

# 自身免疫性脑炎儿童伴癫痫发作且 MRI 阴性的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 半定量分析 诊断模型优化研究

李梓源<sup>1</sup> 吴静<sup>2</sup> 吴书其<sup>1</sup> 曹明明<sup>1</sup> 陈素芸<sup>1</sup> 李玲<sup>2</sup> 王辉<sup>1</sup> 尹雅芙<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属新华医院核医学科, 上海 200092; <sup>2</sup>上海交通大学医学院附属新华医院儿神经内科, 上海 200092

通信作者: 尹雅芙, Email: yinyf-2001@163.com

**【摘要】** 目的 探讨<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像在癫痫发作且 MRI 阴性的疑似自身免疫性脑炎(AE)患儿中的诊断价值。方法 回顾性分析 2019 年 5 月至 2022 年 8 月期间在上海交通大学医学院附属新华医院有癫痫发作症状且 MRI 阴性的 94 例临床疑似 AE 患儿(男 49 例、女 45 例;年龄 1~15 岁)。所有患儿行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 脑显像,按临床最终诊断分为 AE 组与非 AE 组,并评估其<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 视觉诊断的效能。评估所有患儿皮质病灶范围评分(S),测量皮质病灶(L)、基底节(B)和丘脑(T)的 SUV<sub>max</sub>、SUV<sub>mean</sub> 和最小 SUV(SUV<sub>min</sub>),获得 L/B、L/T 的各 SUV 比值(SUVR)。采用两独立样本 *t* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验分析数据,采用二元 logistic 回归分析确定 AE 的独立预测因素,并建立诊断模型。通过 ROC 曲线分析和 Delong 检验评价诊断效能。结果 AE 组 53 例,非 AE 组 41 例。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 视觉分析诊断 AE 的灵敏度为 100%(53/53),特异性为 43.9%(18/41),准确性为 75.5%(71/94)。L<sub>SUV<sub>max</sub></sub>、L<sub>SUV<sub>mean</sub></sub>、L<sub>SUV<sub>min</sub></sub>、L/B<sub>SUVR<sub>max</sub></sub>、L/B<sub>SUVR<sub>mean</sub></sub>、L/B<sub>SUVR<sub>min</sub></sub>、L/T<sub>SUVR<sub>max</sub></sub>、L/T<sub>SUVR<sub>mean</sub></sub>、L/T<sub>SUVR<sub>min</sub></sub> 和 S 在 AE 组和非 AE 组间差异具有统计学意义( $z = -6.74$ ,  $t$  值:  $-8.51 \sim -3.97$ , 均  $P < 0.001$ )。ROC 曲线分析示参数 L/B<sub>SUVR<sub>max</sub></sub> 的 AUC 最高(0.914)。Logistic 回归分析示, S[比值比(OR) = 11.40, 95% CI: 2.18~59.52,  $P = 0.004$ ]、L/B<sub>SUVR<sub>max</sub></sub>(OR = 13.19, 95% CI: 2.11~82.51,  $P = 0.006$ ) 和 L/T<sub>SUVR<sub>max</sub></sub>(OR = 9.66, 95% CI: 1.57~59.55,  $P = 0.015$ ) 是 AE 的独立影响因素。建立诊断模型:  $P = 1 / (1 + e^{-x})$ ,  $x = 2.433 \times S + 2.580 \times L/B_{SUVR_{max}} + 2.267 \times L/T_{SUVR_{max}} - 3.802$ 。该模型的 AUC 为 0.948, 其诊断 AE 的灵敏度、特异性和准确性分别为 98.1%(52/53)、90.2%(37/41) 和 94.7%(89/94); 优化后的评分系统诊断效能与优化前的模型一致, 且均优于 L/B<sub>SUVR<sub>max</sub></sub> ( $z$  值: 2.01 和 2.01,  $P$  值: 0.040 和 0.040)。结论 基于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 半定量分析建立的诊断模型和评分系统对儿童 AE 有较好的诊断效能, 且优于单独的半定量参数。

**【关键词】** 神经系统自身免疫疾病; 癫痫; 儿童; 正电子发射断层显像术; 氟脱氧葡萄糖 F18

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231213-00135

## Optimization of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT semi-quantitative diagnostic model for children with autoimmune encephalitis with epilepsy and negative MRI

Li Ziyuan<sup>1</sup>, Wu Jing<sup>2</sup>, Wu Shuqi<sup>1</sup>, Cao Mingming<sup>1</sup>, Chen Suyun<sup>1</sup>, Li Ling<sup>2</sup>, Wang Hui<sup>1</sup>, Yin Yafu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; <sup>2</sup>Department of Pediatric Neurology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Yin Yafu, Email: yinyf-2001@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in the diagnosis of suspected autoimmune encephalitis (AE) in children with epilepsy and negative MRI. **Methods** From May 2019 to August 2022, 94 suspected AE children (49 males, 45 females; age 1–15 years) with epilepsy and negative MRI who underwent brain <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging at Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were retrospectively analyzed. All patients were divided into AE and non-AE groups based on clinical final diagnosis. The effectiveness of visual diagnosis was evaluated. The cortical lesion extent score (S), and SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub> and minimum of SUV (SUV<sub>min</sub>) of cortical lesions (L), basal ganglia (B) and thalamus (T) were measured and SUV ratios (SUVR) of L/B or L/T were obtained. Independent-sample *t* test or Mann-Whitney *U* test was used to analyze data. Binary logistic regres-

sion analysis was used to screen the diagnostic factors of AE, and a diagnostic model was established. The diagnostic efficiency was evaluated by ROC curve analysis and Delong test. **Results** There were 53 cases in AE group and 41 cases in non-AE group. Based on visual analysis, the sensitivity, specificity and accuracy of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for AE were 100% (53/53), 43.9% (18/41) and 75.5% (71/94), respectively. Differences of  $L_{\text{SUV}_{\text{max}}}$ ,  $L_{\text{SUV}_{\text{mean}}}$ ,  $L_{\text{SUV}_{\text{min}}}$ ,  $L/B_{\text{SUV}_{\text{max}}}$ ,  $L/B_{\text{SUV}_{\text{mean}}}$ ,  $L/B_{\text{SUV}_{\text{min}}}$ ,  $L/T_{\text{SUV}_{\text{max}}}$ ,  $L/T_{\text{SUV}_{\text{mean}}}$ ,  $L/T_{\text{SUV}_{\text{min}}}$  and S between AE and non-AE groups were statistically significant ( $z = -6.74$ ,  $t$  values; from  $-8.51$  to  $-3.97$ , all  $P < 0.001$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of  $L/B_{\text{SUV}_{\text{max}}}$  was the highest (0.914) among visual analysis and semi-quantitative parameters. Logistic regression analysis showed that S (odds ratio (OR) = 11.40, 95% CI: 2.18–59.52,  $P = 0.004$ ),  $L/B_{\text{SUV}_{\text{max}}}$  (OR = 13.19, 95% CI: 2.11–82.51,  $P = 0.006$ ) and  $L/T_{\text{SUV}_{\text{max}}}$  (OR = 9.66, 95% CI: 1.57–59.55,  $P = 0.015$ ) were independent diagnostic factors for AE. Regression model was established:  $P = 1/(1 + e^{-x})$ ,  $x = 2.433 \times S + 2.580 \times L/B_{\text{SUV}_{\text{max}}} + 2.267 \times L/T_{\text{SUV}_{\text{max}}} - 3.802$ . The AUC of this model was 0.948, with the sensitivity, specificity and accuracy of 98.1% (52/53), 90.2% (37/41) and 94.7% (89/94), respectively. The diagnostic efficacy of the optimized scoring system was consistent with the pre-optimization model, and were both superior to  $L/B_{\text{SUV}_{\text{max}}}$  (both  $z = 2.01$ , both  $P = 0.040$ ).

**Conclusion** The diagnostic model and scoring system based on the semi-quantitative analysis of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT have better diagnostic efficacy for AE and are superior to semi-quantitative parameters alone.

**【Key words】** Autoimmune diseases of the nervous system; Child; Epilepsy; Positron-emission tomography; Fluorodeoxyglucose F18

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231213-00135

癫痫发作是自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 的常见表现, 而癫痫可能由多种原因引起<sup>[1]</sup>。传统抗癫痫药物对 AE 伴随的癫痫治疗效果不佳, 因此在癫痫发作早期识别有无免疫因素参与至关重要。AE 常累及边缘系统, 脑 MRI 可显示颞叶内侧的异常信号<sup>[2]</sup>; 但 AE 的 MRI 可呈阴性, 仅 30%~50% 的抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎患者脑 MRI 结果异常<sup>[3]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 在早期检出脑部影像异常方面比 MRI 有更高的灵敏度<sup>[4-5]</sup>。2020 年针对儿童的 AE 诊断标准提出如有条件可行 PET 检查, 尤其在 MRI 阴性时<sup>[6]</sup>。

本课题组前期已报道了 AE 患儿的脑 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 典型表现为大范围的脑叶代谢减低或不伴局部高代谢灶<sup>[7]</sup>。因相关神经元细胞的功能在长期的异常电活动中受损, 发作间期时的皮质葡萄糖摄取能力下降, 表现为代谢减低病灶, 持续或增加的发作频率可能导致低代谢区域扩大<sup>[8]</sup>。因此癫痫发作间期的 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 表现可能和 AE 相似, 仅靠视觉分析难以鉴别。本研究对疑似 AE 的癫痫发作儿童的 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 图像进行半定量分析, 以期帮助临床早期诊断 AE。

## 资料与方法

1. 研究对象。回顾性收集 2019 年 5 月至 2022 年 8 月在上海交通大学医学院附属新华医院临床疑诊 AE 并伴有癫痫发作, 且进行 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 脑显像的患儿。纳入标准: (1) 年龄大于 1 岁, 小于 18 岁; (2) 临床可疑 AE, 标准如下: ①临床症状: 癫痫发

作、神经精神改变 (如记忆和认知障碍、行为改变、精神症状)、运动障碍和自主神经功能障碍; ②至少出现以下 1 种异常: 脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 细胞增多, CSF 特异性寡克隆带阳性或 CSF 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 指数升高, 血清中红细胞沉降率、补体蛋白、抗核抗体、Ig、淋巴细胞计数和炎症反应因子升高, 异常脑电图, 病原学检测阴性, 副肿瘤抗体阳性; (3) MRI 无特异性 AE 改变。排除标准: (1) 拒绝进行 PET/CT 显像或未能完成 PET/CT 显像; (2) 在没有明确诊断的情况下拒绝进一步检查或免疫治疗; (3) 确诊其他神经系统疾病; (4) 具有其他可能影响 PET/CT 图像半定量分析的因素。最终纳入患儿 94 例, 其中男 49 例、女 45 例, 年龄 1~15 岁。本研究经本院伦理委员会批准 (伦理审批件号: XHEC-C-2016-051), 研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

AE 诊断标准<sup>[9]</sup>: (1) 抗体阳性 AE: 在血清和 (或) CSF 样本中发现自身免疫性神经元抗体; (2) 抗体阴性 AE: 同时符合以下 3 个标准: ①在血清或 CSF 采样中未发现自身免疫性神经元抗体; ②存在至少 1 个下列特征: CSF 特异性寡克隆带阳性, 鞘内合成 Ig 或 CSF IgG 指数升高, CSF 白细胞增多 (>5 个细胞) 或蛋白质升高, 免疫治疗有效; ③合理排除其他病因。将符合 AE 诊断标准的患儿纳入 AE 组, 不符合 AE 诊断标准的纳入非 AE 组。

2. 显像方法。 $^{18}\text{F}$ -FDG 由本院核医学科采用回旋加速器生产。采用德国 Siemens Biograph mCT-64 扫描仪进行 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 颅脑扫描。检查前, 患者禁食不少于 4 h。按照患者体质量静脉注射 3.7 MBq/kg

<sup>18</sup>F-FDG, 安静休息 50 min 后脑 PET 扫描 10 min。采用三维模式采集 PET 图像, 采用低剂量 CT 扫描: 管电压 100 kV, 自动管电流 48~110 mA, 球管旋转时间 0.5 s。通过 CT 衰减校正, 采用有序子集最大期望值迭代法重建后获得三维及断层图像。

3. 图像分析。在研究开始前统一评估标准, 再由 2 名核医学科医师独立评估相同的图像, 观点不一致时协商取得一致意见。(1) 视觉分析。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 诊断 AE 的标准为大范围的脑叶皮质代谢减低(指 2 个及以上脑叶皮质出现广泛的 FDG 代谢减低, 或 1 个脑叶双侧受累) 伴或不伴局灶性代谢增高。(2) 半定量分析。通过赋分反映大脑皮质病变范围, 命名为皮质病灶范围评分(cortical lesion extent score, S): 单侧任何 1 个脑叶的病变均记 1 分, 总分为 8 分。测量代谢最低的皮质病灶(cortical lesions, L)、基底节(basal ganglia, B) 和丘脑(thalamus, T) 的 SUV<sub>max</sub>、SUV<sub>mean</sub>、最小 SUV (minimum of SUV, SUV<sub>min</sub>); 如果没有明显的低代谢病灶, 则测量顶叶皮质的 SUV。使用德国 Siemens TrueD 软件以 SUV<sub>max</sub> 的 40% 作为阈值勾画 ROI, L 勾画范围约 200 mm<sup>2</sup>。对于 B 和 T, 在 PET 图像横截面中的相应区域手动绘制适当直径的圆形三维 ROI。软件自动测量 ROI 的 SUVs, 对两侧 B 和 T 的 SUV 取平均值。通过 SUV<sub>max</sub>、SUV<sub>mean</sub> 和 SUV<sub>min</sub> 分别构建 L 与 B、L 与 T 的 SUV 比值(SUV ratio, SUVR): L/B<sub>SUVRmax</sub>、L/B<sub>SUVRmean</sub>、L/B<sub>SUVRmin</sub> 和 L/T<sub>SUVRmax</sub>、L/T<sub>SUVRmean</sub>、L/T<sub>SUVRmin</sub>。

4. 统计学分析。采用 IBM SPSS 26.0 软件及 GraphPad Prism 9 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, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的定量资料用  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。定性资料

以频数(百分比)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。利用 ROC 曲线分析得到各参数的最佳界值和 AUC。将单因素分析有统计学意义的参数( $P < 0.05$ ) 根据最佳界值转换为二分类变量, 再纳入二元 logistic 回归分析确定 AE 的独立预测因素, 并建立诊断模型。采用 ROC 曲线分析和 Delong 检验评估诊断模型和评分系统的诊断效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般临床资料。AE 组共 53 例, 其中 15 例抗体阳性, 包括 NMDAR 抗体阳性 8 例, 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)、恢复蛋白(recoverin)、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑-丙酸谷氨酸受体 1( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptor 1, AMPAR1)、两性蛋白(amphiphysin)、人神经节苷脂 Q1b(GQ1b)、接触蛋白关联蛋白 2(contactin-associated protein 2, CASPR2)、2 型抗神经元核抗体(anti-neuronal nuclear antibody type-2, Ri) 抗体阳性各 1 例; 非 AE 组 41 例, 最终 32 例被诊断为癫痫、5 例精神发育迟滞、2 例热性惊厥、1 例病毒性脑炎、1 例躯体化障碍。94 例患儿的 MRI 均无特异性征象。表 1 总结了 2 组患儿的基线情况, 其中神经精神症状( $\chi^2 = 12.78, P < 0.001$ ) 和语言障碍( $\chi^2 = 4.14, P = 0.042$ ) 在 AE 患者中更常见。

2. 视觉分析结果。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 诊断 76 例患儿为 AE, 18 例为非 AE; 其诊断 AE 的灵敏度为 100%(53/53), 特异性为 43.9%(18/41), 准确性为 75.5%(71/94), 阳性预测值为 69.7%(53/76), 阴性预测值为 18/18。

3. 半定量分析结果。AE 组的 S 为 4.0(4.0, 5.0) 分,

表 1 自身免疫性脑炎(AE)组和非 AE 组患儿临床资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 [岁; $M(Q_1, Q_3)$ ]	病程 [个月; $M(Q_1, Q_3)$ ]	脑脊液检查异常(例)		脑电图检查异常(例)				
					有	无	有	无			
AE 组	53	26/27	7.0(1.0, 8.0)	8.57(0.25, 26.10)	27	26	49	4			
非 AE 组	41	23/18	7.0(1.0, 10.5)	24.00(0.29, 50.10)	2	39	36	5			
检验值		0.46	0.69 <sup>a</sup>	1.38 <sup>a</sup>	23.00		0.17				
<i>P</i> 值		0.298	0.724	0.045	<0.001		0.685				
组别	例数	记忆下降(例)		运动障碍(例)		神经精神症状(例)		语言障碍(例)		睡眠障碍(例)	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
AE 组	53	5	48	14	39	23	30	14	39	10	43
非 AE 组	41	0	41	5	36	4	37	4	37	5	36
检验值		2.43		2.90		12.78		4.14		0.77	
<i>P</i> 值		0.119		0.089		<0.001		0.042		0.381	

注: <sup>a</sup> 为 *z* 值, 余检验值为  $\chi^2$  值

非 AE 组为 2.0(1.0, 3.0)分( $z = -6.74, P < 0.001$ ), 表明 AE 组皮质病灶的累及范围更广。当 S 的最佳界值为 3.5 分时, 其诊断 AE 的灵敏度和特异性分别为 86.8%(46/53)和 82.9%(34/41)。AE 组皮质代谢下降的比例明显高于非 AE 组( $\chi^2 = 16.35, P < 0.001$ ); 在 AE 组中, 皮质低代谢最常见于顶叶(96.2%, 51/53)和枕叶(58.5%, 31/53), 其次为颞叶(52.8%, 28/53)和额叶(50.9%, 27/53)。B( $\chi^2 = 18.63, P < 0.001$ )和 T( $\chi^2 = 20.59, P < 0.001$ )在 AE 组的高代谢比例高于非 AE 组(表 2)。L 的  $SUV_{max}$  ( $t = -5.17, P < 0.001$ )、 $SUV_{mean}$  ( $t = -4.74, P < 0.001$ )、 $SUV_{min}$  ( $t = -3.97, P < 0.001$ )在 AE 组较低, 但 B 和 T 的各 SUV 指标在 2 组间差异没有统计学意义( $t$  值:  $-0.23 \sim 0.56$ , 均  $P > 0.05$ ); 此外,  $L/B_{SUV_{max}}$ 、 $L/B_{SUV_{mean}}$ 、 $L/B_{SUV_{min}}$ 、 $L/T_{SUV_{max}}$ 、 $L/T_{SUV_{mean}}$ 、 $L/T_{SUV_{min}}$  在 AE 组均较低( $t$  值:  $-8.51 \sim -4.15$ , 均  $P < 0.001$ ; 表 3)。ROC 曲线分析(表 4)示,  $L/B_{SUV_{max}}$  的 AUC 最高(0.914), 其诊断灵敏度为 92.5%(49/53), 特异性为 87.8%(36/41), 准确性为 90.4%(85/94)。AE 和非 AE 组患儿的典型 PET 脑显像图见图 1。

4. 诊断模型的构建。Logistic 回归分析示, S[比值比(odds ratio, OR) = 11.40, 95% CI: 2.18 ~ 59.52,

$P = 0.004$ ]、 $L/B_{SUV_{max}}$  (OR = 13.19, 95% CI: 2.11 ~ 82.51,  $P = 0.006$ )和  $L/T_{SUV_{max}}$  (OR = 9.66, 95% CI: 1.57 ~ 59.55,  $P = 0.015$ ) 是 AE 的独立影响因素。建立回归模型:  $P = 1/(1 + e^{-x})$ , 其中  $P$  是确诊为 AE 的概率, 数值越接近 1, 确诊 AE 的可能越大;  $x = 2.433 \times S + 2.580 \times L/B_{SUV_{max}} + 2.267 \times L/T_{SUV_{max}} - 3.802$ 。ROC 曲线分析(图 2)示, 该模型的 AUC 为 0.948, 灵敏度为 98.1%(52/53), 特异性为 90.2%(37/41), 准确性为 94.7%(89/94)。

5. 诊断模型的优化。根据回归系数  $\beta$  值的相对值对每个变量赋分,  $S > 3.5$  分、 $L/B_{SUV_{max}} < 0.604$ 、 $L/T_{SUV_{max}} < 0.750$  各为 1 分, 总评分为 3 分。当总评分  $\geq 2$  分时, 诊断 AE 的灵敏度和特异性分别为 98.1%(52/53)和 90.2%(37/41), 表明诊断模型经过优化后其诊断效能与优化前的模型一致。在临床应用中, 当总评分  $\geq 2$  分时可诊断为 AE, 总评分为 0 ~ 1 分可诊断为非 AE。诊断模型和评分系统诊断 AE 的效能均优于 AUC 最高的单个指标  $L/B_{SUV_{max}}$  ( $z$  值: 2.01 和 2.01,  $P$  值: 0.040 和 0.040)。

### 讨 论

“边缘脑炎”的概念由 Corsellis 等<sup>[9]</sup>于 1968 年

表 2 自身免疫性脑炎(AE)组与非 AE 组不同脑部位<sup>18</sup>F-FDG 摄取情况

组别	例数	皮质病灶代谢(例)				基底节(例)			丘脑(例)		
		低代谢	高代谢	高代谢与低代谢均可见	正常	高代谢	正常	低代谢	高代谢	正常	
AE 组	53	45	0	8	0	31	22	3	18	32	
非 AE 组	41	26	2	4	9	6	35	10	0	31	
$\chi^2$ 值		16.35				18.63			20.59		
$P$ 值		<0.001				<0.001			<0.001		

表 3 AE 组和非 AE 组患儿 PET 显像参数的比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $M(Q_1, Q_3)$ ]

组别	例数	$L_{SUV_{max}}$	$L_{SUV_{mean}}$	$L_{SUV_{min}}$	$B_{SUV_{max}}$	$B_{SUV_{mean}}$	$B_{SUV_{min}}$	$T_{SUV_{max}}$	$T_{SUV_{mean}}$
AE 组	53	5.35 ± 1.77	4.40 ± 1.49	3.17 ± 1.19	10.80 ± 3.33	6.63 ± 2.50	1.47 ± 0.63	8.66 ± 2.48	5.50 ± 1.72
非 AE 组	41	7.44 ± 2.16	5.99 ± 1.77	4.26 ± 1.48	10.80 ± 3.55	6.38 ± 2.12	1.48 ± 0.48	8.79 ± 2.97	5.44 ± 1.83
检验值		-5.17	-4.74	-3.97	0.01	0.52	-0.09	-0.23	0.18
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.994	0.608	0.930	0.816	0.861
组别	例数	$T_{SUV_{min}}$	S(分)	$L/B_{SUV_{max}}$	$L/T_{SUV_{max}}$	$L/B_{SUV_{mean}}$	$L/T_{SUV_{mean}}$	$L/B_{SUV_{min}}$	$L/T_{SUV_{min}}$
AE 组	53	1.62 ± 1.03	4.0(4.0, 5.0)	0.50 ± 0.09	0.62 ± 0.11	0.69 ± 0.15	0.81 ± 0.16	2.27 ± 0.76	2.18 ± 0.81
非 AE 组	41	1.52 ± 0.65	2.0(1.0, 3.0)	0.71 ± 0.14	0.87 ± 0.18	0.97 ± 0.17	1.13 ± 0.21	2.96 ± 0.85	3.00 ± 1.06
检验值		0.56	-6.74 <sup>a</sup>	-8.27	-8.12	-8.42	-8.51	-4.15	-4.24
$P$ 值		0.576	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: <sup>a</sup> 为  $z$  值, 余检验值为  $t$  值; B 为基底节, L 为皮质病灶, S 为皮质病灶范围评分,  $SUV_{min}$  为最小 SUV, SUV 为 SUV 比值, T 为丘脑

表 4 PET 半定量参数预测 94 例患儿 AE 的 ROC 曲线分析结果

半定量参数	$L_{SUV_{max}}$	$L_{SUV_{mean}}$	$L_{SUV_{min}}$	S(分)	$L/B_{SUV_{max}}$	$L/T_{SUV_{max}}$	$L/B_{SUV_{mean}}$	$L/T_{SUV_{mean}}$	$L/B_{SUV_{min}}$	$L/T_{SUV_{min}}$
最佳界值	6.89	4.48	3.38	3.5	0.60	0.75	0.84	1.03	2.37	2.57
AUC	0.785	0.764	0.708	0.899	0.914	0.905	0.898	0.894	0.734	0.747

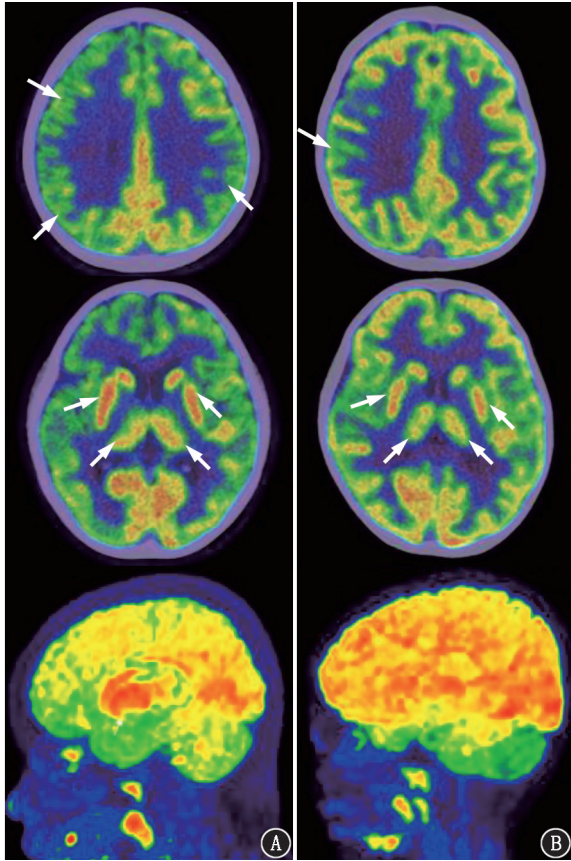


图1 自身免疫性脑炎(AE)和非AE患儿<sup>18</sup>F-FDG PET脑显像图(各图从上到下依次为半卵圆中心层面、基底节层面、正中矢状面)。A. AE患儿(男,3岁,癫痫发作11个月余)半卵圆中心层面见右侧额叶及双侧顶叶代谢降低(箭头示),基底节层面和正中矢状面见双侧基底节和丘脑代谢增高(箭头示);B.非AE患儿(男,3岁,癫痫发作9个月余)半卵圆中心层面见右侧顶叶代谢降低(箭头示),基底节层面见基底节和丘脑代谢正常(箭头示)

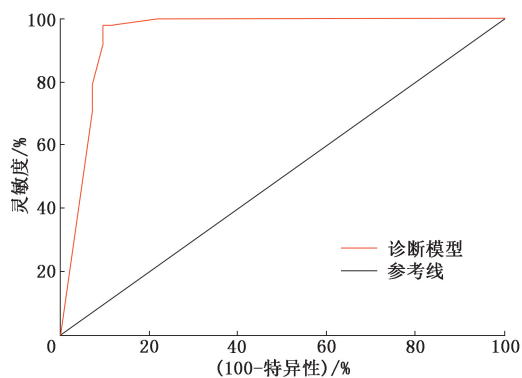


图2 诊断模型预测94例临床疑诊AE并伴有癫痫发作患儿的ROC曲线

提出,然而直到2016年,AE诊断标准<sup>[2]</sup>才问世,且主要针对成人。儿童在临床表现、辅助检查发现、自身抗体谱、治疗反应和长期结果方面与成人不同。癫痫发作是儿童AE的常见症状。单用抗癫痫药物

治疗AE疗效不佳,且误诊会延误免疫治疗,导致不良预后。2020年针对儿童的AE诊断标准仍然将MRI检查列为首要的影像学检查<sup>[6]</sup>。不同抗体类型的AE在MRI中表现各异,典型的抗 $\gamma$ -氨基丁酸A型受体( $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor, GABAAR)脑炎的MRI多显示为多灶性皮质和皮质下T<sub>2</sub>/液体衰减反转恢复序列高信号病变<sup>[10]</sup>。单侧皮质“火焰”征是抗MOG相关脑炎的独特的MRI标志<sup>[11]</sup>。抗NMDAR脑炎的功能连接成像显示海马功能连接显著降低,与记忆受损有关<sup>[12]</sup>,弥散张量成像显示白质部分各项异性改变,尤其是扣带回<sup>[13]</sup>。但很大一部分AE患者的常规MRI可表现为正常,初次MRI检查阴性的比例可高达89%<sup>[14]</sup>。多项研究发现PET对AE的病灶检出灵敏度高于MRI<sup>[15]</sup>,其灵敏度为80%~92%<sup>[16]</sup>。PET的半定量分析能辅助视觉分析,提供更多信息<sup>[17]</sup>。到目前为止,鲜有关于<sup>18</sup>F-FDG PET应用于癫痫患儿中鉴别诊断AE的研究,本研究构建了1个基于PET半定量参数的诊断模型,以帮助从MRI阴性的癫痫患儿中识别AE。目前的半定量研究表明,AE的<sup>18</sup>F-FDG PET特征是皮质低代谢,最常涉及顶叶和枕叶皮质,而高代谢最常涉及B<sup>[5,18]</sup>。有研究发现在抗电压门控钾通道(voltage-gated potassium channel, VGKC)抗体脑炎的症状明显时期,尾状核与顶枕皮质FDG摄取的比值增加<sup>[19]</sup>。皮质/纹状体代谢比值的降低可用于鉴别AE与轻度认知障碍,并且不局限于AE的抗体类型<sup>[20]</sup>。上述研究均表明,L和B受累是AE的突出表现。本研究结果与现有研究结果一致,AE组L/B的SUVR明显较低,且AE组L/T的SUVR也较低。

癫痫病变区域在组织病理学上常表现为局灶性皮质发育不良和海马硬化<sup>[21]</sup>。一项对119例耐药癫痫患儿的研究显示,癫痫中PET表现为多脑叶受累的比例为47%<sup>[22]</sup>。部分癫痫儿童可表现出正常的葡萄糖代谢模式<sup>[23]</sup>。在本研究中,AE组以多病灶和多个脑叶受累为特征,非AE组的皮质受累范围相对AE组较小。AE病变范围广泛的可能原因如下:一方面,中枢神经系统中的抗原,包括一些受体、离子通道和神经递质相关酶,负责基本的生理功能,其分布较为广泛,如NMDAR密度在枕叶和顶叶联合皮质都较高<sup>[24]</sup>;另一方面,一项关于抗NMDAR脑炎的研究表明,血清抗体在早期即可扩散到皮质<sup>[14]</sup>。广泛的皮质病变受累可能是帮助鉴别癫痫与AE的一个因素。本研究为AE的诊断提供了新

方法,即使用基于 3 个 PET 半定量参数的模型来诊断伴有癫痫发作的儿童 AE。和本研究类似,也有研究将参数转变为二分类变量后纳入多因素回归<sup>[25]</sup>,虽然会损失一些病变的差异性信息,但最终构建的模型仍具有较高的诊断价值。转换为二分类变量后,各参数的 AUC 仍然较高,更便于实际应用。诊断模型可以实现比单独的视觉分析或半定量参数更好的诊断效果。经过优化后的评分系统兼顾了临床实用性和诊断准确性,能简单、高效应用于临床。有研究联合临床及检验参数与 PET 参数构建诊断模型<sup>[26]</sup>,未来有待纳入更多临床及检验参数,联合本研究中的 PET 参数构建诊断模型以期提高诊断准确性。

本研究的局限性:首先,这是一项具有选择偏倚风险的单中心回顾性研究,缺少前瞻性研究来验证模型的诊断价值,本研究得出的诊断最佳界值是否具有普适性,有待多中心的前瞻性研究来验证;其次,这项研究的样本量相对较小,缺少验证组,且没有进行不同病程的分析,因此仅限于阐明该疾病的整体代谢变化。

综上,AE 的<sup>18</sup>F-FDG PET 特征是多发的、大范围的 L 低代谢以及 B 和 T 代谢增高。 $S/L/B_{SUVR_{max}}$ 和 $L/T_{SUVR_{max}}$ 是诊断 AE 的相关 PET 半定量参数。本研究纳入上述 3 个参数建立的 AE 诊断模型经过优化后成为更简便的评分系统,具有较高的诊断效能和临床实用性,能够在一定程度上帮助在癫痫儿童中识别 AE,实现 AE 的早期诊断,从而改善 AE 预后。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 李梓源:研究设计和实施、统计学分析、论文撰写;吴静:研究实施、数据采集;吴书其、曹明明、陈素芸:数据采集;李玲、王辉、尹雅英:研究指导、论文修改

## 参 考 文 献

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701. DOI:10.1016/s0140-6736(18)32596-0.
- [2] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- [3] Esposito S, Principi N, Calabresi P, et al. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(2): 155-163. DOI:10.1016/j.autrev.2018.08.009.
- [4] Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, et al. Abnormal brain metabolism on FDG-PET/CT is a common early finding in autoimmune encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(4): e352. DOI:10.1212/NXI.0000000000000352.
- [5] Solnes LB, Jones KM, Rowe SP, et al. Diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus MRI in the setting of antibody-specific autoimmune encephalitis[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(8): 1307-1313. DOI:10.2967/jnumed.116.184333.
- [6] Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(2): e663. DOI:10.1212/NXI.0000000000000663.
- [7] Yin Y, Wu J, Wu S, et al. Usefulness of brain FDG PET/CT imaging in pediatric patients with suspected autoimmune encephalitis from a prospective study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1918-1929. DOI:10.1007/s00259-021-05649-w.
- [8] Kumar A, Chugani HT. The role of radionuclide imaging in epilepsy, part 1: sporadic temporal and extratemporal lobe epilepsy[J]. *J Nucl Med Technol*, 2017, 45(1): 14-21. DOI:10.2967/jnumed.112.114397.
- [9] Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma[J]. *Brain*, 1968, 91(3): 481-496. DOI:10.1093/brain/91.3.481.
- [10] Guo CY, Gelfand JM, Geschwind MD. Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis: a review[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(3): 372-380. DOI:10.1097/WCO.0000000000000814.
- [11] Budhram A, Mirian A, Le C, et al. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome[J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2481-2487. DOI:10.1007/s00415-019-09440-8.
- [12] Constantinides VC, Kasselimis DS, Paraskevas GP, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as isolated aphasia in an adult[J]. *Neurocase*, 2018, 24(4): 188-194. DOI:10.1080/13554794.2018.1524915.
- [13] Finke C, Kopp UA, Pajkert A, et al. Structural hippocampal damage following anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9): 727-734. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.02.024.
- [14] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1655-1667. DOI:10.1093/brain/awq113.
- [15] Zhang C, Hao Y, Huang G, et al. Hypometabolism of the left middle/medial frontal lobe on FDG-PET in anti-NMDA receptor encephalitis: comparison with MRI and EEG findings[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(6): 1624-1635. DOI:10.1111/cns.14125.
- [16] Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, et al. Brain <sup>18</sup>F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(12): 3847-3858. DOI:10.1007/s00259-021-05299-y.
- [17] Lv RJ, Pan J, Zhou G, et al. Semi-quantitative FDG-PET analysis increases the sensitivity compared with visual analysis in the diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 576. DOI:10.3389/fneur.2019.00576.
- [18] Tripathi M, Tripathi M, Roy SG, et al. Metabolic topography of autoimmune non-paraneoplastic encephalitis[J]. *Neuroradiology*, 2018, 60(2): 189-198. DOI:10.1007/s00234-017-1956-2.
- [19] Moloney P, Boylan R, Elamin M, et al. Semi-quantitative analysis of cerebral FDG-PET reveals striatal hypermetabolism and normal cortical metabolism in a case of VGKCC limbic encephalitis[J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30(2): 160-163. DOI:10.1177/1971400916689578.
- [20] De Leiris N, Ruel B, Vervandier J, et al. Decrease in the cortex/

- striatum metabolic ratio on [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG PET: a biomarker of autoimmune encephalitis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(3): 921-931. DOI:10.1007/s00259-021-05507-9.
- [21] Blumcke I, Budday S, Poduri A, et al. Neocortical development and epilepsy: insights from focal cortical dysplasia and brain tumours[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(11): 943-955. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00265-9.
- [22] Abdul Aziz AF, Mohamed AR, Murugesu S, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for the pre-surgical localization of epileptogenic focus among paediatric patients with drug resistant epilepsy in Malaysia: perspective of a nuclear medicine physician[J]. Med J Malaysia, 2021, 76(4): 502-509.
- [23] Rubinger L, Chan C, D'Arco F, et al. Change in presurgical diagnostic imaging evaluation affects subsequent pediatric epilepsy surgery outcome[J]. Epilepsia, 2016, 57(1): 32-40. DOI:10.1111/epi.13229.
- [24] Wei YC, Tseng JR, Wu CL, et al. Different FDG-PET metabolic patterns of anti-AMPA and anti-NMDAR encephalitis: case report and literature review[J]. Brain Behav, 2020, 10(3): e01540. DOI:10.1002/brb3.1540.
- [25] Watase M, Mochimaru T, Kawase H, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. PLoS One, 2023, 18(3): e0283288. DOI:10.1371/journal.pone.0283288.
- [26] 高宅崧,杨光杰,孙玉慧,等.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像学征象联合代谢参数预测 I 期肺腺癌气腔内播散[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(10): 577-582. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220630-00202.
- Gao ZS, Yang GJ, Sun YH, et al. Prediction of tumor spread through air spaces of stage I lung adenocarcinoma by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging signs combined with metabolic parameters[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(10): 577-582. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220630-00202.

(收稿日期:2023-12-13)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表,并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社