

· 综述 ·

多巴胺转运体^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像 在帕金森病诊断中的研究进展

王璐璐¹, 董露露², 王天俊³

(1. 华北理工大学 研究生院, 河北 唐山 063210; 2. 河北北方学院 研究生院, 河北 张家口 075000;

3. 河北省人民医院 神经内科, 河北 石家庄 050051)

摘 要: 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种进行性神经退行性疾病,其患病率为0.1%~0.2%。方便、可靠的辅助检查项目对 PD 的诊断至关重要。^{99m}Tc-TRODAT-1 可通过单光子发射计算机断层成像术(single photon emission computed tomography, SPECT)进行多巴胺转运蛋白成像,该技术现已被应用于 PD 的临床诊断。本文主要通过^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像的基本原理、在 PD 诊断及鉴别诊断中的应用进行综述,旨在为 PD 的临床诊断提供理论依据。

关键词: 帕金森病;多巴胺膜转运蛋白类;单光子发射计算机断层成像术;^{99m}Tc-TRODAT-1

中图分类号: R742.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2022)05-0463-04

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2022.05.015

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹,是中老年常见的神经退行性疾病,其临床表现分为运动症状及非运动症状^[1-2]。病理表现为黑质及纹状体多巴胺能神经元丢失和路易小体形成。据报道,当黑质多巴胺能神经元变性丢失 50%以上或纹状体多巴胺递质水平降低 70%以上时,PD 患者的临床症状才会表现出来^[3]。^{99m}Tc-TRODAT-1 作为一种单光子发射计算机断层成像术(single photon emission computed tomography, SPECT)的功能显像剂,可通过完整的血脑屏障进入脑组织与纹状体区的多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)高度特异性结合。PD 临床表现较为复杂,因此,可靠的影像学检查对 PD 的诊断及鉴别诊断非常重要。本文通过对^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像在 PD 诊断中的研究进展进行综述,旨在加强对^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像在 PD 中应用价值的认识,并为 PD 的临床诊断提供理论依据。

1 ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像的基本原理

^{99m}Tc-TRODAT-1 是一种相对安全的放射性示踪剂,具有易获取、成本低、成像能量最佳、药代动力学更快、不良反应较小等优点^[4]。Kung 等^[5]于 1997 年研发出^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像技术,该技术可通过评估多巴胺功能为 PD 的诊断提供影像学依据,不仅可以提高 PD 的检出率,并且可以预测疾

病的进展及预后^[6]。PD 神经递质的传导依赖于多巴胺能通路,可通过放射性追踪剂与突触前和突触后多巴胺能神经末梢的各种靶点相结合对 PD 进行评估。而 SPECT 可为 PD 的诊断提供非常好的能量分辨率和空间分辨率^[7]。DAT 是多巴胺能神经元突触前膜上的一种膜蛋白,参与突触间隙多巴胺的再摄取,因此,可影响多巴胺的浓度,能直接反映突触前膜多巴胺能神经元的变化,并且比突触后膜的多巴胺受体变化更早、更直接、更敏感^[8]。^{99m}Tc-TRODAT-1 是一类 DAT 显像剂,可直接反映纹状体多巴胺丢失情况,其在突触前膜摄取多巴胺的能力与疾病的持续时间和严重程度明显相关。^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像是一种对黑质及纹状体多巴胺能神经元变性高灵敏度的影像工具^[9]。^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像通过定性分析和半定量分析勾画感兴趣区(常勾画部位有 6 个,包括左右纹状体、左右尾状核、左右壳核),再用计算机自动计算出各个感兴趣区平均放射性计数,该数值反映纹状体对^{99m}Tc-TRODAT-1 特异性摄取的多少及 DAT 的数量和活性。在小脑区域设定与感兴趣区相同形状和面积的区域,计算出感兴趣区与小脑平均放射性计数的比值,此比值可反映各感兴趣区特异性摄取^{99m}Tc-TRODAT-1 的能力。

此外,由氟 18 标记的氟多巴已成为多巴胺合成、储存和代谢的生物学标志物,氟 18 标记的氟多巴正电子发射断层扫描(18F-fludopa-fluorodopa positron emission tomography, 18F-FDOPA PET)脑显像在 PD 或帕金森综合征(Parkinson's syndrome, PDS)的早期诊断和鉴别诊断等方面均有

基金项目:国家自然科学基金资助项目——血管性痴呆小鼠海马神经元 Calpain I-Cdk5/p25-PDE4-cAMP 通路变化及药物作用(81241037)

通信作者:王天俊, Email: wangtianj2007@126.com

较突出的应用价值^[10]。相关研究表明,PD和PDS在^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT/CT和18F-FDOPA PET/CT中均显示纹状体区的示踪剂活性降低,证明PD和PDS患者多巴胺能均存在功能障碍,但这两种显像方法均无法鉴别PD和PDS^[11]。

2 ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像在PD诊断中的相关研究

2.1 与PD患者脑部病变部位的相关研究 ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像可在临床症状出现之前便检测到由于神经退行性变所引起的多巴胺代谢变化。当纹状体多巴胺能神经元退行性变数量超过70%后,在^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像上便可观察到DAT摄取减少。有研究发现,^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像诊断PD的灵敏度为98.96%,特异度为94.12%^[9]。有关学者发现,PD患者的纹状体和壳核^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值低于健康对照者^[12]。Arena等^[13]对正在接受药物治疗的8例西班牙PD患者进行前瞻性研究发现,健侧纹状体^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值明显低于病灶侧。此研究结果与Sun等^[9]研究一致,此外,Sun等^[9]还发现PD患者18F-FDOPA PET显像与^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像之间存在显著相关性($r=0.73$, $P<0.01$)。与脑部其他部位相比,氟多巴在纹状体吸收程度较高,这与PD的临床表现、病理生理密切相关^[10]。PD患者18F-FDOPA PET脑显像的特征表现为双侧纹状体(以壳核为主)、双侧小脑等部位代谢增高,双侧前额叶和双侧后顶枕叶的代谢轻度降低,而早期PD患者则可呈现单侧壳核代谢增高。

Mittal等^[14]分析早期PD患者病灶侧纹状体^{99m}Tc-TRODAT-1摄取减少可能与病灶侧与对侧纹状体通过向小脑、丘脑皮层环路发出异常信号使患者表现PD运动症状有关。此外,还有学者观察到,PD患者壳核受累严重程度及受累频率均高于尾状核^[15],而早期PD患者健侧壳核的^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值下降更为显著^[16]。故笔者推测PD患者首发改变可能为健侧纹状体对^{99m}Tc-TRODAT-1的摄取改变,尤其是健侧壳核,故壳核在^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像诊断早期PD中更为敏感。

Fornari等^[17]研究发现,尾状核和壳核DAT功能降低可能与PD患者记忆、注意和(或)执行任务能力的降低相关,其中尾状核^{99m}Tc-TRODAT-1的摄取与记忆力密切相关。推测PD认知障碍可能与尾状核多巴胺消耗相关。Fornari等^[17]还发现统一帕金森病评定综合量表(unified Parkinson's disease

rating scale, UPDRS)评分与PD患者尾状核^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值显著相关,但与其他纹状体区域无相关性,证明壳核并不是唯一参与控制运动的纹状体核团。上述研究结果表明,^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像作为一种无创的检测方法,可用于PD的评估筛查,尾状核和壳核示踪剂的特异性摄取比值对疾病诊断至关重要。

2.2 与PD患者病程的相关研究 根据患者临床发病时间的不同可将PD分为:早发性帕金森病(early-onset Parkinson's disease, EOPD)和晚发性帕金森病(late-onset Parkinson's disease, LOPD)。Sasannezhad等^[15]依据发病年龄将15例PD患者分为两组(EOPD组6例,LOPD组9例),通过计算纹状体、尾状核及壳核^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值发现,两组纹状体^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值均降低,但在临床症状和疾病分期方面差异无统计学意义。但有研究证实,EOPD患者的纹状体^{99m}Tc-TRODAT-1摄取量比LOPD患者低34%^[15],推测EOPD患者比LOPD患者多巴胺神经元丢失更多。

^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值与PD患者病程存在显著的负相关^[18],其中对侧壳核特异性摄取比值最强,对侧尾状核次之,与Gupta等^[19]研究结果一致。Pifarre等^[20]研究发现,PD患者壳核N-氟丙基-2b-甲酯基-3b-降托烷的特异性摄取比值与其病程之间存在相关性,而不同霍雅分期的PD患者^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值与病程无相关性,其原因可能是该研究中PD患者平均病程相对较短,需要大量长病程的PD患者进一步评估^{99m}Tc-TRODAT-1特异性摄取比值与PD患者病程的关系。此外,基于^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像的深度学习模型的建立对PD诊断有较高的价值,卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)深度学习模型(一般分为5种,分别是AlexNet、GoogLeNet、VGG19、ResNet、DenseNet201)有助于对PD患者进行分期,进一步提高PD诊断的准确性,其中AlexNet模型精准度最高^[21]。

2.3 与PD患者临床亚型及疾病严重程度的相关研究 根据不同运动症状,PD患者可分为姿势不稳及步态障碍(postural instability and gait disturbance, PIGD)型及震颤为主(tremor predominant, TD)型。Howland等^[22]发现,PIGD型PD患者的临床症状随DAT的丢失而加重,而TD型PD患者UPDRS评分与DAT特异性摄取比值无相关性,PD患者震颤产生的病理和生化基础可能与PIGD型的机制(黑质纹

状体通路障碍)不同,而是可能与丘脑环路有关。

临床上多应用UPDRS评分及霍雅分级评估PD患者的严重程度。霍雅分级简单、易于应用;UPDRS评分包括的项目全面、具体,评分标准较准确。UPDRS评分及霍雅分级越高,PD症状越严重。研究显示,随着UPDRS评分的增加,PD患者纹状体 ^{99m}Tc -TRODAT-1特异性摄取比值逐渐降低,提示疾病严重程度与 ^{99m}Tc -TRODAT-1纹状体特异性摄取比值显著相关^[23-24]。Li等^[25]研究发现,随着霍雅分期级数的增加,病变范围会扩大,晚期PD患者双侧纹状体的特异性摄取比值均下降,预示疾病预后不良。 ^{99m}Tc -TRODAT-1SPECT显像不仅可以辅助诊断PD的临床亚型,还可以用于评估PD的严重程度和疾病进展。

3 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT显像在PD鉴别诊断中的相关研究

^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT显像可通过纹状体的不对称摄取鉴别PD、PDS与原发性震颤(essential tremor, ET)^[26],其检测PD的灵敏度和特异度分别为87%~100%和80%~100%。Fallahi等^[27]对75例患者(包括29例PD患者、6例可能PD患者、22例ET患者和18例PDS患者)进行双侧基底节 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT显像检测,结果发现,ET患者与健康对照组相比双侧基底节区 ^{99m}Tc -TRODAT-1特异性摄取比值升高,而PD和PDS患者与健康对照者相比双侧基底节区 ^{99m}Tc -TRODAT-1特异性摄取比值均无明显差异。因此, ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT显像是鉴别PD或PDS与ET较为可靠的影像学方法之一。特异性结合比(specific binding ratio, SBR)可用来评估脑部纹状体标志物的吸收比率。有研究发现,与健康对照组相比ET患者双侧纹状体SBR显著升高($P < 0.01$),而PD患者与健康对照组SBR差异无统计学意义^[23]。此外,不典型PDS,如多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)和进行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP),黑质纹状体多巴胺能及 γ -氨基丁酸能神经元均退行性变,MSA、PSP患者往往较PD患者更晚期、更严重。经研究证实, ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT在MSA、PSP患者中纹状体平均特异性摄取比值显著下降($P < 0.001$)^[28]。Kochem等^[29]发现PD患者和PSP患者的壳核与尾状核 ^{99m}Tc -TRODAT-1特异性摄取比值差异有统计学意义($P < 0.001$)。有研究发现,与MSA患者相比,PD患者 ^{99m}Tc -TRODAT-1特异性摄取比值减少更为明显^[30]。Tzen等^[31]研究发现,血管性帕金森(vascular

parkinsonism, VP)患者 ^{99m}Tc -TRODAT-1在双侧纹状体区摄取对称,且 ^{99m}Tc -TRODAT-1的摄取能力与患者病情严重程度及其基底节区梗死范围无关,推测VP并不是由黑质多巴胺神经元的受损所致,可据此与PD相鉴别。综上, ^{99m}Tc -TRODAT-1显像对PD早期诊断及鉴别诊断有很好的参考价值。

4 小结

近年来, ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT显像迅速发展,已成为影像学研究热点。 ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT显像可用于日常诊疗工作,有助于PD的早期诊断和鉴别诊断,并且对PD的患病部位、病程、临床亚型、严重程度等方面具有一定的价值。但是,未来仍需结合神经心理学、血清学标志物及遗传标志物等进一步提高PD的诊断准确率,为PD的早期诊断、治疗及改善预后奠定基础。

参考文献:

- [1] Lee JY, Yoon EJ, Kim YK, et al. Nonmotor and dopamine transporter change in REM sleep behavior disorder by olfactory impairment[J]. J Mov Disord, 2019, 12(2): 103-112.
- [2] Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism[J]. Am J Med, 2019, 132(7):802-807.
- [3] Raza C, Anjum R, Shakeel N. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies [J]. Life Sci, 2019, 226(2):77-90.
- [4] Mittal BR, Sood A, Shukla J, et al. ^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT/CT imaging as a complementary biomarker in the diagnosis of parkinsonian syndromes[J]. Nucl Med Commun, 2018, 39(4):312-318.
- [5] Kung MP, Stevenson DA, Plossl K, et al. (^{99m}Tc) Tc-TRODAT-1 SPECT-1: A novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24(4):372-380.
- [6] Sharp ME, Duncan K, Foerde K, et al. Dopamine is associated with prioritization of reward-associated memories in Parkinson's disease[J]. Brain, 2020, 143(8):2519-2531.
- [7] Tripathi M, Kumar A, Bal C. Neuroimaging in parkinsonian disorders[J]. Neurol India, 2018, 66(5):S68-S78.
- [8] Ikeda K, Ebina J, Kawabe K, et al. Dopamine transporter imaging in parkinson disease: Progressive changes and therapeutic modification after anti-parkinsonian medications [J]. Intern Med, 2019, 58(12):1665-1672.
- [9] Sun Y, Liu C, Chen Z, et al. A phase 2, open-label, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of (^{99m}Tc) Tc-TRODAT-1 SPECT to detect Parkinson's disease[J]. Ann Nucl Med, 2020, 34(1):31-37.
- [10] Kuten J, Linevitz A, Lerman H, et al. [^{18}F] FDOPA PET may confirm the clinical diagnosis of Parkinson's disease by imaging the nigro-striatal pathway and the sympathetic cardiac innervation: Proof-of-concept study [J]. J Integr Neurosci,

2020, 19(3):489-494.

[11] Mittal BR, Sood A, Shukla J, et al. 99mTc-TRODAT-1 SPECT/CT imaging as a complementary biomarker in the diagnosis of parkinsonian syndromes[J]. Nucl Med Commun, 2018, 39(4):312-318.

[12] Bor-Seng-Shu E, Pedroso JL, Felicio AC, et al. Substantia nigra echogenicity and imaging of striatal dopamine transporters in Parkinson’s disease: A cross-sectional study [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(5):477-481.

[13] Arena JE, Urrutia L, Falasco G, et al. Correlation between (99m) Tc-TRODAT-1 SPECT and (18) F-FDOPA PET in patients with Parkinson’s disease: A pilot study[J]. Radiol Bras, 2021, 54(4):232-237.

[14] Mittal BR, Sood A, Shukla J, et al. 99mTc-TRODAT-1 SPECT/CT imaging as a complementary biomarker in the diagnosis of parkinsonian syndromes[J]. Nucl Med Commun, 2018, 39(4):312-318.

[15] Sasannezhad P, Juibary AG, Sadri K, et al. (99m) Tc-TRODAT-1 SPECT imaging in early and late onset Parkinson’s disease[J]. Asia Ocean J Nucl Med Biol, 2017, 5(2):114-119.

[16] Huang WS, Lin SZ, Lin JC, et al. Evaluation of early-stage Parkinson’s disease with 99mTc-TRODAT-1 imaging[J]. J Nucl Med, 2001, 42(9):1303-1308.

[17] Fornari L, Da S, Muratt C, et al. Striatal dopamine correlates to memory and attention in Parkinson’s disease[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 11(1):10-19.

[18] Patel A, Simon S, et al. Dopamine transporter imaging with Tc-99m TRODAT-1 SPECT in Parkinson’s disease and its correlation with clinical disease severity[J]. Asia Ocean J Nucl Med Biol, 2019, 7(1):22-28.

[19] Gupta V, Ranjan R, Verma R, et al. Correlation of 99m Tc-TRODAT-1 SPECT imaging findings and clinical staging of parkinson disease[J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(5):347-350.

[20] Pifarre P, Cuberas G, Hernandez J, et al. Cortical and subcortical patterns of I-123 iodobenzamide SPECT in striatal D(2) receptor parkinsonisms[J]. Clin Nucl Med, 2010, 35(4):228-233.

[21] Hsu SY, Yeh LR, Chen TB, et al. Classification of the multiple stages of Parkinson’s disease by a deep convolution neural network based on (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT images [J]. Molecules, 2020, 25(20):253-255.

[22] Howland EJ, Palmer J, Lumley M, et al. Acquired factor VIII inhibitors as a cause of primary post-partum haemorrhage[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 103(1):97-98.

[23] Hossein-Tehrani MR, Ghaedian T, Hooshmandi E, et al. Brain TRODAT-SPECT versus MRI morphometry in distinguishing early mild Parkinson’s disease from other extrapyramidal syndromes[J]. J Neuroimaging, 2020, 30(5):683-689.

[24] Evers L, Krijthe JH, Meinders MJ, et al. Measuring Parkinson’s disease over time: The real-world within-subject reliability of the MDS-UPDRS[J]. Mov Disord, 2019, 34(10):1480-1487.

[25] Li DH, Zhang LY, Hu YY, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra and its correlation with DAT-SPECT in the diagnosis of Parkinson’s disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(8):923-928.

[26] Wang X, Cao Z, Liu G, et al. Clinical characteristics and electrophysiological biomarkers of Parkinson’s disease developed from essential tremor[J]. Front Neurol, 2020, 11:471-474.

[27] Fallahi B, Esmaceli A, Beiki D, et al. Evaluation of (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT in the diagnosis of Parkinson’s disease versus other progressive movement disorders[J]. Ann Nucl Med, 2016, 30(2):153-162.

[28] Kaasinen V, Vahlberg T, Stoessl AJ, et al. Dopamine receptors in Parkinson’s disease: A meta-analysis of imaging studies[J]. Mov Disord, 2021, 36(8):1781-1791.

[29] Kochem A, Orio M, Jarjays O, et al. Unsymmetrical one-electron oxidized ni (II)-bis (salicylidene) complexes: A protonation-induced shift of the oxidation site [J]. Chem Commun (Camb), 2010, 46(36):6765-6767.

[30] Lu CS, Weng YH, Chen MC, et al. 99mTc-TRODAT-1 imaging of multiple system atrophy[J]. J Nucl Med, 2004, 45(1):49-55.

[31] Tzen KY, Lu CS, Yen TC, et al. Differential diagnosis of Parkinson’s disease and vascular parkinsonism by (99m) Tc-TRODAT-1[J]. J Nucl Med, 2001, 42(3):408-413.

收稿日期:2022-03-01 编辑:王晶璇