

阿尔茨海默病患者 A β 和 tau PET 显像负荷与认知功能和血浆 p-tau217 的关系

余秋明¹ 谢强² 吕心怡³ 杨易² 潘博² 倪明^{1,2}

¹蚌埠医科大学研究生院,蚌埠 233000;²中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)核医学科,合肥 230001;³中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经内科,合肥 230001

通信作者:倪明, Email: niming1984@ustc.edu.cn

【摘要】 目的 分析 β -淀粉样蛋白(A β)、tau PET 显像负荷在阿尔茨海默病(AD)疾病连续体中的变化,并探讨其与认知功能和血浆磷酸化 tau217(p-tau217)的关系。**方法** 该回顾性队列研究纳入 2020 年 8 月至 2024 年 9 月于中国科学技术大学附属第一医院核医学科行 ¹⁸F-Florbetapir、¹⁸F-Flortaucipir PET/CT 检查的 AD 患者 88 例,包括 AD 源性轻度认知障碍(MCI)44 例[男 16 例,女 28 例,年龄 60.5(57.0, 69.8)岁]和 AD 源性痴呆(ADD)44 例[男 15 例,女 29 例,年龄 62.0(57.2, 66.0)岁],另设认知正常对照(NC)20 例[男 8 例,女 12 例,年龄 59.0(55.2, 63.2)岁]。使用 Centiloid (CL)值表示 A β 负荷,使用全脑 SUV 比值(SUV_{global})和颞叶复合区 SUV 比值(SUV_{meta-temporal})表示 tau 蛋白负荷。多组间参数比较行单因素方差分析或 Kruskal-Wallis 秩和检验。用 Spearman 秩相关分析不同指标间的相关性。用二元 logistic 回归分析构建参数联合模型,采用 ROC 曲线分析单参数及联合模型的诊断效能,组间 AUC 比较行 Delong 检验。**结果** 与 NC 组相比,MCI 和 ADD 组的 CL 值、SUV_{global}、SUV_{meta-temporal}和血浆 p-tau217 明显升高(H 值:49.76、51.48、50.70, $F=173.55$, 均 $P<0.001$)。CL 值、SUV_{global}、SUV_{meta-temporal}与简易精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分呈负相关(r_s 值:-0.72~-0.33, 均 $P<0.001$),与血浆 p-tau217 水平呈正相关(r_s 值:0.42~0.74, 均 $P<0.001$)。在区分 MCI 与 ADD 时,SUV_{global} 的鉴别效能最高[AUC = 0.74(95% CI: 0.63~0.84)]。SUV_{global} 与 MMSE 和 MoCA 评分的联合模型预测效能[AUC = 0.97(95% CI: 0.93~1)]较 SUV_{global} 明显升高($Z=3.29$, $P=0.001$),并带来一定的临床净获益[综合判别改善指数(IDI) = 0.46, 净重分类指数(NRI) + 为 20.45%]。**结论** A β 和 tau PET 显像负荷与认知功能下降和血浆 p-tau217 升高相关,tau 蛋白对认知衰退的影响更显著,多维度评估策略为 AD 早期干预提供新路径。

【关键词】 阿尔茨海默病;淀粉样 β 肽类;tau 蛋白质类;生物标记;血浆;正电子发射断层显像术; p-tau217

基金项目:医学人工智能联合基金(MAI2022Q017)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250923-00338

Association of A β and tau PET imaging burden with cognitive function and p-tau217 in patients with Alzheimer disease

Yu Qiuming¹, Xie Qiang², Lyu Xinyi³, Yang Yi², Pan Bo², Ni Ming^{1,2}

¹Graduate School, Bengbu Medical University, Bengbu 233000; ²Department of Nuclear Medicine, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001; ³Department of Neurology, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001

Corresponding author: Ni Ming, Email: niming1984@ustc.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the changes of β -amyloid (A β) and tau PET imaging burden in the Alzheimer disease (AD) continuum, and explore their relationships with cognitive function and phosphorylated tau217 (p-tau217). **Methods** This retrospective cohort study included 88 patients with AD and 20 cognitively normal controls (NC; 8 males, 12 females, age 59.0(55.2, 63.2) years). The AD group comprised 44 patients (16 males, 28 females, age 60.5(57.0, 69.8) years) with AD-derived mild cognitive impairment (MCI) and 44 (15 males, 29 females, 62.0(57.2, 66.0) years) with dementia due to AD (ADD). All participants underwent both ¹⁸F-Florbetapir and ¹⁸F-Flortaucipir PET/CT scans at the Department of Nuclear Medicine, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, from August 2020 to September 2024. Centiloid (CL) value was used to represent A β burden, and whole-brain

SUV ratio ($SUVR_{global}$) and meta-temporal region SUV ratio ($SUVR_{meta-temporal}$) were used to represent tau protein burden. Differences of parameters among 3 groups were compared by using one-way analysis of variance or Kruskal-Wallis rank sum test. Spearman rank correlation was applied for correlation analysis. Combined models of multiple parameters were constructed binary logistic regression analysis. The ROC curve analysis was used to determine the diagnostic efficacies of single parameter and combined models, and AUCs were compared (DeLong test). **Results** The CL value, $SUVR_{global}$, $SUVR_{meta-temporal}$, and plasma p-tau217 in MCI and ADD groups were significantly higher than those in NC group (H values: 49.76, 51.48, 50.70, $F=173.55$, all $P<0.001$). The CL value, $SUVR_{global}$, and $SUVR_{meta-temporal}$ were negatively correlated with Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores (r_s values: -0.72 to -0.33 , all $P<0.001$), and positively correlated with plasma p-tau217 (r_s values: $0.42-0.74$, all $P<0.001$). When distinguishing between the MCI and ADD groups, $SUVR_{global}$ had the highest diagnostic efficacy (AUC=0.74, 95% CI: 0.63–0.84). The combined model integrating $SUVR_{global}$, MMSE, and MoCA scores demonstrated significantly superior diagnostic performance (AUC=0.97, 95% CI: 0.93–1) compared to $SUVR_{global}$ ($Z=3.29$, $P=0.001$), yielding significant clinical net benefit (integrated discrimination improvement (IDI)=0.46, net reclassification improvement (NRI)+ was 20.45%). **Conclusions** Both A β and tau PET imaging burden associate with cognitive decline and elevated plasma p-tau217, with tau protein demonstrating stronger effects on cognitive deterioration. Multidimensional assessment advances early intervention strategies for AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Amyloid beta-peptides; tau proteins; Biomarkers; Plasm; Positron-emission tomography; p-tau217

Fund program: Joint Fund for Medical Artificial Intelligence (MAI2022Q017)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250923-00338

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 以进行性认知功能障碍和生活能力减退为主要临床特征,对公共卫生和经济产生重大影响^[1]。AD 病理特征包括 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积、tau 蛋白过度磷酸化形成神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 以及神经元丢失^[2-3]。A β 和 tau PET 凭借高灵敏度与高特异度优势,为 AD 早期识别、病程评估等提供了影像学依据^[3-4]。血液标志物检测成本低廉且易获取,其中血浆磷酸化 tau217 (phosphorylated tau217, p-tau217) 在预测早期 AD 患者 A β 和 tau 蛋白的沉积中有较高灵敏度^[5-6]。基于此,2024 年阿尔茨海默病协会发表了修订版 AD 诊断和分期标准,指出核心标志物 1 阳性 (如血浆 p-tau217, A β PET) 可满足 AD 生物学诊断,核心标志物 2 (如 tau PET) 主要用于 AD 生物学期分期^[7]。AD 被认为是连续谱系疾病,包括临床前阶段、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 阶段和 AD 源性痴呆 (dementia due to AD, ADD),早期诊断 AD 对于疾病的预后至关重要^[8]。本研究旨在分析 A β 、tau PET 显像负荷在 AD 疾病连续体中的变化特征,并探讨其与神经认知功能评分及血浆 p-tau217 水平的关联性。

资料与方法

1. 研究对象。本研究为回顾性队列研究,所有受试者来源于中国衰老与神经退行性疾病研究队列 (China Aging and Neurodegenerative Initiative, CANDI)^[9],包括 2020 年 8 月至 2024 年 9 月在中国科学技术大学

附属第一医院核医学科同时行 ^{18}F -Florbetapir、 ^{18}F -Flortaucipir PET/CT 检查的 AD 患者和认知正常对照 (normal controls, NC) 共 207 例。用简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 及蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评估受试者的认知功能状态。AD 患者 (包括 MCI 和 ADD) 诊断标准符合 AD 诊断与分期修订标准^[7]。MCI 患者需同时满足以下诊断标准: (1) 患者有记忆减退的主诉; (2) 客观检查显示有 1 个或多个认知域损害; (3) 日常生活能力正常; (4) MMSE 评分 24~30 分; (5) 临床痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating, CDR) 评分 = 0.5^[10]。排除标准: (1) PET 图像质量不佳,无法完成影像诊断判读及软件后续处理 ($n=15$); (2) 未完成三维 T₁ 扫描 ($n=20$); (3) 未完成认知评价量表 ($n=26$); (4) 未完成血浆 p-tau 217 检测 ($n=38$)。最终本研究纳入 44 例 MCI、44 例 ADD 和 20 例 NC。

本研究遵循《赫尔辛基宣言》,方案经过中国科学技术大学附属第一医院医学研究伦理委员会审批 (批件号:2020KY 伦审第 203 号),受试者均签署书面知情同意书。

2. PET/CT 及 MR 图像采集。(1) PET/CT 显像仪器为德国 Siemens 公司的 Biograph HR16 型 ($n=51$) 或该公司的 Biograph Vision 600 型 ($n=57$),通过德国 Siemens Eclipse RD 回旋加速器及相应生产模块 (Trasis AllinOne) 合成显像剂,放化纯大于 95%。显像前按患者体质量静脉注射显像剂 ^{18}F -

Florbetapir [$3.7 (\pm 10\%) \text{ MBq/kg}$] 或 ^{18}F -Flortaucipir [$2.2 (\pm 10\%) \text{ MBq/kg}$], 等待患者安静休息约 50 min 或 80 min 后行脑部 PET/CT 扫描。扫描范围自颅顶至颅底, 首先行脑部 CT 扫描以便进行 PET 衰减校正, 扫描参数: 电流 300 mA, 电压 120 kV, 层厚 3 mm, 层间距 2 mm; PET 图像为三维采集模式, 2 种显像 PET 采集时间均为 20 min。采用有序子集最大期望值迭代法 (ordered subsets expectation maximization, OSEM) 重建图像, Biograph HR16; 迭代 3 次, 子集 24, 矩阵 = $336 \times 336 \times 163$, 体素 = $1.016 \text{ mm} \times 1.016 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$; Biograph Vision 600; 迭代 10 次, 子集 5, 矩阵 = $440 \times 440 \times 374$, 体素 = $0.825 \text{ mm} \times 0.825 \text{ mm} \times 0.700 \text{ mm}$ 。

(2) 对所有纳入对象采用美国 GE Discovery 750 W 3.0 T MR 行三维 T_1 扫描, 采用脑容积成像 (brain volum imaging, BRAVO), 重复时间 (repetition time, TR) = 8.5 ms, 回波时间 (echo time, TE) = 3.2 ms, 矩阵 = 256×256 , 视野 (field of view, FOV) = $256 \text{ cm} \times 256 \text{ cm}$, 体素 = $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$, 扫描时间 = 257 s。

3. PET 图像判断和数据处理。采用视觉分析对 ^{18}F -Florbetapir 显像进行阴性和阳性判断^[11], 其中所有患者 ^{18}F -Florbetapir PET 视觉判读阳性, NC 组 ^{18}F -Florbetapir PET 视觉判读阴性。使用 MATLAB R2024a 中的统计参数图 (statistical parameter mapping, SPM) 12 工具包进行图像预处理, 基于配准后三维 T_1 加权成像 (weighted imaging, WI) 分割灰质、白质及脑脊液, 将灰质结构像标准化至蒙特利尔神经研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 模板, 生成标准空间的形变信息, 再根据形变信息将配准后的 PET 图像写入 MNI 模板, 使用 $8 \text{ mm} \times 8 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ 的各向同性高斯平滑核进行平滑。参考 Klunk 等^[12]提出的处理方法, 以全小脑为参考计算 Centiloid (CL) 值评估脑内 A β 沉积负荷; 以小脑下部灰质为参考分别生成 ^{18}F -Flortaucipir 的全脑 (global)、颞叶复合区 (meta-temporal) SUV 比值 (SUV ratio, SUVR), 记为 $\text{SUVR}_{\text{global}}$ 、 $\text{SUVR}_{\text{meta-temporal}}$, 以量化脑内 tau 蛋白沉积负荷。

4. 血浆 p-tau217 检测。采用超灵敏的单分子阵列 (single-molecule array, Simoa) 技术对受试者血浆 p-tau217 水平进行定量分析。检测使用 Quanterix HD-X 分析仪及配套试剂盒 (货号 104371, 批次号 999024), 标准曲线范围为 $0.00244 \sim 10 \text{ ng/L}$ 。所有血浆样本在 -80°C 下保存, 并严格控制冻融次数小

于 2 次, 以保证样本稳定性。

5. 统计学分析。使用 IBM SPSS Statistics 27.0、Graphpad Prism 10.1.2 及 R 4.5.2 软件进行统计学分析。定性资料以频数 (百分比) 表示, 组间差异采用 χ^2 检验或 Fisher-Freeman-Halton 检验; 符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异使用单因素方差分析 (事后检验采用 Games-Howell 检验); 非正态分布的定量资料使用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间差异使用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 事后多重比较行 Bonferroni 校正。变量间的相关性通过 Spearman 秩相关获得。采用 Ridge 回归评估共线性 [报告方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 值], 辅以 Nagelkerke R^2 与 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验。使用多元线性回归模型调整混杂因素 (年龄、性别、教育年限等), 量化 A β PET 和 tau PET 对认知评分的独立解释方差。采用 ROC 曲线 (AUC) 评估单参数和多参数联合模型 (通过二元 logistic 回归分析构建) 的诊断效能, 组间 AUC 比较行 Delong 检验, 并通过净重分类指数 (net reclassification improvement, NRI) 及综合判别改善指数 (integrated discrimination improvement, IDI) 评估优化效果。 $P < 0.05$ (Bonferroni 校正 $P < 0.017$) 被认为差异或相关性具有统计学意义。

结 果

1. 组间一般资料比较。如表 1 所示, NC 组、MCI 组及 ADD 组受试者在性别、载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) $\epsilon 4$ 基因携带、年龄和教育程度方面差异无统计学意义 (χ^2 值: 0.21、1.16, H 值: 4.33、2.51; 均 $P > 0.05$); NC 组、MCI 组及 ADD 组受试者的 MMSE 评分、MoCA 评分逐渐降低 [H 值: 64.29、72.30, 均 $P < 0.001$; Z 值: 3.50~8.15, 均 $P < 0.001$ (Bonferroni 校正)]。

2. 组间 A β 、tau PET 显像及血浆 p-tau217 比较。3 组研究对象典型 ^{18}F -Florbetapir 和 ^{18}F -Flortaucipir 显像图见图 1。3 组受试者组间 $\text{SUVR}_{\text{meta-temporal}}$ 水平的差异均有统计学意义 ($F = 173.55$, $P < 0.001$; 表 1), Games-Howell 检验结果显示, $\text{SUVR}_{\text{meta-temporal}}$ 水平随病发展呈升高趋势 (NC 组 < MCI 组 < ADD 组), 其中 ADD 组与 NC 组的平均值差值最大 (0.94 , $P < 0.001$), MCI 组与 NC 组的平均值差值 (0.67 , $P < 0.001$) 居中, ADD 组与 MCI 组平均值差值最小 (0.27 , $P = 0.006$)。CL 值、 $\text{SUVR}_{\text{global}}$ 、p-tau217 在 3 组间的差异均有统计学意义 (H 值: 49.76、51.48、50.70, 均 $P < 0.001$; 表 1); 进一步两两比较 (Bonferroni 校正) 显示, 除 ADD

表 1 3 组研究对象临床及显像资料比较

组别	例数	性别 (男/女;例/例)	年龄 [$M(Q_1, Q_3)$];岁]	教育程度 [$M(Q_1, Q_3)$];年]	APOE $\epsilon 4$ 基因携带 (携带/非携带;例/例)	MMSE 评分 [$M(Q_1, Q_3)$];分]
NC	20	8/12	59.0(55.2,63.2)	11.0(8.0,15.0)	9/11	28.0(23.2,29.0)
MCI	44	16/28	60.5(57.0,69.8)	11.0(8.0,15.0)	26/18	19.5(17.0,23.0)
ADD	44	15/29	62.0(57.2,66.0)	11.0(9.0,11.0)	23/21	9.5(7.0,13.0)
检验值		0.21 ^a	4.33 ^b	2.51 ^b	1.16 ^a	64.29 ^b
P 值		1	0.583	1	1	<0.001

组别	MoCA 评分 [$M(Q_1, Q_3)$];分]	A β 负荷 [CL 值; $M(Q_1, Q_3)$]	tau 负荷		p-tau217 [$M(Q_1, Q_3)$];ng/L]
			SUVR _{global} [$M(Q_1, Q_3)$]	SUVR _{meta-temporal} ($\bar{x} \pm s$)	
NC	24.0(22.0,25.8)	-6.86(-9.98,-1.14)	1.15(1.09,1.18)	1.20 $\pm$ 0.06	0.15(0.11,0.19)
MCI	14.0(11.0,16.8)	71.75(50.41,96.88)	1.55(1.28,1.80)	1.87 $\pm$ 0.40	0.82(0.57,1.11)
ADD	5.0(2.0,9.8)	57.82(44.01,79.04)	1.89(1.57,2.12)	2.14 $\pm$ 0.38	0.98(0.80,1.28)
检验值	72.30 ^b	49.76 ^b	51.48 ^b	173.55 ^c	50.70 ^b
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:NC 为认知正常对照,MCI 为轻度认知障碍,ADD 为阿尔茨海默病源性痴呆,APOE 为载脂蛋白 E,MMSE 为简易精神状态检查量表,MoCA 为蒙特利尔认知评估量表,A β 为 β -淀粉样蛋白,CL 为 Centiloid,SUVR_{global} 为全脑与小脑下部灰质的¹⁸F-Flortaucipir SUV 比值,SUVR_{meta-temporal} 为颞叶复合区与小脑下部灰质的¹⁸F-Flortaucipir SUV 比值,p-tau217 为磷酸化 tau217;^a为 χ^2 值,^b为 H 值;^c为 F 值

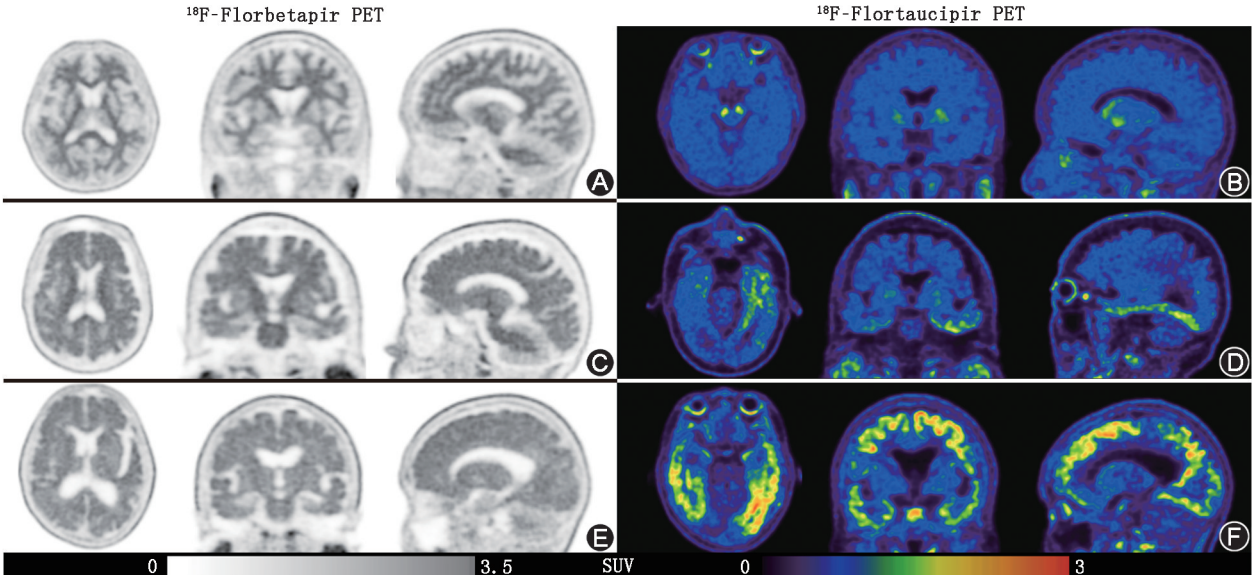


图 1 3 组受试者典型¹⁸F-Florbetapir 和¹⁸F-Flortaucipir PET 图像 A,B.认知正常对照(NC)者,女,61 岁,大脑皮质未见 2 种显像剂异常摄取;C,D.轻度认知障碍(MCI)患者,男,78 岁,大脑皮质见弥漫性¹⁸F-Florbetapir 轻度摄取,双侧颞叶可见¹⁸F-Flortaucipir 轻~中度摄取;E,F.阿尔茨海默病源性痴呆(ADD)患者,女,61 岁,大脑皮质见弥漫性¹⁸F-Florbetapir 和¹⁸F-Flortaucipir 摄取

组与 MCI 组间 CL 值、p-tau217 差异均无统计学意义(Z 值:1.20、1.77,均 $P>0.05$)外,其余两两比较差异均有统计学意义(Z 值:3.02~7.17,均 $P<0.01$)。

3.相关性及回归模型分析。以设备作为协变量,CL 值、SUVR_{global} 及 SUVR_{meta-temporal} 与 MMSE (r_s 值:-0.33、-0.70 及 -0.68,均 $P<0.001$)及 MoCA (r_s 值:-0.39、-0.70 及 -0.72,均 $P<0.001$)评分均呈负相关;而与血浆 p-tau217 均呈正相关(r_s :0.42、0.71 及 0.74,均 $P<0.001$)。多元线性回归模型分析显示,A β PET 对 MMSE、MoCA 评分的独立解释方差为 3%与 4%,tau PET 对 MMSE 和 MoCA 评分的独

立解释方差为 20%与 22%。模型共线性可接受(平均 $VIF=1.46$),整体解释力和拟合优度良好($R^2=0.53$;Hosmer-Lemeshow 检验 $P>0.05$)。

4.不同指标鉴别 MCI 和 ADD 的效能比较。以设备作为协变量,CL 值、SUVR_{global}、SUVR_{meta-temporal} 及血浆 p-tau217 在鉴别 MCI 与 ADD 中的 AUC 分别为 0.62(95% CI :0.51~0.74)、0.74(95% CI :0.63~0.84)、0.71(95% CI :0.60~0.82)和 0.66(95% CI :0.54~0.87;图 2),以 SUVR_{global} 的诊断效能最高。联合预测经 1 000 次 Bootstrap 内部验证,结果显示 SUVR_{global} 联合 CL 值、血浆 p-tau217、CL 值+血浆 p-tau217 的 AUC

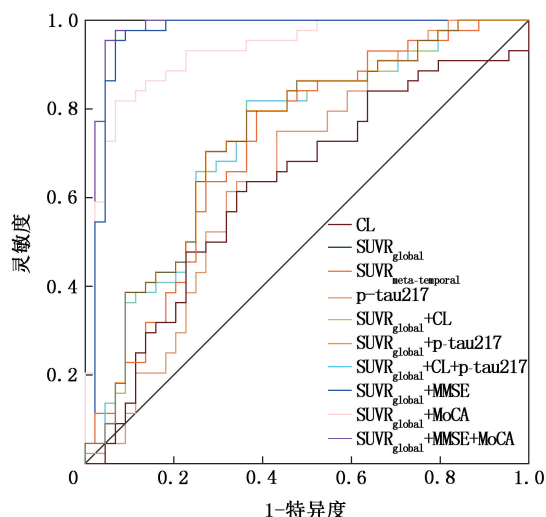


图2 各指标鉴别轻度认知障碍(MCI; $n=44$)和阿尔茨海默病源性痴呆(ADD; $n=44$)患者的ROC曲线 CL为Centiloid, $SUVR_{global}$ 为全脑与小脑下部灰质的 ^{18}F -Flortaucipir SUV比值, $SUVR_{meta-temporal}$ 为颞叶复合区与小脑下部灰质的 ^{18}F -Flortaucipir SUV比值, p-tau217为血浆磷酸化 tau217, MMSE为简易精神状态检查量表, MoCA为蒙特利尔认知评估量表

分别为0.73(95% CI:0.62~0.84)、0.74(95% CI:0.63~0.84)和0.73(95% CI:0.62~0.84); $SUVR_{global}$ 联合MMSE、MoCA、MMSE+MoCA评分的AUC分别为0.96(95% CI:0.91~1)、0.93(95% CI:0.87~0.98)和0.97(95% CI:0.93~1)。 $SUVR_{global}$ 联合MMSE及MoCA评分的模型预测价值最高,较单一指标 $SUVR_{global}$ 的诊断效能显著提升($Z=3.29, P=0.001$),并具有显著的临床净获益($IDI=0.46, NRI+=20.45\%$)。

讨 论

本研究中NC、MCI及ADD 3组的MMSE、MoCA评分呈现阶梯式下降趋势,这与AD病理进程中认知功能逐步衰退的特征高度吻合。国外对AD患者大脑尸检的多中心研究结果显示, ^{18}F -Florbetapir、 ^{18}F -Flortaucipir对A β 和tau蛋白具有极高的灵敏度及特异度^[13-14]。本研究使用上述2种显像剂分别对受试者脑内A β 和tau蛋白进行可视化显示和半定量分析。

根据A β 级联学说,AD患者首先出现A β 沉积,随后出现tau蛋白异常磷酸化(脑脊液p-tau217升高或tau PET阳性),其中tau蛋白与AD的严重程度关系更加密切^[15]。在本研究中,CL值、 $SUVR_{global}$ 和 $SUVR_{meta-temporal}$ 与MMSE、MoCA评分均呈负相关,但A β 负荷(CL值)与认知评分的相关性较弱,而tau负荷($SUVR_{global}$ 、 $SUVR_{meta-temporal}$)与认知评分呈中

度相关,且后者对认知评分的独立解释方差高于前者,提示tau PET较A β PET更紧密地与认知衰退相关联。

血浆p-tau217作为AD早期诊断的生物标志物,表现出优异的诊断效能^[16]。本研究中,A β 负荷(CL值)、tau负荷($SUVR_{global}$ 、 $SUVR_{meta-temporal}$)均与血浆p-tau217呈正相关。大型队列研究显示,血浆p-tau217在预测A β 和tau蛋白病理学方面达到了高精度,其AUC范围分别为0.92~0.96(95% CI:0.89~0.99)和0.93~0.97(95% CI:0.84~0.99)^[17]。本研究结果显示,A β PET和血浆p-tau217在鉴别MCI和ADD的诊断效能略低于tau PET,tau负荷($SUVR_{global}$)联合MMSE和MoCA评分的诊断效能达到0.97,该模型稳定且具有临床增益价值。Tau PET直接反映脑内NFT负荷,可实时追踪tau蛋白积累,目前相关研究认为tau PET在预测MCI向AD转化方面优于A β PET,而血浆p-tau217的变化,使医师更专注于在认知受损前预测认知变化^[18-19]。

本研究局限性在于:(1)样本量仅108例,且不包括与A β 和tau病理改变相关的其他神经退行性疾病,研究结果在大样本及多中心临床研究的适用性需要进一步验证;(2)作为AD最关键的遗传风险因素,APOE $\epsilon 4$ 基因在MCI人群中的分层效应,在本研究中未得到深入分析;(3)缺乏长期随访数据,无法验证标志物(尤其是tau PET和血浆p-tau217)对预后的预测价值;(4)本次研究中涉及2台不同型号PET/CT仪,图像虽已做归一化处理,但机器性能、重建算法差异导致结果出现少许偏倚的情况仍然不可避免。

综上,A β 和tau PET与AD患者的认知功能下降和血浆p-tau217升高相关。血浆p-tau217作为便捷、无创的检测方式,更适用于AD的初筛,A β PET主要用于AD核心病理(A β 斑块)的定性诊断,tau PET则在评估疾病分期、预测预后以及监测治疗效果方面更具优势。未来在AD的临床实践中应将“血浆初筛”与“PET精准分层”进行整合,以推动AD的早期干预和个体化治疗。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 余秋明:研究设计、论文撰写、统计学分析;谢强:放射性药物制备;吕心怡:临床诊断判定、量表评估、数据收集;杨易:PET/CT数据采集;潘博:PET/CT图像判读;倪明:研究指导、论文审阅与修正

参 考 文 献

[1] Ji Q, Chen J, Li Y, et al. Incidence and prevalence of Alzheimer's

- disease in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39(7): 701-714. DOI: 10.1007/s10654-024-01144-2.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会核医学分会. 痴呆症诊断的 PET 显像临床应用路径专家共识 2024[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(10): 609-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240412-00131. Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on the clinical application path of PET imaging in the diagnosis of dementia 2024 [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(10): 609-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240412-00131.
- [4] Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J, et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: a report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(1): e14338. DOI: 10.1002/alz.14338.
- [5] Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2022, 28(9): 1797-1801. DOI: 10.1038/s41591-022-01925-w.
- [6] Devanarayan V, Charil A, Horie K, et al. Plasma pTau217 ratio predicts continuous regional brain tau accumulation in amyloid-positive early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2): e14411. DOI: 10.1002/alz.14411.
- [7] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5143-5169. DOI: 10.1002/alz.13859.
- [8] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18): 1691-1704. DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.
- [9] Ni M, Zhu ZH, Gao F, et al. Plasma core Alzheimer's disease biomarkers predict amyloid deposition burden by positron emission tomography in Chinese individuals with cognitive decline[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(1): 170-179. DOI: 10.1021/acscchemneuro.2c00636.
- [10] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(7): 715-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240320-00172. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2024[J]. *Chin J Neurol*, 2024, 57(7): 715-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240320-00172.
- [11] Burkett BJ, Johnson DR, Lowe VJ. Evaluation of neurodegenerative disorders with amyloid- β , tau, and dopaminergic PET imaging: interpretation pitfalls[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(6): 829-837. DOI: 10.2967/jnumed.123.266463.
- [12] Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(1): 1-15.e1-4. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.07.003.
- [13] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8): 669-678. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70142-4.
- [14] Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, et al. Positron emission tomography imaging with [^{18}F]florbetapir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(7): 829-839. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0528.
- [15] Liu E, Zhang Y, Wang JZ. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies[J]. *Transl Neurodegener*, 2024, 13(1): 45. DOI: 10.1186/s40035-024-00432-x.
- [16] Warmenhoven N, Salvadó G, Janelidze S, et al. A comprehensive head-to-head comparison of key plasma phosphorylated tau 217 biomarker tests[J]. *Brain*, 2025, 148(2): 416-431. DOI: 10.1093/brain/awae346.
- [17] Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(3): 255-263. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5319.
- [18] Groot C, Smith R, Collij LE, et al. Tau positron emission tomography for predicting dementia in individuals with mild cognitive impairment[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(8): 845-856. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.1612.
- [19] Insel PS, Mattsson-Carlsson N, Langford O, et al. Concurrent changes in plasma phosphorylated tau 217, tau PET, and cognition in preclinical Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(10): 985-993. DOI: 10.1001/jamaneurol.2025.2974.

(收稿日期: 2025-09-23)