

· 阿尔茨海默病生物标志物分子影像 ·

^{18}F -D3FSP PET/CT 在不同程度认知障碍患者中的应用价值

梁思浩¹ 李安琪² 赵睿玥¹ 李靖雯¹ 侯鹏¹ 熊爽¹吴卓华³ 陈祥³ 黄玉英¹ 郭腾飞² 王欣璐¹¹广州医科大学附属第一医院核医学科, 广州 510120; ²深圳湾实验室生物医学工程研究所, 深圳 518132; ³广州医科大学附属第一医院神经内科, 广州 510120

通信作者: 王欣璐, Email: 71lu@163.com; 郭腾飞, Email: tengfei.guo@szhl.ac.cn

【摘要】目的 探讨 ^{18}F -氘代氟贝他吡(D3FSP)PET/CT显像探测不同程度认知障碍患者大脑内 β -淀粉样蛋白(A β)沉积的有效性,以及其与血浆生物标志物的相关性。**方法** 回顾性分析2022年6月至2023年11月基于大湾区健康衰老脑纵向队列研究(GHABS)在广州医科大学附属第一医院完成 ^{18}F -D3FSP PET/CT显像的患者79例[男32例、女47例,年龄(66 \pm 7)岁],按照阿尔茨海默病(AD)神经影像学倡议标准方案分为认知未受损(CU)、轻度认知障碍(MCI)和AD组,采用AW工作站分割脑区并以小脑为参考脑区计算SUV比值(SUVr),用单因素方差分析、Bonferroni法校正及Pearson相关分析比较数据。采用ROC曲线分析获得SUVr最佳界值及诊断效能。**结果** CU、MCI和AD组分别有48、15和16例,随着从CU到MCI再到AD的过渡,全脑及各脑区(双侧额叶、双侧前扣带回、双侧楔前叶、双侧顶叶、双侧外侧颞叶、双侧枕叶)SUVr呈上升趋势(F 值:11.15~22.38,均 P <0.001),右侧前扣带回、双侧楔前叶SUVr在CU与MCI组间存在差异(均 P <0.017),双侧额叶、右侧楔前叶、双侧顶叶、双侧外侧颞叶、双侧枕叶SUVr在MCI与AD组间差异有统计学意义(均 P <0.017)。各脑区SUVr与认知量表评分呈负相关(r 值:-0.57~-0.37,均 P <0.001),与血浆磷酸化tau181(p-tau181)呈正相关(r 值:0.50~0.61,均 P <0.001)。ROC曲线示楔前叶SUVr鉴别CU组与AD组的最佳界值为1.20,其AUC为0.85,灵敏度、特异性、准确性分别为12/16、91.7%(44/48)、87.5%(56/64)。**结论** ^{18}F -D3FSP PET/CT显像在评估A β 脑内沉积部位和程度中具有良好的临床应用价值,并与临床认知及血浆p-tau181水平相关。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知功能障碍; 淀粉样 β 肽类; 吡啶类; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240208-00058

Application value of ^{18}F -D3FSP PET/CT in patients with cognitive impairment of varying degrees

Liang Sihao¹, Li Anqi², Zhao Ruiyue¹, Li Jingwen¹, Hou Peng¹, Xiong Shuang¹, Wu Zhuohua³, Chen Xiang³, Huang Yuying¹, Guo Tengfei², Wang Xinlu¹¹Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; ²Institute of Biomedical Engineering, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen 518132, China; ³Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding authors: Wang Xinlu, Email: 71lu@163.com; Guo Tengfei, Email: tengfei.guo@szhl.ac.cn

【Abstract】 Objective To explore the effectiveness of ^{18}F -deuterated-Florbetapir (D3FSP) PET/CT imaging in detecting β -amyloid (A β) deposition in the brain and its correlation with plasma biomarkers. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 79 patients (32 males, 47 females; age (66 \pm 7) years) who underwent ^{18}F -D3FSP PET/CT imaging from June 2022 to November 2023 at the First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, as a part of the Greater Bay Area Healthy Aging Brain Longitudinal Cohort Study (GHABS). Based on the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort standard protocol, patients were categorized into cognitively unimpaired (CU) group, mild cognitive impairment (MCI) group, and Alzheimer's disease (AD) group. Brain regions were segmented using the AW workstation and the SUV ratio (SUVr) was calculated with the cerebellum as the reference region. One-way analysis of variance, Bonferroni correction and Pearson correlation analysis were used to analyze data. The ROC curve analysis was used to analyze the cut-off value and the diagnostic efficacy of SUVr. **Results** There were 48, 15 and 16 cases in CU, MCI and AD groups respectively. During the transition from CU to MCI and then to

AD, there was a rising trend in SUVR (F values: 11.15–22.38, all $P < 0.001$) across the whole brain and various brain regions (bilateral frontal lobes, bilateral anterior cingulate gyrus, bilateral precuneus, bilateral parietal lobes, bilateral lateral temporal lobes, and bilateral occipital lobes). SUVRs of the right anterior cingulate gyrus and bilateral precuneus were different between the CU and MCI groups (all $P < 0.017$), and those of bilateral frontal lobes, right precuneus, bilateral parietal lobes, bilateral lateral temporal lobes, and bilateral occipital lobes were different between the MCI and AD groups (all $P < 0.017$). SUVRs of brain regions were negatively correlated with cognitive scale scores (r values: from -0.57 to -0.37 , all $P < 0.001$), and were positively correlated with plasma phosphorylated tau181 (p-tau181, r values: 0.50–0.61, all $P < 0.001$). The ROC curve analysis suggested that the cut-off value of SUVR in the precuneus for distinguishing CU from AD was 1.20, with the AUC, sensitivity, specificity and accuracy of 0.85, 12/16, 91.7% (44/48) and 87.5% (56/64), respectively. **Conclusion** ^{18}F -D3FSP PET/CT imaging has good clinical application value in assessing the deposition sites and the extent of A β in the brain, which is related to clinical cognition and plasma p-tau181 level.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognitive dysfunction; Amyloid beta-peptides; Pyridines; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240208-00058

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理特征为脑内 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 胞外聚集形成的老年斑及 tau 蛋白异常磷酸化引起的神经原纤维缠结^[1]。A β PET 对评估 AD 患者 A β 斑块沉积起着重要作用^[2-3], 通过不同显像剂的 PET 显像可将脑内 A β 沉积实现精准定量及可视化^[4-5]。2023 年修订版 AD 诊断临床标准 (草案) (<https://aaic.alz.org/nia-aa.asp>) 指出, A β PET 阳性即为 AD 标志物诊断初期 (a 阶段)。目前, 国际上获批临床使用的 ^{18}F 标记 PET 显像剂有 3 种, 即 ^{18}F -氟贝他吡 (Florbetapir, AV45)、 ^{18}F -匹兹堡化合物 B (Pittsburgh compound B, PIB) 和 ^{18}F -氟贝他苯 (Florbetaben, AV1)。 ^{18}F -氘代 Florbetapir (deuterated-Florbetapir, D3FSP) 是一种新型 A β PET 显像剂, 其利用 C—D 键取代 AV45 中的 C—H 键, 可减缓药物在体内的去甲基化代谢, 以提升图像分辨率及靶与非靶比值^[6]。

AD 血浆生物标志物检测具有无创、简便等特点, 适用于早期筛选及跟踪, 且 A β 42/A β 40 比值与 AD 发生发展风险相关^[7]。基于神经功能影像来比较 AD 患者 A β 显像结果与血浆生物标志物间的相关性也成为目前研究重点^[8]。本研究利用 ^{18}F -D3FSP PET/CT 显像评估不同程度认知障碍患者大脑中 A β 沉积及其与 AD 血浆生物标志物的相关性。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2022 年 6 月至 2023 年 11 月基于大湾区健康衰老脑纵向队列研究 (Greater Bay Area Healthy Aging Brain Longitudinal Cohort Study, GHABS) 中在广州医科大学附属第一医院完成 ^{18}F -D3FSP PET/CT 显像的患者 79 例, 其中男 32 例、女 47 例, 年龄 53~90 (66 \pm 7) 岁。收集患者年龄、性别、简易精神状态检查量表 (mini-mental state exami-

nation, MMSE) 评分及蒙特利尔认知评估基础量表 (Montreal cognitive assessment-basic, MoCA-B) 评分等临床信息, 并按照 AD 神经影像学倡议标准方案分为认知未受损 (cognitively unimpaired, CU)、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 和 AD^[9]。本研究经广州医科大学附属第一医院伦理委员会批准 (批件号: 医研伦审 2022 年第 43 号), 受试者或家属均签署知情同意书。

2. 血浆生物标志物检测。患者在抽血前 1 天晚上禁食 (不少于 6 h)。使用 Simoa HD-X AnalyzerTM (美国 Quanterix 公司) 测量 A β 40、A β 42、磷酸化 tau181 (phosphorylated tau181, p-tau181) 的浓度。计算血浆 A β 42/A β 40 比值以控制个体差异。

3. 显像方法及图像分析。 ^{18}F -D3FSP 由广州医科大学附属第一医院核医学科自行制备, 符合生产质量管理规范^[6]。PET 显像在美国 GE Discovery MI PET/CT 扫描仪上进行。受试者接受静脉注射 370 ($\pm 10\%$) MBq ^{18}F -D3FSP 后休息 45 min, 在 50~70 min 进行扫描。PET 扫描以三维模式进行, 采集方式为 Listmode, 利用贝叶斯惩罚似然法 (Bayesian penalized likelihood, BPL) 重建算法 (Q. clear, $\beta = 150$) 进行图像重建, 得到分辨率为 2.79 mm \times 2.79 mm \times 2.79 mm 的脑部 PET 图像, 并采用 AW 工作站 CortexID suite 自动分割脑区并以小脑为参考脑区计算 SUV 比值 (SUV ratio, SUVR), 以任意脑区 SUVR $>$ 1.2 为阳性标准。 ^{18}F -D3FSP PET 图像参照文献^[10]的视觉判断进行评估。

4. 统计学分析。采用 IBM SPSS 20.0 软件处理数据, 符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 定性资料以频数 (百分比) 表示。多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 Bonferroni 法。SUVR 分析和视觉分析的一致性检验采用 Kappa 检验。采

用 ROC 曲线分析获得 SUVR 最佳界值及诊断效能。采用 Pearson 相关分析 SUVR 与量表评分及血液指标的相关性。 $P < 0.05$ (Bonferroni 校正 $P < 0.017$) 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

1. 基本临床资料 (表 1)。CU、MCI 和 AD 组分别有 48、15 和 16 例患者,在 PET/CT 检查前完成神经心理学检查量表评估,3 组间 MMSE 及 MoCA-B 评分差异均有统计学意义 (F 值: 100.65、74.35, 均 $P < 0.001$),受教育年限、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值和 p-tau181 水平差异也有统计学意义 (F 值: 6.37 ~ 12.53, 均 $P < 0.05$)。

2. 视觉分析与 SUVR 的 $A\beta$ 沉积定性分析。SUVR 分析发现全部受试者阳性率为 68.35% (54/79), 其中 AD、MCI、CU 组阳性率分别为 14/16、14/15、54.17% (26/48)。视觉分析发现全部受试者阳性率为 36.71% (29/79), 其中 AD、MCI、CU 组阳性率分别为 13/16、8/15、16.67% (8/48)。AD 组 2 种分析方法有较强的一致性 ($Kappa = 0.765$), 而 MCI 及 CU 组 2 种分析方法一致性较低 ($Kappa$ 值: 0.151、0.211)。图 1 为各组典型 PET 图像。

3. 各脑区 SUVR 与 MMSE、MoCA-B 评分及血浆生物标志物的相关性分析。Pearson 相关分析示,各个脑区 (双侧额叶、双侧前扣带回、双侧楔前叶、双侧顶叶、双侧外侧颞叶、双侧枕叶) SUVR 均与 MMSE 评分、MoCA-B 评分呈负相关 (r 值: $-0.57 \sim -0.37$, 均 $P < 0.001$), 与 p-tau181 呈正相关 (r 值: $0.50 \sim 0.61$, 均 $P < 0.001$); 右前扣带回、双侧楔前叶、右顶叶、右枕叶 SUVR 与 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值具有相关性 (r 值: $-0.28 \sim -0.23$, 均 $P < 0.05$)。

4. 不同程度认知障碍组间 SUVR 差异及其辅助诊断价值 (表 2)。随着从 CU 到 MCI 再到 AD 的过渡,全脑及各脑区 (包括双侧额叶、双侧前扣带回、双侧楔前叶、双侧顶叶、双侧外侧颞叶、双侧枕

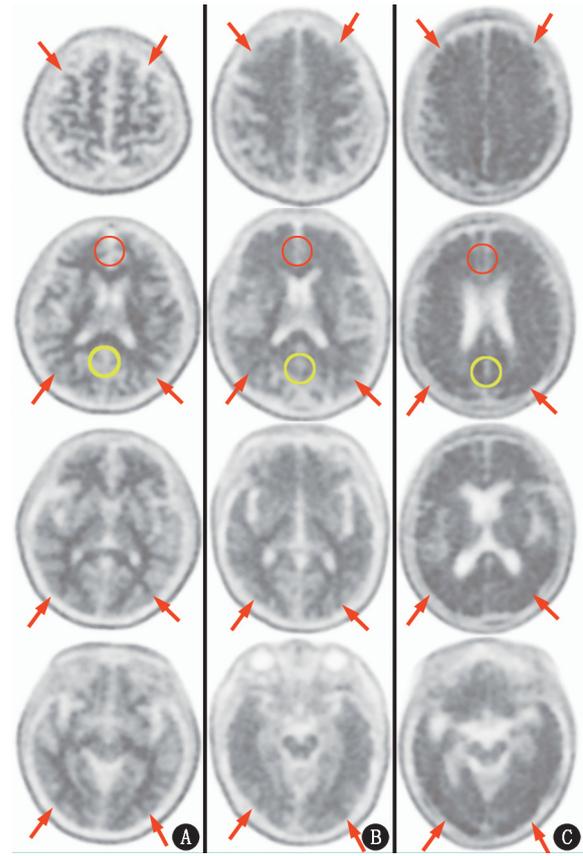


图 1 不同程度认知障碍患者¹⁸F-氘代氟贝他吡 (D3FSP) 脑 PET 显像图 [第 1 排均为额叶 (箭头示), 第 2 排分别为前扣带回 (红线圈示)、楔前叶 (黄线圈示)、顶叶 (箭头示), 第 3 排均为外侧颞叶 (箭头示), 第 4 排均为枕叶 (箭头示)]。A. 认知未受损 (CU) 患者 (男, 61 岁) 各脑区灰质显像剂摄取均低于白质; B. 轻度认知障碍 (MCI) 患者 (女, 72 岁) 部分脑区灰质显像剂摄取增高, 灰质、白质分界不清; C. 阿尔茨海默病 (AD) 患者 (女, 62 岁) 全部脑区灰质摄取明显增高, 灰质、白质明显分界不清

叶) SUVR 增加 (F 值: $11.15 \sim 22.38$, 均 $P < 0.001$), 其中右侧前扣带回、双侧楔前叶的 SUVR 在 CU 与 MCI 组间差异有统计学意义 (均 $P < 0.017$); AD 组在双侧额叶、右侧楔前叶、双侧顶叶、双侧外侧颞叶、双侧枕叶的 SUVR 高于 CU 与 MCI 组 (均 $P < 0.017$)。

ROC 曲线分析 (表 3) 示, 对于 CU、MCI 及 AD

表 1 不同程度认知障碍患者的临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	受教育年限 (年)	MMSE 评分 (分)	MoCA-B 评分 (分)	$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值	p-tau181 (pg/L)
CU	48	20/28	64±7	14.4±2.7	27.67±1.96	26.15±3.32	0.06±0.01	2.07±0.94 ^b
MCI	15	7/8	68±6	12.9±3.9	24.27±3.43	21.80±5.06	0.05±0.01	2.51±0.81
AD	16	5/11	68±9	11.3±4.2	13.18±6.22	11.12±5.71	0.05±0.01	3.59±1.41 ^b
检验值		0.83 ^a	2.64	6.37	100.65	74.35	6.41	12.53
P 值		0.660	0.075	0.003	<0.001	<0.001	0.003	<0.001

注: ^a 为 χ^2 值, 余检验值为 F 值; ^b 认知未受损 (CU) 与阿尔茨海默病 (AD) 组各有 1 例检测血浆磷酸化 tau (p-tau) 217 水平; $A\beta$ 为 β -淀粉样蛋白, MCI 为轻度认知障碍, MMSE 为简易精神状态检查量表, MoCA-B 为蒙特利尔认知评估基础量表

表 2 不同程度认知障碍患者¹⁸F-D3FSP PET/CT 显像全脑及各脑区的 SUVR($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	全脑	右侧额叶	左侧额叶	右侧前扣带回	左侧前扣带回	右侧楔前叶	左侧楔前叶
CU	48	1.07±0.09	1.03±0.14	1.04±0.12	0.96±0.13	1.06±0.13	1.05±0.15	1.10±0.16
MCI	15	1.12±0.09	1.10±0.13	1.07±0.14	1.09±0.19	1.15±0.20	1.18±0.17	1.25±0.16
AD	16	1.27±0.18	1.39±0.26	1.45±0.27	1.26±0.32	1.33±0.30	1.39±0.26	1.45±0.27
<i>F</i> 值		17.29	15.34	14.30	15.41	12.79	22.34	22.16
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>P</i> 值(CU-MCI)		0.142	0.103	0.387	0.004	0.040	0.006	0.002
<i>P</i> 值(CU-AD)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>P</i> 值(MCI-AD)		0.007	0.011	0.006	0.079	0.057	0.012	0.018

组别	例数	右侧顶叶	左侧顶叶	右侧外侧颞叶	左侧外侧颞叶	右侧枕叶	左侧枕叶
CU	48	1.13±0.14	1.08±0.14	1.17±0.10	1.14±0.11	1.19±0.08	1.21±0.10
MCI	15	1.17±0.12	1.09±0.14	1.20±0.11	1.14±0.11	1.24±0.08	1.24±0.08
AD	16	1.39±0.21	1.30±0.23	1.43±0.20	1.35±0.22	1.44±0.23	1.46±0.22
<i>F</i> 值		18.13	11.15	22.38	14.44	21.63	20.31
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>P</i> 值(CU-MCI)		0.296	0.746	0.378	0.953	0.149	0.367
<i>P</i> 值(CU-AD)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>P</i> 值(MCI-AD)		0.001	0.006	<0.001	0.002	0.003	0.001

注:AD 为阿尔茨海默病, CU 为认知未受损, D3FSP 为氘代氟贝他吡, MCI 为轻度认知障碍, SUVR 为 SUV 比值

表 3 不同脑区 SUVR 鉴别不同程度认知障碍患者的 ROC 曲线诊断效能

脑区	CU-AD					MCI-AD				
	最佳界值	AUC	灵敏度	特异性	准确性	最佳界值	AUC	灵敏度	特异性	准确性
额叶	1.19	0.78	11/16	91.7%(44/48)	85.9%(55/64)	1.31	0.74	10/16	15/15	80.6%(25/31)
前扣带回	1.18	0.82	10/16	91.7%(44/48)	84.4%(54/64)	1.34	0.73	13/16	13/15	83.9%(26/31)
楔前叶	1.20	0.85	12/16	91.7%(44/48)	87.5%(56/64)	1.39	0.75	13/16	13/15	83.9%(26/31)
顶叶	1.21	0.79	12/16	85.4%(41/48)	82.8%(53/64)	1.32	0.79	11/16	15/15	83.9%(26/31)
外侧颞叶	1.31	0.80	12/16	93.8%(44/48)	87.5%(56/64)	1.33	0.79	11/16	13/15	83.9%(24/31)
枕叶	1.25	0.81	12/16	73.3%(35/48)	73.4%(47/64)	1.26	0.76	11/16	12/15	74.2%(23/31)

注:括号中为例数比

组的鉴别诊断,各脑区有不同的 SUVR 最佳界值,表明 Aβ 在脑内沉积分布位置有差异。其中楔前叶对于 CU 和 AD 组间鉴别诊断有较好的效果(AUC = 0.85),SUVR 最佳界值为 1.20。对于 MCI 与 AD 组鉴别诊断效果最好的脑区为顶叶和外侧颞叶,AUC 均为 0.79,SUVR 最佳界值分别为 1.32 和 1.33。

讨 论

近年来,Aβ PET 显像在评估颅内 Aβ 沉积方面的重要作用得到了认可^[11],并且 Aβ PET 阳性患者存在从 MCI 到 AD 的转化^[9,12],因此需早期识别 CU 及 MCI 患者,并阻止或延缓其转化为 AD^[3]。半定量分析上采用 CortexID suite,在不依赖结构像 MRI 的情况下,可对 Aβ PET 图像进行稳健且准确的分析^[13]。视觉上采用 BPL 重建算法,在不影响 SUVR 的前提下,可获取更好的图像对比度^[14]。

本研究中 CU、MCI、AD 组 Aβ 在皮质沉积呈上升趋势,这一结论与先前的研究一致^[15-16],并且楔

前叶可能是从 CU 发展到 MCI 过程中 Aβ 沉积最快的区域。SUVR 与认知量表评分呈负相关表明 Aβ 沉积与认知障碍的加剧之间存在一定的关联,但两者间的相互作用并非简单的线性过程。Aβ 沉积在 AD 的早期阶段可能起到关键作用,但随着疾病的发展,其他病理机制的参与可能对认知功能的进一步下降有着至关重要的影响。

视觉分析和 SUVR 分析的结果差异较大,可能是由于以小脑做参考脑区,部分患者存在小脑萎缩,会影响 SUVR 的准确性,但也提示 SUVR 在轻度或早期的病变检测上可能优于视觉分析。前期临床研究表明,与¹⁸F-AV45 相比,¹⁸F-D3FSP 在 AD 患者中展现出略高的大脑皮质摄取(SUVR 分析),表明该显像剂有潜力进一步提升 Aβ PET 显像的灵敏度^[17],这一特点可能会进一步拉大视觉分析和 SUVR 分析的差异,但缺乏头对头比较研究和 SUVR 阳性患者认知水平追踪随访的验证。然而,AD 组中 2 种方法的较高一致性也表明,在临床显著病变检测上,视

觉分析仍然是一个有效的工具。对于 MCI 和 CU 组, SUVR 分析的高灵敏度可能使其成为早期诊断和评估进展的重要工具;然而,这种高灵敏度也可能带来过度诊断的风险,尤其是可能存在与年龄相关 A β 的生理性沉积,这需要通过进一步的研究来确认。

ROC 曲线分析发现,使用楔前叶可以识别 CU 与 AD 组,在 CU 与 AD、MCI 与 AD 对比中楔前叶均有较高的 AUC 值,同时双侧楔前叶 CU 与 MCI 组间 SUVR 差异亦存在统计学意义。据此笔者猜测楔前叶可能是认知下降患者 A β 沉积的重要脑区,具有早期区别不同认知分组的潜力。有研究表明,在 AD 患者中楔前叶的 A β 沉积相对较重并在 AD 和 MCI 患者中对 A β 沉积具有更高的易感性^[18]。由于所用显像剂及受试者、参考脑区等因素的不同,不同研究 SUVR 最佳界值存在一定差异^[19],因此不同研究的可比性差。Centiloid 是基于 SUVR 发展而来的另一 A β PET 量化单位,可以实现不同显像剂、数据采集、分析方法之间结果的可比性。这意味着 Centiloid 以统一的方式解释这些结果,从而提高了 A β 显像数据的一致性和可比性^[20]。本研究后续将进一步尝试采用 Centiloid 来量化 A β 沉积。

本研究中 SUVR 与认知量表评分有较好相关性,部分研究报道称 AV45 的半定量摄取同认知评分相关性低于¹⁸F-FDG^[21-22]。¹⁸F-FDG PET 通过测量脑实质的代谢活动揭示了与认知功能损害直接相关的脑区活动下降,这种下降在 AD 患者中显著,尤其是在颞、顶叶。因此,¹⁸F-FDG PET 的结果与认知评分之间可能存在更强的相关性,因其反映了脑功能的变化。相比之下,AV45 PET 主要目的是识别 A β 沉积的存在与分布。虽然 A β 沉积与 AD 的发展有关,但其与认知能力下降之间的关系可能不如脑代谢活动的变化那么直接。因此,AV45 的摄取与认知评分之间的相关性可能低于¹⁸F-FDG。这种差异强调了不同显像剂在 AD 诊断和监测中的互补作用。

与此前研究一致^[8],部分 A β 沉积负荷较重的脑区与 A β 42/A β 40 比值呈负相关,但相关性较差。由于 AD 的发展是渐进的动态过程,血液中 A β 水平在不断变化,与脑内 A β 沉积不一定平行。一项最新的研究表明,在检测 A β 改变时,血浆 A β 42/A β 40 比值异常比 A β PET 发生得更早^[23]。本研究进一步发现各脑区 A β 沉积程度与 p-tau181 呈正相关,这可能是由于 AD 患者中 tau 病理进展需要 A β 沉积的参与^[24],提示¹⁸F-D3FSP PET 有预测 tau 蛋白沉积的可能,其预测效能有待进一步研究。

本研究中存在一定的局限性。第一,采用处理站自带脑分析模板,没有采用结构像 MRI 来进行配准,无法校正老年患者因脑萎缩所致的部分容积效应,对半定量分析结果有一定的影响;第二,本研究为单中心、回顾性研究,纳入病例数偏少。

综上,¹⁸F-D3FSP PET 显像在评估 A β 在脑内的沉积部位和程度中具有良好的临床应用价值,且楔前叶的 A β 沉积程度有潜力区分 AD、MCI 及 CU 组;此外,血浆 p-tau181 与大脑 A β 沉积之间有良好相关性。以上发现对于发展 AD 的早期诊断和治疗策略具有潜在价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 梁思浩:研究实施、论文撰写;李安琪、赵睿玥:数据整理、论文撰写;李靖雯、熊爽、吴卓华、陈祥、黄玉英:研究实施;侯鹏:统计学分析;郭腾飞、王欣璐:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(9): 698-712. DOI:10.1038/nrd3505.
- [2] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 9-21. DOI:10.1056/NEJMoa2212948.
- [3] Sperling RA, Donohue MC, Raman R, et al. Trial of solanezumab in preclinical Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(12): 1096-1107. DOI:10.1056/NEJMoa2305032.
- [4] Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, et al. Positron emission tomography imaging with [¹⁸F]flortaucipir and postmortem assessment of alzheimer disease neuropathologic changes [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(7): 829-839. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.0528.
- [5] 王梦洁,许莎莎,姜东朗,等.上海社区临床前期阿尔茨海默病人人群 β -淀粉样蛋白沉积的影像学研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(1): 20-24. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210420-00128.
- Wang MJ, Xu SS, Jiang DL, et al. Imaging study of β -amyloid deposits in preclinical Alzheimer's disease patients in communities of Shanghai [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(1): 20-24. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210420-00128.
- [6] Yao X, Zha Z, Zhao R, et al. Optimization of solid-phase extraction (SPE) in the preparation of [¹⁸F]D3FSP: a new PET imaging agent for mapping A β plaques [J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 71: 54-64. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2019.05.002.
- [7] Ashton NJ, Puig-Pijoan A, Milà-Alomà M, et al. Plasma and CSF biomarkers in a memory clinic: head-to-head comparison of phosphorylated tau immunoassays [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(5): 1913-1924. DOI:10.1002/alz.12841.
- [8] 焦方阳,李薇薇,王延江,等.阿尔茨海默病脑内 β -淀粉样蛋白沉积与血液 β -淀粉样蛋白的相关性研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(1): 6-11. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200228-00076.
- Jiao FY, Li WW, Wang YJ, et al. Correlation study of brain β -

- amyloid deposition and blood β -amyloid level in Alzheimer's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(1): 6-11. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200228-00076.
- [9] Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization[J]. Neurology, 2010, 74(3): 201-209. DOI:10.1212/WNL.0b013-e3181cb3e25.
- [10] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组, 中华医学会核医学分会. 淀粉样蛋白 PET 显像在阿尔茨海默病诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(45): 3615-3626. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230909-00433. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment, Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on the application of amyloid-PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Natl Med J China, 2023, 103(45): 3615-3626. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230909-00433.
- [11] Rabinovici GD, Gatzonis C, Apgar C, et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia[J]. JAMA, 2019, 321(13): 1286-1294. DOI:10.1001/jama.2019.2000.
- [12] Beyer L, Brendel M, Scheiwein F, et al. Improved risk stratification for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease with a multi-analytical evaluation of amyloid- β positron emission tomography[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 74(1): 101-112. DOI:10.3233/JAD-190818.
- [13] Lundqvist R, Lilja J, Thomas BA, et al. Implementation and validation of an adaptive template registration method for ^{18}F -flutemetamol imaging data[J]. J Nucl Med, 2013, 54(8): 1472-1478. DOI:10.2967/jnumed.112.115006.
- [14] Wagatsuma K, Miwa K, Kamitaka Y, et al. Determination of optimal regularization factor in Bayesian penalized likelihood reconstruction of brain PET images using ^{18}F -FDG and ^{11}C -PiB[J]. Med Phys, 2022, 49(5): 2995-3005. DOI:10.1002/mp.15593.
- [15] Niemantsverdriet E, Ottoy J, Somers C, et al. The cerebrospinal fluid $\text{A}\beta_{1-42}/\text{A}\beta_{1-40}$ ratio improves concordance with amyloid-PET for diagnosing Alzheimer's disease in a clinical setting[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 60(2): 561-576. DOI:10.3233/JAD-170327.
- [16] Bao YW, Chau A, Chiu PK, et al. Heterogeneity of amyloid binding in cognitively impaired patients consecutively recruited from a memory clinic: evaluating the utility of quantitative ^{18}F -flutemetamol PET-CT in discrimination of mild cognitive impairment from Alzheimer's disease and other dementias[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 79(2): 819-832. DOI:10.3233/JAD-200890.
- [17] Wong D, Kuwabara H, Kitzmiller K, et al. Comparison of ^{18}F -D3FSP (^{18}F -P16-129) and ^{18}F -AV45 in Alzheimer's disease[J]. J Nucl Med, 2019, 60(supplement 1): 1457.
- [18] Ali DG, Bahrani AA, Barber JM, et al. Amyloid-PET levels in the precuneus and posterior cingulate cortices are associated with executive function scores in preclinical Alzheimer's disease prior to overt global amyloid positivity[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 88(3): 1127-1135. DOI:10.3233/JAD-220294.
- [19] 常燕, 杨晖, 姚树林, 等. 视觉定性评估法与半定量分析法在 ^{18}F -florbetaben β -淀粉样蛋白显像中的准确性比较[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(1): 23-27. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200228-00078. Chang Y, Yang H, Yao SL, et al. Comparative analysis of the accuracy of visual qualitative assessment and semi-quantitative analysis in ^{18}F -florbetaben β -amyloid imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(1): 23-27. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200228-00078.
- [20] Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(10): 3508-3528. DOI:10.1007/s00259-022-05784-y.
- [21] Khosravi M, Peter J, Wintering NA, et al. ^{18}F -FDG is a superior indicator of cognitive performance compared to ^{18}F -florbetapir in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment evaluation: a global quantitative analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 70(4): 1197-1207. DOI:10.3233/JAD-190220.
- [22] Jing J, Zhang F, Zhao L, et al. Correlation between brain ^{18}F -AV45 and ^{18}F -FDG PET distribution characteristics and cognitive function in patients with mild and moderate Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 79(3): 1317-1325. DOI:10.3233/JAD-201335.
- [23] Cai Y, Shi D, Lan G, et al. Association of β -amyloid, microglial activation, cortical thickness, and metabolism in older adults without dementia[J]. Neurology, 2024, 102(7): e209205. DOI:10.1212/WNL.000000000209205.
- [24] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. Cell, 2019, 179(2): 312-339. DOI:10.1016/j.cell.2019.09.001.

(收稿日期:2024-02-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

本刊编辑部