

中枢神经系统自身免疫性疾病 PET 诊断新视角

陈晓煜¹ 张敏² 陈晟¹

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025;²上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科,上海 200025

通信作者:陈晟, Email: mztcs@163.com

基金项目:国家自然科学基金(82271383, 82471387)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250102-00001

A new perspective on PET diagnosis of autoimmune diseases in the central nervous system

Chen Xiaoyu¹, Zhang Min², Chen Sheng¹

¹Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; ²Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Chen Sheng, Email: mztcs@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82271383, 82471387)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250102-00001

中枢神经系统自身免疫性疾病是人体免疫系统错误攻击自身神经系统而造成神经系统组织结构和功能损伤的一类疾病,其临床表现复杂多样,主要包括自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等,可发生于各个年龄段,致残风险高,对患者、家庭和社会构成重大负担。尽管治疗手段不断进步,但早期诊断和全程评估对改善患者预后至关重要。影像学,尤其是分子影像学的进步,为该类疾病的早期识别和精准评估提供了可能。

一、中枢神经系统自身免疫性疾病早期诊断和全程评估“迫在眉睫”

MS 和 AE 作为中枢神经系统的两类重要自身免疫性疾病,其早期诊断和全程评估显得尤为迫切。延误诊断及治疗不仅增加了疾病进展的风险,还可能造成不可逆的神经功能损害,显著降低患者的生活质量。对于 MS,早期诊断和及时治疗对控制疾病活动性、减少长期致残至关重要。研究表明,疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)能够有效减少复发-缓解型 MS(relapsing-remitting MS, RRMS)患者的疾病活动性及残疾的进展。因此,早期干预被认为是改善 MS 患者预后的关键。目前,MR 已成为 MS 早期诊断的核心工具^[1]。AE 临床上以精神、行为异常、癫痫发作以及意识障碍等为主要表现形式,其临床表现多样且易与其他神经系统疾病混淆,造成早期诊断的滞后。尽管 AE 诊断有

赖于抗神经细胞抗体的检测,但神经影像学评估在 AE 的早期诊断、复发识别,尤其是抗体阴性 AE 临床实践中有非常重要的作用。

二、传统影像学对于中枢神经系统自身免疫性疾病的“优势与窘境”

传统神经影像学能够识别病变,提供病灶结构性损伤信息,在评估疾病发生和进展过程中发挥着重要作用。MR 作为 MS 的核心诊断工具,已被广泛应用于早期诊断。结合 MS 2024 McDonald 诊断标准,通过临床表现、MR 结果等多方面信息可以实现 MS 的早期诊断并启动相应治疗^[2]。此外,MR 也可以评估 MS 一些特殊的影像学现象,如在基于高场和超高场 MR 的磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)上,发现的“中心静脉征”和白质病灶中心存在小静脉和顺磁性环形病灶(para-magnetic rim lesion, PRL)等,这些征象都有助于疾病早期诊断。PRL 在 MS 的慢性活动期更常见,病灶边缘常见显著铁沉积,表现为 SWI 和定量磁化率成像中的顺磁性环(强度降低的边缘包围的离散高信号白质病变,病理为含铁的小胶质细胞或巨噬细胞,也称为“铁环”征)^[3],是疾病慢性活动期的标志,也可能预示着 MS 的不良进展^[4]。MS 患者定期随访 MR 是必要的,临床医师可以精准地监测病灶的变化,实时调整治疗方案,从而实现疾病的个体化管理和最优化治疗。在 AE 中,MR 也可呈现特征性的变化。例如,抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1

(leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1) 抗体相关脑炎和抗谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 抗体脑炎, 两者往往呈现为边缘性脑炎的临床和影像学特点, 在 T_2 液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 可观察到单侧或双侧内侧颞叶的高信号改变, 这种改变可能进一步发展为海马萎缩^[5]。又如, 在抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 抗体相关脑炎中出现的 MOG 相关性脑炎伴癫痫发作的 FLAIR 高信号皮质病变^[6]。尽管 MR 在中枢神经系统自身免疫性疾病的诊断和监测中发挥了重要作用, 但其在实际应用中仍面临诸多局限性, 包括影像学解读过程的主观性, 阳性率偏低, 无法实现精准定量分析及不能在体显示不同的病理学过程等问题。研究表明, MR 对 AE 诊断的灵敏度仅为 25%~50%^[7]。以抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎为例, 60%~80% 的抗 NMDAR 脑炎患者的 MR 结果未显示异常结构或信号强度, 即使在急性期出现病灶, 这些病灶通常与临床综合征不一致, 表现为非特异性的白质病变^[8]。又如, 大部分抗 IgLON 家族蛋白 5 (IgLON5) 抗体相关脑病患者的 MR 无异常发现, 仅有个别病例报告了脑干、海马和小脑的 T_2 FLAIR 异常信号和萎缩。尽管常规 MR 在 MS 诊断中具有较高的灵敏度, 但其特异性较低, 且难以检测到外观正常脑白质 (normal appearing white matter, NAWM) 的微小损伤。然而, 研究表明 NAWM 的异常变化可能在 MS 早期即已发生; 此外, SWI 可用于观察 MS 病理过程中铁沉积的形态特征, 但其局限性在于无法对铁沉积进行精确的定量分析^[9]。脑萎缩被认为是 MS 长期进展的重要指标, 但在临床实践中, MR 对脑萎缩的测量不够敏感, 并容易受到扫描参数、成像时间间隔等因素影响。此外, PRL 的形成与小胶质细胞的持续激活密切相关, 反映了慢性炎症反应的病理特征, 但传统成像技术难以在体追踪和解析其动态病理变化。鉴于传统 MR 的优势主要体现在对中枢神经系统结构性损伤的显示, 因此单一依赖 MR 进行疾病监测和评估可能无法全面了解病情。

三、分子影像学: 开启中枢神经系统自身免疫性疾病诊断新视角

随着影像学技术的进步, PET 逐渐崭露头角, 成为监测神经免疫性疾病新动态的重要工具, 在早期诊断和疾病评估方面展现出巨大潜力。不同类型显

像剂的研发, 为在体、精准、定量评估中枢神经系统不同病理学过程提供了基础; 在中枢神经系统自身免疫性疾病中, 成为传统神经影像学重要的补充。

1. PET 显像在 MS 中的临床应用。 ^{18}F -FDG 作为大脑葡萄糖代谢率 (cerebral metabolic rates for glucose, CMRglc) 的标志, 已在多项 MS 患者的研究中得到应用。Blinkenberg 等^[10] 利用 ^{18}F -FDG PET 及 MR 对 10 例 MS 患者进行的纵向研究发现, 在 2 年随访期内, 患者大脑皮质糖代谢显著下降, 且皮质 CMRglc 的相关变化在统计学上强于 MR T_2 加权总病变面积和神经功能障碍的变化。这一研究结果表明, ^{18}F -FDG PET 不仅能够反映 MS 患者脑糖代谢活动变化, 同时可为疾病的长期管理提供重要线索。

靶向髓鞘 PET 显像是评估 MS 髓鞘脱失的有力工具。刚果红衍生物 (^{11}C -BMB)、二苯乙烯衍生物 (^{11}C -CIC、 ^{11}C -MeDAS)、硫磺素衍生物 [^{11}C -匹兹堡化合物 B (Pittsburgh compound B, PIB)、 ^{18}F -florbetapir、 ^{18}F -florbetaben、 ^{18}F -flutemetamol] 等已被证明可以进入大脑与 β 折叠结构的髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 相结合。Zhang 等^[11] 对 23 例 MS 患者和 9 例健康对照者进行 ^{18}F -florbetapir PET/MR 成像, 结果显示 MS 患者局灶性受损白质区的 ^{18}F -florbetapir 摄取显著减少; 8 例患者进一步接受了随访 PET/MR, 临床扩展残疾状态量表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 评分随总脱髓鞘负荷指数减少而降低, 且 ^{18}F -florbetapir 摄取从基线到随访都有所下降, 提示炎症反应消退后发生髓鞘恢复, 治疗有效。此外, 在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中, 脊髓病变伴随着 ^{11}C -MeDAS 摄取降低^[12], 支持 PET 在 MS 评估髓鞘脱失中的潜在应用。

反映神经炎症反应的 PET 显像也正在成为 MS 的研究热点。目前报道了 50 多种靶向小胶质细胞线粒体外膜 18×10^3 转位蛋白 (18×10^3 translocator protein, TSPO) 的 PET 显像剂, 包括 ^{11}C -PBR28、 ^{11}C -DAA1106、 ^{11}C -DPA-713、 ^{11}C -vinpocetine、 ^{11}C -DAC、 ^{18}F -PBR06、 ^{18}F -DPA-714 和 ^{18}F -PBR111 等^[13]。尽管这些显像剂在临床前阶段展现出巨大潜力, 但大多数仍处于临床前评估阶段。临床上常见的 TSPO PET 显像剂主要包括: ^{11}C -PK11195、 ^{11}C -PBR28、 ^{18}F -DPA-714 和 ^{18}F -FEPPA 等, 这些显像剂已经在 MS、肌萎缩侧索硬化、阿尔茨海默病和帕金森病等神经系统疾病的研究中得到广泛应用, 为揭示神经炎症反应在神经系统疾病中的作用提供了重要的影像学支持^[14]。一项针对 10 例 RRMS 和 8 例继发-进展型

MS(secondary-progressive MS, SPMS)患者使用 ^{11}C -PK11195 的研究显示,皮质灰质 TSPO 的表达增加与临床神经功能障碍水平相关^[15]。Ratchford 等^[16]对 9 例未经治疗的 RRMS 患者采用醋酸格拉替雷治疗,并在治疗前后使用 ^{11}C -PK11195 PET 扫描评估神经炎性反应变化,研究结果显示 8 例患者在 1 年的研究期间没有临床复发,其中 1 例患者在研究期间经历了 2 次复发,该患者在基线 PET 扫描中表现出较高的 ^{11}C -PK11195 结合水平,提示该显像可能具有一定的预后价值。此外,经过 1 年醋酸格拉替雷治疗后,与基线相比,8 例未复发患者全脑 ^{11}C -PK11195 摄取量差异有统计学意义,皮质灰质和脑白质显著下降,壳核和丘脑的摄取量亦呈下降趋势,上述结果与醋酸格拉替雷治疗导致的炎性反应减少一致,进一步支持 PET 显像在评估 MS 治疗有效性中的潜在价值。

2. PET 显像在 AE 中的临床应用。近年来,分子影像学技术在 AE 辅助诊断中也发挥了重要作用。研究表明, ^{18}F -FDG PET 对 AE 的检测灵敏度为 87% (80%~92%)^[17],显著高于传统 MR。此外, ^{18}F -FDG PET 也有助于发现 AE 特异性的代谢模式,如抗 NMDAR 抗体 AE 患者多表现为额叶、顶叶、内侧颞叶高摄取以及枕叶低摄取^[18];抗二肽基肽酶样蛋白(dipeptidyl-peptidase-like protein, DPPX)抗体 AE 患者多表现为双侧颞叶和丘脑代谢降低^[7];内侧颞叶高代谢和弥漫性皮质代谢减退则是抗接触蛋白相关蛋白 2(contactin associated protein 2, CASPR2)抗体 AE 患者最常见的模式^[19]。Aydos 等^[20]对 6 例诊断为可能 AE 的患儿进行了回顾性分析,这些患儿均在症状发生后约 1 个月接受了 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描。结果显示,所有患儿的初始 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描显示异常;而相较之下,仅有 2 例患儿的脑 MR 检查结果显示异常。这一结果强调了 ^{18}F -FDG PET 在 AE 早期诊断中的重要价值,有助于在 MR 可能未见明显异常的情况下提高疾病的检测率。Roman 等^[21]对 17 例可能抗体阴性 AE 患者进行 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描及随访研究,发现患者体内异常摄取区域数量和严重程度的动态变化与临床状态的演变存在显著关联。例如,随时间推移,患者临床症状逐渐改善时,后续 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描显示异常代谢区域的数量相应减少;而在病情复发的患者中,前后 2 次 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描所示的异常代谢区域及其程度具有高度相似性。 ^{18}F -FDG PET 在急性期往往表现为脑糖代谢增高,而在慢性期则表现为

糖代谢减低或恢复正常代谢水平,这有助于了解 AE 疾病演变和病理生理机制。

利用靶向小胶质细胞 TSPO 的放射性配体 PET 显像在 AE 的研究上也得到了进一步证实。Zhang 等^[22]首次使用 ^{18}F -DPA-714 PET 系统评估了 25 例抗体阳性 AE 患者,结果显示 ^{18}F -DPA-714 PET 对抗体阳性 AE 的阳性检出率(72%)显著优于常规 MR(44%);在接受随访 PET/MR 的 13 例 AE 患者中,11 例显示 ^{18}F -DPA-714 摄取减少,与免疫抑制治疗后的症状改善相一致。在另一项研究中,15 例被诊断为可能抗体阴性的 AE 患者接受了 ^{18}F -DPA-714 PET/MR 扫描、改良 Rankin 量表评分及 AE 临床评估量表的综合评估^[23]。该研究结果显示, ^{18}F -DPA-714 PET 在可能的抗体阴性 AE 患者中表现出较高的阳性检出率(67%),显著优于常规 MR(20%);此外, ^{18}F -DPA-714 的摄取强度与程度与临床评估量表评分显著相关,表明其作为炎性反应标志物的潜力。值得注意的是,50%的患者在随访 PET/MR 检查中,随着症状的缓解, ^{18}F -DPA-714 的摄取呈现下降趋势。这些研究表明,TSPO PET 在 AE 诊断、动态检测疾病活动及预后评估中具有潜在价值,为临床实践提供了新的手段,也弥补了传统 MR 的不足。

四、总结与展望

PET 技术凭借其在分子层面的显像能力,超越了传统影像学对解剖结构的单一关注;然而,PET 的应用面临若干实质性挑战。首先,由于高昂的设备成本,许多医疗中心无法配备相应设施,致使其无法成为临床医师和患者的首选检测手段。其次,现有扫描缺乏统一的标准,大多数 PET 图像评估依赖于视觉判断,因此迫切需要开展大规模的多中心研究,以制定针对中枢神经系统自身免疫性疾病中国人群患者的 PET 显像标准。第三,TSPO 基因(rs6971)单核苷酸多态性^[24]导致存在部分对 TSPO 放射性配体天然低亲和力的患者,使得 TSPO PET 在临床上推广受限。但不可否认的是,PET 与 MR 多模态的结合显著增强了对中枢神经系统自身免疫性疾病的综合评估能力。

展望未来,在大数据时代下,随着高灵敏度 PET 设备、图像处理新算法和人工智能技术的迭代升级及联合应用,将进一步使 PET 图像分辨率更高、定量分析更可靠,以及诊断更精准。同时,随着新型 PET 显像剂的不断开发,针对不同病理机制的示踪标记物有望为临床提供更丰富的分子水平信息。传统影像的“宏观”与分子影像的“微观”将更为紧密

的结合,为中枢神经系统自身免疫性疾病的精确诊断和治疗开辟新的路径。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈晓煜:论文撰写;张敏、陈晟:论文指导与修改

参 考 文 献

- [1] 中华医学会放射学分会磁共振学组,中国医师协会神经内科医师分会.多发性硬化 MRI 规范化应用专家共识[J].中华放射学杂志, 2023, 57(6): 592-599. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20230404-00260.
MR Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Chinese Neurology Association of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the use of MRI in multiple sclerosis[J]. Chin J Radiol, 2023, 57(6): 592-599. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20230404-00260.
- [2] Filippi M, Preziosa P, Margoni M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, and myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G-associated disease[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2024, 34(3): 293-316. DOI: 10.1016/j.nic.2024.03.001.
- [3] Zhang Y, Gauthier SA, Gupta A, et al. Longitudinal change in magnetic susceptibility of new enhanced multiple sclerosis (MS) lesions measured on serial quantitative susceptibility mapping (QSM) [J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44(2): 426-432. DOI: 10.1002/jmri.25144.
- [4] Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability *in vivo* [J]. JAMA Neurol, 2019, 76(12): 1474-1483. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2399.
- [5] Hartung TJ, Bartels F, Kuchling J, et al. MRI findings in autoimmune encephalitis [J]. Rev Neurol (Paris), 2024, 180(9): 895-907. DOI: 10.1016/j.neurol.2024.08.006.
- [6] Jain K, Cherian A, K P D, et al. "FLAMES: a novel burning entity in MOG IgG associated disease" [J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 49: 102759. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102759.
- [7] Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis—relevance for clinical practice and hippocampal function [J]. Neuroscience, 2015, 309: 68-83. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.037.
- [8] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes [J]. Brain, 2010, 133(Pt 6): 1655-1667. DOI: 10.1093/brain/awq113.
- [9] 曹际斌,崔玲玲,孙文阁,等.多发性硬化磁共振影像组学定量研究进展[J].磁共振成像, 2021, 12(2): 113-116, 120. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.02.028.
Cao JB, Cui LL, Sun WG, et al. Research progress of quantitative MRI radiomics in multiple sclerosis [J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2021, 12(2): 113-116, 120. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.02.028.
- [10] Blinkenberg M, Jensen CV, Holm S, et al. A longitudinal study of cerebral glucose metabolism, MRI, and disability in patients with MS [J]. Neurology, 1999, 53(1): 149-153. DOI: 10.1212/wnl.53.1.149.
- [11] Zhang M, Ni Y, Zhou Q, et al. ¹⁸F-florbetapir PET/MRI for quantitatively monitoring myelin loss and recovery in patients with multiple sclerosis: a longitudinal study [J]. Eclinicalmedicine, 2021, 37: 100982. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100982.
- [12] van der Weijden C, Ahmed A, van der Hoorn A, et al. Myelin imaging of the spinal cord in animal models and patients with multiple sclerosis using [¹¹C] MeDAS PET: a translational study [J]. J Nucl Med, 2025, 66(1): 136-141. DOI: 10.2967/jnumed.123.266896.
- [13] Zhang L, Hu K, Shao T, et al. Recent developments on PET radiotracers for TSPO and their applications in neuroimaging [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(2): 373-393. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.08.006.
- [14] Chauveau F, Becker G, Boutin H. Have (R)-[¹¹C] PK11195 challengers fulfilled the promise? A scoping review of clinical TSPO PET studies [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 49(1): 201-220. DOI: 10.1007/s00259-021-05425-w.
- [15] Politis M, Giannetti P, Su P, et al. Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability [J]. Neurology, 2012, 79(6): 523-530. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182635645.
- [16] Ratchford JN, Endres CJ, Hammoud DA, et al. Decreased microglial activation in MS patients treated with glatiramer acetate [J]. J Neurol, 2012, 259(6): 1199-1205. DOI: 10.1007/s00415-011-6337-x.
- [17] Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, et al. Brain ¹⁸F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(12): 3847-3858. DOI: 10.1007/s00259-021-05299-y.
- [18] Nabizadeh F, Ramezannezhad E, Sardaripour A, et al. [¹⁸F] FDG brain PET and clinical symptoms in different autoantibodies of autoimmune encephalitis: a systematic review [J]. Neurol Sci, 2022, 43(8): 4701-4718. DOI: 10.1007/s10072-022-06094-9.
- [19] Boyko M, Au K, Casault C, et al. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome [J]. J Neurol, 2020, 267(4): 1137-1146. DOI: 10.1007/s00415-019-09686-2.
- [20] Aydos U, Arhan E, Akdemir ÜÖ, et al. Utility of brain fluorodeoxyglucose PET in children with possible autoimmune encephalitis [J]. Nucl Med Commun, 2020, 41(8): 800-809. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001222.
- [21] Roman SN, Sadaghiani MS, Diaz-Arias LA, et al. Quantitative brain ¹⁸F-FDG PET/CT analysis in seronegative autoimmune encephalitis [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2024, 11(5): 1211-1223. DOI: 10.1002/acn3.52035.
- [22] Zhang M, Meng H, Zhou Q, et al. Microglial activation imaging using ¹⁸F-DPA-714 PET/MRI for detecting autoimmune encephalitis [J]. Radiology, 2024, 310(3): e230397. DOI: 10.1148/radiol.230397.
- [23] Meng H, He L, Chunyu H, et al. ¹⁸F-DPA714 PET/MRI as a potential imaging tool for detecting possible antibody-negative autoimmune encephalitis: a prospective study [J]. J Neurol, 2024, 271(12): 7592-7604. DOI: 10.1007/s00415-024-12690-w.
- [24] Viviano M, Barresi E, Siméon FG, et al. Essential principles and recent progress in the development of TSPO PET ligands for neuroinflammation imaging [J]. Curr Med Chem, 2022, 29(28): 4862-4890. DOI: 10.2174/0929867329666220329204054.

(收稿日期: 2025-01-02)