

· 基础研究 ·

帕金森病模型大鼠纹状体¹¹C-CFT micro-PET/CT 多巴胺转运蛋白显像与中脑黑质多巴胺能神经元受损的相关性研究

黄世明¹ 岳建兰¹ 尹亮¹ 孙永峰² 林志春¹ 张锦明³

¹ 武警特色医学中心核医学科,天津 300162; ² 武警北京总队医院军事医学与特种学科 100027; ³ 解放军总医院第一医学中心核医学科,北京 100039

通信作者:张锦明, Email: zhangjm301@163.com;林志春, Email: zhichunlin@126.com

【摘要】目的 探讨¹¹C-2β-甲基酯-3β-(4-氟苯基)托烷(CFT) microPET/CT 多巴胺转运蛋白显像与中脑黑质多巴胺能神经元损伤程度及帕金森病(PD)严重程度的相关性。**方法** 60只雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠按随机数字表法分为PD模型组($n=48$)和对照组($n=12$),通过6-羟基多巴胺(6-OHDA)注入右侧纹状体建立PD模型,分别在建立PD模型后1、2、3、4周进行旋转行为测试、¹¹C-CFT microPET/CT显像,计算损伤侧/健侧纹状体¹¹C-CFT摄取比值;通过免疫荧光染色分别计数双侧黑质致密部中酪氨酸羟化酶(TH)免疫阳性神经元的数量,并计算损伤侧/健侧的比值。对数据进行单因素方差分析、最小显著差异t检验和Pearson相关分析。**结果** PD模型建立后1、2、3、4周,PD模型向健侧旋转的旋转速度依次为(4.55 ± 1.37)、(8.64 ± 1.64)、(9.96 ± 1.83)、(11.67 ± 2.77) r/min,而对照组均未出现任何旋转行为;PD模型组¹¹C-CFT摄取比值与TH阳性神经元数量比值分别为 0.658 ± 0.038 、 0.580 ± 0.094 、 0.513 ± 0.042 、 0.394 ± 0.065 与 0.698 ± 0.066 、 0.604 ± 0.062 、 0.546 ± 0.064 、 0.315 ± 0.082 ,均明显低于对照组(0.997 ± 0.048 与 0.996 ± 0.054 ;F值: 167.50 、 169.20 ,均 $P<0.05$)。¹¹C-CFT摄取比值与旋转行为学结果(旋转速度)、TH阳性神经元比值结果均具有相关性(r 值: -0.877 、 0.897 ,均 $P<0.001$)。**结论** PD动物模型中,¹¹C-CFT摄取比值与中脑黑质多巴胺能神经元损伤程度(TH阳性神经元比值)以及PD严重程度有很好的相关性。

【关键词】 帕金森病;纹状体;多巴胺质膜转运蛋白质类;中脑;多巴胺能神经元;正电子发射断层显像术;体层摄取术,X线计算机;托烷类;大鼠

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200822-00320

Correlation between ¹¹C-CFT microPET/CT dopamine transporter imaging of striatum in Parkinson's disease model rats and damage to dopamine neurons in the substantia nigra of midbrain

Huang Shiming¹, Yue Jianlan¹, Yin Liang¹, Sun Yongfeng², Lin Zhichun¹, Zhang Jinming³

¹ Department of Nuclear Medicine, Featured Medical Center of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China; ² Military Medicine and Special Discipline, Beijing Armed Police Corps Hospital, Beijing 100027, China; ³ Department of Nuclear Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding authors: Zhang Jinming, Email: zhangjm301@163.com; Lin Zhichun, Email: zhichunlin@126.com

【Abstract】 Objective To explore the correlations between ¹¹C-2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)tropane (CFT) microPET/CT imaging and the degree of damage to dopamine neurons in the substantia nigra of midbrain and the severity of Parkinson's disease (PD). **Methods** Sixty male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into PD model group ($n=48$) and control group ($n=12$) by random number table method. The PD model was established by injecting 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into the right striatum. The rotational behavior test and ¹¹C-CFT microPET/CT imaging were performed at 1, 2, 3 and 4 weeks after the establishment of PD model. The radioactivity uptake values of bilateral striatum were analyzed and the radioactivity uptake ratio of injured side to healthy side was calculated. The number of tyrosine hydroxylase (TH) immunoreactive positive neurons in the pars compacta of substantia nigra was counted by immunofluorescence staining, and the ratio of total number of TH positive neurons in injured side to healthy side was calculated. Data were analyzed by one-way analysis of variance, the least significant difference t test and Pearson correlation analysis. **Results** At 1, 2, 3 and 4 weeks after the establishment of PD model, the rotation speed of PD model to the healthy side was (4.55 ± 1.37)、(8.64 ± 1.64)、(9.96 ± 1.83) and (11.67 ± 2.77) r/min,

respectively, while there was no rotation behavior in the control group. Meanwhile, the ratios of ¹¹C-CFT uptake and the number of TH positive neurons in the PD model group were 0.658 ± 0.038 , 0.580 ± 0.094 , 0.513 ± 0.042 , 0.394 ± 0.065 and 0.698 ± 0.066 , 0.604 ± 0.062 , 0.546 ± 0.064 , 0.315 ± 0.082 , respectively, which were significantly lower than those in the control group (0.997 ± 0.048 and 0.996 ± 0.054 ; F values: 167.50, 169.20, both $P < 0.05$). Correlation analysis showed that ¹¹C-CFT uptake ratio was correlated with rotation behavior (rotation speed) and TH positive neuron ratio (r values: -0.877, 0.897, both $P < 0.001$). **Conclusion** In the PD animal model, the ratios of ¹¹C-CFT uptake has a good correlation with the degree of damage to dopamine neurons in the substantia nigra of the midbrain (TH positive neuron ratio) and the severity of PD.

[Key words] Parkinson disease; Corpus striatum; Dopamine plasma membrane transport proteins; Mesencephalon; Dopaminergic neurons; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Tropanes; Rats

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200822-00320

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病^[1],其主要病理特征是中脑黑质的多巴胺能神经元退行性变,引起纹状体内路易小体的形成及多巴胺含量的降低,最终导致相关症状的出现^[2-3]。目前,多巴胺能神经元退行性变的确切机制还不十分清楚,而临幊上PD严重程度的评估及早期诊断仍十分困难^[4]。

PD严重程度的评估对于PD患者的个体治疗以及治疗方案的调整都至关重要^[5]。PET是一种无创活体检测方法,能够检测PD患者多巴胺能神经系统的功能损伤^[6-7]。多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)是一种位于多巴胺能神经末梢突触前膜上的单胺类特异转运蛋白,被认为是PD最敏感的标志物^[8-9],研究显示PET显像剂¹¹C-2β-甲基酯-3β-(4-氟苯基)托烷[2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)tropane, CFT]对DAT的显像具有较高的特异性与灵敏度^[10]。酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)是多巴胺能神经元的特异性标志物,被认为是PD严重程度的一个直接评价指标,可反映疾病的发展过程。

本研究拟在PD模型的不同时间阶段行¹¹C-CFT microPET/CT显像,利用TH染色检测神经元损伤程度,并行相关分析,以探究¹¹C-CFT摄取比值与中脑黑质多巴胺能神经元损伤程度以及PD严重程度的相关性。

材料与方法

一、实验材料与仪器

1. 实验动物。健康雄性成年Sprague-Dawley(SD)大鼠共60只,6~8周龄,体质量为180~220 g,无特殊病原体(specific-pathogen free, SPF)级,由解放军军事医学科学院实验动物中心提供,实验动物使用许可证号为:SCXK-(军)2012-0004,动物实验经武警特色医学中心批准。

2. 实验试剂。阿扑吗啡、6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、地西帕明、4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)等购自美国Sigma公司,抗TH抗体购自美国Abcam公司,山羊抗兔二抗购自上海翊圣生物科技有限公司,¹¹C-CFT(放化纯>98%)由解放军总医院核医学科提供。

3. 实验仪器。10 μl微量进样器(瑞士Hamilton公司),大鼠脑立体定位仪(深圳市瑞沃德生命科技有限公司),MT5型百万分之一电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司),microPET/CT仪(西班牙Sedecal公司,Super Argus),ECLIPSE 80i荧光显微镜(日本Nikon公司)。

二、实验方法

1. 实验分组与大鼠PD模型的建立。(1)动物分组。挑选60只经阿扑吗啡诱导后未发生异常行为学旋转的SD大鼠,按随机数字表法分为PD模型组($n=48$)与对照组($n=12$)。其中PD模型组模型建立后,再按随机数字表法分为4组,分别对应PD建模后1、2、3、4周。

(2)大鼠PD模型的建立。按体质量腹腔注射25 mg/kg地西帕明(2.5 g/L),30 min后再用质量分数5%水合氯醛麻醉。按照图谱确定大鼠右侧纹状体的4点立体注射坐标^[11]。PD模型组:于4个注射点分别缓慢注射2 μl 6-OHDA溶液(共8 μl)。对照组:于4个注射点分别注射含质量分数0.2%抗坏血酸的无菌生理盐水2 μl,其他过程与PD模型组一致。

2. 大鼠行为学检测。PD模型组及对照组大鼠分别于建模后1、2、3、4周时于颈背部皮下注射阿扑吗啡诱导大鼠的旋转行为,观察30 min内大鼠向健侧(左侧)或损伤侧(右侧)的旋转圈数,健侧减去损伤侧的旋转圈数即为总旋转圈数,平均旋转速度≥7 r/min(210 r/30 min)作为评判大鼠PD模型成功的行为

学标准。

3. 大鼠¹¹C-CFT microPET/CT 显像。2 组大鼠分别在行为学检测后进行¹¹C-CFT microPET/CT 显像:经尾静脉注射 187 MBq(0.2 ml)¹¹C-CFT,40 min 后俯卧位置于扫描仪,持续异氟烷(体积分数 5%)麻醉,利用 CT 预扫描定位,而后行 microPET/CT 扫描头颈部 5 min。利用 MMWKS 系统软件的三维有序子集最大期望值迭代法进行图像重建,参照大鼠脑组织图谱定位大鼠左右纹状体部位,勾画出感兴趣体积,分别定量分析左右纹状体部位的平均放射性摄取值,并计算损伤侧/健侧的放射性摄取比值。

4. 脑组织病理取材。MicroPET/CT 扫描结束后,PD 模型组、对照组各处死 12 只与 3 只大鼠进行脑组织病理检测。以冠状面垂直切取黑质部分,梯度蔗糖脱水后将中脑黑质部位做连续冠状面冰冻切片,组织切片厚度为 20 μm 。

5. 免疫荧光染色检测大鼠黑质 TH 的表达情况。各组取脑组织切片进行免疫荧光染色检测大鼠黑质 TH 的表达,具体步骤如下:抗 TH 抗体(稀释度为 1:800)4 °C 温育过夜,红色荧光标记山羊抗兔二抗(稀释度为 1:400)37 °C 温育 2 h,DAPI 染色 10 min,封片后于荧光显微镜下观察,分别计数各组左右两侧的 TH 阳性多巴胺能神经元总数,计算损伤侧/健侧阳性神经元总数的平均比值。

6. 统计学处理。应用 Stata 14.1 进行数据统计分析,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析进行组间比较,两两比较采用最小

显著差异 *t* 检验,¹¹C-CFT 摄取比值分别与旋转行为学结果(平均旋转速度)、TH 阳性神经元数量比值进行 Pearson 相关分析。*P*<0.05 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

1. 阿扑吗啡诱导旋转行为学结果及评价。PD 模型组注射 6-OHDA 后均未出现死亡。PD 模型建立后 1、2、3、4 周,颈背部皮下注射阿扑吗啡出现稳定旋转行为,具体表现为大鼠以左后肢为旋转支撑点在原地向健侧稳定旋转,PD 大鼠模型平均旋转速度分别为(4.55 ± 1.37) r/min(低于 7 r/min)、(8.64 ± 1.64)、(9.96 ± 1.83)、(11.67 ± 2.77) r/min。而对照组大鼠注射阿扑吗啡后均未发生旋转行为,与注射阿扑吗啡前相比无异常变化。

2. 大鼠¹¹C-CFT microPET/CT 脑显像。对照组大鼠 microPET/CT 显像示头颈部横断面及冠状面左右两侧纹状体显影清晰,¹¹C-CFT 在左右纹状体的浓聚程度与形态对称,横断面大致呈“八”字型。

PD 模型组在 microPET/CT 显像的横断面及冠状面上也可见左右两侧纹状体,但明显不对称,其中右侧的放射性摄取明显减少,轮廓稀疏不清晰,接近于本底,而¹¹C-CFT 在左侧纹状体内明显浓聚且轮廓清晰(图 1)。

3. MicroPET/CT 显像感兴趣区放射性摄取值结果。大鼠 PD 模型建立后第 1 周,损伤侧(右侧)纹状体与健侧(左侧)纹状体的放射性摄取比值为

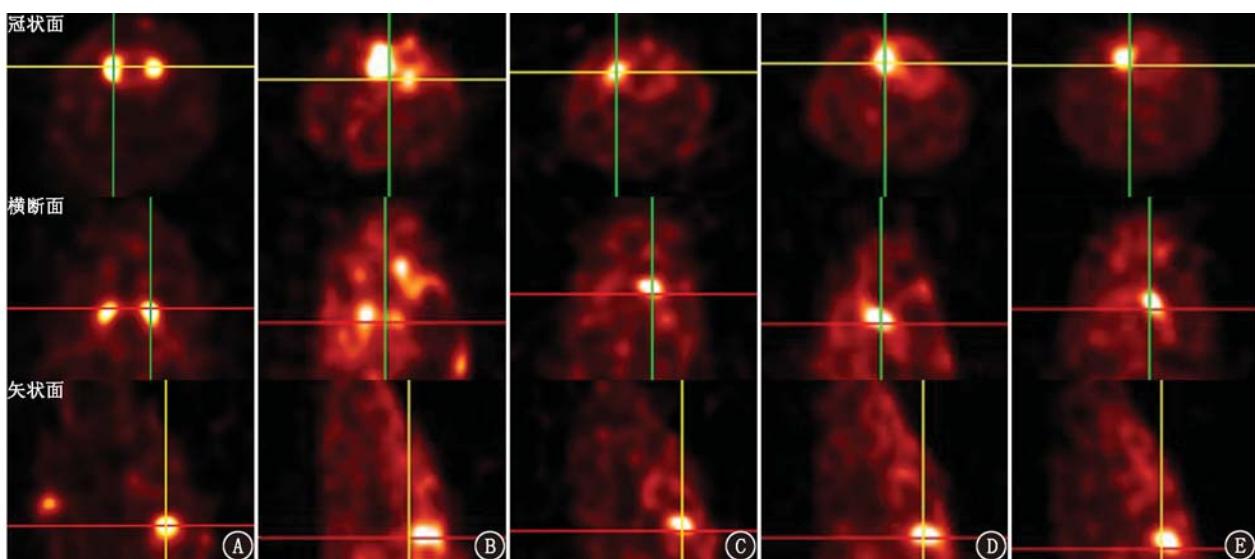


图 1 对照组(A)与帕金森病(PD)模型组(B~E 分别为建模后 1、2、3、4 周)大鼠¹¹C-2β-甲基酯-3β-(4-氟苯基)托烷(CFT) microPET/CT 脑显像图(十字交叉示左侧纹状体)。可见对照组左右纹状体¹¹C-CFT 浓聚基本对称,PD 模型组左右纹状体¹¹C-CFT 浓聚明显不对称(右侧较左侧稀疏)

0.658 ± 0.038 , 表明损伤侧 DAT 的含量略低于左侧, 第 2、3、4 周比值继续降低, 分别为 0.580 ± 0.094 、 0.513 ± 0.042 、 0.394 ± 0.065 。对照组的放射性摄取比值为 0.997 ± 0.048 , 明显高于 PD 模型组的比值 ($F = 167.50, P < 0.05$), 5 组间两两比较差异均有统计学意义 (t 值: $2.67 \sim 24.16$, 均 $P < 0.05$)。

4. TH 免疫荧光染色结果。对照组 TH 阳性神经元左右分布基本对称, 且神经元胞体结构清晰完整、形态饱满, 可观察到多极形的突触。而 PD 模型组损伤侧无明显 TH 阳性神经元细胞带, 神经元排列稀疏杂乱且总数量明显减少, 部分残留的阳性神经元突起不明显(图 2)。

模型建立后第 1、2、3、4 周, 损伤侧(右侧)黑质与健侧(左侧)TH 阳性神经元数量比值分别为 0.698 ± 0.066 、 0.604 ± 0.062 、 0.546 ± 0.064 、 0.315 ± 0.082 , 均明显低于对照组的比值 (0.996 ± 0.054 ; $F = 169.20, P < 0.05$), 5 组间两两比较差异均有统计学意义 (t 值: $2.16 \sim 25.18$, 均 $P < 0.05$)。

5. 损伤侧/健侧的¹¹C-CFT 摄取比值及 TH 阳性神经元比值的相关分析。损伤侧/健侧¹¹C-CFT 的放射性摄取比值 (0.53 ± 0.12) 与阿扑吗啡诱导的旋转行为学结果 [(8.70 ± 3.27) r/min] 具有负相关性 ($r = -0.877, P < 0.001$), 与 TH 阳性神经元比值 (0.54 ± 0.16) 具有正相关性 ($r = 0.897, P < 0.001$)。

讨 论

临幊上对 PD 严重程度的评价通常依赖于评定量表, 但存在一定不足, 如症状的评分主观, 且依赖于检查者, 而 PD 患者的临床症状具有多样性, 部分 PD 患者的临床症状可能不典型, 因此对 PD 严重程度的评估存在一定偏倚。脑葡萄糖代谢显像虽然对 PD 具有鉴别诊断的优势, 但不能反映病情的严重程度^[12]。

DAT 是特异性表达于多巴胺能神经元的一种转运蛋白, 其主要功能是控制突触间隙多巴胺的浓度、作用持续时间与强度, 以调节神经冲动的传导^[13]。黑质部位多巴胺能神经元的变性可影响纹状体内多

巴胺能神经末梢中 DAT 的密度, 即 DAT 的密度与多巴胺能神经元的数量具有一致性^[14]。因此, DAT 被视为多巴胺能神经元的标志之一^[15], 而¹¹C-CFT 可与 DAT 特异性结合并反映其变化^[16]。

TH 是多巴胺合成过程中的一种限速酶, 其表达水平与脑内多巴胺含量呈正相关, 随着黑质部位多巴胺能神经元的减少, TH 也相应逐渐降低, 因此黑质内 TH 含量的表达成为检测 PD 模型是否成功的重要指标^[17]。

因此, DAT 与 TH 均可反映 PD 多巴胺能神经元的数量变化。本研究结果显示阿扑吗啡诱导 PD 大鼠的行为学有明显改变, 且表现为不对称旋转行为的大鼠中损伤侧黑质 TH 阳性多巴胺能神经元减少; 而¹¹C-CFT 的放射性摄取比值与阿扑吗啡诱导的旋转行为学结果具有负相关性, 与 TH 阳性多巴胺能神经元数量比值呈正相关。结果表明, ¹¹C-CFT microPET/CT 显像能够反映 PD 症状的严重程度及 TH 阳性多巴胺能神经元减少的程度, 间接表明纹状体内 DAT 密度的改变与黑质多巴胺能神经元数量的变化具有一致性。因此, ¹¹C-CFT microPET/CT 显像可直接从分子水平实时、动态、无创地监测体内 DAT 的含量, 间接反映 PD 黑质致密部多巴胺能神经元的含量情况及症状严重程度, 从而更加直观、准确地判断 PD 模型是否成功并定量反映 PD 病情的发展或严重程度。

多项临幊研究结果证实, ¹¹C-CFT PET/CT 显像可评估 PD 患者临床症状的严重程度, 但均没有与多巴胺神经元的病理结果进行相关性分析^[18-21]。焦方阳等^[18]研究显示¹¹C-CFT 摄取值与统一 PD 评分量表 (unified PD rating scale, UPDRS) 评分及日常生活能力评分量表评分均呈负相关。赵振凡等^[19]的研究结果揭示了¹¹C-CFT 摄取值与患者 H&Y 分级、UPDRS III 评分的负相关性。也有研究探讨了¹¹C-CFT 联合¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET 显像对 PD 严重程度的评估, 但由于辐射剂量和成本较高, 限制了联合成像方式的临幊应用^[20]。另有与非运动症状的关系研究显示, 纹

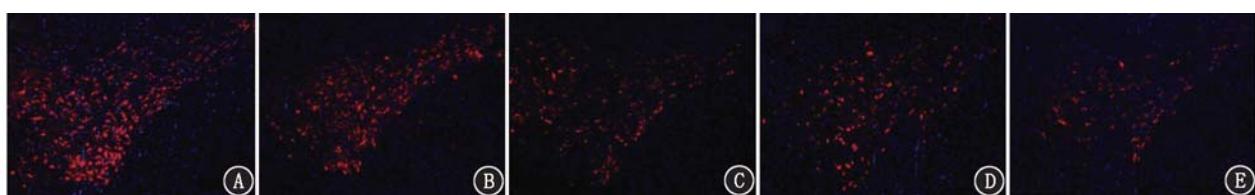


图 2 对照组(A)与帕金森病(PD)模型组(B~E 分别为建模后 1、2、3、4 周)大鼠损伤侧(右侧)黑质致密部酪氨酸羟化酶(TH)免疫荧光染色结果($\times 100$)。可见对照组 TH 阳性神经元密集、数量较多, PD 模型组 TH 阳性神经元数量随建模时间延长而逐渐减少

状体内多巴胺能的耗竭与非运动症状评估量表之间无明显相关性^[21]。而本研究PD严重程度的参考是以多巴胺能神经元的数量为“金标准”，更具可靠性。本研究也存在一定的局限性：没有进行相关临床显像研究，也没有确定¹¹C-CFT的标准摄取值作为PD严重程度分级的阈值，而¹¹C-CFT PET脑显像能否有效评价PD患者治疗后的疗效仍有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2020, 19(2): 170-178. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30287-X.
- [2] Minakaki G, Krainc D, Burbulla LF. The convergence of alpha-synuclein, mitochondrial, and lysosomal pathways in vulnerability of midbrain dopaminergic neurons in Parkinson's disease [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 580634. DOI: 10.3389/fcell.2020.580634.
- [3] Fedorova TD, Seidelin LB, Knudsen K, et al. Decreased intestinal acetylcholinesterase in early Parkinson disease: an ¹¹C-donepezil PET study [J]. Neurology, 2017, 88(8): 775-781. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003633.
- [4] Salat D, Noyce AJ, Schrag A, et al. Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(6): 637-648. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00060-0.
- [5] Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: implications for prevention in the next decade [J]. Mov Disord, 2019, 34(6): 801-811. DOI: 10.1002/mds.27720.
- [6] Strafella AP, Bohnen NI, Perlmuter JS, et al. Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonisms: new imaging frontiers [J]. Mov Disord, 2017, 32(2): 181-192. DOI: 10.1002/mds.26907.
- [7] Sommerauer M, Fedorova TD, Hansen AK, et al. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an ¹¹C-MeNER PET and neuromelanin MRI study [J]. Brain, 2018, 141(2): 496-504. DOI: 10.1093/brain/awx348.
- [8] Jayaramayya K, Iyer M, Venkatesan D, et al. Unraveling correlative roles of dopamine transporter (DAT) and Parkin in Parkinson's disease (PD)—a road to discovery? [J]. Brain Res Bull, 2020, 157: 169-179. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.02.001.
- [9] Pagano G, Niccolini F, Wilson H, et al. Comparison of phosphodiesterase 10A and dopamine transporter levels as markers of disease burden in early Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2019, 34(10): 1505-1515. DOI: 10.1002/mds.27733.
- [10] Sun X, Liu F, Liu Q, et al. Quantitative research of ¹¹C-CFT and ¹⁸F-FDG PET in Parkinson's disease: a pilot study with NeuroQ software [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 299. DOI: 10.3389/fnins.2019.00299.
- [11] Liang S, Wu S, Huang Q, et al. Rat brain digital stereotaxic white matter atlas with fine tract delineation in Paxinos space and its automated applications in DTI data analysis [J]. Magn Reson Imaging, 2017, 43: 122-128. DOI: 10.1016/j.mri.2017.07.011.
- [12] Wu L, Liu FT, Ge JJ, et al. Clinical characteristics of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease and its related pattern in ¹⁸F-FDG PET imaging [J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39(12): 4652-4662. DOI: 10.1002/hbm.24311.
- [13] Gao R, Zhang G, Chen X, et al. CSF biomarkers and its associations with ¹⁸F-AV133 cerebral VMAT2 binding in Parkinson's disease—a preliminary report [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164762. DOI: 10.1371/journal.pone.0164762.
- [14] 中华医学会核医学分会神经学组.多巴胺转运蛋白PET脑显像技术操作和临床应用专家共识[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(5): 298-302. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191022-00230.
- [15] Neurology Group of Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on operation and clinical application of dopamine transporter brain PET imaging technology [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(5): 298-302. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191022-00230.
- [16] Jauhar S, Veronese M, Rogdaki M, et al. Regulation of dopaminergic function: an [¹⁸F]-DOPA PET apomorphine challenge study in humans [J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(2): e1027. DOI: 10.1038/tp.2016.270.
- [17] Rosano C, Metti AL, Rosso AL, et al. Influence of striatal dopamine, cerebral small vessel disease, and other risk factors on age-related parkinsonian motor signs [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(4): 696-701. DOI: 10.1093/gerona/glz161.
- [18] Nejm MB, Guimaraes-Marques MJ, Oliveira LF, et al. Assessment of vitamin D and inflammatory markers profile in cardiac tissue on Parkinson disease animal model [J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(2): 296-304. DOI: 10.1007/s43440-020-00074-6.
- [19] 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.
- [20] 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, 38(6): 349-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.006.
- [21] 赵振凡,陶俊,许志强,等.¹¹C-CFT脑多巴胺转运体PET显像对帕金森病进展及严重程度的评价[J].西部医学, 2017, 29(6): 782-785, 790. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.06.009.
- [22] Zhao ZF, Tao J, Xu ZQ, et al. Application of ¹¹C-CFT dopamine transporter PET imaging in the assessment of progression and severity of Parkinson's disease [J]. Med J West China, 2017, 29(6): 782-785, 790. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.06.009.
- [23] Li X, Zhang Q, Qin Y, et al. Positron emission tomography/computed tomography dual imaging using ¹⁸-fluorine fluoroxyglucose and ¹¹C-labeled 2-β-carbomethoxy-3-β-(4-fluorophenyl) tropane for the severity assessment of Parkinson disease [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(14): e19662. DOI: 10.1097/MD.00000000000019662.
- [24] Park SB, Kwon KY, Lee JY, et al. Lack of association between dopamine transporter loss and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a detailed PET analysis of 12 striatal subregions [J]. Neurol Sci, 2019, 40(2): 311-317. DOI: 10.1007/s10072-018-3632-7.

(收稿日期:2020-08-22)