

· 阿尔茨海默病与 PET 显像(一) ·

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

宁健豪¹ 蒋皆恢¹ 刘春花¹ 鲍伟奇² 李明²

鲁佳荧² 李玲² 左传涛² 管一晖²

¹ 上海大学先进通信与数据科学研究院、特种光纤与光接入网教育部重点实验室

200444; ² 复旦大学附属华山医院 PET 中心, 上海 200235

通信作者: 蒋皆恢, Email: jiangjehui@shu.edu.cn; 左传涛, Email: zuochuantao@fudan.edu.cn

【摘要】目的 探究阿尔茨海默病(AD)患者¹⁸F-APN-1607 PET 影像脑内 tau 蛋白沉积相关疾病模式(tauRDP)。**方法** 收集复旦大学附属华山医院 17 例 AD 患者[男 6 例,女 11 例;年龄(61.7 ± 12.3)岁;简易精神状态检查量表(MMSE)评分(17.6 ± 7.9)分]和 10 名年龄性别匹配的健康对照(NC)者[男 6 名,女 4 名;年龄(61.2 ± 4.7)岁]的¹⁸F-APN-1607 脑影像。在体素层面使用基于主成分分析(PCA)的尺度子轮廓模型(SSM)技术构建 tauRDP,计算每个样本 tauRDP 表达值,通过两样本 *t* 检验比较 tauRDP 表达值在 AD 患者和健康对照者间的差异;使用 Pearson 相关分析 AD 患者 tauRDP 表达值与 MMSE 评分的相关性。**结果** AD 患者的 tauRDP 脑区主要包括:中央前回、背外侧额上回、额中回、岛盖部额下回、三角部额下回、补充运动区、内侧额上回、左侧内侧和旁扣带脑回、右侧楔叶、枕上回、枕中回、中央后回、顶上回、顶下缘角回、缘上回、角回、楔前叶和颞中回。AD 患者 tauRDP 表达值为(12.6 ± 8.0),与 NC(0.0 ± 1.0)间差异有统计学意义($t = 4.395, P < 0.001$),且 AD 组 tauRDP 表达值与 MMSE 得分相关($r = -0.566, P = 0.018$)。**结论** 基于 SSM/PCA 方法建立的 tauRDP 可用于定量表达 tau 蛋白沉积空间分布异常,tauRDP 表达值有潜力用于评估 AD 严重程度。

【关键词】 阿尔茨海默病;tau 蛋白质类;苯并噻唑类;正电子发射断层显像术

基金项目: 国家自然科学基金(61603236, 81971641, 81271516)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200205-00034

Study on tau related disease pattern of Alzheimer's disease based on ¹⁸F-APN-1607 PET imaging

Ning Jianhao¹, Jiang Jiehui¹, Liu Chunhua¹, Bao Weiqi², Li Ming², Lu Jiaying², Li Ling², Zuo Chuantao², Guan Yihui²

¹ Special Optical Fiber and Optical Access Network Key Laboratory of the Ministry of Education, Shanghai Institute of Advanced Communication and Data Science, Shanghai University, Shanghai 200444, China; ² PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Corresponding authors: Jiang Jiehui, Email: jiangjehui@shu.edu.cn; Zuo Chuantao, Email: zuochuantao@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective Exploring tau related disease pattern (tauRDP) in the brain of Alzheimer's disease (AD) patients based on ¹⁸F-APN-1607 PET scan. **Methods** ¹⁸F-APN-1607 PET images were collected from 17 AD patients (6 males and 11 females, age: (61.7 ± 12.3) years, Mini-Mental State Examination (MMSE) score: 17.6 ± 7.9) and 10 normal controls (NC; 6 males and 4 females, age: (61.2 ± 4.7) years) from Huashan Hospital of Fudan University. The scaled subprofile model (SSM) based on principal component analysis (PCA) technique was used to construct the tauRDP. Then the expression value of tauRDP in each sample was calculated. The differences on tauRDP expression values between AD patients and NC were compared by independent-sample *t* test. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between tauRDP expression values and MMSE values in AD patients. **Results** The tauRDP area mainly included: precentral gyrus, dorsolateral superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus of opercular part, inferior frontal gyrus of triangular part, supplementary motor area, medial superior frontal gyrus, left median cingulate and paracingulate gyri, right cuneus, superior occipital gyrus, middle occipital gyrus, postcentral gyrus, superior parietal gyrus inferior parietal, but supramarginal and angular gyri, supramarginal gyrus, angular gyrus, precuneus and middle temporal gyrus. There were significant differences ($t = 4.395, P < 0.001$) between AD group (12.6 ± 8.0) and NC group (0.0 ± 1.0) in tauRDP expression values. The tauRDP expression values were correlated with MMSE values in AD group significantly

($r=-0.566$, $P=0.018$). **Conclusions** TauRDP established basing on SSM/PCA method can be used to quantitatively express the abnormal spatial distributions of tau deposition. Expression value of tauRDP has the potential to initially assess the severity of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Tau proteins; Benzothiazoles; Positron-emission tomography

Fund program: National Natural Science Foundation of China (61603236, 81971641, 81271516)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200205-00034

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性记忆丧失和认知功能障碍为临床特征的中枢神经系统疾病。AD 诊断标准主要包括国际工作组 (International Working Group, IWG) 制定的 IWG-1 标准^[1]、美国国立老化研究所(National Institute on Aging, NIA) 和阿尔茨海默协会(Alzheimer's Association, AA) 制定的 NIA-AA 标准和 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积、病理性 tau 和神经变性(A β deposition, pathologic tau and neurodegeneration, ATN) 标准等^[2-4]。这些标准均表明,tau 蛋白病理改变能反映 AD 病变的进展程度,因此可作为 AD 诊断的重要生物标志物^[5-8]。但是,现阶段 tau 蛋白研究大多基于基因水平(如脑脊液或血液中的 T-tau、P-tau 含量等),无法真实反映人脑内 tau 蛋白沉积的空间分布情况。

PET 结合 tau 蛋白分子探针能够揭示 tau 蛋白沉积在活体人脑内的空间分布^[9]。常见的 tau 蛋白分子探针包括喹啉类衍生物、苯并咪唑嘧啶类衍生物和苯基/吡啶-丁二烯基-苯并噻唑类衍生物等,这些分子探针已被用于科研与临床诊断,尤其是 AD 诊断^[10-11]。但是,目前针对 tau 蛋白 PET 的影像分析方法仍主要基于感兴趣脑区(region of interest, ROI)的标准摄取值比值(standardized uptake value ratio, SUVR)方法,或基于统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)的体素对比方法。这些单变量分析方法无法反映不同脑区间的相互作用,存在一定的局限性。基于主成分分析(principal component analysis, PCA)的尺度子轮廓模型(scaled subprofile model, SSM) 是一种多变量分析方法^[12-14],该法能够弥补传统方法的不足,更全面地定量表达疾病相关的 PET 影像分布异常。

本研究拟基于¹⁸F-APN-1607 PET 影像使用 SSM/PCA 方法探究 AD 患者的 tau 蛋白沉积相关疾病模式(tau related disease pattern, tauRDP),并探讨该模式是否有潜力用于个体水平评估疾病严重程度,从而为 AD 诊断提供新思路。

资料与方法

1. 研究对象。共收集复旦大学附属华山医院 17 例

AD 患者[男 6 例,女 11 例;年龄(61.7 ± 12.3)岁]和 10 名健康对照(normal control, NC)志愿者[男 6 名,女 4 名,年龄(61.2 ± 4.7)岁]资料,包括其基本信息(性别、年龄)、简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分、¹⁸F-APN-1607 PET 及结构 MRI 数据。本研究获得华山医院伦理委员会的批准[批件号:(2019)临审第(551)号]。本研究中执行的所有程序均符合机构研究委员会的道德标准及《赫尔辛基宣言》的原则。在研究前,所有受试者或有法律责任的亲属均签署知情同意书。

AD 诊断标准:(1)依据美国神经病、语言沟通和卒中研究所、老年性痴呆及相关疾病学会精神障碍诊断和统计工作手册(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM)-5 确定为 AD 者;(2)依据 MMSE 判定痴呆程度^[15]。

AD 排除标准:(1) Hachinski 缺血指数表得分<4 分,排除血管性痴呆及混合性痴呆;(2)无任何精神或神经病史;(3) MRI 检查发现除脑萎缩和深度白质少量(最大直径<1 cm) T₂ 加权成像(weighted imaging, WI)高信号外,无其他异常改变。

NC 入组标准:(1) MMSE 评分>27 分;(2)无任何精神或神经病史;(3) MRI 检查无脑萎缩。MMSE 评分标准:评定内容包含记忆力、注意力、回忆力、语言能力等,满分 30 分;认知功能正常为 27 分以上,轻度认知障碍为 21~26 分,中度认知障碍为 10~20 分,低于 10 分则为重度认知功能障碍。

2. PET/CT 显像。¹⁸F-APN-1607 由复旦大学附属华山医院制备(苏州新旭医药有限公司提供用于合成的甲苯磺酸盐前体),放化纯 $\geq 90\%$ 。所有受试者¹⁸F-APN-1607 PET 数据由德国 Siemens Biograph 64 PET/CT 仪以三维模式扫描获得,并行低剂量 CT 透射扫描以行衰减校正;MRI 数据由美国 GE Discovery MR750 3.0 T 获得。PET 扫描在受试者静脉注射(346 ± 73) MBq ¹⁸F-APN-1607 后 90~110 min 内进行,并采用有序子集最大期望值迭代法进行重建。

3. 图像预处理。先将每个受试¹⁸F-APN-1607 PET 图像与相应的结构 MRI 配准对齐;其次,使用非线性变换参数将对齐后的 PET 图像映射到蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute,

MNI) 立体定位模板上; 最后使用 $8 \text{ mm} \times 8 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ 各向同性高斯平滑核进行滤波以提高信噪比。以上预处理均通过 Matlab SPM12 软件完成 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>)。

4. TauRDP 的构建与分析。采用 SSM/PCA 方法构建 tauRDP。(1)组合 AD 组和 NC 组所有受试者预处理后的¹⁸F-APN-1607 PET 数据作为输入项。(2)排列每个受试者所有体素得到样本×体素的数据矩阵,对该数据矩阵执行对数变换和行、列去中心化处理。(3)对该数据矩阵执行 PCA,计算出能反映疾病差异的空间协方差模式。此过程所选主成分的数量及系数由 logistic 回归模型中的最低准则 (Akaike information criterion, AIC) 决定。(4)对 tauRDP 相应位置的权重进行零均值单位方差标准化; 每个样本的 tauRDP 表达值基于 NC 组 tauRDP 表达值的均值和标准差进行 z-变换。该步骤通过 MATLAB 2014a 平台上的 ScAnVp 7.0 (<http://www.feinsteinneuroscience.org>) 软件执行。

构建 tauRDP 完成后,采用 Bootstrap 方法基于单体素采用多次放回的重抽样方法对原始数据集重复执行 PCA 以得到三维逆变异系数 (inverse coefficient of variation, ICV) 图谱,用以保证 tauRDP 的可靠性。执行 1 000 次 Bootstrap 后,选取 ICV 图谱中 $P < 0.05$ 且 tauRDP 权重大于 1 的体素作为 tau 蛋白沉积显著增加的区域(即差异脑区)。为了验证 tauRDP 表达值的有效性,分别对比 tauRDP 表达值、

全脑 SUVR 及 tauRDP 定位的差异脑区 SUVR 区分 AD 组与 NC 组的能力(计算 SUVR 时以全脑白质区域作为参考区域)。另外计算 AD 患者 tauRDP 表达值与 MMSE 得分、tauRDP 定位的差异脑区 SUVR 之间的相关性。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 24.0 软件处理数据,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用两独立样本 t 检验比较 AD 组与 NC 组的年龄及¹⁸F-APN-1607 注射剂量差异; 采用 χ^2 检验比较性别构成差异; 采用两独立样本 t 检验比较 AD 组与 NC 组 tauRDP 表达值、全脑 SUVR、tauRDP 定位的差异脑区 SUVR 之间的差异; 采用 Pearson 相关分析评估 AD 组 tauRDP 表达值与 MMSE 评分、tauRDP 定位的差异脑区 SUVR 间的相关性。行受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析,计算 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC), 得到最佳截断值下对 AD 的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

1. 一般资料的比较。17 例 AD 组和 10 名 NC 组间年龄、性别构成和¹⁸F-APN-1607 注射剂量 [(342±76) 与 (353±70) MBq] 间的差异均没有统计学意义 (t 值: 0.120 和 -0.404, $\chi^2 = 0.060$, 均 $P > 0.05$)。AD 患者 MMSE 得分为 5~30 (17.6±7.9) 分。

2. TauRDP 的分析。TauRDP 空间分布见图 1。相较于 NC 组,AD 患者大脑中 tau 蛋白沉积在双侧中

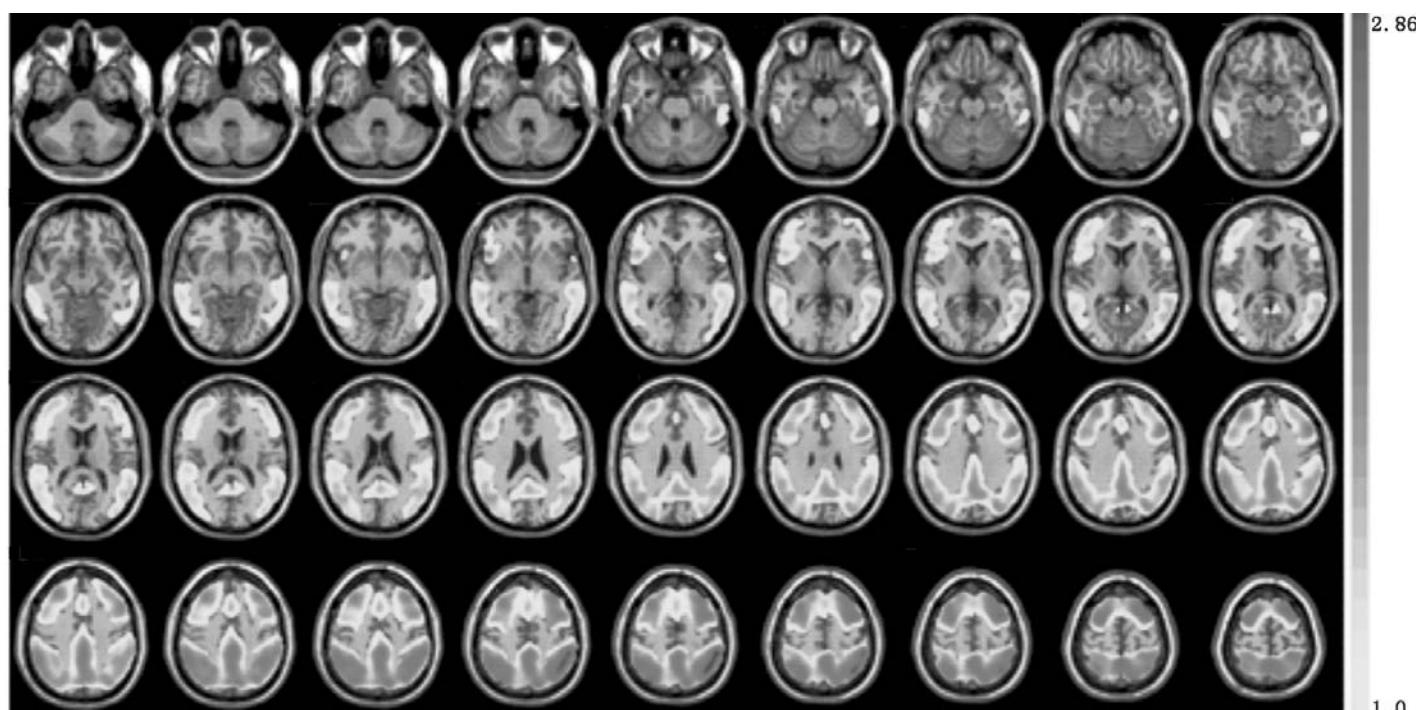


图 1 阿尔茨海默病(AD)患者组 tau 蛋白沉积相关疾病模式(tauRDP)示意图。图中数值和颜色反映 AD 患者较正常组的 tau 蛋白沉积增加程度

央前回、双侧背外侧额上回、双侧额中回、双侧岛盖部额下回、双侧三角部额下回、双侧补充运动区、双侧内侧额上回、左侧内侧和旁扣带脑回、右侧楔叶、双侧枕上回、双侧枕中回、双侧中央后回、双侧顶上回、双侧顶下缘角回、双侧缘上回、双侧角回、双侧楔前叶和双侧颞中回区域明显增加。TauRDP 表达值由第 1 和第 2 主成分(方差贡献率累积达 58.7%)线性组合得到,且经 Bootstrap 算法验证其可靠性(1 000 次; $P < 0.025$)。TauRDP 在解剖学自动标记(anatomical automatic labeling, AAL)模板中的具体分布见表 1。

AD 组的 tauRDP 表达值(12.6 ± 8.0)明显高于 NC 组(0.0 ± 1.0 ; $t = 4.395$, $P < 0.001$), tauRDP 表达值

表 1 17 例阿尔茨海默病(AD)患者 PET 图像
tau 蛋白沉积显著增加的脑区

脑区 ^a	部位	坐标 ^b		
		x(mm)	y(mm)	z(mm)
中央前回	左侧	-38.65	-5.68	50.94
	右侧	41.37	-8.21	52.09
背外侧额上回	左侧	-18.45	34.81	42.20
	右侧	21.90	31.12	43.82
额中回	左侧	-33.43	32.73	35.46
	右侧	37.59	33.06	34.04
岛盖部额下回	左侧	-48.43	12.73	19.02
	右侧	50.20	14.98	21.41
三角部额下回	左侧	-45.58	29.91	13.99
	右侧	50.33	30.16	14.17
补充运动区	左侧	-5.32	4.85	61.38
	右侧	8.62	0.17	61.85
内侧额上回	左侧	-4.80	49.17	30.89
	右侧	9.10	50.84	30.22
内侧和旁扣带脑回	左侧	-5.48	-14.92	41.57
	右侧	13.51	-79.36	28.23
楔叶	左侧	-16.54	-84.26	28.17
	右侧	24.29	-80.85	30.59
枕上回	左侧	-32.39	-80.73	16.11
	右侧	37.39	-79.70	19.42
中央后回	左侧	-42.46	-22.63	48.92
	右侧	41.43	-25.49	52.55
顶上回	左侧	-23.45	-59.56	58.96
	右侧	26.11	-59.18	62.02
顶下缘角回	左侧	-42.80	-45.82	46.74
	右侧	46.46	-46.29	49.54
缘上回	左侧	-55.79	-33.64	30.45
	右侧	57.61	-31.50	34.48
角回	左侧	-44.14	-60.82	35.59
	右侧	45.51	-59.98	38.63
楔前叶	左侧	-7.24	-56.07	48.01
	右侧	9.98	-56.05	43.77
颞中回	左侧	-55.52	-33.80	-2.20
	右侧	57.47	-37.23	-1.47

注:^a 经两独立样本 t 检验 AD 患者 tau 蛋白沉积显著增加的脑区($P < 0.001$);^b 蒙特利尔神经病学研究所解剖学自动标记(AAL)模板

鉴别 AD 的准确性达 100% (AUC、灵敏度和特异性均为 1.00;图 2);全脑 SUVR 在 AD 组(1.6 ± 0.2)和 NC 组(1.1 ± 0.1)间的差异有统计学意义($t = 4.919$, $P < 0.001$),但其鉴别 AD 患者的准确性仅为 88.9% (AUC、灵敏度和特异性分别为 0.92、0.82 和 1.00);tauRDP 定位的差异脑区 SUVR 在 AD 组(2.3 ± 0.5)和 NC 组(1.1 ± 0.1)间差异有统计学意义($t = 4.900$, $P < 0.001$),其鉴别 AD 患者的准确性为 92.6% (AUC、灵敏度和特异性分别为 0.93、0.89 和 1.00)。由此可见,tauRDP 定位的脑区比全脑在鉴别 AD 方面具有更好的临床价值。

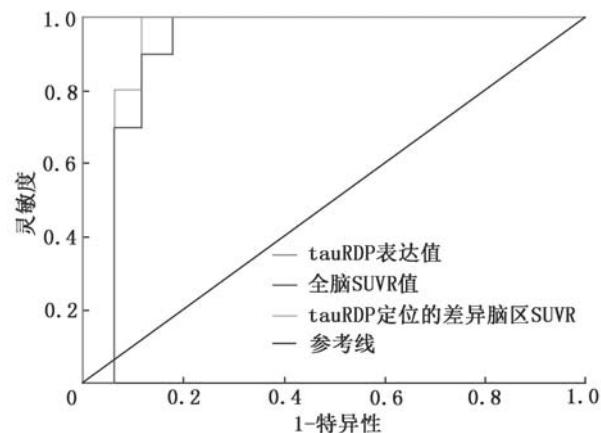


图 2 不同指标判别阿尔茨海默病(AD)患者($n=17$)的受试者工作特征(ROC)曲线。SUVR 为标准摄取值比值, tauRDP 为 tau 蛋白沉积相关疾病模式

3. 相关性分析。AD 患者 tauRDP 表达值与 MMSE 评分间呈负相关($r = -0.566$, $P = 0.018$),且 AD 患者 tauRDP 表达值与 tauRDP 定位的差异脑区 SUVR 间呈正相关($r = 0.854$, $P < 0.001$)。由此可见,tauRDP 表达值有潜力用于评估 AD 严重程度。

讨 论

¹⁸F-APN-1607 是 PBB3 系列的新一代 tau 蛋白分子探针,与第一代苯基/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} 相比,具有更好的药物代谢动力学特性和相对较长的半衰期,因此具有更好的临床应用价值^[9,16]。非特异性结合是研发 tau 蛋白分子探针领域的一大挑战。此前,以喹啉类衍生物¹⁸F-THK5351{(S)-2-(4-methylaminopyridyl)-6-[(3-[¹⁸F]-fluoro-2-hydroxy) propoxy] quinoline}为代表的 THK 系列及其他 tau 蛋白分子探针已被证实可与单胺氧化酶 B (monoamine oxidase B, MAO-B) 非特异性结合^[17-18];苯并咪唑嘧啶类衍生物¹⁸F-AV1451(flortaucipir)、¹⁸F-

THK5351 和¹⁸F-MK6240 {6-([¹⁸F]-fluoro)-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)isoquinolin-5-amine} 也被发现与神经黑色素存在非特异性结合^[19-20]。与上述探针相比, PBB3 系列目前尚未发现存在上述非特异性结合现象^[21]。此外, 基于 PBB3 和 AV1451 的免疫荧光对比实验发现, 尽管两者均能与脑内的神经纤维缠结显著结合, 但 PBB3 能更准确地显示 AD 患者脑内营养不良的神经纤维缠结^[22]。因此, 与现有的 tau 蛋白分子探针相比,¹⁸F-APN-1607 更具优势。

此前 tau 蛋白研究多基于 ROI 的 SUVR 分析方法, 较难识别 tau 蛋白影像组间细微差异。本研究提出使用多变量网络 SSM/PCA 方法定位 tauRDP, 该方法对于识别组间细微差异更加灵敏^[23], 能捕捉到 AD 患者脑内 tau 蛋白异常变化较小的脑区。结果显示, 虽然本研究揭示的 tauRDP 定位的差异脑区与现有大多数研究结果相符^[24-26], 主要受累的脑区集中在额叶和顶叶, 但 tauRDP 同样定位出 AD 患者枕叶中的右侧楔叶、枕上回及枕中回区域 tau 蛋白沉积显著增加。枕叶被认为在 AD 疾病进展的后期受到影响^[27], 且出现在 tau 蛋白扩散的最后阶段^[28]。因此, 本研究提出的 tauRDP 脑区具有 AD 病理生理学证据支撑。

与 ROI 方法相比, SSM/PCA 方法的另一优势是不用选择参考脑区。参考脑区的选择是 tau 蛋白图像分析的关键之一, 此前文献多采用小脑(脑灰质、脑白质、全小脑)作为参考脑区, 但存在争议^[9-11]。SSM/PCA 方法通过计算影像体素协方差差异获得 tau 蛋白沉积表达值, 无需参考脑区, 从而避免了不同参考脑区对结果的影响。

本研究结果显示, tauRDP 表达值区分 AD 组与 NC 组的准确性为 100%, 表明 tauRDP 表达值有助于在个体水平上将 AD 患者和 NC 受试者区分开。研究还显示, tauRDP 定位的差异脑区的 SUVR 更能反映 AD 患者大脑中 tau 蛋白沉积异常增加的局部空间分布, 进一步验证了 tauRDP 可靠性。此外, AD 患者的 tauRDP 表达值与 MMSE 得分呈负相关, 与相应脑区的 SUVR 呈正相关, 表明 tauRDP 表达值能有效反映 tau 蛋白负荷程度和 AD 患者认知能力下降, 因此, tauRDP 表达值有潜力用于评估 AD 患者的严重程度。

然而, 本研究存在几个问题仍需进一步考虑。首先, 本研究未对 AD 患者严重程度进行分组, 最后所得的 tauRDP 定位的差异脑区比较广泛, 因此

tauRDP 表达值是否能够反映 AD 严重程度仍需进一步探讨; 其次, 本研究样本量较少, 尽管 tauRDP 经 Bootstrap 算法验证是稳定的, 但仍需在更大的样本数据集中进行验证; 最后, 本研究为横断面研究, 没有 AD 患者的临床随访数据, 无法更进一步分析 tauRDP 是否随着 AD 疾病严重程度发生变化。本研究组后续拟纳入轻度认知障碍患者和无症状健康老年人群进行纵向随访研究, 以探索 tauRDP 能否作为神经影像学生物标志物构建基于个体水平的 AD 预测模型。

综上, 本研究使用基于体素的 SSM/PCA 方法证实 tauRDP 存在, tauRDP 表达值可用于定量表达 AD 患者脑内 tau 蛋白沉积空间分布异常, 可用于区分 AD 患者和健康人; AD 患者的 tauRDP 表达值与 MMSE 评分呈负相关, 表明 tauRDP 表达值有潜力用于评估 AD 患者的严重程度, 从而为 AD 诊断提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Silverberg N, Elliott C, Ryan L, et al. NIA commentary on the NIA-AA research framework: towards a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 576-578. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.03.004.
- [2] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 280-292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [3] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(8): 734-746. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [4] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [5] Vallabhajosula S. Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain beta-amyloid[J]. Semin Nucl Med, 2011, 41(4): 283-299. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.02.005.
- [6] Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. *In vivo* cortical spreading pattern of tau and amyloid in the Alzheimer disease spectrum[J]. Ann Neurol, 2016, 80(2): 247-258. DOI: 10.1002/ana.24711.
- [7] Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease[J]. Brain, 2016, 139(Pt 5): 1551-1567. DOI: 10.1093/brain/aww027.
- [8] Hall B, Mak E, Cervenka S, et al. *In vivo* tau PET imaging in dementia: pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings[J]. Ageing Res Rev, 2017, 36: 50-63. DOI: 10.1016/j.arr.2017.03.002.

- [9] Shimada H, Kitamura S, Ono M, et al. First-in-human PET study with ¹⁸F-AM-PBB3 and ¹⁸F-PM-PBB3 [J]. *Alzheimer's Dement*, 2017, 13(7): 146. DOI:10.1016/j.jalz.2017.06.2573.
- [10] 朱展频,朱虹. A β 类和 Tau 蛋白类分子探针在阿尔茨海默病中的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(4): 291-294. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.018.
Zhu ZP, Zhu H. Research progress in imaging agents targeting A β and Tau protein in Alzheimer's disease [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(4): 291-294. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.018.
- [11] 何枫,王云华.阿尔茨海默病 PET 正电子分子影像探针研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(2): 128-133. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.014.
He F, Wang YH. Research progress of positron-emitting molecular imaging probes for Alzheimer's disease [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(2): 128-133. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.014.
- [12] Peng S, Ma Y, Spetsieris PG, et al. Characterization of disease-related covariance topographies with SSMPPCA toolbox: effects of spatial normalization and PET scanners [J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(5): 1801-1814. DOI:10.1002/hbm.22295.
- [13] 刘风.基于磁共振成像的多变量模式分析方法学与应用研究[D].成都:电子科技大学, 2014. DOI:10.7666/d.D627531.
Liu F. Research on multivariate pattern analysis methodology and application based on MRI [D]. Chengdu: University of Electronic Science and Technology, 2014. DOI:10.7666/d.D627531.
- [14] 葛璟洁,吴平,管一晖,等.丘脑底核脑深部电刺激短期治疗对帕金森病脑内葡萄糖代谢的影响[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(9): 513-517. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.001.
Ge JJ, Wu P, Guan YH, et al. Effects of short-term deep brain stimulation in subthalamic nucleus on glucose metabolism in Parkinson's disease [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(9): 513-517. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.001.
- [15] 张明园,何燕玲.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社, 2015: 280-283.
Zhang MY, He YL. Manual of psychiatric rating scale [M]. Changsha: Hunan Science & Technology Press, 2015: 280-283.
- [16] Shimada H, Ono M, Tagai K, et al. Preclinical and clinical characterization of ¹⁸F-PM-PBB3, a PET ligand for diverse tau pathologies [J]. *Alzheimer's Dement*, 2018, 14(7): 177-178. DOI:10.1016/j.jalz.2018.06.128.
- [17] Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, et al. Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ¹⁸F-THK5351 uptake in the human brain [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 25. DOI:10.1186/s13195-017-0253-y.
- [18] Murugan NA, Chiotis K, Rodriguez-Vieitez E, et al. Cross-interaction of tau PET tracers with monoamine oxidase B: evidence from in silico modelling and *in vivo* imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(6): 1369-1382. DOI:10.1007/s00259-019-04305-8.
- [19] Aguero C, Dhayaut M, Normandin MD, et al. Autoradiography validation of novel tau PET tracer [¹⁸F]-MK-6240 on human postmortem brain tissue [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1): 37. DOI:10.1186/s40478-019-0686-6.
- [20] Tago T, Toyohara J, Harada R, et al. Characterization of the binding of tau imaging ligands to melanin-containing cells: putative off-target-binding site [J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(6): 375-382. DOI:10.1007/s12149-019-01344-x.
- [21] Ni R, Ji B, Ono M, et al. Comparative *in vitro* and *in vivo* quantifications of pathologic tau deposits and their association with neurodegeneration in tauopathy mouse models [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 960-966. DOI:10.2967/jnumed.117.201632.
- [22] Ono M, Sahara N, Kumata K, et al. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies [J]. *Brain*, 2017, 140(3): 764-780. DOI:10.1093/brain/aww339.
- [23] 林岚,靳聰,付振荣,等.健康老年人脑年龄预测:基于尺度子配置模型的大脑连接组分析[J].北京工业大学学报, 2015, 41(6): 955-960. DOI:10.11936/bjutxb2014090040.
Lin L, Jin C, Fu ZR, et al. Estimation of the healthy subjects BrainAGE: scaled subprofile modeling with connectome analysis [J]. *J Beijing Univ Technol*, 2015, 41(6): 955-960. DOI:10.11936/bjutxb2014090040.
- [24] 徐俊,钱采韻,方莹莹,等. Alzheimer 病患者脑 tau、 β -tubulin 的表达[J].中风与神经疾病杂志, 2002, 19(2): 87-89. DOI:10.3969/j.issn.1003-2754.2002.02.008.
Xu J, Qian CY, Fang YY, et al. A study on tau and β -tubulin expressions in the brains of Alzheimer's disease [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2002, 19(2): 87-89. DOI:10.3969/j.issn.1003-2754.2002.02.008.
- [25] 耿艳.应用 iTRAQ 技术对阿尔茨海默病患者和正常老人颞叶组织进行差异蛋白分析[D].北京:中国人民解放军医学院, 2014.
Geng Y. Differential proteome analysis of temporal lobe in patients with Alzheimer's disease and normal older adults using the iTRAQ technique [D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Medical College, 2014.
- [26] 王桂红,陈谦,孙曦,等.轻中度阿尔茨海默病患者脑内 tau 蛋白沉积的部位及程度 [J].中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(12): 1236-1239. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.12.002.
Wang GH, Chen Q, Sun X, et al. Intracranial tau deposition site and extent in mild-moderate AD patients [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2018, 20(12): 1236-1239. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.12.002.
- [27] Ball MJ. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 2000, 54(2): 538. DOI:10.1212/wnl.54.2.538.
- [28] Alafuzoff I, Arzberger T, Al-Sarraj S, et al. Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the BrainNet Europe Consortium [J]. *Brain Pathol*, 2008, 18(4): 484-496. DOI:10.1111/j.1750-3639.2008.00147.x.

(收稿日期:2020-02-05)