

分子探针在中枢神经系统疾病诊断中的应用及进展

孙 奔¹ 吴 敏² (通讯作者)

1. 山东第一医科大学第三附属医院核医学科 山东 济南 250031

2. 济南南郊医院妇产科 山东 济南 250004

【摘要】：中枢神经系统 (Central Nervous System, CNS) 作为人体最为重要的组成部分，其功能的紊乱与结构的损伤都会造成较严重的 CNS 疾病。神经退行性变性是一类因神经元结构和功能逐渐丧失导致的疾病，核心特征是脑细胞不可逆损伤或死亡，引发认知、运动或精神功能障碍。常见类型包括阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、额颞叶痴呆 (FTD)、路易体痴呆 (DLB)、亨廷顿病等。神经退行性疾病的特征是特定病理蛋白 (如 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$)、tau 蛋白、 α -突触核蛋白 (α -syn)) 的异常聚集以及神经元丢失和突触功能障碍。早期、精准诊断对疾病干预和疗效评估至关重要。放射性核素分子探针结合正电子发射断层扫描 (PET) 或单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像技术，凭借其高灵敏度、可定量性以及无创可视化活体内分子病理变化的能力，已成为神经退行性疾病诊断和研究的革命性工具。

【关键词】：分子探针；中枢神经系统疾病；神经退行性疾病；正电子发射断层扫描 (PET)； β -淀粉样蛋白 ($A\beta$)；Tau 蛋白多巴胺受体显像；早期诊断；分子影像；阿尔茨海默病

DOI:10.12417/2705-098X.26.05.064

1 疾病机制与病因

神经退行性疾病的发病机制复杂多样，主要涉及以下几个关键方面：

(1) 蛋白质异常聚集：神经元内异常蛋白质 (如 β -淀粉样蛋白、tau 蛋白) 沉积形成斑块或缠结，干扰细胞正常功能并引发炎症反应。这些异常聚集的蛋白质不仅直接损害神经元，还通过激活小胶质细胞和引发神经炎症间接加剧神经损伤。

(2) 线粒体功能障碍：细胞能量代谢异常导致活性氧自由基累积，加速神经元损伤。线粒体作为细胞的能量工厂，其功能紊乱直接影响神经元的存活和功能维持。

(3) 遗传因素：部分疾病 (如亨廷顿病) 由基因突变直接引起，而阿尔茨海默病等则与遗传易感性相关。载脂蛋白 E (APOE) $\epsilon 4$ 等位基因是散发性 AD 最强的遗传风险因素。

(4) 环境与衰老：年龄增长是主要风险因素，长期接触毒素或头部外伤也可能增加患病风险。环境因素与遗传背景的相互作用共同决定了疾病的发病风险和发展进程。

2 症状与临床表现

不同神经退行性疾病累及的脑区不同，症状表现具有明显的异质性：

阿尔茨海默病：作为最常见的神经系统退行性疾病，其特征为进行性认知功能下降和记忆障碍，早期表现为近事遗忘，随病情进展出现定向障碍、执行功能受损，最终导致日常生活能力严重受损。

帕金森病：以静止性震颤、肌肉僵直、运动迟缓为主要运动症状，后期可能合并认知衰退、自主神经功能障碍和精神症状。其病理特征为黑质多巴胺能神经元变性丢失和路易小体形

成。

亨廷顿病：为常染色体显性遗传病，以不自主舞蹈样动作伴随情绪波动和认知下降为特征。症状通常在中年发病，随病程进展逐渐加重。

3 诊断与检查手段

目前神经退行性疾病的诊断主要依赖多种检查手段的综合应用：

(1) 临床评估：通过神经心理学测试 (如 MMSE、MoCA 量表) 评估认知功能，结合详细的病史采集和神经系统检查进行综合判断。

(2) 影像学检查：结构影像学 (MRI、CT) 可观察脑萎缩、梗死等结构性改变；功能影像学 (PET、fMRI) 可检测脑代谢异常或特定蛋白沉积。

(3) 生物标志物检测：脑脊液或血液中特定蛋白 (如 $A\beta 42$ 、p-tau、t-tau) 水平的检测为疾病诊断提供重要的实验室依据。

(4) 基因检测：适用于有明确家族遗传史的患者 (如亨廷顿病、家族性 AD 等)，有助于明确诊断和遗传咨询。

然而，现有诊断方法仍存在明显局限性：症状重叠普遍，“异病同症”现象常见；早期症状隐匿，易被误诊为正常衰老；结构影像只能显示晚期结构性改变；脑脊液检测为有创操作，且不能定位病理区域；基因检测适用范围有限，无法反映病理动态进展。此外，共病理现象在老年痴呆患者中极为常见，60 岁以上痴呆患者中超过 50% 存在多重病理，这进一步增加了诊断的复杂性。

4 核医学分子探针的价值

分子影像技术的出现为神经退行性疾病的诊断带来了革命性变革:

(1) 实现病理可视化: 分子探针使得以往“看不清”的病理变化得以直观显示。A β PET 可在体检测 AD 病理, 比临床症状早 10-15 年; Tau PET 可显示神经纤维缠结分布, 区分 AD 与非 AD Tau 病; DAT-SPECT 通过多巴胺转运体摄取情况鉴别 PD 综合征与特发性震颤。

(2) 提供定量动态监测: 通过标准化摄取值比值 (SUVr) 等定量指标, 可精确量化病理蛋白负荷, 实现疾病进展的客观评估。例如, MK-6240 可追踪 Tau 扩散速度, 预测 AD 进展速率; 抗 A β 药物治疗后 A β PET 负荷降低可作为疗效评价指标。

(3) 支持精准分型与早期干预: 多种分子探针的联合应用可实现疾病的精准分型。如 A β PET 阳性、Tau PET 阳性、DAT-SPECT 阴性支持 AD 诊断; A β PET 阴性或弱阳性、DAT-SPECT 阳性支持路易体痴呆诊断。无症状期 A β PET 阳性者可诊断为临床前 AD, 为早期干预提供机会窗。

5 神经分子探针的应用

(1) 脑 β 淀粉样蛋白显像: A β 斑块在脑内的形成和沉积是 AD 病变最早期的表现之一。当前修订的国际 AD 临床诊断标准已提议将 A β -PET 检查作为 AD 早期诊断的依据之一。三种 ¹⁸F 标记的显像剂 florbetaben、florbetapir、flutemetamol 已在多个国家和地区获批用于临床。

图像分析包括视觉评判和定量分析。典型的 A β 阴性影像表现为大脑灰白质摄取间存在显著对比, 出现“冬树征”、“山脊征”、“卡通手征”等特征; 阳性影像则表现为灰白质摄取对比减弱, 出现“夏树征”、“平原征”、“亲吻征”等特征。定量分析采用 SUVr 值, 上述三种显像剂的常用阳性阈值分别为 1.478、1.10 和 1.56。Centiloid 方法的提出为 AD 中 A β 定量评估提供了统一标准。人工智能技术的应用进一步提升了数据分析的效率和准确性。

(2) Tau 蛋白显像: Tau 蛋白 PET 脑显像技术是反映 AD 患者脑内异常神经纤维缠结分布情况的无创性手段。Tau 蛋白聚积的严重程度与 AD 症状密切相关的独立因素。早期研究表明, AD 患者大脑皮质 Tau 蛋白沉积程度显著升高, 且与神经病理学结果相符。

图像分析需结合 Braak 分期, 典型 AD 患者 Tau 蛋白异常沉积的播散通常遵循内嗅皮质 (BraakI-II期)-边缘叶 (BraakIII-IV期)-新皮质 (BraakV-VI期) 的顺序。基于 SUV 和 SUVr 的半定量分析以小脑皮质作为参考脑区, 可提供 Tau 蛋白沉积的半定量信息。需要注意的是, AD 是最常见但并非唯一存在 Tau 蛋白异常沉积的疾病, 因此 Tau PET 阳性并不能完全排除其他痴呆类型的可能。

(3) 多巴胺受体显像: 多巴胺受体显像剂属于特异性正电子放射性分子显像剂, 在国外应用较为广泛。多巴胺受体分为 D1 样受体 (D1、D5) 和 D2 样受体 (D2、D3、D4)。多巴胺 D2 受体分子显像剂发展迅速, 成为分子核医学的热点。

目前应用较多的多巴胺 D2 受体分子显像剂主要有 ¹¹C-雷氯必利和 ¹⁸F-氟辛普利。¹¹C-雷氯必利与多巴胺 D2 受体亲和力高, 适合研究锥体外束多巴胺 D2/D3 受体在脑内的表达。¹⁸F-氟辛普利与多巴胺 D2 受体特异性结合且亲和力高, 可监测 PD 患者多巴胺 D2 受体的分布和密度, 适用于纹状体及纹状体外区域的 PET/CT 显像, 临床主要用于 PD 疗效监测和预后评估。

(4) 5-HT 受体核素显像: 5-羟色胺 (5-HT) 受体广泛分布于中枢神经系统, 参与精神与情绪、自主神经系统功能、睡眠与觉醒等多种生理过程的调节。5-HT 受体核素显像为抑郁症、精神分裂症、焦虑症等多种神经精神疾病的诊断和治疗提供了重要的活体功能信息。

5-HT_{1A} 受体核素显像剂 ¹¹C-WAY100635 是目前最常用的活体 5-HT_{1A} 受体显像剂。研究发现, 抑郁症患者中缝核区域 5-HT_{1A} 受体密度较正常人显著升高; 精神分裂症患者额叶 5-HT_{2A} 受体摄取下降; 厌食症患者脑部 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受体及 SERT 均有改变。这些发现为理解神经精神疾病的发病机制和开发新的治疗策略提供了重要线索。

(5) 烟碱型乙酰胆碱受体显像: 烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChRs) 在认知功能中起重要作用。血管性认知功能障碍 (VCI) 的发生严重影响患者的健康及生活质量, 其主要包括血管性痴呆 (VaD)、无痴呆的 VCI (VCIND) 和混合性痴呆。

nAChRs 广泛存在于中枢神经系统中, 在认知功能活动中发挥重要作用。研究证实神经型 nAChRs 与 AD、PD、精神分裂症等神经退行性病密切相关。¹⁸F-ASEM 已成功用于人脑 $\alpha 7$ nAChRs 的显像研究, 是目前最有前景的显像剂之一, 为 VCI 的早期诊断和治疗提供了强有力的支持。

6 总结与展望

传统上, 神经退行性疾病的确诊依赖于临床症候学和死后病理。分子探针驱动分子影像技术实现了在活体内对疾病特异性病理蛋白进行可视化、量化检测, 将诊断时点大大提前, 推动了疾病从“临床诊断”向“病理生理诊断”的范式转变。

目前, A β 和 Tau PET 已成为 AD 临床诊断标准的一部分。多巴胺能系统显像、5-HT 受体显像、nAChRs 显像等技术也为各类 CNS 疾病的诊断和治疗评估提供了重要工具。分子探针在神经退行性疾病中的应用主要体现在以下几个方面: 早期诊断与风险预测、精准鉴别诊断、疾病分期与预后判断、疗效评估与新药研发。

然而, 分子探针技术仍面临诸多挑战: 部分重要靶点 (如 α -syn) 的探针开发难度大; 探针制备成本高, 可及性有限;

数据的标准化解读和定量分析需进一步统一。

未来发展方向包括：新型探针开发，针对新靶点开发更高特异性、高信噪比的探针；多靶点同步显像，一次扫描同时评估多种病理变化；诊疗一体化，将诊断性探针与治疗性核素结合，实现精准靶向放疗；人工智能融合，利用 AI 对海量影像

数据进行深度挖掘，提取更微观、更早期的疾病特征。

随着更多高效、特异性的探针问世及其与多模态影像、人工智能的深度融合，分子影像必将在未来神经退行性疾病的精准预防、诊断、治疗和药物开发中扮演更加核心的角色。

参考文献：

- [1] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Dement*, 2018, 14(4):535-562.
- [2] Saidlitz P, Voisin T, Vellas B, et al. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: a literature review[J]. *J Nutr*, 2014, 18(7):723-740.
- [3] Hardy J, Duff K, Hardy KG, et al. Genetic dissection of Alzheimer's disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau[J]. *Nat Neurosci*, 1998, 1(5):355-358.
- [4] 乔晋萍, 等. 多巴胺神经系统分子探针研究[J]. *生命的化学*, 2014; 34(2):154-65.
- [5] 中华医学会核医学分会, 等. 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.
- [6] 葛璟洁, 等. 阿尔茨海默病 tau 蛋白 PET 脑显像技术操作及报告解读要素[J]. *中国临床神经科学*, 2023, 31(6):670-676.
- [7] Hernaus D, Collip D, Lataster J, et al. Psychotic reactivity to daily life stress and the dopamine system: a study combining experience sampling and 18F-fallypride positron emission tomography[J]. *J Abnorm Psychol*, 2015; 124(1):27-37.