

认知障碍与中枢生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002928

¹¹C-PIB-PET/CT 与神经心理量表在轻度认知功能障碍和阿尔茨海默病中的相关性研究

陈文鸿, 李松涛, 马阳阳, 赵 晴

(吉林大学中日联谊医院南湖神经内科、吉林省记忆与认知障碍疾病工程实验室, 长春 130000)



【摘要】目的:探索 ¹¹C-匹兹堡化合物 B 正电子发射断层扫描成像([N-methyl-¹¹C]-2-(4-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, positron emission tomography, ¹¹C-PIB-PET/CT) 与神经心理量表在轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI) 和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 的关系。**方法:**选取吉林大学中日联谊医院神经内科 2018 年 1 月至 2020 年 12 月符合纳入标准的阿尔茨海默病及轻度认知功能障碍门诊及住院患者 27 例, 收集患者一般资料、神经心理测试量表评分和 ¹¹C-PIB-PET/CT 成像, 使用 pMOD 软件对患者 ¹¹C-PIB-PET/CT 成像进行处理, 得到患者各脑区 ¹¹C-PIB 的标准摄取比值(standardized uptake value ratio, SUVR), 组间对比得到显著差异的脑区, 对所有患者具有显著差异的脑区 SUVR 与神经心理测试量表进行统计学分析。**结果:**①AD 组 SUVR 均值高于 MCI 组 SUVR 均值, 组间差异具有统计学意义($P<0.01$)。②2 组患者 SUVR 值具有统计学差异($P<0.01$)的脑区为: 左侧额下回($P=0.009$)、左侧额上回($P=0.008$)、左侧海马旁回及周围回($P=0.005$)、右侧海马旁回及周围回($P=0.002$)、左侧梭形回($P=0.002$)、右侧梭形回($P=0.003$)、左侧中央后回($P=0.003$)、右侧楔叶($P=0.008$)、左侧壳核($P=0.007$)、右侧壳核($P=0.003$)、右侧苍白球($P=0.006$)、右侧扣带回前部($P=0.004$)。③进一步将所有患者差异显著的脑区 SUVR 值与简易智能测试量表评分(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)行 Pearson 相关性分析。其中, 左侧额上回($r=-0.454, P=0.029$)、左侧海马旁回及周围回($r=-0.439, P=0.036$)、左侧梭形回($r=-0.421, P=0.045$)、左侧中央后回($r=-0.482, P=0.020$)SUVR 值与 MMSE 评分呈负相关($P<0.05$)。左侧额上回($r=-0.430, P=0.040$)、左侧海马旁回及周围回($r=-0.418, P=0.047$)、左侧梭形回($r=-0.454, P=0.030$)、左侧中央后回($r=-0.477, P=0.021$)、左侧壳核($r=-0.422, P=0.045$)、右侧壳核($r=-0.419, P=0.047$)SUVR 值与 MoCA 评分呈负相关($P<0.05$)。**结论:**①AD 组患者脑内 ¹¹C-PIB 的 SUVR 值显著高于 MCI 组患者。②AD 组与 MCI 组患者多个脑区 SUVR 值具有显著差异。③额上回(左)、海马旁回及周围回(左)、梭形回(左)、中央后回(左)、壳核(左、右)部位 Aβ 蛋白沉积水平与认知功能损害相关。研究结果可为 AD 的早期识别诊断提供一定的影像学证据。

【关键词】阿尔茨海默病; 轻度认知功能障碍; ¹¹C-匹兹堡化合物 B 正电子发射断层扫描成像; 神经心理测试量表

【中图分类号】R749.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-08-11

Study on the relationship between ¹¹C-PIB-PET/CT and neuropsychological scales in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease

Chen Wenhong, Li Songtao, Ma Yangyang, Zhao Qing

作者介绍: 陈文鸿, Email: 245338431@qq.com,

研究方向: 阿尔茨海默病。

通信作者: 赵 晴, 博士、吉林大学中日联谊医院主任医师、主任、博导。吉林省医学会神经病学专业委员会常委、痴呆及认知障碍学组副组长, 中国老年医学会认知及心理障碍分会委员, 中国微循环学会神经变性病专业委员会委员、东北分会常委, 中国卒中学会血管性认知障碍学组委员, 国际阿尔茨海默病防治协会首届神经认知分会委员, 中国中药协会脑病药物研究专业委员会常委, 中国老年学和老年医学会脑认知与健康分会常委, 吉林省医师协会神经病学分会委员、运动障碍学组常委, 吉林省卒中学会老年病学组委员; 中国全科医学杂志及中国组织工程学杂志外审专家; 现承担省部级课题 10 项, 可支配经费 400 万元; 发表文章 50 余篇, 其中 SCI 论文 20 篇, 核心期刊论文 30 余篇, 编著 1 部; 获吉林大学医疗成果奖 4 项。Email: zhaoqing@jlu.edu.cn。

基金项目: 吉林省科技发展计划资助项目(编号: 20200404076YY); 吉林省记忆与认知障碍疾病工程实验室资助项目(编号: 2020C054)。优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211122.1658.004.html> (2021-11-23)

(Department of Neurology, South Lake, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Jilin Provincial Laboratory of Memory and Cognitive Impairment Disease Engineering)

【Abstract】Objective: To explore the relationship between [N-methyl-¹¹C]-2-(4-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, positron emission tomography (¹¹C-PIB-PET/CT) and neuropsychological scales in mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). **Methods:** Twenty-seven outpatients and inpatients with AD and MCI who met the inclusion criteria were selected from the Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University from January 2018 to December 2020, and general information, neuropsychological test scale scores and ¹¹C-PIB-PET/CT imaging of them were collected.

The standardized uptake value ratio(SUVr) of ^{11}C -PIB in each brain region of the patients was obtained by processing the patient's ^{11}C -PIB-PET/CT imaging using pMOD software. The brain areas with significant differences were compared between the two groups, and the SUVr and neuropsychological test scale of all patients with statistical differences were statistically analyzed. **Results:** ①The mean value of SUVr in the AD group was higher than the mean value of SUVr in the MCI group, and the differences between groups were statistically significant ($P<0.01$). ②There were significant differences in the SUVr values of the brain regions of the two groups of patients ($P<0.01$); the left inferior frontal gyrus ($P=0.009$), left superior frontal gyrus ($P=0.008$), left parahippocampal gyrus and perirhinal gyrus ($P=0.005$), right parahippocampal gyrus and perirhinal gyrus ($P=0.002$), left gyrus ($P=0.002$), right gyrus ($P=0.003$), left postcentral gyrus ($P=0.003$), right cuneus ($P=0.008$), left cisternal nucleus ($P=0.007$), right cisternal nucleus ($P=0.003$), right pallidum ($P=0.006$) and right anterior cingulate gyrus ($P=0.004$). ③Further Pearson correlation analysis was performed between the significantly different SUVr values of brain regions and the scores of MMSE (Mini-Mental State Examination) and MoCA (Montreal Cognitive Assessment) scales in all patients. Among them, the SUVr values of the left superior frontal gyrus ($r=-0.454$, $P=0.029$), left parahippocampal gyrus and perirhinal gyrus ($r=-0.439$, $P=0.036$), left gyrus ($r=-0.421$, $P=0.045$), and left postcentral gyrus ($r=-0.482$, $P=0.020$) were negatively correlated with MMSE scores ($P<0.05$). The left superior frontal gyrus ($r=-0.430$, $P=0.040$), left parahippocampal gyrus and perirhinal gyrus ($r=-0.418$, $P=0.047$), left cingulate gyrus ($r=-0.454$, $P=0.030$), left postcentral gyrus ($r=-0.477$, $P=0.021$), left cisternal nucleus ($r=-0.422$, $P=0.045$) and right cisternal nucleus ($r=-0.419$, $P=0.047$) SUVr values were negatively correlated with MoCA scores ($P<0.05$). **Conclusion:** ①SUVr values of ^{11}C -PIB in the brain of patients in the AD group were significantly higher than those of patients in the MCI group. ②SUVr values in several brain regions were significantly different between patients in the AD and MCI groups. ③The levels of A β protein deposition in the superior frontal gyrus (left), parahippocampal gyrus and perirhinal gyrus (left), sphenoid gyrus (left), postcentral gyrus (left), and nucleus accumbens (left and right) are associated with MCI. These results can provide some imaging evidence for the early identification and diagnosis of AD.

[Key words] Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; [N-methyl- ^{11}C]-2-(4-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, positron emission tomography; neuropsychological test scale

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 在痴呆症中占比 50%~75%^[1-2]。其主要的病理特征包括脑内 β 淀粉样蛋白 (β amyloid, A β) 沉积形成的老年斑、tau 蛋白过度磷酸化形成细胞内神经原纤维缠结^[3-4]。主要临床症状包括认知功能下降、进行性记忆丧失, 随着疾病的进一步加重, 逐渐失去自理能力并出现精神症状等^[5], 给患者家庭及社会造成极大的负担。目前治疗 AD 的药物只可以暂时缓解患者的记忆症状和其他认知改变, 不能阻止或逆转 AD 的进展^[6]。AD 的前驱阶段是轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI)^[7]。在 MCI 阶段对患者进行干预和治疗能够延缓疾病进展, 降低 AD 的转化率, 让患者受益。目前临床上诊断 AD 通常结合患者的病史、症状、神经心理测试量表、血化验、脑脊液化验、影像学检查等^[2, 8]。神经心理测试量表在使用中具有操作简便、成本低廉的优点, 已广泛运用于临床^[9]。随着计算机及神经影像技术的发展, 也为 AD 的无创、早期识别诊断提供了可能。在 2004 年, 国外首次开展了 ^{11}C -匹兹堡

化合物 B 正电子发射断层扫描成像 ([N-methyl- ^{11}C]-2-(4-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, positron emission tomography, ^{11}C -PIB-PET/CT) 检查, 用于 AD 的早期识别诊断^[10]。国内使用 ^{11}C -PIB-PET/CT 诊断 AD 起步较晚, 目前的相关研究仍较少, ^{11}C -PIB-PET/CT 联合神经心理测试量表在 AD 及 MCI 疾病进展、病情评估方面的相关性研究需进一步探索。本研究基于 AD 及 AD 源性 MCI 患者的 ^{11}C -PIB-PET/CT, 对 A β 在 AD 与 MCI 中的分布差异进行初步探索, 结合神经心理测试量表进一步对 A β 沉积与认知功能损害的关系进行探讨, 为 AD 的早期识别诊断提供一定影像学证据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取吉林大学中日联谊医院神经内科 2018 年 1 月至 2020 年 12 月符合纳入标准的 AD 及 MCI 门诊及住院患者 27 例。纳入标准: ①AD 组诊断标准: 符合 2011 年美国国立

老化研究所和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA)修订的诊断标准^[11]; ②AD 源性 MCI 组诊断标准:符合 2011 年 NIA-AA 关于 MCI 的诊断^[12-13]; ③所有患者均行 ^{18}F -PIB-PET/CT 检查及相关神经心理测试量表; ④患者知情同意。排除标准:①合并卒中病史导致的认知障碍,多发脑梗死或严重脑白质病变或脑肿瘤等脑部疾病所致痴呆; ②失语不能配合者; ③合并精神类疾病患者; ④药物过量或滥用史; ⑤其他引起记忆和认知功能损害的神经系统疾病或非神经系统疾病。

1.2 一般资料

收集患者的一般资料,包括性别、年龄、教育水平、吸烟史、饮酒史、民族。对患者的一般资料进行整理及统计学分析。

1.3 神经心理测试量表

收集患者的简易智能测试量表评分(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分,对患者的 MMSE 及 MoCA 评分进行整理及统计学分析。

1.4 ^{18}F -PIB-PET/CT 检查及图像处理

本院 PET/CT 诊断设备为中国上海联影公司的 uMI510。从本院 PACS 系统中调取患者的 ^{18}F -PIB-PET/CT 成像。PET/CT 检查:所有患者行 PET/CT 检查前空腹至少 6 h 以上,血糖水平 $<11.1 \text{ mmol/L}$ 。检查前患者安静休息约 30 min,静脉注射 ^{18}F -PIB 后,确定扫描范围从头顶至小脑下端,行头部 PET/CT 断层显像,连续采集 90 min。PET 三维采集与 CT 在同一扫描范围内进行。

使用 pMOD 软件对 ^{18}F -PIB-PET/CT 图像进行处理。PET/CT 处理流程:①将 PET/CT 图像与 ICBM152 脑模板进行配准;②将配准后的图像进行标准化;③将标准化后的图像进行分割;④分割略图;⑤数据提取及统计;获得 Hammers-

N30R83 脑模板下各脑区的 ^{18}F -PIB 的标准摄取值(standardized uptake value, SUV),导入 Excel 表格进一步行统计分析。PET/CT 成像处理流程如图 1 所示。

1.5 统计学处理

应用 IBM SPSS 26.0 软件对上述收集的数据进行统计学整理及分析。使用 Shapiro-Wilk 检验样本正态分布情况。计数资料使用例数(百分比)表示,使用卡方检验比较组间差异。计量资料使用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,满足方差齐性时使用两独立样本 t 检验,不满足方差齐性时使用矫正 t 检验。对 ^{18}F -PIB 标准摄取比值(standardized uptake value ratio, SUVR)具有统计学差异的脑区与神经心理量表评分进行 Pearson 相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料及神经心理测试结果及分析

入组患者共 27 例,AD 组患者 18 例(66.67%),年龄 63~82 岁,平均年龄(74.61 ± 6.65)岁,男性 7 例(38.9%),女性 11 例(61.1%);MCI 组患者 9 例(33.3%),年龄 63~80 岁,平均年龄(73.00 ± 6.34)岁,男性 4 例(44.4%),女性 5 例(55.6%)。使用两独立样本 t 检验对 2 组患者年龄进行比较分析,结果显示 2 组患者年龄无统计学差异($P>0.05$);使用 Fisher 精确检验对 2 组患者性别、教育水平、吸烟史、饮酒史、民族进行比较,结果显示 2 组患者性别、教育水平、吸烟史、饮酒史、民族均无统计学差异($P>0.05$)。使用两独立样本 t 检验对 2 组患者 MMSE 及 MoCA 评分进行比较。结果显示,AD 组患者 MMSE 评分(11.39 ± 6.64)低于 MCI 组患者 MMSE 评分(25.00 ± 2.83),差异具有统计学意义($P<0.05$);AD 组患者 MoCA 评分(7.00 ± 5.39)低于 MCI 组患者 MoCA 评分(19.11 ± 4.70),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 1。

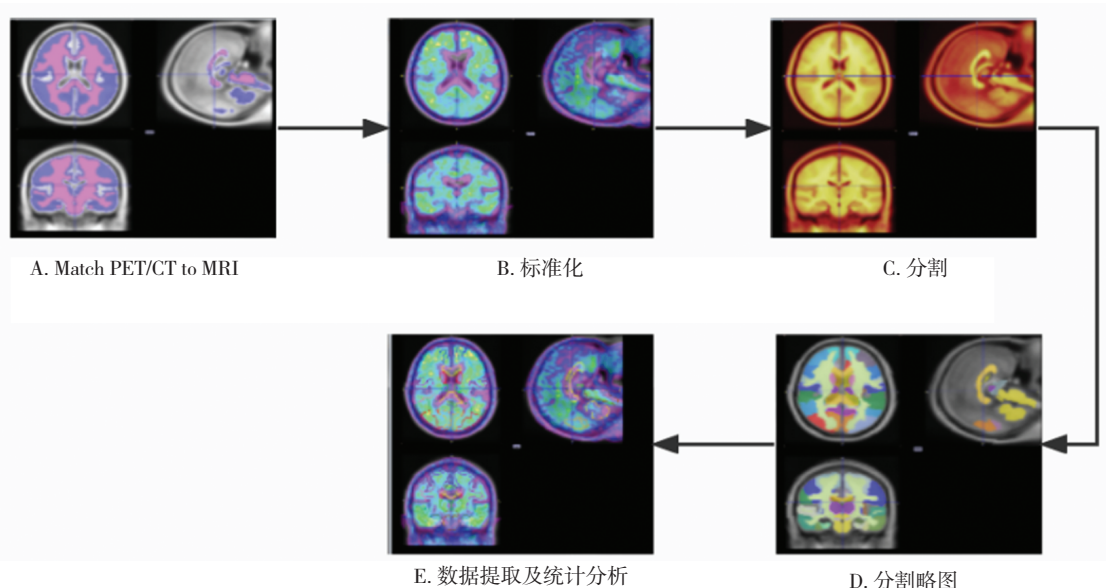


图 1 PET/CT 成像处理流程

表 1 一般资料及神经心理量表结果 ($n, \%; \bar{x} \pm s$)

指标	AD患者 ($n=18$)	MCI患者 ($n=9$)	t 值	P 值
一般资料				
性别(男)	7 (38.90)	4 (44.40)	—	1.000 ^a
年龄/岁	74.61 $\pm$ 6.65	73.00 $\pm$ 6.34	0.671	0.508 ^b
教育水平			—	0.192 ^a
文盲	2 (11.11)	1 (11.11)		
小学	1 (5.60)	0 (0.00)		
初中	5 (27.78)	0 (0.00)		
高中	7 (38.89)	4 (44.44)		
大学	2 (11.11)	4 (44.44)		
吸烟史			—	0.396 ^a
是	4 (22.22)	1 (11.11)		
否	14 (77.78)	8 (88.89)		
饮酒史			—	1.000 ^a
是	4 (22.22)	2 (22.22)		
否	14 (77.78)	7 (77.78)		
民族			—	0.333 ^a
汉	18 (100.00)	8 (88.89)		
其他	0 (0.00)	1 (11.11)		
神经心理量表评分				
MMSE	11.39 $\pm$ 6.64	25.00 $\pm$ 2.83	-5.842	0.000 ^b
MoCA	7.00 $\pm$ 5.39	19.11 $\pm$ 4.70	-5.727	0.000 ^b

注:a 指采用 Fisher 精确检验;b 指采用两独立样本 t 检验2.2 各脑区 ^{11}C -PIB 标准摄取值比结果比较

采用两独立样本 t 检验比较 2 组患者各脑区 ^{11}C -PIB 标准摄取值比(SUVR), 设置检验水准 $\alpha=0.01$, 结果显示 2 组患者 SUVR 值具有明显差异, AD 组 SUVR 均值 1.424 ± 0.203 , MCI 组 SUVR 均值 1.137 ± 0.236 , AD 组 SUVR 均值是 MCI 组 SUVR 均值的 1.25 倍, 差异具有统计学意义($P<0.01$)。所有脑区的 SUVR 值, AD 组患者均高于 MCI 组患者, 其中具有统计学差异($P<0.01$)的脑区为: 左侧额下回($P=0.009$)、左侧额上回($P=0.008$)、左侧海马旁回及周围回($P=0.005$)、右侧海马旁回及周围回($P=0.002$)、左侧梭形回($P=0.002$)、右侧梭形回($P=0.003$)、左侧中央后回($P=0.003$)、右侧楔叶($P=0.008$)、左侧壳核($P=0.007$)、右侧壳核($P=0.003$)、右侧苍白球($P=0.006$)、右侧扣带回前部($P=0.004$)。结果见表 2。

2.3 所有患者组间差异具有统计学意义的脑区 SUVR 与 MMSE 及 MoCA 评分相关性分析

选取组间具有显著差异的脑区, 采用 Pearson 相关性分析评价 2 组所有患者 SUVR 值与 MMSE 及 MoCA 评分的关系。结果显示, SUVR 值与 MMSE 评分具有相关性($P<0.05$)的脑区为左侧额上回($r=-0.454, P=0.029$)、左侧海马旁回及周围回($r=-0.439, P=0.036$)、左侧梭形回($r=-0.421, P=0.045$)、左侧中央后回($r=-0.482, P=0.020$); SUVR 值与 MoCA 评分具有相关性的脑区为左侧额上回($r=-0.430, P=0.040$)、左侧海马旁回及周围回($r=-0.418, P=0.047$)、左侧梭形回($r=-0.454, P=0.030$)、左侧中央后回($r=-0.477, P=0.021$)、左侧壳核($r=-0.422, P=0.045$)、右侧壳核($r=-0.419, P=0.047$)。结果见表 3。

表 2 各脑区 ^{11}C -PIB 标准摄取值比结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

脑区	AD($n=18$)	MCI($n=9$)	t 值	P 值
组间	1.424 $\pm$ 0.203	1.137 $\pm$ 0.236	3.101	0.005
左侧额中回	1.451 $\pm$ 0.407	1.023 $\pm$ 0.463	2.333	0.030
右侧额中回	1.402 $\pm$ 0.432	0.999 $\pm$ 0.460	2.129	0.045
左侧中央前回	1.438 $\pm$ 0.237	1.137 $\pm$ 0.348	2.473	0.022
右侧中央前回	1.448 $\pm$ 0.232	1.157 $\pm$ 0.356	2.387	0.026
左侧直回	1.343 $\pm$ 0.500	0.815 $\pm$ 0.431	2.602	0.017
右侧直回	1.356 $\pm$ 0.531	0.868 $\pm$ 0.430	2.305	0.031
左侧额下回	1.401 $\pm$ 0.361	0.916 $\pm$ 0.452	2.848	0.009
右侧额下回	1.358 $\pm$ 0.350	0.915 $\pm$ 0.414	2.759	0.012
左侧额上回	1.425 $\pm$ 0.308	1.005 $\pm$ 0.380	2.915	0.008
右侧额上回	1.394 $\pm$ 0.320	0.995 $\pm$ 0.388	2.689	0.014
左侧额下皮层	1.790 $\pm$ 0.811	1.077 $\pm$ 0.620	2.244	0.036
右侧额下皮层	1.837 $\pm$ 0.734	1.086 $\pm$ 0.573	2.596	0.017
左侧胼下区域	1.556 $\pm$ 0.647	1.030 $\pm$ 0.397	2.178	0.041
右侧胼下区域	1.614 $\pm$ 0.561	1.085 $\pm$ 0.338	2.534	0.019
左侧前额下皮层	1.983 $\pm$ 0.687	1.188 $\pm$ 0.790	2.554	0.018
右侧前额下皮层	1.960 $\pm$ 0.648	1.172 $\pm$ 0.651	2.840	0.010
右侧海马	1.423 $\pm$ 0.168	1.220 $\pm$ 0.235	2.423	0.025
左侧海马	1.359 $\pm$ 0.266	1.252 $\pm$ 0.297	0.897	0.380
右侧杏仁核	1.366 $\pm$ 0.212	1.112 $\pm$ 0.277	2.489	0.021
左侧杏仁核	1.318 $\pm$ 0.167	1.181 $\pm$ 0.321	1.347	0.192
右侧前颞叶内侧	1.159 $\pm$ 0.234	0.891 $\pm$ 0.393	2.062	0.052
左侧前颞叶内侧	1.150 $\pm$ 0.183	0.971 $\pm$ 0.413	1.432	0.167
右侧前颞叶外侧	1.033 $\pm$ 0.433	0.802 $\pm$ 0.339	1.352	0.191
左侧前颞叶外侧	1.088 $\pm$ 0.367	0.747 $\pm$ 0.420	2.058	0.052
右侧海马旁回及周围回	1.249 $\pm$ 0.265	0.888 $\pm$ 0.175	3.599	0.002
左侧海马旁回及周围回	1.201 $\pm$ 0.261	0.895 $\pm$ 0.152	3.171	0.005
右侧额上回后部	1.661 $\pm$ 0.373	1.277 $\pm$ 0.448	2.223	0.037
左侧额上回后部	1.736 $\pm$ 0.375	1.292 $\pm$ 0.493	2.453	0.023
右侧额中下回	1.272 $\pm$ 0.467	0.794 $\pm$ 0.315	2.690	0.014
左侧额中下回	1.231 $\pm$ 0.465	0.756 $\pm$ 0.377	2.568	0.018
右侧梭形回	1.239 $\pm$ 0.374	0.771 $\pm$ 0.223	3.367	0.003
左侧梭形回	1.280 $\pm$ 0.398	0.777 $\pm$ 0.200	3.498	0.002
左侧颞后回	1.509 $\pm$ 0.364	1.195 $\pm$ 0.312	2.128	0.045
右侧颞后回	1.530 $\pm$ 0.321	1.245 $\pm$ 0.244	2.270	0.034
左侧额上回前部	1.328 $\pm$ 0.352	0.941 $\pm$ 0.482	2.228	0.037
右侧额上回前部	1.277 $\pm$ 0.421	0.908 $\pm$ 0.429	2.036	0.055
左侧中央后回	1.527 $\pm$ 0.239	1.159 $\pm$ 0.274	3.410	0.003
右侧中央后回	1.470 $\pm$ 0.232	1.198 $\pm$ 0.297	2.461	0.023
左侧顶上回	1.700 $\pm$ 0.271	1.395 $\pm$ 0.270	2.636	0.015
右侧顶上回	1.667 $\pm$ 0.311	1.377 $\pm$ 0.231	2.401	0.026
左侧枕叶外侧残留	1.342 $\pm$ 0.338	1.102 $\pm$ 0.239	1.848	0.079
右侧枕叶外侧残留	1.334 $\pm$ 1.334	1.144 $\pm$ 0.159	1.888	0.073
左侧舌回	1.570 $\pm$ 0.363	1.267 $\pm$ 0.232	2.219	0.038
右侧舌回	1.538 $\pm$ 0.288	1.234 $\pm$ 0.181	2.814	0.010
左侧楔叶	1.551 $\pm$ 0.283	1.282 $\pm$ 0.208	2.458	0.023
右侧楔叶	1.591 $\pm$ 0.293	1.272 $\pm$ 0.171	2.938	0.008
左侧尾状核	1.531 $\pm$ 0.370	1.515 $\pm$ 0.421	0.095	0.925
右侧尾状核	1.545 $\pm$ 0.417	1.450 $\pm$ 0.411	0.534	0.599
左侧壳核	1.820 $\pm$ 0.371	1.379 $\pm$ 0.325	2.914	0.007
右侧壳核	1.823 $\pm$ 0.360	1.325 $\pm$ 0.338	3.315	0.003
左侧丘脑	1.663 $\pm$ 0.197	1.535 $\pm$ 0.287	1.266	0.219
右侧丘脑	1.709 $\pm$ 0.196	1.570 $\pm$ 0.305	1.341	0.194
左侧苍白球	1.691 $\pm$ 0.461	1.277 $\pm$ 0.296	2.387	0.026
右侧苍白球	1.755 $\pm$ 0.391	1.289 $\pm$ 0.306	3.024	0.006
胼胝体	1.249 $\pm$ 0.283	1.159 $\pm$ 0.245	0.783	0.442
左侧岛叶	1.650 $\pm$ 0.266	1.299 $\pm$ 0.412	2.490	0.021
右侧岛叶	1.596 $\pm$ 0.316	1.212 $\pm$ 0.388	2.601	0.017
左侧扣带回前部	1.943 $\pm$ 0.408	1.413 $\pm$ 0.573	2.596	0.017
右侧扣带回前部	2.031 $\pm$ 0.357	1.442 $\pm$ 0.518	3.239	0.004
左侧扣带回后部	1.689 $\pm$ 0.460	1.526 $\pm$ 0.486	0.813	0.425
右侧扣带回后部	1.791 $\pm$ 0.448	1.506 $\pm$ 0.443	1.499	0.149

表 3 所有患者 ^{11}C -PIB 标准摄取值比显著脑区 SUVR 值与神经心理量表相关性分析

SUVR	MMSE		MoCA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
组间	-0.428	0.041	-0.424	0.044
左侧额下回	-0.324	0.132	-0.344	0.108
左侧额上回	-0.454	0.029	-0.430	0.040
右侧扣带回	-0.188	0.390	-0.211	0.334
右侧海马旁回及周围回	-0.323	0.133	-0.290	0.180
左侧海马旁回及周围回	-0.439	0.036	-0.418	0.047
右侧梭形回	-0.324	0.132	-0.367	0.085
左侧梭形回	-0.421	0.045	-0.454	0.030
左侧中央后回	-0.482	0.020	-0.477	0.021
右侧楔叶	-0.295	0.172	-0.290	0.180
左侧壳核	-0.364	0.087	-0.422	0.045
右侧壳核	-0.347	0.105	-0.419	0.047
右侧苍白球	-0.316	-0.316	-0.406	0.055

3 讨 论

随着人口老龄化的进程,以阿尔海默病型痴呆为主的神经系统变性病已成为严重危害老年人健康的重要原因,给患者、患者家属和社会带来沉重负担^[14]。AD 的发病机制尚未明确,目前的机制假说包括 A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、炎症机制、氧化应激、胆碱能假说、线粒体机制、脑血管机制等^[15]。临床上治疗 AD 的药物只可以延缓疾病发展,却不能逆转阿尔海默病的进展^[16],早期的识别诊断并加以治疗可以减缓认知功能减退,减少 AD 相关的行为和精神症状的发生^[17]。AD 的临床诊断主要依靠神经影像学检查、血化验、脑脊液化验、神经心理测试等。 ^{11}C -PIB-PET/CT 可以量化脑内 A β 蛋白沉积,为识别可能进展为 AD 的 MCI 提供一定的影像学证据,通过结合神经心理学检查可提高 AD 的早期诊断的准确性,给予患者早期干预的机会,对预防 AD 的发生、延缓疾病的进展具有重要临床意义^[18]。但是,目前大规模的 ^{11}C -PIB-PET/CT 与 AD 及 MCI 的病理相关研究仍较少,PET/CT 联合神经心理测试量表在 AD 及 MCI 的疾病进展及病情评估的相关性研究方面尚需进一步探索。

神经心理量表对 MCI 及 AD 的诊断及鉴别诊断具有重要的意义。MMSE 的记忆评估内容相对简单,对认知功能障碍较为严重者比较敏感,但对仅表现为情景记忆损害的早期患者难以识别,而 MoCA 量表则强化了各项认知功能的评估方法,记忆评价效果优于 MMSE 量表,对于 MCI 患者的敏感性要

高于 MMSE 量表,对于鉴别中度和重度 AD 患者的意义较大^[19]。本研究对所有患者均进行了 MMSE 及 MoCA 量表评分,发现 AD 组的 MMSE 及 MoCA 评分均较 MCI 组患者低,结果具有统计学差异,表明 AD 患者的认知功能损害较 MCI 组患者严重,结果与既往研究一致^[20-21]。

既往研究表明,轻度认知功能障碍和阿尔茨海默病中, ^{11}C -PIB 在小脑中的结合可以忽略不计,选择小脑作为 PET 定量的对比区域是较好的选择,将各脑区 ^{11}C -PIB 标准摄取值 SUV 除以小脑摄取值可以得到各脑区标准摄取值比 SUVR^[22]。本研究对各脑区 SUVR 进行组间比较后发现 AD 与 MCI 具有显著差异的 A β 沉积部位为额下回(左)、额上回(左)、海马旁回及周围回(左、右)、梭形回(左、右)、中央后回(左)、楔叶(右)、壳核(左、右)、苍白球(右),与既往研究基本一致^[23-27]。

本研究进一步对 2 组患者具有显著统计学差异的脑区 SUVR 值与 MMSE 及 MoCA 评分作相关性分析,结果示左侧额上回 SUVR 与 MMSE 及 MoCA 评分具有负相关关系,即左侧额上回 A β 沉积越多,认知损害越严重。有文献报道,额叶是情景记忆提取的重要脑区,与人类记忆功能密切相关^[28],而 A β 沉积可能导致额叶部位神经元的损害,进一步导致 AD 患者记忆功能受损。左侧海马旁回及周围回 SUVR 值与 MMSE 及 MoCA 评分呈负相关,表明左侧海马旁回及周围回 A β 沉积与认知功能损害相关。海马旁回及周围回是内侧颞叶的重要组成部分,负责情景记忆提取、编码,与情景记忆功能高度相关^[29],本研究结果与该部位病理损伤导致认知障碍结果一致。梭形回是视觉信号编码相关皮层,与工作记忆处理和空间定位有关,本研究结果可能提示 AD 的工作记忆处理与空间定位受损跟此脑区的 A β 沉积也具有一定相关性。既往有研究表明基底节可以调控脑内运动神经通路,并参与情感表达、联想记忆等高级认知功能,而壳核位于基底节区,在 AD 早期阶段即可发生改变,导致总体的认知功能下降^[30]。此外,本研究发现这些与神经心理量表评分具有相关性的脑区存在明显的半球不对称性,更多集中在左侧,这可能与患者的主要认知缺陷相关,具体机制有待进一步研究。综上,A β 沉积可能会引起以上脑区神经元细胞的损伤,进一步导致认知功能的损害,但具体的疾病机制还需进一步行病理及神经解剖学探索。本研究基于 ^{11}C -PIB-PET/CT 成像,探索了 A β 在 AD 及 MCI 中的分布差异,进一步与神经心理测试量表进行了相关性研究,探讨了

A β 在脑内沉积分布与认知功能的关系,研究结果可为 AD 的早期识别诊断提供一定的影像学证据。

本研究尚有局限及不足之处,纳入的对象来源单一中心,样本量较小,未来将进一步探索(包括多中心的患者)PET/CT 与神经心理测试量表在 AD 及 MCI 诊断及预测中的临床应用价值。此外,本研究未匹配健康对照组,尽管本研究的目的是研究健康对照组与 MCI 及 AD 的关系,未来的研究应纳入健康对照,明确 MCI 及 AD 患者与健康人群的差异,进一步探索 AD 及 AD 源性 MCI 的相关病理生理机制。由于本研究样本量较小,对于 MMSE 及 MoCA 评分均只进行了总分的相关性分析,A β 沉积变化会对哪些认知领域造成影响未进行更深入的探索,后续研究应该纳入更多样本对此进行深究。

参 考 文 献

- [1] Bain LJ, Jedrzejewski K, Morrison-Bogorad M, et al. Healthy brain aging: a meeting report from the Sylvan M. Cohen Annual Retreat of the University of Pennsylvania Institute on Aging[J]. *Alzheimers Dement*, 2008, 4(6): 443–446.
- [2] Hane FT, Robinson M, Lee BY, et al. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 3: diagnosis and treatment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(3): 645–665.
- [3] Arendt T. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(1): 167–179.
- [4] Carreiras MC, Mendes E, Perry MJ, et al. The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(15): 1745–1770.
- [5] 李小玲, 杨 泽. 阿尔茨海默病致病机制及相关遗传易感基因[J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(3): 90–92.
- [6] Dong Y, Li XH, Cheng JB, et al. Drug development for Alzheimer's disease: microglia induced neuroinflammation as a target?[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 558.
- [7] Hojjati SH, Ebrahimzadeh A, Khazaei A, et al. Predicting conversion from MCI to AD by integrating rs-fMRI and structural MRI[J]. *Comput Biol Med*, 2018, 102: 30–39.
- [8] 梁 兵, 袁 芳. 国际新近阿尔茨海默病痴呆诊断标准解读[J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(6): 682–683.
- [9] Espinosa A, Alegret M, Pesini P, et al. Cognitive composites domain scores related to neuroimaging biomarkers within probable-amnesic mild cognitive impairment-storage subtype[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(2): 447–459.
- [10] Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 72(Pt A): 117–122.
- [11] Rowe CC, Villemagne VL. Brain amyloid imaging[J]. *J Nucl Med*, 2013, 41(1): 11–18.
- [12] 张美美, 张玉梅. 阿尔茨海默病生物标志物研究进展[J]. *中国医刊*, 2021, 56(1): 8–12.
- [13] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 183–194.
- [14] Gauthier S, Patterson C, Gordon M, et al. Commentary on "Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." A Canadian perspective[J]. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7(3): 330–332.
- [15] Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurologia*, 2000, 15(3): 93–101.
- [16] Diniz BS, Nunes PV, Yassuda MS, et al. Mild cognitive impairment: cognitive screening or neuropsychological assessment?[J]. *Braz J Psychiatry*, 2008, 30(4): 316–321.
- [17] Zhang S, Smailagic N, Hyde C, et al. ¹¹C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(7): CD010386.
- [18] Oddo S, Billings L, Kesslak JP, et al. A β immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome[J]. *Neuron*, 2004, 43(3): 321–332.
- [19] 李 阳, 李小凤. 4 种神经心理学量表在阿尔茨海默病早期诊断中的应用比较研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(4): 488–492.
- [20] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263–269.
- [21] Lim MYL, Loo JHY. Screening an elderly hearing impaired population for mild cognitive impairment using mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA)[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(7): 972–979.
- [22] Herholz K. PET studies in dementia[J]. *Ann Nucl Med*, 2003, 17(2): 79–89.
- [23] Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, et al. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study[J]. *Neurology*, 2011, 76(12): 1085–1090.
- [24] He W, Liu DH, Radua J, et al. Meta-analytic comparison between PIB-PET and FDG-PET results in Alzheimer's disease and MCI[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 17–26.
- [25] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B[B]. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 306–319.
- [26] Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, De Arcocha-Torres M, et al. A 5-year longitudinal evaluation in patients with mild cognitive impairment by ¹¹C-PIB PET/CT: a visual analysis[J]. *Nucl Med Commun*, 2019, 40(5): 525–531.
- [27] Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease[EB/OL]. [2021-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339253/>.
- [28] 肖 慧, 吴应行, 倪 萍, 等. 阿尔茨海默病不同频段低频振幅静息态功能磁共振成像研究[J]. *中国医疗设备*, 2014, 29(11): 5–10.
- [29] Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human *Hippocampus* and spatial and episodic memory[J]. *Neuron*, 2002, 35(4): 625–641.
- [30] Roh JH, Qiu AQ, Seo SW, et al. Volume reduction in subcortical regions according to severity of Alzheimer's disease[J]. *J Neurol*, 2011, 258(6): 1013–1020.

(责任编辑: 冉明会)