

行为异常型额颞叶痴呆 ^{18}F -S16 PET 显像与葡萄糖代谢模式相关性研究

王颖 崔孟超 要少波 张楠 蔡莉 高硕

【摘要】 **目的** 探讨行为异常型额颞叶痴呆 (bvFTD) 患者脑组织 ^{18}F -S16 PET 显像特点以及 tau 蛋白沉积与葡萄糖代谢模式的相关性。**方法** 纳入 2020 年 1 月至 2021 年 10 月天津医科大学总医院收治的 12 例 bvFTD 患者和 10 例认知功能正常的对照者, 行 ^{18}F -S16 PET 和 ^{18}F -FDG PET 显像, 采用基于体素的分析 (VBA) 对比 bvFTD 组与对照组 ^{18}F -S16 和 ^{18}F -FDG 摄取差异脑区, 半定量分析比较两组 ^{18}F -S16 和 ^{18}F -FDG 标准摄取值率 (SUVR), 图像视觉判读观察两组 ^{18}F -S16 摄取, Pearson 相关分析探究 ^{18}F -S16 与 ^{18}F -FDG 两种示踪剂的全脑空间相关性以及各感兴趣区摄取水平相关性。**结果** VBA 法显示, bvFTD 患者右侧额上回、双侧额中回和额下回, 双侧中央前回, 双侧颞中回、右侧颞下回, 右侧中央后回, 左侧顶下小叶 ^{18}F -S16 摄取增加 (均 $P < 0.01$, FWE 校正, 像素阈值 = 50); 双侧额上回、双侧额中回、右侧额下回, 双侧前扣带回, 右侧岛叶 ^{18}F -FDG 摄取减少 (均 $P = 0.000$, FWE 校正, 像素阈值 = 50); 二者重叠脑区主要位于右侧额上回、双侧额中回及右侧额下回。半定量分析显示, bvFTD 组患者双侧额叶 ($P = 0.000$)、顶叶 ($P = 0.015$) 和楔前叶 ($P = 0.000$) tau 蛋白 SUVR 值均高于对照组, 双侧额叶葡萄糖 SUVR 值低于对照组 ($P = 0.002$)。Pearson 相关分析显示, bvFTD 患者 ^{18}F -S16 与 ^{18}F -FDG 的全脑空间相关性较弱 ($r = 0.050$, $P = 0.000$); bvFTD 患者仅双侧额叶 tau 蛋白 SUVR 值与葡萄糖 SUVR 值呈负相关关系 ($r = -0.702$, $P = 0.011$)。 ^{18}F -S16 PET 图像视觉判读, bvFTD 患者双侧额叶、顶叶、楔前叶和海马摄取增加。**结论** ^{18}F -S16 PET 显像可以反映出 bvFTD 患者 tau 蛋白沉积特点及其与葡萄糖代谢模式的相关性。

【关键词】 额颞叶痴呆; tau 蛋白质类; 脱氧葡萄糖; 正电子发射断层显像术

Correlation between ^{18}F -S16 PET imaging and glucose metabolism pattern in behavioral variant frontotemporal dementia

WANG Ying¹, CUI Meng-chao², YAO Shao-bo³, ZHANG Nan⁴, CAI Li¹, GAO Shuo¹

¹Department of PET-CT Diagnostic, ⁴Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

²Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

³Department of Nuclear Medicine, Fujian Provincial Key Laboratory of Precision Medicine for Cancer, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China

Corresponding author: GAO Shuo (Email: dr_shuogao@hotmail.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the characteristics of ^{18}F -S16 PET imaging in brain tissue of patients with behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) and the correlation between tau protein deposition and glucose metabolism pattern. **Methods** A total of 12 bvFTD patients and 10 controls with normal cognitive function treated in Tianjin Medical University General Hospital from January 2020 to October 2021 were included, and all of them underwent ^{18}F -S16 PET and ^{18}F -FDG PET. The difference of ^{18}F -S16 and ^{18}F -FDG uptake between bvFTD group and control group was compared by voxel-based analysis

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.12.012

基金项目: 天津市教委科研项目 (项目编号: 2018KJ060)

作者单位: 300052 天津医科大学总医院 PET/CT 影像诊断科 (王颖、蔡莉、高硕), 神经内科 (张楠); 100875 北京师范大学放射性药物教育部重点实验室 (崔孟超); 350005 福州, 福建医科大学附属第一医院核医学科 福建省肿瘤精确医学重点实验室 (要少波)

通讯作者: 高硕, Email: dr_shuogao@hotmail.com

(VBA). The ^{18}F -S16 and ^{18}F -FDG standard uptake value rate (SUVR) of 2 groups were compared by semi-quantitative analysis. The ^{18}F -S16 uptake rate of 2 groups was observed by visual analysis. Pearson correlation analysis was used to explore the whole-brain spatial correlation of ^{18}F -S16 and ^{18}F -FDG tracers and the correlation of uptake levels in each region of interest (ROI). **Results** VBA method showed the uptake of ^{18}F -S16 increased in the right superior frontal gyrus, bilateral middle frontal gyrus and inferior frontal gyrus, bilateral anterior central gyrus, bilateral middle temporal gyrus, right inferior temporal gyrus, right posterior central gyrus and left inferior parietal lobule in bvFTD patients ($P < 0.01$, for all, FWE correction, pixel threshold = 50). The uptake of ^{18}F -FDG in bilateral superior frontal gyrus, bilateral middle frontal gyrus, right inferior frontal gyrus, bilateral anterior cingulate gyrus and right insula decreased in bvFTD patients ($P = 0.000$, for all, FWE correction, pixel threshold = 50). The overlaps were mainly located in the right superior frontal gyrus, bilateral middle frontal gyrus and right inferior frontal gyrus. Semi-quantitative analysis showed the SUVR value of tau protein in bilateral frontal lobe ($P = 0.000$), parietal lobe ($P = 0.015$) and precuneus ($P = 0.000$) in bvFTD group was higher than that in control group, and the SUVR value of glucose in bilateral frontal lobe was lower than that in control group ($P = 0.002$). Pearson correlation analysis showed the whole-brain spatial correlation between ^{18}F -S16 and ^{18}F -FDG was weak in bvFTD patients ($r = 0.050$, $P = 0.000$). In bvFTD patients, only bilateral frontal tau SUVR was negatively correlated with glucose SUVR ($r = -0.702$, $P = 0.011$). Visual analysis of ^{18}F -S16 PET showed increased uptake in bilateral frontal, parietal, precuneus, and hippocampus in bvFTD patients. **Conclusions** ^{18}F -S16 PET can reflect the characteristic of tau protein deposition and its correlation with glucose metabolic pattern in bvFTD patients.

【Key words】 Frontotemporal dementia; Tau proteins; Deoxyglucose; Positron - emission tomography

This study was supported by Tianjin Education Commission Scientific Research Project (No. 2018KJ060).

Conflicts of interest: none declared

行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD)是额颞叶变性(FTLD)的常见亚型,约占50%,临床主要表现为进行性加重的行为异常、沟通障碍和(或)执行功能障碍,伴情感障碍和自主神经功能障碍等^[1];亦是病理异质性最强、遗传性最强的亚型,系第17号染色体17q21微管相关蛋白tau(MAPT)基因变异所致,tau蛋白基因缺陷和异常磷酸化参与bvFTD的病理生理过程^[2];此外,异常沉积的tau蛋白促使神经细胞变性和脱失,出现局限性脑萎缩,主要位于额颞叶,从而与bvFTD的发生发展密切相关。因此,实时动态监测脑组织tau蛋白分布对早期诊断、疗效评价和预后预测具有重要意义。基于tau蛋白的PET显像是特异性检查方法,通过非侵入性观察tau蛋白沉积以反映其在脑组织的分布规律和负载量,因此,靶向tau蛋白的特异性PET示踪剂是研究tau蛋白与bvFTD发生发展关系的关键所在。 ^{18}F -S16是一种新型tau蛋白PET示踪剂,具有较好的稳定性、安全性和较强的亲脂性^[3],目前已用于阿尔茨海默病患者脑组织tau蛋白分布和负载量的检测^[4],但在非阿尔茨海默病痴呆患者中的应用尚待进一步研究。鉴于此,本研究对bvFTD患者的 ^{18}F -S16

PET显像进行基于体素的分析(VBA)和半定量分析,同时结合 ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)PET探讨bvFTD患者脑组织 ^{18}F -S16 PET显像特点及其与葡萄糖代谢模式的相关性。

资料与方法

一、临床资料

1. 行为异常型额颞叶痴呆组(bvFTD组) 选择2020年1月至2021年10月在天津医科大学总医院认知功能障碍专科门诊就诊的bvFTD患者共12例,均由至少2位富有临床经验的神经内科医师参照国际bvFTD标准联盟(FTDC)和《额颞叶变性专家共识》^[5]的标准诊断为可能的(possible)bvFTD,同时排除精神疾病、代谢性疾病或其他系统性疾病病史以及颅脑创伤史、一氧化碳中毒史或长期嗜酒史。男性7例,女性5例;年龄51~81岁,平均(65.83±8.07)岁;受教育程度6~12年,平均(9.75±2.26)年;既往合并高血压6例(50%)、冠心病3例(25%)、糖尿病2例(16.67%)、高脂血症3例(25%),吸烟7例(58.33%)、饮酒5例(41.67%)。

2. 对照组 同期在我院门诊就诊患者中招募认

表 1 bvFTD 组与对照组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between bvFTD group and control group

观察指标	对照组 (n=10)	bvFTD 组 (n=12)	t 值	P 值
性别(例)			—	1.000
男性	5(5/10)	7(7/12)		
女性	5(5/10)	5(5/12)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.00 \pm 5.71	65.83 \pm 8.07	1.997	0.363
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	10.50 \pm 2.55	9.75 \pm 2.26	1.271	0.473
高血压(例)	3(3/10)	6(6/12)	—	0.222
冠心病(例)	2(2/10)	3(3/12)	—	0.380
糖尿病(例)	1(1/10)	2(2/12)	—	0.429
高脂血症(例)	2(2/10)	3(3/12)	—	0.376
吸烟(例)	4(4/10)	7(7/12)	—	0.236
饮酒(例)	4(4/10)	5(5/12)	—	0.334

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia, 行为异常型额颞叶痴呆

知功能正常[简易智能状态检查量表(MMSE)评分 ≥ 27 分]且无精神疾病、代谢性疾病或其他系统性疾病病史以及颅脑创伤史、一氧化碳中毒史或长期嗜酒史的志愿者共 10 例,男性 5 例,女性 5 例;年龄 55~72 岁,平均(63.00 \pm 5.71)岁;受教育程度 6~15 年,平均(10.50 \pm 2.55)年;罹患高血压 3 例(30%)、冠心病 2 例(20%)、糖尿病 1 例(10%)、高脂血症 2 例(20%)、吸烟 4 例(40%)、饮酒 4 例(40%)。

两组患者一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1),均衡可比。本研究经天津医科大学总医院道德伦理委员会审核批准(审批号: IRB2018-072-01),所有患者及其家属均对检查项目知情并签署知情同意书。

二、研究方法

1. 神经心理学测验 所有患者均采用 MMSE 量表、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)和临床痴呆评价量表(CDR)评价认知功能。(1)MMSE 量表^[6]:用于痴呆的筛查,包括时间定向力(5分)、地点定向力(5分)、即刻回忆(3分)、延迟回忆(3分)、语言功能(8分)、注意力和计算力(5分)、视空间能力(1分)共 7 项内容,总评分 30 分,文盲 ≤ 17 分、小学受教育程度 ≤ 20 分、中学及以上受教育程度 ≤ 24 分为痴呆。(2)MoCA 量表^[7]:用于整体认知功能的评价,包括视空间/执行功能(5分)、命名能力(3分)、语言功能(3分)、注意力(6分)、抽象力(2分)、记忆力(5分)、

定向力(6分)共 7 项内容,总评分 30 分,评分 < 26 分判定为认知功能障碍,受教育程度 ≤ 12 年者评分加 1 以校正受教育程度的偏倚。(3)CDR 量表:通过与患者及其家属交谈进行 CDR 量表测评,以快速评价认知功能障碍严重程度。该量表包括记忆力、定向力、判断与解决问题能力、工作和社会交往能力、家庭生活和业余爱好、独立生活能力共 6 项内容,每项内容分为 0、0.5、1、2、3 分共 5 级,但每项评分不叠加,而是根据评分标准综合为总评分,评分 0 分为正常、0.5 分为可疑痴呆、1 分为轻度痴呆、2 分为中度痴呆、3 分为重度痴呆。

2. 头部 PET/CT 检查 所有患者均于认知功能评价后 1~2 周行头部 PET/CT 检查。(1)药品与仪器:¹⁸F 由美国 GE Healthcare 公司回旋加速器产生,并由 GE Tracerlab FX2 N synthesis unit 自动化合成;示踪剂¹⁸F-S16 和¹⁸F-FDG 为天津医科大学总医院 PET/CT 影像诊断科自主合成,放化纯度 $> 95\%$,标记率 $> 50\%$ 。Discovery 710 型 PET/CT 扫描仪购自美国 GE Healthcare 公司。(2)检查方法:所有患者检查前禁食 > 6 h,检查前日晚餐禁食高蛋白、高糖饮食,血糖 < 11.10 mmol/L。静脉注射¹⁸F-S16(444 \pm 37) MBq,70 min 后行 PET 显像,采用三维模式连续动态采集 6 帧、5 min/帧,共计 30 min;隔日静脉注射¹⁸F-FDG 185~370 MBq,并于安静、暗光条件下休息 40 min 后再行 PET 显像,采用三维模式静态采集 10 min。PET 数据处理采用有序子集最大似然法(OSEM)方式迭代重建为矩阵 256 \times 256,行半高全宽(FWHM)3 mm 的高斯滤波平滑,最终获得像素为 1.37 mm \times 1.37 mm 的图像(包括横断面、冠状位和矢状位)。

3. 头部 MRI 检查 所有患者均于认知功能评价后 1~2 周行头部 MRI 检查。采用美国 GE Healthcare 公司生产的 Discovery MR750 3.0T MRI 扫描仪,8 通道头部线圈,梯度场强 50 mT/T,扫描序列为横断面三维 T₁WI(3D-T₁WI),扫描参数为:重复时间(TR)8.20 ms、回波时间(TE)3.20 ms、反转时间(TI)450 ms,翻转角(FA)12°,扫描视野(FOV)为 256 mm \times 256 mm,矩阵 256 \times 256,激励次数(NEX)为 3 次,层厚 1 mm、层间距为零,共扫描 192 层,扫描时间 283 s,范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织。

4. 图像处理及数据分析 (1)VBA 法:采用 Matlab 平台的统计参数图 SPM8 软件(www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)进行全脑体素分析。首先,对 PET 图

表 2 bvFTD 组与对照组患者认知功能的比较(评分)

Table 2. Comparison of cognitive function between bvFTD group and control group (score)

组别	例数	MMSE($\bar{x} \pm s$)	MoCA($\bar{x} \pm s$)	CDR[$M(P_{25}, P_{75})$]
对照组	10	29.50 ± 0.70	28.20 ± 1.13	0.00(0.00, 0.00)
bvFTD 组	12	18.92 ± 3.37	15.25 ± 4.55	2.00(1.00, 2.00)
<i>t</i> 或 <i>Z</i> 值		9.717	8.734	3.543
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

Two-independent-sample *t* test for comparison of MMSE and MoCA, and Mann-Whitney *U* test for comparison of CDR, MMSE 和 MoCA 评分的比较行两独立样本的 *t* 检验, CDR 评分的比较行 Mann-Whitney *U* 检验。bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia, 行为异常额颞叶痴呆; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; CDR, Clinical Dementia Rating Scale, 临床痴呆评价量表

像进行预处理,包括空间标准化和平滑。采用 12 参数仿射变换(affine transformation)通过整体形变将原始图像与 PET 模板匹配,采用 8 阶非线性迭代法消除整体形变后,原始图像与 PET 模板间仍存细微差异,以 2 mm × 2 mm × 2 mm 大小体素将配准后的 PET 图像归一至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)标准空间。为消除样本基线差异,以局部脑血流量(rCBF)典型值 50 ml/(min·dl)为标准化因子对像素值进行标准化处理。采用 10 mm × 10 mm × 10 mm 卷积核(Kernel)函数对图像进行平滑以获得目标图像。bvFTD 组与对照组 PET 图像的比较采用两独立样本的 *t* 检验,族错误率(FWE)校正后以 $P < 0.01$ 为差异具有统计学意义,获得统计参数图;将存在差异的像素阈值设为 50 个像素,若连续有统计学意义的像素 ≥ 50 个,则认为两组 PET 图像存在差异。基于 MNI 坐标值确定差异脑区后,将 MNI 坐标系转换为 Talairach 坐标系,根据 Talairach 坐标值确定 Brodmann 分区(BA)。采用 Matlab 平台的 Pearson 相关分析自动计算 $^{18}\text{F-S16}$ PET 图像与 $^{18}\text{F-FDG}$ PET 图像的空间相关性。(2)半定量分析:采用标准摄取值率(SUV)对 $^{18}\text{F-S16}$ 和 $^{18}\text{F-FDG}$ 进行半定量分析。通过 PMOD version 3.7 软件(瑞士 PMOD Technologies 公司)在自动解剖分区(AAL)模板上勾画兴趣区(ROI),包括额叶、颞叶、顶叶、枕叶、楔前叶和海马,计算兴趣区 $^{18}\text{F-S16}$ 和 $^{18}\text{F-FDG}$ 标准化摄取值(SUV),再进一步计算二者标准摄取值率,公式为: $\text{SUVR}_{\text{S16}} = \text{SUV}_{\text{ROI}} / \text{SUV}_{\text{小脑}}$, $\text{SUVR}_{\text{FDG}} = \text{SUV}_{\text{ROI}} / \text{SUV}_{\text{脑干}}$ 。(3) $^{18}\text{F-S16}$ PET 图像视觉判读:用于观察大

脑皮质 tau 蛋白分布,包括大脑皮质整体分布是否均匀,脑干和小脑皮质有否分布,脉络膜、矢状窦、基底节区和丘脑有否非特异性摄取。 $^{18}\text{F-S16}$ 阳性定义为,除基底节区、丘脑、脑干非特异性摄取脑区外,还存在较明显的放射性滞留脑区; $^{18}\text{F-S16}$ 阴性定义为,除基底节区、丘脑、脑干非特异性摄取脑区外,并无其他明显放射性滞留脑区,双侧对称均匀分布。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 Fisher 确切概率法。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验,呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。 $^{18}\text{F-S16}$ 与 $^{18}\text{F-FDG}$ 两种不同示踪剂的空间相关性、各兴趣区 $^{18}\text{F-S16}$ 与 $^{18}\text{F-FDG}$ 的摄取水平相关性均采用 Pearson 相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

认知功能比较, bvFTD 组患者 MMSE 评分和 MoCA 评分低于对照组, CDR 评分高于对照组(均 $P = 0.000$, 表 2), 表明 bvFTD 患者认知功能减退。

VBA 法显示,与对照组相比, bvFTD 组患者右侧额上回、双侧额中回及额下回(BA8, 10, 44, 47), 双侧中央前回(BA4, 6), 双侧颞中回、右侧颞下回(BA20, 21), 右侧中央后回(BA3, 43), 左侧顶下小叶(BA40)等脑区 $^{18}\text{F-S16}$ 摄取增加(均 $P < 0.01$, FWE 校正, 像素阈值 = 50; 表 3, 图 1a); 双侧额上回、双侧额中回、右侧额下回(BA8, 9, 10, 47), 双侧前扣带回(BA32), 右侧岛叶(BA13)等脑区 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取减少(均 $P = 0.000$, FWE 校正, 像素阈值 = 50; 表 3, 图 1b); 二者重叠脑区主要位于右侧额上回、双侧额中回及右侧额下回(图 1c)。

半定量分析结果显示, bvFTD 组患者双侧额叶($P = 0.000$)、顶叶($P = 0.015$)和楔前叶($P = 0.000$) tau 蛋白 SUV 值均高于对照组, 而双侧颞叶、枕叶和海马 tau 蛋白 SUV 值组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); bvFTD 组患者双侧额叶葡萄糖 SUV 值低于对照组($P = 0.002$), 而双侧颞叶、顶叶、枕叶、楔前叶和海马葡萄糖 SUV 值组间差异无统计学意义

表 3 bvFTD 组与对照组患者 ¹⁸F-S16 和 ¹⁸F-FDG 摄取差异脑区

Table 3. Brain regions of ¹⁸F-S16 and ¹⁸F-FDG uptake difference between bvFTD group and control group

脑区	BA 分区	MNI(mm)			体素	t 值	P 值	脑区	BA 分区	MNI(mm)			体素	t 值	P 值
		x	y	z						x	y	z			
¹⁸ F-S16							¹⁸ F-FDG								
右侧额上回	BA8	14	42	46	135	4.216	0.002	左侧顶下小叶	BA40	-58	-32	44	59	10.449	0.000
双侧额中回	BA8	-32	30	44	126	10.298	0.000	双侧额上回	BA8,9,10	22	56	22	667	42.745	0.000
	BA10	28	50	-16	168	5.516	0.000		BA8,9,10	4	32	46	316	35.472	0.000
双侧额下回	BA44	58	10	16	22	7.726	0.000		BA8,9,10	26	56	18	1204	35.251	0.000
	BA47	32	34	-20	25	8.465	0.000		BA8,9,10	-24	60	0	1403	29.845	0.000
双侧中央前回	BA4	-38	-18	54	88	11.144	0.000	双侧额中回	BA8	30	60	8	2359	33.174	0.000
	BA6	48	2	42	59	8.282	0.000		BA9	30	48	30	2359	32.151	0.000
双侧颞中回	BA21	58	-4	-30	57	6.196	0.000	右侧额下回	BA47	20	18	-22	266	29.734	0.000
	BA21	-62	-30	-4	15	5.928	0.000	双侧前扣带回	BA32	0	50	-6	656	39.723	0.000
右侧颞下回	BA20	54	-10	-36	46	12.183	0.000		BA32	-4	44	18	656	33.351	0.000
右侧中央后回	BA3	62	-14	30	20	8.251	0.000	右侧岛叶	BA13	40	18	2	749	36.730	0.000
	BA43	64	-14	20	163	12.299	0.000								

¹⁸F-FDG, ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose, ¹⁸F-脱氧葡萄糖; BA, Brodmann's area, Brodmann 分区; MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所

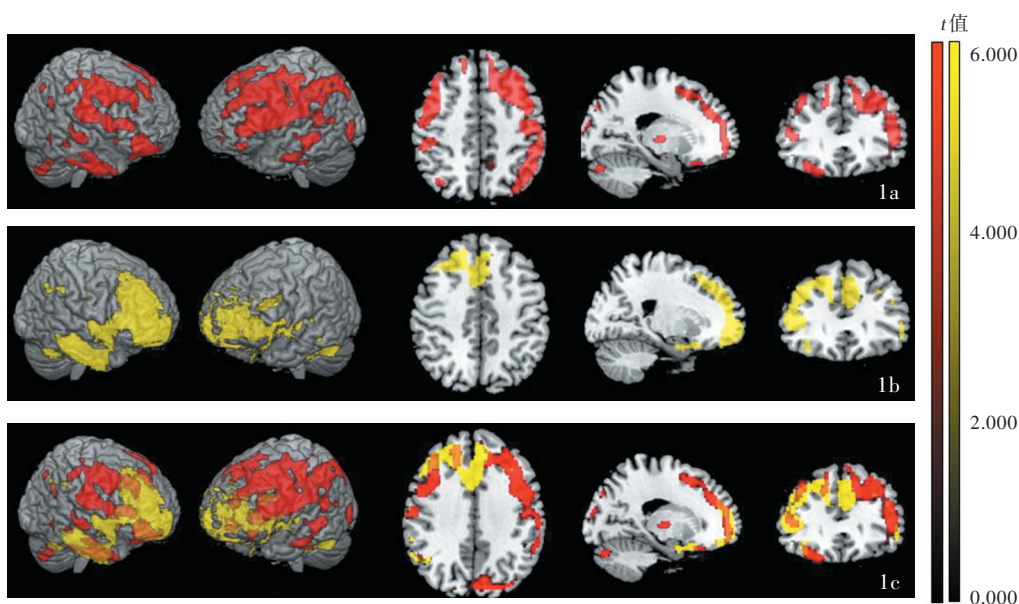


图 1 VBA 法对比分析 bvFTD 组与对照组各脑区 tau 蛋白沉积和葡萄糖代谢 ($P < 0.01$, FWE 校正) 1a 与对照组相比, bvFTD 组右侧额上回、双侧额中回和额下回、双侧中央前回, 双侧颞中回、右侧颞下回、右侧中央后回、左侧顶下小叶 tau 蛋白沉积(红色区域所示) 1b 与对照组相比, bvFTD 组双侧额上回和额中回、右侧额下回、双侧前扣带回、右侧岛叶葡萄糖代谢降低(黄色区域所示) 1c 右侧额上回、双侧额中回及右侧额下回同时存在 tau 蛋白沉积(红色区域所示)和葡萄糖代谢降低(黄色区域所示)

Figure 1 Comparison of tau protein deposition and glucose metabolism between bvFTD group and control group by VBA method ($P < 0.01$, FWE correction) Compared with the control group, tau protein deposition was observed in the right superior frontal gyrus, bilateral anterior central gyrus and inferior frontal gyrus, bilateral anterior central gyrus, bilateral middle temporal gyrus, right inferior temporal gyrus, right posterior central gyrus and left inferior parietal lobule in bvFTD group (red areas indicate, Panel 1a). Compared with the control group, glucose metabolism decreased in the bilateral superior frontal gyrus, bilateral middle frontal gyrus, right inferior frontal gyrus, bilateral anterior cingulate gyrus, and right insula in the bvFTD group (yellow areas indicate, Panel 1b). The right superior frontal gyrus, bilateral middle frontal gyrus, and right inferior frontal gyrus have both tau protein deposition (red areas indicate) and decreased glucose metabolism (yellow areas indicate, Panel 1c).

表 4 bvFTD 组与对照组患者各兴趣区 SUVR_{S16} 和 SUVR_{FDG} 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of SUVR_{S16} and SUVR_{FDG} between bvFTD group and control group in different ROIs ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	额叶	颞叶	顶叶	枕叶	楔前叶	海马
SUVR _{S16}							
对照组	10	1.23 ± 0.13	1.26 ± 0.08	1.19 ± 0.12	1.17 ± 0.08	1.24 ± 0.08	1.64 ± 0.15
bvFTD 组	12	1.76 ± 0.30	1.27 ± 0.17	1.36 ± 0.17	1.16 ± 0.11	1.55 ± 0.20	1.65 ± 0.16
<i>t</i> 或 <i>Z</i> 值		5.145	0.243	2.653	0.353	4.419	0.157
<i>P</i> 值		0.000	0.810	0.015	0.728	0.000	0.877
SUVR _{FDG}							
对照组	10	1.56 ± 0.24	1.49 ± 0.34	1.57 ± 0.40	1.87 ± 0.37	1.76 ± 0.44	0.10 ± 0.14
bvFTD 组	12	1.04 ± 0.10	1.43 ± 0.29	1.91 ± 0.33	2.06 ± 0.28	1.84 ± 0.31	1.06 ± 0.04
<i>t</i> 或 <i>Z</i> 值		4.412	0.287	0.098	0.958	0.304	1.161
<i>P</i> 值		0.002	0.781	0.924	0.363	0.768	0.276

SUVR, standardized uptake value ratio, 标准摄取值率; bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia, 行为异常型额颞叶痴呆

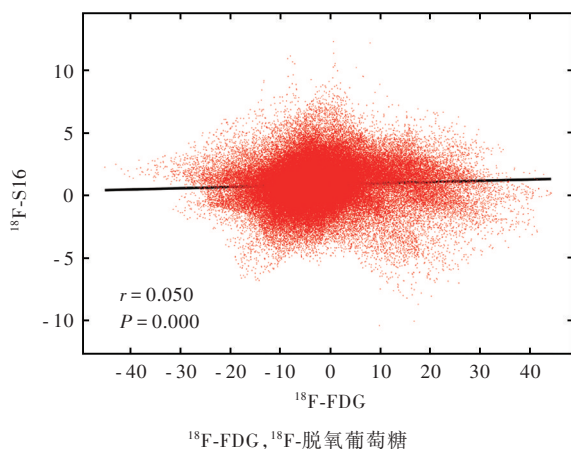


图 2 bvFTD 组 ¹⁸F-S16 与 ¹⁸F-FDG 全脑空间相关性散点图
Figure 2 Scattergram of ¹⁸F-S16 and ¹⁸F-FDG spatial correlation in bvFTD group.

表 5 bvFTD 患者 SUVR_{S16} 与 SUVR_{FDG} 的 Pearson 相关分析

Table 5. Pearson correlation between SUVR_{S16} and SUVR_{FDG} in bvFTD group

兴趣区	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
额叶	-0.702	0.011
颞叶	-0.295	0.521
顶叶	0.054	0.867
枕叶	-0.318	0.487
楔前叶	-0.110	0.814
海马	-0.318	0.487

(均 $P > 0.05$, 表 4)。

经 Pearson 相关分析显示, bvFTD 患者 ¹⁸F-S16 与 ¹⁸F-FDG 这两种示踪剂的全脑空间相关性较弱 ($r = 0.050, P = 0.000$; 图 2); 各兴趣区相关性中, bvFTD 患者仅双侧额叶 tau 蛋白 SUVR 值与葡萄糖 SUVR 值呈负相关 ($r = -0.702, P = 0.011$), 而双侧颞叶、顶叶、枕叶、楔前叶和海马 tau 蛋白 SUVR 值与葡萄糖 SUVR 值无相关性 (均 $P > 0.05$, 表 5)。

¹⁸F-S16 PET 图像视觉判读, bvFTD 组和对照组大脑皮质各结构显示清晰, 前者双侧额叶、顶叶、楔前叶和海马摄取增加, 后者大脑皮质无显著摄取, 两组均在基底节区、丘脑和脑干存在非特异性放射性滞留, 在脑白质、脉络膜、矢状窦均无非特异性摄

取 (图 3)。

讨 论

bvFTD 是额颞叶变性中病理异质性和遗传性最强的亚型, *MAPT* 基因变异致异常 tau 蛋白沉积是其主要病理学机制之一。 *MAPT* 基因定位于第 17 号染色体长臂 17q21, 编码 tau 蛋白, 通过选择性剪切外显子 10 产生包含 3 个微管结合的重复序列 (3R-tau) 和包含 4 个微管结合的重复序列 (4R-tau)。 *MAPT* 基因变异通过两种途径影响 tau 蛋白功能, 一是通过影响前信使 mRNA (前 mRNA) 选择性剪切改变 3R-tau 和 (或) 4R-tau 异构体比例, 从而产生病理性 3R-tau、4R-tau 和 3R/4R-tau, 最终导致不同类型 tau

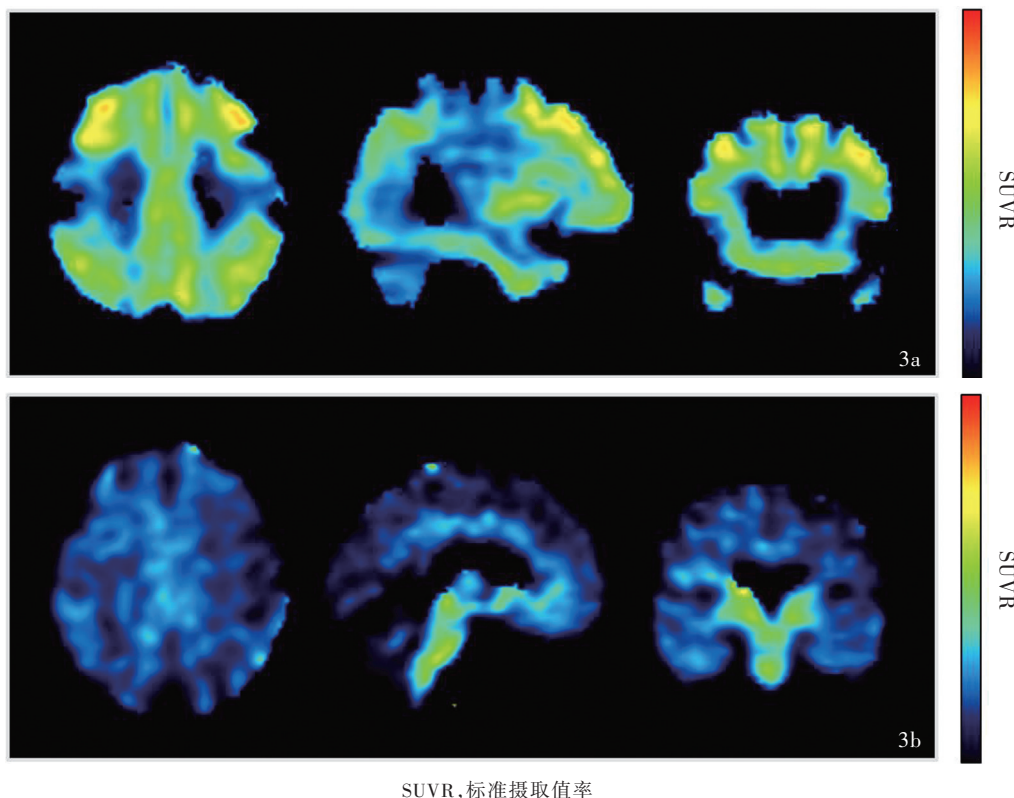


图 3 ^{18}F -S16 PET 显像所见 3a bvFTD 组患者双侧额叶、顶叶、楔前叶和海马摄取增加(黄绿色区域所示),脑白质、脉络膜、矢状窦无非特异性摄取 3b 对照组患者大脑皮质无显著摄取,脑干可见非特异性放射性滞留(黄绿色区域所示),脑白质、脉络膜、矢状窦亦无非特异性摄取

Figure 3 ^{18}F -S16 PET findings In bvFTD group, bilateral frontal, parietal, precuneus and hippocampal uptake increased (yellow and green areas indicate), with nonspecific uptake in white matter, choroid and sagittal sinus (Panel 3a). In control group, there was no significant uptake in the cerebral cortex, and non-specific radioactive retention could be seen in the brain stem (yellow and green areas indicate), and non-specific uptake in the white matter, choroid and sagittal sinus (Panel 3b).

蛋白病;二是从蛋白水平使 tau 蛋白过磷酸化,从而改变 tau 蛋白功能。基于此,额颞叶变性可以分为 3R-tau 蛋白病、4R-tau 蛋白病或混合性 3R/4R-tau 蛋白病,均属于原发性 tau 蛋白病^[8]。而阿尔茨海默病的 tau 蛋白病理改变继发于 β -淀粉样蛋白(A β)改变,即 tau 蛋白沉积系其他致病性蛋白聚集所触发,故称为继发性 tau 蛋白病^[9]。虽然两种疾病的主要致病性蛋白均与 tau 蛋白有关,但病理学研究显示其具有不同的超微结构和成熟度,影响不同细胞类型,如神经元、星形胶质细胞或少突胶质细胞等,形成不同的聚集形态(如球形 Pick 小体与神经原纤维缠结、簇生星形胶质细胞与星形胶质细胞斑块)和传播路径,影响不同脑区,最终进展为不同临床类型的神经系统变性疾病^[10]。

早期对脑组织 tau 蛋白的研究仅局限于病理学检查,随着 PET 技术的进步以及特异性 tau 蛋白示踪

剂的发展,使在体定性、定量检测脑组织 tau 蛋白沉积及其表达变化成为可能。tau 蛋白与其 PET 示踪剂的结合与 tau 蛋白成熟程度和超微结构具有相关性,直接影响额颞叶痴呆的 PET 结果。既往有文献报道 ^{18}F -flortaucipir(^{18}F -AV1451)、 ^{18}F -THK5351、 ^{18}F -PM-PBB3 在额颞叶痴呆 PET 显像中的应用,其中, ^{18}F -AV1451 主要用于与 3R/4R-tau 蛋白结合、 ^{18}F -THK5351 主要与 4R-tau 蛋白结合、 ^{18}F -PM-PBB3 则与全部 3R/4R-tau 和 4R-tau 蛋白结合,从而对不同结构的 tau 蛋白进行 PET 显像。然而上述示踪剂在部分脑区有“脱靶”现象,在中脑、脑膜、纹状体、脉络丛、矢状窦、血管畸形等区域呈非特异性摄取^[11],影响图像靶本比,尤其是脉络丛的非特异性摄取可影响邻近海马结构的图像分析^[12]。

本研究采用新型 tau 蛋白 PET 示踪剂 ^{18}F -S16,在以噻啉为母核的 THK 系列 tau 探针的基础上经过

结构改造和修饰获得一系列类似物,再经结合能力和特异性测定,发现 2-芳基喹啉类结构具有较高的靶向性和特异性,其中以 S16 探针效果最理想。我们课题组的前期研究显示,¹⁸F-S16 具有较好的稳定性、安全性和较强的亲脂性,对 tau 蛋白具有较高的靶向性和亲和力^[3],目前已用于阿尔茨海默病患者脑组织 tau 蛋白分布和负载量的检测,并显示出较好的靶本比,无脑膜、脑白质、脉络丛、矢状窦等脑区的非特异性摄取^[4]。但其在非阿尔茨海默病痴呆患者中的应用尚待进一步研究。因此,本研究对 bvFTD 患者进行¹⁸F-S16 PET 显像,视觉判读发现 bvFTD 患者大脑皮质各结构显示清晰,脑白质、脉络膜、矢状窦无非特异性摄取,但在基底节区、丘脑和脑干存在非特异性放射性滞留,与前期研究结果相一致^[4]。

本研究 VBA 法显示,bvFTD 患者在双侧额叶(额上回、额中回、额下回、中央前回)和双侧颞叶(颞中回、颞下回)存在¹⁸F-S16 摄取增加,与既往文献报道一致,在¹⁸F-THK5351 PET 显像中,bvFTD 患者额叶(前额叶、内侧额叶、眶额叶)、前下颞叶、前扣带回、岛叶和纹状体摄取增加^[13];在¹⁸F-PM-PBB3 PET 显像中,bvFTD 患者左侧额叶轻度摄取增加^[14]。Pearson 相关分析显示,bvFTD 患者双侧额叶 tau 蛋白 SUVR 值与葡萄糖 SUVR 值呈负相关,即¹⁸F-S16 摄取越多、¹⁸F-FDG 摄取越少。此外,¹⁸F-PI-2620 PET 与¹⁸F-FDG PET 的联合研究同样发现 tau 蛋白沉积与葡萄糖代谢降低呈负相关关系^[15]。¹⁸F-FDG 可以评估神经元突触活性,反映其能量代谢。bvFTD 早期出现神经突触功能障碍时,¹⁸F-FDG 摄取减少,表现为额叶(眶额叶、背外侧额叶、前内侧额叶)葡萄糖代谢降低^[16]。来自美国康奈尔大学威尔康奈尔医学院、巴克研究所、加利福尼亚大学旧金山分校的研究团队通过蛋白组学技术绘制出具有精细空间分辨率的多模态和动态 tau 蛋白互作组图谱,展示 tau 蛋白与突触、线粒体的作用机制:tau 蛋白与神经元线粒体相互作用,损伤线粒体功能,引起能量代谢障碍,从而出现葡萄糖代谢降低^[17],这可以解释 bvFTD 患者¹⁸F-S16 高摄取与¹⁸F-FDG 低摄取在额叶出现空间重叠的可能原因。

本研究半定量分析显示,bvFTD 患者双侧额叶、顶叶和楔前叶 tau 蛋白 SUVR 值高于对照者,双侧额叶葡萄糖 SUVR 值低于对照者。神经病理学研究显示,tau 蛋白沉积模式为细胞-细胞传播,其传播路径

遵循解剖模式,并具有朊蛋白特性。在以 3R/4R-tau 蛋白为代表的阿尔茨海默病患者脑组织中,其传播路径遵循 Braak 分级,即 tau 蛋白沉积表现为自内嗅皮质(Braak 分期 I ~ II 期)至边缘系统(Braak 分期 III ~ IV 期)、再至大脑皮质(Braak 分期 V ~ VI 期)的过程^[18]。在以 4R-tau 蛋白为代表的进行性核上性麻痹(PSP)和皮质基底节变性(CBD)患者脑组织中,tau 蛋白沉积传播路径为自基底节区至额叶、初级运动皮质(M1),再至脑干、小脑^[19]。但 tau 蛋白在 bvFTD 患者脑组织中的传播路径尚无统一论,以 3R-tau 蛋白为代表的皮克病,tau 蛋白沉积传播路径为自边缘系统、额叶、顶下小叶至皮质下结构、脑干,再至视觉皮质、小脑^[20]。tau PET 显像有助于揭示 tau 蛋白在脑组织的传播路径,尚待大样本队列研究的支持。

本研究是新型 tau 蛋白示踪剂¹⁸F-S16 在 bvFTD 患者中应用的初步探索,研究过程存在一定不足:样本量较小,在统计参数图和常规图像的判读上易对结果造成偏差;在图像视觉分析时,未对图像作出可量化的评价标准,也未进行人群一致性检验以评价视觉分析可靠性。尚待进一步扩大样本量,根据示踪剂浓集水平合理规划量化指标,促使¹⁸F-S16 PET 成为一种潜在有效评估脑组织 tau 蛋白沉积的影像学方法。

综上所述,本研究联合应用¹⁸F-S16 及¹⁸F-FDG 对 bvFTD 患者进行 PET 显像,VBA、半定量分析和图像视觉判读初步展示 bvFTD 患者 tau 蛋白异常沉积特点及其与葡萄糖代谢模式之间的关系。以非侵入性方式对 bvFTD 患者脑组织 tau 蛋白分布进行可视化研究,为阐明 bvFTD 发病机制及临床诊断与治疗提供了潜在客观依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ahmed RM, Hodges JR, Piguet O. Behavioural variant frontotemporal dementia: recent advances in the diagnosis and understanding of the disorder[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1281:1-15.
- [2] Peet BT, Spina S, Mundada N, La Joie R. Neuroimaging in frontotemporal dementia: heterogeneity and relationships with underlying neuropathology[J]. Neurotherapeutics, 2021, 18:728-752.
- [3] Zhou K, Yang F, Li Y, Chen Y, Zhang X, Zhang J, Wang J, Dai J, Cai L, Cui M. Synthesis and evaluation of fluorine-18 labeled 2-phenylquinoxaline derivatives as potential tau imaging agents[J]. Mol Pharm, 2021, 18:1176-1195.
- [4] Wang Y, Cai L, Zhou K, Cui M, Yao S. Biodistribution and

- dosimetry evaluation for a novel tau tracer [¹⁸F]-S16 in healthy volunteers and its application in assessment of tau pathology in Alzheimer's disease [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 9: 812818.
- [5] Expert Consensus Writing Group on Frontotemporal Degeneration, Geriatric Neurology Group, Geriatric Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on frontotemporal degeneration[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2014, 47:351-356.[中华医学会老年医学分会老年神经病学组额颞叶变性专家共识撰写组. 额颞叶变性专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47:351-356.]
- [6] Cai GJ, Zhang MY, Zhang SP, Wang JM, Zhou TX. Application validity of MMSE and BDRS[J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 1988, 14:298-299.[蔡国钧, 张明园, 张少平, 王纪明, 周天骅. MMSE 和 BDRS 的应用效度[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1988, 14:298-299.]
- [7] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 695-699.
- [8] Kong Y, Wu LY. Research progress of tau pet in frontotemporal dementia with MAPT gene mutation [J]. *Shi Yong Yi Xue Za Zhi*, 2020, 36:2157-2160.[孔雨, 武力勇. MAPT 基因突变额颞叶痴呆 tau 蛋白靶向正电子发射计算机断层显像技术研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36:2157-2160.]
- [9] Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, Villemagne VL, Aisen P, Vendruscolo M, Iwatsubo T, Masters CL, Cho M, Lannfelt L, Cummings JL, Vergallo A. The amyloid-β pathway in Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 5481-5503.
- [10] Zhang YD. A new classification of primary tau disease [J]. *Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2020, 33:401-406.[张颖冬. 原发性 Tau 蛋白病的新分类[J]. *临床神经病学杂志*, 2020, 33:401-406.]
- [11] Lin HM, Wu P, Zuo CT. Molecular imaging progress of positron emission tomography in frontotemporal dementia [J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2021, 29:686-689.[林华媚, 吴平, 左传涛. 额颞叶痴呆的正电子发射断层显像分子影像学研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2021, 29:686-689.]
- [12] Cai L, Wang Y, Yang HL, Li YS. Clinical research progress of ¹⁸F-AV1451 PET imaging in Alzheimer disease [J]. *Guo Ji Fang She Yi Xue He Yi Xue Za Zhi*, 2020, 44:507-514.[蔡莉, 王颖, 杨海磊, 李彦生. ¹⁸F-AV1451 PET 在阿尔茨海默病中的临床研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44:507-514.]
- [13] Nam G, Jeong HJ, Kang JM, Lee SY, Seo S, Seo HE, Park KH, Yeon BK, Ido T, Shin DJ, Noh Y. ¹⁸F-THK5351 PET imaging in the behavioral variant of frontotemporal dementia [J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2018, 17:163-173.
- [14] Su Y, Fu J, Yu J, Zhao Q, Guan Y, Zuo C, Li M, Tan H, Cheng X. Tau PET imaging with [¹⁸F]PM-PBB3 in frontotemporal dementia with MAPT mutation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76: 149-157.
- [15] Beyer L, Nitschmann A, Barthel H, van Eimeren T, Unterrainer M, Sauerbeck J, Marek K, Song M, Palleis C, Respondek G, Hammes J, Barbe MT, Onur Ö, Jessen F, Saur D, Schroeter ML, Rumpf JJ, Rullmann M, Schildan A, Patt M, Neumaier B, Barret O, Madonia J, Russell DS, Stephens AW, Roeber S, Herms J, Bötzel K, Levin J, Classen J, Höglinger GU, Bartenstein P, Villemagne V, Drzezga A, Seibyl J, Sabri O, Brendel M. Early-phase [¹⁸F]PI-2620 tau-PET imaging as a surrogate marker of neuronal injury [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47:2911-2922.
- [16] Whitwell JL. FTD spectrum: neuroimaging across the FTD spectrum [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 165:187-223.
- [17] Tracy TE, Madero-Pérez J, Swaney DL, Chang TS, Moritz M, Konrad C, Ward ME, Stevenson E, Hüttenhain R, Kauwe G, Mercedes M, Sweetland-Martin L, Chen X, Mok SA, Wong MY, Telpoukhovskaia M, Min SW, Wang C, Sohn PD, Martin J, Zhou Y, Luo W, Trojanowski JQ, Lee VMY, Gong S, Manfredi G, Coppola G, Krogan NJ, Geschwind DH, Gan L. Tau interactome maps synaptic and mitochondrial processes associated with neurodegeneration [J]. *Cell*, 2022, 185:712-728.e14.
- [18] Pascoal TA, Benedet AL, Ashton NJ, Kang MS, Therriault J, Chamoun M, Savard M, Lussier FZ, Tissot C, Karikari TK, Ottoy J, Mathotaarachchi S, Stevenson J, Massarweh G, Schöll M, de Leon MJ, Soucy JP, Edison P, Blennow K, Zetterberg H, Gauthier S, Rosa-Neto P. Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages [J]. *Nat Med*, 2021, 27: 1592-1599.
- [19] Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg PG, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies - still a challenge [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24:1112-1134.
- [20] Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, Meno-Tetang G, Duyckaerts C, Courade JP, Buée L. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139:3-25.

(收稿日期: 2022-12-08)

(本文编辑: 彭一帆)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。