

以阿尔茨海默病相关异常蛋白沉积为靶点的 PET 显像

左传涛 张慧玮 管一晖

复旦大学附属华山医院 PET 中心, 上海 200235

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

基金项目: 国家自然科学基金(81971641, 81571345, 81901367)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200304-00085

PET imaging of Alzheimer's disease related abnormal protein deposition

Zuo Chuantao, Zhang Huiwei, Guan Yihui

PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

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

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971641, 81571345, 81901367)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200304-00085

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases)是一组发生在中枢或外周神经系统的疾病,特点是神经元结构和功能逐渐丧失,最终导致神经元死亡^[1],其中最常见的是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD),发病率随年龄增长快速增加,预计至2050年全球AD患者可达1.15亿^[2]。据统计,中国60岁以上痴呆患者已逾1 000万,其中约60%为AD,占全球的1/4^[3],这将对个人、家庭及社会资源造成大量消耗。

神经退行性疾病病因学的认知将极大促进治疗方法和预防方法的研究。目前认为该类疾病的发生发展与脑内异常蛋白的沉积密切相关,与AD相关的有β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)、tau蛋白和反式激活应答DNA结合蛋白43(transactive response DNA-binding protein 43 kDa, TDP-43);与PD相关的有α-突触核蛋白等。常规主要通过脑脊液、血液、唾液等实验室检测方法来量化上述异常蛋白在体内的沉积,但无法对其空间分布实现可视化。PET结合相应的正电子显像剂,将有可能确认上述异常蛋白是否存在,描绘并量化异常蛋白在脑内的空间分布,以及监测异常蛋白随时间的动态变化,为疾病的早期诊断及鉴别诊断、疗效监测和预后评估提供客观的影像学依据。

Aβ PET显像是目前公认的评估活体病理Aβ脑内沉积的影像学方法。因不同神经退行性疾病(如AD、额颞叶痴呆、PD、路易体痴呆等)脑内Aβ沉积情况不尽相同,所以Aβ PET显像可以为AD

确诊提供病理学水平的客观依据,改变过去仅基于临床表型诊断的状况;而且Aβ PET显像可以用于AD临床早期诊断、与其他认知障碍疾病的鉴别诊断以及Aβ靶向治疗药物受试者的选择及疗效评估等^[4-6]。Aβ PET显像从最初使用¹¹C标记的匹兹堡化合物B(¹¹C-Pittsburgh compound B, ¹¹C-PIB)作为正电子显像剂发展至今,已开发出3种¹⁸F标记的正电子显像剂,即florbetapir、florbetaben和flutemetamol,并由美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床,研究表明其对AD的诊断具有高灵敏度(¹⁸F-florbetapir: 96%, ¹⁸F-florbetaben: 98%, ¹⁸F-flutemetamol: 88%)和高特异性(¹⁸F-florbetapir: 100%, ¹⁸F-florbetaben: 89%, ¹⁸F-flutemetamol: >80%)^[2,7-10]。

近年来多种以tau蛋白为靶点的正电子显像剂正在逐步发展,结合Aβ沉积及神经元损伤状态为疾病的精准诊断及鉴别诊断、治疗药物的研发提供了新方向。以病理性异常折叠tau蛋白沉积或tau蛋白过度磷酸化为特征的一类疾病,统称为tau蛋白病,其中不同疾病脑内的tau蛋白沉积部位和模式各不相同^[11],AD患者tau蛋白沉积主要分布在内侧颞叶、颞叶皮质或者广泛的大脑皮质;皮质基底节变性患者主要分布在初级运动皮质、基底节及白质区;进行性核上性麻痹患者主要分布在基底节、齿状核、中脑等。目前tau蛋白正电子显像剂包括第一代如喹啉类衍生物¹⁸F-THK5317{(S)-2-(4-methylaminophenyl)-6-[(3-[¹⁸F]-fluoro-2-hydroxy) propoxy] quinoline}及¹⁸F-THK5351{(S)-2-(4-methyl-

aminopyridyl)-6-[(3-[¹⁸F]-fluoro-2-hydroxy) propoxy]quinoline}、苯并咪唑嘧啶类衍生物¹⁸F-AV1451 (flortaucipir) 和苯基/吡啶-丁二烯基-苯并噻唑类衍生物¹¹C-PBB3 { (5-((1E,3E)-4-(6-[¹¹C]methylamino) pyridin-3-yl) buta-1,3-dien-1-yl) benzo[d] thiazol-6-ol}; 第二代如¹⁸F-PM-PBB3 (¹⁸F-APN-1607)、¹⁸F-MK6240 { 6-([¹⁸F]-fluoro) -3-(1H-pyrrolo [2, 3-c] pyridin-1-yl) isoquinolin-5-amine }、¹⁸F-RO-948 (¹⁸F-RO6958948)、¹⁸F-PI-2620、¹⁸F-GTP1 (Genentech tau probe 1)、¹⁸F-JNJ311 及其衍生物¹⁸F-JNJ-067^[11]。

美国国立老化研究所与阿尔茨海默协会研究框架小组推荐的一种基于 Aβ (amyloid, A)、tau 蛋白 (tau, T) 和神经变性或神经元损伤 (neurodegeneration/neuronal injury, N) 的生物标志物被称为 AT (N), 可对痴呆研究对象进行分类^[12], 如患者出现 A+T-(N) + 或 A-T-(N) +(+, 阳性; -, 阴性), 并同时存在内侧颞叶、海马体积萎缩或这些部位葡萄糖代谢减低, 很可能是具有边缘系统主导的年龄相关性 TDP-43 脑病, 即称为边缘主导年龄相关 TDP-43 脑病 (limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, LATE)^[13]。LATE 临床表现易与 AD 混淆, 伴或不伴海马硬化^[14]。LATE 与额颞叶变性和 AD 可能具有共同的发病机制, 因为位于 17 号染色体的颗粒蛋白基因 (granulin, GRN)、位于 7 号染色体跨膜蛋白 106B 基因、位于 12 号染色体的 ABCC9 基因、位于 3 号染色体的 KCNMB2 基因、位于 19 号染色体的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 被证明是 LATE 的风险等位基因^[13], 虽然具有 TDP-43 蛋白错误折叠的特征性表现, 但是目前仍没有很好的 PET 正电子显像剂能在体化显示脑内异常的 TDP-43, 鉴于 Aβ 和 tau 蛋白 PET 显像尚不能完全满足临床及科研的需求, 亟待研发 TDP-43 特异性 PET 正电子显像剂。

本期重点号纳入了 4 篇 AD 相关的异常蛋白沉积 PET 显像的论著, 其中 3 篇集中在 Aβ PET 显像的临床应用研究: 任树华等^[15]应用¹⁸F-florbetapir (¹⁸F-AV45) PET 显像对轻微认知下降 (subtle cognitive decline, SCD) 和轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者的认知状态与 Aβ 沉积情况进行研究, 发现患者认知状态与额叶、后扣带回及楔前叶的 Aβ 异常沉积存在一定的相关性。张晨鹏等^[16]对比了¹⁸F-AV45 视觉分析与标准摄取值比值 (standardized uptake value ratio, SUVR) 定量值 (各相关脑区与小脑的标准摄取值比值) 之间的异同,

发现视觉分析与 SUVR 定性判断大脑 Aβ 沉积能力一致, 但 SUVR 定量分析可以辅助 AD 与正常对照、AD 与 MCI 的鉴别诊断。孙逊等^[17]基于统计参数图 (statistical parametric mapping, SPM) 结合¹¹C-PIB 及一体化 PET/MR 对 AD 及血管性认知障碍 (vascular cognitive disorders, VCD) 患者进行多模态显像研究, 证明多模态显像借助 SPM 可实现 PET 显像中 Aβ 沉积脑区的准确分割, 并获得关键脑区的半定量数据, 提高对 AD 和 VCD 的鉴别能力。宁健豪等^[18]论著的关注点在 tau 蛋白 PET 图像多因素分析方法的建立, 对¹⁸F-APN-1607 PET 显像在体素层面应用基于主成分分析 (principal component analysis, PCA) 的尺度子轮廓模型 (scaled subprofile model, SSM) 技术构建 AD 患者脑内 tau 蛋白沉积相关疾病模式 (tau related disease pattern, tauRDP), 证明 tauRDP 可定量表达 tau 蛋白沉积空间分布异常, tauRDP 表达值有评估 AD 严重程度的潜力, 可为 AD 诊断及鉴别诊断提供新思路。

考虑到与 AD 相关的 Aβ、tau 蛋白、TDP-43 以及 PD 相关的 α-突触核蛋白等在神经退行性疾病中可相互交叉影响, 即 1 种异常蛋白沉积可以出现在不同疾病中, 而不同的异常蛋白可在同一疾病中共存, 所以实现异常蛋白全局可视化显示对临床研究有重要意义。目前 Aβ 已有公认的 PET 正电子显像剂; tau 蛋白虽有数个具有前景的正电子显像剂, 但仍存在脱靶等问题, 需进一步解决; TDP-43 和 α-突触核蛋白 PET 正电子显像剂仍处在研发的起步阶段, 对异常蛋白 PET 正电子显像剂的研发和优化仍然是未来研究的热点。国内虽已有多家医院开展 AD 相关异常蛋白沉积为靶点的 PET 显像工作, 但仍需进一步规范化相关技术平台, 放射性药物生产及质量控制、实现显像流程、图像分析、结果解读等诸多环节的可靠性、可重复性及可比性, 从而为开展 AD 等疾病多中心的临床研究提供重要支撑。为加强 AD 的临床与研究, 本刊本年度将会再次出版关于 AD 与 PET 显像重点号 (二), 再次组织相关文章进行述评和探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Tiepolt S, Patt M, Aghakhanyan G, et al. Current radiotracers to image neurodegenerative diseases [J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2019, 4(1): 17. DOI: 10.1186/s41181-019-0070-7.
- [2] Rice L, Biswas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease—a systematic review [J]. Eur J Radiol, 2017,

- 94: 16-24. DOI:10.1016/j.ejrad.2017.07.014.
- [3] Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances [J]. Lancet Neurol, 2020, 19(1): 81-92. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30290-X.
- [4] Morris JC, Roe CM, Grant EA, et al. Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2009, 66(12): 1469-1475. DOI:10.1001/archneurol.2009.269.
- [5] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease [J]. Nature, 2016, 537(7618): 50-56. DOI:10.1038/nature19323.
- [6] Sevigny J, Suhy J, Chiao P, et al. Amyloid PET screening for enrichment of early-stage Alzheimer disease clinical trials: experience in a phase 1b clinical trial [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2016, 30(1): 1-7. DOI:10.1097/WAD.0000000000000144.
- [7] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(8): 669-678. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70142-4.
- [8] Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density [J]. JAMA Neurol, 2015, 72(3): 287-294. DOI:10.1001/jamaneurol.2014.4144.
- [9] Sabri O, Becker GA, Meyer PM, et al. First-in-human PET quantification study of cerebral $\alpha_4\beta_2^*$ nicotinic acetylcholine receptors using the novel specific radioligand (-)-[¹⁸F] Flubatine [J]. Neuroimage, 2015, 118: 199-208. DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.05.065.
- [10] Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study [J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(8): 964-974. DOI:10.1016/j.jalz.2015.02.004.
- [11] Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge [J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(8): 1112-1134. DOI:10.1038/s41380-018-0342-8.
- [12] Jack CR Jr, Knopman DS, Chételat G, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology—concept and controversy [J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(2): 117-124. DOI:10.1038/nrneurol.2015.251.
- [13] Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report [J]. Brain, 2019, 142(6): 1503-1527. DOI:10.1093/brain/awz099.
- [14] Hanko V, Apple AC, Alpert KI, et al. In vivo hippocampal subfield shape related to TDP-43, amyloid beta, and tau pathologies [J]. Neurobiol Aging, 2019, 74: 171-181. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.013.
- [15] 任树华, 黄琪, 胡静超, 等. ¹⁸F-AV45 PET 显像在轻微认知下降和轻度认知障碍患者中的应用 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166. Ren SH, Huang Q, Hu JC, et al. Application of ¹⁸F-AV45 PET imaging in subtle cognitive decline and mild cognitive impairment patients [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166.
- [16] 张晨鹏, 王成, 辛孜, 等. ¹⁸F-AV45 PET/CT 显像视觉分析及 SUVR 对不同认知障碍患者的辅助诊断价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(4): 201-206. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00067. Zhang CP, Wang C, Xin M, et al. Value of visual analysis and SUVR during ¹⁸F-AV45 PET/CT imaging in the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(4): 201-206. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00067.
- [17] 孙逊, 阮伟伟, 黄小娟, 等. 一体化 PET/MR 结合统计参数图辅助 ¹¹C-PIB 显像的半定量分析及其临床应用 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(4): 207-212. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200211-00040. Sun X, Ruan WW, Huang XJ, et al. Study of statistical parametric mapping aided semi-quantitative analysis of ¹¹C-PIB PET imaging acquired by hybrid PET/MR and its clinical application [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(4): 207-212. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200211-00040.
- [18] 宁健豪, 蒋皆恢, 刘春花, 等. 基于 ¹⁸F-APN-1607 PET 影像的阿尔茨海默病 tau 蛋白沉积相关疾病模式探究 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(4): 213-218. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200205-00034. Ning JH, Jiang JH, Liu CH, et al. Study on tau related disease pattern of Alzheimer's disease based on ¹⁸F-APN-1607 PET imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(4): 213-218. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200205-00034.

(收稿日期:2020-03-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。