

·综述·

^{11}C -PIB PET 在不同时期阿尔茨海默病中的研究进展

王颖 蔡莉 李彦生 高硕

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)作为神经变性病,起病隐袭,早期诊断困难。 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑是其特征性病理改变,并且发生在疾病的早期阶段。 N - ^{11}C 甲基-2-4'-甲基氨基苯基-6-羟基苯并噻唑(^{11}C -PIB)作为 A β 特异性的分子探针,能够无创、实时、定量地监测脑内纤维状 A β 的变化。因此,明确 PIB 在不同时期 AD 中的分布特点,对 AD 的早期诊断、抗 A β 治疗的人群筛选以及疗效监测方面都具有重要意义。该文就近年来 ^{11}C -PIB PET 在不同时期 AD 中的应用作一综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 淀粉样 β 蛋白; 正电子发射断层显像术

Application of ^{11}C -PIB PET in different period of the Alzheimer disease WANG Ying, CAI Li, LI Yan-sheng, GAO Shuo. PET/CT Center, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China
Corresponding author: GAO Shuo, Email: dr_shuogao@hotmail.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disease. It is difficult to make an early diagnosis because it is insidious onset. One of the neuropathological hallmarks of AD is the formation of senile plaques, which is composed of fibril amyloid β -protein (A β). And amyloid deposition is an early event on the path to dementia. N - ^{11}C methyl-2-4'-methylaminophenyl-6-hydroxybenzothiazole (^{11}C -PIB) is a specific molecular probe of A β , which could monitor the change of fibril A β non-invasively, dynamically and quantitatively. In order to aid early diagnosis, screen the population for anti-amyloid therapies and monitor the therapeutic effects, it is urgent to elucidate the PIB characteristics of distribution at different stage of AD. Therefore, the application of ^{11}C -PIB PET in AD in the latest years will be summarized.

【Key words】 Alzheimer's disease; Amyloid beta-protein; Positron-emission tomography

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的特征性病理改变之一是大脑皮层纤维状的 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)的过度聚集, N - ^{11}C 甲基-2-4'-甲基氨基苯基-6-羟基苯并噻唑(N - ^{11}C methyl-2-4'-methylaminophenyl-6-hydroxybenzothiazole, ^{11}C -PIB)能与细胞外和血管内纤维状的 A β 特异性结合^[1],但是与神经纤维缠结(neuronal fibrillary tangles, NFTs)或者路易体(Lewy body)结合不明显^[1-2]。 ^{11}C -PIB 作为 A β 特异性的分子探针,自 2004 年报道以来,在 AD 及其相关性疾病的研究中得到广泛应用^[3]。2010 年 AD 协会国际年会发布了新的 AD 诊断标准^[4],提出 AD 是一个连续进展的疾病谱,并将其分为临床前期 AD、AD 型轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和 AD 型痴呆。本文主要对 ^{11}C -PIB PET 在不同时期 AD 中的应用进行综述,

及其在治疗中所起的作用等方面进行讨论。

1 ^{11}C -PIB PET 在 AD 型痴呆中的应用

^{11}C -PIB PET 研究显示:从视觉分析上来看,PIB 主要位于额叶、顶叶、颞叶外侧皮层和纹状体^[5],多呈对称性分布^[5],并且 PET 显像结果与尸检结果一致^[6]。从半定量分析上来看,摄取 PIB 最高的部位在前额叶、楔前叶和后扣带回,其次是顶叶外侧和颞叶外侧、纹状体,摄取较少的部位在苍白球和丘脑,感觉运动区、视区、颞叶内侧、海马、杏仁核处的摄取最低^[7]。从定量分析上来看,Klunk^[8]对来自多中心的 341 例 AD 患者及 651 位正常对照者的定量结果进行了 Meta 分析,两组人群 PIB 摄取量的差异具有显著的统计学意义。感兴趣区阈值的选择是定量分析的关键,这主要与研究目的相关,并且它决定了 ^{11}C -PIB PET 的灵敏度和特异度。当目的是鉴别感兴趣区内有无 A β 沉积时,建议采用 1.6 作为阈值,此时 ^{11}C -PIB PET 脑显像的灵敏度为

80%、特异度为 98%。但在实际工作中, 大约 25% 的正常对照者同样会出现脑内纤维状的 A β 沉积, 在 ¹¹C-PIB PET 脑显像时存在摄取, 但是其摄取水平要明显低于 AD 患者。所以, 为了将有 PIB 摄取的正常对照者与 AD 患者区别开来, 建议采用 2.2 作为阈值, 此时的灵敏度为 76%、特异度为 96%。

家族性 AD 与散发性 AD 摄取 PIB 的部位稍有不同, 前者 PIB 摄取最明显的部位在纹状体, 但尸检结果发现, A β 沉积最明显的部位仍在大脑皮层, 可见此时 ¹¹C-PIB PET 没有如实地反映出病理学上的变化⁹。有学者认为, 这是由于家族性 AD 的 β 淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP)、早老素 1 (presenilin-1, PS-1) 基因突变, 导致 A β 斑块的微结构与散发性 AD 不同, 这一假设已通过转基因 APP/PS-1 鼠所证实, 这种异常构象干扰了 PIB 与新皮层紧密的淀粉样斑块相结合, 而纹状体淀粉样斑块相对松散, 所受干扰程度较小, 所以就产生了纹状体摄取过多的假象⁷。

2 ¹¹C-PIB PET 在 AD 型 MCI 中的应用

AD 型 MCI 是将广义 MCI 人群通过生物标志物证实有 AD 病理改变的狭义人群⁶。¹¹C-PIB PET 的主要意义是最大程度地从广义 MCI 中及早识别出 AD 型 MCI, 以便进行针对性的治疗。广义 MCI (以下简称 MCI) 的 ¹¹C-PIB PET 阳性率为 52%~87%⁷, 这与其诊断标准和 PIB 阈值的大小有关。从定量分析上来看, MCI 组的 PIB 摄取量介于 AD 组和正常对照组之间, 呈双峰式分布, 大部分与 AD 组近似, 小部分与正常对照组近似⁷。Petersen 根据记忆功能是否受损将 MCI 分为两型, 即遗忘型 MCI (amnesia mild cognitive impairment, aMCI) 和非遗忘型 MCI, 其中 aMCI 被认为是 AD 的前驱期¹⁰。流行病学资料显示, aMCI 向 AD 的年转化率为 10%~15%, 是正常对照组的 6.7 倍¹¹。aMCI 的突出症状是情景记忆障碍, 多重线性回归分析发现, 情景记忆表现与 PIB 摄取量之间存在明显的负相关关系, 并且当采用 1.6 作为 PIB 阈值时, 61% 的 MCI 表现为 PIB 阳性, 均为 aMCI, 提示该类人群极有可能发展为 AD¹²。

应用 Kaplan-Meier 分析发现, MCI 组中 PIB 阳性者较阴性者在 2 年内更易向 AD 转化, 比例分别为 50% 和 19%¹³。Jack 等¹³在 ¹¹C-PIB PET 与 MRI 联

合研究中发现, MCI 转化型表现为 PIB 阳性和双侧海马萎缩及侧脑室扩张; MCI 非转化型则表现为 PIB 阴性, 海马体积正常, 侧脑室无扩张。该学者又深入研究了 PIB 摄取量、海马体积与痴呆发生时间上的关系, 结果发现, PIB 摄取量与时间进程不相关, 而作为神经元退变指标之一的海马体积与时间进程关系密切¹³。

目前的研究结果表明: A β 过度聚集是整个 AD 发病机制中分子通路的开端, 它触发了下游的神经元变性进程¹⁴, 最终发展成为 AD。但 A β 与脑萎缩之间的关系复杂, 在 aMCI 的研究中, 额叶表现为 PIB 高摄取和皮层低度萎缩, 颞叶内侧为 PIB 低摄取和皮层高度萎缩, 颞叶外侧、顶叶则为 PIB 高摄取和皮层高度萎缩¹⁵, 由此可见二者的变化并不平行。原因可能是由于额叶的神经元储备量要高于颞、顶叶, 易损性相对较低, 在 MCI 阶段皮层萎缩的程度远不如颞、顶叶明显¹⁶。颞叶内侧 (海马、内嗅皮层等) 在 PIB 低摄取的情况下出现皮层高度萎缩, 可能是此区的主要病变由 NFTs 所致¹⁷, PIB 与 NFTs 的结合能力较低。Tosun 等¹⁸通过平行独立成分分析对 aMCI 患者的 PIB 摄取水平与脑萎缩程度间的关系进行了深入的研究, 结果发现, 左侧楔前叶、楔叶的 PIB 摄取水平与左侧颞叶内侧和左顶叶皮层萎缩程度呈正相关; 双侧楔前叶、楔叶、双侧后扣带回 PIB 的摄取水平和右侧颞叶内侧皮层萎缩程度呈正相关, 原因目前尚无明确的解释。

3 ¹¹C-PIB PET 在临床前期 AD 中的应用

临床前期 AD 指没有临床症状, 但已存在 AD 病理改变, 最终可能出现痴呆的高危人群⁶。¹¹C-PIB PET 在认知正常老年人中的诊断阳性率可达到 21%~33%¹⁹⁻²⁰, 病理学显示 A β 的阳性率为 31%²¹, 可见 ¹¹C-PIB PET 和病理学结果近似, 差异取决于受试者的年龄分布和 PIB 阈值的大小, 认知正常老年人脑内的 ¹¹C-PIB 空间分布与 AD 相近, 主要位于后扣带回、楔前叶、前额叶和颞叶外侧, 枕叶和感觉运动区摄取相对较少¹⁹。这部分人群最终是否会发展成为 AD, 目前尚无定论, 还需要纵向研究的支持。正常老年人 PIB 阳性率高充分表明: 单独的 ¹¹C-PIB PET 不足以对 AD 或其他认知功能障碍做出诊断, 应紧密结合临床。

为了更好地研究临床前期 AD 的发展情况, 美

国国家研究所老龄化与阿尔茨海默病协会工作组 (National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroups) 建议从病理学及病理生理学的角度将其分为 3 个阶段^[22]: 第一阶段, 有 A β 沉积无临床症状: 表现仅为 ¹¹C-PIB PET 阳性或脑脊液 A β 42 水平减低, 没有神经元退变或认知损害; 第二阶段, ¹¹C-PIB PET 阳性+突触功能异常和(或)神经元退变: 表现为 A β 沉积, 一个或多个下游生物学标志物异常, 包括脑脊液 tau 蛋白升高、磷酸化 tau 蛋白升高、¹⁸F-FDG 代谢程度减低、AD 常见部位皮层萎缩; 第三阶段, ¹¹C-PIB PET 阳性+神经元退变+轻度认知功能下降: 表现为除了生物学标志物异常外, 经过标准化认知测试提示认知损害或经敏感性认知测试提示较既往认知功能减退, 但未达到 MCI 诊断标准^[23]。由此可见, ¹¹C-PIB PET 有能力尽早地筛选出高危人群, 为 AD 的超早期诊断提供帮助, 并且作为一种无创性检查, 易于被人接受。

¹¹C-PIB PET 与功能性 MRI 默认网络的联合研究发现, 在临床前期, 与 PIB 阴性组相比, 阳性组的脑功能连接异常区域与早期 AD 一致, 即静息态下, 默认网络中的楔前叶与海马、海马旁回、前扣带回、直回间的功能连接减少, 其中又以楔前叶与海马之间的连接减少最为明显^[24]。这表明在临床前期, PIB 阳性老年人在默认网络中的关键节点就已出现异常, A β 的沉积与默认网络功能连接的改变有关。楔前叶沉积的 A β 通过扣带回与颞叶内侧的连接, 最终影响海马对情景记忆的编码及再回忆能力^[18], 但 A β 出现多长时间之后才会影响到默认网络, 还需要进一步的研究。另外, PIB 阳性组的楔前叶与视区的功能连接明显增加, 原因可能是默认网络具有不稳定性和补偿效应, 视区受到此网络的异常调控, 导致连接的增加^[24]。

目前, 临床工作中 AD 的治疗仍以控制症状、延缓病变进展为主, 但攻克 AD 的关键是病因治疗。¹¹C-PIB PET 对于病因治疗的意义主要有 3 方面: ①它可以在疾病早期将有 A β 沉积的患者在神经元尚未发生广泛的不可逆改变时, 及时地将其纳入 AD 靶向治疗组中, 应用抗淀粉样蛋白药物, 减少 A β 在脑内的沉积^[25]; ②应用 ¹¹C-PIB PET 可以提高 AD 治疗组的同质性, 降低其他类型痴呆的干扰。它是评价抗 A β 药物疗效的客观且直观指标, 优于神经心理学量表及临床表现^[26]; 又因其能进行

定量分析, 便于对疗效进行量化; ③¹¹C-PIB PET 有能力筛选出 AD 高危人群, 有助于临床更新治疗理念, “以治疗为主”逐渐向“以预防为主”转变, 达到 AD 临床诊疗的最优化。

4 小结

在过去近 10 年的时间里, ¹¹C-PIB PET 因其较高的灵敏度和特异度, 在 AD 的早期诊断中已经成为核心的神经影像学工具, 它在 AD 不同时期均能探测到脑部 A β 的变化, 为抗 A β 治疗的人群筛选、疗效监测提供影像学帮助。随着用于检测 AD 其他发病机制因素的示踪剂的发展, 如可溶性 A β 、NFTs、乙酰胆碱等, 将会为这一疾病提供更多的信息, 有助于更加合理地检测疾病, 探索 AD 的发病机制, 提早进行干预治疗。

参 考 文 献

- [1] Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, 2008, 131(Pt 6): 1630-1645.
- [2] Fodero-Tavoletti MT, Smith DP, McLean CA, et al. In vitro characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies. *J Neurosci*, 2007, 27(39): 10365-10371.
- [3] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 306-319.
- [4] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 257-262.
- [5] Raji CA, Becker JT, Tsopelas ND, et al. Characterizing regional correlation, laterality and symmetry of amyloid deposition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound B. *J Neurosci Methods*, 2008, 172(2): 277-282.
- [6] Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, 2008, 131(Pt6): 1630-1645.
- [7] Rabinovici GD, Jagust WJ. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. *Behav Neurol*, 2009, 21(1): 117-128.
- [8] Klunk WE. Amyloid imaging as a biomarker for cerebral β -amyloidosis and risk prediction for Alzheimer dementia. *Neurobiol Aging*, 2011, 32 Suppl 1: S20-36.
- [9] Klunk WE, Price JC, Mathis CA, et al. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated

(下转第 384 页)

- outcomes. *Undersea Hyperb Med*, 2013, 40(3): 283–288.
- [15] Cirafisi C, Verderame F. Radiation-induced rhombencephalopathy. *Ital J Neurol Sci*, 1999, 20(1): 55–58.
- [16] Hadley T, Song C, Wells L, et al. Does hyperbaric oxygen therapy have the potential to improve salivary gland function in irradiated head and neck cancer patients. *Med Gas Res*, 2013, 3(1): 15.
- [17] Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012[2013-01-29]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005005.pub3/abstract>.
- [18] 王宏隽, 翁其彪, 陈玲珍, 等. 高压氧综合治疗肿瘤放疗所致放射性脑病 48 例疗效. *中华航海医学杂志*, 1999, 6(2): 88–89.
- [19] Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, et al. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 [2013-01-29]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005007.pub3/abstract;jsessionid=6297587D-FE0D9AAA3DC45B2C148703D4.f02t04>.
- [20] Lin HY, Ku CH, Liu DW, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-associated tissue necroses: is it safe in patients with locoregionally recurrent and then successfully salvaged head-and neck cancers?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(4): 1077–1082.
- [21] Daruwalla J, Christophi C. The effect of hyperbaric oxygen therapy on tumour growth in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Cancer*, 2006, 42(18): 3304–3311.
- [22] 何少忠, 熊士忠, 肖震宇, 等. 高压氧联合放疗治疗脑转移瘤的近期疗效研究. *中国全科医学*, 2010, 13(33): 3801–3803.

(收稿日期: 2013-01-29)

(上接第 380 页)

- pedigrees. *J Neurosci*, 2007, 27(23): 6174–6184.
- [10] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 183–194.
- [11] 程怀东, 汪凯. 遗忘型轻度认知损害的早期诊断途径: 从分子、影像到行为神经病学. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10(2): 155–159.
- [12] Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130(Pt11): 2837–2844.
- [13] Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 2010, 133(11): 3336–3348.
- [14] Savva GM, Wharton SB, Ince PG, et al. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*, 2009, 360(22): 2302–2309.
- [15] Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. ¹¹C-PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 2008, 131(Pt3): 665–680.
- [16] Jacobs B, Schall M, Prather M, et al. Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex: a quantitative golgi study. *Cereb Cortex*, 2001, 11(6): 558–571.
- [17] Attems J, Thal DR, Jellinger KA. The relationship between subcortical tau pathology and Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(4): 711–715.
- [18] Tosun D, Schuff N, Mathis CA, et al. Spatial patterns of brain amyloid-beta burden and atrophy rate associations in mild cognitive impairment. *Brain*, 2011, 134(Pt4): 1077–1088.
- [19] Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*, 2008, 65(11): 1509–1517.
- [20] Morris JC, Roe CM, Xiong C, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*, 2010, 67(1): 122–131.
- [21] Price JL, Davis PB, Morris JC, et al. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1991, 12(4): 295–312.
- [22] Vlassenko AG, Benzinger TL, Morris JC. PET amyloid-beta imaging in preclinical Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(3): 370–379.
- [23] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280–292.
- [24] Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(6): 584–587.
- [25] Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, et al. ¹¹C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 363–372.
- [26] Alexander D, Robert P. Imaging amyloid in the human brain: a promising tool for improved early diagnosis and treatment monitoring in Alzheimer's Disease. *Open Nucl Med J*, 2010, 2: 53–57.

(收稿日期: 2012-11-20)