

基于 PET 的神经影像学 ATN 框架在阿尔茨海默病诊断中的应用

熊敏 尤鸿吉 罗小明 刘艺培 姜圣男

广州医科大学附属第二医院核医学科, 广州 510260

通信作者: 姜圣男, Email: 17763931987@163.com

【摘要】 目的 探讨基于 PET 的神经影像学淀粉样蛋白、tau、神经变性(ATN)框架在轻度认知障碍(MCI)和阿尔茨海默病(AD)临床辅助诊断中的价值,并分析其与患者认知状态的关系。方法 回顾性纳入 2022 年 5 月至 2024 年 3 月于广州医科大学附属第二医院诊断为 AD、MCI 或非 AD 对照(CP)并行¹⁸F-FDG、¹⁸F-AV45 和¹⁸F-AV1451 PET/CT 显像的患者 98 例[男 23 例、女 75 例,年龄(67.8±8.6)岁]。记录患者临床资料、简易精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分,将患者分为 MCI 组、轻度 AD 组、中度 AD 组、中-重度 AD 组和 CP 组。对 PET 图像进行视觉评估和半定量分析,获得¹⁸F-FDG (8 个)、¹⁸F-AV45 (14 个)和¹⁸F-AV1451 (14 个)独立脑分区 SUV_{mean} 和 SUV 比值(SUVR),以临床诊断为参考行 ROC 曲线分析。视觉评估与临床诊断的一致性采用 Cohen's Kappa 系数分析。组间半定量比较采用两独立样本 *t* 检验、单因素方差分析、Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis 秩和检验。以年龄作为协变量计算 SUVR 与认知评分的偏相关系数。结果 综合视觉评估诊断 AD+MCI 的灵敏度达 87.65% (71/81),特异性为 14/17,与临床诊断一致性中等 (Kappa = 0.60, *P* < 0.001)。半定量分析 MCI 所有独立脑分区¹⁸F-FDG 摄取高于 AD,而¹⁸F-AV45 和¹⁸F-AV1451 摄取则相反 (*t* 值: 2.66~3.95, *z* 值: 4.98~15.04, 均 *P* < 0.05)。AD 的 3 个亚组间¹⁸F-AV45 摄取差异较小 (*H* 值: 0.46~4.06, *F* 值: 0.03~0.08, 均 *P* > 0.05)。除内侧颞叶和枕叶以外,中-重度 AD 组¹⁸F-AV1451 摄取有高于中度和轻度 AD 组的趋势 (*H* 值: 0.20~5.17, 均 *P* > 0.05)。¹⁸F-FDG PET 半定量区分 MCI 与 CP 的灵敏度较高 (13/14),¹⁸F-AV45 诊断 AD+MCI 的灵敏度较高 (92.59%, 75/81),而¹⁸F-AV1451 区分 AD 与 MCI 的特异性高 (14/14) (AUC 值: 0.87、0.90 和 0.92)。AD 和 MCI 患者大脑皮质¹⁸F-FDG 摄取与 MMSE 和 MoCA 认知评分呈正相关 (*r* 值: 0.30~0.43 和 0.29~0.45, 均 *P* < 0.05),而¹⁸F-AV45 和¹⁸F-AV1451 摄取与 MMSE 和 MoCA 认知评分呈负相关 (¹⁸F-AV45: *r* 值: -0.39~-0.30 和 -0.38~-0.30, 均 *P* < 0.05; ¹⁸F-AV1451: *r* 值: -0.50~-0.28 和 -0.53~-0.28, 除内侧颞叶外,余均 *P* < 0.05)。结论 基于神经影像学 ATN 框架的 PET 显像有助于早期诊断 MCI 和 AD 及 AD 的分期,在一定程度上可反映 AD 疾病进展和临床认知状态。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知功能障碍; 乙二醇类; 咪啉类; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术

基金项目: 国家自然科学基金 (81960556)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240117-00024

Application of PET-based neuroimaging ATN framework in the diagnosis of Alzheimer's disease

Xiong Min, You Hongji, Luo Xiaoming, Liu Yipei, Jiang Shengnan

Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

Corresponding author: Jiang Shengnan, Email: 17763931987@163.com

【Abstract】 Objective To explore the value of the amyloid-tau-neurodegeneration (ATN) framework in neuroimaging based on PET for diagnosing mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD), and analyze its relationship with clinical cognition. **Methods** From May 2022 to March 2024, a total of 98 cases (23 males and 75 females, age (67.8±8.6) years) with a diagnosis of AD, MCI, or non-AD (control patients, CP) who underwent ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-AV45, and ¹⁸F-AV1451 PET/CT imaging in the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University were included retrospectively. The clinical data, Mini-Mental State Examination (MMSE), and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores were recorded. Cases were divided into MCI group, mild AD group, moderate AD group, moderate-severe AD group, and CP group. PET images were visually and semi-quantitatively evaluated. SUV_{mean} and SUV ratio (SUVR) were obtained from independent brain regions of ¹⁸F-FDG (*n* = 8), ¹⁸F-AV45 (*n* = 14) and ¹⁸F-

AV1451 ($n=14$). ROC curve analysis was performed with clinical diagnosis as a criterion. The consistency between visual assessment and the clinical diagnosis was analyzed by Cohen's $Kappa$ coefficient. Semi-quantitative comparisons between groups were performed using the independent-sample t test, one-way analysis of variance, Mann-Whitney U test, or Kruskal-Wallis rank sum test. Age was used as a covariate to calculate the partial correlation coefficient between SUVR and cognitive scores. **Results** The sensitivity and specificity of comprehensive visual assessment in diagnosing AD+MCI were 87.65% (71/81) and 14/17 respectively, showing a moderate consistency with clinical diagnosis ($Kappa=0.60$, $P<0.001$). Semi-quantitative analysis showed that ^{18}F -FDG uptakes in all independent brain regions of MCI patients were higher than those of AD patients, whereas the uptakes of ^{18}F -AV45 and ^{18}F -AV1451 were lower (t values: 2.66–3.95, z values: 4.98–15.04, all $P<0.05$). The difference in ^{18}F -AV45 uptake among the three subgroups of AD was relatively small (H values: 0.46–4.06, F values: 0.03–0.08, all $P>0.05$). Except for the medial temporal and occipital lobes, the ^{18}F -AV1451 uptake in the moderate-severe AD group tended to be higher than that in the moderate and mild AD groups, though not statistically significant (H values: 0.20–5.17, all $P>0.05$). ^{18}F -FDG PET semi-quantitatively distinguished MCI from CP with a high sensitivity (13/14), ^{18}F -AV45 demonstrated a high sensitivity for diagnosing AD+MCI (92.59%, 75/81), and ^{18}F -AV1451 had a high specificity for distinguishing AD from MCI (14/14) (AUCs: 0.87, 0.90 and 0.92). The uptakes of ^{18}F -FDG in gray matter of AD and MCI patients were positively correlated with MMSE and MoCA scores (r values: 0.30–0.43, 0.29–0.45, all $P<0.05$), while the uptakes of ^{18}F -AV45 and ^{18}F -AV1451 were negatively correlated with MMSE and MoCA scores (^{18}F -AV45, r values: from -0.39 to -0.30 , from -0.38 to -0.30 , all $P<0.05$; ^{18}F -AV1451, r values: from -0.50 to -0.28 , from -0.53 to -0.28 , except for medial temporal lobe $P>0.05$, all others $P<0.05$). **Conclusion** The PET-based neuroimaging ATN framework is helpful for early diagnosis of MCI and AD, as well as for AD staging, and may reflect the disease progression and clinical cognitive status of AD to a certain extent.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognitive dysfunction; Ethylene glycols; Carbolines; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81960556)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240117-00024

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性认知功能障碍和行为损害为特点的中枢神经系统退行性疾病^[1]。AD 疾病谱包括临床前阶段、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 阶段和 AD 痴呆阶段, 后者根据疾病进展和严重程度分为轻度、中度、中偏重度和重度 AD。MCI 和 AD 是 2 种不同的疾病状态, 在治疗和转归上存在差异^[2]。

AD 的主要病理特征包括 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 异常沉积、tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结以及神经炎性反应^[3], 以上病理改变早于临床症状发生, 并最终导致神经元变性、突触减少和痴呆症状^[4]。2016 年, Jack 等^[5]首次提出基于淀粉样蛋白、tau、神经变性 (amyloid-tau-neurodegeneration, ATN) 框架的 AD 生物标志物诊断体系, 将 A β (A)、tau 蛋白 (T) 和神经变性生物标志物 (N) 总结为 AD 诊断的核心。PET 显像可以无创、定性、定量观察脑内细胞及分子水平异常, 灵敏度及特异性高, 在 AD 早期诊断中存在优势。本研究旨在探索 ^{18}F -FDG 联合 ^{18}F -AV45 和 ^{18}F -AV1451 PET 的神经影像学 ATN 框架在 MCI 及 AD 不同阶段临床辅助诊断中的价值以及与患者认知状态的关系。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性纳入 2022 年 5 月至 2024 年

3 月在广州医科大学附属第二医院神经内科诊断为 AD 或 MCI, 并行 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -AV45 和 ^{18}F -AV1451 PET/CT 显像的患者。纳入同期诊断为非 AD 性痴呆并行上述显像的患者作为对照 (control patients, CP)。记录患者同期临床病史、MRI 检查、简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 和蒙特利尔认知评价量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评分。排除标准: (1) 合并严重内科疾病 (如心、肝、肾功能衰竭); (2) 合并严重视、听、语言及肢体活动障碍不能配合检查; (3) 对任一显像剂过敏; (4) 无 3 次完整 PET/CT 检查; (5) 图像伪影明显影响图像判读。

AD 或 MCI 的临床诊断由神经内科副主任及以上医师参考 2011 或 2018 年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) 指南^[6-7] 得出。AD 和 MCI 的排除标准: (1) 有颅内占位性病变及脑外伤手术史; (2) MRI 显示存在明显血管性认知障碍疾病; (3) 癫痫、脑卒中及大面积脑梗死。

共纳入患者 98 例, 其中男 23 例、女 75 例, 年龄 (67.8 ± 8.6) 岁。根据诊断和疾病进展, 将所有患者分为 5 组, 包括 MCI 组、轻度 AD 组、中度 AD 组、中-重度 AD 组和 CP 组。本研究经广州医科大学附属第二医院伦理委员会批准 (伦理审批号: 2023-hg-ks-

46),所有患者签署知情同意书。

2. PET/CT 显像。所有显像在同 1 台 PET/CT 仪 (GE Discovery 710, 美国) 上进行。 ^{18}F -FDG 来自原子高科股份有限公司广州分公司, ^{18}F -AV45 和 ^{18}F -AV1451 由广东回旋医药科技股份有限公司提供,放化纯均 >95.0%。

^{18}F -FDG PET/CT 检查当天患者禁食 6 h 以上,血糖水平控制在 11.1 mmol/L 以下,注射剂量为 3.70~5.55 MBq/kg (根据患者体质量),于暗室安静休息约 60 min 后行脑部 PET/CT 显像,采集时间约 10 min。 ^{18}F -AV45 和 ^{18}F -AV1451 检查当天患者无需特殊准备,注射剂量均为每例 370 MBq,体积 <10 ml。 ^{18}F -AV45 注射后安静休息约 50 min, ^{18}F -AV1451 约 80 min 后行脑部 PET/CT 显像,采集时间均为 10~15 min。图像采集方式和参数:患者头颅固定于专用头托内,扫描范围从颅顶到颅底。先行低剂量脑部 CT 扫描 (电压 120 kV, 电流 100~180 mA, 层厚 2.50 mm 和 3.75 mm),再行三维脑部 PET 采集。采用有序子集最大期望值迭代法进行图像重建,重建矩阵 256×256×256,体素 2.73 mm×2.73 mm×2.79 mm,并将重建图像传输至工作站 (AW VolumeShare 7, 美国 GE 公司) 进行融合。

3. PET/CT 图像视觉分析。所有图像由 1 名初级和 1 名高级核医学科医师单独进行视觉分析 (结果分为阴性和阳性),给出单个显像剂判读结果和 3 种显像剂综合判读结果,意见不一致时协商解决。将双侧大脑内侧顶叶、颞叶及后扣带回皮质 ^{18}F -FDG 摄取减低定义为葡萄糖显像阳性^[8]。根据区域脑灰质摄取评分 (regional cortical tracer uptake, RCTU) 和脑 A β 沉积评分 (brain A β plaque load, ABPL)^[9] 判断 A β 显像结果:1 分为大脑皮质无 ^{18}F -AV45 摄取和无 A β 沉积,2 分为 ^{18}F -AV45 中度摄取和 A β 中度沉积,3 分为 ^{18}F -AV45 重度摄取和 A β 重度沉积,将 2~3 分定义为 A β 显像阳性。tau-PET 显像阳性定义为大脑皮质出现弥漫性和 (或) 不均 ^{18}F -AV1451 摄取。综合视觉分析诊断 AD 或 MCI 阳性参考 2018 年 NIA-AA 研究框架,即存在 A β 沉积作为必要条件,伴葡萄糖摄取减低和 (或) tau 蛋白沉积。

4. PET/CT 图像半定量分析。ROI 脑区勾画采用半自动法在 CT 脑窗上进行 (图 1),先手动勾画 ROI,勾画时避开大脑灰质下的白质和相邻颅骨 (特别是在脑萎缩的情况下),随后同步匹配至 PET/CT 融合图由工作站 (nuclear NIS system, version 1.0) 自动计算 SUV_{mean} ,所有 ROI 重复 3 次取平均值。根据

以往研究经验, ^{18}F -AV45 和 ^{18}F -AV1451 的 ROI 包括双侧大脑前额叶、顶叶、枕叶、后扣带回、楔前叶、内侧颞叶及外侧颞叶共 14 个独立脑分区,并以小脑皮质作为参考脑区获得 SUV 比值 (SUV ratio, SUVR)。 ^{18}F -FDG 的 ROI 包括双侧大脑内侧顶叶、内侧颞叶、颞后叶及后扣带回共 8 个独立脑分区。既往文献报道 AD 患者基底节代谢不会减低^[10],因此本研究 ^{18}F -FDG 采用基底节作为参考区计算各独立脑区 SUVR。

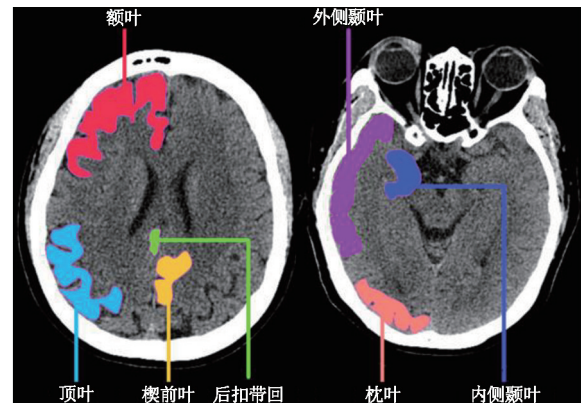


图 1 受试者 CT 脑窗图像独立脑分区 ROI 勾画示意图

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件对数据进行分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行正态性和方差齐性检验,组间差异比较行两独立样本 t 检验或单因素方差分析;不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较行 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis 秩和检验,多组间两两比较采用 Bonferroni 法。定性资料以频数 (百分比) 表示。以临床诊断作为“金标准”计算 3 种显像剂视觉分析的灵敏度和特异性,并进行 ROC 曲线分析。视觉分析与临床诊断的一致性采用 Cohen's $Kappa$ 系数分析。利用二元 logistic 回归分别构建 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -AV45 和 ^{18}F -AV1451 各自所有独立脑分区 SUVR 的预测概率模型,应用 ROC 曲线分析其鉴别不同病变的 AUC。以年龄作为控制变量,计算 3 种显像剂 SUVR 与 MMSE 和 MoCA 认知评分的一阶偏相关系数。以 $P < 0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

1. 基本临床资料。98 例患者中, MCI 组 14 例、轻度 AD 组 33 例、中度 AD 组 19 例、中-重度 AD 组 15 例、CP 组 17 例。5 组间比较,轻度 AD 组年龄大于其他各组 ($H = 10.68, P = 0.030$),其中轻度 AD 组与中-重度 AD 组的差异有统计学意义 ($P = 0.025$)。随着疾病进展,AD 患者 MMSE 和 MoCA 评分逐渐降

低(H 值:29.79 和 21.04,均 $P < 0.001$),余临床信息组间比较差异均无统计学意义(χ^2 值:1.05 和 4.22, $H = 1.58$,均 $P > 0.05$;表 1)。

2.视觉分析对 AD、MCI 和 CP 的辅助诊断。根据视觉分析阳性标准,3 种显像剂显示 AD、MCI 和 CP 的阳性率、灵敏度和特异性如表 2 所示。综合视觉分析显示,MCI 组阳性 7 例(7/14),轻度 AD 组 32 例(96.97%,32/33),中度 AD 组 18 例(18/19),中-重度 AD 组 14 例(14/15),CP 组 3 例(3/17),显示 AD 的灵敏度为 95.52%(64/67),与临床诊断的一致性中等($Kappa = 0.60$, $P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示,综合视觉评估区分 CP 与 AD+MCI 的 AUC 为 0.85,灵敏度为 87.65%(71/81),特异性为 14/17。3 种显像剂的典型患者图像见图 2。

3.不同组间 SUVR 的比较。MCI 患者的所有独立脑分区 ^{18}F -FDG 摄取高于 AD 患者($t = 2.79$, z 值:5.14~7.31;均 $P < 0.05$),而 ^{18}F -AV45 和 ^{18}F -AV1451 的摄取则均低于 AD 患者(t 值:2.66~3.95, z 值:4.98~15.04;均 $P < 0.05$)。3 个 AD 亚组中,轻度 AD 组颞后叶 ^{18}F -FDG 摄取有高于其他 2 组的趋势[右侧颞后叶轻度、中度、中-重度:0.88(0.82,1.00)、0.83(0.73,0.92)和 0.70(0.60,1.07), $H = 2.38$, $P = 0.304$;左侧:0.88±0.14、0.84±0.17、0.79±0.23, $F = 3.28$, $P = 0.194$]。中度 AD 组内侧颞叶 ^{18}F -FDG 摄取有高于其他 2 组的趋势[右内侧颞叶轻度、中度、中-重度:0.61(0.57,0.69)、0.62(0.58,0.67)、0.60(0.55,0.63), $H = 0.39$, $P = 0.821$;左内侧:0.60(0.54,0.65)、0.65(0.52,0.69)、

0.59(0.50,0.70), $H = 1.12$, $P = 0.570$],而中-重度 AD 组内侧顶叶和后扣带回 ^{18}F -FDG 摄取相对最高,但差异亦无统计学意义(H 值:0.19~1.92,均 $P > 0.05$)。3 个亚组 ^{18}F -AV45 摄取差别不大,轻度 AD 组 SUVR 稍高于其他 AD 组(H 值:0.46~4.06, F 值:0.03~0.08,均 $P > 0.05$);除内侧颞叶和枕叶外,余独立脑分区 ^{18}F -AV1451 的 SUVR 中-重度 AD 组最高,中度 AD 组次之,轻度 AD 组最低,但差异亦无统计学意义(H 值:0.20~5.17,均 $P > 0.05$)。

4.半定量分析对 AD、MCI 和 CP 的辅助诊断(表 3)。在区分 AD、MCI 和 CP 方面, ^{18}F -FDG PET 显像区分 MCI 与 CP 的灵敏度较高(13/14), ^{18}F -AV45 PET 显像诊断 AD+MCI 的灵敏度较高(92.59%,75/81),而 ^{18}F -AV1451 PET 区分 AD 与 MCI 的特异性高(14/14)。

5. SUVR 与 MMSE 和 MoCA 认知评分的相关性分析。AD 和 MCI 患者大脑皮质 ^{18}F -FDG 摄取与 MMSE 和 MoCA 评分呈正相关,以颞后叶和后扣带回明显(r 值:0.30~0.43 和 0.29~0.45,均 $P < 0.05$)。 ^{18}F -AV45 摄取与 MMSE 和 MoCA 认知评分呈负相关(r 值:-0.39~-0.30 和 -0.38~-0.30,均 $P < 0.05$),同样 ^{18}F -AV1451 摄取与 MMSE 和 MoCA 认知评分呈负相关(r 值:-0.50~-0.28 和 -0.53~-0.28;除内侧颞叶 $P > 0.05$,余均 $P < 0.05$),两者均以枕叶和顶叶明显。

讨 论

本研究基于神经影像学 ATN 框架分析了 ^{18}F -

表 1 98 例患者基本临床信息比较[例或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	受教育年限(年)	MMSE 评分(分)	MoCA 评分(分)	脑萎缩(例)
MCI 组	14	3/11	68.0(59.8,73.2)	12.00(6.00,13.50)	24.00(17.00,26.25)	17.00(13.00,22.25)	12
轻度 AD 组	33	6/27	74.0(65.5,75.5)	9.00(0,12.00)	21.00(16.00,24.00)	15.50(10.50,18.25)	31
中度 AD 组	19	5/14	67.0(59.0,70.0)	7.50(6.00,12.00)	11.00(10.00,15.00)	7.00(6.00,12.00)	18
中-重度 AD 组	15	4/11	66.0(56.0,70.0)	6.00(1.50,11.25)	5.00(0,12.00)	4.00(1.50,11.00)	15
CP 组	17	5/12	67.0(60.0,71.5)	9.00(3.00,15.00)	23.00(19.00,28.50)	21.00(14.50,27.00)	17
检验值	1.05 ^a		10.68	1.58	29.79	21.04	4.22 ^a
P 值	0.902		0.030	0.813	<0.001	<0.001	0.377

注:AD 为阿尔茨海默病,CP 为非 AD 对照,MCI 为轻度认知障碍,MMSE 为简易精神状态检查量表,MoCA 为蒙特利尔认知测试量表;^a为 χ^2 值,余检验值为 H 值

表 2 不同显像剂视觉分析对 MCI、AD 和 CP 的检出情况

显像剂	阳性率					AD 灵敏度	总灵敏度	总特异性
	MCI 组	轻度 AD 组	中度 AD 组	中-重度 AD 组	CP 组			
^{18}F -FDG	2/14	42.42%(14/33)	13/19	14/15	2/17	61.19%(41/67)	53.09%(43/81)	15/17
^{18}F -AV45	7/14	96.97%(32/33)	18/19	14/15	3/17	95.52%(64/67)	87.65%(71/81)	14/17
^{18}F -AV1451	6/14	93.94%(31/33)	18/19	14/15	7/17	94.03%(63/67)	85.19%(69/81)	10/17

注:括号中为例数比

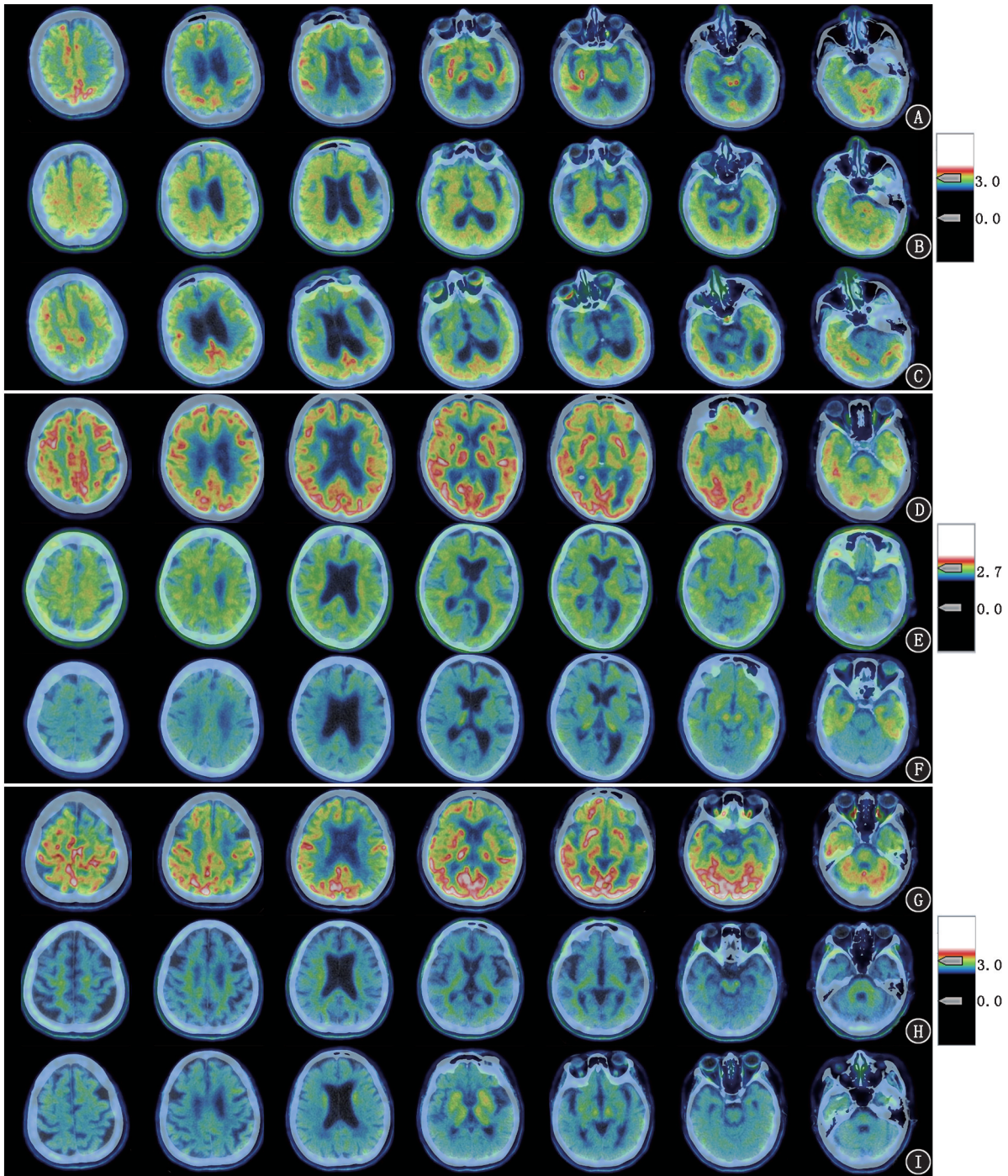


图 2 重度阿尔茨海默病(AD)患者(A~C)、轻度认知障碍(MCI)患者(D~F)和非 AD 对照(CP)额颞叶痴呆患者(G~I)的 ^{18}F -FDG(A、D、G)、 ^{18}F -AV45(B、E、H)和 ^{18}F -AV1451(C、F、I)PET/CT 显像图。A~C.患者女,53 岁。显像示双侧大脑皮质葡萄糖代谢明显减低(包括内侧顶叶、颞叶及后扣带回灰质), β -淀粉样蛋白($\text{A}\beta$)重度沉积和 tau 蛋白弥漫性不均匀沉积;D~F.患者女,74 岁。显像示双侧大脑内侧顶叶及颞叶灰质葡萄糖代谢轻度减低, $\text{A}\beta$ 中度沉积,双侧颞叶基底部和颞叶灰质 tau 蛋白不均匀沉积;G~I.患者女,68 岁。显像示双侧大脑额叶、内侧顶叶及前颞叶灰质葡萄糖代谢明显减低, $\text{A}\beta$ 和 tau 蛋白无沉积

AV45($\text{A}\beta$ 沉积,A)、 ^{18}F -AV1451(tau 蛋白沉积,T)和 ^{18}F -FDG(葡萄糖代谢,N)PET 显像在 AD 和 MCI 临床辅助诊断的价值,以及其与患者认知状态的关系,发现综合视觉评估诊断 AD+MCI 的灵敏度达 87.65%(71/81),特异性为 14/17;半定量分析 MCI

患者 ^{18}F -FDG 摄取高于 AD 患者,而 ^{18}F -AV45 和 ^{18}F -AV1451 的摄取情况则相反; ^{18}F -FDG PET 半定量区分 MCI 与 CP 的灵敏度较高(13/14), ^{18}F -AV45 诊断 AD+MCI 的灵敏度较高(92.59%,75/81),而 ^{18}F -AV1451 区分 AD 与 MCI 的特异性高(14/14);AD 和

表 3 不同显像剂半定量分析区分不同组别的诊断效能

不同组别	¹⁸ F-FDG			¹⁸ F-AV45			¹⁸ F-AV1451		
	AUC	灵敏度	特异性	AUC	灵敏度	特异性	AUC	灵敏度	特异性
AD+MCI 组与 CP 组	0.77	64.20% (52/81)	14/17	0.90	92.59% (75/81)	13/17	0.84	61.73% (50/81)	16/17
CP 组与 AD 组	0.77	64.18% (43/67)	14/17	0.94	91.04% (61/67)	15/17	0.88	88.06% (59/67)	13/17
CP 组与 MCI 组	0.87	13/14	11/17	0.85	10/14	15/17	0.90	13/14	14/17
AD 组与 MCI 组	0.79	86.57% (58/67)	9/14	0.92	83.58% (56/67)	13/14	0.92	82.09% (55/67)	14/14

注:AD 为阿尔茨海默病,CP 为非 AD 对照,MCI 为轻度认知障碍;括号中为例数比

MCI 患者大脑皮质¹⁸F-FDG、¹⁸F-AV45 和¹⁸F-AV1451 摄取与认知评分有关。

AD 的病理过程是渐进性的,A β 和 tau 蛋白的沉积以及神经元葡萄糖代谢变化均早于形态学(CT 和 MRI)和症状学改变,是早期诊断 AD 的重要生物标志物。既往研究主要从单个生物标志物入手,分析其在 AD 早期诊断中的应用^[11-15]。¹⁸F-FDG 是最早应用于 AD 的显像剂,¹⁸F-FDG 半定量区分 AD 与正常对照(normal control, NC)的灵敏度和特异性为 85% 和 73%(AUC=0.90)^[8]。有研究表明,52%~87% 的 MCI 患者可见到 A β 沉积阳性,淀粉样蛋白 PET 区分 AD 与 NC 的准确性较高(AUC=0.90),但检出 AD 所致的 MCI 的特异性很低(42%)^[16-17],本研究的特异性结果(13/14)优于既往研究。Ossenkoppele 等^[18]发现,¹⁸F-AV1451 PET 区分 AD 与所有非 AD 神经变性疾病的灵敏度、特异性及准确性较高(均>0.90),但区分 AD 所致的 MCI 与非 AD 的灵敏度和准确性降低(AUC 值:0.75~0.84),本研究发现¹⁸F-AV1451 PET 区分 AD 和 MCI 的特异性高于灵敏度。因此,单一生物标志物的 PET 显像诊断 AD 存在一定局限,基于多种生物标志物的 PET 分析可实现优势互补,提供更多疾病诊断与鉴别诊断的信息,帮助提高 AD 诊断的准确性和信心。

A β 和 tau 蛋白在 AD 大脑皮质的沉积存在一定变化规律,本研究探讨了神经影像 ATN 生物标志物的大脑皮质摄取与疾病不同状态间的关系。Bullich 等^[19]探索了淀粉样蛋白显像剂¹⁸F-florbetaben(¹⁸F-AV1)在 AD 不同时期(MCI 和 AD)的沉积阈值,发现在疾病早期(MCI)A β 沉积阈值低于疾病晚期(AD),与本研究结果一致。本研究 AD 的 3 个亚组间¹⁸F-AV45 摄取大小差别不大,轻度 AD 组稍高于其他 2 组,这与 A β 在 AD 疾病进展的病理沉积总量一致^[20]。对于 tau 蛋白沉积,本研究显示除内侧颞叶和枕叶外的独立脑分区 SUVR 大小呈现明显分布规律和进展模式,即随着疾病进展 tau 蛋白沉积越严重。有研究者提出了 tau 蛋白在大脑皮质的沉积

模式与疾病进展关系的 Braak 分期框架,此框架表明基于 tau-PET 的 Braak 分期是有效的 AD 分期方法^[21],tau 在大脑皮质的分布规律和程度可以反映患者病程进展,帮助临床疾病分期和病程监测。

本研究还分析了 3 种显像剂摄取与认知功能评分间的关系,AD 和 MCI 患者大脑皮质¹⁸F-FDG 摄取与 MMSE 和 MoCA 认知评分呈正相关,而¹⁸F-AV45 和¹⁸F-AV1451 摄取与 MMSE 和 MoCA 认知评分呈负相关。与本研究类似,Xiong 等^[22]发现 tau-PET 摄取与 AD 患者 MMSE 认知评分呈负相关,而¹⁸F-FDG PET 摄取与 MMSE 认知评分呈正相关。另一项研究表明,认知障碍者表现出颞叶和整个大脑皮质 tau-PET 摄取显著增加,特别是颞叶 tau 蛋白沉积与认知测试中认知功能降低的相关性更为密切^[23]。这表明 ATN 生物标志物与 AD 认知功能有关,或可用于认知功能减退的预测,临床认知评分可能反映了脑组织微观结构变化,这为未来研究提供了新方向。

本研究存在一定局限性。(1)由于临床实践限制,未获得 AD 患者的液体 ATN 生物标志物,没有分析完整 ATN 诊断框架的诊断价值。(2)由于样本量有限,未进行健康人群与 AD 的对比分析。(3)未进行样本的纵向研究,今后会继续追踪并开展基于神经影像学 ATN 框架的预测 MCI 向 AD 的转化及预后分析。

综上,本研究表明基于神经影像 ATN 框架 PET 显像能实现优势互补,有助于早期诊断 MCI 和 AD 并帮助 AD 分期,在一定程度上可反映 AD 患者疾病进展和临床认知状态。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 熊敏:研究设计与实施、数据分析、论文撰写;尤鸿吉:研究实施、数据收集;罗小明、刘艺培:数据采集、图像处理;姜圣男:研究指导、论文修改

志谢 写作过程中神经内科和核医学科同事给予指导和支持

参 考 文 献

- [1] DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2019, 14(1): 32. DOI: 10.1186/s13024-019-0333-5.

- [2] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
Writing Group of Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment, Professional Committee of Cognitive Disorders of Neurophysician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China 2018 (5): diagnosis and treatment of mild cognitive impairment [J]. Natl Med J China, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [3] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. Science, 1992, 256(5054): 184-185. DOI: 10.1126/science.1566067.
- [4] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [5] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers [J]. Neurology, 2016, 87(5): 539-547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002923.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 269-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.03.001.
Tian JZ, Xie HG, Wang LN, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease dementia (2020) [J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(3): 269-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.03.001.
- [9] Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for amyloid PET imaging of the Brain 1.0 [J]. J Nucl Med, 2016, 57(8): 1316-1322. DOI: 10.2967/jnumed.116.174615.
- [10] 崔瑞雪, 牛娜, 张颖, 等. ^{18}F -FDG PET 显像鉴别阿尔茨海默病与额颞叶痴呆临床价值[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(3): 214-221. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.03.012.
Cui RX, Niu N, Zhang Y, et al. Value of ^{18}F -FDG PET in differentiating Alzheimer's disease with frontotemporal dementia [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2014, 14(3): 214-221. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.03.012.
- [11] Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials [J]. Lancet Neurol, 2022, 21(8): 726-734. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00168-5.
- [12] 任树华, 黄琪, 胡静超, 等. ^{18}F -AV45 PET 显像在轻度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 ^{18}F -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.
- [13] 张晨鹏, 王成, 辛玫, 等. ^{18}F -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 ^{18}F -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.
- [14] Macedo AC, Tissot C, Theriault J, et al. The use of tau PET to stage Alzheimer disease according to the Braak staging framework [J]. J Nucl Med, 2023, 64(8): 1171-1178. DOI: 10.2967/jnumed.122.265200.
- [15] 钱玥, 王梦洁, 李骏鹏, 等. β -淀粉样蛋白鉴别轻度认知障碍患者和正常人认知的改变[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(2): 65-69. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210520-00168.
Qian Y, Wang MJ, Li JP, et al. Distinguish mild cognitive impairment and normal cognitive change by β -amyloid PET imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(2): 65-69. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210520-00168.
- [16] Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET [J]. Jpn J Radiol, 2019, 37(11): 735-749. DOI: 10.1007/s11604-019-00867-7.
- [17] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis [J]. JAMA, 2015, 313(19): 1924-1938. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.
- [18] Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of [^{18}F] flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders [J]. JAMA, 2018, 320(11): 1151-1162. DOI: 10.1001/jama.2018.12917.
- [19] Bullich S, Roé-Vellvé N, Marquí M, et al. Early detection of amyloid load using ^{18}F -florbetaben PET [J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 67. DOI: 10.1186/s13195-021-00807-6.
- [20] Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(4): 357-367. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70044-9.
- [21] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes [J]. Acta Neuropathol, 1991, 82(4): 239-259. DOI: 10.1007/BF00308809.
- [22] Xiong X, He H, Ye Q, et al. Alzheimer's disease diagnostic accuracy by fluid and neuroimaging ATN framework [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(2): e14357. DOI: 10.1111/cns.14357.
- [23] Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(338): 338ra66. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf2362.
(收稿日期: 2024-01-17)