

·述评·

# 拓展 PET 分子影像在神经科学中的应用研究

赵军

上海市东方医院核医学科 200123

通信作者: 赵军, Email: [petcenter@126.com](mailto:petcenter@126.com)

基金项目: 国家自然科学基金(81871388、81371625)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.001)**Expanding the application and research of PET molecular imaging in neuroscience**

Zhao Jun

Department of Nuclear Medicine, Shanghai East Hospital, Shanghai 200123, China

Corresponding author: Zhao Jun, Email: [petcenter@126.com](mailto:petcenter@126.com)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871388, 81371625)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.001)

PET 早期主要用于神经系统及脑功能的研究, 上世纪 90 年代随着全身 PET 技术的进展, 肿瘤已成为 PET 最主要的临床应用领域, 在肿瘤诊断、临床分期、疗效监测及预后评价方面具有明显优势, PET/CT 检查已被列入国家卫生和计划生育委员会(现为国家卫生健康委员会)医管局颁布的大多数肿瘤的临床诊疗规范。2018 年全国核医学现状普查资料显示, 2017 年 PET/CT(298 台) 检查患者总数为 52.2854 万例, 其中肿瘤显像 45.7496 万例(87.4%)、神经系统显像 2.1926 万例(4.2%), PET/MR (9 台) 检查总数 1385 例, 其中肿瘤显像 900 例(65.0%)、神经系统显像 485 例(35.0%)<sup>[1]</sup>。总之, PET/CT 在神经系统中的应用占比还比较低, PET/MR 与 PET/CT 相比, 在神经系统疾病中的应用更具有优势, 有较大的发展空间。脑科学是当今世界科学发展的重大课题方向, 2016 年“十三五”规划纲要将“脑科学与类脑研究”列为“科技创新 2030 重大项目”, 2018 年启动“中国脑计划”。本期重点号集中刊出神经核医学的 5 篇综述, 分别介绍 PET 分子影像在痴呆、轻度认知障碍、抑郁症和肥胖中的研究进展。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是神经核医学研究中最活跃的领域, PET 成像可以在血流灌注、代谢、受体及淀粉样斑块、Tau 蛋白显像及神经炎症等多个方面予以探测 AD 患者的病理改变, A $\beta$  斑块和 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结为 AD 的标志性病理改变。2018 年

1 月, 美国食品药品监督管理局(FDA)推荐 AD 的研究采用 ATN 标准, ATN 标准中的生物标志物包括: A $\beta$ (A)、病理性 Tau(T)(包括总 Tau 和磷酸化 Tau)和神经变性(N)。浙江大学医学院附属第二医院张凯等<sup>[2]</sup>综述国内外基于纳米技术的 A $\beta$  和 Tau 蛋白靶向检测在 AD 诊断中的研究进展, 对实现在体可视化脑内 A $\beta$  斑块分布和 AD 早期诊断具有重要作用。基于纳米技术的纳米材料组装, 赋予纳米材料独特功能和生物学效应, 纳米技术的发展为实现脑脊液或生理溶液中 A $\beta$  或 Tau 蛋白的体外精准检测以及脑内 A $\beta$  或 Tau 蛋白成像开辟了一条新的道路。浙江大学医学院附属第二医院张宏教授团队将具有 MRI 增强作用的超小氧化铁纳米晶对介孔氧化硅表面修饰, 同时<sup>68</sup>Ga 连接靶向 Tau 聚集体的配体 T807, 结果显示该纳米颗粒能有效结合 Tau 蛋白聚集体, 通过 MRI 和 PET 双模态成像有效实现靶向 Tau 蛋白检测和脑部定位<sup>[3]</sup>。目前纳米材料在 AD 的诊断应用绝大部分仍处于临床前研究阶段, 需要进一步的相关临床数据以促进其临床转化。

神经炎症在 AD 的发病过程中发挥着关键作用, 是 AD 的重要标志物之一<sup>[4]</sup>。浙江大学医学院附属第二医院钟燕等<sup>[5]</sup>综述了神经炎症在 AD 中的分子基础及 PET 分子影像在 AD 神经炎症方面的研究进展, 总结了 AD 神经炎症的生物标志物及 PET 分子探针, 大致可分为两大类, 一是酶和细

胞内信号分子,包括转运蛋白 18 kDa(TSPO)、单胺氧化酶 B(MAO-B)、咪唑啉 I2 受体 (I2Rs)、环氧化酶 (COX) 和花生四烯酸 (AA);二是 G 蛋白耦联受体,如 P2X7 和 P2Y12 嘌呤能受体、2 型大麻素受体 (CB2R)。其中, P2X7R 和 P2Y12R 可选择性地分别表达在 M1 型 (促炎) 和 M2 型 (抗炎) 小胶质细胞上,对这些靶点的显像研究可能有益于 AD 的病情监测和疗效评估。

遗忘型轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 疾病中每年有 10%~15% 转化为痴呆,早期筛查和诊断 MCI,以便进行早期临床干预,预防或推迟潜在的进展为痴呆的可能。首都医科大学宣武医院陈奕帆等<sup>[6]</sup>综述了 MCI 患者海马结构、功能连接及其葡萄糖代谢的影像学进展,海马体积减小作为 AD 的潜在标志物,对海马进行亚区分割的研究发现海马角 1 区 (CA1 区) 与痴呆的发生发展关系密切。MRI 弥散张量成像 (DTI) 技术研究显示,海马的平均扩散率 (MD) 升高可能是 MCI 患者记忆受损的影像学支持证据。对于静息态脑网络的研究显示,遗忘型 MCI 患者海马与皮层或皮层下区域的功能连接会发生改变。PET/MR 一体机研究结果表明,静息态脑葡萄糖代谢率和功能性 MRI 的 3 个指标,即功能性低频振幅 (ALFF) 指标、局部一致性 (ReHo) 指标和双重回归的组水平独立分析指标 (gICA-DR),在遗忘型 MCI/AD 组中相关系数下降 17%;生物能量耦合在某种程度上与葡萄糖利用障碍和受潜在疾病影响导致大脑区域之间的传递破坏有关。MCI 患者海马的 A $\beta$  和 Tau 蛋白类分子探针 PET 显像研究相对 AD 研究较少。

当今时代生活节奏快,压力增大导致的抑郁症、躁郁症等应引起重视。武汉大学人民医院李雪蓉等<sup>[7]</sup>综述 PET/CT 在抑郁症中的研究进展,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 研究首次发病的抑郁症患者双侧额叶代谢均减低,与 MRI 相比,<sup>18</sup>F-FDG 在识别前额叶功能异常时比三维动脉自旋标记 MRI 技术更加灵敏。通过 PET 成像检测大鼠小胶质细胞活化和海马神经炎症,结果发现小胶质细胞激活诱导抑郁和焦虑样行为。应用 PET/CT 显像检查重度抑郁症患者转位蛋白总分布容积 (TSPO V<sub>T</sub>)、小胶质细胞密度和炎症的标志物,结果发现未经治疗的重度抑郁症 (MDD) 患者的认知功能障碍可能与额叶皮层的小胶质细胞病变有关。抑郁症发病与前扣带回、岛叶与前额叶相关脑区的小胶质细胞的密度及活性密切相关。利用针对 mGluR5 的放射性配体<sup>11</sup>C-ABP688

PET 成像,可以评估重度抑郁症患者谷氨酸水平,研究谷氨酸能神经传递机制,并且评估抑郁症的治疗疗效。值得关注的是,5-羟色胺 (5-HT) 作为大脑内另一个“奖赏”中枢,将为了了解和治疗抑郁症提供了一条新思路。

肥胖是人体内脂肪堆积过多进而可能损害人体健康的一种慢性代谢性疾病,全球肥胖发病率正在不断地攀升,其导致各种相关疾病的发生风险也显著升高。浙江大学医学院附属第二医院施可欣等<sup>[8]</sup>综述了多巴胺受体、去甲肾上腺素转运蛋白、 $\mu$ -阿片类受体、5-羟色胺系统和大麻素系统 PET 受体显像在肥胖患者中的研究结果,PET 受体显像不仅能够实现从分子水平评估肥胖人群的脑功能改变,而且还可以预测肥胖人群的减重效果,将进一步为肥胖患者的个体化治疗奠定基础。

“中国脑计划”的启动及 PET/CT、PET/MR 分子影像设备的发展,给神经核医学带来了前所未有的发展机遇,期待通过大家的共同努力,推动神经科学分子影像的发展。

1. 目前一体化 PET/MR 在全球销售量达 200 余台,国内 PET/MR 安装使用不完全统计 30 余台,2019 年 10 月国家卫生健康委员会新增 PET/MR 甲类医用设备配置证 28 台,因此我国 PET/MR 将迎来新的发展契机。PET/MR 一体机在图像采集上实现了全身 MR 和 PET 数据的同步采集,可以实现结构、功能和分子影像数据在时间和空间的最佳配准。一次显像可获得多种功能信息,如 MRI 的血流灌注和 PET 的受体分布,或功能性 MRI 的血氧饱和度 (BOLD) 和 PET 脑代谢,是目前研究神经功能与神经递质的关系、脑网络连接的生物学意义等的最佳方法,为神经疾病功能网络的分析和评价药物与行为相互作用带来崭新的应用前景。

2. 脑疾病与脑科学: PET/CT 及 PET/MR 在神经系统疾病的早期诊断和治疗监测等以及脑认知功能的研究中具有明显优势,包括癫痫灶术前定位评价、脑肿瘤的非 FDG PET 显像诊断及治疗后评价、AD 的 A $\beta$  和 Tau 蛋白显像早期诊断和鉴别诊断、帕金森病相关脑葡萄糖代谢网络模式 (PDRP) 联合多巴胺转运蛋白、多巴胺受体显像等对帕金森病的早期诊断和鉴别诊断。心理障碍、精神疾病、药物与酒精滥用及脑部感染性疾病、认知功能等研究,以及心脏、肝脏、肿瘤等躯体其他疾病对脑功能的影响研究也值得关注。

3. 研制新型神经分子探针,将有利于进一步研究和探索神经精神疾病发病机制和治疗药物作用机

制及疗效评价。针对中枢神经系统不同的靶点每年都有较多新的PET分子探针及其应用于人体的研究报道,如 $^{18}\text{F}$ -AV-1451、 $^{18}\text{F}$ -PI2620和 $^{18}\text{F}$ -MK-6240 Tau蛋白、 $^{11}\text{C}$ -UCB-J和 $^{18}\text{F}$ -SDM-8突触囊泡糖蛋白2A(SV2A)、 $^{11}\text{C}$ -CURB和 $^{11}\text{C}$ -MK-3168脂肪酸酰胺水解酶、 $^{18}\text{F}$ -FIMX代谢性谷氨酸受体1、 $^{18}\text{F}$ -MNI-444腺苷2A、 $^{18}\text{F}$ -LY2459989 Kappa阿片受体、 $^{11}\text{C}$ -PS13 COX-1神经炎症、 $^{11}\text{C}$ -3MeO4AP钾通道、 $^{18}\text{F}$ -DASA-23丙酮酸激酶M2、 $^{18}\text{F}$ -FEOBV泡状乙酰胆碱转运体成像等<sup>[9-10]</sup>。需要重视示踪剂体内阻断数据、靶外位点的后期识别及人类不同疾病状态的研究。

4. 重视人工智能时代分子影像的发展,人工智能将为影像医师提供强大的工具,提高工作效率,满足日益增长的诊断成像需求,积极推动影像学朝着数据驱动的研究型学科转变。由于神经系统疾病临床及影像数据“小样本、高维度”问题突出,需要构建大样本高质量数据库,在人工智能应用模型设计时,建议首先以第1类(辅助筛查分类)和第3类(辅助决策)辅助性临床诊断为应用场景。

5. PET/CT和PET/MR在分子和细胞成像方面开辟了新的领域,在干细胞治疗的研究方面,PET分子影像能同时获得机体组织细胞的解剖、功能和生化信息,显示干细胞迁移到损伤脑细胞的轨迹,观察干细胞是否存活,识别干细胞如何整合到机体的神经网络,通过PET分子影像监测标记细胞的活性、迁移及功能网络重组,将会推进干细胞从实验室研究到临床应用的发展速度。

**利益冲突** 本研究不涉及任何利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会核医学分会. 2018年全国核医学现状普查结果简报[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(12): 813-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.010.  
Chinese Society of Nuclear Medicine. A brief report on the results of the national survey of nuclear medicine in 2018[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(12): 813-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.010.
- [2] 张凯, 金晨涛, 施可欣, 等. 纳米技术在阿尔茨海默病诊断中的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(6): 496-502. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.002.  
Zhang K, Jin CT, Shi KX, et al. Application of nanotechnology for diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(6): 496-502. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.002.
- [3] Chen Q, Du Y, Zhang K, et al. Tau-targeted Multifunctional Nanocomposite for Combinational Therapy of Alzheimer's Disease[J]. *Acs Nano*, 2018, 12(2): 1321-1338. DOI: 10.1021/acsnano.7b07625.
- [4] 胡伟, 赵军. 小胶质细胞在AD炎性机制中的作用及其常见PET显像剂的应用进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2016, 40(1): 44-49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.009.  
Hu W, Zhao J. Microglia's Alzheimer disease inflammatory mechanisms and progress of its common application in PET imaging agents[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2016, 40(1): 44-49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.009.
- [5] 钟燕, 祝仙弟, 金晨涛, 等. PET分子影像在阿尔茨海默病神经炎症中的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(6): 503-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.003.  
Zhong Y, Zhu XD, Jin CT, et al. PET molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(6): 503-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.003.
- [6] 陈奕帆, 崔春蕾, 苏玉盛, 等. 轻度认知障碍患者海马的影像学研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(6): 510-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.004.  
Chen YF, Cui CL, Su YS, et al. Advances in imaging studies of hippocampus in patients with mild cognitive impairment[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(6): 510-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.004.
- [7] 李雪蓉, 卜丽红. PET/CT在抑郁症中的应用与研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(6): 518-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.005.  
Li XR, Bu LH. Application of positron emission tomography/computed tomography in depression and related research advances[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(6): 518-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.005.
- [8] 施可欣, 张晓辉, 金晨涛, 等. PET受体显像在肥胖人群神经功能改变成像中的作用[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(6): 523-527. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.006.  
Shi KX, Zhang XH, Jin CT, et al. PET receptor imaging on neurofunctional changes in obesity[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(6): 523-527. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.006.
- [9] McCluskey SP, Plisson C, Rabiner EA, et al. Advances in CNS PET: the state-of-the-art for new imaging targets for pathophysiology and drug development[J/OL]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019[2019-11-14]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-04488-0>. DOI: 10.1007/s00259-019-04488-0.
- [10] Barthel H. 2019 SNMMI highlights lecture: Neurosciences[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(9): 11N-18N.  
(收稿日期: 2019-11-15)