

^{18}F -FDG 联合 ^{18}F -DTBZ PET/CT 显像对伴快速眼动睡眠期行为障碍帕金森病的诊断价值

杨萌 王心宇 王瑞芳 李彦鹏 王庆祝 王瑞华 陈平

郑州大学第一附属医院核医学科, 郑州 450052

通信作者: 王庆祝, Email: qingzhuwang@zzu.edu.cn

【摘要】 目的 通过 ^{18}F -FDG 脑代谢联合 ^{18}F -9-氟丙基-(+)-二氢丁苯那嗪 [FP-(+)-DTBZ, 简称 DTBZ] 脑囊泡单胺转运蛋白 2 (VMAT2) PET/CT 显像研究伴或不伴快速眼动睡眠期行为障碍 (RBD) 的帕金森病 (PD) 患者显像的特点, 分析其对此类 PD 的应用价值。方法 前瞻性收集 2022 年 7 月至 2023 年 6 月于郑州大学第一附属医院行 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -DTBZ PET/CT 显像且经临床确诊的原发性 PD 患者 50 例, 其中伴 RBD 的 PD 患者 18 例 [PD-RBD (+) 组; 男 16 例、女 2 例, 年龄 (59.2±9.3) 岁], 不伴 RBD 的 PD 患者 32 例 [PD-RBD (-) 组; 男 16 例、女 16 例, 年龄 (57.7±10.2) 岁], 同时纳入与 PD 患者年龄匹配的健康对照者 10 名 [男 5 名、女 5 名, 年龄 (60.3±9.6) 岁]。以枕叶皮质为参考脑区, 获得双侧纹状体、尾状核、前壳核、后壳核、伏隔核、黑质等脑区的 ^{18}F -DTBZ 特定摄取值比 (SUR), 纹状体前-后摄取梯度与其他半定量指标。采用单因素方差 [最小显著差异 (LSD)-*t* 检验]、Kruskal-Wallis 秩和检验 (Bonferroni 法校正)、两独立样本 *t* 检验及 Mann-Whitney *U* 检验分析数据; 采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关行相关性分析; 另行 ROC 曲线分析; 应用统计参数图 (SPM) 比较伴或不伴 RBD 的 PD 患者全脑葡萄糖代谢差异。结果 与 PD-RBD (-) 组相比, PD-RBD (+) 组简易精神状态检查量表 (MMSE) 评分、PD 睡眠量表 (PDSS) 评分均明显降低 (*z* 值: -3.12、-3.08, 均 $P < 0.01$), 其肢体症状重侧的对侧纹状体前-后摄取梯度也明显降低 ($t = -2.73, P = 0.009$), SPM 分析显示其对侧前额叶葡萄糖代谢升高 (t 值: 3.11~3.57, 均 $P < 0.001$)。2 组在双侧纹状体、尾状核、前壳核、后壳核、伏隔核、黑质的 SUR 均明显低于健康对照组 (F 值: 6.24~147.61, H 值: 8.66~24.43, 均 $P < 0.05$; 事后检验: LSD-*t* 检验及 Bonferroni 法校正, 均 $P < 0.01$)。在 PD-RBD (-) 组中, 对侧纹状体前-后摄取梯度与统一 PD 评分量表 (UPDRS) 评分及改良 Hoehn-Yahr (mH-Y) 分期呈负相关 ($r = -0.35, P = 0.048; r_s = -0.39, P = 0.026$); ROC 曲线分析显示以对侧纹状体前-后摄取梯度鉴别 PD-RBD (+) 和 PD-RBD (-) 时的 AUC 为 0.706 (95% CI: 0.562~0.851, $P = 0.016$), 灵敏度和特异性分别为 59.4% (19/32)、16/18。结论 PD-RBD (+) 组患者的对侧纹状体 VMAT2 前-后摄取梯度降低更明显, 且 2 组脑代谢存在差异, 提示伴与不伴 RBD 的 PD 患者可能存在不同的神经病理改变和不同的病理生理机制, ^{18}F -DTBZ PET/CT 显像可为疾病亚型的鉴别诊断提供影像学依据。

【关键词】 帕金森病; REM 睡眠行为障碍; 囊泡单胺转运蛋白质类; 丁苯那嗪; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目 (SBGJ202002051)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230728-00014

Diagnostic value of ^{18}F -FDG and ^{18}F -DTBZ PET/CT imaging for Parkinson's disease with rapid eye movement sleep behaviour disorder

Yang Meng, Wang Xinyu, Wang Ruifang, Li Yanpeng, Wang Qingzhu, Wang Ruihua, Chen Ping

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Wang Qingzhu, Email: qingzhuwang@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of ^{18}F -FDG and ^{18}F -9-fluoropropyl-(+)-dihydrotrabenazine (FP-(+)-DTBZ; short for DTBZ) brain vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) PET/CT imaging and analyze its clinical diagnostic value in Parkinson's disease (PD) patients with or without rapid eye movement sleep behaviour disorder (RBD). **Methods** From July 2022 to June 2023, 50 patients clinically confirmed with primary PD who underwent ^{18}F -FDG and ^{18}F -DTBZ PET/CT imaging in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were prospectively collected. Among them, 18 patients with PD accompanied by RBD (PD-RBD (+) group; 16 males, 2 females, age (59.2±9.3)

years); 32 patients without RBD (PD-RBD(-) group; 16 males, 16 females, age (57.7±10.2) years). Moreover, 10 healthy controls matched with the age of PD patients were included (5 males, 5 females, age (60.3±9.6) years). ¹⁸F-DTBZ specific uptake ratio (SUR) of bilateral striatum, caudate nucleus, anterior putamen, posterior putamen, nucleus accumbens, substantia nigra and other brain regions were obtained with occipital cortex as the reference region. Striatal anterior-posterior gradient and other related semi-quantitative indicators were calculated according to the corresponding formula. One-way analysis of variance (the least significant difference (LSD)-*t* test), Kruskal-Wallis rank sum test (Bonferroni correction), independent-sample *t* test and Mann-Whitney *U* test were used to analyze the data. Pearson correlation and Spearman rank correlation analyses were used to evaluate the correlations. ROC curve analysis was also performed. The differences in global glucose metabolism in two groups were compared using statistical parametric mapping (SPM). **Results** PD-RBD(+) group had a significantly lower Mini-Mental State Examination (MMSE) or PD Sleep Scale (PDSS) score than PD-RBD(-) group (*z* values; -3.12, -3.08, both *P*<0.01), and its contralateral striatal anterior-posterior gradient of the predominantly affected limbs was significantly lower than that in PD-RBD(-) group (*t* = -2.73, *P* = 0.009). SPM analysis showed that the glucose metabolism in the contralateral prefrontal lobe was higher than that in the PD-RBD(-) group (*t* values; 3.11-3.57, all *P*<0.001). ¹⁸F-DTBZ SUR in the bilateral striatum, caudate nucleus, anterior putamen, posterior putamen, nucleus accumbens, substantia nigra were considerably lower in both groups compared to the healthy control group (*F* values; 6.24-147.61, *H* values; 8.66-24.43, all *P*<0.05; post-hoc: LSD-*t* test, Bonferroni correction, all *P*<0.01). In the PD-RBD(-) group, contralateral striatal anterior-posterior gradient were negatively correlated with unified PD Rating Scale (UPDRS) score and modified Hoehn-Yahr (mH-Y) stage (*r* = -0.35, *P* = 0.048; *r_s* = -0.39, *P* = 0.026). The AUC for distinguishing PD-RBD(+) and PD-RBD(-) with a contralateral striatal anterior-posterior gradient was 0.706 (95% *CI*: 0.562-0.851, *P* = 0.016), with the sensitivity and specificity of 59.4% (19/32) and 16/18, respectively. **Conclusions** The decrease of contralateral striatal anterior-posterior gradient of VMAT2 is more obvious in patients with PD-RBD(+), and there are differences in brain metabolism between the two groups, suggesting that there may be different neuropathological changes and different pathophysiological mechanisms between PD patients with and without RBD. ¹⁸F-DTBZ PET/CT can provide imaging basis for the differential diagnosis of the disease subtypes.

【Key words】 Parkinson disease; REM sleep behavior disorder; Vesicular monoamine transport proteins; Tetrabenazine; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: Provincial-Ministry Joint Key Projects in Henan Province Medical Science and Technology Tackling Program (SBGJ202002051)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230728-00014

原发性帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以黑质纹状体多巴胺能神经元逐渐丧失为主要特征的神经退行性病变^[1]。快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠期行为障碍(REM sleep behaviour disorder, RBD)是一种以REM睡眠期间正常骨骼肌弛缓为特征的睡眠障碍,是许多患者在正式诊断为PD前20年就出现的标志性前驱症状之一。¹⁸F-FDG PET是反映脑内葡萄糖代谢的有效方法,其结合更客观的统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)可发现在PD脑内存在疾病特异性葡萄糖代谢改变,在PD研究领域获得越来越多的重视。研究表明,从特发性RBD(即无PD)到不伴RBD的PD,再到伴RBD的PD,壳核中的多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)水平逐渐降低^[2]。除测量DAT密度外,囊泡单胺转运蛋白2(vesicular monoamine transporter type 2, VMAT2)亦是检测黑质纹状体突触前多巴胺能神经元完整性的可靠指标^[3]。VMAT2常用的生物标志物是¹⁸F-9-氟丙基-(+)-二氢丁苯那嗪[9-fluoropropyl-(+)-di-

hydrotetrabenazine, FP-(+)-DTBZ,简称DTBZ]。本研究通过¹⁸F-FDG联合¹⁸F-DTBZ对伴RBD和不伴RBD的PD患者进行脑显像,结合SPM分析和半定量值进一步探讨其在伴RBD的PD中的应用价值,为疾病亚型的鉴别提供影像学依据,并为其制定个体化治疗方案,以降低此类人群预后不良发生率。

资料与方法

1.研究对象 本研究前瞻性纳入2022年7月至2023年6月于郑州大学第一附属医院核医学科先后行¹⁸F-DTBZ、¹⁸F-FDG PET显像并经临床确诊的原发性PD患者,根据RBD筛查问卷(RBD screening questionnaire, RBDSQ)及梅奥睡眠问卷(Mayo sleep questionnaire, MSQ),评估患者是否存在RBD症状。为了减少可能的假阳性病例,仅纳入有床伴且病史提供较明确的患者。本着自愿原则对部分阳性患者进行整夜多导睡眠监测(polysomnography, PSG)进一步明确诊断RBD,最终仅有8例患者行PSG进行确认,结果与问卷结果保持一致。共纳入50例患者,其中伴RBD的PD患者18例[PD-RBD

(+)组;男 16 例、女 2 例,年龄(59.2 ± 9.3)岁];不伴 RBD 的 PD 患者 32 例[PD-RBD(-)组;男 16 例、女 16 例,年龄(57.7 ± 10.2)岁]。同时,纳入与 PD 患者年龄匹配的健康对照者 10 名[男 5 名、女 5 名,年龄(60.3 ± 9.6)岁]。

PD 患者入选标准:患者均符合英国脑库 PD 临床诊断标准^[4]。排除标准:(1)继发性 PD 及帕金森叠加综合征;(2)合并脑卒中、颅脑外伤、脑血管病及脑肿瘤等脑部疾病;(3)合并其他系统严重疾病及恶性肿瘤病史。健康对照者入选标准:无神经或精神疾病、创伤性脑损伤、睡眠障碍、认知障碍或其他内科疾病病史。本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理批件号:2020-KY-0391-002)。患者检查前均签署知情同意书。

2. 资料收集。PET 显像前记录所有受试者的年龄、性别及 PD 患者的病程,PD 患者临床严重程度采用改良 Hoehn-Yahr(modified Hoehn-Yahr, mH-Y)分期进行评估,并采用统一 PD 评分量表(Unified PD Rating Scale, UPDRS)、非运动症状量表(non-Motor Symptoms Scale, NMSS)、简易精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)、PD 睡眠量表(PD Sleep Scale, PDSS)进行临床评分,评分前停用抗 PD 药物 12 h 以上。

3. 显像方法。同一患者 2 次 PET 显像于 2 周内完成,间隔至少 24 h。¹⁸F-FDG PET/CT 显像前患者空腹 6 h 以上,血糖控制在 11.1 mmol/L 以下。显像前患者停用抗 PD 药物至少 12 h。单次给药剂量:¹⁸F-DTBZ (370 ± 18) MBq 或¹⁸F-FDG 3.70~5.55 MBq/kg(按患者体质量),药物均由本院核医学科 PET 中心自行制备且放化纯>95%。静脉注射后在安静状态下封闭视听 60 min 后采用德国 Siemens 公司 Biograph True Point64(52) 环形 PET/CT 仪进行脑显像。先行 CT 扫描用于衰减校正(扫描参数:管电压 120 kV, 电流 300 mA,层厚 3~5 mm),然后同一视野内用三维模式进行 PET 脑显像 10 min,采用迭代法重建 PET 数据,获得横断面、冠状面、矢状面的 CT、PET、PET/CT 融合图像。

4. 图像处理。基于 T₁ MRI 图像在¹⁸F-DTBZ PET 图像上选择纹状体区及基底核团结构显示最清晰的 3 个连续层面逐一手动勾画伏隔核、中缝核、蓝斑核及黑质等 ROI,记录每个核团 SUV_{mean}。利用 Siemens 后处理系统 MI Neurology 的 Analysis 功能对图像进行处理,采用自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)图谱将大脑划分为 90 个 ROI,

可以得到整个纹状体、尾状核、壳核、丘脑、海马、小脑等 ROI 的 SUV_{mean}。选择缺乏 VMAT2 分布的枕叶皮质为参考区,计算各核团 VMAT2 的半定量值,即 DTBZ 特定摄取值比(specific uptake ratio, SUR) = (ROI SUV_{mean}/枕叶皮质 SUV_{mean}) - 1;纹状体前-后摄取梯度 = 尾状核 SUV_{mean}/壳核 SUV_{mean};不对称指数 = (症状轻侧 SUV_{mean} - 重侧 SUV_{mean}) / (症状轻侧 SUV_{mean} + 重侧 SUV_{mean}) (将肢体症状重侧定义为同侧,肢体症状轻侧定义为对侧)。应用 MRICro 软件将 PD 患者¹⁸F-FDG PET 图像医学数字成像和通信(digital imaging and communications in medicine, DICOM)格式数据转换为 Analyze 格式,在 MATLAB 2014a(美国 Mathworks)平台上,应用 SPM8 软件将图像按蒙特利尔神经病学研究所的脑图谱进行标准化,用 10 mm×10 mm×10 mm 的半高宽对标准化后图像进行平滑处理,得到分析图像。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 24.0 软件分析数据,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用单因素方差分析(事后两两比较采用最小显著差异 t 检验)、Kruskal-Wallis 秩和检验(事后两两比较采用 Bonferroni 法校正)比较 3 组间定量资料的差异;2 组比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。定性资料以频数(百分比)表示,采用 χ^2 检验进行分析。采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析评价半定量指标与各临床评分间的相关性。利用 ROC 曲线评估基于¹⁸F-DTBZ 显像所得参数对伴和不伴 RBD 的 PD 患者的鉴别能力。 $P<0.05$ 为差异或相关性具有统计学意义。对预处理过的¹⁸F-FDG PET 图像进行体素水平两独立样本 t 检验 SPM 统计分析,以未校正 $P<0.001$ 为检验水平。

结 果

1. 一般临床资料比较(表 1)。3 组受试者年龄差异无统计学意义($F=0.32, P=0.724$)。PD-RBD(+)组与 PD-RBD(-)组在病程、mH-Y 分期、UPDRS 评分、NMSS 评分等方面差异无统计学意义(t 值: 0.82、1.45, z 值: -1.50、-1.03;均 $P>0.05$);PD-RBD(+)组患者 MMSE 评分($z=-3.12, P=0.002$)及 PDSS 评分($z=-3.08, P<0.001$)均低于 PD-RBD(-)组。

2. ¹⁸F-DTBZ PET/CT 视觉分析。PD-RBD(+)组与 PD-RBD(-)组均表现为双侧壳核 VMAT2 分布不同程度缺失,视觉评估较难鉴别,需要结合半定量分析及 SPM 分析。(1)前-后摄取梯度性:双侧尾状核

VMAT2 分布尚均匀且基本对称,而双侧壳核呈不同程度 VMAT2 分布减低或缺失,以后壳核为著;(2) 不对称性:双侧壳核 VMAT2 分布不对称,以对侧壳核分布较低。健康对照组:双侧基底节显影清晰,横断面图示显像剂摄取主要分布在双侧尾状核及壳核,即 VMAT2 分布正常,呈“八”字形;另外伏隔核、中缝核、黑质也可见 VMAT2 分布,大脑皮质无 VMAT2 分布、呈本底显像剂摄取。典型病例显像图见图 1。

3. ¹⁸F-DTBZ 半定量指标的比较。3 组受试者在双侧纹状体、尾状核、前壳核、后壳核、伏隔核、黑质 SUR 的差异均有统计学意义(*F* 值:6.24~147.61,*H*

值:8.66~24.43;均 *P*<0.05),健康对照组在上述脑区的 SUR 明显高于 PD-RBD(+)组和 PD-RBD(-)组(事后检验采用最小显著差异 *t* 检验及 Bonferroni 校正,均 *P*<0.01),但后两者在上述脑区 SUR 的差异均无统计学意义(事后检验采用最小显著差异 *t* 检验及 Bonferroni 校正,均 *P*>0.05)。3 组受试者在双侧丘脑、中缝核、蓝斑核、海马、小脑 SUR 的差异均无统计学意义(*F* 值:0.09~1.78,*H* 值:0.33~0.50;均 *P*>0.05)。

PD-RBD(+)组的对侧纹状体前-后摄取梯度明显低于 PD-RBD(-)组(*t* = -2.73, *P* = 0.009)。余半定量指标差异均无明显统计学意义(*t* 值: -1.78 ~ -0.16,

表 1 3 组受试者临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数 (例)	男/女 (例)	年龄 (岁)	病程 (个月)	mH-Y 分期	MMSE 评分(分)	UPDRS 评分(分)	NMSS 评分(分)	PDSS 评分(分)
PD-RBD(+)组	18	16/2	59.2±9.3	33.8±20.4	2.0(1.0,3.0)	24(20,26)	46.7±20.8	26.0(17.5,41.0)	91.0(74.0,113.0)
PD-RBD(-)组	32	16/16	57.7±10.2	28.6±23.7	1.5(1.0,3.0)	28(25,29)	37.7±21.2	18.0(8.0,34.0)	126.5(120.0,138.0)
健康对照组	10	5/5	60.3±9.6	-	-	-	-	-	-
检验值		7.56 ^a	0.32 ^b	0.82 ^c	-1.03	-3.12	1.45 ^c	-1.50	-3.08
<i>P</i> 值		0.006	0.724	0.418	0.302	0.002	0.155	0.134	<0.001

注:^a为 χ^2 值,^b为*F*值,^c为*t*值,余检验值为*z*值;-为对照组,不参与比较;mH-Y 为改良 Hoehn-Yahr,MMSE 为简易精神状态检查量表,NMSS 为非运动症状量表,PD 为帕金森病,PDSS 为 PD 睡眠量表,RBD 为快速眼动睡眠期行为障碍,UPDRS 为统一 PD 评分量表

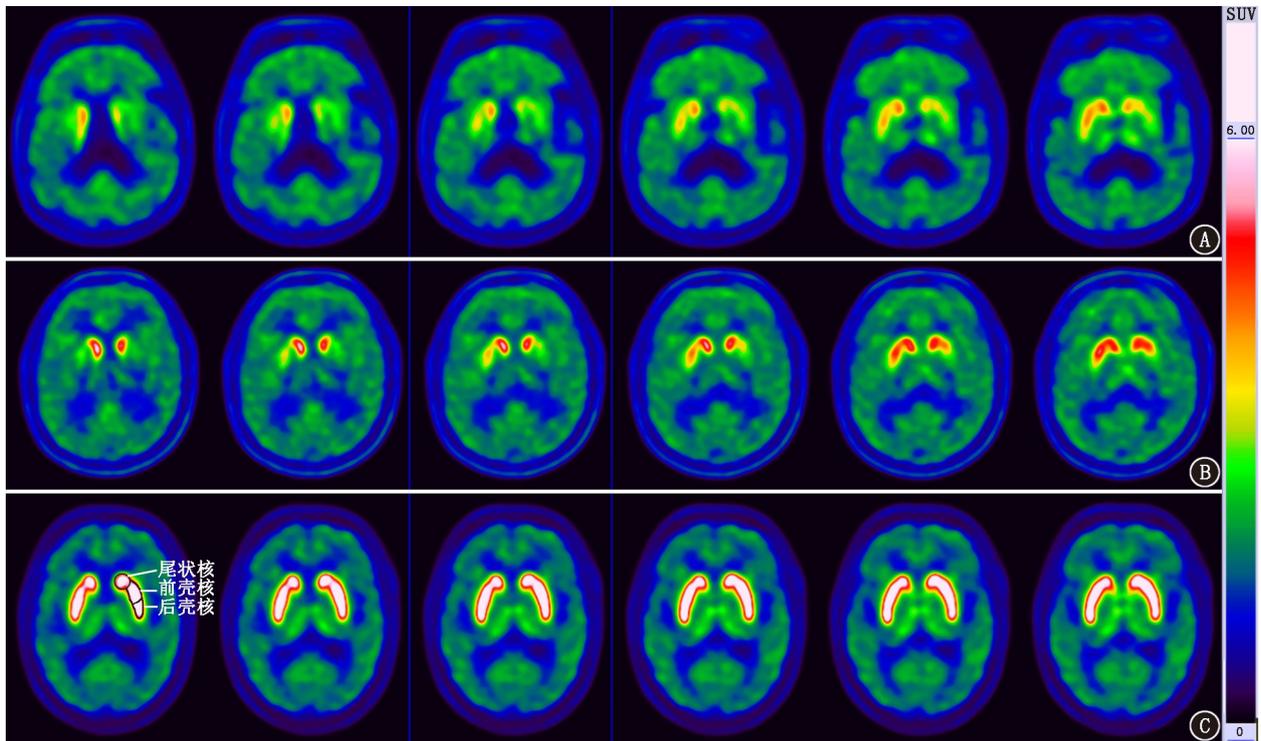


图 1 ¹⁸F-9-氟丙基-(+)-二氢丁苯那嗪(DTBZ)PET/CT 脑显像图。A.帕金森病(PD)-快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)(+)患者,男,69 岁, 双上肢静止性震颤伴运动迟缓 3 年余,右侧为主,睡眠中大声喊叫、幻觉、肢体乱动 5 年余;统一 PD 评分量表(UPDRS)评分 58 分,简易精神 状态检查量表(MMSE)评分 24 分,非运动症状量表(NMSS)评分 41 分,PD 睡眠量表(PDSS)评分 94 分;PET/CT 图示双侧壳核摄取呈不 对称性减低,以左侧壳核为著。B. PD-RBD(-)患者,男,73 岁,右上肢不自主抖动 1 年,右下肢进行性行走迟缓 8 个月余;UPDRS 评分 42 分, MMSE 评分 27 分,NMSS 评分 31 分,PDSS 评分 120 分;PET/CT 图示双侧壳核摄取呈不对称性减低,以左侧后壳核为著。C. 健康受试者, 男,77 岁。PET/CT 图示双侧基底节摄取均匀对称,呈“八”字形

表 2 PD-RBD(+)组与 PD-RBD(-)组半定量指标的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	前-后摄取梯度		不对称指数				
		同侧	对侧	纹状体	尾状核	壳核	前壳核	后壳核
PD-RBD(+)组	18	1.139±0.115	1.165±0.114	0.037±0.028	0.032±0.028	0.043±0.039	0.055±0.037	0.073±0.053
PD-RBD(-)组	32	1.234±0.208	1.295±0.223	0.040±0.027	0.033±0.028	0.057±0.045	0.061±0.055	0.039(0.017, 0.122)
检验值		-1.78	-2.73	-0.28	-0.16	-1.11	-0.45	-0.12 ^a
P 值		0.081	0.009	0.778	0.873	0.273	0.657	0.903

注:^a为 z 值,余为 t 值;PD 为帕金森病, RBD 为快速眼动睡眠期行为障碍

$z = -0.12$; 均 $P > 0.05$)。具体见表 2。

4. 相关性分析。在 PD-RBD(-) 组中, 对侧纹状体前-后摄取梯度与 UPDRS 评分及 mH-Y 分期呈负相关($r = -0.35, P = 0.048$; $r_s = -0.39, P = 0.026$), 与病程、NMSS 评分、MMSE 评分、PDSS 评分均不相关($r = -0.19, r_s$ 值: $-0.16, 0.14, 0.12$, 均 $P > 0.05$)。在 PD-RBD(+) 组中, 对侧纹状体前-后摄取梯度与病程、mH-Y 分期及上述各临床评分均无相关性(r 值: $-0.30, -0.22, r_s$ 值: $-0.19, 0.45, -0.01, 0.04$, 均 $P > 0.05$)。

5. ROC 曲线分析(图 2)。以对侧纹状体前-后摄取梯度最佳阈值为 1.262 鉴别 PD-RBD(+) 和 PD-RBD(-) 时, AUC 为 0.706 (95% CI: 0.562 ~ 0.851, $P = 0.016$), 灵敏度和特异性分别为 59.4% (19/32)、16/18。

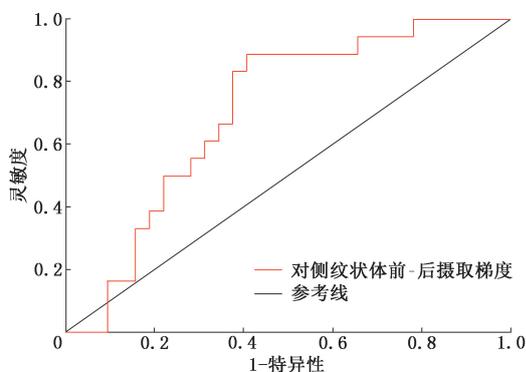


图 2 对侧纹状体前-后摄取梯度鉴别 50 例伴或不伴快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)帕金森病患者的 ROC 曲线

6. 基于体素水平的 SPM 分析 PD-RBD(+) 及 PD-RBD(-) 组 ¹⁸F-FDG PET 代谢差异脑区图(图 3)。SPM 分析未发现 PD-RBD(-) 组比 PD-RBD(+) 组异常增高的脑区, 而对侧前额叶葡萄糖代谢低于 PD-RBD(+) 组(t 值: $3.11 \sim 3.57$, 均 $P < 0.001$)。

讨 论

特发性 RBD 被认为是 α -突触核蛋白病如 PD、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)的前驱状态^[5]。前瞻性 SPECT 研究显示, 若患者同时存在

RBD 及低纹状体 DAT 结合度, 则在 2.5 年后有 30% 的概率发展为以 PD 为主的神经退行性疾病^[6]。研究表明伴 RBD 的 PD 患者作为独特的临床亚型, 其震颤症状较少, 痴呆和幻觉的风险增加, 自主神经功能障碍较多^[7]。临床上 PD 表现出明显的异质性, 提示伴或不伴 RBD 的 PD 患者间可能存在不同的神经病理改变、不同的病理生理机制及不同亚型的症状特点, 对于药物疗效、病情预后有着明显的区别。

¹⁸F-DTBZ PET/CT 可直接反映黑质纹状体 VMAT2 分布变化, 检测黑质纹状体突触前多巴胺能神经元完整性^[3]。本研究对伴 RBD 和不伴 RBD 的 PD 患者及健康对照者展开研究, 结果显示, PD 患者双侧纹状体、尾状核、前壳核、后壳核、伏隔核、黑质 ¹⁸F-DTBZ SUR 均明显低于健康对照组, 此结果与众多学者研究一致^[3, 8-9]。另外, PD-RBD(+) 组患者中 16/18 为男性, 明显高于 PD-RBD(-) 组患者的 50% (16/32), 这与 Chou 等^[10] 发现相似: 男性及年龄超过 60 岁的 RBD 患者罹患 PD 的可能性更高。Xu 等^[7] 发现伴 RBD 的 PD 患者多巴胺能损害更严重, 本研究亦发现 PD-RBD(+) 组患者双侧纹状体、尾状核、前壳核、后壳核及伏隔核的 SUR 均低于 PD-RBD(-) 组, 但差异无统计学意义。先前多数研究表明, 在 PD 患者最开始出现典型运动症状之前数年或十余年, 就已经出现特征性的神经系统病理改变, 非运动症状被认为比运动症状早出现 20 年^[11-12], 由于大多数患者就诊时已出现相关肢体运动症状, 而此时黑质多巴胺能神经元的毁损通常已达到 60% ~ 80%^[13], 这可能是本研究中 PD-RBD(+) 与 PD-RBD(-) 2 组间各脑区 SUR 差异无统计学意义的原因。

本研究中, PD-RBD(+) 组对侧纹状体前-后摄取梯度即对侧纹状体前-后摄取梯度低于 PD-RBD(-) 组, 此结果说明 PD-RBD(+) 组尾状核比壳核多巴胺功能损害更严重, 正如 1 项长期随访研究显示, 随着疾病的进展, 伴 RBD 的 PD 患者较不伴 RBD 的 PD 患者表现出更快速的黑质纹状体多巴胺功能损害, 主要体现在受累轻侧半球的尾状核^[7]。壳核和

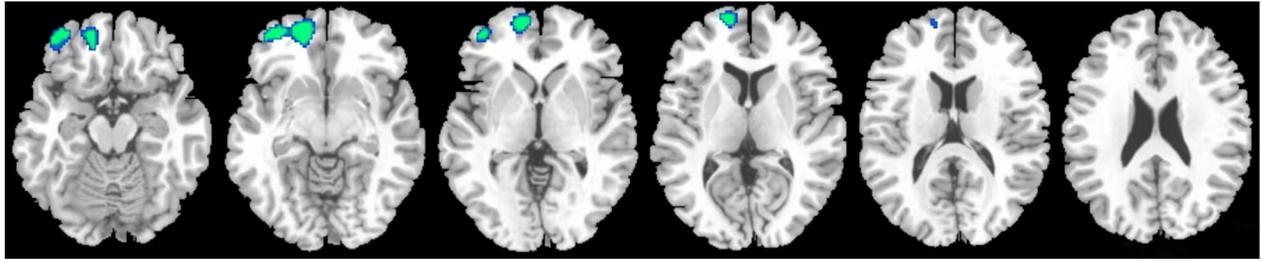


图3 18例帕金森病(PD)-快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)(+)患者与32例PD-RBD(-)患者¹⁸F-FDG PET/CT图像的统计参数图(SPM)分析结果。PD-RBD(-)组较PD-RBD(+)组对侧前额叶¹⁸F-FDG代谢减低,彩色部位即代谢减低的差异脑区

尾状核同属黑质-纹状体系统,但功能大不相同,壳核与辅助运动皮质紧密相连,主要参与运动功能调控;尾状核依次与背外侧前额叶皮质和外侧眶前叶皮质相连,该区域功能减退与PD认知障碍有关^[14]。本研究中PD-RBD(+)组患者MMSE评分低于PD-RBD(-)组患者,提示尾状核可能通过皮质间投射联系参与PD-RBD(+)组患者的认知损害。另外,SPM分析显示PD-RBD(+)组患者对侧前额叶皮质代谢高于PD-RBD(-)组,这与卢洁^[15]的研究结果相似;RBD患者的典型¹⁸F-FDG PET表现包括双侧额叶、海马、脑桥、丘脑及小脑后部等脑区代谢增高,双侧颞上回、枕叶等脑区代谢减低,这可能提示PD-RBD(+)患者的认知功能障碍与其皮质-纹状体的功能连接有一定相关性。然而,本研究中PD-RBD(+)组患者的对侧纹状体前后摄取梯度与mH-Y分期及UPDRS评分之间没有明显的相关性,可能因为尾状核及壳核多巴胺功能均呈不同程度减退;其次,PD患者的认知障碍也可能是非多巴胺功能障碍共同导致,据文献报道,PD患者的去甲肾上腺素能^[16-17]、5-羟色胺能、胆碱能系统^[18]以及葡萄糖代谢活动^[19]均发生退化。¹⁸F-DTBZ与VMAT2结合具有高效特异性,但同时仍有极少部分可与5-羟色胺、去甲肾上腺素受体结合,因此,不能完全排除¹⁸F-DTBZ量化过程中其他神经递质的影响。另外,相关性并不意味着因果关系,尾状核多巴胺神经支配的丧失可能是更晚期疾病的标志,这反过来可能与更严重的认知障碍有关。此外,本研究ROC曲线分析发现以对侧纹状体前后摄取梯度鉴别PD-RBD(+)组和PD-RBD(-)组患者的AUC较大且特异性较高,即误诊率较低,表明¹⁸F-DTBZ PET显像可为伴或不伴RBD的PD患者这一特殊亚型的鉴别提供影像学依据。

本研究局限性在于:(1)本研究通过RBDSQ及MSQ筛查RBD患者,仅部分患者行PSG确诊,存在一定的假阳性率和假阴性率;但RBDSQ简便易行,

对RBD的评估和诊断具有很高的特异性和灵敏度;(2)本研究认知评估仅使用MMSE,未对认知功能的各个领域进行评估,有必要提高涉及各个认知领域的评分;(3)手动勾画ROI可能对研究结果造成一定的偏倚,但不需要额外的软件,对于临床医师方便易操作,需要进一步扩大样本量进行研究验证。

综上,本研究通过对伴或不伴RBD的PD患者行¹⁸F-FDG、¹⁸F-DTBZ脑显像,阐明了VMAT2显像在此类PD中的代谢特点,发现伴RBD的PD患者对侧纹状体VMAT2前后摄取梯度降低更明显,且脑代谢存在差异,此类患者具有特定的功能神经影像特征,支持伴RBD的PD可能是PD一个表型的假设,提示伴RBD的PD患者有可能在疾病进展及治疗效果上存在差异,这将为PD个体化诊断和治疗提供重要的影像学依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨萌:研究设计与实施、数据收集、论文撰写;王心宇、陈平:研究设计指导、论文修改;王瑞芳:影像诊断;李彦鹏:显像剂制备及质控;王庆祝、王瑞华:论文审阅

参 考 文 献

- [1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- [2] Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls[J]. Sleep, 2003, 26(5): 507-512. DOI:10.1093/sleep/26.5.507.
- [3] Wood H. Parkinson disease: ¹⁸F-DTBZ PET tracks dopaminergic degeneration in patients with Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(6): 305. DOI:10.1038/nrneurol.2014.81.
- [4] Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 1992, 32 Suppl: S125-127. DOI:10.1002/ana.410320721.
- [5] Kim YK, Yoon IY, Kim JM, et al. The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(3): 487-492. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02854.x.
- [6] Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, et al. Decreased striatal dopa-

- mine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected][J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1070-1077. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70216-7.
- [7] Xu Q, Jiang C, Ge J, et al. The impact of probable rapid eye movement sleep behavior disorder on Parkinson's disease: a dual-tracer PET imaging study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 95: 47-53. DOI:10.1016/j.parkreldis.2021.11.035.
- [8] 吴平, 邹剑军, 孙逊, 等. 突触前多巴胺能 PET 显像结果判读要素[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(4): 236-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211103-00382.
- Wu P, Wu JJ, Sun X, et al. Interpretation of presynaptic dopaminergic PET imaging results[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(4): 236-241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211103-00382.
- [9] Valli M, Cho SS, Uribe C, et al. VMAT2 availability in Parkinson's disease with probable REM sleep behaviour disorder [J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 165. DOI:10.1186/s13041-021-00875-7.
- [10] Chou PS, Lai CL, Chou YH, et al. Sleep apnea and the subsequent risk of Parkinson's disease: a 3-year nationwide population-based study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 959-965. DOI:10.2147/NDT.S134311.
- [11] Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(13): 1799-1807. DOI:10.1002/mds.22242.
- [12] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(2): 79-84. DOI:10.1016/j.parkreldis.2009.08.007.
- [13] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models[J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909. DOI:10.1016/S0896-6273(03)00568-3.
- [14] Jokinen P, Brück A, Aalto S, et al. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(2): 88-93. DOI:10.1016/j.parkreldis.2008.03.005.
- [15] 卢洁. PET 脑成像用于诊断帕金森病研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2023, 39(10): 1441-1444. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.001.
- Lu J. Research progresses of PET brain imaging for diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2023, 39(10): 1441-1444. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.001.
- [16] Kotagal V, Albin RL, Müller ML, et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(4): 560-568. DOI:10.1002/ana.22691.
- [17] Meyer PT, Frings L, Rücker G, et al. ¹⁸F-FDG PET in Parkinsonism: differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(12): 1888-1898. DOI:10.2967/jnumed.116.186403.
- [18] Sommerauer M, Fedorova TD, Hansen AK, et al. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an ¹¹C-MeNER PET and neuromelanin MRI study[J]. *Brain*, 2018, 141(2): 496-504. DOI:10.1093/brain/awx348.
- [19] Arnaldi D, Morbelli S, Brugnolo A, et al. Functional neuroimaging and clinical features of drug naive patients with de novo Parkinson's disease and probable RBD[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 29: 47-53. DOI:10.1016/j.parkreldis.2016.05.031.

(收稿日期:2023-07-28)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2024 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

AUC(area under curve), 曲线下面积

CI(confidence interval), 可信区间

CT(computed tomography), 计算机断层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

FDG(fluorodeoxyglucose), 脱氧葡萄糖

HAV(hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin), 血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

PBS(phosphate buffered solution), 磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射断层摄影术

PLT(platelet count), 血小板计数

RBC(red blood cells), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

ROC(receiver operating characteristic), 受试者工作特征

ROI(region of interest), 感兴趣区

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层摄影术

SUV(standardized uptake value), 标准摄取值

SUV_{max}(maximum standardized uptake value), 最大标准摄取值SUV_{mean}(mean standardized uptake value), 平均标准摄取值

WBC(white blood cells), 白细胞

WHO(World Health Organization), 世界卫生组织

本刊编辑部