

## · 阿尔茨海默病与 PET 显像(一) ·

# <sup>18</sup>F-AV45 PET 显像在轻微认知下降和轻度认知障碍患者中的应用

任树华<sup>1</sup> 黄琪<sup>1</sup> 胡静超<sup>2</sup> 姜东朗<sup>1</sup> 肖见飞<sup>1</sup> 郭起浩<sup>2</sup> 谢芳<sup>1</sup> 华逢春<sup>1</sup> 管一晖<sup>1</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院 PET 中心, 上海 200235; <sup>2</sup>上海交通大学附属第六人民医院老年病科 200233

通信作者:管一晖, Email: guanyihui@hotmail.com

**摘要 ■ 目的** 探讨<sup>18</sup>F-AV45 PET 显像检测的轻微认知下降(SCD)和轻度认知障碍(MCI)患者脑β-淀粉样蛋白(Aβ)沉积与患者认知状态的关系。**方法** 将上海交通大学附属第六人民医院 2018 年 12 月至 2019 年 3 月间诊断为 SCD 或 MCI,且在 2 周内行<sup>18</sup>F-AV45 PET 显像、脑 MRI T<sub>1</sub> 扫描和简易精神状态检查量表(MMSE)检查的 24 例患者纳入研究,前瞻性收集数据,其中男 11 例、女 13 例,年龄( $63.2 \pm 7.6$ )岁;SCD 15 例、MCI 9 例。对<sup>18</sup>F-AV45 PET 图像进行目测分析(阳性、弱阳性、阴性);再基于 MRI 图像对 PET 图像进行预处理后进行半定量分析,选择 8 个感兴趣区(ROI):额叶、外侧顶叶、外侧颞叶、内侧颞叶、枕叶、基底神经节、后扣带回和楔前叶,以小脑灰质为参考区,计算 Aβ 沉积的标准摄取值比值(SUVR),并计算偏相关系数,分析不同脑区 SUVR 与 MMSE 的相关性。**结果** 24 例患者中,PET 显像示 Aβ 沉积阳性 16 例、弱阳性 8 例,各脑区 SUVR 范围为 0.93~1.87,MMSE 评分为(28.2±2.0)分。MMSE 评分与额叶皮质( $r=-0.432$ )、后扣带回( $r=-0.434$ )和楔前叶( $r=-0.418$ )的 SUVR 呈负相关(均  $P<0.05$ ),余脑区的 SUVR 与 MMSE 的相关性均无统计学意义( $r$  值: $-0.412 \sim -0.110$ ,均  $P>0.05$ )。**结论** <sup>18</sup>F-AV45 PET 显像能无创性检测脑 Aβ 沉积,并在一定程度上反映 SCD 和 MCI 患者的临床认知状态。

**关键词 ■** 认知障碍;淀粉样蛋白;正电子发射断层显像术

**基金项目 ■**上海市“脑与类脑智能”市级重大科技专项(2018SHZDZX03)和张江实验室;国家自然科学基金(81801752);上海市青年科技英才扬帆计划(19YF1405300)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166

**Application of <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging in subtle cognitive decline and mild cognitive impairment patients**

Ren Shuhua<sup>1</sup>, Huang Qi<sup>1</sup>, Hu Jingchao<sup>2</sup>, Jiang Donglang<sup>1</sup>, Xiao Jianfei<sup>1</sup>, Guo Qihao<sup>2</sup>, Xie Fang<sup>1</sup>, Hua Fengchun<sup>1</sup>, Guan Yihui<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; <sup>2</sup>Department of Gerontology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Guan Yihui, Email: guanyihui@hotmail.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlations between cerebral β-amyloid (Aβ) deposition assessed by <sup>18</sup>F-florbetapir (AV45) PET imaging and clinical cognitive symptoms in patients with subtle cognitive decline (SCD) and mild cognitive impairment (MCI). **Methods** Data of twenty-four patients (11 males, 13 females, age: ( $63.2 \pm 7.6$ ) years) diagnosed as SCD ( $n=15$ ) or MCI ( $n=9$ ) from December 2018 to March 2019 in Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital were collected prospectively. All patients underwent <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging, brain MRI T<sub>1</sub> scan and Mini-Mental State Examination (MMSE) within two weeks. <sup>18</sup>F-AV45 PET images were analyzed visually (positive, mild positive, negative). After being pretreated according to the MRI, <sup>18</sup>F-AV45 PET images were analyzed semi-quantitatively by calculating the standardized uptake value ratio (SUVR) of Aβ deposition in 8 regions of interest (ROIs; frontal lobe, lateral parietal lobe, lateral temporal lobe, medial temporal lobe, occipital lobe, basal ganglia, posterior cingulate and precuneus), with cerebellar gray matter as the reference. Partial correlation coefficients between regional SUVRs and MMSE score were calculated. **Results** <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging showed that 16 patients with positive results and 8 patients with mild positive results. MMSE score of 24 patients was  $28.2 \pm 2.0$ , and the SUVR was 0.93~1.87. Correlation analysis revealed that Aβ deposition in frontal cortex ( $r=-0.432$ ), posterior cingulate lobe ( $r=-0.434$ ) and precuneus ( $r=-0.418$ ) was negatively correlated with MMSE score (all  $P<0.05$ ); and no significant correlations between SUVR and MMSE in other brain regions were found ( $r$  values: from  $-0.412$  to  $-0.110$ , all  $P>0.05$ ). **Conclusion** <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging can noninvasively detect brain Aβ deposition in patients, and can effectively reflect the clinical

cognitive status of patients with SCD and MCI to a certain extent.

**[Key words]** Cognition disorders; Amyloid; Positron-emission tomography

**Fund program:** Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (2018SHZDZX03) and ZJLab; National Natural Science Foundation of China (81801752); Shanghai Sailing Program (19YF1405300)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的特征性病理表现为  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 斑块的异常沉积和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结<sup>[1]</sup>。2011 年美国国立老化研究所 (National Institute on Aging, NIA) 和阿尔茨海默协会 (Alzheimer's Association, AA) 联合发表的诊断指南以及 2014 年世界工作组 AD 诊断标准修订版将 AD 视为连续病程, 分为无症状临床前期、痴呆前有症状期及痴呆期 3 个阶段<sup>[2]</sup>。轻微认知下降 (subtle cognitive decline, SCD) 是无症状临床前期的第 3 阶段; 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 被认为是 AD 前期, 表现为认知功能轻度损害, 但不影响日常活动。研究两者的神经机制对进一步认识 AD 的发病机制有重要意义<sup>[3-4]</sup>。

A $\beta$  级联假说是研究 AD 发病机制和新药研发的焦点, 其认为 A $\beta$  斑块沉积是 AD 最基本的发病机制。A $\beta$  斑块在 AD 病程中出现早, 其沉积加速了 tau 蛋白的过度磷酸化和神经原纤维缠结形成等病理变化, 最终导致神经变性、突触丢失及痴呆等症状<sup>[1]</sup>。A $\beta$  PET 显像为研究 AD 的病理改变提供了有效的在体检测手段。目前较为成熟的检测 A $\beta$  斑块的显像剂为<sup>11</sup>C-匹兹堡化合物 B (Pittsburgh compound B, PIB) 和<sup>18</sup>F-florbetapir (<sup>18</sup>F-AV45)<sup>[5]</sup>。其中<sup>18</sup>F-AV45 具有良好的淀粉结合亲和力及理想的药代动力学, 半衰期长, 被 AD 神经影像学倡议 (AD Neuroimaging Initiative, ADNI) 选为 AD 的标准斑块显像剂<sup>[6]</sup>。本研究利用<sup>18</sup>F-AV45 PET 显像探讨了 SCD 和 MCI 患者脑内 A $\beta$  斑块的沉积及其与患者临床认知状态间的关系。

## 资料与方法

1. 研究对象。前瞻性纳入 2018 年 12 月至 2019 年 3 月在上海交通大学附属第六人民医院老年科门诊诊断为 SCD 或 MCI 的 24 例患者。其中, 男 11 例、女 13 例, 年龄 ( $63.2 \pm 7.6$ ) 岁; SCD 15 例、MCI 9 例。入组患者 2 周内均行简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 检查、<sup>18</sup>F-AV45 PET 显像和 MRI T<sub>1</sub> 扫描。

纳入标准 [据 2011 年 NIA-AA 指南<sup>[2]</sup>; 除(1)外, (2)或(3)满足 1 项即可]: (1) 年龄 55~85 岁。

(2) 符合 MCI 诊断标准 (满足 1 项即可): ① 至少同 1 个认知域 (记忆、语言、执行功能) 中的 2 个神经心理检查测试损害程度均大于 1 个标准差 (经年龄、性别和受教育年限校正); ② 每个认知域 (记忆、语言、执行功能) 中均有 1 个神经心理检查测试损害程度均大于 1 个标准差 (经年龄、性别、受教育年限校正); ③ 社会功能问卷 (functional activities questionnaire, FAQ) >9, 即独立完成 3 项及以上的日常活动能力受损; ④ 生物学标志物支持 (A $\beta$  斑块沉积的生物学标志物或神经元损伤的生物学标志物)。(3) 符合 SCD 诊断标准: 自我感觉认知下降; 在更有挑战性的认知测试中才可以反映出来, 但还达不到 MCI 标准; 同时有生物学标志物支持 (A $\beta$  斑块沉积的生物学标志物或神经元损伤的生物学标志物)。

排除标准: (1) 合并颅内器质性病变。 (2) 合并其他精神神经病变, 如早期出现下列症状: 步态障碍、癫痫、行为改变; 局灶性神经表现, 包括轻偏瘫、感觉缺失、视野缺损; 抑郁症; 锥体外系症状。 (3) 合并严重内科疾病, 心肺肝肾功能衰竭等。 (4) 合并晚期肿瘤、感染性疾病。 (5) 既往对<sup>18</sup>F-AV45 或其中任一组分过敏者。 (6) PET 及 MRI 检查禁忌者: 如孕妇及哺乳期女性、有金属异物植入者。 (7) 近 30 d 参加其他临床试验。

本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准 (伦理审批号: 2017-406), 所有患者均签署知情同意书。

2. MMSE 评分。MMSE 包括视结构 (1 分)、语言 (8 分)、即刻记忆 (3 分)、延迟记忆 (3 分)、注意力和计算 (5 分)、时间定向力 (5 分)、空间定向力 (5 分) 7 个方面, 共 30 个问题<sup>[7]</sup>。每个问题回答正确记 1 分, 总分 30 分, 临界值为 17 分。分值越高, 表示智力水平越高。由专业的神经心理测评人员进行 MMSE 评分操作, 测评过程中注意保护患者隐私, 一对一测评。评定认知功能缺损时, 需考虑被评测者的教育程度。

3. <sup>18</sup>F-AV45 PET 显像与 MRI T<sub>1</sub> 扫描。<sup>18</sup>F-AV45 由复旦大学附属华山医院 PET 中心按照文献 [8] 制备。患者在安静环境下休息 15 min 后, 按其体质量静脉注射<sup>18</sup>F-AV45 5.55 MBq/kg, 在安静环境下

休息 50 min 后行脑部 PET/CT 显像(德国 Siemens 公司 Biograph 64 PET/CT 仪)。图像采集方式:10 s 低剂量头部 CT 扫描(电压:120 kV, 电流:150 mA), 1 个床位;三维模式下行 20 min 脑部 PET 扫描。PET 图像重建采用滤波反投影法<sup>[9]</sup>, 重建图像矩阵大小为 168×168×148, 体素大小为 2.04 mm×2.04 mm×1.5 mm。将重建后的 PET 图像与 CT 图像进行融合, 有显著头动者予以剔除。

MR 扫描采用德国 Siemens 公司 3.0 T(skyra 3.0 T) 高场强超导性 MR 仪。 $T_1$  结构成像采用磁化准备快速采集梯度回波(magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo, MPRAGE)序列, 扫描参数为:重复时间(repetition time, TR)/回波时间(echo time, TE)/翻转角度(flip angle, FA)=3 500 ms/2.45 ms/7°, 矩阵大小为 256×256×192, 体素大小为 1 mm×1 mm×1 mm。剔除有明显脑实质损伤者。

4. PET 图像的目测分析。由 1 名中级职称和 1 名高级职称 PET 诊断医师分别目测分析重建后的<sup>18</sup>F-AV45 PET 图像。意见不一致时, 由第 3 位高级职称 PET 诊断医师进行判断。根据患者大脑皮质 Aβ 斑块沉积的分布情况, 将诊断结果分为阳性(弥漫性沉积)、弱阳性(轻度弥漫性或不均匀沉积)、阴性(未见沉积)。

5. PET 图像的半定量分析。利用统计参数图

(statistical parametric mapping, SPM)12 软件进行图像预处理:(1)个体 MRI  $T_1$  图像与<sup>18</sup>F-AV45 图像进行六参数刚性融合;(2)利用统一化分割算法将  $T_1$  图像变换到标准空间, 并将变换参数应用于相应的<sup>18</sup>F-AV45 PET 图像上, 实现<sup>18</sup>F-AV45 PET 图像的空间标准化;(3)基于自动解剖定位图谱定义灰质皮质感兴趣区(region of interest, ROI), 仅包含组织概率图中分割为灰质的体素(>50% 概率), 共 8 个(图 1):额叶(前扣带回、内侧扣带回、岛盖部额下回、三角部额下回、眶内额上回、岛叶、嗅球、回直肌、中央沟盖、补充运动区)、外侧顶叶(角回、顶下缘角回、顶上回、缘上回)、外侧颞叶(颞横回、颞下回、颞中回、颞极、颞上回)、内侧颞叶(杏仁核、海马、海马旁回)、枕叶(距状裂周围皮质、楔叶、梭状回、舌回、枕下回、枕中回、枕上回)、基底神经节(尾状核、壳核、苍白球)、后扣带回和楔前叶<sup>[10]</sup>; (4)以小脑灰质区域小脑上部, 小脑下部(Cerebellum\_Crus1, Cerebellum\_Crus2)为参考区, 计算各 ROI 的 Aβ 斑块沉积的标准摄取值比值(stANDARDIZED uptake value ratio, SUVR)。

6. 统计学处理。采用 MATLAB R2018b 软件处理数据。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。为分析临床认知状态与大脑不同区域 Aβ 斑块沉积的关系, 控制年龄变量, 计算多个脑区 SUVR 与 MMSE 的一

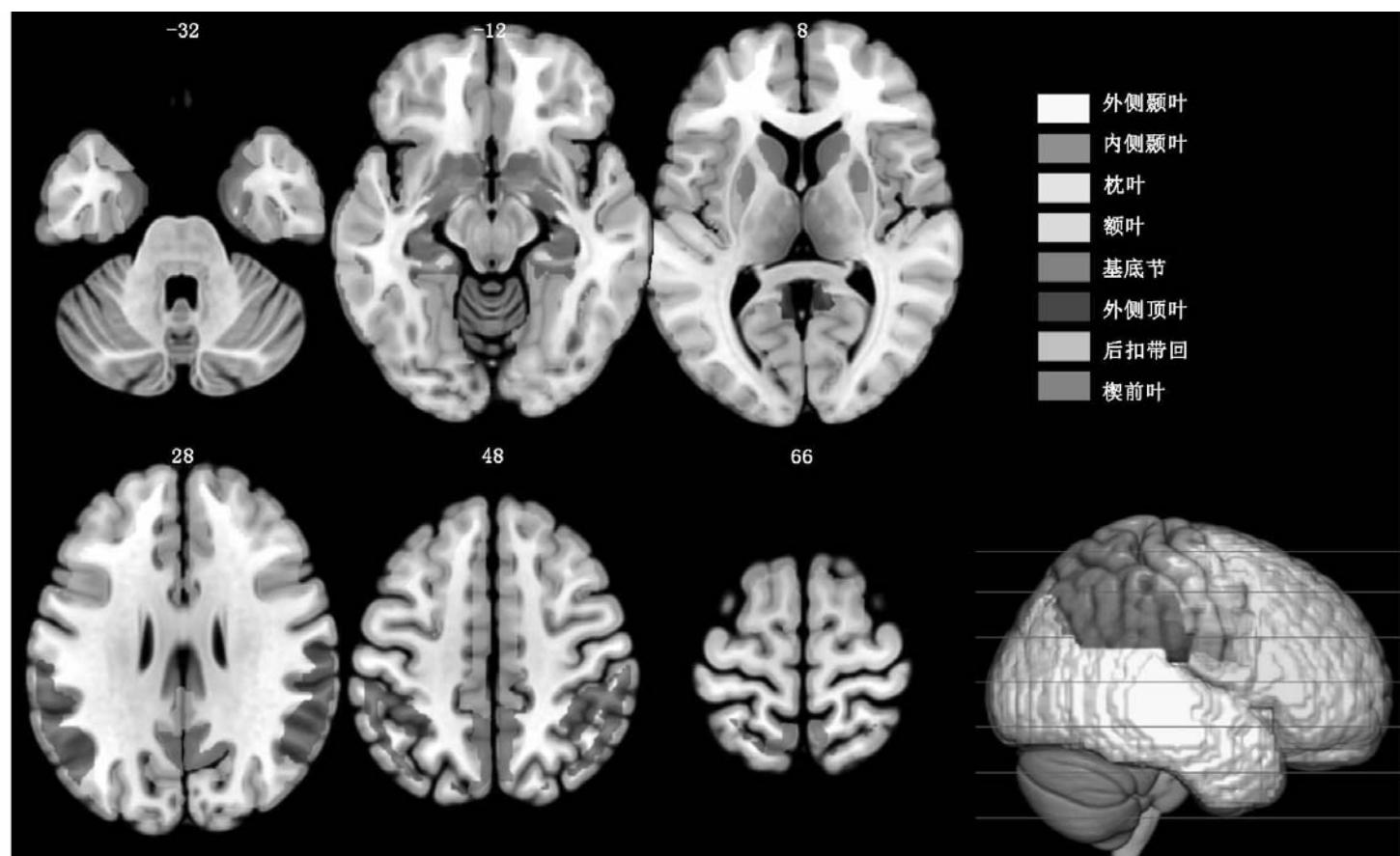


图 1 标准空间中叠加在标准模板上的感兴趣区选择示意图。图中数字代表标准空间里轴向坐标

阶偏相关系数  $r$ 。 $P < 0.05$  为相关性有统计学意义。

## 结 果

24 例患者的 MMSE 评分为  $(28.2 \pm 2.0)$  分。 $^{18}\text{F}$ -AV45 PET 显像示, 16 例患者 A $\beta$  斑块沉积阳性, 8 例弱阳性, 与临床医师诊断结果符合。患者典型  $^{18}\text{F}$ -AV45 PET 显像图见图 2。额叶皮质、外侧顶叶、外侧颞叶、内侧颞叶、枕叶、基底神经节、后扣带回和楔前叶的 A $\beta$  斑块沉积分布不均匀, 脑区 SUVR 分别为  $1.25 \pm 0.16$ 、 $1.25 \pm 0.16$ 、 $1.22 \pm 0.14$ 、 $1.14 \pm 0.10$ 、 $1.23 \pm 0.13$ 、 $1.26 \pm 0.16$ 、 $1.39 \pm 0.21$  和  $1.27 \pm 0.19$ , SUVR 呈波动性, 介于 0.93~1.87。

各脑区 SUVR 与 MMSE 的相关分析显示, 额叶皮质( $r = -0.432$ )、楔前叶( $r = -0.418$ )和后扣带回( $r = -0.434$ )的 A $\beta$  斑块沉积与 MMSE 呈负相关(均  $P < 0.05$ ); 其余 5 个脑区 SUVR 与 MMSE 的相关性均无统计学意义( $r$  值: $-0.412 \sim -0.110$ , 均  $P > 0.05$ )。

## 讨 论

本研究采用 2011 年 NIA-AA AD 临床前期诊断标准中提出的 SCD 和 MCI 的概念, 对 AD 临床前期患者的 A $\beta$  斑块沉积与临床认知状态的关系进行了探讨。

$^{18}\text{F}$ -AV45 PET 显像示, 24 例 SCD 或 MCI 患者的 A $\beta$  斑块沉积均表现为阳性或弱阳性, 符合临床诊断; 相关分析结果显示, 额叶皮质、后扣带回和楔前叶 A $\beta$  斑块沉积(SUVR)与 MMSE 呈负相关( $P < 0.05$ )。既往研究提示, 额叶的重要组成部分是前额叶, 其与情感、记忆等高级脑功能活动密切相关, 另

外额叶还是短时记忆的主要激活区。后扣带回皮质和邻近的楔前叶负责收集并处理来源于自身及周围环境的刺激。楔前叶和扣带皮质是默认网络的重要组成区域, 是静息状态下脑区代谢活动最大的脑区之一; 另外楔前叶后部区域还与有意识的短时记忆回想有关; 还有功能 MRI 研究表明, 左外侧前额叶皮质、扣带回、枕叶在工作记忆的注意转移中起着关键作用<sup>[11-12]</sup>。由此笔者推断, 额叶皮质、后扣带回和楔前叶的 A $\beta$  斑块沉积可能是导致 AD 患者记忆障碍的原因之一。

SCD 和 MCI 是正常认知与 AD 之间的过渡状态, 在确诊 AD 前, 2 种状态可能已存在多年。年龄、携带 APOE4 等位基因、脑萎缩严重程度等临床和遗传因素也可能影响 SCD 或 MCI 的淀粉样蛋白沉积<sup>[13]</sup>。因此, SCD 或 MCI 中淀粉样蛋白沉积的分布可能是多样的, 与健康人或 AD 患者有所重叠<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 大脑 A $\beta$  斑块的分布并不均匀, 即脑区 SUVR 呈波动性, 为 0.93~1.87, 这验证了淀粉样蛋白沉积多样性的观点。MMSE 评分与多个脑区 SUVR 呈负相关, 这可能支持了淀粉样蛋白斑块沉积在 AD 病理生理过程中起关键作用的级联假说。AD 的特点是淀粉样斑块的进行性积累伴认知功能减退。Teipel 等<sup>[15]</sup>的研究显示, AD 患者与健康人的额叶淀粉样蛋白和脑淀粉样蛋白总量与 MMSE 评分呈负相关, 但该研究没有细分脑区, 且研究对象偏重于 AD 阶段; Huang 等<sup>[16]</sup>的研究显示, MMSE 评分与各皮质区域(尤其是额叶、颞叶和楔前叶)的 AV45 SUVR 呈负相关。本研究发现, 后扣带回的 A $\beta$  斑块沉积与 MMSE 评分呈负相关, 而颞叶

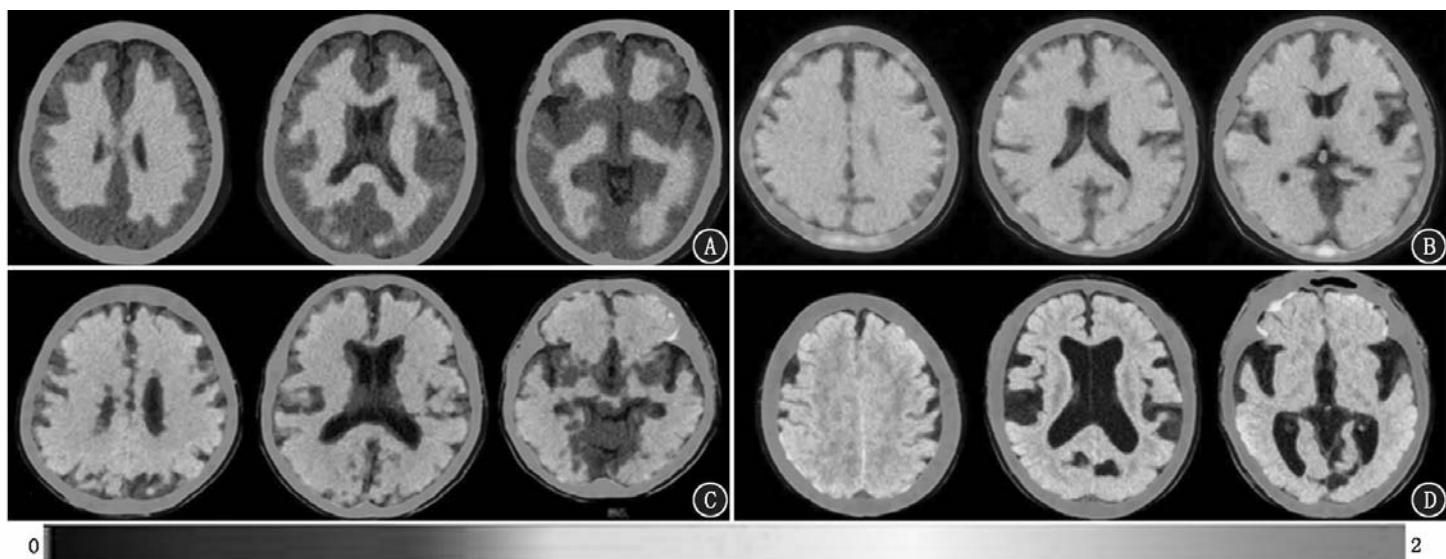


图 2 老年健康对照者(A)、轻微认知下降患者(B)、轻度认知障碍患者(C)和阿尔茨海默病痴呆阶段患者(D) $^{18}\text{F}$ -AV45 PET 显像图。A. 女, 66岁; 显像示大脑皮质未见淀粉样蛋白沉积; B. 女, 60岁; 显像示大脑皮质轻度淀粉样蛋白沉积; C. 女, 64岁; 显像示大脑皮质淀粉样蛋白沉积; D. 男, 73岁; 显像示大脑皮质明显淀粉样蛋白沉积

的 A $\beta$  斑块沉积与 MMSE 的相关性并无统计学意义。Lin 等<sup>[17]</sup> 报道, MCI 患者 MMSE 评分与 AV45 摄取间的相关性更多的是一种二元现象, 对于 MMSE 评分高于 23.14 的早期 MCI 患者, 其 MMSE 评分与 AV45 摄取呈负相关; 而对于 MMSE 评分低于 23.14 的晚期 MCI 患者, 其 MMSE 评分与 AV45 摄取则未见相关性。淀粉样蛋白沉积开始于 MCI 早期的楔前叶和额颞区, 最终在 MCI 晚期达到最大负荷。该研究结果可以部分解释本研究与之前研究结果不同的原因——可能是研究对象的侧重点不同:Huang 等<sup>[16]</sup> 的研究对象为 MCI 和 AD 患者, 而本研究的对象是更早期阶段的 SCD 和 MCI 患者。

综上,<sup>18</sup>F-AV45 PET 显像能无创性检测脑 A $\beta$  沉积, 并在一定程度上有效反映 SCD 和 MCI 患者的临床认知状态。但本研究样本量有限, 未进行 SCD 和 MCI 的组间比较, 随着样本量的增加, 笔者会进一步开展 SCD、MCI 与健康人群之间的横向研究及纵向研究。另外, 淀粉样蛋白沉积是 AD 发病机制的早期改变, 下游通路如突触功能障碍和脑结构改变可能在决定 SCD 或 MCI 向 AD 转化中扮演着更重要的角色<sup>[2]</sup>。为了识别痴呆前甚至临床无症状阶段, 未来联合多模态、多通道神经化学和生物标志物显像将发挥重要作用<sup>[15,18]</sup>。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. Science, 1992, 256(5054): 184-185. DOI: 10.1126/science.1566067.
- [2] 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. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [3] Masters CL, Beyreuther K. Alzheimer's disease[J]. BMJ, 1998, 316(7129): 446-448. DOI: 10.1136/bmj.316.7129.446.
- [4] Svedberg MM, Hall H, Hellström-Lindahl E, et al. [<sup>11</sup>C]PIB-amyloid binding and levels of A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 in postmortem brain tissue from Alzheimer patients[J]. Neurochem Int, 2009, 54(5-6): 347-357. DOI: 10.1016/j.neuint.2008.12.016.
- [5] 何枫, 王云华. 阿尔茨海默病 PET 正电子分子影像探针研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(2): 128-133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.014.
- He F, Wang YH. Research progress of positron-emitting molecular imaging probes for Alzheimer's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(2): 128-133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.014.

- [6] Jagust WJ, Bandy D, Chen K, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative positron emission tomography core[J]. Alzheimers Dement, 2010, 6(3): 221-229. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.03.003.
- [7] Cockrell JR, Folstein MF. Mini-mental state examination (MMSE)[J]. Psychopharmacol Bull, 1988, 24(4): 689-692. DOI: 10.1016/S0004-9514(05)70034-9.
- [8] Yin W, Zhou X, Qiao J, et al. Study the pharmacokinetics of AV-45 in rat plasma and metabolism in liver microsomes by ultra-performance liquid chromatography with mass spectrometry[J]. Biomed Chromatogr, 2012, 26(5): 666-671. DOI: 10.1002/bmc.1714.
- [9] Akamatsu G, Ikari Y, Nishio T, et al. Optimization of image reconstruction conditions with phantoms for brain FDG and amyloid PET imaging[J]. Ann Nucl Med, 2016, 30(1): 18-28. DOI: 10.1007/s12149-015-1024-0.
- [10] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain[J]. Neuroimage, 2002, 15(1): 273-289. DOI: 10.1006/nimg.2001.0978.
- [11] Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies[J]. J Cogn Neurosci, 2000, 12(1): 1-47. DOI: 10.1162/08989290051137585.
- [12] Li ZH, Sun XW, Wang ZX, et al. Behavioral and functional MRI study of attention shift in human verbal working memory[J]. Neuroimage, 2004, 21(1): 181-191. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.043.
- [13] Wang PN, Hong CJ, Lin KN, et al. APOE  $\epsilon$ 4 increases the risk of progression from amnestic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease among ethnic Chinese in Taiwan[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(2): 165-169. DOI: 10.1136/jnnp.2010.209122.
- [14] Fleisher AS, Chen K, Liu X, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2011, 68(11): 1404-1411. DOI: 10.1001/archneurol.2011.150.
- [15] Teipel SJ, Sabri O, Grothe M, et al. Perspectives for multimodal neurochemical and imaging biomarkers in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33 Suppl 1: S329-347. DOI: 10.3233/JAD-2012-129030.
- [16] Huang KL, Lin KJ, Hsiao IT, et al. Regional amyloid deposition in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease evaluated by [<sup>18</sup>F]AV-45 positron emission tomography in Chinese population[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58974. DOI: 10.1371/journal.pone.0058974.
- [17] Lin KJ, Hsiao IT, Hsu JL, et al. Imaging characteristic of dual-phase <sup>18</sup>F-florbetapir (AV-45/Amyvid) PET for the concomitant detection of perfusion deficits and beta-amyloid deposition in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(7): 1304-1314. DOI: 10.1007/s00259-016-3359-8.
- [18] Nasrallah IM, Wolk DA. Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias[J]. J Nucl Med, 2014, 55(12): 2003-2011. DOI: 10.2967/jnumed.114.141416.

(收稿日期:2019-08-12)