

## · 阿尔茨海默病生物标志物分子影像 ·

# $^{18}\text{F}$ -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

黄干<sup>1</sup> 张焱<sup>1</sup> 王成<sup>1</sup> 辛玫<sup>1</sup> 邵泓达<sup>1</sup> 王悦<sup>1</sup> 万良荣<sup>1</sup>邱菊<sup>1</sup> 徐群<sup>2</sup> 刘建军<sup>1</sup> 李霞<sup>3</sup> 张晨鹏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科,上海 200127;<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科,上海 200127;<sup>3</sup>上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年精神科,上海交通大学阿尔茨海默病诊治中心,上海 200030

通信作者:李霞, Email: lixia11111@sjtu.edu.cn; 张晨鹏, Email: zhangchenpeng1981@126.com

**【摘要】** 目的 探讨 $^{18}\text{F}$ -PI-2620 PET/CT 脑显像中 SUV 比值(SUVr)对不同认知障碍患者大脑内 tau 蛋白沉积模式的评估价值及其与认知的相关性。方法 本研究为横断面研究。回顾性纳入仁济医院 2019 年 12 月至 2022 年 11 月间 67 例受试者,包括 54 例阿尔茨海默病(AD)患者[男 21 例、女 33 例,年龄(68.6±7.8)岁]、7 例轻度认知障碍(MCI)患者[男 1 例、女 6 例,年龄(63.1±11.2)岁]和 6 名健康对照(HC)[男 4 名、女 2 名,年龄(69.0±5.8)岁]。对所有纳入者行 $^{18}\text{F}$ -PI-2620 PET/CT 检查,以小脑下部为参考脑区,获得额叶、颞叶、枕叶、顶叶、岛叶、全脑以及 10 个独立感兴趣脑区(杏仁核、眶额叶皮质、扣带回、枕上回、顶上回、顶下缘角回、楔前叶、颞下回、内嗅皮质和海马旁回)SUVr。检查前所有受试者行神经心理学认知量表评估[简易精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)]。采用单因素方差分析和最小显著差异 *t* 检验分析 3 组受试者 SUVr 的差异;通过 ROC 曲线分析获得各脑区 SUVr 鉴别 AD-MCI 和 AD-NC 的最佳界值;采用 Pearson 相关分析探讨 SUVr 与认知量表评分的相关性。结果 AD 组、MCI 组和 HC 组的全脑 SUVr 分别为 1.40±0.31、1.08±0.19 和 1.01±0.12。全脑和不同脑区分割方式获得 SUVr 的定量分析均可以鉴别 AD 与 HC 组、AD 与 MCI 组,组间 SUVr 差异有统计学意义(*F* 值:1.76~10.09, *t* 值:2.98~7.47, 均 *P*<0.05),但 HC 与 MCI 组间 SUVr 差异无统计学意义(*t* 值:0.17~1.53, 均 *P*>0.05)。ROC 曲线分析示以下 SUVr 界值鉴别诊断较好:AD 与 HC 组,全脑 1.18 (AUC=0.89)、杏仁核 1.13 (AUC=0.94)、海马旁回 1.26 (AUC=0.94);AD 与 MCI 组,全脑 1.06 (AUC=0.82)、杏仁核 1.18 (AUC=0.88)、颞下回 1.28 (AUC=0.88)。全脑及额叶、枕叶、顶叶、颞叶、岛叶的 SUVr 与 MMSE 和 MoCA 评分呈负相关(*r* 值:-0.64~-0.40, 均 *P*<0.05)。结论 在 $^{18}\text{F}$ -PI-2620 PET 脑显像中,SUVr 定量分析可以辅助鉴别 AD 与 HC、AD 与 MCI;全脑和五大大脑叶的 SUVr 与 MMSE 和 MoCA 评分存在负相关。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;认知功能障碍;tau 蛋白质类;吡啶类;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC3603200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00042

## Significance of $^{18}\text{F}$ -PI-2620 PET imaging for diagnosing tau protein deposition in patients with different cognitive disorders alongside cognitive correlation analysis

Huang Gan<sup>1</sup>, Zhang Yan<sup>1</sup>, Wang Cheng<sup>1</sup>, Xin Mei<sup>1</sup>, Shao Hongda<sup>1</sup>, Wang Yue<sup>1</sup>, Wan Liangrong<sup>1</sup>, Qiu Ju<sup>1</sup>, Xu Qun<sup>2</sup>, Liu Jianjun<sup>1</sup>, Li Xia<sup>3</sup>, Zhang Chenpeng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; <sup>3</sup>Department of Geriatric Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Alzheimer's Disease and Related Disorders Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

Corresponding authors: Li Xia, Email: lixia11111@sjtu.edu.cn; Zhang Chenpeng, Email: zhangchenpeng1981@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the values of  $^{18}\text{F}$ -PI-2620 PET/CT brain imaging with SUV ratio (SUVr) in the assessment of tau protein deposition in the brain of patients with different cognitive disorders

and its correlation with cognition. **Methods** This was a cross-sectional study. From December 2019 to November 2022, a total of 67 subjects including 54 patients with Alzheimer's disease (AD; 21 males, 33 females, age (68.6±7.8) years), 7 patients with mild cognitive impairment (MCI; 1 male, 6 females, age (63.1±11.2) years) and 6 healthy controls (HC; 4 males, 2 females, age (69.0±5.8) years) were enrolled retrospectively in Renji Hospital. All participants were examined by <sup>18</sup>F-PI-2620 PET/CT. SUVRs of brain regions were obtained, including frontal lobe, temporal lobe, occipital lobe, parietal lobe, insular lobe, whole brain, as well as 10 independent brain ROIs (amygdala, orbitofrontal cortex, cingulate gyrus, superior occipital gyrus, superior parietal gyrus, inferior angular gyrus, precuneus, inferior temporal gyrus, entorhinal cortex and parahippocampal gyrus), with inferior cerebellum cortex as the reference region. All participants were estimated by cognitive scales (mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA)). One-way analysis of variance and the least significant difference *t* test were used to compare the differences of SUVR in each brain region among HC, MCI and AD groups. ROC curve analysis was used to determine the optimal cut-off values of SUVR in each brain region for the differential diagnosis of AD-MCI and AD-HC. Pearson correlation analysis was employed to examine the correlations of SUVR with cognitive scale scores. **Results** The SUVR of whole brain was 1.40±0.31 in AD group, 1.08±0.19 in MCI group, and 1.01±0.12 in HC group. SUVR analysis in the whole brain and each brain region could distinguish AD from HC, AD from MCI (*F* values: 1.76–10.09, *t* values: 2.98–7.47, all *P*<0.05), but could not distinguish HC from MCI (*t* values: 0.17–1.53, all *P*>0.05). ROC curve analysis showed that the best cut-off value of SUVR was 1.18 for whole brain (AUC=0.89), 1.13 for amygdala (AUC=0.94) and 1.26 for parahippocampal gyrus (AUC=0.94) for differential diagnosis of AD and HC, which was 1.06 for whole brain (AUC=0.82), 1.18 for amygdala (AUC=0.88) and 1.28 (AUC=0.88) for infratemporal gyrus to differential diagnosis of AD and MCI. SUVRs of the whole brain, frontal, occipital, parietal, temporal and insula were significantly negatively correlated with MMSE and MoCA cognitive scale scores (*r* values: from -0.64 to -0.40, all *P*<0.05). **Conclusions** SUVR quantitative analysis in <sup>18</sup>F-PI-2620 PET imaging can assist the differential diagnosis of AD and HC, AD and MCI. The SUVRs of whole brain and five lobes show negative correlations with MMSE and MoCA scores.

**【Key words】** Alzheimer disease; Cognitive dysfunction; tau proteins; Pyridines; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2023YFC3603200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00042

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种逐渐发展的神经系统退行性疾病, 其病理学主要改变是细胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 的沉积和细胞内 tau 蛋白的异常聚集形成神经原纤维缠结。近年来的研究表明, 异常的 tau 蛋白沉积与神经元损伤及认知功能下降密切相关, 也成为 AD 诊断的重要标准之一。因此, 深入研究确定 tau 蛋白在大脑中的分布模式以及诊断的界值, 对于提高 AD 的准确诊断和疗效评估具有重要意义。

<sup>18</sup>F-PI-2620 是一种针对 tau 蛋白的第 2 代 PET 显像剂, 具有高度选择性和亲和性, 可为诊断 AD、疾病进展监测以及新治疗方法的开发提供重要信息<sup>[1]</sup>。本研究旨在观察不同认知障碍患者的 tau 蛋白沉积差异, 提出各脑区 SUV 比值 (SUV ratio, SUVR) 的诊断及鉴别诊断健康对照 (healthy controls, HC) 者、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者及 AD 患者的参考界值, 并探究 tau 蛋白在不同脑区的沉积模式与认知功能的相关性。

## 资料与方法

1. 研究对象。本研究为横断面研究。回顾性收集自 2019 年 12 月至 2022 年 11 月于仁济医院就

诊, 并行 <sup>18</sup>F-PI-2620 PET 检查的不同认知障碍的中老年人; 同期招募 HC 组。所有入选受试者由 2 名高年资医师诊断及复核。共 54 例 AD 患者、7 例 MCI 患者和 6 名 HC 者被纳入分析。

AD 及 MCI 组纳入标准: (1) 神经心理学评价及 MRI 检查符合《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南》AD 及 MCI 诊断标准<sup>[2]</sup>; (2) 最终完成 <sup>18</sup>F-PI-2620、<sup>18</sup>F-氟贝他吡 (Florbetapir, AV45)、<sup>18</sup>F-FDG 的 PET/CT 显像或 PET/MR 成像的 AD、MCI 患者<sup>[3]</sup>; (3) AD 组仅纳入 <sup>18</sup>F-AV45 PET 的视觉及计算机辅助结果 SUVR 均为阳性的患者<sup>[3]</sup>。HC 组纳入标准: 无认知损害及认知障碍家族史。受试者排除标准: 合并其他精神及神经疾病 (如癫痫等)、严重内科疾病 (如心肺功能衰竭等)、恶性肿瘤及颅内感染疾病 (如脑转移、脑炎等)。本研究经上海交通大学医学院附属仁济医院伦理批准 (批准号: 2020-新技-004), 所有受试者在检查前签署知情同意书。

2. 神经心理学测试评价量表。受试者均在显像前完成神经心理学测试评价量表评估, 包括简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA)。

3.  $^{18}\text{F}$ -PI-2620 PET 显像及视觉评估。 $^{18}\text{F}$ -PI-2620、 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -AV45 由本科自行生产制备。全部原料、流程及质量控制过程接受(美国 XingImaging 公司)授权及监控。采用 uEXPLORER 或 uMI780 PET/CT(上海联影医疗科技股份有限公司)显像。予患者静脉注射约(185.0±18.5) MBq/人,60 min 后扫描 20 min,采用有序子集最大期望值迭代法重建图像,层厚 2.88 mm。 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -AV45 与  $^{18}\text{F}$ -PI-2620 PET 显像时间相隔 1 d 以上,但不超过 2 个月。视觉评估阳性标准:任 1 个脑区只要有连续 3 个层面 tau 蛋白异常沉积,即认为 tau 蛋白阳性。

4. 图像预处理。使用 PET/CT 医学影像处理软件(uWS-MI)(上海联影医疗科技股份有限公司)对 PET 图像与软件自带模板进行刚性配准,以小脑皮质下部(小脑皮质中不包括小脑蚓部和毗邻蚓部的小脑前部灰质的部分)为参考区域<sup>[4]</sup>,全自动处理获得 SUVR。不区分左右脑,获得整个额叶、顶叶、枕叶、颞叶、岛叶、全脑和 10 个独立感兴趣脑区(杏仁核、眶额叶皮质、扣带回、枕上回、顶上回、顶下缘角回、楔前叶、颞下回、内嗅皮质和海马旁回)的 SUVR。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 20.0 软件进行统计分析,符合正态分布的定量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,采用单因素方差分析和最小显著差异  $t$  检验比较 3 组间定量资料的差异;定性资料采用例数(百分比)表示,采用  $\chi^2$  检验进行分析。通过 ROC 曲线分析获得组间各脑区 SUVR 鉴别诊断 HC、MCI 及 AD 患者的参考界值。采用 Pearson 相关分析探讨各脑分区 SUVR 与认知量表评分之间的相关性。 $P<0.05$  为差异或相关性有统计学意义。

## 结 果

1. 一般资料比较(表 1)。AD 组、MCI 组和 HC 组受试者间年龄( $F=1.47, P=0.238$ )和性别( $\chi^2=3.73, P=0.155$ )差异均无统计学意义。3 组中,AD 组的 MMSE 评分( $F=16.72, P<0.001$ )和 MoCA 评分( $F=25.39, P<0.001$ )最低,低于 MCI 组和 HC 组( $t$  值:3.41~13.87,  $P<0.001$ )。视觉评估中,AD 组均有 tau 蛋白沉积,HC 组和 MCI 组大脑皮质中 tau 蛋白均无明显异常沉积。不同类型受试者的 tau 蛋白沉积典型例图见图 1。

2. SUVR 定量比较(表 2)。(1)全脑和不同脑区的分析。3 组受试者不同脑区和全脑的 SUVR 的差异有统计学意义( $F$  值:4.55~7.56,均  $P<0.05$ ),其中 AD 组与 MCI 组、AD 组与 HC 组间差异有统计

学意义( $t$  值:3.14~6.81,均  $P<0.05$ ),HC 组与 MCI 组之间差异没有统计学意义( $t$  值:0.52~1.23,均  $P>0.05$ )。

ROC 曲线分析(表 2)示,全脑 SUVR 在 AD-MCI、AD-HC 组中的鉴别诊断效果最佳(AUC 值:0.82 和 0.89)。AD 组患者枕叶 SUVR 最高,为 1.64±0.48。取区分 HC 和 AD 组的最佳 SUVR 阈值时,AD 患者各个脑区 tau 蛋白阳性沉积率分别为:颞叶(SUVR 1.17;83%,45/54)、枕叶(SUVR 1.29;72%,39/54)、岛叶(SUVR 0.99;80%,43/54)、顶叶(SUVR 1.15;72%,39/54)、额叶(SUVR 1.09;70%,38/54)。

表 1 不同组别受试者的人口统计学资料及量表评分比较

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$ )	男/女 (例)	MMSE 评分 (分; $\bar{x}\pm s$ )	MoCA 评分 (分; $\bar{x}\pm s$ )
AD 组	54	68.6±7.8	21/33	13.08±6.74	9.11±5.74
MCI 组	7	63.1±11.2	1/6	24.75±3.59	20.00±3.08
HC 组	6	69.0±5.8	4/2	26.50±3.02	23.17±1.33
检验值		1.47	3.73 <sup>a</sup>	16.72	25.39
$P$ 值		0.238	0.155	<0.001	<0.001

注:<sup>a</sup>为  $\chi^2$  值,余检验值为  $F$  值;AD 为阿尔茨海默病,MCI 为轻度认知障碍,MMSE 为简易精神状态检查量表,MoCA 为蒙特利尔认知评估量表,HC 为健康对照

(2) 10 个独立感兴趣脑区的分析。在对 10 个独立感兴趣脑区进一步分析时,3 组受试者的 SUVR 差异有统计学意义( $F$  值:1.76~10.09,均  $P<0.05$ ;表 3),其中 AD 组与 MCI 组、AD 组与 HC 组间差异有统计学意义( $t$  值:2.98~7.47,均  $P<0.05$ ),HC 组与 MCI 组间的差异没有统计学意义( $t$  值:0.17~1.53,均  $P>0.05$ )。

ROC 曲线分析(表 3)示,AD-MCI、AD-HC 组中鉴别诊断最佳脑区为杏仁核(AUC 值:0.88 和 0.94)和颞下回(AUC 值:0.88 和 0.90)。当取区分 HC 和 AD 组的最佳 SUVR 阈值时,AD 患者 10 个独立感兴趣脑区 tau 蛋白阳性沉积率从高到低分别为:颞下回(SUVR 1.27;94%,51/54)、杏仁核(SUVR 1.13;87%,47/54)、海马旁回(SUVR 1.26;82%,44/54)、楔前叶(SUVR 1.17;80%,43/54)。

3. AD 患者各脑区 SUVR 与认知量表评分的相关性分析。额叶、枕叶、顶叶、颞叶、岛叶以及全脑 SUVR 均与 MMSE 和 MoCA 评分呈负相关( $r$  值:-0.64~-0.40,均  $P<0.05$ );进一步分析 10 个独立感兴趣脑区,除了杏仁核和海马旁回与 MMSE 和 MoCA 评分不相关( $r$  值:-0.10~0.12,均  $P>0.05$ )、内嗅皮质与 MMSE 评分不相关( $r=-0.24, P>0.05$ )外,其他脑区

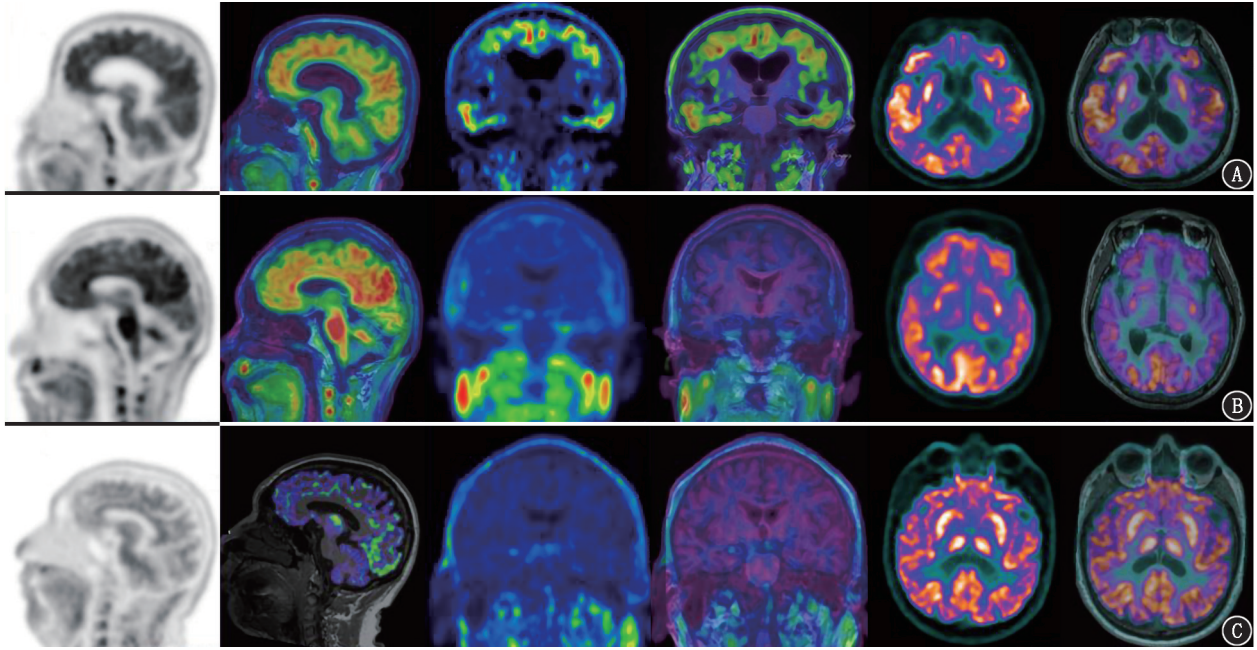


图 1 阿尔茨海默病 (AD) 患者 (A)、轻度认知障碍 (MCI) 患者 (B) 和健康对照 (HC) 者 (C) 的 3 种显像剂典型例图 [从左至右依次为同一受试者的 <sup>18</sup>F-氟贝他吡 (AV45) PET 图、<sup>18</sup>F-AV45 PET/MR 融合图、<sup>18</sup>F-PI-2620 PET 图、<sup>18</sup>F-PI-2620 PET/MR 融合图、<sup>18</sup>F-FDG PET、<sup>18</sup>F-FDG PET/MR 融合图]。A. AD 患者, 女, 75 岁, 大脑皮质内 β-淀粉样蛋白 (Aβ) 明显弥漫性沉积 (楔前叶为著), tau 蛋白明显弥漫性沉积 (双侧颞、颞叶为著), FDG 代谢在双侧颞、顶叶明显减低 (左侧为主); B. Aβ 阳性的 MCI 患者, 女, 69 岁, Aβ 明显弥漫性沉积 (楔前叶为著), 未见 tau 蛋白明显异常沉积, FDG 代谢在左侧颞叶略减低; C. HC 受试者, 男, 69 岁, 未见 Aβ 明显异常沉积, 未见 tau 蛋白明显异常沉积, FDG 代谢未见明显异常减低

表 2 不同认知障碍受试者全脑和不同脑区的 SUVR 及其对 AD、MCI、HC 组的鉴别诊断效能

脑区	SUVR ( $\bar{x} \pm s$ )			SUVR 最佳界值		灵敏度		特异性		AUC	
	AD	MCI	HC	AD-MCI	AD-HC	AD-MCI	AD-HC	AD-MCI	AD-HC	AD-MCI	AD-HC
全脑	1.40±0.31	1.08±0.19	1.01±0.12	1.06	1.18	0.87	0.72	0.71	1.00	0.82	0.89
枕叶	1.64±0.48	1.20±0.20	1.08±0.18	1.22	1.29	0.76	0.72	0.86	1.00	0.82	0.88
顶叶	1.56±0.49	1.10±0.23	0.97±0.13	1.10	1.15	0.74	0.72	0.86	1.00	0.79	0.88
颞叶	1.48±0.33	1.13±0.26	1.07±0.20	1.22	1.17	0.76	0.83	0.86	0.83	0.82	0.87
岛叶	1.21±0.27	0.94±0.14	0.95±0.10	0.92	0.99	0.87	0.80	0.71	0.83	0.82	0.82
额叶	1.33±0.37	1.02±0.13	0.99±0.08	1.11	1.09	0.67	0.70	0.86	1.00	0.77	0.81

注: AD 为阿尔茨海默病, MCI 为轻度认知障碍, HC 为健康对照, SUVR 为 SUV 比值; AD 组 (54 例) 与 HC (6 名) 及 MCI (7 例) 差异均有统计学意义, HC 与 MCI 组差异无统计学意义

SUVR 与 MMSE 和 MoCA 评分间均存在负相关 ( $r$  值:  $-0.61 \sim -0.24$ , 均  $P < 0.05$ )。

4. AD 患者 10 个独立感兴趣脑区间 tau 蛋白沉积的相关性分析。眶额叶皮质、扣带回、枕上回、顶上回、顶下缘角回、楔前叶、颞下回等各脑区 SUVR 间存在正相关 ( $r$  值:  $0.41 \sim 0.96$ , 均  $P < 0.01$ ), 其中楔前叶、顶下缘角回和顶上回 3 个脑区之间相关性最强 ( $r$  值:  $0.92 \sim 0.96$ , 均  $P < 0.01$ )。杏仁核 SUVR 主要与海马旁回和内嗅皮质的 SUVR 呈正相关 ( $r$  值:  $0.41 \sim 0.78$ , 均  $P < 0.01$ )。

### 讨 论

在 AD 中, tau 蛋白异常聚集形成纤维缠结是其

重要病理特征<sup>[5]</sup>。第 1 代 tau 蛋白显像剂 (如 <sup>18</sup>F-THK5351、<sup>11</sup>C-PBB3 等) 普遍存在对铁及单胺氧化酶的脱靶效应<sup>[6]</sup>, 而第 2 代显像剂 <sup>18</sup>F-PI-2620 具有更高的信噪比和更少的脱靶效应<sup>[7]</sup>, 且与四重复 (4R) 和三重复 (3R) tau 蛋白都能结合, 虽然其在脉络膜有随机生理性分布, 但并不是每个研究对象都出现, 因此成为近年来的研究热点<sup>[8]</sup>。

本研究证实, <sup>18</sup>F-PI-2620 在 AD 患者中呈全脑弥漫分布且显著增加, 与 HC 和 MCI 组差异均有统计学意义, 而其在枕叶半定量分析中沉积最明显, 与此前相关研究结论一致<sup>[1,9-11]</sup>; 推测枕叶沉积可能与显像剂非特异摄取导致本底较高有关。本研究提示, 杏仁核、颞下回等脑区 SUVR 判别 AD 患者 tau

表 3 不同认知障碍受试者 10 个独立感兴趣脑区的 SUVR 及其对 AD、MCI、HC 组的鉴别诊断效能

脑区	SUVR ( $\bar{x} \pm s$ )			SUVR 最佳界值		灵敏度		特异性		AUC	
	AD	MCI	HC	AD-MCI	AD-HC	AD-MCI	AD-HC	AD-MCI	AD-HC	AD-MCI	AD-HC
杏仁核	1.32±0.22	1.05±0.12	1.03±0.06	1.18	1.13	0.70	0.87	1.00	1.00	0.88	0.94
颞下回	1.96±0.57	1.31±0.40	1.14±0.42	1.28	1.27	0.94	0.94	0.86	0.83	0.88	0.90
枕上回	1.64±0.59	1.12±0.17	1.01±0.15	1.14	1.17	0.82	0.80	0.86	1.00	0.83	0.90
顶上回	1.60±0.62	1.02±0.15	0.93±0.14	1.31	1.13	0.63	0.74	1.00	1.00	0.83	0.89
海马旁回	1.46±0.20	1.24±0.13	1.14±0.10	1.40	1.26	0.63	0.82	1.00	1.00	0.81	0.94
楔前叶	1.75±0.62	1.18±0.35	1.03±0.13	1.13	1.17	0.82	0.80	0.86	1.00	0.81	0.91
顶下缘角回	1.68±0.61	1.08±0.24	0.93±0.14	1.11	1.10	0.76	0.78	0.86	1.00	0.81	0.90
扣带回	1.37±0.35	1.08±0.22	1.00±0.12	1.09	1.14	0.78	0.72	0.86	1.00	0.78	0.84
内嗅皮质	1.09±0.23	0.94±0.09	0.94±0.08	1.04	1.01	0.57	0.67	1.00	1.00	0.77	0.77
眶额叶皮质	1.43±0.48	1.07±0.13	1.10±0.09	1.12	1.20	0.72	0.61	0.86	1.00	0.76	0.73

注:阿尔茨海默病(AD)组(54例)与健康对照(HC)组(6名)及轻度认知障碍(MCI)组(7例)差异均有统计学意义,HC与MCI组差异无统计学意义;SUVR为SUV比值

蛋白沉积优势显著(AUC值:0.88~0.94),这与其他tau蛋白显像剂的结果类似<sup>[12-14]</sup>。tau蛋白沉积基本遵循Braak分期,早期主要在内嗅皮质<sup>[15-17]</sup>,早中晚期扩展至海马、内侧颞叶及边缘系统,然后扩展至新皮质<sup>[18-19]</sup>。另外,本研究还证实,<sup>18</sup>F-PI-2620在额叶、颞叶和顶叶的tau蛋白沉积与认知功能区域损伤关系更加密切( $r$ 值:-0.64~-0.40,均 $P<0.05$ ),这与以往研究结论相符<sup>[20-21]</sup>,但杏仁核和海马旁回、内嗅皮质与MMSE评分不相关。有研究报道认知正常的老年人和MCI患者中内侧颞叶也可以观察到tau蛋白沉积<sup>[22-23]</sup>,而有研究基于其他tau蛋白显像剂显像并通过皮质萎缩校正后发现,AD患者在这些脑区的tau蛋白异常沉积与MMSE评分相关<sup>[12-13]</sup>,因此推测本研究结果与未行校正、感兴趣脑区体积较小受到周围脉络丛的干扰及部分容积效应有关<sup>[24]</sup>。此外,本研究还发现,<sup>18</sup>F-PI-2620在HC、MCI和AD组中基底节处未见显著摄取;而在其他类型非AD的患者特别是在帕金森综合征患者中,摄取却明显增高<sup>[25]</sup>,但这需要进一步验证。本研究中HC和MCI组间SUVR差异没有统计学意义,这与国外研究结果相似:他们纳入了26例HC和36例MCI,发现2组各脑区的SUVR分别0.8~1.2和0.77~1.12,差异并无统计学意义<sup>[11]</sup>。有文献报道基线时tau蛋白负荷与随时间推移认知能力的下降间没有明显关联<sup>[21]</sup>,但也有研究发现MCI患者的SUVR在随访期显著增加<sup>[4]</sup>。考虑到本研究MCI入组患者较少且随访时间不足,评估临床前期认知障碍患者与正常患者中tau蛋白沉积还需进一步深入研究<sup>[18]</sup>。

本研究存在以下局限性:(1)HC组及MCI组样本量少,可能会影响SUVR的阈值判断,需要大样

本量验证;(2)本研究为横断面研究,入组的AD和MCI患者,均需要进行随访研究,以探讨tau蛋白的动态沉积过程;(3)<sup>18</sup>F-PI-2620在脑外皮肤/头皮、视网膜等有明显摄取升高,而颅内在黑质、脉络丛中亦可观察到高摄取,这可能影响图像判断<sup>[21]</sup>。

综上所述,<sup>18</sup>F-PI-2620作为新一代的tau蛋白显像剂,能够对AD患者进行无创性的脑tau蛋白评价。SUVR分析是一种有效的半定量测量方法,为AD的诊断、疾病监测以及药物研发提供了有力的工具。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄干:研究实施、论文撰写;张焱、王成、辛玫、邵泓达、王悦、万良荣、邱菊:统计学分析;徐群、刘建军、李霞、张晨鹏:研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Mormino EC, Toueg TN, Azevedo C, et al. Tau PET imaging with <sup>18</sup>F-PI-2620 in aging and neurodegenerative diseases [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(7): 2233-2244. DOI:10.1007/s00259-020-04923-7.
- [2] 中国痴呆与认知障碍指南写作组,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年中国痴呆与认知障碍诊断指南(一):痴呆及其分类诊断标准[J].中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.003.  
Writing Group of Chinese Guidelines 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(1): dementia and its diagnosis criteria [J]. Natl Med J China, 2018, 98(13): 965-970. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.003.
- [3] 张晨鹏,王成,辛玫,等. <sup>18</sup>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  $^{18}\text{F}$ -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.
- [4] Bullich S, Mueller A, De Santi S, et al. Evaluation of tau deposition using  $^{18}\text{F}$ -PI-2620 PET in MCI and early AD subjects—a MissionAD tau sub-study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14 (1): 105. DOI:10.1186/s13195-022-01048-x.
- [5] 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.
- [6] Yap SY, Frias B, Wren MC, et al. Discriminatory ability of next-generation tau PET tracers for Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2021, 144(8): 2284-2290. DOI:10.1093/brain/awab120.
- [7] Kroth H, Oden F, Molette J, et al. Discovery and preclinical characterization of [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620, a next-generation tau PET tracer for the assessment of tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46 (10): 2178-2189. DOI:10.1007/s00259-019-04397-2.
- [8] Tian M, Civelek AC, Carrio I, et al. International consensus on the use of tau PET imaging agent  $^{18}\text{F}$ -florbetapir in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49 (3): 895-904. DOI:10.1007/s00259-021-05673-w.
- [9] Maass A, Landau S, Baker SL, et al. Comparison of multiple tau-PET measures as biomarkers in aging and Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2017, 157: 448-463. DOI:10.1016/j.neuroimage.2017.05.058.
- [10] 叶茜, 马晓芬. 阿尔茨海默病的 PET 分子影像学研究进展 [J]. *分子影像学杂志*, 2023, 46(1): 175-180. DOI:10.12122/j.issn.1674-4500.2023.01.34.  
Ye X, Ma XF. Advances in PET molecular imaging of Alzheimer's disease [J]. *J Mol Imaging*, 2023, 46(1): 175-180. DOI:10.12122/j.issn.1674-4500.2023.01.34.
- [11] Jantarato A, Vachatanont S, Boonkawin N, et al. The evaluation of tau deposition with [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620 by using a semiquantitative method in cognitively normal subjects and patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Mol Imaging*, 2021, 2021: 6640054. DOI:10.1155/2021/6640054.
- [12] 王惟一, 王莹, 王梦洁, 等. 阿尔茨海默病中 tau 蛋白的  $^{18}\text{F}$ -MK6240 PET 显像研究及认知相关分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43 (10): 583-587. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220709-00217.  
Wang WY, Wang Y, Wang MJ, et al.  $^{18}\text{F}$ -MK6240 PET imaging of tau protein in Alzheimer's disease and cognitive correlation analysis [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(10): 583-587. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220709-00217.
- [13] Mattsson N, Insel PS, Donohue M, et al. Predicting diagnosis and cognition with  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 tau PET and structural MRI in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15 (4): 570-580. DOI:10.1016/j.jalz.2018.12.001.
- [14] Yan S, Zheng C, Paranjpe MD, et al. Association of sex and APOE  $\epsilon$ 4 with brain tau deposition and atrophy in older adults with Alzheimer's disease [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (23): 10563-10572. DOI:10.7150/thno.48522.
- [15] Sanchez JS, Hanseeuw BJ, Lopera F, et al. Longitudinal amyloid and tau accumulation in autosomal dominant Alzheimer's disease: findings from the Colombia-Boston (COLBOS) biomarker study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13 (1): 27. DOI:10.1186/s13195-020-00765-5.
- [16] Lee WJ, Brown JA, Kim HR, et al. Regional A $\beta$ -tau interactions promote onset and acceleration of Alzheimer's disease tau spreading [J]. *Neuron*, 2022, 110 (12): 1932-1943.e5. DOI:10.1016/j.neuron.2022.03.034.
- [17] Norton DJ, Parra MA, Sperling RA, et al. Visual short-term memory relates to tau and amyloid burdens in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12 (1): 99. DOI:10.1186/s13195-020-00660-z.
- [18] Ossenkoppele R, Leuzy A, Cho H, et al. The impact of demographic, clinical, genetic, and imaging variables on tau PET status [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48 (7): 2245-2258. DOI:10.1007/s00259-020-05099-w.
- [19] Rossano SM, Kreisl WC. Untangling the relationship between microglia and tau in Alzheimer's disease [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(12): 927-929. DOI:10.1016/j.tins.2021.10.002.
- [20] Tanner JA, Rabinovici GD. Relationship between tau and cognition in the evolution of Alzheimer's disease; new insights from tau PET [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(5): 612-613. DOI:10.2967/jnumed.120.257824.
- [21] Tezuka T, Takahata K, Seki M, et al. Evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620, a second-generation selective tau tracer, for assessing four-repeat tauopathies [J]. *Brain Commun*, 2021, 3 (4): fcab190. DOI:10.1093/braincomms/fcab190.
- [22] Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. PET imaging of tau deposition in the aging human brain [J]. *Neuron*, 2016, 89(5): 971-982. DOI:10.1016/j.neuron.2016.01.028.
- [23] Richter N, Bischof GN, Dronse J, et al. Entorhinal tau predicts hippocampal activation and memory deficits in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(4): 1601-1614. DOI:10.3233/JAD-200835.
- [24] Groot C, Villeneuve S, Smith R, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative disorders [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63 (Suppl 1): 20S-26S. DOI:10.2967/jnumed.121.263196.
- [25] Blazhenets G, Soleimani-Meigooni DN, Thomas W, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620 binding patterns in patients with suspected Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration [J]. *J Nucl Med*, 2023, 64 (12): 1980-1989. DOI:10.2967/jnumed.123.265856.

(收稿日期:2024-01-29)