

## · 阿尔茨海默病生物标志物分子影像 ·

不同参考脑区对阿尔茨海默病<sup>18</sup>F-Florzolotau PET 图像 SUV 比值的影响张琪<sup>1</sup> 石蓉<sup>1</sup> 王敏<sup>2</sup> 鲁佳荧<sup>3</sup> 王璐瑶<sup>2</sup> 赵倩华<sup>4</sup>焦方阳<sup>3</sup> 李明<sup>3</sup> 管一暉<sup>3</sup> 左传涛<sup>3</sup> 蒋皆恢<sup>2</sup><sup>1</sup>上海大学通信与信息工程学院,上海 200444;<sup>2</sup>上海大学生命科学学院,上海 200444;<sup>3</sup>复旦大学附属华山医院核医学/PET 中心,上海 200235;<sup>4</sup>复旦大学附属华山医院神经内科,上海 200040

通信作者:蒋皆恢, Email: jiangjiehui@shu.edu.cn;左传涛, Email: zuochuantao@fudan.edu.cn

**【摘要】** 目的 比较不同参考脑区对阿尔茨海默病(AD)<sup>18</sup>F-Florzolotau PET 图像 SUV 比值(SUVR)的影响。方法 从复旦大学附属华山医院收集 2018 年 11 月至 2020 年 7 月间正常对照(NC)28 名[男 13 名,女 15 名,年龄(57.3±9.5)岁]、β 淀粉样蛋白(Aβ)阳性的轻度认知障碍(MCI)患者 19 例[男 4 例,女 15 例,年龄(73.3±7.3)岁]和 AD 患者 40 例[男 19 例,女 21 例,年龄(61.9±9.1)岁]的<sup>18</sup>F-Florzolotau PET 图像。定义 6 种参考脑区:全小脑(WC)、小脑灰质(GM)、小脑白质(WM)、参考信号强度的参数化估计(PERSI)、部分容积校正(PVC)后的 WC(WC\_pvc)、PVC 后的小脑 GM(GM\_pvc),分别计算 14 个 ROI[由自动解剖标记(AAL)模板定义的全脑,由 AAL 模板定义的梭状回、颞下回、舌回、颞中回、枕叶、海马旁回、顶叶、后扣带回、楔前叶以及上述脑区构成的 Meta ROI,由 Desikan Killiany 模板定义的 braak\_I ~ II、braak\_III ~ IV、braak\_V ~ VI]的 SUVR,用 AUC 衡量 SUVR 对疾病组与 NC 的分类能力,并评估 SUVR 与临床量表评分的相关性(Spearman 秩相关分析)。结果 大部分脑区的 SUVR 在 AD 疾病谱中表现出稳定的上升趋势。在 NC 与 MCI 的分类中,基于 WC\_pvc 的 SUVR 整体表现相对最优(AUCs:0.975~1.000);在 NC 与 AD 的分类中,10 个脑区 SUVR 在 WC\_pvc 方法下效能最优(AUCs:0.976~1.000)。基于小脑 WM 的梭状回 SUVR 表现出与简易精神状态检查量表(MMSE)评分最高的相关性( $r_s = -0.72, P < 0.001$ );基于 WC\_pvc 的楔前叶 SUVR 表现出与临床痴呆评定量表(CDR)评分最高的相关性( $r_s = 0.78, P < 0.001$ )。结论 基于 WC\_pvc 的 SUVR 在 AD 疾病鉴别、相关性分析等任务中获得了较好的效能,推荐将其用于 AD <sup>18</sup>F-Florzolotau PET 图像半定量分析。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;认知功能障碍;淀粉样 β 肽类;tau 蛋白质类;苯并噻唑类;正电子发射断层显像术;<sup>18</sup>F-florzolotau

基金项目:国家自然科学基金(62206165、81971641);上海市科技计划项目(22YF1413900)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231129-00126

**Effects of different reference brain regions on the SUV ratio of <sup>18</sup>F-Florzolotau PET images in Alzheimer's disease**Zhang Qi<sup>1</sup>, Shi Rong<sup>1</sup>, Wang Min<sup>2</sup>, Lu Jiaying<sup>3</sup>, Wang Luyao<sup>2</sup>, Zhao Qianhua<sup>4</sup>, Jiao Fangyang<sup>3</sup>, Li Ming<sup>3</sup>, Guan Yihui<sup>3</sup>, Zuo Chuantao<sup>3</sup>, Jiang Jiehui<sup>2</sup><sup>1</sup>School of Communication & Information Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444, China;<sup>2</sup>School of Life Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China; <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine & PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; <sup>4</sup>Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding authors: Jiang Jiehui, Email: jiangjiehui@shu.edu.cn; Zuo Chuantao, Email: zuochuantao@fudan.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To compare the effects of different reference brain regions on the semi-quantitative SUV ratio (SUVR) of <sup>18</sup>F-Florzolotau PET images of Alzheimer's disease (AD). **Methods** The <sup>18</sup>F-Florzolotau PET images of 28 (13 males, 15 females, age (57.3±9.5) years) normal controls (NC), 19 patients (4 males, 15 females, age (73.3±7.3) years) with β-amyloid (Aβ)-positive mild cognitive impairment (MCI) and 40 patients (19 males, 21 females, age (61.9±9.1) years) with AD were collected

from Huashan Hospital, Fudan University between November 2018 and July 2020. Six semi-quantitative reference brain regions were defined, including whole cerebellum (WC), cerebellar gray matter (GM), cerebellar white matter (WM), parametric estimation of reference signal intensity (PERSI), WC after partial volume correction (WC\_pvc), cerebellar GM after partial volume correction (GM\_pvc). SUVR was calculated for 14 ROIs, which included the whole brain defined by the automated anatomical labeling (AAL) template, fusiform, inferior temporal, lingual, middle temporal, occipital, parahippocampal, parietal, posterior cingulate, precuneus defined by the AAL template, and Meta ROI composed of the above brain regions, and braak\_I-II, braak\_III-IV, braak\_V-VI defined by the Desikan Killiany template. AUC was used to evaluate the classification ability of SUVR, and the correlation between SUVR and clinical scale scores were assessed by Spearman rank correlation analysis. **Results** The SUVRs of most brain regions showed a steady upward trend in the AD disease spectrum. In the classification task of NC and MCI, the overall performance of SUVR based on WC\_pvc was relatively optimal (AUCs: 0.975-1.000). In the classification task of NC and AD, SUVRs of 10 ROIs based on the WC\_pvc method showed the relatively best performance (AUCs: 0.976-1.000). The correlation between SUVR of fusiform based on cerebellar WM and mini-mental state examination (MMSE) score was the strongest ( $r_s = -0.72, P < 0.001$ ), and the SUVR of precuneus based on WC\_pvc showed the strongest correlation with clinical dementia rating (CDR) score ( $r_s = 0.78, P < 0.001$ ). **Conclusion** The SUVR based on WC\_pvc method performs well in classification and correlation tasks, and is recommended to be used in semi-quantification of  $^{18}\text{F}$ -Florzolotau PET images of AD.

**【Key words】** Alzheimer disease; Cognitive dysfunction; Amyloid beta-peptides; tau proteins; Benzothiazoles; Positron-emission tomography;  $^{18}\text{F}$ -florzolotau

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (62206165, 81971641); Shanghai Science and Technology Program (22YF1413900)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20231129-00126

$\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid,  $\text{A}\beta$ ) 斑块和磷酸化 tau 蛋白是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的 2 种标志性蛋白<sup>[1]</sup>,  $\text{A}\beta$  会加速 tau 蛋白的磷酸化和干扰 tau 蛋白的聚集<sup>[2-3]</sup>。PET 显像在观察体内 tau 沉积方面发挥着重要作用, 可以帮助医师更早、更准确地诊断及监测疾病的进展。已有大量具有不同结构的化学实体被开发为 tau 蛋白显像剂<sup>[4]</sup>, 部分显像剂具有优异的生物性能, 目前正在进行临床评估试验, 如第 2 代 tau 配体  $^{18}\text{F}$ -Florzolotau<sup>[5-6]</sup>。

SUV 比值 (SUV ratio, SUVR) 是 tau PET 显像最常用的半定量指标<sup>[7-11]</sup>。参考脑区的选择会直接影响 SUVR 的计算结果<sup>[12-13]</sup>。然而, 目前缺乏针对  $^{18}\text{F}$ -Florzolotau PET 的各种半定量方法的比较研究。本课题组希望通过横向对比基于多个参考脑区计算的 SUVR, 寻找 1 种最适合  $^{18}\text{F}$ -Florzolotau PET 图像的 SUVR 计算方法, 并探究哪种半定量方法下的 SUVR 在 AD 诊断中更有应用潜力。

## 资料与方法

1. 研究对象。本研究为横断面研究。研究对象收集自复旦大学附属华山医院核医学/PET 中心, 包括 28 名正常对照 (normal control, NC), 19 例  $\text{A}\beta$  阳性的轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者和 40 例 AD 患者。纳入对象在 2018 年 11 月至 2020 年 7 月间接受了临床神经心理学测试 [简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 和临床痴呆评定量表 (clinical dementia rat-

ing, CDR)]、MRI 和  $^{18}\text{F}$ -Florzolotau PET 显像; MCI 组和 AD 组进行了  $^{18}\text{F}$ -氟贝他吡 (Florbetapir) PET 显像。诊断标准: NC 组 CDR 评分为 0 分和 (或) MMSE 评分  $\geq 27$  分, 头颅 MRI 示无异常脑萎缩或其他异常表现, 既往无神经或精神疾病病史及家族史; MCI 依据 Petersen 标准诊断<sup>[13]</sup>; AD 的临床诊断基于美国国立神经病、语言障碍和卒中研究所与 AD 及相关疾病协会 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-AD and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA) 标准和  $\text{A}\beta$  PET 表现<sup>[1,13]</sup>。排除标准: 有代谢性疾病或其他精神系统性疾病; Hachinski 缺血指数表得分  $\geq 4$  分, 即血管性痴呆及混合型痴呆。由 2 名独立的对临床和实验室数据不知情的核医学医师用专用软件进行  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir PET 图像的视觉评估, 根据之前提出的标准筛选出  $\text{A}\beta$  阳性参与者<sup>[13]</sup>。请第 3 位专家审核图像, 最终的  $\text{A}\beta$  阳性与阴性分类基于多数投票。

本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准 [批件号: (2018) 临审第 (363) 号], 所有受试者在接受检查之前签署知情同意书。

2. 图像采集。 $^{18}\text{F}$ -Florzolotau 由复旦大学附属华山医院制备 (苏州新旭医药有限公司提供用于合成的甲苯硝酸盐前体), 放化纯  $\geq 90\%$ 。受试者接受静脉注射  $^{18}\text{F}$ -Florzolotau ( $344 \pm 66$ ) MBq 后静候 90 min, 然后行脑显像 (德国 Siemens Biograph 64 PET/CT 仪)。PET 采用三维模式扫描, 采集 20 min, 并行低剂量 CT 透射扫描 (衰减校正)。采用有序子集最大

期望值迭代法进行重建,迭代次数为 6,子集数为 14,获得脑部 PET 图像。 $^{18}\text{F}$ -Florbetapir PET(仪器同前)显像在注射显像剂(按体质量 0.37~0.55 MBq/kg)后 50 min 进行扫描,采集 20 min。结构 MRI 图像由美国 GE Discovery MR750 3.0 T 获得,参数设置:偏转角度  $12^\circ$ ,回波时间 28.4 ms,反转时间 450 ms,重复时间 2 000 ms,矩阵  $512 \times 512$ 。

3. 图像预处理。将原始图像由医学数字成像和通信格式转化为神经影像信息技术计划格式,再将 PET 图像与对应的 MRI 图像配准至同一空间。使用标准分割算法对 MRI 图像进行分割得到灰质(gray matter, GM)、白质(white matter, WM)、脑脊液和对应的正向形变场参数;使用上述转化参数将配准后的 PET 图像空间标准化到蒙特利尔神经病学研究所空间;使用  $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$  的各向同性高斯平滑核进行平滑。考虑到部分容积效应(partial volume effect, PVE)会影响定量分析,用 PETPVE12 来进行部分容积校正(partial volume correction, PVC)。图像预处理基于统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)12(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>)和 MATLAB R2018b 完成。

4. 参考脑区和 ROI 定义。共 6 种半定量参考脑区:(1)全小脑(whole cerebellum, WC);由标准自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)模板和 tau PET 定义;(2)小脑 GM:由 AAL 模板和 tau PET 定义;(3)小脑 WM:由 WM 图像和 tau PET 定义;(4)参考信号强度的参数化估计(parametric estimation of reference signal intensity, PERSI);由 tau PET 和 WM 图像定义;(5)PVC 后的 WC(WC after PVC, WC\_pvc);由 AAL 模板和 tau PET 定义;(6)

PVC 后的小脑 GM(cerebellar GM after PVC, GM\_pvc);由 AAL 模板和 tau PET 定义。

本研究选择 14 个易受 AD 神经变性影响的区域作为 ROI,包括由 AAL 模板定义的全脑,由 AAL 模板定义的梭状回、颞下回、舌回、颞中回、枕叶、海马旁回、顶叶、后扣带回、楔前叶等 ROI,以及上述 ROI 构成的 Meta ROI<sup>[14]</sup>;由 Desikan Killiany 模板定义的 braak\_I ~ II、braak\_III ~ IV、braak\_V ~ VI。

5. 统计学处理。使用 IBM SPSS 24.0、MATLAB R2018b 进行数据分析。符合或不符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  或  $M(Q_1, Q_3)$  表示;定性资料用频数(百分比)表示。用单因素方差分析、Kruskal-Wallis 秩和检验比较组间年龄、量表分数的差异, $\chi^2$  检验比较性别的差异。在 6 种参考脑区下计算 SUVR,用 ROC 曲线的 AUC 评估不同 SUVR 对 NC 与 MCI 或 AD 的分类能力。用 Spearman 秩相关分析探讨 SUVR 与 MMSE 和 CDR 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. 一般临床资料。MCI 组、AD 组与 NC 组的性别差异无统计学意义(女/男分别为 15/4、21/19、15/13; $\chi^2 = 4.15, P = 0.126$ ),年龄[(73.3 $\pm$ 7.3)、(61.9 $\pm$ 9.1)、(57.3 $\pm$ 9.5)岁]及 MMSE 评分[26.00(25.00, 26.50)、18.50(13.25, 22.00)、28.00(27.00, 29.00)分]、CDR 评分[0.50(0.50, 0.75)、1.00(1.00, 2.00)、0.00(0.00, 0.00)分]差异均有统计学意义( $F = 18.76, z$  值:57.95、58.35,均  $P < 0.001$ )。

2. 典型图像。图 1 为性别相同、年龄相仿的 NC、MCI 和 AD 患者 $^{18}\text{F}$ -Florbetapir PET 脑显像图。

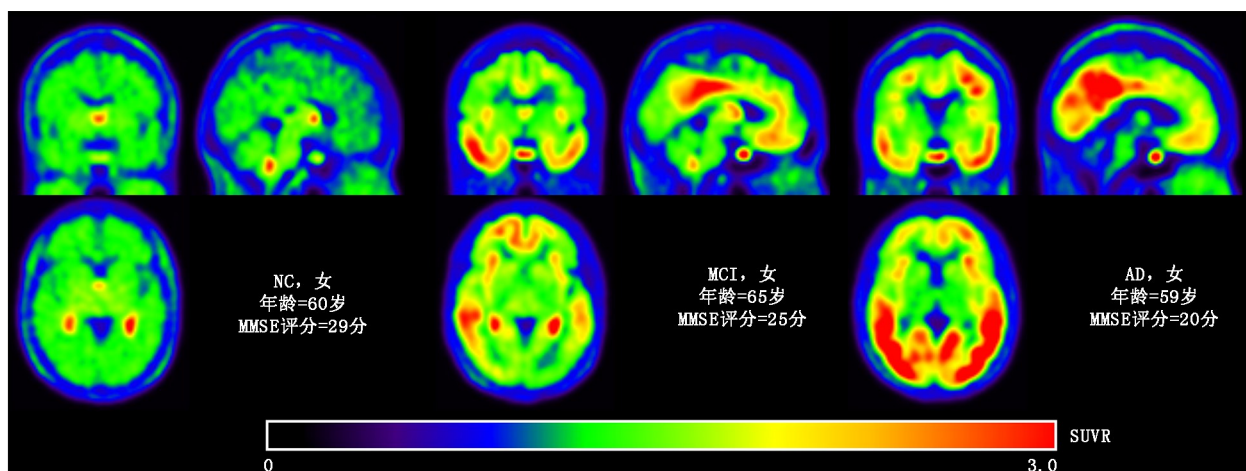


图 1 正常对照(NC)、轻度认知障碍(MCI)和阿尔茨海默病(AD)患者 $^{18}\text{F}$ -Florbetapir PET 脑显像图。MMSE 为简易精神状态检查量表, SUVR 为 SUV 比值。可见 MCI 患者颞叶、顶叶的 tau 沉积显著升高,AD 患者全脑 tau 沉积增多

MMSE 随疾病严重程度加重而下降,全脑 tau 沉积反之。MCI 患者颞叶、顶叶的 tau 沉积显著升高,AD 患者全脑呈现出 tau 沉积增多。

3. SUVR 计算结果。NC、MCI 和 AD 组 14 个 ROI 的 SUVR 见表 1。大部分 ROI 的 SUVR 在疾病谱中表现出稳定的上升趋势。PERSI 方法下的颞下回、海马旁回、braak\_I ~ II 和小脑 GM 方法下的海马旁回等脑区 MCI 与 AD 的 SUVR 分布相近。

4. ROC 曲线分析结果。在 NC 与 MCI 的分类任务中,多个 AUC 值达到了 1, 11 个 ROI 基于 WC\_pvc 方法的 SUVR 在分类任务中达到了最高的

AUC;从 ROI 层面看,颞下回、颞中回、枕叶、梭状回的 SUVR 分类效能更好(表 2)。

在 NC 与 AD 的分类任务中,基于 WC\_pvc 的颞下回 SUVR 的分类 AUC 达到了 1, 11 个 ROI 基于 WC\_pvc 方法的 SUVR 在分类任务中达到了最高的 AUC;从 ROI 层面看,颞下回、颞中回、楔前叶、顶叶的分类效能更好(表 2)。本研究进一步探讨了部分分类效果较好的 SUVR 对于 MCI 和 AD 的分类效能。基于 WC\_pvc 方法的枕叶、楔前叶、顶叶 SUVR 的 AUC 分别为 0.733、0.743、0.726。

5. 相关分析结果。WC\_pvc 和小脑 WM 方法下的

表 1 3 组研究对象不同 ROI 的 SUV 比值(SUVR)计算结果

组别	例数	全脑	梭状回	颞下回	舌回	颞中回	枕叶	海马旁回		
NC	28	0.9±0.0	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1		
		1.0±0.1	1.1±0.1	1.0±0.1	1.1±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1		
		0.7±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1		
		0.9±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1		
		0.8±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	1.0±0.1		
MCI	19	1.2±0.2	1.5±0.2	1.6±0.3	1.3±0.1	1.5±0.3	1.4±0.2	1.3±0.2		
		1.3±0.2	1.6±0.2	1.6±0.3	1.3±0.1	1.6±0.3	1.5±0.2	1.4±0.2		
		1.0±0.2	1.3±0.2	1.4±0.3	1.1±0.2	1.3±0.3	1.2±0.2	1.1±0.2		
		1.1±0.2	1.4±0.3	1.5±0.3	1.2±0.3	1.4±0.3	1.3±0.3	1.2±0.3		
		1.2±0.2	1.7±0.3	1.8±0.5	1.3±0.2	1.6±0.4	1.3±0.3	1.4±0.3		
AD	40	1.2±0.2	1.8±0.3	1.9±0.5	1.3±0.2	1.7±0.4	1.4±0.3	1.5±0.3		
		1.4±0.3	1.8±0.4	1.8±0.5	1.5±0.3	1.8±0.5	1.8±0.5	1.3±0.2		
		1.4±0.3	1.8±0.4	1.8±0.4	1.5±0.3	1.9±0.5	1.8±0.5	1.4±0.3		
		1.3±0.3	1.6±0.4	1.6±0.4	1.3±0.4	1.6±0.5	1.6±0.5	1.2±0.2		
		1.1±0.3	1.4±0.4	1.5±0.4	1.2±0.4	1.5±0.4	1.4±0.4	1.1±0.3		
		1.4±0.3	2.0±0.5	2.1±0.6	1.5±0.4	2.0±0.6	1.8±0.6	1.5±0.3		
		1.4±0.3	2.1±0.5	2.1±0.6	1.6±0.4	2.1±0.6	1.8±0.6	1.6±0.4		
		组别	例数	顶叶	后扣带回	楔前叶	Meta ROI	braak_I ~ II	braak_III ~ IV	braak_V ~ VI
		NC	28	0.8±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	1.1±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
				0.9±0.1	1.1±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.2±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1
0.6±0.1	0.8±0.1			0.8±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1		
0.8±0.1	1.0±0.0			0.9±0.1	0.9±0.1	1.1±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1		
0.6±0.1	0.6±0.1			0.8±0.1	0.8±0.1	1.0±0.2	0.9±0.1	0.9±0.1		
MCI	19	0.7±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	1.1±0.2	1.0±0.1	1.0±0.1		
		1.1±0.2	1.4±0.3	1.3±0.2	1.4±0.2	1.4±0.2	1.3±0.2	1.3±0.2		
		1.2±0.2	1.4±0.3	1.4±0.2	1.4±0.2	1.5±0.2	1.4±0.2	1.4±0.2		
		1.0±0.2	1.2±0.3	1.1±0.3	1.2±0.2	1.2±0.2	1.1±0.2	1.1±0.2		
		1.0±0.2	1.3±0.3	1.2±0.2	1.3±0.3	1.3±0.3	1.3±0.3	1.2±0.3		
AD	40	1.1±0.3	1.1±0.4	1.3±0.3	1.4±0.3	1.5±0.2	1.5±0.3	1.5±0.3		
		1.1±0.3	1.2±0.4	1.4±0.3	1.5±0.3	1.6±0.3	1.6±0.3	1.6±0.3		
		1.4±0.4	1.7±0.5	1.7±0.5	1.7±0.4	1.5±0.3	1.6±0.3	1.6±0.4		
		1.5±0.4	1.7±0.5	1.8±0.5	1.7±0.4	1.6±0.3	1.6±0.3	1.6±0.3		
		1.3±0.4	1.5±0.4	1.6±0.5	1.5±0.4	1.4±0.3	1.4±0.4	1.4±0.4		
		1.2±0.3	1.3±0.3	1.4±0.3	1.4±0.3	1.3±0.3	1.3±0.3	1.3±0.3		
		1.4±0.5	1.5±0.6	1.8±0.6	1.8±0.5	1.7±0.4	1.8±0.5	1.8±0.5		
		1.5±0.5	1.6±0.6	1.9±0.6	1.8±0.5	1.8±0.4	1.9±0.5	1.9±0.5		

注:AD 为阿尔茨海默病,MCI 为轻度认知障碍、NC 为正常对照;6 个 SUVR 依次为基于全小脑(WC)、小脑灰质(GM)、小脑白质(WM)、参考信号强度的参数化估计(PERSI)、部分容积校正后的 WC(WC\_pvc)、部分容积校正后的小脑 GM(GM\_pvc)6 个参考区计算得到的值

表 2 在疾病分类中依据不同参考脑区计算的 14 个 ROI 中 SUVR 的 AUC 结果

分类任务	参考脑区	不同 ROI 中 SUVR 的 AUC													
		全脑	梭状回	颞下回	舌回	颞中回	枕叶	海马旁回	顶叶	后扣带回	楔前叶	Meta ROI	braak_ I ~ II	braak_ III ~ IV	braak_ V ~ VI
NC 与 MCI	WC	0.962	1.000	1.000	0.959	0.998	0.991	0.973	0.950	0.875	0.971	0.996	0.964	0.979	0.971
	小脑 GM	0.950	0.987	0.996	0.921	0.993	0.989	0.952	0.930	0.827	0.950	0.979	0.929	0.977	0.975
	小脑 WM	0.971	1.000	1.000	0.934	0.998	0.993	0.975	0.968	0.921	0.987	1.000	0.979	0.993	0.989
	PERSI	0.939	0.989	0.998	0.764	0.989	0.986	0.929	0.929	0.884	0.984	0.991	0.911	0.984	0.987
	WC_pvc	0.998	1.000	1.000	0.986	1.000	0.993	0.977	0.980	0.980	0.998	1.000	0.975	1.000	0.998
	GM_pvc	0.996	1.000	1.000	0.971	1.000	0.995	0.970	0.982	0.970	0.998	1.000	0.970	1.000	0.998
NC 与 AD	WC	0.982	0.979	0.994	0.958	0.994	0.995	0.898	0.998	0.933	0.994	0.989	0.933	0.985	0.988
	小脑 GM	0.948	0.949	0.974	0.916	0.976	0.975	0.866	0.977	0.900	0.965	0.960	0.904	0.955	0.964
	小脑 WM	0.981	0.984	0.990	0.973	0.990	0.989	0.939	0.995	0.950	0.996	0.986	0.965	0.981	0.985
	PERSI	0.918	0.942	0.968	0.692	0.963	0.964	0.651	0.950	0.926	0.959	0.951	0.773	0.954	0.955
	WC_pvc	0.991	0.990	1.000	0.976	0.998	0.995	0.906	0.991	0.955	0.999	0.997	0.942	0.986	0.991
	GM_pvc	0.970	0.973	0.991	0.950	0.985	0.978	0.901	0.985	0.951	0.986	0.976	0.936	0.966	0.971

注:AD 为阿尔茨海默病;GM 为灰质;GM\_pvc 为部分容积校正后的小脑 GM;MCI 为轻度认知障碍;NC 为正常对照;PERSI 为参考信号强度的参数化估计;SUVR 为 SUV 比值;WC 为全小脑;WC\_pvc 为部分容积校正后的 WC;WM 为白质

脑区 SUVR 与 MMSE 评分的相关性较高( $r_s$  值:  $-0.72 \sim -0.51, P < 0.001$ )。与 MMSE 评分相关性最强的是小脑 WM 方法下的梭状回 SUVR( $r_s = -0.72, P < 0.001$ )。WC\_pvc 方法下的脑区 SUVR 与 CDR 评分的相关性普遍较高( $r_s$  值:  $0.57 \sim 0.78, P < 0.001$ ), 其中有 10 个 ROI 在 WC\_pvc 方法下的 SUVR 与 CDR 评分达到了最强的相关性。PERSI 方法下的脑区 SUVR 与 CDR、MMSE 评分的相关性相对低。与 CDR 评分相关性最强的是 WC\_pvc 方法下的楔前叶 SUVR( $r_s = 0.78, P < 0.001$ )。

## 讨 论

tau PET 显像在 AD 疾病诊断中发挥着日趋重要的作用。相比于第 1 代 tau 蛋白显像剂, $^{18}\text{F}$ -Florzolotau 特异性更高,更为准确高效,因此具有更好的应用潜力<sup>[4,6]</sup>。本研究采用 6 种参考脑区进行 tau SUVR 的计算,用 AUC 衡量不同 SUVR 对 AD 疾病谱与 NC 的分类能力,并分析了其与临床量表评分的相关性。

本研究结果示,基于 GM 方法,MCI 与 AD 患者的海马旁回 SUVR 接近(分别为  $1.4 \pm 0.2, 1.4 \pm 0.3$ ); 2 组海马旁回在 PERSI 方法下的 SUVR 同样较为接近(分别为  $1.2 \pm 0.3, 1.1 \pm 0.3$ )。笔者推测这是因为显像剂在海马旁回的脱靶效应。PERSI 方法下,MCI 与 AD 患者的梭状回、颞下回、braak\_I ~ II 的 tau 分布接近,推测这是因为 PVE 的影响<sup>[15]</sup>。上述脑区中经过 PVC 处理后的 SUVR 在疾病谱中的分布状态有了不同程度的改善,表明 PVC 方法优于 PERSI 算法。

本研究 6 种 SUVR 中,WC\_pvc 方法下的 SUVR 在 NC 与 MCI、AD 的分类任务中的表现均为最优。1 项用基于小脑 GM 的 SUVR 区分 AD 与认知未受损人群的研究显示,该方法的 AUC 为  $0.966 \sim 0.988$ <sup>[16]</sup>,与本研究结果相近。另 1 项小样本对比研究以 WC 为参考区,所得 SUVR 区分 NC 与 AD 的 AUC 为  $0.803 \sim 0.943$ ,略低于本研究结果;PERSI 方法的 AUC 为  $0.933 \sim 0.975$ <sup>[17]</sup>,与本研究接近。PERSI 方法根据 WM 区域内的信号强度直方图识别该区域内的明显非特异性摄取素,同时减少 PVE 的影响。但是本研究发现 PERSI 算法并不稳定,这可能是通过识别显像剂在 WM 中的非特异性结合减少 PVE 影响并不能达到理想的效果,对比之下,在图像预处理中进行 PVC 的效果较好。本研究中,不少 SUVR 区分 NC 与 MCI 的 AUC 高于区分 NC 与 AD 的 AUC,鉴于年龄是 tau 沉积研究中的重要表型<sup>[18]</sup>,MCI 组年龄高于 AD 组,笔者推测是增龄性 tau 沉积导致了上述情况的发生。本研究基于小脑 WM 的 SUVR 表现出与 MMSE 评分相对较高的相关性;基于 WC\_pvc 的 SUVR 表现出与 CDR 评分相对较高的相关性。梭状回 SUVR 与 MMSE 评分的相关性相对较高,提示其可能对于认知状况的改变更敏感,尤其是基于 WM 方法的 SUVR;楔前叶 SUVR 表现出与 CDR 评分最高的相关性,提示其可能更适合用于监测疾病进展,尤其是基于 WC\_pvc 方法的 SUVR。

本研究仍有一些局限性:(1) 只开展了 AD 疾病谱与 NC 的分类研究,未涉及 tau 阳性与阴性的判定研究;(2) 未开展与其他 tau 显像剂的对比研究;(3)

既往研究表明性别、年龄等也属于 tau 沉积研究中的重要表型<sup>[18-19]</sup>,本研究未进行这方面的探讨。

总之,本研究对比了 6 种参考脑区下 SUVR 对 AD 疾病谱的区分度及与临床量表的相关性强度,结果显示基于 WC\_pvc 的 SUVR 在疾病分类(NC 与 MCI、NC 与 AD)具有较好的表现,其与 MMSE、CDR 评分的相关性也相对较好。推荐在 AD 患者<sup>18</sup>F-Florzo-lotau PET 显像中时使用这种半定量方法。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 张琪:研究实施、统计学分析、论文撰写;石蓉:研究实施、统计学分析、论文修改;王敏、鲁佳炎、焦方阳:研究实施、论文修改;赵倩华、李明、管一晖、蒋皆恢:研究指导、论文修改;王璐瑶、左传涛:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI:10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [2] Mattsson-Carlsson N, Andersson E, Janelidze S, et al. A $\beta$  deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive tau PET in Alzheimer's disease [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(16): eaaz2387. DOI:10.1126/sciadv.aaz2387.
- [3] Zhang H, Wei W, Zhao M, et al. Interaction between A $\beta$  and tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2181-2192. DOI:10.7150/ijbs.57078.
- [4] Gogola A, Minhas DS, Villemagne VL, et al. Direct comparison of the tau PET tracers <sup>18</sup>F-Flortaucipir and <sup>18</sup>F-MK-6240 in human subjects [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(1): 108-116. DOI:10.2967/jnumed.120.254961.
- [5] Tagai K, Ono M, Kubota M, et al. High-contrast *in vivo* imaging of tau pathologies in Alzheimer's and non-Alzheimer's disease tauopathies [J]. *Neuron*, 2021, 109(1): 42-58. e8. DOI:10.1016/j.neuron.2020.09.042.
- [6] Su Y, Fu J, Yu J, et al. tau PET imaging with [<sup>18</sup>F]PM-PBB3 in frontotemporal dementia with MAPT mutation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(1): 149-157. DOI:10.3233/JAD-200287.
- [7] Soucy J-P, Mohammadi F, Boulier T, et al. Different relationship of cross-regional correlations of progression of local cortical thickness and local SUVR <sup>18</sup>F-flortaucipir PET values to strength of connectivity [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(S3): e037267. DOI: 10.1002/alz.037267.
- [8] Thomas KR, Weigand AJ, Edwards LC, et al. Tau levels are higher in objective subtle cognitive decline but not subjective memory complaint [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 114. DOI:10.1186/s13195-022-01060-1.
- [9] Ju Z, Li Z, Lu J, et al. *In vivo* tau burden is associated with abnormal brain functional connectivity in Alzheimer's disease: a <sup>18</sup>F-Florzo-lotau study [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(10): 1355. DOI: 10.3390/brainsci12101355.
- [10] 王惟一, 王莹, 王梦洁, 等. 阿尔茨海默病中 tau 蛋白的<sup>18</sup>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. <sup>18</sup>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.
- [11] 王敏, 鲁佳炎, 李玲, 等. 基于<sup>18</sup>F-APN-1607 PET 显像的阿尔茨海默病 tau 蛋白脑网络及偏侧性研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(1): 28-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200715-00283.
- Wang M, Lu JY, Li L, et al. Study on tau brain network and asymmetry of Alzheimer's disease based on <sup>18</sup>F-APN-1607 PET imaging [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(1): 28-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200715-00283.
- [12] Hsu JL, Lin KJ, Hsiao IT, et al. The imaging features and clinical associations of a novel tau PET tracer—<sup>18</sup>F-APN1607 in Alzheimer disease [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(10): 747-756. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003164.
- [13] Lu J, Ma X, Zhang H, et al. Head-to-head comparison of plasma and PET imaging ATN markers in subjects with cognitive complaints [J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 34. DOI: 10.1186/s40035-023-00365-x.
- [14] Strikwerda-Brown C, Hobbs DA, Gonneaud J, et al. Association of elevated amyloid and tau positron emission tomography signal with near-term development of Alzheimer disease symptoms in older adults without cognitive impairment [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(10): 975-985. DOI:10.1001/jamaneurol.2022.2379.
- [15] 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.
- [16] Leuzy A, Pascoal TA, Strandberg O, et al. A multicenter comparison of [<sup>18</sup>F]flortaucipir, [<sup>18</sup>F]RO948, and [<sup>18</sup>F]MK6240 tau PET tracers to detect a common target ROI for differential diagnosis [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(7): 2295-2305. DOI:10.1007/s00259-021-05401-4.
- [17] Zhang H, Wang M, Lu J, et al. Parametric estimation of reference signal intensity for semi-quantification of tau deposition: a flortaucipir and [<sup>18</sup>F]-APN-1607 study [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 598234. DOI:10.3389/fnins.2021.598234.
- [18] Lu J, Wang M, Wu P, et al. Adjustment for the age- and gender-related metabolic changes improves the differential diagnosis of Parkinsonism [J]. *Phenomics*, 2023, 3(1): 50-63. DOI:10.1007/s43657-022-00079-6.
- [19] Zhang Y, Lu J, Wang M, et al. Influence of gender on tau precipitation in Alzheimer's disease according to ATN research framework [J]. *Phenomics*, 2023, 3(6): 565-575. DOI:10.1007/s43657-022-00076-9.

(收稿日期:2023-11-29)