

·临床研究·

脑脊液生物标志物与¹¹C-PIB PET/CT 显像对阿尔茨海默病的诊断准确率及相关性研究

武晓丹 战莹 郭佳 陈宇峰 郝珊瑚 张国旭 王治国

北部战区总医院核医学科, 沈阳 110016

通信作者: 王治国, Email: wangzhiguo5778@163.com

【摘要】目的 探讨脑脊液生物标志物与¹¹C-匹兹堡化合物 B(PIB)PET/CT 显像在阿尔茨海默病(AD)中的诊断准确率及相关性, 确定脑脊液生物标志物诊断 AD 的最佳临界值。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2020 年 3 月在北部战区总医院行¹¹C-PIB PET/CT 显像和腰椎穿刺的 66 名受试者的临床资料, 其中男性 32 名、女性 34 名, 年龄 61~82(71.0±3.4)岁。根据诊断标准分为 AD 患者组(50 例)和健康对照组(16 名)。采用酶联免疫吸附测定法检测脑脊液生物标志物 α 突触核蛋白(α -syn)、 β 淀粉样蛋白(A β)₄₀、A β ₄₂、t-tau、p-tau 水平, 并计算 t-tau/A β ₄₂ 水平的比值(t-tau/A β ₄₂)、A β ₄₂/A β ₄₀ 水平的比值(A β ₄₂/A β ₄₀)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析脑脊液生物标志物诊断 AD 的最佳临界值、灵敏度和特异度。分析¹¹C-PIB PET/CT 图像, 计算平均 A β 沉积标准化摄取值比(SUVr), 分析 2 组受试者脑脊液生物标志物与¹¹C-PIB PET/CT 显像诊断 AD 的准确率及相关性。2 组间脑脊液生物标志物水平的比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 相关性采用 Pearson 相关性分析, 一致性分析采用 Kappa 检验。**结果** AD 患者组脑脊液生物标志物 α -syn、t-tau、p-tau 水平及 t-tau/A β ₄₂ 均高于健康对照组(*t*=2.315、4.001、2.336、3.291, 均 *P*<0.01), 而 A β ₄₂ 水平和 A β ₄₂/A β ₄₀ 均低于健康对照组(*t*=-5.443、-3.487, 均 *P*<0.05)。t-tau/A β ₄₂ 诊断 AD 的准确率最高(AUC=0.892, *P*<0.001), 其次为 A β ₄₂/A β ₄₀ 和 α -syn(AUC=0.865、0.795, 均 *P*<0.01)。t-tau/A β ₄₂ 和 A β ₄₂/A β ₄₀ 诊断 AD 的最佳临界值分别为 0.509 和 0.072, α -syn 诊断 AD 的最佳临界值为 465 pg/mL。t-tau/A β ₄₂、A β ₄₂/A β ₄₀、 α -syn 和¹¹C-PIB PET/CT 显像诊断的灵敏度分别为 80.0%(40/50)、76.0%(38/50)、74.0%(37/50)和 78.0%(39/50), 前三者分别与后者联合诊断 AD 的灵敏度为 96.0%(48/50)、94.0%(47/50)和 94.0%(47/50), 均高于其单独诊断($\chi^2=5.316\sim 7.440$, 均 *P*<0.05); t-tau/A β ₄₂ 与¹¹C-PIB PET/CT 显像联合诊断的准确率均高于其单独诊断(93.9%对 80.3%, 93.9%对 77.2%), 且差异有统计学意义($\chi^2=5.469、7.439$, 均 *P*<0.05)。t-tau/A β ₄₂、A β ₄₂/A β ₄₀ 和 α -syn 与¹¹C-PIB PET/CT 显像的 SUVr 有显著相关性(*r*=0.555、-0.451、0.445, 均 *P*<0.01); t-tau/A β ₄₂、A β ₄₂/A β ₄₀ 和 α -syn 与¹¹C-PIB PET/CT 显像诊断一致性的 Kappa 值分别为 0.769、0.623、0.587, 均 *P*<0.001, 其中 t-tau/A β ₄₂ 与¹¹C-PIB PET/CT 显像诊断的一致性较好。**结论** t-tau/A β ₄₂、A β ₄₂/A β ₄₀ 和 α -syn 均为理想的 AD 诊断标准, 结合¹¹C-PIB PET/CT 显像可提高对 AD 诊断的准确率。

【关键词】 阿尔茨海默病; 淀粉样蛋白; tau 蛋白质类; 正电子发射断层显像术; 体层摄像术, X 线计算机; ¹¹C-匹兹堡化合物 B

基金项目: 辽宁省重点研发计划项目(2019JH2/10300010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202004019-00003

Diagnostic accuracy and correlation between cerebrospinal fluid biomarkers and ¹¹C-PIB PET/CT imaging in Alzheimer disease

Wu Xiaodan, Zhan Ying, Guo Jia, Chen Yufeng, Hao Shanhu, Zhang Guoxu, Wang Zhiguo

Department of Nuclear Medicine, the General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China

Corresponding author: Wang Zhiguo, Email: wangzhiguo5778@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic accuracy and correlation between cerebrospinal fluid biomarkers and ^{11}C -Pittsburgh compound-B (PIB) PET/CT imaging in Alzheimer disease (AD). The optimal cut-off values of cerebrospinal fluid biomarkers are also determined. **Methods** The clinical data of 66 subjects who underwent ^{11}C -PIB PET/CT imaging and lumbar puncture at the General Hospital of Northern Theater Command from January 2011 to March 2020 were retrospectively analyzed. The participants included 32 males and 34 females aged 61–82 (71.0±3.4) years and were divided into the AD patient group (n=50) and the healthy control group (n=16) according to established criteria. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect levels of the cerebrospinal fluid biomarkers α -synuclein (α -syn), β -amyloid (A β) 40, A β 42, t-tau and p-tau. The level ratios of t-tau to A β 42 (t-tau/A β 42) and A β 42 to A β 40 (A β 42/A β 40) were calculated. The receiver operator characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic optimal cut-off value, sensitivity, and specificity of the cerebrospinal fluid biomarkers. ^{11}C -PIB PET/CT images were analyzed. The average A β deposition standardized uptake value ratio (SUVR) was calculated, and the accuracy and correlation between the two groups of cerebrospinal fluid biomarkers and ^{11}C -PIB PET/CT imaging in the diagnosis of AD were analyzed. The levels of cerebrospinal fluid biomarkers between the two groups was compared by independent-sample *t* test, and the count data were compared by χ^2 test. Pearson correlation coefficients were calculated for correlation analysis, and consistency was determined using the Kappa test. **Results** The levels of cerebrospinal fluid biomarkers α -syn, t-tau and p-tau as well as t-tau/A β 42 in the AD patient group were higher than those in the healthy control group ($t=2.315, 4.001, 2.336, 3.291$, all $P<0.01$), while the A β 42 level and A β 42/A β 40 were lower than those in the healthy control group ($t=-5.443, -3.487$, both $P<0.05$). T-tau/A β 42 revealed the highest diagnostic accuracy for AD (AUC=0.892, $P<0.001$), followed by A β 42/A β 40 and α -syn (AUC=0.865, 0.795, both $P<0.01$). The optimal cut-off values of t-tau/A β 42 and A β 42/A β 40 were 0.509 and 0.072, respectively, and the optimal cut-off value of α -syn was 465 pg/mL. The sensitivities of t-tau/A β 42, A β 42/A β 40, α -syn and ^{11}C -PIB PET/CT imaging for predicting AD were 80.0% (40/50), 76.0% (38/50), 74.0% (37/50) and 78.0% (39/50), respectively. The sensitivities of the first three methods in combination with ^{11}C -PIB PET/CT imaging for predicting AD were 96.0% (48/50), 94.0% (47/50) and 94.0% (47/50), respectively, which were all higher than a single method ($\chi^2=5.316-7.440$, all $P<0.05$). The combined diagnostic accuracy of t-tau/A β 42 and ^{11}C -PIB PET/CT imaging was greater than that of a single diagnostic method (93.9% vs. 80.3%, 93.9% vs. 77.2%), and the difference noted was statistically significant ($\chi^2=5.469, 7.439$, both $P<0.05$). T-tau/A β 42, A β 42/A β 40 and α -syn level were significantly correlated with ^{11}C -PIB PET/CT SUVR ($r=0.555, -0.451, 0.445$, all $P<0.01$). The Kappa value of diagnostic consistencies of t-tau/A β 42, A β 42/A β 40 and α -syn with ^{11}C -PIB PET/CT imaging were 0.769, 0.623 and 0.587, respectively (all $P<0.001$). Among the criteria considered, t-tau/A β 42 demonstrated great diagnostic consistency with ^{11}C -PIB PET/CT. **Conclusions** T-tau/A β 42, A β 42/A β 40 and α -syn are ideal diagnostic criteria for AD. Combining these parameters with ^{11}C -PIB PET/CT imaging could improve the accuracy of AD diagnosis.

【 Key words 】 Alzheimer disease; Amyloid; Tau proteins; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; ^{11}C -Pittsburgh compound-B

Fund program: The Key Research and Development Project of Liaoning Province (2019JH2/10300010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202004019-00003

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病, 占痴呆总数的 60%~80%, 其给患者家庭及社会带来了沉重的负担^[1]。AD 的

病理学特征为 β 淀粉样蛋白 (amyloid- β protein, A β) 沉积导致的老年斑、tau 蛋白高度磷酸化引起的神经原纤维缠结以及其他神经退行性改变, 如突触减

少和神经元丢失^[2]。目前,常用于AD诊断的脑脊液生物标志物包括反映脑A β 沉积的A β 42和A β 40,以及反映皮层纤维原缠结的t-tau和p-tau,这些标志物对AD具有较高的诊断率,但其异常也可能在其他痴呆患者中出现^[2-3]。研究表明,脑脊液中t-tau/A β 42水平的比值(the level ratio of t-tau to A β 42, t-tau/A β 42)和A β 42/A β 40水平的比值(the level ratio of A β 42 to A β 40, A β 42/A β 40)相比单独的t-tau、p-tau、A β 42和A β 40可能是更为有效的AD诊断生物标志物^[3-4]。此外,AD患者脑脊液中 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的水平高于轻度认知障碍患者和健康者^[5]。¹¹C-匹兹堡化合物B(Pittsburgh compound-B, PIB)对纤维状A β 具有高亲和力,是A β 沉积的特异性标志物;¹¹C-PIB PET/CT可提供不同临床阶段A β 沉积的信息,并与尸检结果显示的A β 沉积区域密切相关,故其可作为AD早期诊断的可靠影像学手段^[6]。本研究经计算得出脑脊液生物标志物 α -syn、A β 40、A β 42、t-tau、p-tau、t-tau/A β 42和A β 42/A β 40诊断AD的最佳临界值,并分析它们与¹¹C-PIB PET/CT显像诊断AD的准确率及相关性,探讨临床应用中最具预测性的脑脊液生物标志物,从而为AD的诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2011年1月至2020年3月就诊于北部战区总医院的66名受试者的临床资料进行回顾性研究,其中男性32名、女性34名,年龄61~82(71.0 \pm 3.4)岁。根据诊断标准分为AD患者组(50例)和健康对照组(16名)。为保证研究结果的准确性和一致性,所有入组标准及量表评定均由2位精神科主治医师完成。AD组的纳入标准:参照美国国立神经病语言障碍卒中研究所AD及相关疾病协会制定的标准^[7],①简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分<26分;②临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分 \geq 1分;③Hachinski缺血指数<4分。AD组的排除标准:①患有其他类型痴呆(如额叶痴呆或血管性痴呆);②患有严重精神疾病或长期服用大量抗精神病药物;③认知功能严重障碍不能配合检查。健康对照组的纳入标准:①MMSE评分>26分;②CDR评

分=0分;③无认知功能障碍。健康对照组的排除标准:①患有中枢神经系统疾病;②患有严重精神疾病或长期服用大量抗精神病药物。

受试者或其家属均签署了知情同意书且经北部战区总医院伦理委员会批准,批准文号:第(2019)07。

1.2 ¹¹C-PIB PET/CT显像

使用美国GE公司的MINItrace回旋加速器和TRACElab FXc放射性药物合成装置,通过“反应瓶”法合成¹¹C-PIB显像剂(原料购买于江苏华益科技有限公司),放射化学纯度>99%,药物经内毒素和热源检查均符合放射性药品的要求。所有受试者均进行¹¹C-PIB PET/CT显像,使用美国GE公司的Discovery VCT PET/CT扫描仪。PET扫描参数:三维模式采集,轴向视野15.6 cm、轴向采样间隔3.27 mm、采样层厚3.75 mm,扫描范围从颅顶至颅底,显示视野25 cm、矩阵192 \times 192。螺旋CT扫描参数:峰值电压120 kV、电流200 mA、螺距0.984、矩阵512 \times 512。¹¹C-PIB的注射剂量为3.7 MBq/kg,注射后40 min开始采集,连续采集20 min。

1.3 图像分析

对PET图像进行衰减校正和数据迭代重建后与CT图像经Xeleris工作站同机融合得到横断面、冠状面和矢状面图像,由3位核医学科主任医师在隐去临床信息的情况下,采用手动勾画法在前扣带回、外侧颞叶、顶叶皮层和额叶皮层独立勾画ROI,并对图像进行分析评估,意见不一致时协商取得一致。以小脑皮质作为参考区域,计算平均A β 沉积标准化摄取值比(standardized uptake value ratio, SUVR),以1.41为临界值,>1.41为阳性^[8]。

1.4 脑脊液生物标志物的检测

所有受试者均在PET/CT显像前行腰椎穿刺收集脑脊液样本,使用美国Thermo Fisher公司的Multiskan FC酶标仪,采用酶联免疫吸附法检测脑脊液生物标志物 α -syn、A β 40、A β 42、t-tau和p-tau的水平,计算t-tau/A β 42和A β 42/A β 40。

1.5 统计学分析

采用SPSS18.0软件进行统计学分析。绘制脑脊液生物标志物的ROC曲线,确定其诊断AD的最佳临界值,并得出AUC、诊断AD的灵敏度和特异度。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,脑

脊液生物标志物的组间比较采用独立样本 t 检验 (方差齐); 性别和诊断效能等计数资料的比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析评价脑脊液生物标志物与 ^{11}C -PIB PET/CT 的 SUVR 间的相关性, Kappa 一致性检验分析脑脊液生物标志物与 ^{11}C -PIB 累积的一致性。Kappa 值 ≥ 0.75 为两者的一致性较好; $0.4 \leq \text{Kappa 值} < 0.75$ 为两者的一致性一般; Kappa 值 < 0.4 为两者的一致性较差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料的分析

由表 1 可知, AD 患者组和健康对照组在性别、年龄和教育年限方面的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 组间具有同质性; 2 组受试者 MMSE 和 CDR 评分的差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$); AD 患者组脑脊液标志物 α -syn、t-tau 和 p-tau 水平及 t-tau/A β 42 均高于健康对照组 (均 $P < 0.01$), 而 A β 42 水平和 A β 42/A β 40 均低于健康对照组 (均 $P < 0.05$); AD 患者组 ^{11}C -PIB PET/CT 显像的阳性率为 82.0%, 其典型病例的图像见图 1。

2.2 脑脊液生物标志物的 ROC 曲线分析

由 ROC 曲线的 AUC 可判断脑脊液生物标志物对 AD 患者的诊断准确率, AUC 越大, 诊断准确率越高。脑脊液生物标志物对 AD 患者的诊断准确

率由高到低依次为 t-tau/A β 42、A β 42/A β 40、 α -syn、A β 42、t-tau、p-tau 和 A β 40。t-tau/A β 42 和 A β 42/A β 40 诊断 AD 的最佳临界值分别为 0.509 和 0.072, α -syn 诊断 AD 的最佳临界值为 465 pg/mL (表 2)。

2.3 脑脊液生物标志物与 ^{11}C -PIB PET/CT 显像联合诊断的分析

由表 2 可知, t-tau/A β 42、A β 42/A β 40 和 α -syn 的诊断准确率较高, 故分别分析三者与 ^{11}C -PIB PET/CT 显像联合诊断的价值。由表 3 可知, t-tau/A β 42 与 ^{11}C -PIB PET/CT 显像联合诊断的灵敏度和准确率均高于两者单独诊断 (均 $P < 0.05$); A β 42/A β 40

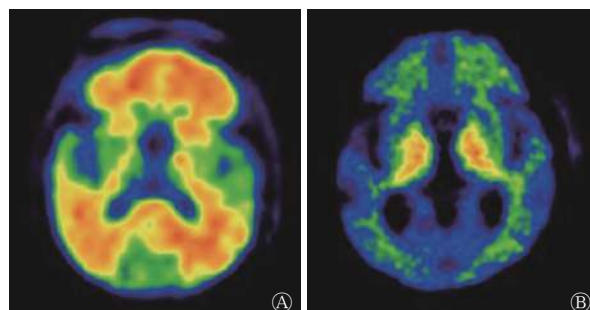


图 1 AD 患者的典型 ^{11}C -PIB PET/CT 图 A 为男性, 68 岁, 认知功能减退 8 年, ^{11}C -PIB PET/CT 结果为阳性; B 为男性, 72 岁, 认知功能减退 2 年, ^{11}C -PIB PET/CT 结果为阴性。AD 为阿尔茨海默病; PIB 为匹兹堡化合物 B; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机断层摄影术

Figure 1 Typical ^{11}C -Pittsburgh compound-B PET/CT image of patients with Alzheimer disease

表 1 2 组受试者临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data in two groups

项目	AD患者组(n=50)	健康对照组(n=16)	检验值	P值
男性/女性(例)	26/24	6/10	$\chi^2=1.020$	0.312
年龄(岁)	70.0 \pm 4.8	71.0 \pm 5.7	$t=2.668$	0.612
教育年限(年)	7.1 \pm 6.4	8.4 \pm 6.1	$t=3.021$	0.505
CDR(分)	1.33 \pm 0.45	0	$t=6.001$	<0.001
MMSE(分)	20.1 \pm 3.8	29.3 \pm 2.1	$t=3.986$	<0.001
α -syn(pg/mL)	560 \pm 194	410 \pm 85	$t=2.315$	0.001
A β 40(pg/mL)	9621 \pm 614	9897 \pm 1802	$t=-4.223$	0.082
A β 42(pg/mL)	589 \pm 405	895 \pm 392	$t=-5.443$	0.020
t-tau(pg/mL)	679 \pm 302	345 \pm 102	$t=4.001$	0.008
p-tau(pg/mL)	99 \pm 41	55 \pm 22	$t=2.336$	<0.001
t-tau/A β 42	1.061 \pm 0.697	0.262 \pm 0.137	$t=3.291$	<0.001
A β 42/A β 40	0.065 \pm 0.014	0.099 \pm 0.028	$t=-3.487$	0.013
^{11}C -PIB PET/CT阳性率	82.0%(41/50)	12.5%(2/16)	$\chi^2=25.787$	<0.001

注: α -syn、A β 40、A β 42、t-tau、p-tau 均为脑脊液生物标志物。AD 为阿尔茨海默病; CDR 为临床痴呆评定量表; MMSE 为简易精神状态量表; α -syn 为 α 突触核蛋白; A β 为 β 淀粉样蛋白; t-tau/A β 42 为 t-tau/A β 42 水平的比值; A β 42/A β 40 为 A β 42/A β 40 水平的比值; PIB 为匹兹堡化合物 B; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机断层摄影术

表2 脑脊液生物标志物 ROC 曲线的指标结果

Table 2 Index results of receiver operator characteristic curve of cerebrospinal fluid biomarkers

脑脊液生物标志物	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	P值
α -syn(pg/mL)	0.795	465	74.0	68.8	0.628-0.851	0.004
A β 40(pg/mL)	0.601	8562	42.3	54.0	0.402-0.732	0.074
A β 42(pg/mL)	0.703	623	70.1	68.5	0.613-0.823	0.010
t-tau(pg/mL)	0.644	542	57.8	82.9	0.496-0.805	0.006
p-tau(pg/mL)	0.621	62	72.9	48.1	0.499-0.791	0.009
t-tau/A β 42	0.892	0.509	80.0	81.2	0.801-0.949	<0.001
A β 42/A β 40	0.865	0.072	76.0	75.0	0.658-0.900	<0.001

注: ROC 为受试者工作特征; AUC 为曲线下面积; CI 为可变区间; α -syn 为 α 突触核蛋白; A β 为 β 淀粉样蛋白; t-tau/A β 42 为 t-tau/A β 42 水平的比值; A β 42/A β 40 为 A β 42/A β 40 水平的比值

和 α -syn 分别与 ^{11}C -PIB PET/CT 显像联合诊断的灵敏度均高于其单独诊断(均 $P < 0.05$); 其他各项指标的比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 t-tau/A β 42、A β 42/A β 40 和 α -syn 与 ^{11}C -PIB PET/CT 显像的相关性分析

由图 2 可见, t-tau/A β 42、A β 42/A β 40 和 α -syn 与 ^{11}C -PIB PET/CT 显像的 SUVR 有显著相关性($r = 0.555$ 、 -0.451 、 0.445 , 均 $P < 0.01$); t-tau/A β 42、A β 42/A β 40 和 α -syn 与 ^{11}C -PIB PET/CT 诊断一致性的 Kappa 值分别为 0.769、0.623、0.587, 均 $P < 0.001$, 其中 t-tau/A β 42 与 ^{11}C -PIB PET/CT 诊断的一致性较好; α -syn 和 A β 42/A β 40 与 ^{11}C -PIB PET/CT 诊断的一致性一般。

3 讨论

近十几年来, 脑脊液生物标志物(如 A β 42、t-tau 和 p-tau)及 ^{11}C -PIB PET/CT 显像已广泛应用于

神经退行性疾病的早期诊断。本研究分析了脑脊液生物标志物与 ^{11}C -PIB PET/CT 显像诊断 AD 的准确率及相关性, 并得出了脑脊液生物标志物诊断 AD 的最佳临界值。

AD 患者组脑脊液中 t-tau、p-tau 和 α -syn 水平以及 t-tau/A β 42 均高于健康对照组; A β 42 水平和 A β 42/A β 40 均低于健康对照组, 即 AD 患者脑脊液生物标志物的水平较健康对照者均表现出异常的升高或降低。本研究中 AD 患者的 ^{11}C -PIB PET/CT 显像阳性率为 82.0%, 这与以往研究中 ^{11}C -PIB PET/CT 显像阳性率 65%~91.2% 基本相符^[9], 部分患者出现 ^{11}C -PIB PET/CT 阴性结果可能是其 A β 沉积的形式不典型所致。同时, 认知功能正常的老年人中有 2 例表现为 ^{11}C -PIB PET/CT 阳性, 有研究结果显示, 此类人群可能处于 AD 的临床前期^[9-10]。Duits 等^[11] 的研究结果显示, t-tau/A β 42 的最佳临界值在 0.5~0.6 范围内, 且临界值为 0.52 时有最高的诊

表3 脑脊液生物标志物、 ^{11}C -PIB PET/CT 及其联合诊断的效能

Table 3 The diagnostic efficacy of cerebrospinal fluid biomarkers, ^{11}C -Pittsburgh compound-B PET/CT and their combined diagnosis

诊断项目	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)
t-tau/A β 42	80.0(40/50) ^a	81.2(13/16)	80.3 ^a
A β 42/A β 40	76.0(38/50) ^b	75.0(12/16)	75.8
α -syn	74.0(37/50) ^c	68.8(11/16)	72.7
^{11}C -PIB PET/CT	78.0(39/50) ^{abc}	75.0(12/16)	77.2 ^a
^{11}C -PIB PET/CT+t-tau/A β 42	96.0(48/50)	87.5(14/16)	93.9
^{11}C -PIB PET/CT+A β 42/A β 40	94.0(47/50)	81.2(13/16)	90.9
^{11}C -PIB PET/CT+ α -syn	94.0(47/50)	75.0(12/16)	89.4

注: ^a 表示与 ^{11}C -PIB PET/CT+t-tau/A β 42 比较, 灵敏度和准确率均较低 ($\chi^2 = 6.061$ 、 5.469 、 7.162 、 7.439 , 均 $P < 0.05$); ^b 表示与 ^{11}C -PIB PET/CT+A β 42/A β 40 比较, 灵敏度均较低 ($\chi^2 = 6.353$ 、 5.316 , 均 $P < 0.05$); ^c 表示与 ^{11}C -PIB PET/CT+ α -syn 比较, 灵敏度均较低 ($\chi^2 = 7.440$ 、 5.316 , 均 $P < 0.05$)。PIB 为匹兹堡化合物 B; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机断层摄影术; t-tau/A β 42 为 t-tau/A β 42 水平的比值; A β 42/A β 40 为 A β 42/A β 40 水平的比值; A β 为 β 淀粉样蛋白; α -syn 为 α 突触核蛋白。t-tau、A β 42、A β 40 和 α -syn 均为脑脊液生物标志物

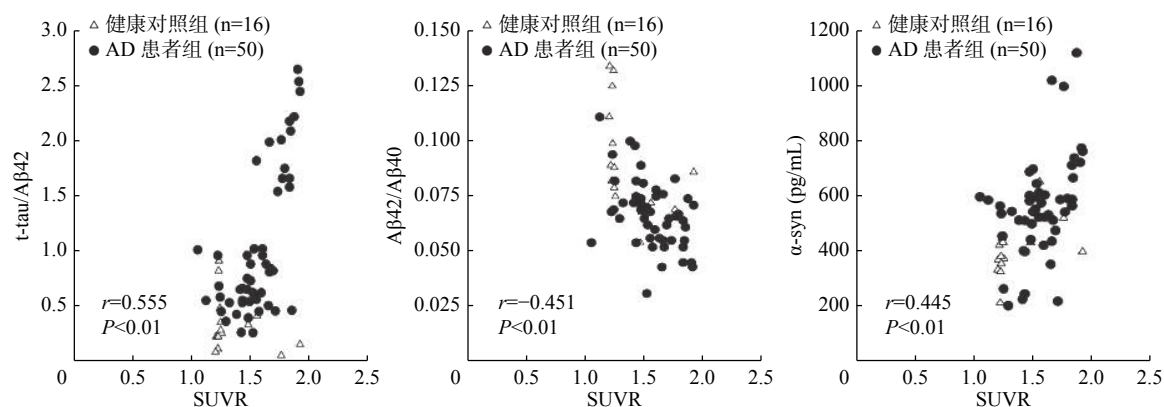


图 2 脑脊液生物标志物与¹¹C-PIB PET/CT 的 SUVR 相关性分析的散点图 PIB 为匹兹堡化合物 B; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机断层摄影术; SUVR 为标准化摄取值比; t-tau/Aβ42 为 t-tau/Aβ42 水平的比值; Aβ42/Aβ40 为 Aβ42/Aβ40 水平的比值; Aβ 为 β 淀粉样蛋白; α-syn 为 α 突触核蛋白。t-tau、Aβ42、Aβ40 和 α-syn 均为脑脊液生物标志物

Figure 2 Scatter plot of correlation analysis between cerebrospinal fluid biomarkers and standardized uptake value ratio of ¹¹C-Pittsburgh compound-B PET/CT

断灵敏度和特异度，其变化范围较其他脑脊液生物标志物窄，是目前可靠的诊断 AD 的生物标志物。一项在小样本人群中采用¹⁸F-florbetapir PET 显像探究脑脊液生物标志物最佳临界值的研究结果表明，tau/Aβ42 可作为 Aβ 沉积的有效预测因子^[12]。本研究结果显示，t-tau/Aβ42 的 AUC 为 0.892，最佳临界值为 0.509，诊断的灵敏度和特异度分别为 80.0% 和 81.2%，其诊断的准确率最高；Aβ42/Aβ40 的 AUC 为 0.865，最佳临界值为 0.072，诊断的灵敏度和特异度分别为 76.0% 和 75.0%，其诊断的准确率仅次于 t-tau/Aβ42；t-tau/Aβ42 和 Aβ42/Aβ40 分别与¹¹C-PIB PET/CT 显像联合诊断的灵敏度均高于两者单独诊断，且 t-tau/Aβ42 与¹¹C-PIB PET/CT 诊断的一致性较好，Aβ42/Aβ40 与¹¹C-PIB PET/CT 诊断的一致性一般。脑脊液标志物 Aβ42/Aβ40 能够客观反映 Aβ42 和 Aβ40 水平，使用 Aβ42/Aβ40 代替 Aβ42 使 AD 诊断的准确率显著升高^[13]。一项多中心研究结果显示，脑脊液标志物 Aβ42 的最佳临界值在 192~638 pg/mL 内变化，其差异性很大^[14]，本研究中 Aβ42 的最佳临界值为 623 pg/mL。这些差异可能是因为 AD 的诊断缺乏“金标准”，在确定最佳临界值的时候难免会权衡灵敏度和特异度，或由于现有的统计学方法存在一定的缺陷所致，也可能与样本量较小、患者接受 PET/CT 扫描时示踪剂到达大脑的剂量、患者运动产生的伪影、患者的脑萎缩程度以及脑 Aβ 缺乏有关^[10]。脑脊液生物标志物 t-tau/Aβ42 和 Aβ42/Aβ40 与¹¹C-PIB PET/CT 的 SUVR 具有显著相关性，这表明 t-tau/Aβ42 和 Aβ42/

Aβ40 能够较好地反映 AD 患者的 Aβ 沉积。Wang 等^[15]的研究结果也显示，t-tau/Aβ42 能更好地区分 AD 患者和健康者，可作为临床中可靠的脑脊液生物标志物。Niemantsverdriet 等^[16]发现，在临床诊断 AD 时，使用 Aβ42/Aβ40 代替 Aβ42 可增加脑脊液 Aβ 与¹⁸F-AV45 PET/CT 诊断的一致性。Hake 等^[17]的一项关于 AD 和轻度认知功能障碍的研究结果显示，¹⁸F-florbetapir PET/CT 显像中前扣带回和后扣带回的 SUVR 与脑脊液标志物 t-tau/Aβ42 和 Aβ42 水平相关。

有研究结果显示，AD 与大脑中不溶性的 α-syn 水平有关，α-syn 与特定的突触前蛋白结合可直接参与神经递质的释放，细胞外增加的 α-syn 和 tau 蛋白与神经元丢失和磷酸化水平升高有关，最终可导致神经原纤维缠结，其被认为是一种反映突触退行性病变和神经元死亡的生物标志物^[18]。本研究也发现，AD 患者脑脊液标志物 α-syn 的 AUC 为 0.795，最佳临界值为 465 pg/mL，诊断的灵敏度和特异度分别为 74.0% 和 68.8%，其可用于区分 AD 患者与健康者。α-syn 与¹¹C-PIB PET/CT 显像联合诊断的灵敏度均高于两者单独诊断，且与¹¹C-PIB PET/CT 的 SUVR 呈正相关，与¹¹C-PIB PET/CT 诊断的一致性一般。动物实验结果表明，α-syn 可协同诱导 tau 和 Aβ 纤维化^[19]。也有研究结果表明，α-syn 或可参与谷氨酸能神经元的传递，这可能与 AD 患者早期海马的萎缩相关，且 α-syn 和 tau 蛋白在神经退行性病变方面可能存在协同作用^[18]。

综上所述，本研究结果表明，脑脊液生物标志

物 t-tau/A β 42 和 A β 42/A β 40 与¹¹C-PIB PET/CT 联合使用可提高对 AD 诊断的准确率。同时,脑脊液标志物 α -syn 可能与 AD 的病理机制密切相关,可作为潜在的 AD 诊断生物标志物。

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 武晓丹负责资料的选取,数据的分析、论文的撰写与修改;战莹负责数据的统计学分析;郭佳负责图像的处理;陈宇峰负责药物的合成;郝珊瑚负责资料的选取、数据的统计;张国旭负责研究的选题与设计;王治国负责研究的选题与设计、方案的建立、论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Mohades S, et al. Amyloid- β and hyperphosphorylated tau synergy drives metabolic decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(2): 306–311. DOI: 10.1038/mp.2016.37.
- [2] 唐丽娜,许小明,李艳红.阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(10): 2545–2548. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.10.111.
Tang LN, Xu XM, Li YH. Progress in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Gerontol*, 2016, 36(10): 2545–2548. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.10.111.
- [3] 贾建华,段玉清,侯文彬,等.靶向 Tau 蛋白 PET 分子探针的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(5): 317–322. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031.
Jia JH, Duan YQ, Hou WB, et al. Research progress of PET molecular probes targeting Tau protein[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(5): 317–322. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201910028-00031.
- [4] Weston PS, Paterson RW, Modat M, et al. Using florbetapir positron emission tomography to explore cerebrospinal fluid cut points and gray zones in small sample sizes[J/OL]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, 1(4): 440–446[2020-04-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4691234>. DOI: 10.1016/j.dam.2015.10.001.
- [5] Wang ZY, Han ZM, Liu QF, et al. Use of CSF α -synuclein in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(9): 1429–1438. DOI: 10.1017/S1041610215000447.
- [6] Hatashita S, Yamasaki H. Clinically different stages of Alzheimer's disease associated by amyloid deposition with [¹¹C]-PIB PET imaging[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(3): 995–1003. DOI: 10.3233/JAD-2010-100222.
- [7] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 734–746. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [8] 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.
- [9] Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1939–1949. DOI: 10.1001/jama.2015.4669.
- [10] de Wilde A, van der Flier WM, Pelkmans W, et al. Association of amyloid positron emission tomography with changes in diagnosis and patient treatment in an unselected memory clinic cohort: the ABIDE project[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9): 1062–1070. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1346.
- [11] Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean?[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6): 713–723. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.12.023.
- [12] Weston PS, Paterson RW, Modat M, et al. Using florbetapir positron emission tomography to explore cerebrospinal fluid cut points and gray zones in small sample sizes[J/OL]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, 1(4): 440–446[2020-04-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4691234>. DOI: 10.1016/j.dam.2015.10.001.
- [13] Li QX, Villemagne VL, Doecke JD, et al. Alzheimer's disease normative cerebrospinal fluid biomarkers validated in PET amyloid- β characterized subjects from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle (AIBL) study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(1): 175–187. DOI: 10.3233/JAD-150247.
- [14] Bartlett JW, Frost C, Mattsson N, et al. Determining cut-points for Alzheimer's disease biomarkers: statistical issues, methods and challenges[J]. *Biomark Med*, 2012, 6(4): 391–400. DOI: 10.2217/bmm.12.49.
- [15] Wang MJ, Yi S, Han JY, et al. Analysis of cerebrospinal fluid and [¹¹C]PIB PET biomarkers for Alzheimer's disease with updated protocols[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(4): 1403–1413. DOI: 10.3233/JAD-160143.
- [16] Niemantsverdriet E, Ottoy J, Somers C, et al. The cerebrospinal fluid A β 1-42/A β 1-40 ratio improves concordance with amyloid-PET for diagnosing Alzheimer's disease in a clinical setting[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(2): 561–576. DOI: 10.3233/JAD-170327.
- [17] Hake A, Trzepacz PT, Wang SF, et al. Florbetapir positron emission tomography and cerebrospinal fluid biomarkers[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(8): 986–993. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.03.002.
- [18] Kang JH, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, et al. Association of cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42, t-tau, p-tau181, and α -synuclein levels with clinical features of drug-naive patients with early Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(10): 1277–1287. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3861.
- [19] Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid A β 42/40 corresponds better than A β 42 to amyloid PET in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(2): 813–822. DOI: 10.3233/JAD-160722.

(收稿日期: 2020-04-08)