· 述评 ·

^{18}F-FDG PET 脑显像对帕金森病诊断及鉴别诊断价值的再认识

左传涛[1,2,3,4]　葛璟洁[1]　蒋承峰[5]　管一晖[1,2,3,4]

[1]复旦大学附属华山医院 PET 中心,上海　200235;[2]复旦大学医学功能与分子影像研究所,上海　200040;[3]国家老年疾病临床医学研究中心,上海　200040;[4]复旦大学中西医结合分子影像暨转化医学中心,上海　200040;[5]江苏大学附属昆山医院核医学科　215300

通信作者:管一晖, Email: guanyihui2000@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.001

Recognition of ^{18}F-FDG PET brain imaging in the diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease

Zuo Chuantao[1,2,3,4], Ge Jingjie[1], Jiang Chengfeng[5], Guan Yihui[1,2,3,4]

[1]PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; [2]Institute of Medical Function and Molecular Imaging, Fudan University, Shanghai 200040, China; [3]National Center for Clinical Medicine of Geriatric Diseases, Shanghai 200040, China; [4]Fudan University Molecular Imaging and Translational Medicine Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200040, China; [5]Department of Nuclear Medicine, Kunshan Hospital Affiliated to Jiangsu University, Kunshan 215300, China

Corresponding author: Guan Yihui, Email: guanyihui2000@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.001

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以运动迟缓、静止性震颤和肌强直为主要临床特点的神经退行性疾病,其病理生理基础为锥体外系中黑质纹状体多巴胺能神经元的变性[1-2]。PD 在临床表现及病理方面均与非典型帕金森综合征(atypical Parkinsonism, APS)有相当的重叠性,后者包括多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)和皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)等疾病。目前 PD 的诊断和治疗主要基于对患者的临床评估和长期随访。研究显示,帕金森综合征的误诊率约为 20%~25%,APS 常被误诊为 PD,尤其是在疾病的早期阶段;即使在晚期患者表现出较为特异的临床体征时,仍有相当比例的 MSA 和 PSP 患者,尤其是 CBD(<74%)患者得不到正确的诊断[3-5]。较高的误诊率影响了治疗方案的选择和对疾病的预后判断。随着神经影像学相关分析技术的发展与成熟,基于^{18}F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET 显像建立脑代谢模式成为 PD 早期诊断、鉴别诊断以及评价疾病进程方面颇具前景的研究领域之一。

静息状态下脑部葡萄糖的利用情况可反映脑局部的突触活性和生化稳定状态,而后者的异常能够以疾病特异性的方式改变跨越全脑的功能连接[6-7]。将尺度子轮廓模型(scaled subprofile model, SSM)/主成分分析(principal component analysis, PCA)技术与^{18}F-FDG PET 脑显像相结合,可在像素水平上客观定量葡萄糖代谢,从而建立与疾病特异相关的脑代谢模式,并计算出该模式在个体中的表达值[8-9]。

PD 相关脑代谢网络模式(PD-related pattern, PDRP)是最早被发现的 PD 相关脑葡萄糖代谢模式,其表现为苍白球、丘脑、脑桥和小脑代谢相对升高,而运动前区、辅助运动区和后顶叶代谢相对减低。至今,PDRP 已在多个独立的患者群体中得到验证[10-11];PDRP 表达值在 PD 组明显高于对照组,且在 2 个月内具有很好的可重复性[7]。研究表明,PDRP 与 PD 患者的运动症状密切相关,尤其与动作迟缓/强直功能评分呈明显的线性相关[11];但震颤作为 PD 重要的运动症状之一,却与 PDRP 表达值间无明显相关。鉴于此,学者提出了 PD 震颤相关脑代谢模式(PD-related tremor pattern, PDTP),该模式的建立主要基于以震颤为主要表现的 PD 患者的^{18}F-FDG PET 图像[12],具体表现为小脑/齿状核和初级运动皮质代谢增高,尾状核/壳核代谢相对轻度增高;PDTP 表达值与震颤的临床评分明显相关,而与少动-强直无关。除运动症状外,PD 患者也常表现出认知损害,通常晚于运动症状出现,且可发展为轻度认知功能障碍或痴呆[13]。PD 认知相关脑代

谢模式(PD-related cognitive pattern, PDCP)主要表现为额叶和顶叶相关区域代谢减低、小脑蚓部和齿状核代谢相对增加。PDCP 表达值与记忆和执行功能具有线性相关性,这与 PD 患者执行功能、视空间功能、记忆和语言功能的减退一致。

目前,上述脑葡萄糖代谢模式已成为 PD 诊断和鉴别诊断的有力工具,主要体现在以下 4 个方面:(1)早期诊断。研究发现 PDRP 表达值在患者运动症状出现 2 年前即可出现异常,这提示异常的功能网络活动可能是 PD 临床前驱期的特征[14]。这一假设在 PD 高危人群,即快速眼动期睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)患者的纵向研究中获得了进一步证实,约有 50% 的 RBD 在 5 年内进展为 PD[15]。研究发现,RBD 的 PDRP 表达值处于健康对照组与早期 PD 患者组之间[16-17],提示 PDRP 表达值的异常可作为 PD 早期诊断的有力参考标准。(2)疾病严重程度评估。通过随访早期 PD 患者在基线、2 和 4 年时的临床和显像结果发现,随着 PD 患者病程的进展,PDRP 表达值在各组间呈逐步上升趋势[11];且 PDCP、PDTP 表达值随着病程进展而增加,但进展程度明显缓于 PDRP[18],提示脑网络模式可以不同程度地反映 PD 的临床严重程度。(3)疗效评价。PD 患者经口服左旋多巴、脑深部刺激术(deep brain stimulation, DBS)或基因治疗后,患者个体的 PDRP 表达值较治疗前明显降低,但仍高于健康对照组;PDRP 治疗前后的差值与患者运动症状的改善程度明显相关[19-21]。(4)鉴别诊断。目前已建立 PD、PSP 和 MSA 相关脑代谢模式,联合应用上述模式进行帕金森综合征的鉴别诊断已成为可行的方法[22-23],其诊断 PD 的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值高达 84%、97%、98%和 82%,诊断 MSA 的对应值为 85%、96%、97%和 83%,诊断 PSP 的对应值为 88%、94%、91%和 92%,证实了基于脑代谢模式的鉴别诊断可作为临床诊断的有用工具[24]。

本期重点号纳入了 5 篇相关论著。蒋皆恢等[25]基于图论的复杂脑网络方法,对健康对照、RBD 和 PD 3 组患者的 ^{18}F-FDG PET 脑图像分别进行分析,发现 RBD 和 PD 患者的脑代谢网络均存在异常的拓扑结构;且相对于 RBD 组,PD 组的异常拓扑结构呈加重趋势,提示 RBD 是正常向 PD 病程转变中的过渡状态,这为后者早期阶段的神经干预治疗提供了客观的影像学依据。李玲等[26]采用统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)方法分析 PD、MSA、PSP 和 CBD 患者的 ^{18}F-FDG PET 图像,判断其在疾病鉴别诊断中的作用,该法对上述 4 类疾病的诊断灵敏度分别高达 93.5%、92.3%、84.0% 和 15/17,特异性高达 95.6%、95.5%、96.3% 和 100%,提示 SPM 分析可辅助核医学科医师对帕金森综合征进行鉴别诊断,并能有效提高其准确性。孙逊等[27]通过分析 ^{18}F-FDG PET、MRI T_1 和三维动脉自旋标记灌注加权成像(three-dimensional arterial spin labeling perfusion weighted imaging, 3D ASL-PWI) MRI 多模态影像学数据发现,基于 ^{18}F-FDG PET 的脑代谢标准摄取值和基于 ASL MRI 的脑血流灌注半定量值存在较好的一致性,两者均在帕金森综合征的鉴别诊断中表现出较高的准确性,为该领域多模态神经影像学研究的深入开展提供了依据。辛玫等[28]联合应用 ^{18}F-FDG 和多巴胺转运体显像剂 ^{11}C-2β-甲氧甲酰-3β-(4-氟苯基)托烷[2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-fluorophenyl)tropane, CFT] PET/CT 显像对不同亚型 PD 患者进行前瞻性研究,发现震颤与非震颤 PD 患者脑内存在不同的代谢特点,为不同亚型 PD 患者的鉴别诊断提供了客观影像学依据;焦方阳等[29]回顾性分析了 PD 患者的 ^{11}C-CFT、^{18}F-FDG PET 图像及临床信息,从整体和体素水平评价 PD 患者脑内多巴胺转运体分布、葡萄糖代谢变化及临床量表评分的相关性,证实 PD 患者在多维空间水平上多巴胺能功能障碍、葡萄糖脑代谢变化和临床表现间密切相关[30]。

综上,基于 ^{18}F-FDG PET 脑显像获得帕金森综合征相关脑代谢网络模式,建立自动化诊断程序能够在个体水平上很好地鉴别 PD 与 APS,可为 PD 高危人群的早期诊断和治疗提供有力工具,还可为进一步研究神经变性疾病的发病机制和治疗机制创造有利条件。

然而,出于对 PD 发生和进展机制多元论的考虑,即该疾病的发生可能是由多个分子参与、多种机制相互失衡造成的,目前仅靠葡萄糖及多巴胺能 PET 显像尚不能准确反映和描述疾病发生的复杂过程,联合应用多个生物靶点 PET 显像(例如:β 淀粉样蛋白、tau 蛋白、乙酰胆碱、小胶质细胞分泌的外周型苯二氮䓬受体转运蛋白等)的 PD 网络模式研究值得进一步关注。此外,基于 PET 特异性显像剂所获得的脑异常分布特征,能否在大样本和不同种群 PD 患者的纵向随访研究中同样获得验证亦有待探讨。对于上述问题的研究必将进一步扩展和加强特异性脑代谢网络模式在 PD 和相关疾病诊疗中的应用。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases[J]. Adv Neurol, 1993, 60: 595-599.

[2] Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(8). pii: a009258. DOI:10.1101/cshperspect.a009258.

[3] Jellinger KA, Logroscino G, Rizzo G, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2016, 87(2): 237-238. DOI:10.1212/WNL.0000000000002876.

[4] Adler CH, Beach TG, Hentz JG, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early *vs* advanced Parkinson disease: clinicopathologic study[J]. Neurology, 2014, 83(5): 406-412. DOI:10.1212/WNL.0000000000000641.

[5] Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation[J]. Brain, 2010, 133(Pt 7): 2045-2057. DOI:10.1093/brain/awq123.

[6] Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals[J]. Trends Neurosci, 2002, 25(12): 621-625. DOI:10.1016/S0166-2236(02)02264-6.

[7] Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, et al. The metabolic topography of parkinsonism[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1994, 14(5): 783-801. DOI:10.1038/jcbfm.1994.99.

[8] Eckert T, Tang C, Eidelberg D. Assessment of the progression of Parkinson's disease: a metabolic network approach[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(10): 926-932. DOI:10.1016/S1474-4422(07)70245-4.

[9] Eidelberg D. Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach[J]. Trends Neurosci, 2009, 32(10): 548-557. DOI:10.1016/j.tins.2009.06.003.

[10] Woo CW, Chang LJ, Lindquist MA, et al. Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(3): 365-377. DOI:10.1038/nn.4478.

[11] Niethammer M, Eidelberg D. Metabolic brain networks in translational neurology: concepts and applications[J]. Ann Neurol, 2012, 72(5): 635-647. DOI:10.1002/ana.23631.

[12] Mure H, Hirano S, Tang CC, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects[J]. Neuroimage, 2011, 54(2): 1244-1253. DOI:10.1016/j.neuroimage.2010.09.028.

[13] Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(4): 217-231. DOI:10.1038/nrneurol.2017.27.

[14] Tang CC, Poston KL, Dhawan V, et al. Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease[J]. J Neurosci, 2010, 30(3): 1049-1056. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4188-09.2010.

[15] Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 405-419. DOI:10.1016/S1474-4422(16)00057-0.

[16] Holtbernd F, Gagnon JF, Postuma RB, et al. Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder[J]. Neurology, 2014, 82(7): 620-627. DOI:10.1212/WNL.0000000000000130.

[17] Wu P, Yu H, Peng S, et al. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder[J]. Brain, 2014, 137(Pt 12): 3122-3128. DOI:10.1093/brain/awu290.

[18] Mattis PJ, Niethammer M, Sako W, et al. Distinct brain networks underlie cognitive dysfunction in Parkinson and Alzheimer diseases [J]. Neurology, 2016, 87(18): 1925-1933. DOI:10.1212/WNL.0000000000003285.

[19] Ko JH, Lee CS, Eidelberg D. Metabolic network expression in parkinsonism: clinical and dopaminergic correlations[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(2): 683-693. DOI:10.1177/0271678X16637880.

[20] Asanuma K, Tang C, Ma Y, et al. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease[J]. Brain, 2006, 129(Pt 10): 2667-2678. DOI:10.1093/brain/awl162.

[21] Jourdain VA, Tang CC, Holtbernd F, et al. Flow-metabolism dissociation in the pathogenesis of levodopa-induced dyskinesia[J]. JCI Insight, 2016, 1(15): e86615. DOI:10.1172/jci.insight.86615.

[22] Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism[J]. Mov Disord, 2008, 23(5): 727-733. DOI:10.1002/mds.21933.

[23] Spetsieris PG, Ma Y, Dhawan V, et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using PCA-based functional imaging features[J]. Neuroimage, 2009, 45(4): 1241-1252. DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.12.063.

[24] Tang CC, Poston KL, Eckert T, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(2): 149-158. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70002-8.

[25] 蒋皆恢,赵德强,周虎成,等.特发性快速眼动期睡眠行为障碍患者脑内拓扑结构异常的研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(6): 325-330. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.002.
Jiang JH, Zhao DQ, Zhou HC, et al. Disrupted network topology in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(6): 325-330. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.002.

[26] 李玲,吴平,徐蒨,等. ^{18}F-FDG PET 显像单病例统计参数图分析在帕金森综合征中的鉴别诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(6): 331-336. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.003.
Li L, Wu P, Xu Q, et al. Differential diagnosis value of single-case statistical parametric mapping analysis with ^{18}F-FDG PET imaging for Parkinsonism[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(6): 331-336. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.003.

[27] 孙逊,刘芳,阮伟伟,等.帕金森综合征 PET/MR 同步采集^{18}F-FDG 显像与 ASL 脑血流灌注成像的相关性及鉴别诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(6): 337-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.004.
Sun X, Liu F, Ruan WW, et al. Correlation and differential diagnostic value of ^{18}F-FDG imaging and arterial spin labeling cerebral perfusion imaging acquired by synchronous PET/MR in Parkinsonism[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(6): 337-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.004.

[28] 辛玫,张晨鹏,王成,等.震颤与非震颤帕金森病患者^{11}C-CFT 和^{18}F-FDG PET/CT 显像的代谢特点[J].中华核医学与分子影

像杂志, 2019, 39(6): 344-348. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.005.
Xin M, Zhang CP, Wang C, et al. Metabolic patterns of ^{11}C-CFT and ^{18}F-FDG PET/CT imaging in tremor and non-tremor Parkinson's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(6): 344-348. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.005.
[29] 焦方阳,陶俊,孙金菊,等.帕金森病脑多巴胺转运体分布、葡萄糖代谢及临床症状评分的相关性[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(6): 349-355. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.006.
Jiao FY, Tao J, Sun JJ, et al. Correlations between striatal dopamine transporter distribution, glucose metabolism and clinical symptoms in Parkinson's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(6): 349-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.006.
[30] Liu FT, Ge JJ, Wu JJ, et al. Clinical, dopaminergic, and metabolic correlations in Parkinson disease: a dual-tracer PET study [J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(8): 562-571. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002148.

(收稿日期:2019-04-04)

《中华核医学与分子影像杂志》第十届编辑委员会成员名单

顾　　问: 田嘉禾　匡安仁　张永学　王　铁　李　方　何志礼(中国香港)
阎紫宸(中国台湾)　Andrew Mark Scott(澳大利亚)

名誉总编辑: 黄　钢

总　编　辑: 李亚明

(以下按姓名笔画为序)

副 总 编 辑: 丁　虹　王　辉　石洪成　田　捷　包建东　安　锐　李　林　李思进　何作祥
汪　静　徐白萱

编 辑 委 员: 丁　虹　于丽娟　马庆杰　马　超　王　凡　王云华　王全师　王　茜　王俊杰
王振光　王　峰　王雪梅　王跃涛　王　维　王　辉　韦智晓　方　纬　左长京
左传涛　石怡珍　石洪成　田　捷　田　蓉　付占立　包建东　冯彦林　兰晓莉
吕中伟　朱小华　朱　宝　朱　虹　朱朝晖　刘兴党　刘建军　刘海峰　刘　爽(美国)
安建平　安　锐　杜　进　李小东　李凤岐　李亚明　李　林　李思进　李剑明
李前伟　李晓峰(美国)　李　娟　李　彪　杨小丰　杨卫东　杨　志　杨　辰
杨国仁　杨　敏　杨敏福　吴　华　吴湖炳　何作祥　辛　军　汪　静　宋少莉
张　宏　张国旭　张晓丽　张祥松　张锦明　张遵城　陈小元(美国)　陈文新
陈　跃　武志芳　林岩松　林承赫　郁春景　罗亚平　罗全勇　金　刚　郑海荣
赵长久　赵　军　赵晋华　赵新明　洪光威(中国台湾)　姚稚明　秦永德
袁耿彪　耿建华　倪以成(比利时)　倪建明　徐白萱　徐　浩　徐慧琴　高永举
黄　蕤　章　斌　梁英魁　彭方予(美国)　韩星敏　谢文晖　楼　岑　管一晖
谭丽玲　缪蔚冰　樊　卫　霍　力　Hiroshi Toyama(日本)

通 讯 编 委: 丁重阳　王任飞　王艳丽　王雪鹃　王淑侠　王瑞民　尹雅芙　史继云　边艳珠
朱高红　刘　刚　刘举珍　刘海燕　刘　斌　关　锋　阮　翘　孙　龙　孙洪赞
苏新辉　李天女　李现军　李素平　李雪娜　李蓓蕾　杨吉刚　杨吉琴　杨爱民
肖国有　时高峰　何玉林　余　飞　汪世存　张卫方　张　建　张春银　张联合
陆克义　陈素芸　陈虞梅　陈　璟　林志春　欧晓红　郑玉民　孟召伟　赵春雷
赵艳萍　赵德善　段　东　段　阳　徐文贵　徐俊玲　高再荣　唐　军　黄青清
黄盛才　梁战华　程木华　程敬亮　程登峰　颜建华

常 务 编 委: 马庆杰　王　凡　王全师　王　茜　王雪梅　王跃涛　方　纬　左长京　石怡珍
兰晓莉　吕中伟　刘建军　李　彪　杨　志　吴　华　张　宏　张锦明　林岩松
罗全勇　郑海荣　赵长久　赵　军　赵晋华　姚稚明　徐　浩　徐慧琴　韩星敏
管一晖　霍　力

审 稿 专 家: 马云川　王荣福　王　蒨　卢光明　刘增礼　关晏星　李坤成　吴翼伟　陈　萍
周绿漪　郜发宝　侯桂华　袁卫红　蒋宁一　谭　建