

· 阿尔茨海默病生物标志物分子影像 ·

¹⁸F-Florbetapir PET 定量标准化 Centiloid 及其在中国临床前期阿尔茨海默病队列中的应用

黄琪¹ 任树华¹ 管一暉¹ 崔亮² 黄琳² 郭起浩² 谢芳¹

¹复旦大学附属华山医院核医学/PET 中心, 上海 200030; ²上海交通大学附属第六人民医院老年科, 上海 200030

通信作者: 谢芳, Email: fangxie@fudan.edu.cn

【摘要】目的 建立¹⁸F-氟贝他吡(Florbetapir) PET 图像的 SUV 比值(SUVr)标准化 Centiloid (CL)的公式,并研究中国临床前期阿尔茨海默病(AD)(C-PAS)队列的 β -淀粉样蛋白(A β)沉积情况。**方法** 利用统计参数图(SPM)12对“Standard PIB”和“Florbetapir Calibration”公开数据库中的¹¹C-匹兹堡化合物 B(PIB)和¹⁸F-Florbetapir 图像进行预处理,得到 SUVr 标准化为 CL 的变换公式。回顾性纳入 C-PAS 队列于 2018 年 10 月至 2023 年 8 月在复旦大学附属华山医院核医学/PET 中心接受¹⁸F-Florbetapir PET 检查的受试者 942 例[男 357 例、女 585 例,年龄(66.4 \pm 8.1)岁],计算其 CL 值并分析 AD、轻度认知障碍(MCI)和认知未受损(CU)组的 A β 阳性率[CL 值 \leq 12 为 A β 阴性,12<CL 值<30 为 A β 弱阳性,CL 值 \geq 30 为 A β 阳性]。使用 Kruskal-Wallis 秩和检验、Dunn's 检验(Bonferroni 法校正)和 χ^2 检验对数据进行统计分析。**结果** ¹⁸F-Florbetapir PET 图像的 SUVr 标准化 CL 的计算公式为 CL=179.64 \times SUVr_Florbetapir-186.95。在 C-PAS 队列中,AD 组的 SUVr、CL 值和 A β 阳性率(含弱阳性)分别为 1.29 \pm 0.22、43.97 \pm 39.23 和 71.80%(140/195);MCI 组的 SUVr、CL 值和 A β (含弱阳性)阳性率分别为 1.04(1.02, 1.14)、1.16(-4.04, 17.14)和 28.50%(61/214);CU 组的 SUVr、CL 值和阳性率分别为 1.04(1.01, 1.08)、0.54(-5.29, 7.69)和 15.38%(82/533);3 组的 SUVr、CL 值和 A β 沉积阴性/弱阳性/阳性比例的差异均有统计学意义($H=148.30$, $H=148.30$, $\chi^2=262.12$, 均 $P<0.001$)。此外,混合型 MCI 较非遗忘型 MCI 表现出更高的 CL 值[2.45(-1.54, 46.32)与 -1.58(-6.33, 7.20); $H=8.21$, $P=0.016$; $z=2.81$, $P=0.015$]和 A β 阳性率(含弱阳性)[41.18%(14/34)与 14.64%(6/41); χ^2 值:12.71 和 10.63, 均 $P<0.01$];CU 组的 CL 值和 A β 阳性率随年龄增长而增加。**结论** 本研究验证了¹⁸F-Florbetapir PET 图像计算 CL 值的可行性,并揭示了 C-PAS 队列中 A β 沉积情况,为国内开展多中心 A β PET 研究奠定了基础。

【关键词】 阿尔茨海默病;认知功能障碍;淀粉样 β 肽类;乙二醇类;噻唑类;正电子发射断层显像术

基金项目:国家自然科学基金(82201583)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00040

Standardization of amyloid quantitation with ¹⁸F-Florbetapir SUV ratio to the Centiloid scale and its application in Chinese Preclinical Alzheimer's Disease Study

Huang Qi¹, Ren Shuhua¹, Guan Yihui¹, Cui Liang², Huang Lin², Guo Qihao², Xie Fang¹

¹Department of Nuclear Medicine & PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200030, China; ²Department of Gerontology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Xie Fang, Email: fangxie@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To standardize the quantitation of ¹⁸F-Florbetapir PET SUV ratio (SUVr) to the Centiloid (CL) scale, and analyze the positive rate of β -amyloid (A β) in Chinese Preclinical Alzheimer's Disease (AD) Study (C-PAS). **Methods** ¹¹C-Pittsburgh compound B(PIB) and ¹⁸F-Florbetapir images from public databases "Standard PIB" and "Florbetapir Calibration" were preprocessed by statistical parametric mapping (SPM) 12, and the transformative formulas from SUVr to CL were derived. Then a total of 942 subjects (357 males, 585 females; age (66.4 \pm 8.1) years) from C-PAS who received ¹⁸F-Florbetapir PET at the Department of Nuclear Medicine & PET Center, Huashan Hospital, Fudan University from October 2018 to August 2023 were retrospectively included. CL values were calculated and the A β positive rates (CL

value ≤ 12 , A β negative; $12 < \text{CL value} < 30$, A β subtle pathology; CL value ≥ 30 , A β positive) of AD, mild cognitive impairment (MCI) and cognitive unimpaired (CU) groups were explored. Data were analyzed by using Kruskal-Wallis rank sum test, Dunn's test (Bonferroni correction) and χ^2 test. **Results** The formula for the ^{18}F -Florbetapir SUVR converted to CL was $\text{CL} = 179.64 \times \text{SUVR}_{\text{Florbetapir}} - 186.95$. In the C-PAS cohort, the SUVR, CL value, A β positive rate (including subtle pathology) of patients with clinically diagnosed AD were 1.29 ± 0.22 , 43.97 ± 39.23 , 71.80% (140/195), which were $1.04 (1.02, 1.14)$, $1.16 (-4.04, 17.14)$, 28.50% (61/214) for patients with MCI, and $1.04 (1.01, 1.08)$, $0.54 (-5.29, 7.69)$, 15.38% (82/533) for CU subjects, respectively. SUVR, CL value and the ratio of negative, subtle and positive A β pathology of the above three groups exhibited statistical differences ($H = 148.30$, $H = 148.30$, $\chi^2 = 262.12$, all $P < 0.001$). Besides, mixed MCI group exhibited higher CL values ($(2.45 (-1.54, 46.32) \text{ vs } -1.58 (-6.33, 7.20)$; $H = 8.21$, $P = 0.016$; $z = 2.81$, $P = 0.015$) and A β positive rate (including subtle pathology) (41.18% (14/34) vs 14.64% (6/41); χ^2 values: 12.71 and 10.63, both $P < 0.01$), compared to non-amnesic MCI group. The CL values and A β positive rates were also increased with age in CU group. **Conclusion** This study validates the feasibility of the CL formula with ^{18}F -Florbetapir images and reveals A β deposition in C-PAS cohort, which can lay the foundation for multi-center A β PET studies in China.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognitive dysfunction; Amyloid beta-peptides; Ethylene glycols; Thiazoles; Positron-emission tomography

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82201583)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240129-00040

β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 斑块沉积是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的重要诊断标志物,然而 A β PET 图像的 SUV 比值 (SUV ratio, SUVR) 受多种因素的影响,包括不同的示踪剂、分析流程、扫描设备和重建算法等。为此, Klunk 等^[1]提出了一种 A β PET 图像定量的 Centiloid (CL) 方法:将认知正常年轻受试者和临床确诊为 AD 的 ^{11}C -匹兹堡化合物 B (Pittsburgh compound B, PIB) PET 图像的 SUVR 分别定义为 0 CL 和 100 CL,并将不同方法所得 SUVR 线性缩放到 CL,实现 A β PET 图像半定量值的标准化。国外已建立了 ^{18}F -氟贝他吡 (Florbetapir)^[2]、 ^{18}F -NAV4694^[3]、 ^{18}F -氟贝他苯 (Florbetaben)^[4]、 ^{18}F -氟美他酚 (Flutemetamol)^[5] 以及不同分析方法的 CL 公式^[6-7]。然而,目前尚缺少中国人群 CL 的相关研究。本研究旨在建立 ^{18}F -Florbetapir PET 图像计算 CL 值的公式,并对中国临床前期 AD (Chinese Preclinical AD Study, C-PAS) 队列^[8] 的 CL 值及 A β 阳性率进行分析。

资料与方法

1. 研究对象及分组。本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准 (批件号:2021 临审第 454 号),符合《赫尔辛基宣言》的原则。(1) 公开数据集。Standard PIB 数据集:在全球阿尔茨海默协会互动网络 (Global Alzheimer's Association Interactive Network, GAAIN) 网站 (<https://www.gaain.org/centiloid-project>) 下载“Standard PIB”数据集,包含 34 名认知未受损的年轻受试者 (YC-0 组) 和 45 例 AD 患者 (AD-100 组)。Florbetapir Calibration 数据集:在 GAAIN 网站下载“Florbetapir Calibration”数据集,包

括 46 名接受 ^{11}C -PIB PET 和 ^{18}F -Florbetapir PET 扫描的受试者;其中,年轻组 13 名 (年龄 ≤ 45 岁),老年组 33 名 [临床诊断包括 AD、很可能 AD、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、 ≥ 75 岁的高危人群,以及 > 50 岁的认知正常受试者]。(2) C-PAS 队列。回顾性收集 C-PAS 队列中自 2018 年 10 月至 2023 年 8 月在复旦大学附属华山医院核医学/PET 中心接受 ^{18}F -Florbetapir PET 检查的受试者 942 例,其中男 357 例、女 585 例,年龄 (66.4 ± 8.1) 岁,纳入排除标准见参考文献 [8]。

不同病变诊断标准:AD 组符合 2011 版美国国立老龄化研究所与阿尔茨海默协会 (National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA) 的很可能 AD 的诊断标准^[9];MCI 组根据 Jak/Bondi 提出的神经心理学方法进行分类,包括遗忘型 MCI (amnesic MCI, aMCI)、非遗忘型 MCI (non-amnesic MCI, naMCI) 和混合型 MCI (mixed MCI, mMCI)^[10];认知未受损 (cognitive unimpaired, CU) 组不满足以上 AD 和 MCI 诊断标准,且测试受损不超过 1 项。

2. 量表评估。所有入组受试者行神经量表评估,包括评估全局认知功能的简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 和蒙特利尔认知评估基础量表 (Montreal cognitive assessment-basic, MoCA-B),记忆域的听觉词语学习测试 (auditory verbal learning test, AVLT) 长延迟回忆和 AVLT 再认,语言域的言语流畅性测试 (verbal fluency task, VFT) 和波士顿命名测试 (Boston naming test, BNT),执行域的连线测试 (the shape trail test,

STT)-A 和 STT-B。

3. 图像扫描。Standard PIB 数据集:所有受试者行¹¹C-PIB PET 和 MRI T₁ 扫描^[1]。Florbetapir Calibration 数据集:受试者均接受头对头的¹¹C-PIB PET 和¹⁸F-Florbetapir PET 扫描及 MRI T₁ 扫描^[11]。C-PAS 队列:所有受试者行 MRI T₁ 加权结构像和¹⁸F-Florbetapir PET 扫描,具体扫描参数见文献[12]。

4. 图像预处理。采用 MATLAB R2022b 和统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)12 进行图像预处理。由于 Florbetapir Calibration 数据集的¹⁸F-Florbetapir 图像为 5 min×2 帧,¹¹C-PIB PET 图像为 5 min×4 帧,因此先将其进行刚性融合再计算平均图像。预处理的基本流程:(1)使用 SPM 12 的 Display 模块对所有 PET 和 T₁ 图像进行原点重置;(2)将个体 PET 图像与 MRI 图像进行刚性融合;(3)使用 SPM 12 统一化分割算法对个体 T₁ 图像进行分割;(4)利用分割得到的形变参数将 PET 图像变换到标准空间;(5)利用 GAIN 提供的 CL 标准掩膜图像(voi_ctx_2mm.nii)和(voi_WhlCbl_2mm.nii)提取脑区值,计算 SUVR。

本研究参考 CL 界值:CL 值≤12 表示无 Aβ 病理(阴性),12<CL 值<30 表示无 Aβ 病理到轻微病理的过渡(弱阳性),CL 值≥30 表示存在明确的 Aβ 病理(阳性)^[13]。

5. CL 转换。首先利用 Standard PIB 数据集验证本研究图像预处理与 GAIN 结果的一致性,同时可得到¹¹C-PIB 的 SUVR 转换 CL 的公式。然后在 Florbetapir Calibration 数据集中,利用头对头的¹¹C-PIB 和¹⁸F-Florbetapir 图像建立线性回归模型,得到¹⁸F-Florbetapir 与¹¹C-PIB 的 SUVR 之间的线性关系,进而可将¹¹C-PIB 的 SUVR 用¹⁸F-Florbetapir 的 SUVR

表示,即^{calc} SUVR_PIB。将^{calc} SUVR_PIB 代入¹¹C-PIB 的 CL 公式,可实现¹⁸F-Florbetapir 间接计算 CL' 值。为了将¹⁸F-Florbetapir 的 SUVR 直接转换到 CL,进一步构建 CL' 和¹⁸F-Florbetapir SUVR 的线性回归模型,即可得到¹⁸F-Florbetapir 的 SUVR 直接转换 CL 的公式。最后,利用上述得到的¹⁸F-Florbetapir 的 CL 公式,计算 C-PAS 队列中¹⁸F-Florbetapir 图像的 CL 值,分析中国人群的 CL 特征。

6. 统计学处理。使用 IBM SPSS 23.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,事后多重比较采用最小显著差异 t 检验;不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,事后多重比较采用 Dunn's 检验(Bonferroni 法校正);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 确切概率法。 $P < 0.05$ (Bonferroni 校正 $P < 0.017$) 为差异有统计学意义。

结 果

1. CL 公式的可信度验证。(1) Standard PIB 数据集。Standard PIB 数据集中 AD-100 组的 SUVR_PIB = 2.074 ± 0.195, YC-0 组的 SUVR_PIB = 1.009 ± 0.048,计算所得 SUVR 与 GAIN 的线性回归模型为 $y = 0.996x + 0.004$ (图 1A; $R^2 = 0.997$; 个体 SUVR 差异均小于 5%)。根据 Klunk 等^[1] 公式 1.3a 得到 CL 变换公式:

$$CL_PIB = 100 \times \frac{SUVR_PIB - 1.009}{2.074 - 1.009} = 100 \times \frac{SUVR_PIB - 1.009}{1.065}$$

..... 公式 1

利用上述公式计算 Standard PIB 数据集的 CL 值, AD-100 组的 CL_PIB = 100.02 ± 18.35, YC-0 组的 CL_

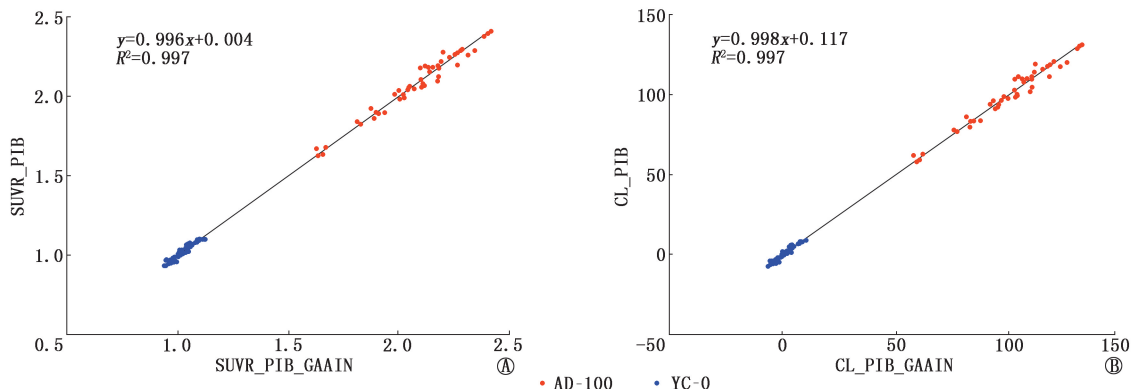


图 1 Standard 匹兹堡化合物 B(PIB)数据集 SUV 比值(SUVR)和 Centiloid(CL)值与全球阿尔茨海默协会互动网络(GAIN)网站提供的 SUVR 和 CL 值的散点图。纵坐标为计算所得的 SUVR 和 CL 值,横坐标为 GAIN 网站提供的 SUVR 和 CL 值;AD-100 为数据集中 45 例阿尔茨海默病患者, YC-0 为数据集中 34 名认知未受损的年轻受试者

PIB = -0.05 ± 4.54, 与 GAAIN 结果的线性回归模型为 $y = 0.998x + 0.117$ (图 1B; $R^2 = 0.997$)。上述符合计算方法的可重复性要求,表明该图像预处理方法可行。

(2) Florbetapir Calibration 数据集。在 Florbetapir Calibration 数据集中,老年组的 SUVR_PIB 为 1.63 ± 0.54 , SUVR_Florbetapir 为 1.36 ± 0.30 ; 年轻组 SUVR_PIB 为 1.00 ± 0.04 , SUVR_Florbetapir 为 1.05 ± 0.06 , ^{11}C -PIB 和 ^{18}F -Florbetapir 的 SUVR 的线性回归模型为 $y = 0.523x + 0.513$ (图 2A; $R^2 = 0.900$), 即得到 ^{18}F -Florbetapir 和 ^{11}C -PIB SUVR 的关系:

$\text{SUVR_Florbetapir} = 0.523 \times \text{SUVR_PIB} + 0.513$ 公式 2
由公式 2 可得

$\text{calc SUVR_PIB} = \frac{\text{SUVR_Florbetapir} - 0.513}{0.523}$ 公式 3

将公式 3 带入到公式 1, 计算得到 ^{18}F -Florbetapir 的 CL 值。进一步构建 CL' 和 SUVR_Florbetapir 的线性回归模型, 得到 ^{18}F -Florbetapir 直接计算 CL 值的公式:

$\text{CL} = 179.64 \times \text{SUVR_Florbetapir} - 186.95$ 公式 4

利用公式 1 和公式 4 分别计算 ^{11}C -PIB 和 ^{18}F -Florbetapir 的 CL 值: 老年组 $\text{CL_PIB} = 57.81 \pm 50.61$, $\text{CL_Florbetapir} = 57.20 \pm 54.67$; 年轻组 $\text{CL_PIB} = -0.90 \pm 3.36$, $\text{CL_Florbetapir} = 0.86 \pm 11.05$; ^{11}C -PIB 和 ^{18}F -Florbetapir 的 CL 值的线性回归模型为: $y = 1.000x + 0.038$ (图 2B; $R^2 = 0.900$)。上述结果与 GAAIN 一致, 表明本研究建立的方法能够将 ^{18}F -Florbetapir 的 SUVR 直接标准化为 CL。

2. C-PAS 队列的 CL 值及其组间比较。C-PAS 队列纳入受试者 1 023 例, 其中 81 例由于患有血管性痴呆、帕金森病、焦虑症等疾病排除, 最终入组 942 例, 分别为 AD 组 195 例、MCI 组 214 例和 CU 组 533 例。3 组受试者的性别构成差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.29$,

$P = 0.117$)。与 CU 组相比, AD 和 MCI 组的年龄较大, 受教育年限、MMSE 和 MoCA-B 评分均较低, APOE $\epsilon 4$ 携带率比较高, 符合 AD 的典型特征, 具体人口学资料及量表评分见表 1。

(1) AD、MCI 和 CU 组的 A β 沉积情况。AD、MCI 和 CU 组 ^{18}F -Florbetapir PET 图像的 SUVR 分别为 1.29 ± 0.22 、 1.04 (1.02, 1.14) 和 1.04 (1.01, 1.08), 差异有统计学意义 ($H = 148.30, P < 0.001$), 以 AD 组 SUVR 最高 (AD 与 MCI: $z = 8.45, P < 0.001$; AD 与 CU: $z = 12.12, P < 0.001$), MCI 组亦高于 CU 组 ($z = 2.19, P = 0.005$)。利用公式 4 得到 3 组受试者的 CL 值分别为 43.97 ± 39.23 、 1.16 (-4.04, 17.14) 和 0.54 (-5.29, 7.69), 差异亦有统计学意义 ($H = 148.30, P < 0.001$), 以 AD 组 CL 值最高 (AD 与 MCI: $z = 8.45, P < 0.001$, AD 与 CU: $z = 12.12, P < 0.001$), MCI 组亦高于 CU 组 ($z = 2.19, P = 0.005$)。

根据 CL 的分类界值, AD、MCI 和 CU 组的 A β 阳性率分别为 64.62%、21.96% 和 8.25%, 弱阳性率分别为 7.18%、6.54% 和 7.13%; 3 组 A β 沉积阴性/弱阳性/阳性比例差异有统计学意义 ($\chi^2 = 262.12, P < 0.001$); 两两组间比较差异亦有统计学意义 (AD 与 MCI: $\chi^2 = 81.54, P < 0.001$; AD 与 CU: $\chi^2 = 259.57, P < 0.001$; MCI 与 CU: $\chi^2 = 26.88, P < 0.001$), 如表 2 所示。

(2) 不同类型 MCI 的 A β 沉积情况。不同类型 MCI 组患者的 CL 值见表 3, 3 组间差异有统计学意义 ($H = 8.21, P = 0.016$), 其中, mMCI 组的 CL 值最大, aMCI 组次之, naMCI 组最小; mMCI 的 CL 值高于 naMCI 组 ($z = 2.81, P = 0.015$)。3 组的 A β 阳性率分别为 41.18%、20.86% 和 9.76%, 弱阳性率分别为 0.863% 和 4.88%, 3 组 A β 沉积阴性/弱阳性/阳性比例的差异亦有统计学意义 ($\chi^2 = 12.71, P = 0.009$; mMCI 与 aMCI, $\chi^2 = 7.55, P = 0.019$; mMCI 与 naMCI,

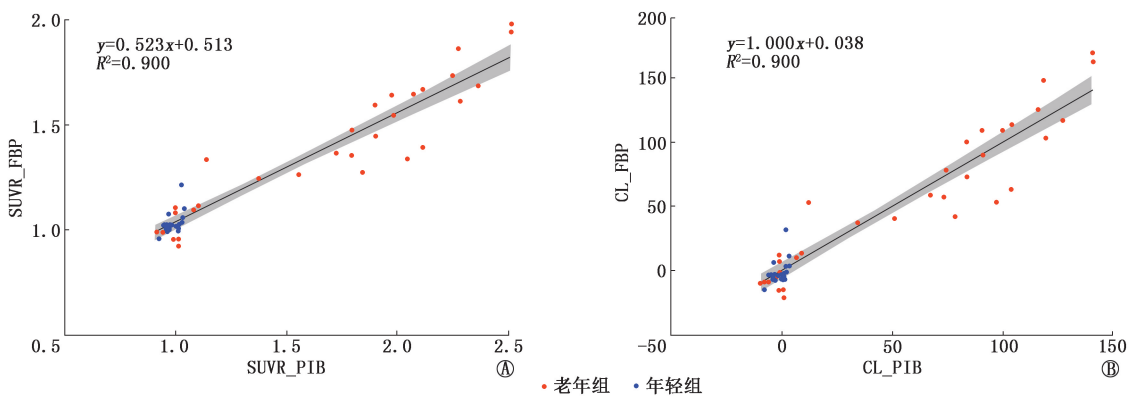


图 2 氟贝他吡 (Florbetapir) Calibration 数据集对头 ^{18}F -Florbetapir 和 ^{11}C -匹兹堡化合物 B (PIB) 的 SUV 比值 (SUVR) 和 Centiloid (CL) 值的相关性。横坐标为 ^{11}C -PIB 的 SUVR 和 CL 值, 纵坐标为 ^{18}F -Florbetapir 的 SUVR 和 CL 值; FBP 即 ^{18}F -Florbetapir

表 1 不同组别受试者人口学资料及量表评分的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	受教育年限(年)	APOE $\epsilon 4$ 携带百分比	MMSE 评分(分)
AD 组	195	83/112	67.9 \pm 8.8 ^c	9.08 \pm 4.28 ^{c,d}	47.18%(92/195) ^{c,d}	21.00(20.00, 23.00) ^{c,d}
MCI 组	214	87/127	67.3 \pm 7.0 ^c	10.94 \pm 3.17 ^c	29.91%(64/214) ^c	26.58 \pm 1.95 ^c
CU 组	533	187/346	65.5 \pm 8.1 ^d	12.38 \pm 3.11 ^d	19.89%(106/533) ^d	28.00 \pm 1.68 ^d
检验值		4.29 ^a	7.80 ^b	68.54 ^b	54.26 ^a	505.50
P 值		0.117	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	MoCA-B 评分(分)	AVLT 延迟回忆	AVLT 再认	VFT
AD 组	195	12.58 \pm 4.74 ^{c,d}	0(0, 0.50) ^{c,d}	16.00(12.50, 18.00) ^{c,d}	9.66 \pm 3.70 ^{c,d}
MCI 组	214	21.36 \pm 3.61 ^c	2.00(0, 3.00) ^c	17.74 \pm 2.66 ^c	13.00(11.00, 15.00) ^c
CU 组	533	25.25 \pm 2.87 ^d	5.18 \pm 2.58 ^d	22.00(2.00, 23.00) ^d	17.00(14.00, 20.00) ^d
检验值		904.80 ^b	324.18	356.53	298.07
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	BNT	STT-A(s)	STT-B(s)
AD 组	195	19.50(16.00, 22.00) ^{c,d}	67.50(53.75, 87.50) ^{c,d}	202.50(147.75, 241.50) ^{c,d}
MCI 组	214	21.28 \pm 4.04 ^c	53.00(45.00, 65.00) ^c	153.00(126.00, 186.00) ^c
CU 组	533	24.22 \pm 3.18 ^d	45.00(37.00, 55.00) ^d	120.00(99.00, 150.00) ^d
检验值		163.08	128.36	154.89
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: ^a为 χ^2 值, ^b为 F 值, 余检验值为 H 值; ^c与认知未受损(CU)组相比差异有统计学意义, ^d与轻度认知障碍(MCI)组相比差异有统计学意义;百分数后的括号中为例数比; AD 为阿尔茨海默病, APOE 为载脂蛋白 E, AVLT 为听觉词语学习测试, BNT 为波士顿命名测试, MMSE 为简易精神状态检查量表, MoCA-B 为蒙特利尔认知评估基础量表, STT 连线测试, VFT 为言语流畅性测试

表 2 不同组别受试者 Centiloid (CL) 值分布情况

组别	例数	CL 值 \leq 12	12<CL 值<30	CL 值 \geq 30
AD 组	195	28.20%(55/195)	7.18%(14/195)	64.62%(126/195)
MCI 组	214	71.50%(153/214)	6.54%(14/214)	21.96%(47/214)
CU 组	533	84.62%(451/533)	7.13%(38/533)	8.25%(44/533)

注: 括号内为例数比

$\chi^2 = 10.63, P = 0.002$; aMCI 与 naMCI, $\chi^2 = 3.37, P = 0.189$ 。

(3)不同年龄段 CU 组的 A β 沉积情况。CU 组不同年龄段受试者的 SUVR 和 CL 值见表 4。50 岁以下人群 A β 阳性率较低, 在 50 岁以上人群中, 随着年龄增长 A β 阳性率逐渐提高, 71~75 岁的认知正常人群的 A β 阳性率(含弱阳性)最高, 为 33.33%。然而, 80 岁以上人群 A β 阳性率为 1/11, 这可能是脑萎缩导致的假阴性。

讨 论

A β PET 图像的 SUVR 受多种因素的影响, 如示踪剂种类、分析流程等, CL 方法通过对 SUVR 进行线性缩放, 实现了 A β PET 图像半定量值的标准化和可比性。本研究得到了适用于中国人群的 ¹⁸F-Florbetapir PET SUVR 转换为 CL 的变换公式, 并按照 CL 的界值分析了 C-PAS 队列中 AD、MCI 和 CU 的 A β 阳性率, 不同类型的 MCI 以及认知正常老年人不同年龄段的 A β 沉积情况。

图像预处理的流程不同可能会影响 SUVR^[14]。

如 Kim 等^[15]给出 ¹⁸F-Florbetaben PET 图像 SUVR 的界值为 0.915, 而 Bullich 等^[16]得到的 SUVR 界值则为 1.10, 因此本研究首先验证了 ¹⁸F-Florbetapir PET 图像计算 CL 值的可重复性。通过严格按照 GAAIN 的处理方法对 Standard PIB 数据集进行预处理, 本研究计算的 CL 值与 GAAIN 提供的 CL 值的决定系数大于 0.99, 符合 CL 的质量控制要求。进一步利用 GAAIN 提供的 Florbetapir Calibration 数据集得到了 ¹⁸F-Florbetapir PET 图像的 SUVR 标准化为 CL 的公式, ¹⁸F-Florbetapir 和 ¹¹C-PIB 的 SUVR 和 CL 值均表现出较好的线性关系, 研究得到的 CL 公式计算出 2 组 CL 值与 GAAIN 结果一致。上述验证了本研究建立的 SUVR 计算 CL 值公式的准确性, 这为国内多中心队列的建立和临床试验的开展奠定了基础。

CL 能够给出普遍适用的 A β 阴性的典型值范围以及痴呆的界值, 实现不同研究结果的横向、纵向可比性。比如, Salvadó 等^[13]指出, 12 CL 标志着从无 A β 病理到轻微病理的过渡(弱阳性), 30 CL 表明存在明确的 A β 病理; 而 15~18.5 CL 是预测临床正常人群中未来认知功能下降的最优界值^[17]。据此本研究发现 C-PAS 队列中 AD、MCI 和 CU 组的 A β 阳性率(含弱阳性)分别为 71.80%(140/195)、28.50%(61/214)和 15.38%(82/533), 与既往研究报道临床 AD 型痴呆的 A β 阳性率(70%~90%)、MCI 阳性率(27%~71%)以及认知正常老年人的

表 3 不同类型 MCI 患者的临床资料、SUV 比值(SUVR)和 Centiloid(CL)值比较及 CL 值分布情况[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	年龄(岁)	受教育年限(年)	MMSE 评分(分)	MoCA-B 评分(分)	APOE ϵ_4 携带率
aMCI 组	139	67.9±6.9 ^a	11.24±3.11	26.67±1.96	22.04±3.13 ^b	34.53%(48/139) ^a
naMCI 组	41	64.9±6.8	11.50(9.00, 12.00)	26.42±2.08	21.42±5.98 ^b	12.20%(5/41)
mMCI 组	34	67.6±7.6	10.16±3.61	27.00(26.00, 28.00)	18.46±4.35 ^a	32.35%(11/34)
检验值		2.98 ^c	1.96	0.76	14.82 ^c	7.65 ^d
P 值		0.053	0.143	0.643	<0.001	0.022

组别	例数	SUVR	CL 值	CL 值分布情况		
				CL 值≤12	12<CL 值<30	CL 值≥30
aMCI 组	139	1.05(1.02, 1.15)	2.04(-3.83, 19.00)	70.50%(98/139)	8.63%(12/139)	20.86%(29/139)
naMCI 组	41	1.03(1.01, 1.08) ^b	-1.58(-6.33, 7.20) ^b	85.37%(35/41)	4.88%(2/41)	9.76%(4/41)
mMCI 组	34	1.05(1.03, 1.30) ^a	2.45(-1.54, 46.32) ^a	58.82%(20/34)	0	41.18%(14/34)
检验值		8.21	8.21		12.71 ^d	
P 值		0.016	0.016		0.009	

注:^a与非遗忘型(na)轻度认知障碍(MCI)组相比差异有统计学意义,^b与混合型 MCI(mMCI)组相比差异有统计学意义;^c为 F 值,^d为 χ^2 值,余检验值为 H 值;百分数后括号中为例数比;aMCI 为遗忘型 MCI,MMSE 为简易精神状态检查量表,MoCA-B 为蒙特利尔认知评估基础量表

表 4 不同年龄段认知未受损(CU)受试者 SUVR 和 CL 值及 CL 值分布情况[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

年龄(岁)	例数	SUVR	CL 值	CL 值分布情况		
				CL 值≤12	12<CL 值<30	CL 值≥30
<51	16	1.01(0.98, 1.03)	-6.36(-10.99, -2.60)	16/16	0	0
51~55	49	1.03±0.04	-7.64±6.70	97.96%(48/49)	2.04%(1/49)	0
56~60	77	1.04(1.00, 1.06)	-0.07(-7.10, 3.67)	93.51%(72/77)	6.49%(5/77)	0
61~65	118	1.05(1.01, 1.09)	1.00(-4.78, 8.39)	88.98%(105/118)	7.63%(9/118)	3.39%(4/118)
66~70	135	1.05(1.02, 1.08)	1.00(-4.16, 7.69)	83.70%(113/135)	6.67%(9/135)	9.63%(13/135)
71~75	93	1.06(1.03, 1.18)	3.92(-2.15, 25.67)	66.67%(62/93)	9.68%(9/93)	23.65%(22/93)
76~80	34	1.05(1.03, 1.14)	2.04(-2.55, 18.35)	73.53%(25/34)	11.76%(4/34)	14.71%(5/34)
>81	11	1.03±0.07	-6.60±13.84	10/11	1/11	0

注:CL 值分布处括号内为例数比

A β 阳性率(10%~30%)^[18]基本一致,但本研究的 3 组均位于区间的较低水平,这可能与 C-PAS 队列入组受试者主要为社区来源有关^[19]。进一步对 MCI 的分析显示,aMCI 和 mMCI 具有更多的 A β 病理,可能表现出更高的 AD 转归风险。而 naMCI 的 A β 沉积最低,阳性率(含弱阳性)仅为 14.64%(6/41),接近 CU 组,本研究纳入的 41 例 naMCI,进一步拉低了 MCI 组的 A β 阳性率。同时,上述结果与既往对 MCI 的分类及其与 AD 的关联性的研究一致:MCI 是一种异质性疾病,naMCI 可能是由正常衰老引起,或非 AD 型痴呆的前期(如额颞叶变性、路易体痴呆、帕金森伴痴呆、血管性痴呆或原发性进行性失语)^[20]。而在认知正常的老年人中,本研究还发现随着年龄的增长,A β 阳性率逐渐升高,这与 A β 病理受年龄的影响的研究一致^[18,21],然而本研究中 55 岁以下的 A β 病理阳性率为 0,这可能是该年龄段的例数偏少导致的。此外,大于 80 岁的人群中 A β 病理的阳性率为 1/11,低于 80 岁以下人群,这可能是由于该组例数较少,以及严重脑萎缩或白质病变导致

的假阴性^[22]。

作为一种将 A β PET 图像定量标准化的方法,CL 具有多中心研究可比性的优势。但也要注意,该法未考虑到不同机器、重建算法等的差异,可能会引入一定的误差。未来的研究可以探讨如何更好地纳入这些因素,提高研究的精度。

综上,本研究验证了¹⁸F-Florbetapir PET 图像计算 CL 的可行性,并分析了 C-PAS 队列中不同临床诊断组 A β PET 的 CL 值。该法在中国人群中具有较好的适用性,为开展多中心 A β PET 的研究奠定了基础。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄琪:研究设计与实施、论文撰写、统计学分析;任树华:数据采集、论文撰写;管一晖、谢芳:研究设计、论文修改、经费支持;崔亮、黄琳:数据采集、统计学分析、论文修改;郭起浩:数据采集、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] 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.
- [2] Hutton C, Deckerck J, Mintun MA, et al. Quantification of ^{18}F -florbetapir PET: comparison of two analysis methods [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(5): 725-732. DOI:10.1007/s00259-015-2988-7.
- [3] Rowe CC, Jones G, Doré V, et al. Standardized expression of ^{18}F -NAV4694 and ^{11}C -PIB β -amyloid PET results with the centiloid scale [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8): 1233-1237. DOI:10.2967/jnumed.115.171595.
- [4] Rowe CC, Doré V, Jones G, et al. ^{18}F -Florbetaben PET beta-amyloid binding expressed in Centiloids [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(12): 2053-2059. DOI: 10.1007/s00259-017-3749-6.
- [5] Battle MR, Pillay LC, Lowe VJ, et al. Centiloid scaling for quantification of brain amyloid with [^{18}F] flutemetamol using multiple processing methods [J]. *EJNMMI Res*, 2018, 8(1): 107. DOI: 10.1186/s13550-018-0456-7.
- [6] Fujishima M, Matsuda H. Non-standard pipeline without MRI has replicability in computation of Centiloid scale values for PIB and ^{18}F -labeled amyloid PET tracers [J]. *Neuroimage: Reports*, 2022, 2(3): 100101. DOI:10.1016/j.ynrp.2022.100101.
- [7] Coath W, Modat M, Cardoso MJ, et al. Operationalizing the centiloid scale for [^{18}F] florbetapir PET studies on PET/MRI [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2023, 15(2): e12434. DOI: 10.1002/dad2.12434.
- [8] Cui L, Huang L, Pan FF, et al. Chinese Preclinical Alzheimer's Disease Study (C-PAS): design and challenge from PET acceptance [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2023, 10(3): 571-580. DOI: 10.14283/jpad.2023.49.
- [9] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [10] Huang L, Chen K, Liu Z, et al. A conceptual framework for research on cognitive impairment with no dementia in memory clinic [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(6): 517-525. DOI:10.2174/1567205017666200807193253.
- [11] Navitsky M, Joshi AD, Kennedy I, et al. Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(12): 1565-1571. DOI:10.1016/j.jalz.2018.06.1353.
- [12] 任树华, 黄琪, 胡静超, 等. ^{18}F -AV45 PET 显像在轻微认知下降和轻度认知障碍患者中的应用 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(4): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166.
- Ren SH, Huang Q, Hu JC, et al. Application of ^{18}F -AV45 PET imaging in subtle cognitive decline and mild cognitive impairment patients [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166.
- [13] Salvadó G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, et al. Centiloid cutoff values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 27. DOI:10.1186/s13195-019-0478-z.
- [14] 冯洪波, 蒋袁芳, 解敬慧, 等. 多模态配准及标准化方法在阿尔茨海默病 ^{18}F -AV45 PET 脑显像中的价值与差异分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(7): 385-390. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211227-00453.
- Feng HB, Jiang YF, Xie JH, et al. Analysis of values and differences of multi-modality registration and normalization methods in ^{18}F -AV45 PET imaging for Alzheimer's disease [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(7): 385-390. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211227-00453.
- [15] Kim HR, Choe YS, Moon SH, et al. Finding the optimal cutoff value for amyloid β positivity using the iterative outlier method and concordance rate [J]. *Precis Future Med*, 2021, 5(2): 83-89. DOI:10.23838/pfm.2021.00023.
- [16] Bullich S, Roé-Vellvé N, Marquié M, et al. Early detection of amyloid load using ^{18}F -florbetaben PET [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 67. DOI:10.1186/s13195-021-00807-6.
- [17] Farrell ME, Jiang S, Schultz AP, et al. Defining the lowest threshold for amyloid-PET to predict future cognitive decline and amyloid accumulation [J]. *Neurology*, 2021, 96(4): e619-e631. DOI:10.1212/WNL.00000000000011214.
- [18] Chappelle M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, et al. The role of amyloid PET in imaging neurodegenerative disorders: a review [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(Suppl 1): 13S-19S. DOI:10.2967/jnumed.121.263195.
- [19] He K, Li B, Huang L, et al. Positive rate and quantification of amyloid pathology with [^{18}F] florbetapir in the urban Chinese population [J]. *Eur Radiol*, 2023, in press. DOI: 10.1007/s00330-023-10366-z.
- [20] 王梦洁, 许莎莎, 姜东朗, 等. 上海社区临床前期阿尔茨海默病人群 β -淀粉样蛋白沉积的影像学研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(1): 20-24. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210420-00128.
- Wang MG, Xu SS, Jiang DL, et al. Imaging study of β -amyloid deposits in preclinical Alzheimer's disease patients in communities of Shanghai [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(1): 20-24. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210420-00128.
- [21] Chételat G, La Joie R, Villain N, et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 2: 356-365. DOI:10.1016/j.nicl.2013.02.006.
- [22] Ottøy J, Ozzoude M, Zukotynski K, et al. Amyloid-PET of the white matter: relationship to free water, fiber integrity, and cognition in patients with dementia and small vessel disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(6): 921-936. DOI:10.1177/0271678X231152001.

(收稿日期:2024-01-29)