

试论主观认知下降之淀粉样蛋白 - 正电子发射断层显像检查

韩 璎 郝立晓



〔作者简介〕 韩璎,神经病学教授,主任医师,博士生导师。主要从事阿尔茨海默病的早期诊治及神经影像学研究。担任国家老年病临床医学研究中心(首都医科大学宣武医院)-中国阿尔茨海默病(AD)临床前期联盟主席,北京认知神经科学学会第一届理事长,中华医学会放射学分会磁共振专家委员会委员,国内外多家期刊的编委或审稿专家。迄今为止,已发表专业论文及会议摘要 160 余篇,其中近 5 年 SCI 全文收录论文 50 余篇,通讯作者单篇论文最高影响因子 8.712 分,文章被引 400 余次。参加了 AD 临床前期主观认知下降的 SCD-I 工作中对 SCD 的临床标准撰写。先后主持国家自然科学基金资助项目 3 项,其中 1 项为国家自然科学基金重点项目。承担科技部国家慢性病子课题组长等。

中图分类号 R74 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.001

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为一种慢性神经退行性疾病,目前尚无有效的防治方法,近年关于 AD 治疗的Ⅲ期临床试验亦相继宣告失败^[1]。为了实现对该疾病的积极有效应对,有研究者提出将治疗时间点前移^[2]。2011 年,美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病协会(National Institute of Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA)联合发表了 AD 诊断指南,该标准指出,AD 作为一个连续病程,在其临床前期即已出现 A β 的过量沉积^[3]。2014 年,主观认知下降倡议组(Subjective Cognitive Decline-Initiative, SCD-I)提出的 AD 临床前期 SCD 概念成为目前研究热点^[4]。研究显示,SCD 作为 AD 的早期阶段,具有向轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)及 AD 痴呆转化的高风险,但是目前关于 SCD

的诊断仍是 AD 研究领域的一大难点^[4-6]。

一、SCD 的定义及概念性诊断框架

1. SCD 定义:所谓“主观”是指自我感觉,独立于客观认知测试结果;“认知”指的是所有认知域,而不仅仅指记忆;“下降”指的是认知能力较前下降。故主观认知下降是指自我感觉认知水平较前下降。

2. 轻度认知障碍前阶段的主观认知下降(pre-MCI SCD)概念性诊断框架:(1)患者自身感觉认知水平较前下降,且这种认知下降是持续的,与急性事件无关。(2)用于区分 MCI/前驱期 AD 的客观神经心理检查在正常范围。(3)排除 MCI、前驱期 AD 及痴呆。(4)需除外焦虑、抑郁,或其他神经、精神系统疾病、代谢性疾病、药物滥用、中毒、感染以及其他系统性疾病等导致的认知下降。其中(1)和(2)是必要条件。

3. SCD(plus)概念性诊断框架:为了提高 AD 临床前期 SCD 诊断的可能性,SCD-I 提出了 SCD(plus)概念性诊断框架,除满足 pre-MCI SCD 上述条件外,具备如下特征:(1)主观下降认知域为记忆,而非其他。(2)起病时间不超过 5 年。(3)起病年龄 ≥ 60 岁。(4)总是担心认知下降。(5)感觉认知比同年龄组表现差。如果有可能获得如下结果:(1)认知减退需经知情者证实。(2)载脂蛋白 E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$)基因型阳性。(3)以及并存脑组织 β 淀粉

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC1306300);国家自然科学基金资助项目重点项目(61633018, 81430037);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81801052);中国博士后基金资助项目(2018M641414);北京市自然科学基金资助项目重点项目(7161009);老年重大疾病关键技术研究基金资助项目(PXM2018_026283_000002);顺义区卫生健康委员会基金资助项目

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院神经内科、北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所、北京市老年病医疗研究中心、国家老年疾病临床医学研究中心、国家老年疾病临床医学研究中心(首都医科大学宣武医院)-中国 AD 临床前期联盟(韩璎);100053 北京,首都医科大学宣武医院老年医学科(郝立晓)

通讯作者:郝立晓,电子信箱:haolixiao0012@163.com

样蛋白 (amyloid protein β , A β) 沉积和脑脊液 A β 下降、总 tau (T - tau) 和磷酸化 - tau (p - tau) 蛋白升高等证据。

大脑中 A β 的过量沉积被认为是 AD 最具特征性的病理改变,处于 AD 临床前期的患者已出现 A β 的沉积,而 A β - 正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET) 能较可靠的检测老年斑^[7,8]。在欧美国家已经得到了广泛研究,但是在我国应用还较少,尤其是用于 SCD 的研究^[9]。

二、用于 AD 疾病诊治的 A β - PET 示踪剂演变历程

目前氟脱氧葡萄糖 - 正电子发射断层显像 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG - PET) 与单光子发射计算机断层显像 (single photon emission computed tomography, SPECT) 功能成像技术已被广泛应用于 AD 和 MCI 的脑代谢/灌注研究,并发现随着 AD 病情的进展,大脑代谢/灌注改变越明显。但上述神经功能影像在本质上反映的是 AD 患者脑皮质萎缩和神经元缺失的程度,FDG PET 对于轻度病例的敏感度 (87%) 不如中、重度病例 (96%),特异性尚不满意 (70% 左右),能够反映脑内 A β 淀粉样蛋白负荷状态的分子影像技术 A β - PET 无疑具有诱人的前景,为 SCD 的早期诊断和鉴别诊断提供了新的方法^[10]。

2004 年,第一个被临床研究广泛运用且具有良好效度的 A β - PET 示踪剂 - ¹¹C 匹兹堡化合物 (PiB) 被批准使用^[11]。但是,由于其半衰期 (20min) 较短,限制了其临床应用。为了弥补这一短板,¹⁸F 标记的示踪剂随之产生 (110min)。目前已经产生了¹⁸F 标记的 A β 配体,如¹⁸F - florbetapir (AmyvidTM)、¹⁸F - flutemetamol (VizamylTM)、¹⁸F - florbetaben (NeuraceqTM/BAY94 - 9172 或 AV - 1) 和¹⁸F - NAV4694 (AZD4694)^[12~15]。2012 年 4 月,¹⁸F - florbetapir 由美国食品药品监督管理局 (FDA) 获批使用,同年 12 月,欧洲药品管理局等相关部门推荐其市场授权。另外,¹⁸F - flutemetamol 和¹⁸F - florbetaben 也已相继由 FDA 获批。其中,GE 公司的¹⁸F - flutemetamol (Vizamyl) 是目前国际上 AD 诊断广泛使用且唯一市售的 A β - PET 成像产品。2017 年 11 月,中国科学院上海药物研究所获批同意进口并采用单一来源的采购方式对其进行采购。

三、A β - PET 应用于 SCD 诊治的研究进展

2012 年,Amarglio 等^[16] 为了探索认知正常老年

人主观认知主诉 (subjective cognitive complaints, SCC) 和 PIB 淀粉样蛋白沉积之间的关系,纳入了 131 例受试者 (平均年龄 73.5 ± 6.0 岁)。研究显示,SCC 和 PIB 化合物沉积明显相关,SCC 得分越高,皮层 PIB 化合物沉积越多,在控制了抑郁症状以后,结论亦相同;相反,淀粉样蛋白沉积和客观认知得分 (情景记忆和执行功能) 之间未发现明显相关。该研究进一步表明,AD 临床前期 SCD 阶段患者已出现 A β 沉积,此时患者的主观感觉更重要。而 Perrotin 等^[17] 研究显示,SCD 患者 A β 异常沉积脑区主要位于右内侧前额叶 (PFC) 及右前/后扣带回 (PCC),且记忆力自信心下降与淀粉样蛋白沉积有关,表明此阶段患者的主观感觉是有客观依据的。

2013 年,阿尔茨海默病协会 (Alzheimer's Association, AA)、核医学与分子影像学会 (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI) 组成淀粉样蛋白影像工作组 (Amyloid Imaging Task Force, AIT),并制定出了 3 个适合 A β - PET 检查的使用标准 (Appropriate Use Criteria, AUC): (1) 临床表现不典型的进展型 MCI,确定诊断后,患者将更大获益。(2) 提示 AD 源性痴呆,但临床表现不典型或存在可疑的混合病因。(3) 早发进展型认知功能下降患者^[9]。无疑,SCD 患者也位列其中。

同时为了收集 A β - PET 对诊断不确定且符合 AUC 使用标准的认知障碍患者在诊断、诊断信心、患者管理以及临床疗效方面的证据,AA 和其他的利益股东美国放射学院 (American College of Radiology, ACR) 共同发起了一个长达 4 年的大规模研究 - 痴呆淀粉样蛋白扫描证据 (Dementia - Evidence for Amyloid Scanning, IDEAS) 研究。该研究于 2016 年 2 月开始着手招募受试,旨在通过评价 18000 名 65 例以上符合 AUC 标准的老年人 PET 临床使用情况,以进一步提高诊断的准确性,提升诊断的自信心、减少误诊率以及不恰当治疗带来的一些不良事件,如将胆碱酯酶抑制剂 (AChEI) 应用于额颞叶痴呆等。同时,通过 A β - PET 扫描能够减少一些其他的诊断检查与化验,如脑结构检查 (头 MRI/CT)、神经心理测试以及 FDG - PET 等。

研究显示,A β - PET 扫描前与扫描后比较,诊断的总变化率为 9% ~ 68%。扫描前诊断 AD,扫描后诊断变化率为 13% ~ 37%。扫描前诊断为非 AD,扫描后诊断变化率为 14% ~ 62%^[18]。对于扫描前不确定的病例,扫描后诊断变化率高达 66%。淀粉样蛋

白阳性的病例,扫描后 90% ~ 99% 获得了最终的诊断。淀粉样蛋白阴性的病例,87% ~ 99% 也获得了非 AD 的病因诊断(如路易体痴呆、额颞叶痴呆以及一些精神性疾病等)。公布淀粉样蛋白结果增加了诊断的自信心以及诊断的确定性,同时也改变了患者的管理与治疗计划,改变率为 37% ~ 87%,而这些改变主要涉及一些药物治疗、临床试验以及基因检测等方面,减少了误诊率以及错误诊治带来的一些不良后果。

同时,为实现利用 $A\beta$ -PET 提升诊断、改善患者管理以及加速 AD 修饰治疗的目的,欧洲委员会和欧洲制药工业协会联合行动,启动了一项为期 5 年的预防阿尔茨海默症淀粉样蛋白影像研究(Amyloid Imaging to Prevent Alzheimer's Disease, AMY-PAD)^[20]。该研究主要包括两项子研究,疾病预后及自然病史研究(Prognostic and Natural History Study, AMYPAD-PNHS)以及诊断和患者管理研究(Diagnostic and Patient Management Study, AMYPAD-DPMS)。该研究除纳入 AD 痴呆以及 MCI 患者外,亦纳入了 SCD (plus) 人群,区别与既往研究。该研究通过将目标人群随机分为 3 组,第 1 组(ARM1)为基线期 4 周之内完成 PET 检查,而第 2 组(ARM2)为基线期 8 个月后进行 PET 检查,第 3 组(ARM3)为医生自由开具 PET 检查,无具体时间限定。基线期 3、6、13 个月分别对比 3 组的病因诊断、诊断自信心以及倾向于 AD 诊断的可能性。同时第 1 组在基线期 18 个月后再次行 PET 扫描。主要终点是 3 个月后,ARM1 与 ARM2 获得高度自信病因诊断的不同比例,次级终点涉及诊断和诊断信心、诊断/治疗管理、健康经济学与患者相关结果,以及图像定量方法。这一结果的公布将会影响未来 $A\beta$ -PET 的报销问题。

另外, $A\beta$ -PET 能用作风险分析,就增加/降低 AD 风险而言可以公开其结果^[19]。最新证据表明,公布认知功能未损害者淀粉样蛋白沉积结果能够降低心理伤害风险^[20]。基于人群的研究数据显示,50 ~ 60 岁, $A\beta$ 沉积阳性率 < 5%,60 ~ 70 岁为 10%,70 ~ 80 岁为 25%,而 80 ~ 90 岁为 > 50%,路易体痴呆阳性率也相对较高^[21]。研究显示,认知正常的 $A\beta$ 沉积率为 10% ~ 44%,很多人死亡之前可能都没有出现 AD 痴呆的相应症状^[22]。最近的美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会(National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA)标准将其命名为“阿尔茨海默病病理改变”^[23]。但是神经退行性疾

病德国中心正在进行的多中心的纵向认知障碍及痴呆研究(German Center for Neurodegenerative Diseases - Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study, DELCODE)一阶段数据显示,SCD 患者与正常对照组比较,脑脊液中的 $A\beta$ 已经出现降低,而 Tau 和 p-Tau 比较,未发现增加趋势^[24]。AD 临床前期 SCD 阶段的 $A\beta$ -PET 检查有利于区分起病不同阶段的病理改变。另外,Shelton 等^[25]研究显示,一旦患者脑内 $A\beta$ 沉积阳性,只要寿命足够长,20 年后一定会发病。

综上所述, $A\beta$ -PET 不是确诊检查,它需要结合临床资料,如症状体征及体格检查、其它辅助检查数据做出综合判断,该检查对诊断及治疗具有很强的参考意义。对于 SCD 患者是否公布淀粉样蛋白沉积结果,取决于患者的需求。对 AD 高风险人群进行早期的 $A\beta$ 检查可以对确诊人群实施更早的药物及非药物干预,降低医疗资源的利用(减少其他检查及医疗咨询),并提高患者的生存质量。

四、展 望

鉴于上述原因及研究发现, $A\beta$ -PET 对 SCD 患者的诊断价值需要后续研究进一步去验证。由于目前大部分对 $A\beta$ -PET 的研究聚焦于该技术的有效性以及对疾病发病机制的了解,而对评估其临床应用价值的研究相对较少,致使 $A\beta$ -PET 在临床运用和成本效益方面缺少明确的证据支持,诸多医疗机构报销滞后,影响其推广。中国 AD 临床前期联盟组织的建立正在为 SCD 患者 $A\beta$ 检查提供数据支持^[26-28]。笔者也期待欧洲的 AMYPAD 研究报告的得出,使关于该热点的成本效益问题给出答案,为我国居民健康及医疗保险的支付者提供参考依据,也为 AD 的攻克提供一个新的方向。同时,AD 临床前期 SCD 患者如何实施精准医疗,是未来科学研究工作需要关注的问题。

参考文献

- 1 Doody RS, Thomas RG, Farlow M, *et al.* Phase 3 trials of solanezumab for mild - to - moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014,370(4):311-321
- 2 Sperling RA, Jack CJ, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage[J]. Sci Transl Med,2011,3(111):111c-133c
- 3 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, *et al.* Toward defining the pre-clinical stages of 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):280-292
- 4 Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2014,10(6):844-852

- 5 van Harten AC, Smits LL, Teunissen CE, *et al.* Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints[J]. *Neurology*, 2013,81(16):1409 – 1416
- 6 Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, *et al.* Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2010,6(1):11 – 24
- 7 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, *et al.* Toward defining the pre-clinical stages of 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):280 – 292
- 8 Salloway S, Gamez JE, Singh U, *et al.* Performance of (^{18}F) flutemetamol amyloid imaging against the neuritic plaque component of CERAD and the current (2012) NIA – AA recommendations for the neuropathologic diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017,9:25 – 34
- 9 Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, *et al.* Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the amyloid imaging task force, the society of nuclear medicine and molecular imaging, and the Alzheimer's association[J]. *Alzheimers Dement*, 2013,9(1):1 – 16
- 10 吴华. 阿尔茨海默病分子影像的前沿: β 淀粉样蛋白 PET 显像[J]. *中华核医学杂志*, 2007,27(6):321 – 322
- 11 Klunk WE, Engler H, Nordberg A, *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound – B[J]. *Ann Neurol*, 2004,55(3):306 – 319
- 12 Boccardi M, Altomare D, Ferrari C, *et al.* Assessment of the incremental diagnostic value of florbetapir ^{18}F Imaging in patients with cognitive impairment: the incremental diagnostic value of amyloid PET with [^{18}F] – florbetapir (INDIA – FBP) study[J]. *JAMA Neurol*, 2016,73(12):1417 – 1424
- 13 Vandenbergh R, Van Laere K, Ivanov A, *et al.* ^{18}F – flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial[J]. *Ann Neurol*, 2010,68(3):319 – 329
- 14 Rowe CC, Ackerman U, Browne W, *et al.* Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with ^{18}F – BAY94 – 9172, a novel PET tracer: proof of mechanism[J]. *Lancet Neurol*, 2008,7(2):129 – 135
- 15 Selenyi Z, Jonhagen ME, Forsberg A, *et al.* Clinical validation of ^{18}F – AZD4694, an amyloid – beta – specific PET radioligand[J]. *J Nucl Med*, 2012,53(3):415 – 424
- 16 Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, *et al.* Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals[J]. *Neuropsychologia*, 2012,50(12):2880 – 2886
- 17 Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, *et al.* Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a pittsburgh compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals[J]. *Arch Neurol*, 2012,69(2):223 – 229
- 18 Kim Y, Rosenberg P, Oh E. A review of diagnostic impact of amyloid positron emission tomography imaging in clinical practice[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2018,46(3 – 4):154 – 167
- 19 Frisoni GB, Barkhof F, Altomare D, *et al.* AMYPAD diagnostic and patient management study: rationale and design[J]. *Alzheimers Dement*, 2019,15(3):388 – 399
- 20 Barthel H, Sabri O. Clinical use and utility of amyloid imaging[J]. *J Nucl Med*, 2017,58(11):1711 – 1717
- 21 Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, *et al.* Amyloid imaging results from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle (AIBL) study of aging[J]. *Neurobiol Aging*, 2010,31(8):1275 – 1283
- 22 Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, *et al.* Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a Meta – analysis[J]. *JAMA*, 2015,313(19):1924 – 1938
- 23 Jack CJ, Bennett DA, Blennow K, *et al.* NIA – AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018,14(4):535 – 562
- 24 Jessen F, Spotke A, Boecker H, *et al.* Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE)[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018,10(1):15
- 25 Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, *et al.* Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2016,388(10043):505 – 517
- 26 韩纓, 陈观群. 中国 AD 临床前期联盟: 开启我国阿尔茨海默病临床研究新时代[J]. *医学研究杂志*, 2018,47(7):1 – 4
- 27 韩纓, 左西年, 李会杰, 等. 主观认知下降多模态脑影像研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2015,44(6):1 – 2, 38
- 28 王晓妮, 盛灿, 韩纓. 主观认知下降生物标记物研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2015,28(4):423 – 426

(收稿日期:2019 – 01 – 20)

(修回日期:2019 – 02 – 21)

(接第 15 页)

- 14 FDA. Center for biologics evaluation and research[EB/OL]. (2018 – 05 – 02)[2018 – 12 – 02]. <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm122878.htm>
- 15 FDA. Investigational new drug (IND) application[EB/OL]. (2017 – 05 – 10)[2018 – 12 – 02]. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm>
- 16 FDA. Pre – IND consultation program[EB/OL]. (2016 – 01 – 08)[2018 – 12 – 02]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/Overview/default.htm>
- 17 FDA. Biologics license Application, BLA[EB/OL]. (2018 – 02 – 02)[2018 – 12 – 02]. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/developmentapprovalprocess/biologicslicenseapplicationsblaprocess/default.htm>
- 18 FDA. Guidance for Industry Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products[EB/OL]. (2018 – 05 – 02)[2011 – 01 – 01]. <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/cellularandgenetherapy/ucm243392.pdf>

(收稿日期:2018 – 12 – 13)

(修回日期:2019 – 03 – 08)