

## 近红外荧光探针用于阿尔茨海默病标志物检测的研究进展

葛亦然, 杨 剑, 李玉艳, 徐云根\*

(中国药科大学药物化学系, 南京 211198)

**摘 要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种多发于老年人的神经退行性疾病,目前尚无有效治疗方法。随着近年来多个AD治疗药物在临床Ⅲ期实验中遭遇失败,全世界逐渐把目光投向AD早期诊断技术的开发。近红外荧光(near-infrared fluorescence, NIRF)分子探针技术在AD大脑生物标志物检测技术开发中具有独特的优势,是当下AD早期诊断技术研究的重要领域。本文对用于标记 $\beta$ -淀粉样蛋白、Tau蛋白及活性氧簇的近红外荧光小分子探针的研究进展进行了全面的总结分析,包括各类近红外分子探针的化学结构、光学性质、体外以及体内实验,并对AD的诊断发展提出了新的方向。相信这些新的思路对近红外小分子探针在AD领域的研究有着重要的意义。

**关键词** 阿尔茨海默病;早期诊断;近红外荧光;探针; $\beta$ -淀粉样蛋白;Tau蛋白;活性氧簇

**中图分类号** R749 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)02-0138-14

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200203

**引用本文** 葛亦然,杨剑,李玉艳,等.近红外荧光探针用于阿尔茨海默病标志物检测的研究进展[J].中国药科大学学报,2020,51(2):138-151.

**Cite this article as:** GE Yiran, YANG Jian, LI Yuyan, et al. Advances of near-infrared fluorescent probes for detection of Alzheimer's disease[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(2): 138-151.

## Advances of near-infrared fluorescent probes for detection of Alzheimer's disease

GE Yiran, YANG Jian, LI Yuyan, XU Yungen\*

Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract** Alzheimer's disease(AD) is a chronic neurodegenerative disease commonly seen in the elderly. Several therapeutic drugs have failed in phase III clinical trials in recent years and there have been no efficient treatment for AD currently. Thus, there has been an urgent need for the effective methods of AD diagnosis at early stage. Developing near-infrared fluorescent probes for AD hallmarks detection has been a promising research field. In this review, we summarized a variety of near-infrared fluorescence (NIRF) probes reported in the past decade, which capable of detecting  $\beta$ -amyloid, Tau protein and reactive oxygen species, including their chemical structures, optical properties, *in vitro* and *in vivo* studies. Furthermore, we also raised some new directions for AD diagnosing. We believe that these new directions raised herein will benefit the future development of NIRF probes in the field of AD research.

**Key words** Alzheimer's disease; early diagnosis; near-infrared fluorescence; probes;  $\beta$ -amyloid; Tau protein; reactive oxygen species

This work was supported by the 62th China Postdoctoral Science Foundation (No. 1600010008) and the "Double First-Class" University Project (No. CPU2018GY20)

阿尔茨海默病(AD)是一种多发于老年人的慢性神经系统退行性疾病,它由德国医生阿罗伊斯·阿

尔茨海默于1906年首次公开报道。2015年,全球约有4 680万人遭受AD的折磨,且每年约有500万

收稿日期 2019-05-05 \*通信作者 Tel:025-83271244 E-mail:xyg64@126.com

基金项目 博士后科学基金第62批面上资助项目(No. 1600010008);中国药科大学“双一流”创新团队项目资助(No. CPU2018GY20)

的新增病例,预计到 2050 年全球 AD 患病人数将达到 1.15 亿<sup>[1]</sup>。年龄是 AD 发病的最主要因素。65 岁以下人群的发病率约为 1%,而这一趋势随年龄增长显著上升,西方国家 85 岁以上的老年人口中 AD 的患病率约为 33%<sup>[2]</sup>。AD 起病隐匿,病程漫长,发病原因复杂,除年龄外,遗传因素、心血管疾病、吸烟、肥胖、糖尿病等危险因素均与 AD 的发病密切相关<sup>[3]</sup>。AD 发病的早期症状主要为记忆障碍,随着病程的发展,患者认知功能下降,出现视空间技能损害、运动和语言障碍等症状,身体机能逐渐丧失,最终导致死亡<sup>[4]</sup>。

本文介绍了 NIRF 探针的研究进展,总结了多种探针的优劣并对后续研究方向进行了展望。

AD 药物研发是临床药物开发失败率最高的领域之一,近年来有多个以  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )为靶标的药物止步于 II 期或 III 期临床,如强生/辉瑞的 bapineuzumab、罗氏公司的 gantenerumab、礼来公司的 solanezumab 和 semagacestat、默克公司的 verubecestat 及勃林格约翰公司的 BI409306 等。目前被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 AD 的上市药物有 5 种:盐酸多奈哌齐(donepezil hydrochloride)、氢溴酸加兰他敏(galanthamine hydrobromide)、盐酸美金刚(memantine hydrochloride)、卡巴拉汀(rivastigmine hydrogen tartrate)及他克林(tacrine)<sup>[5]</sup>。

## 1 AD 生物标志物成像技术

尽管全球对 AD 的研究已有 100 多年,但目前仍缺乏有效的治疗手段。早期诊断技术的缺乏,使得 AD 治疗药物在开发时往往选取已出现明显症状的中晚期患者,此时患者脑内已积累了大量不可逆转的神经损伤,这被认为是 AD 药物研发高失败率的主要原因之一<sup>[6]</sup>。目前 AD 的临床诊断主要基于 NINCDS-ADRDA 定义的 AD 诊断标准、患者家族疾病史以及临床表现,因此诊断往往缺乏准确性<sup>[7-8]</sup>。因此,开发可用于 AD 早期发现和监测的诊断工具是 AD 药物研发的基础和当下研究的重点。

在过去的几十年里,包括计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和光学成像在内的多种脑部成像技术得到了巨大发

展<sup>[8]</sup>。MRI 和 PET 是目前临床上使用最为广泛的成像技术。但 MRI 的灵敏度较低,其空间分辨率只能检测出直径大于 50  $\mu\text{m}$  的斑块或纤维缠结,而  $A\beta$  斑块的直径一般为 20 ~ 60  $\mu\text{m}$ <sup>[9]</sup>。与之相比,PET 和 SPECT 的灵敏度较高,且能够用于观测靶点和配体之间的相互作用,其对人体内特定生物分子的检测限低至皮摩尔级别<sup>[10]</sup>。目前已有 3 种 PET 探针经 FDA 批准上市: $[^{18}\text{F}]$  FPIB (Vizamyl<sup>TM</sup>)、 $[^{18}\text{F}]$  AV-45 (Amyvid<sup>TM</sup>) 和  $[^{18}\text{F}]$  AV-1 (Neuraceq<sup>TM</sup>),另有多个 PET 和 SPECT 探针处于临床试验阶段。但 PET 价格昂贵,其所用同位素含量稀缺且半衰期短( $^{11}\text{C}$  半衰期为 20.4 min,  $^{18}\text{F}$  半衰期为 109.7 min),大大限制了 PET 探针的临床应用<sup>[11]</sup>。SPECT 虽价格较低且所用同位素半衰期较长( $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$  和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  的半衰期分别为 60.1 d、13.2 h 和 6.02 h)<sup>[10]</sup>,但存在背景干扰信号较强和血脑屏障(BBB)透过率低等不足。

与放射性核成像技术相比,光学成像因其具有无创、非辐射、价格低廉、可实时进行体内外多靶点监测等优势而受到广泛关注。光学成像最大的不足是难以达到检测所需的穿透深度,而波长范围在 650 ~ 900 nm 的近红外光具有较好的穿透深度,能够适应体内检测需求,且该波长范围内生物物质的自荧光干扰最小,对生物样品的光损伤也最小<sup>[12]</sup>。目前已有多个近红外荧光染料被开发用于体内检测,如花菁染料(Cy7)、Alexa 荧光染料、SRfluor 染料等<sup>[13]</sup>。其中吲哚菁绿(ICG)和亚甲蓝(MB)经 FDA 批准用于临床。目前近红外荧光探针主要应用于肿瘤成像领域,开发可用于检测神经退行性疾病的 NIRF 探针具有极大的研究意义和挑战性。

## 2 用于检测 $A\beta$ 的 NIRF 探针

“淀粉样蛋白级联”假说由 John Hardy 和 Dennis Selkoe 于 1991 年首次提出,是最为广泛认可的 AD 假说之一。该假说认为,AD 病程始于脑内  $A\beta$  生成与清除的失衡, $A\beta$  的逐渐聚集和沉积最终导致了 AD 的发病<sup>[14]</sup>。 $A\beta$  单体由淀粉样前体蛋白(APP)水解产生。APP 在  $\beta$ -和  $\gamma$ -分泌酶作用下生成  $A\beta_{40}$  和  $A\beta_{42}$  单体,然后经过构象变化形成富含  $\beta$ -折叠的寡聚体形式,再经过进一步聚集沉积最终形成不可溶的  $A\beta$  纤维和斑块<sup>[5]</sup>。近期有研究表明,在不同  $A\beta$  聚合状态中,可溶性  $A\beta$  寡聚体的神

经毒性最强<sup>[15–16]</sup>。尽管自“淀粉样蛋白级联”假说提出的近 30 年来,人们提出了多项证据以验证该假说,但 AD 发病的具体生理变化和分子机制尚不明确。

## 2.1 NIAD-4 及其类似物

NIAD-4 是最早报道用于 A $\beta$  斑块体内成像的 NIRF 探针之一,它于 2005 年由 Nesterov 等报道。该化合物采用了经典的推-拉电子结构,其中对羟基苯基作为电子供体,双氰基甲基作为电子受体,二者由二噻吩共轭链桥连。NIAD-4 与 A $\beta$  聚合物作用后荧光强度升高约 400 倍,与 A $\beta$  的亲合力强( $K_i = 10$  nmol/L)。体内双光子实验表明,NIAD-4 静脉注射后能够有效透过转基因小鼠的 BBB 并标记脑内及血管中的 A $\beta$  斑块(图 1)。但是,该探针的最大发射波长仅有 612 nm,未能达到近红外窗。

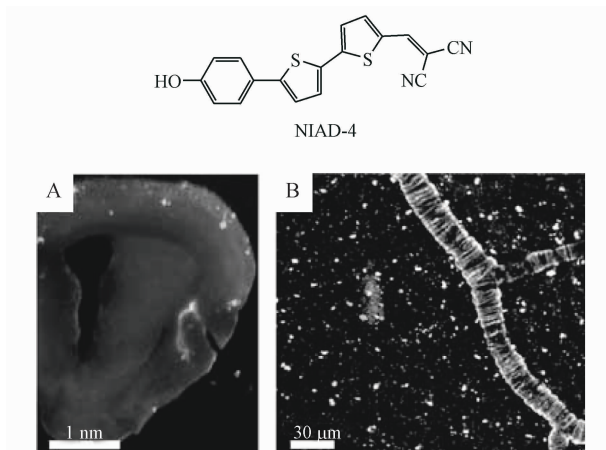


图 1 (A) NIAD-4 的脑切片染色实验<sup>[17]</sup>; (B) 体内双光子荧光成像实验<sup>[17]</sup>

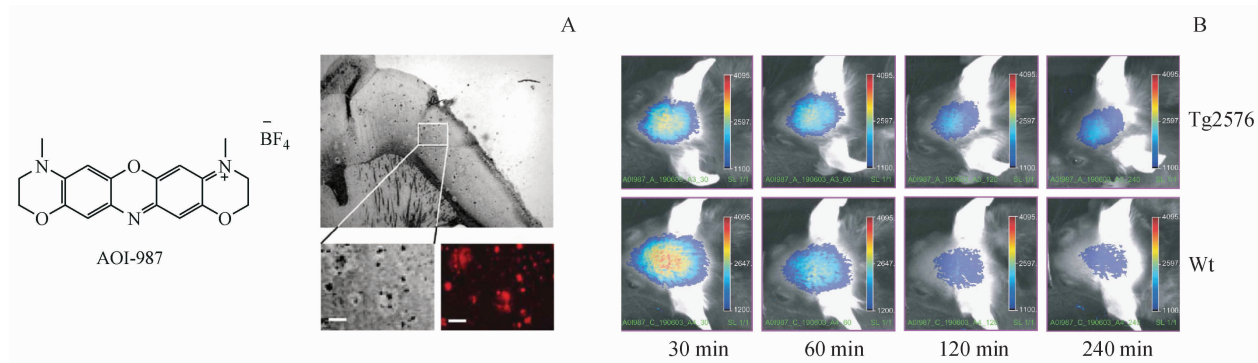


图 3 (A) AOI-987 的脑切片染色实验; (B) AOI-987 的体内试验<sup>[19]</sup>

## 2.3 CRANAD-X

2009 年, Ran 等<sup>[20]</sup>报道了首个姜黄素类似物 NIRF 探针 CRANAD-2。姜黄素具有广泛的抗肿瘤、抗氧化和抗炎等活性,且被用作抗淀粉样蛋白

为了获得波长更长的化合物,该课题组随后又报道了一系列 NIAD-4 类似物<sup>[18]</sup>。其中 NIAD-16 的发射波长达到 720 nm,且在不同的组织基质中显示出不同的荧光寿命分布,故可用于区分背景信号下的血管和非血管性 A $\beta$  斑块(图 2)。

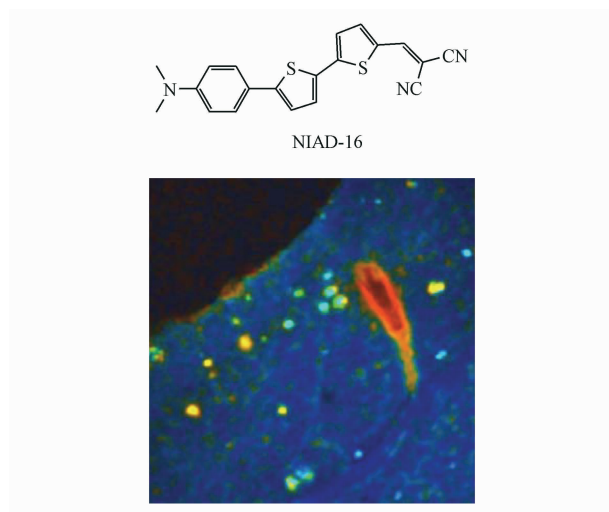


图 2 NIAD-16 的荧光成像实验<sup>[18]</sup>

## 2.2 AOI-987

同年, Hintersteiner 等<sup>[19]</sup>报道了一系列用于 A $\beta$  成像的噻嗪类染料。其中 AOI-987 的激发/发射波长达到 650/670 nm,对 A $\beta$  聚合物结合能力较好( $K_d = 220$  nmol/L)。脑切片染色实验显示, AOI-987 能够选择性标记 A $\beta$  斑块(图 3-A)。体内试验结果表明, AOI-987 能够有效穿透 BBB 并标记脑内 A $\beta$  斑块(图 3-B)。该化合物最大的缺陷是脑内清除速率较低。

物质<sup>[21]</sup>。与 A $\beta$  聚合物孵育后, CRANAD-2 的荧光强度升高约 70 倍,波长蓝移达到 90 nm,且其与 A $\beta$  聚合物的亲和力达到  $K_d = 38.0$  nmol/L。体内实验中,该探针能够通过荧光强度变化迅速区分

Tg2576 小鼠和 Wt 小鼠(图 4)。

该课题组随后在 CRANAD-2 的基础上进行了结构改造,期望获得能够标记可溶性 A $\beta$  (sA $\beta$ ) 的 NIRF 探针。于 2011 年报道的 CRANAD-3<sup>[22]</sup> 不仅能够结合 A $\beta$  聚合物,同时能够与可溶性 A $\beta$  单体和二聚体作用。体内外实验中,通过光谱分离技术可以将背景吸收、A $\beta$ -CRANAD-3 复合物和游离探针明显区分(图 5-A)。

2013 年,该课题组报道了更多可用于同时标记可溶性和非可溶性 A $\beta$  的小分子探针。其中 CRANAD-58<sup>[23]</sup> 具有良好的荧光性质(与 A $\beta_{40}$  和 A $\beta_{42}$  结合后荧光强度分别上升 91.9 和 113.6 倍)和 A $\beta$  单体亲和力(与 A $\beta_{40}$  的  $K_d = 105.8$  nmol/L,与 A $\beta_{42}$  的  $K_d = 45.8$  nmol/L),与二聚体结合的荧

光强度变化与单体相近(图 5-B)。

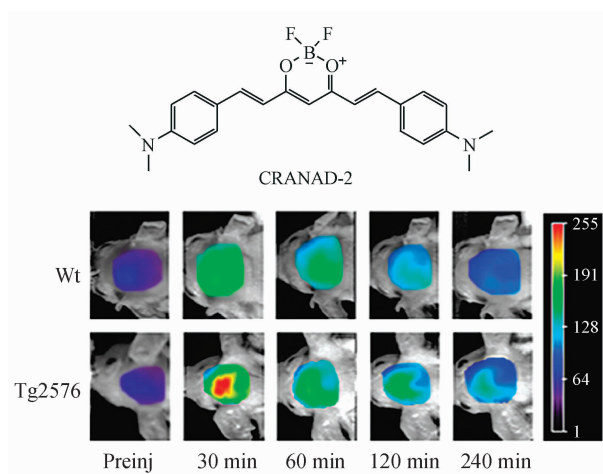


图 4 CRANAD-2 的体内实验<sup>[20]</sup>

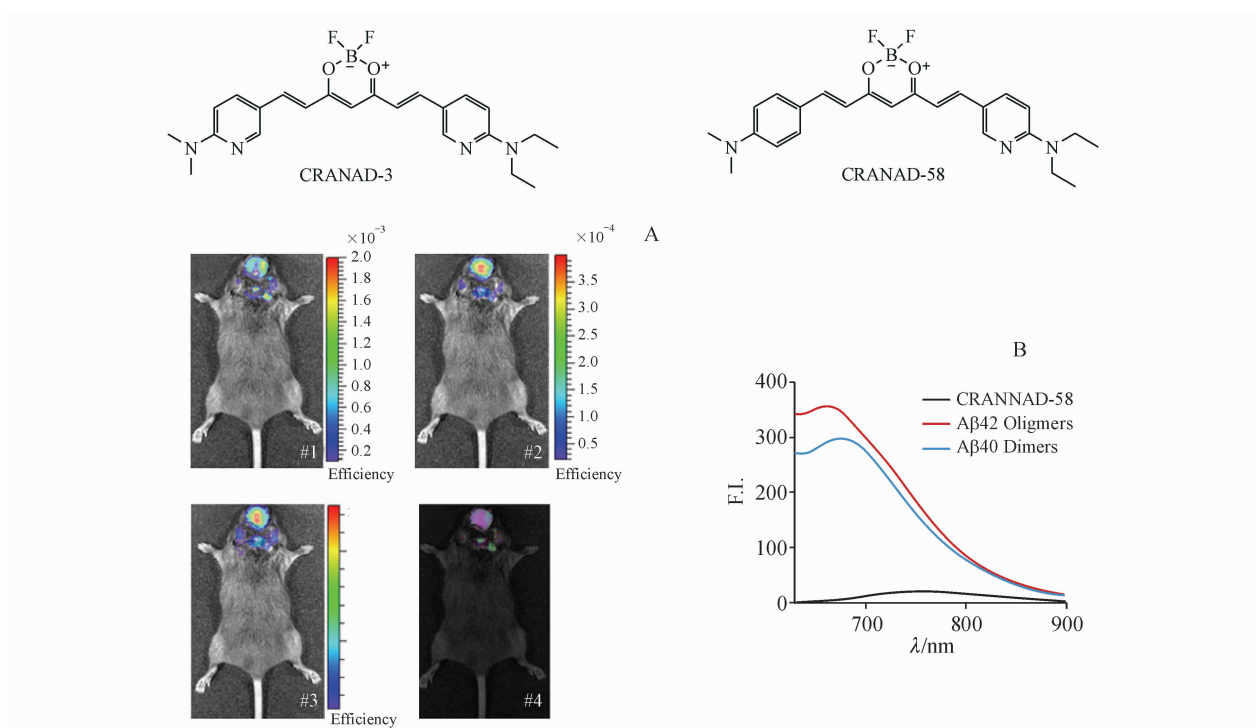


图 5 (A) 自发荧光非混合分布图像(#1), A $\beta$ -CRANAD-3 复合物(#2), 游离的 CRANAD-3(#3), 复合图像(#4)<sup>[23]</sup>; (B) CRANAD-58 与 A $\beta_{40}$  二聚体和寡聚体作用的荧光图像<sup>[23]</sup>

该课题组研究发现,通过调整姜黄素骨架 4-位苯氧基链的立体位阻可提高探针分子对 sA $\beta$  的选择性<sup>[24]</sup>,并于 2017 年报道了一系列新的化合物。其中 CRANAD-102 对可溶性 A $\beta$  的亲和力比不可溶性 A $\beta$  (insA $\beta$ ) 高 68 倍( $K_d = 7.510$  nmol/L vs  $K_d = 505.9 \pm 275.9$  nmol/L)(图 6-A)。体内实验表明(图 6-B),CRANAD-102 能够检测出 4 个月大的 APP/PS1 小鼠(该年龄下的小鼠脑内

以 sA $\beta$  为主)。此外,CRANAD-102 还能够检测出 4~12 个月小鼠脑内 sA $\beta$  的含量变化,证明其可作为 AD 症状前阶段 sA $\beta$  检测的一个候选化合物。

## 2.4 BODIPY7 及其类似物

2010 年,Ono 等<sup>[25]</sup> 报道了一系列二吡咯甲烷硼(BODIPY)类似物 SPECT/荧光双功能分子探针。其中 BODIPY7 的激发/发射波长为 606/613 nm 且对 A $\beta$  聚合物表现出较好的结合能力。但



BODIPY7 的大脑摄取率极低, 给药后探针分子大部分被肝脏快速吸收。

2012 年, 该课题组又报道了另一个 BODIPY 类似物分子探针 BAP-1<sup>[26]</sup> (图 7-A)。该化合物有较高的量子效率 (46.8%) 和对 A $\beta$  聚合物较强的结合能力 ( $K_d = 44.1 \text{ nmol/L}$ ), 但其激发和发射波

长较短, 分别只有 614 和 648 nm。与 BODIPY7 相比 BAP-1 大大改善了脑摄取率, 且在脑内的清洗速率快。脑切片染色实验结果显示 BAP-1 能够特异性标记 AD 脑内的 A $\beta$  斑块 (图 7-A, B)。

2013 年, 该课题组又报道了一系列 BODIPY 类似物探针 BAP-2 ~ BAP-5<sup>[27]</sup>。

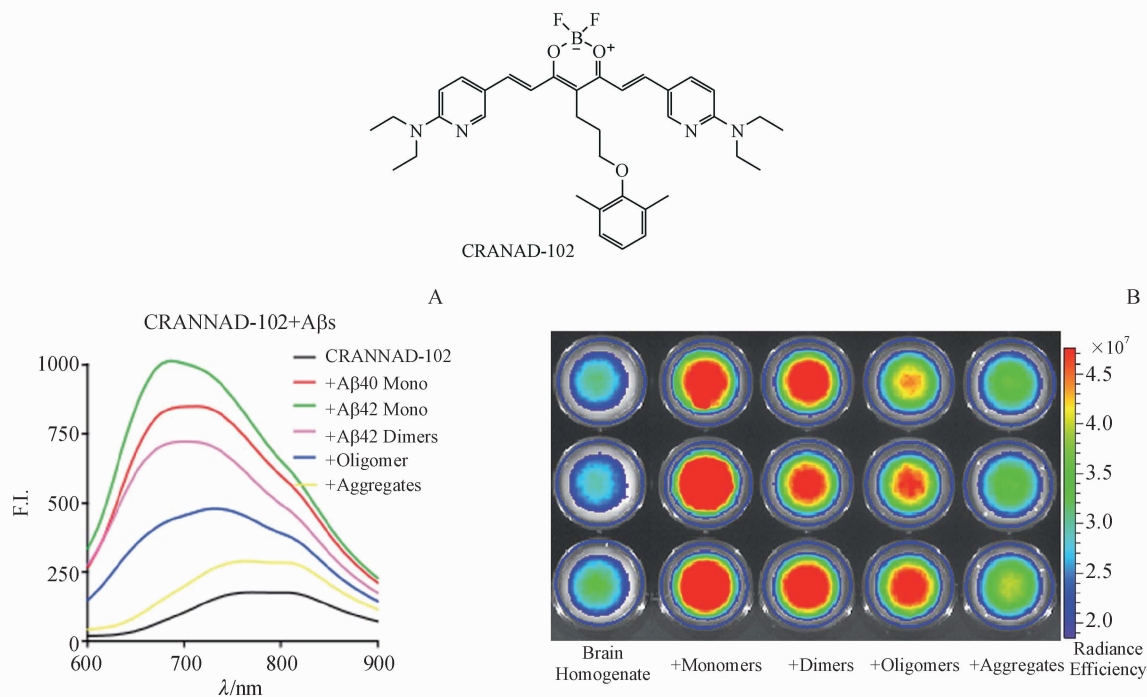


图 6 (A) CRANAD-102 与 sA $\beta$  和 insA $\beta$  作用的荧光图像; (B) 脑匀浆实验<sup>[24]</sup>

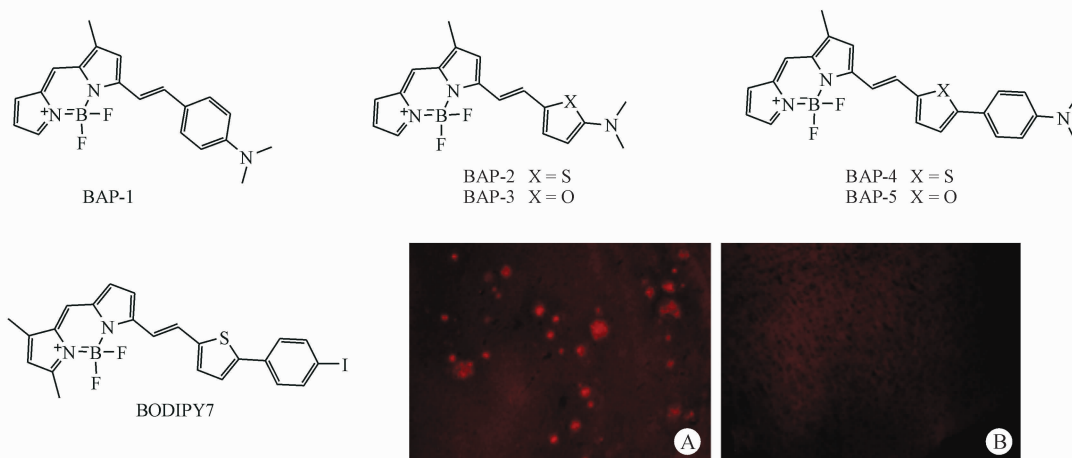


图 7 (A) Tg2576 小鼠的脑切片染色实验; (B) Wt 小鼠的脑切片染色实验<sup>[26]</sup>

## 2.5 THK-265

2010 年, Okamura 等<sup>[28]</sup> 报道了 THK-265 作为体内检测脑内 A $\beta$  斑块的候选探针分子。THK-265 有较高的量子效率 (38.5%, 甲醇溶液) 和摩尔吸

收系数 ( $96\,198 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , 甲醇溶液)。其对 A $\beta$  纤维的  $K_d = 97 \text{ nmol/L}$  且作用后荧光强度升高 6 倍。值得注意的是, 脑切片实验显示, THK-265 主要与脑中的核心斑块结合, 而对游离斑块作用较

弱,这使得其检测结果受正常衰老过程中  $A\beta$  病理变化的影响较小。Schmidt 等<sup>[29]</sup>随后证实了 THK-265 用于直接监测和评估 AD 动物模型中不同病理阶段大脑皮层中的  $A\beta$  水平的能力。此外,静脉注射 THK-265 后,其  $A\beta$ PP Tg 小鼠与 Wt 小鼠的荧光强度比值 ( $A\beta$ PP Tg/Wt) 持续呈现高水平,且在 30 ~ 90 min 内显著高于 AOI-987 的比值(图 8),表明其优良的成像对比度。

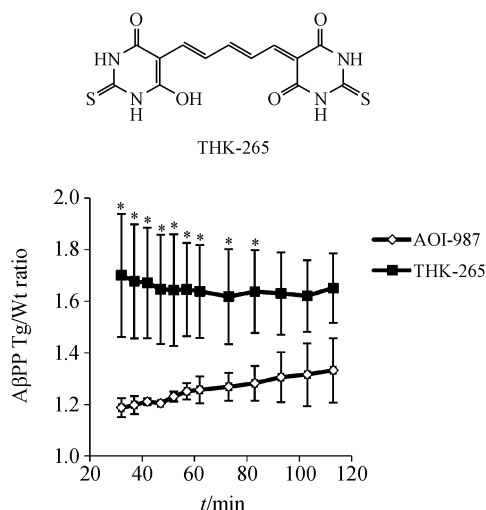


图 8 AOI-987 和 THK-265 的  $A\beta$ PP Tg/Wt 比 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )<sup>[28]</sup>  
\*  $P < 0.05$

## 2.6 DANIR 2c 及其类似物

2013 年, Cui 等<sup>[30]</sup>报道了一系列新型 NIRF 探针 NADIRs。其中 DANIR 2c 的发射波长为 665 nm, 对  $A\beta_{42}$  聚合物有很强的亲和力 ( $K_i = 37$  nmol/L,  $K_d = 27$  nmol/L)。体内实验表明, 静脉给药 30 min 后, 22 个月大的 Tg 2576 小鼠脑部荧光强度显著高

于 Wt 小鼠(图 9)。

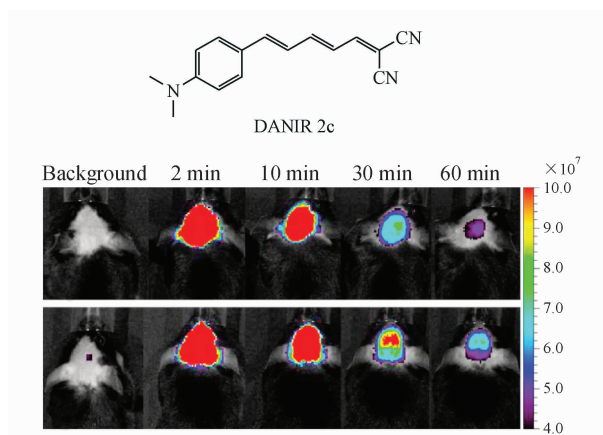


图 9 DANIR 2c 的体内实验<sup>[30]</sup>

为了增加化合物的发射波长, 该课题组又设计合成了 4 个同系列探针 MAAD-3、DMDAD-3、MCAAD-3 和 DMMAD-3<sup>[31]</sup>。脑切片染色实验证明化合物均能选择性标记  $A\beta$  斑块(图 10)。

2015 年, 该课题组又报道了一系列同类型探针分子<sup>[32]</sup>。其中化合物 DANIR 8c 的发射波长达到 798 nm, 与  $A\beta$  聚合物作用后蓝移至 678 nm, 对  $A\beta$  亲和力高 ( $K_d = 14.5$  nmol/L), 且在脑内有着高摄取率、高清除速率和较好的稳定性。体内实验表明 DANIR 8c 能够有效标记脑内  $A\beta$  斑块, 并区分 AD 转基因小鼠和 Wt 小鼠(图 11-A)。同年, 该课题组报道了化合物 DANIR 3b 和 DANIR 3c<sup>[33]</sup>, 均具有较好的荧光性质、高量子效率、高 BBB 透过率和强  $A\beta$  亲和力 (DANIR 3b:  $K_d = 8.8$  nmol/L; DANIR 3c:  $K_d = 1.9$  nmol/L), 能够选择性标记  $A\beta$  聚合物(图 11-B, C)。

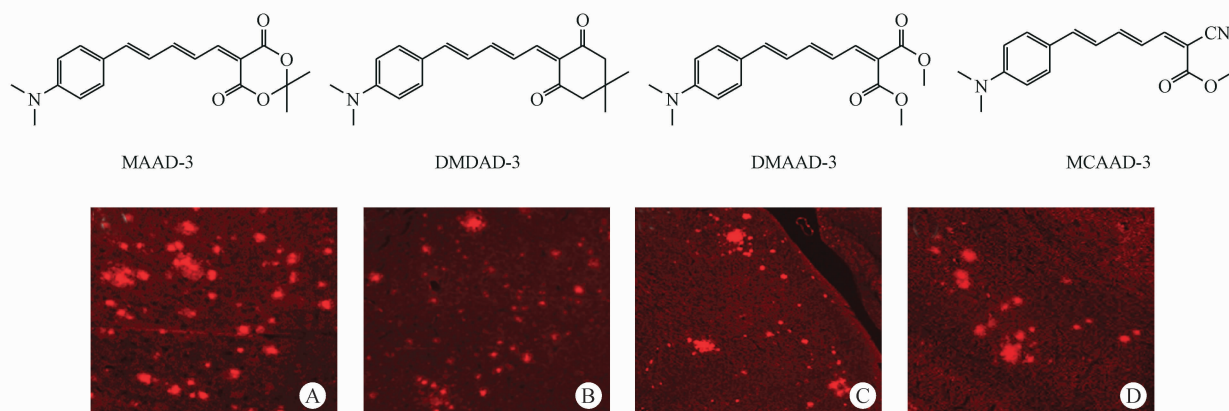


图 10 脑切片染色实验<sup>[31]</sup>: (A) MAAD-3; (B) DMDAD-3; (C) MCAAD-3; (D) DMMAD-3

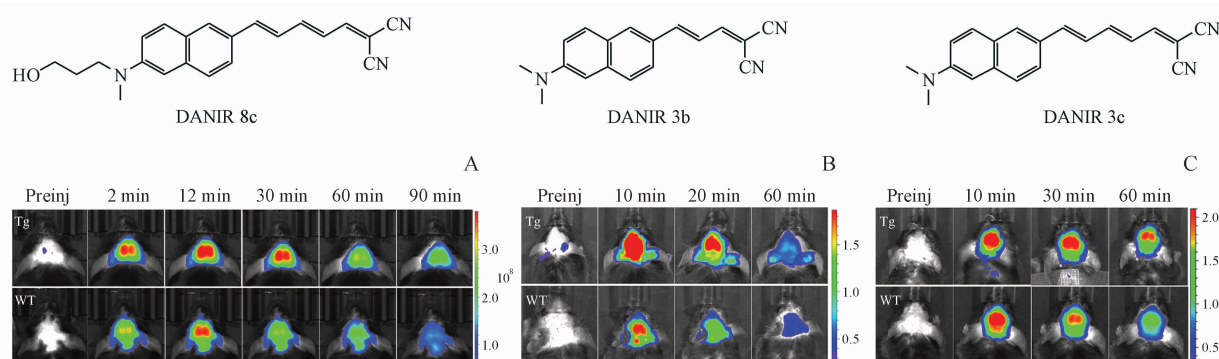


图 11 (A) DANIR 8c 的体内实验<sup>[32]</sup>; (B) DANIR 3b 和 (C) DANIR 3c 的体内实验<sup>[33]</sup>

## 2.7 纳米探针

金纳米棒 (AuNR) 因其良好的生物相容性和光学特性而受到广泛研究和应用<sup>[34–35]</sup>。2017 年, Qu 等<sup>[36]</sup>报道了一种新型肽共轭金纳米棒 (AuP) 作为多功能 A $\beta$  纤维检测剂和纤维化抑制剂。AuP 是 AuNR 和两种抑制 A $\beta$  抑制剂 (A $\beta$ <sub>15–20</sub> 和 POM) 的复合物 (图 12-A, B), 它能够有效抑制 A $\beta$  聚合, 离解沉积物并保护神经细胞。AuP 是首个集 A $\beta$ -靶向部分、信号报告部分和抑制剂于一体的探针系统, 为兼具检测和治疗作用的多功能纳米材料的设计提供了方向。

2018 年, Li 等<sup>[37]</sup>报道了一种新型 NIR/MRI 双功能探针 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@SLCONHRNPs (图 13)。该探针将 A $\beta$  靶向的咪唑基花菁类染料和超顺磁性氧化铁纳米粒 (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs) 结合, 得到了无毒性、高 BBB 透过率的纳米探针。该探针对 A $\beta$  诱导的毒性有很强的神经保护作用, 在体内实验中对标记

A $\beta$  有较高的灵敏度和选择性, 且具备高 MRI 空间分辨率。

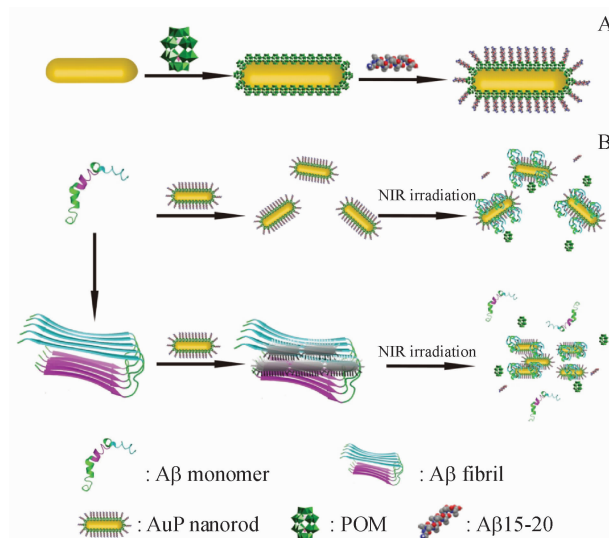


图 12 (A) AuP 制备示意图; (B) AuP 用于 AD 诊断和治疗的示意图<sup>[36]</sup>

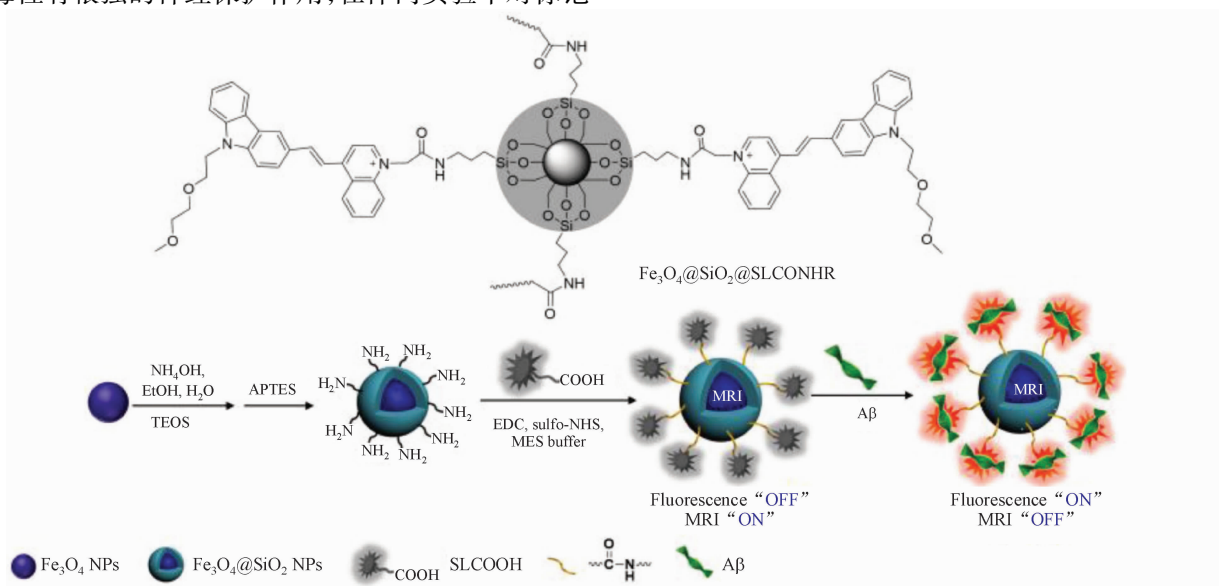
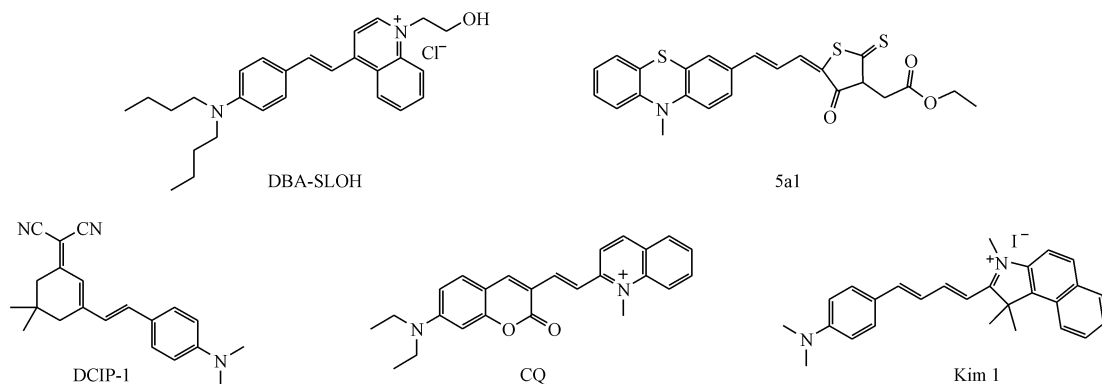


图 13 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@SLCONHR NPs 的制备示意图作用的信号响应示意图<sup>[37]</sup>

## 2.8 其他用于 A $\beta$ 成像的 NIRF 探针

2016 年, Li 等<sup>[38]</sup>设计合成了一系列带电荷的咪唑基花菁类探针, 其中化合物 DBA-SLOH 的吸收/发射波长为 560/670 nm。亲脂性烷基链的引入使该探针具有的 BBB 透过率和生物相容性。DBA-SLOH 在脑内显示出对 A $\beta$  良好的特异性, 但与其与 A $\beta$  的亲合力并不理想 (A $\beta_{40}$  纤维:  $K_d = 1.13 \mu\text{mol/L}$ , A $\beta_{40}$  单体:  $K_d = 6.18 \mu\text{mol/L}$ )。

2017 年, Pascal 等<sup>[39]</sup>报道了一系列能够标记 A $\beta$  斑块并阻止 A $\beta$  聚合的化合物, 其中化合物 5a1 的发射波长达到 700 nm, 并显示出极强的 A $\beta$  亲和力 ( $K_d = 10.2 \pm 1.1 \text{ nmol/L}$ )。脑切片实验证实其对 A $\beta$  斑块的选择性标记能力。化合物 5a1 对 A $\beta$  聚合的抑制作用 ( $\text{IC}_{50} = 1.8 \sim 14.6 \mu\text{mol/L}$ ) 强于姜黄素 ( $\text{IC}_{50} = 17.4 \mu\text{mol/L}$ )。



## 3 用于检测 Tau 蛋白的 NIRF 探针

神经纤维缠结 (NFT) 是 AD 的另一个重要的病理标志物, 它由异常磷酸化的 Tau 蛋白组成。Tau 蛋白是一种正常的轴突蛋白, 它通过与微管结合, 促进微管的组装和稳定<sup>[43]</sup>。研究表明, AD 脑中 Tau 蛋白的磷酸化程度比正常大脑高出 3~4 倍。过度磷酸化的 Tau 蛋白可导致微管解体, 影响轴突运输, 从而损害神经元和突触功能<sup>[43]</sup>。过度磷酸化的 Tau 蛋白还可聚集成成对螺旋细丝 (PHF), 进而在神经元中聚集积累形成 NFT<sup>[44-45]</sup>。

### 3.1 CyDPA2

2013 年, Shao 等<sup>[46]</sup>报道了首个用于 Tau 蛋白检测的 NIRF 探针 CyDPA2。该探针将吡啶菁绿和

同年, 具有双光子吸收和近红外波长的化合物 DCIP-1 被报道用于 A $\beta$  斑块成像<sup>[40]</sup>。体内实验验证其 BBB 透过能力和活体标记 AD 小鼠脑内 A $\beta$  斑块的能力。

同年, Rajasekhar 等<sup>[41]</sup>报道了香豆素喹啉共轭类 NIRF 探针 CQ 用于特异性检测 A $\beta$  聚合物。与 A $\beta$  聚合物作用后, CQ 的荧光强度升高 100 倍, 结合能力  $K_i = 86 \text{ nmol/L}$ 。此外, 该化合物对 A $\beta$  聚合物有较强的特异性, 能有效区分 A $\beta$  和 Tau 蛋白、 $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -Syn) 及胰岛淀粉样多肽 (IAPP)。

2018 年, Lee 等<sup>[42]</sup>报道了一种带电荷的 NIRF 探针 Kim 1。与 A $\beta$  聚合物孵育后, 该化合物在 710 nm 处出现显著的荧光强度增强, 且荧光响应值随 A $\beta$  聚合程度而变化。

二烟酰胺锌 (DPA-Zn) 共轭连接, 从而与 Tau 聚合物的磷酸化位点结合。CyDPA2 的吸收/发射波长为 826/840 nm, 对磷酸化 Tau 蛋白 (pTau) 的亲和力强 ( $\text{EC}_{50} = 0.304 \mu\text{g/mL}$ )。在比率测量中, CyDPA2 与 pTau 和非磷酸化 Tau 蛋白 (nTau) 作用后, 比率吸收分别增加 17% 和减少 25% (图 14-A)。离体脑提取物实验中, 探针与晚期 AD 患者脑提取物和 P301L 小鼠脑提取物孵育后吸收比分别增强 13% 和 10%。在凝胶染色实验中, CyDPA2 可明显标记 AD 脑、P301L 小鼠脑和 pTau 样品的磷酸化蛋白带, 而对 nTau 对照样品无明显作用 (图 14-B)。荧光显色实验进一步验证了上述结果 (图 14-C)。值得一提的是, CyDPA2 能够对 Tau 蛋白病理学进行视网膜成像, 从而有效避免透光深度不足问题。



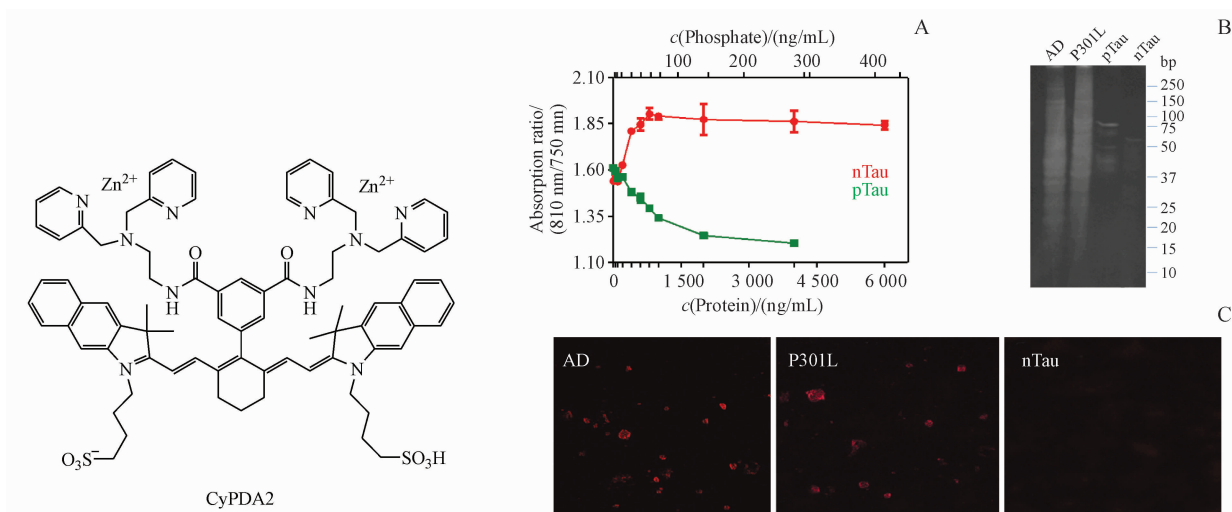
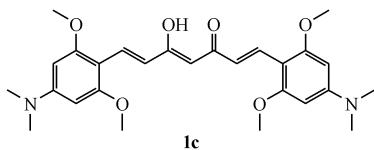


图 14 (A) CyDPA2 与 pTau 和 nTau 作用的吸收率变化图; (B) CyDPA2 的凝胶染色实验; (C) CyDPA2 的荧光显微镜成像实验<sup>[46]</sup>

### 3.2 化合物 1c

2015 年, Park 等<sup>[47]</sup>报道了一系列以姜黄素为骨架的 Tau 纤维探针。其中化合物 1c 的发射波长为 620 nm, 与 Tau 蛋白作用后量子效率增加 22.9 倍, 与 Tau 蛋白的  $K_d = 0.77 \mu\text{mol/L}$ 。细胞显色实验表明, 化合物 1c 能够检测出活细胞 (Tau-GFP 转染的 SHSY-5Y 细胞株) 中的 Tau 聚合物。但该化合物与 Tau 聚合物结合后波长几乎无变化, 且其对 Tau 蛋白选择性较差, 对 A $\beta$  也有显色标记作用。



### 3.3 Tau 1 和 Tau 2

2017 年, Peter 等<sup>[48]</sup>报道了两个 BODIPY 类似物 Tau 选择性探针 Tau 1 和 Tau 2。为了获得较高的 Tau 选择性, 该化合物的设计主要基于以下两条理论: (1) 当化合物分子中电子供体和受体间的距离在 13 ~ 19 Å 时, 对 Tau 蛋白有较好的选择性<sup>[49]</sup>。 (2) 在分子中引入稠环系统可提高 Tau 选择性<sup>[48]</sup>。探针 Tau 1 和 Tau 2 均显示出良好的光学性质, 发射波长分别达到 705 和 687 nm (氯仿溶液), 且有较大的斯托克斯位移。与 Tau 蛋白和聚阴离子肝素 (诱导 Tau 蛋白聚集) 孵育后, 化合物的荧光强度呈现明显的时间依赖性增强, 孵育 48 h 后分别升高 6.4 和 9.3 倍 (图 15-A, B), 且化合物与 A $\beta$  孵育后荧光几乎无变化 (图 15-C, D), 证明 Tau 1 和 Tau 2 对 Tau 蛋白良好的选择性。脑切片

染色实验显示 Tau 1 能够选择性将脑组织中的 Tau 聚合物染色 (图 15-E), 体内实验结果表明 Tau 1 能够有效穿透 BBB 并通过标记区分转基因小鼠、Wt 小鼠和阴性对照 (图 15-F)。共聚焦成像实验的结果进一步验证了以上结论 (图 15-G)。

## 4 用于检测 ROS 的 NIRF 探针

多项证据表明, 氧化应激在 AD 的病理机制中起关键作用<sup>[50]</sup>。在正常生理条件下, 人体内的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 含量维持在低水平, 年龄和疾病导致的线粒体功能丧失、金属离子稳态失衡、抗氧化能力缺失等原因可导致 ROS 生成增加或清除减少, 进而引起氧化应激反应, 影响突触活动和神经递质传递<sup>[51–52]</sup>。ROS 还可直接攻击脑细胞内的线粒体、核酸、脂质和蛋白, 破坏细胞内稳态, 导致细胞凋亡。证据表明, AD 大脑海马和皮层中氧化产物水平上升与 A $\beta_{40}$  和 A $\beta_{42}$  增加息息相关<sup>[53]</sup>。

2016 年, Yang 等<sup>[54]</sup>报道了首个可用于级联放大检测 AD 脑内  $\text{H}_2\text{O}_2$  水平的 NIRF 探针 CRANAD-88。由于其结构中氨基甲酸酯的吸电子效应, CRANAD-88 在近红外区是“不可见的” (激发/发射波长为 580/690 nm), 与  $\text{H}_2\text{O}_2$  作用后, 硼酸酯和氨基甲酸酯部分掉落, 化合物波长发生显著红移 (激发/发射波长红移 50/40 nm), 使其在近红外区变得“可见” (图 16-A)。此外, 与  $\text{H}_2\text{O}_2$  孵育后, 该探针的荧光强度升高 4 倍, 而与  $\text{H}_2\text{O}_2$  和 A $\beta$  共同孵育后, 荧光强度升高 16 倍 (图 16-B), 呈现级联



放大效应。CRANAD-88 对  $\text{H}_2\text{O}_2$  的作用迅速而显著,对  $\text{H}_2\text{O}_2$  的灵敏度高于其他 ROS ( $\text{NO}\cdot$ 、 $\text{O}_2^{\cdot-}$  和  $\text{ClO}^-$ )。体内实验表明,APP/PS1 小鼠组的荧光信号强度明显高于 Wt 小鼠组(图 16-C)。CRANAD-88 还可用于监测  $\text{H}_2\text{O}_2$  清除剂使用前后脑内  $\text{H}_2\text{O}_2$  水平(图 16-D)。

2017 年,该课题组报道了一个引入草酸酯基团的 NIRF 探针 CRANAD-61 用于检测 AD 脑内的 ROS 水平<sup>[55]</sup>。与  $\text{H}_2\text{O}_2$  孵育后,该化合物显示出显著的波长蓝移(从 810 nm 蓝移至 570 nm),这一蓝移可用于双色双光子成像和转化型近红外成像。

液质联用色谱(LC-MS)结果证实该孵育产物为 CRANAD-5。CRANAD-61 不仅与  $\text{H}_2\text{O}_2$  作用迅速(图 17-A),且灵敏度极高,能够检测出浓度低至 5.0 nmol/L 的  $\text{H}_2\text{O}_2$ (图 17-B),同时对其他 ROS ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ 、 $\cdot\text{OH}$ 、 $\text{OCl}^-$ 、TBHP 和  $\text{NO}\cdot$ )也有着高灵敏度(图 17-C)。此外,CRANAD-61 的  $\lg P = 2.24$ ,能有效穿透 BBB。体内实验结果(图 17-D)显示 CRANAD-61 静脉注射 30、60、120 及 240 min 后,AD 脑部信号强度显著低于对照组,证明其监测 AD 脑中 ROS 变化的能力。

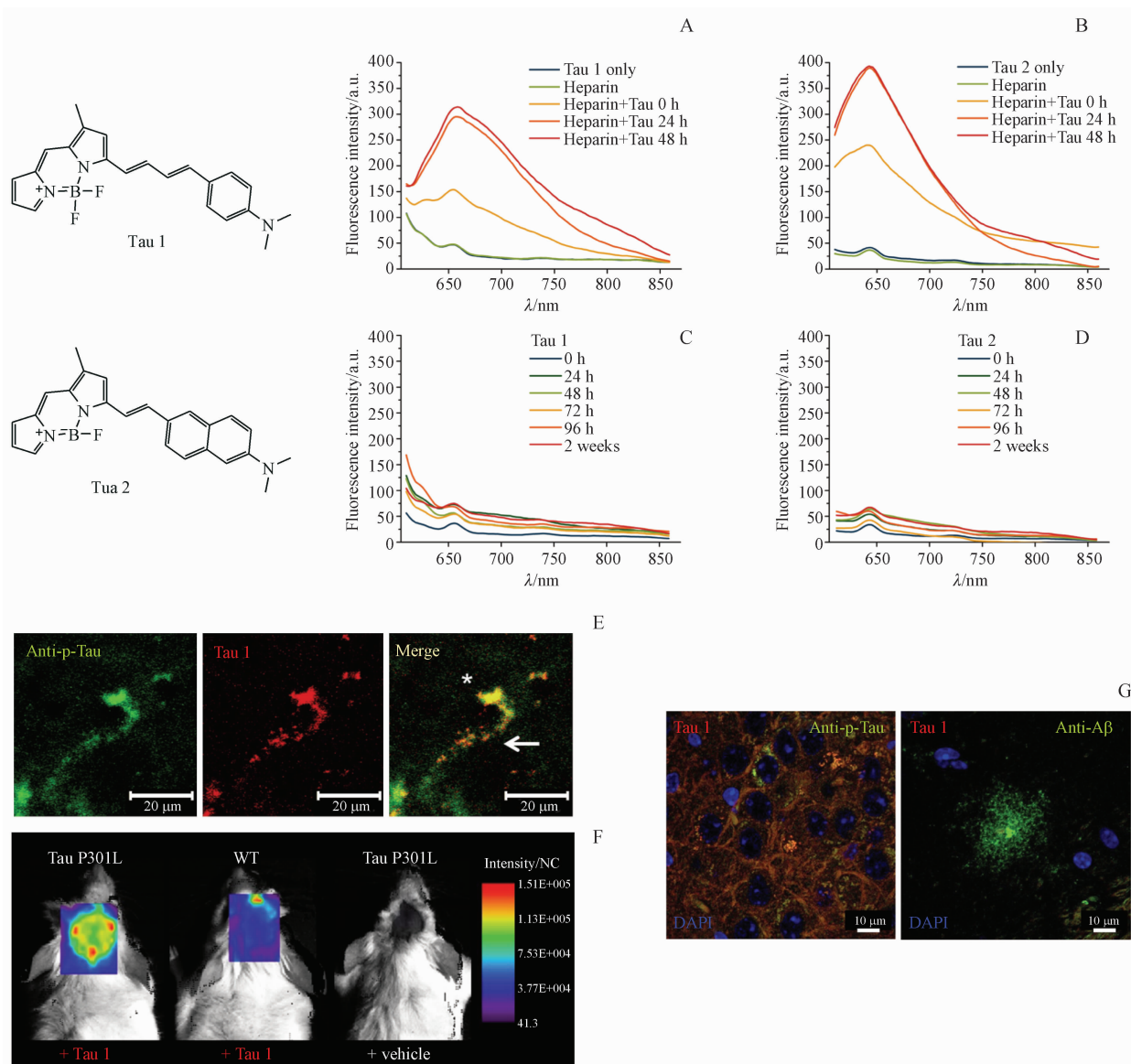


图 15 (A,B) Tau 1 和 Tau 2 与 Tau 蛋白和肝素孵育的荧光谱图;(C,D) Tau 1 和 Tau 2 与 Aβ 纤维孵育的荧光谱图;(E) Tau 1 的脑切片染色实验;(F) Tau 1 的体内实验;(G) 共聚焦成像实验<sup>[48]</sup>

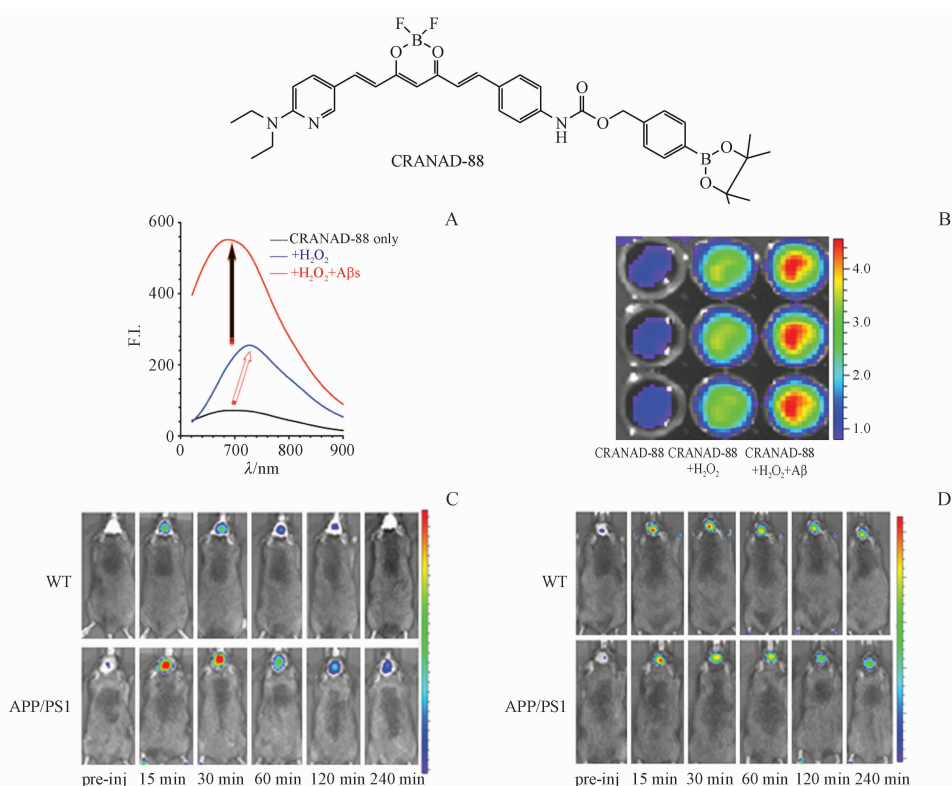


图 16 (A) CRANAD-88 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用(一级放大), 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + A $\beta$  作用(二级放大); (B) 级联放大验证实验; (C) CRANAD-88 的体内实验; (D) 加入丙酮酸钠(清除 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 的体内实验<sup>[54]</sup>

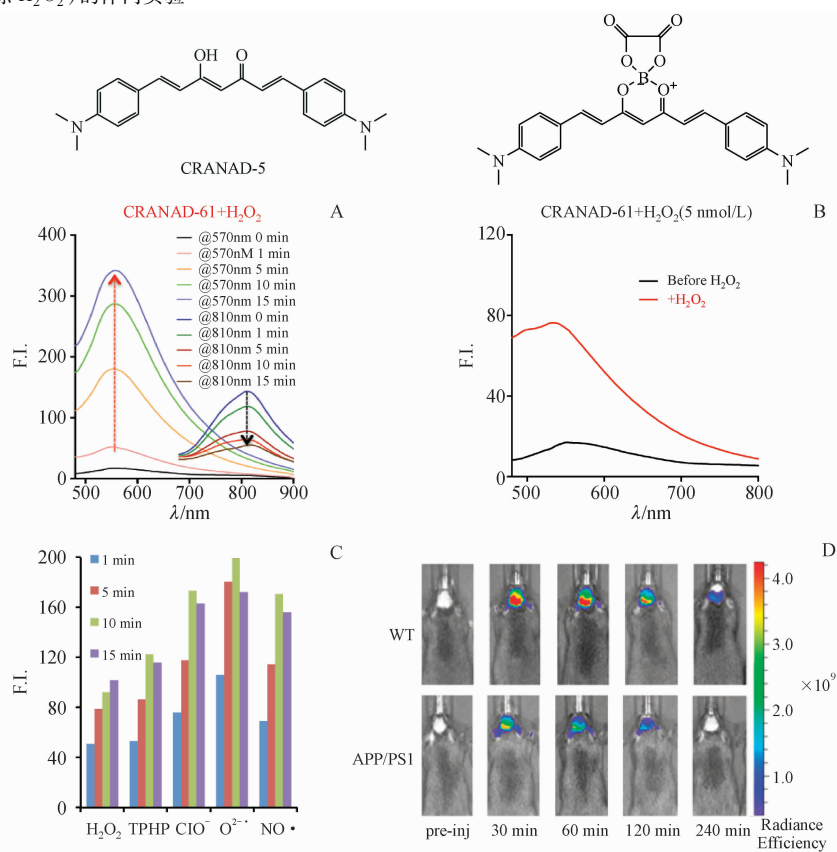


图 17 (A) CRANAD-61 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用; (B) CRANAD-61 与 5.0 nmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用; (C) CRANAD-61 与不同种类 ROS 作用; (D) CRANAD-61 的体内实验<sup>[55]</sup>

## 5 小结和展望

近年来,用于 AD 诊断的近红外荧光显像技术得到了迅速的发展,尽管已有多个探针分子的各项性质基本符合脑部成像的要求,但目前仍有许多问题和难点亟待攻克。

在上述所有探针中, $A\beta$  探针占主要地位。研究表明,APP 的水解和  $A\beta$  的生成始于 AD 早期,且先于 Tau 蛋白的聚合。但是,目前报道的探针绝大多数仅能用于标记  $A\beta$  斑块,而无法标记神经毒性更强的  $A\beta$  寡聚体。其次, $A\beta$  斑块形成时对神经细胞已造成了不可逆的损伤,极大影响了 AD 治疗的效果。AD 早期诊断技术的匮乏是 AD 治疗药物失败的一个重要原因。因此,开发能够特异性检测脑内  $A\beta$  寡聚体的 NIRF 探针是目前的当务之急,也是解决 AD 早期诊断和提高临床治疗成功率的有效保障。Ran 课题组报道的探针 CRANAD-102 对  $sA\beta$  的亲合力高于聚合物,但仍然无法区分单体和寡聚体。但其结构和设计思路对开发寡聚体选择性探针分子具有重要的指导意义。

针对 Tau 蛋白成像技术的研究不如  $A\beta$  成像研究详尽,仅有数个小分子探针被报道用于 Tau 聚合物成像。与一般的大脑成像荧光探针分子相比,Tau 蛋白探针还需要具备高选择性(与  $A\beta$  结合能力低或不结合),给探针分子设计带来一定挑战。此外,Tau 蛋白缠结形成于 AD 病理进程后期,Tau 探针能否及如何用于 AD 早期检测还有待研究。

CRANAD-88 和 CRANAD-61 为设计用于检测 AD 脑内 ROS 的 NIRF 探针提供了经验和范例。但是,氧化应激是众多疾病中极为常见的病理现象,ROS 的过度积累在帕金森病、亨廷顿病等多种其他神经退行性疾病中也可检测到。因此,如何应用 ROS 探针进行特异性的 AD 诊断,区分 AD 和其他神经退行性疾病和脑部疾病是该领域的重点和难点。

## 参考文献

- [1] Brookmeyer R, Johnson E, Zieglergraham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2007, **3**(3): 186 - 191.
- [2] Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study [J]. *Lancet*, 2005, **366**: 2112 - 2117.
- [3] Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2003, **26**(1): 81.
- [4] Tabert MH, Liu X, Doty RL, et al. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease [J]. *Ann Neurol*, 2005, **58**(1): 155 - 160.
- [5] Kung, Hank F. The  $\beta$ -amyloid hypothesis in Alzheimer's disease: seeing is believing [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2012, **3**(4): 265 - 267.
- [6] Staderini M, Maria AM, Bolognesi ML, et al. Imaging of  $\beta$ -amyloid plaques by near infrared fluorescent tracers: a new frontier for chemical neuroscience [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, **44**(7): 1807 - 1819.
- [7] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1984, **34**(7): 939 - 944.
- [8] Tong H, Lou K, Wang W. Near-infrared fluorescent probes for imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, **5**(1): 25 - 33.
- [9] Golde TE, Bacskai BJ. Bringing amyloid into focus [J]. *Nat Biotechnol*, 2005, **23**(5): 552.
- [10] Cui, Mengchao. Past and recent progress of molecular imaging probes for  $\beta$ -amyloid plaques in the brain [J]. *Curr Med Chem*, 2014, **21**(1): 82 - 112.
- [11] Bertoncini CW, Celej MS. Small molecule fluorescent probes for the detection of amyloid self-assembly *in vitro* and *in vivo* [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2011, **12**(3): 206 - 220.
- [12] Raymond SB, Kumar ATN, Boas DA, et al. Optimal parameters for near infrared fluorescence imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease mouse models [J]. *Phys Med Biol*, 2009, **54**(20): 6201 - 6216.
- [13] Licha K, Olbrich C. Optical imaging in drug discovery and diagnostic applications [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2005, **57**(8): 1087 - 1108.
- [14] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics [J]. *Science*, 2002, **297**: 353 - 356.
- [15] Mclean CA, Cherny RA, Fraser FW, et al. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *Ann Neurol*, 2010, **46**(6): 860 - 866.
- [16] Klein WL, Krafft GA, Finch CE. Targeting small  $\beta$  oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum [J]? *Trends Neurosci*, 2001, **24**(4): 219 - 224.
- [17] Nesterov EE, Skoch J, Hyman BT, et al. *In vivo* optical imaging of amyloid aggregates in brain: design of offluorescent markers [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2005, **44**: 5452 - 5456.
- [18] Raymond SB, Skoch J, Hills ID, et al. Smart optical probes for near-infrared fluorescence imaging of Alzheimer's disease pathology [J]. *Eur J Nucl Med Mol*, 2008, **35**(1): 93 - 98.
- [19] Hintersteiner M, Enz A, Frey P, et al. *In vivo* detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe [J]. *Nat Biotechnol*, 2005, **23**(5): 577 - 583.
- [20] Ran C, Xu X, Raymond SB, et al. Design, synthesis, and testing of

- difluoroboron-derivatized curcumins as near-infrared probes for *in vivo* detection of amyloid- $\beta$  deposits[J]. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(42):15257–15261.
- [21] Yang F, Lim GP, Begum AN, *et al.* Curcumin inhibits formation of amyloid  $\beta$  oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2005, **280**(7):5892–5901.
- [22] Ran C, Moore A. Spectral unmixing imaging of wavelength-responsive fluorescent probes; an application for the real-time report of amyloid beta species in Alzheimer's disease[J]. *Mol Imagine Biol*, 2012, **14**(3):293–300.
- [23] Zhang X, Tian Y, Li Z, *et al.* Design and synthesis of curcumin analogues for *in vivo* fluorescence imaging and inhibiting copper-induced cross-linking of amyloid beta species in Alzheimer's disease[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(44):16397–16409.
- [24] Li Y, Yang J, Liu H, *et al.* Tuning stereo-hindrance of curcumin scaffold for selective imaging of soluble forms of amyloid beta species[J]. *Chem Sci*, 2017; **8**(11):7710–7717. doi: 10.1039.C7SC02050C.
- [25] Ono M, Ishikawa M, Kimura H, *et al.* Development of dual functional SPECT/fluorescent probes for imaging cerebral  $\beta$ -amyloid plaques[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(13):3885–3888.
- [26] Ono M, Watanabe H, Kimura H, *et al.* BODIPY-based molecular probe for imaging of cerebral  $\beta$ -amyloid plaques[J]. *ACS Chem-Neurosci*, 2012, **3**(4):319–324.
- [27] Watanabe H, Ono M, Matsumura K, *et al.* Molecular imaging of  $\beta$ -amyloid plaques with near-infrared boron dipyrromethane (BODIPY)-based fluorescent probes[J]. *Mol Imagine*, 2013, **12**(5):338–347.
- [28] Okamura N, Mori M, Furumoto S, *et al.* *In vivo* detection of amyloid plaques in the mouse brain using the near-infrared fluorescence probe THK-265[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, **23**(1):37–48.
- [29] Schmidt A, Pahnke J. Efficient near-infrared *in vivo* imaging of amyloid- $\beta$  deposits in Alzheimer's disease mouse models[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, **30**:651–664.
- [30] Cui M, Ono M, Watanabe H, *et al.* Smart near-infrared fluorescence probes with donor-acceptor structure for *in vivo* detection of  $\beta$ -amyloid deposits[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(9):3388–3394.
- [31] Fu H, Cui M, Tu P, *et al.* Evaluation of molecules based on the electron donor-acceptor architecture as near-infrared  $\beta$ -amyloid-targeting probes[J]. *Chem Commun*, 2014, **50**(80):11875–11878.
- [32] Fu H, Tu P, Zhao L, *et al.* Amyloid- $\beta$  deposits target efficient near-infrared fluorescent probes; synthesis, *in vitro* evaluation and *in vivo* imaging[J]. *Anal Chem*, 2016, **88**(3):1944.
- [33] Hualong F, Mengchao C, Liu Z, *et al.* Highly sensitive near-infrared fluorophores for *in vivo* detection of amyloid- $\beta$  plaques in Alzheimer's disease[J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(17):6972.
- [34] Ni W, Kou X, Yang Z, *et al.* Tailoring longitudinal surface plasmon wavelengths, scattering and absorption cross sections of gold nanorods[J]. *ACS Nano*, 2008, **2**:677–686.
- [35] Eghtedari M, Oraevsky A, Copland JA, *et al.* High sensitivity of *in vivo* detection of gold nanorods using a laser optoacoustic imaging system[J]. *Nano Lett*, 2007, **7**:1914–1918.
- [36] Meng L, Yijia G, Andong Z, *et al.* Using multifunctional peptide conjugated Au nanorods for monitoring  $\beta$ -amyloid aggregation and chemo-photothermal treatment of Alzheimer's disease[J]. *Theranostics*, 2017, **7**(12):2996–3006.
- [37] Li YH, Xu D, Chan HN, *et al.* Bioimaging: dual-modal NIR-fluorophore conjugated magnetic nanoparticle for imaging amyloid- $\beta$  species *in vivo*[J]. *Small*, 2018, **14**(28):1800901.
- [38] Li Y, Xu D, Ho SL, *et al.* A theranostic agent for *in vivo* near-infrared imaging of  $\beta$ -amyloid species and inhibition of  $\beta$ -amyloid aggregation[J]. *Biomaterials*, 2016, **94**:84–92.
- [39] Pascal D, Ye FF, Du ZY, *et al.* Design and synthesis of new theranostic agents for near-infrared imaging of  $\beta$ -amyloid plaques and inhibition of  $\beta$ -amyloid aggregation in Alzheimer's disease[J]. *Dyes Pigments*, 2017, **147**:130–140.
- [40] Zhu JY, Zhou LF, Li YK, *et al.* *In vivo* near-infrared fluorescence imaging of amyloid- $\beta$  plaques with a dicyanophosphorone-based probe[J]. *Anal Chim Acta*, 2017, **961**:112–118.
- [41] Rajasekhar K, Narayanaswamy N, Murugan NA, *et al.* A $\beta$  plaque-selective NIR fluorescence probe to differentiate Alzheimer's disease from tauopathies[J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, **98**:54–61.
- [42] Lee M, Kim M, Tikum AF, *et al.* A near-infrared fluorescent probe for amyloid- $\beta$  aggregates[J]. *Dyes Pigments*, 2019, **162**:97–103.
- [43] Iqbal K, Alonso AC, Chen S, *et al.* Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies[J]. *BBA-Biomembranes*, 2005, **1739**(2):198–210.
- [44] Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, *et al.* Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau ( $\tau$ ) in Alzheimer cytoskeletal pathology[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, **83**(13):4913–4917.
- [45] Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, *et al.* Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments[J]. *J Biol Chem*, 1986, **261**(13):6084–6089.
- [46] Shao P. Alzheimer's disease imaging with a novel Tau targeted near infrared ratiometric probe[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, **3**(2):102–117.
- [47] Park KS, Seo Y, Kim MK, *et al.* A curcumin-based molecular probe for near-infrared fluorescence imaging of tau fibrils in Alzheimer's disease[J]. *Org Biomol Chem*, 2015, **13**(46):11194–11199.
- [48] Peter V, Hye-Ri Kim, Jinho S, *et al.* Rational design of *in vivo* Tau tangle-selective near-infrared fluorophores; expanding the BODIPY universe[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(38):13393–13403.

- [49] 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.
- [50] Butterfield DA, Lange MLB, Sultana R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1801** (8): 924 – 929.
- [51] Cheignon C, Tomas M, Bonnefonttrousselot D, *et al.* Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2018, **14**: 450 – 464.
- [52] Tönnies, Eric, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, **57** (4): 1105 – 1121.
- [53] Butterfield DA, Lauderback CM. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress [J]. *Free Radical Bio Med*, 2002, **32** (11): 1050 – 1060.
- [54] Yang J, Yang J, Liang SH, *et al.* Imaging hydrogen peroxide in Alzheimer's disease via cascade signal amplification [J]. *Sci Rep*, 2016, **6** (7): 442 – 442.
- [55] Yang J, Zhang X, Yuan P, *et al.* Oxalate-curcumin-based probe for micro-and macroimaging of reactive oxygen species in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017: 201706248.

## · 校园信息 ·

### 中国药科大学启动一批 抗新型冠状病毒肺炎感染应急科研专项

新型冠状病毒肺炎(NCP)疫情发生以来,我校高度重视,坚决贯彻习近平总书记对疫情防控工作的重要指示精神,深入落实中央和上级部门决策部署,第一时间采取行动,成立中国药科大学新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作领导小组,组织召开中国药科大学抗新型冠状病毒感染科技攻关会议,迅速组织优势力量开展科技攻关,把打赢疫情防控阻击战作为当前的重大政治任务,力争在抗新型冠状病毒感染方面有所作为。

为落实决策部署,充分发挥学校在药学领域科研学术优势,我校立即组织药学院、中药学院、生命科学与技术学院、药物科学研究院、基础医学与临床药学院、理学院等单位全力以赴开展科研攻关,围绕新型冠状病毒(NCP)感染的治病机理、检测技术、免疫调控、虚拟筛选、药物设计及中西药防治技术等相关重大科学问题,通过自筹科研经费支持启动了12项应急专项项目。本专项要求项目组以解决问题为导向,着重解决当前疫情防控急需的技术和药物等实际问题,希望尽早研究出能真正服务于疫情解决的科研成果。

面对汹涌而至的疫情,我校将牢记初心使命,增强"四个意识"、坚定"四个自信"、做到"两个维护",把疫情防控作为当前最重要的工作来抓,积极协调统筹校外多方优势资源,全力以赴做好科研攻关,加快推动攻关成果应用于疫情防控,为夺取疫情防控阻击战最终胜利贡献药大的智慧和力量。

(撰写人:王浩)