

关注 PET 显像作为阿尔茨海默病可视化生物标志物的重要性

周维燕 管一晖

复旦大学附属华山医院核医学/PET 中心, 上海 200235

通信作者: 管一晖, Email: guanyihui@hotmail.com

基金项目: 国家自然科学基金 (82071962)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240403-00124

Focus on the importance of PET imaging as a visual biomarker of Alzheimer's disease

Zhou Weiyang, Guan Yihui

Department of Nuclear Medicine & PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Corresponding author: Guan Yihui, Email: guanyihui@hotmail.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82071962)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240403-00124

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的痴呆类型, 其他相对常见的痴呆亚型包括血管性痴呆、路易体痴呆和额颞叶痴呆。近年来, 核医学显像在帮助认识神经退行性疾病方面发挥了重要作用。其实实现了更早、更直观地显示痴呆及痴呆综合征, 是目前影像生物标志物可视化中的主要方法, 同时对患者预后和最佳医疗决策的制定非常重要。随着近期针对多个淀粉样蛋白抗体药物上市, PET 显像更加受关注, 规范的 PET 显像及图像解读将成为核医学面临的重大风口。在临床主要的诊断标准中, 美国国立老龄化研究所与阿尔茨海默协会提出了定义 AD 的淀粉样蛋白/tau/神经变性框架^[1], 以及以生物标志物为重点实现早期诊断和病程管理。得益于 PET 多靶点探针的进展, 多维度的淀粉样蛋白、tau 蛋白以及¹⁸F-FDG PET 为代表的生物标志物可视化技术在确定 AD 治疗患者入选标准及治疗监测方面发挥着越来越重要的作用。本篇述评结合本期“重点号”专栏着重探讨核医学显像在 AD 临床实践中的重要作用及注意事项。

一、淀粉样蛋白 PET 在 AD 诊断过程中的核心作用和标准半定量方法

淀粉样蛋白 PET 实现了对 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 原纤维沉积的体内可视化和定量研究, 直接提供有关 A β 病理的总负荷和空间分布的信息。目前有 3 种¹⁸F 标记淀粉样蛋白 PET 显像剂 [¹⁸F-氟贝他吡 (Florbetapir), ¹⁸F-氟美他酚 (Flutemetamol) 以及¹⁸F-氟贝他苯 (Florbetaben)] 可用于常规临

床应用。A β 阳性提示 AD 特异性生物标志物改变, 是诊断 AD 的必要条件, 也一直是 AD 临床研究和药物开发的主要兴趣所在。2013 年美国核医学和分子影像学会以及阿尔茨海默协会公布了淀粉样蛋白 PET 的应用标准^[2]; 研究表明, 在主观认知衰退 (subjective cognitive decline, SCD) 患者中, 淀粉样蛋白 PET 可以增加诊断的可信度^[3]。全球多个研究中心和联盟已经阐明淀粉样蛋白沉积在 AD 时间轴中的影响、预后价值和作用。AD 神经影像学倡议 (AD Neuroimaging Initiative, ADNI) 研究始于 2005 年^[4], 并在数千例主要为轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 的患者中进行了淀粉样蛋白 PET 显像 (<http://adni.loni.usc.edu/>); 其他如澳大利亚成像、生物标志物和生活方式 (Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle, AIBL) 研究、淀粉样蛋白成像预防 AD (Amyloid imaging to prevent AD, AMYPAD) 联盟提供了供世界范围内可引用的影像数据; 由此进行的 PET 显像定量化研究在提高诊断信心、预测认知能力下降和改变患者管理方面会带来莫大的益处。

目前常用的测量方法包括 SUV 比值 (SUV ratio, SUVR), Centiloid (CL) 量表^[5]和基于参考的 z 分数^[6], 最近的方法还有 A β 负荷, A β 指数和 AMYQ。CL 和 z 分数都是基于 SUVR 计算的。最广泛使用的量化淀粉样蛋白负荷的方法是 SUVR, 但其参考的相对稳定脑区可能带来一定的争议。本期梁思浩等^[7]的研究证实, 将 Florbetapir 化学键改变而得到

的¹⁸F-氘代 Florbetapir (deuterated-Florbetapir, D3FSP) 在评估 Aβ 脑内沉积中具有良好价值,基于小脑作为参考脑区的 SUVR 同临床认知和血浆磷酸化 tau181 (phosphorylated tau181, p-tau181) 具有相关性。为了方便多中心不同 Aβ PET 研究之间以及纵向随访研究的对比分析,需要开发并使用统一的定量指标。CL 量表方法是利用全球阿尔茨海默协会互动网络参考数据集的¹¹C-匹兹堡化合物 (Pittsburg compound B, PIB) SUVR (<http://www.gaain.org/centiloid-project>), 标定脑内淀粉样蛋白沉积 [从 0 (年轻健康对照的平均灰质信号) 到 100 (典型 AD 患者信号)], 基于该 2 个锚点通过标准步骤将¹⁸F 标记显像剂 (Aβ 探针) 的 SUVR 换算为等效的¹¹C-PIB SUVR, 并进一步转化为上述 0~100 的刻度, 从而实现评价单个患者的淀粉样蛋白负荷^[8]。本期黄琪等^[9] 基于文献报道的 CL 方法学建立了中国临床前期 AD 队列的¹⁸F-Florbetapir PET 诊断阈值点, 为国内多中心 Aβ 队列显像研究奠定了基础。

二、Tau 蛋白 PET 显像以及半定量方法

Tau PET 显像在 AD 中也是重要的可视化内容。本期黄干等^[10] 建立了单中心的¹⁸F-PI-620 PET 鉴别 AD、MCI 以及健康对照的半定量阈值, 并证实其半定量参数同认知功能存在相关性。有学者在¹⁸F-Flortaucipir 研究中, 在定量分析时使用基于参考信号强度的参数化估计 (parametric estimation of reference signal intensity, PERSI) 的方法, 结果示该方法 (以受试者特异性大脑白质为参考区域) 比其他常见参考区域所得定量指标更可重复且更稳定, 可以更灵敏地检测出 tau 负荷沉积的变化情况^[11]。张琪等^[12] 的横断面研究则证实, 经部分容积校正后的全小脑作为参考脑区时,¹⁸F-Florzolotau PET 对痴呆人群鉴别更胜一筹, 且与认知功能评分相关性较好, 而 PERSI 参考脑区算法稳定性受到该区域的显像剂非特异性结合的影响。Tau 蛋白受累具有很强的空间依赖性, 还可通过独立成分分析、网络卷积等深度学习方法来捕捉 tau 蛋白的空间沉积模式如何随 Aβ 沉积负荷变化而改变, 从而探究 2 种病理性蛋白之间的相互作用模式^[13]。Tau 蛋白的半定量方法还包括计算获得 Tau¹⁰ 指数^[14], 有助于纵向研究中 tau 蛋白沉积负荷的评估比较。

三、神经退行性变标志物的功能学影像研究

FDG PET 示低代谢或 MRI 示结构萎缩也可作为神经退行性变的生物标志物。本期常燕等^[15] 基于¹¹C-PIB PET/MR 研究发现载脂蛋白 E (apoli-

poprotein E, APOE) 基因型影响海马、杏仁核灰质体积和 Aβ 沉积以及杏仁核功能连接, 并可能参与了认知功能损害的病理机制。其他标志物如突触丢失模式不同于淀粉样蛋白、tau 蛋白和¹⁸F-FDG, 该靶点的突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A) PET 显像已经迅速发展。SV2A 损失可能特定发生于疾病相关的大脑区域, 并与突触密度损失一致。最近新的显像剂 (4R)-4-(3-[¹⁸F] 氟苯基-5-氟)-1-[(3-甲基吡啶-4-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮 [(4R)-4-(3-[¹⁸F] fluoranyl-5-fluorophenyl)-1-[(3-methylpyridin-4-yl) methyl] pyrrolidin-2-one, ¹⁸F-SynVesT-1) 等的应用已经大大拓宽 SV2A PET 的临床可行性。未来需要更大的患者队列研究以确定 SV2A PET 的临床价值及其用于神经退行性疾病诊断和进展监测的潜力, 以及疾病改善疗法的疗效评估。何坤等^[16] 的研究显示¹⁸F-SynVesT-1 PET 显像可反映突触密度, AD 患者脑内存在广泛的皮质区域的突触密度减低, 且与认知水平相关。同一团队的另 1 项¹⁸F-SynVesT-1 PET/MR 研究证实 AD 患者存在特定的脑区域的突触受体密度改变, 并可能同 APOE 基因表型相关^[17]。

总之, 基于淀粉样蛋白/tau/神经变性框架的 PET 影像标志物直接可视化 AD 的病理学改变; 有多种方法可用于促进淀粉样蛋白和 tau 蛋白 PET 定量, 当代的多中心痴呆 PET 显像研究更需要精确的、不依赖于显像剂的测量。CL 方法为痴呆领域提供了一个连续和通用的度量, 这种方法使目标区域和参考区域的使用保持一致, 为淀粉样蛋白的多中心研究半定量分析提供了重要评估标准。多种新型探针由科研转化为临床应用, 在一定程度上丰富、补充了淀粉样蛋白/tau/神经变性框架生物标志物的种类, 对 AD 源性认知障碍患者的后续疾病进展、患者分层和预后评估、疗效评价提供了可靠手段。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 周维燕: 研究实施, 论文撰写; 管一晖: 研究指导, 论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(1): e1-16. DOI:10.1016/j.jalz.2013.01.002.

- [3] de Wilde A, van der Flier WM, Pelkmans W, et al. Association of amyloid positron emission tomography with changes in diagnosis and patient treatment in an unselected memory clinic cohort: the ABIDE project[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(9): 1062-1070. DOI:10.1001/jamaneurol.2018.1346.
- [4] Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [J]. Alzheimers Dement, 2005, 1(1): 55-66. DOI:10.1016/j.jalz.2005.06.003.
- [5] Bourgeat P, Doré V, Doecke J, et al. Non-negative matrix factorisation improves Centiloid robustness in longitudinal studies[J]. Neuroimage, 2021, 226:117593. DOI:10.1016/j.neuroimage.2020.117593.
- [6] Thurfjell L, Lilja J, Lundqvist R, et al. Automated quantification of ^{18}F -flutemetamol PET activity for categorizing scans as negative or positive for brain amyloid: concordance with visual image reads [J]. J Nucl Med, 2014, 55(10): 1623-1628. DOI:10.2967/jnumed.114.142109.
- [7] 梁思浩, 李安琪, 赵睿明, 等. ^{18}F -D3FSP PET/CT 在不同程度认知障碍患者中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(5): 260-265. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240208-00058.
- Liang SH, Li AQ, Zhao RY, et al. Application value of ^{18}F -D3FSP PET/CT in patients with cognitive impairment of varying degrees[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(5): 260-265. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240208-00058.
- [8] Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(1): 1-15. e1-4. DOI:10.1016/j.jalz.2014.07.003.
- [9] 黄琪, 任树华, 管一晖, 等. ^{18}F -Florbetapir PET 定量标准化 Centiloid 及其在中国临床前期阿尔茨海默病队列中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(5): 266-272. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00040.
- Huang Q, Ren SH, Guan YH, et al. Standardization of amyloid quantitation with ^{18}F -Florbetapir SUV ratio to the Centiloid scale and its application in Chinese Preclinical Alzheimer's Disease Study[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(5): 266-272. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00040.
- [10] 黄干, 张焱, 王成, 等. ^{18}F -PI-2620 PET 脑显像对不同认知障碍患者 tau 蛋白的辅助诊断价值及认知相关分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(5): 273-278. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00042.
- Huang G, Zhang Y, Wang C, et al. Significance of ^{18}F -PI-2620 PET imaging for diagnosing tau protein deposition in patients with different cognitive disorders alongside cognitive correlation analysis [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(5): 273-278. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00042.
- [11] Southekal S, Sr DMD, Kennedy I, et al. Flortaucipir F 18 quantitation using parametric estimation of reference signal intensity[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 944-951. DOI:10.2967/jnumed.117.200006.
- [12] 张琪, 石蓉, 王敏, 等. 不同参考脑区对阿尔茨海默病 ^{18}F -Florbetapir PET 图像 SUV 比值的影响[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(5): 279-284. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231129-00126.
- Zhang Q, Shi R, Wang M, et al. Effects of different reference brain regions on the SUV ratio of ^{18}F -Florbetapir PET images in Alzheimer's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(5): 279-284. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231129-00126.
- [13] Ruwanpathirana GP, Williams RC, Masters CL, et al. Mapping the association between tau-PET and A β -amyloid-PET using deep learning[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 14797. DOI:10.1038/s41598-022-18963-6.
- [14] Whittington A, Gunn RN, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tau 10 : a canonical image based algorithm to quantify tau PET scans[J]. J Nucl Med, 2021, 62(9): 1292-1300. DOI:10.2967/jnumed.120.258962.
- [15] 常燕, 张熙琬, 吴世娜, 等. 基于 ^{11}C -PIB PET/MR 研究 APOE 对阿尔茨海默病患者皮质下结构 A β 沉积和功能连接改变的影响[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(5): 285-290. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240130-00045.
- Chang Y, Zhang XW, Wu SN, et al. Effects of APOE on subcortical A β deposition and functional connectivity changes in patients with Alzheimer's disease based on ^{11}C -PIB PET/MR [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(5): 285-290. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240130-00045.
- [16] 何坤, 李骏鹏, 沙海, 等. 突触囊泡蛋白 2A 显像剂 ^{18}F -SynVesT-1 在阿尔茨海默病患者中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(5): 291-296. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230822-00029.
- He K, Li JP, Sha H, et al. Clinical application of synaptic vesicle protein 2A radioactive tracer ^{18}F -SynVesT-1 in patients with Alzheimer's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(5): 291-296. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230822-00029.
- [17] He K, Li B, Wang J, et al. APOE $\epsilon 4$ is associated with decreased synaptic density in cognitively impaired participants [J]. Alzheimers Dement, 2024, in press. DOI:10.1002/alz.13775.

(收稿日期:2024-04-03)