

Comparison of dopamine transporter and D2 receptor imaging in young and late onset Parkinson disease

YANG Hui¹, LI Can¹, DU Lei¹, WANG Guanyun¹, NING Jing¹,
QI Chang², WANG Ruimin¹, XU Baixuan^{1*}

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Neurology,
Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective** To compare the functional changes of striatal dopaminergic system in young onset Parkinson disease (YOPD) and late onset Parkinson disease (LOPD). **Methods** Dopamine transporter (DAT) and D2 receptor PET imaging of clinically diagnosed YOPD patients (YOPD group, $n = 13$) and LOPD patients (LOPD group, $n = 20$) were retrospectively analyzed. The differences of striatal tracer binding index and asymmetry index were compared between the two groups. **Results** In all 13 YOPD patients, 11 showed decreased DAT distribution and increased D2 receptor density, and more pronounced on contralateral side, 2 patients showed visually normal DAT distribution but increased D2 receptor density. All 20 LOPD patients showed decreased DAT distribution and increased D2 receptor density in striatum, and more pronounced on contralateral side. No statistically significant difference of DAT binding index in caudate and putamen of both ipsilateral and contralateral sides of symptom was found between YOPD and LOPD group (all $P > 0.05$), while the asymmetry index of DAT binding in caudate and putamen in YOPD patients were higher than those in LOPD patients (both $P < 0.05$). D2 receptor binding index of ipsilateral and contralateral putamen in YOPD patients were higher than those in LOPD patients (all $P < 0.05$), while no statistically significant difference of D2 receptor binding index in both sides' caudate was detected between the two groups (both $P > 0.05$). The asymmetry index of D2 receptor binding at putamen and caudate were not statistically different between the two groups (both $P > 0.05$). **Conclusion** YOPD patients show typical decreased DAT distribution and increased D2 receptor density in striatum, with more pronounced DAT distribution asymmetry and much higher D2 density in putamen compared with LOPD patients.

[Key words] Parkinson disease; Dopamine; Tomography, emission-computed

DOI:10.13929/j.1003-3289.201805160

对比年轻型与老年型帕金森病的多巴胺转运蛋白及 D2 受体 PET 显像

杨 晖¹, 李 灿¹, 杜 磊¹, 王观筠¹, 宁 静¹, 齐 畅², 王瑞民¹, 徐白萱^{1*}

(1. 中国人民解放军总医院核医学科, 2. 神经内科, 北京 100853)

[摘 要] **目的** 探讨年轻型帕金森病(YOPD)与老年型帕金森病(LOPD)患者纹状体多巴胺神经系统功能变化的差异。**方法** 回顾性分析临床确诊的 13 例 YOPD 患者(YOPD 组)和 20 例 LOPD 患者(LOPD 组)的多巴胺转运蛋白(DAT)、多巴胺 D2 受体 PET 显像结果, 计算并比较 2 组患者在起病对侧和起病同侧尾状核、壳核的 DAT 和多巴胺 D2 受体结合量指数和不对称指数的差异。**结果** 13 例 YOPD 患者中, 11 例双侧纹状体 DAT 表达减低伴 D2 受体表达上调,

[第一作者] 杨晖(1988—), 男, 河南信阳人, 硕士, 医师。研究方向: 中枢神经系统退行性疾病 PET 显像。E-mail: yang.doc@vip.163.com

[通信作者] 徐白萱, 中国人民解放军总医院核医学科, 100853。E-mail: xbx301@163.com

[收稿日期] 2018-05-30 **[修回日期]** 2018-09-27

起病对侧明显;2 例 DAT 分布正常伴 D2 受体表达上调。20 例 LOPD 患者均可见 DAT 表达减低、D2 受体表达上调,起病对侧明显。YOPD 与 LOPD 组间起病对侧和起病同侧尾状核、壳核 DAT 结合量指数的差异均无统计学意义(P 均 >0.05),YOPD 组尾状核、壳核 DAT 不对称指数均高于 LOPD 组(P 均 <0.05)。YOPD 组起病对侧和起病同侧壳核 D2 受体结合量指数均高于 LOPD 组(P 均 <0.05),尾状核 D2 受体结合量指数差异无统计学意义(P 均 >0.05)。2 组间尾状核、壳核 D2 受体结合不对称指数差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。结论 YOPD 患者纹状体多巴胺能神经元 DAT 分布减低、D2 受体表达上调;相比 LOPD 患者,YOPD 患者纹状体 DAT 分布表现出明显不对称性,且壳核 D2 受体上调幅度较大。

[关键词] 帕金森病;多巴胺;体层摄影术,发射型计算机

[中图分类号] R742; R817.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)11-1610-05

帕金森病(Parkinson disease, PD)是中老年人常见的神经系统变性疾病,其特征性病理改变是黑质多巴胺能神经元大量变性丢失,残留神经元胞浆中 Lewy 小体形成。PD 主要发生于 50 岁以上中老年人,临床多表现为静止性震颤、肌肉强直、动作迟缓和姿势步态异常等。以发病年龄 50 岁为界值,PD 被分为年轻型帕金森病(young onset PD, YOPD)和老年型帕金森病(late onset PD, LOPD)^[1]。YOPD 患者生存时间长、家庭医疗负担重、社会心理问题较多,且在病情发展速度、多巴胺药物反应性、治疗并发症等方面与 LOPD 有显著不同,提示两者间黑质—纹状体多巴胺能神经通路改变可能存在差异^[2]。本研究采用多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)及多巴胺 D2 受体 PET 显像,旨在对比分析 YOPD 和 LOPD 患者脑内多巴胺通路的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 2 月—2018 年 3 月我院神经内科收治并确诊的 174 例 PD 患者,男 106 例,女 68 例,年龄 14~80 岁,平均(62.5 ± 17.8)岁。参照英国伦敦帕金森协会脑库诊断标准^[3]诊断 PD,且所有患者均接受脑 DAT 及多巴胺 D2 受体 PET 显像。排除合并脑软化灶或脑肿瘤者以及合并严重自主神经受累或认知功能损害者。YOPD 组 13 例,男 7 例,女 6 例,年龄 14~40 岁,中位年龄 32 岁。采用随机抽样方法从 161 例发病年龄 ≥ 50 岁的患者中随机抽取 20 例纳入 LOPD 组,男 15 例,女 5 例,年龄 52~76 岁,中位年龄 65 岁。记录患者的临床资料,包括病程、Hoehn and Yahr 分期、统一帕金森病评定量表运动功能评分(unified Parkinson disease rating scale part III, UPDRS III)以及起病侧别。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Biograph 64 TruePoint PET/CT 和 GE Discovery VCT 扫描仪。检查前均使患者安静休息至少 30 min,经肘静脉注射示踪剂。DAT 显像示踪剂使用¹¹C-甲基-N-2 β -甲基酯-3 β -(4-F-苯基)托烷(¹¹C-CFT),多巴胺 D2 受体显

像使用雷氯必利(¹¹C-Raclopride),均由我科采用住友加速器与派特生物技术公司多功能合成模块自行生产,放化纯度 99%,剂量 180~250 MBq。注射显像剂后,待患者继续安静休息 30 min 后进行脑显像,头部采集 1 个床位,PET 采集时间 4 min,以迭代法算法重建图像,层厚 5 mm。CT 扫描管电压 120 kV、管电流 110 mA,经 CT 衰减校正后获得轴位、矢状位和冠状位 PET/CT 图像,并配准至标准脑结构图。2 项检查间隔时间为 1~7 天。

1.3 数据处理及图像分析 采用波尔脑定量系统 PET 版(版本 2.0,北京雅森科技发展有限公司),由 2 名核医学专业主治医师观察旋转 MIP 图和连续断层图像,对 PET 显像结果进行初步视觉分析。双侧尾状核(头部、体部、尾部)和双侧壳核(前部、后部)放射性分布均匀、饱满为显影正常^[4]。通过与标准脑结构匹配校准,计算机软件自动在左右侧尾状核、壳核、小脑皮层勾画 ROI,获得 ROI 内放射性计数,见图 1。计算尾状核和壳核 DAT、D2 受体结合量指数,结合量指数=尾状核或壳核 ROI 内放射性计数/小脑皮层放射性计数-1,反映 DAT 和 D2 受体的数量^[5-6];计算尾状核和壳核左右侧放射性不对称指数,计算方法为: $[(L-R)/(L+R)] \times 2 \times 100$,其中 L 和 R 分别为左侧和右侧 ROI 内放射性计数。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对 YOPD 组与 LOPD 组间尾状核和壳核 DAT、D2 受体结合量指数及不对称指数采用协方差分析进行比较,以矫正病程和 UPDRS III 评分的影响。对不符合正态分布的计量及等级资料以中位数(上下四分位数)表示,2 组间年龄、病程、Hoehn and Yahr 分期、UPDRS III 评分的比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

YOPD 组与 LOPD 组年龄差异有统计学意义($Z = -4.80, P < 0.01$),病程、Hoehn and Yahr 分期、

表 1 YOPD 组与 LOPD 组临床资料比较[中位数(上下四分位数)]

组别	病程(月)	Hoehn and Yahr 分期	UPDRS III 评分
YOPD 组($n=13$)	32(13,73)	2.5(1.5,3.0)	17.0(15.5,27.5)
LOPD 组($n=20$)	65(27,99)	2.0(2.0,3.0)	15.0(14.0,19.0)
Z 值	-1.00	0.17	1.53
P 值	0.33	0.87	0.14

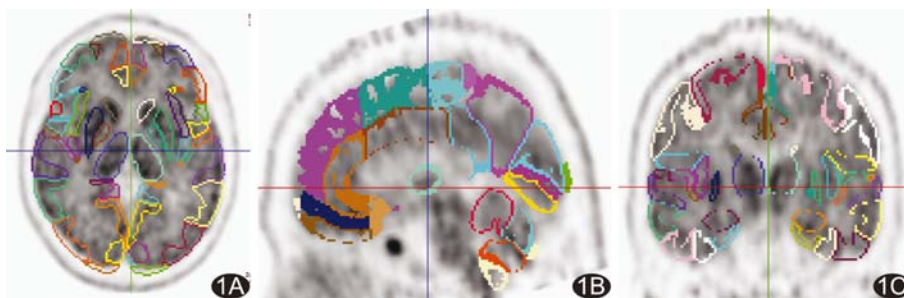


图 1 波尔脑定量系统自动勾画 ROI 示意图 A. 轴位; B. 矢状位; C. 冠状位

UPDRS III 评分差异无统计学意义(P 均 >0.05), 见表 1。YOPD 组 8 例左侧肢体起病, 5 例右侧起病; LOPD 组中, 13 例左侧起病, 7 例右侧起病。

13 例 YOPD 患者中, 11 例双侧纹状体 DAT 分布减低伴 D2 受体表达上调, 起病对侧较明显, 见图 2; 2 例患者 DAT 分布正常伴 D2 受体表达上调, 见图 3。20 例 LOPD 患者双侧纹状体均见 DAT 分布减低、D2 受体表达上调, 起病对侧较明显, 见图 4。

YOPD 组与 LOPD 组间起病对侧和起病同侧尾状核、壳核 DAT 结合量指数差异均无统计学意义(P 均 >0.05); YOPD 组尾状核与壳核的 DAT 不对称指数均高于 LOPD 组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05); 见表 2。

表 2 YOPD 组与 LOPD 组间尾状核和壳核 DAT 结合量指数和不对称指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	起病对侧结合量指数		起病同侧结合量指数		不对称指数	
	尾状核	壳核	尾状核	壳核	尾状核	壳核
YOPD 组($n=13$)	1.47 $\pm$ 0.61	1.12 $\pm$ 0.23	1.63 $\pm$ 0.31	1.52 $\pm$ 0.40	0.29 $\pm$ 0.12	0.33 $\pm$ 0.15
LOPD 组($n=20$)	1.38 $\pm$ 0.40	1.08 $\pm$ 0.74	1.55 $\pm$ 0.28	1.47 $\pm$ 0.37	0.16 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.08
F 值	1.51	1.18	1.76	1.36	3.89	3.24
P 值	0.61	0.85	0.45	0.72	0.01	0.03

表 3 YOPD 组与 LOPD 组间尾状核和壳核 D2 受体显像结合量指数和不对称指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	起病对侧结合量指数		起病同侧结合量指数		不对称指数	
	尾状核	壳核	尾状核	壳核	尾状核	壳核
YOPD 组($n=13$)	3.31 $\pm$ 0.28	4.67 $\pm$ 2.01	2.20 $\pm$ 0.31	3.28 $\pm$ 0.71	0.32 $\pm$ 0.15	0.28 $\pm$ 0.13
LOPD 组($n=20$)	2.89 $\pm$ 0.75	3.15 $\pm$ 1.02	1.98 $\pm$ 0.79	2.68 $\pm$ 0.65	0.46 $\pm$ 0.23	0.37 $\pm$ 0.19
F 值	2.92	3.87	1.95	3.49	0.94	0.50
P 值	0.06	0.01	0.19	0.02	0.06	0.15

YOPD 组起病对侧和起病同侧壳核 D2 受体结合量指数均高于 LOPD 组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05), 而 2 组间尾状核 D2 受体结合量指数差异无统计学意义(P 均 >0.05); 2 组间尾状核及壳核 D2 受体不对称指数差异均无统计学意义(P 均 >0.05); 见表 3。

3 讨论

DAT 位于多巴胺神经元突触前膜, 能重新摄取释放进突触间隙的多巴胺递质, 反映多巴胺神经元突触前功能。DAT 减少与 PD 发展关系密切。^[1] C-CFT

PET 显像已经成为研究 PD 的重要影像学手段之一^[7]。与 LOPD 相似, YOPD 患者多以壳核受累为主, 伴不同程度尾状核受累。国外一项组织病理学研究^[8]表明, 黑质多巴胺神经元缺失以腹外侧致密部为主, 而后者神经纤维投向壳核后部。本研究结果显示 YOPD 组与 LOPD 组间起病对侧和起病同侧尾状核、壳核 DAT 结合量指数差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 提示 YOPD 患者突触前膜 DAT 数量与 LOPD 患者无差异, 表明黑质—壳核通路多巴胺能神经元缺失程度相似。本研究还发现 YOPD 组尾状核与壳核的 DAT 不对称指数均高于 LOPD 组(P 均 <0.05), 提示 YOPD 患者起病对侧尾状核、壳核神经元受累程度明显大于起病同侧, 且这种侧别差异比 LOPD 更为明

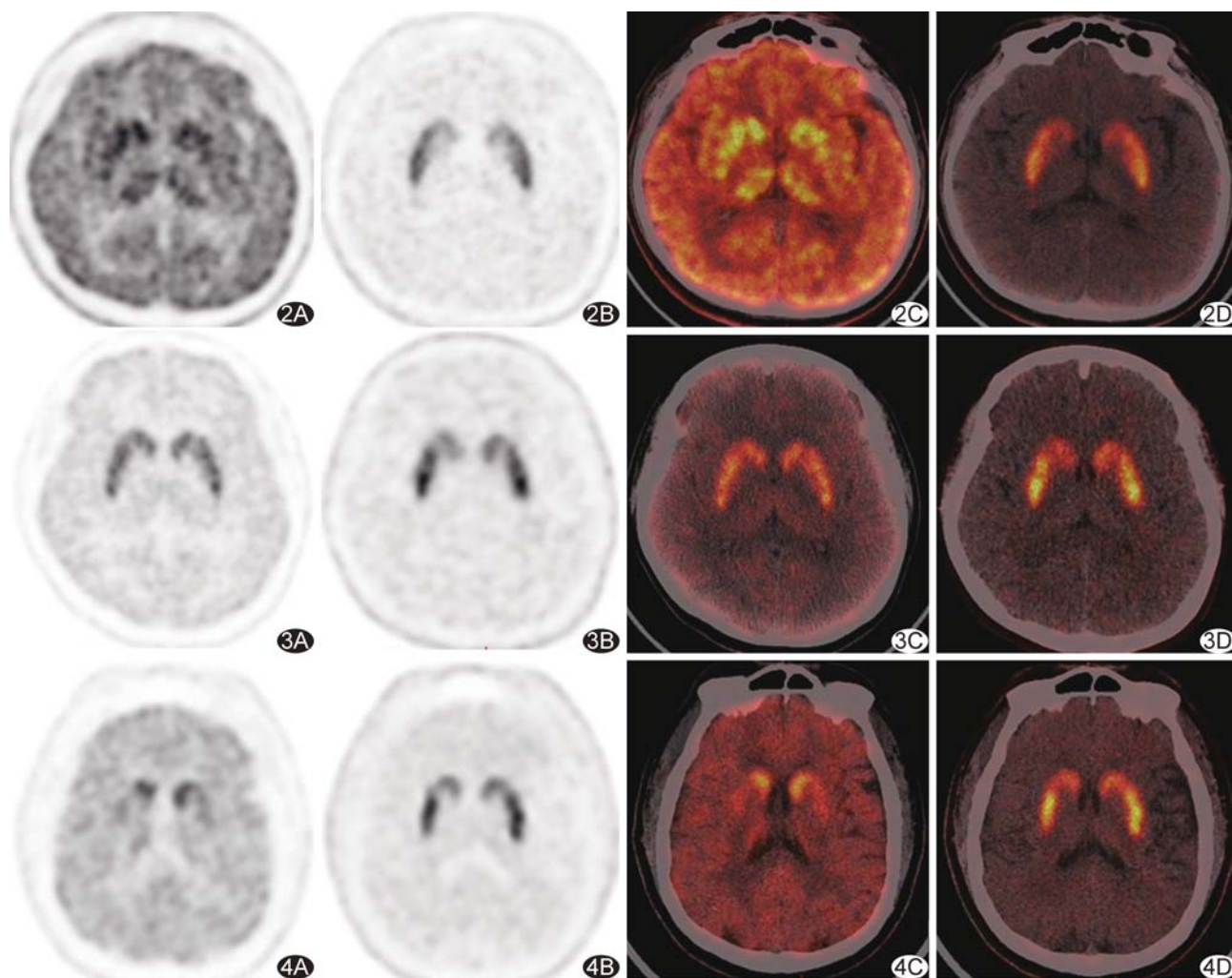


图 2 患者男, 37 岁, YOPD, 右侧起病, 病程 12 个月 DAT 显像 PET 图(A)、D2 受体显像 PET 图(B)、DAT 显像 PET/CT 融合图(C)和 D2 受体显像 PET/CT 融合图(D)示双侧壳核 DAT 分布减低, D2 受体表达上调, 左侧为著 **图 3** 患者女, 22 岁, YOPD, 左侧起病, 病程 153 个月 DAT 显像 PET 图(A)和 D2 受体显像 PET 图(B)、DAT 显像 PET/CT 融合图(C)和 D2 受体显像 PET/CT 融合图(D)示双侧壳核 DAT 分布正常, D2 受体表达上调 **图 4** 患者男, 62 岁, LOPD, 右侧起病, 病程 78 个月 DAT 显像 PET 图(A)和 D2 受体显像 PET 图(B)、DAT 显像 PET/CT 融合图(C)和 D2 受体显像 PET/CT 融合图(D)示双侧壳核 DAT 分布减低, D2 受体表达上调, 左侧为著

显。PD 患者多为单侧起病, 并逐渐累及双侧肢体。关于单侧起病的原因目前尚未明确。起病症状的侧别对于诊断与鉴别诊断以及制定治疗策略等方面有重要作用。既往研究^[9]显示, 右侧肢体起病的 PD 患者更易并发认知功能障碍, 左侧肢体起病者预后相对较好, 其机制有待组织病理学研究证实。

纹状体突触后膜多巴胺 D2 受体状态与 PD 的疾病发展、治疗效果有密切关系^[10]。早期 PD 患者突触后膜 D2 受体表达上调, 但疾病晚期 D2 受体数量亦逐渐减少, 与多巴胺神经元数量绝对值减少有关^[11]。本研究结果显示, YOPD 患者起病对侧和起病同侧壳核 D2 受体结合量指数均高于 LOPD 组 (P 均 < 0.05)。分析可能原因: ① YOPD 患者突触后膜 D2 受体数量

绝对值增高; ② D2 受体亲和力增高。治疗 PD 的药物多作用于多巴胺 D2 受体, 国内外诸多临床研究^[7, 12]结果表明, 药物治疗效果在 YOPD 患者优于 LOPD 患者。本研究结果提示, 突触后膜有更多或更具亲和力的受体可能是 YOPD 患者疗效较好的原因。

本研究 YOPD 组 2 例患者 DAT 显像结果视觉分析正常, 但 D2 受体显像双侧壳核均上调。研究^[13-14]显示, 约 10% 临床确诊 PD 患者的 DAT 显像结果正常, 认为可能因病情较轻导致轻微图像异常而未被肉眼识别, 或为 SWEDDs (subjects with scans without evidence of dopamine deficiency) 现象^[15]。本研究这 2 例患者均表现为典型的运动功能症状, 美多芭治疗效果好, 且 D2 受体表达均上调, SWEDDs 的可能

性较大。值得注意的是,这 2 例患者均有 PD 相关阳性家族史,提示基因缺陷可能在此类患者疾病的发生机制中具有一定作用。

本研究为回顾性分析,且国内外对于 YOPD 的年龄界定尚不统一,简单按年龄因素对 PD 进行分类,可能忽略基因、环境、精神心理等因素对于疾病发生发展的影响,从而干扰对 PD 患者的 PET 研究。

总之,YOPD 纹状体多巴胺神经元功能受损程度及侧别差异与 LOPD 有显著不同,提示其病理基础存在差异,可能为寻找新的治疗靶点提供依据。

[参考文献]

- [1] Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Brain*, 2010, 133(Pt 6):1755-1762.
- [2] Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, et al. Young-onset Parkinson's disease revisited—clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord*, 1998, 13(6):885-894.
- [3] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 1999, 56(1):33-39.
- [4] Makinen E, Joutsa J, Johansson J, et al. Visual versus automated analysis of [¹²³I] FP-CIT SPECT scans in parkinsonism. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123 (11): 1309-1318.
- [5] Laruelle M, Wallace E, Seibyl JP, et al. Graphical, kinetic, and equilibrium analyses of in vivo [¹²³I] beta-CIT binding to dopamine transporters in healthy human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994, 14(6):982-994.
- [6] Lammertsma AA, Bench CJ, Hume SP, et al. Comparison of methods for analysis of clinical [¹¹C] raclopride studies. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(1):42-52.
- [7] Wile DJ, Agarwal PA, Schulzer M, et al. Serotonin and dopamine transporter PET changes in the premotor phase of LRRK2 parkinsonism: Cross-sectional studies. *Lancet Neurol*, 2017, 16(5):351-359.
- [8] Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 1991, 114 (Pt 5): 2283-2301.
- [9] Baumann CR, Held U, Valko PO, et al. Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's disease are linked to motor and nonmotor progression. *Mov Disord*, 2014, 29 (2):207-213.
- [10] Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-induced dyskinesia, part 1: Treatment of levodopa-induced dyskinesia. *Drugs*, 2016, 76(7): 759-777.
- [11] Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, et al. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: A study with positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Mov Disord*, 1997, 12(1):33-38.
- [12] 马凯,李俊杰.青年型帕金森病的临床特点.首都医科大学学报, 2003, 24(2):190-192.
- [13] Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, et al. Parkinson's Disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: A 3-year European multicenter study with repeat I-123 FP-CIT SPECT. *Mov Disord*, 2009, 24 (4): 500-508.
- [14] Tatsch K, Poepperl G. Nigrostriatal dopamine terminal imaging with dopamine transporter SPECT: An update. *J Nucl Med*, 2013, 54(8):1331-1338.
- [15] Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*, 2002, 287(13):1653-1661.

文章题名要求

▲题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要、最特定的内容,要符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选定主题词。

▲中文题名一般不宜超过 20 个字,必要时可加副题名。

▲英文题名应与中文题名含义一致。

▲题名应避免使用非公知公用的缩写词、字符、代号,尽量不出现数学公式和化学式。