

## Differences of dopamine neurons and brain glucose metabolism between early-onset and late-onset Parkinson's disease

CHANG Yan<sup>1,2</sup>, ZHANG Xiwan<sup>3,4</sup>, WANG Yuan<sup>5</sup>, LIU Jiajin<sup>5</sup>, ZHAO Dong<sup>5</sup>, FU Huaping<sup>5</sup>,  
ZHANG Jinming<sup>5</sup>, SHAN Baoci<sup>4,6</sup>, LIU Ruozhuo<sup>2</sup>, WANG Ruimin<sup>5\*</sup>

(1. Graduate School, Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; 2. Department of Neurology,  
5. Department of Nuclear Medicine, the First Medical Centre, Chinese PLA General Hospital,  
Beijing 100853, China; 3. School of Physics, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China;  
4. School of Nuclear Science and Technology, University of Chinese Academy of Sciences,  
Beijing 100049, China; 6. Beijing Engineering Research Center of Radiographic  
Techniques and Equipment, Institute of High Energy Physics, Chinese  
Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the differences of dopamine neurons and brain glucose metabolism between early-onset Parkinson's disease (EOPD) and late-onset Parkinson's disease (LOPD). **Methods** Forty-five EOPD patients (EOPD group), 55 LOPD patients (LOPD group) and 93 healthy controls (HC) (HC1 group [ $n=47$ ], HC2 group [ $n=46$ ]) were prospectively enrolled.  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  and  $^{18}\text{F-FDG}$  PET imaging were performed. The standard uptake value ratio (SUVR) and  $^{18}\text{F-FDG}$  glucose metabolic network pattern of brain were compared between EOPD group and HC1 group, also between LOPD group and HC2 group. Regression analysis was used to evaluate the relationships of  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR and  $^{18}\text{F-FDG}$  glucose metabolism of brain. **Results** Significant differences of  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR in caudate nucleus, putamen and globus pallidus were found between EOPD group and HC1 group (all  $P<0.05$ ), also among nucleus accumbens, caudate nucleus, putamen and globus pallidus between LOPD group and HC2 group (all  $P<0.05$ ). Glucose metabolism in bilateral caudate nucleus, putamen, globus pallidus, insula, cerebellum, temporal lobe, thalamus and frontal lobe in EOPD group were significantly higher than those in HC1 group (all  $P<0.05$ ). Glucose metabolism in bilateral putamen, globus pallidus, paracentral gyrus, cerebellum, temporal lobe and thalamus in LOPD group were significantly higher (all  $P<0.05$ ), while in bilateral caudate nucleus and frontal lobe were significantly lower than those in HC2 group (both  $P<0.05$ ). Glucose metabolism in caudate nucleus was the impact factor of decreased  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR in nucleus accumbens of EOPD group ( $P<0.001$ ), while glucose metabolism in caudate nucleus, prefrontal lobe, cerebellum and thalamus were all the impact factors of decreased  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR in nucleus accumbens of LOPD group (all  $P<0.001$ ). **Conclusion** Dopamine neurons in nucleus accumbens were damaged in LOPD patients with significantly decreased glucose metabolism in caudate nucleus and frontal lobe, which did not occur in EOPD patients.

**[Keywords]** Parkinson disease; dopamine; fluorodeoxyglucose F18; positron-emission tomography

**DOI:**10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.002

**[基金项目]** 国家自然科学基金(11975249)、北京市卫生健康委员会住院医师规范化培训质量提高项目、军队后勤保健专项(23BJZ21)。

**[第一作者]** 常燕(1990—),女,甘肃定西人,在读博士,医师。研究方向:多模态神经核医学。E-mail: cyneurology@163.com

**[通信作者]** 王瑞民,中国人民解放军总医院第一医学中心核医学科,100853。E-mail: wrm@yeah.net

**[收稿日期]** 2023-05-31 **[修回日期]** 2023-07-21

# 早发型与晚发型帕金森病多巴胺能神经元和 脑葡萄糖代谢变化差异

常 燕<sup>1,2</sup>, 张熙琬<sup>3,4</sup>, 王 媛<sup>5</sup>, 刘家金<sup>5</sup>, 赵 东<sup>5</sup>, 付华平<sup>5</sup>,  
张锦明<sup>5</sup>, 单保慈<sup>4,6</sup>, 刘若卓<sup>2</sup>, 王瑞民<sup>5\*</sup>

(1. 中国人民解放军医学院研究生院, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科, 5. 核医学科, 北京 100853; 3. 郑州大学物理学院, 河南 郑州 450001; 4. 中国科学院高能物理研究所 核技术应用研究中心, 北京 100049; 6. 北京市射线成像技术与装备工程技术研究中心, 北京 100049)

**[摘要]** 目的 观察早发型帕金森病(EOPD)与晚发型帕金森病(LOPD)多巴胺能神经元和脑葡萄糖代谢变化差异。方法 前瞻性纳入 45 例 EOPD 患者(EOPD 组)、55 例 LOPD 患者(LOPD 组)及 93 名健康对照(HC)者[HC1 组( $n=47$ ), HC2 组( $n=46$ )], 行<sup>11</sup>C-β-CFT 和<sup>18</sup>F-FDG PET 显像; 观察 EOPD 组与 HC1 组、LOPD 组与 HC2 组脑<sup>11</sup>C-β-CFT 标准摄取比值(SUVR)和<sup>18</sup>F-FDG 葡萄糖代谢网络模式, 以回归分析评估脑区<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 与<sup>18</sup>F-FDG 葡萄糖代谢的关系。结果 EOPD 组与 HC1 组之间, 尾状核、壳核和苍白球<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); LOPD 组与 HC2 组之间, 伏隔核、尾状核、壳核和苍白球<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 HC1 组相比, EOPD 组双侧尾状核、壳核、苍白球、岛叶、小脑、颞叶、丘脑及额叶葡萄糖代谢明显增高( $P < 0.05$ ); 相比 HC2 组, LOPD 组双侧壳核、苍白球、中央旁回、小脑、颞叶及丘脑葡萄糖代谢明显增高( $P < 0.05$ ), 双侧尾状核和额叶葡萄糖代谢明显减低( $P < 0.05$ )。尾状核代谢为 EOPD 组伏隔核<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 减低的影响因素( $P < 0.001$ ); 尾状核、前额叶、小脑及丘脑代谢均为 LOPD 组伏隔核<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 减低的影响因素( $P < 0.001$ )。结论 LOPD 患者伏隔核多巴胺神经元受损、尾状核和额叶葡萄糖代谢明显减低, 而 EOPD 患者未见上述表现。

**[关键词]** 帕金森病; 多巴胺; F18 氟脱氧葡萄糖; 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)10-1445-05

帕金森病(Parkinson's disease, PD)主要由中脑黑质纹状体通路多巴胺能神经元进行性丢失所致, 具有临床和遗传异质性<sup>[1]</sup>; 可根据发病年龄分为早发型 PD(early-onset PD, EOPD, 发病年龄 $\leq 50$ 岁)和晚发型 PD(late-onset PD, LOPD, 发病年龄 $> 50$ 岁)<sup>[2]</sup>, 其临床表现、遗传特征和药物治疗反应等均存在差异<sup>[3]</sup>。选择性结合多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)PET 示踪剂可用于评估多巴胺能神经元完整性和功能。本研究基于<sup>11</sup>C-甲基-N-2β-甲基酯-3β-(4-F-苯基)托烷[2-b-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl) tropane, <sup>11</sup>C-β-CFT]和<sup>18</sup>F-FDG PET 显像观察 LOPD 与 EOPD 患者多巴胺能神经元和葡萄糖代谢变化的差异。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性纳入 2022 年 3 月—12 月 45 例中国人民解放军总医院第一医学中心原发性 EOPD 患者[EOPD 组, 男 21 例、女 24 例, 年龄 33~50 岁、平均(43.36±6.1)岁]和同期 55 例原发性 LOPD 患者[LOPD 组, 男 25 例、女 30 例, 年龄 51~79 岁、平均(73.40±11.3)岁], 均符合国际运动障碍协会诊断 PD

标准<sup>[4]</sup>, 并于停用抗 PD 药物至少 12 h 后接受 PD 统一评分量表(unified PD rating scale, UPDRS)第 III 部分(UPDRS III)和 Hoehn-Yahr(H-Y)分期、简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估。排除标准: ①继发性帕金森综合征, 包括血管性、药源性、外伤性、肿瘤性、中毒性及脑积水等; ②合并精神分裂症或其他重症精神病<sup>[5]</sup>。以同期 47 名与 EOPD 患者年龄、性别相匹配的健康对照(healthy control, HC)者为 HC1 组, 男 23 名、女 24 名, 年龄 33~49 岁、平均(46.19±2.8)岁; 46 名与 LOPD 患者年龄、性别相匹配的 HC 为 HC2 组, 男 26 名、女 20 名, 年龄 52~79 岁、平均(68.41±7.9)岁; 均无精神障碍疾病史, 运动功能正常(H-Y 分级为 0)。本研究经院伦理委员会批准(S2022-704-01), 受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 检查前嘱受试者禁食 6 h, 控制其空腹血糖 $< 7$  mmol/L。经静脉注射<sup>18</sup>F-FDG(3.7~7.4 MBq/kg 体质量)后, 嘱受试者于光线昏暗房间内闭目休息 45 min, 或注射<sup>11</sup>C-β-CFT 370~555 MBq 后

嘱其安静休息 50 min。<sup>11</sup>C-β-CFT 和<sup>18</sup>F-FDG 均由本科室制备,放射化学纯度 > 95%。采用 Siemens Biograph Vision PET/CT 仪,嘱受试者仰卧接受脑部静态扫描,范围为颅顶至颅底;先采集 CT 图像,电压 120 kV,管电流 122 mA,层厚 3 mm,扫描时间 10~20 s;再以 3D 模式行 PET 扫描,矩阵 440×440,扫描时间 10~15 min。以迭代法重建图像后,获得脑轴位、矢状位及冠状位 PET/CT 融合图像。<sup>11</sup>C-β-CFT 与<sup>18</sup>F-FDG PET 检查之间间隔 1~5 天。

1.3 数据处理及评估 采用 MRICRON 软件将 DICOM 格式 PET 图像转换为 NII 格式,并目视进行质量检查。基于 MATLAB 9.8 平台,采用 SPM12 和 SNBPI 软件包对数据进行预处理;采用 SNBPI 将所有 PET 图像空间归一化至蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间<sup>[6]</sup>,以 8 mm 半高宽高斯核进行空间平滑,之后进行强度归一化;针对<sup>11</sup>C-β-CFT 图像以枕叶皮质为参考区、针对<sup>18</sup>F-FDG 图像以全脑为参考区生成标准摄取比值(standard uptake value ratio, SUVR)图像;基于<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 图像,根据多巴胺通路确定靶区,以尾状核、壳核、苍白球、海马、杏仁核及伏隔核为 ROI,提取其平均 SUVR。基于 PD 患者<sup>18</sup>F-FDG 图像,参照文献<sup>[7]</sup>方法提取 PD 相关疾病模式(PD related disease pattern, PDRP),具体流程包括对数变换、行

列居中及主成分分解等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以  $\bar{x} \pm s$  表示符合正态分布的计量资料,组间行 *t* 检验;以中位数(上下四分位数)表示不符合者,行 Mann-Whitney *U* 检验。采用  $\chi^2$  检验比较计数资料。以多巴胺异常差异脑区<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 为解释变量、以<sup>18</sup>F-FDG SUVR 为响应变量,行多元线性回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 EOPD 组与 LOPD 组患者首次发病年龄、接受量表评估年龄、MMSE 评分、MoCA 评分及 UPDRS III 评分差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.001),见表 1。

2.2 <sup>11</sup>C-β-CFT 摄取 EOPD 组与 HC1 组尾状核、壳核和苍白球,LOPD 组与 HC2 组伏隔核、尾状核、壳核及苍白球<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。见表 2、3。

2.3 <sup>18</sup>F-FDG 脑葡萄糖代谢 PDRP PDRP 显示,与 HC1 组相比,EOPD 组双侧尾状核、壳核、苍白球、岛叶、小脑、颞叶、丘脑及额叶葡萄糖代谢均明显增高(*P* 均 < 0.05);与 HC2 组相比,LOPD 组双侧壳核、苍白球、中央旁回、小脑、颞叶及丘脑葡萄糖代谢均明显增高而双侧尾状核和额叶葡萄糖代谢均明显减低(*P* 均 < 0.05)。见图 1。

表 1 EOPD 与 LOPD 患者一般资料比较

组别	性别(例)		首次发病年龄 (岁)	接受量表评估 年龄(岁)	病程(年)	MMSE 评分	MoCA 评分	UPDRS III 评分	H-Y 分期
	男	女							
EOPD 组( <i>n</i> =45)	26	19	37(35,42)	38(37,49)	2.9(0.3,5.6)	29.04±1.24	27.60±1.91	20(12,33)	2(1.5,2)
LOPD 组( <i>n</i> =55)	39	16	73(55,80)	75(60,84)	3.2(0.7,6.0)	26.15±3.18	23.51±4.74	3.2(0.7,6)	2(1.5,2)
$\chi^2/t/Z$ 值	1.00		-3.42	-4.04	-0.54	2.65	3.98	4.56	0.60
<i>P</i> 值	0.171		<0.001	<0.001	0.681	<0.001	<0.001	<0.001	0.532

表 2 EOPD 患者与 HC 各脑区<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 比较

组别	海马	杏仁核	伏隔核	尾状核	壳核	苍白球
EOPD 组( <i>n</i> =45)	1.21±0.07	1.30±0.09	2.21±0.31	1.88±0.38	1.98±0.27	1.80±0.20
HC1 组( <i>n</i> =47)	1.19±0.05	1.32±0.07	2.33±0.23	2.15±0.23	2.83±0.28	2.38±0.18
<i>t</i> 值	0.48	-0.17	-1.34	-3.10	-1.75	-2.43
<i>P</i> 值	0.503	0.364	0.067	0.004	<0.001	<0.001

表 3 LOPD 患者与 HC 各脑区<sup>11</sup>C-β-CFT SUVR 比较

组别	海马	杏仁核	伏隔核	尾状核	壳核	苍白球
LOPD 组( <i>n</i> =55)	1.11±0.10	1.27±0.08	1.82±0.28	1.29±0.41	1.90±0.24	1.75±0.18
HC2 组( <i>n</i> =46)	1.11±0.10	1.30±0.11	2.06±0.24	1.64±0.46	2.70±0.30	2.18±0.24
<i>t</i> 值	0.46	-0.72	-1.32	-1.74	-1.66	-2.31
<i>P</i> 值	0.967	0.106	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

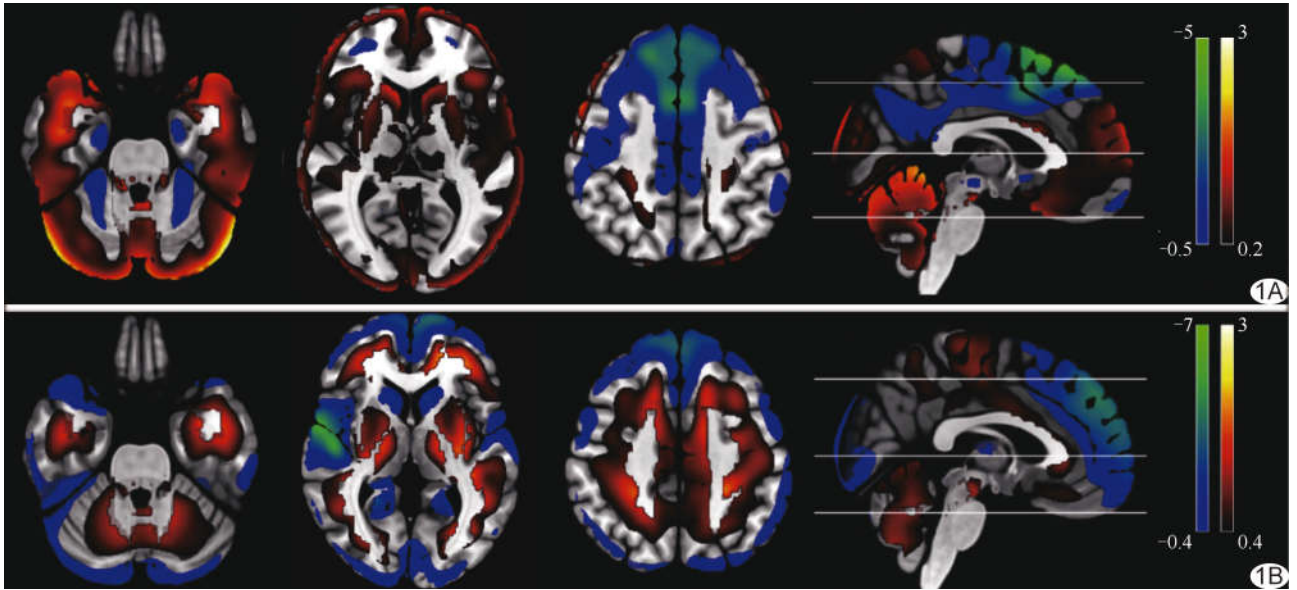


图 1 PD 患者脑葡萄糖代谢网络模式图 A. EOPD 组; B. LOPD 组 (蓝色表示脑葡萄糖代谢减低, 红色表示脑葡萄糖代谢增高)

2.4 多元线性回归分析 尾状核代谢为 EOPD 组伏隔核  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR 减低的影响因素 ( $P < 0.001$ ); 尾状核、前额叶、小脑及丘脑代谢均为 LOPD 组伏隔核  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  减低的影响因素 ( $P$  均  $< 0.001$ )。见图 2。

### 3 讨论

多巴胺主要来源于外侧黑质致密部 (substantia nigra compacta, SNc, A9)、中间腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA, A10) 和红核后区 (A8)。SNc 通过黑质-纹状体系统投射纤维支配纹状体; VTA 通过中脑-边缘系统投射纤维支配腹侧纹状体 (包括伏隔核); 红核后区则通过中脑-皮层系统投射纤维支配背外及腹内前额皮层区域<sup>[8]</sup>。PD 患者脑内多巴胺明显减少, 针对多巴胺进行调节为主要治疗手段。本研究结果显示, 与 HC 比较, EOPD 和 LOPD 患者尾状核、壳核和苍白球  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR 均显著降低, 提示 PD 患者黑质-纹状体多巴胺系统受损, 与既往文献<sup>[9-10]</sup>报道一致; 而 LOPD 组伏隔核  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR

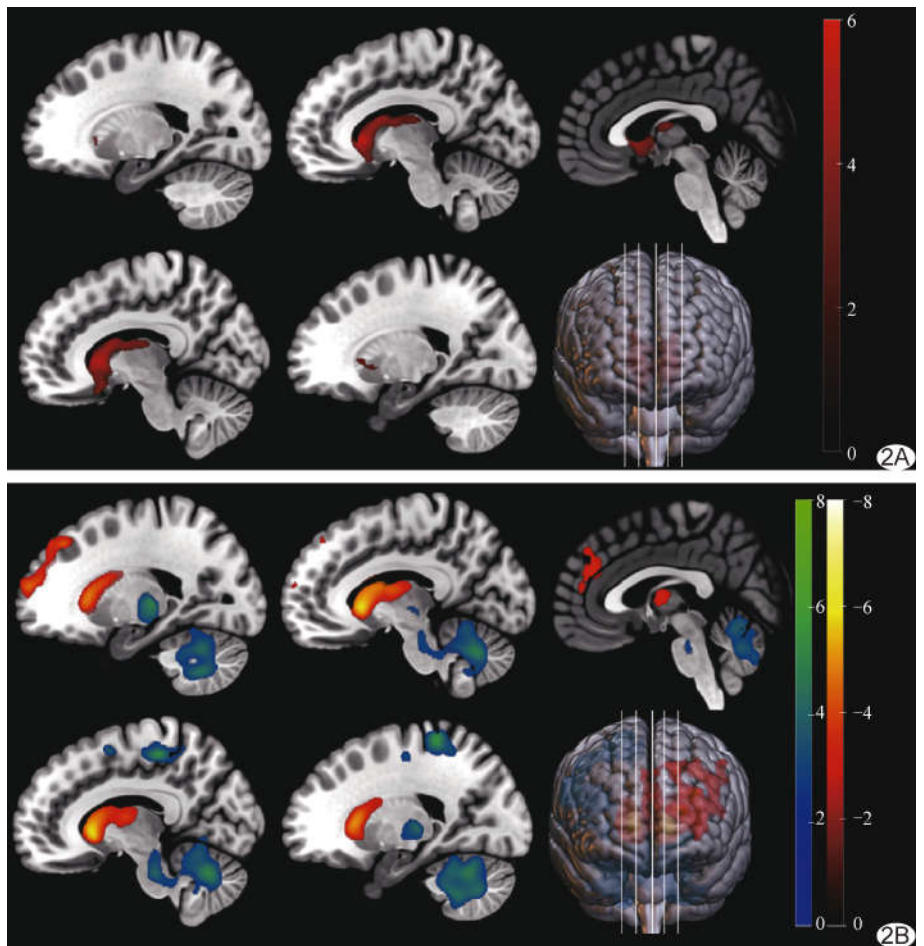


图 2 PD 患者与伏隔核  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR 相关脑区 A. EOPD 组; B. LOPD 组 (红、黄色表示正相关, 蓝、绿色表示负相关)

亦显著降低, 即伏隔核  $^{11}\text{C-}\beta\text{-CFT}$  SUVR 在 EOPD 组与 LOPD 组之间存在显著差异, 提示 LOPD 患者中

脑-边缘多巴胺系统受损,而 EOPD 患者中脑-边缘系统和 中脑-皮层系统神经元则相对完好。

作为影像学标识, PDRP 可特异性反映 PD 患者“皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质”环路和相应解剖/功能通路的葡萄糖代谢变化<sup>[11]</sup>。本研究 PD 患者均以壳核、苍白球、颞叶及小脑等葡萄糖代谢明显增高为 PDRP 特征,与既往文献<sup>[12]</sup>报道基本相符;但 LOPD 患者双侧尾状核和额叶葡萄糖代谢明显减低,逐步像素回归分析结果显示,尾状核及前额叶代谢为 LOPD 组伏隔核<sup>11</sup>C-β-CFT 减低的影响因素。既往研究<sup>[13]</sup>表明,30%早期 PD 患者存在认知缺陷;而 MMSE 评分虽然常用于筛选认知障碍,但难以早期发现,临床常以 MoCA 检测 PD 患者轻度认知功能障碍。KLETZEL 等<sup>[14]</sup>认为 MoCA 用于检出 PD 患者早期认知障碍较 MMSE 更为敏感。本研究 PD 患者均接受 MMSE 和 MoCA 评估,而 LOPD 组 MMSE 和 MoCA 评分均低于 EOPD 组,提示部分 LOPD 患者可能存在轻度认知功能障碍。

综上所述, LOPD 患者伏隔核多巴胺能神经元受损、尾状核和额叶葡萄糖代谢明显减低,而 EOPD 患者未见上述表现。本研究的主要局限性:①回顾性研究,且样本量小;②未根据症状进行亚组分析;有待后续加以完善。

### [参考文献]

- [1] MATUSKEY D, TINAZ S, WILCOX K C, et al. Synaptic changes in Parkinson disease assessed with in vivo imaging[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3):329-338.
- [2] KHODADADIAN A, HEMMATI-DINARVAND M, KALANTARY-CHARVADEH A, et al. Candidate biomarkers for Parkinson's disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104:699-704.
- [3] BLAUWENDRAAT C, NALLS M A, SINGLETON A B. The genetic architecture of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2):170-178.
- [4] 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.
- [5] 王坚, 蒋雨平, 管一暉, 等. 帕金森病患者临床量表 UPDRS 与<sup>18</sup>F-FP-CIT PET-DAT 功能显像相关性的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2003, 11(4):329-332.
- [6] ZHANG T, NIE B, LIU H, et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Unified spatial normalization method of brain PET images using adaptive probabilistic brain atlas[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(9):3073-3085.
- [7] MA Y, TANG C, SPETSIERIS P G, et al. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: Test-retest reproducibility[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(3):597-605.
- [8] van den Heuvel D M, PASTERKAMP R J. Getting connected in the dopamine system[J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(1):75-93.
- [9] CHUNG S J, YOO H S, LEE Y H, et al. Heterogeneous patterns of striatal dopamine loss in patients with young- versus old-onset Parkinson's disease: Impact on clinical features[J]. *J Mov Disord*, 2019, 12(2):113-119.
- [10] ALCALAY R N, CACCAPPOLP E, MEJIA-SANTANA H, et al. Frequency of known mutations in early-onset Parkinson disease: Implication for genetic counseling: The consortium on risk for early onset Parkinson disease study[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(9):1116-1122.
- [11] TANG C C, POSTON K L, DHAWAN V, et al. Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(3):1049-1056.
- [12] MELES S K, RENKEN R J, PAGANI M, et al. Abnormal pattern of brain glucose metabolism in Parkinson's disease: Replication in three European cohorts[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(2):437-450.
- [13] RAY N J, BRADBURN S, MURGATROYD C, et al. In vivo cholinergic basal forebrain atrophy predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2018, 141(1):165-176.
- [14] KLETZEL S L, HERNANDEZ J M, MISKIEL E F, et al. Evaluating the performance of the Montreal cognitive assessment in early stage Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 37:58-64.