

## · 阿尔茨海默病生物标志物分子影像 ·

# 突触囊泡蛋白 2A 显像剂<sup>18</sup>F-SynVesT-1 在阿尔茨海默病患者中的应用

何坤<sup>1</sup> 李骏鹏<sup>1</sup> 沙海<sup>1</sup> 钱玥<sup>1</sup> 王杰<sup>1</sup> 黄琪<sup>1</sup> 赵军<sup>2</sup> 郭起浩<sup>3</sup> 管一晖<sup>1</sup> 谢芳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院核医学/PET 中心, 上海 200235; <sup>2</sup>同济大学附属东方医院核医学科, 上海 200120; <sup>3</sup>上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海 200233

通信作者: 谢芳, Email: fangxie@fudan.edu.cn

**【摘要】目的** 探讨突触囊泡蛋白 2A 显像剂(4R)-4-(3-[<sup>18</sup>F]氟苯基-5-氟)-1-[ (3-甲基吡啶-4-基)甲基]吡咯烷-2-酮(<sup>18</sup>F-SynVesT-1)在阿尔茨海默病(AD)患者中的应用价值。**方法** 回顾性纳入 2021 年 12 月至 2022 年 12 月间于复旦大学附属华山医院行<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET/MR 和<sup>18</sup>F-氟贝他呲(AV45)PET/CT 显像的受检者 40 例, 包括 20 例 β-淀粉样蛋白(Aβ)沉积阳性的 AD 患者[男 2 例, 女 18 例; 年龄(66.4±8.1)岁]和 20 名 Aβ 沉积阴性的正常对照[NC; 男 9 例, 女 11 例, 年龄(62.6±8.6)岁]。利用统计参数图(SPM)对脑<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET 图像进行预处理。采用两独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行基于 ROI 的 2 组间<sup>18</sup>F-SynVesT-1 摄取(突触密度)差异比较, 并进行突触密度与认知能力的 Spearman 秩相关分析。通过构建广义线性模型, 采用两样本独立 *t* 检验分析 2 组脑内突触密度差异, 进一步构建多重线性回归模型分析<sup>18</sup>F-SynVesT-1 与认知能力的相关性。**结果** AD 患者组相比于 NC 组, 其大脑广泛皮质区域突触密度减低 [*P*<0.05, 错误发现率(FDR)校正], 其中以内侧颞叶(0.84±0.09 和 1.04±0.09; *t*=-6.95, *P*<0.001)、外侧颞叶(1.15±0.13 和 1.31±0.08; *t*=-4.56, *P*<0.001) 和外侧顶叶[1.24(1.04, 1.26) 和 1.32(1.23, 1.39); *z*=-3.25, *P*=0.001] 较为显著; 大脑广泛皮质区域的突触密度与简易精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估基础量表(MoCA-B)评分呈正相关(*P*<0.05, FDR 校正), 其中 MMSE 和 MoCA-B 评分与外侧颞叶(*r*<sub>s</sub> 值: 0.71、0.74, 均 *P*<0.001) 和内侧颞叶(*r*<sub>s</sub> 值: 0.71、0.74, 均 *P*<0.001) 突触密度存在明显相关性。**结论** <sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET 显像可用于评估大脑突触密度; AD 患者脑内表现为大脑广泛皮质区域的突触密度降低, 且可反映患者认知水平。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 淀粉样 β 肽类; 膜糖蛋白类; 吡咯烷类; 正电子发射断层显像术; 磁共振成像

**基金项目:** 科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2022ZD0213800); 国家自然科学基金(82071962)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230822-00029

## Chinical application of synaptic vesicle protein 2A radioactive tracer <sup>18</sup>F-SynVesT-1 in patients with Alzheimer's disease

He Kun<sup>1</sup>, Li Junpeng<sup>1</sup>, Sha Hai<sup>1</sup>, Qian Yue<sup>1</sup>, Wang Jie<sup>1</sup>, Huang Qi<sup>1</sup>, Zhao Jun<sup>2</sup>, Guo Qihao<sup>3</sup>, Guan Yihui<sup>1</sup>, Xie Fang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine & PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200235;

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, 200120; <sup>3</sup>Department of Gerontology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai, 200233

Corresponding author: Xie Fang, Email: fangxie@fudan.edu.cn

**[Abstract]** **Objective** To investigate the application of (4R)-4-(3-[<sup>18</sup>F]fluoranyl-5-fluorophenyl)-1-((3-methylpyridin-4-yl)methyl)pyrrolidin-2-one(<sup>18</sup>F-SynVesT-1), a synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) radioactive tracer, in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 20 AD patients (2 males, 18 females, age (66.4±8.1) years) with positive β-amyloid (Aβ) deposition and 20 normal controls (NC; 9 males, 11 females, age (62.6±8.6) years) without Aβ deposition were retrospectively recruited from Huashan Hospital, Fudan University between December 2021 and December 2022. All of them underwent <sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET/MR and <sup>18</sup>F-Florbetapir (AV45) PET/CT scans. Preprocessing of brain <sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET images was carried out using statistical parametric mapping (SPM). The differences of the uptake of <sup>18</sup>F-SynVesT-1 (synaptic density) between two groups based on ROI were compared by

using either the independent-sample *t* test or Mann-Whitney *U* test. Spearman rank correlation analysis was performed to assess the relationship between synaptic density and cognitive performance. For voxelwise analysis, a general linear model was constructed to analyze differences in synaptic density between the two groups using the independent-sample *t* test. Furthermore, a multiple linear regression model was developed to explore the relationship between synaptic density and cognitive performance. **Results** Compared to the NC group, the AD group exhibited significant widespread reduction in synaptic density across the cortical regions ( $P<0.05$ , false discovery rate (FDR)-corrected), particularly in the medial temporal lobe ( $0.84\pm 0.09$  vs  $1.04\pm 0.09$ ;  $t=-6.95$ ,  $P<0.001$ ), lateral temporal lobe ( $1.15\pm 0.13$  vs  $1.31\pm 0.08$ ;  $t=-4.56$ ,  $P<0.001$ ), and lateral parietal lobe ( $1.24(1.04, 1.26)$  vs  $1.32(1.23, 1.39)$ ;  $z=-3.25$ ,  $P=0.001$ ). Moreover, synaptic density in extensive cortical regions showed a positive correlation with mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment-basic (MoCA-B) scores ( $P<0.05$ , FDR-corrected). Notably, significant associations were observed between MMSE and MoCA-B scores and synaptic density in the lateral temporal lobe ( $r_s$  values: 0.71, 0.74, both  $P<0.001$ ) and medial temporal lobe ( $r_s$  values: 0.71, 0.74, both  $P<0.001$ ). **Conclusions**  $^{18}\text{F}$ -SynVesT-1 PET imaging is a valuable tool for evaluating synaptic density, specifically in the context of AD. The observed widespread reduction in synaptic density across cortical regions of patients with AD are closely related to cognitive decline.

**【Key words】** Alzheimer disease; Amyloid beta-peptides; Membrane glycoproteins; Pyrrolidines; Positron-emission tomography; Magnetic resonance imaging

**Fund program:** Science and Technology Innovation 2030-Major Program of “Brain Science and Brain-Like Research” (2022ZD0213800); National Natural Science Foundation of China (82071962)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230822-00029

许多神经退行性疾病的发生、发展与突触数量减少及活性减低密切相关,如帕金森病和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等<sup>[1-5]</sup>,因此客观、准确地测量突触密度尤为重要。突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A)表达于突触前膜内突触囊泡上,靶向 SV2A 的分子探针可在活体水平上评估突触密度。第 1 代 SV2A 靶向探针 (4R)-1-[ (3-(<sup>11</sup>C-甲基吡啶-4-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮 { (4R)-1-[ (3-(<sup>11</sup>C-methylpyridin-4-yl)methyl]-4-(3,4,5-trifluorophenyl) pyrrolidin-2-one, <sup>11</sup>C-UCB-J} 在非人灵长类和人脑 PET 显像中均有出色的效果<sup>[6]</sup>,但<sup>11</sup>C 半衰期短,限制了其推广和使用。(4R)-4-(3-[<sup>18</sup>F] 氟苯基-5-氟)-1-[ (3-甲基吡啶-4-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮 { (4R)-4-(3-[<sup>18</sup>F] fluoranyl-5-fluorophenyl)-1-[ (3-methylpyridin-4-yl)methyl] pyrrolidin-2-one, <sup>18</sup>F-SynVesT-1} 对 SV2A 特异性结合效率高、皮质摄取多,产率优异<sup>[7-9]</sup>,是有前景的探针。本研究旨在探讨<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET 显像在 AD 中的应用,研究 AD 患者脑内突触密度的改变,分析突触密度与认知水平的相关性,为神经退行性疾病的评估与治疗提供参考。

## 资料与方法

1. <sup>18</sup>F-SynVesT-1 的合成。在北京派特 PET-MF-2V-IT-I 氟多功能合成模块上进行<sup>18</sup>F-SynVesT-1 合成制备。加速器(Eclipse RD Cyclotron, 德国 Siemens 公司)生产的<sup>18</sup>F-经氮气载带至 QMA 柱并被其俘获,然后使用 0.8 ml KOTf 水溶液 (10 mg/ml) 淋洗

QMA 柱,将<sup>18</sup>F-洗脱至反应管,再加入 2 ml 无水乙腈加热除水,得到无水<sup>18</sup>F-。将前体溶液 [4.4 mg 前体+30 mg Cu (OTf)<sub>2</sub>Py<sub>4</sub>+0.9 ml 二甲基乙酰胺] 加入反应瓶,120 ℃加热反应 20 min。反应结束后,使用 5 ml 高效液相色谱的流动相稀释反应液后于半制备高效液相色谱柱进行分离纯化[流动相:体积分数 40%乙醇 (10 mmol NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), 流速:4 ml/min], 收集产品至产品瓶,稀释过滤膜得到最终产物。

2. 研究对象。本研究为横断面研究。回顾性纳入于 2021 年 12 月至 2022 年 12 月在复旦大学附属华山医院接受<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET/MR 和<sup>18</sup>F-氟贝他吡(Florbetapir, AV45)PET/CT 显像的 AD 患者 20 例与正常对照(normal controls, NC)20 名。入选标准:年龄为 50~80 岁;心、肺、肝、肾功能正常;无头部外伤史;无脑萎缩及其他脑部器质性病史;无恶性肿瘤病史;无精神类疾病病史;无精神类药物服用史;均顺利完成<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET/MR 和<sup>18</sup>F-AV45 PET/CT 显像。<sup>18</sup>F-AV45 和<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET 显像经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准[伦理审批号:2021(临)审第(454)号、2020(临)审第(916)号],受检者签署知情同意书。<sup>18</sup>F-AV45 和<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET 显像时间间隔 1 周。

所有入选受试者由专业的神经内科医师完成神经心理学测试,包括简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估基础量表(Montreal cognitive assessment-basic, MoCA-B)。AD 患者诊断参考美国国立老龄化研究所与阿尔茨海默协会(National Institute on Aging-

Alzheimer's Association, NIA-AA) 指南中标准<sup>[10]</sup> 和满足脑  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) PET 检查结果阳性。NC 组不满足文献[10] 中 AD 和轻度认知障碍的临床诊断标准,且脑 A $\beta$  PET 检查结果阴性。

3. 图像采集。(1)  $^{18}\text{F}$ -SynVesT-1 PET/MR 检查。仪器为 3.0 T uPMR790 TOF PET/MR 扫描仪(上海联影医疗科技股份有限公司)。受检者接受静脉注射 $^{18}\text{F}$ -SynVesT-1(167~186 MBq)后安静休息 60 min,随后行 30 min 脑部 PET/MR 扫描。 $T_1$  结构像扫描参数:层厚 1 mm,层数 176,矩阵 256×256,回波时间 3.2 ms,重复时间 8.2 ms,翻转角 10°;三维模式下采集 30 min 脑部 PET 数据,通过有序子集最大期望值迭代法(ordered subsets expectation maximization, OSEM)重建 PET 图像:迭代次数 4,子集 20, Enhance 平滑,重建图像矩阵大小为 150×150,体素大小为 2×2×2 mm<sup>3</sup>。

(2)  $^{18}\text{F}$ -AV45 PET/CT 显像。 $^{18}\text{F}$ -AV45 PET/CT 显像用于探测受检者 A $\beta$  沉积情况。使用 Biograph mCT Flow-Edge 128 PET/CT 扫描仪(德国 Siemens 公司)采集图像。 $^{18}\text{F}$ -AV45 合成方法同文献一致<sup>[11]</sup>。显像前患者无特殊准备,静脉注射探针(333~407 MBq)后安静休息 50 min,随后行脑部 PET/CT 扫描。首先采集低剂量 CT 图像用于 PET 图像定位及衰减矫正(管电压 120 kV, 管电流 300 mA, 层厚 0.3 mm);之后采集 PET 图像(三维模式下行 20 min 脑部 PET 扫描)。采用滤波反射投影(filtered back projection, FBP)算法重建 PET 图像: Gaussian 滤波,半高全宽=3.5 mm,放大倍数为 2,矩阵大小为 256×256×148,体素大小为 2.04×2.04×1.5 mm<sup>3</sup>。

4. 图像预处理。(1)  $^{18}\text{F}$ -SynVesT-1 PET 图像。利用 MATLAB R2021b 软件和统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)12 进行图像预处理及统计分析。①将同一受试者的 PET 图像与  $T_1$  结构像进行融合;②利用计算解剖学工具箱(computational anatomy toolbox, CAT12) Segment 程序将个体  $T_1$  图像进行分割和归一化,得到标准空间下的个体组织概率图以及个体图像变换到标准空间的变形场参数;③用 PETPVE12 工具包中的 Muller-Gartner 法<sup>[12]</sup>,采用对应个体的组织概率图像对融合后的图像进行部分容积效应校正(partial volume effect correction, PVC);④通过 SPM 12 (Normalise Write) 程序,使用  $T_1$  图像变形场参数将 PVC 后图像进行空间标准化;⑤通过 SPM 12 Smooth 程序,将标准化的图像进行平滑处理。

(2)  $^{18}\text{F}$ -AV45 PET 图像。 $^{18}\text{F}$ -AV45 PET 图像预处理过程同 $^{18}\text{F}$ -SynVesT-1 PET 图像①、②和④。测量不同脑区 $^{18}\text{F}$ -AV45 摄取量(SUV),选择小脑脚为参考脑区<sup>[13-14]</sup>,计算 SUV 比值(SUV ratio, SUVR)。当满足超过 2 个脑区的 SUVR≥1.27 时,判断为 A $\beta$  沉积阳性,并由读片经验丰富的 2 名 PET 诊断医师依据文献中方法进行评估、确认<sup>[15]</sup>。

5. 统计学处理。(1) 应用 IBM SPSS 26.0 软件进行数据处理,符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用两独立样本  $t$  检验进行 2 组间比较;不符合正态分布的定量资料用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验比较;女性占比的组间比较用 Fisher 确切概率法。基于 ROI 的 2 组间比较依据资料 [ $^{18}\text{F}$ -SynVesT-1 摄取(突触密度)] 是否符合正态分布分别使用两独立样本  $t$  检验和非参数检验(Mann-Whitney  $U$  检验);MMSE、MoCA-B 评分与 ROI  $^{18}\text{F}$ -SynVesT-1 摄取的相关性采用 Spearman 等级相关法。 $P<0.05$  为差异或相关性有统计学意义。

(2) 利用 SPM 12 广义线性模型,采用两独立样本  $t$  检验分析 AD 与 NC 组突触密度差异,将性别、年龄、教育年限作为协变量校正,以全小脑作为参考脑区<sup>[16]</sup>。使用多重线性回归模型分析突触密度与 MMSE、MoCA-B 评分的相关性。错误发现率(false discovery rate, FDR)校正的  $P<0.05$  为差异或相关性有统计学意义。

## 结 果

1. 组间临床资料比较。相对于 NC 组,AD 组具有较高的女性占比(男/女:9/11 和 2/18; $P=0.031$ ),以及较低的教育年限[(9.3±2.6) 年和 (13.0±3.0) 年; $t=-4.26, P<0.001$ ]、MMSE 评分[(16.0(10.5, 18.0) 分和 (29.5(29.0, 30.0) 分; $z=-5.43, P<0.001$ ] 和 MoCA-B 评分[(11.0(7.3, 14.8) 分和 (26.5(24.3, 28.8) 分, $z=-5.40, P<0.001$ ],AD 组和 NC 组年龄差异无统计学意义[(66.4±8.1) 岁和 (62.6±8.6) 岁; $t=1.42, P=0.163$ ]。

2. AD 组和 NC 组脑内突触密度差异。AD 组和 NC 组的代表性 $^{18}\text{F}$ -SynVesT-1 PET 图像见图 1。基于体素水平的分析显示 AD 组大脑皮质突触密度减低明显(图 2; $P<0.05$ , FDR 校正)。基于 ROI 的分析结果显示,AD 组 7 个 ROI 均出现了显著的突触密度减低:内侧颞叶(0.84±0.09 和 1.04±0.09, $t=-6.95, P<0.001$ )、外侧颞叶(1.15±0.13 和 1.31±0.08, $t=-4.56, P<0.001$ )、外侧顶叶[1.24(1.04, 1.26) 和 1.32(1.23, 1.39),  $z=-3.25, P=0.001$ ]、枕叶(1.24±

0.10 和  $1.33 \pm 0.08$ ,  $t = -3.08$ ,  $P = 0.004$ )、后扣带回 ( $1.15 \pm 0.19$  和  $1.29 \pm 0.18$ ,  $t = -2.27$ ,  $P = 0.029$ )、额叶 ( $1.22 \pm 0.09$  和  $1.29 \pm 0.10$ ,  $t = -2.66$ ,  $P = 0.011$ ) 和楔前叶 ( $1.26 \pm 0.14$  和  $1.36 \pm 0.12$ ,  $t = -2.40$ ,  $P = 0.021$ )。

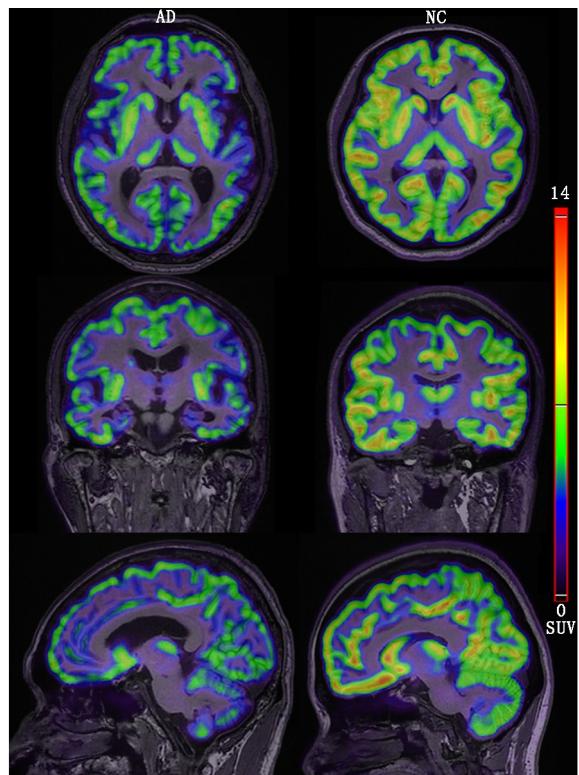


图 1 受检者代表的 60~90 min (4R)-4-(3-[<sup>18</sup>F] 氟苯基-5-氟)-1-[ (3-甲基吡啶-4-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮(<sup>18</sup>F-SynVesT-1) PET/MR 显像图(从上到下依次为轴位、冠状位和矢状位)。阿尔茨海默病(AD)患者为 72 岁男性,其教育年限为 11 年,简易精神状态检查量表(MMSE)评分 17 分,蒙特利尔认知评估基础量表(MoCA-B)评分 13 分;正常对照(NC)为 69 岁女性,教育年限为 12 年,MMSE 评分 30 分,MoCA-B 评分 28 分。图中可见 AD 患者大脑皮质、基底节等广泛区域的<sup>18</sup>F-SynVesT-1 的摄取(突触密度)低于 NC

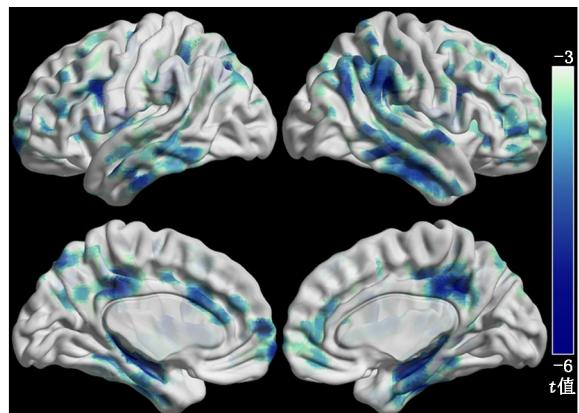


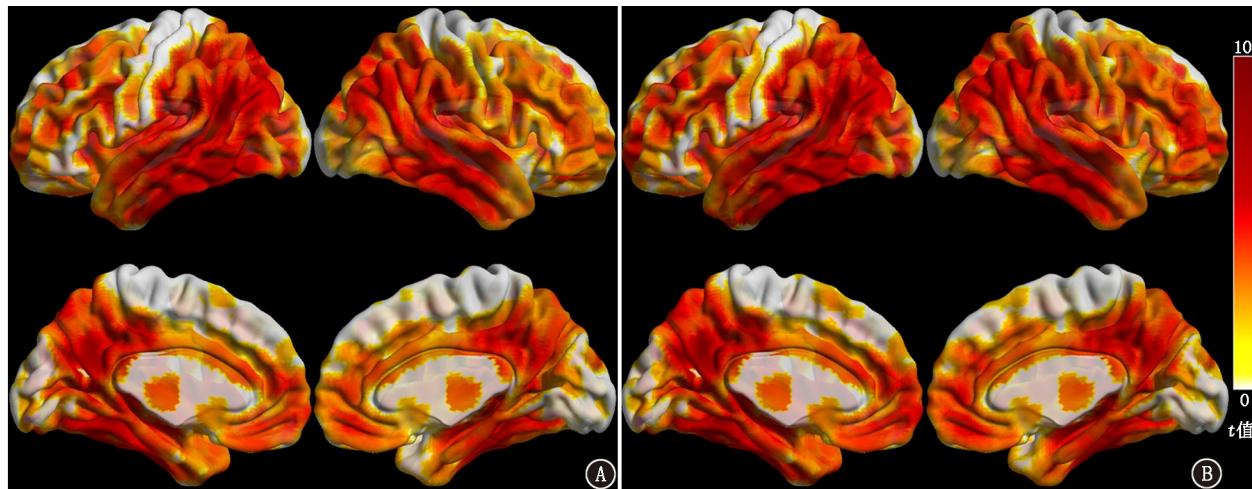
图 2 AD 组与 NC 组基于体素的突触密度的比较。色阶对应数值表示统计效应量的大小

3. 神经精神量表得分与突触密度相关性分析。AD 组 MMSE、MoCA-B 评分与大脑广泛皮质区域的突触密度均呈正相关( $P < 0.05$ , FDR 校正), 其中, 外侧顶叶、颞叶、楔前叶、后扣带回等区域显示出明显相关性(图 3)。基于 ROI 的结果显示, AD 患者 MMSE、MoCA-B 评分与 7 个 ROI 的突触密度均明显相关(表 1), MMSE 评分与外侧颞叶( $r_s = 0.71$ ,  $P < 0.001$ ) 和内侧颞叶( $r_s = 0.71$ ,  $P < 0.001$ ) 突触密度相关性较强; MoCA-B 评分也与外侧颞叶( $r_s = 0.74$ ,  $P < 0.001$ ) 和内侧颞叶( $r_s = 0.74$ ,  $P < 0.001$ ) 突触密度存在较强的相关性。

## 讨 论

本研究利用<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET/MR 技术探讨了 AD 患者脑内突触密度变化情况, 及其与认知功能的关系。本研究结果中<sup>18</sup>F-SynVesT-1 脑内分布与文献报道一致<sup>[17]</sup>。相较于 NC, AD 患者的脑内皮质、基底节区域<sup>18</sup>F-SynVesT-1 摄取广泛减少; 基于体素和 ROI 的分析示, AD 患者在内侧颞叶、外侧颞叶、外侧顶叶区域<sup>18</sup>F-SynVesT-1 摄取减少较为明显, 与以往使用<sup>11</sup>C-UCB-J 进行 AD 研究的结果类似<sup>[16]</sup>。组织病理学和尸检研究结果表明, AD 患者海马、额叶皮质、扣带回、内嗅皮质和颞叶皮质的突触数量减少<sup>[18]</sup>, 本研究中<sup>18</sup>F-SynVesT-1 摄取减少区域包含了以上区域, 提示<sup>18</sup>F-SynVesT-1 摄取减少可以反映 AD 患者突触密度的减低。

突触丢失与认知减退具有相关性。本研究发现患者 MMSE、MoCA-B 评分与大脑皮质广泛区域的突触密度呈正相关, 即认知表现越好, 突触密度越高。在早期尸检研究中, 有学者发现, 中额叶和下顶叶的突触密度与 AD 患者生前 MMSE 评分存在相关性<sup>[19-20]</sup>。但是这些 AD 患者平均年龄为 88 岁, 可能会存在多种神经病理改变<sup>[21-22]</sup>。而本研究中的 AD 患者的平均年龄为 66.4 岁, 低于以往尸检研究受试者的平均年龄。既往研究显示颞叶区域是 AD 易感区域, 比如, 内侧颞叶为 tau 蛋白较早累及的区域<sup>[23]</sup>; Aβ 沉积可能开始于颞底区域<sup>[24]</sup>; 相较于大脑皮质, 内侧颞叶的 FDG 摄取水平评估轻度认知障碍人群更加敏感<sup>[25]</sup>; 内侧颞叶是 AD 患者大脑灰质体积主要减低的区域<sup>[26]</sup>; 而位于内侧颞叶的海马也是最早出现突触减少的区域<sup>[27]</sup>; 本文研究中内、外侧颞叶的突触密度与 MMSE、MoCA-B 评分的相关性最强。以上结果表明,<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET 显像可以用于评估 AD 认知改变。



**图3** 阿尔茨海默病(AD)患者简易精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估基础量表(MoCA-B)评分与(4R)-4-(3-[<sup>18</sup>F]氟苯基-5-氟)-1-[ (3-甲基吡啶-4-基)甲基]吡咯烷-2-酮(<sup>18</sup>F-SynVesT-1)摄取(突触密度)基于体素的相关性。图中颜色区域代表MMSE评分(A)、MoCA-B评分(B)与突触密度有相关性的区域,色阶对应数值表示统计效应量的大小

**表1** AD患者神经精神量表评分与不同脑ROI <sup>18</sup>F-SynVesT-1摄取(突触密度)的相关性

量表名称	ROI						
	外侧颞叶	内侧颞叶	后扣带回	外侧顶叶	额叶	枕叶	楔前叶
MMSE	$r_s = 0.71, P < 0.001$	$r_s = 0.71, P < 0.001$	$r_s = 0.47, P = 0.003$	$r_s = 0.60, P < 0.001$	$r_s = 0.45, P = 0.004$	$r_s = 0.54, P < 0.001$	$r_s = 0.40, P = 0.010$
MoCA-B	$r_s = 0.74, P < 0.001$	$r_s = 0.74, P < 0.001$	$r_s = 0.49, P = 0.001$	$r_s = 0.65, P < 0.001$	$r_s = 0.51, P = 0.001$	$r_s = 0.53, P < 0.001$	$r_s = 0.46, P = 0.003$

注: AD为阿尔茨海默病( $n=20$ );<sup>18</sup>F-SynVesT-1为(4R)-4-(3-[<sup>18</sup>F]氟苯基-5-氟)-1-[ (3-甲基吡啶-4-基)甲基]吡咯烷-2-酮;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

本研究存在一些局限性,首先,入组受试者中AD组女性占比高于NC组,这可能是受到了AD女性发病率更高的影响<sup>[28-29]</sup>。然而,1项<sup>11</sup>C-UCB-J PET显像研究指出性别不同对突触密度无显著影响<sup>[30]</sup>。其次,本研究仅探索了全局认知评估与突触密度之间的关联,未纳入记忆、语言、执行等认知域评估,特定脑区的突触密度可能与不同认知域表现存在关联。除此以外,<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET显像的最佳参考区域的选择仍缺少充足的证据。在以往的研究中,计算<sup>18</sup>F-SynVesT-1摄取量时所选参考脑区包括小脑和半卵圆中心,其中小脑被认为是AD病理改变较少累及的区域,并且通过不同软件对小脑进行标准分割,可以减少数据处理和分析中的变异<sup>[31-32]</sup>;而半卵圆中心与SV2A特异性结合率最低<sup>[33]</sup>,但是存在个体之间的差异,对AD图像分析有一定程度的干扰<sup>[16]</sup>。本研究局限性的解决有赖于收集更多<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET显像数据并加以验证。

综上所述,本研究<sup>18</sup>F-SynVesT-1显像结果表明AD患者大脑皮质出现广泛突触密度减低,可反映认知功能。这提示<sup>18</sup>F-SynVesT-1 PET在AD患者中具有良好的应用前景,可用于评估大脑的突触密度,为临床制定更有效预防和阻止疾病进展的治疗策略。

提供参考。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 何坤、李骏鹏:论文撰写、统计学分析;沙海、钱明:研究实施、数据采集;王杰、黄琪:论文审阅;赵军、郭起浩、管一晖:研究设计、行政支持;谢芳:经费支持

## 参 考 文 献

- Chen KA, Farrar MA, Cardamone M, et al. Cannabis for paediatric epilepsy: challenges and conundrums[J]. Med J Aust, 2018, 208(3): 132-136. DOI:10.5694/mja17.00699.
- Hannan AJ. Synaptopathy, circuitopathy and the computational biology of Huntington's disease[J]. BMC Biol, 2018, 16(1): 71. DOI:10.1186/s12915-018-0539-y.
- Berdens van Berlekom A, Muflihah CH, Snijders G, et al. Synapse pathology in Schizophrenia: a Meta-analysis of postsynaptic elements in postmortem brain studies[J]. Schizophr Bull, 2020, 46(2): 374-386. DOI:10.1093/schbul/sbz060.
- Nguyen M, Wong YC, Ysselstein D, et al. Synaptic, mitochondrial, and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease[J]. Trends Neurosci, 2019, 42(2): 140-149. DOI:10.1016/j.tins.2018.11.001.
- Colom-Cadena M, Spires-Jones T, Zetterberg H, et al. The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 21. DOI:10.1186/s13195-020-00588-4.
- Nabulsi NB, Mercier J, Holden D, et al. Synthesis and preclinical evaluation of <sup>11</sup>C-UCB-J as a PET tracer for imaging the synaptic

- vesicle glycoprotein 2A in the brain [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(5): 777-784. DOI:10.2967/jnunmed.115.168179.
- [7] Cai Z, Li S, Matuskey D, et al. PET imaging of synaptic density: a new tool for investigation of neuropsychiatric diseases [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 691: 44-50. DOI:10.1016/j.neulet.2018.07.038.
- [8] Li S, Naganawa M, Pracitto R, et al. Assessment of test-retest reproducibility of [<sup>18</sup>F]SynVesT-1, a novel radiotracer for PET imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1327-1338. DOI:10.1007/s00259-020-05149-3.
- [9] Li S, Cai Z, Wu X, et al. Synthesis and *in vivo* evaluation of a novel PET radiotracer for imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) in nonhuman primates [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(3): 1544-1554. DOI:10.1021/acscchemneuro.8b00526.
- [10] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to 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): 263-269. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [11] 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.
- [12] Gonzalez-Escamilla G, Lange C, Teipel S, et al. PETPVE12: an SPM toolbox for partial volume effects correction in brain PET—application to amyloid imaging with AV45-PET [J]. *Neuroimage*, 2017, 147: 669-677. DOI:10.1016/j.neuroimage.2016.12.077.
- [13] Schwarz CG, Kremers WK, Lowe VJ, et al. Face recognition from research brain PET: an unexpected PET problem [J]. *Neuroimage*, 2022, 258: 119357. DOI:10.1016/j.neuroimage.2022.119357.
- [14] Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(3): 205-216. DOI:10.1016/j.jalz.2016.08.005.
- [15] 韩璎, 管一晖, 郭起浩, 等. 阿尔茨海默病 <sup>18</sup>F-AV45 PET 脑显像的操作技术和临床应用 [J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(1): 2-7. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20200423-00301.
- Han Y, Guan YH, Guo QH, et al. Operation technology and clinical application of <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging in Alzheimer's disease [J]. *Chin J Neuromed*, 2021, 20(1): 2-7. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20200423-00301.
- [16] Mecca AP, Chen MK, O's Dell RS, et al. *In vivo* measurement of widespread synaptic loss in Alzheimer's disease with SV2A PET [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(7): 974-982. DOI:10.1002/alz.12097.
- [17] Naganawa M, Li S, Nabulsi N, et al. First-in-human evaluation of <sup>18</sup>F-SynVesT-1, a radioligand for PET imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 561-567. DOI:10.2967/jnunmed.120.249144.
- [18] de Wilde MC, Overk CR, Sijben JW, et al. Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(6): 633-644. DOI:10.1016/j.jalz.2015.12.005.
- [19] DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity [J]. *Ann Neurol*, 1990, 27(5): 457-464. DOI:10.1002/ana.410270502.
- [20] Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment [J]. *Ann Neurol*, 1991, 30(4): 572-580. DOI:10.1002/ana.410300410.
- [21] Robinson JL, Molina-Porcel L, Corrada MM, et al. Perforant path synaptic loss correlates with cognitive impairment and Alzheimer's disease in the oldest-old [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 9): 2578-2587. DOI:10.1093/brain/awu190.
- [22] Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, et al. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: the 90+ study [J]. *Neurology*, 2015, 85(6): 535-542. DOI:10.1212/WNL.0000000000001831.
- [23] Sanchez JS, Becker JA, Jacobs H, et al. The cortical origin and initial spread of medial temporal tauopathy in Alzheimer's disease assessed with positron emission tomography [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(577): eabc0655. DOI:10.1126/scitranslmed.abc0655.
- [24] Grothe MJ, Barthel H, Sepulere J, et al. *In vivo* staging of regional amyloid deposition [J]. *Neurology*, 2017, 89(20): 2031-2038. DOI:10.1212/WNL.0000000000004643.
- [25] Mosconi L, De Santi S, Li Y, et al. Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(2): 210-221. DOI:10.1007/s00259-005-1956-z.
- [26] Baron JC, Chételat G, Desgranges B, et al. *In vivo* mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2001, 14(2): 298-309. DOI:10.1006/nimg.2001.0848.
- [27] Masliah E, Mallory M, Hansen L, et al. Synaptic and neuritic alterations during the progression of Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 1994, 174(1): 67-72. DOI:10.1016/0304-3940(94)90121-x.
- [28] Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060) [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(12): 1966-1975. DOI:10.1002/alz.12362.
- [29] Cao Q, Tan CC, Xu W, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3): 1157-1166. DOI:10.3233/JAD-191092.
- [30] Michiels L, Delva A, van Aalst J, et al. Synaptic density in healthy human aging is not influenced by age or sex: a <sup>11</sup>C-UCB-J PET study [J]. *Neuroimage*, 2021, 232: 117877. DOI:10.1016/j.neuroimage.2021.117877.
- [31] Greve DN, Svarer C, Fisher PM, et al. Cortical surface-based analysis reduces bias and variance in kinetic modeling of brain PET data [J]. *Neuroimage*, 2014, 92: 225-236. DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.12.021.
- [32] Rolls ET, Huang CC, Lin CP, et al. Automated anatomical labeling atlas 3 [J]. *Neuroimage*, 2020, 206: 116189. DOI:10.1016/j.neuroimage.2019.116189.
- [33] Vanhaute H, Ceccarini J, Michiels L, et al. *In vivo* synaptic density loss is related to tau deposition in amnestic mild cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2020, 95(5): e545-e553. DOI:10.1212/WNL.0000000000009818.

(收稿日期:2023-08-22)