

❖ 综述

Application of PET/CT imaging in early diagnosis of Alzheimer disease

CUI Lili*

(Department of Nuclear Medicine, Qujing First People's Hospital,
Qujing 655000, China)

[Abstract] Alzheimer disease (AD) is a common neurodegenerative disorder in the elderly. It is the most common cause of dementia and is difficult to diagnose in the early stage. PET imaging has important value for early diagnosis, and amyloid imaging is the best choice for early diagnosis of AD, glucose imaging has great value of assessment of disease condition. The application and progresses of PET imaging in early diagnosis of AD, focusing on glucose imaging, amyloid protein imaging and tau protein imaging were reviewed in this article.

[Keywords] Alzheimer disease; positron-emission tomography; fluorodeoxyglucose F 18; β -amyloid protein; early diagnosis

DOI:10.13929/j.1003-3289.201810086

PET/CT 显像在阿尔茨海默病早期诊断中的应用

崔莉莉*

(曲靖市第一人民医院核医学科, 云南 曲靖 655000)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是老年人常见的神经系统变性疾病,是痴呆最常见的病因,早期诊断困难。PET 显像对本病的早期诊断有重要价值。目前淀粉样蛋白显像是早期诊断 AD 的最佳选择,葡萄糖显像对病情评估有较高价值。本文对 PET 显像中葡萄糖显像、淀粉样蛋白显像和 tau 蛋白显像在 AD 早期诊断中的应用及进展进行综述。

[关键词] 阿尔茨海默病;正电子发射断层显像术;氟脱氧葡萄糖 F18; β 淀粉样蛋白;早期诊断

[中图分类号] R741.04; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)06-0934-04

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是常见的神经系统变性疾病之一,也是痴呆最常见的病因,其主要临床表现为进行性智力衰退,65 岁以上患病率约 5%,85 岁以上患病率高于 20%,是老年人死亡的主要原因之一。记忆力减退是 AD 最常见的早期症状,难以与正常脑老化区分,因此早期诊断困难。AD 的病理特征主要是老年斑(senile plaques, SP)、神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)和广泛神经元缺失。研究^[1]发现 AD 的病理变化在临床症状出现前的 15 年已开始,确诊时神经系统通常已不可逆地受损。

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是正常脑老化和 AD 之间的过渡阶段,为 AD 前驱期。流行病学调查^[2]显示 MCI 发病率为 20.8%,每年约 10%~15%的 MCI 患者发展为 AD,而正常老年人只有 1%~2%发展为 AD^[3]。影像学早期诊断 MCI 及其亚临床阶段有重要价值。PET 是一种功能显像,不同的显像剂可显示 AD 的不同生化改变,直接反映病变部位及代谢,尤其适用于诊断发生形态学改变之前的亚临床期或早期 AD。目前淀粉样蛋白显像是早期诊断 AD 的最佳选择,葡萄糖显像对病情评估有较高

[第一作者] 崔莉莉(1992—),女,云南曲靖人,硕士,医师。研究方向:影像医学与核医学。

[通信作者] 崔莉莉,曲靖市第一人民医院核医学科,655000。E-mail: 446905803@qq.com

[收稿日期] 2018-10-17 **[修回日期]** 2019-03-27

价值。本文就葡萄糖显像、 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 显像和 tau 蛋白显像在 AD 早期诊断中的应用及进展进行综述。

1 PET 在 AD 诊断中的价值

目前临床诊断 AD 主要采用 2014 年推出的 IWG-2 诊断标准^[4], 其中确诊条件之一为 A β PET 特征性显像。新标准更强调发现无症状高危人群和极早期患者, 有助于疾病筛查和早期防治。虽然目前尚无精确定义可以描述最早期 AD, 但 IWG-2 标准将 PET 显像纳入确诊条件, 表明 PET 显像对 AD 具有较好的预测性。

2 AD 的 PET 显像

目前针对 AD 不同病理特点的 PET 显像剂包括葡萄糖代谢类、A β 结合类、tau 蛋白结合类、神经递质及受体类、小胶质细胞神经炎症类等, 最常用的显像剂是以 ^{18}F -FDG 为代表的葡萄糖代谢显像剂和以 ^{11}C -PIB 为代表的 A β 显像剂, 其对 AD 的诊断价值均已得到广泛认可。

2.1 葡萄糖代谢显像 葡萄糖是脑组织最主要的能量来源, 葡萄糖代谢率可反映神经突触活性。AD 基本病理改变之一是广泛神经元减少。 ^{18}F -FDG 是应用最广的 PET 显像剂。Bloudek 等^[5] 的研究表明 ^{18}F -FDG 显像鉴别 AD 与健康者的灵敏度为 90%, 特异度为 89%。

AD 患者 ^{18}F -FDG PET/CT 的典型征象是双侧额、顶、颞叶葡萄糖代谢减低, 表现为双侧额顶部、下顶叶、颞叶内侧、颞叶后外侧部、海马、后扣带回、楔前叶皮质代谢减低, 在额顶叶的联络皮质降低最明显, 早期可双侧不对称, 随着病情进展, 累及范围逐步扩大, 首先影响顶叶上部, 然后向前、向后扩展, 累及顶叶前部、颞叶上部及额叶前区, 然后向其他皮层或皮层下结构延伸扩展, 代谢减低逐步加重, 最后累及额叶皮质、原始皮质, 并呈双侧对称性, 而皮质下基底核区、纹状体、丘脑和小脑等结构代谢不受影响^[6]。正常脑老化虽然也会出现葡萄糖代谢降低, 但出现在额叶至外侧裂区域、前扣带回, 并不累及额顶叶、后扣带回及海马。

^{18}F -FDG 显像可在 MCI 前发现额顶叶葡萄糖代谢减低。在 AD 累及的脑区中, 后扣带回较早出现明显代谢减低, 是目前诊断 AD 的最敏感区域。海马是 FDG 显像中唯一能够区分正常与 MCI 的区域, 但无法鉴别 MCI 与 AD。研究^[7] 表明, 轻度 AD 患者单侧额叶、顶叶或额顶叶葡萄糖代谢减低, 左侧多于右侧, 且额叶受累的比例略高于顶叶, 但不累及额叶。随着

病情进展, 中晚期额叶皮质受累, 患者多有典型影像学表现, 即双侧额、顶、颞叶代谢均对称性明显降低, 代谢降低程度、范围与临床表现的严重程度呈正相关^[8], 提示海马是否受累可鉴别正常和异常 (MCI 或 AD), 而额叶是否受累可鉴别 AD 早期和中晚期。

研究^[9] 发现血管性痴呆患者 ^{18}F -FDG PET/CT 表现为中央白质和灰质代谢弥漫性降低, 去除病变组织后, 其余脑组织仍表现为代谢降低, 而在矫正脑萎缩图像的条件下, AD 与正常对照无明显差异。额颞叶痴呆 ^{18}F -FDG PET/CT 表现^[10] 为额叶、前扣带回代谢率下降, 双侧多不对称, 较少累及顶叶及边缘系统, 后扣带回及楔前叶代谢减低是鉴别额颞叶痴呆与 AD 的主要部位。 ^{18}F -FDG PET/CT 示路易体痴呆表现为与 AD 相似的额顶叶代谢下降, 但同时可累及枕叶和小脑, 不累及海马; 而 AD 通常不累及这些部位但累及海马。 ^{18}F -FDG 显像可鉴别 AD 与其他痴呆: 如后部皮质萎缩症患者双侧顶叶、枕叶皮质代谢降低, 可伴前颞叶、部分额叶皮质和基底核区不同程度代谢降低, 且双侧不对称。

总之, 若 ^{18}F -FDG PET/CT 显像中发现额叶代谢减低, 可诊断为早期 AD; 根据显像特征还可筛查 AD 高危人群、预测发展为 AD 的风险、早期诊断 AD 及进行鉴别诊断。

2.2 A β 显像 A β 细胞外异常沉积是形成 SP 的主要原因, A β 显像可显示 SP。在 AD 早期、MCI 甚至更早期, A β 即出现明显沉积, 并在病情较早阶段已达到饱和状态, 其沉积量并不随病情进展而增加^[11], 但 FDG 反映的脑代谢却随病情加重而持续降低, 提示 FDG 代谢减低与 A β 沉积增加并非平行关系, 葡萄糖代谢率改变发生于病理变化之后, 因此理论上 A β 显像可比葡萄糖代谢更早预测 AD^[12]。

目前有 3 种 A β 显像剂被美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准使用, 分别为 ^{11}C -匹兹堡化合物 (^{11}C -Pittsburgh compound B, ^{11}C -PIB)、 ^{18}F -AV45 (^{18}F -florbetapir) 和 ^{18}F -AV-1 (^{18}F -florbetaben)。

2.2.1 ^{11}C -PIB 显像 ^{11}C -PIB 属于硫磺素类衍生物, 可快速通过血脑屏障进入脑血流, 与 A β 特异性结合, 反映脑内 A β 沉积的部位和数量^[13]。 ^{11}C -PIB 是目前临床应用最多且列为首选的 A β 显像剂^[14]。正常人脑皮质内无或仅有微量 A β 沉积, 进入脑血流后, ^{11}C -PIB 能快速从健康脑组织内将其洗脱。AD 患者脑中有不同程度 A β 沉积, ^{11}C -PIB 可与之结合, 脑摄取 ^{11}C -

PIB 较高且洗脱缓慢,尤其在病理改变严重的颞、额和顶叶。

Klunk 等^[15]研究发现,AD 患者 A β 沉积较多区域(如额叶)的放射性显著升高,在颞、顶、枕叶皮质及纹状体区域放射性也较高,而在白质、脑桥和小脑与正常对照无显著差异;提示 PIB 显像显示的 A β 沉积部位与病理结果一致:A β 主要分布于额、顶、颞叶^[16],以额叶为主,小脑病理改变较少,白质未见病理改变。仅靠视觉分析即可区分 AD 患者与正常对照的¹¹C-PIB 图像。

虽然并非所有 MCI 患者 PIB 显像均呈阳性,但每年有 25% ¹¹C-PIB 阳性者发展为 AD,而¹¹C-PIB 阴性者均未进展为 AD,提示¹¹C-PIB 预测 AD 的准确率可能高达 100%,其可作为诊断 MCI 的首选^[17]。

总之,AD 患者¹¹C-PIB 显像异常在 MCI 甚至更早期即可检出。¹¹C-PIB 显像对 MCI 发展为 AD 具有良好的预测性,但¹¹C-PIB 显像所显示的 A β 在病情较早阶段就达到饱和状态^[11],使得 PIB 显像与病情严重程度的相关性较差,无法以之监测病情进展。

2.2.2 ¹⁸F-AV45 显像 ¹⁸F-AV-45 是一类小分子二苯乙烯类衍生物,与 A β 有很高亲和力,在 A β 的结合位点与¹¹C-PIB 重叠,但不与 Tau 或突触核蛋白等结合,表明¹⁸F-AV45 特异性高。研究^[18]发现¹⁸F-AV45 显像诊断 AD 的灵敏度为 96%,特异度达 100%。

2.2.3 ¹⁸F-AV-1 显像 ¹⁸F-AV-1 也是一类小分子二苯乙烯类衍生物,可特异性地结合 A β ,而不标记 tau、突触核蛋白等,具有较好的特异性。2014 年被 FDA 批准上市。研究^[19]表明 AD 患者大脑皮质的¹⁸F-AV-1 摄取率明显高于正常对照,灵敏度为 80%,特异度为 91%。

2.2.4 其他 ¹⁸F-BAY94-9172、¹⁸F-AV-45、¹¹C-SB-13、¹¹C-BF-227 等是处于临床研究阶段的新型 A β 显像剂,另外处于动物实验阶段或体外试验阶段的 A β 显像剂尚有³H-AZD2184、¹⁸F-AV-138、¹¹C-DPOD 及 4'-schiff-O[¹¹CH₃]等,还需进一步深入研究。

2.3 tau 蛋白显像 tau 蛋白是一种微管相关蛋白,过磷酸化 tau 蛋白是造成 NFTs 的主要原因,且 AD 患者病情严重程度与 tau 蛋白具有明显相关性^[20],因此,tau 蛋白显像剂的研究逐渐受到关注。目前 tau 蛋白显像还处于研发阶段。

2.3.1 ¹⁸F-FDDNP 显像 ¹⁸F-FDDNP 是一种丙二腈的疏水放射性氟化衍生物,具有高度脂溶性,可透过血脑屏障,是第一个针对 tau 蛋白的显像剂。但

Shoghi-Jadid 等^[21]的研究显示,¹⁸F-FDDNP 并非只与 tau 蛋白结合,还可同时结合 A β ,因此特异性有限。Small 等^[22]对 AD、MCI 患者及正常对照进行¹⁸F-FDDNP 显像,结果显示¹⁸F-FDDNP 在脑部的结合力 AD 高于 MCI,MCI 高于正常对照,晚期 AD 患者前额叶、顶叶、后扣带回、内侧颞叶及外侧颞叶皮质的¹⁸F-FDDNP 摄取显著升高,提示¹⁸F-FDDNP 显像可显示 A β 和 tau 蛋白,与病情严重程度有关,有助于早期诊断 AD 及监测疗效,但其特异度较差,准确率较低。

2.3.2 其他 ¹⁸F-T807、¹⁸F-T808、¹¹C-PBB3、THK 等均为目前正在研究的 tau 蛋白显像剂。¹⁸F-T807^[23]和¹⁸F-T808^[24]是由 Siemens 公司开发的 tau 蛋白的分子探针。Maruyama 等^[25]研制的¹¹C-PBB3 是 tau 蛋白相对特异性显像剂。THK 系列分子探针包括¹⁸F-THK523^[26]、¹⁸F-THK5105^[27]及¹⁸F-THK5117^[28]等。以上显像剂与¹⁸F-FDDNP 比较特异性更高,且对其他 tau 蛋白病变如进行性核上性麻痹、皮质基底核变性也具有较好的鉴别诊断价值。

3 小结与展望

PET 显像无创、敏感、鉴别诊断能力强,在 AD 诊断中有重要作用,但检查价格高,国内仍不可能作为常规检查项目,且对于中晚期 AD 患者使用价值较小,应有针对性地使用。PET 检查适用于亚临床期、MCI 阶段及早期 AD 患者,其中 A β 显像是亚临床期和 MCI 阶段的最佳选择,且预测价值高,推荐早期诊断使用;葡萄糖代谢显像对于早期 AD 也有应用价值,但对病情监测价值更高。A β 和 tau 蛋白显像剂与 FDG 显像结合具有互补作用,可提高诊断率。

[参考文献]

- [1] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*, 2013,9(5):e111-e194.
- [2] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese. *Alzheimers Dement*, 2014,10(4):439-447.
- [3] Ward A, Tardiff S, Dye C, et al. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: A systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013,3(1):320-332.
- [4] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, 2014,13(6):614-629.
- [5] Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and

- meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(4):627-645.
- [6] Caroli A, Prestia A, Chen K, et al. Summary metrics to assess Alzheimer disease-related hypometabolic pattern with ^{18}F -FDG PET: Head-to-head comparison. *J Nucl Med*, 2012, 53(4):592-600.
- [7] 张新卿, 马云川, 闵宝权, 等. 不同痴呆程度阿尔茨海默病患者脑正电子发射计算机断层扫描的研究. *中华医学杂志*, 2001, 81(8):499-500.
- [8] Dukart J, Mueller K, Villringer A, et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Relationship between imaging biomarkers, age, progression and symptom severity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 2013, 3:84-94.
- [9] 徐书雯, 高广生, 罗姝旖, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的 ^{18}F -FDG PET 显像特点. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(8):469-473.
- [10] 崔瑞雪, 牛娜, 张颖, 等. ^{18}F -FDG PET 显像鉴别阿尔茨海默病与额颞叶痴呆临床价值. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14(3):214-221.
- [11] Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, et al. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1):198.e1-198.e14.
- [12] Roe CM, Fagan AM, Grant EA, et al. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. *Neurology*, 2013, 80(19):1784-1791.
- [13] Farid K, Hong YT, Aigbirio FI, et al. Early-phase ^{11}C -PiB PET in amyloid angiopathy-related symptomatic cerebral hemorrhage: Potential diagnostic value? *PLoS One*, 2015, 10(10):e0139926.
- [14] Liu E, Schmidt ME, Margolin R, et al. Amyloid- β ^{11}C -PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials. *Neurology*, 2015, 85(8):692-700.
- [15] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55(6):306-319.
- [16] Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3):287-294.
- [17] Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with PET biomarkers of beta amyloid and neuronal dysfunction. *PLoS One*, 2013, 8(6):e66877.
- [18] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: A prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8):669-678.
- [19] Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, et al. Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben (^{18}F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: A multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol*, 2011, 10(5):424-435.
- [20] Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(1):98-106.
- [21] Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002, 10(1):24-35.
- [22] Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 2006, 355(25):2652-2663.
- [23] Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [^{18}F]-T807. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(2):457-468.
- [24] Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [^{18}F]-T808. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(1):171-184.
- [25] 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. *Neuron*, 2013, 79(6):1094-1108.
- [26] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. Comparison of the binding characteristics of [^{18}F] THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(1):125-132.
- [27] Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, et al. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ^{18}F -THK5105 PET. *Brain*, 2014, 137(Pt 6):1762-1771.
- [28] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. [^{18}F] THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(7):1052-1061.