

## ·综述·

## PET 在阿尔茨海默病中的应用和进展

范敏 邓玮玮 朱娅华 张春银

646000 泸州, 西南医科大学附属医院核医学科

通信作者: 张春银, Email: zhangchunyin345@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.014

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)是老年痴呆的主要类型, 约占痴呆病例的60%~80%。随着我国人口平均寿命的延长和老年人口数量的增加, AD的发病率不断提高, 给社会及家庭带来巨大的经济负担, 引起了国内外学者的高度重视。PET是一种先进的临床影像检查技术, 在AD的诊断和研究中具有更高的灵敏度和准确率。笔者就近年来PET在AD中的应用和进展进行综述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 正电子发射断层显像术

**Applications and advances of PET imaging in Alzheimer's disease** Fan Min, Deng Weiwei, Zhu Yahua, Zhang Chunyin

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Zhang Chunyin, Email: ZhangChunyin345@sina.com

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) is the main type of senile dementia and accounts for about 60% to 80% of dementia cases. With the prolongation of the average life expectancy of our country's population and the increase of the elderly population, the continuous increase of the incidence rate of AD brings a huge economic burden to the society and the family, which has attracted the attention of scholars at home and abroad. PET is an advanced clinical imaging examination technique that can provide a higher sensitivity and accuracy for the diagnosis of AD. In this paper, the application progress of PET imaging in Alzheimer's disease was reviewed.

**【Key words】** Alzheimer disease; Positron-emission tomography

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最普遍的神经认知功能紊乱疾病, 是一种以记忆和认知功能(如定向、计算、语言、推理、判断、概括和执行等)障碍为主要表现的疾病, 可以导致记忆丧失、语言系统损害、计算能力及实践能力下降等, 它可以极大程度地降低患者的自主行为能力。AD典型的病理特征表现为由磷酸化 tau 蛋白组成的神经元内的神经纤维缠结和  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )沉积形成的神经元外老年斑。目前AD病因不明, 但淀粉样蛋白级联假说被广泛认可<sup>[1]</sup>。假说认为过度聚集的A $\beta$ 启动了一系列的病理生理过程, 最终导致神经元的死亡、白质的异常聚集、胶质细胞活化、多条神经递质通路功能下降, 从而导致认知和行为能力的下降, 临床上表现为痴呆。近年来, AD的诊断标准不断修

改, 新的生物标志物扮演着重要的角色。最新的国际工作组-2标准中建议将脑脊液中的生物学标志物(A $\beta$ 42、Tau、p-Tau)和A $\beta$ PET作为诊断AD的病理学基础<sup>[2]</sup>。目前PET显像不仅可以帮助诊断、鉴别AD并预测其进展, 而且对临床实验中的AD治疗也有很大帮助。近年来, 很多新的放射性示踪剂被允许在人体内使用。目前AD PET显像的主要方法有: 葡萄糖代谢显像、淀粉样蛋白显像、Tau蛋白显像、炎症显像及胆碱能显像。

## 1 葡萄糖代谢显像

### 1.1 对AD的诊断

葡萄糖是人脑代谢的主要能源物质, <sup>18</sup>F-FDG是葡萄糖的类似物, 是临床上广泛应用的反映细胞内糖代谢水平的PET显像剂, 通过<sup>18</sup>F-FDG PET显

像可以检测到糖代谢的变化。AD患者典型的影像改变是边缘系统(海马回、后扣带回)、楔前叶、后顶叶皮层、颞叶皮层代谢减低。在严重的AD患者中,代谢减低还可涉及到前额皮质、大脑额叶、带状前回、感觉皮层、运动皮层。根据AD患者的尸检结果,88%认知行为能力下降的患者中,PET诊断AD的灵敏度和特异度分别为94%和73%<sup>[3]</sup>。受试者认知功能正常但父母一方或双方患过AD者,<sup>18</sup>F-FDG PET可以发现与其父母相似的病理改变<sup>[4]</sup>。但是与MRI类似,<sup>18</sup>F-FDG PET不适合诊断临床前期的AD患者<sup>[5]</sup>。

### 1.2 预测轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)到AD的转化

AD显像的挑战不仅在于描述疾病的终末阶段,而且在于出现明显的痴呆之前识别早期的改变。在疾病早期阶段进行最有效的干预治疗是最好的,因此客观量化代谢障碍非常重要。MCI是处于正常认知功能和痴呆间的过渡状态,在具有完全日常行为能力的MCI患者中,颞顶区域<sup>18</sup>F-FDG PET代谢减低预示数年后患者发展为AD的可能性更大。对于日常生活认知功能正常但有主观记忆和隔离记忆障碍者,后扣带回皮质代谢的显著减低可以鉴别遗忘型MCI和正常老年受试者,而侧顶叶代谢减低可以区别遗忘型MCI和AD<sup>[6-7]</sup>。AD的代谢模型能很好地预测MCI到AD的转化,提供可靠的诊断支持,其准确率高,可以增强诊断信心<sup>[8]</sup>。根据临床随访,在有认知下降和行为功能改变症状的患者中,<sup>18</sup>F-FDG PET显像预测其发展为AD的灵敏度为91%,预测不发展为AD的灵敏度为75%。

### 1.3 鉴别其他类型痴呆

在不同的神经退行性痴呆亚型中,<sup>18</sup>F-FDG可以在脑皮质显示不同的分布,鉴别不同类型的神经退行性疾病,结合MRI可以得出更准确的结果<sup>[9]</sup>。额颞叶痴呆是65岁以上人群中最常见的痴呆类型之一,主要包括3种疾病:即行为异常型额颞叶痴呆、原发性进行性失语、合并运动障碍综合征,其中原发性进行性失语又分为语义型痴呆、进行性非流利性失语、语音性失语。与AD患者不同,行为异常型额颞叶痴呆患者主要表现为社交能力的下降,<sup>18</sup>F-FDG PET通常发现患者额叶的代谢减低区域与MRI图像上脑萎缩的区域相关联。此外也可以观察到海马、扣带回前部、杏仁核、尾状核代

谢的减少<sup>[9]</sup>。在不同的原发性进行性失语患者中,<sup>18</sup>F-FDG PET检测到代谢减低区域均位于左侧额叶或者颞叶,与语言功能紊乱相一致<sup>[10]</sup>。在语义型痴呆患者中,颞叶<sup>18</sup>F-FDG代谢改变区域与MRI上灰质萎缩区域一致,额叶皮质代谢减低的程度与神经心理学测试的行为改变程度有关<sup>[11]</sup>。

路易体痴呆(dementia with Lewybody, DLB)常伴有帕金森症状和视幻觉,PET可以通过示踪剂检测到多巴胺系统早期的神经退行性变或枕叶皮质代谢减低<sup>[12-13]</sup>,在与AD相鉴别方面具有较高的准确率及灵敏度<sup>[14]</sup>。其他神经退行性疾病,包括图形组合失认、书写困难、肌阵挛、眼动性失用症相关的视觉空间缺陷,都可以通过<sup>18</sup>F-FDG分布的不同与AD和DLB相鉴别。

## 2 淀粉样蛋白PET成像

A $\beta$ 沉积最初形成有毒的可溶性寡聚物,最终导致不溶性老年斑生成,形成AD特征性的病理变化。A $\beta$ 特异性显像剂匹茨堡化合物B(N-<sup>11</sup>C甲基-2-对甲氨基苯基-6-羟基-苯并噻唑)的放射性滞留区主要位于AD患者双侧额叶、楔前叶、颞叶及皮质下结构,呈对称性,与尸检结果一致。但由于<sup>11</sup>C的半衰期很短,价格相对昂贵,限制了其在我国的使用。目前已有3种商业探针被欧洲药监局和美国食品药品监督管理局批准,分别是:(E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-<sup>18</sup>F-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)乙烯基)-N-甲基苯胺<sup>[15]</sup>、<sup>18</sup>F-flutemetamol<sup>[16]</sup>和<sup>18</sup>F-florbetaben<sup>[17]</sup>。已经证实这些探针与淀粉纤维样结合的表现与病理结果一致。自放射性药物A $\beta$ 显像剂被批准应用于临床以来,认知功能正常者也可检测出A $\beta$ 的沉积,随着AD患者年龄的增加,A $\beta$  PET扫描的阳性率升高,与尸检结果一致。PET扫描结果为阴性的痴呆患者基本可以排除AD的诊断。Morris等<sup>[18]</sup>的Meta分析发现A $\beta$ 示踪剂诊断AD的灵敏度为95%,特异度范围比较宽,为63%~93%。但有研究认为A $\beta$  PET显像不应作为诊断AD的参考依据,但是它可以反映脑内是否有A $\beta$ 沉积<sup>[9]</sup>,这是因为A $\beta$ 的沉积不仅在AD患者中可以发现,在DLB、淀粉样血管病变、后额叶萎缩、进行性失语症的患者中也可以发现。

60%的MCI患者可以出现A $\beta$ 显像阳性,与AD患者尸检病理结果一致<sup>[20]</sup>。研究结果显示MCI

患者 PET 扫描 A $\beta$  阳性患者比阴性患者转化为 AD 的风险更高<sup>[21]</sup>。载脂蛋白 E  $\epsilon 4$ (apo lipoprotein E  $\epsilon 4$ , ApoE  $\epsilon 4$ )基因阳性与 A $\beta$  沉积相关,是老年人发展为 AD 的一个高风险因素。对 344 例 MCI 患者的研究显示, ApoE  $\epsilon 4$  基因对 A $\beta$  的阳性显像有显著的意义, MCI ApoE  $\epsilon 4$  基因阳性患者比 AD ApoE  $\epsilon 4$  基因阴性患者的斑块密度更高, A $\beta$  显像的摄取更高<sup>[22]</sup>。其他风险因素,如高血压,尤其是难治性高血压与 A $\beta$  沉积也有关联<sup>[23]</sup>。

研究显示, PET 扫描阳性与前楔叶和海马脑灰质厚度减少及认知功能正常的记忆片段紊乱有联系,同时也显示 PET 扫描阳性者的颞叶灰质比阴性者萎缩得更快<sup>[24]</sup>。一篇调查 A $\beta$  流行度的 Meta 分析指出,在超过 2900 例年龄在 18~100 岁的认知功能正常者中检测 A $\beta$ ,发现年龄是主要的风险因素,根据年龄可以预测 PET 扫描 A $\beta$  阳性,而且在痴呆前 20~30 年就可以检测到<sup>[25]</sup>。随着神经显像技术的发展, A $\beta$  量化扮演着一个重要的角色,期待将来可以通过淀粉样肽的高低区分正常的 A $\beta$  和沉积 AD<sup>[26]</sup>。

对同一患者分别进行 <sup>18</sup>F-FDG 及 A $\beta$  显像,在顶叶可以检测到 A $\beta$  沉积较高和严重的代谢减低,但在额叶,虽然 A $\beta$  沉积较高但代谢减低却较小;目前还不清楚这些放射性药物不同分布的意义,但是与 A $\beta$  显像相比, <sup>18</sup>F-FDG PET 显像可以更好地识别脑中代谢的减低,更好地识别 MCI 向 AD 的转化<sup>[27]</sup>。

### 3 Tau 蛋白 PET 显像

近年来,异常 Tau 蛋白在 AD 发生中的作用逐渐受到重视, Tau 蛋白靶向 PET 示踪剂在 AD 的诊断与治疗方面显示出巨大的发展潜力与应用前景。

1-{6-[(2-<sup>18</sup>F-氟乙基)-甲氨基]-2-萘基}-亚乙基丙二酰是第一个可以与 Tau 蛋白结合的 PET 示踪剂,但它与 Tau 蛋白及 A $\beta$  均能结合,并且是非特异性结合,且脑组织摄取率低,显像效果不理想<sup>[7,28]</sup>。

苯基/吡啶-丁二烯基-苯并噻唑/苯并噻唑啉 [(2-((1E,3E)-4-(6-(<sup>11</sup>C-methylamino)pyridin-3-yl)buta-1,3-dienyl)benzo[d]thiazol-6-ol,<sup>11</sup>C-PBB3)]是一种新型的 Tau 蛋白探针,可与 Tau 蛋白特异性地结合,在 AD 患者的海马体中有很高的浓聚,与

AD 的病理进程密切相关<sup>[29]</sup>,但由于其半衰期仅有 20 min,限制了其广泛使用。Shimada<sup>[30]</sup>等开发了新的氟化 PBB3 衍生物,如 <sup>18</sup>F-AM-PBB3 和 <sup>18</sup>F-PM-PBB3,但目前还在进一步研究中,以使其在 Tau 蛋白的量化中发挥更大的作用。

2-(4-氨基苯基)-6-(2-<sup>18</sup>F-氟)喹啉 [2-(4-aminophenyl)-6-(2-fluoroethoxy)quinoline, <sup>18</sup>F-THK523]是 <sup>18</sup>F 标记的第一个特异性 Tau 蛋白探针,具有良好的药物代谢动力,能够选择性地与 Tau 蛋白结合。研究显示, <sup>18</sup>F-THK523 在 AD 患者的海马及皮质中有较高的滞留率<sup>[30]</sup>,但其在白质中滞留率也较高,限制了其量化的准确性。更多 THK 化合物已经被开发出来,包括((R)-1-((2-(4-(二甲氨基)苯基)喹啉-6-基)氧代)-3-18 氟-丙-2-醇)、((R)-1-((2-(4-(甲基氨基)苯基)喹啉-6-基)氧代)-3-18 氟-丙-2-醇)、[(S)-1-fluoro-3-(2-(6-([<sup>18</sup>F]methylamino)pyridin-3-yl)quinolin-6-yloxy)-propan-2-ol]等。他们比 <sup>18</sup>F-THK523 具有更高的 Tau 蛋白结合率,更快的脑部吸收率、清除率和更低的白质滞留率,尤其是[(S)-1-fluoro-3-(2-(6-([<sup>18</sup>F]methylamino)pyridin-3-yl)quinolin-6-yloxy)-propan-2-ol]<sup>[31]</sup>。但是有研究显示,使用单剂量的司来吉兰(B型单胺氧化酶抑制剂)可以导致 MCI 和进行性核上性麻痹患者中(S)-1-fluoro-3-(2-(6-([<sup>18</sup>F]methylamino)pyridin-3-yl)quinolin-6-yloxy)-propan-2-ol]的摄取显著降低(36.2%~51.3%),说明(S)-1-fluoro-3-(2-(6-([<sup>18</sup>F]methylamino)pyridin-3-yl)quinolin-6-yloxy)-propan-2-ol]对 Tau 蛋白可能不是选择性结合<sup>[32]</sup>。还有研究显示,与 7-[6-(<sup>18</sup>F-氟)-3-吡啶基]-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶相比,(S)-1-fluoro-3-(2-(6-([<sup>18</sup>F]methylamino)pyridin-3-yl)quinolin-6-yloxy)-propan-2-ol]结合率较低,且会增加脱靶结合<sup>[33]</sup>。这些最近的发现使人们怀疑(S)-1-fluoro-3-(2-(6-([<sup>18</sup>F]methylamino)pyridin-3-yl)quinolin-6-yloxy)-propan-2-ol]在临床的使用价值。

7-[6-(<sup>18</sup>F-氟)-3-吡啶基]-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶与 2-[4-[2-(<sup>18</sup>F-氟)乙基]-1-吡啶基]-噻啉并[1,2-a]苯并咪唑均属于苯并咪唑类 PET 示踪剂,对 Tau 蛋白具有高选择性及高特异性<sup>[34]</sup>。研究显示, 7-[6-(<sup>18</sup>F-氟)-3-吡啶基]-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶在大脑皮质中的分布与脑内以双螺旋丝聚集的 Tau 蛋白分布一致,并且示踪剂摄取升高的程度与

疾病严重程度相关<sup>[34]</sup>。有研究显示,<sup>18</sup>F-AV1451在患者颞顶叶摄取较高,且<sup>18</sup>F-AV1451和<sup>18</sup>F-FDG摄取之间存在明显的负相关,而<sup>18</sup>F-AV1451与N-<sup>11</sup>C甲基-2-对甲氨基苯基-6-羟基-苯并噻唑的正相关不明显<sup>[35]</sup>。但也有研究显示,<sup>18</sup>F-AV1451在基底神经节和黑质存在明显的脱靶效应,在脉络丛中的结合还有争议<sup>[36-37]</sup>。

#### 4 炎症显像

小胶质细胞介导的慢性炎症在AD的发病过程中起重要作用。转运蛋白也称为外周苯二氮受体(peripheral benzodiazepine receptor, PBR),它是神经炎症病变的重要标志物<sup>[38]</sup>。目前研制成功的具有代表性的探针有:N-[<sup>11</sup>C]甲基-N-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-氨甲酰、N-(2,5-二甲氧基苄基)-N-(5-氟-2-苯氧基苯基)乙酰胺、<sup>11</sup>C-PBR28、N-[[2-[2-(<sup>18</sup>F-氟)乙氧基]-5-甲氧基苯基]甲基]-N-2-(4-甲氧基苯氧基)-3-吡啶基]乙酰胺、N-(5-氟-2-苯氧基)-N-(2-<sup>18</sup>F-氟-乙基-5-甲氧基苯基)乙酰胺等,N-[<sup>11</sup>C]甲基-N-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-氨甲酰与转运蛋白结合后,在联合皮质部位有广泛的显像剂浓聚,与A $\beta$ 分布一致<sup>[39]</sup>。研究发现,AD患者N-[<sup>11</sup>C]甲基-N-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-氨甲酰的脑部结合率与糖代谢呈负相关,与简易精神状态表得分呈负相关,表明AD与脑皮质神经炎症病变引起的神经细胞功能失调有重要联系,可以检测早期AD患者的疾病进展<sup>[40]</sup>。<sup>11</sup>C-PBR28、N-(2,5-二甲氧基苄基)-N-(5-氟-2-苯氧基苯基)乙酰胺、N-(2,5-Dimethoxybenzyl)-N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)acetamide是第2代转运蛋白分子影像探针,其结合力、药物代谢动力均有提高<sup>[41]</sup>。

#### 5 胆碱能显像

乙酰胆碱为脑内兴奋性神经递质,与学习和记忆密切相关,AD患者脑内胆碱能系统受损最明显。与胆碱酯酶特异性结合比较有代表性的PET显像剂主要有1-[<sup>11</sup>C]甲基哌啶-4-基丙酸酯{1-[<sup>11</sup>C]methylpiperidin-4-yl propionate,<sup>11</sup>C-PMP}和<sup>11</sup>C-甲基-4-哌啶基丙酸酯{N-[<sup>11</sup>C]methylpiperidin-4-yl acetate,<sup>11</sup>C-MP4A}。研究发现,AD患者脑部缺乏存在乙酰胆碱酯酶活性,与预期结果相符,但正常

老年对照组同样存在乙酰胆碱酯酶活性缺乏,且AD患者脑部乙酰胆碱酯酶活性缺乏仅在部分大脑皮质有意义,在尾状核、壳核、丘脑、脑桥、小脑等部位则没有<sup>[42]</sup>。研究发现,AD患者顶叶、颞叶、枕叶、皮质运动区和额叶存在放射性降低的情况<sup>[43]</sup>。研究显示,中度至重度AD患者新皮质和海马区的乙酰胆碱酯酶活动下降25%~33%<sup>[42]</sup>,轻度至中度AD患者杏仁核和脑皮质区域的乙酰胆碱酯酶活性显著降低,而基底核乙酰胆碱酯酶的活性却不受影响<sup>[44]</sup>。<sup>11</sup>C-MP4A是一种乙酰胆碱类似物,使用<sup>11</sup>C-MP4A对DLB和AD进行研究,与正常组对比,AD患者皮质胆碱酯酶活性降低8.2%,而DLB患者皮质胆碱酯酶活性降低27.8%,说明<sup>11</sup>C-MP4A能够有效地鉴别DLB和AD<sup>[45]</sup>。

#### 6 小结与展望

现阶段,AD的诊断、鉴别及治疗仍然存在很大的困难,PET成像技术在AD研究领域具有独特优势,开发研制新型显像剂对推动PET的发展有着重要作用。新型显像剂的研发应该以发现更多无临床症状期的AD患者的生化改变为目的,从而在脑组织有潜在修复可能时及时干预,延缓AD的发生发展。多种探针联合运用或与其他诊断方法联合可能是未来的趋势。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 范敏负责文献检索、论文撰写与修订;邓玮玮、朱娅华负责论文的指导;张春银负责命题的提出及论文的审阅。

#### 参 考 文 献

- [1] Duara R, Barker W, Loewenstein D, et al. Insights into cognitive aging and Alzheimer's disease using amyloid PET and structural MRI scans[J]. Clin Transl Imaging, 2015, 3(1): 65-74. DOI: 10.1007/s40336-015-0110-6.
- [2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [3] Shivamurthy VK, Tahari AK, Marcus C, et al. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 204(1): W76-85. DOI: 10.2214/AJR.13.12363.
- [4] Mosconi L, Murray J, Tsui WH, et al. Brain imaging of cognitively normal individuals with 2 parents affected by late-onset AD[J]. Neurology, 2014, 82(9): 752-760. DOI: 10.1212/WNL.0000000000

- 0000181.
- [ 5 ] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(3): 292–323. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.
- [ 6 ] Clerici F, Del SA, Chiti A, et al. Differences in hippocampal metabolism between amnesic and non-amnesic MCI subjects: automated FDG-PET image analysis[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 53(6): 646–657.
- [ 7 ] Del SA, Clerici F, Chiti A, et al. Individual cerebral metabolic deficits in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: an FDG PET study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(7): 1357–1366. DOI: 10.1007/s00259-008-0773-6.
- [ 8 ] Perani D, Cerami C, Caminiti SP, et al. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(3): 499–508. DOI: 10.1007/s00259-015-3170-y.
- [ 9 ] Buhour MS, Doidy F, Laisney M, et al. Pathophysiology of the behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration: A study combining MRI and FDG-PET[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(1): 240–252. DOI: 10.1007/s11682-016-9521-x.
- [ 10 ] Matfás-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Pérez-Castejón MJ, et al. Visual and statistical analysis of <sup>18</sup>F-FDG PET in primary progressive aphasia[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(6): 916–927. DOI: 10.1007/s00259-015-2994-9.
- [ 11 ] Iaccarino L, Crespi C, Della RPA, et al. The semantic variant of primary progressive aphasia: clinical and neuroimaging evidence in single subjects[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120197[2018-03-18]. <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0120197&type=printable>. DOI: 10.1371/journal.pone.0120197.
- [ 12 ] Del SA, Perini G, Lecchi M, et al. Correlation between <sup>123</sup>I-FP-CIT brain SPECT and parkinsonism in dementia with Lewy bodies: caveat for clinical use[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(1): 32–35. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000602.
- [ 13 ] Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, et al. A follow up study of non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism: prodromal dementia with Lewy bodies[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 334(1/2): 48–54. DOI: 10.1016/j.jns.2013.07.013.
- [ 14 ] Chiba Y, Iseki E, Fujishiro H, et al. Primary visual cortical metabolism and rapid eye movement sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 68(2): 137–144. DOI: 10.1111/pcn.12101.
- [ 15 ] Lin KJ, Hsiao IT, Hsu JL, et al. Imaging characteristic of dualphase <sup>18</sup>F-florbetapir (AV-45/Amyvid) PET for the concomitant detection of perfusion deficits and beta-amyloid deposition in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(7): 1304–1314. DOI: 10.1007/s00259-016-3359-8.
- [ 16 ] Heurling K, Leuzy A, Zimmer ER, et al. Imaging  $\beta$ -amyloid using [<sup>18</sup>F]flutemetamol positron emission tomography: from dosimetry to clinical diagnosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(2): 362–373. DOI: 10.1007/s00259-015-3208-1.
- [ 17 ] Sabri O, Seibyl J, Rowe C, et al. Beta-amyloid imaging with florbetaben[J]. *Clin Transl Imaging*, 2015, 3(1): 13–26. DOI: 10.1007/s40336-015-0102-6.
- [ 18 ] Morris E, Chalkidou A, Hammers A, et al. Diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(2): 374–385. DOI: 10.1007/s00259-015-3228-x.
- [ 19 ] Frey K, Perani D. Amyloid PET imaging: a challenge for research in clinical neuroimaging[J]. *Clin Transl Imaging*, 2015, 3(1): 3–5. DOI: 10.1007/s40336-015-0105-3.
- [ 20 ] Jack CR, Barrio JR, Kepe V. Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(5): 643–657. DOI: 10.1007/s00401-013-1185-7.
- [ 21 ] Nordberg A, Carter SF, Rinne J, et al. A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(1): 104–114. DOI: 10.1007/s00259-012-2237-2.
- [ 22 ] Murphy KR, Landau SM, Choudhury KR, et al. Mapping the effects of ApoE4, age and cognitive status on <sup>18</sup>F-florbetapir PET measured regional cortical patterns of beta-amyloid density and growth[J]. *Neuroimage*, 2013, 78: 474–480. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.048.
- [ 23 ] Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, et al. Risk factors for  $\beta$ -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(5): 600–606. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1342.
- [ 24 ] Doré V, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between A $\beta$  deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(7): 903–911. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1062.
- [ 25 ] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1924–1938. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.
- [ 26 ] Herholz K. The role of PET quantification in neurological imaging: FDG and amyloid imaging in dementia[J]. *Clin Transl Imaging*, 2014, 2(4): 321–330. DOI: 10.1007/s40336-014-0073-z.
- [ 27 ] Roy K, Pepin LC, Philiossaint M, et al. Regional fluorodeoxyglucose metabolism and instrumental activities of daily living across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(1): 291–300. DOI: 10.3233/JAD-131796.
- [ 28 ] Iaccarino L, Marelli S, Iannaccone S, et al. Severe Brain Metabolic Decreases Associated with REM Sleep Behavior Disorder in Dementia with Lewy Bodies[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(3): 989–997. DOI: 10.3233/JAD-151000.
- [ 29 ] 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[J]. *Neuron*, 2013, 79(6): 1094–1108. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.07.037.
- [30] Shimada H, Kitamura S, Shinotoh H, et al. Association between A $\beta$  and tau accumulations and their influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains: A [<sup>11</sup>C]PBB3-PET study[J]. *Alzheimers Dement(Amst)*, 2016, 6: 11–20. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.009.
- [31] Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, et al. In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(5): 816–826. DOI: 10.1007/s00259-013-2681-7.
- [32] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. Characteristics of Tau and Its Ligands in PET Imaging[J]. *Biomolecules*, 2016, 6(1): 7. DOI: 10.3390/biom6010007.
- [33] Ishiki A, Harada R, Okamura N, et al. Tau imaging with [F]THK-5351 in progressive supranuclear palsy[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(1): 130.
- [34] Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(2): 457–468. DOI: 10.3233/JAD-122059.
- [35] Mintun M, Schwarz A, Joshi A, et al. Exploratory analyses of regional human brain distribution of the PET tau tracer F18-labeled T807 (AV-1541) in subjects with normal cognitive function or cognitive impairment thought to be due to Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(4 Suppl): S842. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.08.003.
- [36] Lowe VJ, Curran G, Fang P, et al. An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 1–19. DOI 10.1186/s40478-016-0315-6.
- [37] Marquié M, Normandin MD, Vanderburg CR, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(5): 787–800. DOI: 10.1002/ana.24517.
- [38] Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 5): 1551–1567. DOI: 10.1093/brain/aww027.
- [39] Xia C, Makarets SJ, Caso C, et al. Association of In Vivo [<sup>18</sup>F]AV-1451 Tau PET Imaging Results With Cortical Atrophy and Symptoms in Typical and Atypical Alzheimer Disease[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(4): 427–436. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5755.
- [40] Turkheimer FE, Rizzo G, Bloomfield PS, et al. The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography[J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 586–592. DOI: 10.1042/BST20150058.
- [41] Varley J, Brooks DJ, Edison P. Imaging neuroinflammation in Alzheimer's disease and other dementias: Recent advances and future directions[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(9): 1110–1120. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.08.105.
- [42] Fan Z, Aman Y, Ahmed I, et al. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(6): 608–621. e7. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.06.016.
- [43] 姚志文, 蒋雨平. 在变性病性痴呆中 <sup>11</sup>C-MP4A PET 显像[J]. *中国临床神经科学*, 2007, 15(5): 533–536.
- Yao ZW, Jiang YP. <sup>11</sup>C-MP4A PET in Degenerative Dementia[J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2007, 15(5): 533–536.
- [44] Herholz K, Weisenbach S, Zündorf G, et al. In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease[J]. *Neuroimage*, 2004, 21(1): 136–143. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.042.
- [45] Shimada H, Hirano S, Sinotoh H, et al. Dementia with Lewy bodies can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of brain acetylcholinesterase activity—a [<sup>11</sup>C]MP4A PET study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(11): 1105–1113. DOI: 10.1002/gps.4338.

(收稿日期: 2018-03-20)