

震颤与非震颤帕金森病患者¹¹C-CFT和¹⁸F-FDG PET/CT 显像的代谢特点

辛玫¹ 张晨鹏¹ 王成¹ 万良荣¹ 王智樱² 管阳太² 刘建军¹ 黄钢³

¹上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科 200127; ²上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科 200127; ³上海健康医学院 201318

通信作者:刘建军, Email: nuclearj@163.com

【摘要】 目的 通过¹¹C-2β-甲氧甲酰-3β-(4-氟苯基)托烷(CFT)和¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 脑显像研究震颤与非震颤帕金森病(PD)患者的代谢特点。方法 纳入2018年3月至2019年3月的PD患者28例[震颤组19例:男14例、女5例,年龄(59.9±11.4)岁;非震颤组9例:男3例、女6例,年龄(62.6±9.0)岁]。采用感兴趣区(ROI)技术进行计算,比较2组患者尾状核、前壳核和后壳核¹¹C-CFT 摄取值及各脑区¹⁸F-FDG 的摄取值。采用两样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *u* 检验分析数据。结果 震颤组 PD 患者的尾状核¹¹C-CFT 摄取值明显高于非震颤组(3.03±0.51 与 2.60±0.62; *t* = 2.687, *P* < 0.05),而非震颤组患者丘脑¹⁸F-FDG 的摄取值明显高于震颤组(1.14±0.05 与 1.10±0.03; *t* = 3.449, *P* < 0.01)。以改良 Hoehn-Yahr 分级判定病情严重程度,震颤组患者在疾病进展期(分级 ≥ 2.5 级)壳核和小脑葡萄糖代谢均较非震颤组进展期增高(1.27±0.04 与 1.21±0.05, 0.94±0.04 与 0.86±0.08; *t* 值:2.695 和 2.492, 均 *P* < 0.05),震颤组进展期运动前区代谢较早期减低(1.07±0.02 与 1.10±0.03; *t* = 2.053, *P* < 0.05)。结论 ¹¹C-CFT 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像能较好地反映震颤与非震颤 PD 患者的不同代谢特征,有助于 2 种疾病亚型的临床诊疗和鉴别诊断。

【关键词】 帕金森病;震颤;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;托烷类;脱氧葡萄糖

基金项目:上海申康医院发展中心临床创新三年行动计划(16CR2020A);国家自然科学基金(81701725);上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划(沪卫人事[2012]105号)

临床试验注册:中国临床试验注册中心,ChiCTR-DDD-16009569

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.005

Metabolic patterns of ¹¹C-CFT and ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in tremor and non-tremor Parkinson's disease

Xin Mei¹, Zhang Chenpeng¹, Wang Cheng¹, Wan Liangrong¹, Wang Zhiying², Guan Yangtai², Liu Jianjun¹, Huang Gang³

¹Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; ²Department of Neurology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; ³Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China

Corresponding author: Liu Jianjun, Email: nuclearj@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the metabolic patterns of ¹¹C-2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-fluorophenyl)tropane (CFT) and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT imaging in patients with tremor and non-tremor Parkinson's disease (PD). **Methods** From March 2018 to March 2019, 28 PD patients (19 tremor patients: 14 males and 5 females, age: (59.9±11.4) years; 9 non-tremor patients: 3 males and 6 females, age: (62.6±9.0) years) were enrolled. For the two groups, the ¹¹C-CFT uptake values in caudate nucleus, anterior putamen and posterior putamen as well as ¹⁸F-FDG uptake values in all brain regions were calculated by regions of interest (ROI) method. Two-sample *t* test or Mann-Whitney *u* test were used to analyze the data. **Results** Caudate nucleus ¹¹C-CFT uptake in PD patients with tremor was higher than that without tremor (3.03±0.51 vs 2.60±0.62; *t* = 2.687, *P* < 0.05). Yet thalamus glucose uptake of non-tremor PD patients showed more active than tremor patients (1.14±0.05 vs 1.10±0.03; *t* = 3.449, *P* < 0.01). Sorted by modified Hoehn-Yahr stage, tremor patients in advanced stage (stage ≥ 2.5) were characterized by glucose uptake increase in the putamen and cerebellum compared with non-tremor advanced group (1.27±0.04 vs 1.21±0.05, 0.94±0.04 vs 0.86±0.08; *t* values: 2.695 and 2.492, both *P* < 0.05). Metabolic decrease in the premotor areas was observed in tremor patients in advanced stage compared with early stage (1.07±0.02

vs 1.10 ± 0.03 ; $t = 2.053$, $P < 0.05$). **Conclusion** ^{11}C -CFT and ^{18}F -FDG PET/CT imaging can indicate different metabolic patterns between tremor and non-tremor PD, thus providing information for clinical practice and differential diagnosis.

【Key words】 Parkinson disease; Tremor; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Tropanes; Deoxyglucose

Fund program: Clinical Research Plan of SHDC (16CR2020A); National Natural Science Foundation of China (81701725); Shanghai "Rising Stars of Medical Talent" Youth Development Program (SHDC2012105)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR-DDD-16009569

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.005

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种高度异质性的神经退行性疾病。根据临床表现,其可分为震颤(包括静止性或姿势性震颤)与非震颤(运动迟缓和肌强直)2种疾病亚型^[1]。有研究认为,以震颤为主导的PD患者预后较好,或在一定意义上震颤的出现是“良性”PD的标志^[2]。然而对于震颤在PD中的地位或其内在作用机制的解说仍缺乏有效证据。 ^{11}C -2 β -甲氧甲酰-3 β -(4-氟苯基)托烷[2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-fluorophenyl) tropane, CFT]是靶向多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)的分子探针,其PET显像可通过灵敏探测脑内DAT的分布,直接反映多巴胺(dopamine, DA)能神经元的功能变化,从而显示PD黑质-纹状体病变的范围和程度^[3]。 ^{18}F -脱氧葡萄糖(flurordeoxyglucose, FDG)PET显像通过反映大脑皮质和神经核团的葡萄糖摄取规律,可揭示PD相关脑代谢网络模式脑代谢网络模式(PD-related pattern, PDRP)^[4]。本研究联合上述2种探针对震颤和非震颤为主导症状的PD患者进行显像,通过对图像的分析 and 判别,提供其疾病亚型-代谢特点-发病机制的影像学依据。

资料与方法

1.临床资料。本研究为前瞻性研究。纳入2018年3月至2019年3月于上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科确诊的PD患者28例,年龄35~81(60.8 ± 10.6)岁。其中,以震颤为主要症状者19例,男14例、女5例,年龄(59.9 ± 11.4)岁,病程2(1,5)年,Hoehn-Yahr(简称H-Y)分级1~2级14例、2.5~5级5例;非震颤PD患者9例,男3例、女6例,年龄(62.6 ± 9.0)岁,病程(2.37 ± 2.36)年,H-Y分级1~2级5例、2.5~5级4例。2组患者年龄、性别、病程及H-Y分级构成比差异均无统计学意义($t = 0.615$, $u = 64.5$,余为确切概率法;均 $P > 0.05$)。

PD临床诊断标准采用英国脑库PD临床诊断标准^[5],由本院神经内科高年资医师诊断。PD临床病情严重程度采用改良H-Y分级进行评估,以H-Y 1、

1.5、2级定义为病程早期,H-Y 2.5、3、4、5级为病程进展期。本研究经仁济医院伦理委员会批准(伦理批件号:2016-151K)。患者均签署知情同意书。

2. PET/CT脑显像。 ^{11}C -CFT和 ^{18}F -FDG均由本中心自行制备[日本住友公司HM-10加速器生产 ^{11}C 和 ^{18}F],由派特(北京)科技有限公司PET-FDG-IT-N自动化合成模块制备 ^{18}F -FDG,日本住友公司CFN-MPS-200自动化合成模块制备 ^{11}C -CFT,其中 ^{11}C -CFT合成步骤参照既往研究^[6];放化纯: ^{18}F -FDG > 90%, ^{11}C -CFT > 95%。检查前患者停用PD治疗药物至少12h,静脉注射 ^{11}C -CFT 370 MBq,在安静环境候诊60min后采用德国Siemens Biograph mCT64 PET/CT仪进行脑显像。患者平躺于检查床上,头颅固定于头托内,扫描范围包括整个头颅,先采集CT图像用于衰减校正(采集参数:电压120kV,电流200mA,层厚3.0mm),同一视野内用三维模式进行PET显像15min,图像重建采用True X方式。同一患者于隔日或 ^{11}C -CFT PET/CT显像后1周内接受 ^{18}F -FDG PET/CT检查。显像前患者空腹6h以上,血糖控制在200mg/L以下,并停用任何可能影响脑代谢的药物至少12h。静脉注射 ^{18}F -FDG 185 MBq,在安静、避光环境候诊45min后上机扫描,CT图像采集与PET重建方式与 ^{11}C -CFT PET/CT相同,PET显像时间为10min。

3.数据处理。对于 ^{11}C -CFT PET/CT显像,运用手工勾画感兴趣区(region of interest, ROI)方法,在PET/CT融合图像上选取纹状体结构显示最清晰的连续3个层面影像,逐一勾画左右尾状核、前壳核与后壳核ROI,记录每个核团的平均放射性计数。选择缺乏DAT分布的顶枕叶皮质作为本底参考区,按公式(ROI放射性计数/顶枕叶放射性计数)获得各核团的DAT半定量分布值。对于 ^{18}F -FDG PET/CT显像,将所有患者图像导入荷兰Philips IntelliSpace Portal工作站的NeuroQ软件,由其自动勾画、自动分析并量化输出各脑区标准ROI内的平均像素值,用以评估脑部葡萄糖代谢分布^[7]。

4. 统计学处理。采用 PASW 17.0 软件分析数据,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。对震颤组和非震颤组 PD 患者的临床资料(年龄、病程、改良 H-Y 分级)、DAT 半定量值及 FDG 定量像素值行两样本 t 检验或 Mann-Whitney u 检验(非正态分布)分析,性别和 H-Y 分级构成比比较采用确切概率法,不同 H-Y 分级的患者 DAT 半定量值及 FDG 定量值像素间的比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 2 组患者显像剂摄取值的比较。(1) 纹状体

的 ^{11}C -CFT 摄取。震颤组 PD 患者双侧尾状核的 ^{11}C -CFT 摄取明显高于非震颤组($t = 2.687, P = 0.010$; 表 1; 图 1); 但 2 组前壳核与后壳核的 ^{11}C -CFT 摄取值差异均无统计学意义(t 值: 0.200 和 0.010, 均 $P > 0.05$)。 (2) 各脑区的 ^{18}F -FDG 摄取。与震颤组相比,非震颤组 PD 患者双侧丘脑的 ^{18}F -FDG 摄取明显增高($t = 3.449, P = 0.001$; 表 1; 图 2); 余各脑区的 ^{18}F -FDG 摄取在 2 组间差异均无统计学意义(t 值: 0.427 ~ 1.395, u 值: 227.0 和 291.0, 均 $P > 0.05$)。

2. ^{11}C -CFT 摄取与 H-Y 分级的比较。震颤组早期(14 例)、震颤组进展期(5 例)、非震颤组早期(5 例)与非震颤组进展期(4 例)的 4 组患者尾状核 ^{11}C -CFT 摄取值间差异有统计学意义($F = 5.113, P = 0.004$)。

表 1 2 组帕金森病患者不同显像剂摄取值的结果

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	^{11}C -CFT 摄取值($\bar{x} \pm s$)			^{18}F -FDG 摄取值($\bar{x} \pm s$)				
				尾状核	前壳核	后壳核	尾状核	壳核	丘脑	中额叶	小脑
震颤组	19	14/5	59.9 ± 11.4	3.03 ± 0.51	2.50 ± 0.48	1.69 ± 0.33	0.97 ± 0.05	1.23 ± 0.06	1.10 ± 0.03	1.09 ± 0.03	0.93 ± 0.04
非震颤组	9	3/6	62.6 ± 9.0	2.60 ± 0.62	2.50 ± 0.50	1.69 ± 0.31	0.98 ± 0.07	1.24 ± 0.08	1.14 ± 0.05	1.08 ± 0.03	0.93 (0.89, 0.94) ^b
统计值				2.687	0.199	0.010	0.427	0.767	3.449	1.168	291.0 ^c
P 值				0.010	0.843	0.992	0.671	0.446	0.001	0.342	0.374

注:震颤组感兴趣区(ROI)38 个,非震颤组 ROI 18 个;CFT 为 2 β -甲氧甲酰-3 β -(4-氟苯基)托烷,FDG 为脱氧葡萄糖;^a为确切概率法 P 值,^b以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,^c为 u 值;余为 t 值

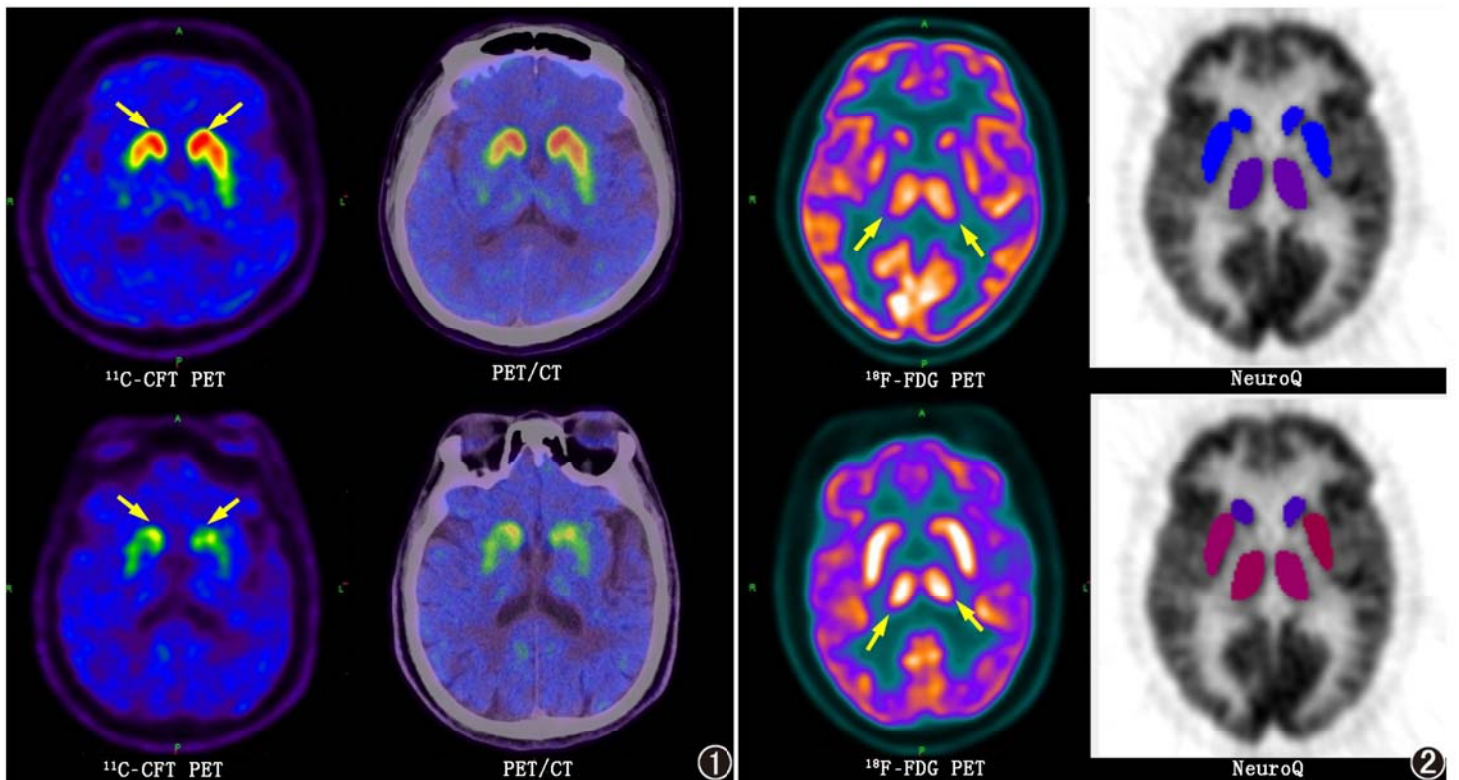


图 1 震颤组帕金森病(PD)患者(男,35 岁;上排)与非震颤组 PD 患者(男,64 岁;下排) ^{11}C -2 β -甲氧甲酰-3 β -(4-氟苯基)托烷(CFT) PET/CT 显像图。震颤组患者右侧和左侧尾状核(箭头示)摄取值分别为 3.57 和 3.88,非震颤组患者右侧和左侧尾状核(箭头示)摄取值分别为 2.09 和 2.02,震颤组患者摄取明显高于非震颤组患者 图 2 震颤组 PD 患者(男,42 岁;上排)与非震颤组 PD 患者(女,70 岁;下排) ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 显像及 NeuroQ 软件分析图(红色示摄取值增高程度大,蓝色示增高程度小)。震颤组患者右侧和左侧丘脑(箭头示)摄取值分别为 1.11 和 1.15,非震颤组患者右侧和左侧丘脑(箭头示)摄取值分别为 1.21 和 1.23,非震颤组患者摄取明显高于震颤组患者

其中,震颤组早期 PD 患者的尾状核¹¹C-CFT 摄取值较非震颤组提高 18.39% (3.09 ± 0.52 与 2.61 ± 0.62 ; $t = 2.847$, $P = 0.007$), 而震颤组进展期患者的尾状核¹¹C-CFT 摄取值较非震颤组进展期患者提高 25.99% (2.86 ± 0.46 与 2.27 ± 0.53 ; $t = 2.482$, $P = 0.025$)。4 组患者前壳核的¹¹C-CFT 摄取差异亦有统计学意义 ($F = 3.214$, $P = 0.015$)。震颤组早期 PD 患者的后壳核¹¹C-CFT 摄取值较进展期患者提高 18.12% (1.76 ± 0.33 与 1.49 ± 0.24 ; $t = 2.353$, $P = 0.024$)。

3. ¹⁸F-FDG 摄取与 H-Y 分级的比较。4 组患者壳核¹⁸F-FDG 摄取值间差异有统计学意义 ($F = 3.754$, $P = 0.016$)。其中,非震颤组早期 PD 患者的壳核¹⁸F-FDG 摄取值较震颤组早期者增高 4.10% (1.27 ± 0.08 与 1.22 ± 0.06 ; $t = 2.367$, $P = 0.024$); 震颤组患者壳核的¹⁸F-FDG 摄取在进展期较早期增高 4.10% (1.27 ± 0.04 与 1.22 ± 0.06 ; $t = 2.597$, $P = 0.014$); 而震颤组进展期患者壳核的¹⁸F-FDG 摄取值较非震颤组进展期提高 4.96% (1.27 ± 0.04 与 1.21 ± 0.05 ; $t = 2.695$, $P = 0.016$)。4 组患者丘脑的¹⁸F-FDG 摄取值差异有统计学意义 ($F = 4.896$, $P = 0.004$), 震颤组早期 PD 患者的¹⁸F-FDG 摄取值较非震颤组早期减低 3.51% (1.10 ± 0.04 与 1.14 ± 0.05 ; $t = 2.674$, $P = 0.011$)。震颤组患者早期中额叶运动皮质(即运动前区)的¹⁸F-FDG 摄取值较进展期增高 2.80% (1.10 ± 0.03 与 1.07 ± 0.02 ; $t = 2.053$, $P = 0.047$)。4 组小脑的¹⁸F-FDG 摄取值间差异有统计学意义 ($F = 5.290$, $P = 0.003$), 其中震颤组进展期 PD 患者小脑的¹⁸F-FDG 摄取值较非震颤组进展期增高 9.30% (0.94 ± 0.04 与 0.86 ± 0.08 ; $t = 2.492$, $P = 0.024$)。余各脑区¹⁸F-FDG 摄取值在不同 H-Y 分级组别间的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

讨 论

PD 是一种以黑质-纹状体 DA 能神经元变性和进行性丢失为主要病理表征的慢性神经退行性疾病,临床表现为突出的运动功能损害“三联征”:静止性震颤、运动减少和肌强直^[8]。其中震颤为一种非自主的、具有节律性的交替式往复运动,可累及单一或多个躯体部位;其包括静止性或姿势性震颤,约出现于 75% 的 PD 患者^[2]。既往研究认为,可将以震颤为主导症状的 PD 归类为“良性”亚型,其病情进展缓慢,较少或较晚出现认知功能损害,且致残和致死比例均明显低于非震颤 PD 亚型^[9]。但也有一些患者随着病情的发展震颤症状消失,且单一以震

颤为标志的症状并不能明显延长 PD 患者的生存时间^[10]。因此,尚需要更多直接的、可视化的证据来揭示震颤和非震颤 PD 患者脑内神经递质和皮质功能的生化代谢变化差异及其作用机制。

联合¹¹C-CFT 和¹⁸F-FDG 多模态 PET/CT 显像可直接反映纹状体 DAT 的分布变化,还可通过提供各脑区对葡萄糖的功能性摄取信息,反映皮质及神经核团的兴奋性和神经环路的网络联系。本研究结果显示,以震颤为主要症状的 PD 患者尾状核 DAT 的分布多于非震颤 PD 患者,即其尾状核 DA 的功能受损较少,这与文献^[11]的报道相似。PD 的重要病理生理学基础是脑内黑质致密部 DA 能神经元细胞的丢失,继而引起纹状体尤其是后壳核的 DA 损耗,最终导致肢体运动减少等一系列临床症状^[12]。有尸检研究证实,以震颤为主的 PD 患者的 DA 能细胞缺失主要位于黑质致密部的内侧及中脑红核后部,非震颤型 PD 患者 DA 能神经元细胞的丢失则集中于黑质致密部的腹外侧,提示 PD 震颤的发生与 DA 能神经递质的不同空间分布有关^[13]。在 DAT PET/CT 显像中,苍白球和底丘脑核因其体积较小在 PET 图像上难以显示,前壳核在 ROI 勾画时部分可能与外侧壳核重叠,而尾状核因其有界限明确的解剖学标志和 DAT 蛋白分布而易于显示,因此在 PET/CT 图像上尾状核 DAT 的“保护性”浓聚与 PD 患者震颤亚型的存在有关。也正是由于 PD 的震颤症状不依赖于纹状体 DA 的丢失,震颤型 PD 患者对单纯 DA 能药物治疗的反应欠佳^[14],而¹¹C-CFT PET/CT 显像恰好能为不同 PD 亚型的临床诊疗决策提供帮助。

作为较早应用的研究 PD 功能显像的分子探针,¹⁸F-FDG 在 PD 相关 PDRP 的建立中发挥了重要作用。PDRP 是以基底节多个神经环路和纤维网络联系为基础的脑葡萄糖代谢特征性改变,主要表现为壳核、苍白球、丘脑、脑桥和小脑的代谢相对升高,而运动前区和后顶叶代谢相对减低^[15]。有研究表明,PDRP 的表达值与 PD 患者运动减少-肌强直症状的严重程度有关,而与震颤无关^[16]。本研究证实:丘脑作为基底节相关神经网络中重要的环节,在震颤型 PD 患者中的葡萄糖代谢程度明显弱于非震颤患者。

有研究显示,震颤为主的 PD 在疾病初期进展缓慢,但在后期却丢失了这一优势^[10];同时疾病早期为震颤型的 PD 患者可在进展期转化为非震颤型^[17],且其脑内运动皮质的功能也会逐渐受累^[18],

这与本研究发现相符。本研究中,随着疾病的进展,震颤型 PD 患者的壳核糖代谢水平逐渐增高,至疾病晚期甚至高于非震颤型患者。在运动前区,震颤组患者随着病情进展代谢程度逐渐减低;而在小脑,震颤组 PD 患者至病情晚期才出现明显的代谢增高。以上证实,震颤型 PD 患者在病情进展的过程中,其脑内神经环路的表现模式逐渐接近非震颤型患者的 PDRP,表现出向运动减少-肌强直型 PD 转化的趋势。另外, Mure 等^[19]也曾提出帕金森病震颤相关脑代谢模式(PD tremor-related pattern, PDTP),根据震颤为主的 PD 患者在接受丘脑腹中间核深部脑电极刺激(deep brain stimulation, DBS)手术前后,脑内糖代谢变化表现为小脑、尾状核/壳核代谢不同程度增高。由于接受 DBS 治疗多为病情严重或药物治疗无效的患者,这与本研究中进展期震颤患者的糖代谢表现大部分吻合。

综上,本研究通过¹¹C-CFT 联合¹⁸F-FDG PET/CT 脑显像,阐明了震颤和非震颤型 PD 患者不同的代谢特点,为临床疾病亚型的鉴别诊断和药物治疗选择提供了依据。但本研究目前样本量较小,有待积累更多病例,并增加健康志愿者加以对照后,开展更完善的研究和验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Neudorfer C, Hinze M, Hunsche S, et al. Combined deep brain stimulation of subthalamic nucleus and ventral intermediate thalamic nucleus in tremor-dominant Parkinson's disease using a parietal approach [J]. *Neuromodulation*, 2019. DOI:10.1111/ner.12943.
- [2] Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? [J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 11): 3206-3226. DOI: 10.1093/brain/aws023.
- [3] 李玲,吴平,邬剑军,等.多巴胺转运体 PET 显像对帕金森病和进行性核上性麻痹的鉴别诊断价值研究[J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26(3): 262-268.
Li L, Wu P, Wu JJ, et al. Dopamine transporter PET imaging in patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2018, 26(3): 262-268.
- [4] 吴平,王坚,左传涛.帕金森病相关脑葡萄糖代谢网络模式及临床应用价值[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(12): 899-902. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.12.017.
Wu P, Wang J, Zuo CT. Brain glucose metabolic network patterns related to Parkinson's disease and its clinical value [J]. *Chin J Neurol*, 2012, 45(12): 899-902. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.12.017.
- [5] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3): 181-184. DOI:10.1136/jnnp.55.3.181.
- [6] 张锦明,田嘉禾,郭喆,等.在线自动化制备多巴胺转运蛋白显像剂¹¹C-β-CFT[J]. *中华核医学杂志*, 2005, 25(3): 142-145. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.03.006.
Zhang JM, Tian JH, Guo Z, et al. Automated on-line preparation of ¹¹C-β-CFT, a dopamine transporter imaging agent [J]. *Chin J Nucl Med*, 2005, 25(3): 142-145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.03.006.
- [7] Akdemir ÜÖ, Tokcaer AB, Karakuş A, et al. Brain ¹⁸F-FDG PET imaging in the differential diagnosis of parkinsonism [J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(3): e220-226. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000315.
- [8] McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2019, 101(6): 1042-1056. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.004.
- [9] Zeng Q, Guan X, Guo T, et al. The ventral intermediate nucleus differently modulates subtype-related networks in Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 202. DOI: 10.3389/fnins.2019.00202.
- [10] Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, et al. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 11): 2947-2957. DOI:10.1093/brain/awp234.
- [11] Eggers C, Kahraman D, Fink GR, et al. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(3): 416-423. DOI:10.1002/mds.23468.
- [12] Akakin A, Yılmaz B, Kılıç T, et al. Anatomy of the subthalamic nucleus, with correlation of deep brain stimulation [RETRACTED] [J]. *J Neurosurg*, 2015. DOI:10.3171/2014.10.JNS145.
- [13] Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease—is it possible to detect brain areas for specific symptoms? [J]. *J Neural Transm Suppl*, 1999, 56: 1-29. DOI:10.1007/978-3-7091-6360-3_1.
- [14] Fishman PS. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 168-173. DOI: 10.1002/mds.21736.
- [15] 吴平,林春颖,张慧玮,等.基于¹⁸F-FDG PET 显像建立帕金森病脑代谢网络模式[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(4): 275-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.04.010.
Wu P, Lin CY, Zhang HW, et al. Metabolic brain networks in patients with Parkinson's disease based on ¹⁸F-FDG PET imaging [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(4): 275-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.04.010.
- [16] Isaias IU, Marotta G, Hirano S, et al. Imaging essential tremor [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(6): 679-686. DOI: 10.1002/mds.22870.
- [17] Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(8): 1123-1130. DOI:10.1002/mds.20897.
- [18] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211. DOI:10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- [19] 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.

(收稿日期:2019-05-17)