING C 等^[17]报道了一种可视化 A β 40 动态原位无标记荧光探针 probe 3。由于 probe 3 可以靶向 A β 的 N 末端部分,因此探针对 A β 的识别过程具有高的灵敏度和选择性。荧光成像结果证实该探针可以用于监测 A β 聚集过程,为探究 A β 聚集相关的 AD 发病机制和治疗提供一个有前途的工具。KIM N H 等^[18]以苯并噻唑和苯并[g]香豆素杂化结构合成了一种响应 A β 斑块的近红外荧光探针 probe 4,其中苯并噻唑是 A β 斑块的主要结合位点。随后的荧光成像实验证明 probe 4 可以对 AD 鼠脑组织中的 A β 斑块成像。



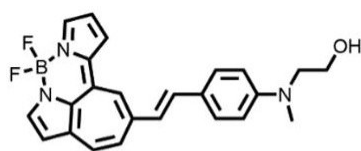
3.2 AD 中 Tau 聚集体的小分子荧光探针种类

3.2.1 喹啉类探针 Tau 聚集体与 A β 斑块具有相同的 β 片段结构和微疏水的环境。因此,选择性地识别 Tau 聚集体具有挑战性,只有少数荧光团被用来构建选择性识别 Tau 聚集体的小分子荧光探针。ELBA-TRAWY A A 等^[19]基于喹啉构建了 4 种探针,通过光学特性和对识别性能比较,筛选出对 A β 聚集体识别

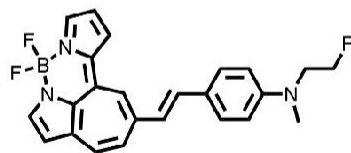
时表现出荧光开启和大斯托克斯位移的探针 probe 5。此探针以富电子二甲基氨基苯基吡啶作为供体部分和相对缺电子喹啉基团为受体部分,构成分子内“推一拉”效应。因探针“D- π -A”产生分子内电荷转移。当 Tau 聚集体存在时,探针在 630 nm 处发出荧光和 Kd 为 16.6 nM 的结合亲和力。荧光共定位实验表明探针可以选择性识别 AD 患者脑组织中的磷酸化 Tau 蛋白的原纤维和缠结体。该探针可用于 Tau 特异性荧光成像。



3.2.2 氟硼吡咯类 (boron dipyrromethane, BODIPY) 探针 近红外荧光成像具有灵敏度高、空间分辨率高、实时成像等优点,被视为是脑原位成像的有力工具,在可视化大脑病理方面发挥着重要作用^[20]。BODIPY 荧光团荧光性能好、可修饰性强被用于设计合成近红外小分子荧光探针。BODIPY 荧光团母体的核心结构由中间硼氮六元杂环和两侧各一个吡咯环组成,3 个呈现高度刚性的共轭平面结构,2 个氟原子分别位于母核平面的两侧。它作为荧光母体的优势主要有:第一,光稳定性良好;第二,荧光量子产率较高;第三,结构灵活,具有极强的可修饰性和易功能化。因其诸多优点,BODIPY 类小分子荧光探针在荧光检测和成像领域有着广泛的应用。LI Y Y 等^[21]在前期工作基础上用 N-羟乙基氨基取代 N,N-二甲基氨基作为电子供体基团以降低亲脂性并提高探针溶解度合成了一系列探针靶向 Tau 聚集体。同时作者利用在 BODIPY 荧光团结构中引入氟原子的策略,引入氟乙基构建了一系列探针靶向 Tau 聚集体。通过比较探针的光学性能和生物学特性,作者筛选出性能更加优越的 probe 6 和 probe 7 探针。Probe 6 在 DMSO 溶剂中的激发波长和发射波长分别为 598 nm 和 774 nm,斯托克斯位移为 176 nm。Probe 7 在 DMSO 溶剂中的激发波长和发射波长分别为 560 nm 和 716 nm,斯托克斯位移为 156 nm;他们对 Tau 聚集体的结合力分别为 (105 \pm 26) nM 和 (11.8 \pm 1.4) nM。因为他们均能穿透血脑屏障和更快的脑清除率,作者进一步考察了探针用于特异性识别 AD 脑中 Tau 蛋白的能力。实验结果证明它们分别能特异性识别 AD 脑切片中的 Tau 沉积和高对比度检测 Tau 病变的不同构象。这些研究结果为开发针对 AD 中的 Tau 病理学的诊断和治疗策略提供了方向。



probe 6

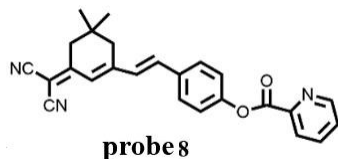


probe 7

3.3 AD 中金属离子的小分子荧光探针种类

3.3.1 AD 中的 Cu^{2+} 小分子荧光探针

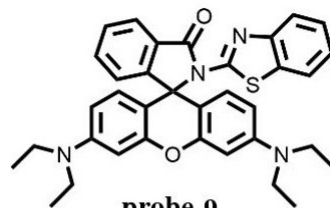
3.3.1.1 二氰基异氟尔酮类 由于二氰基异氟尔酮基团具有较大的 π 共轭体系和较大的斯托克斯位移被广泛应用于近红外发射的小分子荧光探针的设计。ZHOU Z L 等^[22]以该荧光团为母体设计合成了靶向阿尔兹海默症中 Cu^{2+} 的近红外小分子荧光探针 probe 8。此探针以二氰基异氟尔酮为荧光基团,以 2-羰基吡啶为识别基团和荧光猝灭基团。当 Cu^{2+} 和探针作用时,由于 2-羰基吡啶可以特异性地被 Cu^{2+} 消除,探针荧光恢复。通过使用探针 DDP-Cu,作者证明了 AD 小鼠大脑中 Cu^{2+} 的含量比正常小鼠增强了近 3.5 倍。更重要的是,运用此探针对 AD 发病机制进行了探究。结果显示, Cu^{2+} 含量升高导致 AD 相关因素变化,具体表现有活性氧(reactive oxygen species, ROS)的增加、 $\text{A}\beta$ 的聚集和神经细胞毒性。这些研究结果可以帮助深入理解 Cu^{2+} 在 AD 发病机制中的作用。



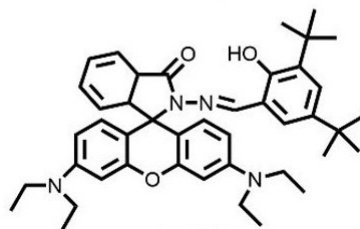
probe 8

3.3.1.2 罗丹明类 罗丹明类荧光团具有优越的光学性能,如高的摩尔吸收系数和荧光量子产率、光稳定性好、可修饰性强等优点,是目前应用最为广泛的荧光团之一。CHAUHAN B S 等^[23]课题组报道了一种基于罗丹明的螯合剂探针 probe 9 用于 Cu^{2+} 和 $\text{A}\beta$ 捕获。Probe 9 由罗丹明分子和苯并噻唑构成,其中,罗丹明部分作为荧光基团,苯并噻唑部分作为 $\text{A}\beta$ 的识别 $\text{A}\beta$ 基团。该探针不仅能够小鼠血浆中稳定存在而且可以穿透 BBB。Probe 9 可以作为 Cu^{2+} 螯合剂,可以从 $\text{A}\beta$ - Cu^{2+} 复合物中螯合 Cu^{2+} 并抑制 $\text{A}\beta$ 自组装。研究表明,Probe 9 与 $\text{A}\beta$ 肽相互作用,能够减少金属诱导的 ROS 生成,并抑制 $\text{A}\beta$ - Cu^{2+} 诱导的细胞毒性。随后 PRADHAN K 等^[24]课题组基于罗丹明荧光团设计合成了一种特异性识别探针 Cu^{2+} 的探针

probe 10,该探针可以用于检测溶液和生物体系中的 Cu^{2+} ,并证实 Cu^{2+} 在细胞外 $\text{A}\beta_{42}$ 多肽聚集中起着关键作用。研究结果表明 probe 10 可以作为 AD 的治疗剂,以减轻 Cu^{2+} 诱导的 $\text{A}\beta_{42}$ 介导的神经元细胞损伤。



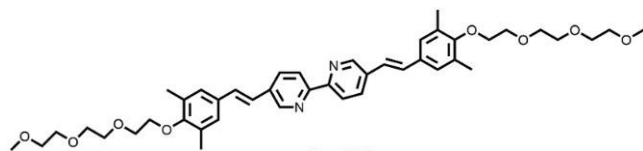
probe 9



probe 10

3.3.2 AD 中 Zn^{2+} 的小分子荧光探针 联吡啶基团

(bipyridine)联吡啶分子具有强大共轭特性,利于形成 π - π 堆积。其中,每一个吡啶基团均含有一个 N 原子, N 原子具有很强的配位能力,能够与金属原子形成稳定的配位键。LI W Y 等^[25]以联吡啶为荧光团设计合成了一种对 Zn^{2+} 有特异性识别的双光子比例荧光探针 probe 11。该探针与 Zn^{2+} 结合后的双光子截面为 (958 ± 144) GM。在 465 nm 激发下,随着 Zn^{2+} 的加入,probe 11 在 550 nm 处的新峰荧光强度逐渐增加,800 nm 处的荧光强度逐渐降低,从而实现比例荧光响应 probe 11。此外,该探针具有良好的细胞通透性和低细胞毒性,可用于细胞和脑组织成像。研究表明 AD 小鼠海马组织中的 Zn^{2+} 高于正常小鼠,此探针为研究与 Zn 相关的 AD 的发病机制提供了一种可靠且灵敏的方法。



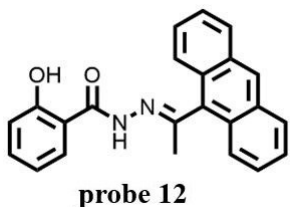
probe 11

3.3.3 AD 中 Al^{3+} 的小分子荧光探针

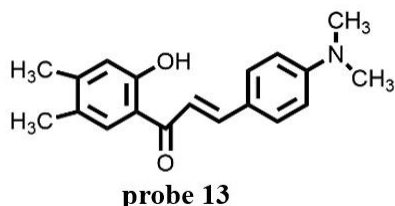
3.3.3.1 蒽类 基于蒽基团构建的小分子荧光探针

对环境因素如 pH、温度、黏度等具有很强的耐受力而受到广泛关注。 Al^{3+} 属硬酸,和硬碱性供体位点 O 和 N 原子具有很好的结合能力。希夫碱基含有供体 O 和 N 原子,并且易于合成,结构可调,被证明是金属识别的优秀配体。KUMAR G 等^[26]课题组基于蒽的席夫碱设计合成了探针 probe 12,用于选择性识别 Al^{3+} 。探针本身无光,当和不同浓度 Al^{3+} 作用时,发射波长在 405 nm 和 428 nm 处的荧光增强。探针在不同 pH

下的检测体系中表现出很高的稳定性, 荧光发射强度并没有显著变化。更为重要的是, AD 果蝇体内实验结果表明该探针可以作为治疗剂, 通过金属螯合疗法以改善 Al^{3+} 诱导 Tau 介导的神经毒性。



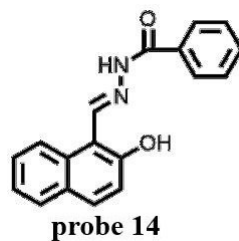
3.3.3.2 查尔酮类 查尔酮是一种天然化合物, 属于类黄酮家族, 它的化学名称是 1,3-二苯基-2-丙烯酮。近年来, 查尔酮被用作荧光探针, 用于蛋白质和细胞等领域的研究。KAMECKI F 等^[27]以微波辅助法合成了一种查尔酮衍生物探针 probe 13, 即 2'-羟基-4',5'-二甲基氨基查尔酮。探针本身无光, 当和 Al^{3+} 作用时, 565 nm 处的荧光增强。实验进一步证明它和 Al^{3+} 形成具有 2:1 化学计量的可逆复合物, 并能够对 HEK293T 和 SH-SY5Y 细胞中外源性的 Al^{3+} 荧光成像。此外, probe 13 还能作为自由基清除剂并抑制 AD 鼠乙酰胆碱酯酶活性和 $A\beta$ 蛋白聚集。总之, 该探针不仅是研究 Al 在细胞中生物分布的有力工具, 也是有望治疗 AD 的多功能配体。



3.3.3.3 萘酚类 KOU X D 等^[28]基于萘酚合成了一种荧光探针 probe 14, 分子中包含金属离子 Al^{3+} 结合位点羟基, 亚胺基和羰基。当 probe 14 和不同浓度 Al^{3+} 作用时, 468 nm 处的荧光发射强度增大。同时, 该识别过程具有反应速度快, 特异性强。由于 probe 14 具有良好的血脑穿透性、低的细胞毒性和活性氧清除能力, 作者评估了该探针作为抗 AD 的治疗诊断剂的潜能。结果表明, 该探针和金属离子有更强的结合能力。此外, 它对 Cu^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$ 积累的调节效果优于姜黄素, 并且能够更好地消除 ROS。该项研究结果对于阐明 AD 发病机制、寻找预防策略具有重要意义。

4 总结与展望

AD 是一种中枢神经型退行性疾病, 也是老年期最常见的慢性疾病。临床症状主要表现为记忆障碍, 语言能力下降, 行为改变等, 正在成为一种威胁人类生命健康的重大疾病。此外, AD 患者给家庭经济带来了负担, 也给社会经济可持续发展带来了挑战。因此,



对 AD 病理机制和治疗方案开展研究是十分迫切的。小分子荧光探针具有灵敏度高, 生物相容性好等特性, 在疾病相关的生物分子检测领域显示出巨大潜力。现阶段报道的小分子荧光探针主要是靶向 $A\beta$ 淀粉样蛋白, Tau 蛋白和金属离子 (Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Al^{3+}), 并利用荧光探针探究了它们在 AD 发生机制中的作用。同时, 具有近红外波长发射和深层组织穿透的小分子荧光探针是需要迫切发展的。需要指出的是, AD 的病理机制是多种活性物质相互、共同作用的结果, 因而针对 AD 其他活性物质的小分子荧光探针是未来研究的重点。

参考文献:

- [1] MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1984, 34 (7): 939-944.
- [2] GULISANO W, MAUGERI D, BALTRONS M A, et al. Role of amyloid- β and tau proteins in Alzheimer's disease: confuting the amyloid cascade [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 64: S611-S631.
- [3] PAN B, LU X, HUAN J, et al. Mechanism by which aluminum regulates the abnormal phosphorylation of the tau protein in different cell lines [J]. *ACS Omega*, 2021, 47(6): 31782-31796.
- [4] PINHEIRO L, FAUSTINO C. Therapeutic strategies targeting amyloid- β in Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(5): 418-452.
- [5] PATERNO G, BELL B M, GORION K M, et al. Reassessment of neuronal tau distribution in adult human brain and implications for tau pathobiology [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 94.
- [6] 刘超宇, 蒙婉莹, 李彦炳, 等. 二苯乙烯苷通过调节 GSK-3 β /PP2A 活性干预 $A\beta_{25-35}$ 致拟痴呆大鼠模型 Tau 蛋白磷酸化进程 [J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(2): 139-146.
- [7] KRZYWOSZYŃSKA K, WITKOWSKA D, WITEK-KOZOWSKA J, et al. General aspects of metal ions as signaling agents in health and disease [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10): 1417.
- [8] JELLINGER K A. The relevance of metals in the patho-

- physiology of neurodegeneration, pathological considerations[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 110:1-47
- [9] SUN L, SHARMA A K, HAN B H, et al. Amentoflavone: a bifunctional metal chelator that controls the formation of neurotoxic soluble A β_{12} oligomers[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(17):2741-2752.
- [10] OLIVERI V. Unveiling the effects of copper ions in the aggregation of amyloidogenic proteins [J]. *Molecules*, 2023, 28(18):6446.
- [11] ISTRATE A N, KOZIN S A, ZHOKHOV S S, et al. Interplay of histidine residues of the Alzheimer's disease A β peptide governs its Zn-induced oligomerization[J]. *Sci Rep*, 2016(6):21734.
- [12] 庞雅琴, 韦雨露, 李卓昕, 等. 亚慢性铝暴露对 SD 大鼠学习记忆功能及海马细胞凋亡作用的研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2017, 39(5):341-344.
- [13] WANG, X, LI P, DING Q, et al. Observation of acetylcholinesterase in stress-induced depression phenotypes by two-photon fluorescence imaging in the mouse brain [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(5), 2061-2068.
- [14] ZHOU J, MA H. Design principles of spectroscopic probes for biological applications[J]. *Chem Sci*, 2016, 7(10):6309-6315.
- [15] PARK Y D, KINGER M, MIN C, et al. Synthesis and evaluation of curcumin-based near-infrared fluorescent probes for the in vivo optical imaging of amyloid- β plaques[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 115, 105167.
- [16] WU J, SHAO C, YE X, et al. In vivo brain imaging of amyloid- β aggregates in Alzheimer's disease with a near-infrared fluorescent probe[J]. *ACS Sensors*, 2021, 6(3):863-870.
- [17] DING C, LI C H, MENG Q, et al. A label-free fluorescent probe for dynamic in situ visualization of amyloid- β peptides aggregation[J]. *Sens Actuators B*, 2021, 347, 130607.
- [18] KIM N H, HUH Y, KIM D. Benzo[g] coumarin-benzothiazole hybrid: a fluorescent probe for the detection of amyloid-beta aggregates [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2022, 43:764-768.
- [19] ELBATRAWY A A, HYEON S J, YUE N, et al. "Turn-on" quinoline-based fluorescent probe for selective imaging of tau aggregates in Alzheimer's disease: rational design, synthesis, and molecular docking [J]. *ACS Sensors*, 2021, 6(6):2281-2289.
- [20] LI S, SONG D, HUANG, W J, et al. In situ imaging of cysteine in the brains of mice with epilepsy by a near-infrared emissive fluorescent probe[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(3):2802-2808.
- [21] LI Y, TIAN C, XIE T, et al. Hydroxyethyl-modified cycloheptatriene-BODIPY derivatives as specific tau imaging probes[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2023, 14(8):1108-1112.
- [22] ZHOU Z, CHEN S, HUANG Y, et al. Simultaneous visualization and quantification of copper (II) ions in Alzheimer's disease by a near-infrared fluorescence probe[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 198:113858.
- [23] CHAUHAN B S, RAI A, SONKAR A K, et al. Neuroprotective activity of a novel synthetic rhodamine-based hydrazone against Cu²⁺-induced Alzheimer's disease in drosophila[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(10):1566-1579.
- [24] PRADHAN K, DAS G, KAR C, et al. Rhodamine-based metal chelator: a potent inhibitor of metal-catalyzed amyloid toxicity[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(30):18958-18967.
- [25] 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[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(4):2553-2560.
- [26] KUMAR G, SRIVASTAVA, KUMAR P, et al. Fluorescent turn-on anthracene-based aluminum (III) sensor for a therapeutic study in Alzheimer's disease model of drosophila[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2023, 14(15):2792-2801.
- [27] KAMECKI F, MARCUCCI C, FERREIRA-GOMES M, et al. 2'-Hydroxy-4',5'-dimethyl-4-dimethylaminochalcone, a novel fluorescent flavonoid with capacity to detect aluminium in cells and modulate Alzheimer's disease targets[J]. *J Photochem Photobiol A*, 2021, 409:113147.
- [28] KOU X D, LI X Y, HU C T, et al. Multifunctional fluorescence sensor as a potential theranostic agent against Alzheimer's disease[J]. *Spectrochim Acta Part A*, 2022, 267:120587-120597.

收稿日期:2023-09-15;修回日期:2023-10-23