

· 标准与规范 ·

淀粉样蛋白 PET 显像在阿尔茨海默病诊断中的应用专家共识

中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组 中华医学会核医学分会

通信作者: 陈晓春, 福建医科大学附属协和医院神经内科, 福州 350001, Email: chenxc998@fjmu.edu.cn; 李思进, 山西医科大学第一医院核医学科, 太原 030001, Email: lisjnm123@vip.163.com

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是老年期最常见的痴呆类型。患病率高, 就诊率、诊断率及治疗率低是长期以来我国 AD 临床诊疗所面临的严峻挑战。脑内 β -淀粉样蛋白沉积是 AD 连续疾病谱中最早发生的病理过程, 先于认知下降等临床症状。规范 AD 诊疗过程中淀粉样蛋白正电子发射断层显像(PET)的操作和结果判读, 实现显像流程及结果的可靠性、可重复性及可比性, 将有助于疾病的早期精准诊断、疗效评估、转归预测。推荐对淀粉样蛋白 PET 图像进行全局二元解读(阳性、阴性)。在临床解读时淀粉样蛋白 PET 图像结果均应结合临床和神经心理学特征、其他形态和(或)功能性影像资料及其他的生物学标志物。

【关键词】 阿尔茨海默病; 淀粉样蛋白; 正电子发射断层扫描脑显像; 诊断; 专家共识
基金项目: 科技创新 2030-重大项目(2022ZD0211603)

Expert consensus on the application of amyloid-PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease

Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment, Chinese Society of Nuclear Medicine

Corresponding authors: Chen Xiaochun, Department of Neurology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China, Email: chenxc998@163.com; Li Sijin, Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China, Email: lisjnm123@vip.163.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is known as the most prevalent type of dementia in the elderly population. However, AD is regarded as a persistent severe clinical challenge due to its high morbidity but low rates of diagnosis and treatment in China. Intracerebral β -Amyloid protein deposition is the earliest pathological process that occurs in the continuous spectrum of AD, prior to clinical symptoms such as cognitive decline. Standardizing the operation and result interpretation of amyloid positron emission tomography (PET) during the clinical practice, and achieving the reliability, repeatability and comparability of the imaging process and results will contribute to the early and accurate diagnosis, efficacy evaluation, and outcome prediction. A global binary interpretation (positive or negative) of amyloid PET images is recommended. In clinical interpretation, amyloid PET image results should be combined with clinical and neuropsychological characteristics, other morphological and/or functional imaging data, and other biological markers.

【Key words】 Alzheimer's disease; β -amyloid; Positron emission tomography brain imaging; Diagnosis; Expert consensus

Fund program: Science and Technology Innovation 2030-Major Projects(2022ZD0211603)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230909-00433

收稿日期 2023-09-09 本文编辑 朱瑶

引用本文: 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组, 中华医学会核医学分会. 淀粉样蛋白 PET 显像在阿尔茨海默病诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(45): 3615-3626. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230909-00433.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知功能下降伴有精神行为异常,并导致日常生活能力下降的神经退行性疾病,其特征性病理改变是脑内 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积和神经原纤维缠结形成。AD 是老年期最常见的痴呆类型,严重影响中老年人的身心健康和生活质量,给家庭和社会带来沉重的负担。

AD 是一个连续的疾病谱,包括临床前阶段(pre-clinical stages of AD)、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段和痴呆阶段^[1]。在临床前阶段,通常没有明显的认知下降或仅表现为主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)^[2]。MCI 是指记忆和(或)其他认知功能较相同年龄和教育背景的人群明显受损,可能影响了社会功能,但尚未影响日常生活能力,未达到痴呆诊断标准^[3]的阶段。随着疾病进展,患者逐渐丧失生活能力,进入痴呆阶段^[4]。

目前,我国 AD 的患病率高,就诊率、诊断率和治疗率低。长期以来,人们对 AD 的治疗投入了大量人力、物力,但效果不尽人意。改变这种现状首先要提高 AD 诊断的准确率。由于在痴呆前阶段,临床症状不典型且隐袭进展,早期诊断极其困难。淀粉样蛋白级联假说认为 A β 在大脑中的沉积是 AD 疾病病理发生的始发和核心事件,A β 是由 β 淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -和 γ -分泌酶的蛋白水解作用而产生,主要的亚型包括 A β 1~40 和 A β 1~42^[5,6]。通过淀粉样蛋白正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)(简称淀粉样蛋白 PET),可以早期识别尚无临床症状的临床前患者和 MCI 患者,并有助于提升痴呆患者的鉴别诊断精确度。临床研究显示,正常无认知功能下降老年人淀粉样蛋白 PET 阳性率约 8%^[7],在 SCD 人群中其淀粉样蛋白 PET 阳性率高于健康人群^[8,9];在 MCI 人群中 52%~87% 存在淀粉样蛋白 PET 阳性且遗忘型 MCI 患者阳性率更高^[10];此外,载脂蛋

白 E(Apolipoprotein E, APOE) ϵ 4 基因携带者出现淀粉样蛋白 PET 阳性率高于无携带者^[11]。因此,淀粉样蛋白 PET 为 SCD 人群、MCI 患者和 APOE ϵ 4 基因携带者是否进展为 AD 痴呆的早期风险识别及治疗决策提供了重要参考^[5-8],具有重要的临床应用价值。

近年来,淀粉样蛋白 PET 相关显像剂研发、评价体系、临床应用等方面快速进展,多种显像剂先后在美国、欧洲、日本等多个国家和地区获批临床使用,通过测定脑内 A β 沉积水平,用于 AD 精准诊断及疗效评估^[12]。其中,氟^[18F] 贝他苯(欧韦宁®, Florbetaben, AV-1, Neuraceq™)注射液已经在我国完成桥接临床试验,即将成为国内首个在临床常规应用的淀粉样蛋白 PET 显像剂^[13]。这将有力推动全国各地医疗机构开展淀粉样蛋白 PET 的临床应用。基于此背景,中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组和中华医学会核医学分会的相关专家结合国内外最新研究成果,经多次讨论制订本专家共识,旨在规范我国淀粉样蛋白 PET 在 AD 临床诊断中的应用,为淀粉样蛋白 PET 适用范围、操作流程、影像解读建立标准,为 AD 的精准诊断和临床研究提供参考。

一、专家共识形成的方法学

本共识根据推荐意见分级的评估、制定与评价(GRADE)标准制订证据级别和推荐等级:证据级别分为 A 级证据>B 级证据>C 级证据;相关干预的推荐等级分为:Ⅰ级推荐(强烈推荐),Ⅱ级推荐(弱推荐)和Ⅲ级推荐(不推荐)。专家共识代表大多数参与制订本共识的专家达成的统一推荐意见。本共识的证据分级与推荐强度的定义表述见表 1。

二、淀粉样蛋白 PET 在 AD 疾病谱中的临床应用

2023 年美国国家老龄化和阿尔兹海默症协会(National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA)最新修订的 AD 指南草案指出,要区分临床综合征与生物标记物的概念。认为

表 1 证据分级与推荐强度标准

证据等级	描述	推荐强度	描述
A 级	数据来源于多个随机临床试验或荟萃分析	Ⅰ级	证据和(或)一致意见认为某干预或操作有利、有效
B 级	数据来源于一个随机对照试验或大样本非随机研究	Ⅱ级	认为某干预或操作有利/有效的证据相互矛盾或意见不一致:Ⅱa 更多证据/意见认为有利/有效,Ⅱb 较少证据/意见认为有利/有效
C 级	专家共识和(或)小样本研究、回顾性研究、注册资料	Ⅲ级	证据/一致意见认为某干预或操作无益、无效,甚至有害



AD 相关临床综合征也可能出现于其他非 AD 疾病,因此仅凭临床表现不能诊断 AD,强调通过特征性生物标志物确诊 AD,并将生物标记物分为三类:一是核心生物标志物,包括 A($A\beta$ proteinopathy)反映 $A\beta$ 异常聚积和 T(AD tau proteinopathy)反映 tau 蛋白病理的生物标志物。二是涉及其他神经退行性疾病的非特异性生物标志物,包括 N(injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)反映神经元变性或损伤的生物标志物、I(inflammation)用于描述炎症/免疫机制。三是非 AD 病理的生物标志物,包括 V:是基于病理学的非 AD 概念,即血管性脑损伤(vascular brain injury),S 突触核蛋白病(synucleinopathy)。其中 IVS 是在 ATN 基础上新增的三种新的生物标记物。

同时,2023 年 NIA-AA 最新修订的 AD 指南草案也指出核心生物标记物异常可以用于 AD 的诊断,包括淀粉样蛋白 PET、脑脊液 $A\beta_{42/40}$ 、脑脊液 p-tau181/ $A\beta_{42}$ 、脑脊液 t-tau/ $A\beta_{42}$ 或经过充分验证且精准的血浆检测。应用场景包括:(1)早期发现无症状 AD;(2)有症状患者需病理证据确诊 AD。

因此,将 AD 临床和病理紧密结合,为 AD 诊断、鉴别诊断、精准治疗提供指导,可为 AD 临床诊疗带来重要的价值。

(一)AD 的疾病发展阶段与 PET 分子影像特点

$A\beta$ 在大脑中的异常沉积被认为是 AD 连续疾病谱中最早发生的病理生理改变^[4]。虽然不同个体,脑内 $A\beta$ 沉积的起始年龄不同,但其沉积增长率的变化曲线是相似的^[14-19],呈倒 U 型分布(即沉积速度先增后降),而沉积总量则呈 S 型曲线逐渐递增直至平台期^[15, 20-21]。淀粉样蛋白 PET 显像与尸检 $A\beta$ 病理 Thal 分级具有良好的相关性,能标记 Thal 分级^[22]2 级及以上^[23-24]的脑内 $A\beta$ 异常沉积,且对 Thal 分级 3~5 级的灵敏度为 85.8%,特异度为 95.9%^[24],可活体显示脑内淀粉样蛋白病理的严重程度^[25]。此外,针对 AD 尸检神经炎性斑块病理的 CERAD 分级,淀粉样蛋白 PET 视觉定性判读结果用于区分 CERAD 分级^[26]中“缺失/轻度斑块”与“中度/重度斑块”病理的灵敏度为 88%~98%,特异度为 80%~95%^[27-29]。根据淀粉样蛋白级联假说,脑内 $A\beta$ 异常沉积是一个先于认知下降等临床症状出现的病理过程,在 MCI 阶段可能已经达到沉积顶峰,在 AD 痴呆早期阶段进入平台期^[30]。淀粉样蛋白 PET 显像从达到阳性阈值到平台期需要 15~20 年^[15, 20-21]。

1. AD 临床前阶段:根据最新的诊断标准^[31],AD 临床前阶段可划分为三个阶段:第一阶段是指生物标记物阴性临床无症状,但携带有遗传致病基因的 AD 类型;第二阶段是指存在 AD 生物标记物异常,但无临床症状;第三阶段是在 AD 生物标记物异常的基础上伴有很轻微的认知功能下降、情绪行为改变^[32]或仅表现为 SCD,但客观认知功能测试正常。作为 AD 核心生物标记物的淀粉样蛋白 PET,在 8%~44% 的认知未受损个体中可检测出阳性结果,其阳性率与年龄和 APOE 基因分型结果有关^[7-8]。认知未受损个体随着年龄增长,淀粉样蛋白 PET 阳性率呈线性增加(50 岁约 10%,60 岁约 15%,70 岁约 20%,80 岁约 30%,90 岁约 40%)。携带至少 1 个 APOE ϵ_4 的个体,较同龄未携带者淀粉样蛋白 PET 阳性率增加 2~3 倍^[8]。淀粉样蛋白 PET 阳性的认知未受损人群未来数年发展为 MCI 或痴呆的风险增加 1.5~2.5 倍^[33-34]。淀粉样蛋白 PET 阳性率在 SCD 人群约为 27%^[35],阳性个体较阴性个体未来 3 年发展为 MCI 或痴呆的风险也明显增加^[36],且淀粉样蛋白 PET 高负荷与多个认知域(而非特定认知域)的功能衰退加速有关^[36]。

2. AD 源性轻度认知功能障碍:在 MCI 患者中,淀粉样蛋白 PET 的阳性率为 27%~71%,且阳性率随年龄增长和携带 APOE ϵ_4 而增长^[8]。因此,淀粉样蛋白 PET 对于诊断 AD 源性 MCI 具有重要作用,已被列入阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021^[37]、NIA-AAAD 源性 MCI^[4]和国际工作组第二版(International Working Group-2, IWG-2)前驱期 AD 的研究诊断标准^[38]。与淀粉样蛋白 PET 阴性的 MCI 患者相比,淀粉样蛋白 PET 阳性的 MCI 患者认知功能下降速度更快^[39],未来 3~5 年内由 MCI 转化为痴呆的风险也增加 1.5~2.5 倍^[40-41]。此外,淀粉样蛋白 PET 阳性的 MCI 患者,其认知功能下降的速度与淀粉样蛋白 PET 标准化摄取值比值(standardized uptake value ratio, SUVr)的年增长率及沉积范围明显正相关^[42-43]。然而,MCI 患者受累的认知域和淀粉样蛋白 PET 显示的淀粉样蛋白沉积分布模式没有明显关联^[44]。

3. AD 痴呆阶段:70%~90% 满足 AD 源性痴呆临床诊断标准的患者淀粉样蛋白 PET 呈阳性^[45-46]。淀粉样蛋白 PET 阴性结果有助于排除 AD。

临床诊断为很可能的 AD 痴呆患者淀粉样蛋白 PET 阳性率与年龄相关,非 APOE ϵ_4 基因携带者随年龄增加而显著降低,50 岁淀粉样蛋白 PET 阳性率

为 86%, 90 岁时为 68%; 而 APOE ϵ 4 基因携带者差异更小, 50 岁淀粉样蛋白 PET 阳性率为 97%, 90 岁时为 90%, 这可能由于老年患者中表现为遗忘型痴呆的非 AD 病理(如边缘系统相关的 TDP-43 脑病、血管性认知障碍等)的患病率增加^[46]。

痴呆阶段患者还可结合 tau-PET 检查进行诊断。2023 年 NIA-AA 诊断标准^[31]根据异常生物标志物的存在情况, 将 AD 分为初始、早期、中期、晚期四个生物阶段, 淀粉样蛋白 PET 均为阳性, tau-PET 分别是阴性、内侧颞叶 tau 沉积、中度新皮质 tau 沉积、重度新皮质 tau 沉积。结合临床分期, 典型的痴呆阶段患者 tau-PET 为重度新皮质 tau 沉积。如果 tau-PET 是阴性、内侧颞叶 tau 沉积或中度新皮质 tau 沉积的阶段, 则存在共病的可能性较大。

(二) 淀粉样蛋白 PET 对 AD 的诊断价值

目前, 淀粉样蛋白 PET 已被接受作为 AD 诊断流程的一部分, 并被作为临床和研究用的 AD 诊断标准, 在体检测 AD 患者 A β 沉积的灵敏度和特异度可分别达到 96% 和 100%^[27]。淀粉样蛋白 PET 阳性结果用于确认临床考虑的 AD 具有重要价值, 特别是对于 MCI、不典型临床表现和早发性痴呆患者。国外基于记忆门诊和痴呆专家临床实践的多中心研究提示, 有 25%~39% 的认知障碍患者在进行淀粉样蛋白 PET 检查后诊断发生了变化, 其中阴性结果比阳性结果对诊断的影响更多^[45, 47-48]。淀粉样蛋白 PET 也增加了医师对诊断的信心, 治疗和管理的决策也随之发生改变。淀粉样蛋白 PET 阳性的遗忘型 MCI 患者具有更高的向 AD 痴呆转化的风险, 其在 3 年的随访中与淀粉样蛋白 PET 阴性患者的风险比为 2.51^[40]。在认知正常老年人中, 淀粉样蛋白 PET 阳性也与认知衰退的发展密切相关, 当伴随 tau 蛋白异常沉积时更显著加速其认知衰退, 其中约 44% 的人在 5 年内进展到 MCI 阶段^[49]。

对于不典型 AD 痴呆患者, 仅依据临床表现、结构和功能影像学特征很可能会漏诊和误诊。例如后皮质萎缩(视空间)变异型 AD 痴呆会被怀疑为路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB), 额叶(执行功能和行为)变异型 AD 痴呆与行为变异型额颞叶痴呆极为相似, 少词型(logopenic)变异型 AD 痴呆可能与语义变异型(semantic variant primary progressive aphasia, svPPA)和非流利变异型原发性进行性失语(progressive nonfluent aphasia, PNFA)混淆^[50-51]。而淀粉样蛋白 PET 可以明确患者的认知损伤为 AD 病理所致或至少存在混合 AD 病理的

情况, 为患者及早采取有效地清除脑内淀粉样蛋白治疗、延缓认知功能障碍的发生提供客观依据。

2013 年 NIA-AA 提出淀粉样蛋白 PET 的适当使用标准(appropriate use criteria, AUC)^[52-53], 推荐对以下人群开展淀粉样蛋白 PET 以辅助诊断: (1)存在临床不确定性的 MCI 或原因不明痴呆患者。(2)早发性(通常指起病年龄早于 65 岁)进行性认知衰退的患者。(3)准备接受 AD 疾病修饰治疗(特别是针对 A β 病理)的患者。随着淀粉样蛋白 PET 临床研究和应用的增多, 此标准需进一步更新, 以更好适应临床实践。

(三) 淀粉样蛋白 PET 的鉴别诊断价值

淀粉样蛋白 PET 对衰老所致的年龄相关认知减退、抑郁症等精神心理疾病所致的认知受损及其他类型痴呆与 AD 的鉴别具有重要价值。淀粉样蛋白 PET 阴性结果作为排除 AD 的标准具有较高的准确性, 例如与额颞叶变性和皮质下缺血性血管性痴呆的鉴别^[51]。其中, 额颞叶变性与 AD 同为导致早发性痴呆的最常见原因, 由于临床与解剖的重叠, 两者的误诊率可高达 10%~40%, 淀粉样蛋白 PET 是重要的鉴别工具^[54]。要注意的是, 尽管淀粉样蛋白 PET 可以有效地鉴别大部分非 AD 病理的痴呆类型, 但混合型 AD 及一些其他神经系统疾病也出现明显的淀粉样蛋白沉积, 例如脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)、部分 DLB 和帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)、唐氏综合征, 以及创伤性脑损伤和慢性创伤性脑病, 淀粉样蛋白 PET 也可以呈现阳性结果, 因此, 需结合临床、多模态影像学和其他生物标志物进行综合判断^[55]。

(四) 淀粉样蛋白 PET 在 AD 疗效评估中的价值

AD 的新药研发领域, 患者入组标准会根据 NIA-AA 诊断标准 ATN(A=A β 淀粉样蛋白、T=tau 蛋白、N=神经病理学改变)框架。淀粉样蛋白 PET 和 tau-PET 被用于筛选和诊断早期阶段的 AD 患者, 同时淀粉样蛋白 PET 也常作为疗效监测的一个重要指标^[56-57]。在 A β 单克隆抗体仑卡奈单抗(Lecanemab)、阿杜卡玛单抗(Aducanumab)和多奈单抗(Donanemab)的临床试验中, 均将淀粉样蛋白 PET 用于反映治疗效果的生物学标志物变化。仑卡奈单抗 3 期临床试验中, 患者入组、3、6、12、18 个月随访时均需进行淀粉样蛋白 PET 评估淀粉样斑块清除情况。在多奈单抗 TRAILBLAZER-ALZ 临床试验中, 患者入组、24、52、76 周随访时均需进行



淀粉样蛋白 PET 评估淀粉样斑块清除情况,入组和 76 周时进行 tau-PET 评估神经原纤维缠结水平。淀粉样蛋白 PET 显示治疗后的早期 AD 患者(AD 源性 MCI 和 AD 型痴呆)淀粉样斑块负荷显著降低,为新药的研发提供了客观证据^[19, 57-59]。

推荐意见 1: 关注早期 AD, 提高诊断准确性, 建议有条件的单位可实施淀粉样蛋白 PET 检测, 以早期诊断 AD。(专家共识)

推荐意见 2: 有必要规范 AD 诊疗过程中淀粉样蛋白 PET 的操作和结果判读, 为 AD 诊断的准确性提供保障。(专家共识)

推荐意见 3: 淀粉样蛋白 PET 不仅用于诊断和鉴别诊断, 也是疗效监测的一个重要指标。推荐使用淀粉样蛋白 PET 为 AD 精准诊断、疗效判断、疾病转归提供依据。AD 抗 A β 疾病修饰治疗前和治疗过程中建议行淀粉样蛋白 PET 评估和随访疗效监测。(I 级推荐, B 级证据)

推荐意见 4: AD 临床前阶段和 MCI 阶段的相关临床试验, 推荐通过基于 ATN 框架, 影像学可实施淀粉样蛋白 PET、tau-PET、FDG-PET、脑部 MRI 或 CT 检查, 以提高早期阶段的 AD 患者队列准入的诊断准确性。(I 级推荐, A 级证据)

推荐意见 5: 对于临床怀疑 DLB 或 CAA 的患者, 不推荐采用淀粉样蛋白 PET 与 AD 进行鉴别。(专家共识)

三、淀粉样蛋白 PET 原理与显像剂

PET 显像通过正电子核素标记的显像剂特异性结合病理学和(或)病理生理学生物标志物来实现活体分子显像, 以提供可定量与可视化的生物学信息。淀粉样蛋白 PET 显像剂研究历经 20 余年的发展, 已报道的淀粉样蛋白显像剂通常是基于两种骨架结构, 即硫磺素-T (Thioflavin-T, ThT) 和刚果红 (Congo Red, CR)^[60-64] 开发的。研究者们以这两种传统的淀粉样蛋白染料为先导化合物, 进行了大量的结构修饰, 以期优化显像剂在临床应用中的成像效果。

目前, 靶向淀粉样蛋白的显像剂主要有三类, 分别以苯并噻唑、二苯乙烯和苯乙烯基吡啶为核心, 三者均含有一个高度共轭的芳环结构, 且在分子两端有供电子基团, 此类结构的分子可与淀粉样蛋白高特异性结合(竞争结合常数为 0.74~2.87 nM)^[65]。^[11C] PIB 在 2004 年首次应用于人体显像, 是迄今临床研究中应用最广泛的淀粉样蛋白显像剂^[66]。^[11C] PIB 在脑内能够高度灵敏并特异地与纤维化

的淀粉样蛋白结合, 也选择性地与淀粉样脑血管病中血管壁淀粉样蛋白相结合。由于放射性核素^[11C]的物理半衰期仅 20.3 min, 导致^[11C] PIB 只能在拥有加速器的单位开展显像, 限制了其临床广泛应用。^[18F] 标记的显像剂, 其半衰期为 109.8 min, 便于商业生产及区域内配送。目前在国际上获批临床使用的^[18F] 标记的 PET 显像剂有三种, 即^[18F] Florbetapir (AV-45, Amyvid[®], 2012 年), ^[18F] Flutemetamol (Vizamyl[™], 2013 年) 和氟^[18F] 贝他苯注射液 (AV-1, Neuraceq[®], 2014 年)^[12]。

此外, 为了进一步提高脑内 A β 特异性摄取用于 AD 检测和疗效评价, 多个^[18F] 标记的显像剂目前正在研发阶段, 包括^[18F] Flutafuranol (即^[18F] AZD4694)、^[18F] MK-3328、^[18F] AD-269、^[18F] FIBT^[67-68]。

推荐意见 6: 推荐使用获批临床应用的淀粉样蛋白 PET 显像剂进行 AD 的诊断及鉴别诊断(I 级推荐, A 级证据)

四、淀粉样蛋白 PET 操作流程

(一) 伦理备案

除氟^[18F] 贝他苯注射液之外, 其他 PET 脑 β -淀粉样蛋白显像药物尚未列入国家药典范畴, 因此, 在开展除氟^[18F] 贝他苯注射液之外的 PET 脑 β -淀粉样蛋白 PET 检查之前需在相应的医疗机构进行伦理批准备案, 受试者需签署知情同意告知书。

(二) 患者准备、预防措施与镇静剂

1. 检查无需禁食。如患者使用靶向清除 A β 的抗 AD 治疗药物, 建议遵医嘱停用适当时间后再行检查(具体停药时长参考药代动力学), 其他抗 AD 治疗药物一般无需停药。

2. 采集病史: 同常规认知障碍疾病病史采集。

3. 不能坚持平卧不动者, 给予止痛剂及镇静剂。患者不能单独完成检查时需家属陪同。

(三) 显像剂注射

显像剂注射步骤同常规 PET 显像参考“淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识”^[69]。推荐注射剂量:^[11C] PIB: 370~555 MBq (10~15 mCi)^[15, 70-71]; ^[18F] 标记的显像剂推荐注射剂量为 185~370 MBq (5~10 mCi); 或按照体重注射, 剂量为 3.70~7.40 MBq/kg 体重 (0.1~0.2 mCi/kg)^[29, 72-75]。

(四) PET 图像采集、校正、重建及融合

淀粉样蛋白 PET 显像仪器可采用 PET/CT 或 PET/MR, 有条件者优先选择 PET/MR 设备, 以便提供更多生理学和神经病理学改变信息, 有利于 AD

的鉴别诊断。PET 图像采集步骤同常规脑部 PET 显像,参考《淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识》^[69]。推荐采用 3D 平台期静态扫描,采集时长为 10~20 min, [^{11}C] PIB 采集时长应 >15 min, [^{18}F] 标记药物采集时长应 >10 min。推荐的静态采集方式为: [^{11}C] PIB、[^{18}F] Florbetapir 显像在注射显像剂 50 min 后采集 20 min^[15, 71-72, 74-75],而氟 [^{18}F] 贝他苯注射液、[^{18}F] Flutemetamol 显像在注射显像剂后 90 min 采集 20 min^[29, 71-72, 74]。全程动态采集和双时相采集目前主要应用于科研,还未在临床上推广。全程动态采集时,宜在建立静脉通路后嘱受试者在检查床按检查体位候诊,于床旁注射,并同时脑部信号采集直至扫描结束。双时相采集与全程动态采集类似,但信号采集只需涵盖显像剂灌注期与平台期。

图像校正、重建及融合步骤同常规脑部 PET 显像,参考《淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识》^[69]。

(五) 视觉分析

视觉分析是通过对比脑皮质灰质和相邻白质区域的显像剂摄取程度进行的^[76]。来自我国医院的数据显示 [^{18}F] 氟贝他苯注射液 PET 显像的视觉分析可有效鉴别认知正常受试者和轻/中度 AD 患者。在视觉分析时,阅片者应在 PET 图像中确定解剖学上的白质结构区域(例如小脑白质),然后系统性地对图像进行整体评估。横断位阅片时,应按照自下而上的顺序,从小脑开始依次观察全部皮质脑区,重点关注 4 个 A β 沉积典型区域,颞叶、额叶、后扣带回/楔前叶、顶叶。借助结构 MR,能更精确地定位后扣带回/楔前叶,以帮助淀粉样蛋白 PET 图像的判读。如果一个灰质区域被评估为有“显像剂摄取”,则该区域的所有层面都应展现出一定的显像剂摄取。对于 [^{18}F] Flutemetamol 还应同时观察基底节区。最终每例患者 PET 图像可被评估归类为“淀粉样蛋白 PET 阳性”或“淀粉样蛋白 PET 阴性”。对于 [^{18}F] Flutemetamol 和氟 [^{18}F] 贝他苯注射液 PET 图像,1 个区域阳性即可判定为“淀粉样蛋白 PET 阳性”,对于 [^{18}F] Florbetapir PET 图像,2 个区域阳性或者 1 个区域显著阳性才能定义为

“淀粉样蛋白 PET 阳性”。

淀粉样蛋白 PET 阴性影像特点(图 1):所有 4 个典型脑区灰质的显像剂摄取(即信号强度)均低于白质。典型征象包括“冬树征”(图 1A)、“山脊征”(图 1D)、“钻石征”(图 1E)、“卡通手征”(图 1E)以及“凸透镜征”(图 1F)。

淀粉样蛋白 PET 阳性影像特点(图 2):4 个脑区中至少有一个区域大部分层面的显像剂摄取(即信号强度)等于或高于白质中的显像剂摄取,且显像剂摄取溢出白质边缘延伸至皮质边缘。典型阳性征象包括“夏树征”(图 2A)、“亲吻征”(图 2B、2F)以及“平原征”(图 2D)。

(六) 定量与半定量分析

定量与半定量分析是除视觉判读外重要的淀粉样蛋白 PET 图像解读方法,虽然该方法主要用于研究,但视觉判读的相对主观性和半定量方法的不断标准化使得其逐渐被推荐用于临床实践。来自我国医院的数据显示半定量分析和视觉分析结果具有很好的一致性。

平台期静态显像是大部分医疗科研机构首选的图像采集方式,因此以感兴趣体积(volume of interest, VOI) 平均标准化摄取值(mean of standardized uptake value, SUVmean)除以参考区 SUVmean 所得的 SUV_r是最常用的半定量测算方法。对于有条件进行动态显像的机构,可对平台期动态采集数据进行定量分析,以获得更准确的显像剂结合信息。分析动态采集数据需首先构建药代动力学模型,然后使用非可置换结合潜力

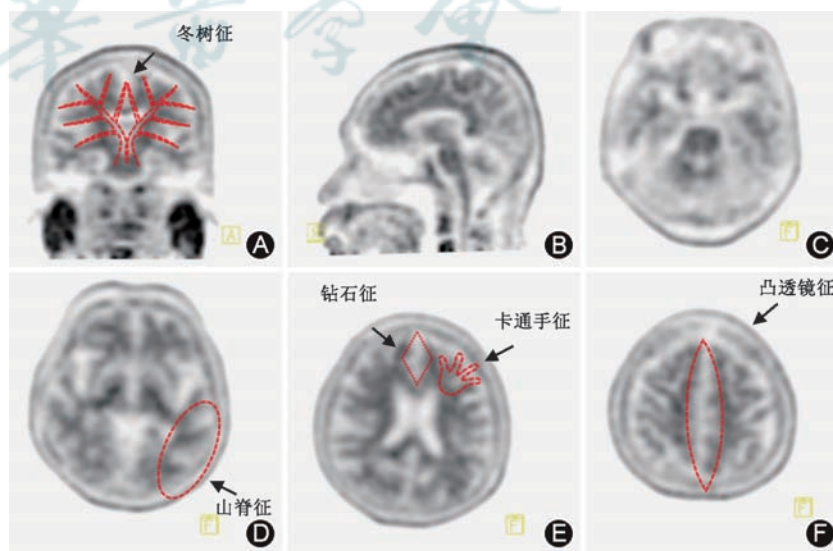


图 1 典型淀粉样蛋白 PET 阴性图像 1A:冠状面示意图;1B:矢状面示意图;1C~1F 为自下(小脑)而上横断面示意图



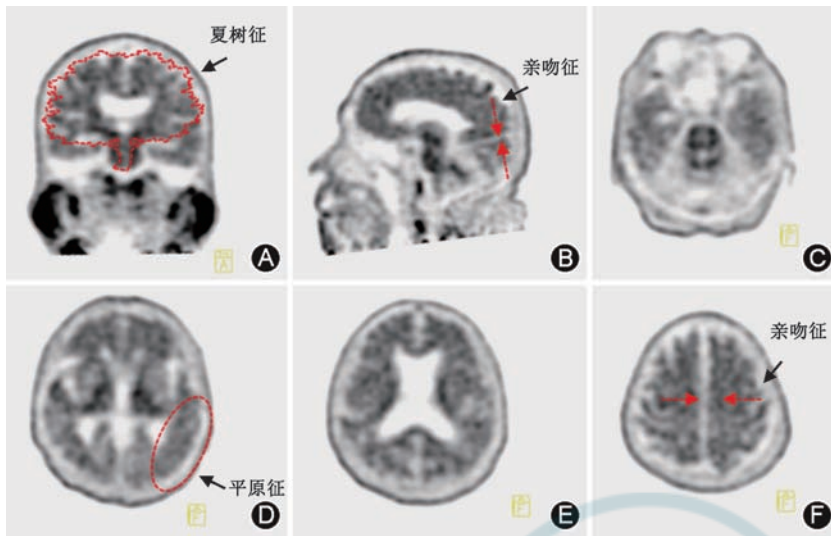


图2 典型淀粉样蛋白PET阳性图像 2A:冠状面示意图;2B:矢状面示意图;2C~2F为自下(小脑)而上横断面示意图

(non-displaceable binding potential, BP_{ND})、分布容积 (distribution volume, DV) 等参数进行定量计算。

虽然 $A\beta$ 沉积常遍布全脑,但在典型的AD中,外侧颞叶和额叶、后扣带皮质/楔前叶、顶叶是最主要的 $A\beta$ 斑块沉积范围。因此,通常建议将包含上述易受累及的“复合VOI”作为定量计算的靶VOI。此外,对于 ^{18}F Flutemetamol PET,“复合VOI”还应包括纹状体。标准空间中的VOI模板,如自动解剖标记图谱^[77]和Desikan-Killiany图谱^[78]等可用于VOI定义。

参考区是指摄取信号不随时间、疾病、人种等发生变化的具有稳定摄取信号的区域。在淀粉样蛋白PET中,小脑灰质、全小脑、脑桥、脑白质、包括小脑和脑白质的复合区域均为常用的参考区^[79-80],可基于标准空间中的VOI模板定义参考区。此外,基于数据驱动的个体化参考区也被提及^[81-82]。

基于临界值进行淀粉样蛋白PET阳性或阴性的解读曾有报道。既往报道的氟 ^{18}F 贝他苯注射液、 ^{18}F Florbetapir、 ^{18}F Flutemetamol的常用SUVr阳性阈值分别为1.43^[83]、1.11^[84]、1.56^[85](Ⅱ级推荐,B级证据)。上述数值均为标准化预处理后的复合VOI SUVr,无法用作单一脑区SUVr的阳性阈值参考。需要注意参考使用既往研究报告的最佳临界值时需严格遵守相应研究中获得临界值的量化方法,并且对于SUVr处于临界值附近的受试者需参考视觉读片进行综合判断。

Centiloid是基于SUVr发展而来的另一淀粉样蛋白PET量化单位,其以明确阴性的年轻对照者淀

粉样蛋白PET量化结果均值为0,明确阳性的典型AD患者淀粉样蛋白PET量化结果均值为100,将全部淀粉样蛋白PET量化数值线性缩放标准化至0~100,从而实现不同显像剂、数据采集、分析方法之间结果的可比性^[80]。

淀粉样蛋白PET半定量分析具体步骤请参照“淀粉样蛋白PET脑显像技术规范专家共识”^[69]。

人工智能指通过普通计算机程序来呈现人类智能的技术,是近年来成像研究领域的热门话题。尽管与常规临床应用相去甚远,但现有的研究结果已初步显示其用于医学图像解读的巨大潜力。在淀粉样蛋白PET方面,人工智能方法对淀粉样蛋白PET阳性/阴性的判读与传统视觉评估具有极好的一致性^[86-88],其对非特异性结合信号的去除可有效提升病理蛋白沉积量化准确性^[89],其通过其他PET图像生成淀粉样蛋白PET图像(或反之)可在不损失信息的前提下减少PET检查次数^[90-91],其在不牺牲图像质量和诊断能力的情况下对于超低注射剂量/超短采集时间的图像的解读可有效减低辐射剂量/提高PET设备诊检流通量^[92-94]。

(七)质控

开展常规临床应用前,各单位需参照《PET/CT脑显像多中心临床研究质量控制》^[74],制定标准作业流程(standard operating procedure, SOP)完成PET显像各环节质控,以保证显像的安全性和有效性。

推荐意见7:推荐按《淀粉样蛋白PET脑显像技术规范专家共识(2021)》行淀粉样蛋白PET图像采集以实现显像流程及结果的可靠性、可重复性及可比性,为AD临床诊疗提供参考。(专家共识)

推荐意见8:有条件开展半定量分析的单位,推荐使用受试者个体淀粉样蛋白PET同期高分辨率3D-T₁WI序列进行配准,并进行淀粉样蛋白PET图像的PVE校正。在无法获得高分辨率MRI时按显像剂特异性标准脑模板进行预处理。(Ⅱ级推荐,B级证据)

五、影像报告书与规范

报告要素同常规脑部PET检查,淀粉样蛋白PET脑显像检查报告模板(表2)。

表 2 检查单位名称+淀粉样蛋白 PET 脑显像检查报告

报告项目	内容
检查信息部分	
基本信息	姓名、性别、年龄、来源(住院或门诊)、病案号(门诊或住院号)、检查科室、申请医师、检查号、检查日期
临床诊断	记忆力下降 X 月/认知障碍待查
检查目的	诊断及鉴别诊断
检查项目	淀粉样蛋白 PET/CT(PET/MR)脑显像
技术信息	设备名称和型号、显像剂名称、注射剂量、注射时间、注射部位
报告正文部分	
简要病史	主要病史、症状特点与体征、重要的相关检查结果、治疗情况、既往脑部相关疾病病史、重要家族史
检查过程	静脉注射显像剂____MBq(mCi),视听封闭状态下平静休息____min,行脑部 PET(3D 采集)及 CT 断层显像[MRI(MRI 序列名称)断层显像]。上述 PET 图像行衰减校正及迭代法重建,PET 及 CT(MRI)图像以多层面、多幅显示,影像清晰
影像所见	PET 显像:各大脑皮质见明显显像剂分布,灰白质对比不清,以双侧顶叶、后扣带回/楔前叶及颞叶外侧皮质更为显著,SUVmax 等定量分析参数;可见“平原征”“亲吻征”以及“夏树征” CT 或 MRI 示:双侧脑结构对称;双侧顶叶及颞叶脑沟、裂增宽、加深,侧脑室对称性扩大,脑中线结构居中;脑灰白质对比正常;脑实质内未见明显异常信号或密度影 其他 MRI 功能序列描述
检查结论	(1)各大脑皮质见明显淀粉样蛋白沉积,以双侧顶叶、后扣带回及颞叶外侧皮质更为显著 (2)脑萎缩,以双侧顶叶及颞叶为著 (3)其他与阿尔茨海默病相关的异常影像表现符合阿尔茨海默病影像学改变,请进一步结合临床 (4)非阿尔茨海默病的异常影像及结论

推荐意见 9:在影像报告中表明大脑皮质存在淀粉样蛋白沉积(阳性)或未发现淀粉样蛋白沉积的证据(阴性),不确定的显像结果应如实报告,并说明可能的原因。(专家共识)

六、淀粉样蛋白 PET 判读结果解释与注意事项

无论淀粉样蛋白 PET 阳性和阴性结果,均应该强调结合临床和神经心理学特征、MRI 和 CT 形态学(或 FDG-PET)征象以及其他的生物学标志物进行诊断和鉴别诊断。

(一)淀粉样蛋白 PET 阳性结果

1. 淀粉样蛋白 PET 阳性还应结合患者的临床症状、神经心理学量表评估的认知损害特征,必要时结合反映神经原纤维缠结和神经退行性改变的其他生物学标志物做出综合判断。有条件时可基于包含 ATN 框架的信息进行诊断,并对 AD 的分期、疾病进展阶段做出描述。

2. 对其他可能出现淀粉样蛋白 PET 阳性的痴呆类型的鉴别:DLB 和 CAA 很可能出现淀粉样蛋白 PET 阳性的分子影像表现。50% DLB 可能表现为淀粉样蛋白 PET 阳性,除临床特征外,突触前多巴胺能(包括多巴胺转运体等)的 SPECT 或 PET 显像、 ^{123}I MIBG 有助于 DLB 与 AD 的鉴别。CAA 亦有不可忽视的淀粉样蛋白 PET 阳性率,如出现 ApoE2 或 E4 检测突变(尤其是纯合突变)、头颅 MR SWI 或 GE-T₂* 回波出现大脑皮质微出血(含铁血黄素沉积)、脑表面铁沉积等表现,以及血浆 SAA(+),并可能合并肺、

肝、肾脏淀粉样病变的 CT 或 MR 的阳性发现、皮肤刚果红染色(+)均支持 CAA 的诊断。

(二) $\text{A}\beta$ 阴性结果

1. 若淀粉样蛋白 PET 阴性,需与其他类型痴呆相鉴别,如额颞叶变性(frontotemporal lobar degeneration, FTL D)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、DLB/PDD 等。

2. 由于疾病晚期 $\text{A}\beta$ 脑内沉积可能因脑组织明显萎缩而出现 $\text{A}\beta$ 假阴性结果,所以 $\text{A}\beta$ 阴性 PET 也需结合临床症状、神经心理学特征是否符合 AD 损害表征及结合脑脊液或血浆 $\text{A}\beta$ 、p-tau181、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)等其他生物学标志物做出是否 AD 的诊断,以避免漏诊 AD。

七、结语

淀粉样蛋白 PET 在国际上的应用经验已近十年,但在我国属于起步阶段,因此在临床应用过程中核医学科需与神经内科等临床医师紧密沟通,使其了解淀粉样蛋白 PET 的特点及临床应用场景,并合理解读淀粉样蛋白 PET 结果。淀粉样蛋白 PET 除在 AD 中具有重要的诊断、鉴别诊断和疗效评估价值之外,在其他疾病如心肌淀粉样病变等疾病诊断中也有重要作用,但需要相应的循证医学证据支持。

本共识仅代表参与编写及讨论专家的观点。共识内容仅用于指导临床医师实践,不具有法律约束性质。共识内容是该领域的阶段性认识,今后会根据新的临床证据及时更新。



本共识制订专家组成员名单

执笔专家组(按姓氏汉语拼音排序):

神经内科组:陈芹(四川医科大学华西医院);陈晓春(福建医科大学附属协和医院);杜怡峰(山东省立医院);贾建军(解放军总医院);潘晓东(福建医科大学附属协和医院, 主要执笔专家);唐毅(首都医科大学宣武医院);辛佳蔚(福建医科大学附属协和医院);郁金泰(复旦大学附属华山医院);张楠(天津医科大学总医院)

核医学组:富丽萍(中日友好医院);葛璟洁(复旦大学附属华山医院);胡硕(中南大学湘雅医院);兰晓莉(华中科技大学同济医学院附属协和医院);鲁佳荧(复旦大学附属华山医院);王瑞民(解放军总医院);王欣璐(广州医科大学附属第一医院);武志芳(山西医科大学第一医院);左涛涛(复旦大学附属华山医院、主要执笔专家)

审核专家组(按姓氏汉语拼音排序):

神经内科组:曹云鹏(中国医科大学附属第一医院);陈国俊(重庆医科大学附属第一医院);高晶(北京协和医院);郭起浩(上海交通大学附属第六人民医院);纪勇(天津环湖医院);刘春风(苏州大学附属第二医院);刘军(广州医科大学附属第二医院);罗本燕(浙江医科大学附属第一医院);彭丹涛(中日友好医院);屈秋民(西安交通大学第一附属医院);沈璐(中南大学湘雅医院);施炯(安徽医科大学附属第一医院);孙莉(吉林大学第一医院);王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院);王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院);王新平(天津环湖医院);王延江(陆军军医大学大坪医院);文国强(海南省人民医院);张杰文(河南省人民医院);张巍(首都医科大学附属北京天坛医院);张巍(空军军医大学唐都医院);章军建(武汉大学中南医院)

核医学组:艾林(首都医科大学附属北京天坛医院);陈跃(西南医科大学附属医院);管一晖(复旦大学附属华山医院);韩星敏(郑州大学第一附属医院);霍力(北京协和医院);李彪(上海交通大学医学院附属瑞金医院);李思进(山西医科大学第一医院);李昕(山东大学齐鲁医院);李亚明(中国医科大学附属第一医院);卢洁(首都医科大学宣武医院);缪蔚冰(福建医科大学附属第一医院);庞华(重庆医科大学附属第一医院);田蓉(四川大学华西医院);汪静(西京医院);谢芳(复旦大学附属华山医院);徐浩(暨南大学附属第一医院);杨爱民(西安交通大学第一附属医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(六):阿尔茨海默病痴呆前阶段[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(19):1457-1460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.001.
- [2] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical 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. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.

- [3] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17):1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [4] Jack CR Jr, 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. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [5] Wisniewski T, Ghiso J, Frangione B. Peptides homologous to the amyloid protein of Alzheimer's disease containing a glutamine for glutamic acid substitution have accelerated amyloid fibril formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 179(3): 1247-1254. DOI: 10.1016/0006-291x(91)91706-i.
- [6] Olsson F, Schmidt S, Althoff V, et al. Characterization of intermediate steps in amyloid beta (A β) production under near-native conditions[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(3):1540-1550. DOI: 10.1074/jbc.M113.498246.
- [7] Theriault J, Pascoal TA, Benedet AL, et al. Frequency of biologically defined Alzheimer disease in relation to age, sex, APOE ϵ 4, and cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2021, 96(7):e975-e985. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011416.
- [8] 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. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.
- [9] Snitz BE, Lopez OL, McDade E, et al. Amyloid- β imaging in older adults presenting to a memory clinic with subjective cognitive decline: a pilot study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48 Suppl 1(0 1): S151-S159. DOI: 10.3233/JAD-150113.
- [10] Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET[J]. *Jpn J Radiol*, 2019, 37(11): 735-749. DOI: 10.1007/s11604-019-00867-7.
- [11] Salvadó G, Grothe MJ, Groot C, et al. Differential associations of APOE- ϵ 2 and APOE- ϵ 4 alleles with PET-measured amyloid- β and tau deposition in older individuals without dementia[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(7): 2212-2224. DOI: 10.1007/s00259-021-05192-8.
- [12] Dickerson BC, McGinnis SM, Xia C, et al. Approach to atypical Alzheimer's disease and case studies of the major subtypes[J]. *CNS Spectr*, 2017, 22(6):439-449. DOI: 10.1017/S109285291600047X.
- [13] Chang Y, Li C, Yang H, et al. (18)F-florbetaben amyloid PET imaging: a Chinese study in cognitive normal controls, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease patients[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 745. DOI: 10.3389/fnins.2020.00745.
- [14] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 207-216. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
- [15] Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in



- sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(4): 357-367. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70044-9.
- [16] Insel PS, Ossenkoppele R, Gessert D, et al. Time to amyloid positivity and preclinical changes in brain metabolism, atrophy, and cognition: evidence for emerging amyloid pathology in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 281. DOI: 10.3389/fnins.2017.00281.
- [17] Whittington A, Sharp DJ, Gunn RN. Spatiotemporal distribution of β -amyloid in Alzheimer disease is the result of heterogeneous regional carrying capacities[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(5): 822-827. DOI: 10.2967/jnumed.117.194720.
- [18] Bilgel M, An Y, Zhou Y, et al. Individual estimates of age at detectable amyloid onset for risk factor assessment[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 373-379. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.08.166.
- [19] Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 9(2): 197-210. DOI: 10.14283/jpad.2022.30.
- [20] Jack CR Jr, Wiste HJ, Lesnick TG, et al. Brain β -amyloid load approaches a plateau[J]. *Neurology*, 2013, 80(10): 890-896. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182840bbe.
- [21] Villain N, Chételat G, Grassiot B, et al. Regional dynamics of amyloid- β deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 7): 2126-2139.
- [22] Thal DR, Rüb U, Orantes M, et al. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD[J]. *Neurology*, 2002, 58(12): 1791-1800. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1791.
- [23] Murray ME, Lowe VJ, Graff-Radford NR, et al. Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 5): 1370-1381. DOI: 10.1093/brain/awv050.
- [24] La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, et al. Multisite study of the relationships between antemortem [(11)C]PiB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(2): 205-216. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.09.001.
- [25] Thal DR, Beach TG, Zanette M, et al. Estimation of amyloid distribution by [(18)F]flutemetamol PET predicts the neuropathological phase of amyloid β -protein deposition[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(4): 557-567. DOI: 10.1007/s00401-018-1897-9.
- [26] Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1991, 41(4): 479-486. DOI: 10.1212/wnl.41.4.479.
- [27] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8): 669-678. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70142-4.
- [28] Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3): 287-294. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.4144.
- [29] Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(8): 964-974. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.02.004.
- [30] Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2010, 133(11): 3336-3348. DOI: 10.1093/brain/awq277.
- [31] Andrews JS, Hansson O, McDade E, et al. NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease[EB/OL]. [2023-09-09]. <https://aaic.alz.org/nia-aa.asp>.
- [32] Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(6): 765-775. DOI: 10.1002/ana.22628.
- [33] Donohue MC, Sperling RA, Petersen R, et al. Association between elevated brain amyloid and subsequent cognitive decline among cognitively normal persons[J]. *JAMA*, 2017, 317(22): 2305-2316. DOI: 10.1001/jama.2017.6669.
- [34] Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline[J]. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2381-2387. DOI: 10.1038/s41591-022-02049-x.
- [35] Jansen WJ, Janssen O, Tijms BM, et al. Prevalence estimates of amyloid abnormality across the Alzheimer disease clinical spectrum[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(3): 228-243. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5216.
- [36] Ebenau JL, Timmers T, Wesselman L, et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: the SCIENCE project[J]. *Neurology*, 2020, 95(1): e46-e58. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009724.
- [37] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(5): 421-440. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211004-00679.
- [38] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [39] Rauhala E, Johansson J, Karrasch M, et al. Change in brain amyloid load and cognition in patients with amnesic mild cognitive impairment: a 3-year follow-up study[J]. *EJNMMI Res*, 2022, 12(1): 55. DOI: 10.1186/s13550-022-00928-5.
- [40] Wolk DA, Sadowsky C, Safirstein B, et al. Use of Flutemetamol F 18-labeled positron emission tomography and other biomarkers to assess risk of clinical progression in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9): 1114-1123. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0894.
- [41] Roberts RO, Aakre JA, Kremers WK, et al. Prevalence and outcomes of amyloid positivity among persons without dementia in a longitudinal, population-based setting[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(8): 970-979. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0629.
- [42] Hatashita S, Wakebe D. Amyloid- β deposition and



- long-term progression in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease defined with amyloid PET imaging [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(3):765-773. DOI: 10.3233/JAD-161074.
- [43] Kim SE, Lee B, Jang H, et al. Cognitive trajectories of patients with focal β -amyloid deposition[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 48. DOI: 10.1186/s13195-021-00787-7.
- [44] Wolk DA, Price JC, Saxton JA, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(5):557-568. DOI: 10.1002/ana.21598.
- [45] Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia [J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1286-1294. DOI: 10.1001/jama.2019.2000.
- [46] Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1939-1949. DOI: 10.1001/jama.2015.4669.
- [47] de Wilde A, van der Flier WM, Pelkmans W, et al. Association of amyloid positron emission tomography with changes in diagnosis and patient treatment in an unselected memory clinic cohort: the ABIDE project[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9): 1062-1070. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1346.
- [48] Matsuda H, Okita K, Motoi Y, et al. Clinical impact of amyloid PET using (18)F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study[J]. *Ann Nucl Med*, 2022, 36(12): 1039-1049. DOI: 10.1007/s12149-022-01792-y.
- [49] Yu JT, Li JQ, Suckling J, et al. Frequency and longitudinal clinical outcomes of Alzheimer's AT(N) biomarker profiles: a longitudinal study[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(9):1208-1217. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.05.006.
- [50] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(6):484-496. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1.
- [51] Graff-Radford J, Yong K, Apostolova LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 222-234. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30440-3.
- [52] 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]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 476-490. DOI: 10.2967/jnumed.113.120618.
- [53] Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(4): e106-e109. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.06.001.
- [54] Laforce R Jr, Soucy JP, Sellami L, et al. Molecular imaging in dementia: past, present, and future[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(11): 1522-1552. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.06.2855.
- [55] Perani D, Iaccarino L, Lammertsma AA, et al. A new perspective for advanced positron emission tomography-based molecular imaging in neurodegenerative proteinopathies[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(8): 1081-1103. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.02.004.
- [56] Bullich S, Mueller A, De Santi S, et al. Evaluation of tau deposition using (18)F-Pi-2620 PET in MCI and early AD subjects-a MissionAD tau sub-study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1):105. DOI: 10.1186/s13195-022-01048-x.
- [57] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.
- [58] Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, et al. Long-term health outcomes of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling[J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(2):863-880. DOI: 10.1007/s40120-022-00350-y.
- [59] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18): 1691-1704. DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.
- [60] Krishnadas N, Villemagne VL, Doré V, et al. Advances in brain amyloid imaging[J]. *Semin Nucl Med*, 2021, 51(3): 241-252. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2020.12.005.
- [61] Zeng F, Goodman MM. Fluorine-18 radiolabeled heterocycles as PET tracers for imaging β -amyloid plaques in Alzheimer's disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(8): 909-919. DOI: 10.2174/1568026611313080004.
- [62] Zhang W, Kung MP, Oya S, et al. 18F-labeled styrylpyridines as PET agents for amyloid plaque imaging [J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(1): 89-97. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2006.10.003.
- [63] 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. DOI: 10.1159/000492151.
- [64] Chun KA. Beta-amyloid imaging in dementia[J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2018, 35(1):1-6. DOI: 10.12701/yujm.2018.35.1.1.
- [65] Kung HF, Choi SR, Qu W, et al. 18F stilbenes and styrylpyridines for PET imaging of A beta plaques in Alzheimer's disease: a miniperspective[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(3):933-941. DOI: 10.1021/jm901039z.
- [66] 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. DOI: 10.1002/ana.20009.
- [67] Rowe CC, Pejoska S, Mulligan RS, et al. Head-to-head comparison of 11C-PiB and 18F-AZD4694 (NAV4694) for β -amyloid imaging in aging and dementia[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(6):880-886. DOI: 10.2967/jnumed.112.114785.
- [68] Uzegbunam BC, Librizzi D, Hooshyar Yousefi B. PET radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape[J]. *Molecules*, 2020, 25(4):977. DOI: 10.3390/molecules25040977.
- [69] 中华医学会核医学分会, 北京认知神经科学学会. 淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(12): 736-742. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200415-00150.
- [70] Kamil RJ, Bilgel M, Wong DF, et al. Vestibular function and



- Beta-amyloid deposition in the baltimore longitudinal study of aging[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 408. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00408.
- [71] Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, et al. Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: recent highlights from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(1):106-152. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.08.005.
- [72] Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for amyloid PET imaging of the brain 1.0[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8): 1316-1322. DOI: 10.2967/jnumed.116.174615.
- [73] Nelissen N, Van Laere K, Thurfjell L, et al. Phase 1 study of the Pittsburgh compound B derivative 18F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(8):1251-1259. DOI: 10.2967/jnumed.109.063305.
- [74] 琚紫昭, 张慧玮, 黄琪, 等. PET/CT 脑显像多中心临床研究质量控制[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(9): 550-555. DOI: 10.3760/cmaj.cn321828-20210312-00063.
- [75] Yang L, Rieves D, Ganley C. Brain amyloid imaging--FDA approval of florbetapir F18 injection[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(10):885-887. DOI: 10.1056/NEJMp1208061.
- [76] 常燕, 杨晖, 姚树林, 等. 视觉定性评估法与半定量分析法在 18F-florbetaben β -淀粉样蛋白显像中的准确性比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(1):23-27. DOI: 10.3760/cmaj.cn321828-20200228-00078.
- [77] Rolls ET, Huang CC, Lin CP, et al. Automated anatomical labelling atlas 3[J]. *Neuroimage*, 2020, 206: 116189. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116189.
- [78] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest [J]. *Neuroimage*, 2006, 31(3): 968-980. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.
- [79] Landau SM, Fero A, Baker SL, et al. Measurement of longitudinal β -amyloid change with 18F-florbetapir PET and standardized uptake value ratios[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(4):567-574. DOI: 10.2967/jnumed.114.148981.
- [80] Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(1): 1-15.e1-e4. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.07.003.
- [81] Chen K, Roontiva A, Thiyyagura P, et al. Improved power for characterizing longitudinal amyloid- β PET changes and evaluating amyloid-modifying treatments with a cerebral white matter reference region[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(4):560-566. DOI: 10.2967/jnumed.114.149732.
- [82] Wang M, Yan Z, Zhang H, et al. Parametric estimation of reference signal intensity in the quantification of amyloid-beta deposition: an (18)F-AV-45 study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(1):249-263. DOI: 10.21037/qims-20-110.
- [83] Bullich S, Seibyl J, Catafau AM, et al. Optimized classification of (18)F-Florbetaben PET scans as positive and negative using an SUVR quantitative approach and comparison to visual assessment[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15:325-332. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.04.025.
- [84] Cwiek-Ludwicka K, Jedrzejczak R. Codex foodstuffs committee FAO/WHO on methods of analysis and sampling[J]. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 1994, 45(3):207-214.
- [85] Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3):319-329. DOI: 10.1002/ana.22068.
- [86] Thurfjell L, Lilja J, Lundqvist R, et al. Automated quantification of 18F-flutemetamol PET activity for categorizing scans as negative or positive for brain amyloid: concordance with visual image reads[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(10): 1623-1628. DOI: 10.2967/jnumed.114.142109.
- [87] Vandenberghe R, Nelissen N, Salmon E, et al. Binary classification of ^{18}F -flutemetamol PET using machine learning: comparison with visual reads and structural MRI[J]. *Neuroimage*, 2013, 64: 517-525. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.015.
- [88] Kim JY, Oh D, Sung K, et al. Visual interpretation of [(18)F] Florbetaben PET supported by deep learning-based estimation of amyloid burden[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(4): 1116-1123. DOI: 10.1007/s00259-020-05044-x.
- [89] Liu H, Nai YH, Saridin F, et al. Improved amyloid burden quantification with nonspecific estimates using deep learning[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(6): 1842-1853. DOI: 10.1007/s00259-020-05131-z.
- [90] Kim S, Lee P, Oh KT, et al. Deep learning-based amyloid PET positivity classification model in the Alzheimer's disease continuum by using 2-[(18)F]FDG PET[J]. *EJNMMI Res*, 2021, 11(1): 56. DOI: 10.1186/s13550-021-00798-3.
- [91] Wang R, Liu H, Toyonaga T, et al. Generation of synthetic PET images of synaptic density and amyloid from (18) F-FDG images using deep learning[J]. *Med Phys*, 2021, 48(9):5115-5129. DOI: 10.1002/mp.15073.
- [92] Chen KT, Toueg TN, Koran M, et al. True ultra-low-dose amyloid PET/MRI enhanced with deep learning for clinical interpretation[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(8): 2416-2425. DOI: 10.1007/s00259-020-05151-9.
- [93] Chen KT, Schürer M, Ouyang J, et al. Generalization of deep learning models for ultra-low-count amyloid PET/MRI using transfer learning[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(13): 2998-3007. DOI: 10.1007/s00259-020-04897-6.
- [94] Chen KT, Gong E, de Carvalho Macruz FB, et al. Ultra-low-dose (18)F-florbetaben amyloid PET imaging using deep learning with multi-contrast MRI inputs[J]. *Radiology*, 2019, 290(3): 649-656. DOI: 10.1148/radiol.2018180940.

