

• 临床研究 •

### 阿尔茨海默病与血管性痴呆的<sup>18</sup>F-FDDNP 脑 PET 显像

贾建军 郭喆 汤洪川 张锦明 王鲁宁 聂永慧 孙彬彬 田嘉禾

**【摘要】** 目的 探讨 1-(6-[(2-<sup>18</sup>F-氟乙基)-甲基]-2-萘基)-亚乙基丙二氰(<sup>18</sup>F-FDDNP)PET 脑显像鉴别诊断阿尔茨海默病(AD)与血管性痴呆(VaD)的价值。方法 分别对 9 例 AD、6 例 VaD 及 6 例智能正常老年对照者(NC)进行<sup>18</sup>F-FDDNP PET 脑显像,受试者分别在药物注射后 5、25、45min 采集图像。结果 AD 患者大脑皮层及皮下灰质核团 3 个时间段放射性清除情况与其他 2 组图像有明显的不同。药物注射 5~45min 后脑内放射性清除率:AD 组(39%~45%),较 NC 组(55%~64%)明显减低( $P<0.05$ )。除外基底节区,VaD 组(47%~59%)与 NC 组比较无显著性差异( $P>0.05$ )。结论 <sup>18</sup>F-FDDNP PET 脑显像在 AD 诊断及与 VaD 的鉴别诊断中有重要的临床应用价值。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;血管性痴呆;正电子发射型计算机断层摄影术;1-(6-[(2-<sup>18</sup>F-氟乙基)-甲基]-2-萘基)-亚乙基丙二氰(<sup>18</sup>F-FDDNP);淀粉样 β 蛋白

### Positron emission tomography in evaluation of Alzheimer's disease and vascular dementia

JIA Jianjun, GUO Zhe, TANG Hongchuan, et al

Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

**【Abstract】** Objective To evaluate the value of positron emission tomography(PET) with 2-(1-(6-[(2-<sup>18</sup>F] fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl)ethylidene)malononitrile (<sup>18</sup>F-FDDNP) in differential diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia(VaD). Methods Nine AD patients,6 VaD patients and 6 normal controls(NC) were assessed with brain PET with <sup>18</sup>F-FDDNP. Emission images were obtained at 5, 25 and 45 min after <sup>18</sup>F-FDDNP administration. Results The AD group showed significant difference in clearance rate of <sup>18</sup>F-FDDNP and emission images in the three stages. The clearance rate in AD group (about 39%~45%) significantly declined at 45min after the injection of <sup>18</sup>F-FDDNP, especially in areas of cortex known to contain large amount of amyloid deposit in AD,compared with groups of VaD(about 47%~59%) and NC(about 55%~64%) ( $P<0.05$ ). Conclusion These data emphasize that brain PET with <sup>18</sup>F-FDDNP *in vivo* is very important for diagnosis of AD in early stage and differential diagnosis of AD and VaD.

**【Key words】** Alzheimer disease; dementia vascular; positron emission tomography; 2-(1-(6-[(2-<sup>18</sup>F] fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl)ethylidene)malononitrile; amyloid-beta protein

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)与血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是老年期痴呆的两

种主要类型,在疾病早期鉴别上有一定困难,应用特殊的生物学标记物对患者行脑正电子发射断层扫描(PET)显像使二者的鉴别诊断成为现实。研究认为,AD 患者脑组织病理学改变以老年斑形成及神经原纤维缠结为特征,这些改变早在 AD 患者认知功能损害显现以前便存在。作为老年斑的主要成分,β 淀粉样蛋白(amyloid β, Aβ)在脑组织中的大量沉积是 AD 病理机制的核心所在,本研究利用 Aβ 的特殊标记物<sup>18</sup>F-FDDNP 观察 AD 及 VaD 患者 PET 脑显像的特点<sup>[1]</sup>,旨在探讨<sup>18</sup>F-FDDNP 脑 PET 显像在诊断和

收稿日期:2006-11-06

基金项目:本课题受国家“863”项目资助(编号:2006AA02Z348)

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年神经内科(贾建军、汤洪川、王鲁宁、聂永慧、孙彬彬),核医学科(郭喆、张锦明、田嘉禾)

作者简介:贾建军,男,1966年9月生,山西省原平市人,医学硕士,副主任医师,副教授。Tel:010-66937693, E-mail:jiajianjun301@yahoo.com.cn

鉴别诊断 AD 和 VaD 方面的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择2004年5月至2006年10月解放军总医院就诊的 AD 及 VaD 患者 15 例行<sup>18</sup>F-FDDNP 脑 PET 成像研究,并设 6 例老年正常对照组 (NC) 组进行对照。

AD 组 AD 患者 9 例,男性 6 例,女性 3 例,年龄 61~90(77.6±11.0)岁。全部病例经 2 名教授同时进行了系统的病史采集,专科查体及痴呆系列量表测试,其中简易智能精神状态评分(MMSE)≤23 分,总体退化量表(GDS)在 3 级以上,Hachinski 缺血指数(HIS)在 4 分以下。所入选病例入组标准参照国际上采用的 NINCDS/ADRDA(美国国立神经语言障碍卒中研究所/阿尔茨海默病及相关疾病协会)标准和 DSM-IV(精神障碍诊断和统计手册)第 4 版关于 AD 的诊断标准,全部病例均进行了颅脑 CT 或磁共振成像(MRI)检查,测量其颞叶钩回间距(ID),结果均≥30mm,符合安维民等<sup>[2]</sup>提出的标准。

VaD 组,VaD 患者 6 例,全部为男性,年龄 70~82(73.8±4.8)岁。全部病例经 2 名教授同时进行了系统的病史采集,专科查体及痴呆系列量表测试,其中 MMSE≤23 分,GDS 在 3 级以上,HIS 在 7 分以上。参照汤洪川<sup>[3]</sup>提出的 VaD 诊断建议,所入选病例均符合 NINDS-AIREN(美国国立神经系统疾病卒中研究所和瑞士神经科学研究国际协会)及 DSM-IV 关于 VaD 的诊断标准。全部病例均进行了脑 CT 或 MRI 扫描,并测量颞叶钩回间距,结果 ID<30mm。

NC 组,智能正常老年人 6 例,男性 2 例,女性 4 例,年龄 65~75(71.2±3.7)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(主要包括血常规、血生化、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸、甲状腺功能等)排除了严重脑部疾病,根据颅脑 CT 及 MRI,排除颅脑占位及感染,脑内梗死灶少于 3 个且病灶直径不超过 1.0cm,均位于半卵圆中心基底节区或丘脑<sup>[4]</sup>,无脑白质疏松,智能检查均正常。

**1.2 PET 显像** PET 扫描仪型号为 SIEMENS ECAT EXACT HR,示踪剂选用<sup>18</sup>F-FDDNP,由本研究组人员采用化学过程控制单元(CPCU)自动合成技术合成<sup>[5]</sup>,其放射化学纯度>95%,放射性活度测量误差<10%。

所有受试者于注射放射性示踪剂前 30 min 安静休息。为观察药物在脑内的分布和清除及其在全身分布情况,静脉注射<sup>18</sup>F-FDDNP 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:6×30s,4×3min,5×10min,3×20min,透射扫描 5min,共 130min,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。因动态扫描时间较长,体位不适,且 AD 和 VaD 患者可控性较差,所以受试者于肘静脉注射<sup>18</sup>F-FDDNP 后 5、25、45min 各进行一次采集(采集过程中保持受试者体位不变),发射扫描 10min,透射扫描 5min,3D 采集模式,重建后得到脑冠状位、水平位各断层图像。

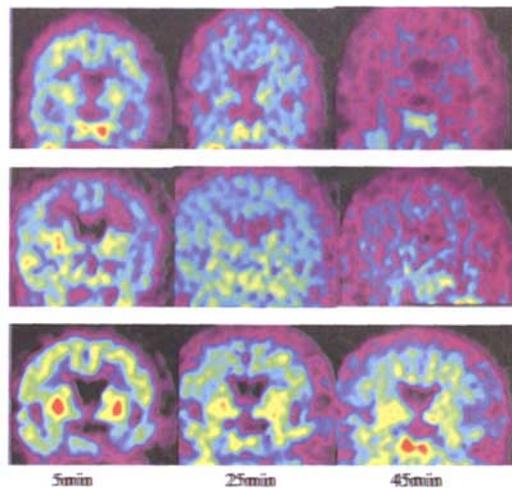
所有受试者选取药物注射后 5 min 时采集的图像划取感兴趣区,由计算机给出该区在 3 个时段图像中的计数值,每个解剖结构区测取 3 次数值,记录每一感兴趣区计算机给出的平均计数值,根据计数值得出药物的放射清除率。也就是计算 5~25 min 及 5~45 min 两时间段的放射性滞留量(%),以便直观观察 5~25~45 min 放射性清除情况。

**1.3 统计分析** 采用 STATA7.0 统计软件,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间比较采用单因素方差分析,若有显著性意义进一步作两两比较的 *q* 检验。*P*<0.05 为有统计学显著性差异。

## 2 结果

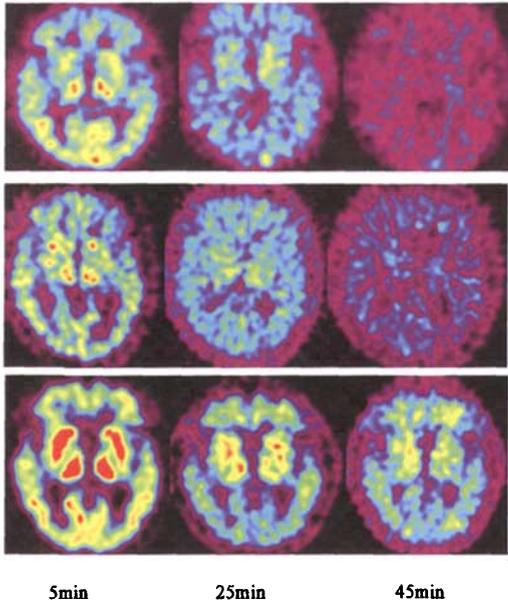
两名核医学医师盲法独立阅片,视觉分析。智能正常老年人(NC)、VaD 患者、AD 患者的<sup>18</sup>F-FDDNP PET 脑成像特点见图 1、2。

**2.1 智能正常老年人(NC)** 脑未见明显萎缩征象。5min 时大脑皮质及两侧海马区域显示清晰,左



从上至下依次为 NC、VaD、AD

图 1 3 组受试者不同时段 PET 脑冠状位成像



5min                      25min                      45min

从上至下依次为 NC、VaD、AD

图2 3组受试者不同时段脑PET水平位成像

右对称;皮质下各神经团(纹状体、丘脑)及桥脑显像结构完整、清晰对称,放射性分布较皮质及海马区高;小脑对称;白质无明显放射性摄取。25min时脑组织放射性明显减退,皮质及皮质下核团放射性较5min时明显减低。45min左右时皮质及皮质下核团放射性均已基本清除,脑结构分辨不清。

2.2 VaD患者 可见脑萎缩,脑室系统有不同程度扩大。3个时段放射性清除情况与NC对照组图像较为近似。5min时脑PET图像可见皮质及皮质下核团显示比较清晰,两侧海马区域显示稍模糊。因受梗死病灶影响,个别病人可见皮质下神经核团结构显示较模糊,左右欠对称。小脑放射性分布尚对称。25min时脑组织放射性明显减退,皮质及皮质下核团较5min时明显减淡。45min左右时皮质及皮质下核团放射性均已基本清除,脑结构分辨不清。

2.3 AD患者 脑萎缩明显,脑室系统扩大。3个时段放射性清除情况与其他2组图像有明显的不同。5min时脑PET图像即可见皮质、海马及皮质下核团放射性明显增高,以纹状体和丘脑为著,但白质部分并未见明显放射性摄取。25min时皮质下核团放射性分布较5min时有明显清除,而皮质及海马部位放射性清除较慢,放射性分布改变不明显。45min时仍可清晰区分脑灰质与白质部分,但此时纹状体和丘脑放射性并不比皮质高,皮质及海马部位可见较多放射性滞留。

AD患者大脑皮层及皮层下灰质核团3个时段放射性清除情况与其他两组图像有明显的不同。药物注射5~45min后脑内放射性清除率:AD组(39%~45%)较NC组(55%~64%)明显减低( $P < 0.05$ )。除外基底节区,VaD组(47%~59%)与NC组比较无显著性差异( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

使用智能系列量表评分,如简易智能精神状态评分(MMSE),日常生活活动量表(ADL)等早期诊断和鉴别诊断AD及VaD比较困难。神经影像方法,如CT、MRI等尚不能整体评价痴呆患者症状的严重程度和脑功能状态,对于无症状或早期痴呆者的诊断没有PET敏感。另外,国内外应用 $^{18}F$ -FDG PET( $^{18}F$ -脱氧葡萄糖)显像发现AD患者的颞、顶区皮质糖代谢降低,VaD患者颞、顶叶代谢比AD患者略高,但两侧扣带回、皮层下区域受累较严重,结合典型的临床表现,才能做出正确的诊断。因此,在典型痴呆病人中 $^{18}F$ -FDG PET有一定诊断的意义,但该功能显像没有针对痴呆疾病早期发生的重要病理基础,所以 $^{18}F$ -FDG PET显像对于AD及VaD诊断并不特异。目前在国外,功能显像脑内乙酰胆碱系统损害和 $\beta$ 淀粉蛋白沉积已作为早期AD诊断的方法,但国内尚无此类相关研究和报道<sup>[6]</sup>。

在AD患者脑内老年斑(主要成分为 $\beta A 4$ 淀粉样蛋白)PET研究方面,目前已有多种标记 $\beta A 4$ 蛋白的配体用于基础研究,已用于临床研究的有 $^{18}F$ -FDDNP和 $^{11}C$ -PIB两种。

FDDNP是一种脂溶性小分子化合物,能够快速通过血脑屏障,可染色AD患者脑中的老年斑和神经原纤维缠结。在 $\beta A 4$ 蛋白上有两个动力学不同的结合位点,可定量反映脑内 $A\beta$ 及其聚集程度。对于早期AD患者,在认知功能评分还几乎未发生改变时,就能敏感直观地反映 $A\beta$ 聚集情况,是客观、特异、灵敏的活体指标,已成为AD研究的关键技术。Agdeppa等<sup>[7]</sup>通过放射自显影技术研究认为FDDNP与脑组织中的颞叶及顶叶皮层的结合量较高,并且在AD患者病理改变较重的区域相对滞留时间明显高于正常对照者,在AD患者颞叶、顶叶、枕叶及额叶中的滞留时间较脑桥高出10%~15%,滞留时间最长的脑区是海马区(高于脑桥30%)<sup>[8]</sup>。Shoghi-Jadid等<sup>[9]</sup>的临床研究发现,该标记物在AD患者脑中的相对滞留时间明显长于智能正常老年人。

(下转第60页)

参考文献

[1] 郭远林,姚民,陈纪林,等. 急性心肌梗死并发室间隔破裂的临床特征及冠状动脉造影特点分析. 中华心血管病杂志,2005,33:708-712.

[2] Crenshaw BS, Granger CB, Bimbaum Y, et al. Risk factors, angiographic patterns and outcomes in pa-

tients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000,101:27-32.

[3] Menon V, Webb JG, Hillis LD, et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction; a report from the Shock Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36 (Suppl A); 1110-1116.

(上接第22页)

视觉分析3组受试者的脑PET图像,AD患者<sup>18</sup>F-FDDNP脑PET显像时除可见到明显的脑萎缩、脑室系统不同程度扩大外,还可看出AD患者在3个时段放射性清除较智能正常老年人对照组明显减慢,尤其是病理改变严重的脑区域如海马、颞叶、额叶和顶叶,而不受病理改变影响的白质区域的放射性摄取和清除在AD患者和智能正常老年人之间无明显差别。5min时AD患者脑PET图像可见皮质、海马及皮质下核团放射性较智能正常老年人对照组明显增高,以纹状体和丘脑为著,但白质部分并无明显放射性摄取。25min时皮质下核团放射性分布较5min时有明显清除,而皮质及海马部位放射性清除较慢,放射性分布改变不明显。45min时仍可清晰区分脑灰质与白质部分,但此时纹状体和丘脑放射性强度并不比皮质高,皮质及海马部位可见较多放射性滞留,而NC组患者此时的脑结构已区分不清。

VaD患者<sup>18</sup>F-FDDNP PET显像时,视觉分析VaD患者在3个时段放射性清除与智能正常老年人对照组相比无明显减慢,这与文献<sup>[10]</sup>所报道的结果一致。但视觉分析可见5min时的图像放射性分布欠对称,梗死部位放射性摄取较低,仅纹状体和丘脑部位放射性清除稍有减慢,考虑为入组的VaD患者梗死部位相对集中于基底节和丘脑,梗死部位受血流灌注减低的影响,故<sup>18</sup>F-FDDNP的摄取量较低,有放射性分布缺损,致使该部位显示欠清晰。45min时梗死部位并无明显<sup>18</sup>F-FDDNP放射性滞留,说明VaD患者低灌注的部位并无老年斑和神经原纤维缠结的发生。AD和VaD患者的显像特点表明,<sup>18</sup>F-FDDNP PET脑显像在AD诊断及与

VaD的鉴别诊断中有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] 丁新生. 阿尔茨海默病的生物学标志和影像学检查. *中国现代神经疾病杂志*,2005,5:141-146.

[2] 安维民,贾建军,汤洪川,等. MRI测量颞叶钩回间距在AD诊断中的应用. *军医进修学院学报*,2000,21:51-53.

[3] 汤洪川. 脑血管性痴呆的几个问题. *中华老年心脑血管病杂志*,2000,2:295-297.

[4] 贾建军,王鲁宁,汤洪川,等. 老年性痴呆患者血清淀粉样蛋白含量放射免疫测定. *中华老年医学杂志*,2005,24:176-178.

[5] 张锦明,郭喆,田嘉禾,等. 自动化合成<sup>18</sup>F2FDNDP及其生物学分布. *中华核医学杂志*,2005,25:140-141.

[6] Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*,2004,3:519-527.

[7] Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, et al. Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci*,2001,21:RC189.

[8] Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, et al. 2-Dialkylamino-6-acylmalononitrile substituted naphthalenes (DDNP analogs): novel diagnostic and therapeutic tools in Alzheimer's disease. *Mol Imaging Biol*,2003,5:404-417.

[9] Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*,2002,10:24-35.

[10] Okamura N. *In vivo* imaging of amyloid plaques in the brain. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*,2004,41:175-178.