

◆ 述评

Research progresses of PET brain imaging for diagnosis of Parkinson's disease

LU Jie^{1,2*}

(1. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, which seriously endangering the health of patients and bringing a huge burden to society and families. PET brain imaging could be used to non-invasively and accurately evaluate changes of glucose metabolism and dopaminergic neuron function in PD patients, hence playing an important role for early diagnosis and clinical intervention of PD. The research progresses of PET brain imaging for PD were reviewed in this article.

[Keywords] Parkinson disease; positron-emission tomography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.001

PET 脑成像用于诊断帕金森病研究进展

卢洁^{1,2*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射与核医学科, 北京 100053; 2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053)

[摘要] 帕金森病(PD)是第二大神经退行性疾病, 严重危害患者健康, 并给社会和家庭带来巨大负担。PET 脑成像技术可无创、精准评估 PD 患者脑葡萄糖代谢及多巴胺能神经元功能改变, 对早期诊断及临床干预具有重要价值。本文介绍 PET 脑成像用于诊断 PD 研究进展。

[关键词] 帕金森病; 正电子发射断层显像

[中图分类号] R742; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)10-1441-04

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病, 预计 2030 年全球 PD 患者将达 1 000 万, 我国约占其半^[1-4]; 其常见临床表现包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直及姿势平衡障碍等。PD 患者出现运动功能症状前常已存在自主神经功能紊乱、睡眠障碍、嗅觉障碍、认知障碍及精神症状等非运动症状, 且与不典型帕金森综合征表现存在重叠, 故早期诊断 PD 准确率仅为 53%^[5-7]。影像学检查是诊断 PD 的重要手段; PET 脑成像可显示活体

内显像剂摄取分布情况, PET 特异性靶向显像剂能可视化病理改变, 已成为诊断脑疾病的重要手段。PD 主要病理生理学特征为黑质-纹状体多巴胺能神经元受损, 进而导致多巴胺能神经递质减少及路易体形成。目前用于诊断 PD 的主要 PET 脑成像显像剂包括反映脑葡萄糖代谢和靶向多巴胺能神经元突触功能的显像剂及最新研发的 α -突触核蛋白 PET 显像剂, 均有助于早期诊断 PD、鉴别诊断及指导临床治疗和评价预后^[8]。本文介绍 PET 脑成像用于诊断 PD 研究进展。

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2022YFC2406900、2022YFC2406904)。

[第一作者] 卢洁(1975—), 女, 河北邢台人, 博士, 主任医师、教授。研究方向: 脑重大疾病多模态影像学及人工智能。

[通信作者] 卢洁, 首都医科大学宣武医院放射与核医学科, 100053; 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 100053。

E-mail: imaginglu@hotmail.com

[收稿日期] 2023-09-25 **[修回日期]** 2023-09-27

1 ^{18}F -FDG PET 脑成像

^{18}F -FDG PET 是目前最常用的脑成像方法,可反映脑内葡萄糖代谢情况。特发性快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)为 PD 前驱期,90%可于 5~20 年内进展,其中 43%可发展为 PD、25%为路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)、5%为多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)^[9]。RBD 典型 ^{18}F -FDG PET 表现包括双侧额叶内侧、海马、脑桥、丘脑、缘上回、颞下回及小脑后部等脑区代谢增高,双侧颞上回、枕叶等脑区代谢减低;PD 典型 ^{18}F -FDG PET 表现则包括苍白球、壳核、丘脑、脑桥、小脑及感觉运动区代谢增高而运动前皮质、顶枕叶皮质代谢减低,反映皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质环路葡萄糖代谢变化。RBD 与 PD 代谢模式区域相关($r=0.634$),二者在丘脑、感觉运动皮质和枕部等多个脑区的表现存在不同程度重叠^[10-13]。

PD 与不典型帕金森综合征[如 MSA、进行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性(cortical basal gangliadegeneration, CBD)及 DLB] ^{18}F -FDG PET 表现存在差异。MSA 表现多为壳核和小脑区域代谢减低;PSP 以中脑及双侧丘脑、双侧尾状核、双侧前额叶内侧代谢减低为特点;CBD 表现为单侧或双侧基底节区和大脑皮层不对称代谢减低;DLB 则为双侧顶叶和枕叶代谢减低而壳核和小脑代谢增高^[14]。既往研究^[15]分析 1 275 例 PD 和 863 例非典型帕金森综合征的 ^{18}F -FDG PET 图像,采用三维深度卷积神经网络提取深度代谢成像指数,发现其诊断 PD、MSA 及 PSP 的敏感度和特异度分别为 98.1%和 90.0%、88.5%和 99.2%及 84.5%和 97.8%,准确率分别为 0.986、0.997 和 0.982。

2 多巴胺能神经元 PET 脑成像

现有多巴胺能神经元显像剂的主要作用靶点分为突触前膜和突触后膜,前者包括靶向多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)和囊泡单胺转运蛋白-2(vesicular monoamine transporter type 2, VMAT2)的显像剂,后者如多巴胺受体(dopamine receptor, DR)^[16]。

2.1 DAT PET 脑成像 DAT 为多巴胺能神经末梢突触前膜单胺类特异性转运蛋白。常用 DAT 正电子显像剂主要包括 ^{18}F 和 ^{11}C 标记的可卡因衍生物 ^{18}F -氮-(3-氟丙基)-2-β-甲酯基-3-β-(4-碘苯基)去甲基托烷[N-(3-fluoropropyl)-2-β-carbomethoxy-3-β-(4-iodophenyl)nortropine, FP-CIT]、 ^{11}C -甲基-2-β-甲酯基-3-β-(4-F-苯基)托烷[labeled 2-β-carbomethoxy-3-β-(4-fluorophenyl)tropane, CFT]及 ^{11}C -CIT,尤以 ^{18}F -FP-CIT PET 临床应用较多。不同 DAT 显像剂的药物动力学性质、靶向亲和性及选择性不同,但均能提供多巴胺能神经元突触前膜的功能信息,并于出现运动症状前敏感检出 PD 患者纹状体区多巴胺能神经元变性。RINNE 等^[17]针对 27 例 PD(其中 9 例为早期 PD)的 ^{18}F -CFT PET 脑成像研究结果显示,PD 患者双侧尾状核、壳核前部及壳核后部摄取 DAT 分别降低 51%、28%及 18%,早期 PD 患者双侧壳核 DAT 摄取降低 34%,尾状核、壳核前部及壳核后部 DAT 摄取分别降低 76%、43%及 21%,为早期诊断 PD 提供了客观依据。一项针对 41 例 PD 患者的 ^{18}F -[(E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2-β-carbofluoroethoxy-3-β-(4-methylphenyl)nortropine, FE-PE2I]PET 脑成像研究^[18]发现,PD 患者双侧尾状核、壳核、腹侧纹状体、感觉运动纹状体和黑质摄取 DAT 降低;且壳核和感觉运动纹状体摄取降低程度与病程呈负相关($r=-0.42$ 、 -0.51),尾状核、壳核、感觉运动纹状体和黑质摄取降低程度与临床分期(Hoehn-Yahr 分期)呈负相关($r=-0.54\sim-0.40$),感觉运动纹状体的摄取降低程度与临床综合评分量表(统一帕金森病评定量表Ⅲ)呈负相关($r=-0.47$);提示摄取 DAT 程度可作为反映 PD 症状严重程度的影像学标志物。DELVA 等^[19]对 974 例不典型帕金森综合征患者(PD、MSA 和 PSP)和 43 名健康对照者行 ^{11}C -CFT PET 脑成像,并以 3D 深度卷积神经网络方法获得壳核和尾状核的 DAT 影像组学特征,其诊断 PD、MSA 及 PSP 的准确率分别为 95.3%、94.8%和 90%,提示该法有助于鉴别诊断 PD。

2.2 VMAT2 PET 脑成像 VMAT2 可将单胺自细胞质溶胶泵入突触囊泡,此类显像剂受药物调节性变化影响较小。纹状体区域 VMAT2 多存在于多巴胺能神经元末端,可由此评估纹状体突触前膜囊泡蛋白功能;目前常用显像剂包括 ^{11}C 标记的二氢丁苯那嗪(dihydrotrabenazine, DTBZ)及其衍生物 ^{18}F -FP-DTBZ^[16]。有学者^[20]分析 34 例 PD 患者和 31 名健康对照者的 ^{18}F -FP-DTBZ PET 图像,发现以 3.43 为壳核后部/枕叶标准摄取值比值的截断值,其诊断 PD 的准确率为 97.3%、敏感度为 97.1%、特异度为 100%、阳性预测值为 100%、阴性预测值为 96.9%,提示 ^{18}F -FP-DTBZ 对于 PD 具有较好诊断价值。HSIAO 等^[21]

对 22 例轻度、20 例中度及 11 例重度 PD 患者和 17 名健康对照者行¹⁸F-DTBZ PET 检查,结果显示双侧尾状核、壳核和黑质摄取在轻度 PD 患者分别降低 21.50%、58.20% 和 21.10%,在中度 PD 分别降低 60.75%、79.49% 和 39.87%,在重度 PD 则分别降低 63.94%、83.20% 和 44.00%。以上结果提示,PD 患者¹⁸F-DTBZ 摄取降低程度可反映 PD 严重程度并用于监测疾病进展。

2.3 DR PET 脑成像 DR 为突触后膜的 G 蛋白耦联受体。纹状体突触后神经元可受突触前膜损伤影响而发生功能改变;利用多巴胺 D2 受体靶向显像剂可评估其改变。目前常用 DR 显像剂为亲和性较低的¹¹C-Raclopride 和亲和性较高的¹⁸F-Fallypride;前者多用于评价与内源性多巴胺的竞争情况、反映释放至突触间隙的多巴胺数量,后者则用于观察纹状体外其他脑区 D2 受体分布和功能^[22]。MARTINS 等^[23]对 27 例 PD、19 例帕金森综合征(MSA 8 例、CBD 6 例和 DLB 5 例)患者及 15 名健康对照者行动态¹¹C-Raclopride PET 脑成像,发现根据双侧壳核前后部、尾状核前后部、伏隔核、苍白球、海马、杏仁核及丘脑受体摄取分布体积比(脑区/小脑皮层比值)诊断 PD 的准确率为 96.5%、敏感度为 100%、特异度为 86.7%,诊断帕金森综合征的准确率为 92.1%、敏感度为 84.2%、特异度为 93.3%,而鉴别 PD 与帕金森综合征的准确率为 82.4%、敏感度为 100%、特异度为 57.9%。

3 α -突触核蛋白 PET 脑成像

α -突触核蛋白为表达于中枢神经系统突触前膜及核周的可溶性蛋白质,与 PD 发病和相关功能障碍密切相关,同时也是路易体和路易神经突触的主要成分,故被确定为 PD 相关基因产物。PD 患者脑内 α -Syn 聚集物密度低于阿尔茨海默病患者脑内 A β 和 Tau 聚集物密度,使得研发 α -Syn 特异性 PET 显像剂更具挑战性。显像剂苯并噻唑-乙炔基-苯酚衍生物¹⁸F-F0502B 具有高度亲和力,可高选择性地结合 α -Syn 原纤维,并实现对 PD、MSA 和 DLB 患者脑切片中聚集 α -Syn 处的选择性染色,而对阿尔茨海默病患者及健康人脑切片中的淀粉样蛋白纤维聚集处则无染色作用。另有学者^[24]向恒河猴纹状体中注射 α -Syn PFF 及 AAV- α -Syn A53T,由此建立两种非人灵长类 PD 模型并对其进行¹⁸F-F0502B PET 扫描,结果显示随时间推移,纹状体聚集 α -Syn 程度增高,提示¹⁸F-F0502B PET 有望成为早期诊断 PD 的重要手段。

4 小结

随着新型显像剂的研发和推广,PET 脑成像进一步提升了临床诊断及鉴别诊断 PD 水平,应用前景广阔。PD 发病机制和临床症状均甚为复杂,未来应开展多中心、大样本、纵向 PET 脑成像随访观察,联合一体化 PET/MR 多模态影像学^[25]标志物研究,为临床早期诊断 PD、鉴别诊断及评估疗效等提供更多帮助。

[参考文献]

- [1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5):385-397.
- [2] 陈芝君, 马建, 唐娜, 等. 中国帕金森病疾病负担变化趋势分析及预测[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2022, 30(9):649-654.
- [3] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review[J]. *JAMA*, 2020, 323(6):548-560.
- [4] LI G, MA J, CUI S, et al. Parkinson's disease in China: A forty-year growing track of bedside work[J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8:22.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12):973-986.
- [6] ADLER C H, BEACH T G, HENTZ J G, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: Clinicopathologic study[J]. *Neurology*, 2014, 83(5):406-412.
- [7] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12):1591-1601.
- [8] LIU Z Y, LIU F T, ZUO C T, et al. Update on molecular imaging in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(2):330-340.
- [9] WU P, YU H, PENG S, et al. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 12):3122-3128.
- [10] GALBIATI A, VERGA L, GIORA E, et al. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 43:37-46.
- [11] KO J H, LEE C S, EIDELBERG D. Metabolic network expression in parkinsonism: Clinical and dopaminergic correlations[J]. *J Cereb Blood flow Metab*, 2017, 37(2):683-693.
- [12] RIZZO G, COPETTI M, ARCUTI S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2016, 86(6):566-576.
- [13] TRIPATHI M, TANG C C, FEIGIN A, et al. Automated differential diagnosis of early parkinsonism using metabolic brain networks: A validation study[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(1):

- 60-66.
- [14] 宋天彬,高珂梦,苏玉盛,等.¹⁸F-FDG PET/CT 评估帕金森综合征脑葡萄糖代谢并鉴别其类型[J].中国医学影像技术,2022,38(7):989-994.
- [15] WU P, ZHAO Y, WU J, et al. Differential diagnosis of Parkinsonism based on deep metabolic imaging indices [J]. J Nucl Med, 2022, 63(11):1741-1747.
- [16] ZHU L, PLOESSL K, KUNG H F. PET/SPECT imaging agents for neurodegenerative diseases[J]. Chem Soc Rev, 2014, 43(19):6683-6691.
- [17] RINNE J O, RUOTTINEN H, BERGMAN J, et al. Usefulness of a dopamine transporter PET ligand [(18F)beta-CFT in assessing disability in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 67(6):737-741.
- [18] KERSTENS V S, FAZIO P, SUNDGREN M, et al. [¹⁸F]FE-PE2I DAT correlates with Parkinson's disease duration, stage, and rigidity/bradykinesia scores: A PET radioligand validation study[J]. EJNMMI Res, 2023, 13(1):29.
- [19] DELVA A, van WEEHAEGHE D, van AALST J, et al. Quantification and discriminative power of ¹⁸F-FE-PE2I PET in patients with Parkinson's disease [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(8):1913-1926.
- [20] LIU X L, LIU S Y, BARRET O, et al. Diagnostic value of striatal ¹⁸F-FP-DTBZ PET in Parkinson's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:931015.
- [21] HSIAO I T, WENG Y H, HSIEH C J, et al. Correlation of Parkinson disease severity and ¹⁸F-DTBZ positron emission tomography[J]. JAMA neurol, 2014, 71(6):758-766.
- [22] MILLET P, MOULIN-SALLANON M, DUMAS N et al. Quantification of dopamine D2/3 receptors in rat brain using factor analysis corrected [¹⁸F] fallypride images [J]. NeuroImage, 2012, 62(3):1455-1468.
- [23] MARTINS R, OLIVEIRA F, MOREIRA F, et al. Automatic classification of idiopathic Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes combining [¹¹C]raclopride PET uptake and MRI grey matter morphometry[J]. J Neural Eng, 2021, 18(4).doi:10.1088/1741-2552/abf772.
- [24] XIANG J, TAO Y, XIA Y, et al. Development of an α -synuclein positron emission tomography tracer for imaging synucleinopathies[J]. Cell, 2023, 186(16):3350-3367.
- [25] 宋天彬,卢洁.多模态影像学研究帕金森病伴左旋多巴诱导异动症进展[J].中国医学影像技术,2022,38(10):1567-1570.

消 息

《中国医学影像技术》作者投稿请登录本刊网站(www.cjmit.com)主页,点击左上角“作者登录”进入,第一次投稿需完成作者注册;专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献,本站提供从 1985 年创刊起所有期刊的全文检索。