

轻度认知功能障碍 ^{11}C -PIB PET 连续动态显像结果分析

郭喆¹, 姚树林², 张锦明², 尹大一², 田嘉禾², 冯惠茹¹, 贾建军³, 孙彬彬³

1. 北京军区总医院核医学科, 北京 100700
2. 解放军总医院核医学科, 北京 100853
3. 解放军总医院神经内科, 北京 100853

摘要 为探讨轻度认知功能障碍(MCI)患者碳-11 标记的匹兹堡化合物 B (^{11}C -PIB) 正电子放射断层摄影术(PET) 显像的特点, 评价 MCI 患者 ^{11}C -PIB PET 脑显像的临床价值, 严格筛选 3 组受试者: MCI 患者 8 例, 阿尔茨海默病(AD) 对照组 6 例, 健康对照(HC) 组 7 例。每位受试者均采用连续动态采集程序采集脑 PET 图像。通过视觉分析各组受试者的图像, 总结成像特点。采用感兴趣区域(ROI) 方法划取大脑皮层各叶和皮下核团, 得出各个脑区不同时间点的标准吸收值(SUV), 根据 SUV 绘出时间-放射性曲线。并选取 45min 时间点的 SUV, 计算出 45min 时各脑区与小脑的 SUV 比值并进行统计分析。结果发现, MCI 组中一部分受试者 PET 图像特点与 HC 组相似; 脑内放射性清除较快, 而另外一部分受试者的脑内放射性清除则较慢。将 MCI 按照显像结果分为 AD 类似组及 HC 类似组进行分析后发现, AD 类似组与 AD 组之间的清除率及脑区/小脑比值相比差异无统计学意义, 而 AD 类似组与 HC 组之间的结果比较类似于 AD 组与 HC 组的比较结果。HC 类似组与 HC 组之间的清除率及脑区/小脑比值相比差异无统计学意义, 而 HC 类似组与 AD 组之间的结果比较则类似于 HC 组与 AD 组的比较结果。 ^{11}C -PIB PET 脑显像在不同 MCI 患者脑内的显像特点不同, 因而有可能成为判断 MCI 预后的一种方法。

关键词 阿尔茨海默病; 轻度认知功能障碍; 正电子放射断层显像; ^{11}C -PIB

中图分类号 R817.4

文献标志 A

文章编号 1000-7857(2010)15-0021-05

Dynamic Imaging of Mild Cognitive Impairment with ^{11}C -PIB

GUO Zhe¹, YAO Shulin², ZHANG Jinming², YIN Dayi², TIAN Jiahe², FENG Huiru¹, JIA Jianjun³, SUN Binbin³

1. Department of Nuclear Medicine, PLA The Military General Hospital of Beijing, Beijing 100700, China
2. Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
3. Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract The early diagnosis and treatment is very important for patients with Alzheimer's Disease (AD), which can be progressed from Mild Cognitive Impairment (MCI). The aims of this study include: (1) to determine the localization and the load of the beta-amyloid protein in the brains of MCI patients *in vivo* using ^{11}C -PIB PET dynamic imaging; (2) to evaluate the clinical value of ^{11}C -PIB PET imaging in MCI. 21 subjects, which were divided into three groups: 8 patients with MCI, 6 with AD, and 7 as Health Control (HC). All patients underwent sequential emission PET scans of brain after ^{11}C -PIB administration. All ^{11}C -PIB PET images were visually interpreted and analyzed by the Region of Interest (ROI) method. The attenuation-corrected PET images were semi-quantitatively analyzed using Standardized Uptake Value (SUV). Dynamic SUV data and curves were obtained as a function of time from 0 to 55 minutes of post-injection time. The ratio of radioactivity clearance and ratio of SUV of targeted brain regions vs cerebellum at 45min

收稿日期: 2010-06-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(30670586)

作者简介: 郭喆, 博士研究生, 研究方向为影像医学与核医学, 电子信箱: gguzhe2002@163.com; 田嘉禾(通信作者), 教授, 研究方向为影像医学与核医学, 电子信箱: tianjh@vip.sina.com.cn

were calculated for statistical analysis. The dynamic images show that ^{11}C -PIB passes cross the blood-brain barrier very rapidly, and clears rapidly in healthy brain. The results of applying the visual and ROI method indicate that AD patients typically show marked retention of ^{11}C -PIB in related cortex where a large amount of amyloid is deposited. In MCI patients, the PET image of some patients are HC-like, and others are AD-like. Therefore, the MCI patients can be divided into 2 groups (HC-like group and AD-like group) for analysis, and the visual interpretations are consistent with the statistical analysis results. There are no significant difference observed in the data between HC-like group and HC group, and between AD-like group and AD group, respectively. It is concluded that ^{11}C -PIB PET imaging can provide reliable quantitative information about beta-amyloid protein in living AD and MCI patients, and ^{11}C -PIB PET imaging is a promising method to evaluate the prognosis of MCI.

Keywords Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; positron emission tomography; ^{11}C -PIB

0 引言

淀粉样 β 蛋白形成的老年斑是阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 的特征性病理改变之一, 靶向于淀粉样 β 蛋白斑块的 ^{11}C 标记的荧光分子显像探针 ^{11}C -OH-BTA-1 (^{11}C -PIB), 可染色 AD 患者脑中的老年斑, 在 AD 的诊断、鉴别诊断和药物研发方面有极大的应用潜力^[1]。AD 目前无法彻底根治, 因此早期发现和干预是重要措施, 而 AD 早期识别的中心是发现轻度认知功能障碍 (Mild Cognitive Impairment, MCI)。本实验采用 ^{11}C -PIB 用于 MCI 脑正电子发射断层摄影术 (Positron Emission Tomography, PET) 显像, 分析其显像特点, 评价 MCI 患者 ^{11}C -PIB PET 脑显像的临床价值。

1 材料和方法

1.1 受试对象分组

入组研究对象都经过严格筛选以确保研究基础的正确性。AD 对照组: AD 患者 6 例, 男性 4 例, 女性 2 例, 年龄 60~79 岁, 平均 68.83 ± 7.62 岁。入组标准参照国际上采用的美国国立神经病语言障碍卒中研究所/阿尔茨海默病及相关疾病协会 (NINCDS/ADRDA) 标准和诊断统计手册第四版修订本 (DSM-IV) 标准, 最小均方差 (MMSE) ≤ 23 , Hachinski 缺血指数 4 分以下^[2]。临床症状符合痴呆诊断标准及病情发展的特殊模式 (隐袭起病, 逐渐进行性的退变过程), 排除可引起痴呆的其他躯体和脑的疾病。轻度认知功能障碍 (MCI) 组: MCI 患者 8 例, 男性 4 例, 女性 4 例, 年龄 66~79 岁, 平均 72.75 ± 4.36 岁。入选标准参照欧洲 AD 协会 MCI 工作组于 2005 年提出的 MCI 诊断标准, 即: ① 患者或亲属主诉认知障碍; ② 患者或亲属报告其认知功能在过去 1 年里与以往相比出现衰退; ③ 临床评定证明存在认知障碍 (记忆障碍或其他项认知功能障碍); ④ 没有严重的日常生活能力减退 (但是复杂的日常活动, 患者可能存在一定困难); ⑤ 没有痴呆。健康对照 (Health Control, HC) 组: 正常对照 7 例, 男性 5 例, 女性 2 例, 年龄 50~82 岁, 平均 64.85 ± 12.53 岁。根据受试者的既往史及相应的临床检查 (神经专科检查), 实验室检查排除了重大脑部疾病, CT、MR 等影像学证实无占位性及感染性病变, 脑内梗死灶少于 3 个且病灶直径不超过 1.0cm, 均位于半卵圆中心或基底节区, 无白质疏松, 智能检查正常。检查前对所有受试者均做

了解释说明工作, 受试者或其亲属签署知情同意书。

1.2 ^{11}C -PIB PET 显像

PET 扫描仪型号为 Siemens ECAT EXACT HR⁺, ^{11}C -PIB 由北京军区总医院 PET 中心制备, 放射化学纯度 $>95\%$ 。注射前受试者安静休息 30 min。于床旁肘静脉弹丸式注射 ^{11}C -PIB 185~370MBq 后, 立即启动动态采集程序, 按照下述顺序行脑 PET 图像采集: $4 \times 30\text{s}$, $1 \times 60\text{s}$, $3 \times 120\text{s}$, $2 \times 180\text{s}$, $2 \times 300\text{s}$, $3 \times 600\text{s}$, 透射扫描 5min, 共 60min, 3D 采集模式, FBP 重建得到脑横断面、冠状面和矢状面各断层图像。

1.3 图像数据处理和分析

1.3.1 脑动态采集结果分析方法

在动态采集得到的 15 帧图像中选取脑图像结构最清晰的一帧, 在横断面图像上划感兴趣区域 (Region of Interest, ROI), 每位受试者在额叶、顶叶、颞叶、枕叶及小脑部位各选取 3 个层面划区取 ROI, 设定 ROI 为椭圆形, 大小为 $1\text{cm} \times 3\text{cm}$ 。纹状体、丘脑、脑桥及海马 ROI 选在放射性摄取最高的层面划区, 大小约为 $1\text{cm} \times 1.5\text{cm}$, 共选取 3 个 ROI 测取计数。白质在半卵圆中心选取 3 个 ROI 测量计数^[1], 每一部位分左右两侧测定。计算机可给出每一 ROI 在 15 帧图像中的标准吸收值 (Standardized Uptake Value, SUV)。均利用平均值生成各个脑区的时间-放射性曲线。

1.3.2 三组显像结果图像分析方法

视觉分析图像时, 注意图像位置校正是否正确, 脑萎缩程度, 重点观察每位受试者在注射药物后随时间的放射性清除情况。ROI 统计分析: 所有受试者选取注射后 5min 和 45min (分别为第 6、14 帧) 时各脑区的 SUV 按如下方法进行统计分析。

1) 3 组患者各脑区左右两侧 SUV t 检验。

2) 分别计算两侧额叶、顶叶、颞叶、枕叶、纹状体、丘脑、小脑、白质及脑桥在 5~45min 的放射性清除率: $5 \sim 45\text{min}$ 清除率 = $[(5\text{minSUV} - 45\text{minSUV}) / 5\text{minSUV}] \times 100\%$ 。

3) 计算各脑区 SUV 与小脑 SUV 的比值 (第 14 帧, 45min)。

4) 3 组受试者的计算结果, 用 Stata 7.0 统计软件进行 t 检验分析, 分别比较 HC 组和 AD 组、HC 组和 MCI 组间的差异 (用成组设计 t 检验的统计方法) 计算出统计 P 值 (其中 MCI 组结果复杂, 分为两种情况分别进行统计, 见结果部分)。

2 结果

2.1 动态显像结果

图 1 给出了 3 组受试者的颞叶、小脑、白质部位的时间-放射性曲线。由 HC 组动态显像可以看出,¹¹C-PIB 能够迅速

通过血脑屏障,注射后 3~6min 脑内放射性达最高。随时间延长,各部位放射性开始逐渐清除。但是 3 组之间放射性清除速度不同,HC 组放射性清除最快,AD 组放射性清除最慢,MCI 组处于二者之间。

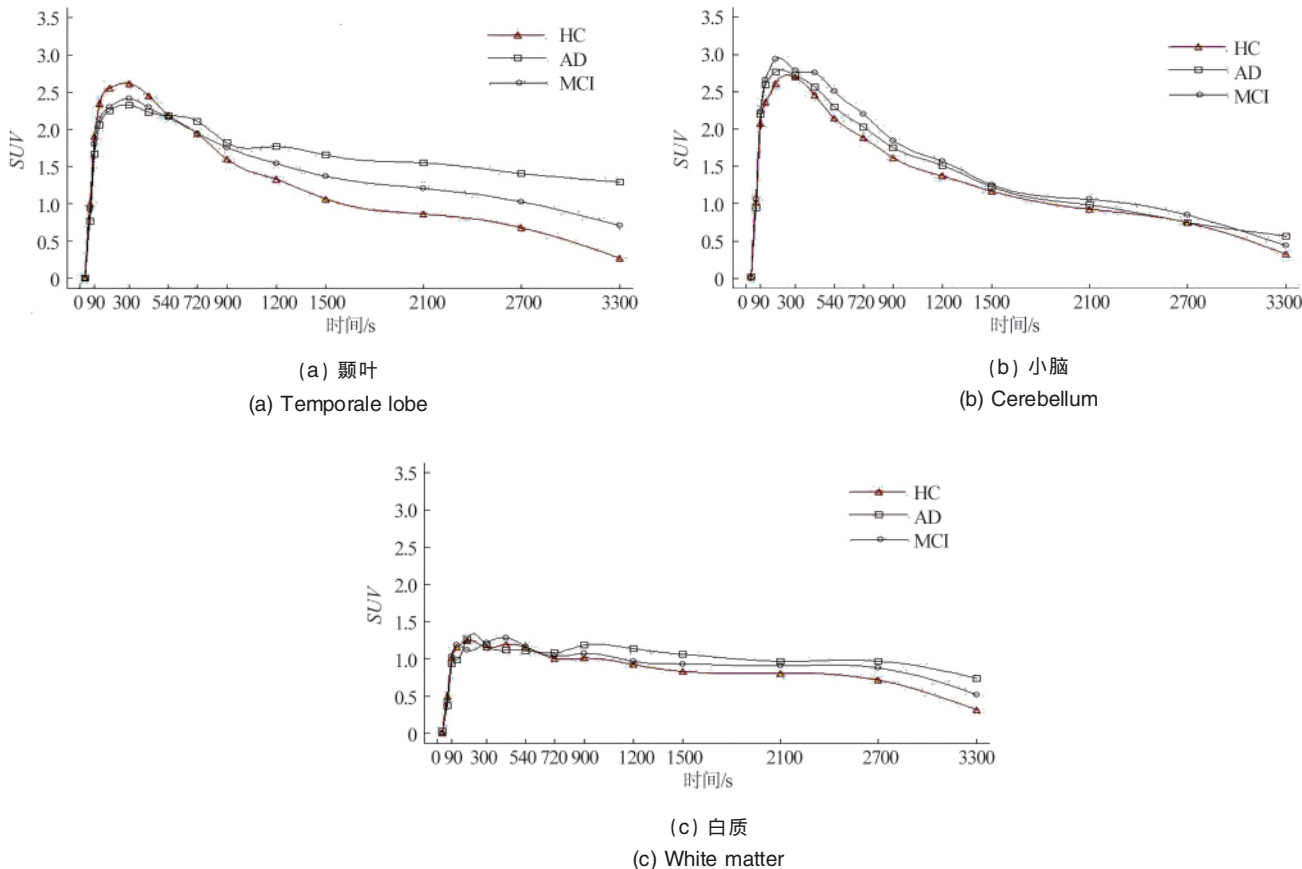


图 1 3 组受试者颞叶、小脑、白质部位的时间-放射性曲线
Fig. 1 Time-activity curve of temporale lobe, cerebellum and white matter of three groups

2.2 视觉分析

HC、AD 患者、MCI 患者的 ¹¹C-PIB PET 脑成像特点见图 2。HC 组:3~6min 时大脑皮层及皮层下核团显示清晰;小脑对称;白质放射性摄取较低。随后放射性从脑内逐渐清除。至 15 帧图像(55min)时皮层及皮层下核团放射性均已基本清除,脑结构分辨不清。AD 组:3 个时段放射性清除情况与 HC 组图像明显不同,AD 患者 3~5min 时脑内放射性摄取较 HC 组略高,放射性清除明显减慢,至 15 帧图像时脑内仍有较高的放射性分布,皮层及皮层下结构仍较清晰。但是小脑部位放射性清除比较快,至 15 帧图像时小脑放射性基本同本底,结构不清。MCI 组:¹¹C-PIB PET 显像结果可分为两种情况,一部分患者(4 例)显像结果类似于 HC 组(MCI-1),另外一部分患者(4 例)显像结果基本类似于 AD 患者(MCI-2),皮层及部分皮层下核团放射性清除较慢。

2.3 统计结果

ROI 方法半定量分析结果见表 1,表 2。3 组患者各脑区

左右两侧 SUV 的差别无统计学意义($P>0.05$),因此在后来的统计中应用左右两侧均值进行统计。

HC 组与 AD 组比较可以看出,AD 患者大脑皮层及纹状体、丘脑、海马的放射性清除(5~45min 清除率 75%~81%)明显较健康老年人减慢(5~45min 清除率 47%~65%, $P<0.05$)。两组小脑放射性清除率之间无差别($P>0.05$)。两组受试者的白质放射性分布均始终处于较低水平,且放射性清除均很缓慢(两组 5~45min 清除率均为 22%~31%, $P>0.05$)。比较 AD 组和 HC 组两组脑区/小脑比值,除脑桥/小脑及白质/小脑外,其余脑区与小脑的比值两组之间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

HC 组与 MCI 组比较可以看出,视觉分析将 MCI 组分为两种情况,HC 类似组(MCI-1)和 AD 类似组(MCI-2)。MCI-1 与 HC 组的清除率及脑区/小脑比值相比差异无统计学意义($P>0.05$),而 MCI-1 与 AD 组的比较结果则类似于 HC 组与 AD 组的比较结果。MCI-2 与 AD 组的清除率及脑区/小脑比值相比差异无统计学意义($P>0.05$),而 MCI-2 与 HC 组的比

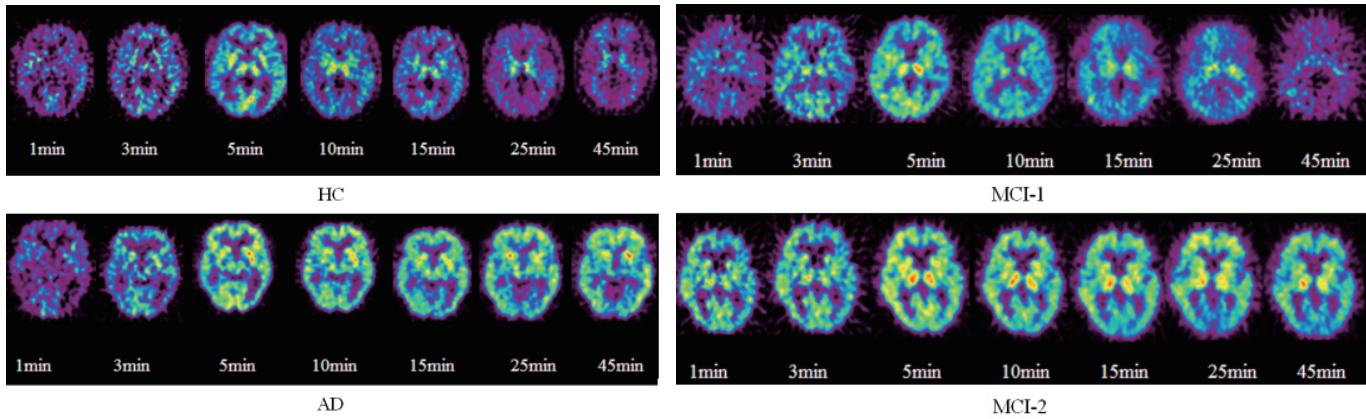


图 2 3 组受试者连续脑动态采集图像
Fig. 2 Brain dynamic images of three groups

表 1 3 组之间 5~45min 清除率比较结果
Table1 Comparison of clearance ratio of 5~45min between three groups

	HC vs AD		HC vs MCI-1		HC vs MCI-2		AD vs MCI-1		AD vs MCI-2	
	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
额叶	5.538	0.000*	0.266	0.801	3.645	0.008*	3.514	0.005*	1.878	0.102
顶叶	5.013	0.000*	0.365	0.729	3.610	0.009*	2.988	0.009*	2.581	0.036*
颞叶	6.077	0.000*	2.265	0.108	3.815	0.007*	3.476	0.004*	1.622	0.149
枕叶	4.310	0.001*	1.090	0.325	3.629	0.008*	2.822	0.067	2.689	0.031*
纹状体	5.920	0.000*	0.394	0.710	4.450	0.003*	2.677	0.070	1.496	0.179
脑桥	3.056	0.011*	2.353	0.065	6.589	0.003*	1.665	0.194	0.549	0.600
海马	3.903	0.003*	1.910	0.114	2.513	0.040*	2.513	0.009*	2.165	0.066
丘脑	3.694	0.004*	1.667	0.157	3.931	0.006*	1.772	0.174	0.272	0.794
白质	1.171	0.266	1.954	0.108	1.976	0.089	1.286	0.289	2.697	0.062
小脑	1.682	0.120	0.681	0.526	1.527	0.170	0.238	0.827	1.049	0.329

注:*, 差别具有统计学意义。

Note: *, difference with statistical significance.

表 2 3 组之间 45min 时脑区/小脑比值比较结果
Table 2 Comparison of brain regions/cerebellum ratio of 45min between three groups

	HC vs AD		HC vs MCI-1		HC vs MCI-2		AD vs MCI-1		AD vs MCI-2	
	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
额叶	7.089	0.000*	0.837	0.441	3.381	0.012*	8.066	0.004*	1.554	0.164
顶叶	7.282	0.000*	0.462	0.664	3.068	0.018*	7.072	0.005*	0.912	0.391
颞叶	6.752	0.000*	0.991	0.367	2.794	0.026*	12.31	0.001*	1.353	0.218
枕叶	4.055	0.002*	0.313	0.766	1.861	0.105	3.407	0.042*	0.942	0.377
纹状体	5.144	0.000*	0.863	0.427	2.568	0.037*	10.86	0.002*	0.461	0.658
脑桥	1.722	0.113	2.606	0.053	1.437	0.194	4.408	0.022*	1.171	0.279
海马	4.460	0.003*	0.224	0.831	2.479	0.040*	4.026	0.028*	1.522	0.171
丘脑	5.246	0.000*	0.489	0.645	2.509	0.040*	5.891	0.009*	0.327	0.752
白质	1.778	0.103	1.530	0.186	2.139	0.069	1.188	0.320	2.697	0.058

注:*, 差别具有统计学意义。

Note: *, difference with statistical significance.

较结果则类似于 AD 组与 HC 组的比较结果。

3 讨论

AD 的诊断主要依靠临床标准,缺少准确的生物学标准。AD 患者脑内老年斑(主要成分为 βA_4 淀粉样蛋白) PET 脑显像研究方面目前有 ^{18}F -FDDNP 和 ^{11}C -PIB 两种显像剂已进入临床研究阶段。

^{11}C -PIB 是脂溶性小分子化合物,可随血流快速通过血脑屏障,之后能快速从健康脑组织内洗脱。但 ^{11}C -PIB 在 AD 脑内放射性清除缓慢,AD 患者和健康老年人之间有明显不同的显像特点,因此 ^{11}C -PIB PET 显像用于 AD 的诊断还是有临床应用潜力的。但是因为 AD 目前无法根治,因此早期发现、早期干预是影响 AD 预后的重要措施,2001 年精神病学会年会对痴呆早期认识、早期诊断、早期治疗的指导方针,其中指出早期识别的中心是发现 MCI 患者。MCI 特指那些记忆或认知功能下降但未达到痴呆标准的老年人,MCI 发展成痴呆的危险性高于正常人群,向 AD 的年转化率是正常人群的 10 倍。

本研究将 ^{11}C -PIB PET 成像用于 MCI 患者的脑显像以探讨 MCI 患者脑内老年斑的沉积情况,结果发现 MCI 患者的显像结果出现了两种不同的情况,一部分 MCI 患者显像结果视觉判断与 HC 相似,而另一部分则与 AD 相似,统计结果与视觉判断基本一致。Price 和 Okello 等^[3-4]也描述了 ^{11}C -PIB 在 MCI 脑内的淀粉样沉积情况,结果与本实验类似;而临床上 MCI 患者的预后也是分为两种情况的,一部分 MCI 患者可最终发展为可确诊的 AD,而另有 40%~50% 的 MCI 患者在 10 余年的随诊中也未发展到 AD 的程度。

Anton Forsber^[5]在对 MCI 病人的随访研究中将 MCI 病人分为转化为 AD 及未转化为 AD 两组,随访过程中转化为 AD

的 MCI 病人组最初的 ^{11}C -PIB 显像顶、额、颞等部位 PIB 结合量增高,与 AD 组之间差别无统计学意义。而未转化为 AD 的 MCI 病人 PIB 结合量与健康老年人之间的差别无统计学意义,且比 AD 组低得多。

4 结论

目前研究者们均认为 ^{11}C -PIB PET 在评价 MCI 病人的预后及筛查发现潜在 AD 患者方面极可能是一种敏感的方法。当然这还需要长期的跟踪随访研究来进一步证实 ^{11}C -PIB 脑内滞留量增高与日后 AD 发病之间的关联性。

综上, ^{11}C -PIB PET 显像用于 MCI 的评价是有潜力的,但仍需大量的病例进行进一步的分析研究。

参考文献 (References)

- [1] Degerman G M, Lindau M, Wall A, *et al.* Pittsburgh compound-B and Alzheimer's disease biomarkers in CSF, plasma and urine: An exploratory study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 29(3): 204-212.
- [2] 贾建军,王鲁宁,汤洪川,等.老年性痴呆病人血清 β 淀粉样蛋白含量放射免疫测定[J]. *中华老年医学杂志*, 2005, 24: 176-178.
Jia Jjianjun, Wang Luning, Tang Hongchuan, *et al.* *Chinese Journal of Geriatrics*, 2005, 24: 176-178.
- [3] Price J C, Klunk W E, Lopresti B J, *et al.* Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and pittsburgh compound-B [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(11): 1528-1547.
- [4] Okello A, Koivunen J, Edison P, *et al.* Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: An ^{11}C -PIB PET study[J]. *Neurology*, 2009, 73(10): 754-760.
- [5] Forsberg A, Engler H, Almkvist O, *et al.* PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29 (10): 1456-1465.

(责任编辑 王芷)

·学术动态·

“第二届全国平行控制会议”征文



中国自动化学会将于 2010 年 12 月 18—19 日在北京召开“第二届全国平行控制会议”。

征文内容如下:复杂过程或复杂系统的人工系统构建方法;计算实验的设计与分析方法;基于计算实验的优化理论与方法;基于数据的复杂过程或复杂系统的控制理论与技术;基于数据的复杂过程或复杂事件的决策理论与方法;基于数据的复杂过程或复杂事件的调度理论与方法;基于代理的控制(ABC)方法及应用;增强学习与自适应动态规划(ADP)方法及应用;学习控制与自组织控制系统;基于网络的控制方法及应用;神经网络控制方法及应用;模糊控制方法及应用;无人系统自主控制理论方法及应用;复杂非结构化数据的机器学习方法;复杂动态环境下智能控制结构及实现机制,等。

征文截止时间:2010 年 10 月 18 日。

电话:0731-84573392;电子信箱:anxiangjing@yahoo.com;联系人:安向京。

会议网址:http://www.caa.org.cn/index.php?me_id=36&ac_id=273。