

常见原发性tau蛋白病的tau蛋白PET脑显像技术操作规范及报告解读专家共识

刘丰韬¹, 鲁佳莢², 丁正同¹, 王 含³, 王 峰⁴, 王振光⁵, 王 涛⁶, 兰晓莉⁷, 卢 洁⁸, 田 蓉⁹, 孙 龙¹⁰, 朱晓冬¹¹, 吴 平², 张祥松¹², 张慧玮², 李欣忆¹, 邬剑军¹, 金莉蓉¹³, 陈 玲¹⁴, 胡 硕¹⁵, 高 识¹⁶, 富丽萍¹⁷, 崔瑞雪¹⁸, 葛璟洁², 管一晖², 左传涛², 王 坚¹

[¹复旦大学附属华山医院神经内科, 国家神经疾病医学中心, 国家老年疾病临床医学研究中心(华山), 上海 200040; ²复旦大学附属华山医院核医学科/PET中心, 上海 200235; ³北京协和医院神经内科, 北京 100730; ⁴南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院核医学科, 南京 210006; ⁵青岛大学附属医院核医学科, 青岛 266071; ⁶华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科, 武汉 430022; ⁷华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科, 武汉 430022; ⁸首都医科大学宣武医院放射与核医学科, 北京 100053; ⁹四川大学华西医院核医学科, 成都 610041; ¹⁰厦门大学附属第一医院核医学科/闽南PET中心, 厦门 361003; ¹¹天津医科大学总医院神经内科, 天津 300052; ¹²中山大学附属第一医院核医学科, 广州 510080; ¹³复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032; ¹⁴中山大学附属第一医院神经内科, 广州 510080; ¹⁵中南大学湘雅医院PET中心, 长沙 410008; ¹⁶吉林大学中日联谊医院核医学科, 长春 130033; ¹⁷中日友好医院核医学科, 北京 100029; ¹⁸北京协和医院核医学科, 北京 100730]

关键词 tau蛋白; 原发性tau蛋白病; 进行性核上性麻痹; 额颞叶变性; 正电子发射断层扫描

摘要 Tau蛋白正电子发射断层扫描(PET)脑显像可以直观显示脑组织中tau蛋白的聚集和分布, 在tau蛋白病诊断和病情评估中具有积极的临床意义。在阿尔茨海默病(AD)中, tau蛋白PET脑显像已成熟开展。然而在原发性tau蛋白病中, tau蛋白PET脑显像的应用尚处于临床研究阶段。文中在强调规范化tau蛋白PET脑显像技术操作基础上, 对常见原发性tau蛋白病(进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、额颞叶痴呆, 等)的tau蛋白PET脑显像研究进行系统总结, 征求各个专家意见后形成本专家共识。旨在规范常见原发性tau蛋白病开展tau蛋白PET脑显像的技术操作, 为报告解读提供建议, 进一步推动tau蛋白PET脑显像在原发性tau蛋白病中的临床应用。

Expert Consensus on the Operation Specification and Report Interpretation of Tau Protein PET Imaging for Common Primary Tauopathies LIU Feng-tao¹, LU Jia-ying², DING Zheng-tong¹, WANG

【文章编号】 1008-0678(2022)06-0601-09

【中图分类号】 R445.5

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家卫生健康委员会国家临床重点专科建设项目(编号: Pro20211231084249000238); 上海市“脑与类脑智能”市级重大科技专项资助(编号: 2018SHZDZX01)和张江实验室, 上海脑学科与类脑研究中心资助; 上海市卫生健康委老龄化和妇女儿童健康研究专项(编号: 2020YJZX0111); 上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助(编号: SHDC2020CR1038B); 国家自然科学基金项目(编号: 82171252、82021002、81701250); 中央高水平经费临床研究业务费资助(编号: 2022-PUMCH-B-070)。

【作者简介】 刘丰韬, 博士, 副主任医师, 主要从事神经退行性疾病的脑功能成像研究。

【通信作者】 王坚, E-mail: wangjian_hs@fudan.edu.cn; 左传涛, E-mail: zuochuantao@fudan.edu.cn

Han³, WANG Feng⁴, WANG Zhen-guang⁵, WANG Tao⁶, LAN Xiao-li⁷, LU Jie⁸, TIAN Rong⁹, SUN Long¹⁰, ZHU Xiao-dong¹¹, WU Ping², ZHANG Xiang-song¹², ZHANG Hui-wei², LI Xin-yi¹, WU Jian-jun¹, JIN Li-rong¹³, CHEN Lin¹⁴, HU Shuo¹⁵, GAO Shi¹⁶, FU Li-ping¹⁷, CUI Rui-xue¹⁸, GE Jing-jie², GUAN Yi-hui², ZUO Chuan-cao², WANG Jian¹ ¹Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University; National Center for Neurological Disorders; National Clinical Research Center for Aging and Medicine, Shanghai 200040, China; ²Department of Nuclear Medicine & PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; ³Department of Neurology, Union Hospital, Beijing 100730, China; ⁴Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China; ⁵Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, China; ⁶Department of Neurology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ⁷Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ⁸Department of Radiology & Nuclear Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; ⁹Department of Nuclear Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; ¹⁰Department of Nuclear Medicine & Minnan PET Center, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China; ¹¹Department of Neurology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; ¹²Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ¹³Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ¹⁴Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ¹⁵Department of PET Center, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; ¹⁶China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China; ¹⁷Department of Nuclear Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ¹⁸Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Beijing 100730, China

KEY WORDS tau protein; primary tauopathy; progressive supranuclear palsy; frontotemporal lobar degeneration; positron emission tomography

ABSTRACT Tau protein positron emission tomography (PET) imaging could be used to recognize the aggregation and distribution of tau protein *in vivo* in the patients with tauopathies, which is valuable in disease diagnosis and clinical assessment. In Alzheimer's disease (AD), tau PET imaging has been successfully applied. However, in the primary tauopathies, the application of tau PET imaging is still in its infancy. A systematic review of the tau PET imaging study in some common primary tauopathies (progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, etc.) was conducted, and an expert consensus was formed. This consensus aimed to standardize the operation procedures of tau PET imaging in the common primary tauopathies, and provide suggestions for the report interpretations. Our work will further promote the clinical application of tau PET imaging in primary tauopathies in China.

致病性蛋白的异常折叠、聚集和播散是神经退行性疾病的重要病理生理学标志^[1]。其中, tau蛋白病(tauopathies)是一类主要涉及tau蛋白致病的神经退行性疾病。Tau蛋白病的临床表现异质性很强,

涵盖认知-精神行为障碍、运动障碍等, 早期精准诊断存在难度^[2]。基于tau蛋白的正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)脑显像为相应疾病的早期诊断、鉴别诊断和病情随访提供了有效

手段^[3]。

在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中, tau蛋白PET脑显像已成熟开展。然而, 在进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)、伴tau蛋白病理的额颞叶痴呆(frontotemporal dementia-tau, FTD-tau)等常见原发性tau蛋白病中, tau蛋白PET脑显像的应用尚处于临床研究阶段。参考tau蛋白PET脑显像在AD中应用的国际共识^[4], 结合在中国开展的tau蛋白PET脑显像研究经验^[5~9], 经相关领域的神经病学和核医学专家广泛讨论形成本专家共识。本专家共识对在原发性脑tau蛋白病中进行tau蛋白PET脑显像的技术操作和结果判定要素予以推荐, 为规范在原发性tau蛋白病中开展tau蛋白PET脑显像研究提供参考。

1 Tau蛋白显像示踪剂

2020年, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用¹⁸F-AV1451(¹⁸F-flortaucipir)进行AD的诊断和鉴别诊断, 但第一代tau蛋白显像示踪剂(包括¹⁸F-AV1451、¹⁸F-THK5351、¹¹C-PBB3等)受脱靶效应(Off-target effects)的影响显著。如:¹⁸F-THK5351存在对单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)等的脱靶效应;¹⁸F-AV1451存在对铁的脱靶效应。另外,¹⁸F-AV1451对PSP中tau蛋白(4R tau蛋白)的亲和力较低, 并不适合显示PSP等原发性tau蛋白病^[10]。第二代tau蛋白PET显像示踪剂, 如¹⁸F-florzolotau(曾称¹⁸F-APN1607、¹⁸F-PM-PBB3)、¹⁸F-PI2620、¹⁸F-MK6240等, 拥有更高的信噪比和更少的脱靶信号^[3], 对4R tau蛋白等具有更高的亲和力, 更适合在PSP、CBD等原发性tau蛋白相关疾病中进行脑显像。具体tau蛋白显像示踪剂的选择由各临床中心根据实际情况决定。

2 检查前准备

开展tau蛋白PET脑显像需要充分考虑临床诊疗需求和研究目的, 这是处方相应检查的先期条件。同时, 在原发性tau蛋白病中开展tau蛋白PET脑显像需严格遵循国家相关法律法规要求, 获得各中心科研机构与伦理审查委员会批准后方可施行。由神经内科医生(研究神经退行性疾病方向)筛选受试者进行

tau蛋白PET脑显像, 由核医学医生监督显像流程, 评价显像质量, 并签发显像报告。受试者进行tau蛋白PET脑显像前需签署由伦理委员会审批通过的知情同意书。

3 注射前准备

目前, 对tau蛋白PET脑显像是否受饮食(糖、氨基酸, 等)、药物[抗精神病药物、抗帕金森病(Parkinson's disease, PD)药物]等影响尚不明确。但由于部分示踪剂存在对MAO-B的脱靶效应, 检测前需停用MAO-B抑制剂(如司来吉兰、雷沙吉兰, 等)。临床实践中, 通常建议患者停用抗精神病药物和抗PD药物12 h以上。无需禁食^[11]。

4 正电子示踪剂注射

①按诊疗常规核对和完善患者信息、临床诊断、检查目的等内容, 并严格执行查对制度, 建立静脉通路(独立无渗漏), 准备注射; ②推荐注射剂量(表1): ¹⁸F-AV1451注射剂量为370 MBq^[12,13], ¹⁸F-THK5351注射剂量为185 MBq^[14,15], ¹¹C-PBB3注射剂量为380 MBq^[16], ¹⁸F-florzolotau注射剂量为370 MBq^[11], ¹⁸F-PI2620注射剂量为185 MBq^[17,18], ¹⁸F-MK6240注射剂量为185 MBq^[19,20]; ③示踪剂注射完毕后, 需使用0.9%氯化钠溶液冲管, 去除示踪剂残留, 保证示踪剂注射剂量的准确性。

5 图像采集及重建

5.1 检查体位 患者安静仰卧于检查床上, 固定头部。患者头部(包括全部小脑)应在扫描范围内。对于头部和肢体存在明显移动风险的患者, 需用头托、海绵垫及约束带等予以固定, 震颤或位移严重者, 可以在神经内科医生评估下给予适量镇静药物。

5.2 扫描方式和扫描时间 见表1。除指定临床研究外, 临床实践中通常采用静态扫描。¹⁸F-AV1451注射后80 min开始采集图像, 采集20 min^[12,13]; ¹⁸F-THK5351注射后50 min开始采集图像, 采集10 min^[14,15]; ¹¹C-PBB3注射后30 min开始采集图像, 采集40 min^[16]; ¹⁸F-florzolotau注射后90 min开始采集图像, 采集20 min^[11]; ¹⁸F-PI2620注射后30 min开始采集图像, 采集30 min^[17,18]; ¹⁸F-MK6240注射后90 min开始采集图像, 采集20 min^[19,20]。

表 1 注射tau蛋白显像示踪剂的推荐剂量及扫描时间
Tab 1 Recommended dose and scan time of tau PET imaging tracer for injection

正电子示踪剂名称 Tau tracer	注射剂量 (MBq) Injection dose (MBq)	注射后开始采集时间 (min) Time to collect after injection (min)	显像时长 (min) Collecting time (min)	文 献 Literature
第一代示踪剂 The first generation of tau tracer				
¹⁸ F-AV1451	370	80	20	Cho 等 ^[12] Ali 等 ^[13]
¹⁸ F-THK5351	185	50	10	Ishiki 等 ^[14] Kikuchi 等 ^[15]
¹¹ C-PBB3	380	30	40	Maruyama 等 ^[16]
第二代示踪剂 The second generation of tau tracer				
¹⁸ F-florzolotau	370	90	20	Li 等 ^[11]
¹⁸ F-PI2620	185	30	30	Tezuka 等 ^[17] Brendel 等 ^[18]
¹⁸ F-MK6240	185	90	20	Lussier 等 ^[19] Levy 等 ^[20]

5.3 校正与重建 首先进行CT扫描用于衰减校正(attenuation correction, AC), 此后进行PET静态扫描; 在PET/MRI系统中, 首先进行MR-AC扫描获取基于MR的序列校正, 获取PET衰减校正图。在具体实践中, 扫描参数可根据PET显像仪的机型并结合其固有技术参数确定。图像重建之前, 必须进行包括衰减、散射、随机、死区时间等在内的常规校正以及灵敏度归一化等, 重建算法通常选择有序子集最大似然法。

6 图像融合与显示

PET图像需与同机的结构图像(如CT、MRI, 等)进行融合显示。结构图像可以清晰显示患者脑干、基底节、皮质等区域存在的占位、软化灶、梗死灶、出血灶等病变。同时, 对于显示神经退行性疾病中的结构萎缩具有重要价值, 如PSP患者存在的中脑萎缩、CBD患者存在的皮质不对称萎缩、FTD患者存在的额颞叶萎缩, 等。结构显像中提供的解剖结构异常、形态特征、信号变化等信息对于疾病诊断和评估同样具有重要价值。

7 图像判读与报告

①核对受检者的基本信息、临床症状、初步诊断及检查目的; ②评价影像检查质量, 注意观察是

否存在运动伪影、衰减伪影, 评价图像融合配准质量等; ③观察结构影像有无异常并最终作出影像学诊断。相应内容应记录于图像解读报告。

8 图像视觉分析

在计算机屏幕上读取轴位、冠状位、矢状位和3D模式的PET图像。适当调整PET图像的色阶。根据实践经验, 建议自下向上依次阅读相应脑区的显像, 即小脑、脑桥、中脑、基底节和皮质。小脑皮质中tau蛋白极少沉积, 故通常以小脑皮质作为阴性对照参考区, 下部小脑灰质最为常用^[4]。视觉分析可以在很大程度上作出疾病诊断和鉴别诊断, 应予以重视。PET图像展示以¹⁸F-florzolotau(图1)为例(由复旦大学附属华山医院提供)。

8.1 正常受试者tau蛋白PET脑显像 理论上讲, 正常受试者的tau蛋白PET脑显像均应是阴性, 无明显放射性摄取; 随着年龄增长, 部分老年人可以表现出增龄相关的本底放射性摄取^[21]。实践中, 不同tau蛋白PET显像示踪剂可以在正常受试者不同脑区中表现出不同程度的放射性摄取。如¹⁸F-AV1451可以在中脑、基底节、脉络丛有放射性摄取, 但可能与tau蛋白病变无关^[22,23]; ¹¹C-PBB3可以在基底节、脉络丛、静脉窦呈现高放射性摄取^[24]; ¹⁸F-THK5351可以在中脑、丘脑、基底节、海马等处有放射性摄

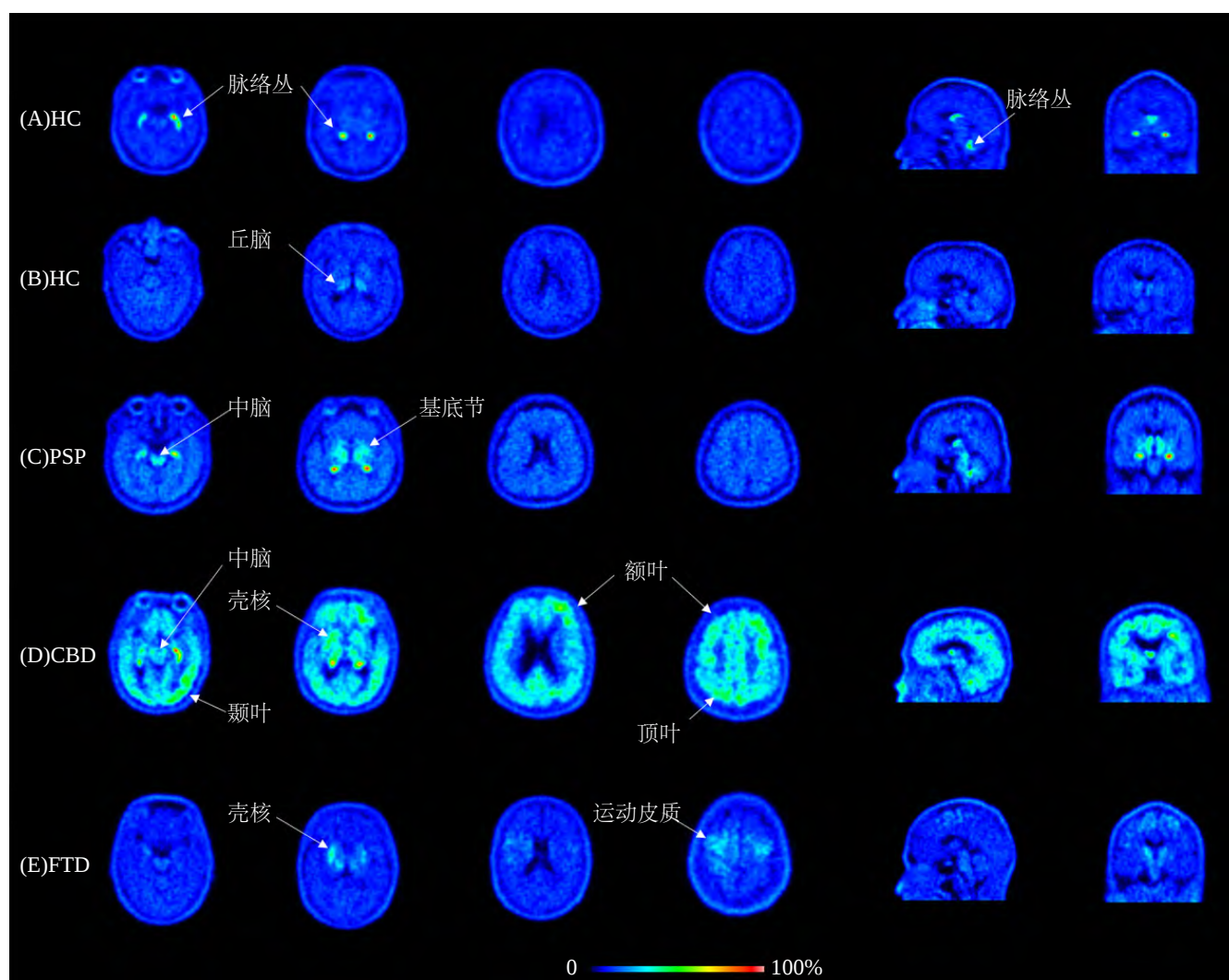


图 1 ^{18}F -florzolotau 在正常受试者及常见原发性 tau 蛋白病患者中的典型 PET 显像图

Fig 1 Typical ^{18}F -florzolotau PET images of healthy controls and common primary tauopathies

注: HC=正常对照者; PSP=进行性核上性麻痹患者; CBD=皮质基底节变性患者; FTD=额颞叶痴呆患者

Notes: HC=healthy control; PSP=progressive supranuclear palsy; CBD=corticobasal degeneration; FTD=frontotemporal dementia

取^[25]。第二代显像示踪剂中, ^{18}F -MK6240在基底节和脉络丛中无明显放射性摄取, 但在黑质和脑膜中可观察到轻度放射性摄取; ^{18}F -PI2620在黑质、脉络丛和基底神经节中可观察到高放射性摄取, 在脑外区域如皮肤/头皮、视网膜、鼻腔和静脉窦处可出现放射性摄取; 也有研究发现 ^{18}F -PI2620在基底节处未见显著非特异性放射性摄取^[17,23]。 ^{18}F -florzolotau可以在一部分正常者中出现脉络丛和丘脑等处放射性摄取(图1A、B)。以上正常受试者脑显像中的放射性摄取, 可能是由于各种示踪剂的生理性摄取所致(表2)^[21]。

8.2 PSP患者的tau蛋白PET脑显像 与健康对照者和AD患者比较, PSP患者在 ^{18}F -AV1451 PET脑显像中表现为小脑齿状核、丘脑底核、壳核和苍

白球放射性摄取升高^[12]; 在 ^{18}F -THK5351 PET脑显像中表现为中脑和苍白球放射性摄取升高^[14]; 在 ^{11}C -PBB3 PET脑显像中, 多个脑区如小脑齿状核、红核、丘脑底核、苍白球、额顶叶白质和顶叶灰质等均表现出高放射性摄取^[26]。在第二代示踪剂显像中, PSP患者在苍白球可出现 ^{18}F -PI2620放射性摄取升高, 可供与AD患者进行鉴别诊断^[17]。其他示踪剂如 ^{18}F -MK6240、 ^{18}F -RO948、 ^{18}F -GTP1等在PSP中的显像目前未见报道。与健康对照者比较, PSP患者在中脑、丘脑底核、壳核、苍白球等部位可出现 ^{18}F -florzolotau的显著高放射性摄取(图1C)。PSP患者的这种显像模式与MSA-P和PD等 α -突触核蛋白病明显不同, 可以用于疾病的鉴别诊断。与非理查森型(Richardson's syndrome, RS)的PSP患者比较,

表 2 Tau 蛋白显像示踪剂的常见脱靶效应
Tab 2 Common off-target sites of tau PET tracers

Tau PET 示踪剂 Tau PET tracer	脱靶脑区 Brain regions	脱靶原因 Binding target
第一代示踪剂 ^[23] The first generation of tau tracer ^[23]		
¹⁸ F-THK5351	中脑, 丘脑, 基底节, 海马	单胺氧化酶 B, 神经黑色素
¹⁸ F-AV1451 (Flortaucipir)	中脑, 基底节, 脉络丛	单胺氧化酶 B, 神经黑色素, 未知
¹¹ C-PBB3	基底节, 脉络丛, 静脉窦	单胺氧化酶 A, 金属, 未知
第二代示踪剂 The second generation of tau tracer		
¹⁸ F-PI2620 ^[17]	黑质, 脉络丛, 基底节	血管, 神经黑色素, 钙化
¹⁸ F-MK6240 ^[23]	黑质, 脑膜	未知
¹⁸ F-florzolotau	丘脑, 脉络丛, 基底节	未知

PSP-RS 亚型患者的核心区域(中脑、丘脑底核、壳核和苍白球, 等)的¹⁸F-florzolotau 放射性摄取趋向于更高^[11]。不同 tau 蛋白显像示踪剂的显像分布特点见表 3。

表 3 Tau 蛋白显像示踪剂在不同疾病中的特异性摄取增加部位
Tab 3 The specific high uptake sites of tau PET imaging tracers in different diseases

Tau PET 示踪剂 Tau PET tracer	PSP	CBS/CBD	FTD
第一代示踪剂 The first generation of tau tracer			
¹⁸ F-AV1451	小脑齿状核、丘脑底核、壳核和苍白球 ^[12]	(异质性强) 运动障碍显著侧相对应的基底节、皮质脊髓束和运动皮质 ^[13,27]	(异质性强) nfvPPA 者中左额下叶, svPPA 及 C9ORF72 基因突变者中无, MAPT 基因突变者中左岛叶和双侧颞极 ^[31,32]
¹⁸ F-THK5351	中脑、苍白球 ^[14]	运动障碍显著侧相对应的苍白球、额叶和顶叶 ^[15]	-
¹¹ C-PBB3	小脑齿状核、红核、丘脑底核、苍白球、额顶叶白质和顶叶灰质等 ^[26]	运动障碍显著侧相对应的皮质下(基底节)和大脑皮质多个脑区 ^[16,28]	-
第二代示踪剂 The second generation of tau tracer			
¹⁸ F-florzolotau	中脑、丘脑底核、壳核、苍白球等 ^[11]	运动障碍显著侧相对应的脑干、基底节和运动皮质	额叶皮质、颞叶皮质 ^[34]
¹⁸ F-PI2620	苍白球 ^[17]	运动障碍显著侧相对应的基底节和背外侧前额叶皮质 ^[29]	-
¹⁸ F-MK6240	-	-	MAPT 基因突变者仅在右颞下叶, 左内侧眶额叶和左壳核有轻微放射性摄取, 不携带者非特异性摄取 ^[20]

注: "-" 无相关资料; PSP=进行性核上性麻痹; CBD=皮质基底节变性; FTD=额颞叶痴呆

Notes: "-" No relevant data; PSP = progressive supranuclear palsy; CBD = corticobasal degeneration; FTD = frontotemporal dementia

8.3 CBS/CBD患者的tau蛋白PET脑显像 见图1D。与健康对照者和AD患者比较, CBS患者在 ^{18}F -THK5351 PET脑显像中可呈现出苍白球、额叶与顶叶放射性摄取的显著增加, 其中与运动障碍显著侧相对应脑区的放射性摄取升高尤为明显^[15]; CBS患者在 ^{18}F -AV1451 PET脑显像中的异质性较大, 在与运动障碍显著侧相对应的基底节、皮质脊髓束和运动皮质均有显著的放射性摄取增加, 且可能与A β 斑块的沉积情况和临床表现(如原发性失语)相关^[13,27]; 在 ^{11}C -PBB3 PET脑显像中, CBD患者在皮质下(基底节)和大脑皮质等多个区域表现出高放射性摄取, 并呈现与运动症状相关的对侧显著偏侧性^[17,28]。在 ^{18}F -PI2620 PET脑显像中, 匹兹堡化合物B(Pittsburgh compound-B, PiB)显像[一种正电子 β 淀粉样斑块(β -amyloid, A β)显像剂]阳性或阴性结果的CBS患者较健康对照者在基底节和背外侧前额叶皮质均有显著放射性摄取, 前者更为显著^[29]。在 ^{18}F -florzolotau PET脑显像中, 示踪剂的高放射性摄取主要表现在CBD患者的脑干、基底节和运动皮质等部位, 这与既往报道的CBD中tau蛋白沉积部位一致^[30]。不同tau蛋白显像示踪剂的显像分布特点见表3。

8.4 FTD患者的tau蛋白PET显像 见图1E。FTD患者在 ^{18}F -AV1451 PET脑显像中的异质性很强, 非流利性变异型原发性进行性失语(nonfluent variant primary progressive aphasia, nfvPPA)患者的左额下叶较右侧有更明显的升高; 在语义变异型原发性进行性失语(semantic variant primary progressive aphasia, svPPA)患者和C9ORF72基因突变患者中也可观察到无特异性的放射性摄取增加; MAPT基因突变者较对照组可呈现出左岛叶和双侧颞极的放射性摄取升高; 类似研究中, MAPT基因突变的FTD患者中 ^{18}F -AV1451在颞叶的放射性摄取最显著^[31,32]。在新一代示踪剂中, 有临床表现的MAPT基因突变的FTD患者表现出轻微的 ^{18}F -MK6240放射性摄取增加, 而携带非tau基因突变的FTD患者 ^{18}F -MK6240放射性摄取呈现阴性或微小的非特异性结合^[20]。此外, 仅携带MAPT R406W突变患者与AD患者有 ^{18}F -RO948结合, 在PSP、bvFTD、svPPA和路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)中均呈阴性^[33]。在FTD中, ^{18}F -florzolotau的放射性高摄取可见于额叶皮质、颞

叶皮质, 而枕叶皮质少见^[34]。本团队前期在MAPT基因突变的FTD患者中进行 ^{18}F -florzolotau PET脑显像, 研究发现所有患者均表现出显著 ^{18}F -florzolotau放射性高摄取; 摄取升高的区域(皮质和皮质下结构)与相应的临床表型相对应^[34]。与疾病症状增加相呼应的是, 表现出 ^{18}F -florzolotau放射性高摄取的症状相关区域也相应增多^[34]。这些研究结果表明 ^{18}F -florzolotau在FTLD(MAPT-tau)中的显像价值, 以及其在疾病随访评估中的作用。不同tau蛋白显像示踪剂的显像分布特点见表3。

9 半定量分析

在非AD类tau蛋白相关疾病的PET显像中, 视觉分析可以识别出典型累及脑区, 可以较为准确诊断和鉴别诊断多种相关疾病, 表现出较好的临床应用价值。然而, 在临床科研和“视觉鉴别诊断困难的”患者的影像诊断中, 半定量分析仍是非常必要的。同时, 半定量分析也有助于纵向随访数据的评估和比较。

临床实践中, 标准化摄取值比值(standardized uptake value ratio, SUVr)是一种有效的半定量测量方法。在PSP等疾病的计算中, 通常会采用小脑皮质作为参考区^[11]。根据病理研究中的关键脑区选择感兴趣区(region of interest, ROI)并计算标准化摄取值(standard uptake value, SUV), 通过与参考区的比较计算得出SUVr。此外, 在个体和组别以及不同组别之间, 可以进行基于体素的分析(Voxel-wise分析), 这种分析不需要预先设定ROI。

在第二代示踪剂的应用中, 有研究认为 ^{18}F -PI2620无法准确反映tau蛋白病理, 其结合与临床严重程度不相关^[17]。然而, 在PSP患者的 ^{18}F -florzolotau PET脑显像中, 关键核团(如丘脑底核和苍白球等)的SUVr可以用于PSP的鉴别诊断^[11,34]。同时, 相应SUVr与患者的临床严重程度密切相关, 可以用于疾病严重程度的评估^[34]。PSP患者的 ^{18}F -THK5351 PET脑显像中, 脑SUVr增加与疾病严重程度有关^[35]。 ^{11}C -PBB3 PET脑显像在PSP患者中, 可能随疾病严重程度增加而放射性摄取值更高^[36]。在 ^{18}F -AV1451 PET脑显像中, PSP患者的不同亚型有不同的摄取模式, 但疾病严重程度与其摄取值增加可能无关^[10]。另外, 长程CBS随访展现 ^{18}F -AV1451摄取值

增加^[21]。

目前,在非AD疾病中进行tau蛋白PET显像选取何种示踪剂并无定论。各中心需要根据具体情况选择。第一代示踪剂对于4R tau蛋白的显示能力有限;¹⁸F-florbetapir等新一代示踪剂对4R tau蛋白有较高的亲和力,远期临床应用值得期待。

10 诊断报告解读^[37]

除按常规检查报告要求记录患者的人口信息学特征和临床信息外,报告中需要详细记录相应示踪剂的名称、注射部位、注射剂量,等。结果部分需要详细描述摄取异常的脑区。不同tau蛋白显像示踪剂的显像分布特点见表3。报告结论需要清晰说明,tau蛋白PET显像结果是否阳性,如果因为头颅移动、显像质量不佳、脑结构改变、皮质萎缩等原因导致无法判断,需要在报告中详细注明。此外,在脉络丛、脑干、基底节、脑膜等处的脱靶结合也需要详细报告。最终结果的判读需要整合患者的临床信息、结构影像、其他PET显像结果,等。鉴于非AD类tau蛋白相关疾病的异质性和复杂性,必要时相应报告需与临床送检医生进行多学科讨论后进行报告修正。

11 结语

Tau蛋白PET脑显像示踪剂的研发和显像研究进展对神经退行性疾病的精准诊断和病情评价均具有极其重要的推动意义。与tau蛋白PET脑显像在AD中的应用比较,其在非AD类tau蛋白病中的应用尚处于起步阶段,本专家共识所提出的技术操作规范和报告解读或将推进tau蛋白PET显像在非AD类tau蛋白病中的规范化应用。

参考文献

- [1] Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases[J]. Nat Med, 2021, 27(6): 954-963
- [2] Gao YL, Wang N, Sun FR, et al. Tau in neurodegenerative disease[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(10): 175
- [3] Higuchi M. Tau PET Imaging[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1184: 217-230
- [4] Tian M, Civelek AC, Carrio I, et al. International consensus on the use of tau PET imaging agent (18F)-florbetapir in Alzheimer's disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(3): 895-904
- [5] 李玲, 刘丰韬, 孙一恣, 等. [(18F)-APN-1607 tau蛋白PET显像在帕金森综合征中的初步临床应用[J]. 中国临床神经科学, 2021,

29(6): 625-631

- [6] 陈怡静, 葛璟洁, 鲁佳英, 等. 阿尔茨海默病患者脑内基于[(18F)-APN-1607 PET显像的tau蛋白沉积与脑皮质萎缩的相关性研究[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(4): 380-386
- [7] 富丽萍, 张晓军, 谢腾, 等. 基于(18F)-THK5317 PET/MR对阿尔茨海默病患者脑tau蛋白与脑萎缩的研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(6): 321-326
- [8] 李明, 鲁佳英, 李玲, 等. [(18F)-APN-1607 PET在痴呆患者脑内tau蛋白显像中的初步临床应用[J]. 中国临床神经科学, 2020, 28(5): 488-493
- [9] 林华媚, 吴平, 左传涛. 额颞叶痴呆的正电子发射断层显像分子影像学研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(06): 686-689, 695
- [10] Schonhaut DR, McMillan CT, Spina S, et al. ¹⁸F-flortaucipir tau positron emission tomography distinguishes established progressive supranuclear palsy from controls and Parkinson disease: A multicenter study[J]. Ann Neurol, 2017, 82(4): 622-634
- [11] Li L, Liu FT, Li M, et al. Clinical Utility of ¹⁸F-APN-1607 Tau PET Imaging in Patients with Progressive Supranuclear Palsy[J]. Mov Disord, 2021, 36(10): 2314-2323
- [12] Cho H, Choi JY, Lee SH, et al. ¹⁸F-AV-1451 binds to putamen in multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2017, 32(1): 171-173
- [13] Ali F, Whitwell JL, Martin PR, et al. [(18F) AV-1451 uptake in corticobasal syndrome: the influence of beta-amyloid and clinical presentation[J]. J Neurol, 2018, 265(5): 1079-1088
- [14] Ishiki A, Harada R, Okamura N, et al. Tau imaging with [(18F)THK-5351 in progressive supranuclear palsy[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(1): 130-136
- [15] Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET[J]. Neurology, 2016, 87(22): 2309-2316
- [16] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls[J]. Neuron, 2013, 79(6): 1094-1108
- [17] Tezuka T, Takahata K, Seki M, et al. Evaluation of [(18F)PI-2620, a second-generation selective tau tracer, for assessing four-repeat tauopathies[J]. Brain Commun, 2021, 3(4): fcab190
- [18] Brendel M, Barthel H, van Eimeren T, et al. Assessment of ¹⁸F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(11): 1408-1419
- [19] Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, et al. Mild behavioral impairment is associated with beta-amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals[J]. Alzheimers Dement, 2020, 16(1): 192-199
- [20] Levy JP, Bezgin G, Savard M, et al. ¹⁸F-MK-6240 tau-PET in genetic frontotemporal dementia[J]. Brain, 2022, 145(5): 1763-1772
- [21] Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge[J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(8): 1112-1134
- [22] Dani M, Edison P, Brooks DJ. Imaging biomarkers in tauopathies[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 22 Suppl 1: S26-S28
- [23] Okamura N, Harada R, Ishiki A, et al. The development and validation of tau PET tracers: current status and future directions[J]. Clin Transl Imaging, 2018, 6(4): 305-316
- [24] Villemagne VL, Dore V, Burnham SC, et al. Imaging tau and amyloid-beta proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(4): 225-236
- [25] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. ¹⁸F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer

- Disease[J]. J Nucl Med, 2016, 57(2): 208-214
- [26] Endo H, Shimada H, Sahara N, et al. In vivo binding of a tau imaging probe, [(11) C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy[J]. Mov Disord, 2019, 34(5): 744-754
- [27] Smith R, Scholl M, Widner H, et al. In vivo retention of 18F-AV-1451 in corticobasal syndrome[J]. Neurology, 2017, 89(8): 845-853
- [28] Perez-Soriano A, Matarazzo M, Vafai N, et al. PBB3 binding in a patient with corticobasal syndrome[J]. Mov Disord, 2018, 33(8): 1359-1360
- [29] Palleis C, Brendel M, Finze A, et al. Cortical [¹⁸F]PI-2620 Binding Differentiates Corticobasal Syndrome Subtypes[J]. Mov Disord, 2021, 36(9): 2104-2115
- [30] Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, et al. Corticobasal degeneration[J]. Int Rev Neurobiol, 2019, 149: 87-136
- [31] Tsai RM, Bejanin A, Lesman-Segev O, et al. (18)F-flortaucipir (AV-1451) tau PET in frontotemporal dementia syndromes[J]. Alzheimers Res Ther, 2019, 11(1): 13
- [32] Jones DT, Knopman DS, Graff-Radford J, et al. In vivo (18)F-AV-1451 tau PET signal in MAPT mutation carriers varies by expected tau isoforms[J]. Neurology, 2018, 90(11): e947-e954
- [33] Leuzy A, Smith R, Ossenkoppele R, et al. Diagnostic Performance of RO948 F 18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease From Other Neurodegenerative Disorders[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(8): 955-965
- [34] Zhou XY, Lu JY, Liu FT, et al. In Vivo ¹⁸F-APN-1607 Tau Positron Emission Tomography Imaging in MAPT Mutations: Cross-Sectional and Longitudinal Findings[J]. Mov Disord, 2022, 37(3): 525-534
- [35] Brendel M, Schonecker S, Hoglinger G, et al. [¹⁸F]-THK5351 PET Correlates with Topology and Symptom Severity in Progressive Supranuclear Palsy[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 9: 440
- [36] Perez-Soriano A, Arena JE, Dinelle K, et al. PBB3 imaging in Parkinsonian disorders: Evidence for binding to tau and other proteins[J]. Mov Disord, 2017, 32(7): 1016-1024
- [37] 葛璟洁, 李玲, 刘丰韬, 等. 帕金森病/帕金森综合征(18)F-FDG PET 脑显像技术操作及报告解读要素[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(01): 82-87

(2022-03-30收稿 2022-10-18修回)

《中国临床神经科学》2023 年征订启事

刊号:
ISSN 1008/0678
CN 31-1752/R

国内邮发代号: 4-602
国际代号: BM3644

本刊主要刊登与临床神经病学有关的临床与基础研究, 如生化、解剖、病理、心理、电生理、免疫、神经影像、流行病学、药理、动物实验、分子生物学, WHO及国外医学信息等内容。设有论著、论著报道、进展、讲座、实验方法、疾病的新认识和新治疗、教育·思考·分析等栏目, 内容新颖、编排规范, 栏目众多, 信息面广。内容中神经科学研究和神经临床研究并重。主要读者对象为神经内、外科临床医生, 医学院校、科研院所从事神经基础学科的教学和科研人员、研究生和高年级学生。

本刊为双月刊, 大16开本, 120页, 每期售价15元, 全年6期共90元。

欢迎单位和个人向当地邮局订购, 或汇款至编辑部订阅。

编辑部地址: 上海市乌鲁木齐中路12号

邮政编码: 200040

电话: +86-21-62490808

Fax: +86-21-62490808

E-mail: cjcn1993@126.com